U.D.C. 545.33:547.655.6

91. 朝日 豊：薬品のポーログラフ的研究 (第2報)

2-メチル-1,4-ナフトキノン NaHSO₃ 付加体の安定度Yutaka Asahi: Polarographic Studies of Pharmaceuticals. II. Stability of 2-Methyl-1,4-naphthoquinone-NaHSO₃ Adduct.

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.)

Decomposition of 2-methyl-1,4-naphthoquinone-sodium hydrogen sulfite adduct (I) by heat and light was studied by the polarographic method. Heating of the aqueous solution of (I) results in intramolecular rearrangement to form sodium 2-methyl-1,4-naphthoquinone 3-sulfonate (V) or the liberation of sodium hydrogen sulfite to form 2-methyl-1,4-naphthoquinone (II). The reaction of (I) to (V) is markedly accelerated by the hydroxyl ion, is decomposed even at room temperature at pH 8, but the reaction does not occur below pH 3, even on heating for 1 hour at 100°. The formation of the sodium hydrogen sulfite and (II) from (I) occurs when the mixture is heated at below pH 4, is accelerated by the presence of oxygen or cupric ion, which accelerates decomposition of sodium hydrogen sulfite, and prevented by an excess of sodium hydrogen sulfite. (I) is fairly stable to light, the amount of decomposition being below 0.5% on irradiation of direct sunlight for 8 hours.

(Received December 17, 1955)

さきに阿部²⁾は水溶性ビタミン作用物質として 2-methyl-1,4-naphthoquinone の NaHSO₃ 付加体 (I) を単離した。著者は製剤上の立場から (I) の熱および光に対する安定度をポーログラフ法¹⁾によつて追求した。(I) は熱に対して極めて不安定で、pH 3 以上で 100° に加熱すると sodium 2-methyl-1,4-naphthoquinone-3-sulfonate (V) に変化する。この反応は OH⁻ イオンによつて促進され分子内転位反応として説明される。また (I) は pH 4 以下の酸性で NaHSO₃ の脱離を起し、2-methyl-1,4-naphthoquinone (II) を生成し、水溶液中で沈澱を生ずる。この反応は OH₃⁺ イオンで促進されるほか、NaHSO₃ の酸化を速める酸素や Cu⁺⁺ などによつて促進され、過剰の NaHSO₃ によつて防止される。また (II) は近紫外部に吸収帯をもち次報で詳述するように光分解を受け易いが、(I) の吸収帯は (II) よりも短波長にあり光に対して安定である。しかし (I) の熱分解によつて生成した (II), (V) などは光分解を受けて着色や混濁の原因となる。従つて (I) の水溶液を保存するには、不活性ガス中で少量の NaHSO₃ を添加して (I) の酸化分解を防ぎ、pH 3 以下にして (I) の転位反応を防ぎ、なるべく冷暗所に置くなどの注意が必要である。

終りに本研究に際し御指導御激励を賜つた所長桑田 智博士、部長渡辺 厚博士に謹謝する。

実 験 の 部

(I) の熱分解産物のポーログラフによる検討 前報で述べたように (I)~(V) の化合物が示すポーログラフ波はいずれも定量に應用できる。この方法を利用して、(I) の水溶液を 100° に加熱した場合の (I) およびその分解産物の消長を検討した。まず (I) の 0.01 M 水溶液を 5 cc ずつ CO₂ で置換したアンプル中に密閉し、100° に一定時間加熱後ゼラチン 0.04% を含む 0.2 N KNO₃ 溶液で 2 倍に希釈し、ポーログラフをとつた。その結果は Table I, Fig. 1 に示されるように時間とともに (I) の還元波が減少し、(V) の酸化波が増大し、(II), (III) の還元波が少し認められた。すなわち (I) の水溶液を加熱した場合に生ずる分解は主として (I) → (V) の分子内転位反応で、一部 (V) → (III) の酸化反応および (I) → (II) の脱 NaHSO₃ 反応が認められる。

1) 第1報：本誌 76, 365(1956)。

2) 阿部, 増田：ビタミン 3, 71(1950)。

Table I. Polarographic Studies on the Decomposition of 2-Methyl-1,4-naphthoquinone-NaHSO₃ Adduct (I)

