総 説

第24回日本油化学協会賞・進歩賞

環状ポリ(オキシエチレン)化合物と
アルカリ金属イオンとの相互作用に
関する研究

中 辻 洋 司

大阪大学工学部応用化学科(〒565 吹田市山田丘 2-1)

Studies on the Interaction Between Cyclic Poly(oxyethylene)
Compounds and Alkali Metal Ions

Yohji NAKATSUJI

Department of Applied Chemistry, Faculty of Engineering,
Osaka University

(2-1, Yamada-oka, Suita-shi, Osaka-fu, 〒565)

The effect of the structure of cyclic poly(oxyethylene) compounds (crown compounds) on their complexation properties toward alkali metal cations was examined. Introduction of an electron-donating side arm on the crown ring was found to be an effective method for developing a host for a specific cation. A new ion transport system has been developed which incorporates a structural device which assists in the cation release process by using intramolecular complexation of an 18-crown-6 and a primary ammonium ion. Lipophilic monoazacrown ethers selectively transported a specific cation against its concentration gradient by pH control in a liquid membrane.

The results obtained in this study demonstrate that an appropriate design of coordination sites markedly affects the complexing ability of host compounds.

1 はじめに

生体系の機能をまねて高効率、高選択性のデバイス、あるいはシステムを開発する試みが、油化学をはじめとする多くの分野で注目されている。ホスト-ゲスト相互作用に基づく分子認識が、これら諸機能の本質と考えられ、その解明のアプローチの一つとして人工ホスト分子の設計があげられる。その契機となったのは Pedersen によって発見され、Cram, Lehn らによって大きく育てられた「クラウンエーテル」の化学であり、1987年度のノーベル化学賞がこの3氏に授与されたことは記憶に新しいところである^{1)~3)}。

クラウンエーテルはアルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオンなどのハードなカチオンに対して特に優れた錯形成能を示す大環状多座配位子である。クラウンエーテルが発見された1960年代は、生化学の分野にお

いても、アルカリ金属イオンやアルカリ土類金属イオンの生体膜輸送に関与するイオノホアと呼ばれる一群の抗生物質が注目されつつあったところで、まさに時を得ていたといえる。簡単な構造でありながらイオノホアと類似の機能をもち、そのモデル化合物として重要視されたことも、この分野の化学が飛躍的な発展を遂げた大きな要因の一つにあげられる。

クラウンエーテル発見後10年を経過した1970年代後半になると多くの物性に関する基礎的知見が蓄積される一方で合成法の不備が目立つようになってきた⁴⁾。このような状況に鑑み、岡原らはクラウンエーテルのもつ特性が多方面で広く利用されることを目指して多くの簡便な合成法を開発している⁵⁾。

著者らは、これらの合成法の確立を背景として、クラウンエーテルのもつアルカリ金属イオンに対する特異な錯形成能に着目し、さらに高度な錯形成能と選択性の発

現、並びに機能の開発を指向して当該化合物の分子設計を行ってきた。本稿では上記テーマに関する著者らの研究を紹介する。

2 アルカリ金属イオン認識能をもつ環状ポリ(オキシエチレン)化合物(クラウン化合物)の分子設計

一般にクラウンエーテルは、その環の大きさとアルカリ金属イオンの大きさとの適合性によって選択性を示すといわれる。ところが、メタノール中、25℃での錯安定度定数では、18-クラウン-6は K^+ に対する選択性を示すものの15-クラウン-5では Na^+ に対する選択性は認められない(表-1)。そこで著者らはクラウンエー

表-1 クラウンエーテルの錯安定度定数^{a)}

化 合 物	K^+	Na^+	選 択 性 ^{b)}
18-クラウン-6	6.02	4.30	52 (K^+/Na^+)
15-クラウン-5	3.34	3.31	0.9 (Na^+/K^+)

a) メタノール中、25℃における $\log K'$

b) $K'(K^+)/K'(Na^+)$ あるいは $K'(Na^+)/K'(K^+)$

ルを基本骨格とする Na^+ ホスト化合物の開発研究に着手した。その当時、Gokelらは15-クラウン-5にオキシエチレン側鎖を導入すると、側鎖をもたないものに比べ、アルカリ金属イオンに対する抽出率が大きく増大することを見だし、このような電子供与性側鎖をもつクラウンエーテル誘導体をラリアートエーテルと名付けた⁹⁾。しかしながら、メタノール中で測定した錯安定度定数は未置換15-クラウン-5よりも低く、 Na^+/K^+ 選択性も認められない^{7,8)}。著者らはGokelらのラリアートエーテル(2)で、その電子供与性側鎖が結合している炭素原子(C-ピボット位)にメチル基を導入した化合物(3)を新たに合成し、その錯安定度定数を測定したところ、側鎖の配位原子数と錯安定度定数との間に興味深

