

Hansen 溶解度パラメータを使った医薬品の合成用溶媒探索

山本博志^{*1}・Steven Abbott^{*2}・Charles M. Hansen^{*3}

概要

医薬品を合成する際には、多くの場合、溶媒を用いる。この溶媒が医薬品に残存した場合には、医薬品とともに直接人体に投入されることになるため、ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) によって「医薬品の残留溶媒ガイドライン」が定められている。これは溶媒を3つのクラスに分け、毒性の高いもの、環境に悪影響を与えるものなるべく使わずに医薬品を作ろうというガイドラインである。しかし、医薬品の分子構造によっては、人体に低毒性とされるクラス3の溶媒には溶解しないものが存在する。そのような場合にはクラス2の溶媒を使い、医薬品中の残存量を厳しく管理することになる。また、近年の地球温暖化問題、オゾン層破壊問題からも、合成に利用できる溶媒はますます狭まってきている。そのような状況の中、ある化合物が溶媒(混合溶媒)にどの程度溶解するかを予測する技術は非常に重要になってきている。ハンセンの溶解度パラメータ (HSP: Hansen Solubility Parameter) は Charles M. Hansen によって40年以上前に開発され、現在も改良が続けられている技術である。これは、ある溶質があったときに、どのような溶媒(混合溶媒)がその溶質を溶解するかを判定するのに非常に優れた方法として知られている。本稿では、HSPの簡単な説明と、HSPを使った溶媒探索法について解説する。

1. 緒言

有機合成では、さまざまな溶媒が用いられているが、その溶媒を医薬品合成に使おうとした場合には注意が必要である¹⁾。医薬品合成の中に残留する溶媒は人体に直接、投入されかねないからである。この残留溶媒に関しては「医薬品の残留溶媒ガイドライン」が、ICHによって作成されている²⁾。このガイドラインは、溶媒をその毒性によって3つのクラスに分ける。

クラス1の溶媒:

医薬品を製造する際には使うべきでない溶媒。

人間に対する発がん性、環境に対して有害な影響を与える溶媒がクラス1に相当する。ベンゼン、4塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、1,1-ジクロロエチレン、1,1,1-トリクロロエタンがこの分類に属する。

クラス2の溶媒:

医薬品中の残留を規制すべき溶媒。動物実験で発がん性を示すか、神経毒性、催奇形性などがある溶媒。アセトニトリル、クロロベンゼン、クロロホルム、エチレングリコール、ヘキサン、メタノール、DMF、ピリジン、トルエンなどがこの分類に属する。

クラス3の溶媒:

人に対しては低毒性とされる溶媒。アセトン、酢酸エチル、イソプロパノールなどがこのクラス

^{*1} AGC株式会社 中央研究所

^{*2} 英国リーズ大学(Leeds) 教授

^{*3} 元 Force Technology 上級科学者 デンマーク
Introduction of Hansen Solubility Parameter (HPS)

に属するが、有害大気汚染物質(HAP)などで別に規制される(また、安全性が確認されていないが汎用である溶媒群を、便宜的にクラス4として分類した)。

クラス1, 2の溶媒は、医薬品を作る上での濃縮、蒸発除去不足などを考えた場合には使わないにこしたことはない。しかし、“溶媒を使うことの意味合い”を考えた場合、全くなしでは済まされることが多い。それでは、なぜ溶媒を使うか?であるが、溶媒である以上、何か対象となるものを溶かすのが最大の目的である。溶かせば、収率や選択性が上がる、再現性がある、加熱(冷却)しやすい、分離(再結晶、抽出)しやすいなどを期待して溶媒を利用する。したがって、人体や環境に悪影響を与えない溶媒であっても、目的とする化合物を溶かさないのである代替溶媒としては不適切である。それでは、どうしたら対象とする化合物を溶解する溶媒を、クラス3の溶媒群にあるものだけを使って探索できるだろうか?これを、HSPを使って探索する方法を紹介する。

2. HSPの基礎

ポリマーの研究者にとっては、溶解度パラメータはなじみのある概念であるが、有機合成の分野では余り知られていないだろう。おおもとの研究はHildebrandによってなされた。

