オリゴアミド基を有する化合物の合成とその機能

春日 和行*・廣瀬 卓司*・平谷 和久*

Synthesis of Oligoamide Compounds and Their Functions

Kazuyuki KASUGA*, Takuji HIROSE* and Kazuhisa HIRATANI*

Several kinds of *N*-substituted amide compounds, derived from malonic acid, glutaric acid, amino acids etc., have been prepared and their properties have been investigated. It has been found that *N,N'*-di (8-quinolyl) malonamide derivatives are highly selective extractants for Cu (II) ion among heavy metals from the nearly neutral pH range of aqueous solution. Their extractability largely depends on the structure of substituents. When 1-naphthyl group was substituted for 8-quinolyl group, these malonamide derivatives could exhibit the clathrate-type inclusion phenomenon with organic molecules like benzene, cyclohexane, etc. Glutaramide derivatives having two 8-quinolyl groups were found to be available as highly Cu (II)-selective carrier for the transport through liquid membranes, although their extractability was very low compared with that of malonamide derivatives. Furthermore, selective ionophores for heavy metal ions based on malonamide and oligoamide derivatives of amino acids, 2,6-dicarbamoyl-pyridine and 2,9-dicarbamoyl-1,10-phenanthroline have been synthesized, and their functions have been investigated.

Key words : Ionophores for heavy metal ions; Extraction and transport; Liquid membranes; Inclusion phenomena; Malonamides; Glutaramides; Amino acid derivatives; Oligoamide compounds.

1. はじめに

われわれはこれまでに非環状ポリエーテル化合物の合成と機能開発に関する研究を行ってきた。その結果についてはすでに本誌総合論文等においても報告した^{1,2)}。そこでは、解離性基を有するポリエーテル化合物として末端にカルボキシル基を持つ一連の化合物を合成し、その機能と構造に関する詳細な検討を行った。その結果、リチウムイオンをはじめ各種のアルカリ、アルカリ土類金属イオンに対して選択的な抽出能や輸送能を持つ新規な化合物を得ることができた。その中でもとくに、非環状構造の特性であるダイナミックなコンフォーメーション変化を利用した、液膜中での輸送用キャリアーとしての有用性を明らかにしてきた。

さらに、これらのイオノフォアのイオン選択性電極応感応剤としての展開を図るために、それまでのポリエー

テルカルボン酸類の研究で得られた知見を基に、ニュート랄な非環状イオノフォアの合成に着手した。その結果、ビス(8-キノリルオキシ)プロパン誘導体1において、その置換基Rに依存してリチウム(Li)イオン選択性が大きく変化することが明らかとなり、非環状化合物としてそれまでにない高い選択性を示す化合物(R=Etの場合)を得ることができた³⁾。

そこで、さらに置換基およびヘテロ原子の効果を詳細に検討するために、スキーム1に示したように、1,3-ビス(8-キノリルアミノ)プロパン誘導体3の合成を計画した。任意の置換基Rを種々導入するためには、マロン酸誘導体を経由し、還元を行うことが適当と考えて、中間体としてマロンアミド誘導体2を得た。この中間体を還元して目的物へ導くことは別に、この中間体の諸性質を検討している過程で、マロンアミド誘導体2のアミドプロトンが、重金属イオンとの反応できわめて脱離しやすい性質を有していることを見いだした。これが本研究における複数のアミド基を持つ化合物を系統的に合成し、いくつかの興味深い現象を見いだすことのきっかけとなった。

* 工業技術院物質工学工業技術研究所()

* National Institute of Materials and Chemical Research, AIST ()

Scheme 1

ところで、アミド基は生体内においてはタンパク質の基本的な構成要素であり、さわめて多岐多様な働きを担っているものである。とくに、その複雑な三次元構造を維持するための分子間および分子内水素結合の形成はアミド基の重要な働きの1つである。また、金属イオン等に対する配位子としても重要なことは、含金属タンパク質の構造が明らかになるにつれて理解されてきたところである⁴⁾。一方、このような生体内での水素結合を人工的に積極的に活用して、規則的な構造体の構築や分子認識能を持つ人工レセプターの合成等が種々試みられてきた⁵⁾。

以上のような点を踏まえ、われわれが合成したマロン

アミド誘導体2をタンパク質と対比させて見ると、例えば図示したように、血清アルブミンのN末端においては、銅(Cu(II))イオンを捕捉する部位があり、アミノ基窒素原子、アミド窒素およびイミダゾール窒素がCu(II)イオンに配位していると考えられている⁶⁾。一方、マロンアミドの構造は、中心炭素を挟んでC(=O)NHが左右対象についているが、血清アルブミンではC(=O)NH-CHR-C(=O)NH-となっており、その並び方は逆になっている。また、アルブミンのイミダゾール基に代わるものとしてキノリル基がある。したがって、マロンアミド誘導体2は、アルブミンと同じくCu(II)等重金

Scheme 2 Oligoamide derivatives.

