

シクロデキストリンによる分子包接の熱力学関数値と 1 価アルコールの分子表面積との相関

藤澤 雅夫 ^{a*}, 木村 隆良 ^b

^a 近畿大学生物理工学部生物工学科, 〒 649-6493 和歌山県那賀郡打田町西三谷 930

^b 近畿大学理工学部化学科, 〒 577-8502 大阪府東大阪市小若江 3-4-1

*e-mail: fujisawa@bio.waka.kindai.ac.jp

(Received: May 9, 2001; Accepted for publication: July 5, 2001; Published on Web: August 24, 2001)

筆者らは水溶液中における分子識別の操作を解明するため、シクロデキストリン (CD) によるアルコールの包接現象を微少熱量データを用いて測定してきた。今回はゲスト分子であるアルコール分子の様々な分子表面積を評価し、包接に伴う分子間相互作用と分子識別の相関について検討した。CD の空洞内壁はゲスト分子である一価アルコールの疎水性部分の表面積を明確に認識していることが確認された。

キーワード: molecular recognition, surface area, molecular orbital method

1 はじめに

水溶液中において、ある分子が特定の相手分子の大きさや形状を識別することにより重要な機能を示す例として、酵素 基質反応、抗原抗体反応、嗅覚や味覚のメカニズムの一部などが考えられる。このような場合には、それぞれの分子の特定分子表面間に選択的な相互作用が働き、ゆるやかな分子会合を生じているものと考えられる。例えば酵素 基質反応においてはホストである酵素がこれに適合した基質を識別し、ゲストとして取り込むこみ、この現象はホスト・ゲスト現象とも呼ばれている。我々は分子分散状態で溶存し、一定の大きさと固有の親油性空洞を持つシクロデキストリン (CD) をゲスト分子として選んだ。また非電解質で疎水基と親水基からなるアルコール分子をゲスト分子として選び、微少熱測定を用いて、水中で CD がアルコール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。今回は van der Waals 表面積 (SA)、疎水性部分の van der Waals 表面積 {SA(hpho)} と溶媒 (水) 接触可能表面積 {ASA(Solvent(water)-Accessible Surface

Area)} 等、アルコール分子の様々な分子表面積を評価し、包接に伴う分子間相互作用と分子識別の相関について検討した。

2 アルコール分子の表面積

構造最適化の計算には非経験的分子軌道法プログラム (Gaussian 98W[2]) を用いた。真空中で基底関数 6-31 G[2] を用いて構造最適化を行った。その出力座標を Tomasi の PCM モデル [3] で構造最適化を行い、表面積を計算するアルコールの構造とした。計算したアルコールはメタノールからヘキサノールまでの直鎖一価アルコール、2-プロパノール、シクロヘキサノールである。各々のアルコールについて SA (Surface Area)、SA(hpho)(Hydrophobic Surface Area)、ASA (Solvent(water)-Accessible Surface Area) を計算した。SA、ASA の計算には chem plus 1.6[4] を使い、ASA 計算に使用する溶媒半径として 0.14 nm を選択した。SA(hpho) の計算は Molecular modeling Pro 3.33[5] を使い、親水性面積 (SA(hphi)) パーセントを算出し、式 (1) を使い 100 から差し引くことにより疎水性面積

(SA(hpho)) パーセントとし、SA と疎水性面積パーセントから SA(hpho) を求めた。下にメタノールの計算例を示した。以上のように決定した一価アルコールの表面積を Table 1 に示した。

$$\begin{aligned} \text{SA(hpho)} &= \text{SA}[100-(\text{sa(hphi)\%})] / 100 \quad (1) \\ &= \text{SA}[\text{sa(hpho)\%}] / 100 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Methanol}[\text{SA(hpho)}] &= 0.5682 (100-61.84) / 100 \\ &= 0.2168 \end{aligned}$$

Table 1. Molecular surface areas of monohydric alcohols

Alcohol	SA, nm ²	SA(hpho), nm ²	ASA, nm ²
Methanol	0.5682	0.2168	1.465
Ethanol	0.7661	0.4686	1.921
1-Propanol	0.9675	0.6716	2.229
1-Butanol	1.168	0.8731	2.505
1-Pentanol	1.376	1.081	2.826
1-Hexanol	1.561	1.270	3.107
2-Propanol	0.9779	0.7576	2.190
Cyclohexanol	1.354	1.135	2.726

