

氏名	堀 了 平 ほり りょう へい
学位の種類	薬学博士
学位記番号	薬博第3号
学位授与の日付	昭和33年12月24日
学位授与の要件	薬学研究科薬学専攻・博士課程修了者 (学位規則第5条第1項該当)
学位論文題目	界面活性剤としての糖誘導体に関する研究 (主査)
論文調査委員	教授 掛見喜一郎 教授 富田真雄 教授 宇野豊三

論文内容の要旨

グリセリンやソルビトールのような多価アルコール類のモノアシル誘導体は、現在、Span, モノグリセライド等として市販され、非イオン界面活性剤または坐剤、軟膏剤等の基剤として広く使用されている。一方、糖類についても同様のことが期待されるにもかかわらず、糖アルキルならびにアシル誘導体については、その応用研究はもちろん、合成に関する報告も極めて少ない。

著者は、糖誘導体の製剤学的な応用面を開拓するため、一連の糖アルキルならびにアシル誘導体を系統的に合成し、純粋物質100種を得た。その中、文献未知物質は85種(うち、中間体37種)である。かくして、非イオン界面活性剤の研究の隘路となっていた純粹合成に成功し、得られたこれら物質について基礎的検討を行ない、二、三の新知見を得た。これを用いて、これら糖誘導体の表面張力の測定を行なった結果、代表的な界面活性剤であるラウリル硫酸ナトリウムと比較し、すぐれた表面活性能を示すもの14種を発見して、所期の目的を達成した。

〔I〕 糖誘導体の合成

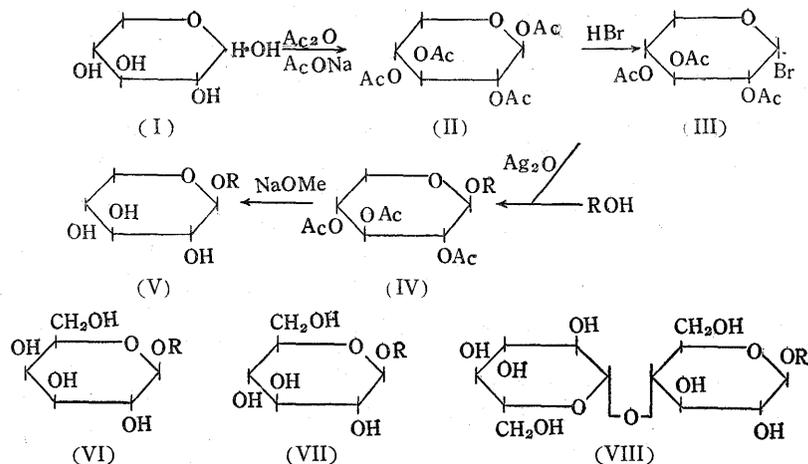
1) 糖アルキル誘導体の合成

糖として xylose, galactose, glucose, cellobiose を選び、それぞれについて butyl- より stearyl- までの各 alkyl glycoside 類を合成した。

xylose に例をとって反応行程を示せば、図のごとく xylose (I) をアセチル化し、ついで、ブロム化して acetobromo- α -D-xylose (III) とし、これと fattyalcohol 類とをクロロホルム溶媒中 König-Knorr 反応を行なって縮合せしめ、alkyl 2, 3, 4- tri- O- acetyl- β - D- xylopyranoside 類 (IV) を得た。

ついで、これらアセチル体を NaOMe を用いて脱アセチル化し、各 alkyl β - D- xyloside 類 (V) を得た。galactose, glucose, cellobiose についても、同様にして合成を行ない、それぞれ alkyl β - D- galactoside 類 (VI), alkyl β - D- glucoside 類 (VII) ならびに alky β - cellobioside 類 (VIII) を得た。これらは、一般に精製が困難であったが、カラムクロマト法等によって精製を行なった。また、これら alkyl

