

塩化物イオンに高い選択性を有する環状アミドの評価とその応用

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。**2a** は原料となるジアミン **3** とジイソシアネート **4** を、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うことにより、塩化物イオンを捕捉した錯体として高収率で得られた。本研究においてはまず **2a**·Cl⁻ から塩化物イオンを除去し、ゲストフリーの **2a** を合成するための手法を開発した。DMSO 中、**2a**·Cl⁻ を硝酸銀を用いることで、ゲストである塩化物イオンを取り除いた **2a** を得ることに成功した。得られた **2a** は有機溶媒に対する溶解度が低く、DMSO にのみ溶解した。その構造は二次元 NMR を含む各種 NMR によって同定した。**2a** と **2a**·Cl⁻ の ¹H NMR を比較すると **2a** の尿素 N-H と 1 位の C-H が大きく高磁場シフトしており、4 点の N-H の強い水素結合と、4 点の C-H の弱い水素結合で塩化物イオンを捕捉していることが推察される。この結果は以前に得られた **2a**·Cl⁻ の X 線結晶構造解析の結果からも支持される。

次に得られた **2a** のアニオン認識能について 18% DMSO-MeCN (v/v) 中で UV-vis スペクトル滴定を用いて検討した。**2a** は 320 nm 付近に極大吸収を有するが、塩化物イオンの添加とともに等吸収点を經由して 325 nm 付近に極大吸収を持つスペクトルに長波長シフトした。レセプター **2a** は塩化物イオンに対して $1.57 \pm 0.09 \times 10^5 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3$ と高い会合定数を示し、酢酸アニオンに対する会合定数である $5.76 \pm 0.85 \times 10^4 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3$ と比べて 2.73 倍の選択性を示した。一方で対応する非環状ビス尿素誘導体である **1a** のアニオンに対する会合定数は一桁小さく、また、酢酸イオンに対して選択性を示したことから、当初の計画通り塩化物イオンに対して高い認識能と選択性を有するレセプターの構築に成功したことが明らかとなった。

レセプター **2a** の溶解度の向上を目的に側鎖へ嵩高い官能基の導入を試みた。側鎖にトリメチルシリル基の導入を種々試みたものの、対応する生成物は得られなかった。一方で Friedel-Crafts 反応によって t-ブチル基を導入することに成功し、環状ビス尿素誘導体 **2b** の合成に成功した。今後、得られた **2b** について **2a** と同様にそのアニオン認識能を明らかとする予定である。

1. 研究目的

生体内に存在する化学種の 2/3 はアニオン性官能基を有していると言われており、アニオンは体内や環境中で重要な働きをしていることは容易に推測できる。しかしながら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かなり遅れていると言わざるを得ない。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、アニオンレセプターの化学は近年盛んに研究されている^[1]。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。しかし、塩化物イオンはその低い塩基性のために、その選択的な捕捉は一般に困難である。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 **1a** を設計、合成した^[3]。

