

第5章

双極子モーメントを主相互作用とする 分離剤の開発

*Development of the adsorbents having a dipole
moment as the main force*

5.1 緒言

第3章では、ハロゲン化フェノキシ基を導入した樹脂を用いてハロゲン化フェノール類を対象溶質とした吸着選択性を確認し、樹脂-溶質間で生じる分子認識能の根源がハロゲン原子やベンゼン環などに基づく誘起双極子によるものであることが示唆された。また、第4章では樹脂-溶質間で生じる静電力の寄与を極力排除し、誘起力と分散力の寄与による分子認識能の効果を確認するため、2, 4-ジブロモフェノキシ基導入樹脂 (DBP) を HPLC 用カラムに適用し、ハロゲン化ベンゼンに対する溶質選択性を評価した。これらの結果から、樹脂-溶質間で生じる親和力は、樹脂表面に導入したフェノキシ基が有する双極子能に起因することが示唆された。Table 1.3 に示す通り、静電力や誘起力に属する相互作用のエネルギーのポテンシャルは双極子モーメント μ の多寡によって支配されるため、ハロゲン化フェノール類などの溶質に対する更なる親和力の獲得には、分子認識場にハロゲン化フェノキシ基よりも大きな双極子能を有する官能基構造の導入が必要となる。

双極子能に基づく分子認識場について、筆者の所属する研究室ではこれまでにスルホベタイン型のポリマー吸着剤を新規に合成し、主に固相抽出を用いてその吸着特性の評価を行ってきた[1]。スルホベタイン基とは強陰イオン交換基である4級アンモニウム及び強陽イオン交換基であるスルホ基の両方を有する双性イオン型の官能基構造であり、この2つの正負の荷電に基づく高い双極子能を有する。種々の実験により、このスルホベタイン型吸着剤は両性イオン型の抗菌剤であるテトラサイクリン類を高選択的に吸着することが可能であった[1]。しかしながら、この物質間で生じる親和力の根幹は双極子間の相互作用のみで生じているものではないと推察された。

スルホベタイン基が有する両イオン性官能基は高次の水和殻構造を形成するため、電荷によって生じる双極子だけでなく、水和に関与している水分子（水和水）に基づく水素結合の寄与も考慮しなければならない。スルホベタイン基の電荷に基づく Coulomb 力については 2.1.1 で述べた通り、そのエネルギーのポテンシャルは媒質の誘電率 ϵ に依存するため、荷電部位の水和水が多いほど弱くなる。また、この水和水はバルクの水分子との交換速度が遅く、正負の両電荷の水和水が互いを

近接させることを阻む物理障壁となるため、実効的な Coulomb 力のエネルギーはそのポテンシャルよりもはるかに弱く、双極子能もまた同様である。一方、水素結合については、両イオン性官能基がメチレン単位で 2 個分しか離れていないため、スルホベタイン基の近傍は非常に高密度の水和水が存在する。しかも、この水分子は水和の対象とする電荷によって分極が誘起されている状態にあり、バルクの水分子よりも水酸基のハード性が高く、水素結合能が向上していると予想される。従って、水和された荷電部位の表面近傍では、電荷中心からの電場とそれに誘起されハード性が高い水和水が持つ電場の 2 つの寄与が特異的に生じる場であると考えられる。

他方、テトラサイクリンもスルホベタイン基と同様に陰陽の両イオン性官能基を有する化学構造であるが、負電荷は共鳴効果によりテトラサイクリン分子内の共役系に分散されているためスルホ基と比較してイオン性は弱く、水和殻構造も強固なものではないと推察される。つまり、テトラサイクリン分子内でイオン性官能基により生じる双極子は一定の方向に配向していないため、双極子相互作用のエネルギーは弱い。しかし、テトラサイクリンは分子内に有する複数の水酸基を有しているため、その水に対する高い溶解度から水素結合受容/供与能が共に優れていることがわかる。以上のことから、スルホベタイン基とテトラサイクリンの 2 物質間での生じる親和力は水素結合が主体となる親水的な引力によるもので、同時に Coulomb 力と双極子相互作用も弱いながら働いていると考えられる。

スルホベタイン基とテトラサイクリン間に生じる親和力についてのこれらの考察から、双極子相互作用の積極的な利用には、強固な水和を受けない中性の原子(原子団)に基づく双極子を分子認識場に活用し、分子認識場と溶質との距離が Lennard-Jones ポテンシャルにおける全エネルギーポテンシャルの最大引力値に近づけることが必要であると考えた。

双極子の根源となる分極を発生させるためには、原子や原子団に与えられた電気的なパラメータが有益な情報となる。Hansch や藤田らによって築かれた定量的構造活性相関 (Quantitative Structure-Activity Relationship: QSAR) は、薬剤-標的タンパク質間の作用機作の解明やドラッグデザインの指針として発展してきた [2-8]。

