

生体無機イオンと有機両性イオンの分子認識能を有する大環状化合物

藤岡晴人、佐藤 浩一

Macrocyclic Host Compounds for Biological Inorganic Ions and Molecular Zwitter Ions.

Haruto Fujioka, Koichi Sato

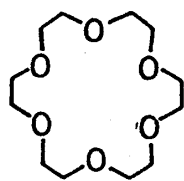
Faculty of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences, Fukuyama University

Summary : Macrocyclic polyamine [18] aneN₆ is known as a new functional molecule, and its derivatives are discovered to capture biological inorganic and organic ions. Their versatile properties will prove to be useful for the development of newly type medicines, chemicals, catalysts and so on.

[はじめに]

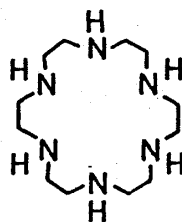
クラウンエーテル¹⁾のOをNに置換した飽和大環状ポリアミンは歴史的には古くから知れていたが、錯体化学者以外からはそれほど注目されることもなかった。

Macrocyclic Compound



18-crown-6

crown ether



18-azacrown-6

([18]aneN₆)

macrocyclic polyamine

しかし、基礎的研究が続けられた結果、最近ようやく応用研究も現れるようになった。大環状ポリアミン化合物の有用性、発展性はクラウンエーテルに優るとも劣らず、生体機能、生理活性という観点からはそれ以上の可能性を秘めているような化学的事実が最近次々と木村らによって明らかにされつつある²⁾。

大環状ポリアミンの機能として

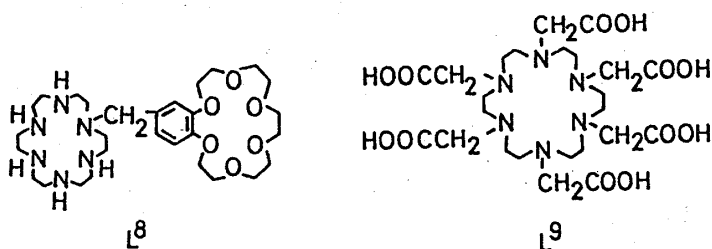
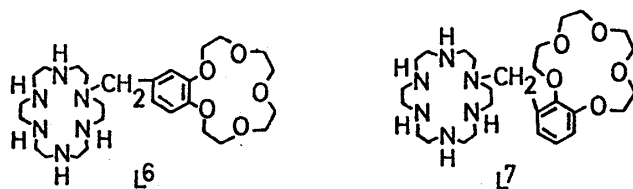
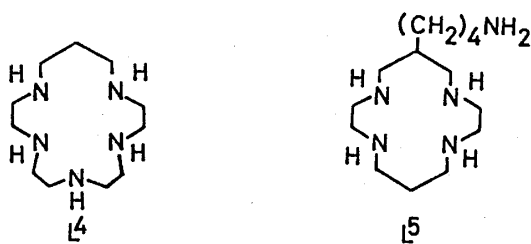
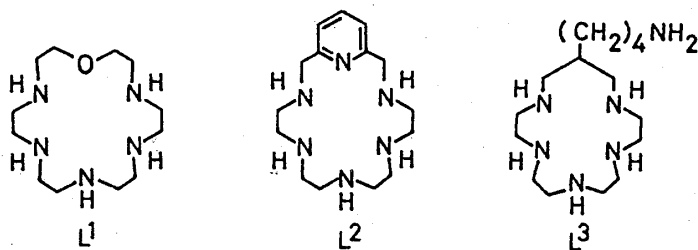
1) クラウンエーテル様機能^{3,4)}

- 2) プロトンの集中化によるアニオンの捕捉⁵⁾
- 3) 難溶性アルカリ土類金属塩、尿路結石の溶解補助^{6,7)}
- 4) 遷移金属イオンの選択的捕捉、分離、抽出^{8~12)}
- 5) 金属錯体による生体機能モデルおよび触媒機能
 - 5-1) 金属異常酸化状態の安定化^{13~15)}
 - 5-2) Co^{II} 錯体による O_2 の捕捉 (ヘム様機能)^{10,16)}
 - 5-3) 金属錯体によるスーパーオキシドジスムターゼ (SOD) 様活性^{17~19)}
 - 5-4) Ni^{II} -dioxo [16]ane N^5 による O_2 の捕捉と活性化^{20~25)}

など多くの機能性を有している。

本稿では (1) のクラウンエーテル様機能、即ち、アルカリ金属やアルカリ土類金属イオンを捕捉する化合物、(2) の大環状ポリアミンのみが持つアニオン捕捉能と、クラウンエーテルのみが持つカチオン捕捉能とを兼ね備えた化合物について、そして (3) の尿路結石溶解剤を目指した化合物について述べる。

本稿に関係のある化合物 ($\text{L}^1 \sim \text{L}^9$) を示し、これらの化合物に見出された機能を紹介する。



L¹, L², は水溶液中でカルシウムイオンを選択的に捕捉する⁴⁾。

L³は、マグネシウムイオンしか取り込まないという興味深い性質を持つ⁴⁾。

L⁶は、水溶液中で両性イオンのカチオン部位、アニオン部位、を同時に認識捕捉することが判った。特に、水溶液中で、両性イオンのカチオン部位アニオン部位を同時に認識捕捉できる人工化合物は、L⁶以前に例はない²⁷⁾。

L⁶に関連して両性イオンゲスト捕捉の選択性、相互作用を検討する目的でL⁷, L⁸を合成した結果、簡単な構造の変化で興味深い知見が得られた²⁸⁾。

L⁹は、リン酸カルシウムやシュウ酸カルシウム等を主成分とする尿路結石に対して、生体pHにおいてEDTAよりも強力な溶解性を示した⁷⁾。

1) クラウンエーテル様機能 (アルカリ金属、アルカリ土類金属の捕捉)

