

解 説

二成分溶液の滴定熱量測定

木村隆良

(受取日: 2000年12月20日, 受理日: 2000年12月27日)

Titration Calorimetry of Binary Solutions

Takayoshi Kimura

(Received December 20, 2000; Accepted December 27, 2000)

With the aim of understanding the mechanisms of molecular discrimination and molecular behaviors of biological and biomimic systems on the bases of intermolecular interactions and conformations of stereo specific molecules, various kinds of thermodynamic measurements have been developed with the developments of experimental tools and apparatus by us on a line of policy to increase precision and accuracy and of downsizing the amounts of samples required. A titration calorimetry of binary mixtures give direct results of partial molar enthalpy to know the structure of solution and necessary a relatively small amount of samples to determined whole range of concentration. By the use of a titration calorimeter, we recently engaged in the measurements of heat of mixing of each pair of enantiomers of liquid state.

1. はじめに

分子が互いにその違いをどのように認識しているのかという課題は生体内の酵素 - 基質反応に代表される高い選択性と高収率の反応を理解する上でも, 分子やイオン, 原子などの集合体である物質の秩序がどのように構成されるのかを明らかにする上でも興味がある。さらに化学反応の複雑な連鎖である生体内反応や実験室および産業界で行われるほとんどの反応が溶液中で行われており, 溶媒に溶けている反応物質が互いに衝突し, 化学反応を引き起こした結果に生成物質が溶液中に生じる。液体状態で液体を構成する分子が互いにどのように識別しているのかを明らかにすることはこれらの反応を理解する上でも重要である。溶液を構成する分子の形や大きさ, 官能基の種類が溶液の熱力学的性質の及ぼす影響を知るため二成分溶液の熱量測定はその相互作用エネルギーを直接測定できる有用な実験である。しかし溶液理論の検証に耐え得る基本的なモデル系で

の系統的な実験は少ない。

また部分モル量は溶液の示量性 ($G, F, H, E, S, V, C_p \dots$) を全ての成分に関する量の和として対称的な形で表わされ, 温度, 圧力, 組成に対する依存性を各構成成分に対して割り振って取り扱うことができ, 溶液の熱力学において溶液の微細構造を考察する上で欠くことのできないものである。よく使われる関数フィッティング法などは危険な場合が多く, 十分な精度で微量を滴下した際のエンタルピーが決定できる滴定型カロリメーターでエンタルピーを測定する手順そのもので部分モルエンタルピーが決定でき,¹⁻⁴⁾ 本特集号にあるような酵素—基質反応, 包接化合物生成反応, ミセル生成反応などの熱力学量を明らかにする以外に溶液構造の変化を明らかにすることができる。

ここでは紙面の関係で改良した滴定型熱量計を使って比較的少量でエナンチオマー系について測定した具体例を示す。

2. 滴定型熱量計装置

2.1 少量の試料測定用滴定型熱量計

滴定型熱量計は Thermal Activity Monitor (TAM, Thermometric AB) を改良して用いた。貴重な高純度の僅かな試料を用いて二成分溶液の全濃度範囲の測定できるように反応容器を 0.8 cm^3 に改良した。このように溶液熱量計を小型化した結果、大きな問題の一つは高粘度の液体を迅速に完全混合することである。多くの場合有効なターバイン型攪拌器はスペースの問題で利用できなく、通常のプロペラ型の攪拌器では攪拌効率が悪く十分な攪拌には大きな攪拌熱が伴う。そこで大きな攪拌熱を発生しない攪拌効率が大きい構造のステンレス製攪拌器(厚みが 0.2 mm)を試作した。透明な滴定容器に、滴定シリンジから赤色インキを滴下して混合の様子を確認した結果、数秒で完全に均一な溶液となり、本熱量計のような狭い構造の中でも十分な攪拌効果が得られた。^{1,5,6)} 試料の滴定は $10 \mu\text{l}$ から $1000 \mu\text{l}$ の tight syringe (HAMILTON) に内径 0.3 mm , 外径 0.6 mm , 長さ 1 m のステンレスチューブを取り付けたものを作成し、逐次滴定した。gas tight syringe の検定は精製水を用いて重量法で行った。これによって、全濃度範囲にわたる全ての測定が第1, 第2成分それぞれ約 2 cm^3 で可能となった。

