薬 学 雑 誌
YAKUGAKU ZASSHI
85 (7) 654 ~ 655 (1965)

UDC 615.77-015

山名月中, 水上勇三,*¹ 市村藤雄*²: 薬剤の安定性に関する研究 (第13報*³) ベンゾ
サイアダイアジン系化合物の安定性 その 5*³ クロロサイアザイド
のアルカリ分解反応について (補遺)

Tsukinaka Yamana, Yūzō Mizukami, and Fujio Ichimura: Studies on the
Stability of Drugs. XIII. Stability of Benzothiadiazine. (5).
Degradation Mechanism of Chlorothiazide in
Alkaline Solution. (Supplement).

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

Activation energies, frequency factors of the Arrhenius equation, and equilibrium constants between chlorothiazide and the intermediate were calculated from the rate constants on the hydrolysis reaction of chlorothiazide. The equilibrium constants were found to be independent of temperature.

(Received January 22, 1965)

クロロサイアザイド (I) のアルカリ加水分解反応の機構は Chart 1 に示すとおり, 途中に N-(2-amino-4-chloro-5-sulfamoylphenylsulfonyl)formamide (II) を経て 4-amino-6-chloro-*m*-benzenedisulfonamide (III) に至るものであることはすでに報告した.¹⁾

Chart 1.

今回この反応を反応速度論的に検討したところ, 若干の知見を得たので報告する.

まず I の 0.001*M* を 0.1*N* 水酸化ナトリウム中 60° および 70° に加温し, すでに報告した方法²⁾ によって II および III を時間的に定量し, 各反応系間の擬一次反応としての速度定数 k_1 , k_2 および k_3 を前報の方法にしたがって求めた. 得られた結果は, 前報において報告した 80° における値とあわせ, Table I に示す.

TABLE I. Velocity Constants (k_1 , k_2 and k_3) of the Hydrolysis of Chlorothiazide and Equilibrium Constants (K) between Chlorothiazide and N-(2-Amino-4-chloro-5-sulfamoylphenylsulfonyl)formamide

Temp.	k_1 (min ⁻¹)	k_2 (min ⁻¹)	k_3 (min ⁻¹)	K
	× 10 ⁻²	× 10 ⁻²	× 10 ⁻²	
60°	0.85	2.1	2.0	0.41
70°	1.8	4.7	3.3	0.38
80°	3.9	10.0	5.4	0.39

*¹, *² Takara-machi, Kanazawa-shi.

*³ 第 12 報その 4: 本誌, 84, 974 (1964).

1) 山名, 水上, 市村, 古池, 本谷: 本誌, 84, 570 (1964); 山名, 水上, 市村, 古池: 本誌, 84, 974 (1964).

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

これらの値は Fig. 1 に示すとおり, よく Arrhenius の式

$$k = A \exp(-E/RT) \text{ を満足する.}$$

図の傾斜から活性化エネルギー E を, また式から頻度因子 A を求めた結果を Table II に示す.

表に見られるように, II が III に加水分解される反応の頻度因子はやや小さい方に属するが, 類似の化合物である N-(phenylsulfonyl)formamide³⁾ (IV) について同様に行なった実験結果とよく一致しており, またホルムアニリド (V)⁴⁾ について行なった結果もあわせ記したが, この方はさらに小さく, 差異が認められる.

一方 I と II との間の反応は可逆反応であることから両者の間に平衡関係があるはずである. I および II の平衡時の濃度をそれぞれ [I] および [II] で示せば, 平衡定数 K には $K = [\text{II}]/[\text{I}] = k_1/k_2$ の式が成り立つ.

得られた速度定数 k_1 および k_2 から求めた平衡定数を Table I にあわせ示す.

表に見られるとおり, この平衡定数には温度による影響は認められず, したがってこの反応には熱の出入りのないことがわかる.

Fig. 1. Arrhenius Type Plot for k_1 , k_2 and k_3

TABLE II. Activation Energies (E) and Frequency Factors (A) for the Hydrolysis of Chlorothiazide and Related Compounds

Reaction	I→II	I←II	II→III	Hydrolysis of IV	Hydrolysis of V
E (kcal./mole)	18	19	12	12	10
A (sec. ⁻¹)	6.8×10^7	3.1×10^8	2.0×10^4	2.5×10^4	1.4×10^3

実験に協力された院瀬見義弘および安倍洋一の両君に感謝する.

金沢大学薬学部, 医学部付属病院薬剤部

*4 本品の分解過程は生成するアニリンを E.G. Frame, J.A. Russell, E. Wilhelmi の方法 (J. Biol. Chem., 149, 255 (1943)) により定量した.

3) S.I. Burmistrov, G.E. Krakovtseva: Ukrain. Khim. Zhur., 24, 348 (1958) (C.A., 53, 1219c (1959); Chem. Zentr., 134, 3194 (1963)).