QSAR では原子や原子団などに固有の立体的、電氣的なパラメータを用いて多変量解析や回帰分析を行い、薬剤-標的分子間の親和力のコントロールを目指している。Table 5.1 は QSAR でも多用される Hammett や湯川-津野により与えられた官能基の電子供与性・求引性を示すパラメータである。誘起効果を表す σ_m 及び σ_p の値は、 σ_m よりも σ_p の方が官能基の電子的分極がより明確に発現することを示していることが特徴であり、同じ置換基位置でも分極の強弱が生じる。また負の共鳴効果の度合いを表すパラメータ σ は共役系における官能基の電氣的特性を与えている。両パラメータとも共通してシアノ基やスルホンメチル基、ニトロ基などが比較的電子求引性の高い官能基であることを示している。また、これらは非イオン性であるため、これら官能基をパラ位に有するフェノキシ基を第 3 章と同様に導入することでより大きな双極子能を分子認識場に与えることが可能となると考えられる。ただし、上述のスルホベタイン基とテトラサイクリンの事例の通り、2 つの物質間で生じる立体性による問題も考慮しなければならない。官能基が有する立体性に関しては、Table 5.2 に示す Verloop らにより定められた STERIMOL パラメータが良い指針となる [11]。芳香環の厚さはおよそ 3.7 Å [12]と報告されているが、STERIMOL パラメータによると、ニトロ基の厚さはおよそ 4.14 Å であるのに対し、メチルスルホン基は 5.26 Å と計算され、両官能基ともベンゼン環よりも厚い立体構造であることがわかる。 π - π 相互作用や双極子間相互作用は、作用する 2 物質間の距離が十分に接近した場合に十分な相互作用エネルギーを発現することが可能となるため、樹脂に導入する官能基構造はこれら相互作用の障害とならない程度の立体性でなければならない。

以上を設計理念とし、置換基の電子求引性に着目し種々のフェノキシ基を導入した電子求引性官能基型樹脂を試作し、それらの分子認識場がもたらす溶質選択性について第 3 章と同じく固相抽出による評価実験を行った。

Table 5.1 Induction and resonance constants of functional groups [9, 10]

Function	σ_m	σ_p	σ^+	σ^-
O ⁻	-0.47	-0.81		
NH ₂	-0.16	-0.66	-1.30	-0.15
OH	0.12	-0.37	-0.92	-0.37
OCH ₃	0.12	-0.27	-0.78	-0.26
CH ₃	-0.07	-0.17	-0.31	-0.17
C ₆ H ₅	0.06	-0.01	-0.18	0.02
H	0	0	0	0
COO ⁻	-0.10	0	-0.02	0.31
F	0.34	0.06	-0.07	-0.03
SH	0.25	0.15	-0.03	
I	0.35	0.18	0.14	0.27
Cl	0.37	0.23	0.11	0.19
Br	0.39	0.23	0.15	0.25
CBr ₃	0.28	0.29		
OCOCH ₃	0.39	0.31	-0.19	
CHO	0.35	0.42	0.73	1.03
COOH	0.37	0.45	0.42	0.77
CCl ₃	0.4	0.46		
COCH ₃	0.38	0.50		0.84
CF ₃	0.43	0.54	0.61	0.65
CN	0.56	0.66	0.66	1.00
SO ₂ CH ₃	0.60	0.72		1.13
NO ₂	0.71	0.78	0.79	1.27

σ_m , Hammett's constant for meta-substituted phenyls

σ_p , Hammett's constant for para-substituted phenyls

σ^- , Yukawa-Tsuno resonance constant for the π -electron-donating (+R) substituents

σ^+ , Yukawa-Tsuno resonance constant for the π -electron-accepting (-R) substituents

Table 5.2 STERIMOL parameter of functional groups [11]

Substituent	E_s	L (Å)	B_1 (Å)	B_2 (Å)	B_3 (Å)	B_4 (Å)	<i>o.p.</i>
H	0	2.06	1.00	1.00	1.00	1.00	-
F	-0.46	2.65	1.35	1.35	1.35	1.35	-
Cl	-0.97	3.52	1.80	1.80	1.80	1.80	-
Br	-1.16	3.83	1.95	1.95	1.95	1.95	-
I	-1.4	4.23	2.15	2.15	2.15	2.15	-
CH ₃	-1.24	3.00	1.52	1.90	1.90	2.04	1-4
C ₂ H ₅	-1.31	4.11	1.52	1.90	1.90	2.97	1-4
CF ₃	-2.4	3.30	1.98	2.44	2.44	2.61	1-4
CCl ₃	-3.3	3.89	2.63	3.24	3.24	3.46	1-4
CBr ₃	-3.67	4.09	2.86	3.50	3.50	3.75	1-4
C(C ₆ H ₅) ₃	-5.92	5.15	4.84	5.02	5.71	5.94	1-3
COCH ₃	-	4.06	1.90	1.90	2.36	2.93	1-2
COOH	-	3.91	1.60	1.60	2.36	2.66	1-2
COOCH ₃	-	4.85	1.90	1.90	2.36	3.36	1-2
COOC ₂ H ₅	-	5.96	1.90	1.90	2.36	4.29	1-2
CONH ₂	-	4.06	1.60	1.60	2.42	3.07	1-2
CONHCH ₃	-	5.00	1.60	2.23	2.42	3.07	1-2
CCH	-	4.66	1.60	1.60	1.60	1.6	-
CN	-0.51	4.23	1.60	1.60	1.60	1.60	-
C ₆ H ₅	-1.01 -3.79 -3.82	6.28	1.70	1.70	3.11	3.11	1-2
OH	-0.55	2.74	1.35	1.35	1.35	1.93	1-4
OCH ₃	-0.55	3.98	1.35	1.90	1.90	2.87	1-4
OC ₂ H ₅	-	4.92	1.35	1.90	1.90	3.36	1-4
OCONH ₂	-	4.82	1.35	1.60	1.60	3.62	1-4
OC ₆ H ₅	-	4.51	1.35	3.11	3.11	5.89	1-4
SH	-1.07	3.47	1.70	1.70	1.70	2.33	1-4
SO ₂ CH ₃	-	4.37	2.11	2.67	2.67	3.15	1-4
NHCOCH ₃	-	5.15	1.50	1.90	1.94	3.61	1-2
NO ₂	-1.01 -2.52	3.44	1.70	1.70	2.44	2.44	1-2

