

解 説

水溶液および有機混合溶媒の熱力学量
— ミクロ熱測定と計算化学 —

藤澤 雅夫

近畿大学 生物理工学部

(受取日: 2015年5月7日, 受理日: 2015年6月12日)

Thermodynamic Quantities of Aqueous Solutions and Mixtures of Solvent
— Precise Microcalorimetry and Computational Chemistry Methods —

Masao Fujisawa

Department of Biotechnological Science, Kinki University

(Received May. 7, 2015; Accepted June 12, 2015)

Determining accurate quantitative values for the changes in the thermodynamic functions caused by molecular inclusion in the liquid phase is essential, since the thermodynamic functions constitute basic information required for understanding the mechanisms of molecular recognition and discrimination. In this study, ideal gas phase enthalpies, entropies, and Gibbs free energies of the inclusion of alcohols and diols into cyclodextrin (CyD) cavities were determined on the basis of experimentally measured calorimetry data and hydration thermodynamic functions. Hydration Gibbs energies of guest molecules were predicted using the SM8 model with dispersion-corrected density functionals. To clarify details related to the interaction energies of β -CyD-drug complexes, pair interaction energy decomposition analysis (PIEDA) was carried out. Further, in order to reveal the mechanism involved in the inclusion phenomenon in these complexes, binding free energies were determined using a molecular mechanics/Poisson-Boltzmann surface area (MM/PBSA) analysis. By examining three-body interactions with the molecular orbital method, the differences between homochiral interactions and heterochiral interactions were found to correspond to the excess enthalpies of mixing of the enantiomers. The relationship between molecular interactions and changes in thermodynamic quantities examined by precise microcalorimetry has been reinforced using computational chemistry methods.

Keywords: calorimetry, computational chemistry methods, dispersion energy, hydration Gibbs energy



藤澤 雅夫
Masao Fujisawa
fujisawa@waka.kindai.ac.jp

1. はじめに

液体状態では、多数の分子が密に凝集し、活発に回転や分子振動を行いながら、分子どうしで、激しく衝突を繰り返している。一般に非電解質の分子性液体中においては、分子間の相互作用は主として互いに接触している分子表面どうしの相互作用と更に若干遠距離にも効果の及ぶ双極子間の相互作用によって決まるものと考えられる。純液体や溶液の物性はこのような立場から説明出来る。また、溶液内での化学反応過程においても、分子間の相互作用が重要な役割りを演じている。したがって、分子表面どうしの接触による立体的な分子間相互作用を明らかにすることは酵素-基質反応、免疫やアレルギー反応に見られる抗原抗体反応、嗅覚や味覚のメカニズムなどにおける鮮やかな分子認識の機構を理解する上で非常に重要な課題である。これらの相互作用エネルギーを決定する方法は種々あるが、測定試料を化学修飾したりせずに、そのままの状態ですぐに測定する方法が熱測定である。ただ熱測定に用いられる装置が easy to use なものだけとは言えず、熟練した技術が必要なものも多い。一方、近年における並列環境によるコンピュータの高速化により、計算化学的手法が分子間相互作用エネルギーを決定するツールとして重要になりつつある。¹⁻⁴⁾ 分子シミュレーションおよび量子化学計算は、正しい分子モデルを設定し、適切な分子間ポテンシャルを選べば、分子間相互作用だけでなく、他の熱力学量の実験結果を予測し得るまでに正確性を高めることが可能である。また、熱測定では困難な分子間相互作用のエネルギー分割や分散力評価などについて、シクロデキストリンをホストするホスト-ゲスト系、有機溶媒同士の過剰熱力学量や非電解質溶質の溶媒和自由エネルギーなどを具体例として示す。

2. 溶媒和における熱力学量

筆者は伝導式微量熱量計を用いて、水中でシクロデキストリンが単純な構造の分子を包接する際のエンタルピー変化量やエントロピー変化量を決定して分子識別に関する定量的研究を行ってきた。⁵⁻⁹⁾ 直鎖一価アルコールについてはその大半がエントロピーを原動力として包接がすすむことを明らかにした。また Fig.1 からわかるようにシクロデキストリンの空洞の深さより長いアルキル基をもっているヘキサノールおよびヘプタノールでは α -シクロデキストリン空洞への包接に際し著しく大きな発熱を生じ、エンタル

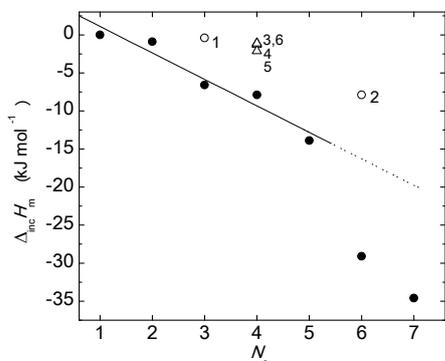


Fig.1 Molar enthalpies of inclusion of guest molecules into α -cyclodextrin at 298.15 K: filled circle : *n*-alkane-1-ols, open circle 1: 2-propanol; open circle 2: cyclohexanol; open triangle 3: 1,2-butanediol; open triangle 4: 1,3-butanediol; open triangle 5: 1,4-butanediol; open triangle 6: 2,3-butanediol.

