

塩化物イオンに高い選択性を有する人工アニオンレセプターの構築

近藤 慎一

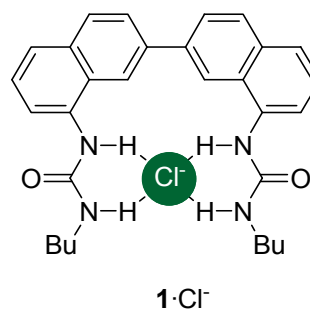
山形大学理学部物質生命化学科

概要 生体や環境中で重要な役割を果たしている塩化物イオンを強力かつ選択的に捕捉することが可能な人工アニオンレセプターの構築を目指し、二つの 2,2'-ビナフタレンを主骨格に有する環状ビス尿素誘導体 **2** を設計した。原料となるジアミン **3** はクロロベンゼンを出発原料として 6 段階で、さらにジイソシアナト **4** は **3** から満足できる収率で得ることに成功した。高希釈条件下で **3** と **4** から環化反応を行い **2a** を得ることを試みたが、ポリマーと思われる生成物を与えたのみであった。そこで、テンプレートとして塩化テトラブチルアンモニウム存在下で反応を行ったところ、塩化物イオンを捕捉した **2a** が高収率で得られた。得られた生成物の NMR スペクトルから、テトラブチルアンモニウムイオンが一部、他のカチオンに置換したものが混入していることが推測され、実際にクロロホルムに対する溶解度の違いを利用して、**2a**·Cl⁻・テトラブチルアンモニウム塩と不明のカチオンを含む **2a**·Cl⁻ とに分離することができた。得られた **2a**·Cl⁻・テトラブチルアンモニウム塩は再結晶を行うことにより、単結晶を得ることに成功したので、X 線結晶構造解析によってその構造が明らかとなった。固体状態では、予め分子軌道計算によって予測されたように4つの尿素 NH は塩化物イオンと水素結合を形成しており、ビナフチル基の二つのナフチル基はねじれて位置していた。硝酸銀を用いて、塩化物イオンを除去することで **2a** を得ることを試みた。現在の所、完全な塩化物イオンの除去が達成されておらず、今後の課題である。得られた **2a** を用いてアニオンとの予備的な会合能について検討したところ、塩化物イオンと臭化物イオンに選択性があることを見出した。

1. 研究目的

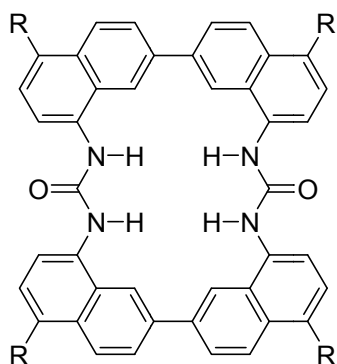
アニオンを認識することが可能な人工レセプターは、クラウンエーテルに端を発するカチオンレセプターと比べて、その研究は遅れている。しかしながら、分光法や膜電位などから溶液中のアニオン濃度の測定や、選択的なアニオンの除去など医療や環境分野への利用が考えられることから、近年盛んに研究されている^[1]。単純な静電相互作用ではなく、アミドNHなどの水素結合ドナーをアニオン認識部位として有するレセプターは、アニオン種間での選択性が期待できることから多くの報告がある。一般に、水素結合によってアニオンを認識する際の選択性は、アニオンの水素結合アクセプター能、すなわち塩基性に支配されることが多く、酢酸アニオンなど塩基性の強いアニオンが塩化物アニオンなど塩基性の弱いアニオンよりも強く会合する傾向にある。塩化物イオンは生体中や海水中で最も多いアニオンであり、その認識と識別は重要な課題であ

る。血清中の塩化物イオン濃度は 95–108 mM とかなり高く、肝障害の検査などでは血清中の塩化物イオン濃度の測定が重要である。我々はこれまでに 2,2'-ビナフタレンの 8,8'-位に認識部位を導入した種々のレセプターを報告してきた^[2]。これらレセプターは蛍光のみならず紫外-可視吸収スペクトルによっても認識情報を出力することが可能であるという特徴を持つ。その研究過程において、アニオンとの会合を検出することが可能である尿素を認識部位として有するレセプター**1**を設計、合成した^[3]。