い傾向があることを見だした(図-1)^{7,8)}。 Na^+ に対してはオキシエチレン単位1個($n=1$; 3b), K^+ に対してはオキシエチレン単位が2個($n=2$; 3c)まで有効に配位に寄与し、オキシエチレン単位が一つの時に2では認められなかった Na^+ 選択性を示す。

電子供与性側鎖の構造もその選択性の制御、錯形成能の増大に大きく影響する。剛直な構造をもつ側鎖が特に有効であり、オキシキノリン側鎖をもつ4は、未置換15-クラウン-5に比べ、 Na^+ に対する錯安定度定数が37倍、 Na^+/K^+ 選択性が20をこえる^{9), 10)}。

電子供与性側鎖を複数個導入するとその錯安定度定数はさらに増大するが、その結合位置も重要である。5は同じ炭素原子上に二つの電子供与性側鎖をもつ場合で、一本鎖のメチル置換C-ピボットラリアートエーテル(3b)とほぼ同程度の錯安定度定数を示す。これは、15-クラウン-5にとりこんだ Na^+ に対して構造上、一本しか配位に寄与できないためである。一方、異なる炭素原子上に二本の電子供与性側鎖をクラウン環平面に対して同じ側にもつ6では双方とも配位に寄与し錯安定度定数は増加する¹¹⁾。この場合にもピボット位におけるメチル基の存在は重要であり、ない場合には Na^+ に対して1/10以下の錯安定度定数を示す。

図-1 側鎖酸素原子数の配位に及ぼす効果

著者らが15-クラウン-5のラリアートエーテル化に着手した後、16-クラウン-5誘導体が優れた Na^+/K^+ 選択性を示すことが明らかになってきた。16-クラウン-5環は、トリメチレン部位をもつため側鎖の導入位置の違いによって異なる錯形成能を示すことが予想され、分子設計上興味深い構造といえる。3つの異なる位置に電子供与性側鎖をもつ誘導体について錯安定度定数を測定したところ、未置換のものと比べ、7では錯安定度定数が上昇するものの、8では逆に低下し、9では K^+ のみ選択的に錯安定度定数が上昇することがわかった¹²⁾。従って、16-クラウン-5を基本骨格として K^+ 選択性ホスト化合物の設計も可能である。

Li^+ 選択性ホスト化合物開発を目的として、12-クラウン-4, 13-クラウン-4を基本骨格とするC-ピボットラリアートエーテルを合成し、アルカリ金属ピクリン酸塩に対する抽出実験により、その錯形成能を評価した(図-2)。オキシキノリン環をもつ10aあるいは11aは、高い抽出率を示し、特に13-クラウン-4誘導体(11a)では Li^+ の抽出率が50%に達し、12-クラウン-4誘導体(10a)との差異が顕著であった。このように、配位原子の数が同じでも、その配置により錯形成能及び選択性は大きく変化することが認められ、ホスト分子設計の重要性が示された¹³⁾。

有機相 (ジクロロメタン, 10mL, クラウン濃度 0.5mM)/水相 (10mL, ピクリン酸濃度 0.5mM, アルカリ金属水酸化物濃度 50mM); 22°C

図-2 アルカリ金属ピクリン酸塩の液液抽出結果

LehnのN, N-クリプタンド類とは異なる新規なC, C-クリプタンド類(12)の Na^+ , K^+ に対する錯安定度定数についても検討した。環の大きさに応じた錯形成能と選択性を示し、クラウンエーテルよりも優れていることがわかった¹⁴⁾。例えば12 ($n=2$, $m=1$)のメタノール中、25°Cにおける $\log K'$ (K^+)は7.06で、その K^+/Na^+ 選択性は540である。

クラウンエーテルのオキシエチレン単位の一部をアミド基、エステル基で置き換えた化合物についてもあわせて検討した。アミド型クラウンエーテル(13)はアルカリ金属イオンに対してはきわめて低い錯形成能を示すにすぎないが、アルカリ土類金属イオンに対してはかなり

