

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 28 日現在

機関番号：34512
 研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2011～2012
 課題番号：23750248
 研究課題名（和文）炭酸型層状複水酸化物への直接イオン交換法の確立とそのメカニズムの解明
 研究課題名（英文）Mechanism and confirmation of direct ion-exchange reaction into carbonate-type layered double hydroxide
 研究代表者
 林 亜紀（HAYASHI AKI）
 神戸薬科大学・薬学部 助教
 研究者番号：80309434

研究成果の概要（和文）：水溶液中ではイオン交換反応しない炭酸型層状複水酸化物（CO₃-LDH）は、アルコール溶液中特にメタノール溶液中でイオン交換が可能であることを新たに見出した。これにより、制酸剤である CO₃-LDH と難水溶性の医薬品との複合体形成が可能となった。また、その反応性を様々に調べた結果、新たな複合体合成において、ゲスト化合物の構造から層状複水酸化物の型、溶媒との最適な組み合わせを予想できることがわかった。

研究成果の概要（英文）：Carbonate-type layered double hydroxide (CO₃-LDH) shows no ion-exchange reaction in aqueous solution. However, it found that carbonate ion in CO₃-LDH can be exchanged with other anion in methanol. This made it possible for CO₃-LDH to intercalate a medicine with slightly soluble in water. These results of its reactivity were revealed that the appropriate combination of LDH type and solvent might be estimated from the structure of guest compound.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	1,700,000	510,000	2,210,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：材料化学・無機工業材料

キーワード：炭酸型層状複水酸化物、脱炭酸、アルコール

1. 研究開始当初の背景

(1) 層状複水酸化物 (LDH) は、正電荷をもつ金属複水酸化物の基本骨格層と、陰イオン及び層間水を含む負電荷をもつ層間からなっている。層間の陰イオンは他の陰イオンと交換することができ、一般に負の電荷密度が大きい方が層間に取り込まれやすい。なかでも、炭酸イオンは最も層間で安定に存在すると知られている。そのため、インターカレーション方法の一つであるイオン交換法には、硝酸型や塩化物型 LDH (NO₃-LDH や Cl-LDH) が用いられることが多く、炭酸型 LDH ではインターカレーション反応はできないのがこの

分野での常識であった。また、空気中や水溶液中に含まれる炭酸イオンを容易に層間へ取り込んでしまうため、インターカレーション反応を行う場合には、炭酸イオンの混入を防ぐよう厳重に注意を払わなければならない。

(2) 炭酸型 LDH (CO₃-LDH) を用いるインターカレーション方法には再構築法がある。それは、前もって 500°C で数時間焼成し金属酸化物の固溶体としてゲスト化合物溶液と反応させ、層を再構築しながらインターカレーションする方法である。この場合も、窒素雰囲気下で反応を行うなど、炭酸イオンの混入に

気をつけなければならない、また得られた化合物の結晶性が低いことが欠点である。

(3) 炭酸型 Mg-Al 系 LDH (ハイドロタルサイト) は生体適合性に優れ、人体に無害であり、その制酸作用から胃薬としても認可されている。その医薬品との複合体の形成によって、医薬品の吸湿性の改善や光分解性の制御などが可能となったり、ドラッグデリバリーシステム (DDS) としても広く利用されている。従って、制酸剤の炭酸型 LDH と医薬品との複合体が結晶性良く容易に形成できると、今まで不可能であったハイドロタルサイト (炭酸型 LDH) の適用が広がると期待される。

(4) これまでに、炭酸型 LDH の脱炭酸については、塩酸を用いたり、緩衝溶液を用いる方法が報告されている。この場合、窒素雰囲気下で pH コントロールが必要である。また、ソルボサーマル法などで炭酸型 LDH への取り込みも報告されているが、いずれも 80℃以上の高温が必要でかなりハードな条件下で行われている。私達は、水に難溶性の医薬品をエタノールに溶解し、炭酸型 LDH と反応するとイオン交換反応が容易に進行することを最近見出した。これは、炭酸型 LDH にのみ見られる現象で、この現象の挙動やメカニズム、特異性について詳細に調べる必要がある。

2. 研究の目的

(1) アルコール溶液中で炭酸型 LDH からの脱炭酸が特異的に起こったことから、アルコール溶液中での脱炭酸の挙動を調べ、なぜアルコール溶液中で脱炭酸するのか、メカニズムを明らかにする。

(2) すべての化合物がアルコール溶液中でイオン交換するのかどうか、構造的や化学的性質との関連を系統的に調べ、その条件を探索して何が可能で何が不可能なのかをその原因とともに明らかにする。

