有機溶媒・水系中におけるアセチルサリチル酸の加水分解に関する速度論的研究 (第1報)

渡辺敬一^{1a)}自衛隊中央病院¹⁾Kinetic Studies on Hydrolysis of Acetylsalicylic Acid in
Binary Systems of Water and Organic SolventsKEIICHI WATANABE^{1a)}Self-Defence Forces Central Hospital¹⁾

(Received September 12, 1969)

The hydrolysis rate constants of acetylsalicylic acid in water mixed with ethanol, propylene glycol, or *N,N*-dimethylacetamide were determined at various concentrations (30—90%, v/v) at pH regions between 6 and 13 (pH values being obtained from direct measurement by glass electrode). It was assumed that, in these solvent systems, hydrolysis of acetylsalicylic acid is due to the decomposition of its anion from the degree of dissociation determined by ultraviolet (UV) absorption spectra. The pH-independent region of decomposition rate constant, as is known at pH 5—8 in aqueous solution, was found at pH higher than 8 in these binary systems. The increase in decomposition rate constants of acetylsalicylic acid in ethanol and propylene glycol with the concentration of organic solvents can be explained from the scheme of cyclic intermediate of acetylsalicylic acid by Garrett. However, in the case of higher concentration of *N,N*-dimethylacetamide, the rate constants at pH 6 decreased with concentration of the solvent, while increased the rate constants at pH higher than 7 could not be explained from this study.

アセチルサリチル酸 (ASP) の加水分解に関しては Edwards が水溶液について研究し、反応速度定数が pH 5—8 では pH に依存しないことを見出しており、²⁾ この反応は ASP イオンと H₂O 間の反応であると解釈した。その後 Garrett はエタノール・水系中の反応において、エタノールの濃度増大に伴い、予測しなかった反応速度定数の増大がおこったと述べ、この反応は ASP の cyclic intermediate に対する H₂O やアルコールの親核反応が律速となっていると結論している。³⁾

そこで著者はプロピレングリコール (PG) においても Garrett のエタノール (EtOH) における反応機構があてはまること、また溶媒の種類ならびにその濃度によりそれらの系中における ASP の解離度の変化が見掛けの反応速度定数に大きく影響することを予想し、EtOH, PG, *N,N*-ジメチルアセトアミド (DMA) を用いて、それぞれの水混液中におけるガラス電極で実測した pH 値⁴⁾ 6—13 の範囲で ASP の加水分解速度定数を調べた。またこれら有機溶媒・水系中における ASP の解離度を紫外線吸収 (UV) スペクトル法によって測定し、Edwards および Garrett の反応速度機構との関連を調べた。

ASP の加水分解反応はこれらの有機溶媒・水系中においても擬 1 次反応で進行するが、その速度定数は pH および有機溶媒濃度の増大に伴い大きな変化を示し、水溶液の場合に比べて総体的に大きな値となった。しかし DMA の pH 6 の場合のみは Fig. 1 に示すとおり、溶媒濃度の増大につれて逆に速度定数は減少し、水溶液の

1) Location; No. 2-24, Ikejiri 1-chome, Setagaya-ku, Tokyo; a) Present address: Doai Memorial Hospital No. 1-11, Yokoami 2-chome Sumida-ku, Tokyo.

2) L.J. Edwards, *Trans. Faraday Soc.*, **46**, 723 (1950).

3) E.R. Garrett, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 3401 (1957).

4) 有機溶媒・水系中における真正の水素イオン濃度を知ることは困難であるから、以後すべてガラス電極による在来の方法によって測定した値を見掛けの pH 値として用いる。

場合について Edwards の示した pH profile による最安定速度定数と比較してもさらに分解が抑制された。

Edwards は ASP 水溶液の pH 5—8 における加水分解は ASP アニオンの水触媒による反応であるとしているので、実測した反応速度定数は ASP の解離度から (1) 式のように示すことができる。

$$k_{\text{obs}} = k' \alpha \quad (1)$$

$$k' = k_5 C_{\text{H}_2\text{O}} \quad (2)$$

k_{obs} ; 実測した分解速度定数

k' ; ASP アニオンの分解速度定数

α ; ASP の解離度

k_5 ; 水触媒による ASP アニオンの分解速度定数

$C_{\text{H}_2\text{O}}$; 水の濃度

そこで本実験においても pH 6—8 の範囲で (1) 式が成立することを確かめるために、各濃度の各溶媒系中における ASP の解離度および ASP の見掛けの 1 次速度定数から (1) 式にしたがって k' を算出した。その結果は Table I に示すとおり、少数の例外を除けば各溶媒系とも pH によらない一定の k' 値が得られた。