の親和性をもつことが認められた¹⁵⁾。モノアザクラウンエーテルを単にアシル化して得られるアミド誘導体はアルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオンともに低い抽出率を示し、アミドカルボニル酸素が配位に寄与するよう分子設計することが大切である。一方、モノエステル型クラウンエーテル(14)の Na^+ , K^+ に対する錯形成能に関しては、通常のクラウンエーテルとジエステル型クラウンエーテルの中間の物性を示すことが明らかになった¹⁶⁾。

岡原らは典型的な長鎖アルキルクラウンエーテル、モノアザクラウンエーテルの界面活性剤としての特性を明らかにしており、特に金属塩存在下での曇り点が水中におけるクラウンエーテルの錯形成能の尺度となることを見だしている⁵⁾。著者らはその一環として、アルカリ金属イオンに対して配位する側鎖をもつ誘導体の水中における曇り点挙動について検討した^{17)~19)}。ヒドロキシル基の導入は曇り点の上昇、すなわち親水性の増大に寄与するが、アルカリ金属イオンの存在下では、通常アルキル置換クラウンエーテルに比べ曇り点の上昇程度が小さくなることがわかった。しかし、このヒドロキシル基をメチルエーテル化すると塩存在下での曇り点上昇幅は大きくなる¹⁷⁾。

3 新しい能動輸送系の開発

3.1 pH 制御能動輸送

膜により隔てられた二相間を濃度勾配に逆らって輸送することは生体維持にとってきわめて重要であり、人工ホスト分子をイオノホアとする液膜輸送系はそのモデルとして注目されている。アルカリ金属イオンの能動輸送を可能にするためには、カチオンを認識するサイトの他に二次的な機能が必要である。その代表的な方法として、酸化還元、光異性化及びpH制御があげられる²⁰⁾。pH制御に関して従来から知られていたのはクラウンエーテル側鎖にペンダント型のイオン化部位をもつ化合

物をイオノホアに用いる方法である。Izatt, Bradshawらは環自身がイオン化するプロトン解離型イオノホアによる輸送を行っている²¹⁾。

著者らの方法は、親油性モノアザクラウンエーテル(18, 19)を合成イオノホアとして用いる新しいpH制御能動輸送系である²²⁾。チオシアン酸イオンを対アニオンとして用い、両水相をそれぞれ酸性、塩基性にとすると塩基性界面ではアザクラウン環がアルカリ金属チオシアン酸塩と錯体を形成し、これが十分な親油性をもつときジクロロメタン液膜を通して酸性側の界面へ輸送される。酸性側の界面では、窒素原子へのプロトン化がおこり、アザクラウン環の錯安定度定数が大幅に低下し、カチオンを放出する。この時生成するアザクラウンエーテルのチオシアン酸塩が十分な親油性をもてば液膜を通して塩基性の界面へと輸送される。塩基性の界面では中和されフリーのアザクラウンエーテルが再生されると再びカチオンを取り込む。このサイクルが繰り返されることによりカチオンが塩基性側から酸性側へ濃縮される。チオシアン酸イオンを対アニオンとする系で効果的な輸送がおこるためにはメタノール中の錯安定度定数(log K')が5.5以上であることが望ましい。従って、モノアザ-18-クラウン-6誘導体による K^+ 選択的能動輸送には成功したが、 Na^+ 選択的輸送に関しては不十分であった。ただし、この輸送系においても化合物4を用いた場合には Na^+ 選択的能動輸送に成功している¹⁰⁾。

側鎖にアミノ基をもつ18-クラウン-6誘導体(20~22)は、塩基性水相から塩基性水相への受動輸送条件下ではほぼ同程度の輸送能を示し、錯安定度定数の値から予想される通りであるが、両水相のpHを変えた能動輸

送系では第一級アミノ基をもつ20のみが効果的な K^+ キャリアーとなることがわかった²³⁾。20は塩基性条件下では18-クラウン-6環に基づき K^+ を選択的に取り込み、酸性条件下では側鎖アミノ基へのプロトン化によるアンモニウムイオンが生成し、これがクラウン環と分子内で錯形成することにより K^+ の放出に寄与する。この分子内錯体は十分な親油性を有しており液膜中へ取り込まれるため能動輸送系が成立する。第二、第三アミノ基を用いた場合にはほとんど能動輸送はおこらない。これは第二、第三アンモニウムイオンと18-クラウン-6との錯形成定数がきわめて低いことによると思われる。実際、20~22のピクリン酸存在下でのUVスペクトルから20が21, 22とは異なり効果的な錯形成を行っていることが確かめられた²⁴⁾。