属イオンの四座配位子となる可能性があり、重金属イオンを捕捉する機能を示すことが期待された。以上のような点に着目して、本研究を開始した。

本研究においては、スキーム2にまとめたように、まず出発点となったマロンアミドの機能の開発に関する結果を述べ、その類縁体としてのグルタルアミド誘導体について、さらに、2,6-置換ピリジン誘導体、2,9-置換1,10-フェナントロリン誘導体、アミノ酸誘導体まで、種々のオリゴアミド基を有する化合物の重金属イオン抽出能、輸送能や有機分子包接能等について報告する。

2. マロンアミド誘導体の合成と機能

2.1. 金属イオン抽出能

2,2-ジブチルマロン酸を出発物質として、酸塩化物とした後、8-アミノキノリンを反応させることにより2,2-ジブチル-N,N'-ジ(8-キノリル)マロンアミド2aが高収率で得られた(スキーム3)。¹H NMRにおいて、この化合物のアミドプロトンは11.3 ppmと異常な低磁場シフトが観測された。このことから、アミドプロトンの脱離の容易さが期待されたので、各種金属イオンとの錯形成を試みたところ、各金属の酢酸塩とマロンアミド誘導体を極性溶媒中で作用させることにより、Cu(II)錯体、ニッケル(Ni(II))錯体等が容易に得られた⁷⁾。しかし、クロロホルム-水系の抽出実験においては、Cu(II)イオン以外の重金属イオン(ニッケル(Ni(II))、コバルト(Co(II))、亜鉛(Zn(II))、水銀(Hg(II))、鉛(Pb(II))等)を始めとして、アルカリ、アルカリ土類金属イオンに対しても全く抽出能を示さなかった⁸⁾。pH依存性を検討したところ、図1に示すように酸性領域から中性近辺までの範囲でCu(II)イオンのみが抽出された。

次に、構造と機能との関係を明らかにする目的で、2位の置換基のCu(II)イオン抽出能に及ぼす影響につい

Scheme 3

Fig. 1 pH-Dependence of Cu(II) extraction of several malonamide derivatives. $\blacktriangle$: 2a, $\bigcirc$: 2b, $\square$: 2c, $\bullet$: 2d, $\triangle$: 2e.

て検討した。2位に種々の置換基を導入したマロンアミド誘導体 2b~2f は、同じくスキーム 3 に従って合成した。これらのマロンアミド誘導体は、Zn(II), Co(II), Ni(II) 等のイオン共存下においても、Cu(II) のみを選択的にクロロホルム中へ抽出した。また、抽出能の pH 依存性を調べたところ、図 1 に示したように、大きく 2 つのグループに分けられた。すなわち、ベンジル基(2b)あるいは *p*-メチルベンジル基(2c)を有するマロンアミド誘導体は、他の置換基のマロンアミド誘導体 2a, 2d~2e に比較して pH 単位で 1 程度低い酸性水溶液から抽出が始まった⁹⁾。一般に抽出能を高くするためには、水層と有機層との界面で金属イオンを効率よく捕捉することと、有機層中で金属錯体が安定であることが必要と考えられる。これらはマロンアミド誘導体の親水性(疎

