

医薬品の分解とその安定化 (第 14 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 6²⁾

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. XIV.¹⁾ Structure and Stability of Aminoalkylesters. (6)²⁾

KAZUO KIGASAWA and HIDEAKI OHTANI

Research Laboratories Grelan Pharmaceutical Co., Ltd.³⁾

(Received December 24, 1974)

Diphenylacetic acid esters of 2-diethylaminoethanol (I), 3-diethylaminopropanol (II), 4-diethylaminobutanol (III), 5-diethylaminopentanol (IV) and 6-diethylamino hexanol (V) were synthesized and the effect of the number of methylenes in the aminoalkyl esters on the rate of hydrolysis in an aqueous buffered solution was examined. Increase in the number of methylenes in the alkyl group of the aminoalkylesters decreased the hydrolysis rate constants in the alkaline side but not in the acidic side. In these series of compounds, there was a correlation between the observed pK_a value and the logarithm of the hydrolysis rate constants (k_{OH}). The esters containing a large number of methylenes were very stable and the formation of micelle was observed in aqueous solution.

アミノアルキルエステルの化学構造と安定性の関連性について前報までに各種の芳香族カルボン酸、複素環式カルボン酸およびフェニル酢酸誘導体の mono および dialkylaminoethylester の水溶液中における安定性について検討し、カルボン酸の pK_a , Taft の E_s , アミノアルキルエステルのアミンの置換基の変化などもエステルの安定性に大きく影響することを報告した。⁴⁾

また、4級アンモニウム塩は3級アミンに比べて約100倍ほど安定であり、^{4c, 5)} 2級アミンは3級アミンに比べて不安定であること、^{4c)} また複素環式のカルボン酸において、環内に窒素原子を有するカルボン酸のアミノアルキルエステルは非常に不安定であることを報告した。¹⁾ 本報では diethylaminoalkyl diphenylacetate $[(C_6H_5)_2CHCOO(CH_2)_nN(C_2H_5)_2]$ の, alkyl のメチレン ($-CH_2-$) の数 n を種々変えた場合安定性にどのように影響するかを検討する目的で, $n=2-6$ の5種の化合物を合成し, その水溶液中の安定性について検討した。

実験の部

2-Diethylaminoethyl Diphenylacetate (I), 3-Diethylaminopropyl Diphenylacetate (II), 4-Diethylaminobutyl Diphenylacetate (III) の合成 Diphenylacetyl chloride 0.05 モルを無水 C_6H_6 20 ml に溶解し, これに無水 C_6H_6 10 ml に溶解した各種 aminoalcohol 0.05 モルを冷却しながら加えた後, 反応混合物を2時間加熱還流, 冷後, C_6H_6 層を 10% NaOH 水溶液, 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として得た. EtOH-エーテルから再結晶してそれぞれ無色針状結晶を得た。

1) 第 13 報: 気賀沢和雄, 大谷秀昭, 薬誌, 95, 1405 (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, 中村款一, 薬誌, 90, 973 (1970); b) 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, 273 (1975); c) 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).

5) 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).

I: mp 112° (Lit 111—112°),⁶⁾ 収率 46.8%. II: mp 130—131° (Lit 131—132°),⁷⁾ 収率 40.3%. III: mp 113—114° (Lit 113—114°),⁸⁾ 収率 42.6%.

5-Diethylaminopentyl Diphenylacetate (IV) の合成 Diphenylacetyl chloride 0.085 モルに tetrahydropyran 0.024 モルと ZnCl₂ 0.022 モルを加え、水浴上で 1 時間加温、冷後、これに水を 50 ml を加え、C₆H₆ で抽出。C₆H₆ 層を飽和 NaHCO₃、ついで水で洗浄、MgSO₄ で乾燥後、減圧濃縮。粗 5-chloropentyl diphenylacetate 35 g を得た。これに Et₃NH 45 g (0.6 モル) を加え 75° で 168 時間加温、冷後、反応液を 10% HCl で酸性とし C₆H₆ で抽出する。水層を 10% NaOH でアルカリ性とし C₆H₆ 抽出、C₆H₆ 層を水で洗浄、MgSO₄ で乾燥後、減圧濃縮。得られた油状物を塩酸塩として得た。アセトン-エーテルから再結晶して無色りん片状結晶を得た。mp 96—98°. 収率 33.5%. *Anal.* Calcd. C₂₃H₃₂O₂NCl: C, 70.84; H, 8.27; N, 3.59. Found: C, 71.05; H, 8.20; N, 3.81.

