

医薬品の分解とその安定化 (第 12 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 4²⁾

気賀沢和雄, 長谷川紀子(旧姓 五十里), 大谷秀昭, 大竹規子,^{3a)} 栗津莊司^{3b)}
グレラン製薬株式会社研究所,^{3a)} 東京大学薬学部^{3b)}

Decomposition and Stabilization of Drugs. XII.¹⁾ Structure and
Stability of Aminoalkylesters. (4)²⁾

KAZUO KIGASAWA, NORIKO HASEGAWA(née IKARI), HIDEAKI OHTANI,
NORIKO OHTAKE,^{3a)} and SOJI AWAZU^{3b)}

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

(Received July 5, 1974)

In order to examine the structure and stability relationship of tertiary amine of aminoalkylesters, derivatives of $[(C_6H_5)(m-CH_3O-C_6H_4)CHCOOCH_2CH_2R^3]$ were synthesized, changing R^3 to $N(CH_3)_2$ (I), $N(C_2H_5)_2$ (II), $N(n-C_3H_7)_2$ (III), $N(iso-C_3H_7)_2$ (IV), $N(n-C_4H_9)_2$ (V), N (VI) and N O (VII). By the use of a protonated amine ester as a reaction species, catalytic constants of hydrogen ion (k_H) and hydroxyl ion (k_{OH}) were determined. The substituents in tertiary amine ester were less effective, either for k_H or k_{OH} than in secondary amine ester. Although the reactivity of diethylamino esters decreased in the order of secondary amine > tertiary amine $\approx$ quaternary ammonium salt for k_H , or secondary amine > tertiary amine $\gg$ quaternary ammonium salt for k_{OH} , the ratios of $(k_H)_{sec}/(k_H)_{ter}$ and $(k_{OH})_{sec}/(k_{OH})_{ter}$ (sec and ter denoting secondary and tertiary, respectively) decreased when the ester reactivity decreased.

先報¹⁾では aminoalkylester のアミン部分の変化, すなわち 2 級アミンの置換基を変化した場合の安定性について検討を行ない, 2 級アミンの置換基が bulky 化されると安定化すること, Taft の E_s 値により安定性が予測できることを確めた. 本報では前報¹⁾と同様にアミン部分の変化, すなわち 3 級アミンの置換基の変化が安定性にどのように影響するかを確め, 構造変化と安定性の予測をどのようにしたらよいかを知る目的で本研究を行った.

実 験 の 部

2-Dialkylaminoethyl 2-(3-Methoxyphenyl)phenylacetate の合成 Kametani ら⁴⁾の方法により合成した.

2-Dimethylaminoethyl 2-(3-Methoxyphenyl)phenylacetate Oxalate (I)——亀谷ら⁴⁾が合成したものを使用した.

2-Diethylaminoethyl 2-(3-methoxyphenyl)phenylacetate Oxalate (II)——亀谷ら⁴⁾が合成したものを使用した.

2-Di-*n*-propylaminoethyl 2-(3-Methoxyphenyl)phenylacetate Oxalate (III)——EtOH-(C_2H_5)₂O から再結晶. 無色粉末を得. mp 47—48°. 収率 38.4%. Anal. Calcd. $C_{25}H_{33}O_7N \cdot 1/2H_2O$: C, 64.08; H, 7.31, N, 2.98. Found. C, 64.08; H, 7.15; N, 3.40.

2-Di-isopropylaminoethyl 2-(3-Methoxyphenyl)phenylacetate (IV)——油状物得. 収率 42.0%. CH_3I として確認. $(CH_3)_2CO-(C_2H_5)_2O$ から再結晶. 無色針状結晶を得. mp 114—116°. Anal. Calcd. $C_{24}H_{27}O_3NI \cdot H_2O$: C, 56.14; H, 5.69; N, 2.72. Found. C, 56.50; H, 5.62; N, 3.05.

1) 第 11 報: 気賀沢和雄, 長谷川紀子(旧姓 五十里), 大谷秀昭, 大竹規子, 栗津莊司, 薬誌, 95, 273 (1975).

2) 日本薬学会第 92 年年会で発表, 大阪, 1972 年 4 月.

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

4) T. Kametani, K. Kigasawa, M. Hiiragi, T. Aoyama, O. Kusama, J. Med. Chem., 14, 72 (1971).

2-Di-*n*-butylaminoethyl 2-(3-Methoxyphenyl)phenylacetate Oxalate (V)——EtOH-(C₂H₅)₂O から再結晶. 無色粉末を得. mp 63—65°. 収率 37.3%. *Anal.* Calcd. C₂₃H₂₇O₇N·1/2H₂O; C, 65.32; H, 7.71; N, 2.82. Found. C, 65.50; H, 7.68; N, 3.22.