水性)や置換基のかさ高さ等にも影響されるものであるが、ベンジル基や *p*-メチルベンジル基を有するマロンアミド誘導体 2b, 2c と他のマロンアミド誘導体 2a, 2d~2f の間において、これらの性質が大きく異なるとは考え難い。CPK 分子模型による考察から、ベンジル基や *p*-メチルベンジル基では α 炭素での回転障害が大きいことが 1 つの特徴であることが分かった。しかし、これはシクロヘキシルメチル基が置換基の場合(2f)にも見られる性質であり、これだけでは前述の pH 依存性の差は説明できない。そこで、このような構造と性能との関係を明らかにするために、いくつかのマロンアミド誘導体の Ni(II) 錯体を合成し、それらの NMR スペクトルを測定した。マロンアミド誘導体の化学シフトについては、構造による相違はほとんど観察されなかった。これに対し、Ni(II) 錯体の形成により、いずれのマロンアミド誘導体の化学シフトも変化した。とくにベンジル基(2b)あるいは *p*-メチルベンジル基(2c)を有するマロンアミド誘導体は他と比較して大きいことが明らかになった。NMR データを詳細に検討したところ、この結果はベンジル基や *p*-メチルベンジル基の芳香環と金属イオンあるいはキノリル基の芳香環との相互作用のいずれに起因するとしても説明できる。しかし、分子模型を用いた構造的な検討から、前者の可能性が高いと考えられた。すなわち、芳香環と金属イオンとが相互作用して錯体を安定化し、その結果として金属イオンからキノリル基へ電子の逆供与が起こるために化学シフトが大きく変化すると解釈された⁹⁾。したがって以上の結果から、2b, 2c の Cu(II) イオン抽出能が他の置換基のものに比較して低い pH 領域から起こる理由としては、回転運動の規制されたベンジル基や *p*-メチルベンジル基の芳香環 π 電子が錯体の金属イオンと相互作用することにより¹⁰⁾、他の置換基のものに比較して、錯体により安定化するためであると結論づけた⁹⁾。

2.2. 有機分子包接能

2.2.1. ナフチル基をもつマロンアミド誘導体

前の項で述べたように、キノリル基を有するマロンアミド誘導体 2a~2f が重金属イオンのうち Cu(II) イオンに対して良好な抽出剤となることが明らかとなった。

4 ($n = 1-6$)

Fig. 2 (a) : Perspective view of 4 ($n=3$) and (b) : Packing diagram (from c-Axis) of the 2:1 complex of 4 ($n=3$) and cyclohexane.

そこで、キノリル基の代わりにナフチル基を導入した化合物 4 ($n=3$) を合成し、キノリル基上の N 原子が金属を捕捉する上で必要不可欠であることを確認した。その際、化合物の精製過程において、これらの化合物のいくつかは溶媒分子を取り込み、かなり安定な包接体を形成することを見いだした¹¹⁾。NMR や示差走査熱量計(DSC)、熱重量分析装置(TGA)による分析の結果、4 ($n=3$) はシクロヘキサンのような分子を 2:1 で取り込んでいることが判明した。4 ($n=3$) については溶媒をゆっくり蒸発させることにより単結晶を得ることができたので、X 線による構造解析を行った(図 2)。図から明らかなように、その構造にはいくつかの興味深い特徴がある。すなわち、マロンアミド誘導体 4 ($n=3$) は 2 つのアミド基により分子間水素結合を形成し、ロッド状の構造体になっていること、また、ナフチル基と n -ブチル基は 2 つのロッドからお互い突き出しており、それらの置換基で形成される空間にシクロヘキサン分子が包接されている

ことである。DSC による分析の結果(図 3)、シクロヘキサンの脱離する温度は 123°C であった(169°C の吸熱ピークは融点)。このように脱離温度が高く安定な包接体を形成するのは、上記のような構造上の特徴によるものと思われる。

次に、4 ($n=3$) のアルキル基(n -ブチル基)の役割に注目してみた。今までの結果から、アルキル鎖の長さが変わると空きスペースの大きさや形が立体的な制約から変化することが予想されたので、アルキル鎖の長さを変えたマロンアミド誘導体 4 ($n=1, 2, 4-6$) を新たに合成し、その包接挙動を検討した。その結果、シクロヘキサンは n -プロピル基(4 ($n=2$))では包接されず、 n -ペンチル基(4 ($n=4$))では包接されるものの、その放出温度は約 99°C とブチル基の場合より低くなった。また、それ以上の長さ($n=5, 6$)では全く包接現象は観察されなかった。 n -ペンチル基($n=4$)の結晶の X 線構造解析によると、ペンチル基は少し長すぎて一部ゴーシュ構造をとってロッド間に突き出していることがわかった¹²⁾。このように、基本的にはクラスレート型の包接化合物であるが、置換基の長さに敏感に対応して、化学量論的に分子を取り込むことができる新規なタイプの化合物を見いだすことができた。

2.2.2. マロンアミド誘導体の金属錯体の有機分子包接作用

ナフチル基を有するマロンアミド誘導体 4 と異なり、キノリル基を有する 2a~2f は、いずれもそれ自体ではこのような有機分子包接能を示さなかった。しかし、これら化合物の Cu(II) や Ni(II) 錯体を単離してその構造を検討する中で、いくつかの錯体が芳香族分子を化学量論的に取り込むことを見いだした¹³⁾。その包接能は置換

Fig. 3 DSC and TGA curves of 4 ($n=3$)-cyclohexane (2:1) complex.

