

Corticosteroid 水溶性誘導体の製剤学的研究 (第 2 報¹⁾) 水溶液中における
Hydrocortisone 21-Aminoalkylcarboxylate 類の安定性²⁾

河村光雄, 山本隆一, 藤沢正計
塩野義製薬株式会社研究所³⁾

Pharmaceutical Studies on Water-soluble Corticosteroid Derivatives. II.¹⁾
Stability of Hydrocortisone 21-Aminoalkylcarboxylates in Solution²⁾

MITSUO KAWAMURA, RYŪICHI YAMAMOTO and SHŌKEI FUJISAWA
Shionogi Research Laboratory, Shionogi & Co., Ltd.³⁾

(Received March 8, 1971)

Eleven kinds of water-soluble hydrocortisone 21-aminoalkylcarboxylates were synthesized and their apparent pK_a values were measured. Kinetic examinations were made on the behavior of these derivatives to hydrolysis reaction in an acid aqueous solution. These derivatives were found to undergo hydrolysis by the first-order reaction. At pH 3.0 and 100°, there was a correlation ($r = -0.883$) between the logarithm of the decomposition rate constant of these derivatives and their apparent pK_a value, and it was assumed that pK_a values had a more important effect on stability than their steric effect. Comparison of pH profiles of the decomposition rate constant in the range of pH 1—5 indicated two kinds of pattern according to the chemical structure of the substituents. It was assumed that these derivatives were decomposed by the catalytic effect of the hydroxyl ion in the range above pH 3. Examinations were also made on the effect of ionic strength, temperature, and buffer on the decomposition rate constant of several of these derivatives.

前報¹⁾で著者らは hydrocortisone の 21 位に陰イオン性の性質を賦与した hemiester 誘導体を系統的に合成し、水に難溶な hydrocortisone の水溶化をはたした。ついでそれらの物理化学的性質を測定し、さらに水溶液中における加水分解反応の動態について動力学的に検討し、化学構造と安定性との関係を考察した。

一方、陰イオン性の誘導体に対して陽イオン性の誘導体も水溶性であることが予測できる。しかしながら、これらの hydrocortisone 誘導体の合成に関する報告は少なく、しかもそれらの安定性を論じた報告は見あたらない。そこで本報では、まず Table I に示すように hydrocortisone の 21 位に陽イオン性の性質を賦与した aminoalkylcarboxylate 誘導体を系統的に合成した。

これら誘導体は、いずれも酸性領域で容易に水溶液となしうることが認められた。ついで、これら誘導体のみかけの pK_a 値を測定するとともに、酸性水溶液中における加水分解反応について嫌気的条件下に動力学的観察を試みた。

実験の部

Hydrocortisone 21-Aminoalkylcarboxylate 類の合成 Hydrocortisone 21-Chloroacetate (I)——Hydrocortisone 5.000 g (0.014 mole) をジメチルフォルムアミド 40 ml に室温で溶解し、氷冷下、クロロアセチルクロライド 2.000 g (0.018 mole) を滴下し、3 hr 室温放置後、30 min 間、60—70° に加温して反応を完結する。氷冷下、これに水 20 ml を加え、遊離する樹脂状生成物を AcOEt 抽出。Na₂SO₄ 乾燥、減圧濃縮。残留物をアセトンより再結晶して、白色結晶 1.433 g (収率 23.7%) を得。mp 231—233° (decomp.). $[\alpha]_D^{25} + 156.0^\circ$ ($c = 1.124$, ジオキサン)。Anal. Calcd. C₂₃H₃₁O₆Cl: C, 62.93; H, 7.12; Cl 8.08. Found: C, 63.22; H, 7.27; Cl, 7.82.

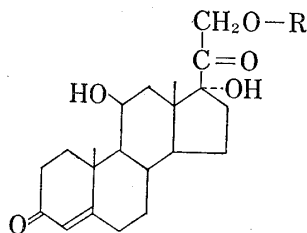
Hydrocortisone 21-Iodoacetate (II)——I 0.740 g (0.002 mole), NaI 1.217 g (0.008 mole) をアセトン中、15 min 間還流。反応物を減圧濃縮し、放冷すると白色結晶を析出する。濾取、水洗、MeOH-アセトン混液より再

1) 第 1 報: 山本隆一, 藤沢正計, 河村光雄, 薬誌, 91, 855 (1971).

2) 一部は日本薬学会第 89 年会で発表, 名古屋, 1969 年 4 月.

3) Location: Sagisukami-2, Fukushima-ku, Osaka.