2-Piperilidinoethyl 2-(3-Methoxyphenyl)phenylacetate Oxalate (VI)——EtOH から再結晶. 無色リン片状結晶を得. mp 154—155°. 収率 37.8%. *Anal.* Calcd. C₂₄H₂₉O₇N; C, 64.99; H, 6.59; N, 3.15. Found. C, 64.96; H, 6.76; N, 3.24.

2-Morpholinoethyl 2-(3-Methoxyphenyl)phenylacetate Oxalate (VII)——亀谷ら⁴⁾ が合成したものを使用した.

2-Diethylamino-β-β'-(dimethyl)ethyl 2-(3-Methoxyphenyl)phenylacetate (VIII)——油状物を得. 収率 39.8%. *Anal.* Calcd. C₂₃H₃₁O₃N; C, 74.76; H, 8.46; N, 3.76. Found. C, 75.03; H, 8.47; N, 3.98.

2-Diethylaminoethyl 2-(3-Methoxyphenyl)phenylacetate Methobromide (IX)——亀谷ら⁴⁾ が合成したものを使用した.

2-Ethylaminoethyl 3-Methyl-2-phenylvalerate Hydrochloride の合成 先報¹⁾ と同様の方法で合成した. EtOH-(C₂H₅)₂O から再結晶. 無色針状結晶を得. mp 100—102° (Lit 100—102°⁵⁾). 収率 30.5%.

定量法 先報¹⁾ と同一の方法により定量した.

加水分解測定法 先報¹⁾ と同一の方法で行なった. なお, 化合物 IV, VIII は等モルのシユウ酸を加えて検体とした.

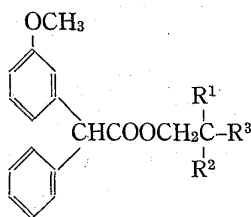
Aminoalkylester の解離定数の測定 先報¹⁾ と同一の方法で求めた.

結果と考察

安定性測定

各化合物 (Table I) の安定性の測定は前報¹⁾ と同様の方法で行ない, 擬 1 次反応式より見掛けの反応速度定数 (k_{obs}) を求めた.

TABLE I. N,N-Disubstituted Aminoalkyl 2-(3-Methoxyphenyl)-phenylacetate and Apparent pK_a Values



No.	R ¹	R ²	R ³	Derivative	pK_a
I	H	H	N(CH ₃) ₂	oxalate	7.06
II	H	H	N(C ₂ H ₅) ₂	oxalate	7.50
III	H	H	N(<i>n</i> -C ₃ H ₇) ₂	oxalate	7.43
IV	H	H	N(iso-C ₃ H ₇) ₂	free base	7.36
V	H	H	N(<i>n</i> -C ₄ H ₉) ₂	oxalate	7.34
VI	H	H		oxalate	6.86
VII	H	H		oxalate	5.80
VIII	CH ₃	CH ₃	N(C ₂ H ₅) ₂	free base	
IX	H	H	N(C ₂ H ₅) ₂	methobromide	

イオン強度, 緩衝液の種類の影響について

前報¹⁾ と同条件下で加水分解速度を測定したが, いずれの化合物もほとんど影響は認められなかった.

3 級アミンの置換基と安定性

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¹⁾ の (3) 式に従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 II).

5) A. Fleisch, K. Formanek, E. Habicht, W. Weis, *Arznei, Forsch.*, **11**, 1119 (1961).

TABLE II. Specific Acid and Base Catalyzed Rate Constants of Aminoalkylesters at 60°

	R ³								
<i>k_b</i>	I N(CH ₃) ₂	II N(C ₂ H ₅) ₂	III N(<i>n</i> -C ₃ H ₇) ₂	IV N(iso-C ₃ H ₇) ₂	V N(<i>n</i> -C ₄ H ₉) ₂	VI 	VII 	VIII N(C ₂ H ₅) ₂	IX ^{a)} N(C ₂ H ₅) ₂
<i>k_H</i> × 10 ²	7.4	6.7	6.9	3.4	6.6	7.0	10.0	1.9	5.6
<i>k_{OH}</i> × 10 ⁻⁶	2.0	1.3	1.3	0.4	1.3	1.4	3.3	0.5	0.02

R¹=R²=H (I–IX), R¹=R²=CH₃ (VIII)

a) quaternary ammonium salt

b) mole·L⁻¹·hr⁻¹

TABLE III. Comparison of Rate Constants in Secondary Amine, Tertiary Amine and Quaternary Ammonium Salt at 60°