glycoside 類の α 体, β 体の判定に当っては, エムルジンによる加水分解ならびに赤外部吸収スペクトルにより, いずれも β 体であると判定した。

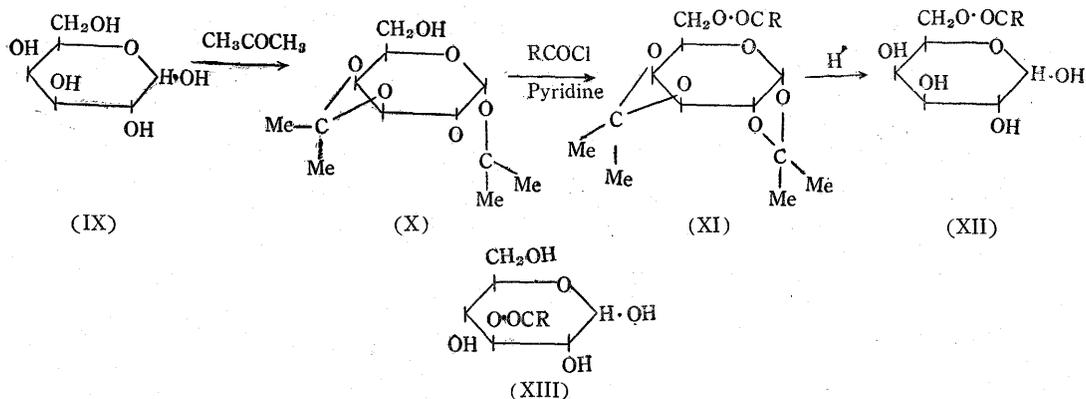


2) 糖アシル誘導体の合成

糖としては galactose ならびに glucose を選び, butyric acid より stearic acid までの monoester 類を合成した。

galactose に例をとり反応行程を示せば, 図の如く galactose (IX) と acetone とを縮合せしめて, 1,2-3,4-diisopropylidene-galactose (X) となし, これと fattyacidchloride とをピリジン存在下に縮合せしめ diisopropylidene-galactose 6-fattyacid monoester 類 (XI) を得た。ついで, これら (XI) を加水分解し, galactose 6-fattyacid monoester 類 (XII) を得た。glucose についても同様にして合成を行ない glucose 3-fattyacid monoester 類 (XIII) を合成した。これ等も精製が極めて困難であったが, カラムクロマト法等により精製の目的を達し得た。

また, これら糖誘導体において, そのアルキル基ならびにアシル基が高級のものは, 一般に融点以外に転移点が認められた。



〔II〕 糖誘導体の表面活性能

これら糖誘導体水溶液の表面張力の測定は Du Noüy の装置を用いて行なった。測定に先立ち, 測定値

に影響を及ぼす条件について検討した結果、温度以外に非イオン界面活性剤分子の表面吸着に基づく張力の時間的変化や、攪拌による表面膜の破壊等が測定値に大きな影響を与えることを知った。ついで、一定条件下に静置ならびに攪拌を行なうことにより二つの平衡値が得られ、これら二つの値は単なる攪拌ならびに静置という操作のみで生ずる可逆的な両極限值であることを明らかにした。

ついで、ラウリル硫酸ナトリウムならびに著者の合成した化合物中の代表的な物質について上記両極限值の再現性を検討した結果、これ等の測定値は信頼性が高いことを知ったので、この条件下で著者の合成した糖誘導体の水溶液の表面張力を測定した。その結果、ラウリル硫酸ナトリウム (10^{-2} mol/L 濃度における最高値 40 dyne/cm, 15°C) と比較してすぐれた低下能を示すものは、つぎの 14 種であった。

octyl β -D-xyloside	oleyl β -D-xyloside	decyl β -D-galactoside
decyl β -D-glucoside	dodecyl β -D-glucoside	oleyl β -D-glucoside
decyl β -cellobioside	oleyl β -cellobioside	glucose 3-hexanoate
glucose 3-octanoate	galactose 6-hexanoate	galactose 6-octanoate
galactose 6-decanoate	galactose 6-laurate	

これ等はいづれも 10^{-2} mol/L 以下の稀薄濃度で、水の表面張力を 15°C で 40 dyne/cm 以下に低下せしめるものである。とくにこれらの中、最もすぐれたものは oleyl β -cellobioside であって、 10^{-4} mol/L という著しく稀薄な濃度で水の表面張力を 35 dyne/cm (15°C) に低下させる。

また、これら 14 種の化合物に Griffin の式を適用して算出した HLB の値は 8~14 である。

従来、困難であった非イオン界面活性剤の純粋合成に成功するとともに、すぐれた表面活性能を示す化合物 14 種を発見して所期の目的を達し、界面化学の基礎的な研究に寄与し得たものと考えらる。

