フェノチアジン系薬物とアルキルスルホン酸とのイオン対形成
およびアルコール溶媒和

田中紀久代,^{1a)} 上釜兼人,^{1b)} 四柳智久, 池田 憲^{1a)}

名古屋市立大学薬学部,^{1a)} 熊本大学薬学部^{1b)}

Ion Pair Formation of Phenothiazine Drugs with Alkylsulfonates
and Alcohol Solvation

KIKUYO TANAKA,^{1a)} KANETO UEKAMA,^{1b)} TOSHIHISA YOTSUYANAGI,
and KEN IKEDA^{1a)}

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University^{1a)} and

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University^{1b)}

(Received February 23, 1978)

Partition of ion pairs formed between phenothiazine drugs and alkylsulfonates from aqueous solution to cyclohexane was markedly enhanced by the addition of alcohols in the organic phase. Stability constants, K_c , for solvated ion pair and number of alcohol molecules associated with ion pair, n , were determined. The effect of variables, such as pH, chain length of alkylsulfonates, and temperature on the partition of phenothiazine drugs into cyclohexane containing various alcohols was investigated to gain insight into the role of alcohol solvation in enhancing the extractive process.

Keywords—phenothiazine drugs; sodium alkylsulfonates; alcohol solvation of ion pair; pH-partition behavior of ion pair; stability constant; hydrophobic interaction; thermodynamic parameters

弱電解質水溶液において反対符号のイオン間には静電引力が働いてイオン会合が行われ、いわゆるイオン対 (ion pair) が形成される。陰陽各イオンはイオン対形成によって電荷を相殺し合う結果、分配率、溶解度、電気伝導度などに変化がみられる。イオン性物質が関与する種々の現象においてイオン対の果たす役割は大きく、イオン性有機化合物や金属イオンの抽出・分離、液体クロマトグラフィー、イオン対を中間体とする化学反応、熱力学的性質など多方面にわたって検討されている。²⁾ 薬物の生体内吸収を考える場合でも荷電した薬物のイオン対形成の影響は興味深い事柄であり、多くの研究が行われている。³⁾ 本研究におけるフェノチアジン系薬物は、生理的 pH 条件下でほとんどが解離型で存在するため ($pK_a \approx 9$),⁴⁾ 膜透過性や消化管吸収の面からもイオン対形成の効果が期待される。

Murthy ら⁵⁾ は n -オクタノール—水系においてフェノチアジン系薬物の分配率は共存するアニオン成分によって増大することを報告している。Higuchi ら⁶⁾ は適当な溶媒和剤の存在下で、イオン対の有機相への分配が著しく促進される現象とその機構について考察している。そこで今回は先に報告したテトラサイクリン誘導体とトリクロル酢酸類とのイオン対形成⁷⁾ に続いて、フェノチアジン系薬物とアルキル基の長さを異にする数種のアルキ

1) Location: a) 3-1, Tanabe-dori, Mizuho-ku, Nagoya 467, Japan; b) 5-1, Oe-honmachi, Kumamoto 862, Japan.

2) H. Freiser, *Acta Pharm. Suecica*, **9**, 609 (1972); 池田 憲, 上釜兼人, 薬局, **26**, 1301 (1973).

3) J.H. Perrin, J.J. Vallner, *J. Pharm. Pharmacol.*, **22**, 758 (1970); E. Suzuki, M. Tsukigi, S. Muranishi, H. Sezaki, (the late) K. Kakemi, *J. Pharm. Pharmacol.*, **24**, 138 (1972).

4) A. Hulshoff, J.H. Perrin, *J. Med. Chem.*, **20**, 430 (1977).

5) K.S. Murthy, G. Zografi, *J. Pharm. Sci.*, **59**, 1281 (1970).

6) T. Higuchi, A. Michaelis, T. Tan, A. Hurwitz, *Anal. Chem.*, **39**, 974 (1967).