6-Diethylaminohexyl Diphenylacetate (V) の合成 Diphenylacetyl chloride 0.085 モルに 1,6-hexanediol 0.17 モルを混合し、水浴上で 3 時間加温、冷後、10% NaOH でアルカリ性としエーテルで抽出、エーテル層を水で洗浄、MgSO₄ で乾燥後、減圧濃縮。粗 6-hydroxyhexyl diphenylacetate および hexamethylenebis(diphenylacetate) の混合物 22 g を得た。これに SOCl₂ 0.11 モルを加えて水浴上で 2 時間加温後、減圧下で過剰の SOCl₂ を留去。粗 6-chlorohexyl diphenylacetate および hexamethylene bis(diphenylacetate) の混合物 23 g を得た。これに Et₃NH 50 g (0.68 モル) を加え 75° で 24 時間加温、冷後、10% HCl で酸性とし C₆H₆ 抽出、水層を 10% NaOH でアルカリ性とし C₆H₆ 抽出、C₆H₆ 層を水で洗浄、MgSO₄ で乾燥後、減圧濃縮。得られた油状物を修酸塩として V を得た。EtOH から再結晶して無色針状結晶 4 g を得た。mp 100—102°. *Anal.* Calcd. C₂₆H₃₅O₂N: C, 68.24; H, 7.73; N, 3.05. Found: C, 68.48; H, 7.81; N, 2.84.

緩衝液の組成 前報⁵⁾ と同一の組成のものを用いた。

測定装置 日立 124 型分光光度計、東亜電波 HM-5 型 pH メーター、日立 203 型蛍光光度計。

測定温度 40°, 50°, 60° および 80° ± 0.1° に調製した恒温水槽を用い、100° での実験は沸騰水浴中で行なった。

加水分解反応 各種の緩衝液に各試料エステル 3 × 10⁻³M 濃度を溶解した。この溶液 2 ml を無色アンプルに封入し、所定温度の恒温水槽中で保ち、一定時間ごとにとり出して残存するエステルを定量法にしたがって測定した。

定量法 前報¹⁾ と同様の方法で行なった。

pK_a の測定 前報¹⁾ と同様の方法で行なった。

ミセルの測定 1) Eosin の蛍光強度⁹⁾—0.1 mm 濃度に調製した Eosin 水溶液 1 ml に Fig. 9 に示した濃度になるように試料エステル水溶液を加え、さらに水を加えて全量 10 ml とし、この時の蛍光の強さを 565 nm にて測定した。なお、I (30 mm), II (12 mm), III (9 mm), IV (6 mm) および V (1 mm) の時の蛍光強度をそれぞれ 100% とした。

2) Sudan III の溶解性⁹⁾—Fig. 8 に示した濃度のエステル水溶液 10 ml を恒温水槽中 40° ± 0.1° に保ち、これに過剰の Sudan III を加えて 2 時間放置 (その間、10 分間おきに手で 30 秒振る)、その後、過剰の Sudan III をろ過し、溶解した Sudan III を EtOH で希釈して 490 nm にて測定した。

結果と考察

反応次数の検討

各エステルの加水分解反応を速度論的に検討した。各 pH の緩衝液にエステルを溶解し、エステルの各時間ごとの残存率を測定した。残存量の対数を時間に対してプロットするとき、いずれも直線関係が得られた。代表例としてアルキル基のメチレン数 n が 5 の化合物 IV の結果を Fig. 1 に示す。

時間に対しその対数は直線的に減少しこの加水分解は擬 1 次反応に従うことがわかった。また、化合物 I ($n=2$), II ($n=3$), III ($n=4$) および V ($n=6$) においても同様の結果が認められた。

pH-Rate Profile

それぞれの液性における擬 1 次反応速度定数 (k_{obs}) の対数と pH の関係を Fig. 2, Fig. 3, Fig. 4, Fig. 5 および Fig. 6 に示す。60° において酸性側で $\log k$ は pH に対して勾配 -1 の直線性を示すが、アルカリ性側ではアルキル基のメチレン数が大きくなると直線部分が減少する。

6) R.R. Burtner, J.W. Cusin, *J. Am. Chem. Soc.*, **65**, 262 (1943).

