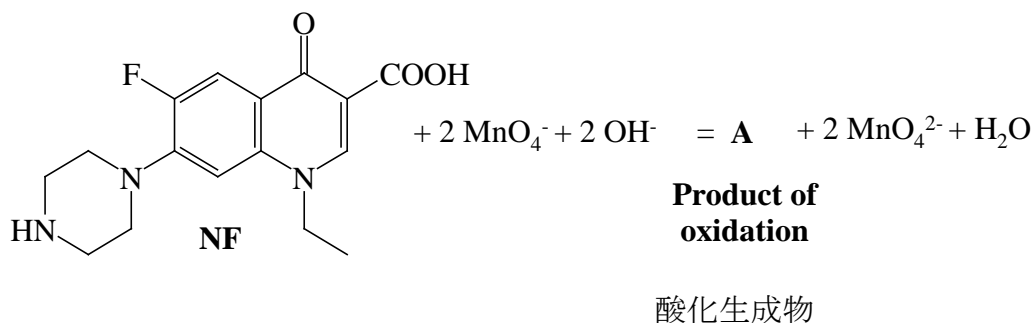


### 問題 33 アルカリ性過マンガン酸塩によるノルフロキサシンの酸化反応における速度論的解析

ノルフロキサシン (1-エチル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-7-(1-ピペラジニル)-3-キノリンカルボン酸) は、多くのグラム陽性菌およびグラム陰性菌への高い活性があることで示されるように広い抗菌スペクトルを有するフルオロキノロン系抗菌薬である。投与が常に増え続けているために、ノルフロキサシンは排水を介して生活環境に入り込んでいると予想される。フルオロキノロン系の化合物は、薬物耐性菌が生み出されることを主な原因として、非常に低濃度であったとしても水生生物にとって非常に有害な存在となりうる。水中のフルオロキノロン系の化合物を変換する高度な酸化プロセスの開発が現代化学の重要な課題である。

ノルフロキサシン(NF)にアルカリ性過マンガン酸カリウムを作用させると次の反応によって酸化されることが近年明らかになった。



反応速度は反応物の濃度によって次式のように表される。

$$r = k[\text{NF}]^{v_1}[\text{MnO}_4^-]^{v_2}[\text{OH}^-]^{v_3}$$

ここで、 $[\text{NF}]$ 、 $[\text{MnO}_4^-]$ 、 $[\text{OH}^-]$ はそれぞれノルフロキサシン、過マンガン酸塩、アルカリの濃度、 $v_1$ 、 $v_2$ 、 $v_3$ はそれぞれ各試薬の反応次数である。

この設問では、過マンガン酸塩の最大吸収波長である 525 nm において分光光度計を用いて反応の進行を追跡することによって反応に関与する各試薬の反応次数を決定する。

化学薬品・試薬

- 過マンガン酸カリウム
- 水酸化ナトリウム
- 過塩素酸ナトリウム
- ノルフロキサシン

化合物	名称	状態	GHS 危険有害性情報
KMnO <sub>4</sub>	過マンガン酸カリウム	水溶液	H272, H302, H400, H410
NaOH	水酸化ナトリウム	水溶液	H314
NaClO <sub>4</sub>	過塩素酸ナトリウム	水溶液	H271
C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	ノルフロキサシン	水溶液	未分類

### 装置・ガラス器具：

- 分析天秤（± 0.0001 g）
- 恒温セルホルダー付き可視分光光度計（あるいは 525 nm 波長固定分光光度計）
- 光路長 3.5 cm の分光光度計用セル（異なる光路長のセルを使用する際には試薬の濃度を再計算する必要がある）
- セルの表面を拭くためのティッシュ
- 恒温装置
- マイクロソフト Excel ソフトウェア（英語版）搭載の PC（あるいは他のデータ処理機器）
- 100 mL メスフラスコ (4 個)
- 100 mL メスシリンダー
- 1, 2, 5, 10 mL ホールピペット
- 安全ピペッター
- スパチュラ

