

分子構造パラメーターを用いた水への溶解度の推算

西野智路*・鈴木康大*

Prediction of Aqueous Solubility for Organic Compounds using Molecular Structural Properties

Tomomichi NISHINO* and Koudai SUZUKI*

(2006年12月11日受理)

Aqueous solubility of organic compounds is one of the essential physicochemical properties to describe their lipophilic and/or hydrophobic characters. To predict the aqueous solubility of wide range of organic compounds from the minimum number of molecular intrinsic properties is required. In this study, we developed an equation to calculate the aqueous molar solubility S_w of organic compounds from the structural molecular properties based on the quantitative structure-activity relationships (QSAR). The organic compounds treated in this study were more than 100 organic molecules in water at 298.15K. It was found that the S_w can be correlated well with combination of the following properties, molecular surface area (TMS), dielectric energy (E_{dic}), and carbon number. Based on the results at 298.15K, the QSAR correlations for aqueous solubility at 473.15K and 573.15K were determined with the use of the literature solubility data for 20 organic compounds at these two high temperatures.

1. 緒言

化合物の物理的、化学的、そして生物学的性質は、その分子構造に依存することから、分子の構造や分子特性に関係した構造パラメーターを用いて水への溶解度を定量的に表すことが試みられている。とくに、環境汚染化学物質や有害化学物質などでは対象となるすべての化合物の溶解度を測定することは困難であることから簡便な推算方法が求められている。常温常圧下における有機化合物の溶解度について Yalkowsky らが融点、分子表面積、オクタノール-水分配係数を用いて相関係数 $R=0.99$ (化合物数 $N=35$) の推算式を報告している¹⁾。しかし、適用可能な化合物に制限があり、また温度も 298.15K の場合に限定されている。本研究では、Yalkowsky らが用いていた融点やオクタノール-水分配係数などの物性値ではなく、分子軌道計算から求められる理論構造パラメーターである、分子表面積 (TMS)、誘電エネルギー (E_{dic})、溶媒和熱 (H_{sol})、HOMO エネルギー (E_{HOMO})、LUMO エネルギー (E_{LUMO})、双極

子モーメント (DM)、分極率 (Po)、そして炭素数 (CN) を用いて定量的構造活性相関 (QSAR) を行い、有機化合物の水への溶解度の推算式をつくることを目的とした。また、本実験における定量的構造活性相関に用いた有機化合物は 161 種類であり、より多くの有機化合物に用いることができるようにした。また、得られた推算式をもとに高温水 (473.15 K, 573.15K) への溶解度の推算について試みた。

2. 計算方法

定量的構造活性相関に用いる有機化合物の構造パラメーターは、分子表面積 (TMS)、誘電エネルギー (E_{dic})、溶媒和熱 (H_{sol})、HOMO エネルギー (E_{HOMO})、LUMO エネルギー (E_{LUMO})、双極子モーメント (DM)、分極率 (Po)、そして炭素数 (CN) である。ここで、分子表面積はファン・デル・ワールス (van der Waals) 表面積であり、誘電エネルギーは溶媒中における分子の安定性を示す値である。また、HOMO と LUMO エネルギーはそれぞれ最高被占分子軌道エネルギーと最低空分子軌道エネルギーである。

* 秋田高専卒業生 (現: 大日精化工業株式会社)

分子構造の作成と最適化, そして分子構造パラメーターの決定は, 半経験的分子軌道計算ソフト Fujitsu WinMopac にて, PM3ハミルトニアンを用いた EF 法により構造の最適化を行った。また分子表面積と誘電エネルギーは, 得られた最適化構造から COSMO 法を用いて求めた。ここで, COSMO 法における水の比誘電率は78.4 (298.15K) とした。定量的構造活性相関における重回帰分析は, Microsoft Excell 2003の分析ツールを用いておこなった。

3. 結果と考察

3.1 常温 (298.15K) における溶解度推算式

最初に298.15K における有機化合物の溶解度について定量的構造活性相関をおこなった。計算に用いた161種類の有機化合物の溶解度データは, Yalkowsky ら¹⁾と Miller ら²⁾の文献値を用いた。定量的構造活性相関では, 推算式に用いるパラメーターの種類が増えると相関精度は良くなるが, 溶解度への寄与が小さいパラメーター, そしてパラメーター間に非常に強い相関を示す多重共線関係にあるパラメーターは推算式から取り除いた方がより簡便で使いやすいものとなる。そこで各々のパラメーターについて相関精度への有意性と多重共線性について調べた。一例として, 水への溶解度と分子表面積の相関関係を図1に, 水への溶解度と有機化合物の炭素数の相関関係を図2に示す。