ピーが減少することを見出した。なお、二価アルコールであるブタンジオール異性体の包接化エンタルピーの減少量が著しく小さく、2,3-ブタンジオールの場合が最小でエタノールの場合に近い値を示し、最も大きい 1,4-ブタンジオールの場合ですら分子の短い 1-プロパノールの場合より著しく小さな減少量であった。しかしながら、水溶液の議論だけではこの理由を説明できない。これには脱水過程での吸熱が影響している。そこで脱水過程でのエンタルピーを除外して、気相中より水溶液中のシクロデキストリン空洞内へアルコール分子を包接させた際のエンタルピー変化量 $\Delta_{inc}H_m^g$ を求めた。⁵⁾ $\Delta_{inc}H_m^g$ は Fig. 2 のエンタルピー準位によって与えられる。ここで $\Delta_{vap}H_m$ は 1atm, 298.15 K の純粋アルコールのモル蒸発エンタルピー、 $\Delta_{soln}H_m^g$ はアルコールの水への無限希釈溶解エンタルピーである。

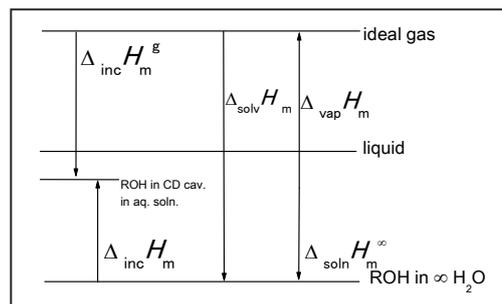


Fig.2 Enthalpy diagram of molecular inclusion of alcohols into α -cyclodextrin cavity in aqueous solutions alcohols.

Fig.3 に示した結果をみると、直鎖一価アルコールはペンタノールまではメチレン基あたり -8.4 kJ mol^{-1} ずつ発熱量が増加している。1-ヘキサノールは、炭素原子数依存性から予想される推定値 $-87.5 \text{ kJ mol}^{-1}$ より -9.6 kJ mol^{-1} も大きな安定化を示している。ブタンジオール異性体についてみると同じく炭素原子数が 4 個のブタノールより全てエンタルピーの減少量が大きい。1,3-ブタンジオールと 1,4-ブタンジオールは分子内水素結合を形成すると、シクロヘキサノールに似通った構造をとるが、シクロヘキサノールは大きく形

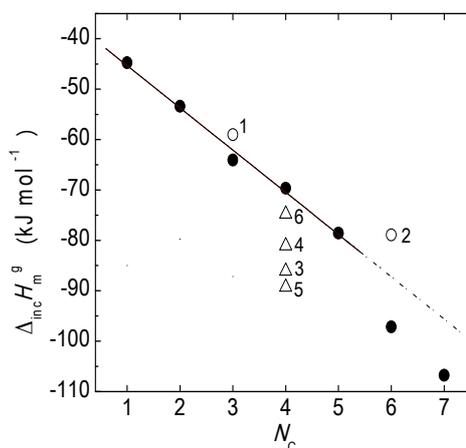


Fig.3 Molar enthalpies of inclusion of guest molecules into α -cyclodextrin cavities from an ideal gas state at 298.15 K: filled circle : *n*-alkane-1-ols, open circle 1: 2-propanol; open circle 2: cyclohexanol; open triangle 3: 1,2-butanediol; open triangle 4: 1,3-butanediol; open triangle 5: 1,4-butanediol; open triangle 6: 2,3-butanediol.

状を変えることはできない上に、シクロデキストリン空洞には適合しない。1,3-ブタンジオールの真空中から水中のシクロデキストリン空洞への発熱量は $-81.1 \text{ kJ mol}^{-1}$ とシクロヘキサノールの発熱量よりも 2 kJ mol^{-1} も大きい値を示している。このことから、1,3-ブタンジオールが水中から水中のシクロデキストリン空洞への包接エンタルピーにおける小さな発熱量は、1,3-ブタンジオールのヒドロキシル基のひとつが、シクロデキストリン空洞にトラップされていることを示していることがわかる。同じエネルギー準位の関係からギブスエネルギー変化も求めた。しかし、この際に必要な溶媒和自由エネルギーを測定することは容易でなく、推算することを試みた。計算化学的に溶媒和自由エネルギーを決定する方法は種々提案されている。松林らは実験上取り扱われることが多いアルコール溶液などの中密度領域にある分子性溶液について、溶質-溶媒相互作用エネルギーの分布関数によって溶媒和自由エネルギーを記述する試みを行っており、298 K におけるエタノールの溶媒和自由エネルギーを $-18.4 \text{ kJ mol}^{-1}$ と計算している¹⁰⁾。筆者は Truhlar らの SM8 溶媒和モデル¹¹⁾ (B97D/6-31+G**レベル、計算プログラム Q-Chem¹²⁾) で計算し $-21.3 \text{ kJ mol}^{-1}$ の値を得た。¹³⁾ この値は実験値である $-20.5 \text{ kJ mol}^{-1}$ を良く再現している。溶媒和計算に用いた SM5.43 や SM8 などのモデルは、溶質分子中の各原子上の有効電荷に対する溶媒和エネルギーの総和が、溶質分子全体の溶媒和エネルギーであると仮定した Cramer と Truhlar のモデルを発展させたものである。溶質分子の各原子の溶媒和エネルギーはイオンの溶媒和自由エネルギーを与える古典的な Born の式で見積もる。Born は真空中から溶媒中に移すために要する標準ギブスエネルギーは半径 r の球と仮定したイオンを、一定の誘電率をもつ連続媒体中で、イオンの電荷まで充電するのに要する静電エネルギーとして評価した。溶媒和自由エネルギー

$$\Delta_{\text{SOLV}} G = \Delta_{\text{ENP}} G + \Delta_{\text{CDS}} G + \Delta_{\text{CONC}} G \quad (1)$$

