による各励起極大波長の励起光を使用するときよりも大であった。スリット幅, 波長の純度, 光源の輝度の差, 受光部の感度の差などのために, 回帰式の日間あるいは機器間における差は有意であり, したがって定量の都度検量線を作成する必要がある。

vii) 共存物質の影響: BuNH₂, N-methylaniline, N,N-dimethylaniline, *o*-anisidine, *o*-toluidine, *o*-bromoaniline, は定量条件においてケイ光を示さず, BuNH₂, N-methylaniline, N,N-dimethylaniline は 500 mole 比倍以内, *o*-bromoaniline は 3 mole 比倍以内の存在で影響を与えない。N⁴-acetylsulfisomesol は sulfisomesol の定量条件において, 定量的に脱アセチルして sulfisomesol とまったく同様の挙動を示し, N⁴-actylsulfisoxazole および N¹,N⁴-diacetylsulfisoxazole は sulfisoxazole の定量条件において一部脱アセチルして障害した。

回帰分析 sulfisomesol に BuNH₂, N-methylaniline, N,N-dimethylaniline, *o*-bromoaniline を添加した合成試料について回帰分析を行なった結果, 本定量法は sulfisomesol に対して誤差 2% 以内で正しい定量値を与え得ることを認めた。

終わりに, 御指導, 御鞭撻を賜った京都大学 宇野豊三教授ならびに当研究所 武田健一所長, 水上聡博士に厚く御礼申し上げます。また元素分析を担当された当研究所の諸氏, 実験に協力された坂野俊行氏に感謝します。

塩野義製薬株式会社研究所

薬 学 雑 誌
YAKUGAKU ZASSHI
85 (12) 1057 ~ 1061 (1965)

UDC 615.778.25-011

156. 山名月中, 水上勇三: 薬剤の安定性に関する研究 (第14報^{*1}) ベンゾサイア
ダイアジン系化合物の安定性 その 6^{*2} ハイドロクロロサイアザイド
のアルカリ性溶液中における分解について

Tsukinaka Yamana and Yüzō Mizukami: Studies on the Stability of
Drugs. XIV. Stability of Benzothiadiazine. (6). On the
Decomposition of Hydrochlorothiazide in Alkaline Solution.

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kanazawa University^{*2})

Hydrolysis of hydrochlorothiazide (I) in alkaline solution was examined. Hydrochlorothiazide was hydrolyzed to 4-amino-6-chloro-*m*-benzenedisulfonamide (II) and formaldehyde which was converted to methanol and formic acid. These reactions are represented as the reversible consecutive reaction.

The rate for all reactions was determined and the rate constants checked with analog and digital computers.

(Received March 8, 1965)

Rehm 等¹⁾ はハイドロクロロサイアザイド (I) の定量法について研究しているが, その中で I はアンモニアまたは水酸化ナトリウムアルカリ性水溶液中では分解して 4-amino-6-chloro-*m*-benzenedisulfonamide (II) とホルムアルデヒドとを生じるけれども, I とこれらの分解物との間には平衡関係が成り立つことを報告している。

われわれは I をアンモニアおよび水酸化ナトリウムアルカリ性水溶液で分解したところ, アンモニアアルカリ性では Rehm 等が報告しているとおりの平衡が成り立つが, 水酸化ナトリウムアルカリ性では徐々に完全分解に近づくことを観察した。

ホルムアルデヒドとアンモニアとが反応してヘキサミンを生じることはよく知られているが, 最近小方等²⁾ はこれらの間には複雑な平衡関係があることを示している。

*1 第13報. その 5: 本誌, 85, 654 (1965).

*2 Takara-machi, Kanazawa.

1) C. R. Rehm, J. B. Smith: J. Am. Pharm. Assoc., Sci. ed., 49, 386 (1960).

2) Y. Ogata, A. Kawasaki: Bull. Chem. Soc. Japan, 37, 514 (1964).

