UDC 547.458.8 : 615.412.5

129. 伊田忠夫：プロテクティブコーティングの研究（第4報）

セルローズ誘導体のアミノ酸エステルについて

Tadao Ida : Studies on Protective Coating. IV.

Amino Acid Esters of Cellulose Derivatives.

(Osaka Research Laboratory, Tanabe Seiyaku Co., Ltd.)

Glycine esters of cellulose derivatives, their N-substituted compounds, and *p*-aminobenzoates were prepared and their utility as protective coating agent was examined. Methyl-, acetyl-, and ethylhydroxyethyl-cellulose were chloroacetylated with chloroacetyl chloride and reacted with various amines to form glycine esters and their N-substituted derivatives. *p*-Nitrobenzoates of cellulose derivatives were prepared with *p*-nitrobenzoyl chloride and subsequent reduction. Glycine esters were all slightly soluble in organic solvents and artificial gastric juice, and were not suitable as coating agents. *p*-Aminobenzoate of methylcellulose formed semiluent coating and ethylhydroxyethylcellulose derivatives had low solubility in organic solvents, that these were not suited for the present purpose. *p*-Aminobenzoate of acetylcellulose was found to have good properties as the protective coating agent.

(Received December 26, 1957)

前報で糖類及び多価アルコール類と *p*-アミノ安息香酸とのエステルを合成し、プロテクティブコーティング剤としての検討を行い、その有用なる事を報告した。今回は更にセルローズ誘導体のグリシンエステル及びその N-置換体、並びに *p*-アミノ安息香酸エステルを合成し、プロテクティブコーティング剤としての有用性の検討を行った。

セルローズ誘導体のアミノ酸エステルの合成法については、N-acetylamino acid ester の製法として、chloroacetic anhydride 及び過塩素酸マグネシウム、硫酸、磷酸または塩化亜鉛等の触媒の存在下に N-acetylamino acid をセルローズに作用せしめる方法が Gardner¹⁾ により報告せられている。然し本法ではアミノ基の遊離のものが得られず、acetamido 基は酸に溶解しないため、プロテクティブコーティング剤を得る目的には不適当である。

従つて著者は先ずセルローズ誘導体に chloroacetyl chloride を作用せしめて chloroacetyl 化し、これに各種のアミンを反応せしめて、セルローズ誘導体のグリシンエステル及びその N-置換体を 27 種合成した。

また *p*-アミノ安息香酸とのエステルは糖類及び多価アルコールの場合と同様に、セルローズ誘導体に *p*-nitrobenzoyl chloride を作用せしめて *p*-nitrobenzoate を合成し、これに Raney Ni を触媒として接触還元を行い、3 種の目的物を得た。

これら計 30 種のセルローズ誘導体は、いずれも文献未記載の物質である。なお原料として用いたセルローズ誘導体は、methylcellulose, acetylcellulose, ethylhydroxyethylcellulose の 3 種である。

セルローズ誘導体のグリシンエステルは、有機溶媒に不溶または膨潤するのみであつて、また人工胃液中においても膨潤するのみで溶解しないものが多く、N-phenyl, N-2-naphthyl, N-benzyl 等の芳香核を有する誘導体においても同様であつた。また methylcellulose glycine ester 及びその N-置換体はいずれも水で膨潤し、従つてセルローズ誘導体のグリシンエステルは、いずれもプロテクティブコーティング剤として不適当である事が知られた。

一方 *p*-アミノ安息香酸エステルは、ethylhydroxyethylcellulose 誘導体は有機溶媒に対する溶解性がやや不十分であるが、methyl- 及び acetylcellulose の誘導体は共に有機溶媒に可溶で、その溶液から被膜を形成する。また水に不溶、人工胃液に可溶でこの目的には適したものと考えられる。

従つてこの methyl- 及び acetylcellulose *p*-aminobenzoate を用いて澱粉-乳糖錠にコーティングし、その被膜の耐水性及び胃液に対する溶解性を、それぞれ蒸留水及び人工胃液中における崩壊時間の測定によつて試験

1) T. S. Gardner : U. S. Pat. 2,461,152 (Feb. 8, 1949). (to Eastman Kodak Co.)

