薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
102 (12) 1124—1132 (1982)

バルビツール酸誘導体とジメチルアミン間の分子付加物の形成¹⁾

城谷憲一,^a 清水 澄,^b 津田泰之,^a 鈴木悦子,^a 岡本喜久子,^a 関口慶二*,^a
北里大学薬学部,^a 帝京大学薬学部^b

Adducts Formation between Barbiturates and Dimethylamine¹⁾

KEN-ICHI SHIROTANI,^a KIYOSHI SHIMIZU,^b YASUYUKI TSUDA,^a ETSUKO SUZUKI,^a
KIKUKO OKAMOTO,^a and KEIJI SEKIGUCHI*,^a

*School of Pharmaceutical Sciences, Kitasato University,^a 9-1 Shirokane 5-chome,
Minato-ku, Tokyo, 108, Japan and Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Teikyo University,^b Sagamiko, Kanagawa, 199-01, Japan*

(Received May 13, 1982)

Adduct formation with dimethylamine was confirmed in 5 barbiturates including allobarbitol, amobarbitol, barbital, cyclobarbitol, and hexobarbitol. The thermal and physico-chemical properties of these adducts were investigated by differential scanning calorimetry, thermogravimetry, infrared spectroscopy, and X-ray powder diffractometry. From the weight decrease in thermogravimetry, the combining ratios of adducts (barbiturates : dimethylamine) were determined to be 1 : 1 for allobarbitol and hexobarbitol, and 1 : 2 for amobarbitol and barbital. As the new absorption band arising from NH_2^+ stretching vibration appeared in infrared spectra of all adducts except hexobarbitol-dimethylamine, it was suggested that the bonding of an ionic nature would participate in the adduct formation of four barbiturates. In addition, the complicated thermal behavior of the adducts was discussed.

Keywords—barbiturates; dimethylamine adduct; thermal behavior of dimethylamine adduct; physico-chemical properties of dimethylamine adduct; dimethylamine sorption and desorption; differential scanning calorimetry

さきに著者らは、溶媒化合物を経由する微粉化法の適用性を高めることを目的として、種々の固体医薬品に NH_3 を分子付加させ、付加物から NH_3 を脱着することにより、溶媒化合物の場合と同様に微粉化が達成できることを明らかにした。²⁾

今回は、微粉化への応用の前段階として NH_3 よりも塩基性と分子容の大きなジメチルアミンを気体物質にえらび、これと5種のバルビツール酸誘導体との間の分子付加物形成の有無とその確認ならびにそれらの熱的性状の検討を行い、以下の結果をえたので、ここに報告する。

実 験 の 部

試料 アロバルビタール、アモバルビタールはそれぞれ JP IX 規格品、シクロバルビタール、ヘキソバルビタールは市販品を使用。バルビタールは市販 JP IX 規格のものが I 型と II 型の多形の混合物であったため、水から再結晶して純粋な II 型として用いた (DSC, IR, 粉末 X 線回折で確認)。

ジメチルアミン (DMA) はボンベ入りの無水市販品を用時、ソーダ石灰・酸化カルシウムで乾燥して使用した。

分子付加物の調製 Fig. 1 の試料容器中にバルビツール酸誘導体数 g を加え、DMA ガスを導入すれば、液化が起こり、やや粘性のバルビツール酸誘導体溶液を生成する。つぎに、室温ないし冷却下、適当な速度で液化 DMA を蒸発させ、付加物の結晶を析出させる。

熱分析 バルビツール酸誘導体およびそれらの DMA 付加物につき、つぎの方法で熱分析を行った。

示差走査熱量測定 (DSC-EGD): Perkin-Elmer DSC-1B を用い、試料を半閉鎖の固体用パンに充填し、昇温時の吸発熱と発生気体の検出を同時測定した。昇温速度は $4\text{--}16^\circ\text{C}/\text{min}$ 、キャリアーガスは N_2 である。なお、閉鎖系 (液体パン) の測定でも、若干の情報がえられたが、発生する DMA ガスにより、比較的低温で容器の破

