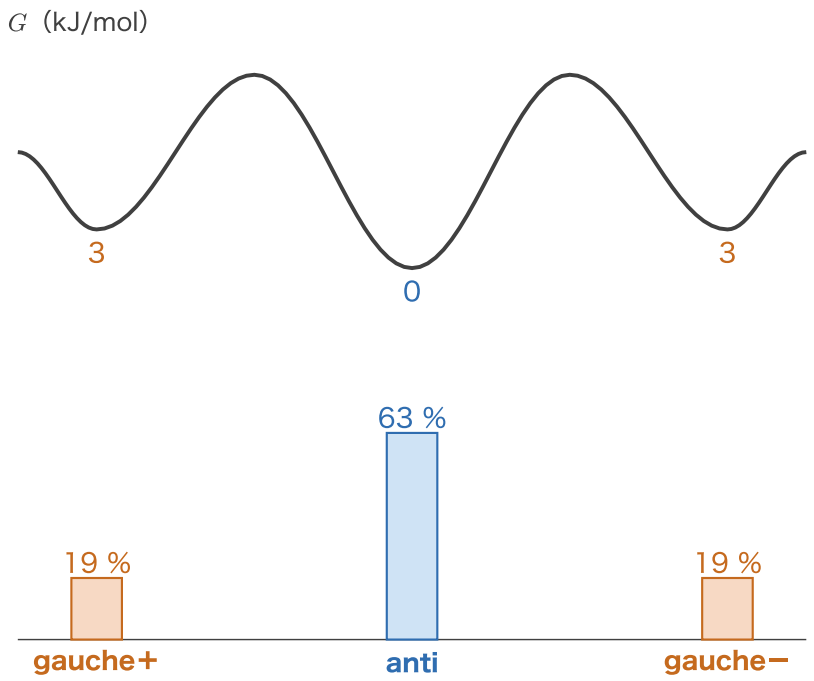
溶媒和と酸・塩基平衡

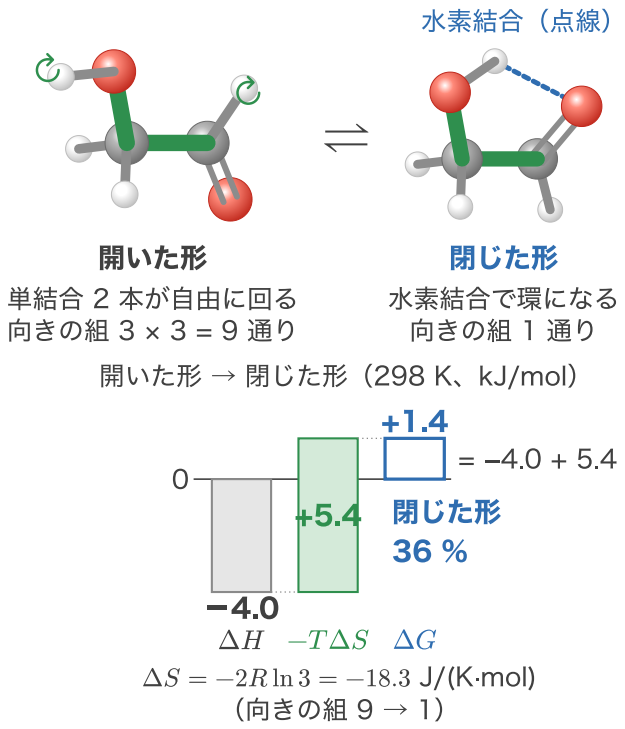
有機量子化学特論 第 03 回 ｜ 教科書 第 3 章

同じ分子でも、なぜ環境で性質が変わるか

前回の復習



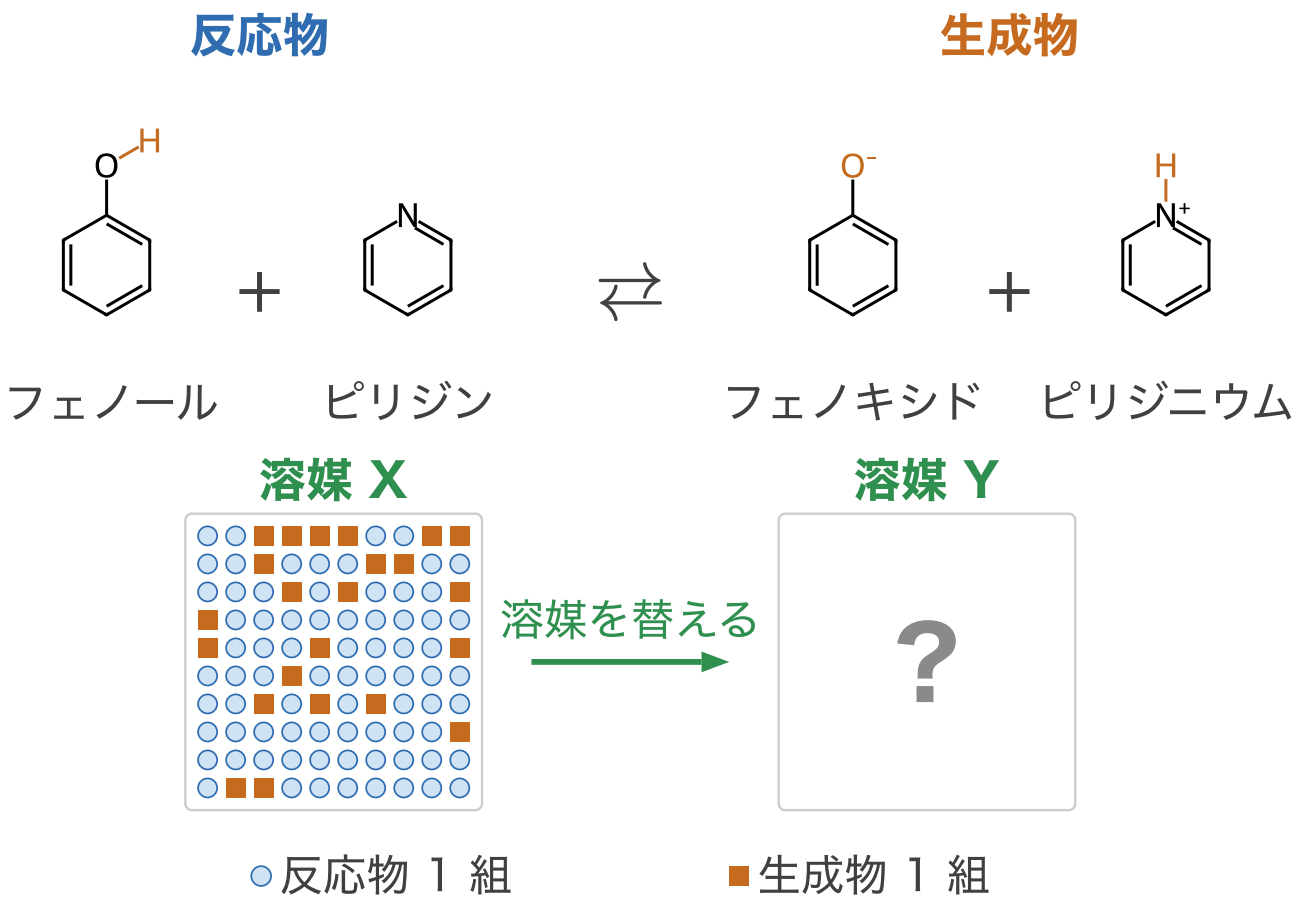
298 K：anti 63 %、**gauche 2 つで 37 %**



1　前回の問い「最安定構造だけを見ればよいか」：gauche を 1 つずつでなく、2 つ合わせて数えるのはなぜですか

2　水素結合で閉じた形は H が低いのに、なぜ少ない側（298 K で 36 %）でしたか。ΔH と $-T\Delta S$ で説明してください

問い 1　同じ分子でも、なぜ環境で性質が変わるか



溶媒 X から Y へ移すと、4 つの化学種はどれも G が下がる

予想　溶媒を替えると、生成物の割合はどうなるか

1. 変わらない
2. 増える
3. 増えることも、減ることもある

今日の流れ

教科書 §3.1〜3.8

第 I 部　構造・集団・環境			第 II 部　核と電子の移動から反応へ			第 III 部　光・触媒・設計		
✓ 第 1 回 エネルギー曲面	✓ 第 2 回 エントロピー	**第 3 回** **溶媒和** ▲ 今日	第 4 回 速度と選択性	第 5 回 同位体効果	第 6 回 電子移動	第 7 回 励起と発光	第 8 回 触媒反応	第 9 回 統合演習

問い 1　同じ分子でも、なぜ環境で性質が変わるか

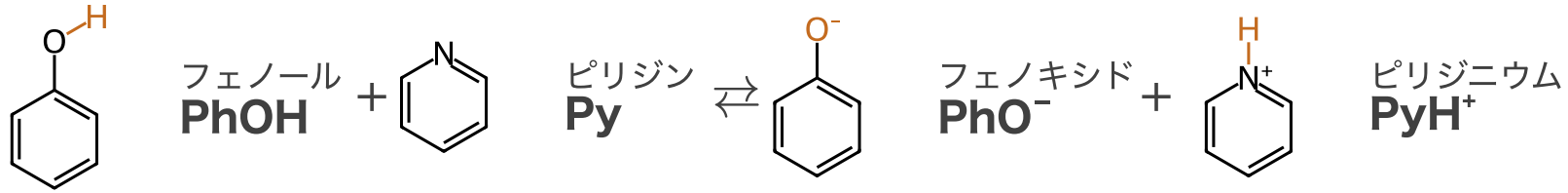
1. 溶媒を替えると、生成物と反応物の比はどう変わるか → 例題
2. 溶媒は、イオンの G をどう下げるか → 演習 A
3. 酸の強さも、同じ考え方で分かるか → 演習 B

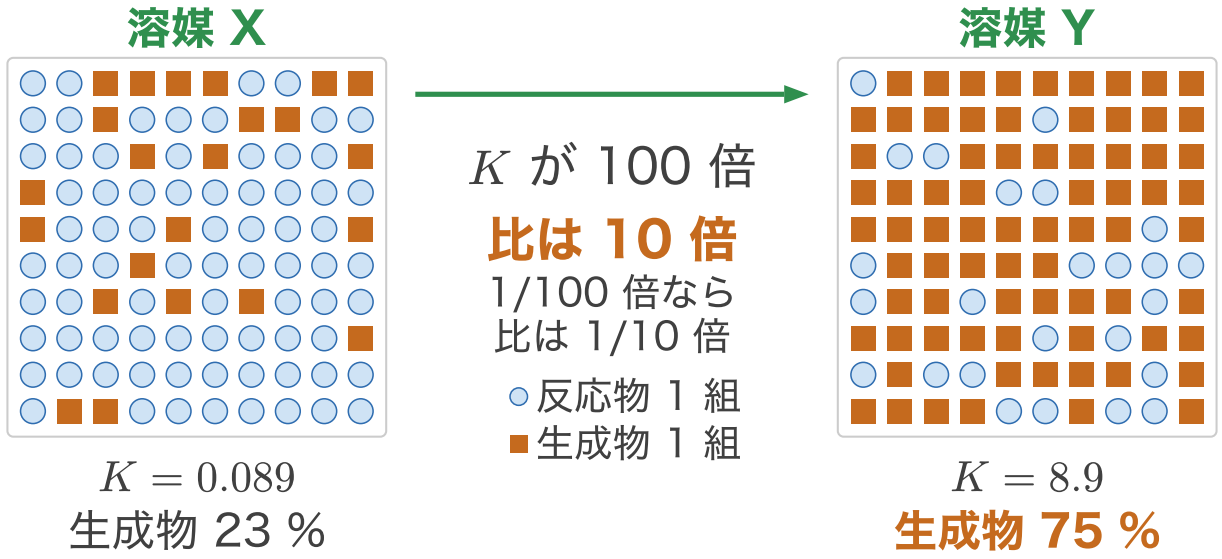
今日の例題・演習・図の数値は、説明のために選んだ値（文献の値と書いたものを除く）

比の変化を、どう表すか

教科書 §3.3

- 1 段目：溶媒 X と Y での比のちがいを、平衡定数で表す





$$K = \frac{[\mathrm{PhO^-}][\mathrm{PyH^+}]}{[\mathrm{PhOH}][\mathrm{Py}]}$$

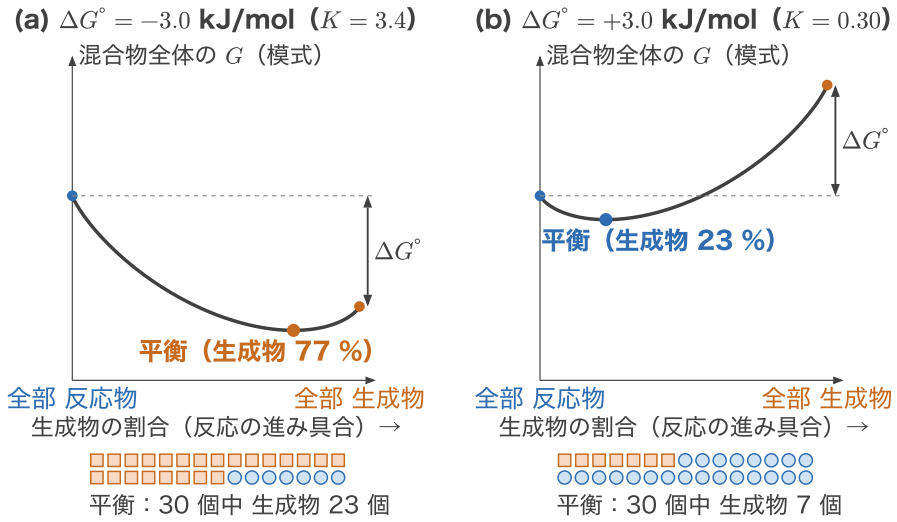
- 求めたいもの：$K_\mathrm{Y}/K_\mathrm{X}$
- PhOH と Py が同じ量なら、比は $\sqrt{K}$

