分子構造と保持値の関係 (第1報) 一置換トルエン誘導体¹⁾

宇野豊三, 奥田秀毅

京都大学薬学部²⁾The Relation between the Retention Value and the Molecular Structure. I. Monosubstituted Toluene Derivative¹⁾

TOYOZO UNO and HIDEKI OKUDA

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University²⁾

(Received September 10, 1969)

The retention indices of monosubstituted benzene derivatives and monosubstituted toluene derivatives were measured on Squalane, Apiezon-L, D.N.P. and Emulphor-O as a stationary phase and the relation between their molecular structure and retention index was examined. It was found that there was an additive effect in retention index relative to molecular structure of monosubstituted toluene derivatives and the equation $I = I_{\text{CH}_3} + \delta I_X - 5 \times \delta t_b$ was obtained. The measured retention

indices were compared with those calculated and a good agreement was found between them.

気液クロマトグラフィーにおける保持値と分子構造との関連についてはかなり以前から論じられており、脂肪族化合物についていえば Evans らの対称二置換誘導体の保持値より非対称二置換誘導体の保持値を予測する報告³⁾、不飽和の脂肪酸メチルエステルの保持値を算出する方法について述べたもの⁴⁾ などがある。その他にも構造と沸点数と保持値の3者を絡ませた phenothiazine 誘導体に関する Gudzinowicz らの報告⁵⁾ がある。

また Kovàts が保持値の表示法の1つとして保持指標 (Retention Index) を発表^{6,7)} して以来、便利な表示法として広く用いられている。この表示法を用いて分子構造と保持指標との関係について述べた報告、たとえば、上で述べた Evans らの結果も直ちに保持指標でもって表示することが可能であることを示したものの⁷⁾ Kovàts 自身、モノテルペノール (nerol, geraniol) について両者の間の関係について言及し、保持指標を用いて相対的な configuration を決める方法について発表⁹⁾ している。そのほか、Jonas らもテトラヒドロフラン誘導体、テトラヒドロピラン誘導体における分子構造と保持指標の間に存在する関係を研究し、保持指標に加成性が存在することを報告¹⁰⁾ している。

われわれは、ベンゼン一置換体とトルエン一置換体について、Squalane, Apiezon-L, D.N.P., Emulphor-O の4種の固定相液体における保持指標を測定して、その分子構造と保持指標の間に存在する関係を詳細に検討した結果、トルエン一置換体に関しては、その置換官能基に由来する保持指標の加成性が成立することを見出し、トル

1) 日本薬学会第88年会で発表, 東京, 1968年4月。

2) Location: Yoshida-Shimoadachi-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

3) M.B. Evans, J.F. Smith, *J. Chromatog.*, **5**, 300 (1961).4) J.K. Haken, *J. Chromatog.*, **23**, 375 (1966).5) H.F. Martin, J.L. Driscoll, B.J. Gudzinowicz, *Anal. Chem.*, **35**, 1901 (1963).6) E. Kovàts, *Helv. Chim. Acta*, **41**, 1915 (1958).7) E. Kovàts, *Helv. Chim. Acta*, **46**, 2705 (1963).

8) E. Kovàts, "Advances in Chromatography," Vol. 2, ed. by J.C. Gidding, R.A. Kellper, M. Dekker Inc., New York, 1965, pp. 229-247.

9) E. Kovàts, H. Strikler, *J. Gas Chromatog.*, **4**, 244 (1965).10) J. Jonas, J. Jonak, M. Kratochvil, *J. Gas Chromatog.*, **5**, 332 (1966); *Collection of Czechoslovak Chemical Communication*, **31**, 2399 (1966).

エン—置換体の保持指標を計算する経験式を得た。実測値とわれわれの得た式からの計算値を比較したところ、満足すべき一致をみたのでその結果を報告する。

なお、 ω -フェニルアルキル誘導体についても同様の加成性を見出しているが、それについては別に報告する。

TABLE I. Gas Chromatographic Conditions

Apparatus: Hitachi-Perkin-Elmer F6-D
Dectector: T.C.D.
Carrier gas: N ₂
Column inlet pressure: 1 kg/cm ²
Column temperature: about 140° and 150°
Injection port temperature: about 300°
Detector temperature: 150° or 200°
Column: stainless U tube 2m, i.d. 3 mm
Stationary phase: Squalane (Nishio Kogyo Co., Ltd.), D.N.P. (B.D.H.), Emulphor-O (Nishio Kogyo Co., Ltd.) and Apiezon-L (Associated Electrical Industries Ltd.)
Sample size: 1—2 μ l
The percentage of the stationary phase: 20 wt% on acid washed and silanized Chromosorb W (60—80 mesh)