基の種類に依存して変化することがわかった。すなわち、2つの置換基がベンジル(2b)またはベンジルとシクロヘキシルメチルのとき(2g)はそのCu(II)錯体が包接能を示したが、*n*-ブチル(2a)、*p*-メチルベンジル(2c)、フェニルエチル(2d)、フェニルプロピル(2e)、シクロヘキシルメチル(2f)のときにはCu(II)錯体、Ni(II)錯体のどちらも全く包接能を示さなかった。ベンジル基の場合(2b)、ベンゼンとの1:1錯体が得られたが、X線構造解析の結果からその構造は、ベンゼン分子が金属イオンの上に接近し、両者が十分相互作用し得る位置にあることが明らかとなった。また、2つの置換基がそれぞれベンジル、シクロヘキシルメチルの場合(2g)には、1つのアミド錯体当り2つのベンゼン分子が包接されていることが判明した。DSCによる分析の結果、このような形で取り込まれた芳香族分子はかなり放出温度も高く(2b, 2gのCu(II)錯体で $>120^{\circ}\text{C}$)、ただ単に空きスペースにはまり込んでいるのではなく、金属と芳香環の π 電子との相互作用が包接作用の重要な駆動力の1つになっていることが示唆された。したがって、*p*-メチルベンジル基の場合(2c)に全く包接されないのは、金属- π 電子相互作用が分子内で働いているためと解釈できる。さらに、他の置換基において芳香族分子の包接作用を示さない原因は、結晶構造において立体的な障害があったり、金属錯体間の分子間相互作用が生ずるためであることが、X線構造解析の結果から明らかとなった¹⁴⁾。このような金属と芳香環の弱い相互作用は生体中の含金属タンパク質の活性部位の形成や構造の保持、あるいは分子認識におけるきわめて重要な相互作用の1つと考えられている。したがって、ここで得られた結果は人工系での分子認識部位の構築のための有用な知見になるものと思われる。

3. 液膜輸送用キャリアーとしてのアミド誘導体

3.1. グルタルアミド誘導体

マロンアミドの構造と機能を調べる目的で、いくつかの構造的な類縁体を合成し、分子の構造が機能にどのよ

うに影響するかを詳しく検討した。まず、2個のアミド基をつなぐ炭化水素鎖の長さを変化させ(5~7)、Cu(II)イオン輸送能の検討を行った。輸送実験はクロロホルムを液体膜としてU字管型のガラスセルを用い、両水相およびクロロホルム相を攪拌し、拡散速度の影響を取り除いた系で行った¹⁵⁾。輸送実験の結果、表1に示すように輸送能が炭化水素鎖の長さに大きく影響され、トリメチレン鎖のグルタルアミド誘導体6がCu(II)を良く輸送することが明らかになった^{16,17)}。これらアミド誘導体のCu(II)イオン抽出能を比較したところ、グルタルアミド誘導体6はマロンアミド誘導体2aより抽出能が大きく低下していることが明らかになった。すなわち、6はCu(II)イオンの抽出能はきわめて低いものの、液膜輸送においては中性条件付近の水溶液からむしろ効率よく、濃度勾配に逆らって酸性条件(pH 3以下)の水溶液に輸送することがわかった。しかも、Zn(II)、Ni(II)、Co(II)等のイオン共存下においてもCu(II)以外は輸送されないことが確認された。

一方、抽出能に優れるマロンアミド誘導体2aは、輸送剤としての性能は高くないことが判明した。これは一度有機相に抽出された金属イオンが2aと安定な錯体を

Table 1 Amount of Cu(II) transported through CHCl_3 phase after 2 days^{a)}

Carrier	Cu(II) transported in the receiving phase, %	Cu(II) remaining in the source phase, %
2a	0.2	94
5	29	63
6	63	35
7	6	93
Kelex 100 ^{b)}	34	0

a) Initial transport conditions (25°C): (source phase) 10mM $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, pH 6.2, 15 ml / (liquid membrane) carrier (0.3 mmol for 2a and 5~7 and 0.6 mmol for Kelex 100) in 30 ml CHCl_3 / (receiving phase) 0.05 M sulfuric acid, 15 ml.

b) This is a bidentate ligand while the others are teradentate ones.