一方ホルムアルデヒドは水酸化ナトリウムアルカリ性水溶液中では Cannizzaro 反応により、メタノールおよびギ酸に分解することが知られている。

したがって I の水溶液でのアルカリ分解反応は下のような反応系が成立することが考えられ、前に述べたわれわれの実験結果を肯定している。

一方クロロサイアザイドをアルカリ性で分解すると中間にいったん N-(2-amino-4-chloro-5-sulfamoylphenyl-sulfonyl) formamide を生じてから II に至ることはすでにわれわれは協力者とともに明らかにしている³⁾ が、I でもアルカリ分解の途中に中間体ができるかどうかは知られていない。

Fig. 1. Ultraviolet Absorption Spectra of Hundredfold Diluted Solution of Decomposed Hydrochlorothiazide (I) Solution ($5 \times 10^{-3}M$) in 1N NaOH at 80°

今回 1N 水酸化ナトリウムに I を $5 \times 10^{-3}M$ に溶かした液を 80° の恒温に保ち、一定時間ごとに反応液をとり出し日立自記分光光度計 EPS 2U 型にかけて紫外部の吸収曲線を記録させた。その結果から Fig. 1 に示すように時間とともに I の $275 \text{ m}\mu$ の吸収は減少していくが II の $263 \text{ m}\mu$ の吸収は増加していくことがわかる。この吸収曲線の変化の全過程を通して常に I および II の吸収曲線の交点である

267, 293 および $315 \text{ m}\mu$ で交差していることは反応式 (1) に示したように分解過程に中間体は存在しないということを示している。

また反応液をペーパークロマトグラフィーおよびイソアミルアルコールによる向流分配抽出で検索したがいずれの方法でもやはり中間体をみだすことはできなかった。

そこで I のアルカリ分解の過程は (1) 式にしたがうものとして動力学的に解析したところきわめて満足すべき結果を得たので報告する。

いま I の初濃度を a 、時間 t における濃度を $(a-x)$ 、II およびホルムアルデヒドの初濃度をともに o 、時間 t における濃度をそれぞれ x, y とすれば

$$\frac{dx}{dt} = k_1(a-x) - k_2xy \quad (2)$$

$$\frac{dy}{dt} = k_1(a-x) - k_2xy - k_3y^2 \quad (3)$$

の連立微分方程式が成り立つ。

しかしこの連立微分方程式は解くことができないが、反応の初期および I の初濃度の小さいときには x, y はともにきわめて小さく (2) 式の 2 次の項すなわち逆反応は無視することができるから

$$\frac{dx}{dt} \doteq k_1(a-x) \quad (4)$$

となり、一応 1 次反応のように進行すると思われる。

I の $5 \times 10^{-3}M$ および $5 \times 10^{-4}M$ の 1N 水酸化ナトリウム溶液中 95° において行なった実験結果を Fig. 2 に示す。図に示されたように I の $5 \times 10^{-3}M$ の分解反応の初期の傾斜は I の $5 \times 10^{-4}M$ の際の傾斜と完全に一

3) 山名, 古池, 水上, 本谷, 院瀬見: 本誌, 84, 971 (1964).

致し, この傾斜より k_1 を求めることができるはずである. また k_3 は別にホルムアルデヒドの水酸化ナトリウム溶液について求めることができる.

さらに (3) 式によればホルムアルデヒドは反応初期においてはいったん増加するがついには頂点を通してのち減少していかねばならない. その頂点に達したときにはホルムアルデヒドの生成する速度と消失する速度が等しいからそのときの (3) 式の値を 0 とおき, さきに求めた k_1 , k_3 および x , y の実測値を代入することにより k_2 を求めることができる.

Fig. 3. Curves obtained by Computer Analysis showing the Concentrations of Hydrochlorothiazide and Formaldehyde at 95° as a Function of Time

The points shown are experimental values. The computer curves were based on: $k_1=1.7 \times 10^{-2}$ (min^{-1}), $k_2=11.3$ ($\text{min}^{-1} \text{mole}^{-1}$), $k_3=4.9$ ($\text{min}^{-1} \text{mole}^{-1}$).