その会合能を検討したところ、塩化物アニオンに高い選択性を有しており、酢酸アニオンと同等もしくは上回る会合能を示すという興味深い性質を見出した。

これまでの成果を踏まえて、本研究では、より剛直でクラウンエーテルと同様に大環状効果により塩化物アニオンに対して高い会合能と選択性が期待できるレセプター**2**を設計した。



2a: R = H

半経験的分子軌道計算 (PM6) を用いて、予備的な **2a**·Cl⁻ 錯体の構造最適化を行った結果を **Fig. 1** に示す。化合物 **2a** の二つのナフチル基はお互いに交差するように面外から外れ、4つのNHが効果的に一つのCl⁻を水素

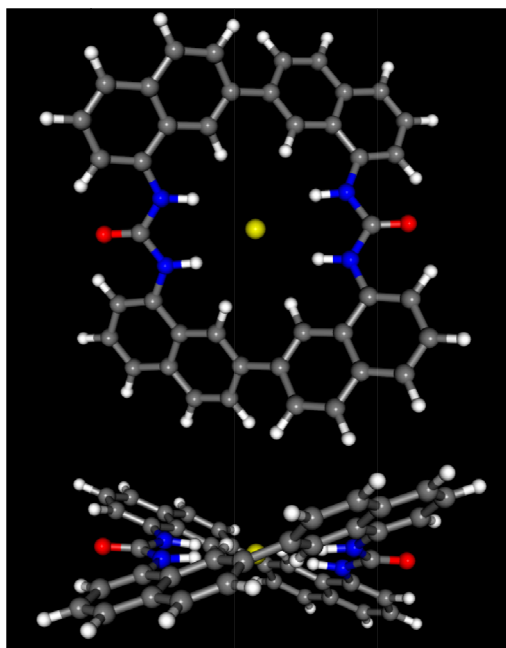


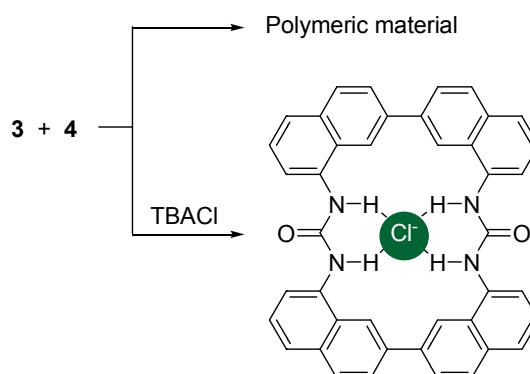
Figure 1. An optimized structure of **2a**·Cl⁻ complex by PM6 Hamiltonian

結合により捕捉することが予測されている。さらにナフチル基の4つの1位C-Hも塩化物イオン近傍に位置し、弱く水素結合することが予測される。そこで本研究では、塩化物イオン選択性を示すことが予想されるレセプター**2a**を合成し、その認識能を種々の分光学的な測定で評価することを目的とした。

2. 結果と考察

2.1 レセプター**2**の合成

合成の可否を確認することを目的に R = H である **2a** の合成を目指した。化合物 **2a** は中間体**3**と**4**を1:1で縮環することで得られると考え、反応経路を設計した。中間体であるジアミン**3**は **Fig. 2** に示すように、クロロベンゼンを出発原料に、Friedel-Craftsのアシル化、Wolff-Kischner還元、環化、オキシム化、Semmler-Wolff反応を経て得られた1-アミノ-7-クロロナフタレンをニッケル触媒によるホモカップリングを経て収率良く合成することに成功した。さらに**3**に塩基存在下、トリホスゲンと反応させることで、ジイソシアナト**4**を80%で得ることができた。



