UDC 615.711.6-011

142. 関口慶二：キサンチン誘導体の分子化合物形成に関する研究(第3報^{*1}) 無水
テオフィリンおよびテオブロミンと種々の有機酸間の二成分系熱分析^{*2}

Keiji Sekiguchi: Studies on the Molecular Compound Formation of Xanthine
Derivatives. III. Thermal Analysis of Binary System
composed of Anhydrous Theophylline, Theobromine,
and Various Organic Acids.

(Pharmaceutical Institute, Medical School, University of Hokkaido^{*3})

Thermal analysis was carried out on 39 kinds of binary system, consisting of theophylline, theobromine, or 2,3-dihydroxypropyltheophylline as one component and benzoic acid, substituted benzoic acids, nicotinic acid, phenylacetic acid, or dicarboxylic acids as the other component. Theophylline formed a molecular compound with benzoic, phthalic, *m*-chlorobenzoic and *p*-nitrobenzoic acids, with which caffeine does not combine. Theobromine formed a molecular compound with *o*-, *m*-, and *p*-hydroxybenzoic acid, gallic acid, and malonic acid. Thermal analysis with 2,3-dihydroxypropyltheophylline as one component failed to give distinct phase diagram but it seemed that the compound formed a molecular compound with *m*- and *p*-hydroxybenzoic acid.

(Received August 8, 1960)

前報^{*1}ではカフェインと種々の置換安息香酸、ニコチン酸、フェニル酢酸、および数種のジカルボン酸につき2成分系熱分析を行ない、分子化合物形成の有無を調べた結果、カフェインは無水状態でその構造中に供与性の水素を有していないことから、カルボニル基により水素結合受容体としてのみ結合形成にあずかると推定し、水溶液中におけるカフェインとの挙動の相違について考察を加えた。

今回はカフェインの近縁化合物であるテオフィリン、テオブロミンおよび2,3-dihydroxypropyltheophyllineを1成分とし、上記のカルボン酸類を1成分として2成分系熱分析を実施し、カフェインとの若干の構造の差が分子化合物形成能におよぼす影響を検討した。

実験方法

試薬 テオフィリンは日本薬局方品、テオブロミンは市販品を水から再結晶して精製し、2,3-dihydroxypropyltheophyllineは市販品をそのまま使用し、いずれも使用直前充分乾燥し無水状態とした。有機酸は前報^{*1}と同様である。

熱分析法 カフェインの場合と同じであるが、テオブロミンを1成分とする系ではその含有%の大きい試料の融点は一様に極めて高く、毛管内熔融を行なつても、試料の一部が昇華または揮散するので、方法Bの完全熔融は行なわず、230~270°に加熱し、半熔融状態のものを固化させB法の試料とした。また最大300°以上の融点の測定は省略した。

実験結果および考察

Table I, Fig. 1~12はテオフィリン-有機酸2成分系の結果である。分子化合物を形成したものは安息香酸、フタル酸、サリチル酸、*m*-, *p*-hydroxybenzoic acid, 没食子酸, *m*-methoxybenzoic acid, *p*-nitrobenzoic acid, *m*-chlorobenzoic acid, *o*-, *m*-, *p*-aminobenzoic acid, oxalic acid dihydrate, malonic acid, maleic acidの15種の2成分系で、結合mol比はtheophylline-maleic acid系の2:1を除き(Fig. 12), すべて1:1である。これらのうち*m*-, *p*-hydroxybenzoic acid, 没食子酸との2成分系は2個の共晶点、熔融曲線の極大を有する状態図を示し(Fig. 2, 3), 他は包晶型であつた。

テオフィリンはカフェインと異なり7位にN-H基を有し、結晶状態では6位カルボニル基と共に2分子間に相当強固な水素結合が考えられ、したがって受容体としての結合形成は2位カルボニル基が優先的に関与すると

^{*1} 第2報：本誌 81, 669(1961)。

^{*2} 一部を第80回日本薬学会年会で発表(1960)。

^{*3} Kita-12-jō, Nishi-5-chōme, Sapporo, Hokkaido.

