

# Theoretical Study on the Hydration Effect of Organic Molecule in Aqueous Solution

(水溶液中の有機分子の水和効果についての理論的研究)

広島大学大学院理学研究科化学専攻 土居英男

世界には、数えきれない程の有機化合物が存在する。大量の有機化合物の性質を理解するために、化学者は多くの性質を分類し、理解しようとしてきた。しかし、多くの有機化合物の性質というものは、未だ完璧な理解には到達していない。非常に重要な有機化合物の性質の一つとして、水和の性質が挙げられる。例えば、人間の体の大部分は水である。従って、薬を創る分野（創薬）においては親水的な性質、疎水的な性質が共に重要である。我々の体内では、多くの親水的な分子と疎水的な分子が存在している。例えば、リン脂質二重層は親水的な分子と疎水的な分子が組み合わさった構造をしている。つまり、薬に要求される基本的な性質として以下の2つの性質がある。1、水に溶ける事。これは体内に吸収される事が要求された事と関係している。2、水に溶けない事。（油に溶ける事）これは脂質二重膜を通過できる事が要求された事と関係している。

このような理由で、水和の性質というものは、親水的な分子であろうと、疎水的な分子であろうと非常に重要である。親水的な分子の水和に関する研究は非常に多く行われている。しかし一方で、疎水的な分子に関する水和の研究はあまり行われていない。なぜなら、疎水的な分子は、水に溶けにくいいため水和に関する実験が困難である。

ここに、疎水的な分子に関して水和のシミュレーションを行い、理論的研究を行う意義がある。

## 1、有機化合物周囲の水の分布

疎水的な分子のモデル化合物として、アダマンタンという化合物に着目する。アダマンタンは、ダイヤモンド構造の最小構造である。物理化学的な性質として、高い対称性  $T_d$ 、高い融点 270°C 等、興味深い性質を有している。また、いくつかの誘導体が医薬品に利用されている。アマンタジン (1-aminoadamantane) は、A型インフルエンザやパーキンソン病の治療薬として認められていた。

また、置換基としては、フッ素、塩素、 $NH_3^+$ を選んだ。フッ素と塩素は同じハロゲンに属する原子である。そのため、比較対象として好適であると考えた。特に、フッ素は、フッ素加工に代表される様に、有機化合物に置換基として挿入すると、水も油も弾くという性質が存在する。そのため、フッ素に関しては、水素原子を全てフッ素原子に置換した有機化合物も考慮した。

水和構造を明らかにする対象分子として、アダマンタン、1-クロロアダマンタン、1-フルオロアダマンタン、アマンタジニウム、パーフルオロアダマンタンを選び、シミュレーションを行った。

アダマンタンとアマンタジンの誘導体は、MP2/aug-cc-pVDZ で構造最適化を行い、振動数計算を行なうことにより、安定構造であることを確認した。得られたアダマンタン、パーフルオロアダマンタンの構造は、実験値と良い一致をした。電荷の計算は、natural population analysisで行った。溶質の原子に関して使用するレナード-ジョーンズポテンシャルは、FreindorfとGaoのレナード-ジョーンズポテンシャルを用いた。水のモデルとして、TIP3Pを用いた。

このようなmolecular mechanics (MM) のパラメータを用いて、カノニカルモンテカルロ法を用いて、NVT一定のアンサンブルを発生させた。Nは粒子数、Vは体積、Tは温度を意味する。それぞれの系に関して、水分子500個を溶質分子の周囲に配置した。水和の半径を約15.4Åに設定した。これは、溶質分子と水分子500個の密度がおおよそ1 g/cm<sup>3</sup> になる条件である。温度は300Kに設定した。まず、系を平衡化させるための過程として、200万構造を発生させた後、4000万構造を発生させた。この時発生させた4000万構造のみを使用して解析を行った。

