有機化学計算への応用

田中善正 Yoshimasa Tanaka, 岡山大学薬学部

1. マイコンの進歩

最近のマイコンの進歩はめざましく、高性能のマイコンが低価格で提供されるようになった。またフロッピーディスク プリンタ XY プロッタなどの周辺機器の整備も進み、特に最近では 16 ビット機の開発によって、マイコンが研究室で広く用いられるようになった。16 ビット機は従来の 8 ビット機と比較してメモリ空間が大きく、漢字処理や FORTRAN などのコンパイラを乗せるのに便利で、演算や画像の処理が高速になった。さらに、ハードの進歩とともにソフトの充実も著しく、事務用やワープロのパッケージプログラムが多数市販され、もはや自分でプログラムを作る必要がなくなってきた。16 ビット機ではディスクオペレーティングシステム (OS または DOS) が広く用いられている。OS とはディスクなど周辺機器を管理し、システム全体を効率よく操作するためのシステムソフトで、MS-DOS と CP/M 86 が有名である。同一の OS を用いると、コンピュータの機種が異なっても同一のソフトを使用することができる。有名な OS ではこれに乗せるソフトが多数開発され、FORTRAN などのコンパイラをはじめ、作表計算の MULTIPLAN、英文ワープロの WORDSTAR、データベース作成の dBASE II などがある。

2. 化学計算

2-1. 分子式の計算

全元素の原子量をプログラムに入れておくと、元素記号とその数を入力することによって、簡単に各元素の含有率や分子量を計算できる。また逆に、元素分析値から、与えられた分析値と一定の誤差以内で一致する計算値を与える分子式を求めることができる。さらに質量分析データから分子式を求めることができる。

これには分子イオンより質量数が 1 および 2 多いイオンの強度から求める方法と、分子イオンの質量をミリマスオーダーまで測定して求める方法とがある。筆者は C・H・N・O・Cl・S の 6 元素含有の場合まで計算できるプログラムを作成した。詳細は拙著¹⁾を参照されたい。

2-2. 統計処理

簡単な統計処理はプログラム電卓でもできるが、マイコンの便利なところは t 分布表などの数表を読み込ませておくと、計算のたびに数表を引く必要がなく、また計算結果に基づいた判定を下してくれることである。さらに、計算結果を自分の好みのレイアウトでプリントさせたり、XY プロッタなどで図示させることができる。拙著^{1),2)}には標準偏差・Dixon 法・平均値の差の検定・回帰直線 (検量線)・分散分析などのプログラムを収載した。最近ではマイコンを用いる統計処理の参考書³⁾⁻⁵⁾が種々出版されている。

2-3. 有機概念図

有機概念図は元熊本大学薬学部長藤田 穆博士が考案されたもので、有機化合物の炭素数と特性基よりその化合物の有機性値 (共有結合性) と無機性値 (極性) を計算し、有機性値を横軸に、無機性値を縦軸にとった平面上にその化合物の位置をロケイトし、その存在場所から化合物の性状・溶解性・生理活性などを推定するものである。典型的な共有結合化合物であるパラフィン族炭化水素では、メチレンが 1 個増すごとにそ

田中善正 岡山大学薬学部(700 岡山市津島中 1) 教授・薬博 昭和 20 年東大医学部薬学科卒。26 年熊本大学薬学部助教授、35 年教授、45 年岡山大学薬学部薬学科教授、51 年より現職。専門は薬品分析学、現在は生体微量成分の定量、アミノ酸金属キレート振動スペクトルの研究に従事。著書に「化学マイコン入門」南江堂 (1984 年) ほか。＜趣味＞マイクロコンピュータ

Application of Microcomputer for Calculation in Organic Chemistry

図 1 有機概念図

図 2 有機概念図の計算と図示

の物理化学的性質が変化するが、これらの有機性値を炭素数に 20 を掛けた値とした。このパラフィン族炭化水素に置換基が入ったり、不飽和または環の形成が起こると、その物理化学的性質が変化するが、その原因となる極性の影響を無機性と総称し、水酸基 1 個の無機性値を 100 とし、これを基準に他の置換基の無機性値を経験的に定めた。多くの化合物の有機性値と無機性値を計算して図上にロケイトすると、常温で気体・液体・結晶となるものが一定の領域に現われる。においをもったものや揮発可能なものも同様である。これを図示したものが有機概念図である。図 1 はマイコンで描かせた有機概念図で、図中 3 ～ 8 で示した線は各相のおおよその境界線である。液体と結晶との境界は特に不明瞭なので 2 本の線で示してある。計算は構造式をもとに、無機性値表および有機性兼有無機性値表により行なうが、筆者は置換基を番号で入力するだけで簡単に計算を行ない、結果をカラーグラフィックでディスプレイに表示させるプログラムを作成した。また図はプリンタで打ち出させることもできる。