発展 11：なぜ比は √K か →

基礎の確認 ΔG° は、平衡の何を決めるか

教科書 §3.3

- まず、K を決めるものを確かめる



反応物 1 つが生成物 1 つに変わる反応、298 K

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K$$

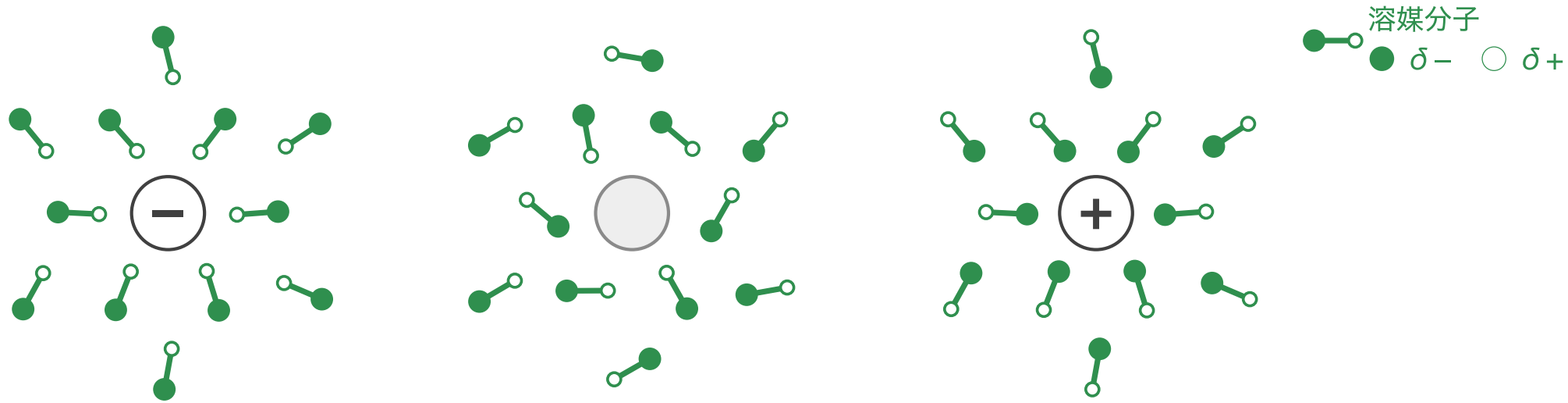
K 平衡での [生成物]/[反応物]　前提：理想的なふるまい

- ΔG° は「全部が反応物」と「全部が生成物」の G の差
- ΔG° が負でも、全部は生成物にならない

溶媒は、イオンの G をなぜ下げるか

教科書 §3.2

- **溶媒和：溶媒分子が化学種のまわりに並び、その G が真空より下がること**



陰イオン（PhO^- など）
$\delta+$ の端を向ける

中性（PhOH など）
ばらばら

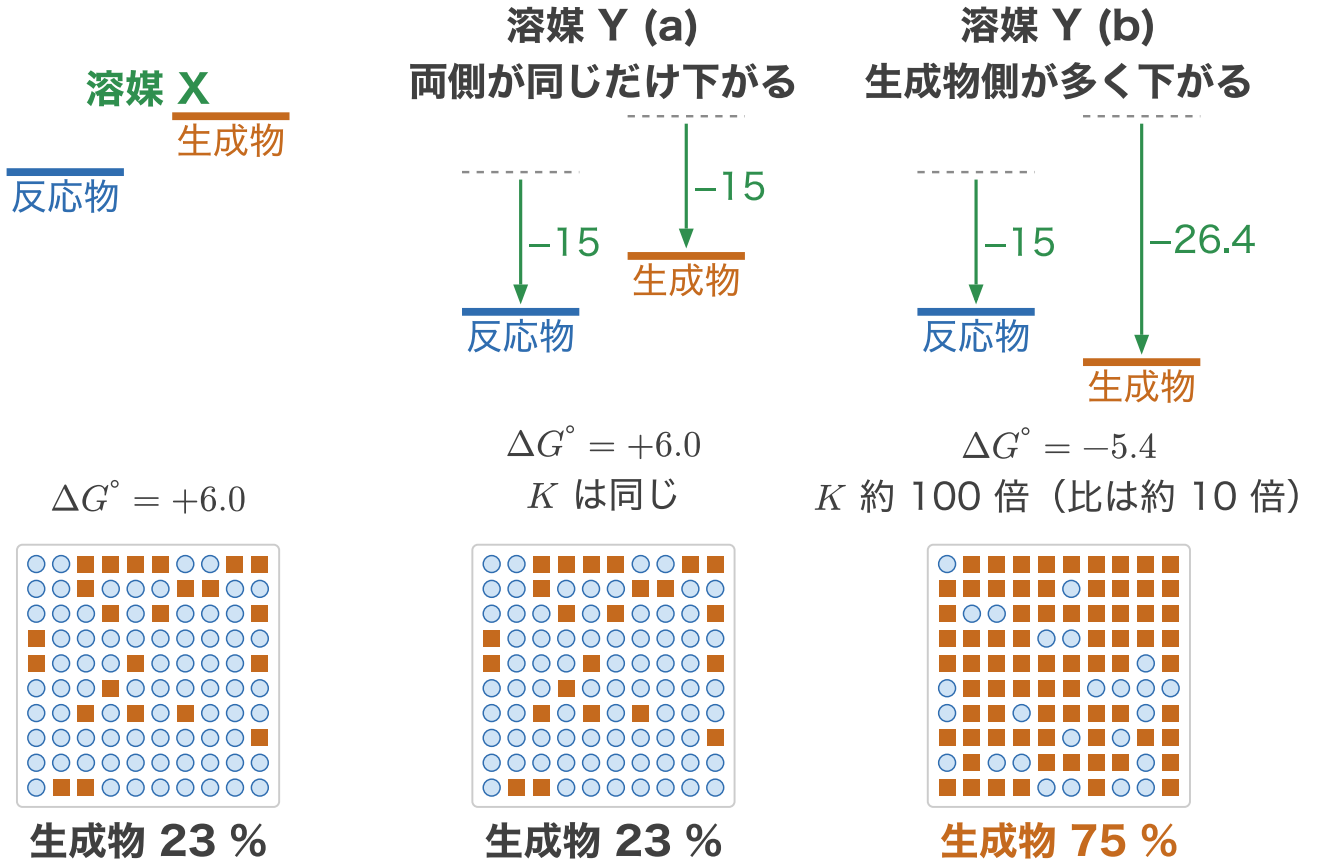
陽イオン（PyH^+ など）
$\delta-$ の端を向ける

- イオンには向きをそろえて並ぶ。中性の分子のまわりでは、あまりそろわない

発展 2：溶媒和の、エンタルピーとエントロピー →

両側とも下がるとき、比はどう変わるか

教科書 §3.4



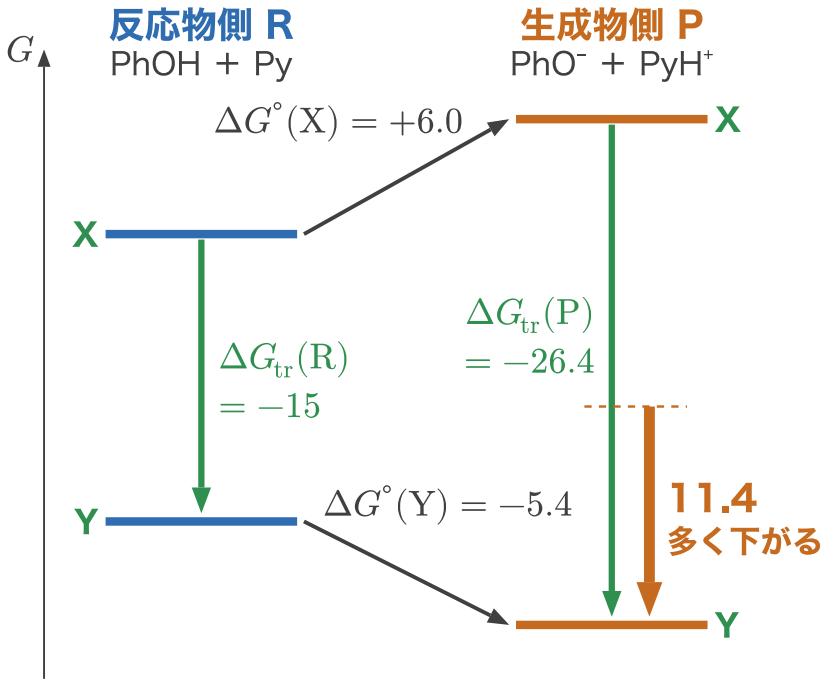
同じだけ下がれば比は同じ。生成物側が多く下がれば、生成物が増える

発展 3：差の図を動かす →

今の話を式にする

教科書 §3.3

- 前のスライドの (b) で、下がった分に名前を付ける



斜めの矢印：各溶媒の中の ΔG°

$$\Delta\Delta G^\circ = \Delta G^\circ(\mathrm{Y}) - \Delta G^\circ(\mathrm{X})$$
$$= -5.4 - 6.0 = -11.4$$

縦の矢印：移行自由エネルギー ΔG_{tr}

X から Y へ移すときの G の変化（その側の 2 つの和）

$$\Delta\Delta G^\circ = \Delta G_{\mathrm{tr}}(\mathrm{P}) - \Delta G_{\mathrm{tr}}(\mathrm{R})$$
$$= -26.4 - (-15) = -11.4$$

$$K_{\mathrm{Y}}/K_{\mathrm{X}} = e^{-\Delta\Delta G^\circ/RT} = e^{11.4/2.48} \approx 100$$

発展 12：なぜ同じ差になるか →

例題：フェノールからピリジンへのプロトン移動

問題　PhOH + Py ⇌ PhO⁻ + PyH⁺。溶媒 X から Y へ移すときの G の変化（移行自由エネルギー、kJ/mol）は、PhOH が -10、Py が -5、PhO⁻ が -25、PyH⁺ が -10 である。298 K で $RT = 2.48$ kJ/mol

(1) Y での平衡定数は、X での何倍ですか

(2) Y で、生成物が反応物より多いと言えますか

解き方

概算　5.7 kJ/mol で 10 倍 → 20 なら約 3000

① 求めるもの　$K_{\mathrm{Y}}/K_{\mathrm{X}}$

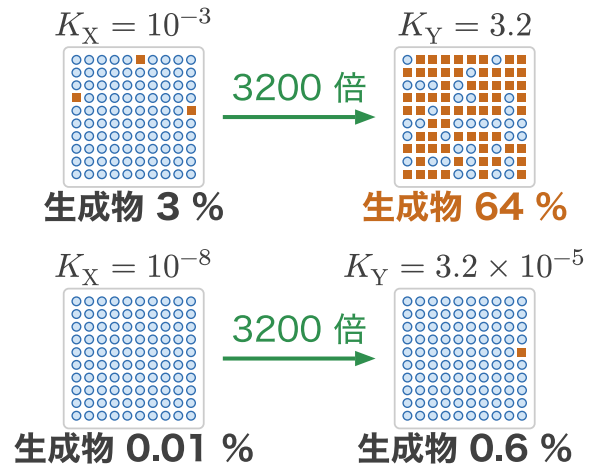
② 式と前提　$\Delta\Delta G^\circ = \Delta G_{\mathrm{tr}}(\mathrm{P}) - \Delta G_{\mathrm{tr}}(\mathrm{R})$