は(1)式で求められる。ここで $\Delta_{\text{ENP}} G$ は溶質の静電エネルギーと核間反発エネルギー、溶媒の誘電自由エネルギー、 $\Delta_{\text{CDS}} G$ は溶質と溶媒分子の分散相互作用エネルギーと空孔を作るに必要な自由エネルギー (キャビテーションエネルギー) および溶媒の局所構造に依存するエネルギー、 $\Delta_{\text{CONC}} G$ は標準状態における気相と液相における濃度の差による補正項である。Fig.4 に示した SM5.43 (CM3/MPWX/6-31G*レベル、計算プログラム Hondo plus¹⁴⁾) モデルによって求めた推算値と実験値との比較をみると、良好に実験値を再現している。SM5.43 を改良した SM8、基底関数 B97D でアルコール分子の水和ギブスエネルギーを求め

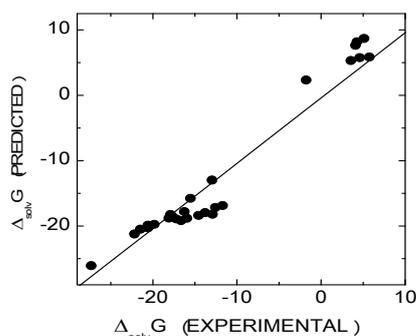


Fig.4 Comparison of the predicted hydration Gibbs energies at CM3/MPWX/6-31G* level and experimental hydration Gibbs energies of organic compounds.

て、気相中より水溶液中のシクロデキストリン空洞内へアルコール分子を包接させた際のギブスエネルギーを決定し、Fig.5 に示した。直鎖一価アルコールについてみると、エタノールのシクロデキストリンへの包接が最も有利であるがわかる。空洞の深さと分子の長さがほぼ一致し、空洞内壁との適合性がもっとも優れている上に、分子軸を軸とする分子回転が可能な 1-ペンタノールが、大きな安定性が確認された。メチレン基 1 つ分が空洞からはみだす 1-ヘキサノール、さらに分子長径が大きくなる 1-ヘプタノールになると、安定性が減少していることが確認された。またブタンジオール系では何れもシクロデキストリンへの包接がギブスエネルギー的に有利であることがわかる。シクロデキストリン空洞内はエーテル酸素も有しており、完全な疎水性空間ではなく、ヒドロキシル基を 2 個有するブタンジオールも十分に包接できると言える。脱水和過程の変化量を除いた、エンタルピーとギブスエネルギーが求まったので、当然ながら(2)式からエントロピーが決定できる。その結果を Fig.6 に示す。

$$\Delta_{\text{inc}} G^{\text{g}} = \Delta_{\text{inc}} H^{\text{g}} - T \Delta_{\text{inc}} S^{\text{g}} \quad (2)$$

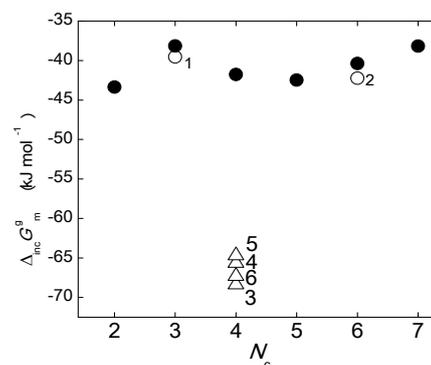


Fig.5 Molar Gibbs energies of inclusion of guest molecules into α -cyclodextrin cavities from an ideal gas state at 298.15 K: filled circle : n -alkane-1-ols, open circle 1 : 2-propanol; open triangle 3 : 1,2-butanediol; open triangle 4 : 1,3-butanediol; open triangle 5 : 1,4-butanediol; open triangle 6 : 2,3-butanediol.

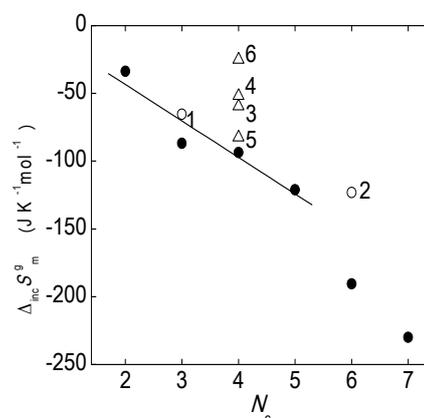


Fig.6 Molar entropies of inclusion of guest molecules into α -cyclodextrin cavities from an ideal gas state at 298.15 K: filled circle : n -alkane-1-ols, open circle 1 : 2-propanol; open triangle 3 : 1,2-butanediol; open triangle 4 : 1,3-butanediol; open triangle 5 : 1,4-butanediol; open triangle 6 : 2,3-butanediol.