7) K. Uekama, Y. Chiba, K. Ikeda, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **22**, 560 (1974).

TABLE I. Structure of the Phenothiazines Studied

Phenothiazine derivative	R ₁	R ₂	R ₃
Chlorpromazine	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-Cl	
Chlorpromazine sulfoxide	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-Cl	-O
Promazine	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-H	
Methopromazine	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-OCH ₃	
Promethazine	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-H	
Levomepromazine	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-OCH ₃	
Prochlorperazine	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-Cl	
Propericiazine	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-CN	

ルスルホン酸 ($pK_a \approx 2$)⁸⁾ との酸性領域におけるイオン対形成ならびに、それらイオン対のアルコール溶媒和による分配促進の機構について検討した。本研究で使用したフェノチアジン系薬物の化学構造を Table I に示す。

実験の部

実験材料および方法 試料——フェノチアジン系薬物は塩野義製薬から恵与されたものを、さらに精製することなく用いた。メタンおよびエタンスルホン酸ナトリウムは市販特級試薬をエタノールから再結晶して使用した。プロパン、ブタン、ペンタン、ヘキサン、ヘプタンの各アルキルスルホン酸ナトリウムは文献記載の方法^{9,10)}に従って合成し、エタノールから再結晶して使用した。他の試薬および有機溶媒は市販特級品を使用した。

分配率の測定——水相の pH (1.8—6.5) およびイオン強度 (0.1) は 0.04M リン酸溶液、0.04M NaOH 溶液、および NaCl を用いて調製した。このリン酸塩緩衝液中にフェノチアジン系薬物 (1×10^{-4} M) を溶解させ、必要に応じてアルキルスルホン酸ナトリウム (9×10^{-2} M) を加えた。有機相はシクロヘキサン単独またはシクロヘキサンと各種アルコール (0.1—1M) の混合溶媒を用いた。25 ml のメスフラスコに両相の溶液各 5 ml (陰イオン成分がヘキサンおよびヘプタンスルホン酸ナトリウムの場合は、水相 8 ml, 有機相 2 ml とした) を加えて密栓し、恒温水槽 ($\pm 0.5^\circ$ の精度) 中で振とうして (約 2 時間) 分配平衡に達せしめた後、静置して 2 相を十分に分離させた。なお、フェノチアジン系薬物は光分解を受けやすいため遮光条件下で実験を行った。振とう前後の水相の薬物の吸光度差を有機相中へ移行した薬物の示す吸光度とみなし、水相中の濃度に対する有機相中の濃度の割合を分配率とした。薬物の吸光度は最大吸収波長において、日立 124 型分光光度計を用いて測定した。

結果ならびに考察

I. pH-分配挙動

フェノチアジン系薬物のアルキルスルホン酸とのイオン対形成、ならびにイオン対とアルコールとの溶媒和に

8) J.D. Roberts, M.C. Caserio, "Basic Principles of Organic Chemistry," W.A. Benjamin, Inc., New York, 1964, Chapter 21.

9) H.G. Houlton, H.V. Tartar, *J. Am. Chem. Soc.*, **60**, 544 (1938).

10) R.M. Reed, H.V. Tartar, *J. Am. Chem. Soc.*, **57**, 570 (1935).

Fig. 1. pH Dependence of Partition of Chlorpromazine from Aqueous Solution (phosphate buffer, $\mu=0.1$) to Cyclohexane at 25°

▲: with $C_3H_7SO_3Na$ in aqueous phase and with n -hexanol in organic phase.
 △: with n -hexanol in organic phase.
 ●: with $C_3H_7SO_3Na$ in aqueous phase.
 ○: without $C_3H_7SO_3Na$ and n -hexanol.
 Concentration of $C_3H_7SO_3Na$ and n -hexanol were 0.09 M and 1 M, respectively.

