ノ ー ト

半経験的分子軌道法によるグリセリルモノ
ペンタデカノエートの異性化の解析西田 勇一^{*1}・高橋 俊夫^{*2}^{*1} ライオン株式会社研究開発本部ビューティケア研究所 (〒132 東京都江戸川区平井 7-13-12)^{*2} ライオン株式会社研究開発本部素材開発センター (〒132 東京都江戸川区平井 7-13-12)Analysis of Isomerization of Glyceryl Monopentadecanoates by
Means of Semi-empirical Molecular Orbital CalculationYuichi NISHIDA^{*1} and Toshio TAKAHASHI^{*2}^{*1} Beauty-Care Research Laboratories, LION Corporation
(7-13-12, Hirai, Edogawa-ku, Tokyo 〒132)^{*2} Advanced Materials Research Center, LION Corporation
(7-13-12, Hirai, Edogawa-ku, Tokyo 〒132)

Abstract : It is found that isomerization of glyceryl monopentadecanoate occurs in ethanol without catalyst. The isomerization has been assessed by using various semi-empirical orbital calculations (*i.e.*, CNDO/2, INDO, MINDO/3, MNDO, AM1 and PM3). Among these calculation methods, those based on the Neglect of Diatomic Differential Overlap (NDDO) approximations have been compared with the experimental results. As a result, the calculated values of the equilibrium composition of 1-monoglyceride and 2-monoglyceride by PM3 are in good agreement with the experimental values in the ethanol solutions.

Key words : isomerization, glyceryl monopentadecanoate, molecular orbital, MO, semi-empirical molecular orbital calculation

1 緒 言

高級脂肪酸のモノアシルグリセリンは広く化粧品原料として使われており、このうちペンタデカン酸のアシルグリセリンであるモノペンタデカノイルグリセリン (以下PDGと略す) は、育毛効果を有するため、市販育毛剤の主成分として用いられている^{1)~4)}。このPDGは、ペンタデカン酸とグリセリンのエステル化反応より合成され、その主成分はグリセリンの1位のヒドロキシル基がエステル化された化合物 (以下1-グリセリドと略す) である。一般にアシルグリセリンには、1-グリセリドの他にグリセリンの2位のヒドロキシル基がエステル化された異性体 (2-グリセリド) が存在する。溶液中ではこれら2種の異性体間に、相互の異性化による平衡が存在することが知られており、この異性化は酸やアルカリ触媒存在下で進行する^{5)~10)}。育毛剤として有用なPDGの場合も、同様な平衡があると推定され、商品

組成中で異性化が起こった場合、溶解安定性や育毛効果など商品品質の影響が懸念された。したがって、PDG異性体の溶液中の挙動についての知見を得るため、PDGのエタノール溶液中での保存安定性および分子軌道法により、PDGの異性化に関して解析を行った。

2 実験および計算

2・1 保存試験

ライオン化学(株)製PDG (1-グリセリド: 2-グリセリド=99.8:0.2) を用いこれを市販特級99.5%エタノールに溶解し、PDG 0.08 mol/kgエタノール溶液を調製した。この溶液を栓付き200 mLガラス製容器に充填し、25±3℃および50±2℃の恒温槽または恒温槽に1~36か月保存し、溶液中の1-グリセリドおよび2-グリセリドの組成の分析を行った。組成分析には高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いた。HPLC装置は島津製作所社製LC-9A型 (検出器; 示差屈折検出器SE-11およびRID-6A) を使用した。

連絡者: 西田勇一

2.2 計 算

PDGの1-グリセリド及び2-グリセリドの分子構造構築、配座異性体(コンホマー)の発生および分子力場計算によるコンホマー構造の最適化は、Silicon Graphics社ワークステーション IRIS 4D/70G または INDIGO Entry 上で Molecular Simulation 社ソフトウェア“QUANTA”(Version 3.3) および同分子力場計算ソフトウェア“CHARMm”(Version 22)を用いて行った。構造の最適化は conjugated gradient 法及び adapted-basis Newton Rapsion 法を用いた。また半経験的分子軌道法計算については、“CINDO”¹¹⁾のCINDO/2、及びINDO法、MOPAC Version 6”¹²⁾のMINDO/3、MNDO、AM1、およびPM3各方法を用い、1-グリセリドと2-グリセリドについて最安定コンホマー構造およびその生成熱を求めた。さらに、この生成熱より異性化の平衡定数および1-グリセリドと2-グリセリドの平衡組成比を算出した。

