

水溶性シクロデキストリンポリマーと 界面活性剤の相互作用

今村主税・伊原靖二

Binding of Nonionic Surfactants from Aqueous Solution onto Water Soluble Polymer Containing Cyclodextrin

Chikara IMAMURA, Yasuji IHARA

Synopsis

The binding isotherms of nonionic surfactants onto water soluble polymer containing cyclodextrin (CD) were measured in aqueous solution at 25 °C. The nonionic surfactants used were polyoxyethylene nonylphenylether with different oxyethylene units. The binding affinities for nonionic surfactants decreased with increases in the length of oxyethylene units on the polymer. Molecular modeling studies were also performed in order to determine the preferred complex formation of cyclodextrin and nonionic surfactants. Molecular mechanics (MM) and molecular dynamics (MD) simulations served to investigate the molecular inclusion. The more energetically stable complexes by inclusion with CD calculated based on MM were obtained compared with CD and model compound of surfactant alone, respectively. The structural information about the preferred complex formation by inclusion from the MD calculations was also obtained, and the relative stability of complex and the involved molecular interactions were determined.

1. 緒言

廃水処理の単位操作を原理的に分類すると(1)物理的、(2)化学的、(3)物理化学的、(4)生物化学的方法に分類できるが、界面活性剤等有機物の廃水処理法としては(3)及び(4)の処理システム中で、活性汚泥法、濾過法、凝集沈殿法、オゾン酸化法、活性炭吸着法、イオン交換法、膜ろ過法などがあり、その中でも活性炭吸着法とイオン交換法を用いた排水処理システムは排水を出さず、しかも有価物回収に適した方法であり、その応用用途は多岐にわたっている。界面活性剤はあらゆる産業分野において、また家庭用洗剤として種々の目的に多量に利用されている。その内、アニオン性界面活性剤は古くから家庭用洗剤として用いられ、現在においてもその主流として多量に使用されている。また近年、非イオン性界面活性剤も洗浄効果の向上のためにアニオン性界面活性剤と混合して家庭用に使用されるようになり、その割合は増加の傾向にある。一般に界面活性剤は、気泡性、生分解性、微生物への毒性などの

点で問題となり、廃水中に存在すると活性汚泥法による処理の効率を低下させる¹⁾。特に、合成洗剤の生分解性は石鹼に比べ悪く、下水処理場や工場において廃水から界面活性剤を除去する技術確立する必要がある。このため、界面活性剤の高度処理法として主として活性炭を用いた物理的な除去技術の研究もさかんに行われている²⁻¹⁰⁾。筆者らは界面活性剤含有廃水の吸着処理に関する基礎的知見を得る目的で、活性炭を含む種々のイオン性及び非イオン性吸着剤に対する界面活性剤の吸着性に関して一連の研究を行ってきた¹⁰⁻¹⁸⁾。しかし、上記活性炭等の多孔質材による吸着は、吸着物質の選択性が低く、吸着剤の再生に多くのエネルギーを要する。そこで、分子選択性があり、物質の分離法として注目されているシクロデキストリン(CD)を用いて界面活性剤を選択的に吸着する技術を開発する目的で、特に前報においては^{19, 20)}、不溶性シクロデキストリンポリマーによる非イオン界面活性剤の吸着特性を検討した。近年、廃水処理技術は急速な進展を見せてお

り、工場の廃水処理で極めて良質の処理水が得られたとすると、必ずしも廃水として放流せず、工場内での再利用も可能になる。これは、用水の節約にもなり、最も望ましい将来の姿と考えられる。