E_s , Taft's steric constant

L, B_1, B_2, B_3, B_4 , Verloop steric parameters

5.2 実験

5.2.1 試薬

フェノキシ系官能基導入固相抽出剤の調製・評価に使用した主な試薬は、和光純薬工業から入手した。反応性モノマー及び架橋剤には、各々グリシジルメタクリレート (GMA) とエチレングリコールジメタクリレート (EGDM) (共に東京化成工業から入手) を用いた。細孔調節剤には酢酸ブチルと 3-メチルブタノールを、重合開始剤には 2,2-アゾビス(イソブチロニトリル) を用いた。懸濁重合の分散媒として、ポリビニルアルコール ($n = 500$) を用いた。抽出特性評価用のトリメチルフェノール, トリクロロフェノール, ジクロロベンゼン, ジクロロフェノール及びキシレンは東京化成工業から入手し, 他の評価用化合物は和光純薬工業から入手した。

5.2.2 固相抽出剤の調製と評価

基材樹脂である GMA/EGDM 多孔質共重合体 (組成比: 40/60) の懸濁重合法による合成は, 第 3 章の各種フェノキシ基導入固相抽出剤の調製法 (3.2.2) に従った。官能基であるフェノキシ基 (Phe), *p*-クレゾール (*p*MeP), *p*-フルオロフェノキシ基 (*p*FP), *p*-クロロフェノキシ基 (*p*ClP), *m*-ブROMOFENOキシ基 (*m*BrP), *p*-ブROMOFENOキシ基 (*p*BrP), *p*-シアノフェノキシ基(*p*CP), *p*-メチルスルホニルフェノキシ基 (*p*MeSP), *m*-ニトロフェノキシ基 (*m*NP), *p*-ニトロフェノキシ基 (*p*NP)及び 2,6-ジブROMO-4-ニトロフェノキシ基 (2,6-DBr-4-NP) は, トリフェニルホスフィンの存在下, キシレン中 116 °C, 8 h で対応する化合物を基材樹脂 (45 ~ 90 μm) に反応させた。反応後, 残存エポキシ基を硫酸 (0.01 mol L⁻¹) 存在下で加水分解してジオール型とした。得られた樹脂は過剰のアセトンで洗浄した後, 乾燥した。

本章で新たに合成した吸着剤の導入量については元素分析により導入量を算出した。測定した官能基量を Table 5.3 に示す。また, InertSep[®] PLS-2 及び InertSep[®] Diol (共に GL サイエンス) 及び Oasis[®] HLB (Waters, MA, USA) も比較対象とした。

Table 5.3 Contents of functional group in the prepared adsorbents

adsorbents	substituent	contents of phenoxy group [mmol g ⁻¹]
Phe	H	1.22
<i>p</i> Me	<i>p</i> -Methyl	— ^a
<i>p</i> FP	<i>p</i> -Fluoro	— ^a
<i>p</i> ClP	<i>p</i> -Chloro	— ^a
<i>m</i> BrP	<i>m</i> -Bromo	— ^a
<i>p</i> BrP	<i>p</i> -Bromo	0.43
<i>p</i> CNP	<i>p</i> -Cyano	0.73
<i>p</i> MeSP	<i>p</i> -Methylsulfone	0.78
<i>m</i> NP	<i>m</i> -Nitro	0.90
<i>p</i> NP	<i>p</i> -Nitro	0.91
2,6-DBr-4-NP	2,6-Dibromo-4-nitro	0.45

a, Not determine

5.2.3 固相抽出特性の評価

評価用樹脂 (50 mg) を Varian 製 1 mL SPE カートリッジに充填し, 10 mL メタノール, 10 mL アセトン, 10 mL 試料調製溶液の順で通液してコンディショニングした。評価成分は, アセトニトリル, 1-プロパノールで調製した。10 mg L⁻¹ の試料溶液 5 mL を上記 SPE カートリッジに負荷し, カートリッジ通過液中の各評価成分を HPLC で測定した。抽出率は下記式により求めた。

$$\text{抽出率 (Extraction efficiency)} = (C_{\text{load}} - C_{\text{effluent}}) / C_{\text{load}} \quad (5.1)$$

