

9312 超高压および計算機化学を活用する金属イオン・センシング分子の開発

助成研究者: 築部 浩(岡山大学 教養部)

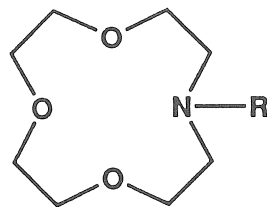
共同研究者: 堀 憲次(山口大学)

松本 澄(京都大学)

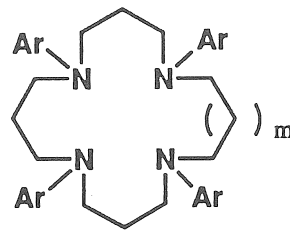
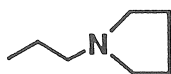
1. 研究目的: 生体系に見られるような優れた物質認識機能を発現する分子素子の新しい設計法・合成法を確立することは、目的化学物質の精密認識を基盤とする新しいセンシング技術の開発に向けた重要な研究課題である。本年度助成研究においては、「コンピューター」支援による非経験的な分子設計と常圧下には達成されない「超高压反応」の特性を活用した新しいタイプの金属イオン・センシング機能分子の開発に成功した。

2. 計算機化学を活用する金属イオン・センシング分子の開発: 臨床分析の分野で特に重要なリチウムイオン・センシング分子として、アミノ基側鎖をもつアザ-12-クラウン-4誘導体(下図A)が有望であることを見出した。非経験的な密度汎関数法による錯体安定化エネルギーの計算結果によっても特徴的なリチウムイオン選択性が実証された。

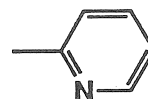
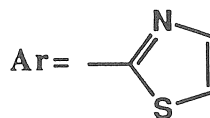
3. 超高压を活用する金属イオン・センシング分子の開発: 各種環サイズをもつオリゴアミン類とヘテロ芳香族ハロゲン化物との超高压反応によって、常圧では得ることのできない新しいセンシング分子の一段階合成法を確立した。オリゴアミン環チッ素原子に加えて芳香環ヘテロ原子をもつこれらの環状アミン誘導体(下図B)は、水銀イオンをはじめとする重金属・遷移金属イオンのためのセンシング分子として期待される。



A



B



9312 超高圧および計算機化学を活用する金属イオン・センシング分子の開発

助成研究者：築部 浩(岡山大学 教養部)

共同研究者：堀 憲次(山口大学)

松本 澄(京都大学)

1. 研究目的

生体系に見られるような優れた物質認識機能を発現する分子素子の新しい設計法・合成法を確立することは、目的化学物質の精密認識を基盤とする新しいセンシング技術の開発に向けた重要な研究課題である [1, 2]。私どもは、優れた金属イオン認識・輸送機能を発現する合成ホスト分子として、ダブルアームド・クラウンエーテルやマルチアームド・サイクラムなどの『アームド・マクロサイクル』を設計・合成してきた (Fig. 1) [3, 4]。クラウン環など優れた環状配位子骨格に、金属イオン結合性側鎖を導入したアームド・マクロサイクルは、立体的な拡がりを持つ分子空孔と適度に柔軟な分子構造とを持つ興味あるインテリジェント分子である。これらアームド・マクロサイクルの最大の特徴は、ターゲットとする金属イオンの大きさ、形状、配位特性などに応じて、母体マクロ環構造と側鎖配位性基とを自由自在に組み合わせて分子設計できる点にある [5]。