$K_{\mathrm{Y}}/K_{\mathrm{X}} = e^{-\Delta\Delta G^\circ/RT}$

③ 代入　$(-25-10)-(-10-5) = -20$、$e^{20/2.48} \approx 3200$

答え　(1) 約 3200 倍　(2) 言えない（K_{X} による）

④ 意味　同じ 3200 倍でも、K_{X} が小さければ反応物が多いまま

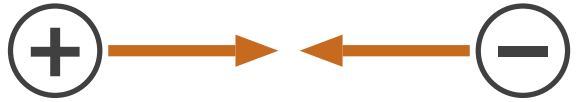


基礎の確認　比誘電率とは何か

教科書 §3.5

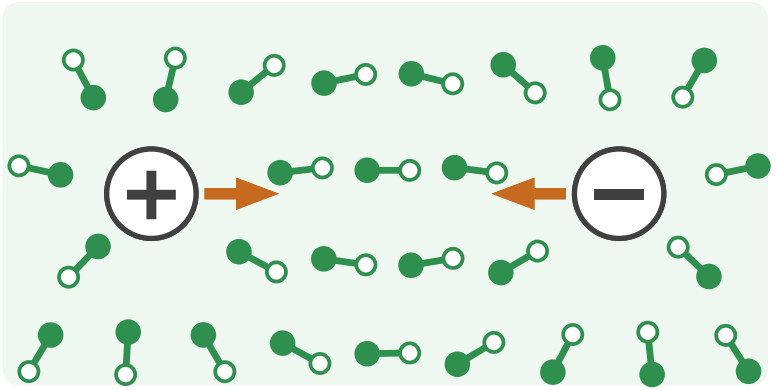
▸ **2 段目：溶媒がイオンの G を下げる仕組みの一つ目**

真空



引き合う力 F

溶媒の中



力は $F/\varepsilon_{\mathrm{r}}$（溶媒が電場を弱める）

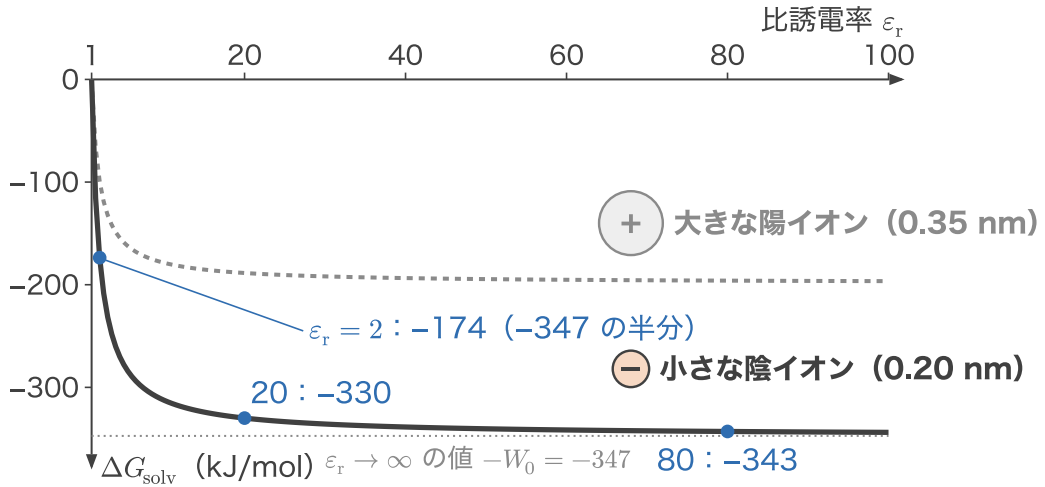
ε_{r} の例（20 °C 付近の文献値）：ヘキサン 約 2、アセトン 約 21、水 約 80　● $\delta-$ の端、○ $\delta+$ の端

- **比誘電率** ε_{r}：溶媒を一様とみると、電荷どうしの力は真空の $1/\varepsilon_{\mathrm{r}}$ になる
- イオンのまわりの電場も弱まり、そのぶんイオンの G が下がる

イオンの G は、何で決まるか

教科書 §3.5

- **ボルンの式で、ε_r と半径を変えると ΔG_solv がどう動くかを見る**



$$\Delta G_\mathrm{solv} = -W_0(1 - 1/\varepsilon_\mathrm{r})$$

ΔG_solv 真空と比べた G の変化（別の溶媒へは二つの差）　W_0 電場がもつエネルギー（z^2/a に比例）

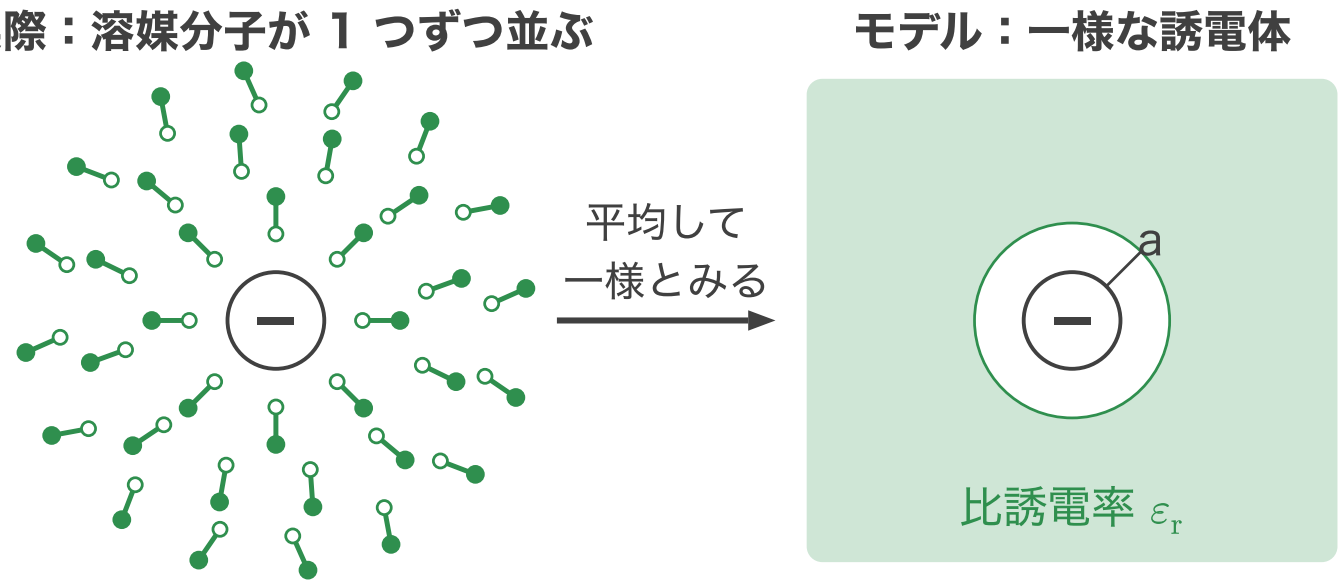
- 小さなイオンほど大きく下がる。ε_r が 20 を超えると、変化は 5 % 以下

発展 4：ボルンの式の中身 →

ボルンの式は、溶媒をどう見ているか

教科書 §3.5

- **溶媒分子の一つ一つを見ずに、一様な誘電体（連続誘電体）とみる**



- 式に入るのは、イオンの電荷と半径、ε_r だけ
- 溶媒分子の形や向き、水素結合は入らない

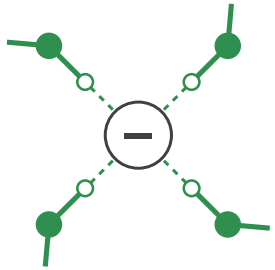
誘電率だけでは決まらない：水素結合

教科書 §3.5

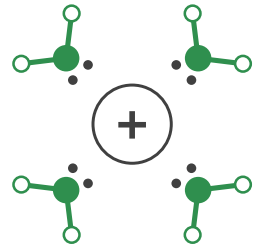
溶媒がイオンの G を下げる仕組みの二つ目



(a) 一様な誘電体（ボルンの式）
電荷・半径と ε_r だけで決まる
向き・形はない



(b) 隣の溶媒との水素結合
プロトン性溶媒だけ
陰イオンの隣の 1 層



(c) H を持たない陽イオン
O の非共有電子対（●●）が向く
H は外向き（水素結合はない）

- O–H をもつプロトン性溶媒では、小さな陰イオンが水素結合の分だけ大きく下がる。陽イオンでは、この効果は小さい
- 確かめ方：ε_r がほぼ同じプロトン性と非プロトン性（O–H なし）の溶媒で比べる

発展 5：予測と実際のずれ →　発展 6：アミンの塩基性 →　発展 9：溶媒の例 →

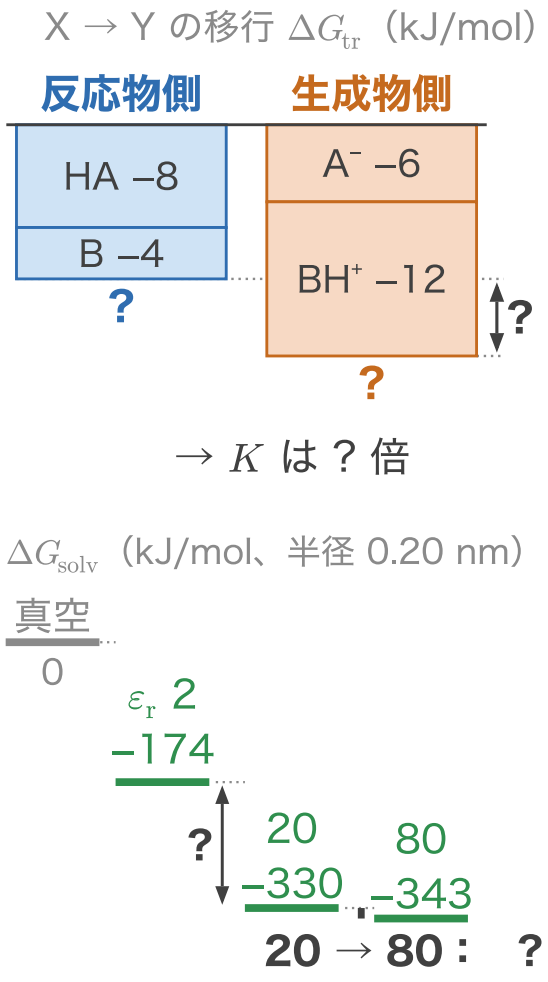
演習 A：両側の差と、誘電率

HA + B ⇌ A⁻ + BH⁺。溶媒 X から Y へ移すときの G の変化（移行自由エネルギー、kJ/mol）は、HA が -8、B が -4、A⁻ が -6、BH⁺ が -12 である。HA と B は同じ量。298 K で $RT = 2.48$ kJ/mol、$e^{2.4} = 11$

問 1 Y での K は X の何倍ですか。$K_{\mathrm{X}} = 0.010$ なら、Y で多いのは反応物側と生成物側のどちらですか

問 2 図は、半径 0.20 nm の陰イオンの溶媒和の G の変化である。この陰イオンを、比誘電率 2 の溶媒から 20 へ、20 から 80 へ移すときの G の変化は、それぞれ何 kJ/mol ですか

問 3 問 2 の陰イオンを、比誘電率 20 の非プロトン性溶媒から 80 のプロトン性溶媒へ移すと、測った値は -40 kJ/mol だった。予測とのずれはいくらで、主に何によると考えられますか



演習 A の答え（1）

> HA + B ⇌ A^- + BH^+。溶媒 X から Y へ移すときの G の変化（移行自由エネルギー、kJ/mol）は、HA が -8、B が -4、A^- が -6、BH^+ が -12 である。HA と B は同じ量。298 K で $RT = 2.48$ kJ/mol、$e^{2.4} = 11$

概算　5.7 kJ/mol で 10 倍 → 6 kJ/mol なら 10 倍を少し超える

問 1　Y での K は X の何倍ですか。$K_{\mathrm{X}} = 0.010$ なら、Y で多いのは反応物側と生成物側のどちらですか

① 求めるもの　$K_{\mathrm{Y}}/K_{\mathrm{X}}$ と K_{Y}

② 式と前提

$$\Delta\Delta G^\circ = \Delta G_{\mathrm{tr}}(\mathrm{P}) - \Delta G_{\mathrm{tr}}(\mathrm{R})$$

$$K_{\mathrm{Y}}/K_{\mathrm{X}} = e^{-\Delta\Delta G^\circ/RT}$$

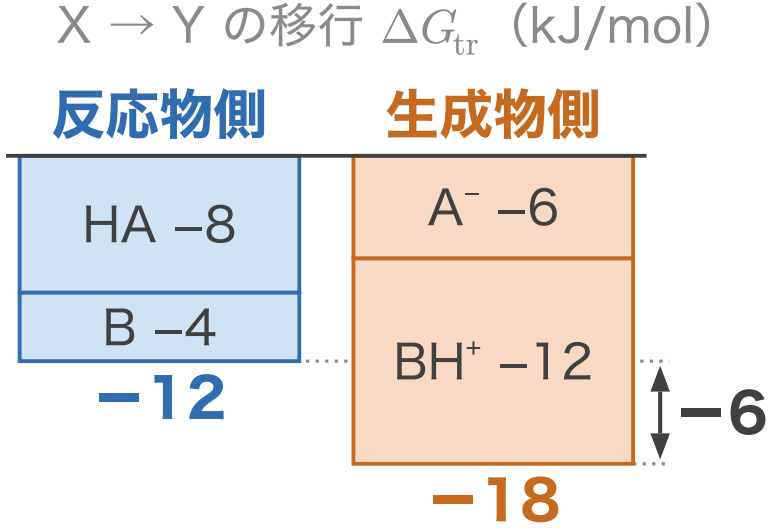
③ 代入　両側の和の差：$-18 - (-12) = -6$

$$e^{6/2.48} = e^{2.4} = 11$$

$$K_{\mathrm{Y}} = 11 \times 0.010 = 0.11$$

答え　約 11 倍。Y で多いのは反応物側

④ 意味　K が 11 倍でも、K_{Y} は 1 より小さい



→ K は $e^{6/2.48} \approx 11$ 倍

演習 A の答え（2）

> HA + B ⇌ A^- + BH^+。溶媒 X から Y へ移すときの G の変化（移行自由エネルギー、kJ/mol）は、HA が -8、B が -4、A^- が -6、BH^+ が -12 である。HA と B は同じ量。298 K で $RT = 2.48$ kJ/mol、$e^{2.4} = 11$