TABLE I. Synthesized Derivatives of Hydrocortisone 21-Aminoalkylcarboxylates



No.	Hydrocortisone 21-ester	R	mp (°C)
V	dimethylaminoacetate	$-\text{OCCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	164—165°
VI	diethylaminoacetate	$-\text{OCCH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	170—171°
VII	morpholinoacetate	$-\text{OCCH}_2\text{N}\overline{\text{H}}\text{O}$	210—211°
VIII	piperidinoacetate	$-\text{OCCH}_2\text{N}\overline{\text{H}}\overline{\text{H}}$	237°(decomp.)
IX	α -dimethylaminopropionate	$-\text{OCCH}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	185—186°
X	α -diethylaminopropionate	$-\text{OCCH}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	156—156.5°
XI	α -morpholinopropionate	$-\text{OCCH}(\text{CH}_3)-\text{N}\overline{\text{H}}\text{O}$	209—211° (decomp.)
XII	α -piperidinopropionate	$-\text{OCCH}(\text{CH}_3)-\text{N}\overline{\text{H}}\overline{\text{H}}$	215°
XIII	β -dimethylaminopropionate	$-\text{OCCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	169°
XIV	β -diethylaminopropionate	$-\text{OCCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	77—78°
XV	β -morpholinopropionate	$-\text{OCCH}_2\text{CH}_2\text{N}\overline{\text{H}}\text{O}$	111.5—112°

結晶して白色結晶 0.727 g (収率 81.3%) を得. mp 209° (decomp.). $[\alpha]_D^{25} + 120.6^\circ$ ($c = 0.279$, ジオキサン). Anal. Calcd. $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{O}_6$: C, 52.08; H, 5.89; I, 23.93. Found: C, 52.29; H, 6.09; I, 23.94.

Hydrocortisone 21- α -Chloropropionate (III)—Hydrocortisone 5.000 g (0.014 mole) をジオキサン 75 ml に溶解し, ピリジン 1.3 ml を加え, 20° 以下で α -chloropropionyl chloride 1.960 g (0.015 mole) をジオキサン 25 ml に溶解した溶液を徐々に滴下して室温で 1 hr 攪拌. さらに 100° で 1 hr 加熱攪拌して III を生成する. 反応物を減圧濃縮して残留物に水 50 ml を加え, AcOEt で抽出. 抽出液を Na_2SO_4 乾燥. 減圧濃縮して白色結晶状粗物質を得. EtOH-水混液より再結晶して白色結晶 0.669 g (収率 10.7%) を得. mp 130—132°. $[\alpha]_D^{25} + 147.5^\circ$ ($c = 1.084$, EtOH). Anal. Calcd. $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{O}_6\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 61.20; H, 7.49; Cl, 7.53. Found: C, 61.25; H, 7.37; Cl, 7.84.⁴⁾

Hydrocortisone 21- β -Chloropropionate (IV)—Hydrocortisone 5.000 g (0.014 mole), β -chloropropionylchloride 1.926 g (0.015 mole) を用いて, III の場合と同様に反応させて IV を合成し, EtOH より再結晶して白色結晶 1.008 g (収率 16.1%) を得. mp 163—164°. $[\alpha]_D^{25} + 140.5^\circ$ ($c = 1.028$, EtOH). Anal. Calcd. $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{O}_6\text{Cl}$: C, 63.64; H, 7.34; Cl, 7.83. Found: C, 63.44; H, 7.35; Cl, 7.81.

Hydrocortisone 21-Dimethylaminoacetate (V)—II 120 mg (0.0002 mole) をアセトン 10 ml に懸濁し, 室温でジメチルアミンの 11.64% アセトン溶液 0.4 ml を加えて 30 min 還流. 反応物より溶媒を減圧留去し, アセトンより再結晶して白色結晶 52 mg (収率 51.4%) を得. mp 164—165°. $[\alpha]_D^{25} + 158.1^\circ$ ($c = 1.035$, EtOH). Anal. Calcd. $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{O}_6\text{N}$: C, 67.09; H, 8.33; N, 3.13. Found: C, 67.26; H, 8.60; N, 2.97.

Hydrocortisone 21-Diethylaminoacetate (VI)—II 120 mg (0.0002 mole), ジエチルアミン 93 mg (0.001 mole) を用いて, V の場合と同様に反応させて VI を合成し, アセトンより再結晶して白色結晶 35 mg (収率 31.7%) を得. mp 170—171°. $[\alpha]_D^{25} + 152.9^\circ$ ($c = 0.994$, EtOH). Anal. Calcd. $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{O}_6\text{N}$: C, 68.18; H, 8.69; N, 2.95. Found: C, 68.34; H, 8.70; N, 2.77.

Hydrocortisone 21-Morpholinoacetate (VII)—II 122 mg (0.0002 mole), morpholine 111 mg (0.001 mole) を用いて V の場合と同様に反応させて VII を合成し, EtOH より再結晶して白色結晶 74 mg (収率 65.1%) を得. mp 210—211°. $[\alpha]_D^{25} + 141.3^\circ$ ($c = 0.838$, EtOH). Anal. Calcd. $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{O}_7\text{N} \cdot \frac{1}{3}\text{H}_2\text{O}$: C, 65.43; H, 8.07; N, 2.83. Found: C, 65.67; H, 7.98; N, 2.81.⁴⁾

Hydrocortisone 21-Piperidinoacetate (VIII)—II 244 mg (0.0005 mole) をアセトン 30 ml に懸濁する. これに piperidine 218 mg (0.003 mole) を加え, 1 hr 還流. 反応の進行にしたがって, 反応液中に白色結晶状

4) 吸湿恒量後含水飽和状態で分析.