3 結果および考察

3.1 保存試験による1-グリセリドおよび2-グリセリドの平衡組成分析

PDGは水には溶解しないが、比較的極性の高い低級アルコール、クロロホルム及びピリジンに可溶である。逆に非極性の有機溶媒には不溶である¹²⁾。消費者が直接使用する育毛剤製品では、安全性などの点から可溶性溶媒のうち、エタノールを用いることが好ましく、育毛剤溶媒としてエタノールを採用した¹³⁾。したがって、商品組成での異性化に関する知見を得るためエタノール中での1-グリセリド(I)および2-グリセリド(II)の平衡組成比についての解析を行った。すなわちPDGの1-グリセリド(99.8%)を用い、これを0.08 mol/kgエタノール溶液とし、25℃および50℃で1~36か月保存し、保存溶液中の異性体1-グリセリド(I)および2-グリセリド(II)の濃度を測定した。またこれより1-グリセリド(I)および2-グリセリド(II)の平衡組成比を求めた。Fig. 1およびFig. 2に、25℃および50℃で1~36か月保存による溶液中の2-グリセリド(II)の増加率を示す。

これまで、1-グリセリドと2-グリセリド間の異性化は、酸またはアルカリの存在下で進行することが知られているが、本検討のモノペンタデカン酸グリセリンの場合、触媒が存在しないエタノール中でも、IからIIへの異性化が進行することが明らかになった。また、25℃でのIとIIの平衡組成比はI/II=87/13、50℃ではI/II=88/12となることがわかった。

3.2 半経験的分子軌道法によるPDG異性化平衡定数の算出

PDGの異性化はエタノール中無触媒で進行すること

Fig. 1 Isomerization of PDG in Ethanol at 50℃.

Fig. 2 Isomerization of PDG in Ethanol at 25℃.

が明らかとなったが、その測定には長時間を要することにより簡便に平衡値を求めることを目的として、分子軌道法を用いた平衡の解析を行った。

有機物の反応は、遷移状態が重要である速度論的支配により進行する場合と組成物安定性が重要な熱力学的支配により進行する場合が考えられるが、異性体IおよびIIの溶液中での異性化は、熱力学的支配による反応と考えられることができる。

すなわち、PDGの異性化反応は式(1)のように表すことができ、この反応の平衡定数 K は1-グリセリド(I)、2-グリセリド(II)の各異性体の自由エネルギーより求められる(Scheme 1およびScheme 2)。

本検討では、PDGの場合、1-グリセリド(I)と2-グリセリド(II)間に大きな構造上の差はなく、エントロピー差は大きくないと考えられるため、分子軌道法によりIおよびIIのエンタルピーに相当する生成熱 H_1 、

Scheme 1

$$\ln k = \frac{G_1 - G_2}{RT} \approx \frac{H_1 - H_2}{RT} \quad (2)$$

 H_1, H_2 : Molecular heat of formation

Scheme 2

H_2 を求め、これから平衡定数 K を算出した〔式 (1)、(2)〕。また、各生成熱 H_1, H_2 は、以下の手順に従って、その値を求めた。

まず、“QUANTA”を用いて PDG の三次元構造を入力し、同ソフトウェアのコンホメーションサーチ機能を利用し、Grid Scan 法により I および II の配座異性体 (コンホマー) を発生させた (100 種以上)。各コンホマーに対して“CHARMm”により構造最適化を行い、I、II それぞれについて最安定コンホマーを含む 5~7 個の安定コンホマーを選択した。これらのコンホマーについて、半経験的分子軌道法 (MNDO/3, MNDO, AM1 および PM3) を用いてエネルギー極小化計算を行い (Davidon-Fletcher-Dowell 法を使用)、各分子軌道法別に I および II の最安定コンホマーを得て、その生成熱を算出した。また、CNDO/2 法、INDO 法の場合は、MNDO (DEP 法) で構造最適化を行い、得られた最安定コンホマーについてこの 2 方法を用いて生成熱を算出した。

