

氏名	上野雅晴 <small>うえのまさはる</small>
学位の種類	薬学博士
学位記番号	論薬博第191号
学位授与の日付	昭和52年11月24日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	Aerosol OT の種々溶媒中における溶存状態と二相分配に関する物理化学的研究

(主査)
論文調査委員 教授 中垣正幸 教授 岡田壽太郎 教授 宇野豊三

論文内容の要旨

薬物の生体内移行および薬理活性の発現には、その薬物の油/水相間における分配率が支配的であるといわれている。これは生体膜の基本構造が脂質の二分子膜から成るとされていることや、タンパク質分子の内部に疎水性領域があると考えられていることなど関係があると思われる。しかし一般に、分配平衡の厳密な解析には、溶質の化学ポテンシャルにさかのぼって考察することが必要であり、その場合、各相における溶質の溶存状態に関する熱力学的検討が基本的な寄与をなす。本研究では、典型的な両溶性アニオン活性剤である Aerosol OT を選び、水および種々の有機溶媒中における溶存状態を明らかにし、二相分配に関する熱力学的解析を行った。

先ず水中における Aerosol OT およびその対イオン置換塩のミセル形成について調べた。先ず臨界ミセル濃度 (c. m. c.) を表面張力法によって測定し、対イオンによる違いがあること、およびいずれの塩においても 30°C 近傍で c. m. c. が極小をとることを見出した。さらにミセル生成エンタルピーを微小熱量計により測定したところ、対イオンによる違いは小さかったが、明らかに温度変化が認められ、この温度変化から、ミセル生成に伴う熱容量変化として $-120 \text{ cal deg}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ を得た。この値を用い、熱容量の加成性を仮定して、液体状態から水中で単量体に分散する時の熱容量変化の炭化水素部分の寄与として $150 \text{ cal deg}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ を得た。この値は単量体で炭化水素部分が十分水にさらされているとして推定される値 $220 \text{ cal deg}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ より相当小さい。このことから Aerosol OT は単量体の状態においても、水溶液中では炭化水素部分が疎水的に分子内会合していることが推定された。

次に有機溶媒中におけるミセル形成について調べた。先ず数平均会合数を蒸気圧降下法により決定し、例えば、37°C、四塩化炭素中では17、ベンゼン中では13であり、一般に溶媒の誘電率が增大すると会合数は減少する傾向を認めた。しかし会合数の温度依存性は極めて小さかった。一方、ベンゼン中における重量平均会合数を超遠心法により決定したところ22であり、数平均会合数13より相当大きい値が得られた。このことはミセルの多分散性を示唆するが、超遠心測定における $\ln C \text{ vs. } r^2$ (濃度の対数 vs. r

ーターからの距離の二乗) プロットがほぼ直線的であることから、あまり著しくミセル量の分布はないものと推定された。なお、有機溶媒/水銀界面張力測定により決定した c. m. c. は、例えば 37°C で、四塩化炭素中では $2.5 \times 10^{-4} \text{ mol kg}^{-1}$ であった。

次に Aerosol OT の溶液状態における静的および動的構造を、 ^1H および ^{13}C -NMR により調べた。スピン-スピン結合定数の解析から、水中およびメタノール中では、2本の炭化水素鎖(主鎖)がゴーシュの位置に保持されていることがわかった。CPK 分子モデルによれば、炭化水素鎖が互に接触する位置にある。特に水中において、単量体状態においても炭化水素鎖が接触していることは、先に考察したミセル生成の熱容量変化からの推定を支持する。一方、クロロホルム中では、炭化水素鎖はゴーシュの位置とトランスの位置を素速く交換していることがわかった。スピン-格子緩和時間の解析から、クロロホルム中のミセルでは、極性部分で運動が束縛され、そこから離れるにつれて運動性の増していることが明らかになった。一方、単量体状態では、極性部分の他に、側鎖のつけ根の部分の束縛が相対的に顕著であった。ミセル全体の運動の相関時間は、例えばベンゼン中で $8.1 \times 10^{-10} \text{ sec}$ であった。この値は、ミセルの半径を 11 \AA として溶媒の粘度から計算される値 $7.5 \times 10^{-10} \text{ sec}$ とよく一致した。