2.2 信頼性テスト

全ての物理反応(状態変化), 化学反応, 生物学的反応は熱の発生を伴うため熱量計は一般的な分析機器として非常に有用である。しかしそのため体系的な誤差を生じることもある。通常熱量計は検定用ヒータを用いて電気エネルギーで検定されるため高い精度で電気エネルギーを測定することができる。しかし大きな問題点となるのは検定用ヒータから、測定対象系の反応とまったく同一のサモグラムが得られる熱量を熱量計に与えることが出来ないことである。とくに正確な熱量が必要な場合は良く調べられた反応系を使うことによって検定することが非常に重要である。溶液熱量測定の標準系としては IUPAC から *n*-hexane + *c*-hexane が推奨されている。⁷⁾ また滴定型熱量測定の標準系として, Briggner ら⁸⁾ は 18-crown-6 + BaCl_2 の結合熱の測定や 2-propanol の水への溶解熱および希釈熱の測定などを提案している。⁹⁾ しかし *n*-hexane + *c*-hexane は最大 100 J mol^{-1} の大きなエンタルピー変化があり, 本研究のように最大 10 J mol^{-1} のような微少な熱量測定の標準系としては適しない。18-crown-6 + BaCl_2 の結合熱や 2-propanol + 水もエンタルピー変化は小さくない。そこで 10 J mol^{-1} 程度の発熱および吸熱を示す系として 1,4-dimethylbenzene + 1,3-dimethylbenzene および 1,4-dimethylbenzene + 1,2-dimethylbenzene 系を測定した。さらに滴定型熱量計と測定原理が異なり, 気相部分がなく蒸発熱補正の必要がないバッチ型やフロー型熱量計で測定し

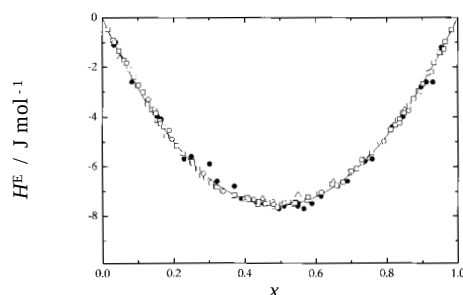


Fig.1 Enthalpies of mixing of $(1-x)$ 1,4-dimethylbenzene + x 1,3-dimethylbenzene at 298.15 K: $\circ$, titration calorimeter; $\square$, batch calorimeter; $\triangle$, flow calorimeter;¹⁰⁾ $\bullet$, isothermal displacement calorimeter.¹¹⁾

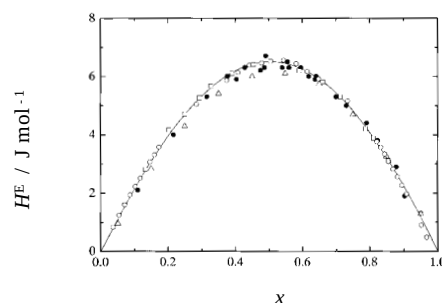


Fig.2 Enthalpies of mixing of $(1-x)$ 1,4-dimethylbenzene + x 1,2-dimethylbenzene at 298.15 K: $\circ$, titration calorimeter; $\square$, batch calorimeter; $\triangle$, flow calorimeter;¹⁰⁾ $\bullet$, isothermal displacement calorimeter.¹¹⁾

た。また連続希釈型熱量計¹¹⁾で測定した結果と比べて Fig.1, 2 に示した。Fig.1 の吸熱系および Fig.2 に示した発熱系ともに非常によい一致が得られ, 僅かな量で高精度に測定できることが明らかになった。¹⁰⁾

