

# ハンセン溶解度パラメータと他の溶解指標

山本 博志\*1・Steven Abbott\*2・Charles M. Hansen\*3

## 1. 緒言

ハンセンの溶解度パラメータ (HSP) は、高分子の溶解性を評価するために開発が進められてきた。しかし、最近では化粧品、香料、医薬品、無機化合物など幅広い分野で利用され始めている。これらの分野では、分野独特の指標を用いて研究が進められてきた。本稿では、HSP と他の溶解指標の関係について解説する。

## 2. HSP を用いた溶解性評価

HSP は溶解度パラメータを 3 つの部分に分けて考える。

$\delta D$  : Dispersion energy : 分散のエネルギー

$\delta P$  : Polarity energy : 分極のエネルギー

$\delta H$  : Hydrogen bonding energy : 水素結合のエネルギー

そしてこの 3 つのエネルギーを 3 次元ベクトルとして捉える (図 1 参照) (通常、HSP は  $[dD, dP, dH]$  の順に記載する)。

そして、溶媒の HSP ベクトルと、溶質のベクトルが似ている場合に溶解するというのが基本的な考え方である。

ベクトルの類似度を計算するには、式(1)を用いる。

$$\text{HSP 距離}(Ra) = \{4 * (dD1 - dD2)^2 + (dP1 - dP2)^2 + (dH1 - dH2)^2\}^{0.5} \quad (1)$$

通常のベクトル間の距離を計算するする式と少し

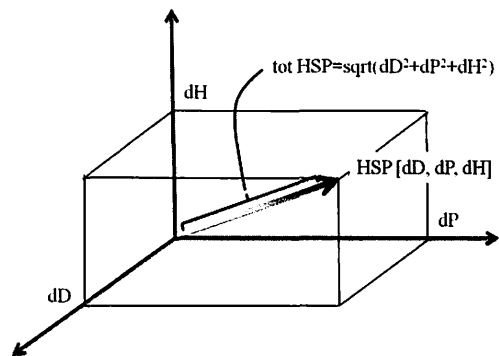


図 1 ハンセン空間における HSP ベクトル

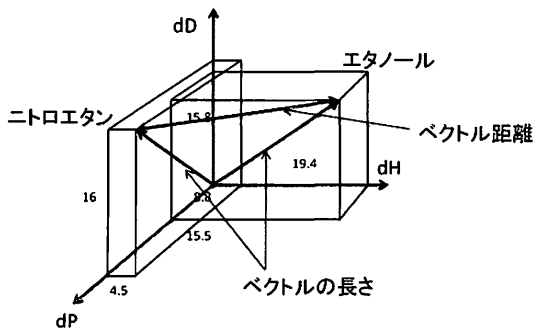


図 2 ベクトル間の距離

異なり、 $dD$  の前に 4 という係数がつく。

## 3. KB 値

カウリ・ブタノール値 (KB 値) は主に塗料・接着剤の分野で使われていたが、最近ではほとんど使われることがなくなった。この測定方法は ASTM D1133 に記載されている。簡単に説明すると、カウリ樹脂のブタノール溶液を三角フラスコ

\*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)

に取り、試験溶媒を加えていき、濁りの出たときの試料の ml で表す。このカウリとは松と同族の木で、それから出る樹液が固まったものがカウリ樹脂である。この樹脂がさらに年月が経ち、化石化すると琥珀と呼ばれる。このカウリ樹脂はチューインガムの原型であり、また古くにはこの樹脂を溶解したものは接着剤として用いられていた。天然樹脂であるから産地、年代によって KB 値もばらつきが出るため、トルエンの値が 100 になるように規格化される。同じ“松やに”であるロジンが塗料に使われた経緯から、カウリ、ロジンをどのくらい溶解するかが塗料・接着剤の分野で重要であったため、KB 値という指標につながった。