R		Secondary ^{a)} amine	Tertiary ^{b)} amine	Quaternary ^{b)} ammonium	(<i>k_H</i>) _{sec} / (<i>k_H</i>) _{ter}	(<i>k_{OH}</i>) _{sec} / (<i>k_{OH}</i>) _{ter}
CH ₃	<i>k_H</i>	14.0 × 10	7.4 × 10 ²		18.9	9.0
	<i>k_{OH}</i>	18.0 × 10 ⁻⁶	2.0 × 10 ⁻⁶			
C ₂ H ₅	<i>k_H</i>	6.4 × 10	6.7 × 10 ²	5.6 × 10 ²	9.6	8.1
	<i>k_{OH}</i>	10.4 × 10 ⁻⁶	1.3 × 10 ⁻⁶	0.02 × 10 ⁻⁶		
<i>n</i> -C ₃ H ₇	<i>k_H</i>	3.0 × 10	6.9 × 10 ²		4.3	2.9
	<i>k_{OH}</i>	3.8 × 10 ⁻⁶	1.3 × 10 ⁻⁶			
iso-C ₃ H ₇	<i>k_H</i>	1.8 × 10	3.4 × 10 ²		5.3	3.5
	<i>k_{OH}</i>	1.4 × 10 ⁻⁶	0.4 × 10 ⁻⁶			
<i>n</i> -C ₄ H ₉	<i>k_H</i>	2.1 × 10	6.9 × 10 ²		3.0	1.2
	<i>k_{OH}</i>	1.6 × 10 ⁻⁶	1.3 × 10 ⁻⁶			

a) taken from the ref. 1 (part XI of the present series) K. Kigasawa, N. Hasegawa (née Ikari), H. Ohtani, N. Ohtake, S. Awazu, *Yakugaku Zasshi*, 95, 273 (1975)

b) same in Table II

rate constant (*k*): mole·L⁻¹·hr⁻¹

sec; secondary amine, ter; tertiary amine

Table II より 3 級アミンは、前報¹⁾ で報告した 2 級アミンと異なりアミン部分の置換基は安定性に比較的影響は少ないことが判明した。

2 級アミン, 3 級アミンの安定性の比較

前報¹⁾ で報告した 2 級アミンと本報の 3 級アミンの反応性を比較した (Table III)。

2 級アミンの方が速度定数は大であったが、置換基が大きくなり、エステルの反応性が減少すると次第にその差が失われて行く傾向が認められた。そこで第 3 報⁶⁾ で報告した 2-diethylaminoethyl 3-methyl-2-phenylvalerate (A) の 3 級アミンのエステルは本報の化合物 II に比べて反応性が約 10 倍低いことから、A に対応する 2 級アミンのエステル 2-ethylaminoethyl 3-methyl-2-phenylvalerate [A'] を合成してこれらの *k_H*, *k_{OH}* を求めて第 3 報⁶⁾ に報告した A の *k_H*, *k_{OH}* と比較した (Table IV)。

6) 野上 寿, 気賀沢和雄, 五十里紀子, 大谷秀昭, 武山政弘, 薬誌, 90, 963 (1970)。

TABLE IV. Rate Constants of Secondary Amine, Tertiary Amine at 60°

	R	R ¹	R ²	X	Rate constants (mole·L ⁻¹ ·hr ⁻¹)	
Secondary amine	H	C ₂ H ₅	H	Cl	$k_H \times 10^2$ $k_{OH} \times 10^{-3}$	4.1 132
Tertiary amine ^{a)}	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	Cl	$k_H \times 10^2$ $k_{OH} \times 10^{-3}$	3.6 124

^{a)} values were taken from part II of the present series, H. Nogami, K. Kigasawa, N. Ikari, H. Ohtani, M. Takeyama, *Yakugaku Zasshi*, **90**, 963 (1970)

この場合には、Table III に示したような反応性の高いエステルについて認められたような 2 級アミンと 3 級アミンの違いはみられなかった。

以上のことから、2 級アミンおよび 3 級アミンのエステルの加水分解に関する k_H および k_{OH} は 2 級アミンのエステルの方が大であるが、その差はエステルの反応性が減少するにつれて失われて行くことがわかった。

2 級アミン、3 級アミン、4 級アンモニウム塩の安定性の比較

第 3 報⁶⁾ における 3 級アミンと 4 級アンモニウム塩との比較および本報における 2 級アミンと 3 級アミンの比較から、

$$(k_H)_{sec} > (k_H)_{ter} \approx (k_H)_{qua}.$$

$$(k_{OH})_{sec} > (k_{OH})_{ter} \gg (k_{OH})_{qua}.$$

であること、また、2 級アミンと 3 級アミンとの差は、 k が小さくなると次第に消失することがわかった。なお、第 3 報⁶⁾ には報告されなかった化合物 IX についても上記のことは成立していた (Table III, 第 3 行参照)。

なお、非プロトン体の反応の spontaneous hydrolysis を仮定して、前報¹⁾ の (5) 式に従って $(k')_{ter}$ を求めて、前報¹⁾ の $(k')_{sec}$ と比較しても $(k'_{OH})_{sec}$ と $(k'_{OH})_{ter}$ との関係と同様のことが認められた。