7) O.L. Mndzhoyan, *Inst. Tonkoi Organ. Khim.*, **1964**, 31 [through *Chem. Abstr.*, **64**, 3405 (1966)]

8) F.F. Blicke, J.H. Biel, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 5508 (1957).

9) H. Nogami, Y. Kanakubo, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **17**, 2008 (1969).

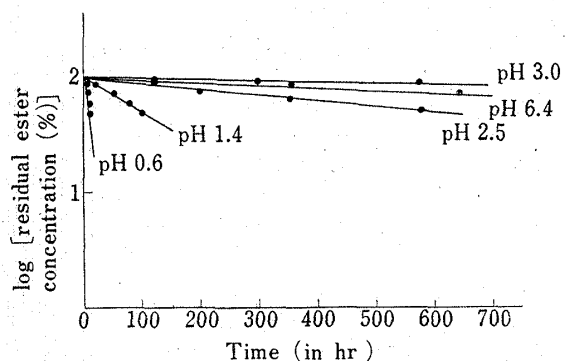


Fig. 1. Plots Showing the Pseudo First-Order Character of the Degradation of IV at Different pH Values at 60° and Ionic Strength of 0.50

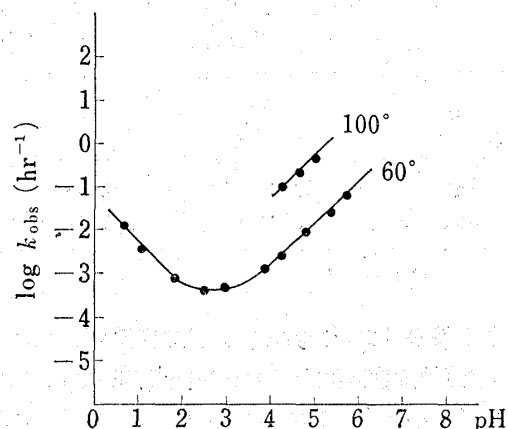


Fig. 2. Plots Showing the Relation between pH and the log of the Pseudo First-Order Rate Constant of I and Ionic Strength of 0.50

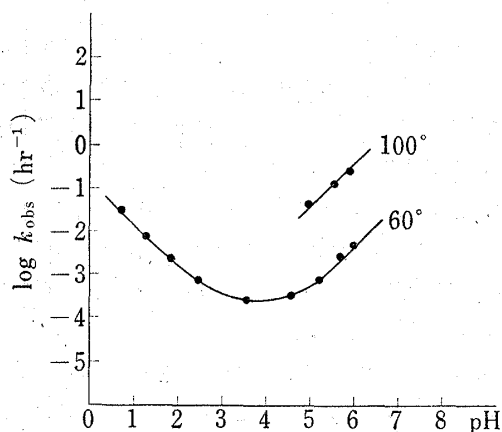


Fig. 3. Plots Showing the Relation between pH and the log of the Pseudo First-Order Rate Constant of II and Ionic Strength of 0.50

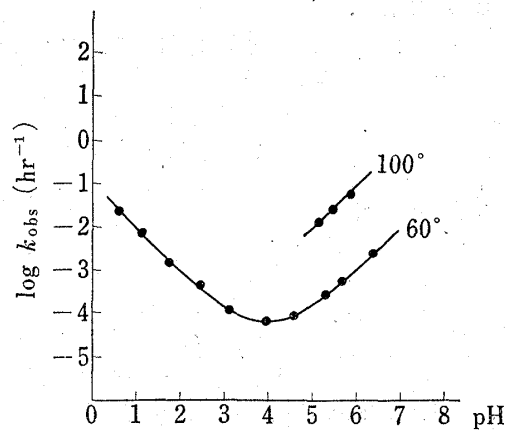


Fig. 4. Plots Showing the Relation between pH and the log of the Pseudo First-Order Rate Constant of III and Ionic Strength of 0.50

