

# 反応解析を用いた加水分解予測

(独)製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター安全審査課

## 化審法新規・既存化学物質試験データを活用したQSARモデルの改良 (NEDO化学物質総合評価管理プログラム第2プロジェクト)

従来の生分解性予測システムの新規化学物質による検証結果  
⇒エステル類予測失敗多い  
⇒変化物の予測に非対応

(※変化物生成の主要因の一つ:加水分解)

### 加水分解性予測手法開発(H16~H18)

- ☆生分解性予測精度向上を目指す
- ☆反応生成物予測を可能に
- ☆反応解析の環境特性予測への導入



## 反応解析と活性化エネルギー $E_a$

反応速度(擬一次反応)  $\frac{d[A]}{dt} = -k[A]$

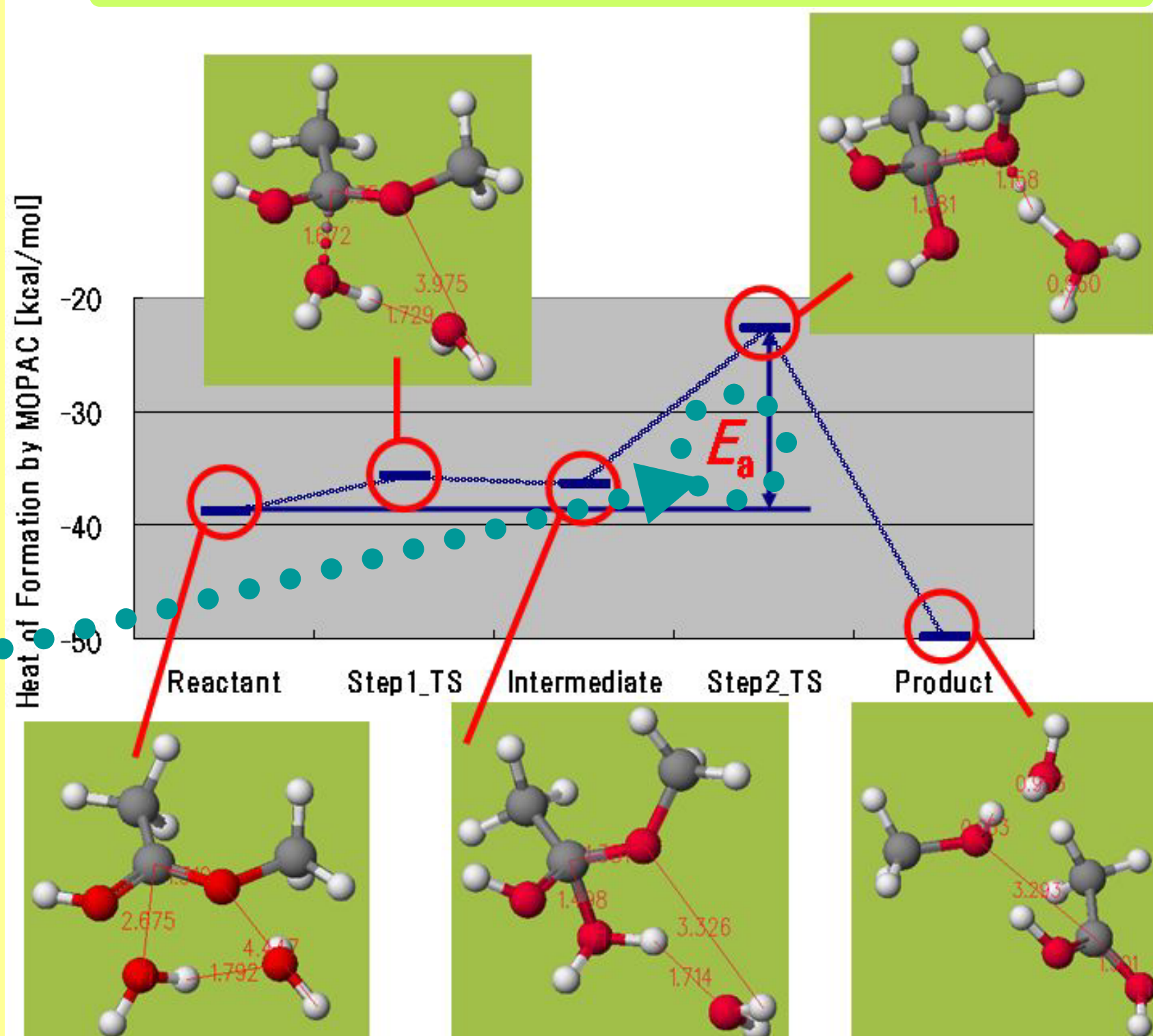
$$k = k_A [H_3O^+] + k_N + k_B [OH^-]$$

酸反応の寄与 (Red circle)      塩基反応の寄与 (Blue circle)  
 中性反応の寄与 (※エステルでは無視する) (Green circle)

