虫感染者に対する虫卵陰転率は 1 日量 4.0 g の服用で 0~31.3%, 鉤虫感染者に対する虫卵陰転率は 1 日量 4.0 g の服用で 0~25.0%であつた。しかもこれを服用する際には何等の食餌制限もなさず、また下剤も服用しなかつた。

以上の如き実験結果に基いて 4-iodothymol の駆虫薬としての有効性を判断するに、人鉤虫および蛔虫の何れに対しても相当の駆虫効果を示すものであり、特に鉤虫に対しては公知の鉤虫薬に較べ、その服用方法および安全性において、また駆虫作用において、よりすぐれた性能を具えた物質でないかと考えられる。

今回の実験は 3.0~4.0 g の服用量で行つたが、その 3.0 g より 4.0 g を服用した方の駆虫率が高まつていることから、今後その服用量と駆虫作用の関係について一層の吟味を加え、且つ 4-iodothymol が水に不溶性の物質であるところからその剤形上の問題等も併せて、更に精細に検討を続けたいと思う。

本研究を遂行するに当り御鞭撻を賜つた金沢大学医学部岡本 肇教授、並びに静岡薬科大学鶴飼貞二学長および終始絶大な御協力を戴いた静岡市保健所故臼井喜太郎所長並びに桑原勇一技師に深謝の意を表す。

静岡薬科大学

UDC 577.164.13

9. 根来玄忠, 三木知憲, 上田省吾, 岡田隆三***: 医薬品の経時変化に関する研究 (第3報*)
ビタミン B₆ 水溶液の酸性領域における着色変化について**

Harutada Negoro, Tomonori Miki, Shogo Ueda, and Ryuzo Okada: Studies on Aging of Pharmaceutical Preparation. III. Discoloration of Aqueous Solutions of Vitamin B₆ in Acid Media.

(Shinagawa Plant, Sankyo Co., Ltd.***)

It was found that vitamin B₆ is not so stable as has been believed in acid range, in the presence of oxygen, and that it colored with passage of time. The degree of coloration increased with passage of time, the rate constant of coloration was affected by pH of the solution, and the maximum rate constant of coloration in the range of pH 4.5~7 was indicated at around pH 5.5. Coloration of aqueous solution of vitamin B₆ due to the hydroxyl in 3-position in its molecule and the maximum coloration at pH 5.5 is believed to be due to vitamin B₆ taking a different structure in a solution of that pH.

(Received June 9, 1958)

ビタミン B₆ (2-methyl-3-hydroxy-4,5-bis(hydroxymethyl)pyridine) は安定な化合物で、その水溶液は酸性で安定であるといわれてきた^{1,2)}。しかし著者等は実験の結果、ビタミン B₆ 水溶液が pH 4.5~7.0 の酸性領域で経時した場合黄色ないし黄褐色に変化し、決して従来いわれて来た程安定な化合物でないことを知り、ビタミン B₆ 水溶液の経時による着色変化を速度論的に検討して興味ある事実を見出した。

経時の結果着色したビタミン B₆ 水溶液の吸収スペクトル 調製直後のビタミン B₆ 水溶液は可視部に吸収を示さないが、経時すると Fig. 1 に示すようになりに可視部に吸収を示して来て、肉眼では黄色ないし黄褐色に見えて来る。但しこの吸収スペクトルは著者の 1 人が経時着色したビタミン C 水溶液について得たもの³⁾と類似し、可視部に極大吸収波長を有しない。経時着色したビタミン B₆ 水溶液の紫外外部吸収スペクトルは Fig. 2 に示したが、調製直後の着色しないビタミン B₆ 水溶液のスペクトルと一致し両者の差は認められない。また経時着色したビタミン B₆ 水溶液に螢光を認めることはなかつた。

* 第2報: 高峰年報 9, 72(1957)。

*** Nishi-shinagawa Shinagawa-ku, Tokyo.

2) 佐橋等編: “ビタミン学” 460(1956) 金原出版。

3) 栗田, 三木: 本誌 76, 355, 1341(1956)。

** 第9回および第10回ビタミン学会大会で講演。

1) “Merck Index” 6th ed. 1002.

