

溶媒和を考慮した溶質の配座解析と分配係数の推算

山下 修

花王(株) 構造解析センター (〒640-8580 和歌山市湊 1334)

【要旨】

非イオン性界面活性剤親水基を構成するポリエーテル・ポリオール類の配座解析を溶媒和自由エネルギーを考慮して行う系統的方法を開発し、水中と炭化水素中では全く異なる配座存在率の序列があることを見出した。さらに、水と有機溶媒との2相系において、これらの化合物のそれぞれの相での配座分布を考慮した分配係数の推算法を考案し、実測値との比較により配座解析結果の妥当性を検証した。

【はじめに】

化学物質がその存在状態ととっている構造を見出すことは、その特性と直接に相関し重要である。その構造は有機分子であれば立体配座の形態であり、分子が大きくなるにつれ、結合の回転の自由度により、爆発的に多くの配座の可能性が発生する。さらに、物質の存在状態として気相だけを考えるのではなく、今後は計算化学的手法による凝集状態の物性推算の必要性から、それと平衡にある液相すなわち溶液系での構造を根本的に解決する必要があると考えている。しかしながら、凝集状態での典型的な配座を選び出すための系統的方法をまだ我々は持ち合わせていない。

溶液系では、溶質分子の配座が溶媒の性質に応じて、より自由エネルギーの低いものに移行しようとする。その傾向は、溶質が極性の高い官能基を複数含んでいる分子の場合に顕著と考えられる。例えば、これに該当する溶質が低極性溶媒に溶解する場合には、極性基の集中による分子内の局所的分極を最大限に緩和した配座が有利となる。一方、極性溶媒への場合、むしろ水素結合などによる溶媒との相互作用部位の多い配座が有利となる。そこで、このような機構による溶媒中での自由エネルギーの揺らぎを定量的に評価できる方法を探索したところ、COSM-RS 理論による取扱いが市販のソフト COSMOtherm^{1,2)}で可能なことがわかったので、これを利用した。

【方法】

現在の計算化学の技術レベルで迅速かつ高精度な方法を探索した結果、次に示す手順で実行することを考案した。計算の流れは以下の3つのステップよりなり、英名はソフトウェアの名称、括弧内は要素技術を示す。

- 1) 存在可能な配座の探索 CONFLEX (MM2+力場)
- 2) 構造エネルギー最適化 TURBOMOLE (RI-BP/TZVP; COSMO 法による DFT 計算)
- 3) 溶媒和自由エネルギー COSMOtherm (実溶媒中での化学ポテンシャル計算)

この手順に則って存在可能な配座の各種溶媒中での自由エネルギー ΔG_s を次式に従って計算し、それらの序列化を行った。

$$\Delta G_s = E_{\text{COSMO}} + \mu_s$$

ここで、 E_{COSMO} は 2)、 μ_s は 3) の計算結果に相当し、s は溶媒を表す。

【結果】

ポリ(エチレングリコール)のモノおよびジエーテル類の 1-octanol/水分配係数を以下の方法により計算し実測値と比較した。すなわち、自由エネルギー差を基準にした Boltzmann 分布式による配座の存在率の重みをつけ、1-octanol および水中での化合物の自由エネルギー平均値を計算し、自由エネルギー差と溶媒のモル体積比より分配係数を推算した。

一方、分配係数 $\log P_{ow}$ の実測値は極めて限られた化合物についてのみ得られ、しかもかなりの実験誤差を含んでいる様に推察できる。しかしながら、化合物群全体での大きな傾向はこの実験値群から読み取れるであろうと考え、重回帰式を設定して部分構造単位での $\log P_{ow}$ への寄与値を求め、ランダム誤差の平準化を試みた。

Fig.1 に $\log P_{ow}$ の実測値、回帰値、並びに今回の計算値を炭素数に対してプロットした図を示した。計算値は、poly(ethylene glycol):PEG 鎖の伸張に伴う挙動を良く再現できていると考えられる。それは、PEG 鎖の伸張により $\log P_{ow}$ が小さい方向に、すなわち親水性が高くなる方向にシフトする実験値の傾向が有意なものであることを証明していると考えている。

今回の検討により、分配係数の計算にはそれぞれの相においてどのような配座がどれだけの優占度で存在しているかを考慮することが、アルキル基を持ったポリエーテル類のような多様な配座の可能性のある両親媒性化合物では重要なことが解かった。

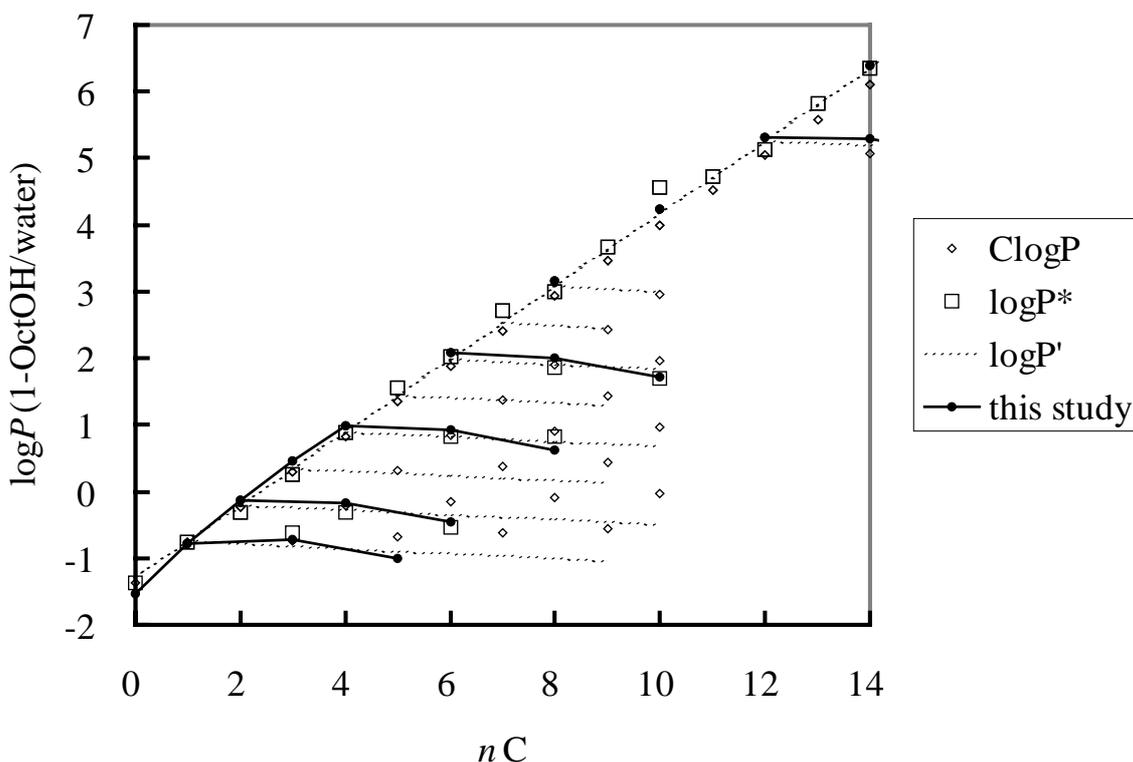


Fig. 1 $\log P(1\text{-octanol/water})$ of PEG monoalkylethers
ClogP: calculated by ClogP program, $\log P^*$: observed,
 $\log P'$: predicted by the regression equation.

参考文献

- 1) A. Klamt, *J. Phys. Chem.*, **99**, 2224 (1995).
- 2) F. Eckert, A. Klamt, *AIChE Journal*, **48**, 369 (2002).