医薬品の分解とその安定化 (第 3 報¹⁾) アミノアルキルエステル
の構造と安定性について その 1²⁾

野上 寿,^{3a)} 気賀沢和雄, 五十里紀子, 中村款一, 大谷秀昭^{3b)}
東京大学薬学部,^{3a)} グレラン製薬株式会社研究部^{3b)}

Decomposition and Stabilization of Drugs. III.¹⁾ Structure
and Stability of Aminoalkyl Esters. (I)²⁾

HISASHI NOGAMI,^{3a)} KAZUO KIGASAWA, NORIKO IKARI,
KANICHI NAKAMURA and HIDEAKI OHTANI

Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo^{3a)} and Research
Laboratories Grélan Pharmaceutical Co., Ltd.^{3b)}

(Received December 11, 1969)

Kinetic parameters with respect to the stability of the aminoethyl esters of phenyl acetic acid were measured and the following facts were revealed.

1) Stability of these esters is affected by the substituent in 2-position of phenylacetic acid. The greater the size of this substituent, the smaller became the reaction constants, k_H and k_{OH} , and greater the ΔE_a and ΔS . Also k_{H_2O} became broader as will be seen from the pH-rate profile in Fig. 2 and 3.

2) Esters of tertiary amine type have greater rate of hydrolysis than those of quaternary ammonium salt type, the rate in alkaline side being about 100 times greater in the tertiary amine-type esters.

3) There is a linear relationship between λ (polar substituent constant) of R in $C_6H_5-CHRCOOCH_2CH_2N(C_2H_5)$ and k_H or k_{OH} , as shown in Fig. 7 and 8, the Taft formula can be applied to it.

4) There is a linear relationship between the pK_a and hydrolysis rate of $C_6H_5-CHRCOOH$, as shown in Fig. 9.

5) In the above 3 and 4, compounds with R as *sec*-butyl or diphenyl deviate from linearity and steric effect of the substituent has retarded the hydrolysis rate of these compounds.

種々のカルボン酸のアミノアルキルエステル類は加水分解により、相当するカルボン酸とアミノアルコールを生ずる。前報¹⁾ でわれわれは valethamate bromide, (2-diethylaminoethyl 3-methyl-2-phenylvalerate methobromide) とその 3 級アミン誘導体の水溶液中での安定性について報告し、その中でアミン部分が 4 級アンモニウム塩であるものは 3 級アミンと比較して安定であること、valethamate bromide が類似のコリンエステル類似化合物 methantheline bromide⁴⁾ および 2-diethylaminoethyl diphenylglycolate methobromide⁵⁾ と比較して安定な化合物であることを報告した。続いて本報では種々のカルボン酸のアミノアルキルエステル類の安定性を予測する可能性を追求する目的で、Table I に示すごとく phenylacetic acid の 2 位に置換基を導入した種々のカルボン酸のアミノエチルエステルで、アミン部分が 3 級のもの、およびその methobromide を合成し、さらに 2, 3 の芳香族カルボン酸エステルを比較のために用いて、これらエステルの化学構造と安定性の関連性について検討を加えた。すなわちこれら化合物の水溶液中での安定性に関する各種のパラメーターを求め、まず 3 級アミンと 4 級アンモニウム塩との相違、phenylacetic acid の 2 位置換による立体効果との関係、続いて Taft

1) 第 2 報: 野上 寿, 気賀沢和雄, 五十里紀子, 大谷秀昭, 武山政弘, 薬誌, 90, 967 (1970).

2) 日本薬学会第 89 年会で発表, 名古屋, 1969 年 4 月.

3) Location: a) Hongo, Tokyo; b) Sakura Shinmachi, Setagaya-ku, Tokyo.

4) H. Nogami, M. Horioka, S. Awazu, H. Yamada, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 6, 277 (1958).

5) H. Nogami, N. Nakajima, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 6, 238 (1958).