問 2　図は、半径 0.20 nm の陰イオンの溶媒和の G の変化である。この陰イオンを、比誘電率 2 の溶媒から 20 へ、20 から 80 へ移すときの G の変化は、それぞれ何 kJ/mol ですか

① 求めるもの　移した先 − 元の G の変化

② 読み取り　図の値：-174、-330、-343

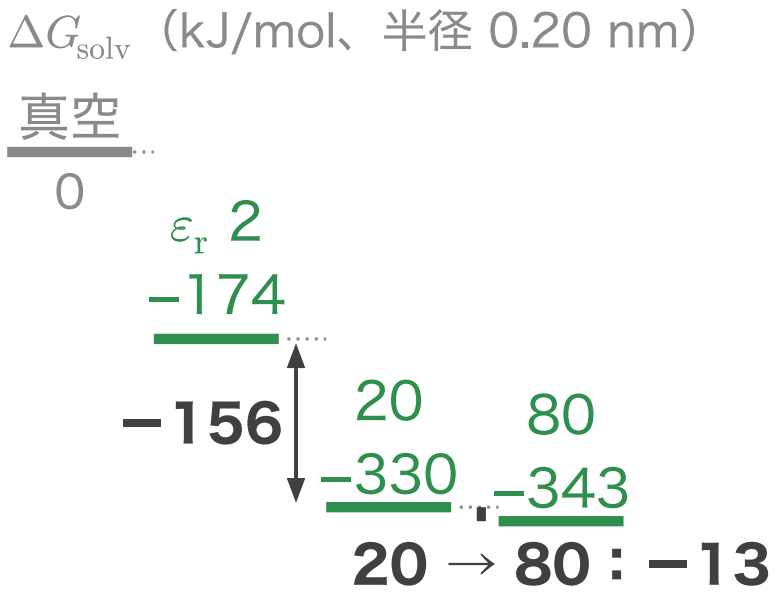
③ 代入

$$(-330) - (-174) = -156$$

$$(-343) - (-330) = -13$$

答え　-156 と -13 kJ/mol

④ 意味　20 を超えると差は 1 桁小さい



演習 A の答え（3）

> HA + B ⇌ A^- + BH^+。溶媒 X から Y へ移すときの G の変化（移行自由エネルギー、kJ/mol）は、HA が -8、B が -4、A^- が -6、BH^+ が -12 である。HA と B は同じ量。298 K で $RT = 2.48$ kJ/mol、$e^{2.4} = 11$

問 3　問 2 の陰イオンを、比誘電率 20 の非プロトン性溶媒から 80 のプロトン性溶媒へ移すと、測った値は -40 kJ/mol だった。予測とのずれはいくらで、主に何によると考えられますか

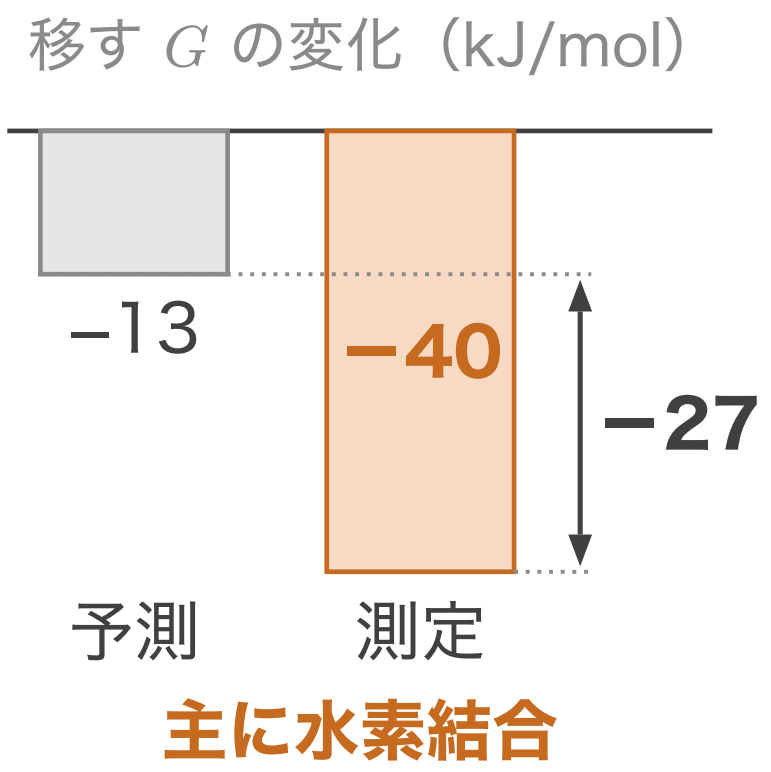
① 求めるもの　測定と予測のずれと、その理由

② 式と前提　ボルンの式に、水素結合は入らない

③ 代入　$(-40) - (-13) = -27$

答え　約 -27 kJ/mol。主に水素結合

④ 意味　比誘電率が高い溶媒どうしの大きな差は、水素結合を疑う

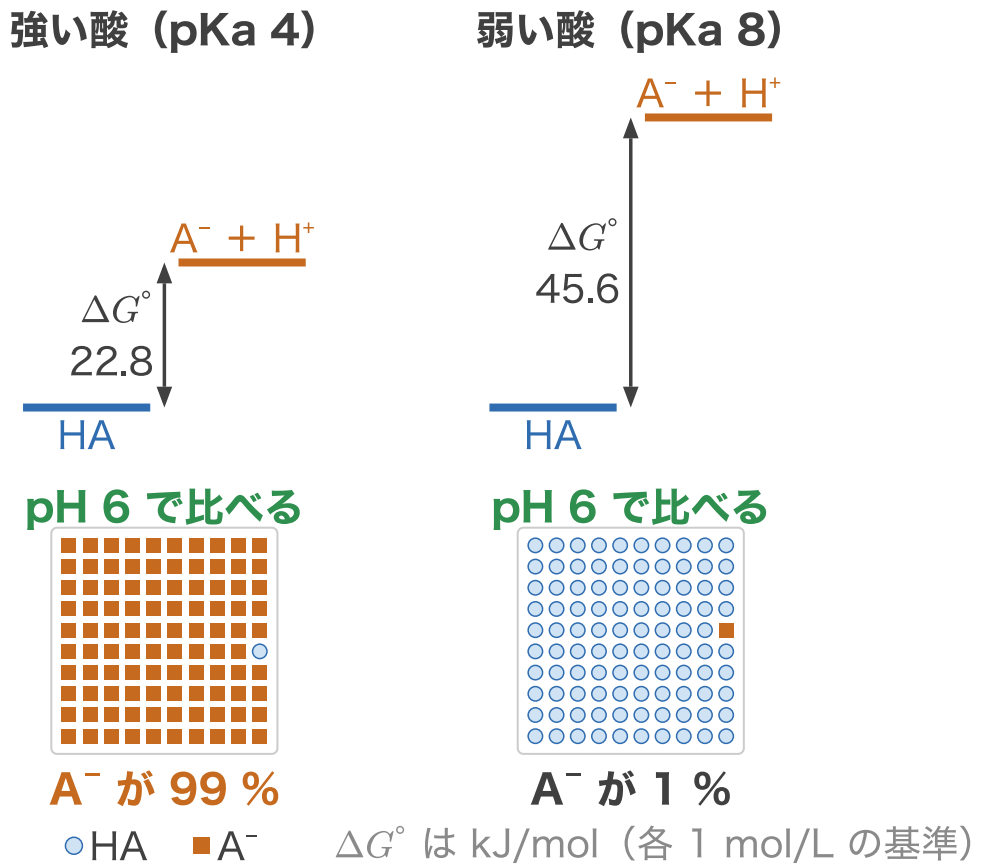


要点：誘電率が高い溶媒どうしでの小さな陰イオンの違いは、主に水素結合から来る

酸の強さは、何で決まるか

教科書 §3.6

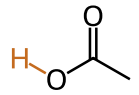
▸ **3 段目：同じ考え方を pKa に使う。ΔG° は HA → A⁻ + H⁺ の G の差**



$$\Delta G^\circ = RT \ln 10 \cdot \mathrm{p}K_\mathrm{a}$$

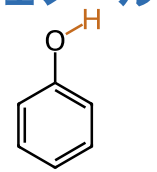
- 強い酸は ΔG° が小さい。pKa が 1 違うと 5.7 kJ/mol 違う
- ΔG° は各 1 mol/L（pH 0）の基準。pH 6 では H⁺ が薄く、A⁻ + H⁺ の側が 34.2 kJ/mol 下がる

酢酸



pKa 約 4.8

フェノール



pKa 約 10

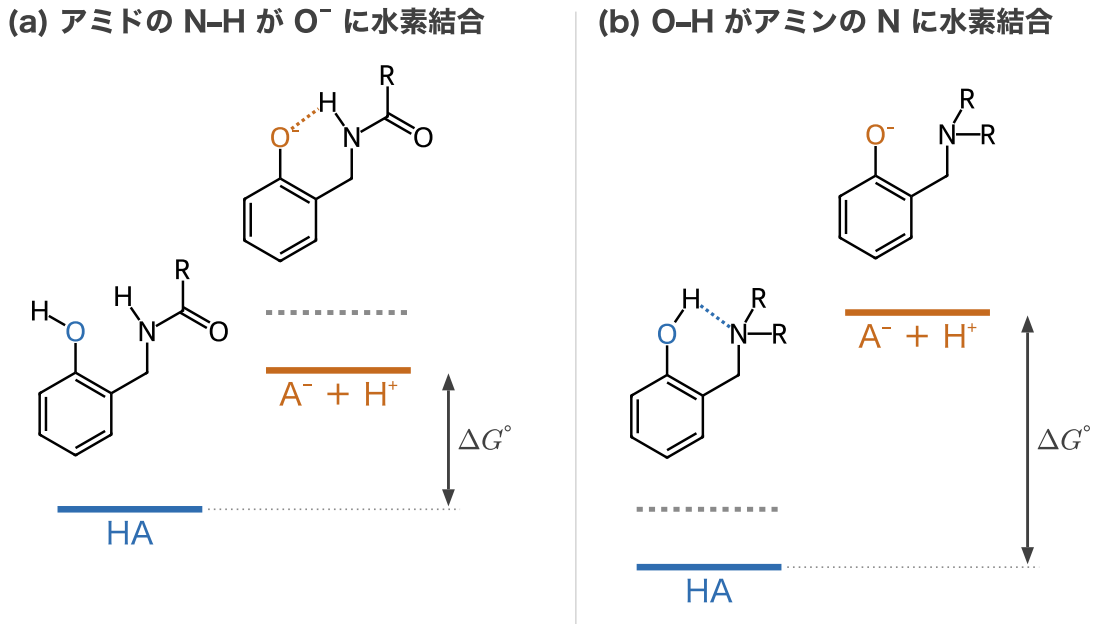
水中 25 °C の文献値。橙が出ていく H

発展 13：pH を変えたときの差 →　　発展 7：溶媒の違う pKa →

どちらの側が多く下がるかで、pKa の向きが決まる

教科書 §3.7

- **溶媒はそのままで、フェノールに分子内水素結合する置換基を入れると、pKa はどちらへ動くか**



A⁻ の側だけ下がる → pKa が下がる　　HA の側だけ下がる → pKa が上がる

G の図（同じ溶媒、模式）。灰の破線：水素結合を足す前。点線：水素結合。R はアルキル基など

- A^- の側が多く下がれば強い酸、HA の側が多く下がれば弱い酸
- pKa の変化 ＝（A^- の G の変化 – HA の G の変化）÷ 5.7 kJ/mol

発展 8：pKa の変化の式を導く →

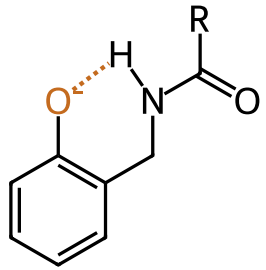
演習 B：どちらの側を下げるか

フェノール型の酸 HA（pKa 8.0、298 K）の隣に置換基を足す。$RT\ln 10 = 5.7$ kJ/mol
改変 1 は A^- の側だけ、改変 2 は HA の側だけ、G が 6.0 下がる。改変 3 は A^- の側が 7.0、HA の側が 1.3 下がる（kJ/mol）

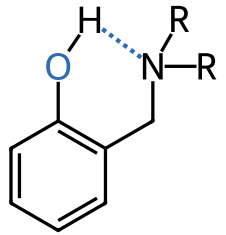
問 1 より強い酸になるのは、改変 1・2 のどちらですか

問 2 改変 1 と改変 2 の pKa は、それぞれいくつですか

問 3 改変 3 の pKa はいくつですか。改変 1 より強い酸ですか



N–H が O^- へ



O–H が N へ

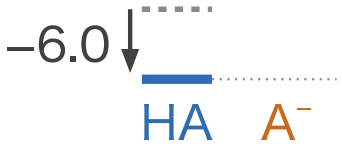
改変 1：A^- の側





pKa 8.0 → ?

