UDC 547.826.1—574.3: 541.122

211. 藤原 洋： イソニコチン酸ヒドラジド誘導体の理化学的研究 (第 6 報)

1-Benzylidene-2-isonicotinoylhydrazine 誘導体の水溶液中の化学平衡と置換基の関係

Hiroshi Fujiwara: Physicochemical Studies on Isonicotinoylhydrazine Derivatives. VI.

Relationship between Equilibrium of 1-Benzylidene-2-isonicotinoylhydrazine Derivatives in Aqueous Solutions and its Substituents.

(Research Laboratories, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.)

Effect of substituent on the equilibrium of benzylidene-INAH derivatives in aqueous solution was examined and it was clarified that the logarithm of equilibrium constant (K_0) of free bases and substituent constant were in linear relationship. The value K_s , which represents basicity of the azomethine group, has no connection with a substituent but is related to the change of mesomerism due to addition of a proton to the pyridine portion. Calculation of kinetic values showed that satisfaction of the Hammett law was due to the constancy of entropy difference.

(Received February 28, 1958)

第 4 報で著者は水溶液中における furfurylidene-INAH と加水分解生成物の間の平衡の機構を検討し, INAH および furfurylidene-INAH が 2 酸塩基であるにもかかわらず, 液の pH と平衡恒数の関係が Conant 式を満足することを明らかにした. また前報で *p*-dimethylaminobenzylidene-INAH のような hydrazone の平衡はカルボニル化合物の塩基性のために Conant 式と異なつた機構によることを明らかにした. isonicotinoylhydrazone (以下 INAH-hydrazone と略) の生体内における INAH の遊離とその水溶液中の加水分解の平衡との相関々係を考察するに際し, その構造と平衡恒数の関係を解明することは, これら薬剤の応用の面から考えてきわめて重要な問題であるが, 本報では benzylidene-INAH 誘導体の平衡恒数とその置換基との関係を検討した結果について述べる.

Benzylidene-INAH 誘導体の水溶液中の加水分解の平衡恒数と pH との関係 各種の置換基を持つた benzylidene-INAH 誘導体 (*p*-Cl, *p*-H, *p*-CH₃O, *o*-OH*) の加水分解の平衡恒数を各種 pH の緩衝溶液について測定したが, 処定時間反応後 INAH の測定値はいずれも一定となり平衡の成立を確認した. 平衡恒数の測定は第 4 報の方法によつた. benzaldehyde およびその誘導体は水溶液中で Cannizzaro 反応を行い, INAH の定量のみで正確な平衡恒数の測定ができない可能性がある. Cannizzaro 反応についての Weissberger¹⁾ の報告からこの反応には水酸イオンが重大な役割をすることが推定されるので, 著者の測定 pH 範囲では Cannizzaro 反応が起り難いと思われる. 著者は hydrazone に対応する各 benzaldehyde 誘導体の pH 1.50 および 5.00 における緩衝液中の安定度を検討し, いずれも測定範囲でこの反応が hydrazone の平衡恒数の測定に障害しないことを確認した. 平衡に至る時間は化合物および緩衝液の pH によつて一定でなく, 各化合物については pH が大きくなるほど速度は遅くなる. また化合物を比較すると pH 3.7 まではいずれも 1 時間以内に平衡に達するが, それ以上では置換基によつて著るしい差が現われる. 定性的には pH 5.00 で *p*-Cl < *p*-H < *p*-CH₃O < *o*-OH であつた.

緩衝液の pH と平衡恒数の関係はいずれも furfurylidene-INAH と同様に pH の増大とともに減少し, pH 4 以上ではば一定となるので Conant 式 (I) を満足するものと思われ, 以下の計算を行つたところ推定通りであつた.

$$K = K_0 \{1 + [H^+]/K_A\} / \{1 + [H^+]/K_s\} \quad (I)$$

すなわち (I) 式で K_0 を各 benzylidene-INAH 誘導体の pH 4.00 以上の平衡恒数を, また K_A はさきの furfurylidene-INAH の水溶液中の平衡から最小自乗法で算出した 0.42×10^{-2} を用い得るから最小自乗法で K_s を算出すると (II) 式のようなになる.

$$K_s = \sum K^2 \cdot [H^+]^2 / \{K_0 \sum K \cdot [H^+] + \{K_0/K_A\} \cdot \sum K \cdot [H^+]^2 - \sum K^2 [H^+]\} \quad (II)$$

1) A. Weissberger, R. Haese: J. Chem. Soc. 1934, 535.