TABLE I. $\text{RCOOCH}_2\text{CH}_2\text{N}^+\text{Et}_2\text{R}'\text{X}^-$

No. ($\text{R}'\text{X}=\text{HCl}$)	No. ($\text{R}'\text{X}=\text{MeBr}$)	R
I	I'	$\text{Ph}-\text{CH}_2-$
II		$\text{Ph}-\text{CH}(\text{Me})-$
III	*III'	$\text{Ph}-\text{CH}(\text{Et})-$
IV	*IV'	$\text{Ph}-\text{CH}(n\text{-Pr})-$
V	*V'	$\text{Ph}-\text{CH}(n\text{-Bu})-$
VI	VI'	$\text{Ph}-\text{CH}(sec\text{-Bu})-$
VII		$\text{Ph}-$
VIII		$\text{NO}_2\text{-Ph}-$
IX		$\text{Ph}-\text{CH}=\text{CH}-$
X		$\text{Ph} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{CH}-$

式との関連, さらにカルボン酸残基の pK_a との関連性などについて検討し, 実験範囲内で安定性とかなり関連づけられることを見出した。

実 験 の 部

2-Diethylaminoethyl 2-Ethyl-phenylacetate, 2-Diethylaminoethyl 2-Propylphenylacetate および 2-Diethylaminoethyl 2-Butylphenylacetate の 4 級アンモニウム塩 (III', IV', V') の合成 III, IV および V の各々遊離塩基 0.01 モルを無水エーテルに溶解させ, methobromide 0.04 モルを加えて一夜放置後, 析出した結晶を無水 EtOH-ether より再結晶し, 吸湿性無色結晶を得る。III': 針状結晶。mp 114—115°. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{NBr} \cdot \frac{1}{3}\text{H}_2\text{O}$: C, 56.04; H, 7.81; N, 3.85. Found: C, 56.32; H, 7.71; N, 3.52. IV': 針状結晶。mp 89—91°. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{NBr} \cdot \frac{5}{3}\text{H}_2\text{O}$: C, 53.72; H, 8.35; N, 3.45. Found: C, 53.52; H, 8.70; N, 3.78. V': 針状結晶。mp 77—79°. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{NBr} \cdot \frac{5}{3}\text{H}_2\text{O}$: C, 54.80; H, 8.55; N, 3.36. Found: C, 54.80; H, 8.75; N, 3.42.

薄層クロマトグラフィーによる分解物の確認 各エステル 300 mg を 10% NaOH または 10% HCl に溶解し, 60° で 120 分間放置後, 前者は 10% HCl 酸性とし, 両者に無水エタノールを加えて油状物を溶かし和光ゲル (B-O) 250 μ の厚さの薄層板にスポットして AcOEt-EtOH (2:1, v/v) で展開する。発色剤は I_2 蒸気 (エステルの確認), B.C.G. 試薬 (カルボン酸の確認), Dragendroff 試薬 (ジエチルアミノアルコールの確認) を使用した。

エステルの定量法⁶⁾ 内容約 50 ml の共栓付遠沈管に二塩化エチレン 20 ml, pH 5.6 リン酸塩緩衝液 (Sörensen) 2 ml, B.C.G. 試薬 1 ml, 検液 1 ml を正確に量り, 振盪器で 10 分間振盪後, 遠心分離した。上層の水層を除去し, 別の遠沈管に二塩化エチレン層 10 ml を正確にとり 0.1N NaOH 10 ml を正確に加えて, 2 分間振盪後, 遠心分離, 水層に移行した色素液を蒸留水を対照として, 島津自記分光光度計 SV-50A を用い, 波長 617 m μ において吸光度を測定した。

分解測定操作 第 2 報¹⁾ で使用したものと同一の各緩衝液中にエステルを 0.015 mole/liter から 0.060 mole/liter を含む溶液を 60° の恒温水槽中に放置し, 一定時間ごとにサンプリングし, 定量操作を行ない 1 次反応式より k_{obs} を求めた。

イオン強度の影響 pH 5.8 ($\text{KH}_2\text{PO}_4\text{-NaOH}$), pH 9.0 ($\text{H}_3\text{BO}_3\text{-NaOH}$) の緩衝液中にエステル 0.030 mole/liter を含有する液に KCl を加え μ を 0.2 から 1.0 に調節して 60° で測定した。

緩衝液の影響 KCl で μ を 0.5 に調節した pH 1.0 (HCl-KCl , $\text{CH}_3\text{COONa-HCl}$), pH 4.0 ($\text{CH}_3\text{COOH-NaOH}$, $\text{CH}_3\text{COONa-HCl}$), pH 5.8 ($\text{KH}_2\text{PO}_4\text{-NaOH}$, $\text{KH}_2\text{PO}_4\text{-Na}_2\text{HPO}_4$), pH 9.0 ($\text{H}_3\text{BO}_3\text{-NaOH}$, $\text{Na}_2\text{CO}_3\text{-Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$) の緩衝液を使用し, 0.030 mole/liter の溶液で 60° で測定した。

