

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 18 日現在

機関番号：13401  
 研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：2009～2011  
 課題番号：21550011  
 研究課題名（和文）赤外・テラヘルツ分光法と DFT 法による  
 アミノ酸誘導体の疎水性水和の分子論的説明  
 研究課題名（英文）Molecular interpretation of the hydrophobic hydration  
 of the amino acid derivatives using IR and THz spectroscopies and DFT calculations  
 研究代表者  
 水野 和子（MIZUNO KAZUKO）  
 福井大学・大学院工学研究科・シニアフェロー  
 研究者番号：10126641

**研究成果の概要（和文）**：エタノールと水を混合すると激しく発熱するが、その分子論的な説明は、なされてこなかった。本研究では、極性基を持つ有機化合物、アミノ酸の誘導体、タンパク質等が水に溶解する時に、水素結合 HO-H $\cdots$ O などと CH をドナーとする「弱い水素結合」C-H $\cdots$ OH<sub>2</sub> が協調的に連続した水素結合を形成すること、CH 近傍の水分子の極性が低くなり、いわば「ぬるい水」の水分子になるにもかかわらず、水 1 個あたりに複数の HO-H $\cdots$ O が形成されて運動性の低い水分子が形成されることを発見した。この協調的な水素結合の形成は、水と混合すると発熱して、しかもエントロピーが減少する「疎水性水和」を分子論的に説明できる。そして、テラヘルツ分光法と計算を併用して、弱い水素結合による分子間振動スペクトルを観測して、弱い水素結合の形成を実証した。

**研究成果の概要（英文）**：We have found “strange water molecules” in aqueous solutions of organic compounds with a polar group like alcohols, amino acid derivatives, and proteins, where hydrogen bond donating strength of O-H groups is weakened, but the hydrogen bond accepting strength of the water oxygen is strengthened. We have demonstrated that strong co-operative hydrogen bonds are formed among HO-H $\cdots$ O and C-H $\cdots$ OH<sub>2</sub> hydrogen bonds, which leads to the formation of the strange water. We have identified the formation of the weak hydrogen bond C-H $\cdots$ OH<sub>2</sub> as the key role of the hydrophobic hydration of the solutes. We also observed inter-molecular vibration spectra of C-H $\cdots$ O=C formed within aldehyde dimer and proved experimentally the presence of the weak hydrogen bonds.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	3,200,000	960,000	4,160,000
2010 年度	500,000	150,000	650,000
2011 年度	300,000	90,000	390,000
年度			
年度			
総計	4,000,000	1,200,000	5,200,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学・物理化学

キーワード：弱い水素結合、C-H $\cdots$ OH<sub>2</sub>、分子間振動スペクトル

## 1. 研究開始当初の背景

### (1) iceberg structure モデルの呪縛

極性基を持つ溶質の疎水性水和は、エタノールと水を混合するときに観測される発熱とエントロピーの減少( $\Delta H^E < 0$ ,  $\Delta S^E < 0$ )などの多様な現象として観測される。この現象は、「水が関係する、地球上の物質と生命のありよう」全体の基本となるにもかかわらず、分子論的な説明は、本研究開始当初はもちろん、現在までもなお明確ではなかった。その理由のひとつは、1945年にFrankとEvanceが $\Delta H^E < 0$ ,  $\Delta S^E < 0$ を説明できるモデルとして提出した“iceberg structure”，すなわち疎水性基の周囲で水分子同士がバルクよりも強い水素結合を形成するモデルによって、この問題への取り組みが40年以上にも渡って、いわば「氷づけ」にされてきたことと無関係ではない。1990年代になって、X線や中性子線回折の実験結果から“iceberg structure”の形成が観測されないことが報告されて、疎水性水和の機構解明がなされるようになってきたものの、理論的な研究が多く、多様な化合物を用いて多様な実験をする化学の方法からのアプローチは現在もなお少ない。