物質の析出を認む。反応終了後、白色結晶状物質を濾取。MeOH より再結晶して白色結晶 184 mg (収率 82.0%) を得。mp 237° (decomp.). *Anal.* Calcd. $C_{28}H_{41}O_6N$: C, 68.97; H, 8.48; N, 2.87. Found: C, 69.10; H, 8.66; N, 2.80.

Hydrocortisone 21- α -Dimethylaminopropionate (IX)——III 500 mg (0.001 mole) をジオキサン 40 ml に溶解し、NaI 166 mg (0.001 mole) を加え、これにジメチルアミンの 11.64% アセトン溶液 20 ml を約 80° に加熱攪拌下、10 min 間を要して滴下、8 hr 還流。反応液より溶媒を減圧留去し、HCl 酸性とし、AcOEt 洗浄後、水層を $NaHCO_3$ で弱アルカリ性とし、AcOEt 抽出。抽出液を水洗、 Na_2SO_4 乾燥、AcOEt 留去。少量の AcOEt を加えて結晶化。ベンゼンより再結晶して淡黄白色結晶 82 mg (収率 16.1%) を得。mp 185—186°. $[\alpha]_D^{25} + 145.9^\circ$ ($c=1.022$, EtOH). *Anal.* Calcd. $C_{26}H_{39}O_6N$: C, 67.65; H, 8.52; N, 3.04. Found: C, 67.37; H, 8.41; N, 2.85.

Hydrocortisone 21- α -Diethylaminopropionate (X)——III 500 mg (0.001 mole) をアセトン 25 ml に溶解。これにジエチルアミン 448 mg (0.006 mole) および NaI 166 mg (0.001 mole) を加えて 6.5 hr 還流。IX の場合と同様に後処理して、ベンゼンより再結晶して黄白色結晶 38 mg (収率 6.8%) を得。mp 156—156.5°. $[\alpha]_D^{25} + 158.8^\circ$ ($c=0.981$, EtOH). *Anal.* Calcd. $C_{28}H_{43}O_6N \cdot 1/6 C_6H_6$: C, 69.29; H, 8.82; N, 2.79. Found: C, 69.41; H, 8.86; N, 3.00.⁵⁾

Hydrocortisone 21- α -Morpholinopropionate (XI)——III 1.000 g (0.002 mole), morpholine 1.067 g (0.012 mole) NaI 0.332 g (0.002 mole) を用いて、IX の場合と同様に反応させて XI を合成し、脱色炭処理後、AcOEt より再結晶して黄白色結晶 210 mg (収率 19.0%) を得。mp 209—211° (decomp.). $[\alpha]_D^{25} + 113.9^\circ$ ($c=1.027$, EtOH). *Anal.* Calcd. $C_{28}H_{41}O_7N \cdot 1/4 H_2O$: C, 66.18; H, 8.23; N, 2.76. Found: C, 66.21; H, 8.19; N, 2.84.⁴⁾

Hydrocortisone 21- α -Piperidinopropionate (XII)——III 1.000 g (0.002 mole), piperidine 1.020 g (0.012 mole), NaI 0.332 g (0.002 mole) を用いて、IX の場合と同様に反応させて XII を合成し、脱色炭処理後、AcOEt より再結晶して、乳白色結晶 155 mg (収率 14.0%) を得。mp 215° (decomp.). $[\alpha]_D^{25} + 132.7^\circ$ ($c=1.087$, ジオキサン). *Anal.* Calcd. $C_{29}H_{43}O_6N$: C, 69.43; H, 8.64; N, 2.79. Found: C, 69.52; H, 8.58; N, 2.46.

Hydrocortisone 21- β -Dimethylaminopropionate (XIII)——IV 4.000 g (0.009 mole) を室温でアセトン 500 ml に溶解。これにジメチルアミンの 11.64% アセトン溶液 19 ml を加え、1.5 hr 還流。アセトンを減圧留去後、AcOEt に溶解し、 $NaHCO_3$ 水で洗浄。ついで水洗、 Na_2SO_4 乾燥。AcOEt を減圧留去。アセトンより再結晶して白色結晶 1.948 g (収率 47.8%) を得。mp 169°. $[\alpha]_D^{25} + 152.2^\circ$ ($c=1.015$, EtOH). *Anal.* Calcd. $C_{26}H_{39}O_6N$: C, 67.65; H, 8.52; N, 3.04. Found: C, 67.55; H, 8.52; N, 2.98.

Hydrocortisone 21- β -Diethylaminopropionate (XIV)——IV 200 mg (0.0004 mole), ジエチルアミン 179 mg (0.002 mole) を用いて、XIII の場合と同様に反応させて XIV を合成し、ベンゼンより再結晶して白色結晶 122 mg (収率 56.3%) を得。mp 77—78°. $[\alpha]_D^{25} + 146.9^\circ$ ($c=1.043$, EtOH). *Anal.* Calcd.: $C_{28}H_{43}O_6N$: C, 68.68; H, 8.85; N, 2.86. Found: C, 68.85; H, 8.74; N, 3.08.