これより, 分子表面積ならびに炭素数が増加すると溶解度が小さくなり溶けにくくなるのが分かる。しかし, 分子表面積ではメタン, エタンなどの分子

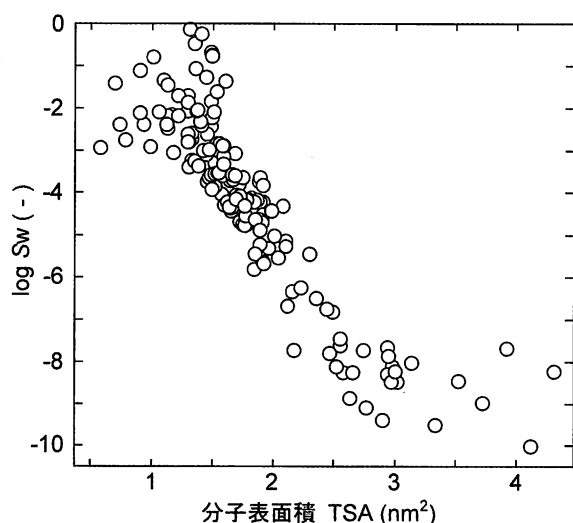


図1 分子表面積の溶解度への寄与割合

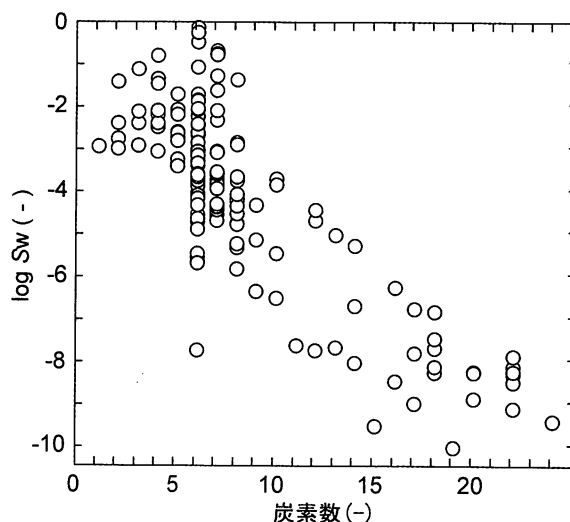


図2 炭素数の溶解度への寄与割合

表面積が小さい有機化合物は, 他の化合物より相関精度がよくなかった。これは, 水素結合の効果が顕著になるためだと考えられる。

各構造パラメーターの相関精度への有意性と多重共線性について検討した結果, 推算式に用いるパラメーターセットとして A: [分子表面積, 誘電エネルギー, 炭素数], B: [分子表面積, 溶媒和熱, 炭素数] の2種類について定量的構造活性相関をおこなうことにした。

得られた推算式と, その相関精度を次に示す。

$$A: [TMS - E_{dic} - CN]$$

$$\log S_w = -0.0173TMS - 2.51E_{dic} - 0.212CN + 0.321 \quad \dots (1)$$

$$N=161, R=0.92, R^2=0.85, SE=0.81$$

$$B: [TMS - H_{sol} - CN]$$

$$\log S_w = -0.0239TMS + 0.0112H_{sol} - 0.0886CN + 0.750 \quad \dots (2)$$

$$N=161, R=0.92, R^2=0.84, SE=0.84$$

ここで, N は化合物数, R は相関係数, R^2 は決定係数, SE は標準誤差である。

パラメーターセット A と B では, A: [TMS - E_{dic} - CN] の方がよい相関精度を示し, 相関係数 R は0.92であった。Yalkowsky らが報告している推算式の相関係数 $R=0.99$ と比較すると低いが, 分子軌道計算から求められる構造パラメーターだけを用いていることから, 取り扱いの難しい有機化合物や構造だけが分かっている未知の化合物などについても本推算式を用いて溶解度を推算することができるものと考えられる。

また、パラメーターセット A と B について、水への溶解度の文献値を X 軸、相関式により計算した溶解度を Y 軸にプロットした相関精度を図 3、図 4 に示す。図より多くの有機化合物について相関が見られることが分かる。