An aqueous solution of (I) heated at 100° in CO₂ atmosphere for *t* min. and diluted (1:2) with 0.2*N* KNO₃ solution containing 0.04% gelatin and then polarographed.
Capillary (*m*=1.24 mg sec.⁻¹, *t*=3.90 sec., *m*^{2/3}*t*^{1/6}=1.45)

Concn. (I)	Time (min.)	pH of test soln.	Wave height (μA)					
			<i>E</i> _½ +0.2(V)	+0.1(V)	-0.25(II)	-0.45(III)	-1.3(I)	-1.6(I)
0.01 <i>M</i>	0	3.88	0	0	0	0.14	16.2	5.0
	30	2.44	-0.7	-0.28	0.35	0.50	14.5	4.5
	60	1.87	-0.7	-0.84	0.49	0.77	13.4	"
	120	1.52	-0.7	-2.10	0.63	0.56	12.5	4.2
	180	1.49		-3.77		0.35	11.4	"
	240	1.25		-4.88		0.42	10.9	3.6
0.001 <i>M</i>	0	4.75	0	0	0	0	1.62	
	30	4.37					1.37	
	60	3.90	-0.19		0.48		1.28	0.64
	120	3.30	-0.12	-0.15	0.59	0.28	1.20	0.60
	180	3.20	-0.17	-0.17	0.62	0.27	1.10	0.67
	240	3.17	-0.15	-0.25	0.78	0.26	1.12	0.57

Fig. 1.
Polarograms of 2-Methyl-1,4-naphthoquinone-NaHSO₃ Adduct (I)
(I) 0.005 *M* in 0.1 *M* KNO₃ before (.....) and after treatment at 100° for 3 hrs. (—).

Table II. Decomposition of 2-Methyl-1,4-naphthoquinone-NaHSO₃ Adduct (I)
Various solution of 0.01 *M* (I) heated at 100° for 60 min. in CO₂

No.	Medium	pH of test soln.	Before heat. Wave height (I)	After heating					
				Wave height ($\times 0.558 \mu A$)				Precipitate	Residual (I) %
				(I)	(II)	(V)	NaHSO ₃		
1	{ AcOH AcONa	3.03	60	42	7.5<	0	3.5	+	70.0
2		3.08	"	44	4.9<	0	2.4	+	73.4
3		3.25	"	45	5.5<	0	2.0	+	75.0
4		3.43	"	46	6.0	3.0	3.5	—	76.7
5		3.75	"	44	4.5	4.5	2	—	73.3
6		4.08	"	38	1.5	18<	0	—	63.4
7		4.83	"	25.5	0	21<	0	—	42.5
8		4.97	56	21	0	25<	0	—	37.5
9		5.88	55	16	0		0	—	29.1
10	+FeSO ₄	10 ⁻⁴ <i>M</i>	3.66	55	42	7<		+	76
11	+CuSO ₄	10 ⁻⁴ <i>M</i>	"	"	39	16<		++	72
12	+NaHSO ₃	0.1 <i>M</i>	4.50	44	23	2	15.5	—	52
13	+Na ₂ SO ₃	0.1 <i>M</i>	5.10	48	17	0	5	—	35

14	{0.1 N KNO ₃ +HNO ₃	0.95	33	17	8<	0	2	++	52
15		1.52	65	59	6	0	3	—	91
16		2.03	//	//	3.5	0	//	—	//
17		3.25	60	52	5	1.5	1	—	87
18		3.63	61	//	3.5	4	0	—	85
19	+air	//	//	//	10<	0	0	+++	//
20	+CuSO ₄ 10 ⁻⁴ M	3.8	60	51	5	0	2	+	//
21	+FeSO ₄ 10 ⁻⁴ M	2.06	//	55	5.5	0	0.5	+	91
22	+glucose 5%	3.87	55	47	5	2.5	3.5	+	85
23	+gelatin 0.1%	4.25	59	49	2	9.5	0	—	83
24	{+gelatin 0.1% +CuSO ₄ 10 ⁻⁴ M	3.8	57	44	10	0	4	+	77
25	NaHSO ₃ 0.005M	4.05	52	46	2	5	1.5	—	88
26	H ₂ O	3.88	58	48	//	6		—	83

Fig. 2.