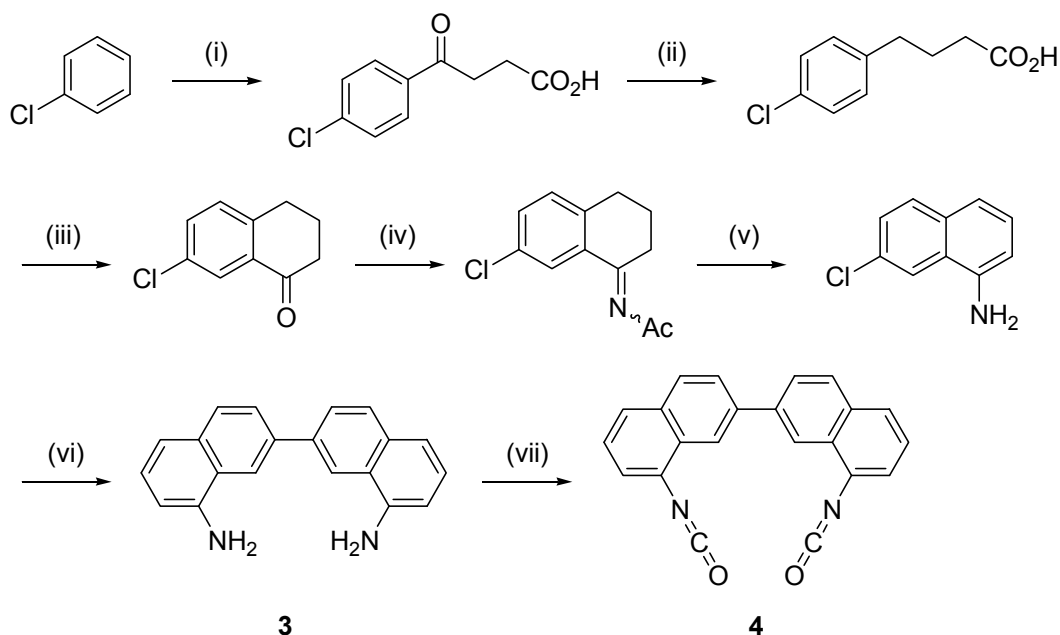


Figure 2. Synthesis of the reaction intermediates **3** and **4**; (i) AlCl_3 , succinic anhydride, 85%; (ii) $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, KOH, triethyleneglycol, 90%; (iii) polyphosphoric acid, 76%; (iv) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, NaOH, EtOH, 88%; (v) H_3PO_4 , Ac_2O , followed by HCl, EtOH, 78%; (vi) NiCl_2 , PPh_3 , bpy, DMAc, 51%; (vii) triphosgene, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, THF, 80%.

2. 1. 1 高希釈条件下での反応

一般に二つの官能基を有する二つの化合物を反応させる際に、一方が反応した中間体が他の基質と反応してしまうとオリゴマーやポリマーが生成する。このため、環状化合物を得ようとする場合には希釈条件下で反応させることで分子間反応を抑え、分子内反応を優先的に起こさせる必要がある。そこで、THF 中に **3** と **4** をそれぞれ少量ずつ滴下していくことで、**2a** を得ることを試みた。反応は進行し、薄層クロマトグラフィーにより原料の消失を確認した。得られた生成物の融点は 280°C 以上であり、またその溶解性は低く、 $\text{DMSO}-d_6$ を溶媒として用いて ^1H NMR を測定した (Fig. 3a)。芳香族領域 (7-9 ppm) に複数のピークが確認されており、**3** と **4** が 1 : 1 では反応せず、複数の **3** と **4** からなるオリゴマーもしくはポリマーが生成したものと考えられる。反応温度を変えたり、反応溶媒をクロロホルムとした場合にも、生成物の NMR は非常に似ており、これらの条件では目的とする **2a** を得ることは困難であると結論づけられた。この結果は **3** と **4** のそれぞれの官能基が反応して得られる中間体の尿素部位が直線的な配座を取っており、分子内で反応することが困難であったためと推測される。