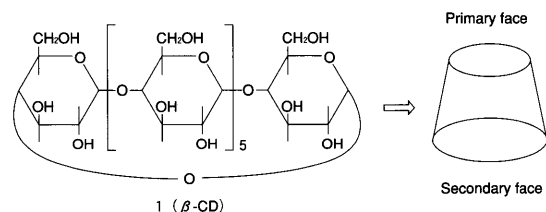
シクロデキストリンは、グルコース単位が α -1,4結合で環状に数個つながった、非還元性の環状オリゴ糖であり、代表的なものは6、7、8個のグルコース単位で構成され、 α 、 β 、 γ -CDのように区別されている。この環状分子の外側周辺部には親水性を示す-OH基が並んでおり、一方、空洞内部には疎水性を示す-CH基が並んでいる。このため、空洞内に脂肪族、芳香族の炭化水素のような疎水性化合物を取り込み、包接化合物を形成することが知られている。実際、原田ら^{21, 22)}はCDとポリマー及び非イオン性界面活性剤との包接錯体の形成を検討し、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、トリトンX、トリトンN等と種々の複合体を生成することを見いだしている。

このように、CDは、エチレンオキシド側鎖を有する化合物と錯体を形成することが期待できるので、本研究では β -CD(1)を含む水溶性高分子を用い、非イオン性界面活性剤としてエチレンオキシド鎖長の異なるポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル及び比較のためにイオン性界面活性剤であるドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウムとの相互作用を透析平衡結合実験より検討した。そして、結合性に及ぼすシクロデキストリンと界面活性剤の親水性・疎水性のバランス及び分子サイズの影響を考察した。さらに、分子力場及び分子動力学計算により、 β -CDと界面活性剤の包接作用で得られる分子複合体の安定構造を推定した。

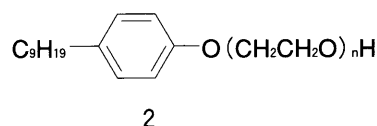
2. 実験

2-1 界面活性剤

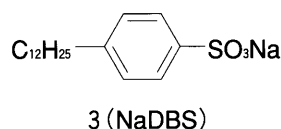
非イオン性界面活性剤は花王アトラス社製のポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル(2)で、そのまま精製せずに使用した。ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム(3)は市販試薬をエタノール-水混合溶媒より繰り返し再結晶することにより精製して使用した。



Structure 1



- a; n = 6 (E906)
- b; n = 10 (E910)
- c; n = 11 (E911)
- d; n = 35 (E935)
- e; n = 50 (E950)



Structure 2

2-2 シクロデキストリン含有ポリマー

シクロデキストリン含有ポリマーは β -CD(1)の水酸基をエピクロルヒドリンで架橋して得られた水溶性ポリマーであり、平均分子量は14,700、85.5%の β -CDを含有したものを使用した(日本食品化工社製)。

2-3 透析平衡結合実験

平衡透析実験は、 β -シクロデキストリン(CD)ポリマー溶液をセルロースチューブに入れ、栓付試験管中のpH=7.0に調整した各々の界面活性剤緩衝溶液中に浸し、25°Cの恒温槽中に24時間浸透させた。その後、緩衝溶液中の界面活性剤の濃度を分光光度計にて測定し吸着量を求めた。平衡時間は、前もって界面活性剤の水溶液にポリマー入りのセルロースチューブを入れ、25°Cの恒温槽中で浸透し結合させ、平衡に達するまでの時間を求めたところ、24時間であったので、以後24時間で平衡透析実験を行った。

2-4 分子モデル計算

分子力場計算(MM)はWindows上で動作するWavefunction社の分子設計支援プログラムSpartan('04)の分子力場計算プログラムのMMFF力場を用いて行った。CDの初期分子構造はX線結晶解析座標を基に、その他の界面活性剤モデル化合物の初期構造は同じくSpartan上で作成し、最適構造を検索し、最適化されたものを用いた。分子動力学計算(MD)はLinux上で動作するSchrodinger社のMacroModel 7.1のAmber*力場を用い、Spartanで得られた最適構造を初期値として計算を行った。

3. 結果及び考察

3-1 非イオン界面活性剤との相互作用

はじめに、シクロデキストリン含有吸着剤に対するアルキル鎖長の異なる5種類のノニルフェニル系非イオン界面活性剤 (E906-E950) と、比較のためドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム (NaDBS) との水溶液中、25°Cにおける等温結合曲線を求めた。なお界面活性剤濃度はすべてcmc以下で行った。図1にその結合等温線を示した。

