薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
100 (2) 157-161 (1980)

テオフィリンとトリメチレンジアミンとの固体複合体

西庄重次郎, 南口ひろみ, 守谷礼子
神戸女子薬科大学¹⁾

Solid Complex of Theophylline with Trimethylenediamine

JUZIRO NISHIJO, HIROMI MINAMIGUCHI, and REIKO MORIYA
Kobe Women's College of Pharmacy¹⁾

(Received July 2, 1979)

Solid complex of theophylline and trimethylenediamine was examined by X-ray diffraction, differential thermobalance, and infrared spectrophotometry, and it was found that theophylline and trimethylenediamine formed a solid complex in 2:1 molar ratio in absolute ethanol. This complex contains 1 mol of crystal water. The binding of theophylline and ethylenediamine was considered to be the same as in the case of aminophylline. Differential thermoanalysis of the solid complex in air with thermobalance, at the rate of 2.5°/min temperature rise, showed that weight loss begins at around 80°, accompanied with endothermic peaks, with appearance of a small endothermic peak at around 102°, large endothermic peak at around 122°, and an endothermic peak shoulder at around 128°, resulting in the completion of thermal change and weight loss at around 136°. These phenomena may be explained by two routes of thermal decomposition; one of simultaneous liberation of the crystal water and trimethylenediamine to form anhydrous theophylline, and the other of formation of an anhydrous solid complex by the release of crystal water, followed by liberation of trimethylenediamine to form anhydrous theophylline, and the observed endothermic peaks were the overlap of these thermal reactions.

Keywords—theophylline; Trimethylenediamine; solid complex; X-Ray powder diffraction pattern; differential thermogravimetric analysis; water of crystallization; intermediate product

テオフィリンはエチレンジアミンとモル比 2:1 で固体複合体を形成し, この複合体はアミノフィリンと称されて局方に収載されている医薬品である.²⁾ またこの固体複合体は結晶水を持ち, その結晶水は 2 分子とされたこともあるが現在は 1 分子とされている. そこで著者等はテオフィリンがエチレンジアミンと類似の構造を持つトリメチレンジアミンと固体複合体を形成するかどうかまず検討し, 固体複合体を形成したのでその物理化学的性質について X 線回折測定, 熱分析, 赤外分光光度法などによって調べたので報告する.

実 験 の 部

試薬 テオフィリンは特級試薬を水から再結晶し, 60° の電気定温乾燥器中で無水テオフィリンに変えて使用した. トリメチレンジアミンは特級試薬を窒素気流中減圧蒸留して精製し, 水酸化ナトリウムの入ったデシケーター内に保存して用いた. 無水エタノールは局方品をそのまま用いた. また本実験で用いた水はすべて常法により蒸留した精製水を用いた.

固体複合体の生成 トリメチレンジアミン 1.5 g を 25 ml の無水エタノールに溶解した液中に激しくかき混ぜながらテオフィリン 3.7 g (モル比 1:1) を徐々に加えた後 30 分間攪拌する. その後 3 時間放置後析出した沈殿を吸引ろ過し, 冷エタノール (99% 特級エタノール) で洗い冷所で乾燥後五酸化リンの入ったデシケーター内に保存して試料とした.

複合体の各成分の定量 テオフィリンは Michaelis の酢酸, 酢酸ナトリウム緩衝液で pH 5.0 に調整し 272 nm の波長を用い紫外部分光光度法で定量した. トリメチレンジアミンの定量は BPB を指示薬として塩酸標準液で滴定し, 結晶水の定量はカールフィッシャー法および示差熱天秤分析法で行なった.

1) Location: Motoyama-kitamachi, Higashinada-ku, Kobe.

2) 第九改正日本薬局方解説書 C. 広川書店, 東京, 1976, P. C-82.

X 線回折 装置は理学電機社製ガイガーフレックス 2011 型を使用し, Ni フィルターによる Cu の K_{α} 線を用いた.

示差熱天秤分析 理学電機社製標準型を使用し, セルは白金セルを使用し, 比較試料は α -アルミナを用いた. なお測定は窒素気流中と空気中で行なったが差がなかったため空気中で行なった.

赤外吸収スペクトル 日立 295 形赤外分光光度計を使用し, 測定は KBr 法および Nujol 法で行なった.

実験結果と考察

固体複合体の形成

実験部記載の方法で反応させて得られる試料の X 線回折図形 Fig. 1-(2) は無水テオフィリンの X 線回折図形 Fig. 1-(1) と異なる新しい回折図形を与えテオフィリンとトリメチレンジアミンが固体複合体を形成することを示す.