実験の部

ガスクロマトグラフの機器ならびに操作条件などは一括して Table I に示した。

試料 ベンゼン、トルエン、キシレン、クロルトルエン、クレゾール、トルイジン、フェノール、アニソール、アニリン、クロルベンゼン、ブロムベンゼン、*p*-ブロムトルエンは市販試薬一級品あるいは特級品を用いた。*o*-, *m*-ブロムトルエンは *o*-, *m*-トルイジンよりジアゾニウム塩を経て合成、精製し試料に供した。メトキシトルエンは対応するクレゾールを、KOH, CH₃I とともに還流して合成、蒸留精製したものを供した。Methyl toluate は対応するキシレンを硝酸で酸化して得られた toluic acid をメタール-塩酸で還流後エーテル抽出し蒸留精製した。メチルフェニルアセテートは対応するクレゾールを塩化アセチルによりアセチル化して蒸留精製した。パラフィンペンタデカンを除き、市販一級あるいは特級試薬を用いた。ペンタデカンは、Wurtz の方法により合成したものを蒸留精製し分析に供した。

保持指標の測定 水素ガスを注入して死空間 (dead space) を求めた。次に一連の *n*-パラフィン (ヘキサン—ペンタデカン) と試料物質の保持時間をストップウォッチを用いて測定した。続いて *n*-パラフィンと試料物質の保持時間より死空間に相当する時間を差し引き、両者の調整保持時間 (adjusted retention time) を求めた。得られた値をもとに次式^{6,7,8)}により保持指標を計算した。

$$I = 100 \times \frac{\log R_X - \log R_N}{\log R_{N+1} - \log R_N} + 100N \quad (1)$$

ただし R_X は試料物質の調整保持時間であり、 R_{N+1} , R_N はそれぞれ炭素数が $N+1$, N 個の *n*-パラフィンの調

TABLE II. Retention Index of Monosubstituted Benzene

Compounds	D.N.P.				Squalane			
	I		δI_X		I		δI_X	
	140°	150°	140°	150°	140°	150°	140°	150°
Benzene	734	734	—	—	653	653	—	—
Toluene	844	842	110	108	764	766	111	113
Chlorobenzene	945	949	211	215	842	842	189	189
Bromobenzene	1051	1050	317	316	936	937	283	284
Anisole	1019	1024	289	290	892	891	239	238
Phenylacetate	1189	1188	455	454	993	993	340	340
Methylbenzoate	1226	1225	492	491	1063	1053	410	400
Aniline	1166	1165	432	431	928	928	275	275
Phenol	1242	1247	508	513	882	874	229	221

整保持時間である。また N は炭素数を表わす。

なお、本報告に関する数値計算にはすべて digital computer KDC-II (日立 HITAC-5020) を使用した。

TABLE III. Retention Index of Monosubstituted Benzene

Compounds	Apiezon-L				Emulphor-O			
	I		δI_X		I		δI_X	
	140°	150°	140°	150°	140°	150°	140°	150°
Benzene	683	684	—	—	861	855	—	—
Toluene	795	797	112	113	962	954	101	99
Chlorobenzene	877	890	194	206	1102	1094	241	239
Bromobenzene	989	993	306	309	1223	1217	362	362
Anisole	931	937	248	253	1200	1192	339	337
Phenylacetate	1032	1033	349	349	1400	1405	539	550
Methylbenzoate	1103	1103	420	419	1420	1446	559	591
Aniline	992	988	309	306	—	1469	—	614
Phenol	944	945	261	261	—	—	—	—

結

果

ベンゼンおよびベンゼン-置換体の Squalane, Apiezon-L, D.N.P., Emulphor-O における保持指標の実測値を Table II, III に示した。またベンゼン核への置換官能基によって増加する保持指標の値, δI_X を次式により求めて Table II, III に付記した。

$$\delta I_X = I_{\text{X-Ph}} - I_{\text{Ph}} \quad (2)$$

ただし, δI_X , $I_{\text{X-Ph}}$, I_{Ph} はそれぞれ置換基による保持指標の増分, ベンゼン-置換体の保持指標の増分, ベンゼンの保持指標を意味する。

