薬 学 雜 誌
YAKUGAKU ZASSHI
84 (10) 974 ~ 976 (1964)

UDC 615.411-011

151. 山名月中, 水上勇三,*¹ 市村藤雄, 古池 宏*²: 薬剤の安定性に関する研究

(第12報*³) ベンゾサイアダイアジン系化合物の安定性 その 4*³

複雑な反応系の速度定数の簡易算出法

Tsukinaka Yamana, Yūzō Mizukami, Fujio Ichimura, and Hiroshi Koike:

Studies on the Stability of Drugs. XII. Stability of Benzothia-

diazines. (4). A Simplified Method for the Calculation

of Rate Constants of Complicated Reactions.

(Faculty of Pharmacy*¹ and Hospital Pharmacy,*² Kanazawa University)

A simplified method for the calculation of the rate constants for the first-order reaction of scheme $D \leftarrow A \rightleftharpoons B \rightarrow C$, from experimental data, has been studied. From the determination of rate constants for the degradative reaction of chlorothiazide in alkaline solution, a possible formulation of this reaction was concluded according to this method.

(Received May 9, 1964)

化学反応の反応速度論的取扱いに当たっては, 反応形式の決定および各反応系の速度定数の算出は重要なことである. 速度定数を算出する方法は個々の場合に種々な方法が考えられるけれども, 一般に複雑な反応系においては容易なことではない. 今回併発, 遂次, 可逆の反応をともなった一次反応の速度定数を図表を使って簡単に算出する方法を案出したので報告する.

Alberty 等¹⁾によれば反応系

において A および B の初濃度を $[A]_0$ および $[B]_0=0$ とすれば, 時間 t における A, B の濃度は次式で示される.

$$[A]_t = \frac{(k_1 + k_4 + m_2)[A]_0}{m_2 - m_1} e^{m_1 t} - \frac{(k_1 + k_4 + m_1)[A]_0}{m_2 - m_1} e^{m_2 t} \quad (1)$$

$$[B]_t = \frac{(k_1 + k_4 + m_1)(k_1 + k_4 + m_2)[A]_0}{k_2(m_2 - m_1)} [e^{m_1 t} - e^{m_2 t}] \quad (2)$$

ただし

$$m_1 = \frac{1}{2} \{ -(k_1 + k_2 + k_3 + k_4) - [(k_1 + k_2 + k_3 + k_4)^2 - 4(k_2 k_4 + k_1 k_3 + k_3 k_4)]^{1/2} \}$$

$$m_2 = \frac{1}{2} \{ -(k_1 + k_2 + k_3 + k_4) + [(k_1 + k_2 + k_3 + k_4)^2 - 4(k_2 k_4 + k_1 k_3 + k_3 k_4)]^{1/2} \}$$

(2) 式は処理の便のため書換えるとうぎのようになる.

$$[B]_t = \frac{k_1[A]_0}{m_2 - m_1} [e^{m_2 t} - e^{m_1 t}] \quad (2')$$

(1) および (2') から時間に対する濃度変化を片対数に図示すれば Fig. 1 となる.

A および B とともにある時間経過後は同一勾配の直線を示すことは $|m_1| > |m_2|$ の関係からある時間を経過すると $e^{m_1 t}$ が無視できる程度にまで小さくなるためである. したがってこういう状態になった時の傾斜を m_2 があらわしており, 直線を延長して濃度の軸と交差した切片は $[A]_0=1$ とすればそれぞれ $-(k_1 + k_4 + m_1)/(m_2 - m_1)$ および $k_1/(m_2 - m_1)$ があらわしている.

一方 $-(k_1 + k_4 + m_1)/(m_2 - m_1)e^{m_2 t}$ と $[A]_t$ との差は $[(k_1 + k_4 + m_2)/(m_2 - m_1)]e^{m_1 t}$ を, $[k_1/(m_2 - m_1)]e^{m_2 t}$

*¹, *² Takaramachi, Kanazawa.

*³ 第11報, その3: 本誌, 84, 971 (1964).

1) R. A. Alberty, W. G. Miller: J. Chem. Phys., 26, 1233 (1957).