した。その結果 methylcellulose *p*-aminobenzoate は蒸留水に対して耐久力が弱く、コーティング量を増加してもやはり同様であつて、膜は溶解しないが内部に水が浸入して球状に膨大する。このことは膜が半透膜の性質を有するためと考えられ、プロテクティブコーティング剤としては用い得ない事がわかつた。一方 acetylcellulose *p*-aminobenzoate は蒸留水中では 1.5~2 時間の耐久力を有しているが、人工胃液中では 2~4 分で崩壊する。従つてその耐水性により薬剤に対する湿気等の影響を防止して保護作用を与えると共に、服用時には胃中にて速やかに崩壊するものと考えられ、プロテクティブコーティング剤として良好なる性質を有するものとする。

本研究に当り、終始御懇篤なる御指導を賜つた京都大学掛見喜一郎教授並びに宇野豊三教授に謹謝する。又御鞭撻を賜つた研究部長藤沢正男博士、内海 勇博士並びに元素分析を実施せられた東京研究所依田貞治男、久道富美子両氏に感謝する。

実 験 の 部

原料組成 用いたセルローズ誘導体の組成は次の通りである。

methylcellulose	: methoxy content 1.69 mol/glucose unit, 400 cps.
acetylcellulose	: acetyl content 2.15 mol/glucose unit,
ethyl-hydroxyethyl-cellulose	: ethoxy content 1.06 mol/glucose unit, hydroxyethyl content 1.06 mol/glucose unit, 600 cps.

Chloroacetylcellulose 誘導体の合成 セルローズ誘導体をピリジン中に溶解し (ethylhydroxyethyl-cellulose は溶解しないからピリジン中で一旦加熱し、充分膨潤せしめておく)、5° 以下に保ちつつ chloroacetyl chloride を滴加し、更に攪拌下に反応せしめる。この際温度が上昇すると急速に樹脂化する故注意を要する。反応終了後 HCl 中に注入して析出する chloroacetyl 体を濾取し、充分水洗し更に MeOH で洗浄する。反応条件は Table I に示す。

Table I. Synthesis of Chloroacetylcellulose Derivatives

	Cellulose (g.)	ClCH ₂ COCl (g.)	Pyridine (cc.)	Time (hrs.)	Yield (g.)	m.p. (°C)
Methylcellulose	10	9	60	5	12.5	214~216(decomp.)
Acetylcellulose	10	10	90	3.5	11.0	300~
Ethylhydroxyethyl-cellulose	10	19	120	5	12.0	300~

N-置換セルローズグリシンエステルの合成 chloroacetylcellulose 誘導体にアミンを加え、室温に放置して反応せしめる。この際アミンはセルローズ誘導体を溶解又は膨潤せしめるが、diethylamine, dodecylamine 及び naphthylamine の場合は溶解しないため、ピリジンを少量加えて膨潤せしめ反応を促進させる。反応後は水又は MeOH で処理し glycine ester を得る。反応条件は Table II, III, IV に表示した。

Table II. Synthesis of N-Substituted Methylcellulose Glycine Esters

Amine	(g.)	Chloro-acetyl-M.C. (g.)	Pyridine (cc.)	Time (days)	Temp.	Yield (g.)	m.p. (°C, decomp.)
NH ₃	28% NH ₄ OH 10	2	—	6	room	1.6	>300
Ethylamine	75% aq. soln. 5	2	—	6	room	1.6	>300
Diethylamine	4	2	2	6	room	1.9	>300
Butylamine	4	2	—	6	room	2.0	>300
Dodecylamine	4	2	2	6	room	2.1	290
Benzylamine	4	2	—	6	room	2.1	>300
Aniline	4	2	—	6	room	2.0	>300
2-Naphthylamine	4	2	4	6	room	2.0	220~230
Piperidine	4	2	—	6	room	2.0	>300

セルローズ誘導体の *p*-nitrobenzoate の合成 セルローズ誘導体をピリジンに溶解し (ethylhydroxyethylcellulose の場合は膨潤せしめる)、これに *p*-nitrobenzoyl chloride を加えて、約 100° にて反応せしめる。反応後 dil HCl 中に注入して析出する *p*-nitrobenzoate を濾取する。生成せる *p*-nitrobenzoate は共に *p*-nitrobenzoic acid と同一の紫外外部吸収曲線を示す。反応条件は Table V に示す。