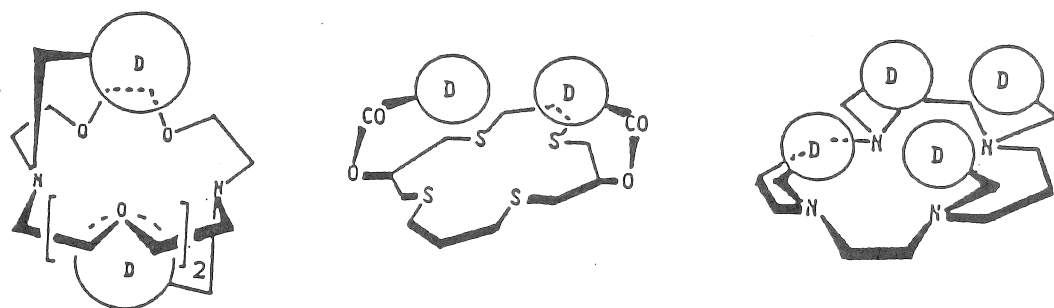


Fig. 1. Schematic Illustration of Armed Macrocycles

本年度助成研究においては、コンピューター支援による非経験的な分子設計と常圧下には達成されない「超高圧反応」の特性を活用した新しいタイプの金属イオン・センシング機能分子の開発に成功した。以下にその概略をまとめる。

2. 研究方法

2. 1. センシング機能分子への計算機化学の適用

各種配位性側鎖をもつアームド・クラウンエーテル類のリチウム・ナトリウム・カリウムイオン錯体の最適化構造と安定化エネルギーを、非経験的な化学計算法である密度汎関数法 (Density Functional Method) により算出した。分子力場計算やMNDO法など経験的および半経験的計算に基づくセンシング機能分子のキャラクタリゼーションは近年活発に行なわれるようになったが [6]、非経験的な化学計算を適用したのは初めての例と思われる。

2. 2. センシング機能分子の超高压合成

昨年度研究報告書に示した「ピストン・シリンダー」型超高压反応装置を用いて 8000気圧の加圧条件下に各種 S_NAr 反応が迅速に進行することを見出した [7]。

2. 3. センシング機能分子の認識特性の評価

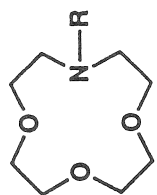
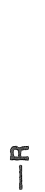
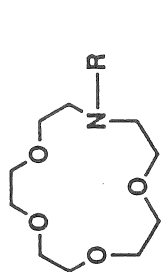
U字管型液体膜による金属イオン輸送特性の評価に加え、FAB-MS、各種多核NMR法等によるキャラクタリゼーションを行なった [8]。特にFAB-MS法においては、アームド・クラウンエーテルと各種の金属塩を溶解させた *m*-ニトロベンジルアルコールをマトリックスとし、金属イオン錯体を直接イオン化させ検出した [9]。

3. 研究結果と考察

3. 1. 計算機化学によるセンシング機能分子のキャラクタリゼーション

特に臨床分析の分野で重要なリチウムイオン・センシング分子の開発のため、各種配位性側鎖をもつアザー12-クラウン-4誘導体を合成し、そのイオンセンシング機能を実験・計算両面から検討した (Fig. 2) [10]。FAB-MS法によるイオンセンシング機能の評価結果をTable 1にまとめた。リチウムイオンは形式的にはアザー12-クラウン-4環にサイズ・フィットするはずであるが、実際には多くの12-クラウン-4誘導体はナトリウムイオン選択性を示した。唯一アミノ基側鎖をもつアームド・クラウンエーテルだけが、優れたリチウムイオン選択性を示した。アセトニトリル中でのC13-およびLi7-NMR実験の結果によると、側鎖上の官能基のうちアミノ基だけが母体アザー12-クラウン-4と協同的にリチウムイオンを捕捉できることがわかった。

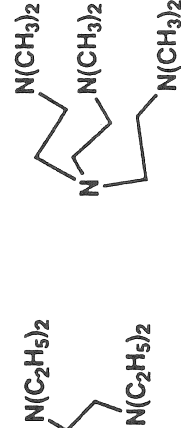
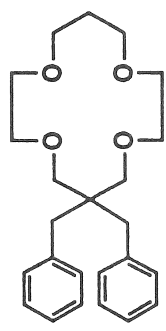
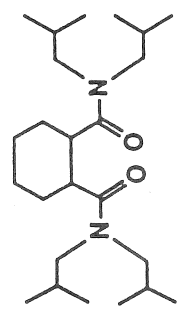
Table 2にリチウム・ナトリウム・カリウムイオンの競争輸送の結果を示したが、期待通りにアミノ基側鎖をもつアームド・クラウンエーテルは、すでに市販されているリチウムイオン・イオノフォアよりも効率的かつ選択的にリチウムイオンを輸送できることがわかった。