また, トルエン-置換体の上記 4 種の固定相液体における保持指標の実測値を Table IV, V に示した。

Table II, III に示した δI_X の値とトルエン-置換体の保持指標の値を詳しく比較検討したところ, p -位に置換基をもつトルエン-置換体について, 次の経験式によってその物質の保持指標を求めることができた。

$$I_{\text{X-Ph-CH}_3} = I_{\text{Ph-CH}_3} + \delta I_X \quad (3)$$

ただし, $I_{\text{X-Ph-CH}_3}$ は p -トルエン-置換体の保持指標であり, $I_{\text{Ph-CH}_3}$ はトルエンの保持指標を示す。

トルエン-置換体の p -体については上の (3) 式より保持指標が計算できるけれども, この経験式は o -, m -体についてはあてはめることができない。この問題については次のようにして解決した。Kováts は彼の報告⁹⁾の中で無極性の固定相液体においては, 異性体間の保持指標の差は次の式で近似できることを述べている。

$$\delta I \approx 5 \times \delta t_b \quad (4)$$

ただし, δI は異性体間の保持指標の差であり, δt_b は異性体間の沸点差である。

われわれはこの関係を o -, m -体について適用することを考えて, 計算を試みたところ満足のいく結果が得られた。したがって (3) 式は o -, m -, p -体について一義的に次のように書き改めることができる。

$$I_{\text{X-Ph-CH}_3} = I_{\text{Ph-CH}_3} + \delta I_X - 5 \times \delta t_b \quad (5)$$

ただし、 I は一置換トルエン誘導体の保持指標、 δt_b は *p*-体と *o*-, *m*-, *p*-異性体との沸点差である。

このようにして保持指標に加成性があることを見出した。

(5) 式により計算して求めた保持指標の値を Table IV, V に示した。

TABLE IV. Retention Index of Monosubstituted Toluene

Compounds	Squalane				D.N.P.			
	$I_{\text{obs.}}$		$I_{\text{calc'd}}$		$I_{\text{obs.}}$		$I_{\text{calc'd}}$	
	140°	150°	140°	150°	140°	150°	140°	150°
1 <i>o</i> -Xylene	897	900	905	909	979	980	982	980
2 <i>m</i> -Xylene	874	876	879	883	949	951	956	954
3 <i>p</i> -Xylene	872	877	875	879	947	948	952	950
4 <i>o</i> -Chlorotoluene	954	957	940	940	1039	1049	1043	1042
5 <i>m</i> -Chlorotoluene	958	957	950	950	1052	1059	1058	1057
6 <i>p</i> -Chlorotoluene	958	957	955	955	1052	1061	1055	1057
7 <i>o</i> -Bromotoluene	1045	1046	1031	1036	1138	1149	1141	1144
8 <i>m</i> -Bromotoluene	1050	1049	1044	1045	1158	1161	1155	1154
9 <i>p</i> -Bromotoluene	1050	1049	1048	1049	1161	1161	1159	1158
10 <i>o</i> -Methoxytoluene	998	1007	979	978	1122	1126	1101	1101
11 <i>m</i> -Methoxytoluene	997	1007	1005	1004	1126	1127	1127	1127
12 <i>p</i> -Methoxytoluene	998	1008	1005	1004	1126	1126	1127	1127
13 <i>o</i> -Toluidine	1030	1032	1036	1036	1254	1259	1270	1269
14 <i>m</i> -Toluidine	1031	1031	1055	1055	1266	1260	1290	1289
15 <i>p</i> -Toluidine	1028	1028	1041	1041	1252	1252	1274	1273
16 <i>o</i> -Cresol	985	981	924	932	1338	1335	1295	1300
17 <i>m</i> -Cresol	985	982	984	992	1347	1343	1355	1360
18 <i>p</i> -Cresol	993	985	979	987	1342	1339	1350	1355
19 <i>o</i> -Methyl phenylacetate	1066	1089	1082	1084	1263	1261	1275	1274
20 <i>m</i> -Methyl phenylacetate	1094	1161	1102	1104	1290	1289	1295	1294
21 <i>p</i> -Methyl phenylacetate	1094	1116	1104	1106	1295	1292	1297	1296
22 <i>o</i> -Methyltoluate	1133	1134	1146	1146	1290	1300	1313	1313
23 <i>m</i> -Methyltoluate	1160	1159	1154	1154	1328	1337	1333	1320
24 <i>p</i> -Methyltoluate	1167	1166	1166	1166	1336	1343	1332	1333