形成する結果、その放出が効率的に行われないうちに起因すると考えられた。これは金属イオンの抽出によく用いられるケレックス 100 が、輸送能は必ずしも高くはないことから支持された¹⁷⁾。また、アミドをエチレン鎖でつないだスクシンアミド 5 は、マロンアミド誘導体よりは良い輸送剤であるが、グルタルアミド誘導体 6 より低い輸送能にとどまった。これは、5 の抽出能が 6 より劣るためであると理解された。アミド基をテトラメチレン鎖でつないだアジピンアミド 7 は 5 よりかなり低い輸送能となった。このような検討結果からも、前述したイオン抽出能と抽出後に形成される金属錯体の安定性の適度な調節が、効率的なイオン輸送剤の開発において、きわめて重要であることが改めて認識された。現象論的には、界面での取り込みと放出の両機能を巧妙にバランス良く分子設計することが重要であるとも言えることができる。

これらを考慮にいて、さらに優れた液膜輸送用キャリアの開発を検討した。その方針は、イオン抽出能の高い化合物の金属錯体の安定性を低下させ、その放出を促すことである。イオン抽出能に優れたマロンアミド誘導体 2a をその対象として検討を行った。2a のキノリル基 1 個をピリジル基あるいはピリジアルキル基に変え、両末端を非対称な置換基としたマロンアミド誘導体 8a~8c とし、これらの金属イオン輸送能ならびに抽出

Fig. 4 pH-Dependence of Cu(II) extraction of several amide derivatives. $\triangle$: 2a, $\circ$: 5, $\square$: 8b, $\bullet$: 9b, $\blacktriangle$: 9c.

能を測定した。その結果、表 2 に示すように、2-ピリジルメチル基を導入することによって(8b)、高い Cu(II) 輸送能を示し、グルタルアミド誘導体 4 に優る輸送剤となることがわかった^{18,19)}。これらの結果も、アミド誘導体の Cu(II) 抽出能を比較することにより、よく理解される。すなわち、図 4 に示すように、2-ピリジルメチル基を導入した非対称なマロンアミド誘導体 8b とすることにより、金属錯体の安定性が低下したと説明できる。あるいは、キノリル基を運動性の高いピリジルメチル基に変えることにより、Cu(II) 抽出能が低下し、結果的に Cu(II) の取り込みと放出が適度に調節された結果とも言える。8b を用いた Cu(II) イオン輸送の様子を、図 5 に模式的に示した。

これに対し、炭素鎖のないピリジル基を導入した場合(8a)、炭素鎖のより長くなった 2-ピリジリエチル基を導入した場合(8c)のいずれにおいても輸送能は低下する。これらは、Cu(II) 錯体が構造的に不安定となり抽出能がさらに低下した結果と考えられる。他方、ピリジルメチル基を 2 個導入した対称なマロンアミド誘導体 9b は、Cu(II) 抽出能がこれらよりも高く、グルタルアミ

Table 2 Amount of Cu(II) transported through CHCl_3 phase after 2 days^{a)}

Carrier	Cu(II) transported in the receiving phase, %	Cu(II) remaining in the source phase, %
8a	25	74
8b	93	4
8c	15	85
9a	45	55
9b	56	43
9c	0	100

a) Initial transport conditions: see Table 1.

Fig. 5 Schematic carrier-mediated uphill transport of Cu (II) by malonamide 8 a (R=R'=n-Bu) through CHCl₃ liquid membrane

ド誘導体 6 に並ぶ輸送能を示した^{18,19)}。

4. アミノ酸からの重金属イオノフォアの合成

4.1. アミノ酸を出発物質とするイオノフォアの合成

前節で述べたように、われわれが合成した一連のジアミド化合物においては、2つのアミド部分をつなぐ炭素骨格構造の変化が、イオノフォアとしての特性に大きく影響することが判明した¹⁷⁾。そこで、グルタルアミド誘導体 6 の構造をさらに修飾することにより、その Cu(II) 輸送能をより向上させることを検討した。すなわち、分子中にもう 1つのアミド基を導入したトリアミド化合物 10 a~10 e をグルタミン酸から新たに合成し、その Cu(II) イオン輸送能を調べた。その結果、10 a~10 e の Cu(II) イオン輸送能は新たに導入した 2 位のアミド基の構造(R)に大きく影響されることが判明した²⁰⁾。すなわち、2-アセチルアミノ(10 a)および 2-*n*-ブチルアミノ体 10 b では輸送能が 6 に比較して大幅に向上した。一方、R がかさ高い置換基の場合(10 c~10 e)は、その輸送能が 6 よりも低下した。このことから、この化合物の系においては、Cu(II) イオンの取り込みにおいて 2 位のアミド基が大きく寄与していることが示唆された。なお、選択性については、10 a の場合 Cu(II)、Co(II)、Ni(II)、Zn(II) の各イオン共存下においても、Cu(II) イオンの輸送挙動は単独輸送の場合とほぼ同じであったが、他のイオンは全く輸送されなかった。また、10 a の Cu(II) イオン抽出実験を行ったところ、その抽出能はマロンアミド誘導体 2 a とグルタルアミド 6 の中間であり、10 a の場合、その錯体形成能が前述したように、抽出と放出の両方にバランスのとれた輸送剤として適度な