Table III. Synthesis of N-Substituted Acetylcellulose Glycine Esters

Amine	(g.)	Chloro- acetyl A. C. (g.)	Pyridine (cc.)	Time (days)	Temp.	Yield (g.)	m.p. (°C, decomp.)
NH ₃	28% NH ₄ OH 10	2	—	6	room	1.6	>300
Ethylamine	75% aq. soln. 5	2	—	6	room	1.6	>300
Diethylamine	4	2	2	6	room	1.8	>300
Butylamine	4	2	—	6	room	1.8	>300
Dodecylamine	4	2	2	6	room	2.0	>300
Benzylamine	4	2	—	6	room	2.0	>300
Aniline	4	2	—	6	room	2.0	>300
2-Naphthylamine	4	2	4	6	room	2.1	228~230
Piperidine	4	2	—	6	room	1.9	>300

Table IV. Synthesis of N-Substituted Ethylhydroxyethylcellulose Glycine Esters

Amine	(g.)	Chloro- acetyl E. H. C. (g.)	Pyridine (cc.)	Time (days)	Temp.	Yield (g.)	m.p. (°C, decomp.)
NH ₃	28% NH ₄ OH 10	2	—	6	room	1.6	>300
Ethylamine	75% aq. soln. 5	2	—	6	room	1.7	>300
Diethylamine	4	2	2	6	room	1.9	>300
Butylamine	4	2	—	6	room	1.9	>300
Dodecylamine	4	2	2	6	room	2.0	285
Benzylamine	4	2	—	6	room	1.9	275
Aniline	4	2	—	6	room	2.0	285~290
2-Naphthylamine	4	2	4	6	room	2.0	225~230
Piperidine	4	2	—	6	room	1.8	>300

Table V. Synthesis of *p*-Nitrobenzoates of Cellulose Derivatives

Cellulose	(g.)	<i>p</i> -NO ₂ - C ₆ H ₄ COCl (g.)	Pyridine (cc.)	Time (hrs.)	Temp. (°C)	Yield (g.)	m.p. (°C, decomp.)
Methyl-	3	5	50	10	100~110	3.3	198~200
Acetyl-	3	5	50	9	100~110	3.3	196~198
Ethylhydroxyethyl-	3	5	50	9	100~110	3.1	230~235

Table VI. Synthesis of *p*-Aminobenzoates of Cellulose Derivatives

Cellulose	(g.)	Raney Ni (g.)	Solvent	(cc.)	Yield (g.)	m.p. (°C)
Methyl-	0.5	0.1	CHCl ₃ •MeOH (7 : 3)	20	0.4	>300
Acetyl-	0.5	0.1	acetone	20	0.4	>300
Ethylhydroxyethyl-	0.5	0.1	dioxane	50	0.4	>300

セルロース誘導体の *p*-aminobenzoate の合成 各 *p*-nitrobenzoate を溶媒に溶解し、Raney Ni を触媒として接触還元する。反応後は触媒を除去した後溶媒を留去して得た。生成物は *p*-aminobenzoic acid と同一の紫外外部吸収曲線を示す。反応条件を Table VI に示す。

置換度 glycine ester 及び *p*-aminobenzoate 共に元素分析値より置換度を算出した。また *p*-aminobenzoate は第3報に述べたように、分光々度計により 288 mμ に於ける吸光度を測定して置換度を算出した。この

測定値は元素分析値よりの算出値とよく一致する事を認めた. Table VII に N 含量と置換度(mol/glucose unit)を表示する.