反応速度係数  $k_x = A \exp\left(-\frac{E_a}{RT}\right)$

⇒反応解析により算出される  $E_a$  を加水分解予測に活用

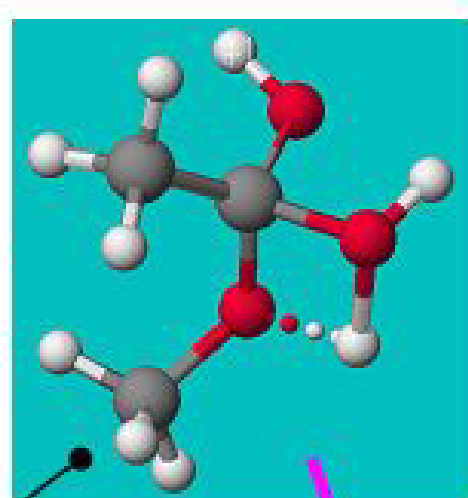
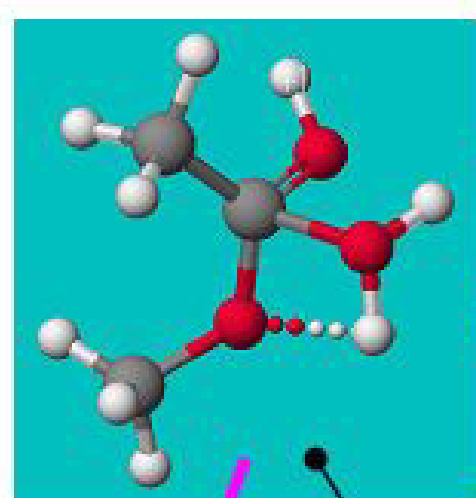
### 酢酸メチルの反応解析例 (半経験的分子軌道法:MOPAC PM3)



## 「加水分解予測システム」の開発

反応初期状態

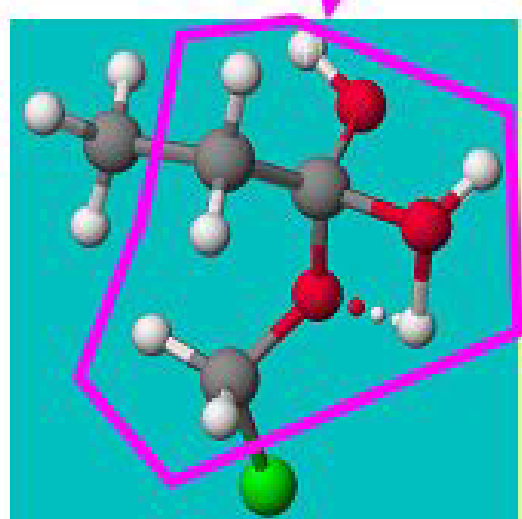
遷移状態



テンプレート化した反応モデル  
(反応解析済み)  
(事前にシステムに登録)

