薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
94 (1) 6-11 (1974)

UDC 547.29'233.09 : 615.011.3.014

複合体に関する研究 (第 21 報^{1,2)}) 脂肪酸アミド類の溶解補助作用に関する研究

吉田正紀

田辺製薬 総合製品研究所³⁾

Studies on Complexes. XXI.^{1,2)} Studies on solubilizing
Actions of Fatty Acid-Amides

MASANORI YOSHIDA

Products Research and Development Laboratory, Tanabe Seiyaku Co., Ltd.³⁾

(Received March 26, 1973)

The solubilizing action of fatty acid amides was studied by means of extended Hückel calculation, thermodynamic measurements, and nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy, and the following results were obtained.

1) Molecular orbital calculation with acid amides showed that apparent formation constants of acid amide—solubilize complexes had a linear relationship with atomic population of the amide-nitrogen but no relation to that of the amide-oxygen and with energy level of the highest occupied molecular orbitals (*h.o.*) of acid amides.

2) In the transfer of theophylline from aqueous solution to aqueous fatty acid amide solutions, the entropy change increased with the concentration of acid amides and the enthalpy change was negligible, contrary to those of aromatic acid amides.

3) NMR spectra indicated that the proton signals of theophylline moved significantly downfield with the addition of fatty acid amides.

These results suggest that the main effect on the solubilization is the entropy increase through break-down of an ice-berg by fatty acid amides added to aqueous solution of solubilizes.

芳香族酸アミド類が難溶性化合物の溶解度を高めることはすでに知られており⁴⁾、またこれら酸アミド類の溶解補助作用は酸アミド類と難溶性化合物との間の可溶性錯体の形成によるものとされている⁵⁾。またこの錯体形成の成因についても、著者ら⁶⁾の量子化学的研究などにより、電荷移動や水素結合や疎水結合の関与が考えられることも知られている。

ところで、アセトアミドを始めとした脂肪酸アミド類も尿素などとともに薬剤学分野において、古くより溶解補助剤として汎用されているものの一つであるが、これら脂肪酸アミド類の溶解補助作用については、ほとんど解明されていないのが現状である。

そこで、アセトアミドを始めとした脂肪酸アミド類の溶解補助作用の解明を目的として本研究を行なった。

すでに報告^{6,7)}したように、芳香族酸アミド類の場合には分子軌道法により得られた量子化学的諸量から酸アミド類の溶解補助作用の解明に有用な手がかりが得られることがわかっているので、脂肪酸アミド類の場合にも、まず第一に分子軌道法により求めた量子化学的諸量を用いて検討を行なった。なお脂肪酸アミド類の場合は反応の際に σ 電子の関与も考慮する必要があるので計算方法は σ 電子も考慮した Hoffman⁸⁾ の拡張 Hückel 法を用いて行なった。

1) 第 20 報: I. Sugimoto, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), 18, 515 (1970).

2) 本報告は鮫島政義, “複合体に関する研究” の 1 部である。

3) Location: *Kashima-cho, Higashiyodogawa-ku, Osaka.*

4) 鮫島政義, 薬誌, 80, 86 (1960).

5) 鮫島政義, 薬誌, 80, 95 (1960).

6) 鮫島政義, 吉田正紀, 薬誌, 91, 252 (1971).

7) 吉田正紀, 鮫島政義, 薬誌, 93, 149 (1973).

8) R. Hoffman, *J. Chem. Phys.*, 39, 1397 (1963).

ところで, Feldman,⁹⁾ Katayama,¹⁰⁾ Nogami¹¹⁾ らは尿素類の溶解補助機構の解明を難溶性化合物の水から尿素溶液への移行の際の熱力学的諸量を計算することにより, 行なっているので, 同様の検討も試みた。

さらに重水中でテオフィリンなどの核磁気共鳴 (NMR) スペクトルを測定したところ, 脂肪族酸アミドを加えることによりこれら化合物のケミカルシフトがずれることも見出したので, これら全ての結果を総合して脂肪族酸アミド類の溶解補助機構に対する考察を行なった。