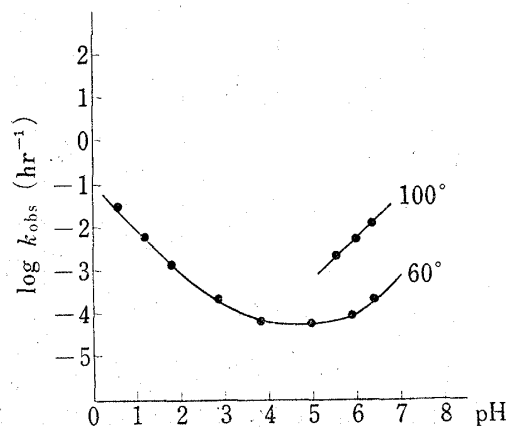


Fig. 5. Plots Showing the Relation between pH and the log of the Pseudo First-Order Rate Constant of IV and Ionic Strength of 0.50

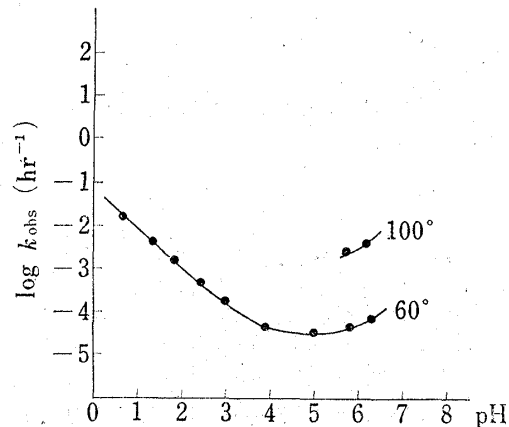


Fig. 6. Plots Showing the Relation between pH and the log of the Pseudo First-Order Rate Constant of V and Ionic Strength of 0.50

TABLE I. Specific Acid and Base Catalyzed Rate Constants at 60° and Ionic Strength of 0.5 $[(C_6H_5)_2CHCOO(CH_2)_nN(C_2H_5)_2]$

$k_a)$	I ($n=2$)	II ($n=3$)	III ($n=4$)	IV ($n=5$)	V ($n=6$)
k_{H^+}	1.0×10^{-1}	9.6×10^{-2}	1.1×10^{-1}	9.8×10^{-2}	9.8×10^{-2}
k_{OH^-}	1.1×10^6	8.9×10^4	1.3×10^4	1.6×10^3	4.3×10^2

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

アルキル基のメチレン数と安定性の関連性について

1) 加水分解速度定数とメチレン数の関連性について 前報^{4b)}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として前報^{4b)}の(3)式に従って k_{H^+} , k_{OH^-} を算出した。この結果を Table I に示す。

Table I に見られるように酸性側では、アルキル基のメチレン数により k_{H^+} にはほとんど差は認められなかった。しかし、アルカリ性側では、Table I に見られるようにアルキル基のメチレン数により k_{OH^-} に変化がみられ、アルキル基のメチレン数が1個増加するにしたがって約10倍ほど安定化することが認められた。

2) 加水分解速度定数とアミノアルキルエステルの pK_a の関連性について $\log k_{OH^-}$ と pK_a との関連性について Fig. 7 に示す。

$\log k_{OH^-}$ と pK_a との両者の間に相関関係が認められ、その相関係数は $r = -0.953$ であった。この事実から各エステルの加水分解については、そのエステルの pK_a 値も安定性に影響をおよぼしている原因の1つとも推論される。

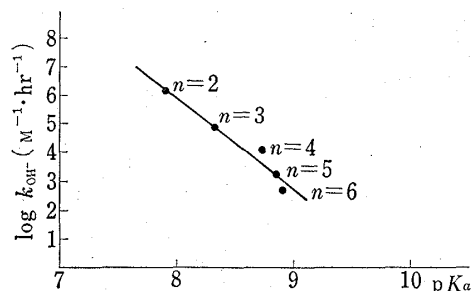


Fig. 7. Plots Showing the Relation between Apparent pK_a Values and $\log k_{OH^-}$ for the Hydrolysis of Diethylaminoalkyl Diphenylacetate $[(C_6H_5)_2CHCOO(CH_2)_nN(C_2H_5)_2]$ at 60°