論文審査の結果の要旨

薬剤学分野において、界面活性剤の占める役割は大きく、難溶性薬品の可溶化に、軟膏剤、坐剤等の基剤として利用されている。グリセリンやソルビトールのような多価アルコール類のモノアル誘導体は、非イオン界面活性剤として市販され、多方面にその用途を有している。糖誘導体についても同様のことが期待されるが、糖のアルキルならびにアシル誘導体については、研究報告は極めて少ない現状にある。

堀は、上記の点に着目し、糖誘導体の薬剤学的応用面を開拓する目的で、一連の糖アルキルならびにアシル誘導体を系統的に合成し、純粋物質 100 種を得た。この内、文献未記載の新化合物は 85 種である。非イオン界面活性剤の研究の隘路となっていた純粋合成に成功したので、これを用いて表面張力低下能を測定した。その結果、興味ある 2, 3 の新知見を得るとともに代表的な界面活性剤であるラウリル硫酸ナトリウムに比して優れた表面活性能を有する新化合物 14 種を発見し所期の目的を達成した。

論文は 2 編より成り、第 1 編では糖誘導体の合成、第 2 編では表面活性能について論じている。

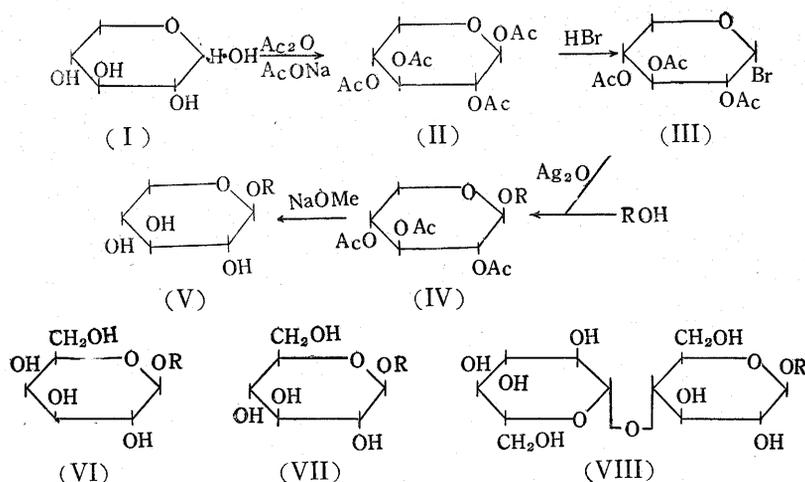
1. 糖誘導体の合成

i 糖アルキル誘導体の合成

糖としては Xylose, Galactose, Glucose, Cellobiose を用い、それぞれ Butyl より Stearyl にいたるモノアルキル誘導体の合成を行なった。Xylose (I) を例として合成方法を述べると、まず、アセチル化し(II)、さらに、ブロム化して Acetobromo- α -D-xylose (III) となし、これに Butyl~Stearyl にいたる

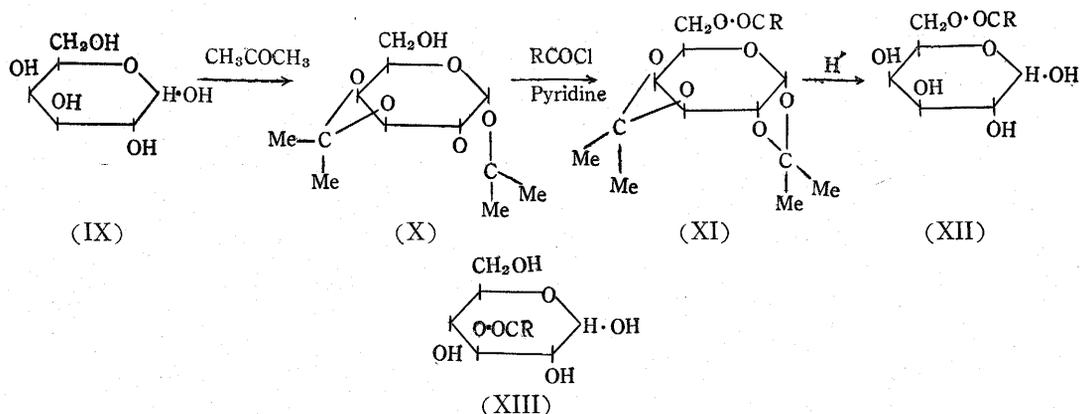
るアルコールを König-Knorr 反応により縮合せしめ (IV), 次いで, 加水分解して目的物 Alkyl- β -D-Xyloside 類 (V) を合成した。