N原子はO原子に比べソフトなドナー原子であるから、大環状ポリアミンはカチオン親和性に関してアルカリ金属、アルカリ土類金属、希土類等ハードな原子を水溶液中で取り込まないのが普通である。しかし[18]aneN₆は例外的にカリウム、カルシウムイオンの選択的捕捉に高い機能性を有することが見出された³⁾。直鎖状のポリアミンでは、アルカリ金属、アルカリ土類金属を取り込まないことから、環状構造を持つことに意味があることがわかる。

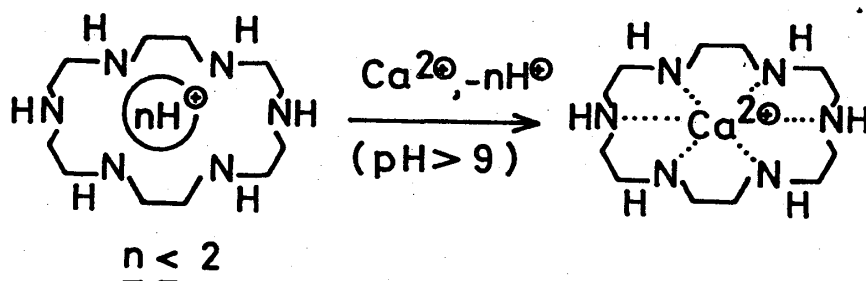


表1. は18-crown-6と[18]aneN₆との錯体生成定数 (logK_{ML}) と各イオンに対する選択性について示したものであり、logK_{ML} の値が大きいほど相互作用が強いことを示す。

表1. Crown ether-like function

| | 18-crown-6 | [18]aneN ₆ |
|------------------|------------|-----------------------|
| Na ⁺ | 0.8 | no |
| K ⁺ | 2.0 | 0.8 |
| Ca ²⁺ | < 0.5 | 2.5 |
| Mg ²⁺ | no | no |

1:1 Complex Formation Constants logk_{ML} in H₂O

大環状ポリエーテル、18-crown-6の各イオンに対する錯体生成定数を見ると $K^+ > Na^+ > Ca^{2+} > Mg^{2+}$ の順に取り込みが弱くなっている。

しかし、生体で重要な相補的關係にある K^+ と Na^+ 、あるいは、 Mg^{2+} と Ca^{2+} の間の選択性に関しては大環状ポリアミン、[18] aneN₆の方が優れていることがわかる。

更に、大環状ポリアミン化合物の各種金属イオンに対する親和性や選択性を変えるために [18] aneN₆のNドナー原子を少しずつ換えたり、あるいは、環サイズを換えた、L¹、L²、L³、L⁴、L⁵を合成した。

L¹は[18] aneN₆のドナー原子の窒素の一つを酸素に換えて、クラウンエーテルと環状ポリアミンの性質を合わせ持つことをねらった。

L²は、ピリジン窒素を導入して酸解離定数の変化をねらった。

L³は、同じN₆系ではあるが、環サイズを小さくして、その代わり、側鎖に一つのアミノ基を導入した。即ち、イオン半径の最も小さい Mg^{2+} 等の選択的取り込みをねらったものである。

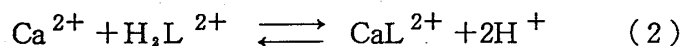
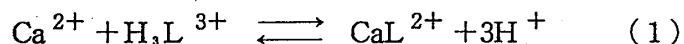
これらの化合物と各金属イオンとの錯体生成定数はpH滴定法によって求められるが、錯体生成定数を測定する前に酸解離定数を求めなければならない。表2.はL¹、L²、L³、L⁴の酸解離定数 (pK_a) を示し、これらの値から、ドナー原子Nの性質が異なることが理解できる。

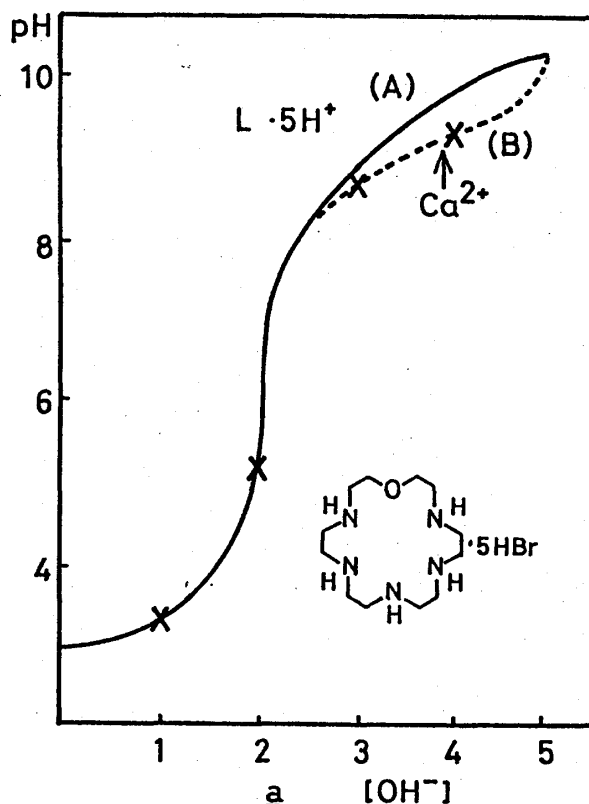
表2. pK_a values of the macrocyclic polyamines L¹~L⁴

| Ligand | pK_1 | pK_2 | pK_3 | pK_4 | pK_5 | pK_6 |
|-----------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| [18]aneN ₆ | 10.19 | 9.23 | 8.73 | 4.09 | <2.0 | 1.0 |
| (L ¹) | 9.48 | 9.29 | 7.74 | <3.65 | <1.0 | / |
| (L ²) | 9.63 | 9.05 | 7.56 | - | - | / |
| (L ³) | 10.29 | 9.37 | 6.07 | <2.0 | - | - |
| (L ⁴) | 10.64 | 9.49 | 7.28 | 1.71 | 1.45 | / |

I = 0.2 M, at 25 °C

次いで、錯体生成定数を求めるわけであるが、L¹が Ca^{2+} を取り込んで行く過程を例に挙げ、定性的な現象についてのみ説明する。滴定曲線が当量点2—5領域の平衡は、(1)—(3)式であらわすことができる。



