UDC 577.164.11 : 544.621 : 541.123.81

186. 渡辺 厚, 神沢得之助, 奥戸 浩: ビタミン B₁ とその関連物質の物理
化学的研究 (第 8 報*) ビタミン B₁ 塩酸塩の 2 変態の赤外部
吸収スペクトルとその吸湿平衡について**

Atsushi Watanabe, Tokunosuke Kanzawa, and Hiroshi Okuto: Physicochemical
Studies of Vitamin B₁ and its Related Compounds. VIII. Infrared Absorption
Spectra and Moisture Equilibria of Two Modifications of
Vitamin B₁ Hydrochloride.

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.***)

Infrared spectra of the two kinds of polymorphic forms of thiamine hydrochloride were examined. The spectra showed difference in the absorption region (at 3 μ and around 6 μ) related to that of OH, NH₂, and NH₃⁺. Therefore, each was deuterated and the infrared spectra of deuterated derivatives were examined. It was concluded from this result that the β -forms formed a stronger hydrogen bond than the α -form, which suggested that there might be difference in their ability to absorb moisture. Measurement of the velocity and equilibrium of moisture absorption showed that the α -form absorbed moisture at a much faster rate and in a larger quantity than the β -form. In general, commercial thiamine hydrochloride found on the market recently is in α -form but β -form is also found at times. When stipulating the amount of moisture in thiamine hydrochloride, the value must differ with the α - and β -forms.

(Received January 6, 1959)

第 7 報* でビタミン B₁ 塩酸塩 (以下 B₁ 塩酸塩と略記) の 2 種の異像体について示差熱分析法によつて転移温度を見出したが、さらにこれら 2 種の異像体とそれらの重水素置換体について赤外部吸収スペクトルから構造上の差異を検討したところ、吸湿性の相違が予測されたので吸湿平衡および加熱時の減量を測定して両者の間の吸湿性の差異を考察した。

試料と実験方法 試料の調製: α 形結晶は水溶液に多量の EtOH を加えて針状の結晶を得、 β 形結晶は熱水溶液に少量の β 形結晶を種付けして冷却晶出させた。また重水素置換体は Norsk Hydro 社の 99.8% 重水から再結晶した。再結晶によつて得た結晶は前報に報告したようにすべて粉末 X 線回折法によつて同定した。

赤外部吸収: Perkin-Elmer 21 型分光器 (NaCl プリズム使用) を用い、Nujol mull および hexachlorobutadiene (H.C.B.) mull にした試料について 2~15 μ の吸収を測定した。

吸湿平衡: Wink¹⁾ の方法に準拠して 30° における吸湿速度および平衡吸湿量を求めた。すなわち AcOK, CrCl₃, NaBr, NaCl, (NH₄)₂HPO₄ の飽和水溶液によつて器内相対湿度をそれぞれ 22, 40, 56, 75, 92% (いずれも 30° における値) に保たれているデシケーター中に、あらかじめ 100°, 3 mm Hg, 3 時間の加熱減圧乾燥で基準水分 (initial water content) を零にした試料約 500 mg ずつを入れ、30° に放置して重量変化を測定した。

熱天秤: 東工試式熱天秤を使用して両変態の加熱時の重量変化を測定した。試料は常温常湿に放置して充分吸湿させたもの約 200 mg を用い、加熱速度は約 0.2°/min であつた。

結果とその考察 両変態の赤外部吸収スペクトル (Fig. 1) を見ると両変態の間には 3 μ 付近、6 μ 付近の OH, NH₂, NH₃⁺ の関係する吸収領域で著しい差が見られるほか、1500 cm⁻¹ 付近、1200 cm⁻¹ 付近でやや相違が見られ、指紋領域で α 形結晶は β 形結晶よりも複雑なスペクトルを示すことがわかる。3 μ および 6 μ 付近のスペクトルの重水素置換による変化を Table I~II にまとめた。3 μ 付近近の特徴は 3460, 3390 cm⁻¹ の OH 伸縮振動による吸収の強度関係が両変態で逆になつていること、および NH₃⁺ に基づく吸収が α 形には強くは

* 第 7 報: 本誌 79, 883(1959).

** ビタミン B 研究委員会第 95, 96 回協議会に発表 (ビタミン 13, 78, 362(1957)).

*** Juso-nishino-cho, Higashiyodogawa-ku, Osaka.

1) W. A. Wink: Ind. Eng. Chem., Anal. Ed. 18, 251(1946).