カルボン酸の解離定数の測定 内容 50 ml のビーカーに試料約 1.5×10^{-4} mole を精秤し, 蒸留水 50 ml を加えて溶解し $25 \pm 0.1^\circ$ で 0.01N NaOH 液で滴定して得た中和曲線の $\frac{1}{2}$ 当量点より解離定数を求めた。なお, pH の測定には東亜電波ガラス電極 pH メーター HM 5 型を使用した。

結 果 と 考 察

検体として用いたアミノエチルエステル (Table I) のうち * 印を附したものは文献未知化合物である。そこでこれらは各カルボン酸の Na 塩に diethylaminoethylchloride を作用させて得た diethylaminoethyl ester を

6) 堀岡正義, 薬誌, 77, 200 (1957).

methobromide で 4 級アンモニウム塩とし、元素分析、赤外線吸収スペクトル (IR) で確認後検体として用いた。また他のものについては文献記載⁷⁾の方法に従って合成して検体とした。

これらアミノエチルエステルの分解については 60° で酸性およびアルカリ性側で各々 120 分間放置した検体を薄層クロマトグラフィーで検討した結果、相当するカルボン酸とアミノアルコールに分解することを確認した。そこでアミノエチルエステルの分解量はスルフォフタレイン系色素 B.C.G. を用いて残存するエステルを定量することにより測定し、1 次反応式から速度定数 k を求めた。Fig. 1 に 2 位に propyl 置換の 2-diethylaminoethyl 2-propylphenylacetate および methobromide の 60° における pH と速度定数の関係を 1 例として示す。速度定数が極小となる pH は、3 級アミンでは pH 3.0 附近に、4 級アンモニウム塩は pH 4 附近にあり両者に相違が認められ、この傾向は他のカルボン酸のエステルについても同様であった。また 4 級アンモニウム塩と 3 級アミンの加水

Fig. 1. pH-Rate Profile on the Hydrolysis at 60°

●: 2-diethylaminoethyl 2-propylphenylacetate hydrochloride
○: 2-diethylaminoethyl 2-propylphenylacetate methobromide

TABLE II. Comparison of Rate Constant of $\text{RCOOCH}_2\text{CH}_2\text{NET}_2$ (A) and $\text{RCOOCH}_2\text{CH}_2\text{N}^+\text{Et}_2\text{MeBr}^-$ (B)

R	Ph $\begin{smallmatrix} \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \end{smallmatrix}$ Me	Ph $\begin{smallmatrix} \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \end{smallmatrix}$ Et	Ph $\begin{smallmatrix} \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \end{smallmatrix}$ n-Pr	Ph $\begin{smallmatrix} \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \end{smallmatrix}$ n-Bu	Ph $\begin{smallmatrix} \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \end{smallmatrix}$ sec-Bu
at 60°					
A $k_H \times 10^{-2}$	10.00	8.52	8.52	8.12	3.64
B $k_H \times 10^{-2}$		10.00	9.33	7.25	2.46
A $k_{OH} \times 10^3$	794	673	631	537	124
B $k_{OH} \times 10^3$		6.92	6.62	6.46	1.12

分解速度を比較すると、酸性側での分解速度定数 k_H にはほとんど差が認められなかったが、アルカリ性側での分解速度定数 k_{OH} にかかりの相違があり、3 級アミンでは 4 級アンモニウム塩の約 100 倍程大きな k が得られた (Table II). なお 3 級アミンについては溶解度が小さいため pH 6.0 以上は測定できなかった。

Fig. 2. pH-Rate Profiles on the Hydrolysis of $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHR(COOCH}_2\text{CH}_2\text{NET}_2)$

●: R=Et ○: R=n-Bu ×: R=sec-Bu

つぎに $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHR(COOCH}_2\text{CH}_2\text{NET}_2 \cdot \text{MeBr})$ の R の変化と加水分解速度について比較すると、3 級アミン、4 級アンモニウ

Fig. 3. pH-Rate Profiles on the Hydrolysis of $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHR(COOCH}_2\text{CH}_2\text{NET}_2 \cdot \text{MeBr})$

●: R=Et ○: R=n-Bu ×: R=sec-Bu

- 7) V. Ettel, J. Hebký, *Collection Czech. Chem. Commun.*, **15**, 367 (1950); F.F. Blicke, Haroldzinn, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 6247 (1955); Kali-chemie A.G., Brit. Patent 748, 064 (1954) [*C.A.*, **52**, 12912 (1958)]; Abbott Laboratories, Brit. Patent 815, 144 (1959) [*C.A.*, **54**, 429 (1960)]. Georges Tsatsas Avra Psarvea-Sandris, Constantin Sandris, *Bull. Soc. Chim. France*, **10**, 2612 (1964); K. Miescher, K. Hoffman, L. Panizzon, *Helv. Chim. Acta*, **24**, 458 (1941).

