医薬品の分解とその安定化 (第 13 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 5²⁾気賀沢和雄, 大谷秀昭
グレラン製薬株式会社研究所³⁾Decomposition and Stabilization of Drugs. XIII.¹⁾ Structure and
Stability of Aminoalkylesters. (5)²⁾KAZUO KIGASAWA and HIDEAKI OHTANI
Research Laboratories Grelan Pharmaceutical Co., Ltd.³⁾

(Received December 24, 1974)

The 2-diethylaminoethylesters of heteroaromatic acid, such as 2-furoic acid (I), 2-thiophenecarboxylic acid (II), nicotinic acid (III) and quinaldic acid (IV) were synthesized and the rate of their hydrolysis was measured in an aqueous buffered solution. The same experiments were performed with 2-diethylaminoethylesters of benzoic acid (V) and 1-naphthoic acid (VI) for comparison. Esters of nitrogen-containing heteroaromatics, such as III and IV, differed in the pH-rate profile and were unstable compared with aromatic esters such as V and VI. The half-life of III and IV was calculated to be about 54.7 and 18.0 days, respectively, in an aqueous solution of pH 5.0 and at 25°.

著者らは、前報^{1,4)}までにカルボン酸のアミノアルキルエステル類の化学構造とその水溶液中の安定性について報告した。本報では複素環式化合物のカルボン酸、すなわち五員環の 2-フランカルボン酸、2-チオフェンカルボン酸ならびに六員環のニコチン酸およびキナルジン酸の 2-diethylaminoethylester を合成し、これら化合物の水溶液中の安定性について検討するとともに、安息香酸および 1-ナフトエ酸の 2-diethylaminoethylester と水溶液中の安定性を比較検討を行なったのでその間の知見を報告する。

実験の部

2-Diethylaminoethyl 2-Furoate Hydrochloride (I), 2-Diethylaminoethyl 2-Thiophenecarboxylate Hydrochloride (II), 2-Diethylaminoethyl Nicotinate Hydrochloride (III), 2-Diethylaminoethyl Quinaldinate Oxalate (IV), 2-Diethylaminoethyl Benzoate Hydrochloride (V), 2-Diethylaminoethyl 1-Naphthoate Hydrochloride (VI) の合成

対応する酸クロリド 0.01 モルに無水 C_6H_6 15 ml 加えて溶解し、これに無水 C_6H_6 15 ml に溶解した 2-diethylaminoethanol 0.01 モルを冷却しながら加えた後、反応混合物を 2 時間加熱、冷後 C_6H_6 層を 10% NaOH 水溶液で未反応カルボン酸を抽出、ついで水で洗浄、 $MgSO_4$ で乾燥後、減圧濃縮。得られた油状物を塩酸塩あるいは修酸塩として得た。

(I) EtOH-ether から再結晶。無色針状結晶, mp 131° (Lit. 130—131°).⁵⁾ 収率 48.6%.

(II) EtOH-ether から再結晶。無色針状結晶, mp 106° (Lit. 106°).⁶⁾ 収率 50.3%.

1) 第 12 報: 気賀沢和雄, 長谷川紀子, 大谷秀昭, 大竹規子, 栗津莊司, 薬誌, 95, 280 (1975).

2) 日本薬学会第 93 年年会で発表, 東京, 1973 年 4 月.

3) Location: Sakura Shinmachi, Setagaya-Ku, Tokyo.

4) a) 野上 寿, 気賀沢和雄, 長谷川紀子, 大谷秀昭, 武山政弘, 薬誌, 90, 967 (1970); b) 野上 寿, 気賀沢和雄, 長谷川紀子, 中村款一, 大谷秀昭, 薬誌, 90, 973 (1970); c) 野上 寿, 気賀沢和雄, 長谷川紀子, 中村款一, 大谷秀昭, 竹内嘉智子, 芳賀清次, 薬誌, 90, 979 (1970); d) 気賀沢和雄, 長谷川紀子, 大谷秀昭, 大竹規子, 栗津莊司, 薬誌, 95, 275 (1975).