位置にあると考えられる。

さて、以上のようにグルタルアミド誘導体 6 の基本骨格へのアミド基の新たな導入により輸送能の向上が図られたわけであるが、このトリアミド化合物 10 a~10 e においては、Cu(II) イオンと結合し得るアミド部分が 3 カ所ある。しかしながら、Cu(II) イオンの配位数から考えると、この誘導体の結合部位の数は過剰とも言える。そこで、Cu(II) イオンの取り込みにトリアミド構造 10 a~10 e のどの部分が必要不可欠であるかを検討するため、トリアミドの上半分の構造に着目した。すなわち、この部分と同じ構造のジアミド化合物 11 a~11 i をそれぞれ相当する α -アミノ酸から新たに調製し、その Cu(II) イオン輸送能を調べた²¹⁾。表 3 には 11 a~11 i の輸送能を比較するために、それぞれの 24 時間後の Cu(II) イオンの輸送量を示した。比較のために、グルタルアミド誘導体 6 と 10 a を用いた場合の結果も併せて示す。化合物 11 a~11 i は総じてその輸送能は 6 よりも優れ、さらに、一部の化合物ではトリアミド 10 a のそれを上回る結果が得られた。11 a の輸送能がかなり低いのは、Cu(II) 錯体の有機相への溶解度が低く、水相とクロロホルム相の界面での錯体の析出による輸送効率の低下のためと考えられる。

表 3 からわかるようにこの化合物の系においては、その置換基(R¹ および R²)の構造が輸送能にかなり影響を及ぼすことが判明した。R¹ の影響については、11 c~11 e の場合置換基がかさ高くなるほど、その立体的効果によって輸送速度は低下する傾向にあると言える。しかし、11 f はこの傾向に反しており、立体的な効果以外の要素も考慮する必要があると考えられる。分子模型による検

Table 3 Amount of Cu(II) transported through CHCl₃ phase after 24 h^{a)}

	Carrier		Cu(II) transported in the receiving phase, %	Cu(II) remaining in the source phase, %
	R ₁	R ₂		
11 a	H	Me	25	46
11 b	Me	Me	84	14
11 c	<i>i</i> -Pr	Me	65	34
11 d	<i>i</i> -Bu	Me	61	37
11 e	Ph	Me	37	53
11 f	Bz	Me	82	12
11 g	Bz	H	69	22
11 h	Bz	2-thienyl	30	69
11 i	Bz	2-pyridyl	3	92
6			38	61
10 a			68	28

a) Initial transport conditions: see Table 1

討の結果、この場合もマロンアミド誘導体 2b, 2c の場合と同様に芳香環と金属原子が相互作用するに十分な配置をとり得ることがわかったので、本相互作用による錯体の安定化の寄与について構造化学的に検討中である。

次に、2 位のアミド基の R² の構造を変化させた場合は、ホルミル基(11g)ではアセチル基(11f)と比較して、その輸送能にあまり大きな変化は見られなかった。しかし、より安定な錯体を形成することを期待して導入したテノイル(11h)やピコリノイル基(11i)では、当初の予想に反して大幅に輸送能の低下が見られた。これらの置換基はかなりかさ高いので、トリアミド体の場合と同様に金属イオンの取り込みに際して、立体的な障害になっているとも考えられる。また、この化合物の系において、Cu(II)との錯形成にキノリン環の N 原子が不可欠であることは、11f のキノリン環をナフタレン環に変えた化合物においては、Cu(II)はまったく輸送されないことから確認された。Cu(II)イオン選択性については、11f を用いた限りにおいては、トリアミド体 10a の場合と同じ結果が得られた。

なお、単離された Cu(II)錯体の元素分析および UV スペクトルの結果から、これらのジアミド体はおそらく溶液中で Cu(II)と 1:1 で錯体を形成していることが推

定された。これらアミノ酸由来の Cu(II)イオノフォアの構造は、前述した血清アルブミンの活性部位の構造との類似性の点からも興味深く、また生体内過剰 Cu イオンの除去等への応用も期待されるものである。