裂が起こるため、結果の提示はすべて省略した。

熱重量測定 (TG): 熱天秤 (Perkin-Elmer TGS-1) を用い、加熱下の DMA 脱着または蒸発に伴う重量変化を測定した。昇温速度は $4\text{--}16^\circ\text{C}/\text{min}$ である。なお、脱着後再生したバルビツール酸誘導体は高温側で、昇華により若干の重量減を示す。

確認と同定 つぎの方法で、付加物生成の確認とバルビツール酸誘導体の同定を行った。

赤外吸収スペクトル測定 (IR): 日本分光 IRA-1 回折格子赤外分光光度計を使用。測定はすべてヌジュール法による。なお、バルビツール-DMA 付加物の場合、加熱用セルを使用し、昇温時のスペクトル変化の測定を行った。

粉末 X 線回折測定: 日本電子 JDX-7F (30 kV, 10 mA, Cu-K α 線 $\lambda=1.542\text{ \AA}$, Ni フィルター) を用い、試料粉末につき 2θ 角度 $5\text{--}35^\circ$ の範囲を走査速度 $4^\circ/\text{min}$ で測定。

結 果 と 考 察

アロバルビタール-ジメチルアミン付加物

再結晶により単離した付加物の結晶 (板状晶, Fig. 2) は無色透明で、常温でかなり安定である。その DSC-EGD 曲線は加熱速度の大小、試料の粉碎の程度によって変動する。とくに $90\text{--}150^\circ\text{C}$ の範囲では、同一試料を同条件で測定した場合ですら、一定の曲線を与えず、ときに顕著な発熱ピークを示す。ただし、約 80°C と 176°C の吸熱ピークは、ほとんど共通して出現する。 176°C の DSC ピークはアロバルビタールの融解に対応し、その前後で EGD 曲線はベースラインに一致する。したがって、試料中の DMA が完全に脱着し、アロバルビタールを回収したことが明らかである (Fig. 3)。

つぎに、DSC 曲線各部の帰属を行うため、試料を油浴中で加熱したときの変化の様相を肉眼で観察することにした (Table I)。これらの結果を総合し、DSC-EGD 曲線の変動とピークに対応する熱効果につき、つぎの結論をえた。

Fig. 2. Crystals of Allobarbitol DMA Adduct (Partially Desorbed State)

Fig. 1. Schematic Diagram of the Apparatus used for Preparation of DMA Adducts

Fig. 3. DSC, EGD, and TG Curves of Allobarbitol and Its 1:1 Dimethylamine Adduct

- (a) DSC curve of commercial allobarbitol under semi-closed conditions: sample weight, 8.03 mg; heating rate, $16^\circ\text{C}/\text{min}$.
- (b) and (c) simultaneous DSC and EGD curves of the 1:1 (allobarbitol : DMA) adduct under semi-closed conditions: sample weight, 8.59 mg; heating rate, $8^\circ\text{C}/\text{min}$.
- (d) TG curve of the 1:1 adduct: sample weight, 2.087 mg; heating rate, $8^\circ\text{C}/\text{min}$.

TABLE I. Direct Observation of DMA Adduct Crystals of Allobarbitol and Amobarbitol on Heating using an Oil Bath

Thermal behavior	Allobarbitol (°C)	Amobarbitol (°C)
Gradual loss of transparency and partial liquefaction	70—85	85—88
Change to waxy mass	85—97	95
Gradual crystallization of the mass	97—110	100—130
Complete melting	170	160

(1) 約 50—70°C の浅い吸熱ピーク：結晶表面からの DMA の一部脱着による。加熱速度を大にすると、ピークは深目となり高温側に移動する。

(2) 約 80°C の鋭い吸熱ピーク：ほぼ一定の温度で液化が認められるため、付加物-遊離アロバルビタール系の包晶反応または共融反応に DMA の部分的な脱着と蒸発が加わった結果と考えられる。

(3) 85—130°C の不規則な吸熱熱：融液からの DMA の蒸発（吸熱）とアロバルビタールの結晶化（発熱）が交互にくり返して起こり、曲線は不定かつ不規則なジグザグ状を呈する。