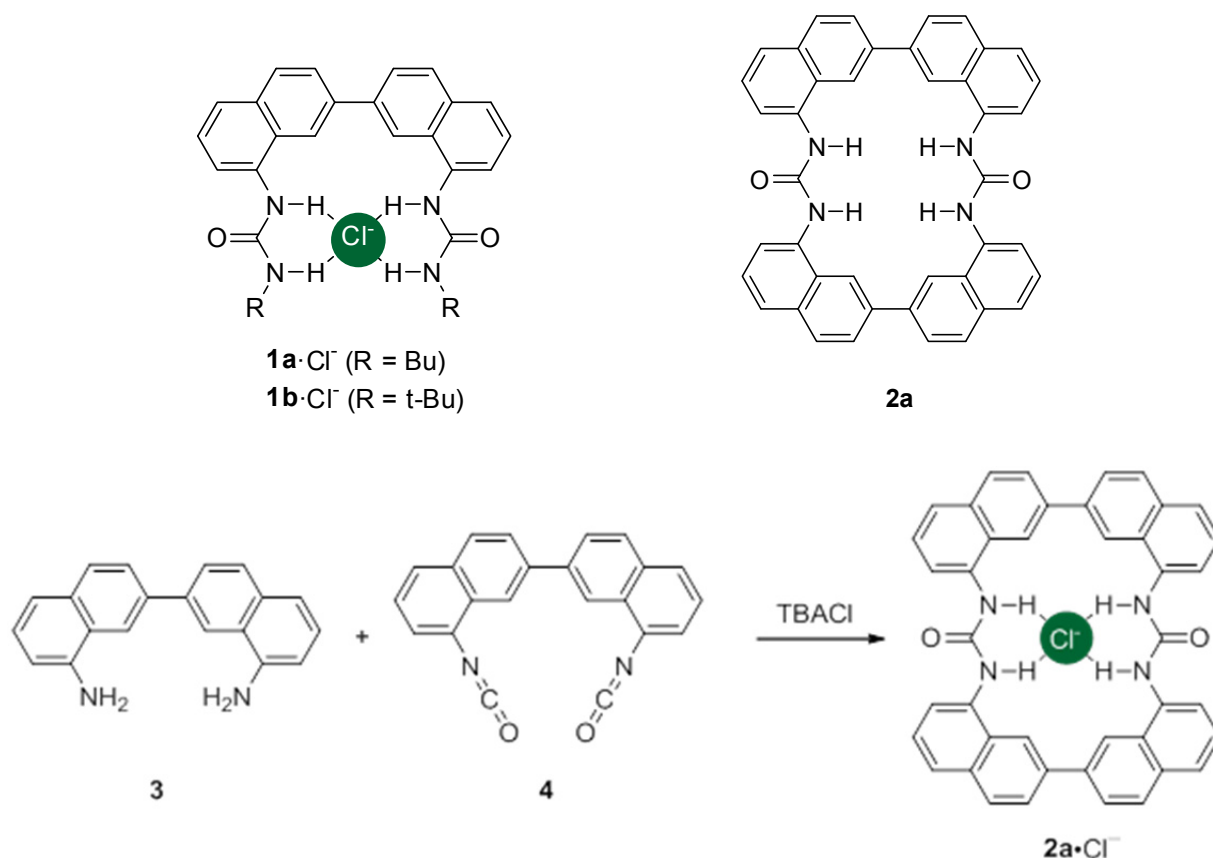
その会合能を検討したところ、塩化物アニオンに高い選択性を有しており、酢酸アニオンと同等もしくは上回る会合能を示すという興味深い性質を見出した。そこで溶解度を向上させるために末端アルキル基を *t*-Bu とした **1b** を用いることで、塩化物イオン選択性電極のキャリアとして利用可能であることを明らかとした^[4]。更に平成 22 年度にソルト・サイエンス研究財団の助成を受けて、より剛直でクラウンエーテルと同様に大環状効果により塩化物アニオンに対して高い会合能と選択性が期待できるレセプター **2a** を設計し、その合成と性質について検討した。

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ート **4** は **3** とトリホスゲンから満足できる収率で得ることに成功した。THF やクロロホルムなど幾つかの溶媒中、高希釈条件下で対応するジアミ

ン **3** とジイソシアナート **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 (TBACl) 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 **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した。Fig. 1 に示したように固体状態では、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、ピ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。

本研究では **2a**·Cl⁻ から塩化物イオンを除去することにより、ゲストフリーの **2a** を合成し、そのゲストアニオン認識能について検討することを目的とした。また、有機溶媒に対する溶解度を向上させるために **2a** の芳香環上に嵩高い置換基の導入を試み、より実用性の高いレセプターの構築についても検討した。