ここで, C_{load} は負荷試料の評価成分濃度, C_{effluent} は通過液中の評価成分濃度である。

HPLC には, GL サイエンス製の GL-7410 ポンプ, GL-7420 オートサンプラ, GL-7432 カラムオープン, GL-7452 フォトダイオードアレイ検出器を用いた。測定条件は以下の通りとした。カラム: InertSustain[®] C18 (GL Sciences, 15 cm × 4.6 mm i.d., 5 μm), カラム温度: 50°C, 移動相: 50 mM リン酸/アセトニトリル, 流量: 1.5 mL min⁻¹。

5.3 結果と考察

5.3.1 調製固相抽出剤の官能基量

調製した各固相抽出剤の元素分析結果を Table 5.3 に示す。ニトロ基やシアノ基など電子求引性の高い官能基を導入した樹脂はおよそ 0.7~0.9 mmol g⁻¹ ほど導入されていた。また, *m*NP と *p*NP との間には官能基導入量に差が見られなかったが, 2,6-DBr-4-NP 樹脂はオルト位の立体障害により *p*NP の半分ほどしか導入されていなかった。

5.3.2 固相抽出特性

試作した各種樹脂に対し1-プロパノール及びアセトニトリルに溶解させたフェノール類、安息香酸類を負荷し、樹脂-溶質間での吸着力の差異を調査した。得られた結果を Fig. 5.1～Fig. 5.4 に示す。フェノール類・安息香酸類の全ての溶質及び樹脂において、アセトニトリル中よりも 1-プロパノール中の方が吸着力は弱い傾向が見られた。アセトニトリルは非プロトン性の溶媒であるため、樹脂-溶質間で生じる水素結合などの静電力を減衰させにくい、分子内のニトリル基により π - π 相互作用など分散力に起因する相互作用のエネルギーは小さくなる。対する 1-プロパノールはプロトン性溶媒であることから静電力は働きにくく、分散力に基づく相互作用は減衰しにくい。2 種の媒質中における吸着挙動の差異から、樹脂-溶質間の親和力は主に静電力が主となって生じているものと推察される。

トリハロゲン化フェノールに対する吸着挙動は第 3 章で得られた結果と類似していた。しかし、臭素よりも電子求引性の高いシアノ基、メチルスルホン基、ニトロ基を有するフェノキシ型樹脂群はハロゲン化フェノール類に対し高い吸着力を示した。このことから、ハロゲン化フェノキシ基やニトロフェノキシ基などに基づく双極子がハロゲン化フェノール類などの溶質に対し誘起力を生み、強い親和力となり吸着されたと考えられる。さらに、一置換フェノールの中でもニトロ化フェノールが最も強く吸着していたことから、樹脂-溶質間の引力は誘起力よりも相互作用エネルギーが高い双極子相互作用が働いた結果であると考えられる。2,4-ジニトロフェノールはフェノキシ基を有するすべての樹脂で定量的に吸着した。

市販の吸着剤である PLS-2 (ポリスチレン) や HLB の吸着力は、試作したフェノキシ基導入樹脂よりも大幅に低かった。また、HLB においては、アセトニトリルと1-プロパノール中における吸着力の差異から、溶質間との水素結合などの静電相互作用が大きく寄与しているものと推察される。

1-プロパノール中において、*p*MeSP は *p*NP よりも吸着力が低い傾向が見られた。 π 電子を持たない 1-プロパノール中では π - π 相互作用の寄与が増大するため、樹脂-溶質間で生じる分散力の寄与及び π 平面に対する立体認識能の差異が明確に現れる。ニトロ基とメチルスルホン基の電子求引性はほとんど変わらないものの、メ

チルスルホン基の方が立体性が高く、樹脂-溶質間が十分に接近できなかったため、ニトロ基よりも吸着力が若干弱くなったと考えられる。

フェノキシ基が有する置換基の電気陰性度だけでなく、その置換基位置による吸着挙動の影響を調査した。トリハロゲン化フェノールやハロゲン化安息香酸などに対する *m*BrP と *p*BrP, 及び *m*NP と *p*NP の間で見られた吸着量の差異は、両樹脂ともにメタ位よりもパラ位に置換基を持つフェノキシ基の方が吸着量は多かった。これら置換基を有するフェノキシ基について、フェノキシ基構造内でエーテル結合を形成している酸素原子は電子供与性の高い置換基 (メキシ基を参照) であり、また臭素、シアノ基、ニトロ基などは電子求引性の高い置換基である。ベンゼン核などに置換された置換基効果を考えた場合、電子を供与する方向と受容する方向が一致した状態において双極子モーメントが最大となるため、電子供与基-求引基がパラ位に存在している状態が最も高い双極子能を生む。つまり、フェノキシ基の双極子能がより高まるパラ置換の官能基構造を有する *p*BrP や *p*NP の方が溶質に対しより高い静電力や誘起力を生むと考えられる。他方、オルト位に 2 個の臭素原子、パラ位にニトロ基を有する 2,6-DBr-4-NP 樹脂に関して、溶質に対する親和力が *p*NP よりも弱かった。これも、ベンゼン核に対する電子供与基・求引基の合成ベクトルが *p*NP よりも弱くなったためと考えられるが、オルト位やメタ位の電気的な効果については更なる調査が必要である。