各 hydrazone の K_S を II 式で算出し、前報と同様に各 pH の K を算出、測定値と比較した (Table I).

Table I. Comparison between Observed and Calculated K -Value in Hydrolysis of various INAH-hydrazone at Different pH of Buffer at 30°.

Benzylidene-INAH			<i>p</i> -Methoxybenzylidene-INAH		
pH	$K (\times 10^{-4})$		pH	$K (\times 10^{-4})$	
	Obsvd.	Calcd.		Obsvd.	Calcd.
1.79	2.88	2.87	1.79	6.23	6.19
2.05	2.29	2.35	2.05	5.02	5.04
2.60	1.63	1.57	2.60	3.70	3.91
3.70	1.17	1.14	3.70	2.86	2.89
4.40	1.10		4.40	2.83	
5.00	1.10		5.00	2.82	
$K_S = 1.53 \times 10^{-2}$			$K_S = 2.48 \times 10^{-2}$		
Salicylidene-INAH			<i>p</i> -Chlorobenzylidene-INAH		
pH	$K (\times 10^{-4})$		pH	$K (\times 10^{-4})$	
	Obsvd.	Calcd.		Obsvd.	Calcd.
1.79	4.94	4.92	1.57	3.06	3.05
2.05	3.46	3.57	2.03	2.06	2.11
2.60	2.25	2.04	2.60	1.58	1.32
3.70	1.52	1.40	3.72	0.97	1.15
4.40	1.34		4.35	0.93	
5.00	1.34		5.00	0.93	
$K_S = 4.09 \times 10^{-2}$			$K_S = 2.15 \times 10^{-2}$		

Table I から benzylidene-INAH 誘導体における K と pH の関係は Conant 式を満足することがわかる。

置換基の平衡恒数におよぼす効果 前報までに著者は INAH-hydrazone の水溶液における加水分解の平衡恒数が液の pH によつて相違し、pH による平衡恒数の変化が INAH-hydrazone および INAH のイオン解離恒数の相関々係によることを明らかにしたが、このことから分解生成物であるカルボニル化合物の構造と平衡恒数の関係を論ずるとき、任意の pH における平衡恒数の比較は無意味である。しかし (I) 式による K_0 平衡系で原系および生成系の遊離の塩基の間の平衡恒数であるから、INAH-hydrazone の平衡は K_0 で検討し、INAH-hydrazone のイオン解離恒数を別に論ずることによつて平衡とカルボニルの構造の関係を究明し得る。

平衡恒数と置換基との関係については Hammett²⁾ の経験則があり、Jaffé³⁾ によつて再検討された。著者は Jaffé の再検討した置換基恒数と $\log K_0$ をプロットし、その関係を検討した (Fig. 1)。すなわちオルト化合物は

Fig. 1. Relationship between Equilibrium Constant of Various Benzylidene-INAH Derivatives in Buffer and Substituent Constant

位置障害などのために Hammett 則によらないので、salicylidene-INAH をのぞいて *p*-Cl, *p*-H, *p*-CH₃O および第 5 報で算出した *p*-NH₂, *p*-N(CH₃)₂ の benzylidene-INAH 誘導体の K_0 の対数とそれに対応する置換基恒数 (σ) との関係を求めた。Fig. 1 から明らかに $\log K_0$ と σ は直線関係にあり、Hammett の関係式 (III) を満足する。

$$\log (K_I/K_{II}) = \sigma \rho \quad (III)$$

2) T. N. Farinacci, L. P. Hammett: J. Am. Chem. Soc. **59**, 2542 (1937).

3) H. H. Jaffé: Chem. Rev. **53**, 191 (1953).

