高分子分離膜（含浸型液体膜） を使った光学異性体の分離

素粒子理論において、パリティはいわゆる弱い相互作用では保存されない。ここから、L-アミノ酸およびそのペプチドが、D-アミノ酸およびそのペプチドに比べ、ごくわずかではあるが ($10^{-14} \text{ J mol}^{-1}$ 程度)、エネルギー的に安定であるという結論が導かれるという⁽¹⁾。自然はあるいはこのようなところに端を発して、長い進化の過程を経て、今あるようなL体中心の生物界を築きあげたのかもしれない。その歴史的起源がどこに由来するにせよ、生体分子の大部分はキラリティを有する。その結果、不斉中心を有する化合物の生理活性は、鏡像体どうしても通常大きく異なることになる。ここに生理活性物質の光学分割という、パスツール以来有機化学者を悩ませてきた問題が生ずる。対象および目的に応じて様々な手法が開発されてはいるが⁽²⁾、今なお大量分割に適した新しい分離法が待たれる状況にある。

問題解決のヒントはしばしばその問題の中に隠されているものである。生体が生理活性物質とその鏡像体に対して異なる応答を示すという事実は、生体が両者を高度

に識別しているからにはほかならない。たとえば、D-グルコースはL体よりはるかに速やかに赤血球内にとり込まれるし⁽³⁾、ラット小腸のアミノ酸吸収でも、L体が能動輸送されるのに対し、D体は単純拡散によるという⁽⁴⁾。これらの事実は、視点を変えると、細胞がその生体膜を介して外界のラセミ体から一方のみを分離濃縮する働きをしているとみなすことができる。これこそ従来の膜技術（省エネルギー的・連続操作可・大量分離に適などの長所がある）には見られない選択透過・分離濃縮膜としての機能にはほかならない。

生体膜機能を模した膜で光学異性体を光学分割する、これが本稿で紹介する内容であり、分割対象はアミノ酸である。なお、生体膜に関連したモデル膜の研究は、biomimetic chemistry と呼ばれる分野で盛んであるが⁽⁵⁾、選択透過膜は、この分野の2大関心（分子識別とベクトル的な反応場）を併せ持つと考えられる面白い研究テーマである。

生体膜の概念としては、ここでは Singer-Nicolson の流動モザイクモデルを思い浮かべれば十分である（図1）。モデル化する上で重要なのは、リン脂質2分子膜が液晶状態にあり、透過物質に対して透過障壁となること、また輸送蛋白質（透過酵素；permease）が高い基質特異性を持つこと、多くは可動性キャリアとして解析しうる（構造的にはチャンネルであっても）ことなどである。

これらの諸性質が代替可能であれば、モデル膜として

図1 生体膜と含浸型液体膜の比較⁽¹⁷⁾

図 2 クロロホルム液体膜⁽⁶⁾

A: ラセミ体アミノ酸エステル水溶液, R, S: 各々 (R,R)-(1), (S,S)-(1) を溶存するクロロホルム液体膜, D, L: 輸送された D 体, L 体に富む水溶液, M: モーター

はその形状にとらわれる必要はない。そのよい例は、キララなクラウンエーテル (1) を溶解したクロロホルム液体膜による、アミノ酸メチルエステルの光学分割輸送系である (図 2; Cram らのグループによる⁽⁶⁾)。この例はあまりに有名であるが、なお改善すべき点がないわけではない。すなわち、①クラウンエーテル (1) の抽出能が小さく、アミノ酸はエステル型でなくてはならない、②バルクなクロロホルム液体膜であり、多量のクラウンエーテルを要する、③コンパクトな形状にしにくい、などである。②、③に関しては、以下に述べる含浸型液体膜のほうが有利であると考えられる。

含浸型液体膜は図 1 に示す構造を有する。多孔質性高分子フィルムの細孔がちょうど図 2 の U 字管に相当する。液体膜の一種だが、外見上は透明なフィルムと変わらない。構造的にはマクロとミクロな違いを除けば、含浸型液体膜はバルクな液体膜と相似であるといえる。しかし、この違いが実は、含浸型液体膜形成の上で決定的に重要なのである。すなわち、液体膜用溶媒については、水中でも細孔内で長時間安定に液体膜を形成すると