すべてのフェノキシ基型樹脂において、フェノール類よりも安息香酸類の方が強く吸着された。これは、フェノール類よりも安息香酸類の方が酸性度が高いため、水素結合などの静電力に基づく親和力の寄与が増大した結果と考えられる。

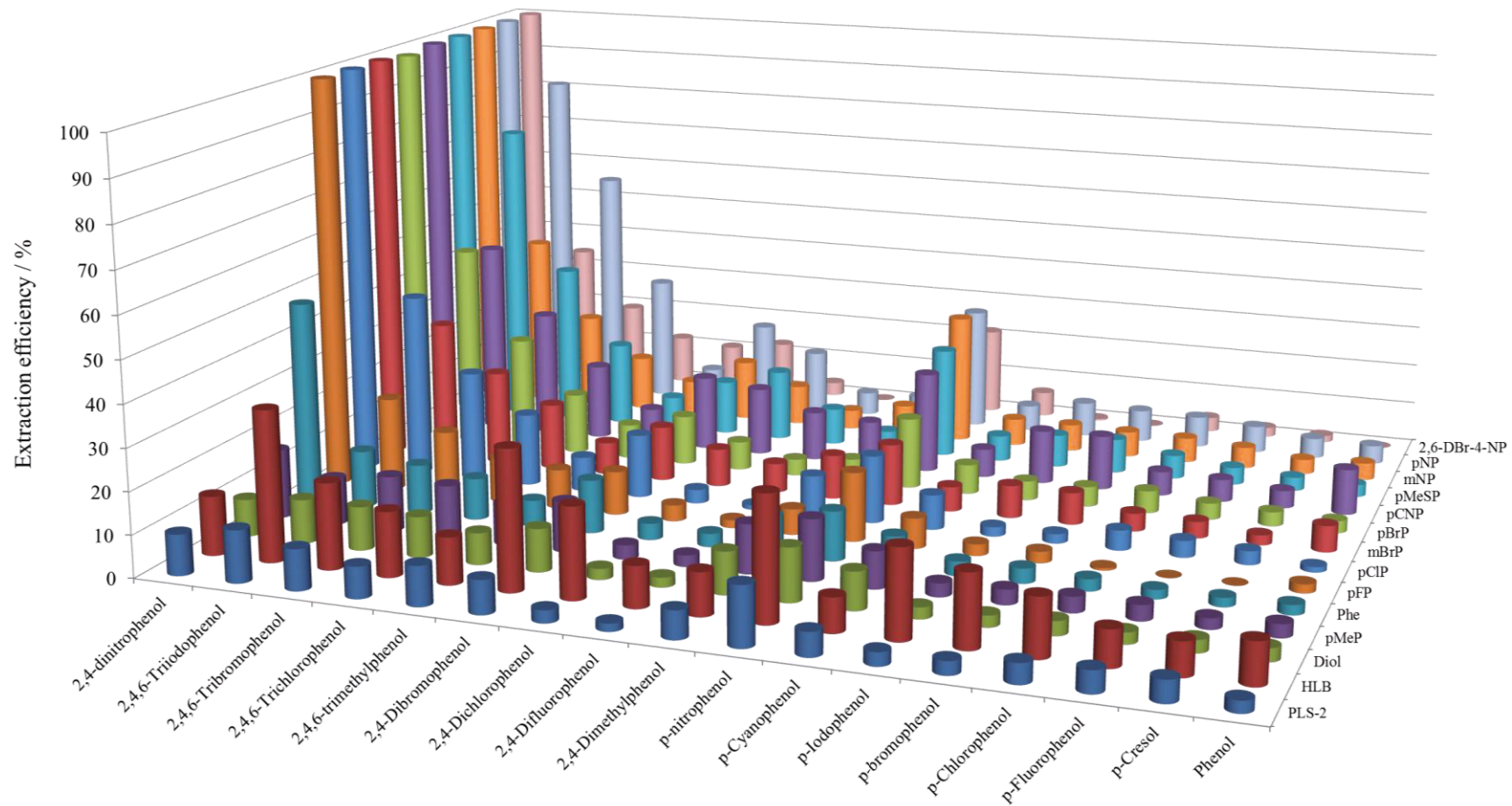


Fig. 5.1 Extraction efficiencies of phenols dissolved in acetonitrile on various adsorbents.

