〔薬学雑誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
87 (10) 1243 ~ 1247 (1967)

UDC 547.7.03 : 541.651

208. 岡野定輔, 相田侃次：N-ヘテロ芳香族の電子的性状 (第11報^{*1})*p*-ベンゾキノンとカフェインおよびテオフィリンとの相互作用Teisuke Okano and Kanji Aita : Electronic Properties of N-Hetero-
aromatics. XI.^{*1} Interaction of *p*-Benzoquinone
with Caffeine and Theophylline.(Pharmaceutical Institute, Tohoku University School of Medicine^{*2})

New absorption bands have been observed in the spectra of aqueous mixtures of *p*-benzoquinone with caffeine and theophylline at 382 m μ and 380 m μ , respectively. An examination of stability constant values through Rose-Draco plots revealed that complexes of 1 : 1 molar ratio were formed. The nature of interaction was examined also by solubility method. On the basis of the experimental results and molecular orbital considerations, the authors presumed that the new absorption bands could be ascribed to charge-transfer type interaction between *p*-benzoquinone and the xanthine derivatives.

(Received April 4, 1967)

ビタミン K₃ およびその同族体が光線の影響を受けやすいことは、これらの作用物質を製剤化するに際して好ましくない性質である。畑等¹⁾ は水溶液中メナジオン (2-methyl-1,4-naphthoquinone) の光分解がカフェインおよびテオフィリンの添加により抑制されることを見出した。メナジオンとキサンチン誘導体の相互作用機構について、彼らは分子軌道の計算結果に基づいて、両者間の電荷移動を推測しているが、電荷移動型錯体に特有の新吸収帯の出現については言及していない。ビタミン K₃ 製剤の安定化は薬剂的に重要な問題であるので、メナジオンとキサンチン誘導体との相互作用機構について、より深い理解を得ることは有意義であると思われる。本研究で著者等は、メナジオンの代わりに *p*-ベンゾキノンを用い、これとカフェインおよびテオフィリンとの相互作用につき定量的に検討した。メナジオンの光分解の主因はキノン部分にあると考えられるのであるが、*p*-ベンゾキノンを使用したのは、この化合物の光分解もメナジオンと同様に、キサンチン誘導体によって抑制されることが予試験により確かめられたので、相互作用を検討する場合、*p*-ベンゾキノンはメナジオンのよいモデルとなり得ると考えたからである。*p*-ベンゾキノンの電子受容性がメナジオンのそれより強いことが期待されること²⁾ および水溶性が比較的大きいこともこの化合物を選定する理由となった。

以下に詳述するように、著者等は *p*-ベンゾキノンとキサンチン誘導体との混合水溶液が可視吸収スペクトルに幅の広い新吸収帯を与えること、および *p*-ベンゾキノンとキサンチン誘導体とが水溶液中で可溶性錯体を形成することを観察するとともに、分光光度法および溶解度法の両面から相互作用の性質について検討した。

結果と考察

分光光度法による検討 Fig. 1 に *p*-ベンゾキノ
ン-カフェイン混合水溶液の吸収スペクトルを示す。

Fig. 1. Absorption Spectra of Mixed Aqueous
Solutions of *p*-Benzoquinone ($8.13 \times 10^{-2} M$)
and Caffeine

Concn. of caffeine : curve 1, 0; 2, $1.06 \times 10^{-2} M$;
3, $3.04 \times 10^{-2} M$; 4, $5.09 \times 10^{-2} M$

*1 第10報：本誌，87，1237 (1967)。

*2 Kita-yobancho, Sendai.

1) S. Hata, M. Yamakawa, S. Tomioka : Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 13, 96 (1965).

2) A. Kuboyama : Bull. Chem. Soc. (Japan), 31, 752 (1958).

Fig. 2. Difference Spectra of Mixed Solutions of *p*-Benzoquinone with Theophylline vs. *p*-Benzoquinone

Optical path: 1 cm.