2. 1. 2 テンプレート合成

これまでにクラウンエーテルの合成において、金属イオン存在下反応を行うことによって、金属イオンに適合した大きさのクラウンエーテルを選択的かつ高収率に得る合成法が数多く報告されている。これは、金属イオンがテンプレート(鑄型)として作用し、反応の事前組織化を行うことで、環化が速度論的に優先するためである。このような合成法をテンプレート合成と呼ぶ^[4]。目的とする **2** を得るために、中間体 **3** と **4** を塩化物イオン存在下で反応を行うことによって、塩化物イオンがテンプレートとして作用することを期待した。THF 中、塩化テトラブチルアンモニウム存在下で **3** と **4** を反応させた後、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて分離した。クロロホルムを溶媒として反応を行うとより反応は綺麗に進行し、収率良く生成物を得ることができた。クロロホルム中で反応した際に得られた生成物の ^1H NMR を Fig. 3b に示す。芳香族領域に 7 組のピークが確認され (Fig. 3c)、その積分比は全て等しく、別途測定した $^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY の結果とあわせて尿素 NH と 2,2'-ビナフタレンの 6 つのプロトンに帰属することができた。驚くべきことにテトラブチルアンモニウムイオンの存在が NMR から確認されたことから、得られた生

成物は塩化物イオンを会合したままカラムクロマトグラフィーによって単離されたことが明らかとなった。一般に、アニオンとの錯体は比較的弱く、クロマトグラフィーのような条件では平衡によって徐々にアニオンが脱落してしまうことが多いが、この結果は得られた生成物と塩化物イオンとの会合が非常に強いことを示している。しかしながら、テトラブチルアンモニウムイオンの積分比は、全てが塩化テトラブチルアンモニウムと錯形成していれば、芳香族領域のそれぞれのプロトンとテトラブチルアンモニウムイオンのメチレンプロトンの積分比は1:2となるはずであるが、その比は1:1.2とかなり少なかった。当初はその積分比から**2a**: Cl⁻ = 2:1の錯体が形成していることを考えたが、その後の検討からカチオンの一部が置き換わった生成物が得られていることが明らかとなった。

2.2 生成物の分離

クロロホルムに対する溶解度の違いを利用することで、カウンターカチオンの異なる生成物をそれぞれ単離するこ

とができる。クロロホルムに溶解するフラクションから得られた化合物の¹H NMR (Fig. 4a)は芳香族領域とテトラブチルアンモニウムカチオンのメチレンプロトンの積分比が1:2となっており、一分子の**2a**が一分子の塩化テトラブチルアンモニウムを捕捉した生成物であることがわかる。一方で、クロロホルムに溶けない生成物の¹H NMR (Fig. 4b)はテトラブチルアンモニウムに由来するピークが消失している。このことは塩化物イオンを含んでいない**2a**単体が得られたことも考えられたが、NHのピークの化学シフトがFig. 4aのそれと殆ど変わらず、かなり低磁場に出現すること、さらに後に述べるように別途合成した塩化物イオンを含まない**2a**の¹H NMRと大きく異なることから、テトラブチルアンモニウムイオンが何らかのカチオン、おそらくはナトリウムイオンなどに置き換わった生成物であると考えられる。このようなカチオンは捕捉されている塩化物イオンとコンタクトイオンペアを形成し、クロロホルムに対する溶解度が著しく低下すると考えられる。