この図において、横軸は平衡時の界面活性剤濃度 [C] (mol/l)、縦軸はポリマー 1g当たりの結合量 [r] (mol/g ポリマー) を示す。これらの結合等温線より明らかなように、いずれの場合も界面活性剤濃度の増加とともに増加し、ある濃度になるとほぼ一定となり平衡に達するようである。結合量は非イオン界面活性剤の場合、E906が一番多く、非イオン界面活性剤のエチレンオキシド付加モル数が増加するにつれてその吸着量は減少することが認められた。NaDBSは非イオン界面活性剤と比べ、高濃度で平衡に達しているが、かなり結合されることがわかった。

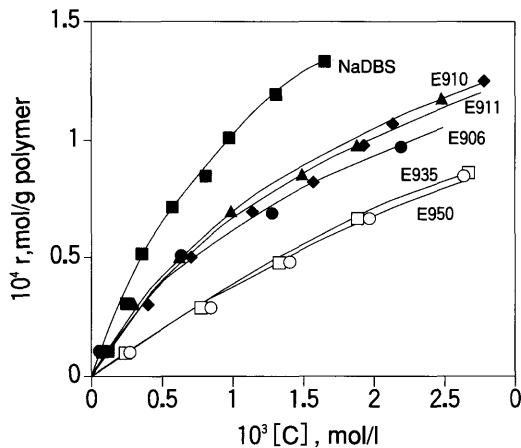


Figure 1 Binding Isotherms of E906, E910, E911, E935, E950, and NaDBS on Water Soluble Polymer Containing Cyclodextrin at 25°C

なお、これらのデータをさらに定量的に取り扱うために、1/rと1/Cの関係、すなわち逆数プロットを求めたところそれぞれ良い直線関係を示した。その結果、見かけ上Langmiur型吸着²³⁾に相当する関係が成立し、したがってその変形であるKlotzの式(式1)²⁴⁾で整理することにした。

$$1/r = (1/nK [C]) + (1/n) \quad (1)$$

ここでn及びKはそれぞれ結合座席数および固有結合定数を示す。又、下の式2に示すように総計的に第一次結合定数 (k_1) はnKに等しくなるので、このnKを結合の尺度として用いることができる。

$$k_i = K [n - (i - 1)] / i \quad (2)$$

$$(i = 1, 2, 3, \dots, n)$$

$$k_1 = nK$$

またnは飽和結合量を示しているので、以下nK及びnを用いて吸着機能を比較検討することにする。nK及びn値は先の逆数プロットの勾配及び切片から求めることができるが、本実験においては非線形最小自乗法を適用し算出した。その求めた結果を表1にまとめた。

Table 1 Binding constants of surfactants for water soluble polymer in aqueous solution at 25°C

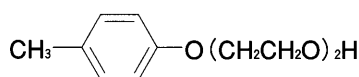
Surfactants	nK (l/g polymer)	10 ⁴ n (mol/l)
E906 (2a)	133	9.68
E910 (2b)	82.4	7.32
E911 (2c)	79.2	7.21
E935 (2d)	36.4	6.11
E950 (2e)	31.3	6.09
Na-DBS (3)	161	5.73

表1に示すように、非イオン界面活性剤のnKはNaDBSのそれと比べ小さい値を示した。E906-E950の吸着では一般にそのnK値はエチレンオキシド付加モル数が増加するにつれて減少する傾向を示した。またエチレンオキシド付加モル数が増加するにつれて測定したすべての非イオン界面活性剤のn値は漸次減少する傾向を示した。今回使用したシクロデキストリンポリマーは、β-CDの水酸基をエピクロロヒドリンにて三次元的に架橋した樹脂であり、CDの特異的な性質の包接作用は保持されているものと考えられる。それゆえ、ゲスト分子との結合部位は1) CDの分子空洞空間、及び2) ゲルの3次元の網目の格子間の2カ所によるものと考えられる。しかし前報^{16, 17)}で試みた不溶性シクロデキストリン樹脂の結果と比較して、かなり結合量が増えており、上記の実験の結果からもCDの分子空洞空間での結合が樹脂ゲルの3次元格子間よりも結合に大きく関与していることを示している。