### 実験操作

#### A. ストック溶液の調製

実験操作を最後まで読み、実験に用いる反應用の溶液を簡単に調製できるような過マンガン酸カリウム、水酸化ナトリウム、過塩素酸ナトリウム、ノルフロキサシンのストック溶液の濃度を計算する。次に、標準の手法に従い、過マンガン酸カリウム、水酸化ナトリ

ウム、過塩素酸ナトリウムのストック溶液をメスフラスコ内に調製する。ノルフロキサシンは、中性の pH では水への溶解度が低いので、まず（メスフラスコ内で）少量（約 6 mL）の 0.3 M アルカリ水溶液に溶解させ、次に必要な濃度を得るために水を加える。反応溶液を調製する際には、ノルフロキサシン溶液に投入したアルカリの量を考慮することを忘れないように注意する。ストック溶液の入ったメスフラスコに栓をして、25 °C に予め調節した恒温装置に置く。

**注釈：**ノルフロキサシンは純粋な試薬として市販されている。また、医薬品の含有成分としても入手可能である。後者の場合、他の含有成分が過マンガン酸カリウムによるノルフロキサシンの酸化反応に影響を与えないことを確認しておくことが望ましい。

## B. 実験の概要

本実験は下に記載の表に示されているように次の3つの部分から構成される。

- 第1部：他の全ての試薬の濃度を一定保ったまま、過マンガン酸カリウムの濃度を変化させる（1～5行）。
- 第2部：他の全ての試薬の濃度を一定保ったまま、ノルフロキサシン(NF)の濃度を変化させる（6～10行）。
- 第3部：他の全ての試薬の濃度を一定保ったまま、水酸化ナトリウムの濃度を変化させる（11～16行）。

	$[\text{MnO}_4^-] \cdot 10^4 \text{ M}$	$[\text{NF}] \cdot 10^3 \text{ M}$	$[\text{OH}^-] \cdot 10^2 \text{ M}$	$[\text{ClO}_4^-] \cdot 10^2 \text{ M}$	$k_{\text{obs}}$
1	0.4	1.0	5.0	5.0	
2	0.8	1.0	5.0	5.0	
3	1.0	1.0	5.0	5.0	
4	2.0	1.0	5.0	5.0	
5	4.0	1.0	5.0	5.0	
6	1.0	0.8	5.0	5.0	
7	1.0	1.0	5.0	5.0	
8	1.0	4.0	5.0	5.0	
9	1.0	6.0	5.0	5.0	
10	1.0	8.0	5.0	5.0	
11	1.0	1.0	1.0	5.0	

12	1.0	1.0	2.0	5.0	
13	1.0	1.0	5.0	5.0	
14	1.0	1.0	6.0	5.0	
15	1.0	1.0	8.0	5.0	
16	1.0	1.0	10.0	5.0	

### C. 反応次数の決定

1) 恒温セルユニットの温度を 25 °C に調節する。

2) ストック溶液の入ったフラスコを恒温装置に置き、溶液を目的の温度にする。フラスコ内の温度を温度計で時々確認する。温度計は次のフラスコに使用する前に必ず注意深く洗浄する。

3) 各ストック溶液の温度が所定値に達したら、分光光度計用セルの中で、表中の対応する行に示された過マンガン酸カリウム、水酸化ナトリウム、過塩素酸ナトリウムの濃度になるように溶液を混合する。最後にノルフロキサシン溶液を加え（この溶液を加えることで反応が開始される）、速やかにセルを恒温セルホルダーにセットする。

**注釈：**恒温セルホルダーを使用できない場合は、温度変化が速度論解析の結果にできるだけ影響を与えないように注意しながら実験を実行する。

4) 速やかに 525 nm の波長における吸光度の記録を開始する。吸光度が一定の値( $A_{\infty}$ )になるまで測定を続ける。

5) 得られたデータを時間に対する  $\log(A_t - A_{\infty})$  の関係としてプロットしたグラフを作成する ( $A_t$  は時間  $t$  における反応溶液の吸光度)。