3 CD 空洞内壁とアルコール分子との相互作用

水中で CD がアルコール分子を包接する際のエンタルピー変化量 $\Delta_{inc}H_m$ [1] にはアルコールの脱水和過程でのエンタルピー変化量が含まれている。そこでアルコールの脱水和過程でのエンタルピー変化量を除外して、気相中より水溶液中の CD 空洞へアルコール分子を包接させた際のエンタルピー変化を求めた。1atm、298.15 K の理想気体状態にあるアルコール分子が同温同圧下の CD 希薄水溶液中の CD 空洞内に包接された際の包接化エンタルピー $\Delta_{inc}H_m^g$ は Figure 1 のエンタルピー準位図に示した通りで与えられる。

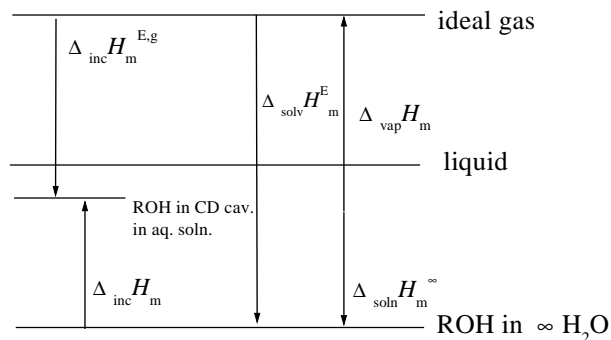


Figure 1. Enthalpy diagram of alcohol(ROH) showing that the enthalpy change on molecular inclusion of ROH into the cyclodextrin(CD) cavities in aqueous solution from an ideal gas phase $\Delta_{inc}H_m^g$ are obtained as the difference of the molar enthalpy of inclusion $\Delta_{inc}H_m$ and molar enthalpy of solvation $\Delta_{solv}H_m = -\Delta_{vap}H_m + \Delta_{soln}H_m$, where ∞ means infinite dilution.

$$\begin{aligned} \Delta_{inc}H_m^g &= -\Delta_{vap}H_m + \Delta_{soln}H_m + \Delta_{inc}H_m \\ &= \Delta_{solv}H_m + \Delta_{inc}H_m \quad (2) \end{aligned}$$

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、 $\Delta_{soln}H_m$ はアルコールの無限希釈溶解エンタルピー、 $\Delta_{solv}H_m$ はアルコールの溶媒和エンタルピーである。同様に包接化自由エネルギー $\Delta_{inc}G_m^g$ も式 (2) で表される。

$$\Delta_{inc}G_m^g = \Delta_{solv}G_m + \Delta_{inc}G_m \quad (3)$$

$\Delta_{soln}H_m$ 、 $\Delta_{soln}G_m$ は Ben-Naim[6] の値を用いて求めた。 $\Delta_{inc}H_m$ 、 $\Delta_{inc}G_m$ は微少熱測定による既報 [1] の値を用いた。以上のように決定した熱力学変化量を Table 2 示した。

4 結果および考察

Table 2 に示した気相中より水溶液中の CD 空洞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 Table 1 に示したアルコール分子の表面積 SA、SA(hpho)、ASA に対してそれぞれ Figure 2、Figure 3、Figure 4 にプロットした。Figure 2 からわかるように、一価アルコールのエンタルピー的安定化は、アルコール分子の表面積が大きくなるにつれて増加す

ることが明らかになった．このことは表面積の増加につれてアルコールと CD 空洞内壁との van der Waals 相互作用が大きくなることを示している．2-プロパノールは 1-プロパノールと同等な表面積を有し、 α -CD β -CD 両者に対しても 1-プロパノール+ β -CD とほぼ同等なエンタルピー的安定化を示したが、1-プロパノール+ α -CD 系はさらに約 $10 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 程度大きいエンタルピー的安定化を示した．嵩高いシクロヘキサノールは 1-ペンタノールよりも小さい表面積を有し、2-プロパノールと同様に α -CD、 β -CD 両者に対してもほぼ同等なエンタルピー的安定化を示した．また Figure 3 からわかるように α -CD 空洞に包接される際の一価アルコールのエンタルピー的安定化を表すものとして、アルコールの疎水部分の表面積 1 nm^2 当たり $45.3 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ ずつ増加した．一方 β -CD 系ではアルコールの

