アルカリ溶液中におけるクロロサイアザイドの分解機構について

On the Degradation Mechanism of Chlorothiazide in Alkaline Solution

クロロサイアザイド (I) をアルカリ性で加水分解すれば 4-amino-6-chloro-*m*-benzenedisulfonamide (III) になることはすでに報告されている。¹⁾ しかし 0.1*N* 水酸化ナトリウムに I を 0.001 *M* に溶かした溶液を 80° に 15 分間加温した液はペーパークロマトグラフィーにかけ、ブタノール飽和水中で展開し、ジアゾ化して津田試薬をカップリングさせると III (Rf 0.63) の他に Rf 0.93 を示す未知の物質を含んでいることがわかる。本物質は反応液をホウ酸で pH 9 に中和し、イソamilアルコール 20 本と向流分配抽出にかけるとその 3 ないし 4 本目に純粋に集まることを利用して単離し得た。かくして得られた結晶はナトリウム塩であるが、その UV スペクトルは III と酷似し、遊離のもの (m.p. >300°) の IR スペクトルは 3440, 3380, 3280 (sharp), 3200 (br.) (ν_{N-H}); 1710 ($\nu_{C=O}$) の吸収を示し、また元素分析およびジアゾ化に対する挙動から 6-amino-4-chloro-*N*-formyl-*m*-benzenedisulfonamide (II) と推定される。

II は酸またはアルカリで処理すれば容易に I および III に変化し、水溶液もまた不安定で分解して III になりやすい。

II を III の定量法²⁾ にしたがって定量するときは、III と全く同一の吸光度を示し、またあらかじめ 4*N* 塩酸を加えて 30° に 3 分間加温後亜硝酸ナトリウムを加えてジアゾ化し、定量するときは常に前法の 30.4% の呈色を示すことから II と III とを分別定量することができる。

I のアルカリ溶液中における分解過程を前述のジアゾ化法および 264 m μ および 293 m μ における吸光度の変化から追跡した結果は全く同一の過程を示し、II の他には中間体を経ないことが推定される。

この過程を動力学的に解析した結果、その分解機構はつぎのとおりであることがわかった。

なお 0.001*M* の I を 0.1*N* 水酸化ナトリウムに溶かし、80° に加温したときのそれぞれの反応速度定数はつぎのとおりである。

$$k_1 (\text{min}^{-1}): 0.039; k_2 (\text{min}^{-1}): 0.091; k_3 (\text{min}^{-1}): 0.058.$$

クロロサイアザイドの一部を提供された日本メルク万有株式会社に感謝します。

Faculty of Pharmacy,
and Hospital Pharmacy,
Kanazawa University,
Takaramachi Kanazawa.

Tsukinaka Yamana (山名 月中)
Yūzō Mizukami (水 上 勇 三)
Fujio Ichimura (市 村 藤 雄)
Hiroshi Koike (古 池 宏)
Tie Motoya (本 谷 千 枝)

Received April 17, 1964

- 1) W.F. Charnicki, F.A. Bacher, S.A. Freeman, D.H. DeCesare: J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed., 48, 656 (1959); J.E. Baer, H.L. Leidy, A.V. Brooks, K.H. Beyer: J. Pharmacol. Exptl. Therap., 125, 295 (1959); C.R. Rehm, J.B. Smith: J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed., 49, 386 (1960).
- 2) 山名, 古池: 本誌, 81, 783 (1961).