Galactose, Glucose, Cellobiose についても同様にして合成を行なった (VI) (VII) (VIII)。これらは一般に精製が非常に困難であったが, カラムクロマト等を用いることにより精製に成功した。また, 目的物の α 体, β 体の判定は, 酵素エミュルジンによる加水分解ならびに赤外線吸収スペクトルにより行ない, いずれも β 体であると判定した。



ii 糖アシル誘導体の合成

糖としては Galactose ならびに Glucose を用い酪酸~ステアリン酸にいたる脂肪酸のモノエステル類を合成した。Galactose (IX) を例として合成方法を述べると, まず, Galactose にアセトン縮合せしめ (X), これと脂肪酸クロリドを反応させた後, 加水分解して目的物 (XII) を得た。Glucose についても同様である (XIII)。これ等も精製が極めて困難であったが, カラムクロマト法等により精製の目的を達した。



これら糖誘導体において, そのアルキル基ならびにアシル基が高級のものは一般に融点以外に轉移点が認められた。

2 糖誘導体の表面活性能

これ等の糖誘導体の水溶液の表面張力の測定には Du Noüy の装置を用いた。測定に先立ち, 測定値に

及ぼす条件について検討した結果、温度以外に活性剤分子の表面吸着に基づく張力の時間的変化および攪拌による表面膜の破壊が測定値に大きく影響を与えることを知った。したがって、一定時間静置または攪拌を行なうことにより二つの平衡値が得られることを認め、さらに、これ等の値は攪拌または静置という操作によって得られる可逆的な最高最低の両極限值であることを明らかにした。

ついで、堀の合成した代表的な物質ならびにラウリル硫酸ナトリウムについて、この両極限値の再現性を検討した結果、これ等の測定値は極めて信頼性の高いことが明らかとなった。したがって、この条件下で糖誘導体水溶液の表面張力を測定した結果、ラウリル硫酸ナトリウムに比して優れた低下能を示すもの14種を見出した。

- | | | |
|----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|
| 1. Octyl β -D-xyloside | 2. Decyl β -D-galactoside | 3. Dodecyl β -D-glucoside |
| 4. Decyl β -D-cellobioside | 5. Glucose 3-hexanoate | 6. Galactose 6-hexanoate |
| 7. Galactose 6-decanoate | 8. Oleyl β -D-xyloside | 9. Decyl β -D-glucoside |
| 10. Oleyl β -D-glucoside | 11. Oleyl β -D-cellobioside | 12. Glucose 3-octanoate |
| 13. Galactose 6-octanoate | 14. Galactose 6-laurate | |

以上の化合物は、いずれも 10^{-2} mol/L 以下の濃度で水の表面張力を 40dyne/cm 以下に低下せしめ、とくに 11 は 10^{-4} mol/L という稀薄濃度で水の表面張力を 35 dyne/cm (15°) に低下させた。

また、こら 14 種の化合物に Griffin 式を適用して算出した HLB 値は 8~14 である。

以上が堀了平の論文の要旨で、従来、困難とされていた非イオン界面活性剤を純粋合成し、優れた界面活性剤14種を得て所期の目的を達し、界面化学の基礎研究においても意義深く、また、薬剤学領域における糖誘導体の利用面を開拓したものと考えらる。

なお、この他に参考論文2編があり、審査にあたった富田教授、宇野教授ならびに私は、本論文が京都大学薬学博士の学位論文として価値あるものと認めた。

〔主論文公表誌名〕

- 薬学雑誌 第78巻(昭. 33)第5・9・10号
- 〃 第79巻(昭. 34)第1・3号

〔参 考 論 文〕

- Propylene Glycol Stearate の異性体の合成
共著者 ~ 掛見喜一郎・楠田冬樹
薬学雑誌 第75巻(昭. 30)第1号
- LiAlH_4 を用いた Bromopropanol 類の合成
共著者 ~ 掛見喜一郎・楠田冬樹
薬学雑誌 第75巻(昭. 30)第1号