3. エナンチオマーの混合エンタルピー

分子を構成する官能基の種類と数がまったく同じで, 分子の立体的構造のみが異なる立体異性体について, その相互作用がどの様に説明できるのかという基本的な重要な課題について未だ明らかになっていない部分が多い。立体異性体には構造異性体と光学異性体があり, 構造異性体は官能基の結合位置が異なり, 双極子モーメントのような分子自身の性質や分子集団の性質である融点, 沸点, 粘度など分子間の相互作用に基づく物理的性質が大きく異なることが多く, それらの相互の分子識別は化学反応, 会合および錯形成などのいわゆる物理的な反応に大きな効果を及ぼすことが知られている。しかしながら分子の立体構造が互いに重ねることのできない光学異性体は偏光面を互いに同じだけ逆の方向に回転させる

性質を持っているのみで他の物理的、化学的性質は殆ど同じであると考えられている。

光学異性体の反応に及ぼす効果は1858年Pasteurによって酒石酸アンモニウムの*dextro*および*levo*異性体の*Penicillium glaucum*による分解速度の違いが報告されたのが最初で、1948年になって3点相互作用モデルによる説明⁹⁾がなされ、今日広く使われている「鍵と鍵穴モデル」を用いた概念的な理解が基本をなしている。とくに医薬製剤において光学異性体が大きな薬害を生じて以来、分離や合成などの方面は飛躍的な研究成果が報告されるようになってきている。

しかしながらこの相互作用について定量的に評価することはヘテロキラル分子間とホモキラル分子間の相互作用の差が非常に小さいため、ほとんど行われていない。この相互作用の違いについては1968年酒石酸、スレオニン、グルタミン酸およびアラニン水溶液系について、高木ら^{12,13)}によって初めてそのエンタルピー的差異が報告された。その後数組の研究グループ¹⁴⁻²⁰⁾がキラル系の測定を報告している。しかし試料の純度、量などの問題のため、理論的考察に耐えうる系統的研究には至っていない。

微量の液体試料を用いてヘテロキラル分子の組成を変えた測定が出来るように小型化した微量熱量計を用いて系統的な測定を行い、ホモキラル分子間とヘテロキラル分子間の相互作用の違いを明らかにする事を目的として、5-isopropenyl-2-methyl-2-cyclohexanone(1), glycerol acetone(2), 4-isopropenyl-1-methylcyclohexene(3), 2,6,6-trimethyl-bicyclo[3.1.1]hept-2-ene(4), propane-1,2-diol(5)およびmethyl lactate(6)の*R*体および*S*体の混合エンタルピーを全濃度範囲で決定した。^{5,21)} 混合エンタルピーの測定結果をFig.3に示した。Fig.3にはAtik等¹⁶⁾によって報告された1-phenylethylamine(7)および1,3,3-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptan-2-one(8)系を同時に示した。

ヘテロキラルなエナンチオマー分子間の相互作用についての3点のキラルな分子表面間の接触対の相互作用を用いたいわゆる3モデルによるエナンチオマー分子間の識別理論はEasson等²²⁾天谷²³⁾によって報告されている。酵素などによる識別はFig.5に示したように酵素やレセプターがそれぞれのエナンチオマーを認識するためには少なくとも三つの等価でないキラル結合サイトとの結合により行われると提案された。酵素やレセプターの分子識別はこのキラルな結合サイト同士の強い相互作用により説明される。

液体状態のエナンチオマーが溶液内で互いにヘテロであるかホモであるかの認識もこの3点モデルを適用することが出来、いわゆる三つの等価でないコンタクトサイトによる相互作用対から説明できる。ヘテロなエナンチオマー間の分子全体の性質はほぼ変わらないがFig.4からも明らかなように局部的にみると分子内の結合モーメントの方向が鏡像関係にあ