改変 2：HA の側



pKa 8.0 → ?

演習 B の答え（1）

> フェノール型の酸 HA（pKa 8.0、298 K）の隣に置換基を足す。$RT\ln 10 = 5.7$ kJ/mol
> 改変 1 は A^- の側だけ、改変 2 は HA の側だけ、G が 6.0 下がる。改変 3 は A^- の側が 7.0、HA の側が 1.3 下がる（kJ/mol）

問 1　より強い酸になるのは、改変 1・2 のどちらですか

① 求めるもの　ΔG° が小さくなる改変

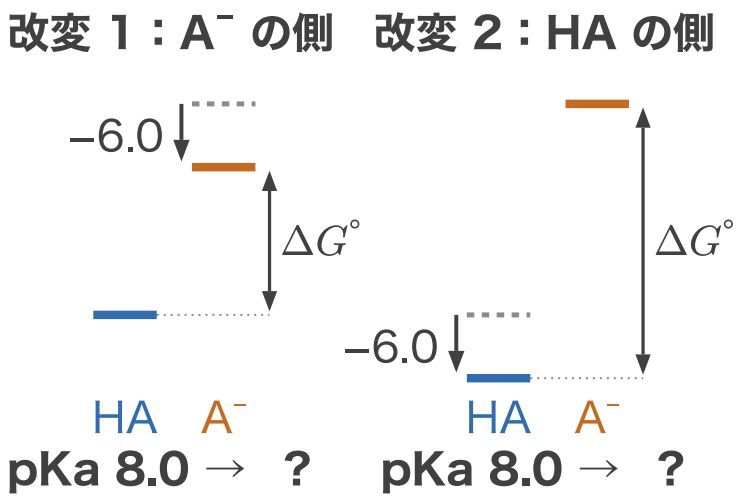
② 式と前提　ΔG° が小さいほど強い酸

③ 推論　改変 1：ΔG° が 6.0 kJ/mol 小さい

改変 2：ΔG° が 6.0 kJ/mol 大きい

答え　改変 1

④ 意味　A^- の側を下げると強い酸、HA の側なら弱い酸



演習 B の答え（2）

> フェノール型の酸 HA（pKa 8.0、298 K）の隣に置換基を足す。$RT\ln 10 = 5.7$ kJ/mol
> 改変 1 は A^- の側だけ、改変 2 は HA の側だけ、G が 6.0 下がる。改変 3 は A^- の側が 7.0、HA の側が 1.3 下がる（kJ/mol）

概算　pKa は 1 より少し大きく動く

問 2　改変 1 と改変 2 の pKa は、それぞれいくつですか

① 求めるもの　改変 1・2 の pKa（元は 8.0）

② 式と前提　pKa の変化 ＝ ΔG° の変化 ÷ 5.7 kJ/mol

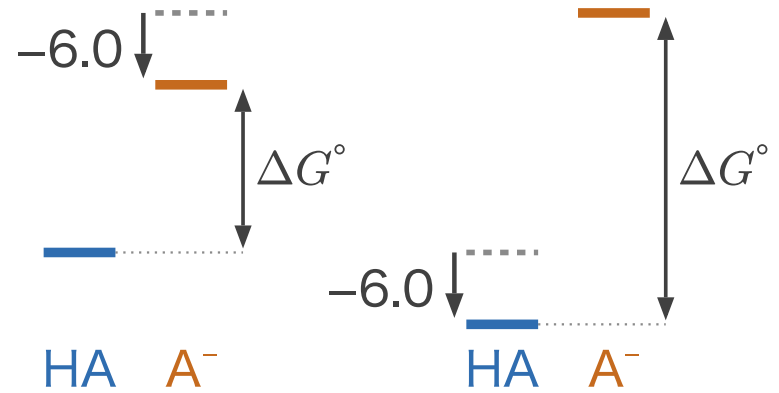
③ 代入　改変 1：$-6.0/5.7 = -1.05$

改変 2：$+6.0/5.7 = +1.05$

答え　改変 1 は約 6.9、改変 2 は約 9.1

④ 意味　6 kJ/mol で、pKa はおよそ 1 だけ動く

改変 1：A^- の側　**改変 2：HA の側**



pKa 8.0 → 6.9　**pKa 8.0 → 9.1**

発展 8：pKa の変化の式を導く →

演習 B の答え（3）

> フェノール型の酸 HA（pKa 8.0、298 K）の隣に置換基を足す。$RT\ln 10 = 5.7$ kJ/mol
> 改変 1 は A^- の側だけ、改変 2 は HA の側だけ、G が 6.0 下がる。改変 3 は A^- の側が 7.0、HA の側が 1.3 下がる（kJ/mol）

問 3　改変 3 の pKa はいくつですか。改変 1 より強い酸ですか

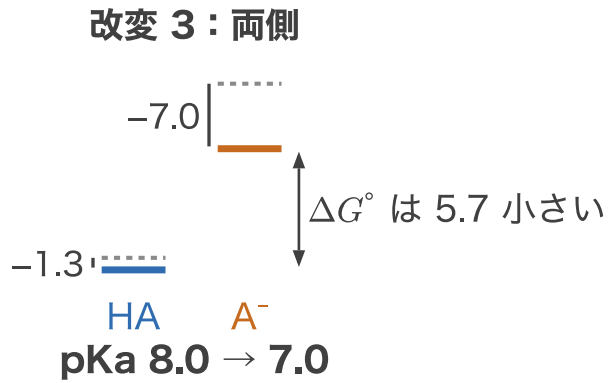
① 求めるもの　改変 3 の pKa

② 式と前提　pKa の変化 ＝ ΔG° の変化 ÷ 5.7

③ 代入　$\{(-7.0)-(-1.3)\}/5.7 = -1.0$

答え　7.0。改変 1（約 6.9）より弱い酸

④ 意味　A^- の側だけを見ない。両側が同じだけ下がれば、pKa は変わらない

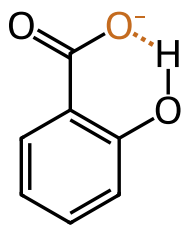


要点：pKa の動く向きも量も、A^- と HA の下がり方の差で決まる

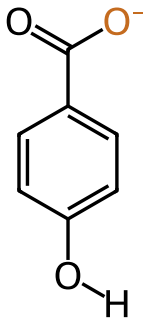
研究の実例　溶媒で、分子内水素結合の効きはどれだけ違うか

小テストの範囲外

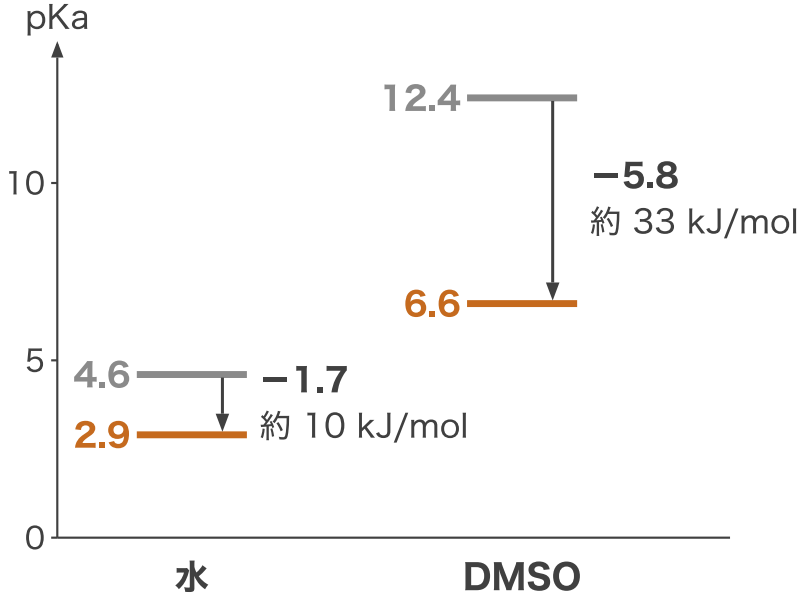
サリチル酸（オルト）
OH が COO^- に水素結合



4-ヒドロキシ安息香酸（パラ）
OH が届かない



どちらも共役塩基 A^- の形を示す



灰：パラ　橙：サリチル酸（pKa は文献の実測値、kJ/mol は換算）

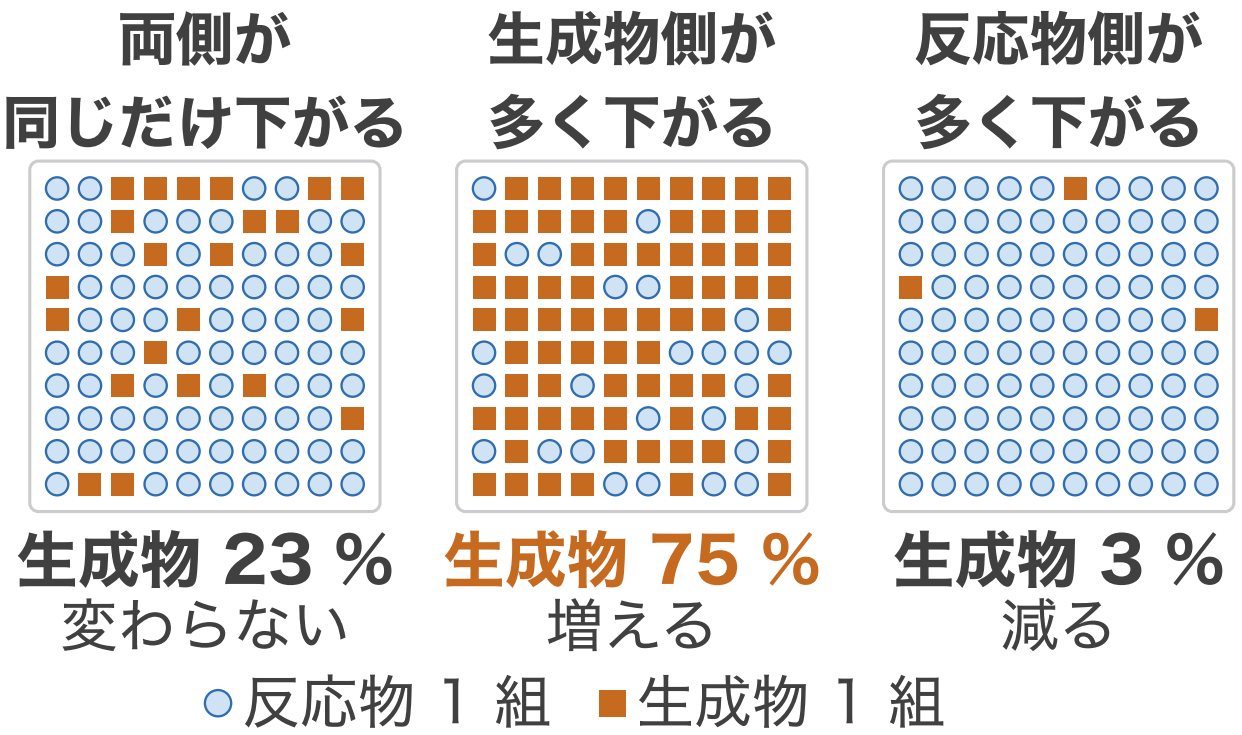
S.-O. Shan, D. Herschlag, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 14474（DOI: 10.1073/pnas.93.25.14474）

- 水では COO^- が水からも水素結合を受ける。DMSO は水素結合を与える H をもたない
- **結論：同じ分子内の水素結合でも、水より DMSO で pKa を大きく下げる**

発展 14：開発の例 →

問い 1 の答え　環境は、比べる両側の G を別々に変える

問い 1：同じ分子でも、なぜ環境で性質が変わるか



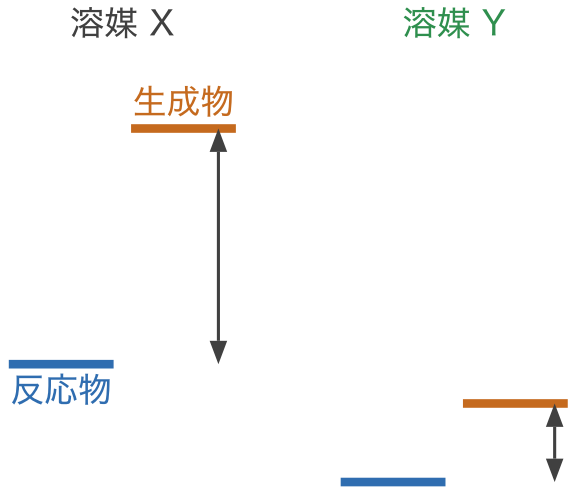
- 予想の答えは **3**（増えることも、減ることもある）
- 決めるのは、両側の下がり方の差
- 今日扱う主な仕組みは二つ：誘電率と水素結合
- pKa も同じ考え方