実験の部

試薬 アセトアミド, プロピルアミド, *n*-ブチルアミド, クロルアセトアミド, 尿素——いずれも市販品 (東京化成) をそのまま使用した。

テオフィリン, カフェイン, *p*-ベンゾキノン——いずれも既報⁹⁾ と同様のものを用いた。

溶解度の測定方法 いずれも従来の方法にしたがって行なった。⁹⁾ テオフィリン, カフェイン, *p*-ベンゾキノンの定量も既報⁹⁾ 同様いずれも吸光度法によって行なった。測定波長はテオフィリンとカフェインは 272 mμ, *p*-ベンゾキノンは 245 mμ を用いて行なった。その際酸アミド類または尿素の吸収は全吸収より差し引いて計算した。

NMR の測定方法 テオフィリンを重水に溶解し $20 \times 10^{-3} \text{M}$ 濃度の溶液とし内部標準に 2,2-ジメチル-2-シラペンタン-5-スルホン酸ナトリウム (DSS) を用い, 日立 R-20A 核磁気共鳴装置 (60 MC) を用いて測定した。

計算方法 拡張 Hückel 法の計算に用いた積分は次の通りである。

1. クーロン積分 (H_{pp})

$$H_{pp} = -I_p$$

I_p : 原子価状態のイオン化ポテンシャル I_p の値は Pritchard, Skinner の値¹²⁾ を用いた。

2. 共鳴積分 (H_{pq})

$$H_{pq} = 1/2 \cdot K \cdot S_{pq} (H_{pp} + H_{qq})$$

K: 定数⁹⁾ (1.75 使用), S_{pq} : 重なり積分 (Slater 軌道より計算する。その際の値は Mulliken の表¹³⁾ を用いた。)

以上の積分について本報で用いた値はいずれも米沢らの値¹⁴⁾ をそのまま使用した。

なお計算の際に用いた結合距離は次の値¹⁵⁾ を用いた。

$$\text{C-H} : 1.09 \text{ \AA}, \quad \text{C-C} : 1.54 \text{ \AA}$$

$$\text{C=C} : 1.34 \text{ \AA}, \quad \text{C-Cl} : 1.75 \text{ \AA}$$

$$\text{C=O} : 1.23 \text{ \AA}, \quad \text{C-N} : 1.36 \text{ \AA}$$

$$\text{N-H} : 1.09 \text{ \AA}$$

また結合角については飽和炭素結合角 120° , その他四面体結合角を 108.9° とした。

拡張 Hückel 法の計算プログラムは既存のものを用い, 計算はいずれも IBM-360 型電子計算機を用いて行なった。

結果と考察

脂肪族酸アミド類存在下のテオフィリン (TH), カフェイン (CF), *p*-ベンゾキノン (BQ) の溶解度はいずれも添加した酸アミド類の濃度に比例して増大することが認められたので, 成分比が 1:1 であるとした複合体のみかけの生成定数を算出し, (Table I) これを脂肪族酸アミド類の溶解補助能力の指標に用いた。

I 拡張 Hückel 法による計算結果とその考察

Table II は拡張 Hückel 法により求めた脂肪族酸アミド類の軌道エネルギー準位ならびに電子密度である。

ところで σ 電子を考慮した拡張 Hückel 法は近似のややあらい計算方法であるが, Koopmans の定理¹⁶⁾ に

9) S. Feldman, M. Gibardi, *J. Pharm. Sci.*, **56**, 370 (1967).

10) Y. Kuroki, A. Katayama, *Hyomen*, **3**, 233 (1965).

11) H. Nogami, T. Nagai, H. Uchida, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **16**, 2257 (1968).

12) H.O. Pritchard, H.A. Skinner, *Trans. Faraday. Soc.*, **49**, 1254 (1953).

13) R.S. Mulliken, C.A. Rieke, D. Orloff, H. Orloff, *J. Chem. Phys.*, **17**, 1248 (1949).

14) 長倉三郎, 福井謙一, 吉田善一共編, “有機量子化学,” 化学同人, 1966, p. 48.

15) H.J.M. Bowen (ed.) “Tables of Interatomic Distances and Configuration in Molecules and Ions,” The Chemical Society Burlington House, London, W.I. special publication No-11. 1958, pp. 199—214, 134, 129.

16) T. Koopmans, *Physica.*, **1**, 104 (1933).