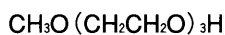
3-2 分子シミュレーション

分子力場を用いたCDと界面活性剤の相互作用はWindows上で動作する分子設計支援ソフトSpartanのMMFF力場を用い計算を試みた。CDとしてβ-CD(1)を使用した。界面活性剤の場合、計算の簡素化のために実際の実験に用いた界面活性剤モデルとして、側鎖の短い分子を想定し、分子4、5及び6を用いた。その内アニオン性界面活性剤モデルの

6は芳香族環に直接メチル基及びカルボキシル基が結合しており、異なったコンフォメーションが考えられないので、Spartan上で分子を作成してそのまま使用した。非イオン界面活性剤モデル4及び5の場合は安定コンフォメーション構造を探索した。構造探索には上記SpartanのMMFF力場上で動作するモンテカルロシミュレーションを用いた。モンテカルロ計算は、ある定められた確立規則に従って系を位相空間上でランダムに変位させる方法であり、分子のコンフォメーション構造の探索に適している。シミュレーションはSpartanの初期設定値を用いた。すなわち、気相中の条件下で各二面角の初期配座を30度間隔で発生させ計算した。



4



5



6

Structure 3

上記の前もって単独で最適化された各分子はSpartan上でCDと重ね合わせ、複合体を作成した。複合体形成には基質は左右対称でないので図2の(a)-(d)に示すように、CDの2級酸素側 (Secondary face) から正方向及び逆方向にそれぞれの分子方向に挿入して重ね合わせた場合と、CDの上下に平行

に配置した場合の4種類の複合体形成を考え、これらを初期値として、上記同様MMFF力場にてモンテカルロシミュレーションを試みた。4とCDの複合体の場合、約19,000の初期配座を発生させ極小化を試みた。 β -CDと4、5、及び6を用いた4種類の各複合体の(a)-(d)の4通りの初期構造のシミュレーションから得られたCDと包接された構造式の中で、それぞれ正及び逆方向で最安定化された分子複合体を図3に示す。図3中で(A)及び(B)はそれぞれ β -CDと4、5及び6の正及び逆方向で安定化した複合体形成図である。これらの複合体の中で各安定構造はそれぞれ異なった複合体形成を示したが、分子4、6との相互作用においてはフェニル基がほぼCDの中央に含んだ複合体形成の安定構造が得られた。

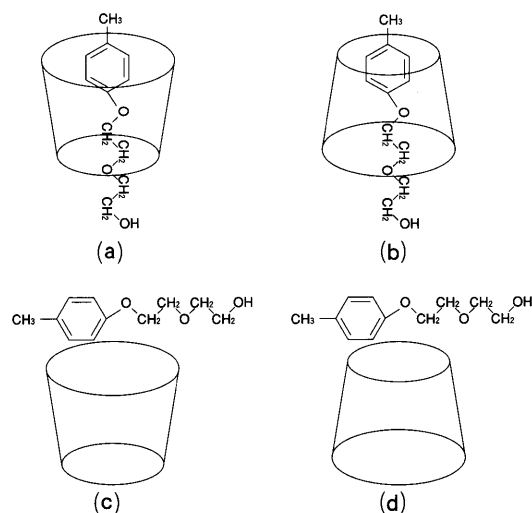


Figure 2 Sketch of the Different Topologies for the Entry of the Guest Molecule into the Cavity of the CD Host.