CFC(クロロ・フルオロ・カーボン)のうち、特に CFC-113 は電子基板の洗浄に多用された。その分野では、基板にハンダ付けする際に“松やに”入りのハンダを使っていた。“松やに”を洗浄し、かつ基板上の電線被覆材を溶かさな溶媒として、CFC-113 は非常に優れた溶媒であった。ドライクリーニングの分野でも、プラスチックを痛めずに、油污れだけを落とすなどの機能が要求された。この観点から、クリーニング・洗浄などの分野でも KB 値は重要な指標であった。しかし、現在では KB 値を測定する用のカウリ樹脂の入手が非常に困難で、この値を見ることはほとんどなくなった。

### 3. 1 HSP と KB 値の関係

HSP を用いてポリマーの溶解性を考える場合には、連載第 2 回で紹介したように、ポリマーの良溶媒、貧溶媒を見つけて HSPiP を使いポリマーの HSP を計算する。この方法は、定性的ではあるが定量性はない。つまり、ポリマーを 10 g/100 ml 溶媒以上溶解する溶媒を良溶媒として計算した場合には、未試験の任意の溶媒が 10 g 以上溶解するかしないかを判断することはできるが、10 g なのか、50 g なのかは判断できない(これについては現在改良中で、HSPiP の次期のバージョンでは定量的な計算ができるようになる)。そこで、良溶媒であるブタノールにどれだけ貧溶媒を加えたら沈殿を起こすかを、定量的に示す KB 値とは性質が異なる。また、カウリ樹脂が完全にブ

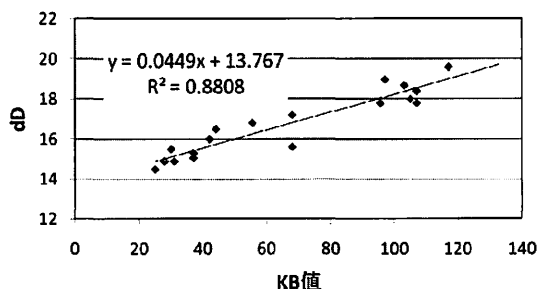


図3 炭化水素系非極性溶媒の KB 値と溶媒の分散項(dD)の相関

タノールに溶解することから考えても、この樹脂は非常に極性なポリマーであることがわかる。事実、アルコール、ケトン、エステル溶媒ではほとんど沈殿を起こさず、KB 値は非常に大きな値になってしまう。そこで、対象を非極性の溶媒(具体的には KB 値が 150 以下)に限って検討を行った。

そのような非極性の溶媒は、HSP ベクトルのうち分極項(dP)、水素結合項(dH)はほとんど 0 になってしまう。そこで、KB 値に対して溶媒の分散項(dD)をプロットしたところ、図 3 に示すように決定係数(R<sup>2</sup>)が 0.88076 と良好な相関を得た。

したがって、分極項(dP)、水素結合項(dH)が 2 以下になる非極性溶媒の KB 値は、溶媒の dD から予測できることが示された。ここで問題になるのが、含ハロゲン系の非極性溶媒である。先に述べた、CFC-113 や HCFC-225 は非極性溶媒に分類されるが、ハロゲン原子の導入される位置によって無視できない大きさの分極項(dP)、水素結合項(dH)を持つ。それらの溶媒に対しては、図 4 に示すように tot HSP(ベクトルの大きさ)に対して KB 値をプロットする。

結果は図 4 に示すように、特に KB 値が大きな領域でばらつきが大きくなる。これは、ある種のハロゲン化合物はアルコールと非常に強く相互作用し、溶媒和殻を構成することに起因する。例えば、クロロホルム-メタノールなどが知られている。そのような場合には、溶解度は特異的な値となり HSP から溶解度を理解することはできなくなる。