アリザリン・ベンゾフェノン・チロキシンについて計算しプリントさせた例を図 2 に示した。図中 1 ～ 3 は上記化合物をロケイトした位置である。

有機化合物の溶解性については、構造の似たものは互いに溶解することが知られているが、構造的に近縁関係がなくても、概念図上で近くにあるか、または有機性値と無機性値の比が同じものは互いに溶解性を示す。本プログラムでは各種溶剤および混合溶剤の位置を図示して、化合物の溶解性の推定ができる。さらに、各種の医薬品を薬効別に分けて概念図上の分布を調べると、ある薬効のものはある範囲に分布することが知られた。本プログラムではその分布範囲や各種医薬品の位置が図示される。詳細は解説書^{7),8)}を参照されたい。

2-4. 化学反応速度

1 次反応の速度定数は、回帰直線と相関を求める方法と類似のプログラムで簡単に求めることができる⁹⁾。複雑な反応、たとえば化合物が次の過程で反応するとき、

この c_1 および c_2 の濃度の時間的变化から k_1 および k_2 を非線型最小二乗法で求めることができる。拙著⁹⁾にも簡単に述べているが、山岡らの近著¹⁰⁾に詳細に解説され、多数のプログラムが紹介されている。これらはもともと薬物の体内動態を解析する目的で作られたプログラムであるが、解析の手法は反応速度論を用いているので、一般の化学反応速度の解析にも役立つものと思う。

2-5. 減圧蒸留の沸点

一般に蒸気圧 P (気圧) と温度 T (絶対温度) との間には次の関係が成立する。

$$\ln P = A - \frac{B}{T} \quad \text{ただし} \quad A = \frac{L}{R\theta} \quad B = \frac{L}{R}$$

通常の液体では A は一定 (12.0) であり、この式に基づいた計算図表を用いて任意の圧における沸点を求めている。しかし、酸・アルコール・アミンなど会合している液体では蒸発熱 L が大きいので、 A を 14.0 とした場合に実際とよく一致する。筆者は計算図表では正しい値の得られない会合液体でも計算できるプログラムを作った。さらに、2 点における圧力と沸点を入力して $A \cdot B$ を求め計算することもできるようにした。本プログラムによるジクロル酢酸の計算例を表 1 に示した。ただし、1 点入力の場合は 760 mm、2 点入力の場合は 760 mm と 10 mm の沸点を入力して他の圧力における沸点を求めたものである。

3. スペクトルの半自動解析

有機化合物の構造決定の手段として、IR・NMR・MASS・UV などが広く用いられ、これらのスペクトルのデータ集も多数刊行されている。しかし、データ集や参考書を見て実際のスペクトルを解析するにはかなりの知識と経験が必要で、初心者には必要なデータを見いだすことが困難である。スペクトルの解析をコンピュータを用いて行なうことも種々試みられ、大型コンピュータによる自動解析システムも発表されている。マイコンはメモリ容量が小さく、このような完全な自動解析システムは無理であるが、筆者はマイコン

表 1 減圧沸点の計算例

mm	1	5	10	20	200
文 献 値	44.0	69.8	82.6	96.3	152.3
無補正值	28	56	70	86	148
補 正 値	44	71	84	98	154
2 点入力	42	69	83	97	153

の長所である対話型を活用した半自動解析システムを開発した。すなわち、コンピュータに測定データを入れると、存在する可能性のある官能基が表示される。マイコンは情報を提供するだけで、最終的な判断は人間に任されているが、情報の中から必要なものを選び出すための資料もコンピュータが提供してくれるので、比較的容易に解析を行なうことができる。またこれらのプログラムはスペクトル解析の教育用としても役立つ。以下に筆者が開発したプログラムを紹介する。詳細は拙著⁹⁾を参照されたい。

3-1. 赤外吸収スペクトルの解析

赤外吸収スペクトルのおもな吸収の位置を入力すると、存在する可能性のある官能基と、その推定の根拠となった吸収位置が表示される。本プログラムでは吸収強度についての情報を推定の資料としていないので、不適当な官能基も打ち出されてくる。たとえばカルボニル基の強い吸収の現われるところに小さい吸収があれば、やはりカルボニル基の可能性を表示する。したがって最終的には強度などを考慮して総合的に判断を下す。そのための情報として、各官能基の吸収位置と強度をディスプレイに表示できるようにした。