(3) この方法を用いると、水に難溶性化合物の LDH へのインターカレーションも可能であり、さらには制酸剤である炭酸型 LDH との複合体形成による医薬品の副作用の軽減や吸湿性など医薬品の欠点の改善、DDS 材料としての利用を検討する。

3. 研究の方法

(1) アルコールは極性プロトン性溶媒であり、それ以外の溶媒 (極性非プロトン性溶媒のアセトニトリル、無極性溶媒のヘキサンな

ど) を用いて反応を行い溶媒の影響、つまり極性の大きさ、プロトン性の有無、について調べる。

(2) 交換しようとする化合物の構造の違いによる反応性を明らかにするため、系統的に特徴を調べる。

① 異なる炭素数の脂肪族カルボン酸、芳香族カルボン酸について反応を行う。これにより、炭素数による溶解度の違い、脂肪族と芳香族の違いを検討する。

② カルボン酸以外の陰イオン性官能基による反応性、pH の影響を調べる。

③ カルボキシル基と他の官能基を有する二官能基化合物との反応性を調べ、官能基の影響を検討する。

④ カルボキシル基とその塩化合物との比較を行う。

(3) 炭酸型 LDH は制酸剤でもあることから医薬品との複合体の形成も検討する。特に、医薬品には難水溶性の化合物が多いため、これらの医薬品との複合体形成が可能か調べる。

4. 研究成果

(1) いくつか反応条件を検討した結果、図 1 のように、有機溶媒はプロトン性極性溶媒のメタノール、反応温度は 50 度で行うと反応が進行しやすく、さらには反応中の炭酸イオンの混入を防ぐことを見いだした。

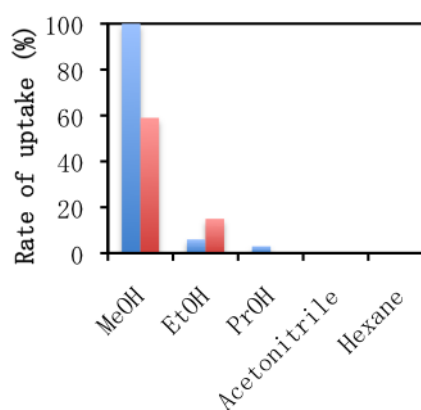


図 1 溶媒による側鎖の炭素数 2 の脂肪族カルボン酸 (青) と芳香族カルボン酸 (赤) の取込み率 (50 °C)

(2) 構造の違いについては下記のような結果が得られた。

① 脂肪族及び芳香族カルボン酸化合物のメタノール溶液と炭酸型 LDH との反応後の層間距離は、側鎖の炭素数に比例して増加した。その層間距離を水溶液中での硝酸型 LDH との反応と比較するとほとんど差はなかった。このことから、メタノール溶液でも、水溶液中と同様の複合体が得られることがわかった。また、炭素数の増加により水に不溶性なカルボン酸もメタノールに可溶ならば、LDH との複合体を形成できることが明らかになった。メタノール溶液中での取込み率は、脂肪族カルボン酸の方が芳香族カルボン酸よりも大きかったことから、酸性度の高い方がより反応性が高いと示唆される。

② カルボキシル基以外の陰イオン性官能基として、スルホン酸塩を用いると、アルコール溶液中で炭酸型 LDH とイオン交換反応はほとんど進行しなかった。しかし、硝酸型 LDH とのイオン交換反応は、水溶液中で進行するとともにアルコール溶液中でも進行した。この結果は、④で示すように、陰イオンの種類による相違というよりは、塩による影響と考えられる。なお、スルホン酸化合物は、炭素数の長い化合物を手に入れることができなかったため、比較することができなかった。

③ カルボキシル基と他の官能基を有する化合物として、メルカプト基、ヒドロキシル基、アミノ基、フェニル基、ニトロ基、ハロゲン（臭素、塩素）を有するものを選んだ。これらとアルコール溶液中での炭酸型 LDH とのイオン交換は、アミノ基以外で進行した。これは、アミノ基のカチオン性がイオン交換の進行を妨げたことと示唆される。また、ハロゲンの場合には、予想に反して、その層間距離はハロゲンイオンを含む層状複水酸化物の値と同じであり、イオンクロマトグラフィーによってもハロゲンイオンが層間に含まれていることが確認できた。従って、アルコール溶液中でハロゲンの脱離が起こり、カルボン酸の方ではなくハロゲンイオンが炭酸イオンと交換されたといえ、これまでにない珍しい結果となった。