Fig. 1. Absorption Curve of Vitamin B₆ in Aqueous Solution (10 mg./cc., pH 5.0) after 56 Days at 37° (Beckman DK-II)

Fig. 2. Absorption Spectra of Vitamin B₆ at various pH Values after 56 Days at 37° (Beckman DK-II)
— pH 1.1 - - - - pH 6.8

着色度の量的表現法 着色したビタミン B₆ 水溶液の着色度を表現する方法として波長 430 mμ に於ける吸収度 A₄₃₀ を用いることにした. Fig. 3 は着色液を希釈した際の A₄₃₀ の値の変化の1例を表わしたものであるが, 吸収度 0.5~0.02† の範囲でベールの法則の成立することを確かめた.

Fig. 3.
Relationship between Absorbancy and
Reciprocal of Dilution
(pH : 5.5)

- (1) Aged 10 days at 58°
(2) Aged 10 days at 43°

ビタミン B₆ 水溶液の着色速度 pH 4.5~7.0 の酸性領域を pH 0.5 の間隔で調製した 6 種の 1% ビタミン B₆ 水溶液を試料とし, 前報⁴⁾ と同様に 58°, 43°, 37° で経時させ, 着色度の時間的変化を観察した. Fig. 4 a~f は観察結果をグラフに示したものであるが, 着色度と時間は零次反応の関係にあり, ビタミン B₆ 水溶液の着色速度は (1) 式で表わすことが出来た.

$$A_{430} = kt \dots\dots\dots (1)$$

A₄₃₀: 着色度 (430 mμ での吸収度) t: 時間 (日) k: 着色速度定数

各試料の各温度における着色速度定数は Table I にまとめた.

Table I. Velocity Constant *k* at Various Temperatures

pH	<i>k</i> _{37°}	<i>k</i> _{43°}	<i>k</i> _{58°}
4.5	0.000315	0.00060	0.00626
5.0	0.000487	0.00214	0.0247
5.5	0.000915	0.00614	0.0523
6.0	0.00129	0.00658	0.0562
6.5	0.000600	0.00375	0.0245
7.0	0.000514	0.00157	—

4) 根来, 三木, 上田, 岡田: 高峰年報 9, 72(1957).

† 着色物質の濃度が不明のため, 通常表現法である「濃度~の範囲で云々」といえないためこのように表現した.

Fig. 4. A_{430} Values after Various Days

着色速度と pH の関係 Table I で 43° における着色速度定数 k_{43} と試料の pH の関係をグラフに示すと, Fig. 5 のごとく k_{43} の値は pH 5.5 近辺で極大となる. したがって着色変化に関しては pH 5.5 近辺が一番不安定であるといえる.

pH と速度定数 (すなわち安定性) との間にこのような極大または極小の関係がある例は加水分解反応の場合などですでに他の物質について報告されている⁵⁾.

5) 例えば, J.D. Chanley, *et al.*: J. Am. Chem. Soc. **74**, 4347(1952); W.W. Butcher, *et al.*: *Ibid* **77**, 2421(1955); T. Higuchi, *et al.*: J. Am. Pharm. Assoc. sci. ad. **43**, 129(1954).

Fig. 5. Relationship between pH and Velocity Constant k at 43°

Fig. 6. Relationship between Absorbancy and pH of 3-Hydroxypyridine in Aqueous Solution (8 mg./cc.) after 10 hrs. at 100°

着色変化に関する考察 ビタミン B₆ 水溶液経時着色の機構を調べるために3つの実験を行った。

- 1) 試料を窒素ガス中で経時させたが、着色変化はいずれの pH の試料でも殆んど認められなかった。
- 2) ビタミン B₆ (I) の OH を OCH₃ にした 2-methyl-3-methoxy-4,5-bis(hydroxymethyl)pyridine (II) 水溶液はいずれの pH でも着色変化を起さなかった。
- 3) ビタミン B₆ に似た化合物として 3-hydroxypyridine (III)⁶⁾ をとりあげ、種々の pH で経時させたところ着色変化し、pH と着色変化速度の間にはビタミン B₆ の場合と同様の傾向がみられた。Fig. 6 は縦軸に一定経時後の着色度を、横軸に試料の pH をとつたものであるが、pH 7 近辺に極大を示している。一方 2-hydroxypyridine (IV)⁷⁾ の各種 pH 水溶液は経時後着色変化を示さなかった。