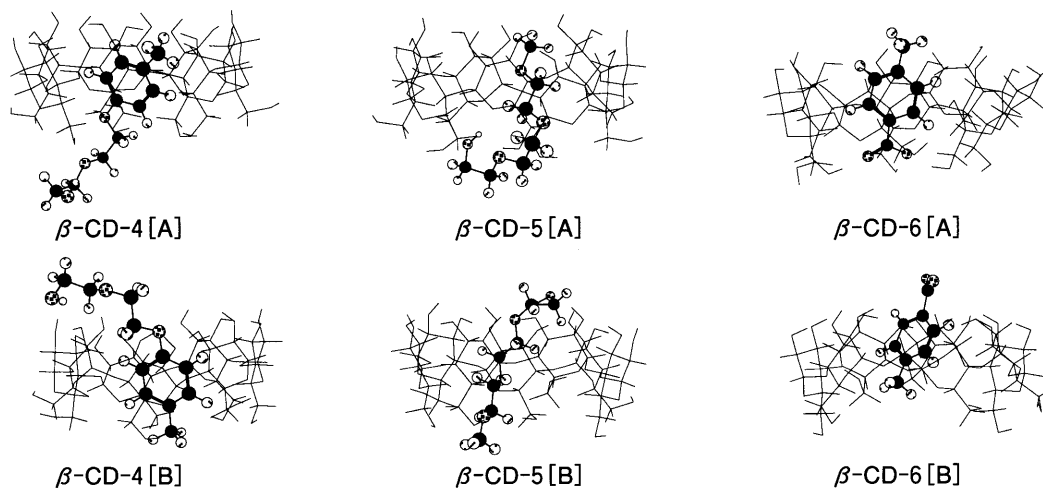


Figure 3 Optimized Molecular Structures of Complexes obtained by MM Calculation

Table 2 Change in the energies and their components of complex formation of 4, 5, and 6 with β -CD(2)^{a,b,c)}

	4 (A)	4 (B)	5 (A)	5 (B)	6 (A)	6 (B)
Totals	-21.4092	-21.6173	-18.3462	-18.4843	-48.3746	-24.2868
Stretching	-0.2587	0.1550	-0.2130	0.2020	0.9107	-0.0855
Bending	0.3071	-0.5130	-0.5928	0.1280	-0.0939	-0.2907
Stretch-Bend	-0.1136	0.0591	-0.3331	-0.0036	-0.3305	0.1803
Out-Of-Plane	-0.0083	-0.0064	0.0000	0.0000	0.0575	0.0520
Tors.	0.5421	-0.0879	-0.0047	-0.7112	5.5787	4.0335
Elect.						
1-4Interactions	-2.6471	-2.9991	1.5346	0.2990	-2.1018	-6.7018
Nonbonded	-3.2743	-7.4306	-6.0462	-9.5314	-43.1169	-15.0736
Vdw						
1-4Interactions	0.1889	0.3643	1.6393	0.4431	0.5816	-2.4991
Nonbonded	-16.1033	-11.0939	-14.3958	-9.3692	-9.8373	-3.8804

a) Based on MM (MMFF force field) calculation.

b) kcal/mol

c) Change in the energy [total energy of inclusion compound (Host-Guest)] - [(total energy of Guest) + (total energy of Host)].

また正及び逆方向で得られた各コンポーネント別のエネルギー変化を表2に示す。表中、上からそれぞれ全エネルギー、変角、伸縮、ねじれ、及びファンデルワールス力の各コンポーネントを示す。この表から明らかのように、気相中の各複合体形成における安定化の全エネルギーは約18-48 kcal/mol減少し、安定な結果が得られた。その内、4及び5が18-22 kcal/molとほぼ同様のエネルギー差を示したが、6は24-48 kcal/molと非常に大きな安定化エネルギーが得られた。また、各コンポーネント別のエネルギー変化から、それぞれ形態は異なるが、静電結合力及びファンデルワールス力の効果が大きく、水素結合及び疎水性結合により包接複合体が安定化されることが示唆された。各正逆方向の複合体形成の安定化エネルギーは4、5の場合ほぼ同じであるかそのコンポーネント別のエネルギー変化は[A]の場合はほとんどファンデルワールス力による安定化を[B]の場合はファンデルワールス力と静電力の両方が安定化に寄与していることを示している。ファンデルワールス力は主として分子間の疎水性相互作用から得られるものであり、静電結合は水素結合から得られるものであり、各複合体形成には疎水性相互作用と水素結合が大きく関与していることがわかった。また6は分子内にカルボキシル基を有しており、特に水素結合の寄与が大きく見積もられていることを示している。