対数をとると,

$$\log PC_{obs.} = pH + \log PC_o - pK_a \quad (\text{Eq. 4})$$

と表わされる。従って、(4) 式は CPZ 単独の pH-分配プロファイルが勾配 1 の直線を与えることを示す。Fig. 1 において CPZ (○ 印) の pH- $\log PC_{obs.}$ プロファイルは pH 3 から 6 の間で傾き 1 の直線によく一致し、この pH 領域では非解離型分子種の分配が支配的であることを示している。この直線を外挿して得られる切片の値から PC_o を 2.0×10^5 と推定した。ドデカン-水系での PC_o 値は 2.5×10^5 と報告されており、⁵⁾ CPZ の大きな疎水性がうかがわれる。一方、pH 3 以下の pH-分配プロファイルは勾配 1 の直線関係から正のずれがみられるが、この原因の詳細は不明である。しかしながら、 $PC_{obs.}$ に対する緩衝液成分のリン酸陰イオンの影響は認められないこと、イオン強度調整に用いた NaCl の濃度増加にともない $PC_{obs.}$ が増大することから、強酸性側では Cl^- と CPZ^+ とのイオン対形成が比較的大きく関与するものと仮定し、以後の検討を行った。

次に、水相中に陰イオン成分を添加した場合の $PC_{obs.}$ の変化をみると、シクロヘキサン中への CPZ の分配は $C_3H_7SO_3Na$ の存在下でも大きな変化はみられないが (Fig. 1 の ○ と ● 印参照)、シクロヘキサンと n -ヘキサノール混合溶媒中への CPZ の分配は水相中に $C_3H_7SO_3Na$ を添加すると顕著な分配促進がみられた。後者におけるイオン対の脂溶性増大の機構としては、Higuchi らが提示した case 1 イオン対のアルコール溶媒和⁶⁾ に相当するものと考えられる。すなわち、分子サイズの大きな陽イオンと分子サイズの小さな陰イオンからなるイオン対では、単位表面積あたりより高い電荷をもつ陰イオンは十分に電荷が相殺されないため、有機相中にプロトン供与性のアルコールが存在するとイオン対の δ^- はアルコールとの溶媒和によって効果的に中和され、その結果有機相への分配が起こりやすくなるものと推定される。

II. 溶媒和イオン対の生成定数および溶媒和数の算出

前記 pH プロファイルの結果から、CPZ とアルキルスルホン酸との間に生成するイオン対が有機相中のアルコール (M) で溶媒和される過程とともに、クロルイオンとの間にも同様な現象が存在するものと推定された。そこで、 $[CPZ^+]_w \gg [CPZ]_w$ 条件下におけるこれら分配平衡のスキームを Chart 1 のように仮定し、みかけの分配率、 $PC'_{obs.}$ を (5) 式で定義した。

ともなう分配率変化の概要を知るため、フェノチアジン系薬物の代表的化合物であるクロルプロマジン (CPZ) を用いて以下の検討を行った。

Fig. 1 は酸性領域における CPZ のみかけの分配率、 $PC_{obs.}$ に対するプロパンスルホン酸ナトリウム (陰イオン成分として水相のリン酸塩緩衝液中に添加) および n -ヘキサノール (イオン対の溶媒和剤として有機相のシクロヘキサン中に添加) の影響を示す。なお、みかけの分配率を (1) 式で定義し、非解離型分子種が関与する分配率、 P_o を (2) 式で定義する。

$$PC_{obs.} = \frac{[CPZ]_o}{[CPZ^+]_w + [CPZ]_w} \quad (\text{Eq. 1})$$

$$PC_o = \frac{[CPZ]_o}{[CPZ]_w} \quad (\text{Eq. 2})$$

ここで、 $[CPZ]_w$, $[CPZ]_o$ はそれぞれ、水相および有機相中の非解離型 CPZ の濃度を表わす。水相の pH が薬物の pK_a よりも十分に小さいところでは、 $PC_{obs.}$ と PC_o の関係は (3) 式で与えられ、