Table 1 に各分子軌道法で求めた I および II の生成熱及び式 (2) より算出した 25℃ および 50℃ における I と II の存在比率を示す (Table 1)。

最も簡単な分子軌道法であり、微分重なり (Differential Overlap) を無視し、また電子反発積分の計算に際し、すべての原子軌道が球対象であると仮定する CNDO 法や、CNDO 法ではすべて無視した 1 中心変換反応積分を一部考慮する INDO 法¹⁴⁾では、I と II の生成熱はほぼ同じとなりエステル位置の違いによる生成熱差を見積もることはできなかった。しかしながら、INDO 法を基本として 1 中心反発積分をパラメーター化することにより改良した MNDO/3 法¹⁵⁾では、Table 1 よりわかるように 1-グリセリド (I) が安定であるという結果が得られ、平衡時の I の割合はほぼ 75% と計算された。

さらに、より精度を上げるため、2 電子積分の省略を基本とし、原子軌道の方向性を取り入れた NDDO (Neglect of Diatomic Differential Overlap) 法¹⁶⁾に基づく MNDO¹⁷⁾、AM1¹⁸⁾ および PM3¹⁹⁾ 法では前 3 法より I、II 間の生成熱差は大きく計算され、その大きさは MNDO>PM3>AM1 の順となっていた。これらの生成熱から計算すると、MNDO 法では平衡組成中の I の割合はほぼ 97%、AM1 法では 84~86%、PM3 法では 87~89% となった。このうち PM3 法を用いて得た計算値は、3・1 の実験で求めた平衡値とよく一致している。すなわち PM3 法は PDG の異性化反応に関して精度良く実験値を再現できることがわかった。PM3 法は他の半経験的分子軌道法と比較して、分子生成熱の実験値との対応に優れている¹²⁾。このため PDG の異性体平衡値予測にも良い結果が得られたと考えられる。

4 総 括

脂肪酸のモノグリセリンエステルは、これまで酸またはアルカリ触媒存在下で異性化をおこすことが知られて

Table 1 Heat of Formation and 1-Ester/2-Ester Ratio.

Conformers	CNDO/2	INDO	MNDO/3	MNDO	AM1	PM3
<Heat of formation (kcal/mol)>						
1-Ester	-229.934	-221.967	-280.6886	-249.9770	-288.7649	-253.7804
2-Ester	-229.894	-221.928	-280.0191	-247.9361	-287.7156	-252.547
ΔH^*	-0.04	-0.039	-0.6695	-2.0409	-1.0494	-1.2337
Equilibrium Constant at 25°C and 1-Ester/2-Ester ratio						
K	0.9347	0.9363	0.3229	0.03186	0.1701	0.1245
1-Ester (%)	51.69	51.65	75.59	96.91	85.46	88.93
2-Ester (%)	48.31	48.35	24.41	3.09	14.54	11.07
Equilibrium Constant at 50°C and 1-Ester/2-Ester ratio						
K	0.9396	0.9410	0.3524	0.0416	0.1951	0.1463
1-Ester (%)	51.56	51.52	73.94	96.01	83.68	87.24
2-Ester (%)	48.44	48.48	25.06	3.99	16.32	12.76

ΔH^* ; $H_1 - H_2$, H_1 ; Heat of formation of 1-Ester, H_2 ; Heat of formation of 2-Ester

いたが、モノペンタデカノイルグリセリンでは触媒の無い系でも異性化がおこることがわかった。従ってこの異性化については、化粧品組成検討においても充分な注意が必要である。また、組成系の平衡化は時間がかかり、簡単に平衡状態を知るため分子軌道法を用いて平衡状態の計算を行ったところ、NDDO 近似の分子軌道法では比較的簡単な計算によりその平衡を論じられることがわかった。結果的には、異性化による安定性及び有効性には問題がなかったが、その結果をいち早く予測することができた。

(受付: 1995 年 7 月 11 日, 受理: 1995 年 9 月 5 日)