TABLE I. Apparent 1:1 Formation Constants (M^{-1}) for Complexes of Solubilizates with Acid-Amides in Water at 25°

Acid-amide	Solubilizate		
	Theophylline	<i>p</i> -Benzoquinone	Caffeine
Acetamide	0.35	0.67	0.71
Chloroacetamide	0.48	0.94	0.97
Propionamide	0.51	1.00	1.02
<i>n</i> -Butyramide	0.70	1.41	1.43

TABLE II. Energy Levels of Molecular Orbitals and Atomic Populations^{a)} of Acid-Amides

Compound	$-\epsilon_{lv}^b$ (eV)	$-\epsilon_{ho}^c$ (eV)	Atomic population	
			Oxygen atom	Nitrogen atom
Acetamide	7.341	11.857	7.4342	5.9072
Chloroacetamide	7.068	10.204	5.8844	5.9800
Propionamide	6.909	9.968	7.4147	5.9946
Butyramide	6.722	8.835	7.4348	6.1117

a) total electrondensity (include π and σ electron)

b) energy levels of the lowest vacant molecular orbital

c) energy levels of the highest occupied molecular orbital

より、最高被占軌道エネルギー準位は原子または分子のイオン化ポテンシャルに、最低空軌道エネルギー準位は電子親和力に対応するので、Table II の計算結果と前報の PPP 法の結果を比較すると計算方法およびその精度が異なるため断言はしえないが、脂肪族酸アミドは電子供与性をより強く有していると考えるのが妥当と思われる。事実アセトアミドなどの脂肪族酸アミド類は n -ドナー化合物として知られており、¹⁷⁾ また今回用いた被溶解物のうち BQ は π -アクセプターとして、また TH や CF についてはアクセプターとドナーとの両性質を有するものと思われるので、⁷⁾ 酸アミドと被溶解物との間に電荷の移動を伴う反応があるとすれば、酸アミドが電子供与体で、被溶解物が電子受容体とみなすのが妥当と考えられる。

もちろん、その場合には酸アミドの最高被占軌道から被溶解物の最低空軌道に電荷が移動するのがエネルギー的にも、もっとも有利であると考えられるので、脂肪族酸アミド類の最高被占軌道エネルギー準位 $|\epsilon_{ho}|$ と Table I に示した複合体生成定数の関係を調べたところ、芳香族酸アミド類にくらべて複合体生成定数も小さかったが、両者間にはいずれの被溶解物の場合にも、相関性は認められなかった。

すでに報告⁶⁾ したように、芳香族酸アミドの場合、酸アミド基の窒素原子の π 電子密度と複合体生成定数との間に相関性のあることが認められているので、脂肪族酸アミドの場合についても Table I と II より調べたところ、Fig. 1 に示すように酸アミド基の窒素原子の電子密度との間には相関性のあることがわかった。

ただし芳香族酸アミドの場合と異なり、酸アミド基の酸素原子については相関性は認められなかった。

ところで、 $|\epsilon_{ho}|$ と複合体生成定数との間に相関性が認められなかったのは、脂肪族酸アミド類と被溶解物との間に電荷の移動の寄与が少なかつたためではないかと思われる。

また酸アミド基の酸素原子の電子密度との間には相関性が認められなかったが、窒素原子との間にも相関性が認められた理由として、今回の実験においては脂肪族酸アミド分子は電子供与体とみなすが妥当であり、被溶解物との結合の際には酸アミド類の酸アミド基の部分が結合に関与するものと推察されるが、この酸アミド基の部分に限って考えると、アミノ基の方がカルボニル基より電子供与性が大と思われる。したがって、このアミノ基の電子供与性の大小の指標と考えられる窒素原子の電子密度との間に相関性が認められたものと推定される。

17) たとえば、L.J. Andrews, R.M. Keefer (小林道夫, 井口洋夫監訳), “分子化合物,” 共立出版, 1967, p. 93.

Fig. 1. Relationship between Formation Constants and Atomic Population of Nitrogen Atom in Amide Group of Acid-Amides

○; caffeine (CF) $r=0.95$ ($p<0.05$)
 ●; *p*-benzoquinone (BQ) $r=0.92$ ($p<0.05$)
 ○; theophylline (TH) $r=0.98$ ($p<0.05$)
 1. acetamide 2. chloroacetamide
 3. propionamide 4. *n*-butyramide
 r : correlation coefficient
 $p<0.05$ means the correlation coefficient was significant at the 5% level of significance using *t*-test.