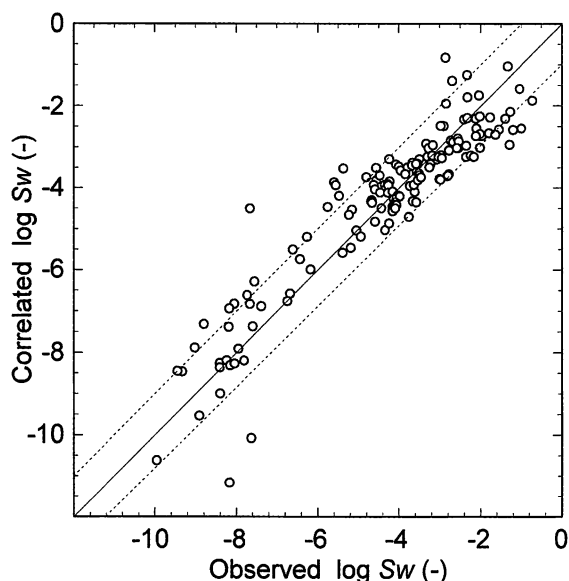


図 3 パラメーターセット A: [TMS- E_{dic} -CN] を用いて推算した水への溶解度と文献値

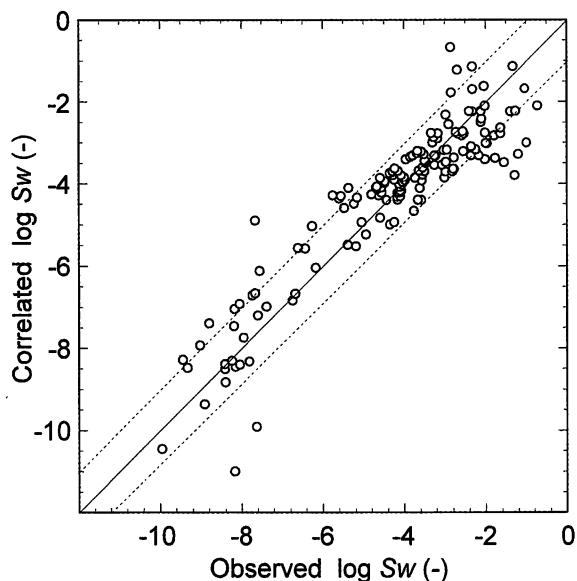


図 4 パラメーターセット B: [TMS- H_{sol} -CN] を用いて推算した水への溶解度と文献値

水への溶解度の推算値と文献値の誤差を $\log S_{w,cal}/\log S_w$ として求め、相関精度の悪い有機化合物名とともに図 5 に示す。推算値が文献値の 2 倍以上を示した有機化合物は、diacetylene, 1,2-difluorobenzene, benzoic acid, benzaldehyde,

acetophenone であり、とくに芳香族炭化水素の相関精度がよくなかった。また、推算値が文献値の半分以下を示した有機化合物は、methan, ethan, ethene であった。

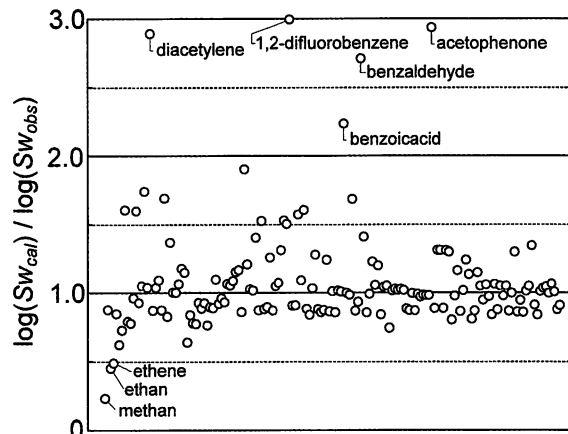


図 5 溶解度の推算値と文献値の誤差ならびに相関精度の悪い有機化合物

3.2 高温水における溶解度推算式

次に高温水として 473.15K と 573.15K における有機化合物の溶解度について定量的構造活性相関をおこなった。構造パラメーターは、常温 298.15K で良い相関精度を示したパラメーターセット A に温度のパラメーターを追加した A': [TMS- MP - E_{dic} -Temp] を用いた。また、473.15K と 573.15K における構造パラメーターは、それぞれ水の誘電率を 34.04, 19.38 として計算を行った。計算に用いた有機化合物は 10 種類であり、それぞれの溶解度データは、Tsonopoulos ら³⁾ と Miller ら⁴⁻⁶⁾ の文献値を用いた。

