

フルオラスケミストリーを基軸とした分析化学



坂江 広基

1 はじめに

最近、フッ素に関するニュースをたびたび目にする。専門家でない人の間では、フッ素は毒性があり危険なものだという認識があるようだ。しかし、フッ素加工のフライパンや歯磨き剤、車のガラス撥水コーティング剤など、様々なフッ素化合物が用いられており、我々はその恩恵を受けている。また、自動車や航空機、半導体、情報通信機器などの安定生産のためにも欠かせないものである。

フルオラス (fluorous) という用語は、1994年に Horvath と Rabai によるパーフルオロ化アルカンと有機溶媒の二相形成に基づいた触媒反応で用いられた。彼らはフルオラス相を「The fluororous phase is defined as the fluorocarbon (mostly perfluorinated alkanes, ethers, and tertiary amines)-rich phase of a biphasic system.」と定義している¹⁾。パーフルオロメチルシクロヘキサンをフルオラス相、トルエンを有機相とした二相系反応では、加熱により二相が混相し均一系で効率的に反応が進行する。冷却に伴う相分離により、生成物は有機相に、触媒はフルオラス相に留まるため、フルオラス相は触媒相として繰り返し利用できるとしている。このように、フルオラス溶媒の水だけでなく、条件によってはトルエンやアルコールなどの一般的な有機溶媒とも混和しない性質を利用した効率的な分離・精製は主に有機合成分野で研究されている。現在では、フルオラスケミストリーやフルオラステクノロジーと呼ばれる分野として化学者の間に浸透し、ほぼ定着しているように思われる。

一方で近年、フルオラス化合物の特性を利用したフルオラスケミストリーの分析化学的な応用も増加傾向にある。本稿では、フッ素や含フッ素官能基の性質の確認と、それらの分析化学研究への応用について話題を提供する。

2 フッ素および含フッ素官能基の特性

フッ素の特徴的な物性や反応性を理解し把握しておくことは、フッ素の機能的応用において非常に重要である。フッ素といえば電気陰性度が最も大きい原子の一つということは、高等学校で化学を学習した人ならほぼ誰でも知っていることだろう。立体的に水素に次いで小さい原子であること (ファンデルワールス半径は H 1.20, F 1.35 Å) がもう一つの大きな特徴として挙げられる。これらは例えば、含フッ素薬剤²⁾のミミック効果やブロック効果などのメリットに寄与している。ここでは分析化学的に重要なフッ素の特性を挙げる。

2.1 電子的効果

フッ素のイオン化ポテンシャルと電子親和力は非常に大きい。そのためフッ素を分子内に組み込んだ場合、大きな電子吸引効果によってプロトン性官能基の酸性度は増大し pK_a が低下する。この性質を利用したものに溶媒抽出試薬として用いられる 2-テノイルトリフルオロアセトン (TTA) がある。TTA は β -ジケトン構造の側鎖の一方に導入されているトリフルオロメチル基の電子吸引効果によってエノールの酸性度が増大し、低 pH 領域でも錯形成反応が進行し、抽出能が増大する。Imura らは抽出試薬として TTA を、抽出溶媒としてイオン液体を用いて希土類金属を含む様々な金属イオンの効率的な抽出を達成している^{3,4)}。

2.2 化学的安定性

炭素-フッ素結合エネルギーは炭素-水素結合のそれよりも大きく、ラジカル的な結合開裂に対して安定である。また、エネルギー的に強い結合であるだけでなく、結合距離が短く (C-F 1.32 Å)、剛直で柔軟性がない。そのため極率が低く、含フッ素化合物中のフッ素の反応性の低さの要因となっている。

2.3 表面・界面特性

炭化水素分子中の共有結合性の電子は比較的自由に分子内を運動しているが、水素をフッ素で置換したパーフルオロ化合物中の電子の自由度は大幅に低下する。これは先述の電気陰性度が非常に大きいことに由来する。このことから、フッ素置換された化合物にはほとんど (London) 分散力が働かず、分子間力が弱い。そのため、パーフルオロ化合物は対応する炭化水素化合物に比べて表面張力が著しく小さい。また、沸点や融点は同じ炭素数の炭化水素化合物のそれらに比べて大差がないだけでなく、異性体間での差もほとんどない。

2.4 疎水性

分子間力が極めて小さく、極性分子との相互作用が低

下するために疎水性が向上、親油(脂溶)性が高くなる。このことから創薬研究では、体内吸収効率を高めるために水素をフッ素置換するのが流行りのようである。ただし、長鎖のパーフルオロアルキル化合物のようになると、もはや非極性分子との相互作用も示さなくなり、有機溶媒にも溶けなくなる。