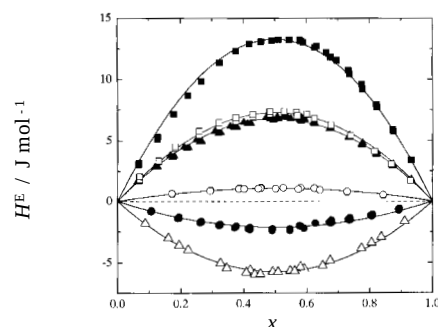


Fig.3 Excess enthalpies of mixing of (1-x)(*R*)-enantiomer and x(*S*)-enantiomer at 298.15 K: ●, 1; ▲, 2; ○, 3; □, 4; △, 5; ■, 6.

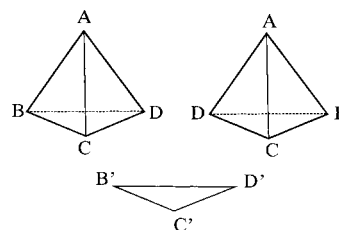


Fig.4 The three interaction model of chiral recognition.

り、溶液内で相互作用をする分子表面の接触対にたいする結合モーメントのベクトルが異なる方向を向いていることになる。そのためヘテロキラル分子間とホモキラル分子間で結合モーメントのベクトルを相殺するには分子接触の方向が逆向きになる必要がある。つまりヘテロキラルなエナンチオマー分子間にはホモキラルな分子間と異なり、二分子間接触は構造的に安定な分子接触が可能であり、混合により安定になると考えられることが多いのであるが、実際測定した系では混合により僅かに不安定化する系が多いことが明らかになった。液体状態での分子配向の違いによるエナンチオマー同士の混合による体積変化が考えられ、これによる混合エンタルピーへの効果もあるがAtik等¹²⁾やLepori等^{17,20)}の報告した密度測定からの結果は測定した殆どの系では混合により体積収縮を示し、その過剰体積の大きさはほぼ同じで、モル体積の0.001%程度であり、エンタルピー測定した系もほぼ同じであるとするとその混合エンタルピーへの効果はあまり大きいものではないと考えられる。現在報告されている過剰体積の精度は1.5桁の有効数字にとどめる程度であるが更に向上すれば詳細な検討が可能になるものと考えられる。そこでエナンチオマー間の結合モーメントによる立体的な双極子-双極子相互作用の大きさについて評価するためエナンチオマーをAM1により構造の最適化²⁴⁾を行い、結合モーメントによる双極子相互作用パラメーターを評価し、等モル混合のエンタルピー

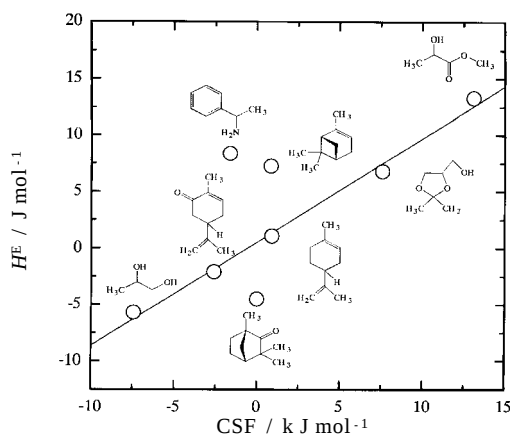


Fig.5 Fig.5 Correlation between the enthalpies of mixing at equimolar composition at 298.15 K and intermolecular interaction energies of bond dipoles of chiral molecules. CSE: the contributions of the stabilization energies to the molecular steric energies due to bond moments.