疎水部分の表面積 1 nm^2 当たり $25.9 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ ずつ増加した．一価アルコールの疎水部と CD 空洞内壁との van der Waals 力による安定化を得るには、 β -CD よりも α -CD の方が空間的な適合性が優れているために、疎水性であるアルキル基の表面積の差が著しく現れたものであると考えられる．2-プロパノールは 1-プロパノールと同等な表面積を有するが、疎水部の面積は 1-プロパノールよりも大きい．シクロヘキサノールは 1-ペンタノールよりも小さな表面積を有するが、疎水部の面積は 1-ペンタノールよりも大きい．以上のように分子の構造が直線状の方が疎水性が小さいことがわかる．一方 Figure 4 より、 α -CD による 2-プロパノールの包接現象は、 β -CD による直鎖一価アルコールで得られた近似直線上に近く位置することがわかった．

Table 2. Thermodynamic functions of inclusion of alcohols into α - and β -CD cavities in dilute aqueous solutions from ideal gas phase at 298.15 K

Alcohol	$\Delta_{inc}H_m$	$\Delta_{solv}H_m$	$\Delta_{inc}H_m^g$	$\Delta_{inc}G_m$	$\Delta_{solv}G_m$	$\Delta_{inc}G_m^g$
	$\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$	$\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$	$\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$	$\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$	$\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$	$\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$
α -cyclodextrin						
Methanol	0	-37.23	-37.23	—	—	—
Ethanol	-0.9	-40.78	-41.68	-22.0	-21.25	-43.25
1-Propanol	-6.6	-46.66	-53.26	-17.8	-23.26	-41.06
1-Butanol	-7.9	-54.06	-61.96	-22.6	-25.77	-48.37
1-Pentanol	-13.9	-58.17	-72.07	-24.4	-27.76	-52.16
1-Hexanol	-29.1	-59.23	-88.33	-22.2	-30.01	-52.21
2-Propanol	-0.4	-43.28	-43.68	-19.2	-21.28	-40.48
Cyclohexanol	-7.9	-60.01	-67.91	-23.8	-31.42	-55.22
β -cyclodextrin						
Methanol	0	-37.23	-37.23	—	—	—
Ethanol	0.4	-40.78	-40.38	-24.2	-21.25	-45.45
1-Propanol	1.9	-46.66	-44.76	-17.5	-23.26	-40.76
1-Butanol	3.0	-54.06	-51.06	-18.0	-25.77	-43.77
1-Pentanol	2.2	-58.17	-55.97	-22.6	-27.76	-50.36
1-Hexanol	0.6	-59.23	-58.63	-21.5	-30.01	-51.51
2-Propanol	1.2	-43.28	-42.08	-19.7	-21.28	-40.98
Cyclohexanol	-7.0	-60.01	-67.01	-24.9	-31.42	-56.32

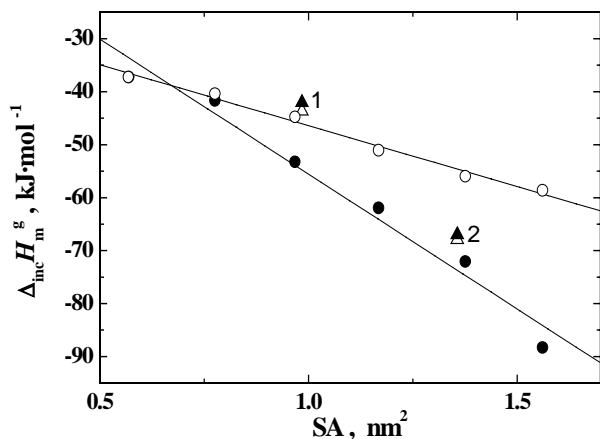


Figure 2. Molar enthalpies of inclusion of alcohols into α - and β -CD cavities from an ideal gas state at 298.15 K: \bullet , α -CD+ n -alkane-1-ol; \circ , β -CD+ n -alkane-1-ol; \blacktriangle 1, α -CD+2-propanol; \triangle 1, β -CD+2-propanol; \blacktriangle 2, α -CD+cyclohexanol; \triangle 2, β -CD+cyclohexanol.