$E_a$   
活性化エネルギー

類似の入力分子の  
反応モデル  
生成

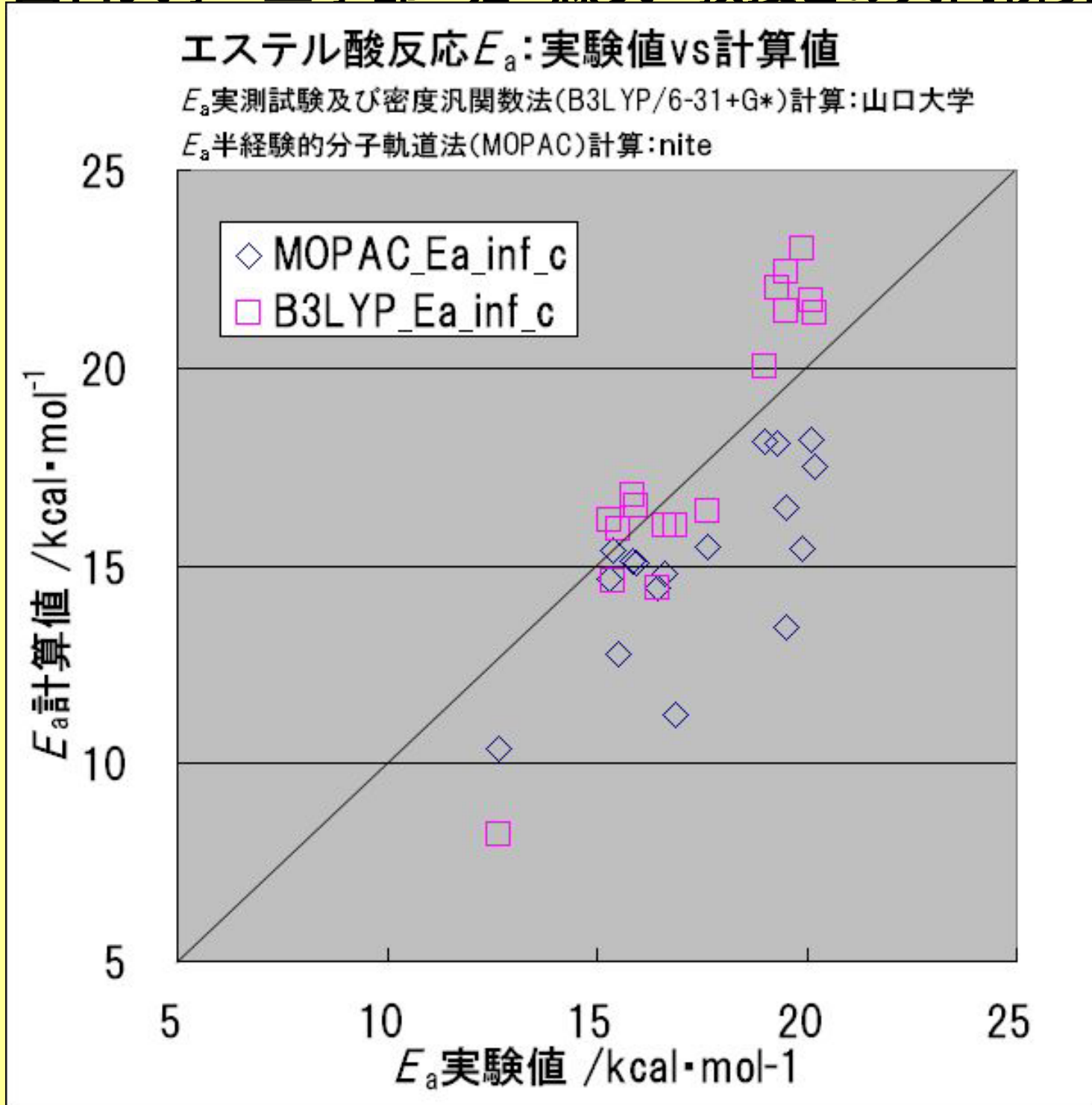


⇒類似物の反応解析結果「テンプレート」を利用したMOPAC  $E_a$ 計算の半自動化

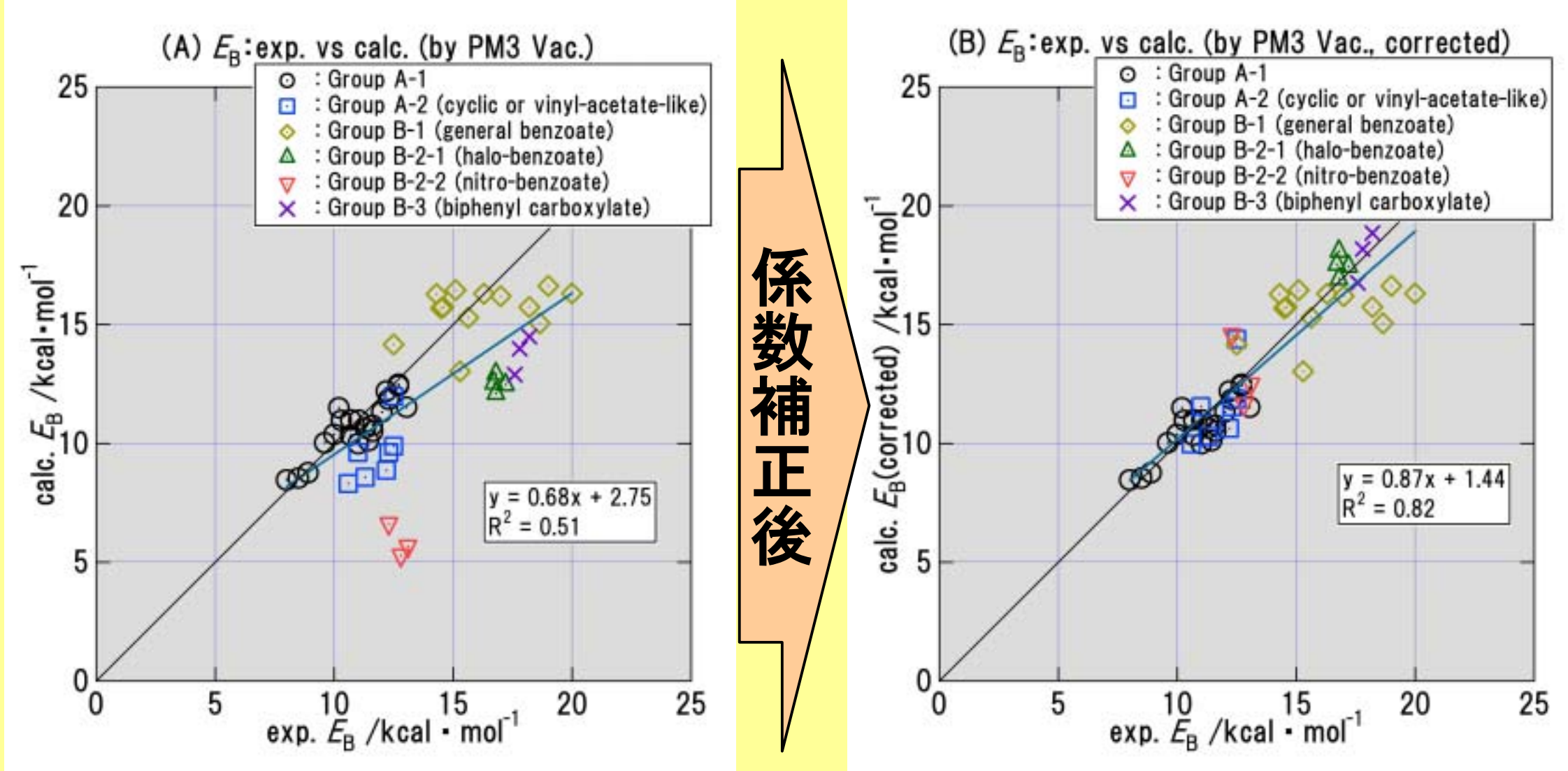


## エステル酸反応 $E_a$ の実測—計算比較

山口大学 工学部 堀 憲次 教授との共同研究

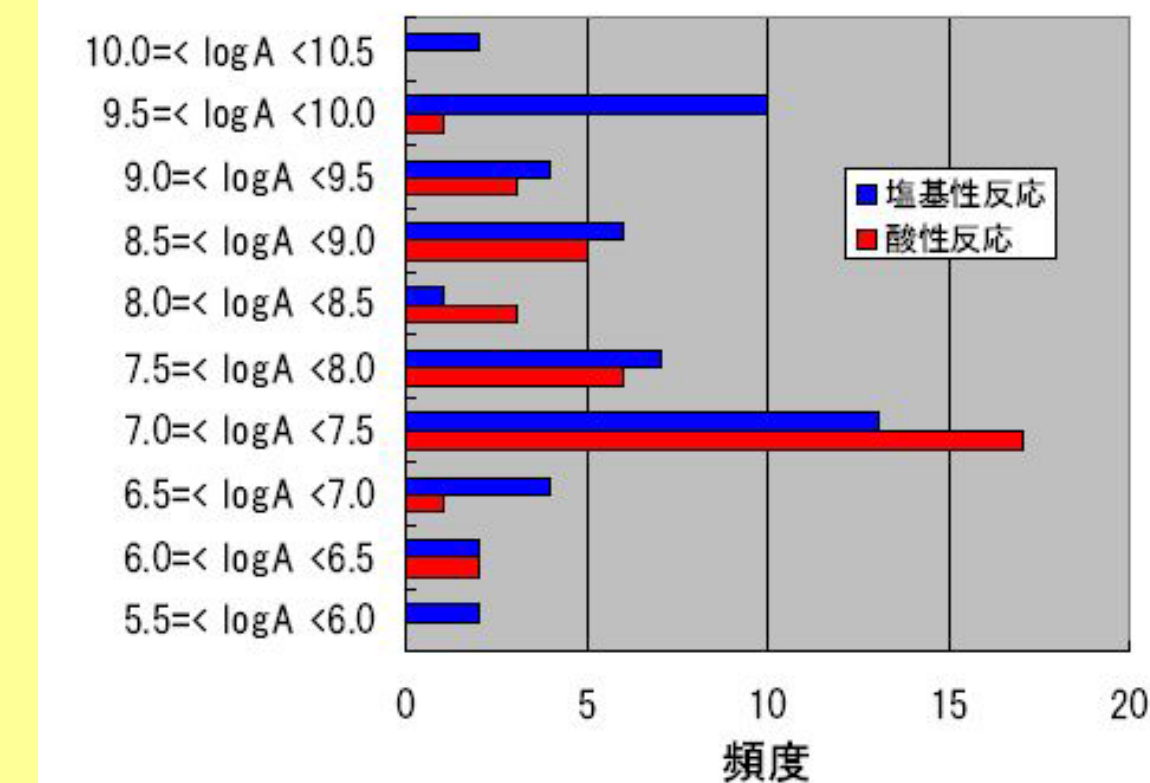


## MOPAC $E_a$ 計算値の係数補正(例:エステル塩基反応)



GroupA-1: 環構造を含まないエステル	⇒計算値をそのまま使用
GroupA-2: 環構造を含むエステル+vinyl acetate類	⇒計算値の1.2倍を使用
GroupB-1: 一般の安息香酸エステル	⇒計算値をそのまま使用
GroupB-2-1: ハロゲン化安息香酸エステル	⇒計算値の1.4倍を使用
GroupB-2-2: ニトロ化安息香酸エステル	⇒計算値の2.2倍を使用