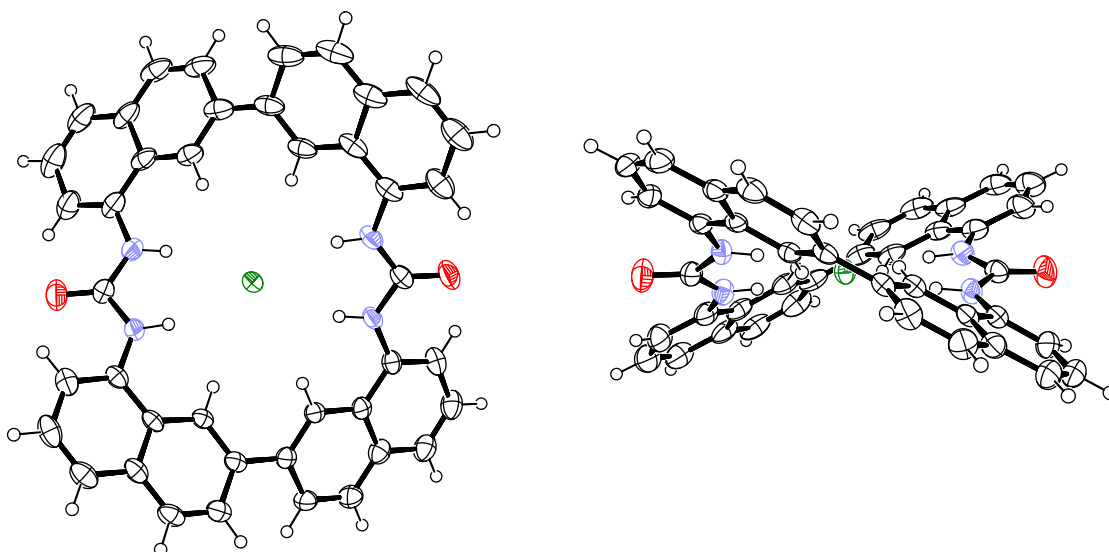


Fig. 1. ORTEP drawings of **2a**·Cl complex by X-ray crystal structure analysis. Tetrabutylammonium cation and solvent molecules are omitted for clarify. Crystal data: $C_{58}H_{64}ClN_5O_2$, $M = 898.59$, monoclinic, space group $P2_1/c$ (no. 14), $a = 24.4322(11)$, $b = 16.6227(5)$, $c = 27.0980(11)$, $\beta = 113.8799(4)^\circ$, $V = 10063.2(7) \text{ \AA}^3$, $T = 153 \text{ K}$, $Z = 8$, $R_1 = 0.0882$, $wR_2 = 0.2082$ (all data), and GOF = 1.305 for 1233 parameters.

2. 結果と考察

2. 1 塩化物イオンの除去によるレセプター **2a** の単離

まず **2a**·Cl から塩化物イオンを除去し、ゲストフリーのレセプター **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溶解度の低いハロゲン化銀を形成することが広く知られていることから、硝酸銀を用いて **2a**·Cl から塩化物イオンの除去について検討した。DMSO 中に **2a**·Cl を溶解し硝酸銀を添加した後、60°C に加熱した。懸濁溶液を吸引ろ過し、固体は DMSO で洗浄した。ろ液に水を加え析出した固体を吸引濾過した。固体はアンモニア水と水で洗浄した。一度の操作では塩化物イオンの除去が不十分であることが明らかとなったため、この操作を3回繰り返した。得られた固体をDMSOに溶解して、クロホルムを加えて再沈殿することによりレセプター **2a** が得られた。Fig. 2 に **2a**·Cl と得られた生成物の DMSO- d_6 中での ^1H NMR を示す。**2a**·Cl と比較して、テトラブチルアンモニウムに相当するピーク (Fig. 2a: *印) の消失が確認できることから対アニオンである塩化物イオンも除去されていることが強く示唆される。

さらに **2a**·Cl において 9.28 ppm と 8.74 ppm に尿素 N-H とピナフチル基の 1 位 C-H (Fig. 3a) が観測されるが、**2a** においてはそれぞれのピークが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。1 位の C-H の高磁場シフトはこのプロトンが塩化物イオンと水素結合をしていることを示しており、一般には弱い水素結合のみを示す C-H が強く塩化物イオンの認識に関与していることは非常に興味深い。すなわちレセプター **2a** は 4 点の N-H の強い水素結合と、4 点の C-H の弱い水素結合で塩化物イオンを捕捉していることが明らかとなった。この結果は以前に得られた **2a**·Cl の X 線結晶構造解析の結果からも支持される。