Hydrocortisone 21- β -Morpholinopropionate (XV)——IV 200 mg (0.0004 mole), morpholine 111 mg (0.001 mole) を用いて、XIII の場合と同様に反応させて XV を合成し、AcOEt より再結晶して白色結晶 158 mg (収率 64.2%) を得。mp 111.5—112°. $[\alpha]_D^{25} + 134.4^\circ$ ($c=1.028$, EtOH). *Anal.* Calcd. $C_{28}H_{41}O_7N \cdot 3H_2O$: C, 60.30; H, 8.49; N, 2.51. Found: C, 60.25; H, 8.52; N, 2.59.⁴⁾

みかけの pK_a 値の測定 前報¹⁾と同様にして測定した。滴定液には 0.01N HCl を用いた。

ヒドロキシラム酸法による定量 1) 試薬⁶⁾——i) 12.5% (w/v) 塩酸ヒドロキシルアミンメタノール試液：塩酸ヒドロキシルアミン 12.5 g を MeOH に溶かして全量 100 ml とする。ii) 12.5% (w/v) NaOH: NaOH 12.5 g を水 15 ml に溶かし、MeOH を加えて全量 100 ml とする。

iii) 過塩素酸鉄原液：還元鉄 800 mg に水 3 ml を混じ、70% 過塩素酸水 10 ml と水 7 ml を徐々に加えて溶かし、これに EtOH を加えて全量 100 ml とする。冷暗所保存。

iv) 過塩素酸鉄試液：iii) 100 ml に 70% 過塩素酸水 6 ml を加え、これに EtOH を加えて全量 500 ml とする。用時調製。

v) アルカリ性ヒドロキシルアミン試液：i) および ii) を等量混合。振盪し、不溶の NaCl を東洋濾紙 No. 131 で自然濾過、濾液を使用。用時調製。

2) 定量操作——試料溶液 1.0 ml を 10 ml メスフラスコ中に入れ、アルカリ性ヒドロキシルアミン試液 0.6 ml を加えて振盪後、室温で 30 min 間放置、ついで過塩素酸鉄試液を加えて全量 10 ml とし、室温、遮光下、10 min 間放置後、日立 Perkin-Elmer 139 型分光光度計、cell 1 cm を用いて各誘導体について極大吸収波長 (Table II) における吸光度を測定する。なお、試料溶液のかわりに緩衝液を用いて同様に操作して空試験を行ない対照とした。

5) 60° 減圧乾燥恒量後分析。

6) 試薬にはすべて試薬特級品を用いた。

なお、いずれの誘導体についても、生成したヒドロキサム酸鉄錯塩は、鉄イオン濃度が 28.5 mM であるとき、その呈色は、少なくとも 20 min 間は安定であることが知られた (Fig. 1). また、室温で反応開始後 3 min 後には、ヒドロキサム酸を生成し、生成物は少なくとも 50 min 間は安定であることがわかった (Fig. 2).

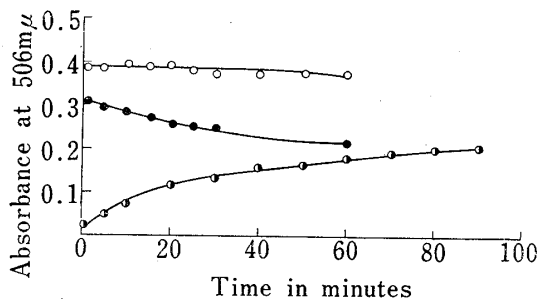


Fig. 1. Effect of Ferric Ion Concentration on Stability of Ferric Hydroxamate from Hydrocortisone 21-β-Dimethylaminopropionate ($5.0 \times 10^{-3} M$) at Room Temperature

ferric ion concentration,
●: 5.7 mM ○: 28.5 mM ◐: 114.0 mM

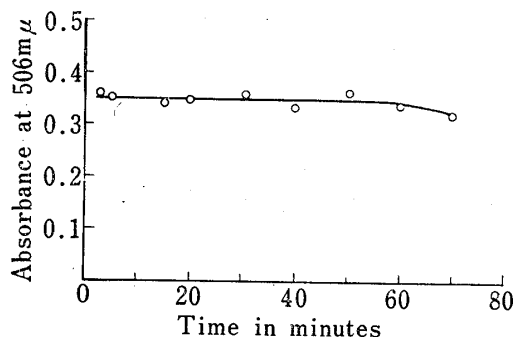


Fig. 2. Stability of Hydroxamic Acid from Hydrocortisone 21-β-Dimethylaminopropionate ($5.0 \times 10^{-3} M$) at Room Temperature

試料濃度と吸光度との関係を求めると、いずれの誘導体についても原点を通る良好な直線が得られた。したがってこれら誘導体の加水分解反応において残存するエステル量は次式によって算出される。エステル濃度 (mm) = $\frac{a-B}{A-B} \times C$, ここで a は試料溶液の吸光度, A は標準溶液の吸光度, B はブランクの吸光度および C は標準溶液の濃度 (mm) を示す。また分解生成物はヒドロキサム酸を生成せず定量を妨害しないことを認めた。