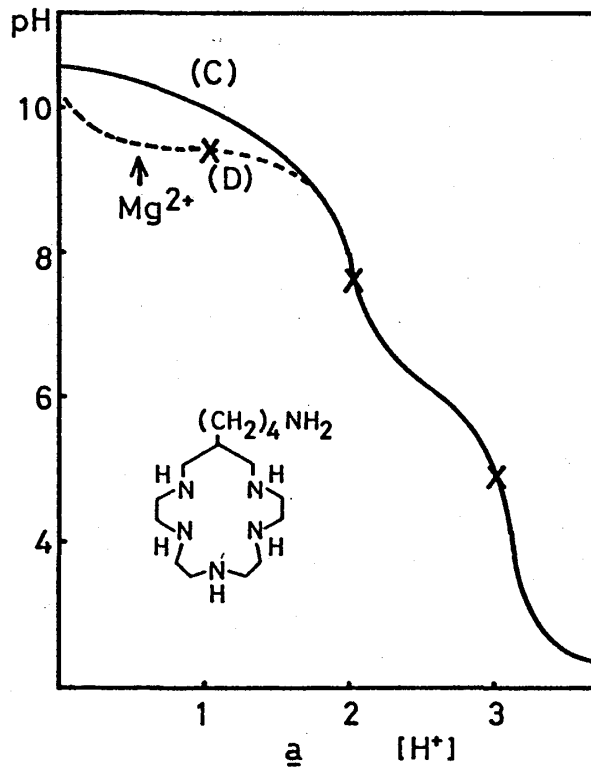


Titration curves of $L \cdot 5H^+$ without (curve A) and with Ca^{2+} (curve B). In the presence of Mg^{2+} , the identical curve to (A) was observed. $[L^1] = 0.5 \times 10^{-3} M$ and $[Ca^{2+}] = 33.3 \times 10^{-3} M$ at $I = 0.1 M$ and $25^\circ C$
 (X): Theoretical curve

図 1

反応が右方向へ進めば進むほど H^+ が多く放出されるので pH の低下が起こるはずである。従って、pH 8 以上で、 L^1 と Ca^{2+} の錯体生成が起きることが実線と点線との比較でわかる。もし L^1 と錯体生成しない金属イオン、 Mg^{2+} 等の場合ならば、点線のような pH の低下は見られない。このような事実から、 L^1 は Ca^{2+} とのみ錯体生成することが判る (図 1)。そして、低下した pH の値を読んで解析式にあてはめて錯体生成定数を求めるが、解析法は省略する。 L^2 も同様に解析できる。

L^3 の解析法は、 L^1 , L^2 の場合、アルカリ滴定で、 H^+ が解離し、金属イオンが配位してゆく過程を測定したのに対し、逆にフリーの配位子に H^+ が配位して、錯体から金属イオンが解離してゆく過程を測定して得られたものである。この場合は、 Mg^{2+} の存在するときのみ点線のような変化が見られる (図 2)。



Titration curves of L^3 without (curve C) and with Mg^{2+} (curve D). In the presence of Ca^{2+} , the identical curve (C) was observed.
 $[L^3] = 1.0 \times 10^{-3} M$ and $[Mg^{2+}] = 33.3 \times 10^{-3} M$
 at $I = 0.1 M$ and $25^\circ C$
 (X): Theoretical curve

図 2

表3.に示すように、[18]aneN₆に続いて合成したL¹, L², L³の化合物には、生体必須金属イオンに対して高い選択性があることがわかる。

表3. 1:1 Complex Formation Constants $\log K_{LM}$ at $I=0.2M$ and $25^\circ C$

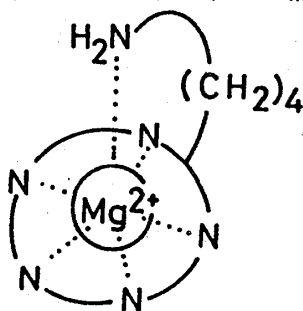
| Metal ions | Ligand | | | | | | 18-crown-6 ^c |
|------------------|------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------------|
| | [18]aneN ₆ ^a | (L ¹) | (L ²) | (L ³) | (L ⁴) | (L ⁵) | |
| Na ⁺ | no | no | no | no | no | no | 0.8 |
| K ⁺ | ca. 0.8 | no | no | no | no | no | 2.03 |
| Mg ²⁺ | no | no | no | 2.50 | no | no | no |
| Ca ²⁺ | 2.5 ^b | 2.30 | 2.70 | no | no | no | 0.5 |

a) from reference 3. b) at $35^\circ C$ c) from reference 26.

L¹, L²は、水溶液中でCa²⁺を選択的にしかも[18] aneN₆や18-crown-6以上の強さで捕捉する。

一方、化合物L³は他の大環状ポリアミン化合物と対照的に、Mg²⁺しか取り込まないという極めて興味深い性質を示した。

これは、イオンサイズの小さいMg²⁺が、L³のような16員環サイズにfitして、しかも、上からも一つのアミノ基で、蓋をされるようなかっこうで、L³に捕捉されると考えられる(図3)。



A proposed structure for the 1:1 complex of Mg²⁺ with n-BuNH₂-[16]aneN₅ (L³)

図 3

また、母核のL⁴あるいは、同じ側鎖アミノ基をもつN₆系の化合物L⁵とも相互作用がないことから、Mg²⁺の配位数が6であろうことも示唆される。

このように、生体必須金属イオンに対して高い選択性をもつ化合物は、生体において、これらのイオンの働きを調べるための試薬として、あるいは、従来の膜透過実験のキャリアーモデルに用いられているクラウンエーテルなどの化合物以上に各金属イオンについて詳細に検討することができるという可能性を持っている。