解析として、溶質分子の周囲の水分子の数密度の計算を行い、可視化することによって溶質分子の周囲の水和の様子を明らかにした。

その結果、以下の事が明らかになった。まず、疎水的な分子であるアダマンタンの周囲ですら水分子の密度が高い領域、低い領域が存在すること。また、アダマンタンとパーフルオロアダマンタンでは溶質分子の接戦方向に水の密度が高い領域が存在しており、これは疎水的水と呼ばれる現象の特徴と一致する。次に、1-フルオロアダマンタン、アマンタジニウムの場合、置換基の周囲に水分子の密度の高い領域が存在していた。これは、フッ素原子やアンモニウムが、水分子を強く引きつけるということを意味している。1-クロロアダマンタンの場合では、置

換基である塩素原子の周囲では水分子の数密度が低下していた。同じハロゲンに属するフッ素原子と塩素原子を比較すると全く逆の特徴を有している事を示しており、非常に興味深い。

## 2、温度依存の物理量のシミュレーションに適したシミュレーション方法の開発

分子シミュレーションを行なう上で温度を取り扱う事は非常に重要である。特に、実験を行なう際、温度を変化させながら物理量を測定することはよくある事である。なぜなら、圧力を変化させるよりも温度を変化させる方が圧倒的に簡便である。また、濃度を変化させる場合等は試料を作りなおさなければならないであろう。また、温度に依存する重要な物理量として自由エネルギーが挙げられる。したがって、温度に依存する物理量を分子シミュレーションで算出するという事は、計算化学者のみならず、主として実験を行っている化学者に対しても、非常に重要である。

カノニカルモンテカルロシミュレーションでは、ある温度でのカノニカルアンサンブルを発生させることにより、特定の温度のシミュレーションを行なうことに対応させている。この方法は、非常に便利な方法である。しかし、不便な点がある。それは、温度を一つしか指定できない所である。つまり、さまざまな温度における結果は、それだけの回数のシミュレーションを行わなければ得ることができない。そこで、私は、マルチカノニカル法を用いて、一度のシミュレーションで多数の温度の結果を得るプログラムを作成した。また、マルチカノニカル法での温度を制限するような方法を開発した。マルチカノニカル法では、広いエネルギー領域で同じ個数の構造をサンプリングする。そのため、温度範囲が指定できない。私は、発生するアンサンブルを温度範囲内にする条件式を開発し、その条件を課した上でマルチカノニカル法を実行した。

これにより、欲しい温度範囲のアンサンブルを用いて、マルチカノニカルアンサンブルを発生させることを可能にした。この方法を用いて、メタンとフッ素で置換されたメタン誘導体の間の、水和自由エネルギーの差  $\Delta A$  の計算を行った。

メタンの誘導体として、フルオロメタン、トリフルオロメタン、テトラフルオロメタンに関してシミュレーションを行った。溶質分子の周囲に 125 個の水分子を配置した。水分子のモデルは、TIP3P を用いた。温度は 273K から 373K と設定した。

まず、開発した方法とカノニカルモンテカルロ法との結果が一致するかどうかを確認するため、メタンからフルオロメタンの間の水和自由エネルギーの差の  $\Delta A$  計算を行った。この時、開発した方法では 273K から 373K までの温度範囲を指定したシミュレーションを 1 度だけ行った。カノニカルモンテカルロ法では、273K から 373K まで 25K 刻みで 5 回シミュレーションを行った。両方の結果を比較し、一致する結果を得たため、以後の計算では開発した手法を用いた。

次に、フルオロメタン、トリフルオロメタン、テトラフルオロメタンの間の水和自由エネルギーの差を計算した。

また、全てのシミュレーション結果と実験値を比較すると、定性的には一致した。

## 3、まとめ

私は、有機化合物の周囲の水和の様子という現象に関して、どのようなアプローチを取ればシミュレーションで表現できるのかを示した。水和の構造に関しては、どのような置換基がどのように水和の構造に影響を与えるのかを示した。

また、水和の構造を反映した物理量として水和自由エネルギーの差に着目し、メタンとフッ素原子が挿入されたメタンの間の水和自由エネルギーの差によって置換基効果を表現した。そのような温度に依存する物理量を効率的に計算できるような手法を開発した。