〔薬学雑誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
87 (12) 1447 ~ 1450 (1967)

UDC 615.411-011

241. 山名月中, 水上勇三, 辻 彰: 薬剤の安定性に関する研究 (第18報^{*1})

ベンゾサイアダイアジン系化合物の安定性 その 9^{*1} クロロサイ

アザイドのアルカリ水溶液中における逐次分解反応の

中間体生成の最適条件について

Tsukinaka Yamana, Yūzō Mizukami, and Akira Tsuji: Studies on the

Stability of Drugs. XVIII.^{*1} Stability of Benzothiadiazines. (9).^{*1}

The Optimum for the Formation of the Intermediate in the

Degradation of Chlorothiazide in Aqueous Alkali.

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

The present investigation was undertaken to obtain, not using trial-and-error method but a mathematical one, the optimum for the production of the intermediate in the degradation of chlorothiazide (I). I decomposes to 4-amino-6-chloro-*m*-benzenedisulfonamide (IV) *via* consecutive reversible reactions, leading to the formation of N-(2-amino-4-chloro-5-sulfamoylphenylsulfonyl)formamide (II) in aqueous alkali: $I \xrightleftharpoons[k_2]{k_1} II \xrightarrow{k_3} IV$. II has a maximum concentration $[II]_{\max}$ at $t_{\max}$, and $[II]_{\max}$ was affected by the variation of pH. The $[II]_{\max}$ had the maximum value of 65% of $[I]_0$ at pH 7.6 by the calculation based on: $k_1 = 1.2 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$, $k_2 = 6.5 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$, and $k_3 = 2.0 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}$.

(Received April 3, 1967)

クロロサイアザイド(I)は水溶液中では Scheme 1 に示す機構で分解するが, 酸性水溶液中では $I \xrightleftharpoons[k_2']{k_1'} III \xrightarrow{k_3'} IV$

IV の経路を, アルカリ水溶液中では $I \xrightleftharpoons[k_2]{k_1} II \xrightarrow{k_3} IV$ の経路を通して分解することは既に詳細に報告した.^{1,2)}

これらの研究に際して, 速度定数を決定するために N-(2-amino-4-chloro-5-sulfamoylphenylsulfonyl)formamide (II) および 5-chloro-2,4-disulfamoylformanilide (III) を多量に入手する必要に迫られた. III は 4-amino-6-chloro-*m*-benzenedisulfonamide (IV) をホルミル化することによって合成することができた³⁾が, II は I をアルカリ水溶液中で分解し, その分解の中間体として得るより他に方法がなかった.

^{*1} 第17報: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 投稿中.

^{*2} Takaramachi, Kanazawa.

1) 山名, 古池, 水上, 本谷, 院瀬見: 本誌, 84, 971 (1964); 山名, 水上, 市村, 古池: 本誌, 84, 974 (1964).

2) 山名, 水上: 本誌, 87, 1304 (1967).

従来このような複雑な反応系での中間体を好収量に得る条件を見出すには、試行錯誤方法によって最適条件を見つけていたが、われわれは数式を処理することによって最適条件を算出することができたので報告する。

I のアルカリ分解過程において、II の濃度は初めは時間と共に増加するが、最大濃度 $[\text{II}]_{\text{max}}$ を経てから減少をたどる。一方、I を広い pH 域にわたって分解したところ、 $[\text{II}]_{\text{max}}$ が pH の影響を受けることを見出した。そこで II を収率良く得る目的で、前報³⁾で解析した $\log k$ -pH profile から $[\text{II}]_{\text{max}}$ と pH との関係を明らかにした。

この反応系において、I および II の初濃度をそれぞれ $[\text{I}]_0$ および $[\text{II}]_0=0$ とすれば、反応開始から t 時間後の II の濃度は次式で示されることはすでに報告されている。¹⁾

$$[\text{II}] = \frac{k_1[\text{I}]_0}{m_2 - m_1} (e^{m_2 t} - e^{m_1 t}) \quad (1)$$

但し、

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

$$m_2 = \frac{1}{2} \{ -(k_1 + k_2 + k_3) + [(k_1 + k_2 + k_3)^2 - 4k_1 k_3]^{1/2} \} \quad (3)$$

$[\text{II}]_{\text{max}}$ の時には一般に、 $d[\text{II}]/dt=0$ の関係が成立する。従って (1) 式を時間について微分し、0 と置くことにより、(4) 式が導びかれる。

$$\frac{d[\text{II}]}{dt} = \frac{k_1[\text{I}]_0}{m_2 - m_1} (m_2 e^{m_2 t_{\text{max}}} - m_1 e^{m_1 t_{\text{max}}}) = 0 \quad (4)$$