2) プロトンの集中化による生体アニオンの捕捉

飽和大環状ポリアミンの一つの特徴は、独得の塩基性、すなわち窒素原子数、環サイズ等に応じて一定数のプロトンとその環内に取り込むことである。この環内にプロトンを取り込んだ大環状ポリアミンは比較的flexibleであった環状コンフォーメーションが、①分子内にできた新たなN-H⁺-N水素結合によって固定化される②限られた空間内にいくつかのプロトンが集中し多価カチオンのように振るまう③同じ多価カチオンであっても環の外側に疎水性基をもつ等の特徴を有する。

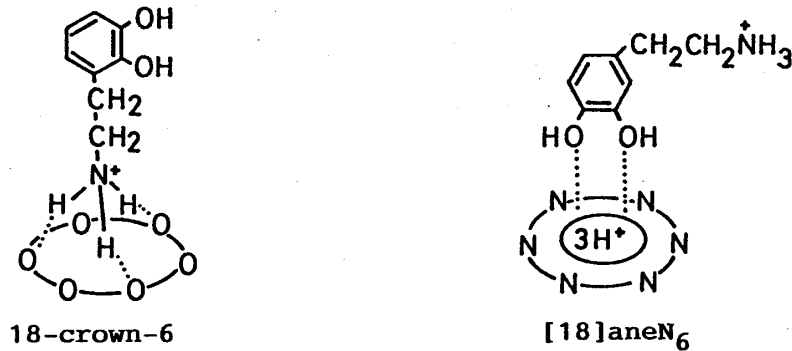
中性水溶液中でプロトンを取り込んだ大環状ポリアミン[18] aneN₆は、クエン酸³¹⁾、ドパミンのカテコール部位³²⁾、ATP、リン酸イオン³³⁾あるいは、ヒスタミンやその拮抗アンタゴニストで抗胃潰瘍薬であるシメチジン等を捕捉する機能を有している³⁴⁾。

しかし、生体に必須な化合物はモノアニオンばかりではなく、両性イオン (zwitter ion)

化合物が多く存在する。例として、アミノ酸、ペプチド、カテコールアミン等が挙げられるが、これら化合物の受容体との作用部位あるいは、生体膜透過などの化学は殆どわかっていない。

前にも述べたように、[18]aneN₆は中性水溶液中でドパミンのカテコール部分と1:1相互作用することが見出されている。

また、クラウンエーテルは、一級アンモニウムカチオンと水素結合によって相互作用することがよく知られている(図4)。



Proposed structures for [18]aneN₆-Dopamine
vs. 18-crown-6-Dopamine

図 4

従って、[18]aneN₆とクラウンエーテルを分子内にもつ化合物は、より強力なカテコールアミン受容体となることが予想される。そこで、L⁶を合成し、ドパミンとの相互作用を調べた結果、ドパミンを二点で捕捉することが判った。

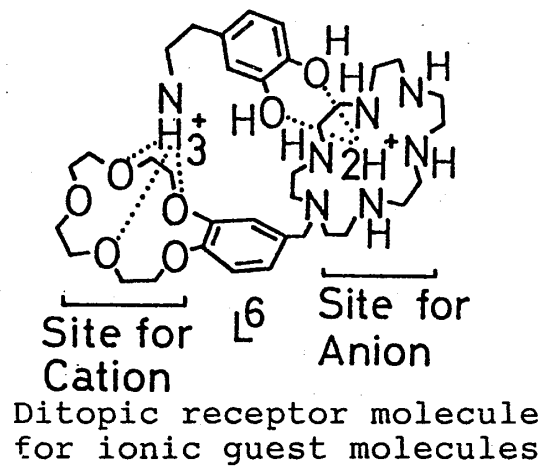


図 5

図5はL⁶がドパミンを捕捉したときの推定状態を示す。

L⁶と両性イオン分子との1:1錯体生成定数 β_L と、その錯体生成に関与するプロトン数(i+j)はポーラログラフ法によって求められるが、説明は省略する。

ポーラログラフ法で得られたL⁶と両性イオン物質との1:1錯体生成定数 β_L をまとめたものが表4.である。

表 4.

1:1 Association constants β_L for L^6 with ionic substrates
at 25°C and $I=0.2M$ ($NaClO_4$).

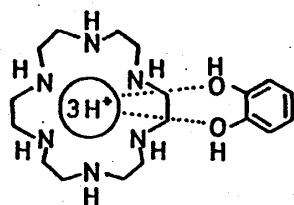
| Ionic substrate [pK_a value] | Experimental | | Measured pH in Tris buffer |
|---------------------------------|------------------|------------------------|-------------------------------|
| | (i+j) value | β_L (M^{-1}) | |
| Catechol(1)[12.49,9.31] | 5.0 | 1.50×10^2 | 7-8 |
| Dopamine(2)[12.20,10.65,9.06] | 5.0 _s | 2.92×10^4 | 7-8 |
| Glycine(3)[9.68] | 4.1 _s | 1.50×10^3 | 6.5-8 |
| β -Alanine(4)[10.44] | 4.1 _s | 1.10×10^2 | 7-8 |
| $H_2N[CH_2]_3CO_2H$ (5)[10.67] | 3.8 _s | 1.02×10^2 | 7-8 |
| $H_2N[CH_2]_5CO_2H$ (6)[10.89] | 4.1 _r | 1.05×10^2 | 7-8 |
| Diglycine(7)[8.10] | 3.8 _s | 6.87×10^1 | 7-8.5 |

$pK_a = 9.66, 9.13, 7.75, 4, 2, 1$. Number of protons involved in complexation.
Conditional association constants of (5) and (6) with Schmidchen's host molecule in 10 % aq. MeOH are reported to be 250 and 233³⁵⁾, respectively.