(4) 176°C の鋭い吸熱ピーク：再生したアロバルビタールの融解に基づく。ただし、ピーク面積から算出した吸熱量 (6.1 ± 0.7 kcal/mol) はつねに市販品の融解熱 7.3 ± 0.3 kcal/mol 以下となり、測定ごとにかなり値が変動する。しかし、約 50°C, 1—3 mm Hg で数時間脱着させたときの吸熱量は市販品の値にほぼ一致する。したがって、常圧, 4—16°C/min の加熱ではアロバルビタールの結晶化が遅れるものと考えられる。

TG 曲線の重量減に基づく付加物の結合比は 1:1 (アロバルビタール:DMA=1:1.05±0.2) と推定される。付加物の IR 測定では、新たに 3480 cm^{-1} , 3320 cm^{-1} の NH 伸縮振動, 1670 cm^{-1} の C=N 伸縮振動, 1570 cm^{-1} の NH 変角振動, 1255 cm^{-1} の C-N 伸縮振動の吸収のほか, 2680 cm^{-1} および 2420 cm^{-1} に NH_2^+ による吸収が出現している (Fig. 4)。また、粉末 X 線回折測定においても、DMA 付加物は、アロバルビタールと明らかに別種のパターンを与える (Fig. 5)。以上から付加物の生成が確認されるが、アロバルビタールの NH_3 付加物では、結合比が 1:2 となり、IR 吸収パターンもことなる事実は、^{2b)} 両者の結合機序の相違を示唆するものであろう。

Fig. 4. Infrared Spectra of Allobarbitol and Its 1:1 Dimethylamine Adduct (Nujol Mull)

(a) allobarbitol, commercial product,
(b) 1:1 allobarbitol DMA adduct.

アモバルビタール-ジメチルアミン付加物

単離した結晶（柱状晶）は、比較的安定で、常温ではかなりの期間無色透明の状態を保つ。DSC-EGD 曲線および油浴中の加熱変化の観察結果は、アロバルビタール-DMA 付加物の場合とほとんど同様であった (Fig. 6, Table I)。

すなわち、最初の大きな DSC ピークは付加物の液化に相当し、つづく不規則な吸熱熱は、融液からの DMA の蒸発とアモバルビタールの結晶化のくり返しに基づく。また、160°C の鋭い吸熱ピークは、明らかに再生されたアモバルビタールの融解に帰属される。吸熱量は市販品の融解熱 6.9 ± 0.3 kcal/mol に対し 1.3—1.5 kcal 低い値となった。NH₃ 付加物の場合、^{2b)} NH₃ の脱着により微粉化したアモバルビタールの融解熱の減少は 0.2 kcal/mol 程度にすぎず、DMA 付加物の加

Fig. 5. X-Ray Diffraction Patterns of Allobarbital and Its 1:1 Dimethylamine Adduct

(a) allobarbital, commercial product, (b) 1:1 allobarbital DMA adduct.

Fig. 6. DSC, EGD, and TG Curves of Amobarbital and Its 1:2 Dimethylamine Adduct

- (a) DSC curve of commercial amobarbital (form I) under semi-closed conditions: sample weight, 5.58 mg; heating rate, 16°C/min.
- (b) and (c) simultaneous DSC and EGD curves of the 1:2 (amobarbital : DMA) adduct under semi-closed conditions: sample weight, 4.16 mg; heating rate, 16°C/min.
- (d) TG curve of the 1:2 adduct: sample weight, 1.604 mg; heating rate, 16°C/min.

Fig. 7. Infrared Spectra of Amobarbital and Its 1:2 Dimethylamine Adduct (Nujol Mull)

- (a) amobarbital, commercial product (form I),
- (b) 1:2 amobarbital DMA adduct.