溶媒に溶質を溶解する混合の自由エネルギーは

$$\Delta G = \Delta H - \Delta TS \quad (1)$$

であらわされ、これがゼロかマイナスのときに混合がおこる。そのときの ΔH を

$$\Delta H = \phi_1 \phi_2 V (\sigma_1 - \sigma_2)^2 \quad (2)$$

ϕ : volume ratio, σ : SP value

としたときに、初めて溶解度パラメータ(SP値)の概念が生まれた。SP値が近いもの同士は ΔH が小さく、 ΔG がゼロかマイナスになりやすい。そこで、“似たものは似たものを溶かす”という原理が生まれた。

$$\sigma = \{(\Delta H - RT)/V\}^{0.5} \quad (3)$$

ΔH : 蒸発潜熱, R : ガス定数, V : 分子体積
一般的には蒸発潜熱から、式(3)を使ってSP値が求められ、さまざまなデータベース、ハンドブックにその値が記載されている。Hansenはこの蒸発のエネルギーを分散項(dD)、分極項(dP)、水

素結合項(dH)に分解し3次元ベクトルとしてとらえる考え方を確立した。

そして、このベクトルの距離が短いもの同士は良く溶解するというのがHansenらの考え方である。つまり“ベクトルの似たものは、ベクトルの似たものを溶かす”というのが大原則になる。その距離の計算方法は通常のベクトルの長さの計算方法と少し異なり、

$$\text{HSP distance}(Ra) = \{4*(dD1 - dD2)^2 + (dP1 - dP2)^2 + (dH1 - dH2)^2\}^{0.5} \quad (4)$$

と、 dD の前に4という係数がつく。

さまざまな溶媒、ポリマーなどのHSPがHansenの著書³⁾に記載されている。また、Abbott教授、Hansen先生の作られたソフトウェア、HSPiP⁴⁾(Hansen Solubility Parameter in Practice)を用いれば、溶媒の最新のHSPと、データベースにない化合物については分子構造のみから推算することができる。このHSPの考え方をを用いて、実際の化合物の溶解性を検討する。

3. 溶解度の検討結果

3.1 Abietic acidの溶解度

最初の例としては、Abietic acid(CAS# 514-10-3, 図1)を取り上げる。

Abietic acidは“松やに”の主成分として知られる。ハンダ付けをした後に、そのフラックスを洗浄除去するのにCFC-113が使われた。そのCFC-113の代替洗浄溶媒の探索過程でさまざまな溶媒に対するAbietic acidの溶解度が検討された。Abietic acidの化学構造を見ただけで、どのような溶媒がこの化合物を溶かすかを予測することは非常に困難である。

例えば、13種類の溶媒に対する溶解度を表1に示す。

CFC-113やHCFC-225では0.7~0.8 g/100 g

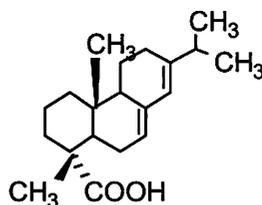


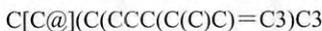
図1 Abietic acidの構造式

表 1 Abietic acid の溶解度(g/100ml)と HSP

| Name | Solubility | dD | dP | dH | Vol | Ra |
|-----------------------|------------|------|------|-----|-------|------|
| Acetone | 23.1 | 15.5 | 10.4 | 7 | 73.8 | 12.3 |
| methyl ethyl ketone | 35 | 16 | 9 | 5.1 | 90.2 | 10.7 |
| diethyl ether | 81 | 14.5 | 2.9 | 4.6 | 104.7 | 11.7 |
| toluene | 91 | 18 | 1.4 | 2 | 106.6 | 6.4 |
| dichloromethane | 94 | 17 | 7.3 | 7.1 | 64.4 | 8.0 |
| chloroform | 116 | 17.8 | 3.1 | 5.7 | 80.5 | 5.0 |
| 1,1,1-trichloroethane | 71 | 16.8 | 4.3 | 2 | 99.3 | 8.4 |
| 1,1,2-trichloroethane | 45 | 18.2 | 5.3 | 6.8 | 92.9 | 4.9 |
| 1,2-dichloroethane | 35 | 18 | 7.4 | 4.1 | 79.4 | 6.9 |
| trichloroethylene | 122 | 18 | 3.1 | 5.3 | 90.1 | 4.7 |
| tetrachloroethylene | 71 | 18.3 | 5.7 | 0 | 102.8 | 8.0 |
| CFC-113 | 0.8 | 14.7 | 1.6 | 0 | 119.2 | 12.9 |
| HCFC-225cb | 0.7 | 13.1 | 2.9 | 1 | 165 | 15.3 |