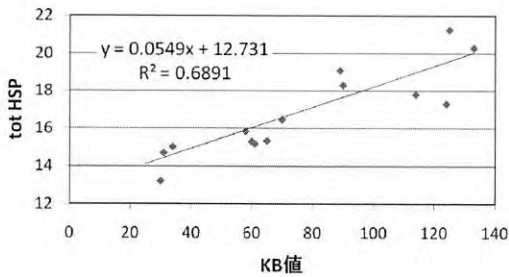


図4 含ハロゲン系炭化水素のKB値とtot HSPの相関

#### 4. オクタノール/水分配比率

オクタノール/水分配比率は、ある化合物をオクタノールと水(2層に分かれる)に入れたときに、どちらにどのくらい分配するか比率のことである。あくまでも比率であり、10/10でも0.01/0.01でも、同じ $\log P=0$ になる。 $\log P$ は毒性評価の分野でも広く使われている指標である。 $\log K_{ow}$ と表記されることも多い。人間の体は70%は水であるとされている。そして、体を構成する細胞は脂溶性の化合物である。そこで、ある化合物を食物として摂取した場合に胃で小さな分子に分解され、分解物が腸で吸収される。その際に腸壁の生体膜を通じて吸収されるかどうかは、油(オクタノール)への溶けやすさと、水への溶けやすさの比率で決まる。毒物が体に入った場合も同様である。農薬の分解残留物の魚介類への蓄積性、環境ホルモンの疑い化合物の生体蓄積性、新規医薬品の評価などは、全て $\log P$ の値が重要な役割を果たしている。非常に重要な指標であるため、 $\text{clog } P$ など $\log P$ を推算するさまざまなソフトウェアが開発されている。

##### 4.1 HSPと $\log P$ の関係

$\log P$ が化合物とオクタノールのHSP距離と、化合物と水とのHSP距離で評価できないかという取り組みは古くから行われてきた。

つまり、図5に示すように、ある溶質のベクトルがオクタノールに近いのか、水に近いかで溶解度に差が出る。したがって、ベクトル間の距離を解析することによって、 $\log P$ を予測できないかというものだ。しかし、試みはことごとく失敗した。

そして、KB値の場合と異なり、官能基を持た

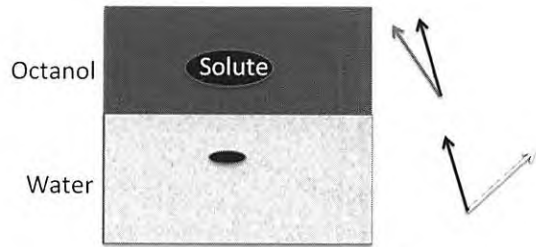


図5 HSPを用いた $\log P$ の解釈

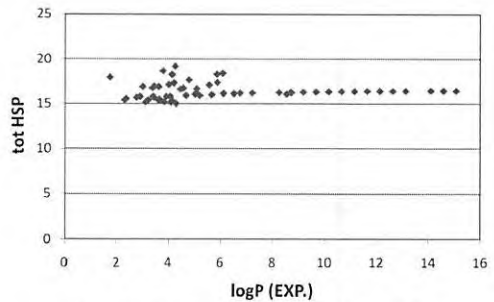


図6 炭化水素化合物の $\log P$ とHSPの相関

ない炭化水素化合物のみを取り出してHSPとの相関を見ると、図6に示すように全く相関がないことが明らかになった。

$\log P$ は分子が大きくなるにつれ値がどんどん大きくなるが、HSPは分子の大きさにはあまり依存しない。また、HSPは分子が環状であると値が変わるが、 $\log P$ は環状、鎖状で値はあまり変わらない。したがって、HSPを用いて $\log P$ を予測することは不可能であることが明らかになった。

ところが、全く偶然であるが、 $\log P$ に対して分子の体積、沸点をプロットしてみると図7に示すように非常にきれいな相関が得られた。

そこで、さらに検討を進めた。

分子中にハロゲン原子を持つ化合物の $\log P$ に対して分子体積をプロットすると、図8に示すようにほとんど完全に炭化水素化合物(HC)の直線に乗った。HSPの体積を計算する式で、臭素の体積は29.1で $\text{CH}_3$ の体積は29.6とほぼ同じである。そこで、臭素を $\text{CH}_3$ に置き換えた化合物の $\log P$ は元の臭素体の $\log P$ と等しくなることが、この図8から明らかになった。このように、ハロゲン原子の種類にはよらず体積のみで $\log P$ が決まっている。炭化水素化合物と全く同じ直線状に