次に、MMFFにて最安定化した包接複合体について、分子動力学計算プログラムであるMacroModel

7.1²⁵⁾を用いた分子シミュレーションを試みた。MacroModelの特徴は水溶液モデル(GB/SA Model)での計算が可能であり、Spartanの気相中での計算と異なり、より実験結果を再現出来ると考えられる。また、時間的な動的構造の結果をシミュレーションできるので、よりの確に実験条件に近い結果を得ることが出来る。計算条件は水溶液モデルにて内蔵されているAmber*力場を用い、300°Kにて100ps平衡安定化後、2000psのMD計算を試みた。4及び6は2000psのMD計算中、安定な複合体が形成していることが認められたが、5は安定化構造が得られなかった。そこで4及び6の結果のみ示した。図4に4及び6のMDシミュレーション下での時間変化に伴うエネルギーの変化の結果を示した。4の非イオン界面活性剤モデルの場合、4[A]ではtotal energyの平均値は980.70 kJ/mol (234.39 kcal/mol)、potential energyの平均値は555.82 kJ/mol (132.84 kcal/mol)で、4[B]ではそれぞれ980.06 kJ/mol (234.24 kcal/mol)、556.14 kJ/mol (133.04 kcal/mol)と正逆ともほぼ同じエネルギー値で推移しているが、6のアニオン界面活性剤モデルの場合、6[A]ではtotal energyの平均値は549.09 kJ/mol (131.24 kcal/mol)、potential energyの平均値は146.12 kJ/mol (34.92 kcal/mol)、6[B]では581.96 kJ/mol (139.09 kcal/mol)、179.13 kJ/mol (42.81 kcal/mol)であり、明らかに正逆で異なる結果が得られた。