Concn. of *p*-benzoquinone: $3.16 \times 10^{-2} M$

Concn. of theophylline: curve 1, $1.01 \times 10^{-2} M$;
2, $1.53 \times 10^{-2} M$; 3, $2.01 \times 10^{-2} M$; 4, $3.0 \times 10^{-2} M$

は無視し得ないので、この場合 Benesi-Hildebrand 式は適用できない。Rose, Drago³⁾ によれば溶液中で 2 種の分子が相互作用をするとき次式 (1) が成り立つ。

$$\frac{1}{K} = \frac{A - A^0}{d(\epsilon_C - \epsilon_Q)} - C_Q - C_X + \frac{d(\epsilon_C - \epsilon_Q)C_X C_Q}{A - A^0} \quad (1)$$

ただし K は相互作用系の生成定数、 A は混合溶液の全吸光度、 A^0 は濃度一定の成分（この場合は *p*-ベンゾキノンの）が全量結合していないときの吸光度、 C_X および C_Q はそれぞれ濃度変化する成分（この場合はキサンチン誘導体）および濃度一定の成分のはじめの濃度、 ϵ_C および ϵ_Q はそれぞれ錯体および濃度一定成分の分子吸光係数、 d はセルの長さである。

$\frac{A - A^0}{d(\epsilon_C - \epsilon_Q)} - C_Q$ は $\frac{d(\epsilon_C - \epsilon_Q)C_X C_Q}{A - A^0} - C_X$ に比し実験条件において無視できるから、近似的に

$$\frac{1}{K} = \frac{d(\epsilon_C - \epsilon_Q)C_X C_Q}{A - A^0} - C_X \quad (2)$$

とおくことができる。式 (2) で C_X と C_Q がきまれば A 、 A^0 および ϵ_Q は定まるので、 $1/K$ と ϵ_C の間には直線関係が成り立つ。濃度を変化すれば数本の直線が得られるが、これらの直線が 1 点を通することは成分モル比 (1:1) の錯体の生成を意味し、錯体の生成定数と分子吸光係数は交点（実際は交点群の重心）の座標によって示される。Fig. 3a, 3b および Table I にこの Rose-Draco 法によって 25° で行なった実験を解析した結果を示す。

この領域にはカフェインは吸収帯を有せず、*p*-ベンゾキノンのみ 428 mμ 付近に吸収を示すが、混合溶液では *p*-ベンゾキノンの吸収極大はカフェインの濃度増加とともに短波長に移動し、同時に吸光度も増加している。このことは *p*-ベンゾキノンの相互作用に由来する新吸収帯が *p*-ベンゾキノンの吸収帯と重なって出現していることを示す。同様の現象は *p*-ベンゾキノンのテオフィリン混合系についても観察された。Fig. 2 はこれらの新吸収帯の極大波長 (λ_{max}) を定めるために *p*-ベンゾキノンを対照とした *p*-ベンゾキノンのテオフィリン系の差スペクトルを測定した結果 380 mμ に吸収極大がみられる。同様にカフェイン系では 382 mμ に吸収極大がみられた。いずれの場合もキサンチン誘導体の濃度の増加とともに吸光度が増加している。以上により *p*-ベンゾキノンのカフェインおよびテオフィリンとの間に相互作用が予想されたので、下記の方法で錯体の組成と生成定数について検討した。

前述のように、実験条件において、新吸収帯は *p*-ベンゾキノンの吸収帯と重なり、しかも後者の吸光度

Fig. 3. Rose-Draco Plot for the Interaction of *p*-Benzoquinone with Caffeine (a), and Theophylline (b) at 25°

Concn. of *p*-benzoquinone: a, $1.01 \times 10^{-2} M$; b, $3.16 \times 10^{-2} M$
Concn. of caffeine: curve 1, $1.97 \times 10^{-2} M$; 2, $4.04 \times 10^{-2} M$;
3, $6.00 \times 10^{-2} M$; 4, $6.90 \times 10^{-2} M$; 5, $8.02 \times 10^{-2} M$
Concn. of theophylline: curve 1, $1.01 \times 10^{-2} M$; 2, $1.53 \times 10^{-2} M$;
3, $2.01 \times 10^{-2} M$; 4, $3.00 \times 10^{-2} M$; 5, $3.51 \times 10^{-2} M$

3) N. J. Rose, R. S. Drago: J. Am. Chem. Soc., 81, 6138 (1965).