6) 大量の水でセルをていねいに洗浄し、乾燥させ、清潔なティッシュでセルの壁面を拭く。

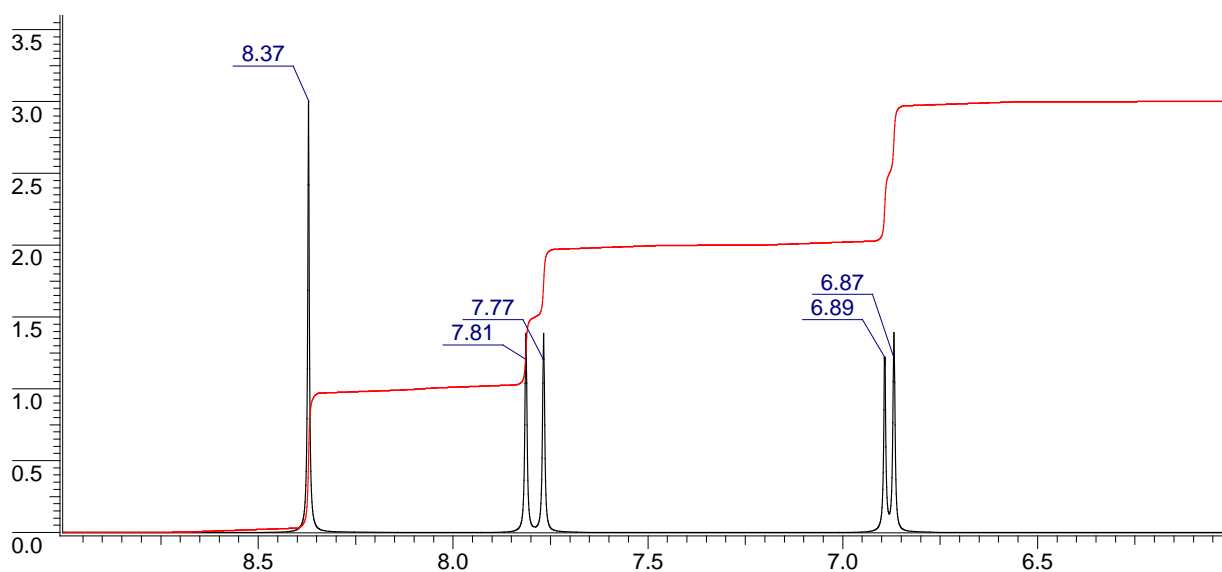
7) プロットした曲線のうち初期の直線部分を用いてノルフロキサシンが酸化される見かけの反応速度定数を算出する。