(III) 式において K_I は置換基を持った benzylidene-INAH の K_0 , K_{II} は benzylidene-INAH の K_0 である。また σ は置換基特有の恒数で置換基恒数といわれるもの、 ρ は反応恒数でこの平衡系特有の恒数である。

(III) 式から最小自乗法で ρ を算出すると $\rho = -1.67$ となる。 ρ が負になるのは反応部位の電子密度を増大させる置換基によつて平衡恒数が大きくなるためである。これは hydrazone に比較して benzaldehyde 誘導体の方が electron releasing な置換基の効果によつて水溶液中で安定化し易いからだと考えられる。しかも次項で述べる置換基による平衡恒数の差が熱含量 (enthalpy) に依存していることは benzaldehyde 誘導体の方が hydrazone より置換基によつて共鳴エネルギーがより増加すると考え得る。

以上のように K_0 が Hammett 式を満足することは当然置換基恒数既知の benzylidene-INAH 誘導体の水溶液中における加水分解の平衡恒数を (III) 式によつて計算することができる。

置換基の K_S におよぼす効果 K_S は INAH-hydrazone の azomethine 基におけるイオン解離恒数であるが、それはその部位の電子密度の大小による、したがつて置換基恒数との間に (III) 式の関係が成立すべきである。しかし第5報および Table I から置換基に対応する K_S は $o\text{-OH} > p\text{-CH}_3\text{O} > p\text{-Cl} > p\text{-H} > p\text{-NH}_2 > p\text{-N}(\text{CH}_3)_2$ の順と

Table II. Ion Dissociation Constant (K_S) of Nitrogen of Azomethine in Benzylidene-INAH Derivatives

Substituent*	$K_S (\times 10^{-2})$
$o\text{-OH}$	4.09
$p\text{-CH}_3\text{O}$	2.48
$p\text{-Cl}$	2.15
$p\text{-H}$	1.53
$p\text{-NH}_2$	0.0638
$p\text{-N}(\text{CH}_3)_2$	0.0466

なり、置換基恒数とはほとんど関係がないように思われるが、これは proton 付加による共鳴効果が置換基による効果以上に働くからだと考えられる。すなわち $p\text{-NH}_2$, $p\text{-N}(\text{CH}_3)_2$ をのぞいては、いずれもまず benzylidene-INAH 誘導体の pyridine 部に proton が付加するから、著者の測定した K_S は IV の化合物の azomethine 部のイオン解離恒数である。

また第1~2報で明らかにしたように INAH-hydrazone は pyridine 部の proton 付加によつてそのアミド部の共鳴構造の寄与が大きく変化するが、その変化が各化合物によつて一定であるならば K_S は (IV) における置換基のみの効果を受ける。この場合一定でないので pyridine 部の proton 付加によるアミドの共鳴効果の変化の少ないほど構造全体に共鳴が成立し置換基の効果は azomethine に直接影響するよりも proton 付加によつて electron attracting な効果の増大した pyridine 核に効果をおよぼすこととなり、このような結果が得られたのであろう。この推定を積極的に立証する実験的な方法が得られなかったので、著者は benzoylhydrazone について K_S を測定し、INAH-hydrazone と比較することによつて INAH-hydrazone の pyridine 部への proton 付加の効果を明らかにした。すなわち $p\text{-methoxybenzylidene-INAH}$ の K_S は benzylidene-INAH よりも大きい。置換基効果から考えると $p\text{-CH}_3\text{O}$ の electron releasing な効果によつて小さくならねばならない。著者の推定が正しいならば pyridine 部のない 1-benzoyl-2-benzylidenehydrazine の誘導体では $p\text{-CH}_3\text{O}$ の方が小さいはずである。著者は 1-benzoyl-2-benzylidenehydrazine および 1-benzoyl-2- $p\text{-methoxybenzylidenehydrazine}$ の各種 pH の緩衝液中における加水分解の平衡恒数を測定し、前述した方法で Conant 式から K_S (II) を算出した。 K_A は第4報で 1-benzoyl-2-furfurylidenehydrazine の平衡から最小自乗法によつて算出した 0.13×10^{-2} を用いた。算出した K_S から測定 pH の各平衡恒数を算出、実験値と比較することによつてそれらが Conant 式を満足することを確かめた。

この結果を Table III に示す。

推定した通り benzoylhydrazone では置換基効果によつて 1-benzoyl-2- $p\text{-methoxybenzylidenehydrazine}$ の