Fig. 1. Infrared Absorption Spectra of Vitamin B₁ Hydrochloride(a): α -Form (b): β -Form—: Vitamin B₁ Hydrochloride, - - - - -: Vitamin B₁ Hydrochloride, deuterated.Table I. I.R. Spectra in 3 μ Region (H.C.B. mull) (cm^{-1})

α -Form			β -Form		
Deuterated compound	Wave number	ratio	Deuterated compound	Wave number	ratio
3460			3460	2577	1.34
3390			3390	2500(?)	1.35
3226	2445	1.32	3155	2358	1.34
3030	2280	1.33	3010	2247	1.34
2990			2890		
2683~2584 (broad)	2110	1.28	2755	2160	1.28

Table II. I.R. Spectra in 6 μ Region (H.C.B. mull) (cm^{-1})

α -Form		β -Form	
Deuterated compound		Deuterated compound	
1654(s)	1644(s)	1663(s)	1653(s)
1604(s)	1604(m)	1613(s)	1613(m)
	1590(vw)	1587(m)	1587(m)
	1567(m)		1563(m)
1533(broad)	1548(m)	1527(m)	
	1506(m)	1506(vw)	1503(m)

つきりと現われているのに対し、 β 形結晶ではきわめて不明瞭であることの2点である。重水素化後にも3460, 3390 cm^{-1} の吸収の強度があまり減っていないのは再結晶、乾燥後の吸湿あるいは交換反応によるためであろう。 α 形の3226, 3030 cm^{-1} の吸収と β 形の3155, 3010 cm^{-1} の吸収とはいずれもOHあるいはNH, NH₂の吸

収が水素結合によつて長波長側に移動したものと考えられ、重水素化体ではそれぞれ 2445, 2280 cm⁻¹ (α 形), 2358, 2247 cm⁻¹ (β 形) に波数比 1.32 ないし 1.34 で対応づけることができる。これらの点から見ると β 形結晶は α 形結晶にくらべてより強い水素結合を形成しており、重水素化体においてもこの傾向が保たれていることがわかる。 α 形では 2688~2584 cm⁻¹ にわたつてピリミジン核の NH₃⁺ イオンに基づく巾広い吸収が現われるが、 β 形ではこの領域に吸収がなく、2755 cm⁻¹ の弱い肩の部分にあると考えられる。NH₃⁺ の吸収帯に対応する重水素化体の吸収としては α 形では 2110 cm⁻¹ に、 β 形では 2160 cm⁻¹ に吸収が見られ、いずれも波数比 1.28 で対応づけられるが、 β 形の場合この吸収は著しく弱く α 形の強く鋭い吸収と非常に異なっている。

さらに 6 μ 付近では 1650, 1610 cm⁻¹ に両者とも強い吸収をもつが、いずれも β 形の方が波数が大きく、重水素化によつてともに約 10 cm⁻¹ 程度長波長側にずれる。そのほか 1590, 1530, 1505 cm⁻¹ に吸収があり、これらはいずれもピリミジン核あるいはそのアミノ基の吸収として説明されるであろうが、これから両変態の構造上の差異を論ずることは困難であろう。

指紋領域では 1200 cm⁻¹ 付近で β 形の 1243 cm⁻¹ の吸収は重水素化しても変化せず、1229, 1219 cm⁻¹ のダブレットが1本になるのに対して、 α 形では 1243 cm⁻¹ と 1215 cm⁻¹ とが重水素化によつて強度関係が逆になる。C-O-H の C-O 伸縮振動による吸収と考えられる 1041 cm⁻¹ の吸収は両者その位置は同じであるが、多少吸収曲線の形に違いが見られ、これは重水素化しても変化しない。さらに長波長の領域では両者とも複雑なスペクトルを示すが、その複雑さは α 形において著しく、結晶の対称性の低いことあるいは分子間結合の複雑なことを示唆している。

Lenormant ら²⁾ は B₁ 塩酸塩、遊離塩基およびそれらの重水素置換体について赤外部吸収スペクトルを測定しているが、3 μ および 6 μ 付近の比較からこの塩酸塩が α 形であることがわかつた。

β 形の方が水素結合が強いという結論は粉末 X 線回折図形に現われた両変態の特徴とも一致する。すなわち回折角が大きくなると α 形結晶では回折線の強度は急激に弱くなるが、一方 β 形結晶ではより高次の回折線まで認めることができる。これは β 形結晶の方が水素結合が強くて原子の熱振動が制限される結果、回折強度をきめる構造因子に寄与する温度因子が小さくなり、 α 形結晶にくらべて一層鋭い回折図形を示すものと考えられる。また外見上も β 形結晶の方が硬度が高いようである。

McCrone ら³⁾ はこの2つの変態について結晶学的測定を行い、密度、屈折率、光軸角、分散、複屈折、消光位を得ているが、密度は α 形: 1.405 gcm⁻³, β 形: 1.435 gcm⁻³, 屈折率は α 形: $\alpha=1.600$, $\beta=1.639$, $\gamma=1.685$, $\sqrt[3]{\alpha\beta\gamma}=1.641$, β 形: $\alpha=1.618$, $\beta=1.640$, $\gamma=1.714$, $\sqrt[3]{\alpha\beta\gamma}=1.657$ で、密度および屈折率から見れば水素結合の強い β 形結晶の方が密な構造をとつていことがわかる。水素結合が結晶構造を支配するような結晶たとえばレゾルシン⁴⁾ では水素結合の方向性の要請から水素結合の強い低温安定形の方が開いた構造をとり、同様のことは水の融解に伴う体積収縮の場合にも見られる。しかし B₁ 塩酸塩のように分子の大きさにくらべて水素結合の少ないものでは水素結合だけで構造を支配するまでには至らず、水素結合によつて大きく開いた構造をとるよりも密な構造をとつて van der Waals 力によるエネルギーを得た方が安定であると考えられるので、水素結合の強い β 形の方がより密な構造となつている。