$$PC_{obs.} = \frac{K_a}{[H^+]} \cdot PC_o \quad (\text{Eq. 3})$$

Chart 1. Schematic Representation of the Ion Pair Solvation

$$PC'_{\text{obs.}} = \frac{[\text{CPZ}^+ \cdot \text{R-SO}_3^- \cdot \text{Mn}]_o}{[\text{CPZ}^+]_w} + \frac{[\text{CPZ}^+ \cdot \text{Cl}^- \cdot \text{Mn}]_o}{[\text{CPZ}^+]_w} + \frac{[\text{CPZ}^+]_o}{[\text{CPZ}^+]_w} \quad (\text{Eq. 5})$$

ここで、右辺の第 2 項は Cl^- とのイオン対の分配率 (PC')、第 3 項は解離型 CPZ の分配率に相当する。測定条件下では第 3 項の寄与は無視できるので、 $PC'_{\text{obs.}}$ は結局 (6) 式で表わされる。

$$PC'_{\text{obs.}} = \frac{[\text{CPZ}^+ \cdot \text{R-SO}_3^- \cdot \text{Mn}]_o}{[\text{CPZ}^+]_w} + PC' \quad (\text{Eq. 6})$$

(6) 式から明らかなように、目的とする CPZ^+ と R-SO_3^- イオン対の正味の分配率変化は、別途に測定される PC' を $PC'_{\text{obs.}}$ から差し引いて求めることができる。次に、溶媒和イオン対の生成定数、 K_e ¹¹⁾ は (7) 式で定義される。

$$K_e = \frac{[\text{CPZ}^+ \cdot \text{R-SO}_3^- \cdot \text{Mn}]_o}{[\text{CPZ}^+]_w [\text{R-SO}_3^-]_w [\text{M}]_o} \quad (\text{Eq. 7})$$

ここで、 $[\text{M}]_o$ は有機相中のアルコールの濃度、 $[\text{CPZ}^+ \cdot \text{R-SO}_3^- \cdot \text{Mn}]_o$ は有機相中におけるイオン対溶媒和物の濃度を示す。

(6), (7) 式から (8) 式が導びかれる。

$$PC'_{\text{obs.}} = K_e \cdot [\text{R-SO}_3^-]_w \cdot [\text{Mn}]_o + PC' \quad (\text{Eq. 8})$$

対数をとると (9) 式となる。

$$\log(PC'_{\text{obs.}} - PC') = n \log[\text{M}]_o + \log K_e + \log[\text{R-SO}_3^-] \quad (\text{Eq. 9})$$

CPZ^+ の濃度よりも R-SO_3^- 濃度が十分に高い条件下で、(9) 式の左辺に対して右辺の $\log[\text{M}]_o$ をプロットすると、得られる直線の勾配からイオン対へのアルコールの会合数、 n 、切片から溶媒和イオン対の生成定数、 K_e を求めることができる。

Fig. 2 に示すように、溶媒和剤として n -ヘキサノールを用い、 CPZ^+ と各種陰イオンについて (9) 式のプロットを行うと、良好な直線関係が得られた。他の薬物についても同様に、プロパンスルホン酸とのイオン対の K_e および n 値を求めた。Table II から明らかなように、 K_e や n 値は陽イオン成分の立体的因子、置換基の性質などの複雑な影響を受けている。一般に、陽イオン成分自身の分配率が小さいものほど n 値は小となる傾向がみられるが、 K_e との間にはよい相関性は認められない。

III. 陰イオン成分の影響

陰イオン成分であるアルキルスルホン酸のメチレン基の長さを変えて、 CPZ とのイオン対の n -ヘキサノール溶媒和における n と K_e を求めた。いずれの場合もイオン対への n -ヘキサノールの会合数は 2 であった (Fig. 2 参照)。生成定数 K_e の対数をアルキルスルホン酸の炭素数に対してプロットすると、直線関係が得られ (Fig.