また 8 以上の pH 領域における加水分解実験 (40°) を行なったところ Fig. 2 に示す pH profile が得られ、水溶液の場合と同様 pH に関係しない反応速度定数を示す pH 領域があることを見出した。

これらの結果から、実測の 1 次速度定数 k_{obs} が pH によって大きな変化を示したのは ASP の解離度の変化に基づくとして説明できる。

Garrett は EtOH 濃度が ASP 加水分解反応に与える影響に関して、cyclic intermediate と溶媒との反応機構からつぎの (3) 式を示している。

$$k_{\text{obs}} = k_0 + k_{\text{ROH}} [\text{ROH}] / [\text{H}_2\text{O}] \quad (3)$$

$$k_0 = K_{\text{IV}} K_{\text{V}} \quad (4)$$

k_{obs} ; 速度定数の実測値

k_0 ; k' 値の溶媒濃度ゼロへの外挿値

k_{ROH} ; アルコールによる solvolysis の速度定数

$[\text{ROH}]$; アルコールの濃度

$[\text{H}_2\text{O}]$; 水の濃度

Fig. 1. $\log k_{\text{obs}}$ (hr^{-1}) for the Hydrolysis of Acetylsalicylic Acid in the Water Mixed with N,N-Dimethylacetamide at pH 6—8 vs. Molar Concentrations of the Solvent at 50°

○; in the aqueous solution by Edwards

TABLE I. Values of k' (hr^{-1}) obtained by Eq. (1)

Ethanol				Propylene glycol				N,N-Dimethylacetamide			
Molar concn.	Apparent pH			Molar concn.	Apparent pH			Molar concn.	Apparent pH		
	6.0	7.0	8.0		6.0	7.0	8.0		6.0	7.0	8.0
5.60	0.270	0.285	0.312	4.28	0.299	0.247	0.279	3.44	0.149	0.160	0.178
7.40	0.318	0.344	0.377	5.69	0.276	0.299	0.332	4.60	0.169	0.171	—
9.14	0.424	0.437	0.473	7.07	0.352	—	0.404	5.74	0.195	0.180	0.192
10.83	0.515	0.527	0.575	8.42	0.430	0.442	0.481	6.85	0.319	0.224	0.228
14.09	0.964	0.745	1.007	11.05	0.564	0.630	0.730	8.93	0.753	0.925	0.474

—: not determined

K_{IV} ; intermediate の H_2O による分解速度定数

K_{IV} ; intermediate の安定化定数 (解離定数の逆数)

Garrett が取り扱った ASP アニオンの分解速度定数 k_{obs} は, Garrett の報文に見られるような濃度の溶媒中では前記 (1) 式のように解離度 α から k' として算出できると考えられるので, 本実験において得られた k' 値を用い Garrett と同様にして ASP アニオンの分解速度定数と溶媒・水のモル濃度比との関係を調べた. その結果を Fig. 3 に示す.

Fig. 2. The pH Profiles for the Hydrolysis of Acetylsalicylic Acid in the Various Solvent-Water Solutions at 40°

key; No.	Solvent	Molar concn.
1: ●	ethanol	{ 14.09
2: ○		{ 7.40
3: ×	propylene glycol	{ 11.05
4: △		{ 5.69
5: □	N,N-dimethylacetamide	{ 8.93
6: ◇		{ 4.60
7: —	aqueous solution by Edwards	

度定数も EtOH の場合とほとんど同様と考えられるが, より高濃度になると直線性が失われる傾向を示した. また DMA・水の系では溶媒・水の濃度比 0.2 以下においてはほぼ一定の k' 値を示し, この値はまた EtOH・水系および PG・水系における (3) 式の k_0 値とほとんど等しい. このことはすでに Garrett が solvolysis をおこさないとしているジオキサンについて得た結果と一致しており, DMA が ASP の cyclic intermediate と反応しないことを示している. しかし溶媒・水の濃度比 0.3 以上では急速に k' 値が増加している. DMA と cyclic intermediate について直接の反応を考えることは困難であり, 他のなんらかの反応機構を考慮する余地があるように思われる. なお UV 吸収スペクトルからは本実験に用いた溶媒系と ASP との相互作用は観察されなかった. また Edwards は ASP の中性-アルカリ性領域における加水分解に関して, 水触媒以外に非解離形 ASP と OH^- との反応をも考慮したが, OH^- 触媒定数を算出してその値が ASP アニオンと OH^- の反応に比べあまりにも大きすぎるとしてこの反応機構を否定している.