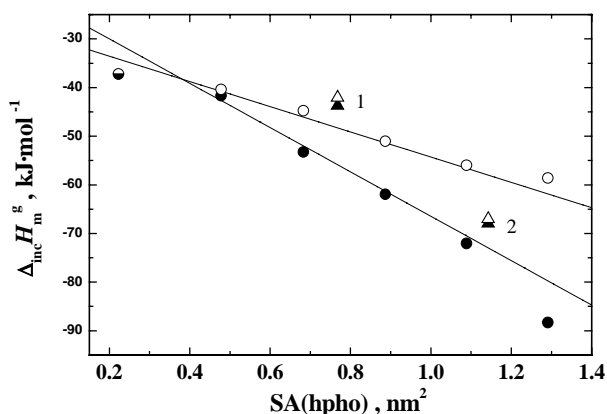


Figure 3. Molar enthalpies of inclusion of alcohols into α - and β -CD cavities from an ideal gas state at 298.15 K: \bullet , α -CD+ n -alkane-1-ol; \circ , β -CD+ n -alkane-1-ol; \blacktriangle 1, α -CD+2-propanol; \triangle 1, β -CD+2-propanol; \blacktriangle 2, α -CD+cyclohexanol; \triangle 2, β -CD+cyclohexanol.

同様にシクロヘキサノールの両者への包接現象は、 α -CD による直鎖一価アルコールの包接現象で得られた近似直線上に近く位置することがわかった。シクロヘキサノールの包接挙動は溶媒接触を考慮した ASA の議論から α -CD による直鎖一価アルコールの包接と同じメカニズムである可能性がある。

各々のアルコールが β -CD と α -CD の空洞をどの程度認識しているかを知るために、疎水部の表面積 (x 軸)

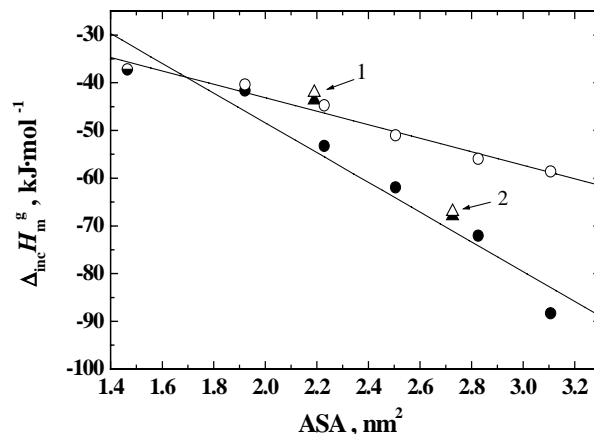


Figure 4. Molar enthalpies of inclusion of alcohols into α - and β -CD cavities from an ideal gas state at 298.15 K: \bullet , α -CD+ n -alkane-1-ol; \circ , β -CD+ n -alkane-1-ol; \blacktriangle 1, α -CD+2-propanol; \triangle 1, β -CD+2-propanol; \blacktriangle 2, α -CD+cyclohexanol; \triangle 2, β -CD+cyclohexanol.

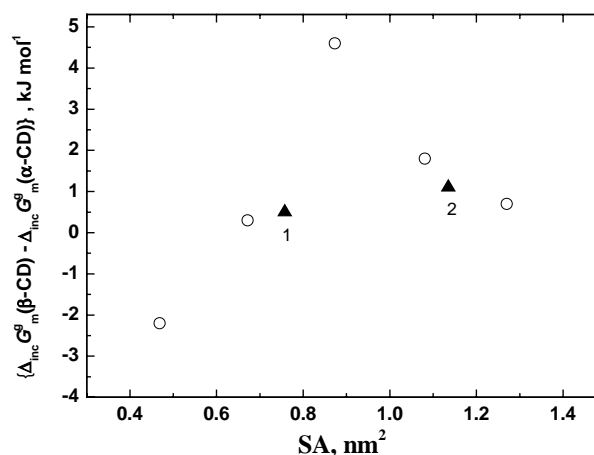


Figure 5. Difference of the Gibbs energies of inclusion between β -CD and α -CD cavities from an ideal gas state at 298.15 K: \circ , n -alkane-1-ol; \blacktriangle 1, 2-propanol; \blacktriangle 2, cyclohexanol.

