

分配係数 $\log P$ の非経験的予測 (3)— $\log P$ を支配する因子の物理化学的解釈 —

○森 充史、田中 秀治、中馬 寛

徳島大学薬学部薬品分析学教室(〒770-8505 徳島県徳島市庄町 1-78-1)

【概要】

分配係数 $\log P$ と、非経験的分子軌道法を用いた溶媒和計算(SCRf) による二つの溶媒和エネルギー差 ΔE および溶媒中の分子表面積(ASA)との相関関係を調べた。化合物にベンゼン置換体分子、非ベンゼン置換体分子を用い解析した結果、水素結合供与体分子の溶媒和過程が水素結合に関与しない分子、もしくは水素結合受容体分子と異なることがわかった。さらに目的化合物に山上らが報告した一置換ジアジン化合物を含めて、 $\log P_{\text{oct}}(n\text{-octanol}/\text{H}_2\text{O})$, $\log P_{\text{CL}}(\text{chloroform}/\text{H}_2\text{O})$ の予測を行った。これら 2 つの分配係数の関係および各パラメータに及ぼす影響を水素結合受容体分子の特性および置換基の効果とともに比較、考察した。

【方法】

Gaussian98 を用いて各溶媒中で非経験的分子軌道法 HF/3-21G*により構造最適化し、B3LYP/6-31+G*を用いて溶媒和計算(COSMO)を行った。ここで water, *n*-octanol, chloroform 中における各化合物のエネルギー差をパラメータ ΔE と定義した。また、ASA は water 中で Bondi の van der Waals 半径から計算した。

【結果】

上記の方法にしたがい、算出した ΔE と ASA および実測値 $\log P$ を用い下式 (1) の相関解析を行った。

$$\log P_{\text{oct}} = a \Delta E_{\text{oct/w}} + b \text{ASA} + \text{const} \quad (1)$$

一方、二つの溶媒和自由エネルギーの差を

ΔF としたとき P_{sol} は、

$$\begin{aligned} P_{\text{sol}} &= C_{\text{oct}} / C_{\text{H}_2\text{O}} \\ &= \exp(-\Delta F^{\text{sol}} / RT) \\ &= \exp[(-\Delta E_{\text{sol/w}} + T\Delta S) / RT] \end{aligned}$$

であり、

$$\begin{aligned} \log P_{\text{oct}} &= (-1 / 2.302 RT)(\Delta E_{\text{oct/w}} - T\Delta S) \\ &= (-1 / 2.302 RT)(\Delta E_{\text{oct/w}} - \text{ASA}) \quad (2) \end{aligned}$$

が期待される。

よって、式 (1)における係数は、 $a = -1 / 2.302 RT = -0.729$ ($T=300\text{K}$) が期待される。

今回の解析において、水素結合に関与しない分子、水素結合受容体分子の係数 a は、ほぼ-0.74 付近の値となり、期待される結果を得た。一方、水素結合供与体分子においては、-0.243 となり、係数の絶対値の低下がみられた。また、接触表面積項の係数 b は、 $\sim 0.027 \text{ kcal/mol/\AA}^2$ であり、ほぼアミノ酸の疎水性溶媒と水への移行自由エネルギー値のオーダーに対応していた。また、山上らが提案した S_{HA} についても ΔE との良好な線形関係が得られた。右上に溶媒和エネルギーの概念図を示した。

参考文献

H.Chuman, A.Mori, and H.Tanaka, *Ana. Sci.*, **18**, 1015-1020 (2002)

C.Yamagami, T.Fujita, *J. Pharm.Sci.*, **89**, 1505-1517 (2000)

C.Yamagami, K.Kawase, and T. Fujita, *Quant.Struct. - Act. Relat.*, **18**, 26-34 (1999)