Table III. Comparison between Observed and Calculated K-Value in Hydrolysis of 1-Benzoyl-2-*p*-methoxybenzylidenehydrazine at different pH of Buffers at 30°

1-Benzoyl-2-benzylidenehydrazine			1-Benzoyl-2- <i>p</i> -methoxybenzylidenehydrazine		
pH	K ($\times 10^{-4}$)		pH	K ($\times 10^{-4}$)	
	Obsvd.	Calcd.		Obsvd.	Calcd.
1.57	13.02	12.34	1.57	23.72	23.62
1.98	5.81	6.09	2.02	10.97	11.98
2.48	2.36	2.44	2.48	6.02	5.71
3.18	0.98	1.10	3.18	2.71	2.63
3.82	0.78	0.79	3.82	1.98	2.01
4.40	0.71		4.28	1.71	1.77
5.00	0.71		5.00	1.69	
$K_S = 10.73 \times 10^{-2}$			$K_S = 4.43 \times 10^{-2}$		

方が 1-benzoyl-2-benzylidenehydrazine にくらべて塩基性がつよく, K_S は小さかった。

p -NH₂ および p -N(CH₃)₂ の benzylidene-INAH 誘導体は他の benzylidene-INAH 誘導体と異なり, azomethine 基に proton が付加して塩を形成するにかかわらず p -NH₂ の方が K_0 , K_S とともに大で, 両者の K_S の比較は置換基恒数から説明することができない. すなわち置換基恒数から, より electron releasing な p -NH₂ の方が K_S は小さくなるべきである. この理由として p -dimethylaminobenzylidene-INAH の塩酸塩が赤外, 紫外吸収スペクトルで明らかにしたように p -N(CH₃)₂ と azomethine 基のイオンの間に強く共鳴しているためであると考え得る.

熱力学的解析 前項で著者は benzylidene-INAH 誘導体の K_0 と置換基恒数の間に Hammett 則が成立することを明らかにした. しかしすべての反応が Hammett 則に適応するとは限らず, Hammett はその条件としてエントロピー差 (ΔS) の一定であることをあげている. Jaffé は種々の反応について詳細に検討し, ρ が正の場合には反応によつて σ 値は 2 種存在する可能性があり, ρ が負の場合 σ 値は多様性のあることを論じた. また鶴田⁴⁾ は ΔS が熱含量 (ΔH) と比例的に変化する場合にも Hammett 則の成立することを明らかにした. このように Hammett 則の成立の要因は多様で, その機構を究明することは反応の性格を一層明確にする. 著者はこのような目的で benzylidene-INAH 誘導体とその水溶液中における加水分解生成物との間の平衡の熱力学的諸量を測定した.

著者は benzylidene-INAH 誘導体の 30°~50° における K_0 を測定し, 測定値から ΔH , ΔS および遊離エネルギー差 (ΔG) を V~VII 式から算出した.

$$\log K_2 - \log K_1 = \Delta H / 4.574 (1/T_1 - 1/T_2) \quad (V)$$

$$\Delta G = -RT \ln k \quad (VI)$$

$$\Delta S = (\Delta H - \Delta G) / T \quad (VII)$$

式中 T は絶対温度, R は気体恒数である.

著者はまず benzylidene-INAH について 30°, 40° および 50° における K_0 を算出し, V 式から各温度差に対する ΔH を算出したところ, ほぼ同一の値を得たので, p -CH₃O, p -NH₂, o -CH₃O および o -OH の benzylidene-INAH 誘導体については 30°, 40° における K_0 を測定し ΔH を算出した.

また 30° における K_0 から ΔG , ΔH および ΔG から ΔS を算出した (Table IV).

Table IV からオルト誘導体をのぞく benzylidene-INAH 誘導体の ΔS はほぼ一定となり, 置換基による平衡恒数の差は近似的にポテンシャルエネルギーに基因することを明らかにし得た. ΔS が正であることは INAH-hydrazone が加水分解物の INAH およびカルボニル化合物より水溶液中でエントロピー的に安定であることを示しているが, それは hydrazone 形成によつて分子が大きくなり運動の自由度が減少したためであると考え得る. しかしその不安定さにもかかわらず ΔH が大きいために平衡は hydrazone 形成の方向へ傾いている. これは第 1~2 報で示したように hydrazone 形成によつて分子全体の共軛が成立し, 共鳴エネルギーが増大したからだと考えられる.