Solvent と適度に溶解し，例えば半田付けに使った“松やに”は溶解するが，電子基板上の他のプラスチックは溶解しないという特性があった．なぜある溶媒は Abietic acid を溶解して，他の溶媒は溶解しにくいのか？を HSP を使って検討する．

HSP の基本は，似たベクトルは似たベクトルを溶かすであった．各溶媒の HSP を表 1 に記載してある．溶媒の HSP はハンドブック³⁾やインターネットにも記載がある．Abietic acid の HSP は入手が困難なので，HSPiP⁴⁾を利用しなくてはならない．Abietic acid の Smiles の式は



になる．これを HSPiP の Y-MB に入力して計算ボタンを押すと(図 2)，自動的に分子を原子団に分解して，HSP を推算する．

結果は，[20.3, 2.8, 6.3] で分子体積は 302.5 になった．この値と，HSP の距離を計算する式(4)を使って Abietic acid と溶媒の HSP 距離(Ra)を計算する．この距離が短ければ，似たベクトルは似たベクトルを溶かすという原理によって溶解度が大きいはずである．

結果を見ると，例外が 3 化合物ほどあるが，基本的には HSP 距離が 8 以下の溶媒には良く溶け，10 以上の溶媒には溶けにくいというルールが成

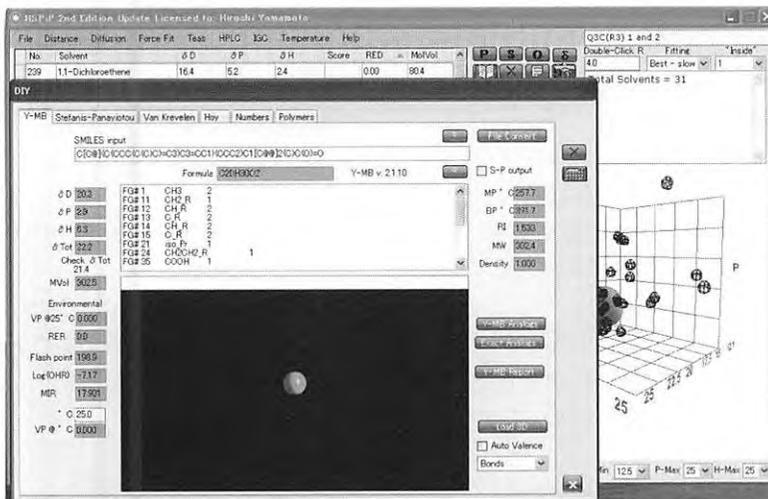


図 2 HSPiP を使った HSP の推算

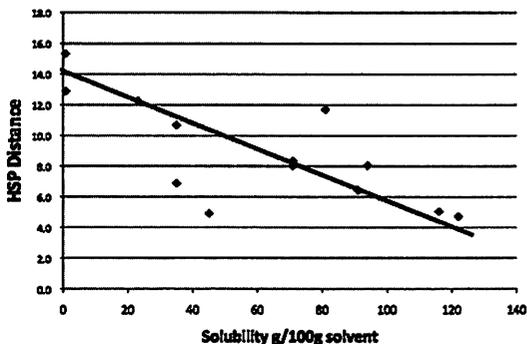


図3 Abietic acid と溶媒の HSP 距離と溶解度の関係

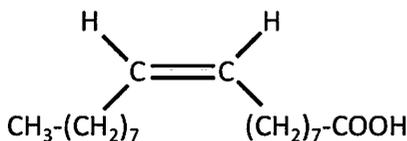


図4 Oleic Acid の構造式

立することがわかる。つまり、ここで検討した以外の溶媒で良溶媒を探索したいのであれば、HSP 距離が 8 以下のものを、貧溶媒を探索したいのなら、10 以上のものを探索すれば確率が高いことがわかる。