高温水における定量的構造活性相関に用いた有機化合物

- ① *n*-octane, ② *n*-hexene, ③ 1-octene,
- ④ ethylcyclohexane, ⑤ *n*-butylcyclohexane,
- ⑥ ethylbenzene, ⑦ *m*-diethylbenzene,
- ⑧ *p*-diisopropylbenzene,
- ⑨ 1-methylnaphthalene,
- ⑩ 1-ethylnaphthalene

得られた溶解度相関式と相関精度を示す。

$$\log S_w = -0.0273TMS - 6.98E_{dic} - 0.687CN + 0.00802Temp - 5.24 \quad \dots (3)$$

$$N=10, R=0.97, R^2=0.95, SE=0.22$$

分子構造パラメーターを用いた水への溶解度の推算

また、水への溶解度の文献値を X 軸、相関式により計算した溶解度を Y 軸にプロットした相関精度を図 6 に示す。これより、高温水への溶解度についても分子構造パラメーターから推算することができた。また、473.15K から 573.15K の温度域ではあるが、温度パラメーターを導入し、溶解度を表現することができた。

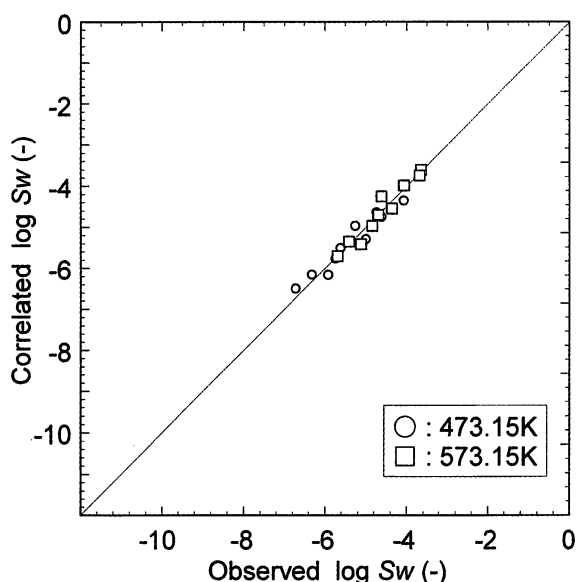


図 6 パラメーターセット A' : [TMS- E_{dc} -CN-Temp] を用いて推算した高温水への溶解度と文献値

4. 結言

常温 (273.15K) において、構造パラメーターとして分子表面積、誘電エネルギー、炭素数を用いて相関精度 $R=0.92$ の推算式を得ることができた。ま

た、高温水 (473.15K, 573.15K) への溶解度として、構造パラメーターとして分子表面積、誘電エネルギー、炭素数、そして温度を用いて相関精度 $R=0.97$ の推算式を得ることができた。

5. 参考文献

- 1) S. H. Yalkowsky, R. J. Orr, S. C. Valvani : "Solubility and Partitioning. 3. The Solubility of Halobenzenes in Water", *Ind Eng. Chem, Fundam*, **18**[4] (1979), 351-353.
- 2) M. M. Miller, S. P. Wasilk, G. L. Huang, W. Y. Shiu, D. Mackay, *Environ. Sci. Technol.*, **19** [6] (1985), 522-529.
- 3) C. Tsoumpoulos, G. M. Wilson, "High-Temp erature Mutual Solubilities of hydrocarbons and Water", *AIChE Journal*, **29** (1983), 990-999.
- 4) D. J. Miller, S. B. Hawthorne, A. M. Gizir, A. A. Clifford, "Solubility of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in subcritical Water from 298K to 498K", *J.Chem. Eng. Data*, **43** (1998), 1043-1047.
- 5) D. J. Miller, S. B. Hawthorne, "Solubility of Liquid Organics of Environmental Interest in Subcritical (Hot/Liquid) Water from 298K to 473K", *J.Chem. Eng. Data*, **45** (2000), 78-87.
- 6) D. J. Miller, S. B. Hawthorne, "Method for Determining the Solubilities of Hydrophobic Organics in Subcritical Water", *Anal. Chem.*, **70** (1998), 1618-1621.