TABLE I. Interaction Data for the Mixed Solutions of *p*-Benzoquinone with Caffeine and Theophylline at 25°

<i>p</i> -Benzoquinone-caffeine			<i>p</i> -Benzoquinone-theophylline		
No. of curves intersected ^{a)}	ϵ_G	K	No. of curves intersected ^{a)}	ϵ_G	K
1, 2	102	9.7	1, 2	100	10.9
1, 3	92.4	11.3	1, 3	102	10.6
1, 4	96.6	10.5	1, 4	101	10.7
1, 5	95.6	10.7	1, 5	107	10.0
2, 3	84.6	13.7	2, 3	105	10.2
2, 4	93.2	11.4	2, 4	101	10.7
2, 5	92.7	11.4	2, 5	110	9.6
3, 4	122.0	6.8	3, 4	100	10.9
3, 5	103.0	9.3	3, 5	112	9.4
4, 5	91.5	11.8			

a) No. of curves are the same as those given in Fig. 3

TABLE II. Activation Energy for the Interaction of *p*-Benzoquinone with Caffeine and Theophylline

Mixed systems	K (L./mole)		$-\Delta H$ (kcal)
	25°	32°	
<i>p</i> -Benzoquinone-caffeine	10.2	8.4	5.01
<i>p</i> -Benzoquinone-theophylline	10.7	8.6	5.61

ただし混合溶液の吸光度はカフェイン系の場合は 382 m μ , テオフィリン系の場合は 380 m μ で測定した。これらの図および表から明らかなように、カフェイン、テオフィリンいずれの混合系においても直線はほぼ1点を通過するので、*p*-ベンゾキノンとこれらのキサンチン誘導体との間には、いずれも成分モル比 (1:1) の錯体が形成されることが推定される。32° の実験結果の解析によって得られた直線群も同様に1点で交わることが認められた。25° および 32° の実験結果から得た生成定数および活性化エネルギーを Table II に示す。

溶解度法による検討 Fig. 4 に種々の濃度の *p*-ベンゾキノン存在下のカフェインおよびテオフィリンの溶解度を示す。

図から明らかなように、カフェイン、テオフィリンいずれの混合系においても *p*-ベンゾキノンの濃度増加にともなってキサンチン誘導体の溶解度は増加する。pH は 3.84~5.07 の間で変化した。カフェインおよびテオフィリン (pKa 8.6) とともに実験条件でほとんど解離していないと考えられるから、溶解度の増加は、キサンチン誘導体と *p*-ベン

Fig. 4. Solubilizing Effects of Caffeine (a), and Theophylline (b) upon *p*-Benzoquinone

c: estimated concn. of the complexes formed

ゾキノンの間の可溶性錯体の形成に起因するものと推定される。キサンチン誘導体の単独および *p*-ベンゾキノン存在下の溶解量の差を錯体の量と仮定し、また分光光度法の結果に基づいて錯体の成分モル比を (1:1) とおくと次式 (3) によりみかけの生成定数 (K) を求めることができる。

$$K = \frac{(C)}{(X)\{(Q)-(C)\}} \quad (3)$$

ただし、(X) は錯体形成にあずからないキサンチン誘導体の濃度、(Q) は *p*-ベンゾキノンのはじめの濃度、(C) は錯体の濃度である。かくして得た K 値は Table III に示すとおりほぼ一定の値を示したので前記の溶解度の増加は成分モル比 (1:1) の可溶性錯体の生成に起因すると推定することができる。分光光度法により求めた生成定数の値と溶解度法で得られたそれとの間にはやや差があるが、これは実験方法の違いによるものと考えられる。⁴⁾