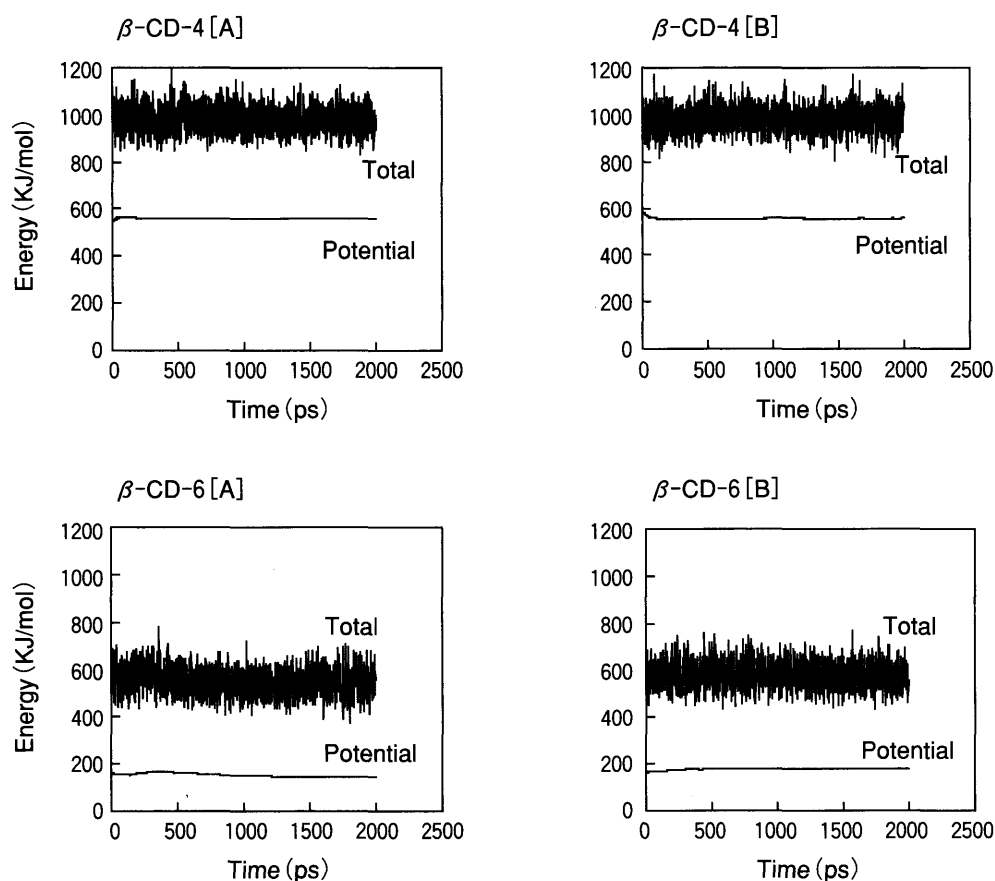


Figure 4 Variation of the Energies (Total and Kinetic) obtained in the MD Simulation for the Complexes of β -CD and Surfactant Models

Table 3 Change in the energies and their components of complex formation of 4 and 6 with β -CD(1)^{a,b,c)}

	4(A)	4(B)	6(A)	6(B)
Average total energy	-10.4015	-9.2973	-4.9641	-0.0072
Average kinetic energy	-0.5354	0.1410	2.5980	2.1128
Average potential energy scaled to 300.0 deg K	-9.3308	-9.5793	-10.1625	-4.2280
Av.stretch	-0.1649	-0.2055	0.0382	0.0359
Av.bend	0.0024	-0.0048	-0.5664	0.0000
Av.torsion	1.1640	0.3513	-4.2447	-2.7223
Av.van der Waals	-12.7247	-11.9168	-13.3413	-8.4250
Av.electrostatic	-2.2706	-2.6386	-19.7347	-0.8150
Av.solvation 1	-1.8714	-1.7208	-1.4699	-1.3265
Av.solvation 2	6.5296	6.5559	29.1563	9.0272

a) Based on MD (Amber* force field) simulation.

b) kcal/mol

c) Change in the energy[total energy of inclusion compound (Host-Guest)] - [(total energy of Guest) + (total energy of Host)].

また表3には各包接化合物のコンポーネント別エネルギーの変化を示した。上記分子力場計算 (MM) の計算と同様に、最安定化したシクロデキストリンと界面活性剤モデルの包接作用に伴う平均の全エネルギー変化 (Average total energy、Complex形成過程のエネルギー) は、包接複合体のエネルギーからCDと各界面活性剤モデルの単独のエネルギーを足したものを引いた値であり、その差が大きくなるほど包接複合体が安定しているといえる。全エネルギー変化を比較すると包接に伴うエネルギー変化はすべてマイナスであり、包接することにより化合物が安定化されることを示している。全体的にMM計算の結果と比べて、力場の違いもあるが、安定化エネルギーは0-10 kcal/molと小さな値が得られた。4との複合体形成の安定化エネルギーは正逆ほぼ同様であるが、わずかに正方向(A)がより安定であると考えられる。また6の場合は、MM計算の結果と同様に正方向(A)の方がより安定であることを示しているが、その値は小さく、また6の逆方向の結果はほぼ0 kcal/molであり、MM計算の結果とかなり異なる結果が得られた。これは、コンポーネント別のエネルギー差を見ても分かるように、水素結合での寄与が少なくなり、大半は疎水性結合からの寄与からの結果であることを示している。すなわち、水溶液モデルでのシミュレーションでは分子間の水和エネルギーが大きく寄与しており、水素結合は溶媒の水和により減少し、全体的に安定化エネルギーが減少した結果であり、実験結果をより正確に説明できるものと考えられる。

3-3 結論

水溶液からの非イオン性界面活性剤及びドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウムと水溶性シクロデキストリンポリマーとの相互作用を検討した結果、次のような知見が得られた。

- 1) 非イオン性界面活性剤の結合は、一般にエチレンオキシド付加モル数が長くなるにつれて減少する傾向を示し、吸着量は、E906が一番多く、非イオン界面活性剤のエチレンオキシド付加モル数が増加するにつれてその吸着量は減少することが認められた。NaDBSは非イオン界面活性剤と比べ、高濃度で平衡に達しているが、かなり結合されることがわかった。また、これらの結合はCDの分子空洞空間での結合が樹脂ゲルの3次元格子間よりも結合に大きく関与しているものと思われる。
- 2) 分子力場 (MM) による分子モデル計算の結果において、すべてにおいて安定な複合体形成が認められた。非イオン界面活性剤モデル4、5では正逆の複合体形成の安定エネルギーはほぼ同じで