ム塩ともに k_{OH} については、置換基が大きくなるほど、分解速度は小さくなる傾向にあり、また k_{H_2O} が観察される pH 領域も置換基が大きくなるにつれて幅広くなり、特に *n*-butyl; *sec*-butyl 置換体でその傾向が強くあらわれている。しかし酸性側の加水分解速度定数はアルカリ性側ほど大きな差は認められなかったが、*sec*-butyl 体だけはかなり加水分解が抑制される傾向を示した。

続いて pH 1.0 (HCl-KCl, CH₃COONa-HCl), pH 4.0 (CH₃COONa-HCl, CH₃COOH-NaOH), pH 5.8 (KH₂PO₄-NaOH, KH₂PO₄-Na₂HPO₄) および pH 9.0 (H₃BO₃-NaOH, Na₂CO₃-Na₂B₄O₇) の各 pH において 2 種類ずつの緩衝液を用いて k_{obs} を測定したが緩衝液の種類による影響はほとんど認められなかった。また pH 4.0 の酢酸塩緩衝液について緩衝液のモル濃度を 0.1 から 0.5 に変えて k_{obs} を測定したが濃度による影響は認められなかった。Fig. 4 に 2-diethylaminoethyl 2-propylphenylacetate および methobromide を 1 例として示す。さらにイオン強度については、pH 5.8 (KH₂PO₄-NaOH) および pH 9.0 (H₃BO₃-NaOH) の緩衝液を用いて μ 0.2 から 1.0 の範囲で検討したが、いずれもほとんどその影響は認められなかった。Fig. 5 に 2-diethylaminoethyl 2-propylphenylacetate および methobromide を 1 例として示す。

Fig. 4. Plots of $\log k_{obs}$ vs. Concentration of Acetate Buffer at pH 4.0, 60° ($\mu=0.5$)

—●—: 2-diethylaminoethyl 2-propylphenylacetate hydrochloride
—○—: 2-diethylaminoethyl 2-propylphenylacetate methobromide

Fig. 5. Plots of $\log k_{obs}$ vs. Ionic Strength of Buffer Solution

—●—: 2-diethylaminoethyl 2-propylphenylacetate hydrochloride at pH 5.8, 60°
—○—: 2-diethylaminoethyl 2-propylphenylacetate methobromide at pH 9.0, 60°

これらのアミノエチルエステルの加水分解速度定数と温度の関係については Table III, IV にまとめた。3 級アミン、4 級アンモニウム塩はともに同じ傾向を示し、すなわち k_H , k_{OH} とも phenylacetic acid 残基の 2 位置置換基が大きくなるほど活性化エネルギー (ΔE_a) が大きくなり、同時に活性化エントロピー (ΔS) も大きくなる現象が認められた。また *n*-butyl と *sec*-butyl 体を比較すると、立体障害の大きい *sec*-butyl 体のほうに ΔE_a , ΔS ともにより大きな値が得られた。このことから置換基の変化は ΔE_a にも ΔS にも影響をおよぼしているこ

TABLE III. Activation Energy and Activation Entropy of RCOOCH₂CH₂NEt₂

R		Ph Me > CH	Ph Et > CH-	Ph n-Pr > CH-	Ph n-Bu > CH-	Ph sec-Bu > CH-
ΔE_a	k_H	8.87	9.51	9.77	9.94	16.61
	k_{OH}	6.19	7.37	7.41	7.76	10.99
ΔS	k_H	-39.8	-38.3	-37.4	-36.5	-26.4
	k_{OH}	-13.2	-10.7	-10.0	-9.2	-2.4

TABLE IV. Activation Energy and Activation Entropy of RCOOCH₂CH₂N⁺Et₂MeBr⁻

R		Ph Et > CH-	Ph n-Pr > CH-	Ph n-Bu > CH-	Ph sec-Bu > CH-
ΔE_a	k_H	12.00	12.09	12.88	22.16
	k_{OH}	8.10	8.35	9.75	13.50
ΔS	k_H	-30.3	-30.2	-28.9	+ 0.5
	k_{OH}	-17.0	-16.1	-12.0	- 4.3