2. 2 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の会合について検討を行った。レセプター **2a** の有機溶媒に対する溶解性は著しく低く、DMSO でストック溶液を作成した。溶解度の都合から 18% DMSO-MeCN (v/v) 中で測定を行った。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 320 nm 付近の極大吸収が 325 nm 付近に極大吸収を有するスペクトルへと変化し、324 nm における吸光度の増加が観測された (Fig. 4)。吸収変化は塩化物イオンの添加に伴い飽和した。スペクトル変化に等吸収点が観測されたことから、二つの化学種間の平衡であることが強く示唆され、**2a** が Cl⁻ と水素結合によって錯形成して **2a**·Cl⁻ を形成する 1:1 の平衡であると考えら

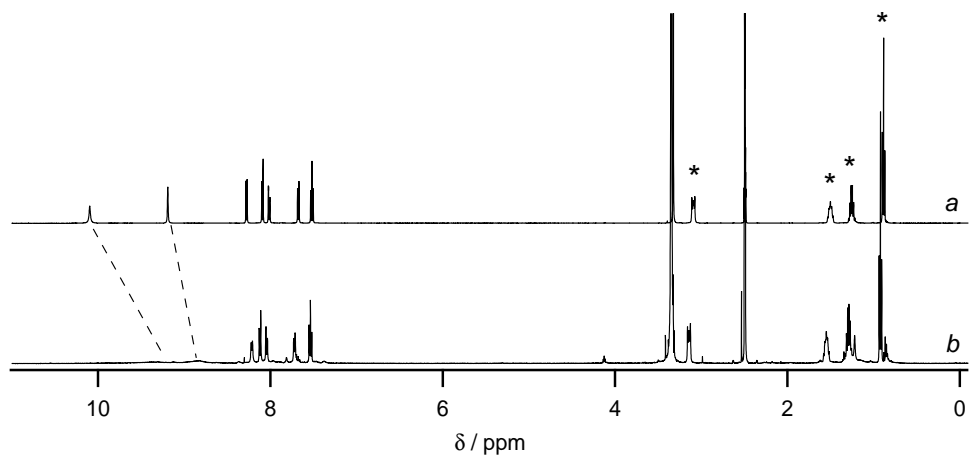


Fig. 2. The 500 MHz ^1H NMR spectra of $2\mathbf{a}\cdot\text{Cl}^-$ (a) and $2\mathbf{a}$ (b) in $\text{DMSO-}d_6$

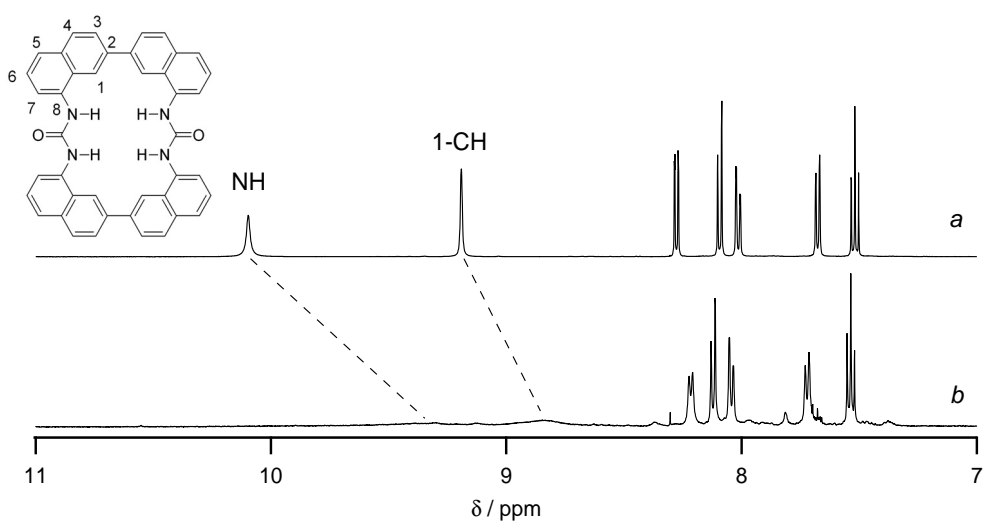


Fig. 3. The partial 500 MHz ^1H NMR spectra of $2\mathbf{a}\cdot\text{Cl}^-$ (a) and $2\mathbf{a}$ (b) in $\text{DMSO-}d_6$