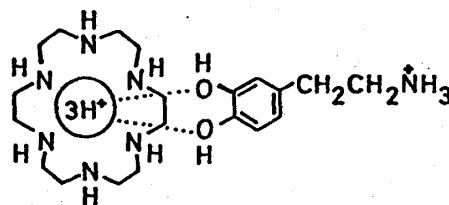
グリシンやGABAのようなアミノ酸は、アザクラウン又はクラウンエーテル単独では全く相互作用は見られないが、 L^6 とは、 $10^2(M^{-1})$ ほどの相互作用があることがわかる。

従って、 L^6 が両性イオンをサンドイッチ状に取り込んでいることがうかがえる。

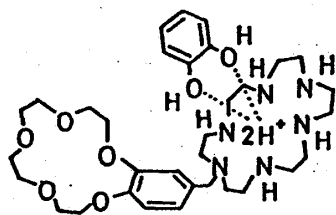
中でも、とりわけ β_L の大きい値を示す L^6 とドパミンについてカテコールと比較して見ると、ドパミンはアンモニウムカチオンをもたないカテコールカチオン、アニオンの100倍以上強い相互作用を示している。これも、 L^6 がカチオン、アニオンの同時認識捕捉を裏付ける結果である。



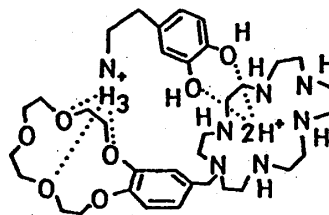
[18]aneN₆ - catechol
 $\beta_L = 1.6 \times 10^2 (M^{-1})$



[18]aneN₆ - dopamine
 $\beta_L = 1.1 \times 10^3 (M^{-1})$



L^6 - catechol
 $\beta_L = 1.5 \times 10^2 (M^{-1})$



L^6 - dopamine
 $\beta_L = 2.9 \times 10^4 (M^{-1})$

monotopic な基質カテコールに対して[18] aneN₆とL⁶はほとんど同じ親和性を示している。しかし、基質が ditopic なドパミンの場合L⁶は[18] aneN₆に比べ10倍以上の親和性を示している。このようにL⁶では環状ポリアミンとクラウンエーテルが同時にゲストの認識部位となっていることを示唆する結果が得られた。

CPKモデルでも、二点で認識捕捉する状態がよく match することが理解できる。

L⁶と関連したホモログL⁷, L⁸と各基質との錯体生成定数を調べると、表5.に示すようにL⁶, L⁸は両性イオンの他に、ATP、リン酸イオン、Ca²⁺、Mg²⁺を取り込む機能も持っている²⁹⁾。

表5. 1:1 Association constants β_L for L⁶~L⁸ with ionic substrates

| | | [18]aneN ₆ | (L ⁶) | (L ⁷) | (L ⁸) |
|--------------------------------|----|---|------------------------|------------------------|------------------------|
| | | pK ₁ , pK ₂ , pK ₃ | | | |
| | | 10.19, 9.23, 8.73 | 9.66, 9.13, 7.75 | 9.66, 9.13, 7.75 | 9.71, 8.92, 7.45 |
| | | Association Constants (β_L , M ⁻¹) | | | |
| Dopamine | a) | 1.10 × 10 ³ | 2.92 × 10 ⁴ | 2.20 × 10 ² | 2.80 × 10 ⁴ |
| Glycine | a) | no | 1.52 × 10 ² | 1.15 × 10 ² | 2.31 × 10 ² |
| ATP ⁴⁻ | a) | 2.50 × 10 ⁶ | 1.54 × 10 ⁴ | | 4.11 × 10 ⁴ |
| HPO ₄ ²⁻ | a) | 1.35 × 10 | 3.03 × 10 ⁴ | no | 3.25 × 10 ² |
| Ca ²⁺ | b) | 2.85 × 10 ² | 2.95 × 10 ² | no | 1.19 × 10 ³ |
| Mg ²⁺ | b) | no | 3.29 × 10 ³ | no | 1.04 × 10 ³ |

a) polarographic method, pH 6.5-8.5 in Tris buffer

b) pH titration method I=0.1M, at 25°C

表5.で特に注目すべきことは、同じ環サイズ、同じpKaをもつL⁶, L⁸である。ベンゾクラウンのメタ位にアザクラウンがある場合と、オルト位にある場合といった簡単な構造の変化で選択性が変っている。即ち、L⁶, L⁷とではドパミンに対してL⁶はL⁷の約100倍の相互作用を示す。

一方L⁷とドパミンとの相互作用が小さいことは、CPKでうまく fit しないことで理解できる。

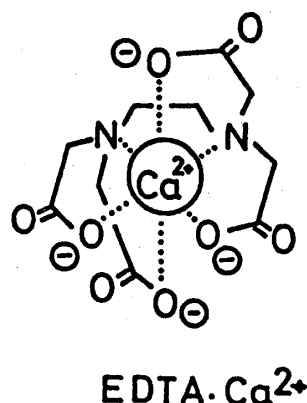
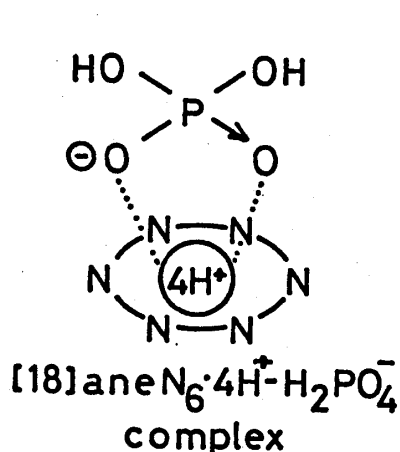
以上の結果から、これらの化合物は

- i) 簡単な構造の変化でその機能性に大きな変化を持たせることができる。
- i i) 有用な医薬品や生化学、薬理学試薬としての応用が期待できる。
- i i i) 尿路結石モデルのリン酸カルシウムに対してEDTAより強い溶解性を示すことから、医薬品としての応用が期待できる³⁰⁾。

3) 大環状ポリアミンによる尿路結石の溶解

尿路結石は、腎臓で発生し尿管、膀胱、尿道で大きく生長した結石で、 $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ 、 $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ 、 $\text{Ca}_2(\text{C}_2\text{O}_4)$ 等アルカリ土類金属塩を主成分としている。治療法として外科手術による結石摘出の他、尿路に溶解剤を還流させる方法があるが、決定的な溶解剤というのはいまだない。また、結石の粉碎技術や摘出手術なども飛躍的な進歩を遂げつつあるが、これに伴う残留結石による再発防止という点から、この方面からもより良い結石溶解剤が望まれている。現在使用されている溶解剤は、クエン酸とEDTAを主成分としている。前者は緩衝作用による尿のpH低下によって、後者は Ca^{2+} 引き抜きというカチオンキレート作用によって結石を溶解させている。