Fig. 2. Pseudo-First-Order Plots of the Disappearance of Hydrochlorothiazide in 1N NaOH at 95°

—x— $5.0 \times 10^{-3} M$ —o— $5.0 \times 10^{-4} M$

I の $5 \times 10^{-3} M$ の 1N 水酸化ナトリウム水溶液を 80, 90 および 95° の恒温に保ち, 一定時間ごとに I, II およびホルムアルデヒドの濃度を測定した. 得られた結果を Fig. 3 および Table II に示す.

これらの測定値より前述の方法により算出したおのおのの速度定数 k_1 , k_2 および k_3 の値は Table I に示す.

この k_1 , k_2 および k_3 の値は連立微分方程式をアナログ計算機で計算し検討したところ Fig. 3 に示す結果が得られ実測値とよく

TABLE I. Rate Constants of Each Reactions

	$10^2 k_1$ (min^{-1})	k_2 ($\text{min}^{-1} \text{mole}^{-1}$)	k_3 ($\text{min}^{-1} \text{mole}^{-1}$)
80°	0.36	4.4	1.6
90°	0.96	7.6	2.9
95°	1.7	11.3	4.9

TABLE II. Observed and Calculated Concentrations (mM) of Hydrochlorothiazide (I) and Formaldehyde (Calculated values based on Table I)

Time (min.)	I		HCHO	
	Found	Calcd.	Found	Calcd.
80°				
0	5.0	5	0.0	0
15	4.8	4.74	0.2	0.26
30	4.5	4.50	0.5	0.50
45	4.3	4.29	0.7	0.70
60	4.1	4.10	0.9	0.87
75	4.0	3.95	1.0	1.00
90	3.8	3.82	1.1	1.11
105	3.7	3.71	1.2	1.19
120	3.6	3.62	1.2	1.24
135	3.6	3.52	1.3	1.28
150	3.5	3.48	1.3	1.30

90°				
0	5.17	5.17	0.0	0
10	4.6	4.70	0.5	0.47
20	4.2	4.31	0.9	0.85
30	4.0	3.99	1.2	1.14
40	3.7	3.74	1.3	1.34
50	3.6	3.55	1.4	1.47
60	3.4	3.41	1.5	1.54
80	3.3	3.22	1.4	1.59
100	3.3	3.10	1.4	1.57
120	3.1	3.01	1.4	1.52
140	3.0	2.94	1.3	1.46
160	3.0	2.87	1.3	1.41

95°				
0	5.05	5.05	0.0	0
15	3.9	3.98	1.0	1.04
30	3.4	3.37	1.5	1.52
45	3.1	3.06	1.5	1.64
60	2.9	2.88	1.5	1.62
75	2.8	2.76	1.5	1.55
90	2.7	2.67	1.4	1.49
105	2.6	2.59	1.3	1.41
120	2.6	2.52	1.2	1.34

一致した。

以上の結果を精査するために 95, 90 および 80° において得た k_1 , k_2 , k_3 および I の初濃度を用い IBM 電子計算機 1620-1 型で計算したところ Table II に示す結果が得られ、測定値と計算値はよく一致し、仮定した反応系の正しいことを確認した。

また各温度におけるこれらの速度定数より求めた 90° における各反応の活性化エネルギー、活性化エントロピーは Table III に示す。

TABLE III. Activation Energies (E) and Activation Entropies ($\Delta S^\ddagger$) of Each Reactions

	I $\rightarrow$ II + HCHO	II + HCHO $\rightarrow$ I
E (kcal.)	27.7	17.4
$\Delta S^\ddagger$ (e.u.)	-2.0	-17.1

さらに各温度での I から II およびホルムアルデヒドを生ずる反応の平衡定数より求めた反応熱は -10.2 kcal となり、熱化学方程式は次式で示される。

実 験 の 部

Hydrochlorothiazide (I) 市販 10 倍散より EtOH で抽出し、希 EtOH より数回再結晶する。m.p. 256~257°.