5) E.S. Cook, W. Kreke, *J. Am. Chem. Soc.*, 62, 1951 (1940).

6) E. Campaign, W.M. Lesuer, *J. Am. Chem. Soc.*, 70, 3948 (1948).

(III) iso-PrOH から再結晶，無色粉末状結晶，mp 127—128° (Lit. 128°).⁷⁾ 収率 28.2%.

(IV) EtOH から再結晶，うすい赤色粉末状結晶，mp 149° (Lit. 149—150°).⁸⁾ 収率 26.8%.

(V) EtOH-ether から再結晶，無色針状結晶，mp 125° (Lit. 125°).⁶⁾ 収率 38.6%.

(VI) $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ から再結晶，無色りん片状結晶，mp 159—160° (Lit. 159—160°).⁹⁾ 収率 40.2%.

緩衝液の調製 緩衝液の調製に使用した HCl, KH_2PO_4 , $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ および KCl はすべて市販特級品を使用した。なお，イオン強度は KCl ですべて 0.75 に調製した。

測定装置 日立 124 型分光光度計，東亜電波 HM-5A 型 pH メーター。

測定温度 40°, 50° および $60 \pm 0.1^\circ$ に調節された恒温水槽を用いた。

加水分解反応 各種緩衝液に各検体 $1 \times 10^{-3}\text{M}$ 濃度を溶解し，その 2 ml を無色アンプルに封入したものを所定温度の恒温水槽中で保ち，一定時間ごとにとり出し，残存する ester を定量法にしたがって測定した。

定量法 堀岡ら¹⁰⁾ の方法を準用した。内容約 50 ml の共栓付遠沈管に 1,2-ジクロロエタン 20 ml, pH 6.0 りん酸塩緩衝液 (sørensen) 2 ml, B.C.G. (ブロムクレゾールグリーン) 1 ml, 試料 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 1,2-ジクロロエタン層 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，617 nm での吸光度を測定し，検量線より試料中の ester の量を決定した。

pKa の測定 内容 100 ml のビーカーに試料 (III, IV) 約 35 mg を精秤し，蒸留水 50 ml に溶解し， $25 \pm 0.1^\circ$ に保ちながら 0.01N NaOH 液 (イオン強度は無視) で滴定して得られた中和曲線より pKa を求めた。

結 果 と 考 察

2-フランカルボン酸 (I), 2-チオフェンカルボン酸 (II) の 2-Diethylaminoethylester の安定性について

1. **緩衝塩濃度の影響** それぞれの液性ごとに，pH は一定に保ちつつ緩衝塩濃度を変えて加水分解を行ない，得られた擬 1 次反応速度定数 (k_{obs}) を各 pH ごとに緩衝塩濃度に対してプロットすると Fig. 1 に示すように I および II の加水分解速度は緩衝塩濃度に影響が少なかったことがわかった。

2. **pH-Rate Profile** 60° の恒温水槽中，各種 pH 一定のもとで I および II の加水分解速度を測定した。得られた見かけの擬 1 次速度定数 (k_{obs}) は緩衝塩濃度の影響をうけなかったで，それぞれの液性における k_{obs} の対数と pH の関係を Fig. 2, Fig. 3 に示した。

I および II とともに pH 0.3—1.5 の範囲で $\log k_{\text{obs}}$ は pH に対して -1 の勾配を示し，pH 4.0—6.0 の範囲で +1 の勾配の直線性を示した。

ニコチン酸 (III), キナルジン酸 (IV) の 2-Diethylaminoethylester の安定性について

1. **III, IV の解離定数** III および IV は次の平衡を有すると考えられたので滴定法により解離定数を求めた。

Fig. 1. Effect of Buffer Concentration on the Pseudo First-Order Rate Constant of I (—●—) and II (—○—) at Fixed pH Values

All the runs were carried out at 60° and ionic strength of 0.75.