推定できる。カフェインでは caffeine-*p*-hydroxybenzoic acid, phenylacetic acid, *p*-aminobenzoic acid, および maleic acid 2 成分系の結合 mol 比が 1:2 で, 2 個のカルボニル基が同時に結合形成に関与しうるのに対し, テオフィリンの場合は実験結果のごとく結合形成能は monofunctional に示され, 推定を満足する。しかしながら, テオフィリンはカフェイン以上に有機酸とよく分子化合物を形成し, カフェインで不形成の安息香酸, フタル酸, *m*-chloro-, *p*-nitro-benzoic acid と結合する点は説明できない。結合位置を 6 位カルボニル基に帰し, 結合能の増加をカフェインにおける 7 位 N-CH₃ 基が N-H 基になつたため立体障害が減じた結果とする考察は, 結合 mol 比がカフェインと相違する事実を十分に説明しえない。したがつてテオフィリンは水素結合受

Table I. Results of Thermal Analysis of Theophylline-Carboxylic Acid System

Second component	Compd. formation	Mol. ratio (Ty./S.C.) ^{a)}	E. P. or P. P. ^{b)} (°C)		Method
Benzoic acid	+	1:1	111	128	A, B
Phthalic acid	+	1:1	181.5	184.5	A
Salicylic acid	+	1:1	146	184	A, B
<i>m</i> -Hydroxybenzoic acid	+	1:1	176.5	205	A, B
<i>p</i> -Hydroxybenzoic acid	+	1:1	193	216.5	A, B
Gallic acid	+	1:1	243	245	A
<i>o</i> -Methoxybenzoic acid	—		97.5		A, B
<i>m</i> -Methoxybenzoic acid	+	1:1	101	146	A, B
<i>p</i> -Methoxybenzoic acid	—		162.5		A, B
<i>o</i> -Chlorobenzoic acid	—		116		A, B
<i>m</i> -Chlorobenzoic acid	+	1:1	144.5	180.5	A, B
<i>p</i> -Chlorobenzoic acid	—		192.5		A
<i>o</i> -Nitrobenzoic acid	—		119		A, B
<i>p</i> -Nitrobenzoic acid	+	1:1	199	203.5	A, B
<i>o</i> -Aminobenzoic acid	+	1:1	128.5	144	A, B
<i>m</i> -Aminobenzoic acid	+	1:1	160.5	177.5	A, B
<i>p</i> -Aminobenzoic acid	+	1:1	157	164.5	A, B
<i>o</i> -Acetylsalicylic acid	—		125		A, C
Nicotinic acid	—		202		
Oxalic acid dihydrate	+	1:1	81~85	—	A, C
Malonic acid	+	1:1	118.5	149.5~152	A, B
Succinic acid	—		158.5		A, B
Maleic acid	+	1:2	118	132.5	A

a) Ty.=theophylline, S.C.=second component

b) E. P.=eutectic point, P. P.=peritectic point

Table II. Results of Thermal Analysis of Theobromine-Carboxylic Acid System

Second component	Compd. formation	Mol. ratio (Tb./S.C.) ^{a)}	E. P. or P. P. ^{b)} (°C)		Method
Benzoic acid	—		119		A, B
Salicylic acid	+	1:1	151	200.5	A, B
<i>m</i> -Hydroxybenzoic acid	+	1:1	180	212.5	A, B
<i>p</i> -Hydroxybenzoic acid	+	1:1	199	212.5	A, B
Gallic acid	+	1:1	229.5	244.5	A
Phthalic acid	—		181		A
<i>m</i> -Methoxybenzoic acid	—		103.5		A, B
<i>m</i> -Chlorobenzoic acid	—		148		A, B
<i>p</i> -Chlorobenzoic acid	—		220		A, B
<i>o</i> -Nitrobenzoic acid	—		128		A, B
<i>m</i> -Aminobenzoic acid	—		166.5		A, B
Nicotinic acid	—		222.5		A
Malonic acid	+	2:1	122	140.5	A

a) Tb.=theobromine, S.C.=second component

b) E. P.=eutectic point, P. P.=peritectic point

Fig. 1. Theophylline-Benzic Acid System (1) Theophylline-Phthalic Acid System (2)

Fig. 2. Theophylline-Salicylic Acid System (1) Theophylline-m-Hydroxybenzoic Acid System (2)

Fig. 3. Theophylline-p-Hydroxybenzoic Acid System (1) Theophylline-Gallic Acid System (2)

Fig. 4. Theophylline-o-Methoxybenzoic Acid System (1) Theophylline-p-Methoxybenzoic Acid System (2)

Fig. 5. Theophylline-m-Methoxybenzoic Acid System (1) Theophylline-p-Chlorobenzoic Acid System (2)

Fig. 6. Theophylline-o-Chlorobenzoic Acid System (1) Theophylline-m-Chlorobenzoic Acid System (2)

Fig. 7. Theophylline-*o*-Nitrobenzoic Acid System (1) Theophylline-*p*-Nitrobenzoic Acid System (2)

Fig. 8. Theophylline-*o*-Aminobenzoic Acid System (1) Theophylline-*m*-Aminobenzoic Acid System (2)

Fig. 9. Theophylline-*p*-Aminobenzoic Acid System (1) Theophylline-Acetylsalicylic Acid System (2)