熱では液化が起こっているのので、この差は微粉化の影響には帰しえない。一方、肉眼観察に用いた試料を数日放置したのち、DSC 測定を行うと、ピークの位置、融解熱は遊離のアモバルビタールのそれに一致する。したがって、上記吸熱量の低下は、再生したアモバルビタールの一部が測定中なお非晶質状態を保持するためと考えられる。

結合比の値は TG 曲線の前後の重量変化から、ほぼ 1:2 (アモバルビタール : DMA = $1:1.91 \pm 0.3$) となった。TG 曲線の途中に非量論的なステップが認められるが、DSC-EGD 曲線との比較により、中間付加物の存在を示唆するものではなく、加熱に伴って液化過程が介在するため、DMA の脱着、蒸発の様相が複雑化した結果と推定できる。

付加物の IR、粉末 X 線測定でも、独自のパターンがえられ、IR スペクトル中には $2420-2040\text{ cm}^{-1}$ に NH_2^+ の伸縮振動に基づく吸収帯が認められる (Fig. 7, 8)。

Fig. 8. X-Ray Diffraction Patterns of Amobarbital and Its 1 : 2 Dimethylamine Adduct

(a) amobarbital, commercial product (form I), (b) 1 : 2 amobarbital DMA adduct.

バルビタール-ジメチルアミン付加物

付加物は DMA 溶液から無色透明の大結晶（プリズム）としてえられる。その DSC-EGD 曲線をアロバルビタール、アモバルビタール付加物の曲線と比較すれば、つぎの相違が認められる (Fig. 9)。

(1) 最初の大きな吸熱 DSC ピークは、急激な降下を示さず、加熱速度を下げると、低温側に移動する。EGD 曲線のピークは 1 個で、つねにこの DSC ピークに対応する。

(2) これ以上 190°C 近くまでの温度範囲では、145°C 付近の小さな吸熱ピークをのぞき、DSC 曲線は平滑で、不定かつ不規則な吸発熱を示さない。

(3) 197°C の鋭い DSC ピークの吸熱量は 6.7 ± 0.2 kcal/mol となり、バルビタールの融解熱にほぼ一致する。なお、肉眼観察では 190°C まで全く液化の徴候を認めない。

Fig. 9. DSC, EGD, and TG Curves of Barbital and Its 1 : 2 Dimethylamine Adduct

- (a) DSC curve of barbital (form II) under semi-closed conditions: sample weight, 8.90 mg; heating rate, 16°C/min.
- (b) and (c) simultaneous DSC and EGD curves of the 1:2 (barbital:DMA) adduct under semi-closed conditions: sample weight, 10.42 mg, heating rate, 16°C/min.
- (d) TG curve of the 1:2 adduct: sample weight, 1.866 mg; heating rate, 16°C/min.

Fig. 10. Infrared Spectra of Barbitol and Its 1 : 2 Dimethylamine Adduct (Nujol Mull)

(a) barbitol form II, (b) 1 : 2 barbitol DMA adduct.

以上から、バルビタール付加物は加熱に伴って液化せず、最初の DSC ピークは付加物結晶から DMA が直接脱着すること、197°C のピークは結晶としてバルビタールが完全回収されることが明らかである。また、145°C の小ピークはバルビタール II 型の転移に基づくと考えられる。単離した II 型の DSC 曲線に比べ、10°C ほど低く現われているのは、脱着による微粉化のため、多形転移が誘導されやすくなった結果であろう。

付加物の結合比は、TG 測定から 1 : 2 (バルビタール : DMA = 1 : 1.96 ± 0.2) と決定された。Fig. 10—12 は、DMA 付加物の IR スペクトルとその加熱時の変化および粉末 X 線回折パターンである。これらからも、DMA

Fig. 11. IR Spectral Change of Barbitol Dimethylamine Adduct in a Heating Cell (Nujol Mull)

(a) before heating, and after heating at, (b) 53—60°C, (c) 138—140°C, (d) 174—178°C, (e) 180—186°C then stood 1 d at room temperature.

Fig. 12. X-Ray Diffraction Patterns of Barbitol and Its 1 : 2 Dimethylamine Adduct

(a) barbitol form II, (b) 1 : 2 barbitol DMA adduct.