オルト化合物すなわち著者の測定した o -methoxybenzylidene-INAH および salicylidene-INAH について ΔS

4) 鶴田: 化学 8, 209 (1954).

Table IV. Estimation of Thermodynamic Properties for Equilibrium of Various Benzylidene-INAH Derivatives in pH 5.00 Buffer Solution

Substituent*	Temp. (°C)	K ($\times 10^{-4}$)	ΔH	ΔG	ΔS
<i>p</i> -NH ₂	30	19.00			
	40	38.30	11,827 cal/mol	7,493 cal/mol	14 EU.**
<i>p</i> -H	30	1.10			
	40	2.38			
	50	4.83	14,382	10,899	12
<i>p</i> -CH ₃ O	30	2.83			
	40	5.77	13,406	9,770	12
<i>o</i> -CH ₃ O	30	1.14			
	40	2.00	10,509	10,857	-0.9
<i>o</i> -OH	30	1.34			
	40	2.28	10,013	10,628	-2

* R in Table II

** Entropy unit

は逆に負でほとんど零に近い。前者は生成系の *o*-methoxybenzaldehyde の CH₃O 基とカルボニル基が位置障害により運動の自由度が減少したため、後者では salicylaldehyde および hydrazone がともに分子内で水素結合しているので原系および生成系の運動の自由度に差が現れないためだと考え得る。このことからオルト化合物は Hammett 則に適合しない。

本研究において終始御鞭撻を賜わった所長桑田 智博士、部長渡辺 厚博士に謹謝する。また御助言を賜わった山岸正治博士、神沢得之助博士に深謝する。アゾトメトリーの測定で御助力下さった横尾 亮氏、実験に協力された岡本千鶴子嬢に感謝する。

実 験 の 部

試 料 benzaldehyde, salicylaldehyde, *p*-aminobenzaldehyde, INAH, benzoylhydrazine: 前報までに記載のものをを用いた。

p-methoxybenzaldehyde: 市販品を蒸留して得た bp 242~248° のもの。

o-methoxybenzaldehyde: bp 234~236°. *p*-chlorobenzaldehyde: 和光純薬製品を用いた。

カルボニル化合物の安定度 benzaldehyde の誘導体についておのおの pH 1.50 および 5.00 の緩衝液中における安定度を benzaldehyde では 50°C, *p*-NH₂, *p*-CH₃O, *o*-CH₃O および *o*-OH の benzaldehyde 誘導体では 40°C, *p*-Cl では 30°C で保存, その濃度変化をアゾトメトリーで定量して検討した (Table V)。

Table V. Stability of Benzaldehyde Derivatives in Buffer Solution

Benzaldehyde at 50°			<i>p</i> -Aminobenzaldehyde at 40°		
time \ pH	1.5	5.0	1.5	5.0	
0 hr.	427 γ /cc.	473 γ /cc.	700 γ /cc.	700 γ /cc.	
5	471	472	701	701	
10	472	472	700	701	
<i>p</i> -Methoxybenzaldehyde at 40°			<i>o</i> -Methoxybenzaldehyde at 40°		
time \ pH	1.5	5.0	1.5	5.0	
0 hr.	467 γ /cc.	655 γ /cc.	516 γ /cc.	500 γ /cc.	
5	476	655	517	502	
10	475	657	517	502	
Salicylaldehyde at 40°			<i>p</i> -Chlorobenzaldehyde at 30°		
time \ pH	1.5	5.0	1.5	5.0	
0 hr.	507 γ /cc.	507 γ /cc.	431 γ /cc.	423 γ /cc.	
5	506	507	430	430	
10	506	506	430	430	

Table V から測定範囲内で何ら変化しないことを確かめ得た。

平衡恒数の測定 平衡恒数の測定は第 4 報に準じて行つた。すべて hydrazine (INAH または benzoylhydrazine) カルボニル化合物の混液から平衡恒数を算出した。40°, 50°における測定も電気恒温水槽を用いた。

武田薬品工業株式会社研究所