気相中からシクロデキストリン空洞内への包接に伴うエントロピーは何れも減少している。直鎖 1 価アルコールについて見ると、アルキル基が長くなるにつれて、減少量が増加しているが、1-ペンタノールと1-ヘキサノール、ヘプタノールでは異なる直線関係を保っている。このことから通常の平面ジグザク トランス-トランスコンフォメーションでは、ペンタノール分子がシクロデキストリン空洞と最もよく適合し、分子軸まわりの分子回転が可能である。これに対して、1-ヘキサノール分子では α -シクロデキストリン空洞よりメチル基またはメチレン基が1つが空洞外に露出するが C-C 軸まわりに 60° ねじったゴーシュ・ゴーシュ (Fig.7 参照) またはトランス・ゴーシュをとれば、分子長径が短く、分子外径が大きくなるのがわかる。このコン

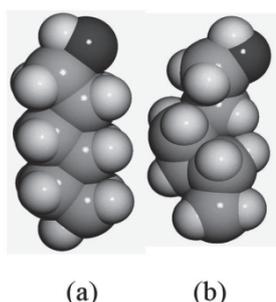


Fig.7 Comparison of molecular shapes: (a) hexanol in trans-trans-conformation; (b) hexanol in gauche-gauche-conformation

フォメーションをとれば、空洞内で密に詰まって、分子内壁と密着しているため、van der Waals 力により大きく安定化する。更にこのコンフォメーションで包接されたヘキサノール分子はトランス-トランスコンフォメーションの分子のように回転運動が行えず、このためペンタノールまでの直鎖一価アルコールよりも大きなエントロピーの減少を生じたと考えた。1-ヘプタノールではその影響がさらに顕著になる。このように、親油的空洞からはみ出すような条件下では、アルキル基はコンフォメーションを変え、らせんを巻きながら水中から空洞へ入り込むと推定した。ブタンジオールは分子内水素結合によって、嵩高い構造もとり得るが、シクロデキストリン空洞内で直鎖 1 価アルコールよりも自由度を保っている。⁶⁾ ここまで、ゲスト化合物の水和ギブスエネルギーを用いた議論をしてきたが、包接化合物の水和ギブスエネルギーを GB/SA (generalized born/surface area) で MMFF94S パラメータを用いて決定し、⁷⁾ Fig.8 に示した。この際の水和ギブス自由エネルギーは(3)式によって求められる。

$$\Delta_{\text{hyd}}G = \Delta_{\text{pd}}G + \Delta_{\text{hppd}}G \quad (3)$$

$$E_{\text{sol}} = E_{\text{pd}} + E_{\text{hppd}} \quad (4)$$

$$E_{\text{pd}} = -166.0 \left(1 - \frac{1}{\epsilon} \right) \sum_i^n \sum_j^n \frac{q_i q_j}{(r_{ij}^2 + \alpha_j^2 e^{-D_j})^{0.5}} \quad (5)$$

$$\alpha_j^2 = \sqrt{\alpha \alpha_j} \quad (6)$$

$$D_j = \frac{r_{ij}^2}{4\alpha_j} \quad (7)$$

$$E_{\text{cav}} + E_{\text{vdW}} = \sum_i^n \sigma_i \text{ASA}_i \quad (8)$$

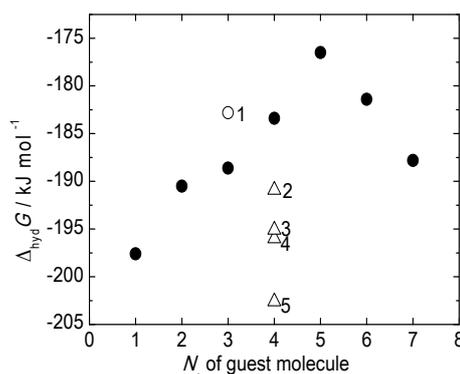


Fig.8 Hydration Gibbs energies of inclusion complexes for the system of α - cyclodextrin + alcohols and diols; filled circle : *n*-alkane-1-ols; open circle 1 : 2-propanol; open triangle 2: 2,3-butanediol ; open triangle 3: 1,4-butanediol; open triangle 4: 1,3-butanediol; open triangle 5 : 1,2-butanediol.

ここで ϵ は溶媒の比誘電率 (水中では $\epsilon = 78.39$) , q_i は原子 i 上の電荷, α_i は有効 Born 半径, σ_i は表面張力係数, ASA_i は溶媒と接触可能表面積である。¹⁵⁾ 1,2-ブタンジオールの場合が最も水とギブスエネルギーが大きく、分子内に有する 1 つないし 2 つのヒドロキシル基が空洞外の水中に露出する可能性を示唆している。

以上までは主に 3 成分系における考察であるが、2 成分についても考察した。生体高分子溶液用高感度示差走査型熱量計を用いて、283.15 K から 338.15 K までの温度範囲における 1,2-アルカンジオール水溶液の熱容量を測定した。¹⁶⁾ その結果、1,2-エタンジオールとプロパンジオールの無限希釈における部分モルエンタルピーは温度上昇とともに上昇した。一方、1,2-ブタンジオールの部分モルエンタルピーは温度上昇とともに減少した。また、(9)式によって決定した水とに伴う熱容量変化と溶質の疎水性部分表面積の

$$\Delta_{\text{hydro}}C_{p,2} = C_{p,2}^\infty - C_{p,2}^* \quad (9)$$

関係を α, ω -アルカンジオールの系と共にみると、Fig.9 の通り、別々の直線関係が存在し、1,2-アルカンジオールの疎水性の周りに存在する水の挙動が α, ω -アルカンジオールの系と異なっていることが明らかになった。ここで $C_{p,2}^\infty, C_{p,2}^*$ はそれぞれ無限希釈における部分モル熱容量、気相中のアルカンジオールの熱容量を表す。また用いた疎水性部分表面積は、コンピュータにより経験的方法である親水親油バランス (Hydrophile-Lipophile Balance : HLB) から親水性パーセントを算出することによって決定した。