発展 1：モデルの前提と適用条件（一覧） →

まとめ：問い 1 への答え

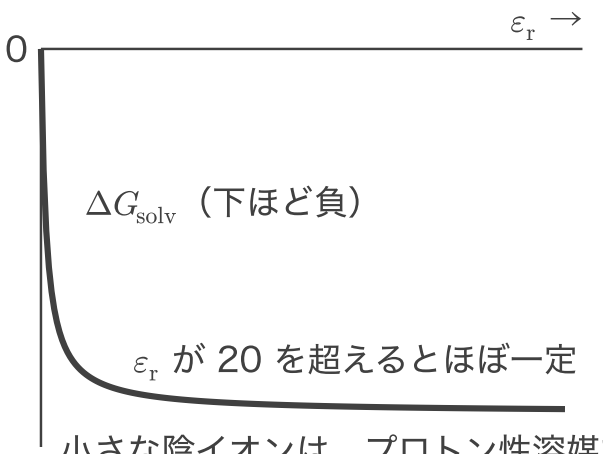
問い 1　同じ分子でも、なぜ環境で性質が変わるか

① 平衡は両側の差で決まる



$$\Delta\Delta G^\circ = \Delta G_{\mathrm{tr}}(\text{生成物側}) - \Delta G_{\mathrm{tr}}(\text{反応物側})$$

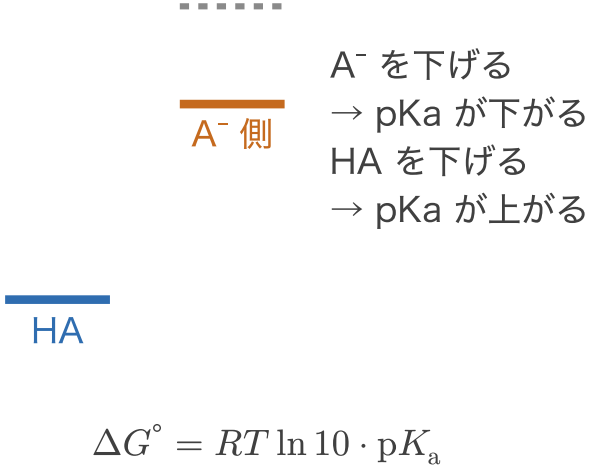
② 誘電率と、水素結合



小さな陰イオンは、プロトン性溶媒で
水素結合して大きく G が下がる

$$\Delta G_{\mathrm{solv}} = -W_0(1 - 1/\varepsilon_r)$$

③ どちらの側を下げるか



A^- を下げる
→ pKa が下がる
HA を下げる
→ pKa が上がる

$$\Delta G^\circ = RT \ln 10 \cdot \mathrm{p}K_a$$

環境は、比べる両側の G を別々に変える。平衡は、両側の変化の差で決まる

「4 つとも G が下がるから変わらない」ではない

教科書で読む範囲

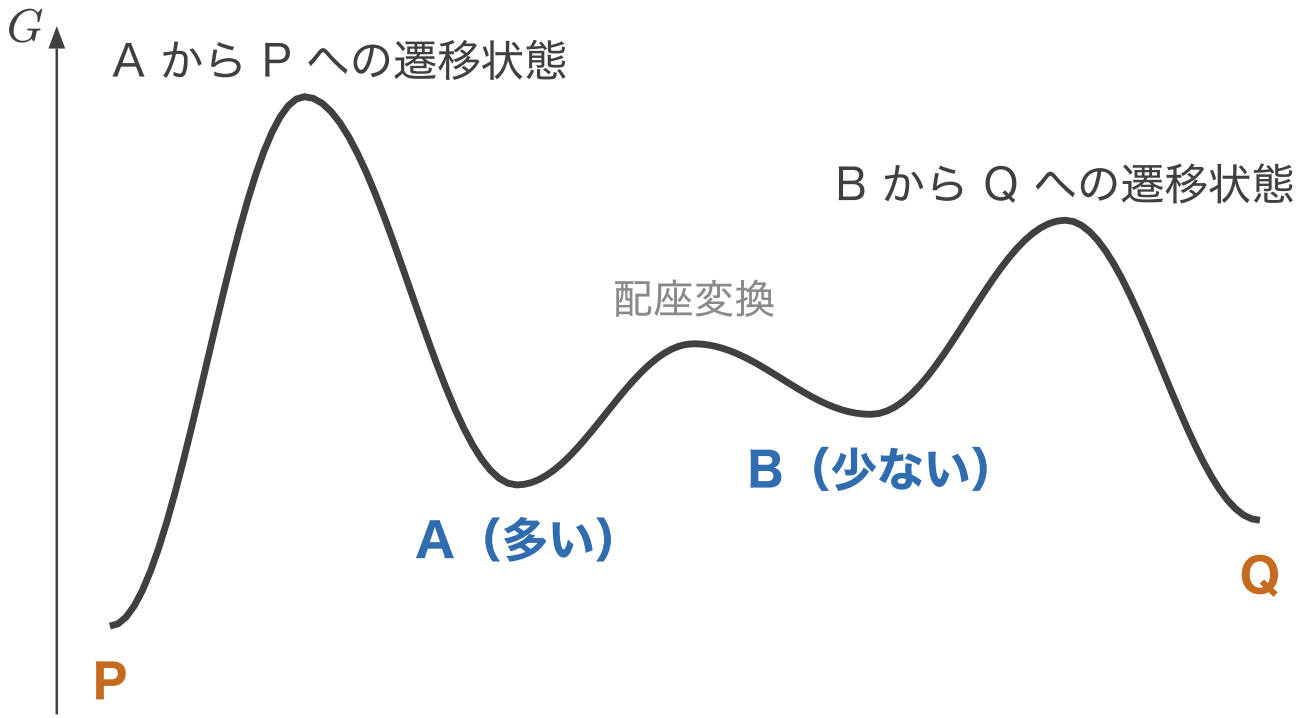
教科書 第 3 章

節	内容
§3.1	溶媒の役割
§3.2 の発展の箱	溶媒和の ΔH と ΔS の大きさ（どちらの寄与が大きいか）
§3.3	活動度（基礎の確認の K の詳しい扱い）、熱力学サイクルの見方（p.9 の式の導き方）
§3.5 の小見出し	「比誘電率の一覧の読み方」：対数目盛り、溶媒の一覧
§3.5 の発展の箱	ボルンの式の導き方
§3.5	ボルンの式の予測と実際のずれの値
§3.5 の小見出し	「実在のイオンで確かめる」：実在のイオンの実測値
§3.6	標準状態、単一イオンの値の参照規約、溶媒の違う pKa の比べ方
§3.7 の研究の実例	サリチル酸の分子内水素結合、アミンの塩基性

この表の内容は読んでおくとよいが、小テストには出さない（小テストはスライドの本編から出す）



次回予告：第 4 回 遷移状態から考える反応速度と選択性　教科書 第 4 章



二つの配座と、それぞれから出る生成物（模式）

次回の問い

安定な生成物が最も多くできるとは限らないのはなぜか

- 今日までの存在比に、第 1 回の遷移状態と速さを合わせる

今日の復習 演習 A・B、小テスト第 3 回　**次回の予習** 教科書 §4.1〜4.3

発展：時間があれば・自習用

授業では扱わないことがあるスライド。小テストの範囲外

1. モデルの前提と適用条件
2. 溶媒和の、エンタルピーとエントロピー
3. 差の図を動かす
4. ボルンの式の中身
5. 予測と実際のずれ
6. 水中で、アミンの塩基性の順はなぜ変わるか
7. 溶媒の違う pKa
8. pKa の変化の式を導く
9. プロトン性溶媒と非プロトン性溶媒
10. 実測：比誘電率がほぼ同じでも、陰イオンは大きく動く
11. なぜ比は $\sqrt{K}$ で変わるか
12. 熱力学サイクル：なぜ同じ差になるか
13. ΔG° が正なのに、なぜ A^- が多くなるか
14. 開発の例：分子内水素結合で、薬の候補の性質が変わる

発展 モデルの前提と適用条件

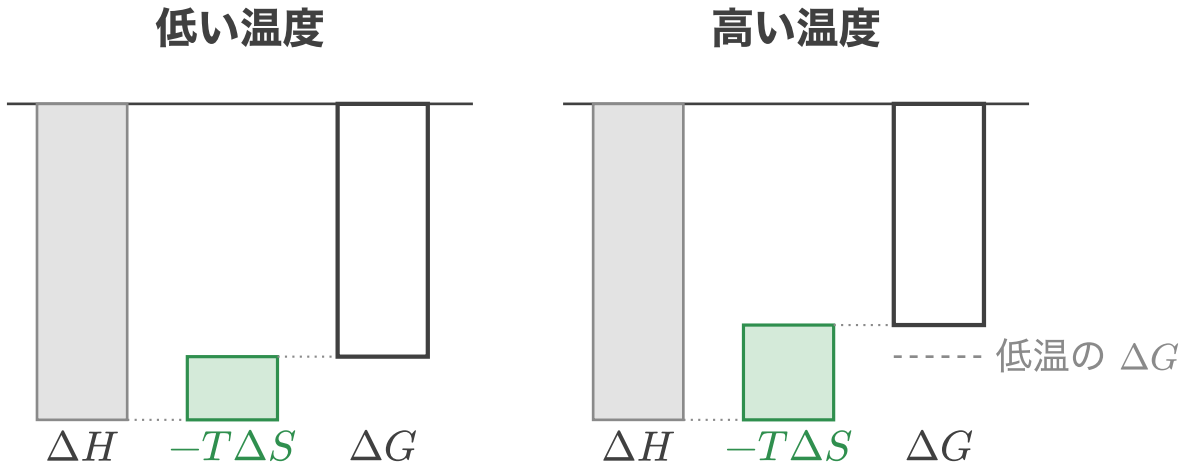
教科書 第 3 章 モデルの前提と適用条件

前提	崩れると	確かめる方法
イオンは対をつくらない（自由イオン）	誘電率の低い溶媒ではイオン対ができる。その平衡も入れて考える	濃度を変えて、平衡定数が変わらないか測る
標準状態と、単一イオンの参照規約（イオン一つずつの値の決め方）をそろえる	文献の値を混ぜると基準がずれる	電荷の釣り合った組（反応全体）で比べる
溶媒を一様な誘電体とみる（ボルンの式）	隣の溶媒との水素結合が入らない	誘電率がどちらも高い溶媒どうしで比べる
溶媒の違う pKa を比べるときは、サイクルで両側をそろえる	基準（溶媒中の H^+）が違い、酸の強さを取り違える	HA・A^-・H^+ の移行を測る

← 本編 p.26 に戻る

発展 溶媒和の、エンタルピーとエントロピー

教科書 §3.2 の発展



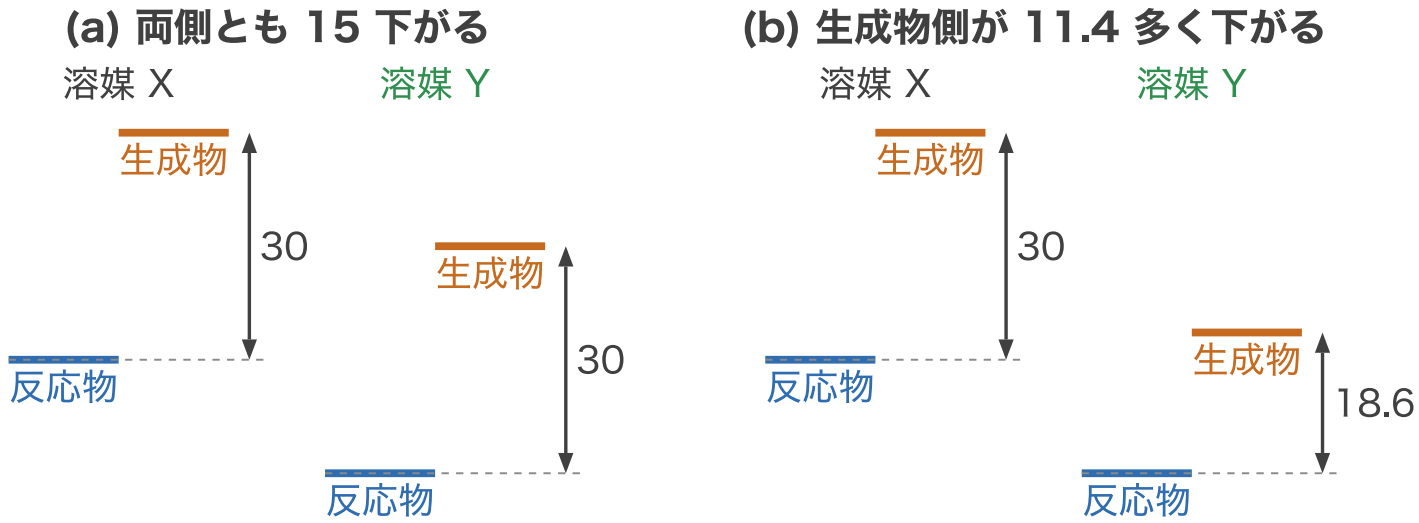
イオンの溶媒和の ΔG_{solv} の内訳（模式。ΔH_{solv}・ΔS_{solv} は温度によらないとした）