同時に、アミノ酸輸送のためのキャリア分子を高濃度に溶解し、キャリアの分配係数も十分大きいという要請を満たさなくてはならない。また、膜内攪拌は当然不可能に近い。こうした点を考え合えると、両者は実は似て非なる膜系であるともいえよう。一方、キャリアについては、やはりエステル体ではなく、遊離のアミノ酸の輸送分離が可能であることが望ましい。これらの条件を十分満足する組合せを見いだすのは、なかなかやっかいな問題である。

アミノ酸などの光学分割を目指した含浸型液体膜の研究は、まず支持フィルムと有機溶媒の検討から始められた。その結果、ポリプロピレン製 1 軸延伸フィルム (厚さ 25 μm , 孔径 $0.2 \times 0.02 \mu\text{m}$) に *o*-ニトロフェニルフェニルエーテルなどの組合せが見いだされた⁽⁷⁾。この組合せの下でジベンゾ-18-クラウン-6 (2) がアミノ酸輸送のキャリアとして有効なことが確かめられた。その上で、光学分割用のキャリアの検索が進められた。先に示した Cram らのクラウンエーテル (1) 以降、実に多く

図 3 含浸型液体膜によるアミノ酸の輸送実験⁽¹⁰⁾

A: 攪拌棒, B: ガラス製セル, C: シリコン製ガasket, D: ポリプロピレン製多孔質フィルム, E: 液体膜, F: 含浸型液体膜, I: *o*-もしくは *p*-フェニルグリシン 過塩素酸塩水溶液, II: 水相

表 1 (R)-(4) を 50mm 溶存する含浸型液体膜による
ラセミ体アミノ酸の光学分割⁽¹²⁾

アミノ酸	実験 条件	透過 時間 (時間)	流 束 (10^{-7} mol $\text{cm}^{-2}\text{h}^{-1}$)		
			J_D	J_L	J_D/J_L
フェニルグリシン	rac	12.7	5.97	0.26	22.7
	D/L	12.7	6.28	1.34	4.7
トリプトファン	rac	12.7	4.66	0.69	6.7
	D/L	12.7	4.68	1.25	3.7
フェニルアラニン	rac	12.7	3.99	0.55	7.2
	D/L	12.7	4.80	1.42	3.4
ロ イ シ ン	rac	25.5	3.87	0.29	13.5
	D/L	12.0	4.34	0.97	4.5
イ ソ ロ イ シ ン	rac	12.0	1.11	0.07	15.0
	tert-ロ イ シ ン	25.5	0.42	0.03	13.4
メ チ オ ニ ン	D/L	24.0	0.44	0.06	6.9
	rac	25.3	3.40	0.32	11.2
D/L		12.0	3.77	0.85	4.4
バ リ ン	rac	25.5	0.75	0.10	7.7
	D/L	24.0	0.78	0.14	5.8
チ ロ シ ン	rac	47.0	0.26	0.04	6.0

実験条件……rac: 水相 I = 0.1M ラセミ体アミノ酸/0.05M HClO_4 , D/L: 水相 I = 0.05M の D-または L-アミノ酸/0.05M HClO_4 . 水相 I, II ともに 0.05M H_2SO_4 を含む. 25°C

の、不斉要素を有するクラウンエーテルが報告されているが⁽⁹⁾、不斉識別能の大きなものはごく少ない。特に、アミノ酸エステルの分割輸送で 1 に匹敵するものは、中崎ら⁽⁹⁾による 3 が知られるくらいである。ともにフェニルグリシンメチルエステルの PF_6^- とのイオン対共輸送系で、鏡像体の輸送比に 10 倍程度の違いを見いだしている。

これらの、合成法が既知である光学活性なクラウンエーテルをキャリアとして、含浸型液体膜を用いてフェニルグリシンと過塩素酸イオンのイオン対共輸送が行なわれた(図 3)⁽¹⁰⁾。その結果、光学分割用のキャリアに最適と思われる成績を納めたものは、4 に示すクラウンエーテルであった。