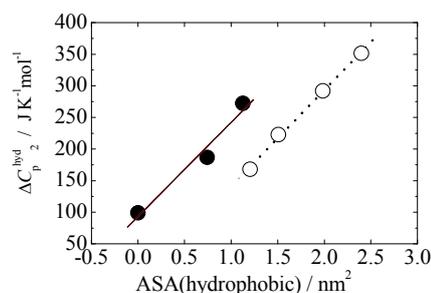


Fig.9 Heat capacity of hydration for alkanediols at infinite dilution at 298.15 K against the water accessible surface areas of the alkanediol hydrophobic groups: open circle:1,2-alkanediol; closed circle: α, ω -alkanediol.

$$\begin{aligned} \text{ASA}(\text{hydphe}) &= \text{ASA}[100 - \text{ASA}(\text{hydphe})\%] / 100 \\ &= \text{ASA}[\text{ASA}(\text{hydphe})\%] / 100 \end{aligned} \quad (10)$$

3. 分散力を中心とした分子間相互作用評価

熱測定から得られる熱力学量は種々の仮定を用いずに決定したもので、最も信頼性が高いが、平均量であり、そのままの形では、分散力を個別に評価することが難しい。分散力を評価する前に、分子間相互作用エネルギーを計算しなければならない。2種類の孤立分子 A, B からなる分子集合体 AB における、A-B 間の相互作用エネルギーを(11)式から求める

$$E(\text{A-B}) = E(\text{AB}) - E(\text{A}) - E(\text{B}) \quad (11)$$

たとえ A, B それぞれが低分子であっても、分子集合体 AB をクラスターで巨大分子のように扱うので、超分子法と呼ばれる。上記のそれぞれのエネルギーは孤立分子 A, B と会合体 AB すべてを同じ基底関数・同じ計算方法を用いて計算する。計算方法は通常 MP2 を代表とする MPn 摂動法, coupled cluster 法, 密度汎関数法 (DFT) が用いられる。元々 Hartree-Fock (HF) 法が主流であったが、現在、HF は巨大分子に多く使われているが、低分子ではあまり用いられない。また基底関数は低いものを選択すると会合体形成のための基底関数欠損誤差 (Basis Set Superposition Error, BSSE) が大きくなる。孤立分子 (A, B) と会合体 (AB) で同じ基底関数を使用したとしても、会合体形成時に A が B の基底関数を、B が A の基底関数を使用してしまう、会合体の引力を大きく評価してしまう。BSSE を補正する方法に counter poise 法がある。¹⁷⁾ ただし counter poise 法は計算時間が長くなるため、生体高分子系などでは行わない場合も多い。また counter poise 補正しながら構造最適化した場合の方が構造最適化した後に counter poise 補正した場合より、孤立分子同士の距離が長くなる傾向がある。他にも包接化合物系や生体高分子-低分子複合体のように会合体形成時に分子の変形を伴う場合は変形エネルギーの補正も行う必要がある。超分子法によって分散力を評価する場合は、B97D などの分散力を評価可能な関数を用いて会合体と孤立分子を構造最適化して、相互作用エネルギーを計算し、同じ構造を B97 などの分散力項が含まれない関数で計算し

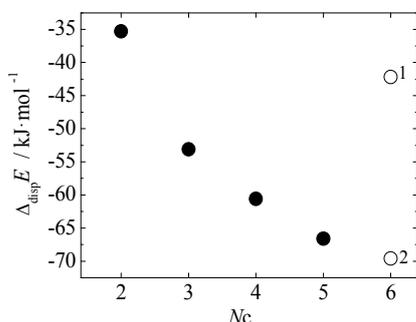


Fig.10 Dispersion energies of α -cyclodextrin + n -alkane-1-ols inclusion complexes at 298.15 K: open circle 1: trans-trans conformation 1-hexanol; open circle 2: gauche-gauche conformation 1-hexanol.

$$\Delta E(\text{B97D}) = \Delta_{\text{comp}} E(\text{B97D}) - \Delta_{\text{host}} E(\text{B97D}) - \Delta_{\text{guest}} E(\text{B97D}) \quad (12)$$

$$\Delta E(\text{B97}) = \Delta_{\text{comp}} E(\text{B97}) - \Delta_{\text{host}} E(\text{B97}) - \Delta_{\text{guest}} E(\text{B97}) \quad (13)$$

$$\Delta_{\text{disp}} E = \Delta E(\text{B97D}) - \Delta E(\text{B97}) \quad (14)$$