- 10 —H
- 11
- 12
- 13

- 6
- 7
- 8
- 9

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5



17

16

15

14

Figure 2. Lariat Ethers and Related Functional Molecules

Table 1. Cation Binding Selectivities of Lariat Ethers Assessed by FAB MS

Ether	Relative Peak Intensity		
	Ether+Li ⁺	Ether+Na ⁺	Ether+K ⁺
1	100	57	20
2	100	20	23
3	100	24	11
4	21	100	5
5	12	100	2
6	86	100	3
7	100	55	7
8	100	98	4
9	100	25	4
10	49	100	13
11	83	100	5
12	64	100	3
13	51	100	4
14	100	88	50

Conditions: LiCl, 0.0083 mol/L; NaI, 0.0083 mol/L; KI, 0.0083 mol/L; Lariat ether, 0.0033 mol/L; in *m*-Nitrobenzyl alcohol.

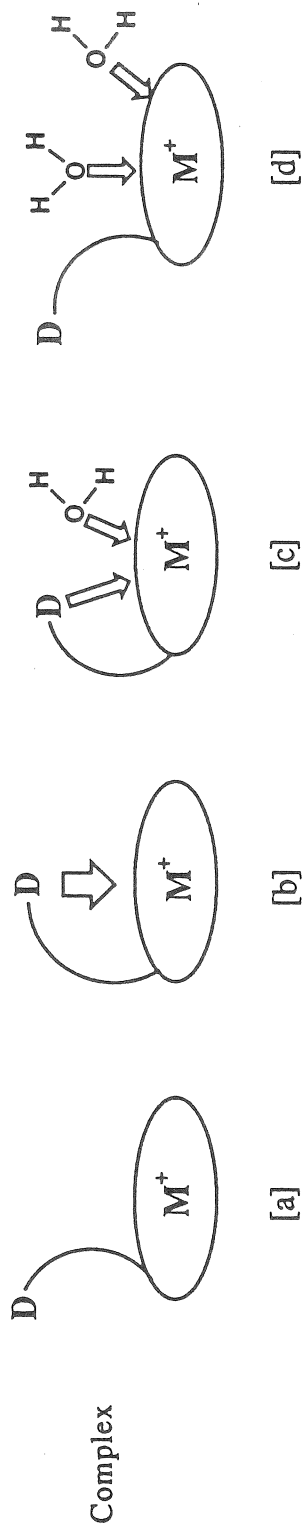
Table 2. Competitive Cation Transport Properties of Lariat Ethers and Related Carriers

Carrier	Transport Rate $\times 10^7$ mol/h		
	Li ⁺	Na ⁺	K ⁺
2	11.2	2.4	0.4
3	19.2	3.5	0.8
4	2.4	8.8	4.0
5	0.7	3.3	2.9
6	41.7	18.8	5.4
7	<0.2	0.4	<0.1
8	10.4	15.7	2.5
9	0.8	0.8	0.1
11	17.0	60.0	5.7
12	15.2	60.9	34.8
13	0.9	16.1	5.7
14	<0.2	0.4	<0.1
15	<0.3	0.4	<0.1
16	2.1	0.6	<0.1
17	1.4	0.2	<0.1

Conditions: LiClO₄, 0.50 mmol. NaClO₄, 0.50 mmol.
 KClO₄, 0.50 mmol in H₂O 5 ml //
 Carrier, 0.0372 mmol in CH₂Cl₂ 12 ml //
 H₂O, 5 ml.