Fig. 1. Relative Concentration of A and B as a function of Time

$$a: \frac{k_1}{m_2 - m_1} e^{m_1 t}$$

$$b: \frac{k_1 + k_4 + m_2}{m_2 - m_1} e^{m_1 t}$$

と $[B]_t$ との差は $[k_1/(m_2 - m_1)]e^{m_1 t}$ を示すから作図したこれらの直線の傾斜はいずれも m_1 を示している。

以上の関係から m_1 , m_2 , k_1 および k_4 が算出できる。

また m_1 および m_2 については次式が導かれる。

$$m_1 + m_2 = -(k_1 + k_2 + k_3 + k_4) \quad (3)$$

$$m_1 \cdot m_2 = k_2 k_4 + k_1 k_3 + k_3 k_4 \quad (4)$$

(3) および (4) 式から

$$k_3 = (1/k_1)[m_1 m_2 + k_4(m_1 + m_2 + k_1 + k_4)]$$

$$k_2 = -(m_1 + m_2 + k_1 + k_3 + k_4)$$

となり, すべての値を決定することができる。

また $D \xleftarrow{k_4} A \xrightarrow{k_1} B \xrightarrow{k_3} C$ の場合や,
 $D \xleftarrow{k_4} A \xrightleftharpoons[k_2]{k_1} B \xrightarrow{k_3} C$ の場合でも $k_1 + k_3 \gg k_2$, あるいは

$k_1 + k_4 \gg k_2$ だったり, また $A \rightleftharpoons B$ の間の平衡がすみやかに成り立つような場合には $[A]_t$ は直線となる。

また $-(k_1 + k_4 + m_1)/(m_2 - m_1)e^{m_2 t}$ と $[A]_t$ との差, または $[k_1/(m_2 - m_1)]e^{m_2 t}$ と $[B]_t$ との差を作図した際直線とならぬ場合は, たとえば $D \rightleftharpoons A \rightleftharpoons B \rightarrow C$ のようなより複雑な反応形式の場合である。

さて Charnicki 等²⁾ はクロロサイアザイド (I) はアルカリ溶液中では分解して 4-amino-6-chloro-m-benzenedisulfonamide (III) を生じることを指摘している。しかしわれわれは前報において, この分解の途中にいったん N-(2-amino-4-chloro-5-sulfamoylphenylsulfonyl)formamide (II) を生成し, これが III になることを知るとともに, その他の中間体は経ないことを知った。そこで I が直接 III になることも考慮に入れると I のアルカリ溶液中での分解過程は一応 Chart 1 に示すようになる。

II と III とはすでに報告したように, ジアゾ化に対する挙動から分別定量できるので, 0.001M の I を 0.1N 水酸化ナトリウムに溶かし, 80° の恒温に保ちつつ時間的に生成した II および III を定量した。I および II の時間的な変化を図示すれば Fig 2 のとおりである。

TABLE I. Velocity Constants calculated from Figs. 2. and 3

From	$k_1(\text{min}^{-1})$	$k_2(\text{min}^{-1})$	$k_3(\text{min}^{-1})$	$k_4(\text{min}^{-1})$
	$\times 10^{-2}$	$\times 10^{-2}$	$\times 10^{-2}$	$\times 10^{-3}$
Fig. 2	3.9	10.0	5.4	0.0
Fig. 3	4.0	9.7	5.6	0.0

2) W. F. Charnicki, F. A. Bacher, S. A. Freeman, D. H. DeCesare: J. Am. Pharm. Assoc., sci. ed., 48, 656 (1959).

Fig. 2. Time Variation of Chlorothiazide (I) and N-(2-Amino-4-chloro-5-sulfamoylphenylsulfonyl)formamide (II) from I

Fig. 3. Time Variation of Chlorothiazide (I) and N-(2-Amino-4-chloro-5-sulfamoylphenylsulfonyl)formamide (II) from II

I の減少が直線でないことから $I \rightleftharpoons II$ の関係があることが分り, $[(k_1 + k_4 + m_2)/(m_2 - m_1)]e^{m_1 t}$ および $[k_1/(m_2 - m_1)]e^{m_1 t}$ が直線であるから k_3 および k_4 のそれぞれに対する逆反応はないことも分る. 前述の方法にしたがって Fig. 2 から求めた速度定数は Table I に示すとおりである.

一方 II を同様に処理した場合は Fig. 3 に示す結果が得られた.

求められた速度定数は Table I にあわせ記す. 原物質を異にする 2 つの実験で, 得られた速度定数はよく一致し, しかも k_4 は 0 であることから I のアルカリ溶液中での分解は

の過程を経ることが明らかとなった.

金沢大学薬学部, 医学部付属病院薬剤部