いずれにせよ本実験では高濃度溶媒中の pH 値測定について正確さの保証がないため,⁵⁾ これ以上の考察は不可

5) 有機溶媒・水系中の pH 値は同一溶媒, 同一濃度の場合にはガラス電極による測定値が比較値として役立つ. 筒井清二, ポーラログラフイー, 12, 103 (1964); 大滝仁志, 化学の領域, 21, 636 (1967).

Fig. 3. Plot of the Rate Constants (k') for Hydrolysis of Acetylsalicylic Acid Anion at 50° Against the Molar Ratio of Solvents to Water

key; —○—: ethanol, —●—: propylene glycol,
—△—: N,N-dimethylacetamide

EtOH・水の系では Garrett の示した反応機構は EtOH の高濃度まで成立していることがわかった. k_{ROH} はこの直線の傾斜から約 $0.75 (hr^{-1})$ となった. PG・水の系については溶媒・水のモル濃度比 0.6 までは全く EtOH と同一の直線上にあることから, この場合における反応機構も solvolysis による反応速

能である。

実 験 の 部

1) 試薬 EtOH は super special grade を用い、その他の溶媒および緩衝液等のための試薬はすべて試薬特級または 1 級を用いた。また ASP はクロロホルムから再結晶して用いた。

2) 実験操作および定量法 EtOH, PG, DMA のそれぞれ 30—90% (v/v)⁶⁾ 水混液には 0.1M の濃度に tris-(hydroxymethyl)-aminomethane を加えて ASP 0.005M を溶解し、50° または 40° ($\pm 0.02^\circ$) に調節した恒温槽中でかきまぜながら加水分解を行なった。これはきわめて微量のアルカリまたは酸の添加により反応進行中一定の pH を常に確実に保つためである。50° または 40° における所要の pH に合わせるため反応液 50 ml に対して 10N HCl 0.06—0.45 ml あるいは 1N NaOH 0.045—0.575 ml を用いた。一定時間ごとに検液 1 ml を取り出し、反応を停止させるため Sørensen のグリココール・塩化ナトリウムと塩酸の処方による pH 2.35 の緩衝液 9 ml 中に加え、自記分光光度計を用いて 300 m μ における吸光度を測定した。このように ASP の分解によって生じたサリチル酸を定量し、ASP がすべてサリチル酸に分解したときの濃度から逆算して見掛けの反応速度定数を求めた。

3) 解離度の測定 加水分解を行なった 50° における各溶媒中の ASP の解離度測定は、ASP の分解速度がきわめて速いため正確な値を得ることが困難であり、また一般の有機酸の pK_a の温度変化⁷⁾ から類推すると、室温と前記実験温度における pK_a の差は小数位 2 桁目に影響する程度と考えられるから室温 ($26 \pm 1^\circ$) で、反応速度定数を求めた各濃度の各溶媒について測定を行ない以後の解析に用いた。すなわち加水分解実験のときと同様 0.1M の tris-(hydroxymethyl)-aminomethane を加え、10N HCl または 1N NaOH で種々の pH に調節し、この 9 ml 中に、別途前記の溶液に ASP 0.005M を含み、また同様に pH を調節して調製した液 1 ml を加え、これを試料として自記分光光度計により 210—340 m μ におけるスペクトルを測定した。このとき実験操作中に、場合によりきわめてわずかであるが ASP の分解から生ずるサリチル酸の吸収が 298 m μ に出るので、解離度を算出する際これを補正するため、この場合のみ ASP とまったく同様に操作して 0.001M のサリチル酸のスペクトルを測定した。解離度の算出は (5) 式にしたがった。

$$\alpha = \frac{a_M - (d_{277} - b_{277} \cdot d_{298}/b_{298})}{C - d_{298}/b_{298}} \quad (5)$$

α : 解離度

a_M : 277 m μ における分子形 ASP の分子吸光係数

a_I : 277 m μ におけるイオン形 ASP の分子吸光係数

C : ASP の分解が無いとしたときの濃度

d_{298} : ASP の 298 m μ における吸光度の測定値

b_{298} : サリチル酸の 298 m μ における分子吸光係数

d_{277} : ASP の 277 m μ における吸光度の測定値

b_{277} : サリチル酸の 277 m μ における分子吸光係数

6) これらの各濃度については、ピクノメーターを用いた比重の実測値から有機溶媒のモル濃度を算出し、以後すべてモル濃度で表現する。

7) H.S. Harned, N.D. Embree, *J. Am. Chem. Soc.*, **56**, 1050 (1934).