固体複合体の組成

生成したテオフィリンとトリメチレンジアミンの固体複合体 (以後 Tr-Th Complex と略記) の組成を決定するために実験部記載の方法で各成分を定量した. 5 回の繰り返し実験の結果テオフィリン 80.9% (標準偏差 0.1), トリメチレンジアミン 16.6% (標準偏差 0.04), 結晶水 4.0% (標準偏差 0.08) となり, このことから Tr-Th Complex の組成はテオフィリン 2 分子, トリメチレンジアミン 1 分子, 結晶水 1 分子であることが判明した. この組成は先に著者等が報告した局方アミノフィリンの組成に一致し, その熱的挙動に類似性が期待される.³⁾

示差熱天秤分析

Tr-Th Complex の熱的挙動を調べるために空気中, 昇温速度 $2.5^{\circ}/\text{min}$ で示差熱天秤分析を行なった. 結果を Fig. 2 に示す. Tr-Th Complex では 80° 付近から重量減少が小さな吸熱ピークを伴って開始し, この小さな吸熱ピークは続いてより大きな吸熱ピークへと移行し重量減少が終了する 136° 付近で熱変化も終了する. この温度で重量減少は 20.4% でこの値は先に提出した Tr-Th Complex の組成の結晶水とトリメチレンジアミンの % 値の和に一致する. また Fig. 2 より明らかなように熱変化の終了する直前に示差熱曲線に肩が認められる. この示差熱天秤分析の結果は先に報告した 1 分子の結晶水を持つ局方アミノフィリン³⁾ の示差熱天秤曲線に類似している. 局方アミノフィリンの熱分解の途中に約 1/2 分子

Fig. 1. X-Ray Powder Diffraction Patterns of Anhydrous Theophylline (1) and Tr-Th Complex^{a)} (2)

a) Solid complex of theophylline with trimethylenediamine.

Fig. 2. DTA-TG Curves of Tr-Th Complex in Air

Amount of sample: 16.5 mg, heating rate: $2.5^{\circ}/\text{min}$, sensitivity: $\pm 100 \mu\text{V}$.

3) 西庄重次郎, 竹中富美子, 薬誌, 99, 824 (1979).

Fig. 3. X-Ray Powder Diffraction Patterns of the Specimens Sampled at Points (a), (b), (c), (d) and (e) in DTA-TG Curves of Tr-Th Complex shown in Fig. 2

Δ: main diffraction peaks of unknown material.
○: strongest diffraction peak of anhydrous theophylline.
●: strongest diffraction peak of Tr-Th complex.

Fig. 4. X-Ray Powder Diffraction Pattern of Unknown Material

Unknown material is probably a (2:1) solid complex of theophylline and trimethylene diamine having no water of crystallization.

の結晶水を持つアミノフィリンが生成し、したがって Tr-Th Complex の場合も熱分解の途中に 1 分子より少ない結晶水を持つ化合物の生成が予想される．そこで吸熱ピークが 2 つに分かれる現象を含む Tr-Th Complex の分解過程を調べるために Fig.2 の示差熱曲線上の a, b, c, d, e, f の各点で試料を取り出し、X 線分析を行なった．

X 線回折法による分解過程の追跡

Tr-Th Complex が分解を開始する直前で試料を取り出したところその X 線回折図形は Fig. 1-(2) の Tr-Th Complex の回折図形に一致し、分解直前まで結晶構造に変化が見られなかった．Fig. 3-(1) には分解率 7.5% の a 点で採集した試料の X 線回折図形を示す．回折角度 12.5° (2θ), 24.5° (2θ), 26.9° (2θ) に新たに非常に弱い回折線が認められる． 12.5° (2θ) の回折線は無水テオフィリンに帰属されるが、 24.5° (2θ), 26.9° (2θ) の回折線は帰属不明で未知物質が生成したと推定される．Fig. 3-(2) には分解率 17.5% の b 点で採集した試料の X 線回折図形を示し、無水テオフィリンと未知物質の回折線強度は a 点より増大し、両者の強度は似かよっている．なおこの点は示差熱分析曲線上の小さな吸熱ピーク上である．Fig. 3-(3) は分解率 36.2% の c 点で採集した試料の X 線回折図形を示し、無水テオフィリンの強度は著しく増大し、未知物質の回折線強度は少し弱くなっている．Fig. 3-(4) は分解率 58.8% の d 点で採集した試料の X 線回折図形で無水テオフィリンの回折線強度はさらに増大し、原料の Tr-Th Complex の回折線強度は弱まり、未知物質の回折線強度も c 点より少し弱くなっている．Fig. 3-(5) は分解率 70.5% の e 点で採集した試料の X 線回

Fig. 5. Plots of Weight Loss (%) of Trimethylenediamine (—●—) and Water of Crystallization (—○—) to Weight Loss (%) of Tr-Th Complex

—: theoretical weight loss (%) of trimethylenediamine.
 -----: theoretical weight loss (%) of water of crystallization.