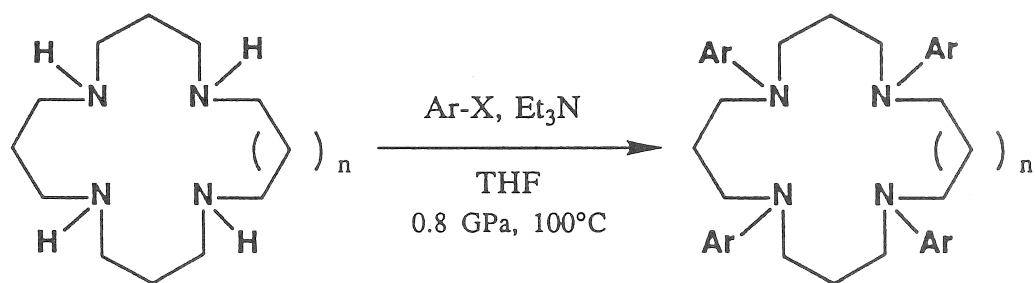
Table 3. Calculated Stabilization Energies of Several Types of Complexes with Lariat Ethers 2 and 4

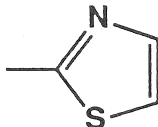
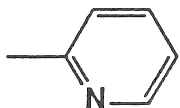
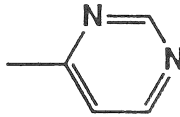
Complex	Stabilization Energy (kcal/mol)			
	[a]	[b]	[c]	[d]
2-Li ⁺	-90.85	-104.63	-111.99	-111.92
-Na ⁺	-69.51	-79.58	-87.94	-91.62
4-Li ⁺	-88.29	-102.30	-108.76	-112.07
-Na ⁺	-65.62	-78.75	-88.36	-91.68



アミノ基およびエーテル基を側鎖にもつアームド・クラウンエーテルを例として、Table 3 に示したようないくつかの仮想的な錯体について Density Functional Method を適用し、構造の最適化とともに安定化エネルギーの算出を行なった。アミノ基側鎖がアザ-12-クラウン-4環に捕捉されたリチウムイオンとナトリウムイオンに対して選択的な配位能力をもつのは対照的に、エーテル基側鎖はリチウムイオン・ナトリウムイオンの双方に同様な配位能を示すことが明らかとなった。

Table 4. High Pressure Synthesis of Armed Macrocycles



Halogenoheterocycles		n	Reaction time(d)	yield (%)	mp (°C)
Ar	X				
	Br	0	4	50	273-275
	Br	1	5	23	155-156
	F	0	7	22	203-207
	F	1	7	79	208-210
	Cl	0	7	88	271-272
	Cl	1	3	65	182-183

3. 2. センシング機能分子の超高压合成

15員環および16員環テトラアミン類と各種ヘテロ芳香族ハロゲン化物をトリエチルアミン存在下8000気圧、100℃で反応させると、常圧条件下では得ることのできない新しい環状ポリアミン型センシング機能分子を一段階合成できた [11] (Table 4)。これらのテトラアミン誘導体は、ポリアミン環チッ素原子に加えて芳香環チッ素原子をイオン認識部位として持ち、水銀イオンに対して高い抽出能を示すものもあり、重金属・遷移金属イオンのためのセンシング機能分子として期待される。

4. 今後の課題

リチウムイオン選択性を示す新しいアームド・クラウンエーテルの開発に非経験的な化学計算を活用した新しい方法論を確立するとともに、超高压反応を利用した新しいポリアミン型金属イオン・センシング機能分子の合成に成功を収めた。これらの結果は、直ちにイオン濃度センサー素子としての活用をはじめ金属イオンの分離・分析機能材料としての多彩な展開が期待される。それ故に本研究成果は、認識機能の分子レベルからの創生という学術的な意義とセンシング機能材料への新しいアプローチという応用面での可能性をもつものとして重要である。