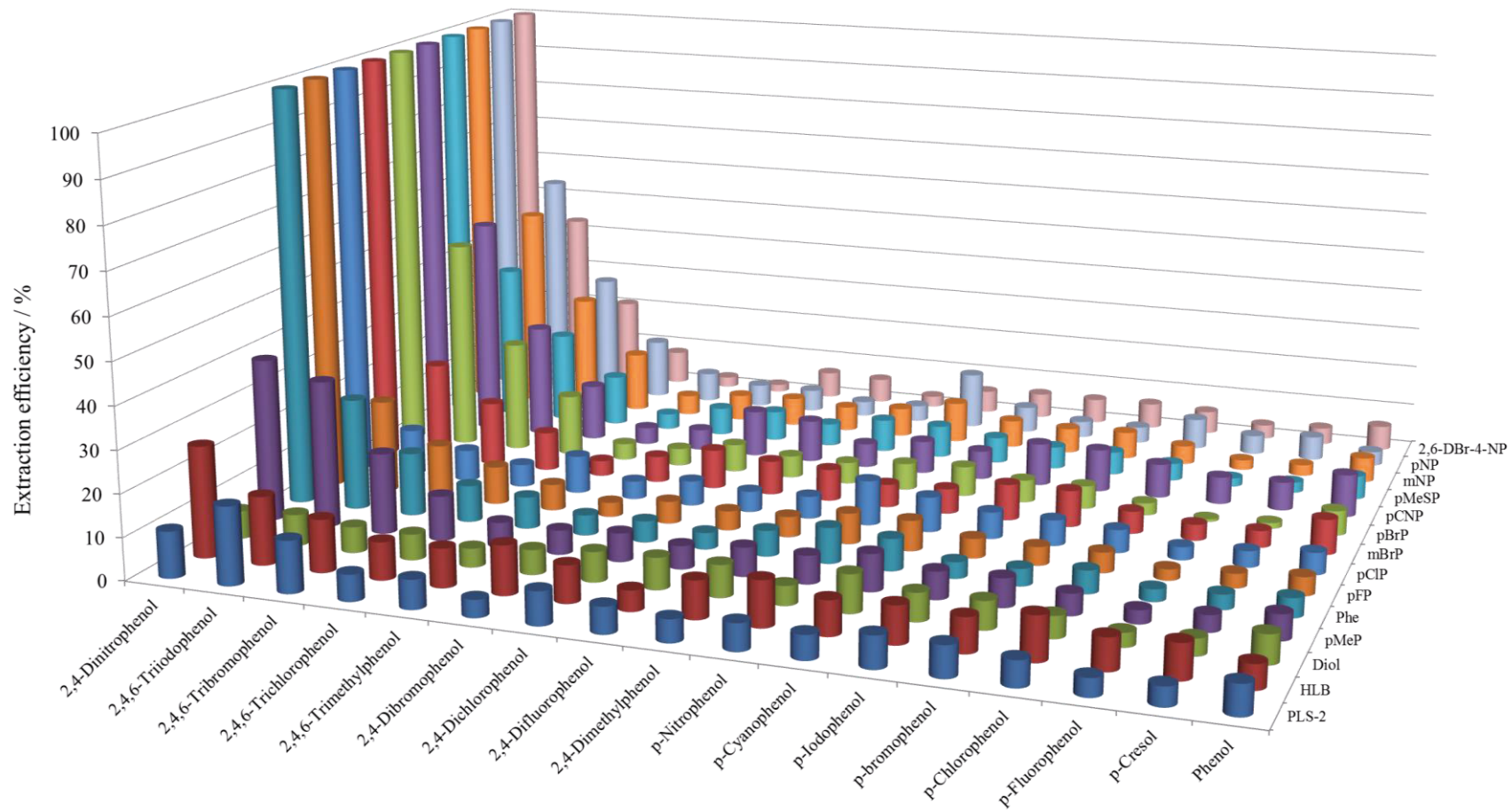


Fig. 5.2 Extraction efficiencies of phenols dissolved in 1-propanol on various adsorbents.