以上考察してきたように、Aerosol OT は、メタノールを除く種々の溶媒中で、溶液濃度が比較的濃くなるとミセルを形成し、溶存状態が変化する。その結果溶質の活量係数が急激に変化して、分配の挙動が複雑になる。本研究では次に各溶液相における溶質の溶存状態に関する熱力学的検討に基づき広濃度範囲、広温度範囲での分配の挙動を明らかにする。先ず両相において、蒸気圧降下法より溶質の活量係数が1とみなせる十分希薄な状態において、直接両相の溶質濃度を分析して、溶質が水相から四塩化炭素相に移る移行自由エネルギーとして $0.54 \text{ kcal mol}^{-1}$ (25°C) を得た。この値と、等蒸気圧法により得た両相での溶質の活量係数とを用いて、両相の化学ポテンシャルを統一的に表わすべく、水相における標準化学ポテンシャルを基準として相対化学ポテンシャル図を作成した。また水および四塩化炭素に対する溶解熱測定に基づき、溶質が水相から四塩化炭素相に移る移行エンタルピーを算出した。以上より、Aerosol OT が水相でミセルをつくり始めると活量係数が下り、その結果溶質が四塩化炭素相から水相に多く移ること、および Aerosol OT の水中での解離に伴う吸熱反応のために、温度上昇に伴い溶質が水相の方に移ることが明らかとなった。さらに移行エンタルピー、エントロピーの温度変化を水構造に基づいて考察した。先に示したように、炭化水素鎖の水との接触による熱容量変化は $150 \text{ cal deg}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ であり、これは炭化水素鎖の周りの疎水的水和構造の形成によるとみなされる。一方、溶質が水相から四塩化炭素相に移る移行熱容量は $-130 \text{ cal deg}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ であり、この値は上述の値と符号が逆で、絶対値が同程度であること、および移行エントロピーの温度変化の考察から、分配平衡には、炭化水素鎖の周りの疎水的水和構造の形成、破壊が重要な寄与をなしていると結論した。

以上本研究においては、先ず水および各種溶媒中における溶存状態を明らかにし、Aerosol OT のように2本以上の炭化水素鎖を有する界面活性剤は、水中においては単量体の状態でも炭化水素鎖が集り分子内会合していること、すなわち、かさ高な炭化水素鎖の立体障害よりも、疎水的相互作用の方が大なることなどを結論し、さらに水および有機溶媒中における化学ポテンシャルに基づいて、油/水分配平衡について研究し、分配係数の温度依存性には、対イオンの解離、会合と疎水的水和構造の形成、破

壊が主要な寄与をなすことなどを結論した。

論文審査の結果の要旨

本論文は水にも有機溶媒にも溶解するいわゆる両溶性のアニオン性界面活性剤の一種である Aerosol OT の溶存状態に関するものである。

著者はまず水および有機溶媒中での溶存状態について研究した。この物質はリン脂質などのように2本の炭化水素鎖を有するのであるが、これら2本の炭化水素鎖は水およびメタノール中では互に接触して分子内会合を行なっていることを微小熱量計による比熱測定およびNMRによるスピン・スピン結合定数の解析から結論した。

著者はまた水および有機溶媒中におけるこの物質の活動度係数を測定し、その結果と、水から四塩化炭素中への移行の標準化学ポテンシャルの測定値とから、水・四塩化炭素間における分配係数を予測し、かつこの分配平衡には水相中におけるミセル形成、対イオン電離度、および炭化水素鎖の疎水性水相が関与することを明らかにした。

以上の研究は薬品物理化学上有益であり、特にミセル溶液論の発展に寄与するところが大きい。

よって、本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。