加水分解反応 試料の初濃度を 5—8 mM とした各種 pH の 0.2M 酢酸緩衝液溶液を調製し、アンプルに分注した。アンプルの空間部を窒素で置換したのち、ただちに溶封し、所定温度の恒温槽中で一定時間加熱した。経時的にアンプルをとり出してただちに氷冷、反応を停止した後、室温にもどし、内容液 1 ml をとり定量した。加水分解液の定量に際しては、2 個の試料を用いて、それぞれ 2 回ずつ測定を行ない、計 4 個の測定値から含量を算出した。また Metrohm pH meter E 300 B (複合ガラス電極高温用 EA 121 H) を用いて各反応温度における緩衝液の pH を測定した。分解実験終了時の反応溶液の pH 変化は、いずれの場合も 0.10 以下であった。なお、とくに記載する以外は、いずれの場合にも 0.2M 酢酸緩衝液を用いた。

薄層クロマトグラフィー 前報¹⁾と同様に行なった。

結果と考察

誘導体 V—XV は、Chart 1 の方法にしたがって合成した。これら誘導体の合成法は中間成績体のクロルエス

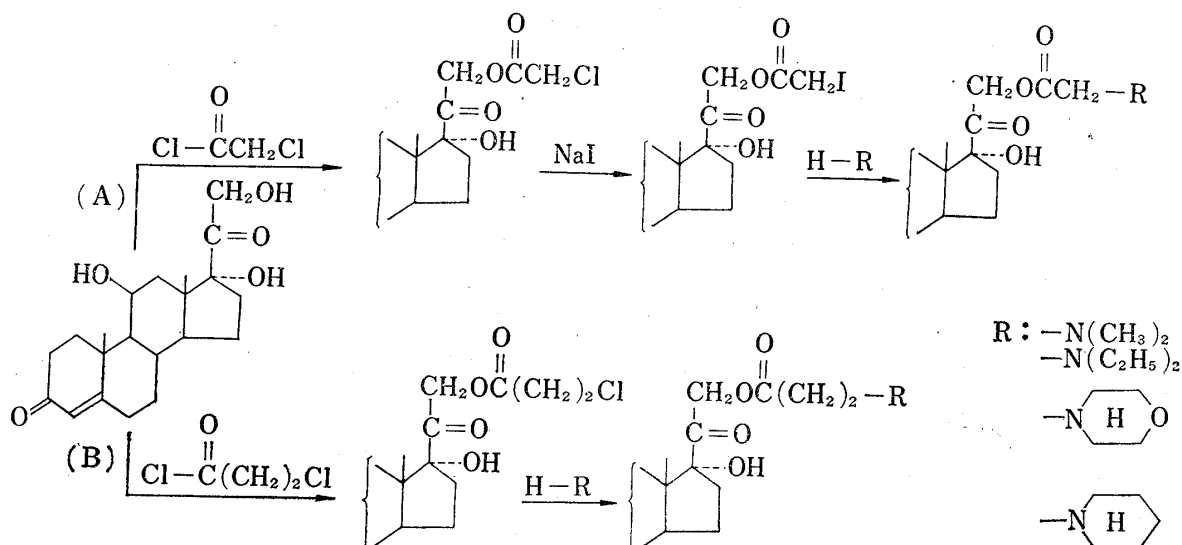


Chart 1

テルの構造によって二大別できる。Hydrocortisone を出発物質としてその 21-chloroacetate を合成する方法を A 法および 21-chloropropionate を合成する方法を B 法として記述する。

(A 法) Hydrocortisone と 21-chloroacetylchloride をジメチルフォルムアミド中で森田らの方法⁷⁾にしたがって縮合して I となし、さらにヨウ化ナトリウムを用いてアセトン中で II とする。これと相当する二級アミンをアセトン中で縮合させて相当する目的物を得た。

(B 法) Hydrocortisone と α - または β -chloropropionylchloride をジオキサンとピリジン中で縮合する。ここに得られた III または IV と相当する二級アミンをヨウ化ナトリウムの存在下、アセトンまたはジオキサン中で縮合して相当する目的物を得た。

なお、B 法において hydrocortisone 21- α -aminopro-

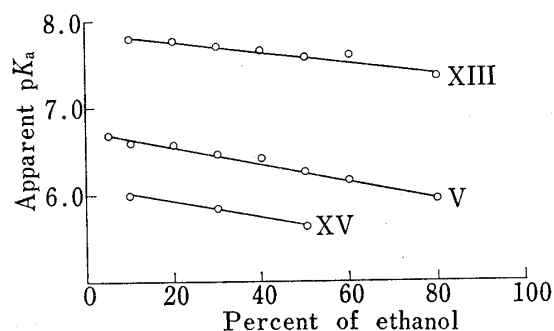


Fig. 3. Apparent pK_a Values for Some Hydrocortisone 21-Aminoalkylcarboxylates at 25.0°