Table VII. Degree of Substitution

	Methylcellulose		Acetylcellulose		Ethylhydroxyethylcellulose	
	N (%)	mole/glucose unit	N (%)	mole/glucose unit	N (%)	mole/glucose unit
Glycine ester	0.94	0.13	0.70	0.13	0.70	0.12
N-Ethyl-	0.92	0.13	0.79	0.15	0.85	0.15
N,N-Diethyl	4.16	0.83	2.38	0.53	2.45	0.49
N-Butyl	0.84	0.12	0.68	0.13	0.77	0.14
N-Dodecyl	1.98	0.37	1.31	0.30	0.95	0.19
N-Benzyl	0.82	0.12	0.60	0.12	1.05	0.20
N-Phenyl	1.51	0.33	2.00	0.43	2.39	0.50
N-2-Naphthyl	3.39	0.81	1.97	0.48	2.03	0.45
Piperidyl	2.44	0.33	1.36	0.28	1.89	0.37
p-Aminobenzoate	1.62	0.25	1.33	0.27	1.40	0.27

溶解性 各々の glycine ester 及び p-aminobenzoate の各種溶媒及び人工胃液に対する溶解性を Table VIII に一括表示する.

Table VIII. Solubility

Glycine ester of	MeOH	EtOH	Me ₂ CO	CHCl ₃	AcOEt	Benzene	Ether	Petr. ether	Dioxane	Water	Simulated gastric juice
Methylcellulose	G	I	I	I	I	I	I	I	I	G	G
N-Ethyl	G	I	I	I	I	I	I	I	I	G	G
N,N-Diethyl	G	I	I	I	I	I	I	I	SS	G	G
N-Butyl	G	I	I	I	I	I	I	I	I	G	G
N-Dodecyl	G	I	I	I	I	I	I	I	I	G	G
N-Benzyl	G	I	I	I	I	I	I	I	I	G	G
N-Phenyl	G	I	I	I	I	I	I	I	I	G	G
N-2-Naphthyl	G	I	I	I	I	I	I	I	I	G	G
Piperidyl	G	I	I	I	I	I	I	I	I	G	G
Acetylcellulose	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	G
N-Ethyl	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	G
N,N-Diethyl	I	I	G	I	I	I	I	I	G	I	G
N-Butyl	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	G
N-Dodecyl	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	G
N-Benzyl	I	I	I	G	I	I	I	I	I	I	G
N-Phenyl	I	I	I	G	G	I	I	I	G	I	G
N-2-Naphthyl	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	G
Piperidyl	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	G
Ethylhydroxyethyl-cellulose	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	G
N-Ethyl	G	I	I	I	I	I	I	I	I	G	G
N,N-Diethyl	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	G
N-Butyl	G	I	I	I	I	I	I	I	I	G	G
N-Dodecyl	G	I	I	I	I	I	I	I	I	G	G
N-Benzyl	G	G	I	G	I	I	I	I	I	G	G
N-Phenyl	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
N-2-Naphthyl	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
Piperidyl	G	G	I	G	I	I	I	I	I	G	G

Methylcellulose <i>p</i> -amino- benzoate*	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	S
Acetylcellulose <i>p</i> -amino- benzoate	I	I	S	I	S	I	I	I	SW	I	S
Ethylhydroxyethylcel- lulose <i>p</i> -aminobenzoate	I	I	G	G	I	I	I	I	SS	I	S

S : soluble, SS : slightly soluble, SW : soluble in warm solvent,

I : insoluble, G : gelatinized or swollen

* soluble in $\text{CHCl}_3 \cdot \text{MeOH}$ and $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2 \cdot \text{MeOH}$.

コーティング 第1報に述べた方法により澱粉-乳糖等量混合錠を用いて行つた。ダスティングパウダーは使用しない。1錠当り被膜の重量は約20mgであつた。

崩壊試験 第6改正日局収載腸溶性製剤試験装置を使用し、第1報と同様にして試験した。コーティング及び崩壊試験の結果をTable IXに示す。

Table IXの結晶より methylcellulose *p*-aminobenzoate は耐水性に欠けるため用い得ないが、acetylcellulose *p*-aminobenzoate はプロテクティブコーティング剤として用い得るものと考えられる。

Table IX. Disintegration Test

<i>p</i> -Aminobenzoate	Coating solution		Adhering <i>p</i> -amino- benzoate (mg./tablet)	Disintegration time	
	solvent	w/v (%)		Distilled water	Simulated gastric juice
Methylcellulose	$\text{CHCl}_3 \cdot \text{MeOH}$ (7 : 3)	5	20.1	10~20 mins.	5~10 mins.
Acetylcellulose	Me_2CO or AcOEt	5	19.3	1.5~2.0 hrs.	2~4 mins.

田辺製薬株式会社研究部