3.2 Oleic Acid の溶解度

Oleic Acid (CAS# 112-80-1, 図 4) は、FAME (Fatty Acid Methyl Esters) 溶媒の観点から、その

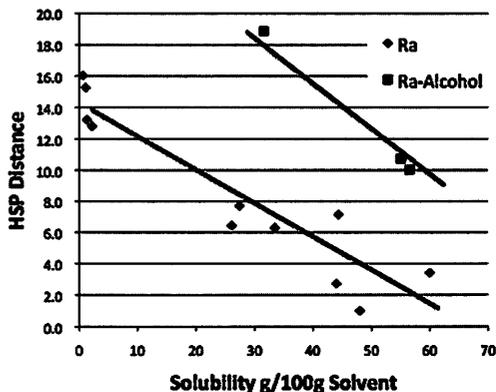


図5 各溶媒と Oleic Acid との HSP 距離(Ra)と溶解度の関係

溶解度がさまざまに検討されている⁵⁾。

Oleic Acid の HSP はオフィシャル・データベース (#545) にあり、その値は [16.0, 2.8, 6.2] であった。

この場合は非常に興味深いことに、アルコール類の Oleic Acid の溶解度は特異的におかしな値になる(図 5)。それ以外の溶媒に関しては、ベクトルの似ている溶媒は、ベクトルの似ているものを溶解するという原理で考えて問題ないことがわかる。

なぜ、アルコールだけ大きくずれるのだろうか？ アルコール類は大きな dH (水素結合項) を持つ。通常の HSP の考え方は、この dH まで含めた HSP 距離で評価する。ところがある種の溶

表2 Oleic Acid の溶解度と HSP

| name | Solubility | dD | dP | dH | Volume | Ra | Ra-Alcohol |
|---------------------|------------|------|------|------|--------|------|------------|
| Acetonitrile | 1.1 | 15.3 | 18 | 6.1 | 52.9 | 15.3 | |
| Acetone | 27.4 | 15.5 | 10.4 | 7 | 73.8 | 7.7 | |
| isopropyl alcohol | 55 | 15.8 | 6.1 | 16.4 | 76.9 | | 10.7 |
| ethyl acetate | 44 | 15.8 | 5.3 | 7.2 | 98.6 | 2.7 | |
| butyl acetate | 48 | 15.8 | 3.7 | 6.3 | 132.6 | 1.0 | |
| diethyl ether | 60 | 14.5 | 2.9 | 4.6 | 104.7 | 3.4 | |
| 1,2-dichloroethane | 26.1 | 18 | 7.4 | 4.1 | 79.4 | 6.4 | |
| nitroethane | 2.2 | 16 | 15.5 | 4.5 | 72 | 12.8 | |
| nitromethane | 0.6 | 15.8 | 18.8 | 5.1 | 54.1 | 16.0 | |
| furfural | 1.3 | 18.6 | 14.9 | 5.1 | 83.2 | 13.2 | |
| butanol | 56.5 | 16 | 5.7 | 15.8 | 92 | | 10.0 |
| methyl ethyl ketone | 33.5 | 16 | 9 | 5.1 | 90.2 | 6.3 | |
| hexane | 44.4 | 14.9 | 0 | 0 | 131.4 | 7.1 | |
| methyl alcohol | 31.6 | 14.7 | 12.3 | 22.3 | 40.6 | | 18.9 |