Fig. 10. Theophylline-Nicotinic Acid System (1) Theophylline-Succinic Acid System (2)

Fig. 11. Theophylline-Oxalic Acid Dihydrate System (1) Theophylline-Malonic Acid System (2)

Fig. 12. Theophylline-Maleic Acid System

Fig. 13. Theobromine-Benzic Acid System (1) Theobromine-Phthalic Acid System (1)

Fig. 14. Theobromine-Salicylic Acid System (1) Theobromine-*m*-Hydroxybenzoic Acid System (2)

Fig. 15. Theobromine-*p*-Hydroxybenzoic Acid System (1) Theobromine-*m*-Hydroxybenzoic Acid System (2)

Fig. 16. Theobromine-*m*-Methoxybenzoic Acid System (1) Theobromine-*m*-Chlorobenzoic Acid System (2)

Fig. 17. Theobromine-*p*-Chlorobenzoic Acid System (1) Theobromine-*o*-Nitrobenzoic Acid System (2)

Fig. 18. Theobromine-*m*-Aminobenzoic Acid System (1) Theobromine-Nicotinic Acid System (2)

Fig. 19. Theobromine-Malonic Acid System
(1) 2,3-Dihydroxypropyltheophylline-
Benzoic Acid System (2)

Fig. 20. 2,3-Dihydroxypropyltheophylline-
m-Hydroxybenzoic Acid System (1)
p-Hydroxybenzoic Acid System (2)

容体としてのみならず、7 位 N-H 基により供与体としても作用し、これが安息香酸などのカルボキシル C=O 基と結合しうるものと推測される。

テオブロミンについての実験結果は Table II, Fig. 13~19 で、分子化合物を形成したのはサリチル酸、*m*-, *p*-hydroxybenzoic acid, 没食子酸および malonic acid との 5 種の 2 成分系に過ぎず、(Fig. 14, 15, 17) 形成能はカフェイン、テオフィリンに比較し低下している。分子化合物を形成したものの結合比は theobromine-malonic acid 2 成分系で 2:1 なるのをぞぎ、いずれも 1:1 で状態図は包晶型を示した。このことはテオブロミンの融点が極めて高く、2 位ないし 6 位カルボニル基と 1 位 NH 基によつて形成の予想される分子間水素結合の安定性が著しく大きいと考えられ、したがつて NH 基の供与性が失われ、1 個のカルボニル基による受容性のみが示される結果に基づくものであろう。黒柳等¹⁾ は 2 個の NH 基を有するバルビツール酸誘導体がアミノピリンのカルボニル酸素に対し、供与体として N-H...O 型水素結合を形成するが、NH 基の 1 個を CH₃ 置換したメチルヘキサピタルは分子化合物を形成しないと報告したが、これはテオブロミンに対する上記の推定を裏付ける事実と思われる。

テオフィリン、テオブロミンも水溶液中と無水状態とで作用の差が考えられ、水溶液中で complex を形成するアセチルサリチル酸は²⁾ 無水状態では結合を示していない。

Fig. 19, 20 は 2,3-dihydroxypropyltheophylline と安息香酸、*m*-, *p*-hydroxybenzoic acid との 2 成分系の実験結果である。これらの低融点試料は結晶化が困難で、熱分析は方法 A および C にしたがつた。安息香酸との 2 成分系は明らかに分子化合物を形成しないが、他の二者は熔融曲線の形状から分子化合物形成の可能性大と考えられ、湿润曲線は準安定の共晶点を示すと推測される。推定結合比は 1:2 および 1:1 で、カフェイン同様、水素結合受容体として作用し、アルコール性水酸基の関与はないと考察される。

総 括 第 2 報、第 3 報の実験からキサンチン誘導体と有機酸との結合形成に関しつぎの結論を下した。

1) 無水状態でのキサンチン誘導体の酸に対する形成能はテオフィリン、カフェイン、テオブロミンの順に減少する。カフェイン、テオブロミンは水素結合受容体としてのみ作用するが、テオフィリンは供与性も発揮しうると考えられる。

2) 水溶液中と無水状態とで結合形成に種々の相違が認められるが、この差は水溶液内で配位水が結合に関与する結果と推定される。

終りに本研究に対し御指導を賜つた東京大学薬学部教授 石館守三先生、野上 寿先生に謝意を表します。また種々御便宜を頂いた北海道大学医学部薬学科 林 平三郎教授に御礼申し上げます。

北海道大学医学部薬学科

1) 黒柳, 飯田: 本誌 73, 997(1953).

2) T. Higuchi, J. L. Lach: J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed. 43, 527(1954).