大環状ポリアミン[18] aneN_6 はEDTAと全く逆のアニオン引き抜きによる結石溶解作用を持っている。これは、前に述べた[18] aneN_6 が中性-酸性領域で多価カチオンとなり、多価アニオン（この場合リン酸イオン）と1:1錯体を生成するという性質に由来するものである。



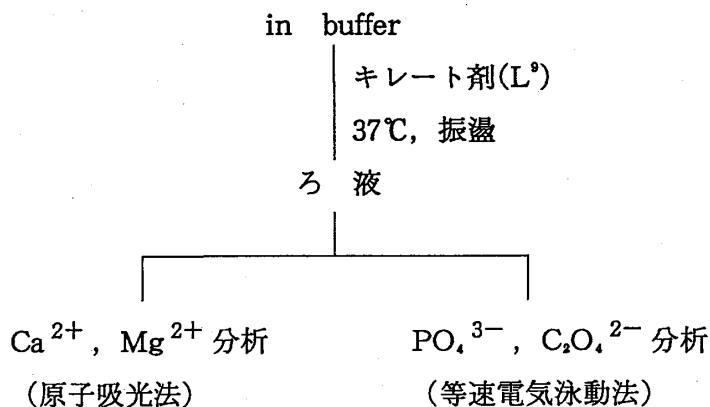
そこで、より優れた結石溶解剤として、EDTAと[18] aneN_6 との構造を合わせ持つ大環状ポリアミン L^9 を合成し、その結石溶解能を調べた。その結果、 L^9 は中性領域において[18] aneN_6 やEDTAよりも有効であることが判った。

その作用機序は、従来、結石溶解剤として用いられてきたEDTAと同じく、カチオンキレート作用によるものであるが、特にリン酸結石では、EDTAよりも強い結石溶解能を示した。大環状ポリアミン[18] aneN_6 は本来酸性領域で強い活性を示すが、 L^9 は中性から酸性にかけてその活性を持つことから、いっそう実用に向いていると思われる。

結石、結石モデルの溶解試験は scheme に示す方法で行い、カチオンとアニオンを分析して溶解性を決定した。溶出イオン濃度の測定は、 $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ を溶解したときの Ca^{2+} と PO_4^{3-} イオン濃度をチェックした。

結石. 結石モデルの溶解試験

粉碎結石又は結石モデル



Ca₃(PO₄)₂モデルの場合、[Ca²⁺]:[PO₄³⁻] = 3 : 2

Scheme

その結果、溶解性のCa²⁺濃度とPO₄³⁻濃度はほぼ3 : 2の割合で組成通りに検出確認されたので(表6.)、溶出カチオン濃度だけを測定して結石の溶解性を、(1)~(4)にあげた項目について検討した。

表6. Concentrations of Ca²⁺ and PO₄³⁻ Released from Insoluble Ca₃(PO₄)₂ Powder(10 mg)^{a)} by Various Chelating Agents (10 mM) in 0.05M, pH 7.0 Collidine Buffer (3 ml) at 37℃ for 1h

| Ligand | Free[Ca ²⁺] ^{b)} in ppm | Free[PO ₄ ³⁻] ^{c)} in ppm | [Ca ²⁺]/[PO ₄ ³⁻] ratio |
|-----------------------|---|--|---|
| None | 21 (0) | 16 (0) | |
| [18]aneN ₆ | 157 (136) ^{d)} | 92 (76) ^{d)} | 3.6 : 2 |
| L ⁹ | 832 (811) ^{d)} | 556 (540) ^{d)} | 3 : 2 |
| EDTA | 512 (496) ^{d)} | 354 (333) ^{d)} | 3 : 2 |

a) 10 mg Ca₃(PO₄)₂, if completely dissolved, correspond to 10.7 mM.

b) Measured by atomic absorption spectrophotometry.

c) Measured by isotachophoretic analysis.

d) Concentration of ion dissolved by complexation with ligand.

- (1) 溶解性に対するpH依存性 (表7.)。
- (2) 溶出するCa²⁺濃度の時間変化 (表8.)。
- (3) カチオン及びアニオン効果 (表9.)。
- (4) ヒト結石に対する溶解性 (表10.)。

それぞれの結果は表7.—表10.に示す。

表7.

Concentration (in ppm) of Ca²⁺ Released from Ca₃(PO₄)₂ (5 mg) by Chelating Agents (10 mM) at Various pHs^{a)}

| Ligand | pH | | | | |
|-----------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | 4.0 ^{b)} | 5.0 ^{b)} | 5.9 ^{b)} | 7.0 ^{c)} | 8.0 ^{d)} |
| Nine | 252 (0) | 175 (0) | 18 (0) | 23 (0) | 13 (0) |
| [18]aneN ₆ | 437 (185) | 212 (36) | 99 (81) | 113 (90) | 72 (59) |
| L ⁹ | 374 (122) | 463 (287) | 400 (382) | 510 (487) | 432 (419) |
| EDTA | 315 (63) | 453 (277) | 370 (352) | 307 (284) | 282 (269) |

a) At 37°C; reaction time 1h. If a ligand (10 mM) shows complete 1:1 complexation with Ca²⁺ in solution the theoretical Ca²⁺ value should be 401 ppm.

b) 0.2M acetic acid-sodium acetate buffer (3 ml).

c) 0.05M collidine-HCl buffer (3 ml).

d) 0.05M Tris-HCl buffer (3 ml).

各項目に対応する表(7~10)を要約すると、

(1)L⁹はpH7で最大の溶解性を示す。もし、完全に1:1錯体形成によってCa₃(PO₄)₂が溶解した場合溶出Ca²⁺濃度の理論値は401 ppmとなるはずであるから、一個以上のCa²⁺を取り込んでいることが示唆される。

表 8.