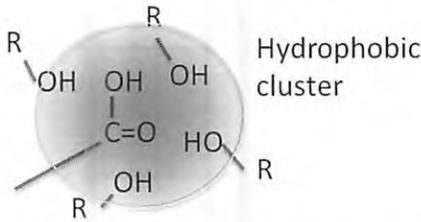


図6 アルコールの疎水性クラスターの模式図

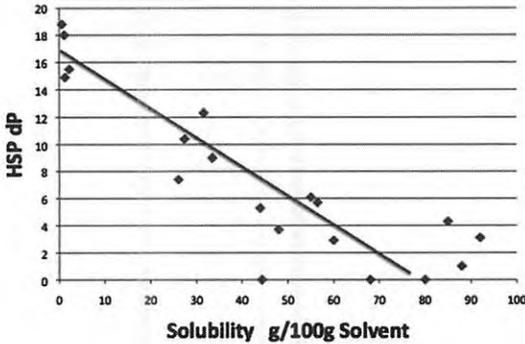


図7 HSP dP(分極項)と溶解度の関係

質の溶解性を考えたときには、この dH が効かなくなる可能性がある。アルコールの水酸基が水素結合によりクラスターを作り(図6)、アルキル基を外側に向けたような構造を作り、水酸基が溶解に関与しない構造になっているのではないかと考えられている。そのような場合には HSP 距離ではなく、dP(分極項)のみに対して溶解度をプロット(図7)するとアルコールも含めて溶解性をうまく説明できる。

このようにアルコールに対して独特の溶解性を示す化合物は、分子中にカルボキシル基を持つことが多い。

医薬品、その原料には分子中にカルボキシル基を持つことも多いので、その際には注意が必要である。また、Abietic acid の3点の異常値も分子中のカルボン酸の影響の可能性が高い。さらに、溶解度は溶媒分子の大きさにも密接に関連がある。大きいもの、枝分かれのある物は浸透しにくいいため同じ HSP ベクトルであっても溶解度は低くなる。

3.3 混合溶媒の考え方

医薬品を合成するときを使う溶媒に対して、

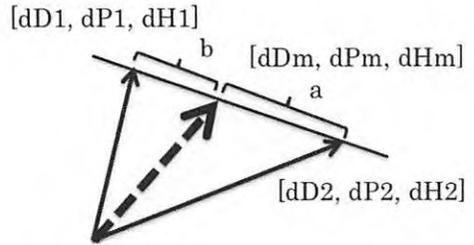


図8 混合溶媒の考え方

HSP を利用することを考えるならば、クラス1, 2の溶媒を、クラス3の溶媒、もしくは混合溶媒で同等の溶解性を示す溶媒を提案できるかどうか問題になる。HSP では混合溶媒の溶解度パラメータはベクトルの足し算で表現する(図8)。溶媒1と溶媒2を体積比で a : b で混合すると、その混合 HSP は

$$[dD_m, dP_m, dH_m] = [(a \cdot dD_1 + b \cdot dD_2), (a \cdot dP_1 + b \cdot dP_2), (a \cdot dH_1 + b \cdot dH_2)] / (a + b)$$

で表すことができる。

この混合ベクトルの溶質からの距離(Ra)が小さければ、その溶質を溶かす可能性が高い。また、溶媒一つ一つは貧溶媒(ベクトルが似ていない)であっても、混合溶媒のベクトルが溶質のベクトルに近ければその溶質を溶解することがあり、事実ポリマーの混合溶媒では貧溶媒の組み合わせが良溶媒になる例が多数見つかっている。このような探索は手作業でもできなくはないが、HSPiP を利用すれば非常に簡単に探索することができる。

3.4 HSPiPによる混合溶媒探索

HSPiP には、ある溶媒群に限って混合溶媒を探索する機能がある。拡張子 sof(Solvent Optimization File)は最適化するのに使う溶媒群を登録しておくのに使う。そこで、クラス3の溶媒だけを登録したファイルを用意すれば、その中の溶媒の組み合わせ、混合比率を最適化して、目的とする HSP を持つ混合溶媒を探索することができる。このファイルを用いて、代替溶媒を探索する方法を紹介する。

