

1P113

ヘテロ環化合物酸解離定数の構造-物性相関に関する理論的研究
(阪大院・基礎工) ○安東寛之、馬場剛史、奥野克樹、
重田育照、中野雅由

Theoretical study on the structure-property relationship of the acid dissociation constants of heterocyclic compounds

(Osaka University Graduate School of Engineering Science) ○Hiroyuki Ando ,
Takeshi Baba , Katsuki Okuno , Yasuteru Shigeta , Masayoshi Nakano

【序】酸解離定数は、溶液中での分子のプロトン化状態を示す物理量であり、有機化学や生物学分野において極めて重要である。しかし複雑な分子の個々の官能基の酸解離定数の実験による測定は困難であるため、我々は以前より量子化学計算を用い、計算で得られる自由エネルギーと実験の pK_a [1]の相関を利用した酸解離定数の推定法を開発してきた[2,3]。従来の量子化学計算では pK_a を算出する際、経験則に基づいたプロトンの自由エネルギー値が必要であり、これが誤差の原因となっていた。本研究では自由エネルギーと pK_a の線形性を利用することにより、プロトンの自由エネルギー値を必要としない酸解離定数推定スキームを用いる。これまでの研究では水溶液中の分子に関して行ってきたが、本研究ではこの手法を用いて非水溶媒における種々のヘテロ環化合物の酸解離定数を溶媒効果も含めて算出し、類似化合物の酸解離定数の推定および他の物性値との相関の解明を行った。

【計算】熱力学より、 pK_a とプロトン化自由エネルギーには以下の関係式が成立する。

$$pK_a = \frac{\Delta G(\text{solv})}{(\ln 10)RT} = \frac{(G(A^-) + G(H^+) - G(HA))}{(\ln 10)RT}$$

本研究では、溶媒や分子の活量や前因子による影響を考慮するため、スケーリングファクター "s" を右辺にかけ、次のような形に書き換えた。

$$\begin{aligned} pK_a &= \frac{s\Delta G(\text{solv})}{(\ln 10)RT} = \frac{s(G(A^-) + G(H^+) - G(HA))}{(\ln 10)RT} \\ &= k\{G(A^-) - G(HA)\} + C_0 \\ &= k\Delta G + C_0 \end{aligned}$$

これらの式より、各系におけるプロットの傾きが k 、切片が C_0 となる。この傾きと切片を得るため、各ヘテロ環化合物に対してGaussian09を用い、水 ($\epsilon = 78.3$) およびDMSO ($\epsilon = 48.9$) 溶媒中MP2/6-311G*計算を行い、自由エネルギー $G(HA)$ を算出した。さらにこれらの脱プロトン構造も同様の手法を用いて自由エネルギー $G(A^-)$ を算出し、これらの差を計算し、これを脱プロトン反応における自由エネルギー変化 ΔG として、実験値の pK_a に対してプロットした。なお、本研究における溶媒効果には分極誘電体モデル (PCM/UFF) 法を用いた。

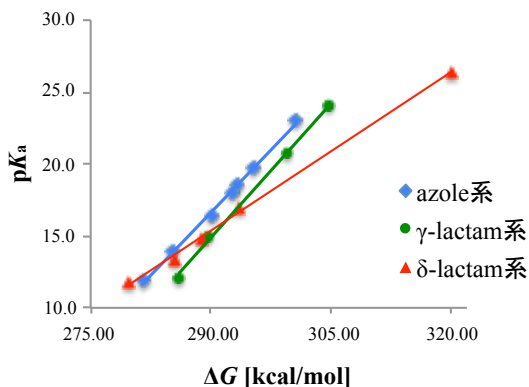


図1 各系における ΔG - pK_a 相関

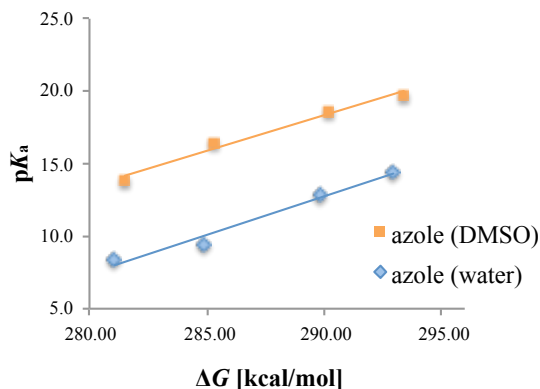


図2 azole系における pK_a の溶媒依存性

【結果・考察】 DMSO溶媒中においても、既知の pK_a 値の実測値を計算によって得られた ΔG でプロットしたところ、予想された通り図1の様に各系列に対してほぼ直線関係になった。ここでのazole系とは複素五員環構造をもつ化合物系のことであり、 γ -lactam系と δ -lactam系はそれぞれ五員環環状ペプチド、六員環環状ペプチドおよびそれに類似する構造をもつ化合物系のことである。図1より五員環構造をもつazole系や γ -lactam系に比べ、六員環構造をもつ δ -lactam系は傾きが小さい。 γ -lactamと δ -lactamでは水素脱着部位の基本構造は変わらないが、環の大きさが異なるだけで傾きに差がでることは非常に興味深い。


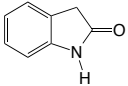
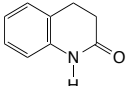
一方、水溶媒とDMSO溶媒の両方における pK_a の実験値が判明しているものを対象として比較したグラフが図2である。この図より、溶媒が水とDMSOの場合では、傾き k はほぼ同じであるものの切片 C_0 の値が異なることが判る。これは、水とDMSOは共に高い誘電率の溶媒であるため溶媒効果によるHAとA⁻の安定性はさほど変化しないが、プロトンの解離平衡が溶媒効果によって変化することに起因するものと考えられる。

次に、これらの系列に属する分子と類似の構造をもつヘテロ環化合物についても ΔG を計算し、図1の直線から pK_a の値を推定し、既知の実験値と比較することで、これらの推定法の精度がどの程度であるか検討した(表1)。この結果より、 pK_a の計算による推定値と文献値はazole系や γ -lactam系では0.2 pK_a 単位の誤差と、実験と計算でかなり良い一致を示す。一方、 δ -lactam系では約2 pK_a 単位の誤差となる。表1に示す δ -lactamの pK_a そのものは γ -lactamとほぼ同じ値であり、その誤差の要因などは現在検討中である。その他の詳細に関しては当日報告する。

表1 pK_a 推定値

【参考文献】

- [1] <http://www.chem.wisc.edu/areas/reich/pkatable/index.htm>
- [2] T. Matsui et al, *Chem. Phys. Lett.* **502** (2011), 248.
- [3] T. Matsui et al, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **14** (2012), 4181.

系	ΔG [kcal/mol]	pK_a (計算)	pK_a (文献値)
 azole系	275.7	8.3	8.2
 γ-lactam系	296.2	18.7	18.5
 δ-lactam系	299.1	18.7	20.7