TABLE V. Retention Index of Monosubstituted Toluene

Compounds	Apiezon-L				Emulphor-O			
	$I_{\text{obs.}}$		$I_{\text{calc'd}}$		$I_{\text{obs.}}$		$I_{\text{calc'd}}$	
	140°	150°	140°	150°	140°	150°	140°	150°
1 <i>o</i> -Xylene	930	936	931	940	1100	1091	1094	1084
2 <i>m</i> -Xylene	908	908	911	914	1064	1056	1067	1057
3 <i>p</i> -Xylene	905	907	907	910	1059	1050	1063	1053
4 <i>o</i> -Chlorotoluene	997	1003	980	988	1188	1183	1188	1178
5 <i>m</i> -Chlorotoluene	1001	1006	995	1003	1200	1197	1203	1193
6 <i>p</i> -Chlorotoluene	1001	1005	999	1003	1200	1198	1203	1193
7 <i>o</i> -Bromotoluene	1100	1103	1081	1092	1316	1308	1306	1302
8 <i>m</i> -Bromotoluene	1103	1106	1095	1102	1326	1319	1324	1316
9 <i>p</i> -Bromotoluene	1105	1108	1101	1106	1333	1321	1324	1316
10 <i>o</i> -Methoxytoluene	1039	1042	1017	1024	1295	1290	1275	1265
11 <i>m</i> -Methoxytoluene	1041	1044	1043	1050	1298	1294	1301	1291

12	<i>p</i> -Methoxytoluene	1041	1045	1043	1050	1296	1290	1301	1291
13	<i>o</i> -Toluidine	1096	1095	1094	1096	—	1547	—	1564
14	<i>m</i> -Toluidine	1098	1094	1118	1114	—	1572	—	1582
15	<i>p</i> -Toluidine	1100	1095	1104	1099	—	1558	—	1568
16	<i>o</i> -Cresol	1051	1048	1001	1003	—	—	—	—
17	<i>m</i> -Cresol	1095	1050	1061	1063	—	—	—	—
18	<i>p</i> -Cresol	1089	1059	1081	1058	—	—	—	—
19	<i>o</i> -Methyl phenylacetate	1101	1114	1122	1124	1468	1473	1478	1480
20	<i>m</i> -Methyl phenylacetate	1134	1143	1142	1144	1497	1504	1498	1502
21	<i>p</i> -Methyl phenylacetate	1142	1151	1144	1146	1502	1506	1501	1504
22	<i>o</i> -Methyltoluate	1180	1188	1195	1204	—	1513	—	1525
23	<i>m</i> -Methyltoluate	1207	1216	1233	1204	—	1545	—	1532
24	<i>p</i> -Methyltoluate	1216	1225	1215	1216	—	1552	—	1545

考 察

保持時間の測定には試料量を零に外挿した値を用いるのが望ましいと思われるが、Petsev らの報告¹¹⁾によって注入量が 3 μ l までであれば保持時間の偏差は無視できるほど小さいといわれている。そこで、われわれは試料量を、使用時液体であるものは 1 μ l、使用時固体であるもの (*p*-ブロムトルエン、*p*-クレゾールなど) は液体であるものと同じピーク高さになるように濃度を調整したベンゼン溶液にして 2 μ l を注入した。その結果、保持時間の偏差は 1 % 以内におさまったので、簡便な測定法として上記のごとく 1 μ l あるいは 2 μ l の注入量でもって保持時間を測定した。

Table IV, V をみて明らかであるように、トルエン置換体について実測された保持指標とわれわれの導いた経験式 (5) から計算された値は比較的よく一致している。このことはトルエンのメチル基はもう一方の置換基に対して強い相互作用をおよぼさず、一方、ベンゼン置換体に逆にメチル基が導入されても元のベンゼン置換体の性質は大きくは変わらないという仮定が満されているからである。したがって、この仮定が満足されるような置換基の組合せのものであれば、トルエン置換体以外のものについても (5) 式と同じ型の経験式が成立するものと思われる。

最初、*p*-体について (3) 式を考え、(3) 式が *p*-体について成立することを見出したのであるが、これは *p*-体において、メチル基ともう一方の置換基の間の距離が最も遠く、したがって 2 つの置換基の間に起りうる分子内相互作用が一番小さいと考えられること、換言すると、*p*-体において 2 つの官能基の性質が最も独立に発現しやすいと推測されることに基づいている。