5. 参考文献

- [1] Characteristics of New Crown Compounds,
H. Tsukube, "Crown Ethers and Analogous Compounds", ed. by M. Hiraoka, Elsevier Science Publishers, Amsterdam (1992) 100-197.
- [2] Synthetic Strategies for Selective Liquid Membranes: Carrier Chemistry
H. Tsukube, "Liquid Membranes: Chemical Applications", ed. by T. Araki and H. Tsukube, CRC Press, Boca Raton (1990) 51-75.
- [3] 合成イオノフォア”アームド・マクロサイクル”を活用する『バイオミメティック・メンブレン』
築部 浩, 日本イオン交換学会誌, 4, 23-29 (1993).
- [4] アームド・クラウンエーテルの合成と機能化
築部 浩, 有機合成化学協会誌, 51, 851-858 (1993).
- [5] Double Armed Crown Ethers and Armed Macrocycles as a New Series of Metal-Selective Reagents,
H. Tsukube, Talanta, 40, 1313-1324 (1993).
- [6] Theoretical Study on Crown Compounds as Building Blocks of Functional Molecules. I. The Relation Between the Hole Size and the Number of

- Atoms in the Ring of Cyclic Ethers and Amines,
K. Hori, Y. Haruna, A. Kamimura, H. Tsukube, and T. Inoue, *Tetrahedron.*, **49**, 3959-3970 (1993).
- [7] High Pressure Functionalization of Diaza-Crown Ethers: New Synthesis of Ag^+ Ion-Specific Binders,
H. Tsukube, H. Minatogawa, M. Munakata, M. Toda, and K. Matsumoto, *J. Org. Chem.*, **57**, 542-547 (1992).
- [8] Sidearm Effects on Cation Binding, Extraction, and Transport Functions of Oligopyridine-Functionalized Aza-Crown Ethers,
H. Tsukube, J. Uenishi, H. Higaki, K. Kikkawa, T. Tanaka, S. Wakabayashi, and S. Oae, *J. Org. Chem.*, **58**, 4389-4397 (1993).
- [9] New Methods for Stability Constant Determination in Supramolecular Chemistry,
H. Tsukube, "Comprehensive Supramolecular Chemistry" Vol. 8, "Physical Methods in Supramolecular Chemistry", ed. by J. E. D. Davies and J. A. Ripmeester, Pergamon Press, in press.
- [10] Amine-Armed Aza-12-Crown-4 As a New Li^+ Ion-Specific Ionophore,
H. Tsukube, K. Hori, and T. Inoue, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 6749-6752 (1993).
- [11] Synthesis of Armed 1, 4, 8, 12-Tetraazacyclopentadecanes That are Directly Connected to Aromatic Heterocycles,
K. Matsumoto, H. Minatogawa, H. Iida, H. Tsukube, and M. Munakata, *Chem. Express*, **8**, 499-502 (1993).

Computer-Aided Design and High Pressure Synthesis of Metal Ion-Sensing Molecules

Hiroshi Tsukube,¹ Kenji Hori² and Kiyoshi Matsumoto³

¹Department of Chemistry, College of Liberal Arts & Science, Okayama University

²Department of Chemistry, Faculty of Liberal Arts, Yamaguchi University

³Graduate School of Human and Environmental Studies, Kyoto University

New synthetic approaches to metal ion-sensing molecules were successfully developed: (1) computer-aided design of Li⁺ ion-specific "lariat ethers" and (2) high pressure synthesis of metal ion-specific "armed polyamines".

Among a variety of lariat ethers, amined armed aza-12-crown-4 derivatives formed stable and encapsulated Li⁺ complexes suitable for specific recognition and transport. Since non-empirical calculations based on density functional method offered consistent results with several experimental observations, computer-aided design of a metal ion-specific lariat ether is promising.

High pressure S_NAr reaction was successfully applied to the synthesis of a new class of macrocyclic polyamines, which incorporated various heteroaromatics as potential cation binding sites on their sidearms. Since some of them exhibited high Hg²⁺ ion selectivity, this high pressure technique provides a useful method for synthesis of a new, specific receptor molecule.