以上の事実から考察すればビタミン B₆ 水溶液の酸性領域での着色変化は酸素の関与する反応でピリジン核の 3 位に OH 基があることに起因していると思われる。

またビタミン B₆ は 3-hydroxypyridine と同じく 2 ケの pK_a ⁸⁾ を有しその関係は Harris⁹⁾ によると Fig. 7 の如くである。従つて各 pH で溶存する各構造型の濃度を計算すると Table II に示すように異なっている (3-hydroxypyridine についても同様のことがいえる)。従つて pH により着色速度が極大となる現象はこのような pH による溶存構造の変化が主な原因であると思われる。

Predominant at pH 6.84

Fig. 7. Ionic Forms of Vitamin B₆

6) $pK_1 = 5.1$, $pK_2 = 8.6$ [D.E. Metzler, *et al.*: J. Am. Chem. Soc. **77**, 2431(1955) による].

7) $pK_a = 4.47$ [E.A. Braude, *et al.* "Determination of Organic Structures by Physical Methods" 597(1955) による].

8) $pK_1 = 5.0$, $pK_2 = 8.96$ [D.E. Metzler, *et al.*: 前出による].

9) S.A. Harris, *et al.*: J. Am. Chem. Soc. **62**, 3198(1940).

Table II. Mole (%) of (Ia), (Ib), and (Ic) at Various pH Values

pH	(Ia)	(Ib)	(Ic)
4.0	84.6	15.3	0.006
5.0	38.7	61.3	0.008
5.5	16.6	83.3	0.033
6.0	5.95	94.0	0.12
6.5	1.95	97.9	0.39
7.0	0.62	98.3	1.24

終りに臨み発表を許可された篠藤工場長、飯島、恒松工場次長に感謝致します。

実 験 の 部

原 料 ビタミン B₆: Roche 製結晶をそのまま使用. mp 165°(decomp). 2-methyl-3-methoxy-4,5-bis(hydroxymethyl)pyridine: ビタミン B₆ を原料として CH₂N₂ を作用させ合成した⁷⁾. mp 102~103° (10~4 mmHg, 120~130° 減圧昇華精製後 CHCl₃, 石油エーテル混合溶媒で再結晶). 3-hydroxypyridine: ニコチン酸アミドを原料とし, Org. synthesis⁸⁾ 記載の方法に従って 3-aminopyridine を合成し, 後常法に従ってジアゾ化し 10% H₂SO₄ 溶液中 80° で分解, 中和後生成せる 3-hydroxypyridine を Et₂O で抽出した. Et₂O を留去し, 残渣をベンゼンより二回再結. mp 124~125°. 2-hydroxypyridine: ビリジン N-オキシドを Ac₂O 中で処理し合成した⁹⁾. 減圧蒸留で精製. mp 106°.

試料の調製 原料を 10 mg/cc 宛注射用蒸留水に溶解し, HCl または NaOH で液性を所期の pH に調節した. pH の測定には硝子電極 pH メーターを使用. pH を調節した液は 5 cc 注射用アンプルに充填し, 37°, 43°, 58° の空気恒温槽中に放置した.

吸収度の測定 経時した試料をアンプルからとり出し, Beckman spectrophotometer DU または DK-II を用いて透過率を測定後吸収度に換算した. なお pH も併せ測定したが調製時と変わらなかった.

三共株式会社品川工場

7) R. Kuhn, *et al.*: Ber. **71B**, 1534.

8) Org. Synthesis **20**, 3(1950).

9) 堅田: 本誌 **67**, 51(1947).