次に Kováts の示した $\delta I \approx 5 \times \delta b_0$ の項を入れて (5) 式を考えたのは、*o*-あるいは *m*-体において生じるメチル基ともう一方の置換基の間の分子内相互作用は、*o*-あるいは *m*-体に対して *p*-体との沸点差となって現われてきて、固定相液体との相互作用を考えない場合には、*o*-, *m*-体の保持指標に *p*-体との沸点差に相当する分を補正すればよいという仮定に基づいたものである。

Table IV, V からわかるように、*o*-体は *m*-体、*p*-体に比較して実測値と計算値の一致が悪い。この原因は試料物質の分子構造を考えると *p*-体との沸点差に対応する補正を必要とし、これは $5 \times \delta b_0$ の項で補正されているが、さらに *o*-体の場合はメチル基ともう一方の置換基が隣り合っているために、置換基が大きくなるにつれて立体歪み (steric strain) を生じ、*m*-, *p*-体とは異なった固定相液体との相互作用を示すようになるからであると考えられる。この推定は置換基が大きくなるにつれて計算値と実測値のずれも大きくなる傾向が見られることから妥当であるものと思われる。

TABLE VI. Activity Coefficient

	γ°
<i>o</i> -Cresol	1.55
<i>m</i> -Cresol	2.01
<i>p</i> -Cresol	2.00
Phenol	2.24

on Squalane at 150°

11) N. Petsev, Chr. Diminriv, J. Chromatog., 20, 15 (1965).

o-クレゾールにおいて、ずれが最も大きくなるが、これは上で述べたことと大きな関係があり、Grant¹²⁾のいう“オルト効果”によるものである。すなわち、o-位にあるメチル基が水酸基を遮蔽することになり、このために固定相液体との相互作用において、フェノールや他のクレゾールとは異なった性質を示すためであると考えられる。o-Methyl toluate のカルボニル基に対しても同じことを考えてよいであろう。Table VI に、次式¹³⁾ (6) によって求めた Squalane を固定相液体としたときのフェノール、クレゾールの活量係数の値を示した。これらの値によっても明らかであるように、o-クレゾールはフェノールや他のクレゾールとは異なったガスクロマトグラフ的挙動を示し、p-体との沸点差のみによっては o-体と p-体との性質のちがいを補正しえなかったことがわかる。

$$\gamma^o = \frac{RT}{V_g T \gamma^o M} \quad (6)$$

ただし、 γ^o は活量係数、 $V_g T$ はカラム温度 $T^\circ\text{K}$ における固定相液体 1 g あたりの圧力補正された保持容量、 p^o は試料物質の $T^\circ\text{K}$ における蒸気圧、 M は固定相液体の分子量、 R は気体恒数である。

また o-クレゾールの保持指標の計算値は、いずれの固定相液体においても実測値よりも小さくなっている。使用した固定相液体がすべて極性のきわめて小さいものである場合は、フェノールでは強い極性をもつ水酸基と極性の小さい固定相液体は互いに反撥しあい、Table VI に示した活量係数の値からもわかるように、ラウール則から期待されるよりも高い蒸気圧を示すために早く溶出されてくる。m-, p-クレゾールの場合はフェノールとよく似たガスクロマトグラフ的挙動を示すから問題はないが、o-クレゾールの場合にはメチル基により水酸基と固定相液体との相互作用が遮蔽されて o-クレゾール分子全体の極性は小さくなり、固定相液体に対する反撥の程度は小さくなる。このことは活量係数の値からも明らかである。したがって、フェノールによって求められた δI_{OH} の値は o-クレゾールに対しては小さすぎるものとなり、計算値のほうが実測値よりも小さな値を示すことになる。

結 論

ベンゼン-置換体とトルエン-置換体の保持指標を Apiezon-L, Squalane, D.N.P., Emulphor-O の 4 種類の固定相液体を用いて測定した。得られた値を検討することにより、保持指標に加成性が成り立つことを見出し、トルエン-置換体の保持指標を計算する次の経験式をえた。

上の経験式から計算した値と実測値を比較検討し、考察を加えた。両者の一致は o-体の一部を例外として満足すべきものであった。

12) D.W. Grant, *Coal Tar Res. Ass. Rep.*, No. 0178.

13) A.B. Littlewood, C.S.G. Philips, T. Price, *J. Chem. Soc.*, 1955, 1480.