に対して気相中より水溶液中の CD 空洞へアルコール分子を包接させた際の Gibbs エネルギー変化量 $\Delta_{inc} G_m^g$ の β -CD 系と α -CD 系との差を y 軸にプロットし、Figure 5 に示した 2-プロパノールとシクロヘキサノールは、Gibbs エネルギー変化量において β -CD 系と α -CD 系でその差が非常に小さく、Gibbs エネルギー的にもエンタルピー的にも β -CD と α -CD の空洞を認識するのが容易でないことが示された。2-プロパノール

ルは CD 空洞内にその疎水部が OH 基と共に包接されるため、 β -CD と α -CD の疎水的な空洞表面の大きさの違いを認識しにくいと考えられる。シクロヘキサノールは β -CD 空洞内に完全に入り込むことができ、分子表面と空洞内壁との接触が密になった。 α -CD はシクロヘキサノールを完全に包接できるほどの大きさの空洞を有しないため、シクロヘキサノールと α -CD 空洞内壁との接触が不完全におこなわれた。したがってシクロヘキサノールは両 CD が直鎖一価アルコールの様にその疎水部のみを完全に包接できる場合と異なり、 β -CD と α -CD の疎水的な空洞表面を認識しにくいと考えられる。

5 結論

1) CD による一価アルコールの包接ではアルコールの表面積に比例してエンタルピー的安定化が増加することがわかった。以上の様に CD の空洞内壁はゲスト分子である一価アルコールの表面積の大きさを明確に認識していると考えられる。

2) アルコールの疎水部分の表面積を変数として、包接に際するエンタルピー的安定化の変化を見ると、 α -CD の方が β -CD よりも増加の割合が大きい。直鎖一価アルコールの疎水部と CD 空洞内壁との van der Waals 力による安定化を得るには、 β -CD よりも α -CD の方が空間的な適合性が優れているために、疎水性であるアルキル基の表面積の差が著しく現れたものであると考えられる。

参考文献

- [1] Takagi, S., Fujisawa, M., Kimura, T., *Polymeric Materials Encyclopedia*, 2/C, CRC Press Inc. (1996), 1709.
- [2] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, Jr., R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzalez, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, C. Gonzalez, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, and J. A. Pople, *Gaussian 98, Revision A.9*, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA (1998).
- [3] Miertus, S. and Tomasi, *J. Chem. Phys.*, **55**, 117 (1981).
- [4] *ChemPlus1.6*, Hypercube, Inc..
- [5] *Molecular Modeling Pro 3.33*, NorGwyn Montgomery Software Inc..
- [6] Ben-Naim, A., *Solvation Thermodynamics*, Plenum Press (1987).

Correlation Between the Thermodynamic Functions of Molecular Inclusion of Monohydric Alcohols into Cyclodextrin and Their Molecular Surface Areas

Masao FUJISAWA^{a*} and Takayoshi KIMURA^b

^aDepartment of Biotechnological Science, Kinki University
Uchita-cho, Naga-gun, Wakayama 649-6493, Japan

^bDepartment of Chemistry, Kinki University
Kowakae, Higashi-osaka 577-8502, Japan

**e-mail: fujisawa@bio.waka.kindai.ac.jp*

To clarify the mechanism of molecular recognition and discrimination in aqueous solutions, thermodynamic functions were investigated in the past systematically for the molecular inclusion of alcohols into α - and β -Cyclodextrin(CD) cavities in aqueous solutions by the present authors. In this paper, various molecular surface areas of monohydric alcohols were determined. The correlation of the molecular surface area of monohydric alcohols with the thermodynamics functions of molecular inclusion into cyclodextrin was examined. The enthalpies of inclusion of monohydric alcohols with CD increased in proportion to the hydrophobic surface of monohydric alcohols

Keywords: molecular recognition, surface area, molecular orbital method