11) T. Higuchi らは K_e を “イオン対抽出定数” と呼んでいる (ref. 6)。

Fig. 2. Plots of $\log(PC'_{\text{obs.}} - PC')$ versus $\log[M]_0$ at 25°

Aqueous phase: chlorpromazine ($1 \times 10^{-4} \text{ M}$) + R-SO₃Na ($9 \times 10^{-3} \text{ M}$) in phosphate buffer (pH 3.0, $\mu = 0.1$),

Organic phase: cyclohexane + *n*-hexanol (varied from 0.1 to 1 M).

3), その傾きからメチレン当りの自由エネルギー変化 $\Delta \Delta G$ は -846 cal の値を得た。この値は直鎖炭化水素が水から有機溶媒へ移行するときの自由エネルギー変化の増加率約 800 cal (メチレン基当り)¹²⁾ とよく一致する。このことはイオン対形成にともなう分配率変化に陰イオン成分のメチレン基の長さの効果が直接反映されたことを示すものである。

K_c の温度変化 (15–35°) による van't Hoff プロットから求めた熱力学的パラメーターを Table III にまとめた。アルキルスルホン酸の炭素鎖が長くなるにつれてエンタルピー変化 (ΔH) は負に増加し、エントロピー変化 (ΔS) は正に増加する傾向がみられる。このとき、 ΔH と ΔS は協作用的 (co-operative) に ΔG の値に寄与する傾向がみられた。¹³⁾

陰イオンのアルキル基が長くなるにつれて ΔS が正に増加する現象については次のように説明される。すなわち、水相中において陰イオンの炭化水素鎖のまわりに配向 (整列) する水分子の数はアルキル基の長さに比例して多くなるが、その陰イオンが CPZ⁺ とイオン対を形成し有機相へ移行する際には、アルキル鎖が長いほど水構造の破壊や脱水和の程度は逆に大となる。¹⁴⁾ これらの結果、 ΔS が正に増加する

ものと考えられるが、さらに、イオン対とアルコールとの溶媒和形成の影響も ΔH や ΔS 値に複雑に反映されているものと推測される。

IV. アルコール炭素数の影響

K_c および n 値に対する溶媒和剤としてのアルコール影響をみるため、CPZ—プロパンスルホン酸系についてアルコール炭素数を変化させて検討した。各アルコールのイオン対への会合数は、*n*-ブタノールで 1、*n*-ペンタノールで 1.5、*n*-ヘキサノール、*n*-オクタノール、*n*-デカノール、および *n*-ドデカノールでいずれも 2 であった。

TABLE II. K_c and n Values^{a)} for Phenothiazines-C₃H₇SO₃Na Ion Pairs and Apparent Partition Coefficients(PC)^{b)} of Phenothiazines

Phenothiazine derivative	K_c	n	PC
Chlorpromazine	16.5	2	0.215
Chlorpromazine sulfoxide	— ^{c)}	— ^{c)}	0.013
Promazine	3.56	1.5	0.048
Methopromazine	5.25	1	0.050
Promethazine	3.37	1.5	0.074
Levomethopromazine	3.78	2	0.124
Prochlorprazine	3.15	3	0.131
Propericiazine	2.44	0.5	0.056

a) Accuracy of $\pm 5\%$; experimental conditions were same as in Fig. 2.

b) Aqueous phase: phenothiazines ($1 \times 10^{-4} \text{ M}$) in phosphate buffer (pH 3.0, $\mu = 0.1$), Organic phase: cyclohexane + *n*-hexanol (1 M).

c) Could not be determined.

12) W.P. Jencks, "Catalysis in Chemistry and Enzymology," McGraw-Hill Book Co., New York, N. Y., 1969, p. 401.

13) J.E. Leffler, E. Grunwald, "Rates and Equilibria of Organic Reactions," Wiley, New York, N.Y., 1963.