4.2. 水銀イオン輸送能を有するイオノフォア

さらに、われわれはこのような α-アミノ酸から誘導されるジアミド体に、Hg(II)イオンのようなソフトな重金属イオンの輸送能を付与するために、これらの金属イオンと親和性のある硫黄原子を分子中に含む数種のジアミド体 12a~12c をメチオニンから合成し、その Hg

(II)イオン輸送能を検討した²²⁾。その結果、12a では Cu(II)イオンの場合と同じ輸送条件下、24 時間後に 95% 以上の Hg(II)イオンを輸送することができた。R がチエニル基の場合(12b)、時間の経過とともに Hg(II)錯体の一部が析出し、そのため輸送効率が低下することが判明した。また、12a による Cu(II)と Hg(II)イオン

の競争輸送では24時間後の輸送量でその選択性を比較すると、Cu(Ⅱ)に対してHg(Ⅱ)選択性を向上させるために、Rとして比較的高いトルイル基を導入したジアミド体12cを調製し、その効果を調べた。この場合、Cu(Ⅱ)とHg(Ⅱ)の輸送量比は約1:2.8となり、Hg(Ⅱ)イオンの輸送速度を低下することなく、選択性を向上させることができることがわかった。

なお、12aのキノリン環をナフタレン環構造に変換した化合物では、その輸送速度が大幅に低下することから、Hg(Ⅱ)の取り込みにおいても、キノリルアミド構造が大きく寄与していることが明らかとなった。

近年、アルカリおよびアルカリ土類金属イオンのみならず、重金属イオンの選択輸送剤の開発も盛んになっており²³⁾、新しい重金属イオノフォアを用いた有用または有害な重金属の分離濃縮の研究は今後ますます重要になってくるものと考えている。

5. その他のアミド化合物

われわれがこれまで合成してきたアミド化合物は基本的にはすべて四座配位子であった。次に、われわれは五座および六座配位子としてのアミド化合物の合成を検討

した。まず、2,6-ピリジンジカルボン酸を出発物質として、いくつかの五座配位子13a~13cを合成した。これらのうち、2つの8-キノリル基を持つ13aは種々の遷移金属イオンと1:1の錯体を生成したが、これを抽出剤とする液-液抽出実験においては、Cu(Ⅱ)のみに選択的な抽出能を示した²⁴⁾。一方、液膜系における輸送剤としての機能は全く示さなかった。そこで、マロンアミドの場合と同様に1つのキノリル基を2-ピリジルメチル基に置換したところ(13b)、配位能が弱くなり、その結果輸送剤としての性能が向上した。ここでも置換基を含む構造の変化が劇的な機能の変化を引き起こすことが明らかとなった²⁵⁾。さらに、金属酵素のプレオマイシンの活性部位との類似性から、これらの化合物の金属錯体が酸化触媒としての機能を発現することが期待され、現

在相当する鉄(Fe(Ⅲ))やCu(Ⅱ)錯体の酸化能を検討中である²⁶⁾。

次に、六座配位子となるアミド化合物の基本骨格として、われわれは1,10-フェナントロリンを選んだ。具体的には、4,7-ジフェニル-1,10-フェナントロリン-2,9-ジカルボン酸を合成し、酸塩化物とした後、8-アミノキノリン等と反応させてアミド化合物14に導いた。この

化合物もきわめて速やかに遷移金属イオンと錯形成することがわかった。末端基同士の重なりなどがNMR等の機器分析により確認され、14のアミドプロトンが13 ppm以下に現れ、分子内水素結合により疑似環状構造の内孔に位置していると推定された²⁷⁾。

フェナントロリン骨格は硬い構造体であるため、2,9位からの側鎖置換基は同一方向を向くことが予想される。したがって、適当な置換基の導入により2つの置換基間の協同効果に基づいた新しい機能を発現することが期待され、N-置換基として種々の官能基の導入を現在検討中である。

6. おわりに

ポリエーテルカルボン酸誘導体から始まったわれわれの研究は、複数のアミド基を有するさまざまな化合物の合成へと展開してきた。これらの化合物は、分子内に複数存在するアミド基の持つ分子間、分子内水素結合形成能により、分子そのものの構造が固定されると同時に、アミドのN-置換基の種類に依存して容易にアミドプロトンを脱離することが可能であり、強力な配位子としての能力を発揮する。これらの性質を都合よく引き出すように分子構造を適切に設計することにより、重金属イオンの抽出剤、輸送剤あるいは有機分子の包接化合物として、きわめて優れた性能を有する新規な機能性分子を得ることができた。さらに、その研究過程において、金属イオンと芳香環π電子との間の弱い相互作用が錯体の安定性に及ぼす影響の重要性も見いだすことができた。今後、これらの弱い相互作用をより効果的に利用することにより、さらに優れた機能発現へ向けての分子設計が可能となってくるものと考えている。例えば、有機分子に対