Fig. 2. The Relation between pH and the log of the Pseudo First-Order Rate Constant of I at 60° and Ionic Strength of 0.75

- 7) F.F. Blickeand, E.L. Jenner, *J. Am. Chem. Soc.*, **64**, 1721 (1942).
- 8) S.M. Deshpande, *J. Indian. Chem. Soc.*, **6**, 628 (1968).
- 9) R.R. Burtner, J.W. Cusic, *J. Am. Chem. Soc.*, **65**, 1582 (1943).
- 10) 堀岡正義，薬誌，**77**, 200 (1957).

Chart 1

代表例として III について示した (Chart 1). 滴定法により III および IV の $\text{p}K_{a1}$, $\text{p}K_{a2}$ を求めた結果, III は $\text{p}K_{a1} \approx 2.80$, $\text{p}K_{a2} \approx 8.96$, IV は $\text{p}K_{a1} \approx 2.70$, $\text{p}K_{a2} \approx 8.80$ を得た. なお, III において $\text{p}K_{a1}$ をピリジン核の窒素と考えたのは, ニケタミドのピリジン核の窒素が $\text{p}K_a \approx 3.45$ であること,¹¹⁾ またニコチン酸の窒素

Fig. 3. The Relation between pH and the log of the Pseudo First-Order Rate Constant of II at 60° and Ionic Strength of 0.75

Fig. 4. Effect of Buffer Concentration on the Pseudo First-Order Rate Constant of III at Fixed pH Values

All the runs were carried out at 40° and ionic strength of 0.75.

Fig. 5. Effect of Buffer Concentration on the Pseudo First-Order Rate Constant of III at Fixed pH Values

All the runs were carried out at 40° and ionic strength of 0.75.

Fig. 6. Effect of Buffer Concentration on the Pseudo First-Order Rate Constant of IV at Fixed pH Values

All the runs were carried out at 40° and ionic strength of 0.75.

11) 中里辰雄, 浅田昌三, 山本明子, 薬剤学, 30, 83 (1970).

部分の $pK_a \approx 2.07$ であること¹²⁾ から推定した. IV において pK_{a1} をキノリン核の窒素と考えたのはキナルジンの窒素部分の $pK_a \approx 1.90$ であること¹²⁾ から推定した. また, pK_{a2} は前報まで著者ら^{1,4)} が報告した diethylaminoalkylester 類の amino 基の pK_a が 6.0—8.0 であることから diethylaminoethylester の amino 基によるものと推定した.

2. 緩衝塩濃度の影響 それぞれの液性ごとに, pH は一定に保ちつつ緩衝塩濃度を変えて加水分解を行ない, 得られた擬 1 次速度定数 (k_{obs}) を各 pH ごとに緩衝塩濃度に対してプロットすると Fig. 4, Fig. 5, Fig. 6 および Fig. 7 に示すように III および IV の k_{obs} はわずかながら緩衝塩濃度に影響されることがわかった.

3. pH-Rate Profile III および IV のそれぞれの液性において緩衝塩濃度を零に外挿して求めた速度定数 (k) の対数と pH との関係を Fig. 8, Fig. 9 に示す.

まず, IV についてみると Fig. 9 に示すような pH-rate profile になり, pH 4.6—7.10 の範囲で +1 の勾配

Fig. 7. Effect of Buffer Concentration on the Pseudo First-Order Rate Constant of IV at Fixed pH Values

All the runs were carried out at 40° and ionic strength of 0.75.

Fig. 8. The Relation between pH and the log of the Pseudo First-Order Rate Constant of III at 40° and Zero Buffer Concentration and Ionic Strength of 0.75

Fig. 9. The Relation between pH and the log of the Pseudo First-Order Rate Constant of IV at 40° and Zero Buffer Concentration and Ionic Strength of 0.75

Fig. 10. The Relation between pH and the log of the Pseudo First-Order Rate Constant of V at 60° and Ionic Strength of 0.75

12) 日本化学会編, “化学便覧 基礎編 II,” 丸善, 東京, 1966, p. 1053.