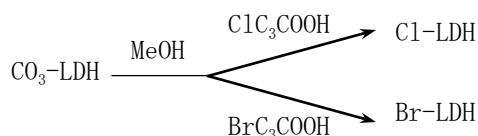


図 2 ハロゲンとカルボキシル基をもつ化合物のメタノール中での反応

④ 脂肪族カルボン酸(-COOH)は、水溶液中で硝酸型 LDH と又はメタノール溶液中で炭酸型 LDH とイオン交換した。これに対して、脂肪族カルボン酸塩(-COONa)の場合には、水溶液中もしくはアルコール溶液中で硝酸型 LDH とイオン交換するが、炭酸型 LDH とはほとんどイオン交換しなかった。例として、側鎖の炭素数 6 の場合の取込み量を表 1 に示す。また、得られた複合体の層間距離はいずれも炭素数とともに増加した。従って、アルコールを用いる炭酸型 LDH とのイオン交換反応には、酸であること、つまりプロトンを有することが必要であることが明らかになった。

表 1 側鎖の炭素数 6 のカルボン酸とカルボン酸ナトリウムの取込み量 (mmol/g)

	C ₆ COOH		C ₆ COONa	
	H ₂ O	MeOH	H ₂ O	MeOH
NO ₃ -LDH	2.8	0	4.4	2.4
CO ₃ -LDH	0	1.3	0	0

(3) 難水溶性医薬品として、エトドラク、ナテグリニドを選び、アルコール溶液中で炭酸型 LDH と反応した。その結果、どちらもエタノール溶液よりもメタノール溶液中で反応が進行した。また、温度の影響は小さく、短時間で反応が進行した。また、層間の分子はイオンの状態であることが、IR や固体 NMR の測定により確認できた。水溶液にするには、アルコール溶液を用いて溶解する必要があり、その影響も考慮する必要があった。しかしこの場合、メタノールに溶解するだけで簡便に反応できる。さらに、複合体の形成によって、エトドラクの有する苦味とナテグリニドの流動性の低さが大きく改善できた。

表 2 層間距離のまとめ (50 °C)

	before (nm)	ナテグリニド		エトドラク	
		H ₂ O	MeOH	H ₂ O	MeOH
NO ₃ -LDH	0.89	0.89	0.89	0.89	0.89
CO ₃ -LDH	0.77	0.77	2.30	0.77	2.20

以上の結果から、制酸剤である炭酸型 LDH との複合体形成が、メタノール溶液中で可能になったことは、画期的であり、難水溶性が多い医薬品において応用できる選択肢が増え

たといえる。また、新たな複合体合成において、層状複水酸化物の型、溶媒、ゲスト化合物の構造との最適な組み合わせを予想できるといえる。さらに、目的に合わせた選択的な層状複水酸化物の利用が期待できる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計2件)

(1) 林 亜紀、無機層状化合物のイオン交換反応およびその機能化に関する研究について、粘土科学、査読無、51巻、2012、7-12、http://ci.nii.ac.jp/vol_issue/nels/AN00199972/ISS0000482269_ja.html

(2) Aki Hayashi、Hirokazu Nakayama、Intercalation Reaction of Carbonate MgAl-layered Double Hydroxide Using Alcohol as Solvent、Chem. Lett.、査読有、40巻、2011、276-278、DOI: 10.1246/cl.2011.276

[学会発表] (計6件)

(1) 林 亜紀、久保田舞、岡村美希、中山尋量、Intercalation of pravastatin sodium and nateglinide into layered double hydroxide for the remediation of hygroscopicity、17th International Symposium on Intercalation Compounds、2013年05月13日、仙台国際センター

(2) 酒井一樹、野木久美子、山中孝宏、林 亜紀、中山尋量、ハイドロタルサイトとの複合体によるエトドラク及びウルソデオキシコール酸の苦味抑制、日本薬学会第133年会、2013年03月28日、パシフィコ横浜

(3) 林 亜紀、層状複水酸化物の薬学応用、層状複水酸化物の化学に関する研究会、2013年03月06日、早稲田大学

(4) 吉田啓祐、久保田舞、岡村美希、林 亜紀、中山尋量、エトドラクの苦味抑制を目的とした層状複水酸化物へのインターカレーション、第62回日本薬学会近畿支部大会、2012年10月20日、武庫川女子大学

(5) 永田理恵、謝敷美香、阪口佑子、林 亜紀、中山尋量、有機溶媒を用いた炭酸型層状複水酸化物とカルボン酸のインターカレーション反応、日本化学会第92春季年会、2012

年3月25日、慶應義塾大学

(6) 林 亜紀、中山尋量、アルコール溶液中における層状複水酸化物の無機イオン交換反応、第55回粘土科学討論会、2011年9月15日、鹿児島大学

6. 研究組織

(1) 研究代表者

林 亜紀 (HAYASHI AKI)

神戸薬科大学・薬学部・助教

研究者番号：80309434