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 V に示した。 E_a と ΔS の関係についても前報¹⁾ の 2 級アミンと同様に直線関係がみられた (Fig. 1, Fig. 2)。

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

		R ³							
		I N(CH ₃) ₂	II N(C ₂ H ₅) ₂	III N(<i>n</i> -C ₃ H ₇) ₂	IV N(iso-C ₃ H ₇) ₂	V N(<i>n</i> -C ₄ H ₉) ₂	VI 	VII 	VIII N(C ₂ H ₅) ₂
k_H	E_a	12.8	12.9	13.0	15.7	13.1	15.2	14.0	14.7
	ΔS	-29.0	-28.1	-28.0	-21.3	-27.8	-21.5	-22.9	-25.4
k_{OH}	E_a	9.3	9.5	9.6	11.8	9.8	10.8	10.2	11.1
	ΔS	-3.8	-2.1	-1.8	+2.5	-1.2	+1.7	+1.2	0.0

R¹=R²=H (I—VII), R¹=R²=CH₃ (VIII)
 E_a =kcal·mole⁻¹, ΔS =cal·mole⁻¹·deg⁻¹

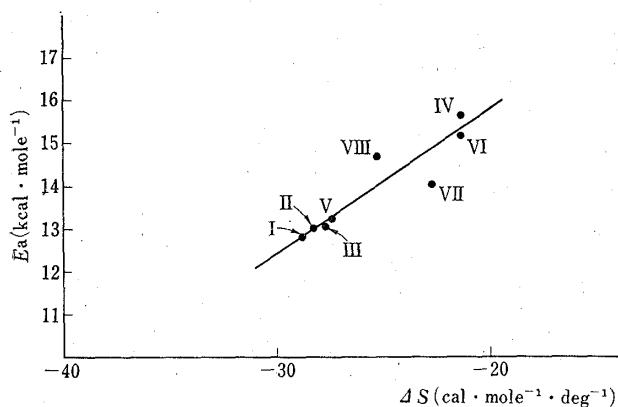


Fig. 1. Plots of Activation Energy (E_a) vs. Activation Entropy (ΔS) for Acid Hydrolysis of Aminoalkylesters

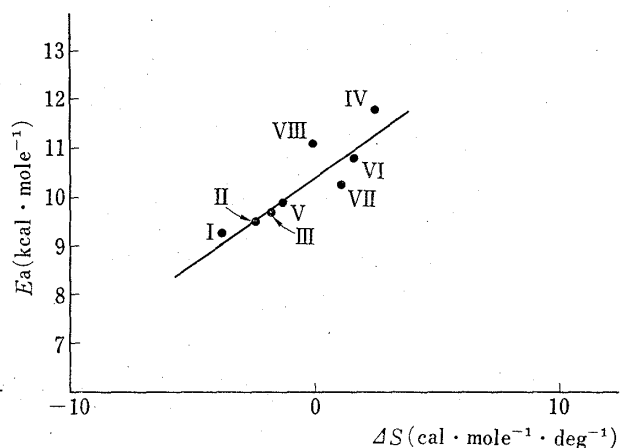
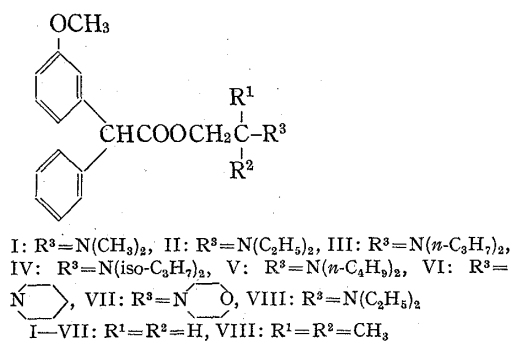
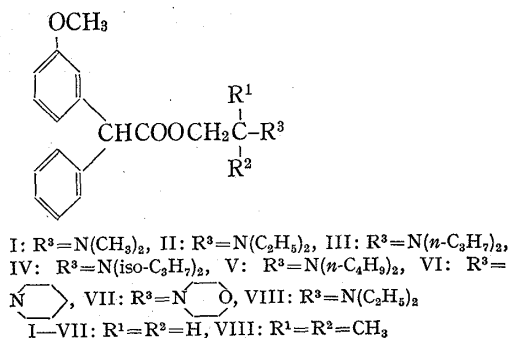


Fig. 2. Plots of Activation Energy (E_a) vs. Activation Entropy (ΔS) for Alkaline Hydrolysis of Aminoalkylesters



これら aminoalkylester について 2 級アミン, 3 級アミンおよび 4 級アンモニウム塩⁷⁾ に広く認められることがわかった。

7) 野上 寿, 気賀沢和雄, 五十里紀子, 中村歎一, 大谷秀昭, 薬誌, 90, 973 (1970).