表-2 アザクラウンエーテルを用いるアルカリ金属イオンの受動輸送結果

イオノホア	輸 送 速 度 ^{a)}			選 択 性
	Li^+	Na^+	K^+	
18 a	5.8	0.70	0.18	8 (Li^+/Na^+)
18 b	0.13	11.5	1.0	12 (Na^+/K^+)
18 c	0.04	0.71	16.9	24 (K^+/Na^+)
19 a	5.4	6.7	1.8	0.8 (Li^+/Na^+)
19 b	0.82	9.8	2.4	4 (Na^+/K^+)
19 c	0	1.2	14.9	13 (K^+/Na^+)
23	7.2	0.30	0.07	24 (Li^+/Na^+)

a) $mol/h \times 10^6$

親油性アザクラウンエーテルを用いる輸送ではアニオンも錯体の形で液膜中に取り込まれるため、アニオン自身の親油性もきわめて重要である。そこで親油性アザクラウンエーテルピクリン酸塩をイオノホアとする輸送系について検討した^{25), 26)}。 Li^+ , Na^+ , K^+ 共存下で行った受動輸送結果を表-2に示す。モノアザ-12-クラウン-4では Li^+ 選択性、モノアザ-15-クラウン-5では Na^+ 選択性、モノアザ-18-クラウン-6では K^+ 選択性を示し、それぞれの環の大きさに応じたアルカリ金属イオン選択性が認められた。 Li^+ 選択性については、さらに構造修飾を行って、14-クラウン-4環をもつN-ピボットラリアートエーテル(23)で Li^+/Na^+ 選択性24, Li^+/K^+ 選択性97を達成した。 Li^+ , Na^+ , K^+ 共存下で行った能動輸送では $\log K' (Na^+) = 3.08$ をもつ18bでも Na^+ を、48h後65%輸送しており、同条件下で過剰のチオシアン酸イオンを対イオンとして用いた系での4%と比べはるかに輸送能が増大している。本能動輸送系の特徴として、酸性側へのピクリン酸の漏れがほとんどない(0.1%以下)ことがあげられる。いいかえるならば、原理上、親油性アニオンを必要としないイオン解離

構造式 18~23

18a : $n = 1$

18b : $n = 2$

18c : $n = 3$

19a : $n = 1$

19b : $n = 2$

19c : $n = 3$

20 : $R = R' = H$

21 : $R = Et, R' = H$

22 : $R = R' = Et$

23

型イオノホアと同様の機能を果たしていることになる。しかも後者と比べクラウン環のみによってイオンを識別するため選択性の予測が容易である点と、構造が単純であって合成しやすい点で優れている。本輸送系は単にpHによって制御しうる塩基性部分を錯形成に関与する部位に有するホスト化合物であればどのようなタイプでもよい。ため分子設計する上で有利であるといえる。

3.2 pH 制御対向輸送系

(Na^+ , K^+) ATP アーゼは, Na^+ , K^+ をそれぞれ濃度勾配に逆らって逆方向へ生体膜を通して輸送する。この機能を人工液膜輸送系で構築することをめざして検討を行った。pH 制御の場合, 塩基性側から酸性側への能動輸送は容易であるため, 問題は酸性側においていかに選択的に別のカチオンを取り込むかである。そこで, 塩基性側で K^+ を取り込み, 酸性側で Na^+ を取り込むことを期待して, 新規なビス(クラウンエーテル) (24) を合成した。塩基性側では 18-クラウン-6 環が正常に機能するので K^+ を選択的に取り込む。一方, 酸性側では窒素原子へのプロトン化が起これ 18-クラウン-6 環自身の取り込み能は失われ, 15-クラウン-5 と連結基のエーテル酸素の配位によって Na^+ を選択的に取り込む。24 h 後では塩基性水相へ Na^+ が 8%, 酸性側水相へ K^+ が 25% 濃縮されており, 逆方向への異種イオン輸送が起これていることが認められた²⁷⁾。環の大きさや連結基構造などの分子設計により, さらに高効率のシステムの開発が期待される。一方, 18-クラウン-6 環をもつジカルボン酸型イオノホア(25)を用いる Ca^{2+} , K^+ 対向輸送も pH 制御によって可能であることが認められ²⁸⁾, 生体系における高度な機能の人工系における再現が徐々に実現されつつある。