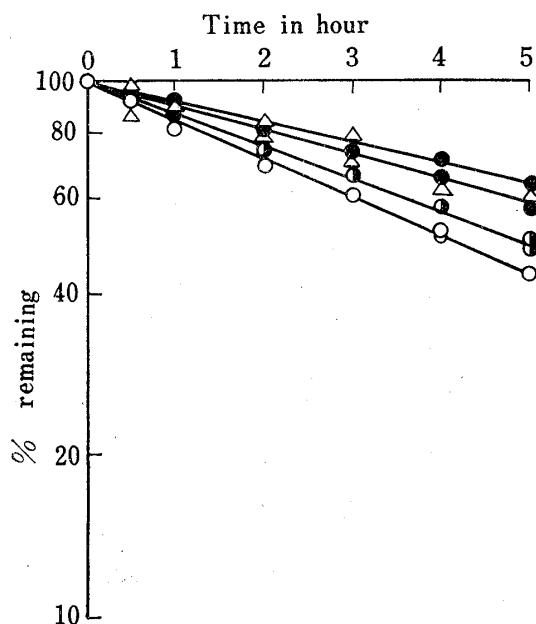


Fig. 5. Typical First-order Plots for the Hydrolysis of Hydrocortisone 21- α -Aminopropionates at pH 3.0 and 100°

●-: X -△-: XII -●-: XI -○-: IX

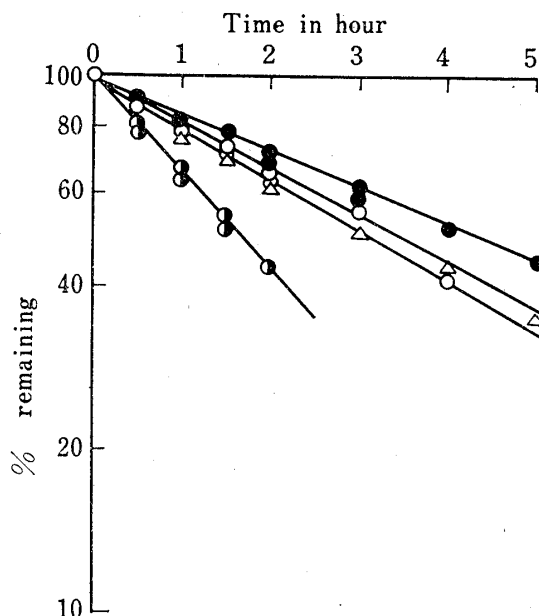


Fig. 4. Typical First-order Plots for the Hydrolysis of Hydrocortisone 21-Aminoacetates at pH 3.0 and 100°

●-: VI -○-: VIII -△-: V -●-: VII

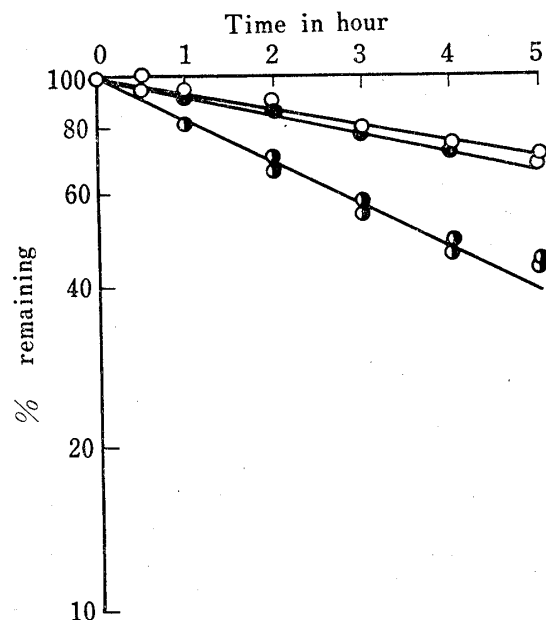


Fig. 6. Typical First-order Plots for the Hydrolysis of Hydrocortisone 21- β -Aminopropionates at pH 3.0 and 100°

●-: XIV -○-: XIII -●-: XV

7) K. Morita, S. Noguchi, M. Nishikawa, Japan Patent 23, 174 (1963) [*C.A.*, 60, 5603 b (1964)].

pionate を得る反応は、出発物質 III の著しい立体障害のため、その他の場合に用いた反応溶媒、アセトン中還流の方法では、目的物を得ることができないが、ジオキサン中、ヨウ化ナトリウム存在下、6.5—9 時間還流する方法によって目的物を得ることができた。またジオキサン中で、さらに長時間還流を行なうとき、反応物の樹脂化をともしない、収率の低下することが認められた。

ついでこれら誘導体のエタノール水溶液中でのみかけの pK_a 値を 25° 、窒素気流下で電位差滴定法によって測定した。実測 pK_a 値とエタノール含有率の関係を求めると、Fig. 3 に示すように水含有率の大きい領域にいたるまで、両者の間に直線性が認められ、水溶液中での pK_a 値を外挿によって求めることができる。各誘導体について、 25.0° 、50% (v/v) エタノール水溶液中でのみかけの pK_a 値を Table II に示す。

これら誘導体の酸性水溶液中での加水分解反応については、 $pH\ 3.0$ 、 100° の条件で経時的に薄層クロマトグラフィーで検討した結果、相当するアミノカルボン酸と hydrocortisone に分解することを確認した。そこでこれら誘導体について、 $pH\ 3.0$ 、 100° の条件で加水分解反応を行ない、ヒドロキサム酸法により残存するエステルを定量した。エステルの残存率の対数と時間との関係を求めると Fig. 4, 5, 6 に示すように、いずれの場合においても直線関係が得られ、擬一次反応にしたがって分解することが認められた。