Time Course of Dissolution (in ppm)^{a)} of $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ Powder (20 mg) by L^9 and EDTA (Both 3 mM) at pH 7 (Collidine Buffer) and 37°C

| Ligand | Reaction time | | | | | |
|--------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | 20 min | 40 min | 1 h | 2 h | 4 h | 6 h |
| None | 14 (0) | 15 (0) | 16 (0) | 16 (0) | 23 (0) | 43 (0) |
| L^9 | 202 (188) ^{b)} | 212 (197) ^{b)} | 219 (203) ^{b)} | 232 (216) ^{b)} | 254 (231) ^{b)} | 285 (242) ^{b)} |
| EDTA | 138 (120) ^{b)} | 128 (113) ^{b)} | 131 (115) ^{b)} | 139 (123) ^{b)} | 145 (122) ^{b)} | 166 (123) ^{b)} |

a) The theoretical value is 134 ppm, provided that a ligand forms a 1:1 complex with Ca^{2+} .

b) Ca^{2+} concentration dissolved by complexation with ligand.

(2) L^9 とEDTAを比較する。

EDTAが最初からほぼ1:1錯体形成による溶解性を示すのに対して、 L^9 は4時間以降では、ほぼ2モルの Ca^{2+} を捕捉していることが示唆される。

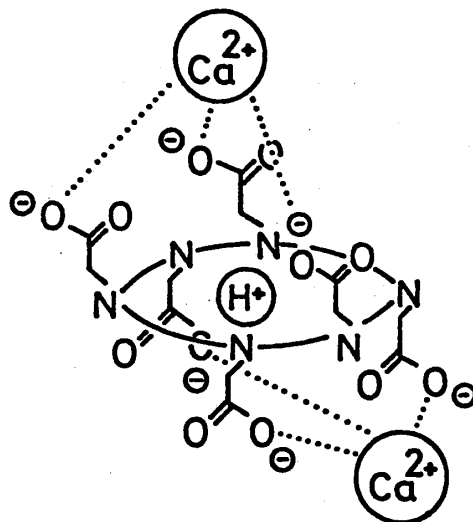


表9. Dissolution of $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ (5 mg), $\text{Ca}(\text{C}_2\text{O}_4)$ (3 mg) and $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ (7 mg) by Chelating Agents (10mM) in pH 7.0 Collidine Buffer (3 ml)

| Ligand | Calculus models | | |
|-----------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| | $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ | $\text{Ca}(\text{C}_2\text{O}_4)$ | $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ |
| | Free[Ca^{2+}] in ppm | Free[Ca^{2+}] in ppm | Free[Mg^{2+}] in ppm |
| Control | 23 (0) | 17 (0) | 126 (0) |
| [18]aneN ₆ | 113 (90) ^{a)} | 28 (11) ^{a)} | 302 (176) ^{b)} |
| L ⁹ | 510 (487) ^{a)} | 222 (205) ^{a)} | 316 (190) ^{b)} |
| EDTA | 307 (284) ^{a)} | 309 (292) ^{a)} | 303 (177) ^{b)} |

a) If a ligand (10 mM) captures Ca^{2+} in a 1 : complex in solution, the theoretical [Ca^{2+}] value would be 401 ppm.

b) The theoretical [Mg^{2+}] value is 243 ppm.

(3) L⁹は Ca^{2+} をよく溶かすが、 $\text{C}_2\text{O}_4^{2-}$ の場合は、EDTAの方が優れている。
また、 $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ と $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ の溶解性の違いは、L⁹と Ca^{2+} との相互作用が Mg^{2+} より強いからである。このことは、pH滴定法で確認できる。

表10. [Ca^{2+}] and [Mg^{2+}] Dissolution from Human Urinary Caluli^{a)} by Various Chelating Agents at 37°C for One Hour in 3 ml of 0.05M Collidine Buffer (pH 7)

| Ligand | Calculus-1 Composition ^{b)} | Calculus-2 | Calculus-3 | Calculus-4 | Calculus-5 |
|-----------------------|---|---|--|---|---------------------------------------|
| 5 mM | $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, 78% CaCO_3 , 12% | $\text{Ca}(\text{C}_2\text{O}_4)$ 69% $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, 31% | MgNH_4PO_4 , 93% CaCO_3 , 7% | $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, 85% CaCO_3 , 15% | $\text{Ca}(\text{C}_2\text{O}_4)$ 98% |
| | [Ca^{2+}] in ppm | | | | |
| None | 22 | 21 | 18 | 19 | 26 |
| [18]aneN ₆ | 71 (59) | 69 (48) | 31 (13) | 43 (24) | 31 (5) |
| L ⁹ | 254 (232) | 290 (269) | 224 (206) | 342 (323) | 82 (56) |
| EDTA | 143 (121) | 168 (147) | 89 (71) | 140 (121) | 173 (147) |
| | [Mg^{2+}] in ppm | | | | |
| None | 31 | 3 | 90 | 37 | 2 |
| [18]aneN ₆ | 43 (12) | 4 (8) | 103 (13) | 51 (14) | 2 (0) |
| L ⁹ | 54 (23) | 8 (5) | 149 (59) | 73 (36) | 2 (0) |
| EDTA | 45 (14) | 5 (2) | 131 (41) | 54 (17) | 2 (0) |

a) Calculus weight 10mg, except calculus No1 (6 mg).

b) Analyzed by infrared spectral measurement (Japan Special Reference Laboratory, Inc.).