24

25

4 おわりに

クラウンエーテルの発見を契機として発展してきた「ホスト-ゲストの化学」もクリプタンド, スフェランド, キャピタンド, カルセランドあるいはカリックスアレーンなどの新たな人工ホスト分子を誕生させ, 生体機能解明のモデルとして独自の展開を遂げつつある。また, 油化学領域にとどまらず化学のあらゆる分野でこれらホスト分子の分子認識能を利用しようとする研究が盛んに行われている。著者らの研究もその大きな流れの中にあり, 示唆をうけた論文も少なくない。本研究の背景につ

いては個々の論文をご参照願えれば幸いである。

本研究は大阪大学工学部岡原光男教授の御指導のもとに行われたものであり, 心より感謝申し上げます。また助言, 助力を賜りました岡原研究室の教職員, 卒業生をはじめ研究室に在籍された皆様にお礼申し上げます。

[平成2年(1990年)5月9日受理]

文 献

- 1) C.J. Pedersen, *J. Inclusion Phenom.*, **6**, 337 (1988)
- 2) J.M. Lehn, *J. Inclusion Phenom.*, **6**, 351 (1988)
- 3) D.J. Cram, *J. Inclusion Phenom.*, **6**, 397 (1988)
- 4) 平岡道夫, “クラウン化合物”, 講談社サイエンティフィク (1978)
- 5) 岡原光男, 油化学, **34**, 901 (1985)
- 6) G.W. Gokel, D.M. Dishong, C.J. Diamond, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1980**, 1053
- 7) Y. Nakatsuji, T. Nakamura, M. Okahara, D.M. Dishong, G.W. Gokel, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 1351 (1982)
- 8) Y. Nakatsuji, T. Nakamura, M. Okahara, D.M. Dishong, G.W. Gokel, *J. Org. Chem.*, **48**, 1237 (1983)
- 9) Y. Nakatsuji, T. Nakamura, M. Okahara, *Chem. Lett.*, **1982**, 1207
- 10) Y. Nakatsuji, T. Nakamura, M. Yonetani, H. Yuya, M. Okahara, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 531 (1988)
- 11) Y. Nakatsuji, T. Mori, M. Okahara, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 2171 (1984)
- 12) Y. Nakatsuji, M. Yonetani, M. Okahara, *Chem. Lett.*, **1984**, 2143
- 13) R. Wakita, M. Yonetani, Y. Nakatsuji, M. Okahara, *J. Org. Chem.*, **55**, 2752 (1990)
- 14) Y. Nakatsuji, T. Mori, M. Okahara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 1045
- 15) Y. Nakatsuji, H. Kobayashi, M. Okahara, K. Matsushima, *Chem. Lett.*, **1982**, 1571
- 16) K. Matsushima, N. Kawamura, Y. Nakatsuji, M. Okahara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **55**, 2181 (1982)
- 17) Y. Nakatsuji, K. Iwaisako, I. Ikeda, M. Okahara, *J. Jpn. Oil Chem. Soc. (Yukagaku)*, **35**, 771 (1986)
- 18) I. Ikeda, K. Iwaisako, Y. Nakatsuji, M. Okahara, *J. Jpn. Oil Chem. Soc. (Yukagaku)*, **35**, 1001 (1986)
- 19) I. Ikeda, Y. Ozawa, Y. Nakatsuji, M. Okahara, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **64**, 1034 (1987)
- 20) M. Okahara, Y. Nakatsuji, *Top. Curr. Chem.*, **128**, 37 (1985)
- 21) R.M. Izatt, G.C. LindH, G.A. Clark, Y. Nakatsuji, J.S. Bradshaw, J.D. Lamb, J.J. Christensen, *J. Membr. Sci.*, **31**, 1 (1987)
- 22) K. Matsushima, H. Kobayashi, Y. Nakatsuji,

- M. Okahara, *Chem. Lett.*, 1983, 701
- 23) Y. Nakatsuji, H. Kobayashi, M. Okahara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1983, 800
- 24) Y. Nakatsuji, H. Kobayashi, M. Okahara, *J. Org. Chem.*, 51, 3789 (1986)
- 25) 中辻洋司, 坂本雅之, 岡原光男, 松嶋健兒, 日化, 1987, 430
- 26) Y. Nakatsuji, R. Wakita, Y. Harada, M. Okahara, *J. Org. Chem.*, 54, 2988 (1989)
- 27) Y. Nakatsuji, M. Sakamoto, M. Okahara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1988, 1101
- 28) 中辻洋司, 井上聡則, 和田雅人, 岡原光男, 日本化学会第 59 春季年会, 講演予稿集 (1990) p 1886.