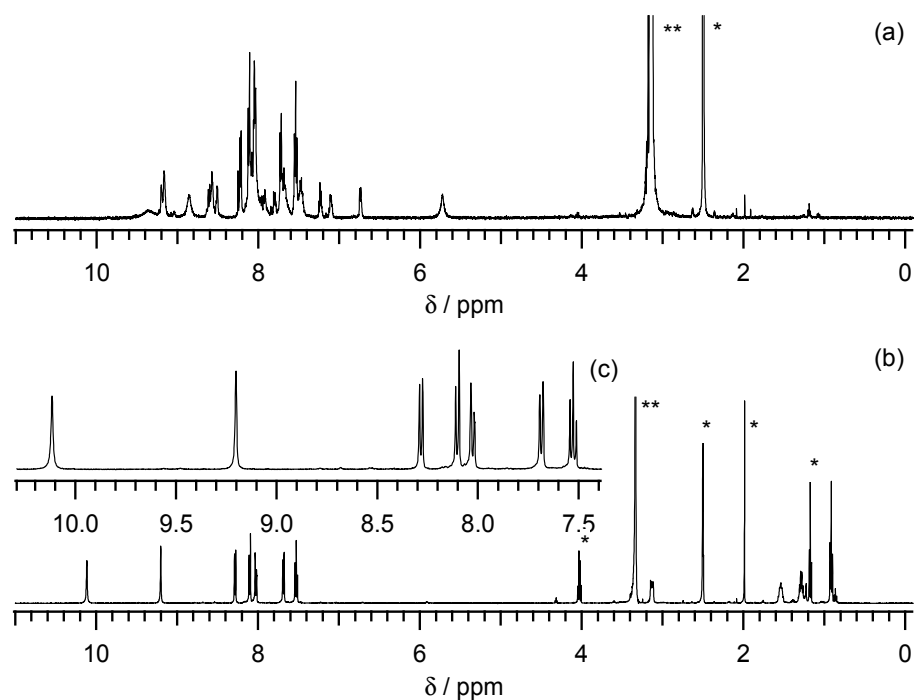


Figure 3. ¹H NMR spectra of the reaction product from **3** and **4** in the absence (a) and the presence (b and c) of tetrabutylammonium chloride in THF

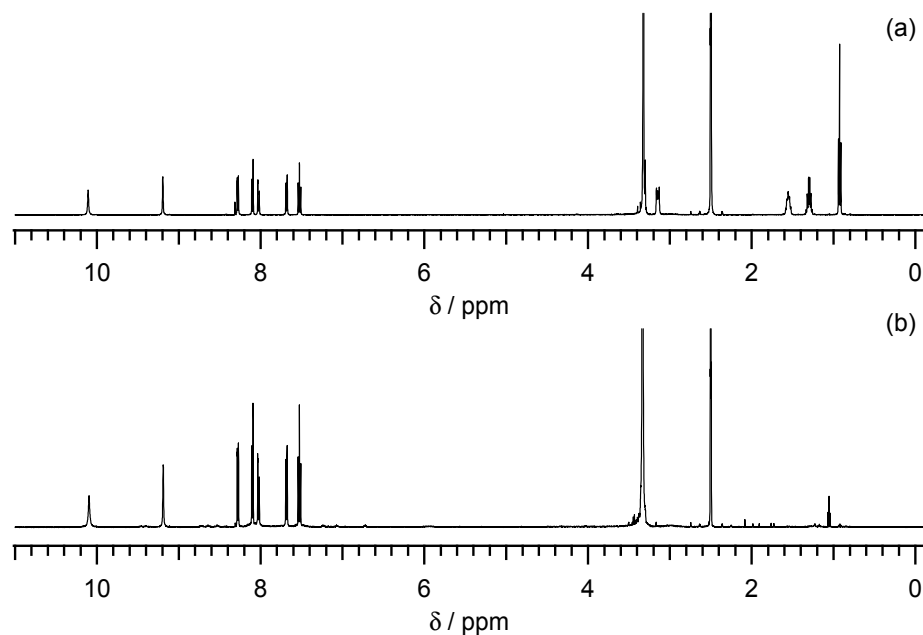


Figure 4. ^1H NMR spectra of the soluble (a) and insoluble (b) fractions of **2a** in chloroform

2.3 X線結晶構造解析

幸いなことに、酢酸エチルメタノールから**2a**の塩化テトラブチルアンモニウム錯体の単結晶が得られたので、X線結晶構造解析によってその構造を明らかにした。Fig. 5に**2a**·Cl⁻のORTEP図を示す。Fig. 1に示した分子軌道計算から予測される構造に非常に近いことが明らかとなった。構造は全体として歪んだ D_2 対称をとっており、ビナフチル基の二つのナフチル基は立体的な反発を軽減するために33から36°の2面角をなして位置している。4つの尿素NHは全て内側を向いており、N⋯Cl間の距離は3.22から3.29 Åと強く水素結合していることが明らかとなった。また、ナフチルの1位のC⋯Cl間の距離は3.70から3.79 Åと弱く水素結合している距離に位置している。すわなち、主としてNHと水素結合を形成し、補助的にナフチルの1位C-Hと水素結合を形成し、総計8点で塩化物イオンが認識されていることがわかる。