Relationship of the Decrease of 2-Methyl-1,4-naphthoquinone NaHSO₃ Adduct (I) (—○—) the formation of 2-methyl-1,4-naphthoquinone (II) (·····), 2-methyl-1,4-naphthohydroquinone-3-sulfonate (V) (··×··), and pH of the solution heated at 100° for 1 hr. in CO₂.

○ Acetate buffer, △ 0.1 N KNO₃,
□ 0.1 M NaHSO₃, ■ 0.1 M Na₂SO₃.

(I) の安定度及ばず pH の影響 0.2 M 酢酸-酢酸ナトリウム緩衝溶液に (I) を 0.01 M の濃度に溶かし CO₂ ガス中で 100° に一定時間加熱後 0.02% の濃度となるように 2%ゼラチンを加え 25° でポーログラフをとり (I) の安定度を測定した。(Fig. 2, Table II) (I) の減少量は pH 3.5 付近が最少で, [OH⁻] の増加に従って急激に増大し, pH 8 では 25° でも徐々に, pH 12 では急速に (I) が減少する。(V) の酸化波 ($E_{1/2} + 0.1$ V) は pH 3.25 以下では現われず, [OH⁻] の増大に従って増加する。すなわち (I) → (V) の反応は OH⁻ イオン接触反応である。(II) の還元波 ($E_{1/2} - 0.1$ V) は pH 4 以下で現われ, [H⁺] に比例して増大する。(II) は水に対する溶解度が小さく, 分解後の溶液には黄色針状結晶がよく見かけられる。かような場合には検液と同量のエタノールを加えて溶かしてからポーログラフをとり, (II) の生成率を計算した。また (I) → (II) の分解に際しては NaHSO₃ が副生し, $E_{1/2} - 0.6 \sim -0.7$ V に還元波が現われる。

同様の実験を 0.1 N KNO₃ + HNO₃ 中で行った結果上と同様の傾向が見られた。なおこの場合は (I) の第 1 段階が前報に述べた理由で 2 段に分れることがあるが, Table II にはそれらの和を示した。

(I) の安定度に対する他の物質の影響 同じ溶液を CO₂ ガス中あるいは空気中で加熱した場合 (No. 18, 19) を比較すると, 空気存在の方が (I) → (II) の分解が速く (II) の結晶の析出も多い。これは (I) ⇌ (II) + NaHSO₃ の反応において生成系の NaHSO₃ が空気酸化によつて除かれ平衡が右に移るためである。この分解を防ぐためには不活性ガス中で過剰の NaHSO₃ を加えておく必要がある。この意味で (I) の水溶液に NaHSO₃ を 0.005 M の濃度になるように加えた場合 (No. 25) は加えない場合に比べて好結果が得られた。しかし NaHSO₃ あるいは Na₂SO₃ を 0.1 M 加えた場合は (I) → (II) の分解は防止できるが, pH が上昇するため (I) → (V) の分解が促進される。

つぎに (I) の溶液に CuSO₄ を 0.1 mM の濃度に加えた場合 (No. 11, 20) は (I) → (II) の分解が多少促進され, CuSO₄ とゼラチンが共存する場合 (No. 24) は分解量がさらに多い。しかし FeSO₄ 0.1 mM (No. 10, 21), グルコース 5% あるいはゼラチン 0.1% の存在は (I) の安定度に殆んど影響しない。

(I) の光に対する安定度 (I) の光に対する安定度についてはその実験結果の一部をすでに発表した³⁾。(I) の水溶液を石英試験管, 無色ガラスおよび 3 種の褐色ガラスアンブルに入れ, 600 W 水銀燈を 2 時間, あるいは夏季直射日光を 8 時間照射した後ポーログラフをとった。その結果いずれも (V) の酸化波が 0.2~0.5% 増加するのみで殆んど変化がなく, この分解は光よりもむしろ熱線を吸収したために起つたのであろう。

武田薬品工業株式会社研究所

3) 渡辺, 山岸, 寺尾, 神尾, 増田, 朝日: 武田研究所年報 **11**, 35 (1952)。