付加物がバルビタールとは異なった分子種であること、温度上昇とともに、付加物→バルビタール II 型→I 型の変化を示すことが確認される。

付加物の IR スペクトル中には、新たに 3550 cm^{-1} , $2700\text{--}2550\text{ cm}^{-1}$, 2450 cm^{-1} に吸収が出現し、 $1590\text{--}1550\text{ cm}^{-1}$ に NH 変角振動の吸収帯が認められたほか、 $3200\text{--}3000\text{ cm}^{-1}$ の NH 伸縮振動領域、 $1760\text{--}1650\text{ cm}^{-1}$, 1500 cm^{-1} 以下の領域では、バルビタールの吸収帯に対し高波数ないし低波数側にそれぞれ $20\text{--}10\text{ cm}^{-1}$ ずつシフトが起こっている。また、他のバルビツール酸誘導体の DMA 付加物の場合と比較し、 1765 cm^{-1} の C=O 伸縮振動の吸収が極端に弱くなっている点の特異である。

シクロバルビタール-ジメチルアミン付加物

再結晶では、つねに淡褐色の特異な結晶（小柱状晶）がえられた。その DSC 曲線は 1 個の吸熱ピークを与えるのみで、それ以上の温度ではダラダラした小さな吸熱をくり返し、遊離シクロバルビタールの融点に至って

Fig. 13. DSC, EGD, and TG Curves of Cyclobarbital and Its Dimethylamine Adduct

- (a) DSC curve of commercial cyclobarbital under semi-closed conditions: sample weight, 7.48 mg; heating rate, $16^{\circ}\text{C}/\text{min}$.
- (b) and (c) simultaneous DSC and EGD curves of the adduct under semi-closed conditions: sample weight, 5.37 mg; heating rate, $8^{\circ}\text{C}/\text{min}$.
- (d) TG curve of the adduct: sample weight, 2.344 mg; heating rate, $8^{\circ}\text{C}/\text{min}$.

Fig. 14. Infrared Spectra of Cyclobarbital and Its Dimethylamine Adduct (Nujol Mull)

- (a) cyclobarbital, commercial product,
- (b) cyclobarbital DMA adduct.

Fig. 15. X-Ray Diffraction Patterns of Cyclobarbital and Its Dimethylamine Adduct

- (a) cyclobarbital, commercial product,
- (b) cyclobarbital DMA adduct.

Fig. 16. DSC, EGD, and TG Curves of Hexobarbital and Its 1 : 1 Dimethylamine Adduct

- (a) DSC curve of commercial hexobarbital under semi-closed conditions: sample weight, 5.01 mg; heating rate, 16°C/min.
 (b) and (c) simultaneous DSC and EGD curves of 1:1 (hexobarbital : DMA) adduct under semi-closed conditions: sample weight, 11.21 mg; heating rate, 8°C/min.
 (d) TG curve of the 1:1 adduct: sample weight, 1.674 mg; heating rate, 8°C/min.

Fig. 17. Infrared Spectra of Hexobarbital and Its 1 : 1 Dimethylamine Adduct (Nujol Mull)

- (a) hexobarbital, commercial product,
 (b) 1:1 hexobarbital DMA adduct.

Fig. 18. X-Ray Diffraction Patterns of Hexobarbital and Its 1 : 1 Dimethylamine Adduct

- (a) hexobarbital, commercial product, (b) 1:1 hexobarbital DMA adduct.

も、対応するピークが現われない。EGD 曲線も 50°C 付近でやや活発な気体の発生を示し、以後 180°C 以上まで発生を続ける。したがって、付加物の結晶の液化と DMA の蒸発が、約 50°C の DSC ピークとして出現し、シクロバルビタールの析出は全く起こらなかったものと推定できる。このような熱的性状は、おそらく付加物が調和融点をもつためであろう (Fig. 13)。

TG 測定では、最終的に重量の減少が一定とならぬため結合モル比は決定できなかった。しかし、IR スペクトル、X 線回折パターンもシクロバルビタールのそれらと全面的に異なっており、前者では 2400 cm⁻¹, 1620 cm⁻¹, 1540 cm⁻¹ および 840 cm⁻¹ に吸収帯の出現が認められる。したがって、DMA 付加物の生成は確定的と考えられる (Fig. 14, 15)。