TABLE III. Calculation of Apparent Equilibrium Constant (K) for the Interaction of *p*-Benzoquinone with Caffeine and Theophylline

<i>p</i> -Benzoquinone-caffeine				<i>p</i> -Benzoquinone-theophylline				
Total concn. of component ($10^{-2}M$)		Concn. ^{a)} ($10^{-2}M$)	K	Total concn. of component ($10^{-2}M$)		Concn. ^{a)} ($10^{-2}M$)	K	pH found
<i>p</i> -Benzoquinone	Caffeine			<i>p</i> -Benzoquinone	Theophylline			
0	10.9	—	—	0	3.69	—	—	5.07
2.0	11.6	0.7	8.0	2.0	3.93	0.24	3.7	4.63
4.0	12.3	1.41	5.0	4.0	4.25	0.56	4.4	4.31
6.0	12.6	1.73	3.7	6.0	4.44	0.75	3.9	4.20
8.0	13.4	2.50	4.2	8.0	4.69	1.00	3.9	4.10
10.0	14.1	3.24	4.4	10.0	5.03	1.34	4.2	3.95
12.0	14.8	3.97	4.5	12.0	5.25	1.56	4.0	3.84

a) concn. of the complexes estimated in Fig. 4

以上述べたように、分光光度法の結果も溶解度法の結果とともに *p*-ベンゾキノンとカフェインおよびテオフィリンとの間に成分モル比 (1:1) の錯体が形成されることを示したが、使用したキサンチン誘導体の化学構造と解離性から推測して、*p*-ベンゾキノンとの相互作用には水素結合もイオン結合も関与しないと考えられる。*p*-ベンゾキノンは電子受容体として知られており、一方キサンチン誘導体は電子供与体となり得る⁵⁾ ので、*p*-ベンゾキノンとカフェインおよびテオフィリンとの間の相互作用には電荷移動が寄与していることが考えられる。既述のように、*p*-ベンゾキノン-カフェイン系の新吸収帯の極大は *p*-ベンゾキノン-テオフィリン系の新吸収帯の極大より長波長側に出現するが、このことはカフェインの最高被占軌道エネルギー準位がテオフィリンのそれより高いという畑等¹⁾ の分子軌道計算の結果と並行しており、したがってまた錯体の形成に電荷移動が寄与することを支持するものといえる。

実 験 の 部

吸収スペクトルの測定 Fig. 1, 2 の実験では *p*-ベンゾキノンの濃度を一定とし、カフェインおよびテオフィリンの濃度を種々変化した混合水溶液をつくり、 $25 \pm 0.1^\circ$ の恒温槽に 24 hr. 放置したのち、日立 EPS-3 型自記分光光度計で吸収スペクトルを測定した。Rose-Draco 法の実験 (Fig. 3 および Table I) では島津 QV 50 型分光光度計を用いて吸光度を測定した。特記した場合のほかは 1 cm. のセルを用いた。

4) D. A. Wadke, D. E. Guttman: J. Pharm. Sci., **54**, 1293 (1965).

5) B. Pullman, A. Pullman: "Quantum Biochemistry," 844 (1963) John Wiley & Sons Inc. London.

溶解度の測定 *p*-ベンゾキノン共存におけるキサラン誘導体の溶解度はつぎのようにして測定した。*p*-ベンゾキノン水溶液 20 ml. にカフェイン 0.7 g. またはテオフィリン 0.3 g. を加え 60~70° でいったん溶解し、 $25 \pm 0.1^\circ$ の恒温槽に 36 hr. 放置したのち、綿栓付ビペットで溶液 5 ml. をとり蒸留水で適当に希釈し、島津 QV-50 型分光光度計で 277 m μ の吸光度を測定した。277 m μ 付近では *p*-ベンゾキノンの吸収とキサラン誘導体の吸収が重なるが、希釈度を適当にすることにより、全吸光度と *p*-ベンゾキノンによる吸光度の差を以ってカフェインまたはテオフィリンの吸光度として定量することができた。なお本実験はすべて暗室において行なった。

東北大学医学部薬学科