(4) ヒト結石には、個人差があるが5種類の結石について検討した。その結果、 $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ を主成分とする結石に強い溶解性を示し、結石モデルの場合とほぼ平行な結果が得られた。

以上の結果から、結論的に次のことが言える。

i) L^9 は[18] ane N_6 やEDTAよりも強い、ヒト結石溶解作用を示す、但し、シュウ酸塩の場合は例外である。

i i) L^9 の Mg^{2+} , Ca^{2+} に対する錯体生成定数はほぼEDTAと同程度でありながら高い溶解性を示すが、これは、複数個のカルシウムイオンを捕捉することを示唆する。

i i i) マグネシウムイオンの溶解性はEDTAと大差はないが、やや L^9 のほうが優れている。

i v) アニオンが、リン酸塩の場合効果的である。

従って、今後結石溶解剤としての応用が十分考えられる。また、シュウ酸塩の溶解性が悪いという短所をEDTAとの併用で補うことで、より一層の効果も期待できる。

【おわりに】

以上本文では、大環状ポリアミン化合物のもつ、ごく一部の機能性について述べた。

大環状ポリアミン化合物のもつ機能性研究の歴史は比較的浅いにもかかわらず、はじめに述べたように、生体類似機能、生物活性の基礎研究が活発に行われている。現在、ほとんどが基本骨格構造の化合物である。しかし、窒素原子に色々な置換基を導入することが可能であり、今後より一層興味深い化学、あるいはそれらに基づく生物活性の研究が発展することであろう。

【謝 辞】

本研究は、広島大学医学部総合薬学科活性構造化学研究室、木村栄一教授のご指導の賜と、深謝申し上げます。

【文 献】

- 1) A) Pedersen, C. J. : J. Chem. Soc., 89, 2495(1967).
B) Pedersen, C. J. : ibid., 89, 7017(1967).
C) 小野良平, 庄野利之, 田伏岩夫編, "クラウンエーテルの化学," 化学増刊74, 化学同人, 1978 ; d) 平岡道夫, "クラウン化合物—その特徴と応用," 講談社, 1978.
- 2) a) 木村栄一 : 化学の領域, 35, 865(1981).
b) 木村栄一 : 薬学雑誌, 102, 701(1982).
c) 木村栄一 : 有機合成化学, 44, 871(1986).

- 3) Kodama, M., Kimura, E., Yamaguchi, S. : J. Chem. Soc. Dalton Trans., 2536(1980).
- 4) Fujioka, H., Kimura, E., Kodama, M. : Chem. Lett., 737(1982).
- 5) Kimura, E. : in "Biomimetic and Bioinorganic Chemistry. Topics in Current Chemistry Vol. 128", Springer Verlag. Heidelberg, p. 131-141(1985).
- 6) Kimura, E., Watanabe, A., Nihira, H. : Chem. Pharm. Bull. JPN., 31, 3264(1983).
- 7) Kimura, E., Fujioka, H., Yatsunami, A., Nihira, H., Kodama, M. : ibid., 33, 655(1985).
- 8) Kodama, M., Kimura, E. : J. Chem. Soc., Dalton Trans., 325(1979).
- 9) Kodama, M., Kimura, E. : ibid., 694(1981).
- 10) Machida, R., Kimura, E., Kodama, M. : Inorg. Chem., 22, 2055(1983).
- 11) Kimura, E. : J. Coord. Chem., Sect B 15, 1(1986).
- 12) Kimura, E., Dalimunte, A., Yamashita, A., Machida, R. : J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1041(1985).
- 13) Zeigerson, E., Ginzberg, G., Schwartz, N., Meyerstein, D. : J. Chem. Soc., Chem. Commun., 241(1979).
- 14) Ito, T., Sugimoto, M., Toriumi, K., Ito, H. : Chem. Lett., 1477(1981).
- 15) Jubran, N., Ginzburg, G., Cohen, H., Koresh, Y., Meyerstein, D. : Inorg. Chem., 24, 251(1985).
- 16) Kodama, M., Kimura. : J. Chem. Soc., Dalton Trans., 327(1980).
- 17) 木村栄一, 八並敦子 : 蛋白質核酸酵素別刷 No. 26 p. 177(1983).
- 18) Kimura, E., Sakonaka, Nakamoto, M. : Biochim. Biophys. Acta, 678, 172(1981).
- 19) Kimura, E., Yatsunami, A., Watanabe, A., Machida, R., Koike, T., Fujioka, H., Kuramoto, Y., Sumomogi, M., Kunimitsu, K., Yamashita, A. : ibid., 745, 37(1984).
- 20) 木村栄一, 町田良輔 : 有機合成化学, 42, 407(1984).
- 21) 木村栄一, 町田良輔 : "人工酵素生体膜デザイン", CMP. p. 303(1982).
- 22) Kimura, E., Sakonaka, A., Machida, R., Kodama, M. : J. Am. Chem. Soc., 104, 4255(1982).
- 23) Kushi, Y., Machida, R., Kimura, E. : J. Chem. Soc., Chem. Commun., 216(1985).
- 24) Kimura, E., Machida, R., Kodama, M. : J. Am. Chem. Soc., 106, 5497(1984).

- 25) Kimura, E., Machima, R. : J. Chem. Soc., Chem. Commun., 499(1984).
- 26) Izatt, E., Terry, R. E., Haymore, B. L., Hansen, L. D., Dley, N. K., Avondet, A. G., Christensen, J. J. : J. Am. Chem. Soc., 98, 7620(1976).
- 27) Kimura, E., Fujioka, H., Kodama, M. : J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1158(1986).
- 28) 藤岡晴人, 佐藤浩一, 木村栄一, 児玉陸夫: 日本薬学会第107年会講演要旨, 京都市, 1987年4月.
- 29) 藤岡晴人, 佐藤浩一, 木村栄一, 児玉陸夫: 日本薬学会第108年会講演要旨, 広島市, 1988年4月.
- 30) 藤岡晴人, 佐藤浩一, 木村栄一: 日本薬学会第109年会講演要旨, 名古屋市, 1989年4月.
- 31) Kimura, E., Sakonaka, A., Yatsunami, T., Kodama, M. : J. Am. Chem. Soc., 103, 3041(1981).
- 32) Kimura, E., Watanabe, A., Kodama, M. : J. Am. Chem. Soc., 105, 2063 (1983).
- 33) Kimura, E., Kodama, M., Yatsunami, T. : J. Am. Chem. Soc., 104, 3182 (1982).
- 34) Kimura, E., Koike, T., Kodama, M. : Chem. Pharm. Bull. Jpn., 32, 3569 (1984).
- 35) Schmidtschen. F. P. : Tetrahedron Lett., 25, 4361(1984).