あったが、アニオン界面活性剤モデル6との相互作用においてはその相違が顕著に認められた。

- 3) 分子動力学 (MD) を用いた水溶液モデルでのシミュレーションでは、MM計算の結果と同様に安定な複合体の存在が認められたが、水溶液中では分子間の水和エネルギーが大きく寄与しており、水素結合は溶媒の水和により減少し、全体的に安定化エネルギーが減少した結果が得られた。これらの結果は実験結果をより正確に説明できるものと考えられる。

本研究の遂行にあたり、多大なご助言をいただいた大阪市立工業研究所・安部郁夫博士及び一部の実験に協力して下さった卒研生の河内山幸枝、林田美幸の諸氏に深く感謝致します。また試料の提供をいただいた日本食品化工株式会社に厚く御礼申し上げます。本研究は平成16年度文部科学省科学研究費 (課題番号16500479) により行なわれた。

参考文献

- 1) 用水廃水便覧, 用水廃水便覧編集委員会, 丸善 (1973)
- 2) Agricultural, Industrial and Municipal Waste Management in Today's Environment, Mechanical Engineering Pub., U. K., 1985.
- 3) I. M. Abrams and S. M. Lewon, *J. Am. Water Works Assoc.*, **54**, 537 (1962).
- 4) R. Eliassen, B. M. Wyckoff, and C.D. Tonkin, *J. Am. Water Assoc.*, **57**, 1113 (1965).
- 5) S. Saito, T. Taniguchi, and M. Yukawa, *Tenside-Deterg.*, **12**, 100 (1975).
- 6) 安部郁夫, 林勝巳, 北川睦夫, *油化学*, **25**, 145 (1976).
- 7) 安部郁夫, 林勝巳, 北川睦夫, *油化学*, **26**, 33 (1977).
- 8) 安部郁夫, 林勝巳, 北川睦夫, 浦畑俊博, *日本化学会誌*, 1188 (1978).
- 9) 安部郁夫, 林勝巳, 北川睦夫, 平島恒亮, *油化学*, **26**, 337 (1983).
- 10) 浅川丈夫, 金子行裕, 萩野圭三, *油化学*, **35**, 367 (1986).
- 11) Y. Ihara, *J. Appl. Polym. Sci.*, **32**, 5665 (1986).
- 12) Y. Ihara, *J. Appl. Polym. Sci.*, **33**, 3087 (1987).
- 13) Y. Ihara, *J. Appl. Polym. Sci.*, **36**, 891 (1988).
- 14) Y. Ihara, *J. Appl. Polym. Sci.*, **44**, 1837 (1992).
- 15) 伊原靖二, 文部省科学研究費補助金研究成果報告書 (1985).
- 16) 伊原靖二, 斎藤真澄, 山口女子大学特別研究費補助金研究成果報告書 (1987).

- 17) 伊原靖二, 山口女子大学研究報告 家政学部
17, 1 (1991).
- 18) 伊原靖二, 山口女子大学研究報告 家政学部
18, 57 (1992).
- 19) 伊原靖二, 山口女子大学研究報告 家政学部
22, 9 (1996).
- 20) 伊原靖二, 山口県立大学生生活科学部研究報告
25, 23 (1999).
- 21) A. Harada et. al. *Polymer J.*, **13**, 777 (1981)
- 22) 原田 明, 第3回生体機能関連化学シンポジウム講演要旨集, p145, (1988), 岡山
- 23) I. Langmuir, *J. Am. Chem. Soc.*, **40**, 1361 (1918).
- 24) I. M. Klotz, F. Walker, and R. Pivan, *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 1486 (1946).
- 25) F. Mohamadi, N. G. J. Richards, W. C. Guida, R. Liskamp, C. Caufield, G. Hendrickson, and W. C. Still, *J. Comput. Chem.* **11**, 440 (1990).