Fig. 2. Effect of Acetamide on Solubility of Theophylline

II 酸アミド溶液におけるテオフィリンの溶解性ならびに熱力学的考察

ある一定温度における種々の濃度の酸アミド溶液中でのテオフィリンの溶解度曲線の一例を Fig. 2 に示した。

アセトアミドなどの脂肪族酸アミドは尿素などと同様水分子のクラスターを破壊することが知られているので、これら酸アミドの添加により熱力学的諸量のうちエントロピーの増大が期待される。

そこでテオフィリンの水溶液から酸アミド溶液への移行の際の熱力学的諸量を Fig. 2 の結果を用いて求めた。また比較のため尿素の場合の熱力学的諸量も求めた。

活量係数の変化を無視すれば、熱力学的諸量は次式にて求まる。

移行の際の自由エネルギー変化 (ΔG_t) は

$$\Delta G_t = RT \ln (X_w/X_A) \\ \rightleftharpoons RT \ln (S_w/S_A)$$

エンタルピー変化 (ΔH_t) は

$$\Delta H_t = d(\Delta G_t/T)/d(1/T)$$

エントロピー変化 (ΔS_t) は

$$\Delta S_t = (\Delta H_t - \Delta G_t)/T$$

で示される。

X_w, X_A : 水溶液または酸アミド溶液中での TH のモル分率

S_w, S_A : 水溶液または酸アミド溶液中での TH の溶解度

T : 温度

30° の場合について熱力学的諸量を求めた結果を Table III に示した。

Table III からわかるように、エントロピー変化 (ΔS_t) は脂肪族酸アミドの濃度が増加するにつれ大きくなっているが、エンタルピー変化 (ΔH_t) はほとんどなかった。

ところですでに報告されているように、芳香族酸アミド、例えばニコチン酸アミドとテオフィリンの場合は可溶性複合体の形成が認められ、⁴⁾ その際のエントロピー変化 (ΔS) は複合体の形成に伴って小さくなり、一方エンタルピー変化 (ΔH) は数 kcal/mole であることが報告されている。¹⁸⁾ さらに最近著者らが微量熱量計を用いてニ

18) 鮫島政義, 薬誌, 80, 99 (1960).

TABLE III. Thermodynamic Functions of Transfer of Theophylline from Aqueous Solution to Aqueous Acid-Amide Solution at 30°

Compound	Conc. (M)	$-ΔG^{\circ}$ (kcal/mole)	$ΔH^{\circ}$ (kcal/mole)	$ΔS^{\circ}$ (e.u.)
Acetamide	0.5	-0.10	0	+0.20
	1.0	-0.19	0	+0.48
	1.5	-0.26	0	+0.78
Propionamide	0.5	-0.13	0	+0.32
	1.0	-0.24	0	+0.67
	1.5	-0.33	0	+0.93
<i>n</i> -Butyramide	0.5	-0.17	0	+0.31
	1.0	-0.33	0	+0.83
	1.5	-0.46	0	+1.20
Urea	0.5	-0.14	0	+0.31
	1.0	-0.25	0	+0.69
	1.5	-0.36	0	+1.06

コチン酸アミドとテオフィリンの場合の複合体形成に伴う生成熱を求めたところ、やはり数 kcal/mole であった。¹⁹⁾

したがって、脂肪酸アミドとテオフィリンの間においては芳香族アミドとの間に認められた可溶性複合体の形成は全くないか、またはわずかであり、脂肪酸アミドの添加により、テオフィリンの溶解度が増加した主な理由は Katayama ら¹⁰⁾ が尿素の溶解補助作用を説明しているのと同様、脂肪酸アミドの場合も、脂肪酸アミド分子が難溶性のテオフィリン分子の周りを取りまいていて水分子の ice-berg を切断したためと推測される。

また脂肪酸アミドとテオフィリンとの間に仮りに成分比 1:1 の複合体が形成されたとして求めた複合体生成定数は Table I に示してあるが、これからわかるように複合体生成定数はいずれも芳香族アミドの場合に比しかなり小さく、これからは複合体の形成はないか、またはわずかと思われる。

ところで、水の ice-berg を切断する力は超音波吸収のデータなど²⁰⁾ からアセトアミドなどの脂肪酸アミドより尿素のほうが強いと報告されているにもかかわらず、Table III の結果では必ずしも尿素の溶解補助作用が一番大であるとは言えず、脂肪酸アミドの溶解補助作用が全て水分子の ice-berg を切断する力によっているものでもないのではないかと考えられる。