このように2つの変態の間には水素結合に関して差異のあることが確かめられたので、当然両者の水に対する態度にも相違のあることが予想されたが、吸湿平衡と熱天秤とによる測定の結果は予期の通りで、強固な水素結合で組まれた β 形結晶は強く水分子に抵抗するのに対し、ゆるい水素結合をもち、イオン構造が優勢な α 形結晶では容易に水分子を誘い込むことが明らかになつた。すなわち Fig. 2~3 から明らかなように α 形結晶は β 形結晶にくらべて吸湿速度、平衡吸湿量ともにずっと大きい。図中潮解を起している R.H. 92%における平衡吸湿量は両変態で一致すべきであるが、この実験では1週間でまだ平衡に達していないので、両者は一致していない。また吸湿速度は試料の状態たとえば量、粒子の大きさ、表面積あるいは容器の大きさなどに関係するので絶

2) H. Lenormant, C. De Lozé: Compt. rend. 237, 1505(1953).

3) W. C. McCrone et al.: Anal. Chem. 20, 683(1948).

⁴⁾ レゾルシンは 74° に転移点があり、ともに斜方晶系で α 形 (低温安定形) は密度 1.27 gcm⁻³, β 形 (高温安定形) は密度 1.33 gcm⁻³ で、 α 形の方が強い水素結合を持っている。J. M. Robertson: Proc. Roy. Soc. (London) A 157, 79(1936); J. M. Robertson, A. R. Ubbelohde: Ibid. A 167, 122(1938).

Fig. 2. Rate of Moisture Equilibration of Vitamin B₁ Hydrochloride at 30°

—●— : α -Form —×— : β -Form

Fig. 3. Moisture Equilibrium Curves of Vitamin B₁ Hydrochloride at 30°, 7 Days

—●— : α -Form —×— : β -Form

Fig. 4.

Thermogravimetric Heating Curves of Vitamin B₁ Hydrochloride

— : α -Form - - - : β -Form

対的な比較はできない。山本ら⁴⁾は同様の方法を用いて 37° で臨界湿度 86%を得ている。

また熱天秤曲線 (Fig. 4) でも両変態の間に著しい差が見られ、 β 形結晶では加熱時の重量減少は連続的できわめて小さくそのまま分解点に達するのに対し、 α 形結晶では約 4.3%すなわち 0.83 mol に相当するゆるい結晶水をもつていて加熱すると 30~70° で徐々に失い、90~170° では脱水された重量変化のない状態が続く。この 4.3%の含有水分は吸湿平衡の測定から得られた乾燥重量に対して 4.3%を吸湿するという結果とよく一致している。かつて B₁ 塩酸塩は 100° 加熱乾燥程度では 1/2 mol に相当する結晶水をもつといわれていたが、 α 形結晶についての Fig. 4 の結果および X 線粉末回折図形あるいは重水素置換体の赤外部吸収スペクトルからこの水分が乾燥後に吸湿する付着水であつて真の結晶水ではないことを確認した。

また両変態とも通常の融点測定法で得られる mp 247~248°(decomp) にくらべてずっと低い 180~200° で分解を始めるが、この温度は示差熱分析法で得られた値⁵⁾ 230° (α 形) および 226° (β 形) よりも低い。B₁ 塩酸塩が熱に対して不安定で 170° ですでに分解を示し、180°, 1 時間で B₁ としての効力を失うこと、示差熱分析で分解によるピークがまだ現われていない試料でもすでに着色し、X 線回折図形からはすでに分解が認められること、また熱天秤法で 180° で分解を開始した β 形結晶は X 線図形からは分解は始まっているが、まだ転移は認められないことなどから、分解点の違いは加熱速度の違いおよび分解に対してはこれらの方法の中で熱天秤法がとりわけ鋭敏であるためと考える。

吸湿性に関連して現在市場にある各社の B₁ 塩酸塩の結晶形を同定したところ、輸入品 3 社 7 ロット中 β 形 2, α 形と β 形の混合物 1 を見出したが、そのほかの輸入品および国産 3 社 3 ロットはすべて α 形であつた。

現行の英国薬局方 (1958) では B₁ 塩酸塩の水分の規格として 105° での乾燥減量を 3.0%以上 5.1%以下と規定しているが、これは α 形結晶だけを対象とした時には適当な規格であつても、吸湿性の低い β 形結晶を対象とする時には不適当と考えられる。

終りに赤外部吸収スペクトルを測定された神尾、西川、仲町の諸氏、吸湿平衡の測定に当たられた当社大阪工場技能課の方々に感謝する。

武田薬品工業株式会社研究所

4) 山本、高橋：塩野義年報 2, 68(1952).

5) 第 7 報：本誌 79, 883(1959).