試料溶液の調製 1*N* NaOH 水溶液を共栓三角フラスコに入れ、80, 90 および 95±0.05° の恒温槽中に約 1 hr. 保つ。この 1*N* NaOH 水溶液に I ($5 \times 10^{-3} M$) を加え反応を開始する。一定時間ごとに反応液を氷冷した試験管中に取り出し、反応を停止させ、I, 4-amino-6-chloro-*m*-benzenedisulfonamide (II) およびホルムアルデヒドの定量のための試料とした。

I および II の分別定量法 試料の濃度が $5 \times 10^{-5} M$ になるようにうすめて島津光電分光光度計 QV-50 型

を用い, I および II それぞれの極大吸収波長 275 および 260 m μ の吸光度を測定し, 常法により算出した. UV λ m μ (log ϵ): I; 260 (3.97), 275 (4.18). II; 260 (4.16), 275 (3.65).

ホルムアルデヒドの定量法 20 ml. のメスフラスコに試料 5 ml. をとり 1N HCl 5 ml. を加え水で 20 ml. とし, この溶液中のホルムアルデヒドの量を Albrecht 等⁴⁾の方法にしたがって定量した. ただし塩酸メチルアミンの代わりにグリコロールを使用した.

電子計算機による微分方程式の解法 i) デジタル計算機: Runge-Kutta-Gill の公式を用い, きざみ 0.1 min. で計算した.

ii) アナログ計算機: 日立トランジスタ式アナログ計算機 502T 型を用い, Fig. 4 で示す演算回路で演算時間を 1/100 に短縮して計算した.

本研究に際し電子計算機による計算の労を煩わした金沢大学工学部 松村文夫講師ならびに IBM 1620-1 を使用させて頂いた塩野義製薬株式会社および計算を実施して頂いた同社総務部解析センター長 浅野長一郎博士ならびに町原英氏に御礼を申し上げる. また試料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.

Fig. 4. Schematic Diagram of Circuitry used in Analog Computation

A: adder, Mul.: multiplier, I: integrator, Pot.: potentiometer

金沢大学薬学部

- 4) A. M. Albrecht, W. I. Scher, Jr., H. J. Vogel: Anal. Chem., **34**, 398 (1962).

薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
85 (12) 1061 ~ 1068 (1965)

UDC 615.41-011:668.179[546.621]

157. 中垣正幸, 西野 操, 品川泰子: アルミニウムセッケンの物理化学的研究
(第8報^{*1}) ステアリン酸アルミニウム-ベンゼン溶液の誘電的性質

Masayuki Nakagaki, Misao Nishino, and Yasuko Shinagawa: Studies on the Physicochemical Properties of Aluminum Soaps. VIII. Dielectric Properties of Benzene Solution of Aluminum Stearate.

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University^{*2})

Dielectric properties of aluminum stearate in benzene solution were studied. It has been shown that the dielectric loss is due both to the direct-current conductivity and to the relaxation phenomena. Both the dielectric constant and loss decreased with the increase of stearate/aluminum ratio and they varied with aging after dissolution. It was found that the Cole-Cole's circular arc law holds for the complex dielectric constants of aluminum soaps. From the Cole-Cole's circular arc law and also, the method of Williams and Ferry, distribution functions of relaxation time were calculated. The mean relaxation time of mono-soap thus obtained was about the same as that of di-soap, and was greater than that of 1.5-soap. On the basis of these results on dielectric properties, it has been concluded that the mono-soap, as well as the di-soap, forms a kind of aggregate in benzene solution, and the aggregate of mono-soap is probably globular in contrast to the aggregate of di-soap which is believed to be linear.

(Received March 19, 1965)

物質の誘電的性質の研究は, 分子構造や緩和現象を研究する有力な手段として重要視されている. ステアリン

*1 第7報: 本誌, **85**, 143 (1965).

*2 Yoshida-shimoadachi-cho, Sakyo-ku, Kyoto.