GroupB-3: ビフェニルカルボン酸エステル	⇒計算値の1.3倍を使用

## 頻度因子Aの差異を分類で考慮



(トレーニングデータ数:n=38)  
 エステルの種類  
 1. 脂肪酸系  
 2. 酢酸系  
 3. アクリル酸・メタクリル酸系  
 4. 安息香酸系

※トレーニングセットに無い物質群 (プロピオン酸系、ナフタレンカルボン酸系など) については、全トレーニングセットの平均値7.5を用いる。

※例: エステル酸反応の分類

- 1. 脂肪酸系(n=2) →logA = 8.2
- 2. 酢酸系(n=22) →logA = 7.5
- 3. アクリル酸・メタクリル酸系(n=7) →logA = 8.7
- 4. 安息香酸系(n=7) →logA = 7.4

## 反応速度等を指標とした加水分解予測

○予測対象物質の水溶性を考慮した「加水分解」判断  
 例:「水に可溶」⇒28日後残留90%以下で「加水分解」  
 「水に難溶」⇒28日後残留10%以下で「加水分解」

既存化学物質分解度試験(水+被験物質)系  
 45物質<sup>※1</sup>のデータによる検証結果

	$E_a$ を用いた 予測	HYDROWIN <sup>※2</sup> (ver.1.67)	CATABOL <sup>※3</sup> Abiotic Model
全的中率%	64.4%	68.9%	64.4%
加水分解 特定率%	28.6%	0.0%	71.4%
非加水分解 特定率%	80.6%	100.0%	61.3%

※1 実測で加水分解確認:14物質 非加水分解確認:31物質  
 ※2 U.S. Environmental Protection Agency製  
 ※3 Laboratory of Mathematical Chemistry, Bourgas, Bulgaria製

## 加水分解予測システム活用への今後の展開

- ★ *ab initio*反応解析との組合せ⇒効率的かつ高精度の $E_a$ 計算
- ★ 加水分解に関する他要素の検討と反映⇒加水分解特定率の向上
- ★ 予測手法の詳細な検証⇒適用可能な物質範囲の明確化
- ★ 未試験既存化学物質の加水分解性予測⇒生分解性予測への反映
- ★ 予測システム及び作成テンプレートの公開(現在、公開形式を検討中)

⇒未試験既存化学物質の生分解性評価に貢献