### (2) 本研究の背景

研究代表者は本研究開始の前までに、疎水性水和を起こす有機化合物である、アルコール、アミド、アセトンや、ジメチルスルホキシド(DMSO)、テトラヒドロフランなどの環状エーテルと水との二成分溶液について、溶質の濃度の増加による水の水素結合ドナー性の大きさの変化を、 $^1\text{H-NMR}$ のケミカルシフトの測定によって調べてきた。その結果、いずれの場合にも iceberg structure モデルから予想されるのとは逆に、水のO-Hの水素結合ドナー性は減少していくことを明らかにした。一方で、C-H伸縮振動バンドが水の

濃度増加につれて、ブルーシフトすることを観測してきた。

### (3) 弱い水素結合 C-H $\cdots$ O について

水の増加にともなう $\nu(\text{C-H})$ のブルーシフトの分子論的な解釈を得るために、研究代表者はそれまで未知の領域であった量子力学的な計算を実験と並行してやり始めた。1980年代から、広範囲の化合物のあいだで生じるC-H $\cdots$ Y相互作用についての量子力学的な計算結果の報告がなされ、O-H $\cdots$ OやN-H $\cdots$ Oなどの通常の水素結合形成の際に見られる $\nu(\text{O-H})$ や $\nu(\text{N-H})$ のレッドシフトとは全く逆に、 $\nu(\text{C-H})$ がブルーシフトする計算結果が得られ、blue-shifting H-bondと呼ばれて多くの報告がなされてきた。非常にわずかではあるが、計算を実証する実験結果も得られるようになり、「弱い水素結合を含めた統一的な水素結合の定義」の必要性が言われてきた。

### (4) 水素結合の統一的な定義

IUPACのProject(2004-026-2-100)が7年間の検討期間を経て2011年7月に、「水素結合の定義」をまとめ、勧告を報告した。勧告では、水素結合 X-H $\cdots$ YにおけるXは水素よりも電気陰性度が大きい元素とされ、炭素もこの中に入る。Yとしては $\pi$ 電子などを含む水素結合アクセプターとされた。弱い水素結合C-H $\cdots$ Oは、本研究終了の年度によりやくIUPACで正式に水素結合の仲間入りを認められたことになる。

## 2. 研究の目的

本研究を開始するまでの研究結果は、「水和」において、水のO-H基が水素結合ドナーとしてのみ作用するのではなく、疎水性と呼ばれるCH基が弱い水素結合C-H $\cdots$ OH<sub>2</sub>を形成する過程が含まれることを予想させた。そこで本研究では、「弱い水素結合」が疎水性

水和に果たす役割を明らかにすることを目的とした。

### 3. 研究の方法

(1) テラヘルツ分光法によって、**分子間振動スペクトル**を測定することで、「弱い水素結合」の存在そのものを実証することを試みた。テラヘルツ時間領域スペクトルを波数が  $5\sim 80\text{cm}^{-1}$  の領域で、装置は先端赤外社製福井大学仕様を、セル板として厚さが  $3\text{mm}$  のシリコンを用い、光路長を  $0.2\sim 20\text{mm}$  の間で変化させた。試料としてプロピオン酸とプロピオンアルデヒドの純液体とシクロヘキサン溶液を用いた。

(2) 赤外分光法によって、アミノ酸誘導体などの種々の有機化合物水溶液について、**水の O-H 伸縮振動バンド**、**H-O-H 変角振動バンド**、**溶質の C-H 伸縮振動バンド**を観測した。 $\nu(\text{O-H})$  バンドは余りに強い吸収強度を持つので、水に  $2\text{vol}\%$  の  $\text{D}_2\text{O}$  を加えてできる HOD をプローブ分子として、 $\nu(\text{O-D})$  を測定した。強い吸収強度の  $\nu(\text{H-O-H})$  の測定のためには、水に  $60\text{vol}\%$  の  $\text{D}_2\text{O}$  を加えて、吸光度を 1 以下として測定した。

(3) テラヘルツおよび赤外分光法で得られる実験結果を密度汎関数法による量子力学的な、あるいは古典力学的な分子動力学によるシミュレーションをして観測結果と比較した。