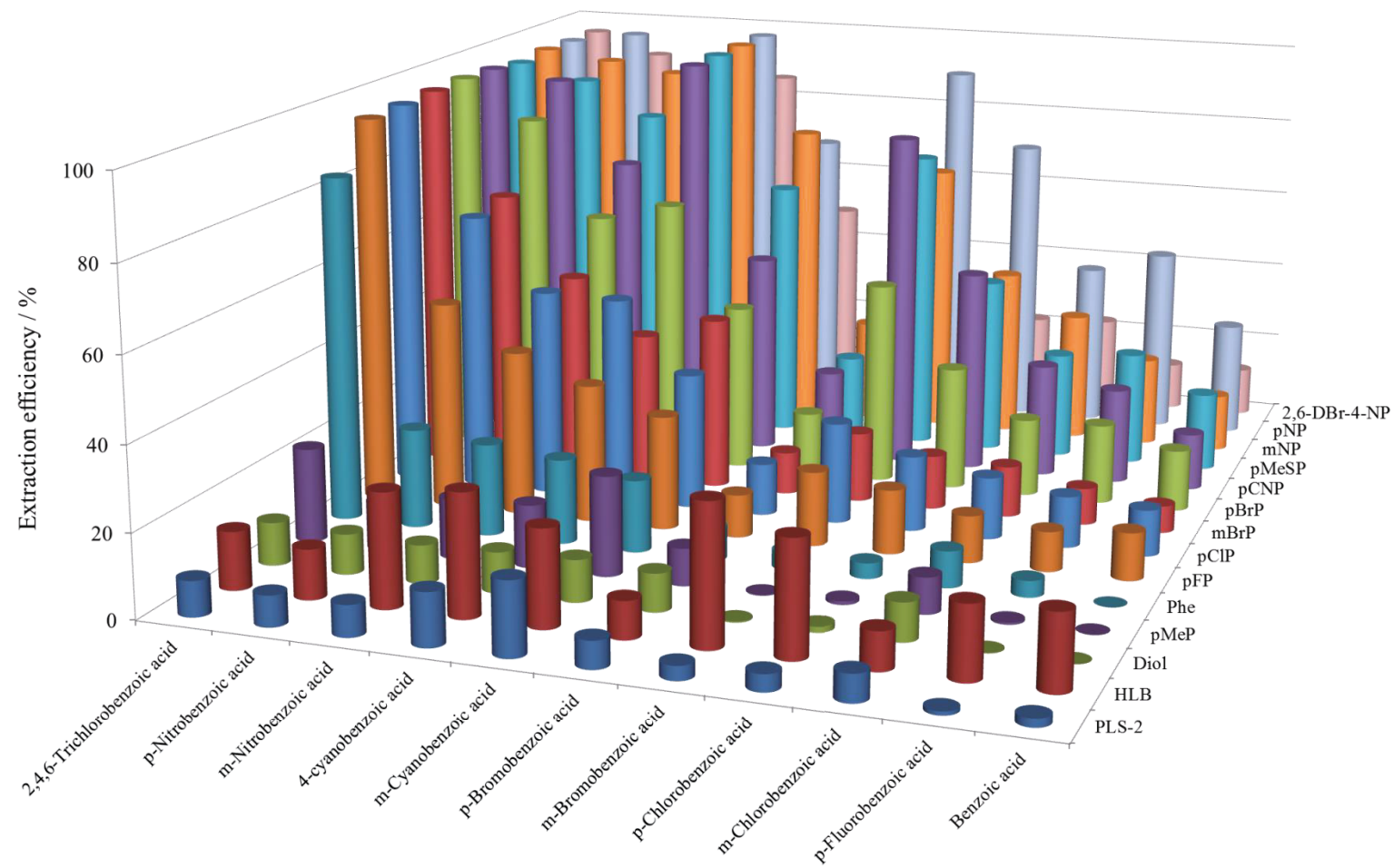


Fig. 5.3 Extraction efficiencies of benzoic acids dissolved in acetonitrile on various adsorbents.