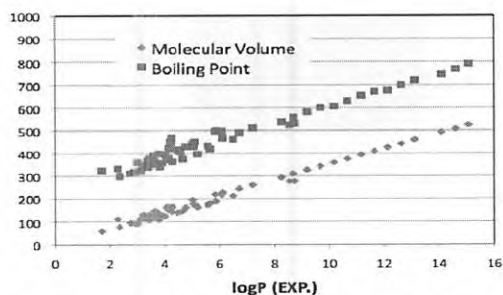


図7 炭化水素化合物の  $\log P$  と分子体積, 沸点の相関

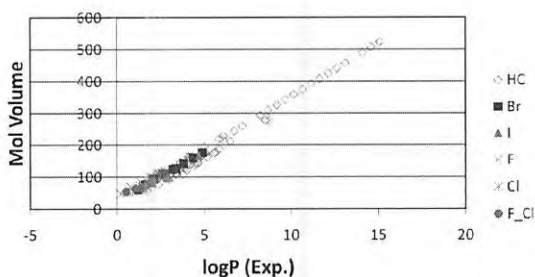


図8 ハロゲン含有炭化水素化合物の  $\log P$  と分子体積の相関

乗る化合物には、芳香族化合物、含硫黄化合物があった。

それに対して、アルコール化合物(OH)、エーテル化合物(Ether)、ケトン化合物(Ketone)、アルデヒド化合物(ALD)の含酸素化合物の  $\log P$  を分子体積に対してプロットすると、図9に示すように炭化水素化合物(HC)の作る直線の上側に、ほぼ平行な直線を作ることが明らかになった。

これは初期の予測とは異なる。つまり、分子中に水酸基を持つ場合には水溶性が高まり、同じ分子体積あたりの  $\log P$  は小さくなると予測した。しかし、これらの化合物が皆、同じ傾きの直線に乗るということは水酸基を持つために水溶性が高

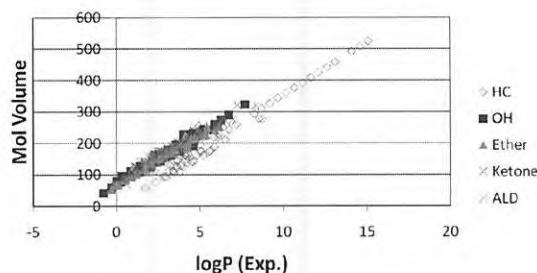


図9 含酸素化合物の  $\log P$  と分子体積の相関

まるのと同時に、オクタノールに対する溶解性も高まり、その比率である  $\log P$  は同じになったと考えられる。つまり、酸素が一つ入ることによって、官能基の種類にはよらずに  $\log P$  は2程度小さくなること、逆にいえば見かけ上の分子の大きさが50程度小さくなることを示している。このような傾向を示す化合物は、他にはニトロ化合物、アミド化合物、ニトリル化合物、アミン化合物、カルボン酸化合物、カーボネート化合物、エステル化合物であった。その中で一番平行移動の距離が大きいのはアミド化合物であった。

官能基の数が変わった場合でも図10に示すように、平行移動の距離が官能基の数に比例していると考えて問題がないことが明らかになった。また、アルコール(OH)、エーテル(ET)、エステル(ES)の組み合わせであっても、 $\log P$  は分子体積ときれいな相関があることが分かった(図11)。