14) A.F. Michaelis, T. Higuchi, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 201 (1969).

TABLE III. Thermodynamic Parameters^{a)} for the Partition of Chlorpromazine-R-SO₃Na Ion Pair at 25°

Alkyl sulfonate	ΔG (kcal/mol)	ΔH (kcal/mol)	ΔS (e.u.)
CH ₃ SO ₃ Na	-0.09	-0.2	-0.4
C ₂ H ₅ SO ₃ Na	-0.64	-0.8	-0.6
C ₃ H ₇ SO ₃ Na	-1.67	-1.1	1.7
C ₄ H ₉ SO ₃ Na	-2.41	-0.9	5.2
C ₅ H ₁₁ SO ₃ Na	-3.37	-1.4	6.5
C ₆ H ₁₃ SO ₃ Na	-4.29	-2.1	7.4
C ₇ H ₁₅ SO ₃ Na	-5.13	-2.0	10.2

a) Accuracy of $\pm 5\%$, experimental conditions were same as in Fig. 3.

Fig. 3. Plots of $\log K_c$ for Chlorpromazine-Alkylsulfonate (R-SO₃Na) Ion Pair *versus* Number of Carbon Atoms in R-SO₃Na at 25°

Aqueous phase: chlorpromazine (1×10^{-4} M) + R-SO₃Na (9×10^{-2} M) in phosphate buffer (pH 0.3, $\mu=0.1$),
Organic phase: cyclohexane + *n*-hexanol (1 M).

Fig. 4. Plots of $\log K_c$ for Chlorpromazine-C₃H₇SO₃Na Ion Pair *versus* Number of Carbon Atoms in Solvating Alcohol at 25°

Aqueous phase: chlorpromazine (1×10^{-4} M) + C₃H₇SO₃Na (9×10^{-2} M) in phosphate buffer (pH 3.0, $\mu=0.1$),
Organic phase: cyclohexane + alcohol (1 M).

これらアルコールの双極子能率や水素供与能には有為な差は認められないことから,¹⁵⁾ アルコールの疎水性(アルキル基の長さ)とより密接に関連しているものと考えられる。Fig. 4 は K_c の対数をアルコールの炭素数に対してプロットしたものであり、炭素数の増加とともに K_c は増大し、*n*-ヘキサノールおよび *n*-オクタノール付近で K_c は最大値をしめす。実験濃度条件ではアルコールがシクロヘキサン中において二量体を形成していることを考慮に入れ、⁶⁾ CPK 分子モデル¹⁶⁾ による検討の結果、イオン対の溶媒和に際して立体的に最適なアルコール鎖長 (C=6-7) があることが示唆された。

結 論

フェノチアジン系薬物とアルキルスルホン酸とで形成されるイオン対のシクロヘキサンへの分配は、有機相に

15) A. Weissberger (ed.), "Techniques of Chemistry," Vol. II, 3rd. ed., Interscience Publishers, Inc., New York, 1970; Chapter III.

16) Corey-Pauling-Koltum 分子モデル.

アルコールが存在すると顕著に増大することが確かめられた。イオン対とアルコールとの溶媒和における生成定数, K_c , および溶媒和数, n , の値には陰, 陽両イオン成分の立体的因子や置換基の影響が反映された。イオン対の有機相への分配および溶媒和形成における熱力学的パラメーターは疎水の相互作用に特有な値をしめした。また, イオン対の溶媒和剤としてのアルコールには至適なアルキル鎖長があることが示唆された。これらの結果は, フェノチアジン系薬物の抽出・分離における混合溶媒の選択やクロマトグラフィーにおける効果的な分析条件の設定の基礎資料となるものと考えられる。また, 生物薬剤学的観点からもイオン性薬物の消化管吸収やバイオアベイラビリティの改善を企図する上で有用な知見となるものと考えられる。