- 並ぶと、イオンと溶媒の引き合いで H が下がり、溶媒が自由に回れなくなって S も下がる
- ΔS_{solv} は負なので、温度を上げると ΔG_{solv} は 0 に近づく
- 温度を変えて移行の ΔG_{tr} を測れば、エンタルピーとエントロピーを分けられる（第 2 回 発展と同じ考え方）

← 本編 p.7 に戻る

発展 差の図を動かす

教科書 §3.4



$\Delta\Delta G^\circ = 0 \rightarrow K_\mathrm{Y}/K_\mathrm{X} = 1$　　$\Delta\Delta G^\circ = -11.4 \rightarrow K_\mathrm{Y}/K_\mathrm{X} \approx 100$

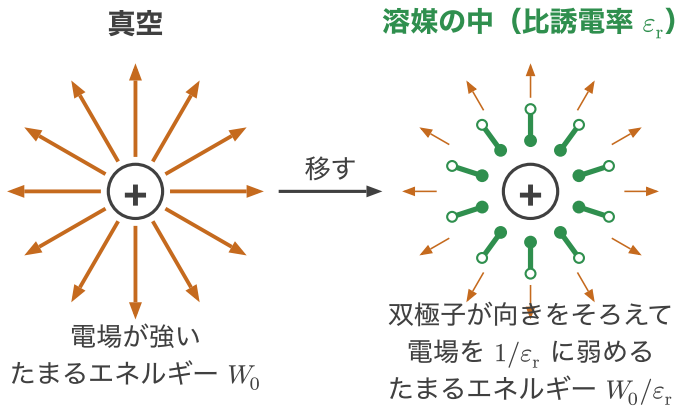
G（kJ/mol、298 K）。X の反応物側を 0、ΔG°(X) を 30 とした。横は状態の並び（反応の道筋ではない）

- 生成物側が $RT\ln 10 = 5.7$ kJ/mol（298 K）多く下がるごとに、K は 10 倍

← 本編 p.8 に戻る

発展 ボルンの式の中身

教科書 §3.5 の発展



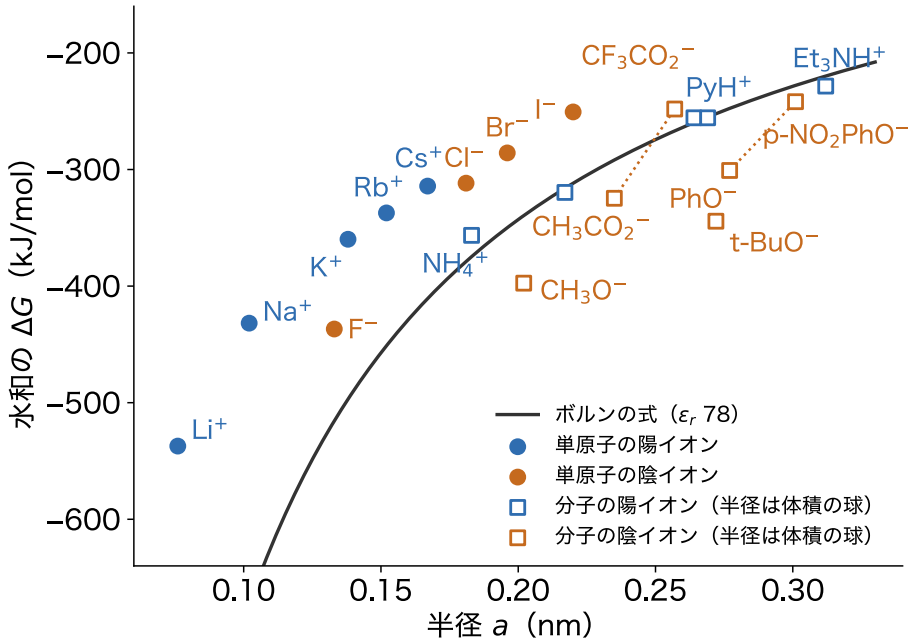
橙：電場（模式）。緑：溶媒の双極子（● $\delta-$ の端、○ $\delta+$ の端）

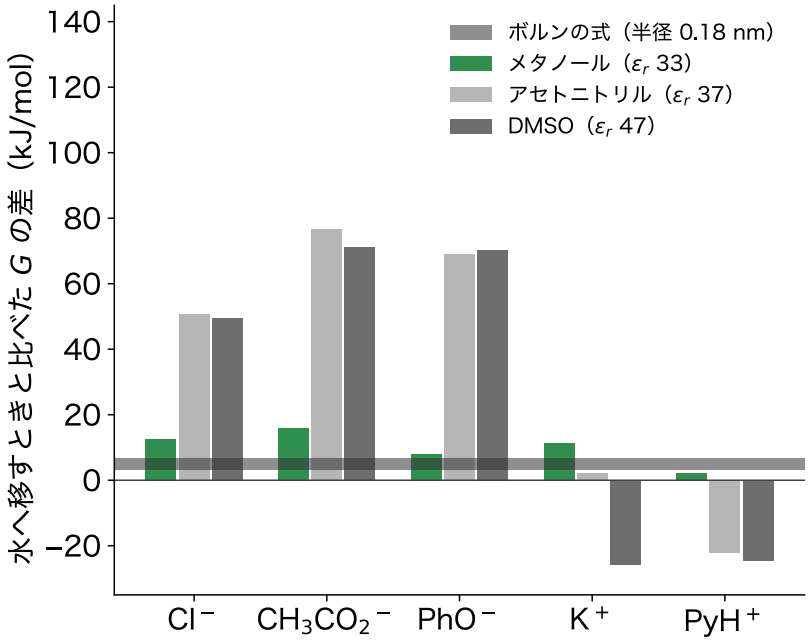
- $W_0 = N_A z^2 e^2/(8\pi\varepsilon_0 a)$：真空でイオンのまわりの電場がもつエネルギー。半径が小さく電荷数 z が大きいほど大きい
- 溶媒の中では、このエネルギーが W_0/ε_r に減る。差が $\Delta G_{solv} = -W_0(1 - 1/\varepsilon_r)$

← 本編 p.12 に戻る

発展 予測と実際のずれ

教科書 §3.5





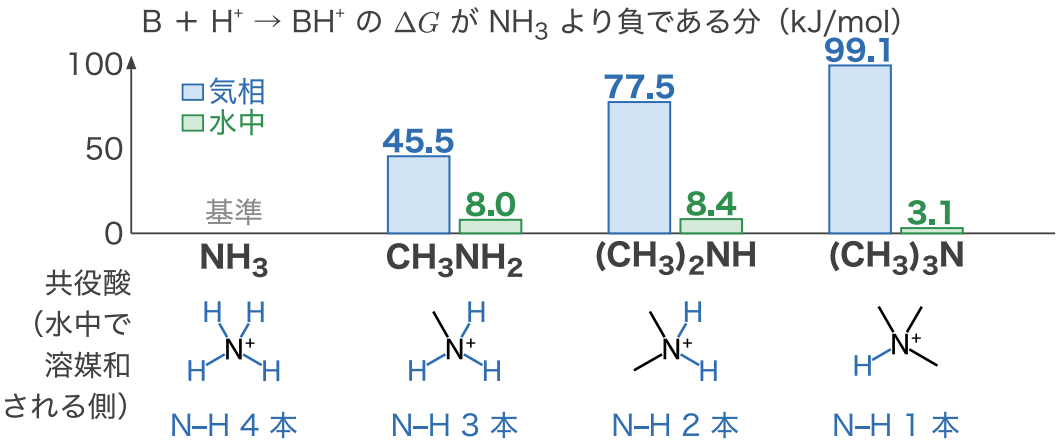
Kelly ほか, *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 16066；**2007**, *111*, 408。半径は Shannon 1976、分子は体積の球（計算）

- 左：傾向は合うが、半径が近くても大きく違う組がある（点線）
- 右：比誘電率の順にならない

← 本編 p.14 に戻る

発展 水中で、アミンの塩基性の順はなぜ変わるか

教科書 §3.7 の研究の実例



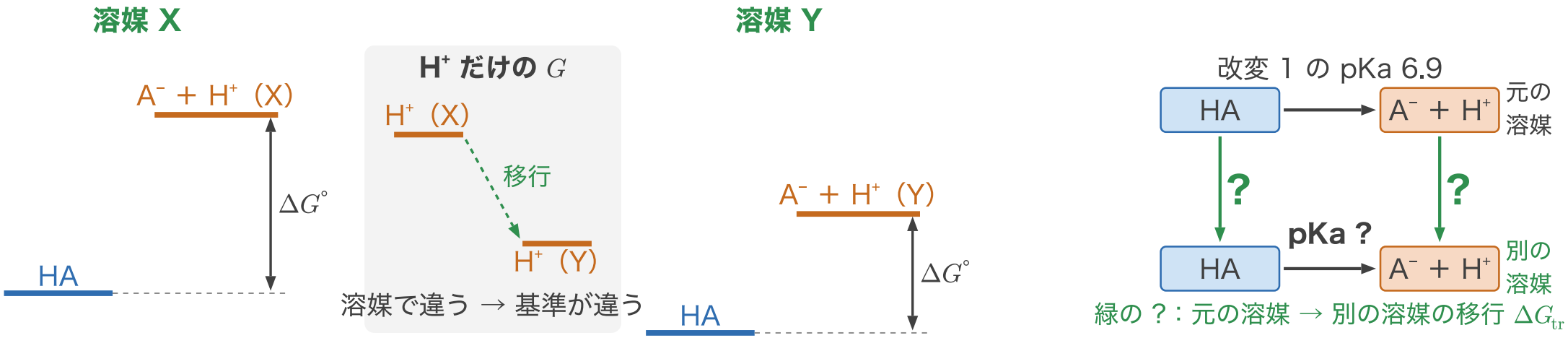
E. M. Arnett ら, *JACS* **1972**, *94*, 4724（DOI: 10.1021/ja00768a048）; D. H. Aue ら, *JACS* **1976**, *98*, 318（DOI: 10.1021/ja00418a002）。値は NIST・CRC の評価値

- 気相では CH_3 が増えるほど強い塩基（値は気相塩基性度。プロトン親和性は ΔH で、ここは ΔG）
- 水中で順が変わるのは共役酸の側：N–H（青）で水と水素結合する。CH_3 に替わると N–H が減る

← 本編 p.14 に戻る

発展 溶媒の違う pKa

教科書 §3.6



G（模式）。HA・A^-・H^+ のどれも溶媒で G が違う。横は状態の並び

- pKa の基準は、その溶媒に溶けた H^+。H^+ の G は溶媒で違うので、溶媒の違う pKa はそのままでは比べられない
- 比べるには、HA・A^-・H^+ の移行が要る。分子内の水素結合で下がる G も、溶媒との水素結合の数で変わる

← 本編 p.19 に戻る

発展 pKa の変化の式を導く

教科書 §3.7

$$\Delta G^\circ_{\text{前}} = RT\ln 10 \cdot \mathrm{p}K_{\mathrm{a,前}}\,, \qquad \Delta G^\circ_{\text{後}} = RT\ln 10 \cdot \mathrm{p}K_{\mathrm{a,後}}$$

$$\Delta G^\circ \text{ の変化} = RT\ln 10 \cdot \Delta \mathrm{p}K_{\mathrm{a}}$$

$$\Delta G^\circ = G(\mathrm{A^-}) + G(\mathrm{H^+}) - G(\mathrm{HA}) \;\Rightarrow\; \Delta G^\circ \text{ の変化} = \Delta G_{\mathrm{A^-}} - \Delta G_{\mathrm{HA}}$$

$$\Delta \mathrm{p}K_{\mathrm{a}} = \frac{\Delta G_{\mathrm{A^-}} - \Delta G_{\mathrm{HA}}}{RT\ln 10}$$

- 改変の前と後で式を 2 本書いて引く。同じ溶媒なら $\mathrm{H^+}$ の G は変わらず、消える
- $\Delta G_{\mathrm{A^-}}$・ΔG_{HA}：改変で各側の G が変わった分（下がれば負）。298 K で $RT\ln 10 = 5.7$ kJ/mol