Fig. 6. Analysis of DTA-Curve of Tr-Th Complex (—)

-----: endothermic peak due to the decomposition of Tr-Th complex to unknown material.
 -.-: endothermic peak due to the decomposition of Tr-Th complex to anhydrous theophylline, trimethylenediamine and water of crystallization.
 ---: endothermic peak due to the decomposition of unknown material to anhydrous theophylline and trimethylenediamine.

折図形で原料の Tr-Th Complex と未知物質の回折線強度はともに d 点より弱くなっているが未知物質の回折線強度は Tr-Th Complex の回折線強度より大きい。分解反応の終了した f 点で採集した試料の X 線回折図形は Fig. 1-(1) の無水テオフィリンの X 線回折図形に一致する。以上の実験結果より Tr-Th Complex の示差熱曲線における小さな吸熱ピークは主として未知物質がこの点で多量生成することと関係し、また大きな吸熱ピークは主として無水テオフィリンがこの点で多量生成することと関係し、また最後に熱変化に肩が現われるのは生成した未知物質の無水テオフィリンへの分解が Tr-Th Complex の無水テオフィリンへの分解よりわずかにおくれるためと考えられる。種々の分解点で取り出した試料の X 線回折図形と Tr-Th Complex および無水テオフィリンの回折図形を比較することによって未知物質の X 線回折図形は Fig. 4 が妥当であると考えられる。次いで Tr-Th Complex の示差熱曲線の解析をより明確にするために、また分解の途中に生成する未知物質の組成を推定するために Fig. 2 の示差熱天秤曲線上の種々の分解点で試料を取り出し、残存するトリメチレンジアミンを定量し、また熱天秤曲線からも考え合せて脱離した結晶水およびトリメチレンジアミンの重量 % を Tr-Th Complex の重量減少に対して plot したところ Fig. 5 の結果を得た。Fig. 5 で点線および実線は Tr-Th Complex の熱分解において中間に化合物を生成しないと仮定したときの結晶水およびトリメチレンジアミンの理論的な重量減少 % を示す。実験の結果は熱分解反応の初期において脱離する結晶水とトリメチレンジアミンの重量比は Tr-Th Complex の結晶水とトリメチレンジアミンの重量比 1:4.1 より結晶水の割合は大きく、分解の初期に未知物質が多量生成するところから未知物質は 1 分子より少ない結晶水を含むか、あるいは結晶水を含まないテオフィリンとトリメチレンジアミンの複合体と考えられる。なお重量減少 14 % 付近 (分解率 70 % 付近) で原料の Tr-Th Complex と未知物質が存在し、X 線回折強度から未知物質の量がわずかに多い程度と考えられ、この重量減少 % 付近以上で脱離する結晶水の % 値がきわめてわずかな増加にすぎないところから未知物質は結晶水を含んでいないと推定した。また未知物質のテオフィリンとトリメチレンジアミンのモル比は 2:1, 1:1 が考えられるが、遊離アミノ基の存在は考え難く、アミノフィリンの場合とも考え合せてモル比 2:1 が妥当ではないかと考えた。

赤外吸収スペクトル

Tr-Th Complex の赤外吸収スペクトルを Nujol 法および KBr 法で測定した。結晶水の -OH の吸収は 3350 cm^{-1} 付近から始まり 3100 cm^{-1} 付近に中心を持つ広い吸収となって観測される。 $>\text{C}=\text{O}$ の吸収は 1685 cm^{-1} および 1630 cm^{-1} に 2 本に分かれて観測される。一方 $3100\text{--}2200\text{ cm}^{-1}$ にいわゆるアンモニア吸収帯

が観測され $-\text{NH}_3^+$ が存在する．これらの吸収はアミノフィリンの吸収に類似している.⁴⁾

考 察

以上の実験結果を考え合せるとトリメチレンジアミンはテオフィリンとモル比 1:2 で固体複合体を形成し、この複合体は 1 分子の結晶水を持つ、この複合体の構造はアミノフィリンの構造との類推から Chart 1 の (I) のように考えられ、これが Chart 1 に示すように結晶水とトリメチレンジアミンを脱離して直接無水テオフィリンになる過程と結晶水のみを脱離してテオフィリンとトリメチレンジアミンのモル比 2:1 の固体複合体 (II) を熱分解反応の途中に生成し、この化合物がさらにトリメチレンジアミンを脱離して無水テオフィリンになる 2 つの経路で熱分解を行なうと考えられる．また Tr-Th Complex の示差熱曲線が Fig. 2 に示すごとく小さな吸熱ピークと大きな吸熱ピークとなって観測されること、さらに熱分解反応の終了ま近に吸熱ピークに肩が現われるのはこれら 2 つの経路の反応が Fig. 6 に示すような経過で起こり、それぞれの反応の吸熱ピークが Fig. 6 のような大きさとしてこれらが重ねあわさったと考えると説明できる．

4) T. Okano, K. Aita, K. Ikeda, *Chem. Pharm. Bull.*, **15**, 1621 (1967).