2.4 塩化物イオンの除去によるレセプター**2a**の単離

次に**2a**·Cl⁻から塩化物イオンを除去し、レセプター**2a**の単離について試みた。銀イオンは塩化物イオンなどハロゲン化物イオンと塩を形成することが広く知られているので、DMSO中で硝酸銀を添加した後、得られた結晶を

除去後、過剰の銀イオンなどを水とアンモニア水で洗浄することで除いた。Fig. 6bに得られた生成物の ^1H NMRを示す。**2a**·Cl⁻と比較して、テトラブチルアンモニウムの消失が確認でき、さらに9.28 ppmに尿素NHが8.74 ppmにビナフチル基の1位C-Hがそれぞれ大きく高磁場シフトしていることがわかる。特にこのシフトは塩化物イオンが除去されたことによく対応している。

2.5 アニオンとの会合

得られたレセプター**2a**について、幾つかのアニオンと予備的な会合に関する検討を行ってきた。紫外-可視吸収スペクトルに於いて、アニオンの添加とともに310 nm付近の極大吸収が等吸収点を經由して320 nm付近に極大吸収を有するスペクトルへと変化した(Fig. 7)。吸収変化は塩化物イオンの添加に伴い飽和したが、飽和濃度は**2a**に対して約0.4当量付近とかなり少ない時点で飽和した。現在この原因についてはまだ明らかとなっていないが、おそらく完全に塩化物イオンが除去出来ていないためであると考えている。また、**2a**の有機溶媒に対する溶解度は著しく低く、立体的にかさ高い官能基の導入などにより、溶解度を向上させた**2**誘導体を合成をすることが今後の課題であると考えられる。

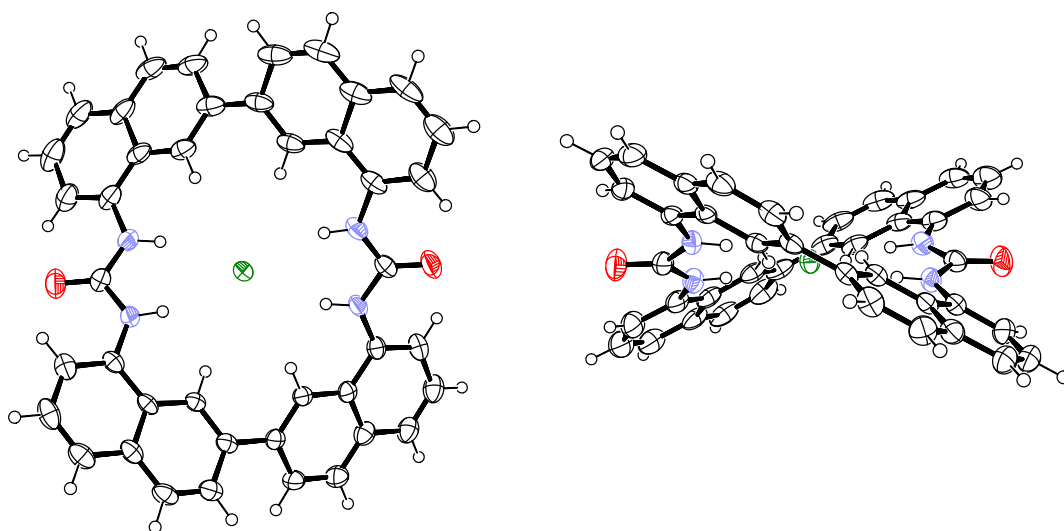


Figure 5. ORTEP drawings of **2a**·Cl⁻ complex by X-ray crystal structure analysis. Tetrabutylammonium cation and solvent molecules are omitted for clarify. Crystal data: C₅₈H₆₄ClN₅O₂, *M* = 898.59, monoclinic, space group *P*2₁/*c* (no. 14), *a* = 24.4322(11), *b* = 16.6227(5), *c* = 27.0980(11), *β* = 113.8799(4)°, *V* = 10063.2(7) Å³, *T* = 153 K, *Z* = 8, *R*₁ = 0.0882, *wR*₂ = 0.2082 (all data), and GOF = 1.305 for 1233 parameters.