以上のことから、官能基一つあたりの平行移動量を重回帰計算によって求めてしまえば、 $\log P$  は

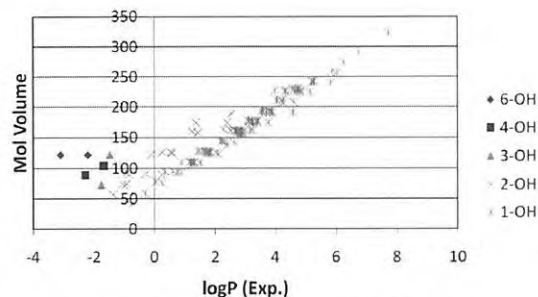


図10 官能基の数と  $\log P$  と分子体積の相関

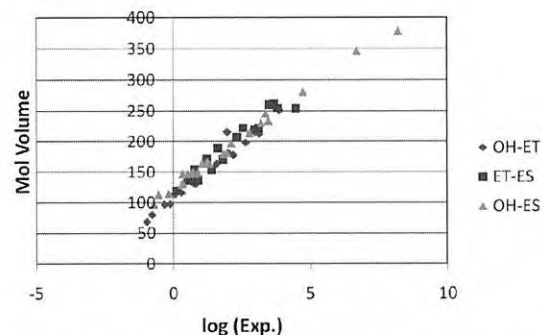


図11 官能基の種類が異なる組み合わせの場合の  $\log P$  と分子体積の相関

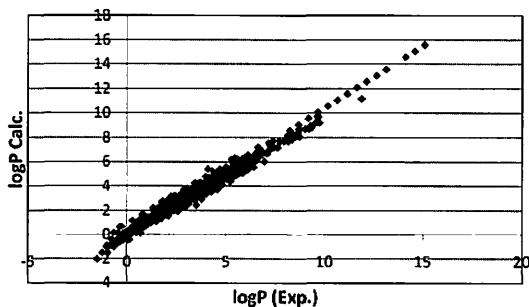


図12 式(2)により計算した log P と実験値の相関

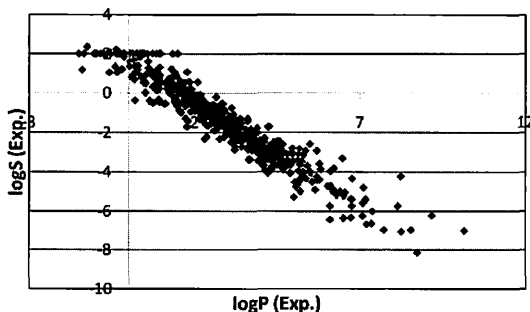


図13 log P と log(水への溶解性)の相関

$\log P = c \cdot \text{Mol Volume} + \Sigma \text{官能基の数} \cdot \text{化合物の種類ごとの平行移動定数}$  (2)  
で表すことが可能となる。

結果を図12に示す。式(2)は非常に良好に log P を計算できることが示された。

さらに精度を上げるためには、分子の形状を示す因子を導入する必要がある。例えば、分子の Ovality (卵形度) などを利用する研究が進められている。

以上のように、log P は見かけの体積を表す指標であり、溶解度を示す HSP で記述することは不可能であった。医薬品の開発においては、log P, HSP 両面からの検討が不可欠であると考えられる。

## 5. 水に対する溶解性

特に、医薬品などは水に対する溶解性が重要な因子になる。水に対する溶解性も、溶質の HSP と水の HSP の距離を使って検討がなされている。しかし、KB 値のところでも触れたが、HSP は定性的な溶解性を示すものであるので、何 g/100 g 水という定量的な値を予測するには、次期バージョンを待たなくてはならない。ただし、大まかには log P と log(水への溶解性)は図13の関係がある。

したがって、水への溶解性も分子体積と官能基の種類で記述できる可能性があるため、現在検討が進められている。

## 6. ドナー/アクセプター性

HSP の問題点として、常に指摘され続けていることは、HSP は水素結合項が一つで、ドナー/

アクセプターの概念が欠如していることだ。顔料の分散性などでは、酸性顔料、塩基性顔料の分散性が HSP では正しく表現できないと指摘されている。溶媒のハンドブックなどでは、ドナー・ナンバー、アクセプター・ナンバーとして一部の溶媒については記載されている。

この問題に対しては、現在 HSP の水素結合項 ( $dH$ ) を  $dH_{do}$  (ドナー項)、 $dH_{ac}$  (アクセプター項) に分割して記載する方法の研究が進み、次期バージョンには搭載される予定になっている。

## 7. 結 言

溶媒としての性能評価には、従来さまざまな指標が用いられてきた。HSP はそれらの指標を補完する重要な指標であることを示した。単独ではなく、うまく組み合わせて利用することで応用範囲も広がると思われる。

本稿のデータは全て、HSPiP ver.3.0.38 に搭載されているデータを用いた。