たものと比較することによって、分散力を決定した。⁹⁾ B97D は原子間距離からパラメータで分散力の寄与を補正する方法である。分散力決定のためのすべての計算は gaussian 09 プログラム¹⁸⁾ を用いた。CyD+直鎖一価アルコール系の分散力を Fig.10 に示す。エタノールからペンタノールは構造に制限をかけず通常の方法で最適化した構造をもとに分散力を計算した。ヘキサノールは Fig.7 に示した通り、ねじれ角のみをトランス・トランス (T-T) およびゴーシュ・ゴーシュ (G-G) に固定したままで最適化した構造を用いた。G-G ヘキサノールの方が T-T ヘキサノールよりも明らかに分散力大きい。ミクロ熱測定からヘキサノールは α -シクロデキストリン空洞内では G-G コンフォメーションをとっていると推察したものを裏付けるものである。

また、 β -シクロデキストリンが薬剤分子を包接する際の相互作用エネルギーをフラグメント分子軌道 (FMO) 法¹⁹⁾ を用いて解析した。FMO 法は元々、巨大分子の近似計算法として、北浦らによって開発されたものであり、多くは一分子系で利用されてきた。また、エネルギー分割法 (energy decomposition analysis; EDA) は、分子間相互作用エネルギーの大きさのみに注目するだけでなく、分子間相互作用の詳細を議論できる様々な方法が提案されている。その一つに、北浦-諸熊の EDA を FMO に適用し、非結合相互作用を評価する PIEDA (pair interaction energy decomposition analysis)²⁰⁾ がある。PIEDA では式に示す通り、相互作用を以下の 4 項目に分割する。

$$\Delta_{\text{int}} E = \Delta_{\text{es}} E + \Delta_{\text{ex}} E + \Delta_{\text{ct}} E + \Delta_{\text{di}} E \quad (15)$$

ここで、 $\Delta_{\text{es}} E$, $\Delta_{\text{ex}} E$, $\Delta_{\text{ct}} E$ および $\Delta_{\text{di}} E$ はそれぞれ静電相互作用エネルギー、交換反発エネルギー、電荷移動相互作用エネルギー、分散力を表す。以上のようにこの方法は分散力も評価できるので、 β -シクロデキストリンが β -ラクタム系抗生物質の一種であるアンピシリンを包接している際の相互作用エネルギーを PIEDA で議論した。この系ではアンピシリンが分子内に有する、ラクタム環およびフェニル環の何れから β -シクロデキストリン空洞内に包接されるかが、分光学的方法等でも判断がむずかしいため、Fig.11 に示すように、2通りの包接様式をもとに初期構造を作成し、両者のエネルギー安定性から、包接様式を考察した。2通りとも β -シクロデキストリンの 2 級水酸基側からアンピシリンを包接させている。MF94S パラメータを用いた配座探索などからも 1 級水酸基側からゲスト分子が侵入する可能性はないことは明らかである。得られた PIEDA の結果を Fig.12 に示す。

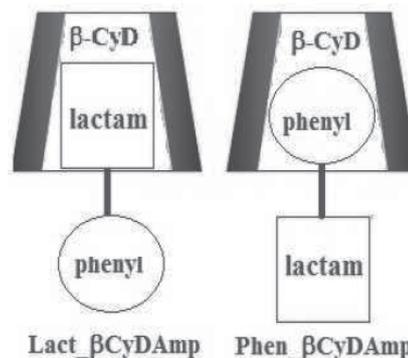


Fig.11 Scheme of inclusion process for the system of β -cyclodextrin + ampicillin.

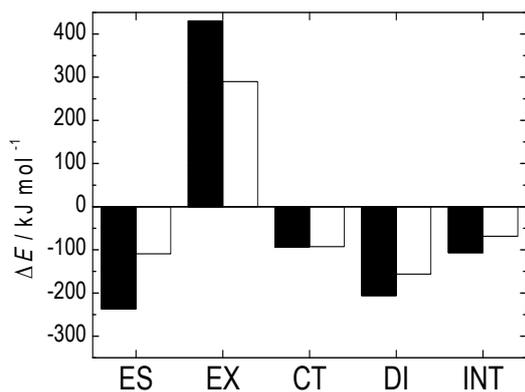


Fig.12 Pair interaction energy decomposition analysis results for the Systems of β -CyD + Ampicillin; filled bar: Lact_BCyDAmp; open bar: Phen_BCyDAmp.

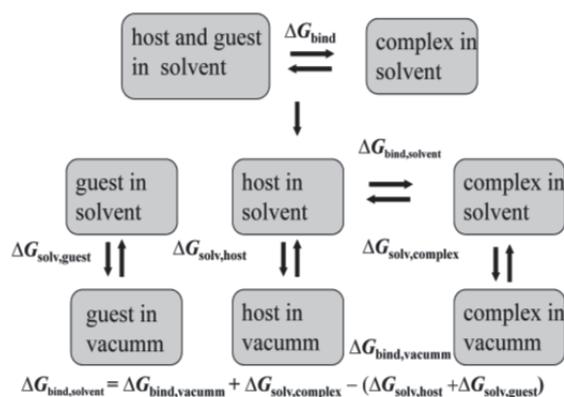


Fig.13 Scheme of MM/PBSA analysis for the system of host-guest complex.