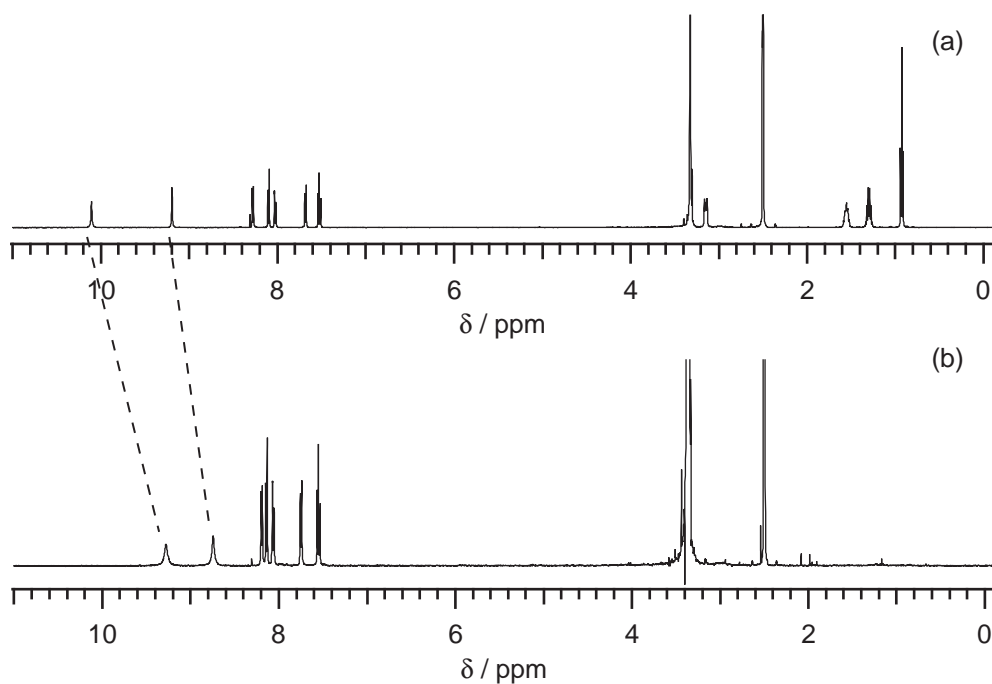


Figure 6. ¹H NMR spectra of the **2a**·Cl⁻ and **2a** in DMSO-*d*₆

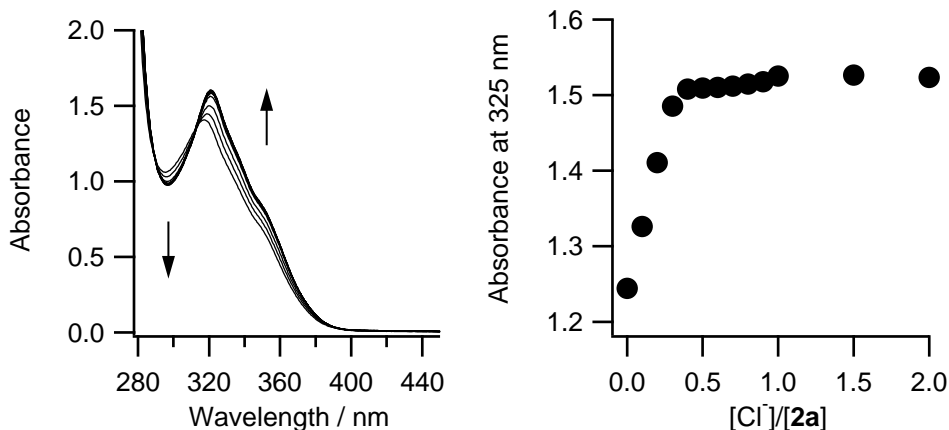


Figure 7. UV-vis spectral titration of **2a** with Cl⁻ in MeCN at 298 K

3. 結論

我々はテンプレート合成を用いることで二つの 2,2'-ビナフタレンを主骨格に有する環状ビス尿素誘導体 **2a** の合成に成功し、NMR、X 線結晶構造解析によってその構造を明らかとした。4つの尿素部位と4つのナフチル基の C-H が水素結合に関与して、一つの塩化物イオンを強く捕捉していることを示した。今後、**2a** のより詳細な会合能について検討を行い、さらには官能基導入による溶解度の向上を試みる予定である。

謝辞

本研究は、石澤悠樹学士(山形大学理学部)の協力のもとに行われた。また、X 線結晶構造解析について海野雅史教授(群馬大学大学院工学研究科)と武田亘弘准教授(群馬大学大学院工学研究科)にご協力いただいた。また、本研究は公益財団法人ソルト・サイエンス研究財団の援助によって実施した成果である。謹んで感謝申し上げます。

参考文献

1. A. Bianchi, K. Bowman-James, E. Garcia-España, *Supramolecular chemistry of anions*, Wiley-VCH, New York, 1997.
2. (a) S. Kondo, M. Nagamine, and Y. Yano, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 8801-8804 (2003); (b) S. Kondo, T. Kinjo, and Y. Yano, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **14**, 1641-1643 (2004); (c) S. Kondo, T. Kinjo, and Y. Yano, *Tetrahedron Lett.*, **46**, 3183-3186 (2005); (d) S. Kondo and M. Sato, *Tetrahedron*, **62**, 4844-4850 (2006); (e) S. Kondo, *Supramol. Chem.*, **23**, 29-36 (2011).
3. S. Kondo, M. Nagamine, S. Karasawa, M. Ishihara, M. Unno, and Y. Yano, *Tetrahedron*, **67**, 943-950 (2011).
4. (a) R. Vilar, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **42**, 1460-1477 (2003); (b) M. S. Vickers and P. D. Beer, *Chem. Soc. Rev.*, **36**, 211-225 (2007).

Construction of Highly Chloride-Selective Artificial Anion Receptors

Shin-ichi Kondo

Department of Material and Biological Chemistry, Faculty of Science, Yamagata University

Summary