クラウンエーテル 4 は不斉要素が 1 つしかないにもかかわらず、大変大きな不斉識別能を持つ⁽¹¹⁾。この秘密は CPK 分子模型を組んでみるとよくわかる。ナフチル基の 3 位に置換されたフェニル基が上下からポリエーテル環をはさみつけているので、ポリエーテル環の面は、ビナフチル基のアトロプ軸に対しほぼ垂直なまま固定されている。また、ポリエーテル環構造の自由度も驚くほど小さい。このため、4 と結合したアミノ酸は、その不斉中心をビナフチル側へ向けるような構造を余儀なくされる(splay motion*1 の禁止)。また 3 位のフェニル基は、

その嵩高さの効果のほか、弱いながらもアミノ酸のカルボニル基と π - π 相互作用をするものと考えられる。つまり 4 はアミノ酸に対して、アミノ基(カチオン型)に対するポリエーテル環と、カルボキシル基に対するフェニル基という、2 つの異なる特異性を持つ sites を有しているのである。

4 をキャリアとする含浸型液体膜を用いて、ラセミ体のアミノ酸の光学分割輸送が行なわれた⁽¹²⁾。共役陰イオンは同様に過塩素酸イオンである。予想通り、大変良好な結果が得られた(表 1)。ここで注目すべきは、フェニルグリシンの大きな分割比(D 体と L 体の流束(J)の比、 $\alpha = J_D/J_L = 22.7$ という値は 91.6% の光学純度に相当する)もさることながら、現実合成法および光学分割という行程で工業化されているフェニルアラニンやメチオニン(およびトリプトファン)に対しても、かなり良好な分割比が得られている事実である。また、D 体、L 体単独の輸送実験("D/L")から得られる流速比よりも、ラセミ体の実験("rac")で得られる分割比のほうが常に大きい。これは、生体膜でもよく見られる competitive transport mechanism で説明できると考えられる。さらに、フェニルグリシン濃度(5mm)に比べて十分高濃度の過塩素酸イオンを共存させることで、ラセミ体溶液を L 体 rich ($L/D = 3.8$) と D 体 rich ($D/L = 7.2$) の溶液に分割する実験もなされている。

このように、含浸型液体膜はバルクな液体膜同様に、光学分割についてもその可能性が示された。バルクな液体膜と異なり、種々の膜モジュールに組上げ得る可能性が残されているのが大きな魅力の一つである*2。問題となるキャリアの溶出は、4 に関しては認められていない⁽¹⁰⁾。しかし、キャリアに関しては、含浸型液体膜に適

*1 ポリエーテルから成る平面が、全体としてビナフチル基のアトロプ軸に近づくような分子運動。ポリエーテル環が外部に向かって広げられたような構造が可能になる。splay motion は不斉中心どうしを遠ざけるので、不斉識別能の低下をまねく。

*2 また、分割比 α の膜操作を n 回くり返すと、分離比は α^n に向上することが予想される。

したものにも改良する余地がまだ残されている。また、フェニルグリニンに比べ天然に存在するアミノ酸の光学分割能が劣ること、疎水性側鎖を有するアミノ酸のみが対象となることなど、キャリアデザインに関する残された問題は尽きない。

アミノ酸以外の化合物の分割輸送についてはどうか。この方面での事例はきわめて少ないのだが、筆者らは、イオン性分子種に対しては、同様のイオン対共輸送機構を構成するようなキャリアをデザインしてゆくことで、本質的には同様の膜分離法が可能であると考えている。アミノ酸輸送の場合も含めて、キャリアデザインに関しては、いわゆるホスト-ゲストの化学⁽¹³⁾で蓄積されつつある研究成果が重要な知見を与えてくれることはいうまでもない。

中性分子種についてはどうか？ここでは事例を1つ示すにとどめよう。新保ら⁽¹⁴⁾によって、有機ホウ酸化合物をキャリアとして、糖およびスクレオンドの液体膜および含浸型液体膜を介した輸送が試みられている。これは、1,2-もしくは1,3-ジオールとホウ酸がアルカリ性条件下でアニオン性のエステルを形成する性質を利用したものである。ホウ酸化合物による分子識別はWulffら⁽¹⁵⁾による鑄型ポリマーの例もあり、中性分子を識別するという点で興味深いものである。