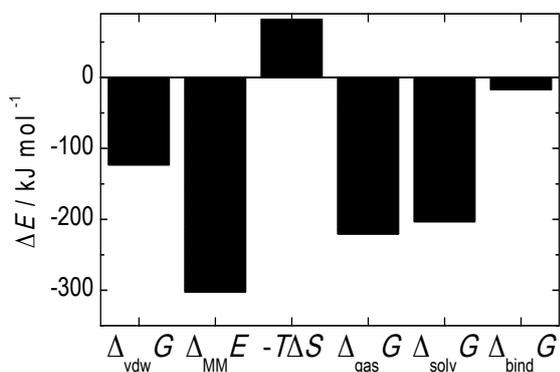


Fig.14 Binding Gibbs energy was predicted on the basis of molecular mechanics/Poisson-Boltzmann surface area for the system of Amoxicillin + β - cyclodextrin; $\Delta_{\text{vdw}}G$: van der Waals energy; $\Delta_{\text{MM}}E$: in the gas phase of Molecular Mechanics energy; $-T\Delta S$: entropy term upon binding; $\Delta_{\text{gas}}G$: interaction energy in the gas phase; $\Delta_{\text{solv}}G$: solvation Gibbs energy; $\Delta_{\text{bind}}G$: Binding Gibbs energy system of host-guest complex.

電荷移動相互作用エネルギーには両者に有意差が認められなかったが、ラクタム環が β -シクロデキストリン空洞内に存在した方が、フェニル環が包接されるよりも、相互作用エネルギーと分散力は明らかに大きいことがわかった。このことからフェニル環は空洞外に存在し、ラクタム環が β -シクロデキストリン空洞内に包接されると推定した。²¹⁾

アンピシリンによく似た構造をもつアモキシシリンが、 β -シクロデキストリンに包接される際の結合自由エネルギーを分子動力学計算 (Molecular Dynamics, MD, 計算プログラムAmber12²²⁾) とMM/PBSA (Molecular Mechanics Poisson-Boltzmann Surface Area) 解析²³⁾で決定することも試みた。最初にMDを、溶質の周囲に複数の水分子を発生させて実施する。MM/PBSA解析はFig.13に示す通り、MDの計算後、水分子を取り去り、連続誘電体 (誘電率一定) で置換え、分子を真空中から連続誘電体中に移行するのに必要な静電+分子表面エネルギーをもって溶媒和エネルギーとする。Fig.14からわかる通り、エントロピーは減少しているのに対して、他のエネルギー値は安定化が増加している。これはアモキシシリン分子中のラクタム環が β -シクロデキストリン空洞内壁と密に接触しているため、ファンデルワールスのエネルギーが大きく、結合自由エネルギーも大きく安定化しているためである。しかし α -シクロデキストリン空洞内でアモキシシリンが回転その他の運動をできるサイズではないため、結合によりエントロピーが減少したと考えられる。²⁴⁾

4. 多体間相互作用

今回示したホスト-ゲスト系は水を含む3成分系であり、水中における2体間の相互作用に着目していたが、有機溶媒の3系成分系について多体間相互作用を考察した。筆者は滴定型熱量計を使って決定した2-メチル-1,4-ブタンジオール (2M14BD) および3-クロロ-1,2-プロパンジオール (3C12PDO) のR,S-エナンチオマー同士の過剰エンタルピー²⁵⁾を説明するために、両系における三体間相互作用をMP2摂動法とDFT法を用いて決定した。3体間相互作用エネルギーは共同的相互作用の総合計から2体間の共同的相互作用を差し引くことによって決定した。²⁶⁾

$$\Delta_{\text{tot}}E_{\text{coop}} = ABC E_{\text{ABC}} - (ABC E_{\text{A}} + ABC E_{\text{B}} + ABC E_{\text{C}}) \quad (16)$$

$$\Delta_{\text{bin}}E_{\text{coop}} = ABC E_{\text{AB}} - (ABC E_{\text{A}} + ABC E_{\text{B}}) + ABC E_{\text{AC}} - (ABC E_{\text{A}} + ABC E_{\text{C}}) + ABC E_{\text{BC}} - (ABC E_{\text{B}} + ABC E_{\text{C}}) \quad (17)$$

$$\Delta_{\text{tern}}E_{\text{coop}} = \Delta_{\text{tot}}E_{\text{coop}} - \Delta_{\text{bin}}E_{\text{coop}} = ABC E_{\text{ABC}} - ABC E_{\text{AB}} - ABC E_{\text{AC}} - ABC E_{\text{BC}} + ABC E_{\text{A}} + ABC E_{\text{B}} + ABC E_{\text{C}} \quad (18)$$

(R)-3C12PDO + (R)-3C12PDO + (R)-3C12PDO > (R)-3C12PDO + (S)-3C12PDO + (S)-3C12PDO > (R)-3C12PDO + (R)-3C12PDO + (S)-3C12PDO の順、また (R)-2M14BDO + (R)-2M14BDO + (S)-2M14BDO > (R)-2M14BDO + (R)-2M14BDO + (R)-2M14BDO > (R)-2M14BDO + (S)-2M14BDO + (S)-2M14BDO の順に3体間相互作用が大きくなった。3C12PDO系ではヘテロ間相互作用とホモ間相互作用に明らかな差が認められたが、2M14BDOの系では両者の差は小さく、3C12PDO系および2M14BDO系の過剰エンタルピーの値、22.54 kJ mol⁻¹および-2.25 kJ mol⁻¹を説明することができた。