ここで t_{max} は $[\text{II}]_{\text{max}}$ に達した時の時間を示す。(4) 式より

$$m_2 e^{m_2 t_{\text{max}}} = m_1 e^{m_1 t_{\text{max}}} \quad (5)$$

両辺の対数をとると、

$$\ln m_2 + m_2 t_{\text{max}} = \ln m_1 + m_1 t_{\text{max}} \quad (6)$$

(6) 式を変形すると

$$(m_2 - m_1) t_{\text{max}} = \ln m_1 - \ln m_2 \quad (7)$$

(7) 式より t_{max} を求めると (8) 式のようになる。

$$t_{\text{max}} = \frac{1}{m_2 - m_1} \ln \frac{m_1}{m_2} \quad (8)$$

従って、 $[\text{II}]_{\text{max}}$ は k_1 , k_2 および k_3 の関数として次式で示される。

$$[\text{II}]_{\text{max}} = \frac{k_1[\text{I}]_0}{m_2 - m_1} (e^{m_2/(m_2 - m_1) \ln m_1/m_2} - e^{m_1/(m_2 - m_1) \ln m_1/m_2}) \quad (9)$$

一方、I と II との間の可逆反応の速度定数 k_1 および k_2 の比を (10) 式のように K とする。

$$K = \frac{k_1}{k_2} \quad (10)$$

著者等は前報³⁾で報告した $\log k$ -pH profile (Fig. 1) から、明らかに状態の異なる適当な 3 点 (pH 9.96, 7.62 および pH 5.94) を選んで、I をそれぞれの液性で、温度を変えて分解した。各温度において得られた速度定数 k_1 , k_2

Fig. 1. $\log k$ -pH Profile of the Degradation of Chlorothiazide at 87.5°

The circles represent the experimental results. The lines represent the relationship expressed by Eq. (11), (12) and Eq. (13).

3) 山名, 水上, 辻: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 投稿中.

TABLE I. Rate Constants (k_1 , k_2 and k_3) and Constant $K=k_1/k_2$ of Chlorothiazide at Various pH and Various Temperature

Temp. (°C)	pH 9.96				pH 7.62				pH 5.94			
	k_1 min ⁻¹	k_2 min ⁻¹	k_3 min ⁻¹	K	k_1 min ⁻¹	k_2 min ⁻¹	k_3 min ⁻¹	K	k_1 min ⁻¹	k_2 min ⁻¹	k_3 min ⁻¹	K
	$\times 10^{-2}$	$\times 10^{-2}$	$\times 10^{-3}$		$\times 10^{-3}$	$\times 10^{-3}$	$\times 10^{-4}$		$\times 10^{-3}$	$\times 10^{-3}$	$\times 10^{-4}$	
80	3.0	6.5	7.5	0.5	5.0	3.0	1.0	1.7	1.8	2.9	1.4	0.6
85	4.2	9.6	9.5	0.4	7.0	4.3	1.7	1.6	2.9	4.5	2.0	0.6
90	5.6	12	14	0.5	11	6.5	2.0	1.6	4.0	6.7	2.5	0.6

および k_3 と, k_1 および k_2 から求めた K を Table I にあわせ示す。

Table I に見られるように, K の値には温度による変化が認められず, 更に $k_3 \gg k_1, k_2$ であるので, $[\text{II}]_{\text{max}}$ は温度の影響をほとんど受けない。しかしながら, k_3 は温度の上昇と共に増大するので $[\text{II}]_{\text{max}}$ は温度が上昇するにつれて減少するはずである。そこで著者等は k_3 を考慮に入れて $[\text{II}]_{\text{max}}$ を (9) 式から求めた。

以上の事から, II を収率良く得るためには分解温度はできるだけ低い方がよいという事が判る。しかし, $[\text{II}]_{\text{max}}$ の温度による影響は前に述べたとおりきわめて少ないことから, ある一定の温度において, $[\text{II}]_{\text{max}}$ と pH との関係解析すれば十分著者等の目的を満足する。従って著者等はすでに前報³⁾において, 90° における詳細な $\log k$ -pH profile を得ているので, この温度を用いることとし, 以下の考察を加えた。