文 献

- 1) K. Oba, *Cosmet. Toilet.*, 103, 69 (1988).
- 2) 足立邦明, *Fragrance Journal.*, 21 (9), 50 (1993).
- 3) 武田克之, 荒瀬誠治, 渡辺晋一, 永島敬士, 渡辺 靖, 佐久間昭, *西日本皮膚科*, 55, 727 (1993).
- 4) 足立邦明, *日本化粧品科学会誌*, 19, 20 (1995).
- 5) 稲森恵一, 平野二郎, “脂肪酸化学”, 幸書房 (1987) p. 88.
- 6) J.B. Martin, *J. Am. Chem. Soc.*, 20, 548 (1953).
- 7) E.W. Eckey, *Ind. Eng. Chem.*, 40, 1183 (1948).
- 8) W.Q. Braun, *J. Am. Oil. Chem. Soc.*, 32, 400 (1955).
- 9) 桜井和夫, 村川清人, *油化学*, 19, 562 (1970).
- 10) 柳原昌一, “食用固形油脂”, 建帛社 (1975) p. 97.
- 11) P.A. Dobosh, *QCPE.*, 11, 141 (1969).
- 12) J.J.P. Stewart, *MOPAC manual version 6.*, (1991).
- 13) Y. Nishida, S. Iwao, M. Miyazaki, *J. Soc. Cosmet. Chem. Jpn.*, 28 (1), 77, (1994).
- 14) J.A. Pople, D.C. Beverige, “*Approximate Molecular Orbital Theory*”, McGrawHill; New York (1970).
- 15) R.C. Bingham, W. Thiel, D.H. Lo, *J. Am. Chem. Soc.*, 97, 1285 (1975).
- 16) M.J.S. Dewar, W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.*, 97, 4899 (1977).
- 17) M.J.S. Dewar, E.G. Zoebisch, E.F. Healy, J.J.P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.*, 107, 3902 (1985).
- 18) J.J.P. Stewart, *J. Comput. Chem.*, 10, 209 (1989).
- 19) J.J.P. Stewart, *J. Comput. Chem.*, 10, 239 (1989).

た場合に、加水分解の初期基質濃度に強く依存した。初期速度は両者の濃度が高いほど大きくなった。しかし、転化率が金属塩と初期基質量の比の2倍に達すると、反応は減速した。同様な反応速度挙動が他の金属塩を用いても観察された。多数の金属錯体の存在とそれらの間の平衡安定性からこの反応系のメカニズムを考察した。

(連絡者:大谷規隆) (Vol. 45, No. 2, 181(1996)).

[ノート] **半経験的分子軌道法によるグリセリルモノ
ペンタデカノエートの異性化の解析**

西田 勇一*・高橋 俊夫**

* ライオン株式会社研究開発本部ビューティーケア研究所(〒132 東京都江戸川区平井7-13-12)

** ライオン株式会社研究開発本部素材開発センター(〒132 東京都江戸川区平井7-13-12)

脂肪酸のモノグリセリドは、酸またはアルカリ触媒存在下で異性化を起こすことが知られているが、育毛剤主成分であるグリセリルモノペンタデカネートはエタノール中、無触媒で異性化を起こすことが明らかとなった。またこの異性化について半経験的軌道法(CNDO/2, ONDO, MINDO/3, MNDO, AM1 および PM3)を用いて平衡異性体比を求めたところ PM3法が実験値と一致する平衡値を与えることがわかった。

(連絡者:西田勇一) Vol. 45, No. 2, 187 (1996).

[速報] ***Pleurotus salmoneostramineus* L. Vass. 中の
モノリン酸エステルの単離と構造決定**

稲葉和功*・武隈秀子**・武隈真一**・松原義治**・吉田善一**

* 近畿大学農学部食品栄養学科(〒631 奈良市中町3327-204)

** 近畿大学理工学部応用化学科(〒577 東大阪市小若江3-4-1)

新しいーリン酸エステル, すなわち, 1,2-エピチオグリセロール-3-リン酸マグネシウムがピンク色の食用キノコのキヒロヒラタケ(*Pleurotus salmoneostramineus* L. Vass.)中に多量存在していることを見いだした。この特異な構造証明について詳述する。

(連絡者:武隈真一) Vol. 45, No. 2, 191 (1996).