4. おわりに

溶液中の分子間相互作用を決定する方法は種々あるが、最も精度良く測定でき、着目する分子以外の物質を加えることによる系全体への影響を考慮する必要としないのが熱測定である。熱測定は分子相互作用を考察する際に、分散力などに分割し考察することや、分子の異なるコンフォメーションにおけるエネルギーを推定するには不向きな面もあるが、計算化学的手法と合わせることによってさらに強力なツールとなりうる。

謝 辞

筆者が行ってきた溶液の研究における熱測定は、近畿大学名誉教授 木村隆良氏（現：近畿大学理工学総合研究所）にご指導を頂いたものであり、深く御礼申し上げます。また近畿大学理工学部神山匡准教授には、今回の執筆記事の機会を与えて下さりましたことを感謝申し上げます。

文 献

- 1) H. Krause, B. Ernstberger, and H. J. Neusser, *Chem. Phys. Lett.* **184**, 411-417 (1991).
- 2) E. Arunan and H. S. Gutowski, *J. Chem. Phys.* **98**, 4294-4296 (1993).
- 3) S. Tsuzuki and H. P. Luthi *J. Chem. Phys.* **114**, 3949-3957 (2001).
- 4) S. Tsuzuki, T. Uchimar, and M. Mikami, *J. Phys. Chem. A*, **110** (5), 2027-2033 (2006).
- 5) M. Fujisawa, T. Kimura, and S. Takagi, *J. Therm. Anal. Cal.* **64**, 149-155 (2001).
- 6) M. Fujisawa and T. Kimura, *Thermochimica Acta* **416**, 51-54 (2004).
- 7) T. Kimura, M. Fujisawa, Y. Nakano, T. Kamiyama, T. Otsu, M. Maeda, and S. Takagi, *J. Therm. Anal. Cal.* **90** (2), 581-585 (2007).
- 8) M. Fujisawa, H. Tsutsumi, H. Ikeda, M. Yukawa, H. Aki, and T. Kimura, *Netsu Sokutei* **W39**, 9-13 (2012).
- 9) T. Kimura, S. Fujie, T. i Yukiyama, M. Fujisawa, T. Kamiyama, and H. Aki, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **70**, 269-278 (2011).
- 10) N. Matubayashi and M. Nakahara, *J. Chem. Phys.* **117** (8): 3605-3616 (2002).
- 11) A. V. Marenich, S. V. Jerome, C. J. Cramer, and D. G. Truhlar, *J. Chem. Theory Comput.* **8** (2), 527-541 (2012).
- 12) Q-Chem A. I. Krylov and P. M. W. Gill, *WIREs Comput. Mol. Sci.* **3**, 317-326 (2013).
- 13) Green Chemistry Gordon Research Conference (no proceedings) (2014).
- 14) H. Nakamura, J. D. Xidos, *et al.*, HONDOPLUS-v5.2, based on HONDO-v99.6, University of Minnesota, Minneapolis, MN, 2013.
- 15) D. Qiu, P. S. Shenkin, F. P. Hollinger, and W. C. Still *J. Phys. Chem. A* **101**(16), 3005-3014 (1997).
- 16) M. Fujisawa, T. Matsushita, Y. Matsui, K. Akasaka, and T. Kimura, *J. Therm. Anal. Cal.* **77**, 225-231 (2004).
- 17) D. Feller, *J. Chem. Phys.* **96**, 6104-6114 (1992).
- 18) Gaussian 09, Revision D.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
- 19) T. Nakano, T. Kaminuma, T. Sat, K. Fukuzawa, Y. Akiyama, M. Uebayasi, and K. Kitaura, *Chem. Phys. Lett.* **351**, 475-480 (2002).
- 20) D. G. Fedorov and K. Kitaura, *J. Comp. Chem.* **28** (1), 222-237 (2007).
- 21) M. Fujisawa, T. Yasukuni, H. Ikeda, M. Yukawa, H. Aki, and T. Kimura, *J. Appl. Sol. Chem. Model.* **1**, 132-138 (2012).
- 22) D. A. Case, T. A. Darden, T. E. Cheatham, III, C. L. Simmerling, J. Wang, R. E. Duke, R. Luo, R. C. Walker, W. Zhang, K. M. Merz, B. Roberts, S. Hayik, A. Roitberg, G. Seabra, J. Swails, A. W. Gotz, I. Kolossvary, K. F. Wong, F. Paesani, J. Vanicek, R. M. Wolf, J. Liu, X. Wu, S. R. Brozell, T. Steinbrecher, H. Gohlke, Q. Cai, X. Ye, J. Wang, M.-J. Hsieh, G. Cui, D. R. Roe, D. H. Mathews, M. G. Seetin, R. Salomon-Ferrer, C. Sagui, V. Babin, T. Luchko, S. Gusarov, A. Kovalenko, and P. A. Kollman (2012), AMBER 12, University of California, San Francisco.
- 23) J. M. J. Swanson, R. H. Henchman, *J. A. McCammon Biophys. Chem.* **86** (1), 67-74 (2004).
- 24) 第 30 回シクロデキストリンシンポジウム 熊本市 (2013).
- 25) M. Fujisawa and T. Kimura, *J. Therm. Anal. Cal.* **99**, 71-73 (2010).
- 26) T. Kimura, T. Matsushita, K. Ueda, F. Aktar, T. Matsuda, and T. Kamiyama, *Thermochimica Acta* **41**, 209-214 (2004).