まず、HSPiP を立ち上げて、OPEN メニューから Q3C(R)1 and 2.ssd を選択する。置き換えなくてはならないクラス1, 2の溶媒群が読み込まれる(図9)。

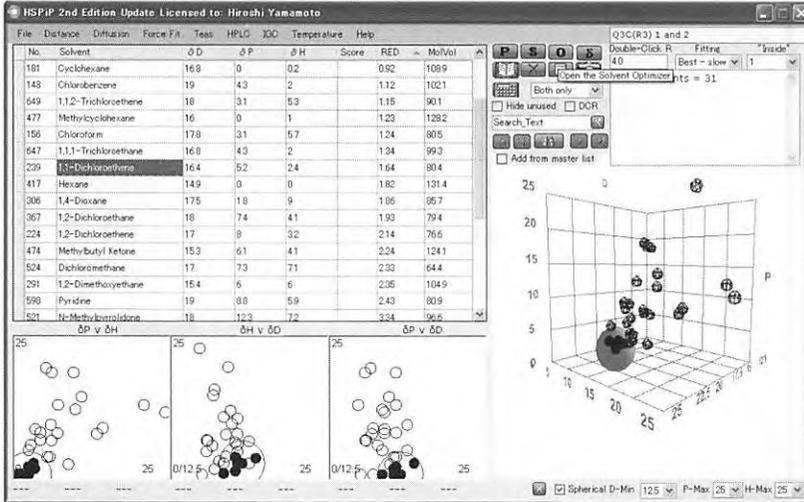


図9 HSPiP ソフトウェアの基本画面

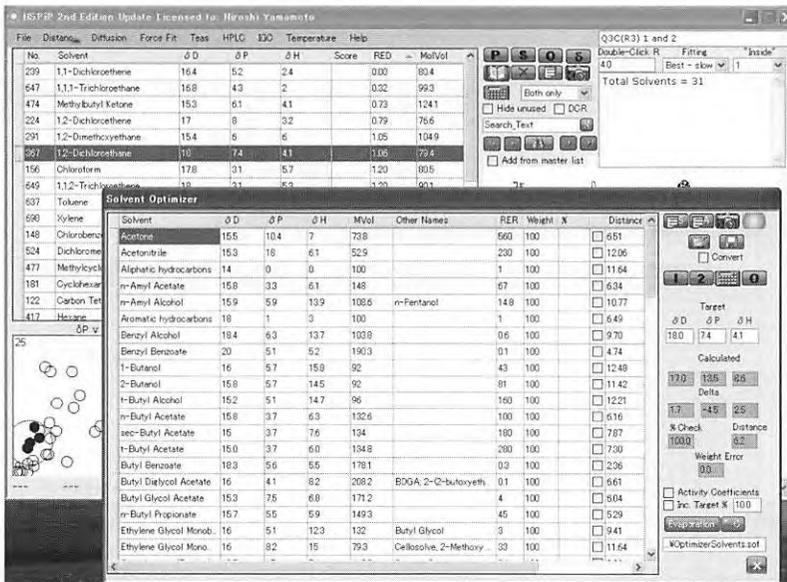


図10 Solvent Optimizer 画面

そして、代替溶媒を探したい溶媒として、例えば 1,2-Dichloroethane を選択して、画面右のボタンから“O”，Open the Solvent Optimizer ボタンを選択する。すると最適化に使う溶媒群が登録されている、OptimizerSolvents.sof がオフセットでは開く(図10)。

そして 1,2-Dichloroethane の HSP 値が自動的に Target にコピーされている。ここで Open an Optimizer Solvent Set(書類フォルダーのマーク)を

クリックし、sof ファイルとして Q3C(R3) 3 and 4.sof を選択する(図11)(このファイルには ICH のクラス分けの 3 のものと、安全性が未確認の溶媒を 4 として登録してある。必要がなければクラス 4 のものを削除することもできる)。

そして、2 と表示されている Find the Best 2 Solvents を押せば Cumene : DMSO = 62 : 38 の混合溶媒が提案される(図12)。