ヘキソバルビタール-ジメチルアミン付加物

付加物は DMA 溶液中無色透明な結晶（柱状晶）として析出するが，単離すれば，室温でも容易に表面から白濁してくるので，以下の測定には，単離直後の透明な試料を使用することにした。

DSC-EGD 曲線も DMA 付加物が不安定なことを示すが，DMA の脱着温度範囲は，相当する NH_3 付加物に比べ，^{2b)} 幾分高目である。また，加熱によりヘキソバルビタールが結晶として再生することが明らかである。一方，TG 測定の結果から，結合比は 1:1（ヘキソバルビタール:DMA=1:1.07 $\pm$ 0.1）と決定された (Fig. 16)。

付加物の IR は，3400 cm^{-1} 付近のブロードな NH 伸縮振動に基づく吸収，および 1600—1540 cm^{-1} の NH 変角振動に基づく吸収が特徴的である。X 線回折測定は，室温で行った場合，試料装着の間に DMA の脱着が起こり，回折パターンはほとんどヘキソバルビタールのそれと一致してしまうが，試料室をドライアイスで冷却すれば，独自のパターンがえられ，付加物の形成が確認される (Fig. 17, 18)。

結 論

検討した 5 種のバルビツール酸誘導体のうち，シクロバルビタールの結合比は決定できなかったが，いずれも DMA と分子付加することが明らかとなった。これらに対応する NH_3 との付加物^{2b)} と比較するとき，つぎの特徴が認められる。

- (1) DMA 付加物は単離しやすく，得られる結晶はかなり大きい。
- (2) ヘキソバルビタールの付加物をのぞき，比較的安定であり，粉碎した場合でも，常温では DMA の脱着は起こりにくい。
- (3) 結合モル比は 1:1 または 1:2 で，対応する NH_3 付加物のそれと必ずしも一致しない。
- (4) ヘキソバルビタールの付加物を例外とし，IR スペクトル中，2700—2250 cm^{-1} に NH_2^+ 伸縮振動に基づく特性吸収帯が出現している。

以上の結果は，DMA の塩基性が NH_3 よりも強く，結合機序としてイオン結合が関与しやすくなり，安定化したことを示唆するものであろう。なお，微粉化への応用の可能性については次報にゆずる。

最後に，一部のサルファ剤，^{2d)} スルホニル尿素誘導体^{2e)} の NH_3 付加物と同様に，アロバルビタール，アモバルビタール，シクロバルビタールの DMA 付加物の場合，熱分析曲線，とくに DSC 曲線中に特異的かつきわめて不規則な吸発熱の交代が確認されている。このようなパターンの出現ならびにそれに対する説明を記した報告は，調査したかぎり見当たらない。おそらく，測定時のノイズに帰因するとして棄却された場合が多いのではないかと想像される。しかし，気体付加物のみならず，水和物，溶媒化合物が 1 種形成される場合，それらの加熱過程で液化を伴うとき，曲線の不規則化が起こるのは，むしろ当然と考えなければならない。非凝縮系に対する熱分析法の応用性とその限界に関係する知見として特筆したい。

引用文献および注

- 1) a) 本報を“医薬品の微粉化に関する研究 (第 14 報)”とする；第 13 報：K. Shirotani, K. Sekiguchi, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 2983 (1981)；b) 一部を日本薬学会第 97 年会において発表，東京，1976 年 4 月。
- 2) a) K. Sekiguchi, Y. Tsuda, M. Kanke, *Chem. Pharm. Bull.*, **22**, 2972 (1974)；b) K. Sekiguchi, Y. Tsuda, M. Kanke, E. Suzuki, M. Iwatsuru, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 1279 (1978)；c) Y. Tsuda, M. Kanke, I. Miyachi, K. Maeno, K. Sekiguchi, *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 947 (1980)；d) K. Sekiguchi, M. Kanke, Y. Tsuda, K. Shirotani, *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 3584 (1980)；e) 津田泰之，関口慶二，薬誌，**101**, 55 (1981)。