### 4. 研究成果

#### (1) C-H...O 分子間振動スペクトルの測定

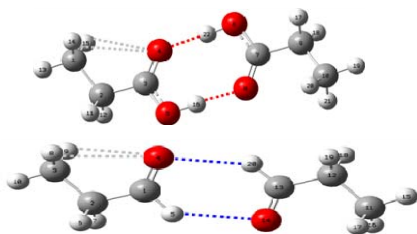


Fig.1 プロピオン酸 (上) とプロピオンアルデヒド (下) のダイマー

カルボン酸が 2 組の  $\text{-O-H}\cdots\text{O=C}$  をリング状にしてダイマーを形成する際の分子間振動スペクトルが遠赤外 FT-IR 法によって測定され、報告されてきた。上に、私たちが密度汎関数法で構造最適化したダイマーをそれぞれ示している。振動解析により、図の点線で示した分子間水素結合に相当する波数を求めた。文献で報告されたプロピオン酸ダイマーのスペクトルと良く一致した。次にこれを実際に測定した振動数とも良く対応した。次にアルデヒドダイマーについての測定をした。アルデヒドでは 2 組の  $\text{C-H}\cdots\text{O=C}$  がリングを形成する。このときの分子間振動スペクトルは  $50\text{cm}^{-1}$  と計算され、実際にこの波数に吸収を観測することができた。本研究で得られたテラヘルツ分光法による測定結果は、IUPAC の報告で水素結合と明確に定義された弱い水素結合  $\text{C-H}\cdots\text{O}$  の存在そのものの実証をしたことになる。

#### (2) 赤外分光法で得られた有機化合物水溶液中の「奇妙な水」の存在の発見

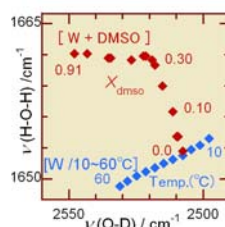


Fig.2 ジメチルスルホキシド水溶液中の水の伸縮振動バンドと変角振動バンドの濃度依存性。青は、純水の温度を変化させた時の値。

水の温度を上昇させると水分子間の水素結合が開裂して水分子は水素結合のドナー性がより低く、併進・回転の運動性がより高くなる。これは Fig.2 に示すように、 $\nu(\text{O-D})$  を高波数に、 $\nu(\text{H-O-H})$  を低波数にシフトさせる。DMSO やエタノールなど、アミノ酸の誘導体やタンパク質などの水溶液ではいずれも溶質の濃度が低い時に急激に左上がりの変化、すなわち、水素結合のドナー性、水分子の分極が低くなるのにもかかわらず、運動が抑制さ

れた水分子が形成されることを発見した。このような水分子の形成は少なくとも溶解に際してエントロピーが減少することに対応する。さらに $\nu(\text{C-H})$ バンドの測定から水分子と C-H 基との間に弱い水素結合  $\text{C-H}\cdots\text{O}$  が形成されていることがわかった。

### (3) シミュレーションより得られた、奇妙な水形成の原因

私たちはまず、MD のアプリケーションソフト amber (ver-7.0) を利用して、(DMSO/水)、(エタノール/水) などの系で水分子と溶質との相互作用をしらべた結果、rdf の計算から、 $\text{C-H}\cdots\text{O}$  の C-O 間に  $2.5\text{ \AA}$  の距離で分布のピークを見つけた。一方 DFT 法による計算からは、溶質の水和クラスターについて、水素結合の安定性を調べた。その結果、1) 溶質の極性基と水分子との間、および 2) 水分子間に、中程度の水素結合が形成されるのに加えて、3)  $\text{C-H}\cdots\text{OH}_2$  の弱い水素結合が形成され、3 種の水素結合が協調的に連続した水素結合をつくる時、水素結合全体が非常に大きく安定化することがわかった。

有機化合物やアミノ酸誘導体、タンパク質の溶液中の水分子の変角振動の波数が高波数シフトする原因がここにあると予想して、次のようなシミュレーションをおこなった。DMSO/Water が 1 : 2 である混合比で 720 個の分子集団をつくり、amber を用いて MD 計算をして平衡化したのちに、(12DMSO+24W) の分子集団を無差別で切り取って構造最適化と振動数計算をした。同様に 36W の集団についても構造最適化、振動数計算をして、波数を比較したところ、混合物の水の変角振動数が平均して  $2\text{cm}^{-1}$  程度、より高波数を示した。すなわち、 $\text{C-H}\cdots\text{OH}_2$  が加わると、水の変角振動数が高波数にシフトする実験結果を再現できた。これらのシミュレーションは計算例の