3-2. 赤外吸収スペクトルの図示

上記プログラムとは逆に、官能基を入力してどの位置に吸収が現われるかを図示させるプログラムを作った。予想官能基を入れて試料スペクトルと比較し、もし違っていれば他の官能基で再び予想図をかかせ、これを繰り返して構造の推定を行なうもので、1 種のシミュレーションである。官能基の番号を入力すると、官能基ごとに色分けで吸収位置と強度が表示される。プリンタに打ち出すときは色分けできないので、異なったラインスタイルで図示される。さらに、試料スペクトルの吸収位置と強度を入力すると、同様にスペクトルが図示され、両者の比較が便利に行なえる。図 3 にはその一例を示した。図の上は予想スペクトル、下は試料スペクトルの図である。

3-3. NMR

プロトン NMR のシフト値から、存在する可能性のある官能基を打ち出させるプログラムを作成した。シフト値とプロトン数を入力すると、存在する可能性のある官能基がいくつか表示されるので、これを参考に最終的判断を下す。アルカンおよびモノまたはジ置換ベンゼンの ^{13}C -NMR のシフト値には加成性があるので、これらの化合物の各炭素のシフト値を計算するプログラムも作成した。

3-4. 質量分析の準安定イオンの起源

質量分析において、 M_1 の質量のイオンが加速電極を通過した後で、磁場の入口に達するまでの間に、

図 3 赤外吸収スペクトルの図示

の遷移を起こした場合に、 M_2^+ は見かけ上 $M^* = M_2^+ / M_1$ の質量があるように観測される。これを準安定イオンといい、有力な情報源であるのにあまり用いられていないのは、 M_1 および M_2 を求める作業がめんどろなことに起因していると考えられる。このための計算図表も考案されているが、筆者はこれをマイコンで計算させるプログラムを作成した。コンピュータはあらゆる可能性を検討してくれるので、見落しなく準安定イオンの起源を見いだすことができる。質量分析で分子式を求める方法についてはすでに述べた。

4. マイコンのその他の利用

マイコンは有機化学の研究室で、上述の計算やスペクトルの解析のほか、種々の方面に広く利用されている。最近のマイコンはグラフィック機能が充実しているので、各種のグラフや計算の結果を正確に図示し、またプリンタでハードコピーとすることができる。さらに XY プロットは美しい図を描くことができ、そのままスライドの原図とすることができる。

コンピュータは多くのデータをせまい空間に貯え、しかもその中から必要なものを短時間に探し出す能力をもっている。最近では 5 インチのミニフロッピーディスクでも 1 メガバイトの容量があり、英数字で 100 万字が収容できる。データファイルを作るソフトも多数市販されているが、DOS に乗ったものとして dBASE II が有名で広く用いられている。これはコマンドが多く初心者には使用にとまどうが、万能的で便利なソフトである。

マイコンは測定機器と接続して制御とデータ処理を行なうことができる。GP-IB (IEEE 488) または RS-

232 C のインタフェースを介して、これらのインタフェースをもった機器と接続できる。また、レコーダーのアナログ端子からの信号を AD 変換器でデジタル信号に変えてコンピュータ処理を行なうことができる。またマイコンは大型コンピュータの端末機として使用できる。RS-232 C をへて、モデムまたは音響カプラーを用いてホストコンピュータと接続する。

文 献

- 1) 田中善正：化学マイコン入門，南江堂（1984）
- 2) 田中善正，山岡 清：化学者のためのマイコンガイド，南江堂（1981）
- 3) 大滝 厚，鈴木和幸，長沢伸也：パソコン BASIC 統計解析，東海大学出版会（1983）
- 4) 大滝 厚，長沢伸也：パソコン BASIC 多変量解析，東海大学出版会（1985）
- 5) 杉山高一，牛沢賢二：パソコンによる統計解析，朝倉書店（1984）
- 6) 小林竜一：パソコンによる統計解析，培風館（1983）
- 7) 田中善正，三川 潮編：応用化学薬学マイコン，南江堂（1985）
- 8) 甲田善生：有機概念図，基礎と応用，三共出版（1984）
- 9) 山岡 清，谷川原祐介：マイコンによる薬物速度論入門，南江堂（1983）
- 10) 山岡 清：マイコンによる薬物体内動態解析法，南江堂（1984）