TABLE II. Values of λ_{max} of Hydroxamates, Apparent pK_a Values and Apparent First-order Rate Constants of Hydrocortisone 21-Aminoalkylcarboxylates

No.	$\lambda_{max}(m\mu)$	Apparent $pK_a^{a)}$	$10\ k_{obs}(hr^{-1})^{b)}$
V	500	6.23	1.95
VI	500	6.62	1.66
VII	490	—	3.63
VIII	495	6.47	2.04
IX	485	6.32	1.53
X	490	6.85	1.03
XI	475	—	1.26
XII	490	6.60	1.03
XIII	506	7.56	0.74
XIV	506	8.00	0.65
XV	510	5.65	1.89

a) in 50% ethanol-water, 25.0°

b) at $pH\ 9.0$, 48.5°

各誘導体について、分解速度定数の値を、Table II に示す。

ついでさきに求めたみかけの pK_a 値と、擬一次分解速度定数の対数との関係を求めると、Fig. 7 に示すように、両者の間に相関関係が認められる。その相関係数は、 $r = -0.883$ である。

この事実から、hydrocortisone 21-aminoalkylcarboxylate 類の加水分解については、本実験条件下では、置換基の化学構造よりは、むしろ、その pK_a 値が安定性におよぼす支配的因子になっているものと推論される。

分解速度定数の pH-profile

$pH\ 1.0$ — 5.0 の領域において、 100° における分解反応速度定数の pH-profile を求めたところ、Fig. 8 に示すよ

うに置換基の構造によって二種の type を示した。いずれの誘導体についても、 $pH\ 3.0$ 以上の領域においては、水酸イオン触媒による分解反応が支配的であることがわかった。 $pH\ 3.0$ 以下の領域においては、aminoacetate

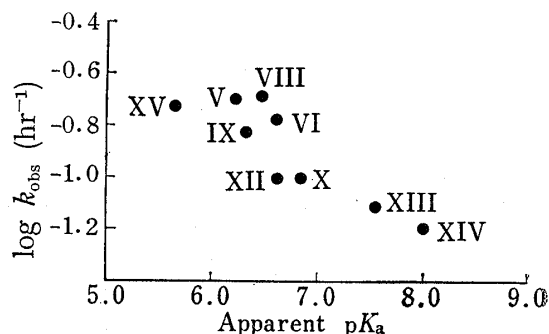


Fig. 7. Plots of Apparent pK_a vs. $\log k_{obs}$ on the Hydrolysis of Hydrocortisone 21-Aminoalkylcarboxylates at $pH\ 3.0$ and 100°

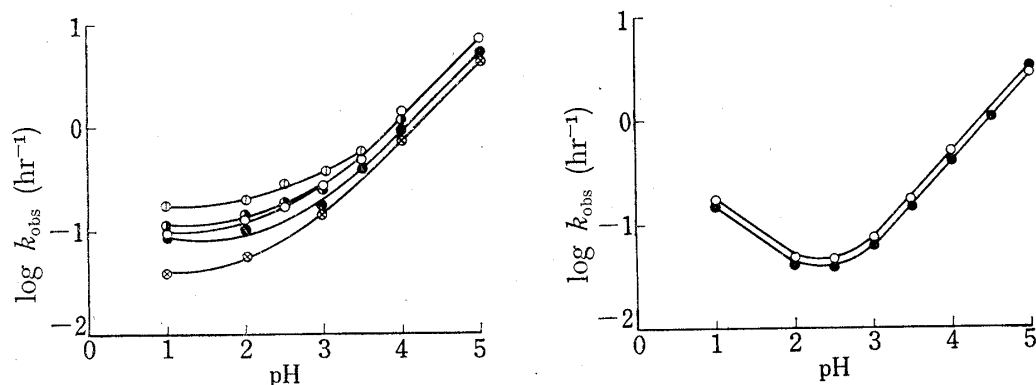


Fig. 8. Logarithm of the Apparent First-order Rate Constant, k in hr^{-1} , for the Hydrolysis of Hydrocortisone 21-Aminoalkylcarboxylates as a Function of pH at 100°

—○—: VII —●—: VIII —○—: V —●—: VI —○—: IX —○—: XIII —●—: XIV

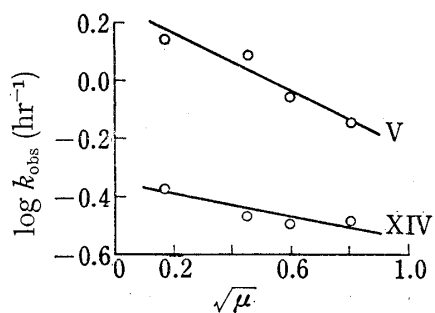


Fig. 9. Plots Showing the Effect of the Ionic Strength (μ) on the Hydrolysis of Hydrocortisone 21-Aminoalkylcarboxylates at pH 4.0 and 100°