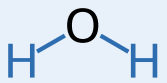
← 本編 p.20 に戻る

発展 プロトン性溶媒と非プロトン性溶媒

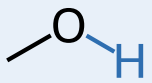
教科書 §3.5

▸ **水素結合の H があるかで、溶媒を分ける（p.14 の 2 つ目の箇条の例）**

プロトン性溶媒
O–H の H で水素結合する

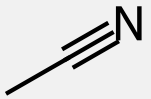


水
ε_r 80

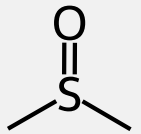


メタノール
ε_r 33

非プロトン性溶媒
O–H・N–H が無い



アセトニトリル
ε_r 37



DMSO
ε_r 47

比誘電率がほぼ同じで、O–H があるかだけが違う

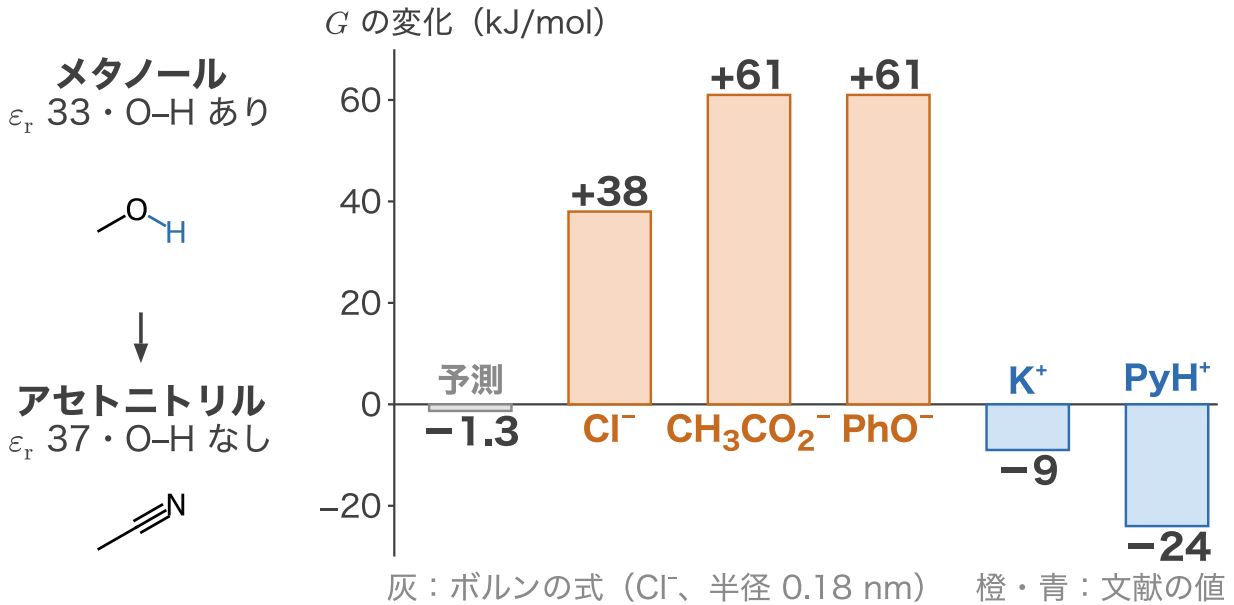
- 同じ ε_r でも、プロトン性溶媒では小さな陰イオンの G が大きく下がる
- 確かめるには、ε_r がほぼ同じで、プロトン性かだけが違う溶媒で比べる

← 本編 p.14 に戻る　発展 10：この組の実測 →

発展 実測：比誘電率がほぼ同じでも、陰イオンは大きく動く

教科書 §3.5

- **発展 9 の組（メタノールとアセトニトリル）で、ボルンの式と実測を比べる**



C. P. Kelly ほか, *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111*, 408（kcal/mol を換算）。単一イオンの値は H^+ の基準に依存する

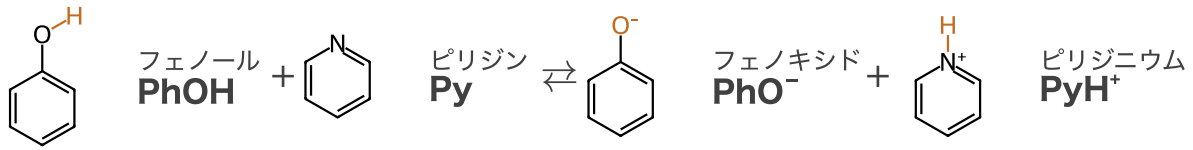
- ボルンの式の予測は約 −1 kJ/mol。実測の陰イオンは O–H の無い溶媒で大きく不利
- **比誘電率と半径だけでは決まらない**

← 本編 p.14 に戻る

発展 なぜ比は √K で変わるか

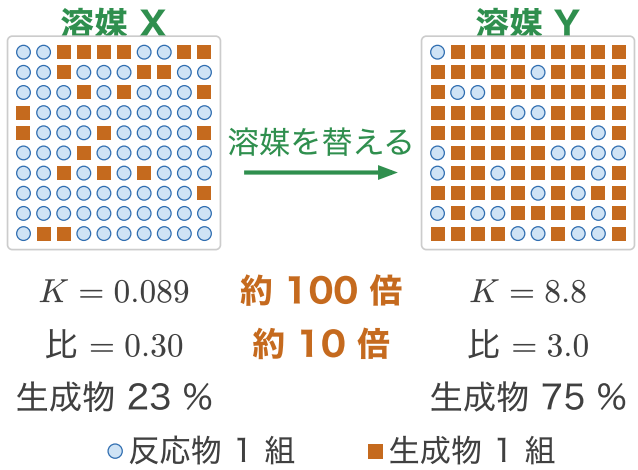
教科書 §3.3

- PhOH と Py を同じ濃度 c で入れ、割合 x が反応すると、PhOH・Py は $(1-x)c$、PhO⁻・PyH⁺ は xc



$$K = \frac{xc \cdot xc}{(1-x)c \cdot (1-x)c} = \left(\frac{x}{1-x}\right)^2$$

$$\frac{x}{1-x} = \sqrt{K}, \qquad x = \frac{\sqrt{K}}{1+\sqrt{K}}$$



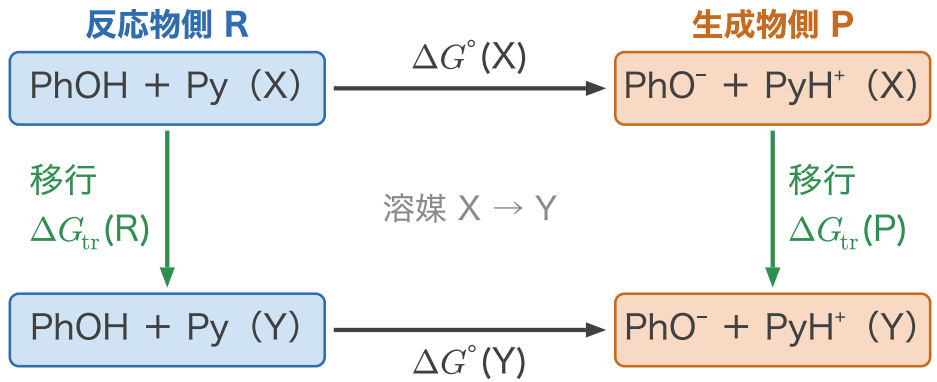
- 1 つが 1 つに変わる反応（A ⇌ B）では、K が比そのもの。$K = 0.089$ なら生成物は 8 %
- 同じ量で入れないと、比は濃度にもよる：$[\mathrm{PhO^-}]/[\mathrm{PhOH}] = K\,[\mathrm{Py}]/[\mathrm{PyH^+}]$

← 本編 p.5 に戻る

発展 熱力学サイクル：なぜ同じ差になるか

教科書 §3.3

▸ **p.9 の 4 本の矢印を四角に並べ、一周する**



横・縦は状態の並び（反応の道筋ではない）。G は状態で決まるので、一周すると変化は 0

$$\Delta\Delta G^\circ = \Delta G^\circ(\mathrm{Y}) - \Delta G^\circ(\mathrm{X}) = \Delta G_{\mathrm{tr}}(\mathrm{P}) - \Delta G_{\mathrm{tr}}(\mathrm{R})$$

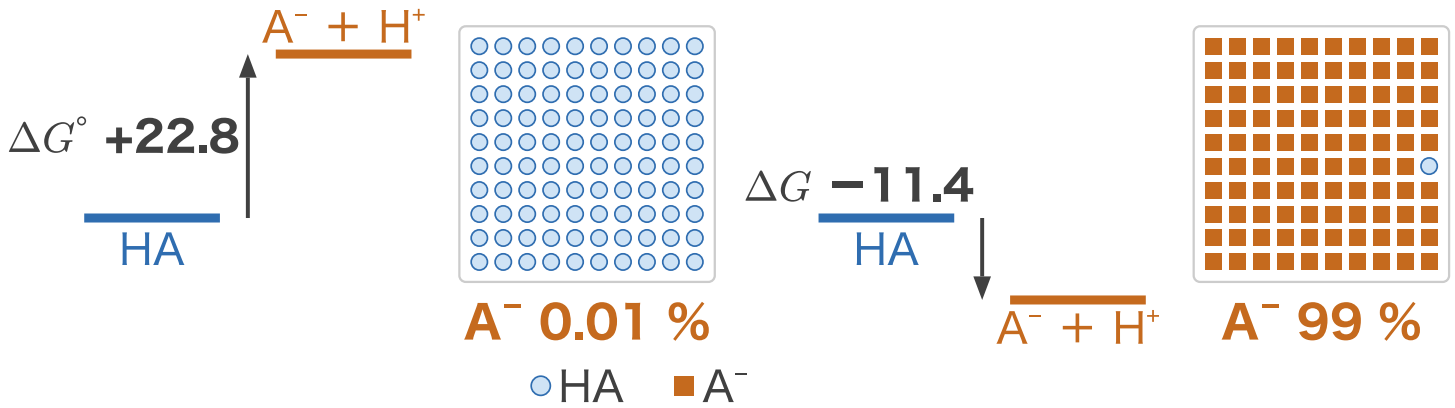
- G は状態だけで決まるので、もとの状態に戻ると変化の和は 0
- この四角を**熱力学サイクル**と呼ぶ
- 測りにくい矢印を、測りやすい 3 本から求められる（溶媒の違う pKa：発展 7）

← 本編 p.9 に戻る

発展 ΔG° が正なのに、なぜ A⁻ が多くなるか

教科書 §3.6

- p.19 の酸で、pH を上げると A⁻ + H⁺ の側の G が下がる



$$\Delta G = \Delta G^\circ - RT \ln 10 \cdot \mathrm{pH}$$

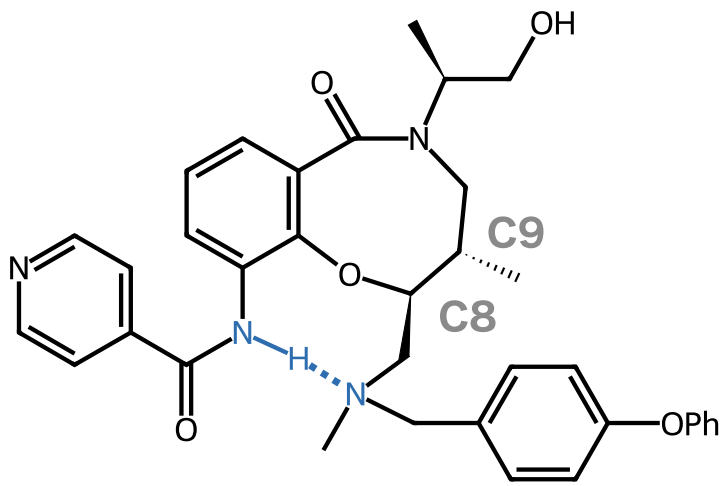
ΔG HA と A⁻ を 1 mol/L にそろえ、H⁺ だけ pH の濃度にしたときの差（$RT \ln 10 = 5.7$ kJ/mol）

- pH = pKa で $\Delta G = 0$、HA と A⁻ が同じ量

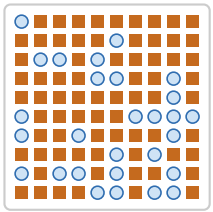
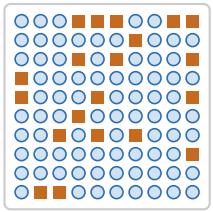
← 本編 p.19 に戻る

発展 開発の例：分子内水素結合で、薬の候補の性質が変わる

- p.20 の pKa の動きが、溶解度と膜の透過に効く。*T. cruzi*（シャーガス病の原虫）の増殖を抑える化合物



trans の例。cis は C9 の CH_3 が逆向き

水素結合	pKa（アミン）	pH 6.5 の形		性質
trans の 4 つ できやすい	約 6.1		72 %	溶解度 1〜2 μM log D 高い 細胞膜の透過 高い
cis の 4 つ できにくい	約 7.1		20 %	溶解度 86〜98 μM log D 低い 細胞膜の透過 低い

○ R_3NH^+ ■ R_3N

B. Over ほか, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 2746（DOI: 10.1021/jm500059t）。割合はこちらの計算。前臨床の化合物

- N–H をメチル基に替えて水素結合をなくすと、trans の log D と透過は cis の範囲に入る
- 水素結合は極性も隠す。**膜は通りやすいが、溶けにくくなる**ので、釣り合いで設計する

← 本編 p.25 に戻る