III 酸アミド存在下におけるテオフィリンの NMR スペクトルおよびその考察

アセトアミドおよびテオフィリンの NMR スペクトルを Fig. 3 に示した。

Fig. 3 からわかるようにアセトアミドとテオフィリンのプロトンはいずれも重なり合わないことがわかったので、アセトアミドを添加することによりテオフィリンプロトンのシグナルがどのように変化するかを調べたところ、Fig. 4 に示したようにテオフィリンのプロトンはいずれもアセトアミドの添加に伴い低磁場にシフトすることが認められた。

また他の脂肪酸アミドの場合も全く同様の現象が認められた。

ところで重水中において化合物間に何らかの力が作用した場合、化合物のプロトンのケミカルシフトが生ずる現象はすでに多く知られており、分子間に水素結合が生ずる場合や、尿素の添加された場合はプロトンは通常低磁場にシフトし、 π - π 電荷移動による π -complex 形成時には逆に高磁場にシフトするとされている。²¹⁾

ところで今回のアセトアミドなどの脂肪酸アミドの添加により低磁場にシフトした理由としては第一に水素

19) 鮫島政義, 吉田正紀, 平川善行, 日本薬学会第 91 年会, 福岡, 1971 年 4 月。

20) G.G. Hammes, J.C. Swann, *Biochemistry*, **6**, 1591 (1967); 荒川 泓, 佐々木克孝, 化学と工業, **24**, 444 (1971)。

21) たとえば, A.L. Thakker, W.L. Wilham, P.V. Demarco, *J. Pharm. Sci.*, **59**, 281 (1970); 京極好正, 化学の領域, **24**, 1127 (1970)。

Fig. 3. NMR Spectrum of Theophylline and Acetamide in D₂O
acetamide; dotted line

結合が考えられるが、水溶液中においては水素結合の可能性はうすく、溶解補助機構としての水素結合の関与はないかまたはほとんどないものと思われる。

一方重水においても Bonner,²²⁾ や Greyson ら²³⁾ の報告によれば水の場合の水素結合に比しその力は弱い、やはり重水素結合は認められており水の場合同様 ice-berg の形成があるものと思われる。

今回の実験においてはテオフィリンの濃度は $20 \times 10^{-3} \text{M}$ で Thakkar らの NMR 法²⁴⁾ や Kirschbaum の超遠心分離法²⁵⁾ によれば、この濃度においてはテオフィリン分子は一部自己会合しており、その結合様式はテオフィリン分子が平面と平面が重なり合った構造をとるものと報告している。²⁴⁾

したがってアセトアミドなどの脂肪酸アミドの添加によりテオフィリンプロトンが低磁場にシフトした理由としては、アセトアミドなどの添加により、疎水性の大なテオフィリン分子の周りの重水の ice-berg を切断し、その結果テオフィリン分子をはじき出す力 (squeezeout する力) が弱まり、テオフィリンの溶解度が増大したものと思われる。もちろんこの場合テオフィリン分子の自己会合の度合が減少するため Thakkar ら²⁴⁾ の報告からすればテオフィリンプロトンは低磁場にシフトするものと推察される。

以上の結果を総括して考えれば、脂肪酸アミドの溶解補助機構は難溶性分子の周りを取りまく水分子の ice-berg を切断することに因する寄与が大きく、それに付随して水素結合などの電荷移動の力が補助的に働く複雑な機構ではないかと推定される。

謝辞 本研究にあたり、御校閲ならびに御助言を賜りました京都大学 宇野豊三教授ならびに町田勝之輔助教授に謹謝致します。また終始御鞭撻を頂いた当研究所長 内海 勇博士ならびに直接御指導下さった鮫島政義博士に感謝致します。また NMR の測定をして下さった藤川勝也氏に感謝致します。

Fig. 4. Effect of Acetamide on Proton Signals of Theophylline in D₂O at 30°

22) O.O. Bonner, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 4197 (1970).

23) H. Snell, J. Greyson, *J. Phys. Chem.*, **74**, 2148 (1970).

24) A.L. Thakkar, L.G. Tensmeyer, W.L. Wilham, *J. Pharm. Sci.*, **60**, 1267 (1971).

25) J. Kirschbaum, *J. Pharm. Sci.*, **62**, 168 (1973).