とがわかった。

ここで phenylacetic acid の 2 位置換の 3 級アミン、4 級アンモニウム塩の ΔE_a と ΔS とを Fig. 6 に示すごとくプロットすると直線関係があり、2 位の置換基が大きくなるに従って ΔE_a , ΔS が共に増加する傾向が認められた。ある種の平衡反応や反応速度に関する ΔE_a と ΔS は Fig. 6 のような直線関係を示すことが小なくなく、またかなり以前から多数の例について認められているが、成立の理由は現在もお明瞭ではないとのべられている。⁸⁾

脂肪族カルボン酸のエステルの加水分解と置換基の効果について、しばしば Taft 式が適用されるが、ここでもこれら phenylacetic acid 系の 2 位置換体のアミノエチルエステルの加水分解速度定数と置換基の関係について Taft 式を用いて検討を加えた。これらの化合物の極性置換基定数 (σ) は文献未記載のため、 C_6H_5CHR $COOCH_2CH_2^+NEt_2R'X^-$ を一定とみなし、R の σ 値のみを用いた。25° での分解速度定数と σ 値をプロットすると、*sec*-butyl 体のほかは、 k_H , k_{OH} とともに Fig. 7, 8 に示すようにきわめてよい直線関係を得、phenylacetic acid 系化合物では Taft 式が適用できることがわかった。

Fig. 7. Taft Type Plots of $\log(k/k_0)$ vs. σ for the $RCOOCH_2CH_2NEt_2$ at 25°

●: $\log(k/k_0)_A$
○: $\log(k/k_0)_B$

Fig. 8. Taft Type Plots of $\log(k/k_0)$ vs. σ for the $RCOOCH_2CH_2NEt_2MeBr$ at 25°

●: $\log(k/k_0)_A$
○: $\log(k/k_0)_B$

ただし *sec*-butyl 体は大きく直線よりはずれており、また *n*-butyl 体よりも *sec*-butyl 体の ΔE_a や ΔS が著しく大きいことも考え合せると、立体効果の影響と推定される。Fig. 7 より 3 級アミンの ρ を求めると酸性側で 0.86, アルカリ性側では 2.32 となり、また Fig. 8 より 4 級アンモニウム塩の ρ は酸性側で 3.66, アルカリ性側では 3.44 の値を得た。これより 4 級アンモニウム塩ではアルカリ性側よりも酸性側での極性効果が大きいとの結果を得た。

続いて極性効果が大きいもの (ρ が大) についてエステルのカルボン酸残基の pK_a と安定性の関連について検討した。先に Patel ら⁹⁾ はトロピンエステル類の加水分解速度が生成するカルボン酸の pK_a と関連深いとのべている。そこで I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X および I', III', IV', V', VI' のカルボン酸残基の pK_a とアルカリ性側での分解速度を Fig. 9 に示すようにプロットした。結果は多少のバラツキがあるが芳香族酸、アラキル酸のエステルも含めて、全体としてはカルボン酸残基の pK_a が小さくなるほど、分解速度は大きくなる傾向が認められた。Phenylacetic acid 誘導体のエステルだけについて考えると *sec*-butyl 体, diphenyl 体のぞいてきわめてよい直線関係が得られた。また 4 級アンモニウム塩の酸性側での分解速度を同様にして Fig. 10

8) 井本英一, “有機反応機構 11 巻 化学反応における平衡と速度,” 東京化学同人, 1967, p. 202.

9) J.M. Patel, A.P. Lemberg, *J. Pharm. Sci.*, **52**, 1129 (1963).

Fig. 9. Plots of $\log k_{OH}$ for the Hydrolysis of Ester *vs.* pK_a of Carboxylic Acid(RCOOH) at 60°

Fig. 10. Plots of $\log k_H$ for the Hydrolysis of Ester *vs.* pK_a of Carboxylic Acid(RCOOH) at 60°

に示すようにプロットした。結果はアルカリ性側と同様に *sec*-butyl 体のほかは直線関係が得られ、狭い範囲であればこれらエステルの安定性はそのカルボン酸残基の pK_a を知ることによっても予測できることがわかった。しかし立体障害が加水分解速度に最も大きく影響する可能性があることから、その点についてはなお検討中である。