を示すことが判明した。しかし、このような複雑な pH-rate profile になった原因は不明である。山名ら¹³⁾は III の pH-rate profile を求め pH 2.5 付近に極大値のあることを報告し、この極大値のあらわれる機構を考察している。III のピリジン核をキノリン核におきかえた IV についても、Fig. 9 に示すように pH 2.3 付近において極大値があらわれており、山名らの報告と同様の事実が認められた。なお、本報の III は山名らの扱った化合物と同一物質であり、著者らが本論文で行なった pH 範囲では山名らの結果とほぼ一致した。

安息香酸 (V)、1-ナフトエ酸 (VI) の 2-Diethylaminoethylester の安定性について

III および IV と比較するため V および VI の安定性を検討した。V および VI の加水分解は擬 1 次反応にしたがい、また緩衝塩濃度に影響しないことが実験によってわかったのでそれぞれの液性における k_{obs} の対数と pH の関係を Fig. 10, Fig. 11 に示した。

V および VI の pH-rate profile は通常のアミノアルキルエステルと同様の曲線が得られた。これに対して複素環式カルボン酸のアミノアルキルエステル類 I, II, III および IV は Fig. 2, Fig. 3, Fig. 4 および Fig. 5 にみられるように全般的に底辺の領域が広く、特に、III および IV は比較的不安定な傾向がみられた。

カルボン酸の変化と安定性

前報^{4d)}と同様に反応種としてプロトン化されたアミンのエステルを仮定して前報^{4d)}の (3) 式にしたがって水素イオンおよび水酸イオンによる加水分解速度定数 (k_{H} , k_{OH}) を求めた (Table I)。

TABLE I. Specific Acid and Base Catalyzed Rate Constants of Aminoalkyl-esters at 60° and Ionic Strength of 0.75

k^a	I	II	V	VI
$k_{\text{H}^+} \times 10^{-2}$	1.26	0.60	2.95	1.58
$k_{\text{OH}^-} \times 10^5$	9.66	2.89	5.07	2.14

a): $\text{M}^{-1} \cdot \text{hr}^{-1}$

なお、III, IV については反応機構が解明できなかったので k_{H} , k_{OH} を求めることができなかった。

活性化エネルギー (E_a) および活性化エントロピー (ΔS)

各化合物の E_a および ΔS を Table II に示した。

TABLE II. Activation Energy (E_a) and Activation Entropy (ΔS)

	I	II	III	IV	V	VI
k_{H} E_a	15.7	17.0			16.3	17.6
ΔS	-22.4	-18.8			-19.2	-17.3
k_{OH} E_a	10.8	13.5	9.8	9.4	11.1	13.2
ΔS	+1.3	+7.3	-0.2	+2.2	+0.4	+5.4

$E_a = \text{kcal} \cdot \text{mole}^{-1}$ $\Delta S = \text{cal} \cdot \text{mole}^{-1} \cdot \text{deg}^{-1}$

安定性の予測

25°, pH 5.0 の水溶液中における各化合物 (I, II, III, IV, V および VI) の半減期 (day) の値を Table III に示す。

13) 日本薬学会第 93 年年会で発表, 東京, 1973 年 4 月。

Fig. 11. The Relation between pH and the log of the Pseudo First-Order Rate Constant of VI at 60° and Ionic Strength of 0.75

TABLE III. Half Lives of Esters Calculated from Arrhenius Equation at pH 5.0 (Day)

	I	II	III	IV	V	VI
25°	182.8	1451.0	54.7	18.0	1669.6	979.1

Table III に示されているように環内に窒素を有する複素環式カルボン酸のアミノアルキルエステル (III, IV) は通常のアミノアルキルエステルに比較して不安定であることが判明した.

謝辞 終りに御指導御鞭撻を賜った東京大学助教授粟津荘司博士に謹謝致します.