すなわち, 90° における k_1, k_2 および k_3 は I の加水分解の $\log k$ -pH profile を解析することによって, pH の関数として次式で示されることはすでに前報³⁾で明らかにした。

$$k_1 = \frac{1.86 \times 10^{-3}[\text{H}^+]^2 + 3.04 \times 10^{-9}[\text{H}^+] + 4.14 \times 10^{-16}[\text{OH}^-] + 1.52 \times 10^{-18}}{[\text{H}^+]^2 + 2.34 \times 10^{-7}[\text{H}^+] + 3.39 \times 10^{-17}} \quad (11)$$

$$k_2 = 3.00 \times 10^2[\text{H}^+] + 3.40 \times 10[\text{OH}^-] + 6.23 \times 10^{-3} \quad (12)$$

$$k_3 = 3.78 \times 10[\text{H}^+] + 2.98[\text{OH}^-] + 1.60 \times 10^{-4} \quad (13)$$

および,

$$K_w = 3.78 \times 10^{-13} \quad (90^\circ),$$

$$[\text{H}^+] = 10^{-\text{pH}}, \text{ および}$$

$$[\text{OH}^-] = 10^{\text{pH} - \text{p}K_w} \quad (14)$$

式 (11), (12), (13) および式 (14) を用いて, 式 (9) から種々の pH における $[\text{II}]_{\text{max}}$ を計算することができるので, 著者等は pH 5~10 の領域にわたって計算を試みた。このようにして得た pH と I の初濃度 $[\text{I}]_0$ に対する $[\text{II}]_{\text{max}}$ との関係を Fig. 2 に示す。Fig. 2 から $[\text{II}]_{\text{max}}$ が最大値をとる pH は 7.6 であることが判った。

著者等は I をリン酸緩衝液を用いて加水分解したところ, 各 pH において, (9) 式で計算して求めた $[\text{II}]_{\text{max}}$ は total buffer 濃度の減少に従って逆に増加することを見出した。各 total buffer 濃度 (0.02, 0.10M) での pH 変化に対する

Fig. 2. Relation between pH and $[\text{II}]_{\text{max}}/[\text{I}]_0$ of the Degradation of Chlorothiazide in Aqueous Alkali at 90°. Key: — results calculated theoretically at various pH at zero buffer concentration, —○— results at the 0.02 M phosphate concentration, —●— results at the 0.10 M phosphate concentration.

Fig. 3. Formation of N-(2-Amino-4-chloro-5-sulfamoylphenylsulfonyl)formamide (II) by the Degradation of Chlorothiazide (I) at pH 8.0 and at 90°

Circles represent experimental points. The theoretical curve is based on: $k_1 = 1.4 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$, $k_2 = 7.6 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ and $k_3 = 3.0 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}$.

$[\text{II}]_{\text{max}}$ の変化を Fig. 2 にあわせ示す。

更に, I の水溶液中における溶解度は pH が高くなるにつれて増大することからして, pH 8.0 附近で分解することが適当であると考えられる。

従って, II を好収率で得るためには, 緩衝液を用いずに NaOH と HCl 溶液とだけで pH 8.0 に液性を調節し, 絶えず液性に注意しながら I を 90° の恒温で分解し, この時の pH を用いて, 式 (11), (12), (13) および式 (14) から k_1 , k_2 および k_3 の値を求め, これらを (8) 式に代入することによって分解時間を算出することができる。この時間だけ分解した後, 前報¹⁾ で報告した操作に従って II を単離すれば, $[\text{I}]_0$ に対して 61% の収率で II を得ることができはすである。

以上の考察から, 著者等は実際に I を分解し時間的に生成する II を定量したところ Fig. 3 に示すように計算値と実測値とは良く一致し, $[\text{II}]_{\text{max}}$ において (222分 分解時) は 61% を示した。この事はわれ

われの仮定の正しかったことを示している。このようにして, 理論値の 81% の収率で II を単離することができた。

実 験 の 部

N-(2-Amino-4-chloro-5-sulfamoylphenylsulfonyl)formamide (II) の単離 I の 2.96 g. をあらかじめ 90° の恒温に保ってある 0.1N NaOH 100 ml. に溶解し, ただちに Beckman Model G pH メーターを用いて 1N HCl および 1N NaOH 溶液にて液性を pH 8.0 に調節した。絶えず液性に注意し, 一定時間ごとに反応液の 1 部を採取し, 定量しながら, 3 時間 42 分間分解したのち, 反応液を急冷し, 前報¹⁾ で報告した操作にしたがって II を単離した。得量 1.50 g.

なお研究費の一部は昭和 40 年度文部省科学研究費によった。試料のクロロサイアザイドは日本メルク万有株式会社より提供を受けた。両者に謝意を表します。

金沢大学薬学部