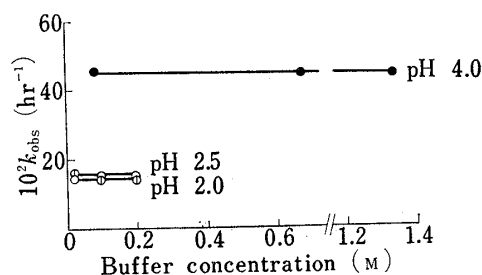


Fig. 10. Effect of Varying Acetate Buffer Concentrations at Constant Ionic Strength ($\mu=0.2$) on the Hydrolysis of Hydrocortisone 21-Aminoalkylcarboxylates at 100°

○, ⊙: V ●: XIV

TABLE III. Apparent First-order Rate Constants for the Hydrolysis of Hydrocortisone 21-Dimethylaminoacetate in Various Buffer Systems with 0.2 Molarity at pH 2.0 and pH 4.0 (100°)

Buffer system	$10 k_{\text{obs}}$ (hr^{-1}) at pH 2.0	k_{obs} (hr^{-1}) at pH 4.0
Acetate	1.4	1.4
Citrate	1.7	1.4
Tartrate	2.1	1.4

TABLE IV. Apparent First-order Rate Constants for the Hydrolysis of Hydrocortisone 21- β -Diethylaminopropionate in Various Buffer Systems with 0.2 Molarity at pH 4.0 (100°)

Buffer system	$10 k_{\text{obs}}$ (hr^{-1})	Buffer system	$10 k_{\text{obs}}$ (hr^{-1})
Acetate	4.1	Phthalate	5.3
Citrate	4.6	Succinate	4.4
Tartrate	4.4		

類および α -aminopropionate 類は、一般酸塩基触媒により分解することが推定される。また β -aminopropionate 類は、pH 2.5 付近において最も安定であることが認められた。

分解速度定数におよぼすイオン強度の影響

誘導体 V および XIV について、塩化ナトリウムを用いて各種イオン強度に保ち、100°, pH 4.0 における加水分解速度をしらべ、Fig. 9 に示す結果が得られた。イオン強度の平方根と擬一次分解速度定数の対数とは直線関係にあり、第一次塩効果が認められた。

分解速度定数におよぼす酢酸緩衝液濃度の影響

一定のイオン強度 ($\mu=0.2$) の各種濃度の酢酸緩衝液中、V については pH 2.0 および 2.5, XIV については pH 4.0, それぞれ 100° の条件で加水分解反応を行なった結果、いずれの場合も酢酸の濃度は分解速度定数に影響を与えなかった。その結果を Fig. 10 に示す。

分解速度定数におよぼす緩衝液組成の影響

誘導体 V, XIV について緩衝液組成を変化させて、100° で加水分解反応を行なった結果、pH 4.0 では、V, XIV とともに擬一次分解速度定数の値に変化は認められず、分解は、緩衝液組成の影響を受けないことが知られた。また pH 2.0 では、V の分解速度定数の値は変化し、分解は、緩衝液組成の影響を受けることが認められた。それらの結果を Table III, IV に示す。

活性化エネルギー

誘導体 VI, XIII および XIV について、pH 4.0 の条件で、種々の反応温度で分解反応を行ない、水酸イオン触媒定数の対数と絶対温度の逆数とをプロットして得られた直線の勾配から、これら分解反応の活性化エネルギーとして、VI, XIII および XIV についてそれぞれ 6.7 kcal/mole, 6.8 kcal/mole および 8.4 kcal/mole の値が得られた。それらの結果を Fig. 11 に示す。

謝辞 終りに、御指導御鞭撻を賜った恩師京都大学教授 掛見喜一郎博士および同助教授 瀬崎 仁博士に謹謝いたします。また、元素分析を実施していただいた当研究所分析室の諸氏および旋光度の測定をお願いした当研究所物理化学研究室の諸氏に感謝いたします。

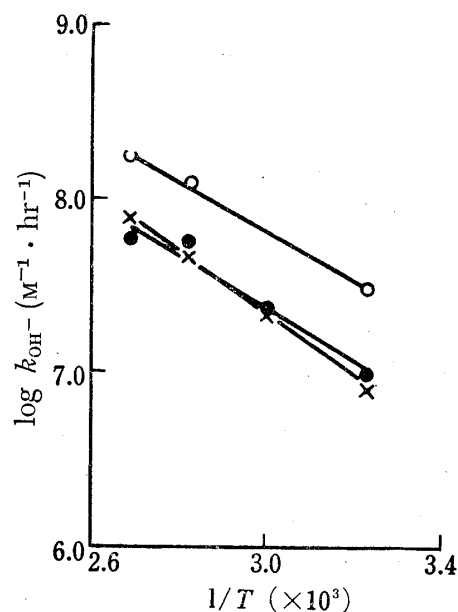


Fig. 11. Arrhenius Plots of the Bimolecular Rate Constant, k_{OH^-} in $M^{-1} \cdot hr^{-1}$, for the Hydroxyl Ion Catalyzed Hydrolysis of Hydrocortisone 21-Aminoalkylcarboxylates at pH 4.0
 -○-: VI -●-: XIII -x-: XIV