8) 表の全ての行について 3~7 の手順を繰り返す。

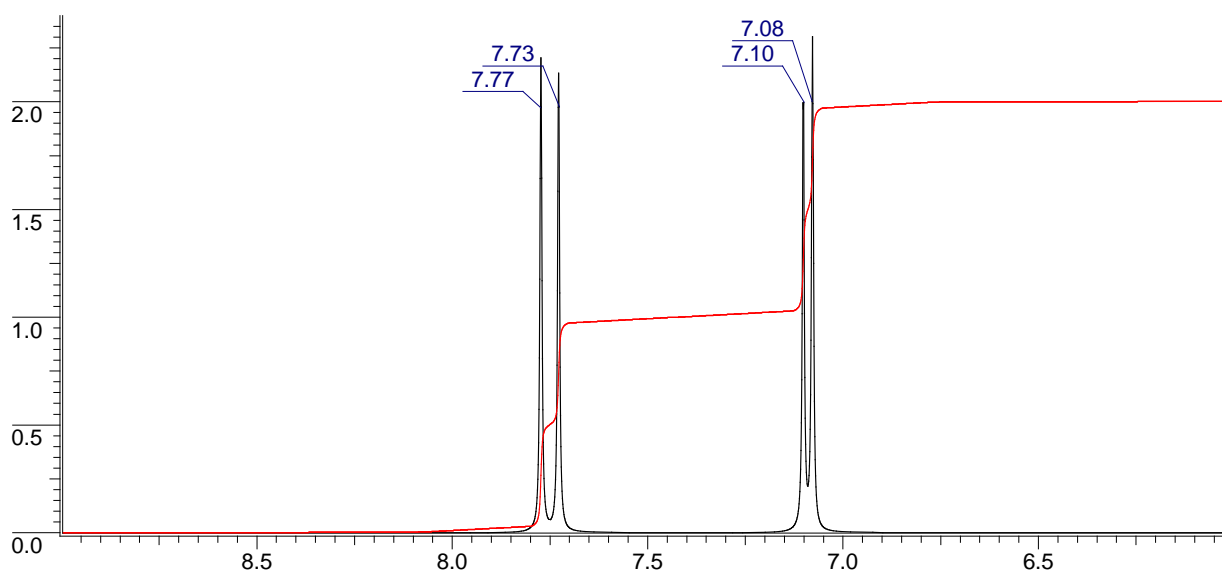
#### D. 設問とデータ解析

1a. 下に示されたデータをもとに酸化生成物 **A** の構造を推定せよ。

- 生成物 **A** の質量分析スペクトルには  $m/z = 335, 321$  および  $64$  のピークが存在する。
- ノルフロキサシンおよび生成物 **A** の NMR スペクトル（芳香族領域）は以下の通りである。



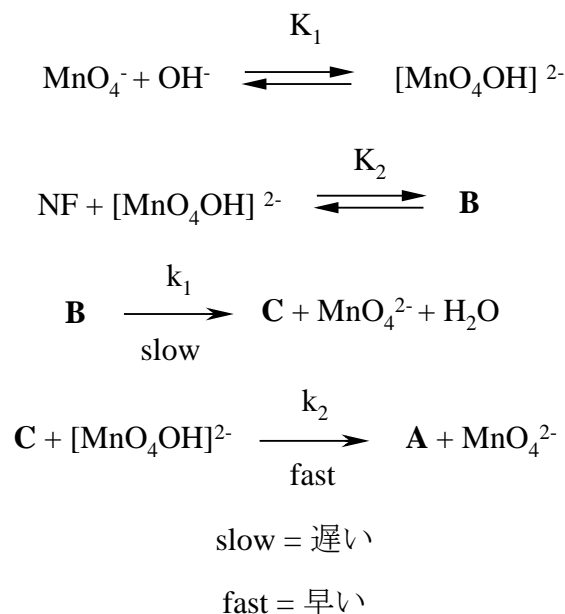
ノルフロキサシンの  $^1\text{H}$  NMR スペクトル (300 MHz, 5% NaOD/D<sub>2</sub>O, 芳香族領域)。



生成物 **A** の  $^1\text{H}$  NMR スペクトル (300 MHz, 5% NaOD/D<sub>2</sub>O, 芳香族領域)。

- 1b. ノルフロキサシンの芳香族領域の  $^1\text{H NMR}$  スペクトルのパターンを説明せよ。
2. 試薬についての反応次数を決定するためには、どのような値を縦軸、横軸として、どのような目盛でプロットを作成すればよいか示せ。
3. 得られた  $k_{\text{obs}}$  の値と反応混合物中の各成分の濃度を用いて、必要なプロットを示し、過マンガン酸塩、ノルフロキサシン、アルカリについての反応次数を決定せよ。
- 注釈：この項目はマイクロソフト Excel ソフトウェア（英語版）を用いて行うこと。
4. 過マンガン酸塩によるノルフロキサシンの酸化反応の速度を表す式を記せ。

アルカリ性条件下での過マンガン酸塩によるノルフロキサシンの酸化反応の機構は以下に示される通りである（**B** と **C** はこの反応過程の中間体）。



- 5a. **B** と **C** の構造を示せ。**C** はラジカルである。
- 5b. 上記の式に基づいて過マンガン酸塩によるノルフロキサシンの酸化反応の速度を表す式を提示せよ。