Recognition of chloride anion is one of the important themes in molecular recognition chemistry since chloride anion plays crucial roles in biology and environment. A cyclic bisurea derivative **2** was designed for construction of a highly chloride-selective artificial anion receptor. An important intermediate diamine **3** can be obtained from chlorobenzene in six steps in sufficient yield and **3** can be converted into diisocyanate **4** in good yield. Although the cyclization of **3** and **4** in highly diluted condition in THF was performed to give **2a**, polymeric material consisted of **3** and **4** was only obtained. A **2a** chloride adduct was successfully obtained by the reaction of **3** and **4** in the presence of tetrabutylammonium chloride as a reaction template. From the NMR analysis, a part of tetrabutylammonium in the product was substituted by other cations. These salts can be separated by solubility in chloroform. The structure of **2a**·Cl⁻·tetrabutylammonium was revealed by X-ray crystallographic analysis. As expected by preliminary molecular orbital calculation, four NH of urea groups form hydrogen bonds with central chloride anion in the solid state. Two naphthyl groups of 2,2'-binaphthalene in **2a** were twisted and four 1-CH hydrogens also form weak hydrogen bonds with the chloride anion. Removal of chloride anion from **2a**·Cl⁻ was applied by the addition of silver nitrate, however, we can not achieve the removal of all chloride anion at this stage. Anion recognition ability of free **2a** was preliminarily elucidated by UV-vis spectroscopic titrations, chloride and bromide selectivity of **2a** can be found.