3) ミセル形成について 各エステルにおいて安定化がみられた原因として、ミセル形成によることも考えられたので各エステルにおけるミセル形成の有無を検討した。Sudan III の溶解性⁹⁾ および Eosin の蛍光強度⁹⁾ の結果を Fig. 8, Fig. 9 に示した。

その結果、アルキル基のメチレン数の多いものは若干ミセル形成能がみられた。しかし加水分解反応でのエステル濃度ではミセル形成臨界濃度に至らない $3 \times 10^{-3} M$ 濃度以下であるのでミセル形成によって安定化したと考えられない。

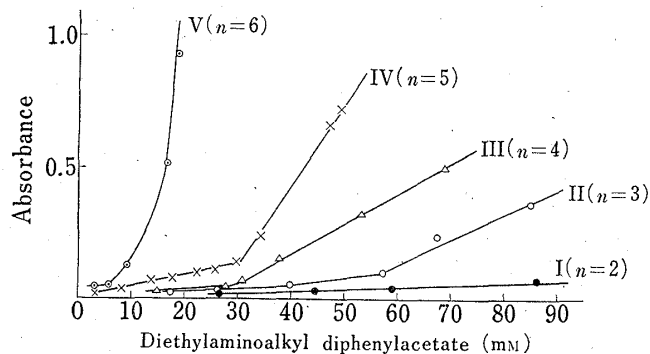


Fig. 8. Solubilization of Sudan III in Diethylaminoalkyl Diphenylacetate $[(C_6H_5)_2CHCOO(CH_2)_nN(C_2H_5)_2]$ Solution at 40°

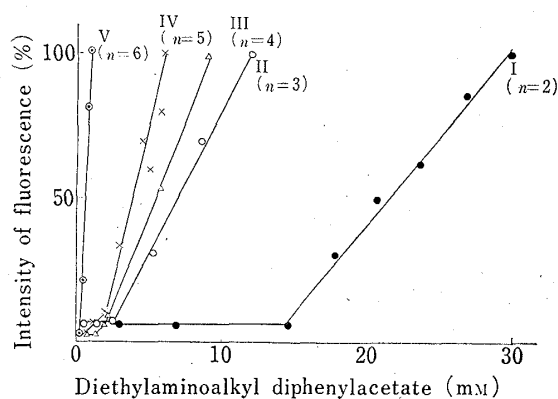


Fig. 9. Intensity of Fluorescence of Eosin in Diethylaminoalkyl diphenylacetate $[(C_6H_5)_2CHCOO(CH_2)_nN(C_2H_5)_2]$ Solution at Room Temperature
concentration of Eosin: 0.01 mM

なお、先にのべた k_{OH} におよぼすアルキル基のメチレン数 (Table I) あるいは $\text{p}K_{\text{a}}$ の効果 (Fig. 7) に関する機構の考察は現在の所行えないものとする。

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)
 $[(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CHCOO}(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]$

		I ($n=2$)	II ($n=3$)	III ($n=4$)	IV ($n=5$)	V ($n=6$)
k_{H}	E_{a}	12.5	15.2	15.7	15.8	16.2
	ΔS	-24.7	-20.5	-18.7	-18.3	-18.3
k_{OH}	E_{a}	9.4	12.4	12.7	12.7	12.9
	ΔS	-2.3	+0.9	-1.3	-5.9	-8.6

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

以上、前報^{4a,4c}) までに 3 級アミンのアミノアルキルエステルの安定性は、カルボン酸の $\text{p}K_{\text{a}}$, Taft の σ 値およびアミノ部分の置換基が影響することを報告したが、本報の結果からさらにアミノアルキルエステルのアルキル基のメチレン数も安定性に大きく影響することが判明した。

謝辞 終りに御指導御鞭撻を賜った東京大学助教授 栗津荘司博士に謹謝致します。