の値との相関を調べFig.5に示した。混合エンタルピーの大きさは分子内の結合モーメントによる双極子-双極子相互作用パラメーターと非常によく相関を示した。Fig.5の直線は

$$H^E = 0.529 + 0.919\text{CSF}, s_f = 0.71 \text{ J mol}^{-1} \quad (1)$$

であり、その相関係数は0.997であった。ここでCSFは結合モーメントによる立体エネルギーへの効果である。Fig.5の4, 7および8は直線から大きく外れおり、最小二乗法のデータからの除いた。これは二つのキラル中心をもつ分子やフェニル基をもつ分子の構造最適化に問題があると考えられている。

4. まとめ

理論的には非常に重要であることが明らかではあるが試料の入手や精製が困難さなどのために従来の測定法では系統的研究が遅れていたエナンチオマー同士の相互作用を滴定型熱量計により高精度で測定できることを示した。またエナンチオマーの相互作用には分子の結合モーメントが大きく寄与していることが示された。滴定型熱量計でこのような微小な領域の溶液熱測定が可能であることが明らかになり今後少量の試料しか入手できない重要な領域の研究に利用できることを示した。

文 献

- 1) T. Kimura, T. Ozaki, Y. Nakai, K. Takeda, and S. Takagi, *J. Thermal. Anal.* **54**, 285 (1998).
- 2) T. Kimura, H. Tsuji, Y. Usui, and S. Takagi,

Thermochim. Acta **163**, 183(1990).

- 3) T. Kimura, T. Matsushita, and S. Takagi, to be published.
- 4) T. Kimura and S. Takagi, *Netsu Sokutei* **13**, 2 (1986).
- 5) T. Kimura, T. Ozaki, and S. Takagi, *Chirality* **10**, 722 (1998).
- 6) T. Kimura, T. Ozaki, and S. Takagi, to be published.
- 7) M. L. McGlashan and H. F. Stoeckl, *J. Chem. Thermodyn.* **1**, 589 (1969).
- 8) L.-E. Briggner and I. Wadso, *J. Biochem. Biophys. Meth.* **22**, 101 (1991).
- 9) I. Wadso, *Trans. in Biotechnology* **4**, 45 (1986).
- 10) T. Kimura, T. Matsushita, K. Ueda, K. Tamura, and S. Takagi, *J. Therm. Anal. Calor.* in press.
- 11) S. Murakami and G. C. Benson, *J. Chem. Thermodyn.* **1**, 559 (1969).
- 12) 高木定夫, 天谷和夫, 第2回熱測定討論会講演要旨集, 17 (1966).
- 13) S. Takagi, R. Fujishiro, and K. Amaya, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1968**, 480 (1968).
- 14) J.-P. Guetté, D. Boucherot, and A. Horeau, *Tetrahedron Lett.* **29**, 465 (1973).
- 15) Z. Atik, M. B. Ewing, and M. L. McGlashan, *J. Phys. Chem.* **85**, 3300 (1981).
- 16) Z. Atik, M. B. Ewing, and M. L. McGlashan, *J. Chem. Thermodyn.* **15**, 159 (1983).
- 17) L. Lepori, M. Mengheri, and V. Mollica, *J. Phys. Chem.* **87**, 3520 (1983).
- 18) A. Horeau and J.-P. Guetté, *Tetrahedron* **30**, 1923 (1974).
- 19) R. J. Van den Oord, N. J. Breonese, L. J. F. Hermans, and J. J. M. Beenakker, *J. Chem. Phys.* **85**, 2193 (1986).
- 20) L. Lepori and B. Koppenhoefer, *J. Phys. Chem.* **98**, 6862 (1994).
- 21) T. Kimura, T. Ozaki, and S. Takagi, *Enantiomers*, in press.
- 22) E. H. Easson and E. Stedman, *Biochem. J.* **27**, 1257 (1933).
- 23) K. Amaya, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **34**, 1689 (1961); *idem, ibid.* **34**, 1803 (1961).
- 24) HyperChem version 5.1, HYPERCUBE, Inc.

木村隆良 Takayoshi Kimura

近畿大学理工学部化学科, Dept. of Chemistry, Kinki Univ., TEL. 06-6721-2332, FAX. 06-6723-2721, e-mail: kimura@chem.kindai.ac.jp

研究テーマ: 溶液の熱力学的測定, 包接化合物の熱力学, 固体反応

趣味: ハイキング