

分子動力学法によるクエン酸のプロトン化状態の解析

¹筑波大院理○田中良拓¹, 松井亨¹, 守橋健二¹

Analysis of protonation state of citric acid in aqueous solution

○Yoshihiro Tanaka¹, Matsui Toru¹, Morihashi Kenji¹¹Department of Chemistry, University of Tsukuba, Japan

【Abstract】

This study aims to identify the protonate state in the ground/excited state of a citric acid and to elucidate the difference in driving force in the process of formation of citric acid molecule clusters. We found that the third deprotonation state of the citric acid (pK_{a3}) in the excited state (calculated 9.60) produced a clear difference from that in the ground state (calculated 4.90). To investigate this difference in generating a citric acid molecule cluster by molecular dynamics calculation, we constructed four models for 0.1 M citric acid in aqueous solutions, the former has a proton whereas the latter not. After the equilibrium at 300 K for 5 ns, many citric acid molecular clusters were confirmed in both models. From the distribution of sodium atoms, the interaction between citric acid molecules mostly depends on the protonation state.

【序】

クエン酸は、レモンなどにも含まれトリカルボン酸サイクルの一端を担うなど生命科学では重要な化合物の一つである。この分子は、Fig. 1に示すように小さい分子にも関わらず3つのカルボキシ基と1つのヒドロキシ基からなる特殊な構造を持つ。また、豊富なプロトン源であり物質設計など様々な分野で活用され、多くの特異な特徴を持つカルボン酸の1種でもある。

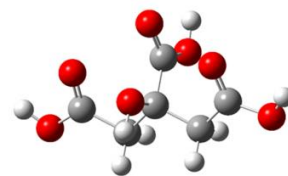


Fig.1.Citric acid

近年報告された MNEI(1-Methyl-3-(N-(1,8-Naphthalimidyl)Ethyl)Imidazolium)^[1]との錯体形成においてもクエン酸の特異性が確認されている。MNEIは5員環構造のイミダゾリウム部分に、非局在化した電荷+1をもつ分子である。この特性によって、陰イオンを捕獲する空間を持ち、 H^+ がすべてとれたクエン酸を MNEI とともに光照射すると、分子数の比で MNEI : クエン酸 = 1 : 3 の錯体を形成する。この反応は電荷の比が 1 : 9 となるような静電反発を無視した錯体の形成を示唆しているが、生成の理由の解明が課題となっている。

したがって、本研究ではこのような特異な性質を持つクエン酸に着目し、基底状態・励起状態での H^+ の有無を計算で求め、クエン酸分子クラスターの生成過程におけるドライビングフォースの違いの解明を目的とする。具体的には、数種類のカルボン酸において算出した H^+ 解離前後のギブスエネルギーの変化量(ΔG)と文献値を線形近似し、得られた直線に pK_a 未知のカルボン酸の ΔG をフィッティングすることで pK_a を決定した。 H^+ 解離反応に伴って生じるクエン酸分子クラスター生成の違いを検討するため、水溶液中におけるクラスターのモデルを作成して分子動力学計算で追跡した。

【方法 (実験・理論)】

本研究では、40種のカルボン酸を対象としPCMによる溶媒効果を加えて、プロトン解離前後のギブズエネルギーの差を算出することにより、 pK_a 算出のための直線を作製した。この直線を使用し、クエン酸の基底状態、励起状態における pK_a を算出した。次に、クエン酸分子からプロトンがとれていないもの(H_3A)、1つとれたもの(H_2A^-)、2つとれたもの(HA^{2-})、すべてとれたもの(A^{3-})の4種類のクエン酸を計算対象とした。この4種類のクエン酸に対して、0.1 Mの水溶液を想定し、水分子を配置し、カウンターイオンとして、系全体の電荷が0になるように Na^+ を配置した。シミュレーションは大別すると4つの段階に分けて行った。1段階目は、溶媒分子のみを最適化し、エネルギーを最小化した。1000ステップ行い、500ステップは最急降下法、残りは共役勾配法を行った。また、以降のステップすべてにおいて、周期境界条件を加え、10 Å以上離れている分子は関連しないものとした。

2段階目に、全体を最適化し、エネルギーを最小化した。2500ステップ行い、1000ステップは最急降下法、残りは共役勾配法を行った。

3段階目に、拘束付きで加熱した。0 Kから300 Kまで温度変化させた。その後、クエン酸分子を熱により拡散させ初期状態によらないようにするため、700 Kまで再び温度上昇させ、300 Kまで変化させた。この温度変化は2 fsごとに10000回($dt=0.002$, $nstlm=10000$)で行い、20 psでシミュレーションした。

4段階目に、全体を300 Kで平衡化し、動力学計算を行った。2 fsごとに500000回($dt=0.002$, $nstlm=500000$)で行い、1 nsでシミュレーションした。これを5回繰り返し行い、5 ns間動力学計算を行った。

【結果・考察】

クエン酸の3段階目の脱プロトン化(pK_{a3})において励起状態の pK_a (計算値: 9.60)は基底状態のもの(計算値: 4.90, 実験値 5.40)と異なり大きくなった。これは、 H_2A^- と HA^{2-} が励起状態の方がより相対的に安定となることに起因していると考えられる。

次に、分子動力学計算の結果を示す。 H_3A と H_2A^- は部分的にクラスターを形成していたが、時間経過によってクラスターが解消される場合もあった。一方で、 HA^{2-} と A^{3-} はクラスターを形成していた。分子間の相互作用を考察するために、量子化学計算で構造最適化を行った。 HA^{2-} と A^{3-} の分子動力学計算において、4.8 ns後の構造からクラスターとなっている分子を取り出し、構造最適化を行った結果がFig. 2.とFig.3.である。この結果から、 HA^{2-} は水素結合によりクラスターを形成している一方で、 A^{3-} はカウンターイオンである Na^+ を介した静電的相互作用によりクラスターを形成していることがわかった。そのため、多くの Na^+ を必要とすることが分かる。以上のことから、クエン酸のクラスター形成には、クエン酸分子の電荷の大きさと、カウンターイオンが重要である。

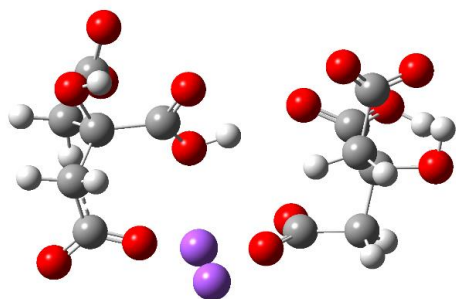


Fig.2. HA^{2-} cluster

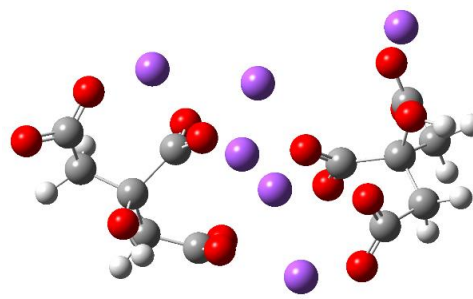


Fig.3. A^{3-} cluster

【参考文献】

[1] H. Izawa et al., *Chem. Commun.*, 2015, 51, 8596-8599.