この場合は、Cumene-1,2-Dichloroethane の HSP

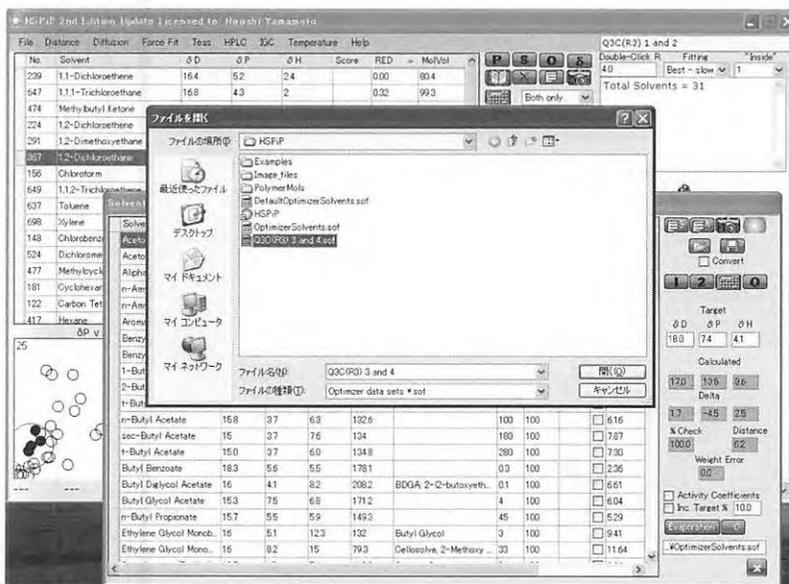


図11 sofファイルの読み込み

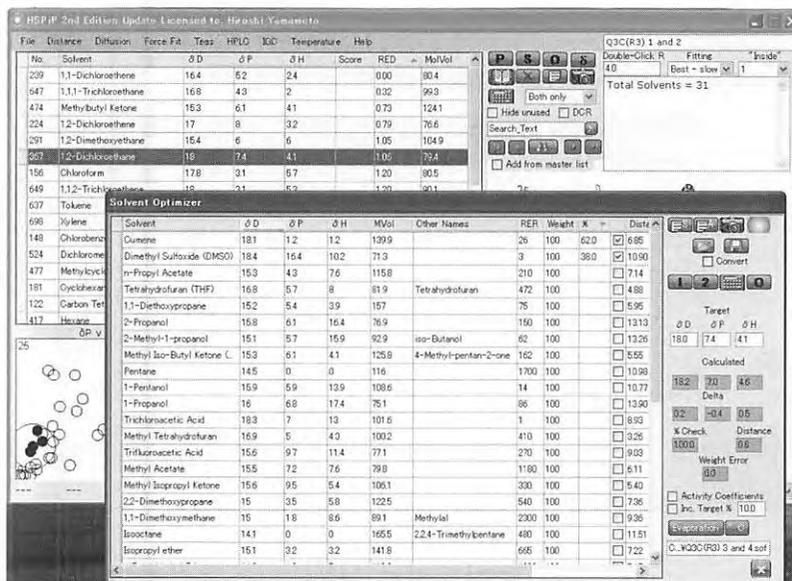


図12 混合溶媒探索結果

距離は 6.85, DMSO-1,2-Dichloroethane の HSP 距離は 10.90 と、どちらも 1,2-Dichloroethane から遠い溶媒である。しかし、その 62 : 38 の混合溶媒は HSP が [18.2, 7.0, 4.6] となり、1,2-Dichloroethane の HSP [18.0, 7.4, 4.1] と非常に近く、HSP 距離は 0.8 になる。このような混合溶媒が探索される溶解理論は HSP だけである。