して精密な分子認識能を持つ含金属化合物の合成は、単に分子を取り込むだけでなく、物質変換のための触媒等として重要になってくると考えられる。われわれは今後このような観点から、アミド基を利用した新しい機能性分子創製のための研究を展開していく所存である。

(平成4年11月11日受理)

文 献

- 1) 平谷和久, 有合化誌, **45**, 1186 (1987)
- 2) K. Hiratani, T. Yamaguchi, "Liquid Membrane : Chemical Application," ed. by T. Araki, H. Tsukube, CRC Press (1990), pp.103~120
- 3) K. Hiratani, T. Okada, H. Sugihara, *Anal. Chem.*, **59**, 766 (1987)
- 4) "New Trends in Bioinorganic Chemistry," ed. by R.J.P. Williams and J.R.R.F. da Silva, Academic Press, London (1978)
- 5) 例えば A.D. Hamilton, "Advances in Supramolecular Chemistry" ed. by G.W. Gokel, Jai Press (1990), pp.1~64
- 6) J.-P. Laussac, B. Sarkar, *J. Biol. Chem.*, **255**, 7563 (1980); *Biochemistry*, **23**, 2832 (1984)
- 7) J.-C. Chambron, K. Hiratani, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1991, 1483
- 8) K. Hiratani, K. Taguchi, K. Ohashi, H. Nakayama, *Chem. Lett.*, 1989, 2073
- 9) T. Hirose, K. Hiratani, K. Kasuga, K. Saito, T. Koike, E. Kimura, Y. Nagawa, H. Nakanishi, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1992, 2679
- 10) O. Yamauchi, A. Odani, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 5938 (1985); A. Odani, S. Deguchi, O. Yamauchi, *Inorg. Chem.*, **25**, 62 (1986)
- 11) K. Hiratani, M. Goto, *Chem. Lett.*, 1991, 89
- 12) 平谷, 後藤, 田口, 日本化学会第59春季年会講演予稿集Ⅱ, p.1918 (1990)
- 13) 平谷, 上野, 第5回生体関連化学シンポジウム講演要旨集, p.105 (1990)
- 14) 上野, 平谷, 第10回基礎化学連合討論会予稿集, p.443 (1990)
- 15) K. Hiratani, I. Nozawa, T. Nakagawa, S. Yamada, *J. Membr. Sci.*, **12**, 207 (1982)
- 16) K. Hiratani, K. Taguchi, *Chem. Lett.*, 1990, 725
- 17) K. Hiratani, K. Kasuga, T. Hirose, K. Taguchi, K. Fujiwara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **65**, 2381 (1992)
- 18) K. Hiratani, T. Hirose, K. Fujiwara, K. Saito, *Chem. Lett.*, 1990, 1921
- 19) K. Hiratani, T. Hirose, K. Kasuga, K. Saito, *J. Org. Chem.*, **57**, 7083 (1992)
- 20) K. Kasuga, K. Hiratani, *Anal. Sci.*, **7**, 95 (1991)
- 21) 春日, 廣瀬, 高橋, 平谷, 第41回錯体化学討論会講演要旨集, p.344 (1991)
- 22) 春日, 廣瀬, 高橋, 平谷, 日本化学会第63春季年会講演予稿集Ⅱ, p.1266 (1992)
- 23) 例えば Cu(Ⅱ): E. Kimura, C.A. Dalimunte, A. Yamashita, R. Machida, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1985, 1041; Hg(Ⅱ): H. Take-shita, A. Mori, S. Hirayama, *ibid.*, 1989, 564; Zn(Ⅱ): S. Dadfarnia, M. Shamsipur, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **65**, 2779 (1992); Ag(Ⅰ): T. Nabeshima, K. Nishijima, N. Tsukada, H. Furusawa, T. Hosoya, Y. Yano, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1992, 1092
- 24) K. Hiratani, K. Taguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **63**, 3331 (1990)
- 25) K. Saito, K. Hiratani, to be submitted.
- 26) 斉藤, 高田, 大河原, 平谷, 日本化学会第60秋季年会講演予稿集Ⅰ, p.403 (1990)
- 27) 平谷, 高橋, 杉原, 春日, 廣瀬, 名川, 中西, 第41回錯体化学討論会講演要旨集, p.387 (1991)