含浸型液体膜は、液体膜自体に安定性上の問題点があるのは事実である。この安定化はこれからの課題であるが、最近清水ら⁽¹⁶⁾のグループにより、含浸型液体膜形成後、界面重合により液膜表面をナイロン被膜で覆うという大変興味深い安定化法が報告されていることを付記しておく。

生体が進化の過程で membrane separator として生体膜の機能を充実させ、一方、有機化学者、分析化学者らはカラムクロマトグラフィーを開発し、その機能を向上させている。これはある意味で象徴的なことである。生体は一つの開放系であるため、各成分のバランスが決定的に重要である。また、一連の選択的な酵素反応の始まりとして膜透過をみることもできるわけである。そこには、カラムクロマトグラフィーが持っている、“少量だが、時間遅れを伴った完全分離が可能”という性質があまり要求されないように思われる。この辺に、カラムク

ロマトグラフィーと分離膜の目指すべき姿の違いをみるのは、あるいはゆき過ぎた考え方であろうか。ともかく、次第に可能性の見え始めた選択透過膜が、その膜としての特性をふまえて、さらに改良充実されることを念じてやまない。

- 1) S. Mason : *Chem. in Britain*, 21, 538 (1985).
- 2) 大塚齊之助, 向山光昭 (共編): “不斉合成と光学分割の進歩”, 化学増刊 97, 化学同人, 1982.
- 3) 笠原道弘: 蛋白質 核酸 酵素, 24, 1077 (1979).
- 4) 奥田邦雄, 藤井輝美: “消化と吸収——その臨床”, 中外医学社, 1971, p. 53.
- 5) 井口洋夫, 水野伝一, 吉田善一 (共編): “生体機能の化学”, 化学増刊 89, 化学同人, 1981; 星 猛, 木村尚史, 丹沢 宏 (共編): “人工膜”, 化学増刊 92, 化学同人, 1981; 国武豊喜, 田伏岩夫, 土田英俊 (共編): “人工細胞へのアプローチ”, 化学増刊 98, 化学同人, 1983; 村上幸人, 砂本順三: “酵素・生体膜モデルの化学”, 南江堂, 1981; その他成書多数
- 6) M. Newcomb, J. L. Toner, R. C. Helgeson & D. J. Cram : *J. Am. Chem. Soc.*, 101, 4941 (1979).
- 7) 杉浦正昭, 山口智彦: 日化誌, 1983, 854.
- 8) G. W. Gokel & S. H. Korzeniowski : “Macrocyclic Polyether Synthesis”, Springer-Verlag, New York, 1982.
- 9) M. Nakazaki, K. Yamamoto, T. Ikeda, T. Kitsuki & Y. Okamoto : *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1983, 787.
- 10) T. Yamaguchi, K. Nishimura, T. Shinbo & M. Sugiura : *Maku (Membrane)*, 10, 178 (1985).
- 11) D. S. Lingenfelter, R. C. Helgeson & D. J. Cram : *J. Org. Chem.*, 46, 393 (1981).
- 12) T. Yamaguchi, K. Nishimura, T. Shinbo & M. Sugiura : *Chem. Lett.*, 1985 (10), in press.
- 13) F. Vögtle & E. Weber (ed.): “Host Guest Complex Chemistry——Macrocycles”, Springer-Verlag, Berlin, 1985; 平岡道夫, 柳田博明, 小原正明, 古賀憲治 (編著): “ホスト・ゲスト ケミストリー”, 講談社サイエンスフィク, 1984; J-M. Lehn : *Science*, 227, 849 (1985) など
- 14) 新保外志夫, 西村浩一郎, 山口智彦, 杉浦正昭: 日本化学会第 50 春季年会 (1985) 予稿集 I, p. 329, 投稿中.
- 15) G. Wulff : *Pure & Appl. Chem.*, 54, 2093 (1982).
- 16) 雑賀哲行, 清水剛夫: 日本化学会第 50 春季年会 (1985) 予稿集 I, p. 334.
- 17) 山口智彦: 工業技術, 26(7), 62 (1985).

(山口智彦, 杉浦正昭, 化学技術研究所天然有機化学部)