ただし、ここで注意していただきたいのだが、ある反応の溶媒を置き換えたいと考えるときに、わざわざクラス 1, 2 の溶媒の代替を探索する必要はない。溶解したい化合物の HSP を計算し、その HSP と近い混合溶媒をクラス 3 の溶媒群から直接探索する方が効率的である。例えば、Abietic acid を溶解したいのであれば、Abietic acid

| Solvent | δD | δP | δH | MVol | Other Names | RER | Weight % | Dist |
|---------------------------|------------|------------|------------|-------|------------------|------|----------|------|
| Anisole | 17.8 | 4.4 | 6.9 | 109.2 | | 35 | 100 | 73.0 |
| Cumene | 18.1 | 1.2 | 1.2 | 139.9 | | 26 | 100 | 27.0 |
| Formic Acid | 14.6 | 10 | 14 | 37.9 | | 50 | 100 | |
| Ethyl Ether | 14.5 | 2.9 | 4.6 | 104.7 | | 2400 | 100 | |
| Trichloroacetic Acid | 19.3 | 7 | 19 | 101.4 | | 1 | 100 | |
| n-Butyl Acetate | 15.8 | 3.7 | 6.3 | 132.6 | | 100 | 100 | |
| 2-Butanol | 15.8 | 5.7 | 14.5 | 92 | | 81 | 100 | |
| t-Butyl Methyl Ether | 14.8 | 4.3 | 5 | 119.8 | | 1000 | 100 | |
| Ethyl Acetate | 15.8 | 5.3 | 7.2 | 98.6 | | 390 | 100 | |
| Acetone | 15.5 | 10.4 | 7 | 73.8 | | 560 | 100 | |
| Heptane | 15.3 | 0 | 0 | 147 | | 390 | 100 | |
| Ethyl Formate | 15.5 | 8.4 | 8.4 | 80.9 | | 770 | 100 | |
| 1-Butanol | 16 | 5.7 | 15.8 | 92 | | 43 | 100 | |
| Methyl Ethyl Ketone (MEK) | 16 | 9 | 5.1 | 90.2 | 2-Butanone | 380 | 100 | |
| Iso-Butyl Acetate | 15.1 | 3.7 | 6.3 | 133.8 | | 117 | 100 | |
| Iso-Propyl Acetate | 14.9 | 4.5 | 8.2 | 117.1 | | 350 | 100 | |
| Ethanol | 15.9 | 8.8 | 19.4 | 59.6 | | 150 | 100 | |
| Acetic Acid | 14.5 | 8 | 13.5 | 57.6 | | 19 | 100 | |
| 3-Methyl-1-Butanol | 15.8 | 5.2 | 13.3 | 109.3 | iso-Amyl Alcohol | 15 | 100 | |
| Isopropyl ether | 15.1 | 3.2 | 3.2 | 141.8 | | 665 | 100 | |

図13 Abietic acid の混合溶媒探索

の HSP [20.3, 2.8, 6.3] に近い混合溶媒をクラス 3 の溶媒群から直接探索すれば良い。実際に探索してみたところ、トリクロロ酢酸を使った系を提案した。その溶媒を使いたくない場合、Ctl-クリックすることによってその溶媒を探索から除外できる(灰色でマークされる)。そして再び探索したところ、アニソールとクメン=73 : 27 の混合溶媒が探索された(図13)。トルエンやエーテル化合物が良溶媒なので、この混合溶媒も良溶媒であると推測される。

4. 結 言

ハンセンの溶解度パラメータ法を用いた溶媒探索法を紹介した。似たベクトルは似たベクトルを

溶解するという単純な原理で、溶解性を説明できることを示した。この HSP を使えば単に溶媒探索だけではなく、晶析や液液抽出などにも利用が可能であると考えられる。

参考文献

- 1) 医薬品のプロセス化学, 日本プロセス化学会編, 化学同人, 2006
- 2) <http://www.ich.org/cache/compo/363-272-1.html>, Impurities : Guideline for Residual Solvents
- 3) Hansen, Charles (2007). Hansen Solubility Parameters : A user's handbook, Second Edition. Boca Raton, Fla : CRC Press
- 4) HSPiP : Hansen Solubility Parameter in Practice. <http://www.hansen-solubility.com/>
- 5) 改訂三版, 油脂化学便覧, 日本油脂化学協会編, 丸善株式会社, 平成 2 年