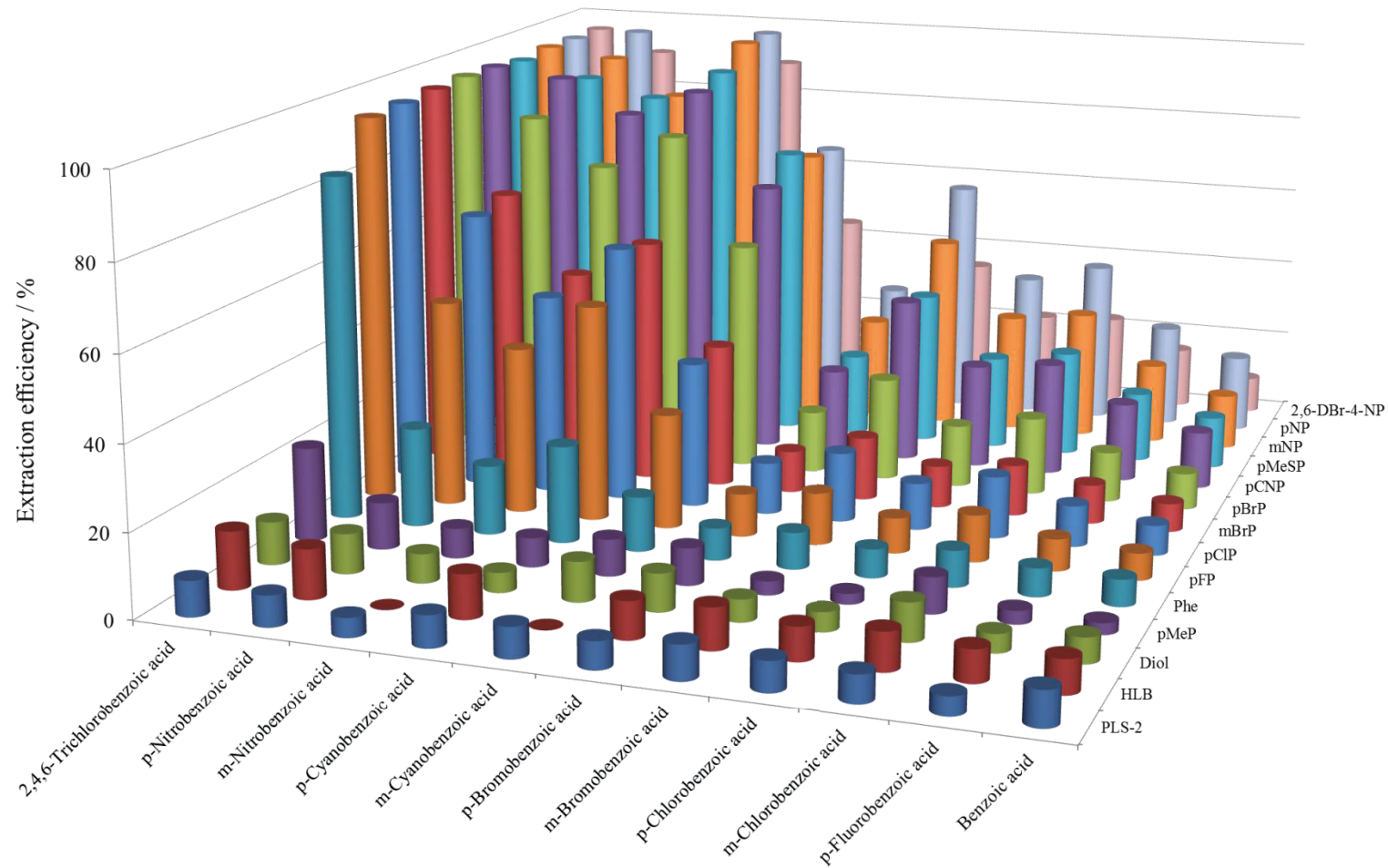


Fig. 5.4 Extraction efficiencies of benzoic acids dissolved in 1-propanol on various adsorbents.

5.4 結 言

樹脂-溶質間で生じる双極子相互作用及び誘起力の向上を目的とし、電子求引性の官能基を有するフェノキシ基を樹脂表面に導入した樹脂を試作した。Hammett や湯川-津野らによって与えられた置換基の電気的なパラメータは、樹脂に導入するフェノキシ基の双極子能の調整のための有益な情報となる。それらパラメータを参考にし、双極子能の異なるフェノキシ基を導入したいくつかの樹脂を試作し、第 3 章と同様に固相抽出法によってその吸着特性を評価した。フェノキシ基を有する樹脂群はハロゲン基やニトロ基、シアノ基などを有するフェノール類、安息香酸類に対し選択的な吸着挙動を示し、シアノ基やニトロ基などの電子求引性の高い官能基を有する樹脂で高い吸着効率を示した。塩素や臭素など原子分極率の高い置換基を有するフェノール類、安息香酸類については、樹脂-溶質間で働く誘起力が親和力の根源であることが第 3 章で示唆された。しかし、本章で選定したニトロ化フェノール、ニトロ化安息香酸類など双極子能の高い溶質群と樹脂の間では誘起力のみではなく、双極子相互作用が発現したと考えられる。

引用文献

- [1] A. Yamamoto, S. Yoshii, C. Suematsu, M. Tatematsu, H. Shoji, Y. Kato, M. Saito, Y. Inoue, “An optosensing device for detecting tetracycline antibiotics in honey”, *Anal. Methods*, **5**, 773-777, (2013).
- [2] 構造活性相関懇話会 編, “薬物の構造活性相関 ドラッグデザインと作用機作研究への指針(科学の領域 増刊 122 号)”, 南江堂, 東京, (1979).
- [3] 構造活性相関懇話会 編, “薬物の構造活性相関[II] ドラッグデザインと作用機作研究の実際(科学の領域 増刊 136 号)”, 南江堂, 東京, (1982).
- [4] C.ハンシュ, A.レオ著, 江崎俊之訳, “定量的構造活性相関 Hansh 法の基礎と応用”, 地人書館, 東京, (2014).
- [5] Mati Karelson, “*Molecular descriptors in QSAR/QSPR*”, Wiley Inter-science, Canada, (2000).

- [6] E. J. Ariès, “*Drug design volume I*”, Academic Press, New York and London, (1971).
- [7] E. J. Ariès, “*Drug design volume III*”, Academic Press, New York and London, (1972).
- [8] Hugo Kubinyi, “*QSAR: Hansch Analysis and Related Approaches*”, Wiley-VCH, Weinheim, (1993).
- [9] Mati Karelson, “*Molecular descriptors in QSAR/QSPR*”, Wiley Inter-science, p.25 Table. 2.2,p.49 Table 2.5, Canada, (2000).
- [10] 構造活性相関懇話会 編, “薬物の構造活性相関 ドラッグデザインと作用機
作研究への指針 (科学の領域 増刊 122 号)”, 南江堂, p. 96 表 1, 東京,
(1979).
- [11] 構造活性相関懇談会 編, “薬物の構造活性相関 ドラッグデザインと作用機
作研究への指針 (科学の領域 増刊 122 号)”, 南江堂, p. 124 表 1, 東京,
(1979).
- [12] J. N. Israelachvili: “*Intermolecular and surface force*”, p. 134, Figure 7.1,
Academic Press, USA, 2011.