3 分析化学におけるフルオラスケミストリー

フルオラスケミストリーは現在も主に有機化学で研究が盛んに行われているが、上述のようなフッ素の特異性を分析化学に応用した研究を紹介する。

“Like dissolves like”によって含フッ素化合物同士はよく溶け合うと考えられる。このフルオラス化合物間の親和性は、パーフルオロアルカン類による液液分配やパーフルオロアルキル基修飾シリカ型固相抽出(F-SPE)に利用可能であり、生体関連物質の高選択的測定法の開発に注目が集められている。一般に、生体成分はパーフルオロアルキル基を有していないため、測定対象物質にパーフルオロアルキル基を導入することで、そのみをF-SPEなどにより高効率・高選択的に精製することができる。Hayamaらは、本手法をLC-MS/MSと組み合わせることで生理活性アミン類の分析を行った⁵⁾。生体内1級アミン類に還元的アルキル化反応を用いてパーフルオロアルキル基を導入した。パーフルオロアルキル基修飾LCカラムと溶離液として2,2,2-トリフルオロエタノールを用いることでアミン類のLC-MS/MS測定が可能となった。本法を実試料測定に適用するために、ヒト血漿試料を対象として測定を行ったところ、マトリックス効果を回避し得る有用な測定法であることを実証した。後にHayamaらは同法を発展させて細胞内のヌクレオチド濃度の定量や⁶⁾、タンパク質キナーゼの活性測定を達成している⁷⁾。

1991~2011年の間に売り出された645種の新薬のうち、92種が含フッ素薬剤である。また、医薬品売上高ランキングのトップ35以内に、含フッ素薬剤が7種も含まれている⁸⁾。このように薬剤のフッ素化は、代謝安定性や吸収性向上の面で非常に有効であり常套手段となっている。薬剤のハイスループットスクリーニング(HTS)は非常に重要であり、増加傾向にある含フッ素薬剤の新たな分析評価法の需要も高まっている。一方で近年、生化学分析やHTS、化学合成など多方面で展開が期待されているマイクロ流体力学研究において、フルオラス溶媒はキャリアー相として用いられている。そのため、含フッ素薬剤がフルオラス溶媒に優先的に抽出され失われる可能性を検討する必要がある。Sunらはフルオラス溶媒としてパーフルオロデカリン(PFD)を用いて、トルエンやイソプロピルアルコールなど極性の異なる7種の汎用有機溶媒との二相分配実験を行い、

MISER (Multiple Injections in a Single Experimental Run) LC-MS法によってフッ素化度の異なる(1~10F)含フッ素薬剤のスクリーニングを行った⁹⁾。Sunらはわずかに分配する可能性はあるとしたうえで、低フッ素化されたもののみならず高フッ素化された薬剤でさえPFDへの大きな分配は見られなかったことから、含フッ素薬剤はフルオラス溶媒へ自発的には抽出されにくいと結論付けている。この結果は、先述のフルオラス化合物同士の親和性を利用した分離とは相反する。

本稿で紹介した研究例を比較すると、分析対象化合物のフッ素化度が重要な役割を担っていると考えられるが、この相違を理解するためには、より詳細に含フッ素化合物の物性や種々の物質との相互作用を明らかにする必要がある。

4 おわりに

本稿では、フッ素の性質を再確認し、含フッ素化合物の特異性を分析化学に応用した例を取り上げた。その多くはフルオラス化合物同士の相互作用を利用した分離や検出に関するものであるが、含フッ素化合物はいまだ利用されていない興味深い性質を多く有している。有機成分野と比べるとフルオラスケミストリーを駆使した分析化学的研究は発展途中にあるように思われる。今後のさらなる検討と開発が、分析化学分野での発展へと繋がるだろう。

文 献

- 1) I. T. Horváth, J. Rábai : *Science*, **266**, 72 (1994).
- 2) T. Okazoe : *Proc. Jpn. Acad., Ser. B*, **85**, 276 (2009).
- 3) H. Okamura, N. Hirayama, K. Morita, K. Shimojo, H. Naganawa, H. Imura : *Anal. Sci.*, **26**, 607 (2010).
- 4) K. Kidani, H. Imura : *Talanta*, **83**, 299 (2010).
- 5) T. Hayama, Y. Sakaguchi, H. Yoshida, M. Itoyama, K. Todoroki, M. Yamaguchi, H. Nohta : *Anal. Chem.*, **84**, 8407 (2012).
- 6) E. Kiyokawa, T. Hayama, H. Yoshida, M. Yamaguchi, H. Nohta : *J. Chromatogr. B*, **1074**, 86 (2018).
- 7) T. Hayama, E. Kiyokawa, H. Yoshida, O. Imakyure, M. Yamaguchi, H. Nohta : *Talanta*, **156**, 1 (2016).
- 8) 井上宗宣 : *ファルマシア*, **50**, 14 (2014).
- 9) S. Sun, K. Zawatzky, E. L. Regalado, I. K. Mangion, C. J. Welch : *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **128** 106 (2016).



坂江広基 (Hiroki SAKAE)

福井県立大学生物資源学部生物資源学科(〒910-1195 福井県永平寺町松岡兼定島4-1-1)。金沢大学大学院自然科学研究科物質科学専攻修了。博士(理学)。《現在の研究テーマ》液液界面での物質輸送と相互作用の解明。《趣味》酒、ランニング、筋トレ。

E-mail : hsakae@fpu.ac.jp