数をより多くするために、現在も計算を続けている。

以上の様にして本研究では、実験に用いた有機化合物の水溶液中ではいずれも  $\nu(\text{C-H})$  バンドのブルーシフトが見られる系で、O-H の分極がバルク水に比べて小さいにもかかわらず、並進・回転運動が抑制されている水分子が存在すること、そしてこの原因として、水分子間と水と溶質の極性基間の通常の水素結合に加えて、水と溶質分子間に形成される  $\text{C-H}\cdots\text{OH}_2$  とが、協調的な水素結合を形成して、水分子の変角振動を高波数にシフトさせることを示すことができた。

最後に、この報告書を提出する段階での本研究のキーワードで SciFinder を検索した結果について述べる。

“weak hydrogen bond” を検索すると、22039 件の論文が選ばれ、その中からさらに “hydrophobic hydration” と重なる論文として、29 件がえらばれた。この中で、水の変角振動バンドに注目している論文は 1 件もない。本研究で得られた結果を早急に報告したい。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

K. Mizuno, T. Kikuchi, K. Murakami, H. Nagaoka, K. Fukui, K. Yamamoto, and M. Tani, THz TDS of weak intermolecular hydrogen bonds; Observations of  $\text{C-H}\cdots\text{O}=\text{C}$  in self-associated complexes of propionaldehyde, Proceedings of International Workshop on Far-Infrared Technologies 2012, vol.4, 2012, 275-278. (査読なし)

[学会発表] (計17件)

(1) K. Mizuno, T. Kikuchi, K. Murakami, H. Nagaoka, K. Fukui, K. Yamamoto, and M. Tani, THz TDS of weak intermolecular hydrogen bonds; Observations of  $\text{C-H}\cdots$

- O=C in self-associated complexes of propionaldehyde, The 4th International Workshop on Far-Infrared Technologies Mar, 8, 2012, Univ. of Fukui, Fukui.
- (2) K. Mizuno, Why is 2,2,2-trifluoroethanol a much stronger helix-forming reagent than ethanol? ; a molecular interpretation based on IR and (MD + DFT) simulation studies, 17th International Biophysic Conference, Dec. 1, 2011, National Conference Center, Beijing
  - (3) K. Mizuno, Less polar but more bound water molecules found in binary aqueous mixtures of dimethyl sulfoxide, 第49回日本生物物理学会年会, 2011年9月17日, 兵庫県立大学(姫路市)
  - (4) K. Mizuno & T. Kikuchi, IR and THz studies of hydrophobic hydration in binary aqueous solutions of some organic solutes, Pacificchem2010, 2010年12月18日, コンヴェンションセンター(ホノルル).
  - (5) K. Mizuno & K. Morimoto, Roles of C-H $\cdots$ O<sub>2</sub> hydrogen bonds in hydrophobic hydration of ethanol, Pacificchem2010, 2010年12月18日, コンヴェンションセンター(ホノルル).
  - (6) 諸寄卓之, 水野 和子, 玉井 良則, 有機化合物の水和クラスターを形成している水分子の振動数計算, 第24回分子シミュレーション討論会, 2010年11月25日, 福井県民ホール(福井).
  - (7) 水野 和子, 菊地拓也, [アルキルアルコール/水] と [フルオロアルコール/水] についての  $\nu(\text{O-H})$ ,  $\nu(\text{H-O-H})$ ,  $\nu(\text{C-H})$  三次元グラフの比較から得られる疎水性水和の原因, 第33回溶液化学シンポジウム, 2010年11月17日, 京都大学(京都市).
  - (8) 水野 和子, 弱い水素結合 C-H $\cdots$ O<sub>2</sub> が疎水性水和に果たす役割: 水の変角振動バンドの測定, 第32回溶液化学シンポジウム, 2009年11月18日, 朱鷺メッセ(新潟)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

水野 和子 (MIZUNO KAZUKO)

福井大学・大学院工学研究科・シニアフェロー

研究者番号: 10126641