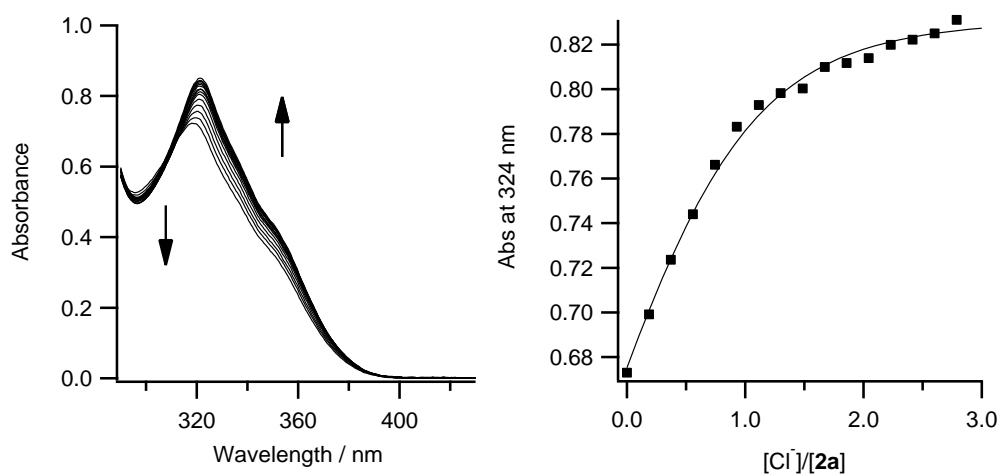


Fig. 4. UV-vis spectral titration of $2\mathbf{a}$ with Cl^- in 18% DMSO-MeCN (v/v) at 298 K

れる。また、**2a** の有機溶媒に対する溶解度は著しく低く、後で述べるように立体的に嵩高い官能基の導入などにより、溶解度を向上させた **2** 誘導体を合成する必要があると考えられる。

酢酸アニオンとの会合についても同様に検討したところ、変化は小さいものの同様なスペクトル変化が観測された。また、対応する非環状化合物である **1a** も同様な条件で紫外-可視スペクトルを用いてアニオンとの会合について検討を行った。DMSO を含むためか **1a** の吸収変化は以前に測定した MeCN 中でのスペクトル変化に比べて著しく小さくなった。MeCN を含まない DMSO 溶液中ではほとんどスペクトル変化がなかったことから、この小さいスペクトル変化は多量に存在する DMSO 分子が **1a** と水素結合しており、アニオンとの会合の際には会合している DMSO 分子と置換する必要があるためであると考えられる。同様な構造を有する **2a** であっても、やはり DMSO と会合することが考えられるため、測定結果については注意を払う必要があると考えられる。滴定結果を我々が開発した複数波長を用いたカーブフィットプログラムを用いて 1 : 1 の会合曲線に対して非線形最小二乗法に従い会合定数の算出を行った。算出した会合定数を **Table 1** に示した。レセプター **2a** は塩化物イオンに対して $1.57 \pm 0.09 \times 10^5 \text{ mol}^{-1}\text{dm}^3$ と高い会合定数を示した。対応する非環状レセプターである **1a** と比べて、酢酸アニオンと塩化物アニオンのいずれの場合も会合定数が約一桁向上したが、その向上の度合いは塩化物イオンの方が大きかった。その結果、選択性の指標である $K_{11}(\text{Cl}^-)/K_{11}(\text{AcO}^-)$ は **1a** では 0.85 と酢酸イオンに選択性を示しているものの、**2a** では 2.73 と選択性の逆転が観測された。このことは、塩化物イオンに対する特異性を示すための分子設計が目的と合致している

ことを示している。

2.3 嵩高い置換基を有するレセプター **2b** の合成

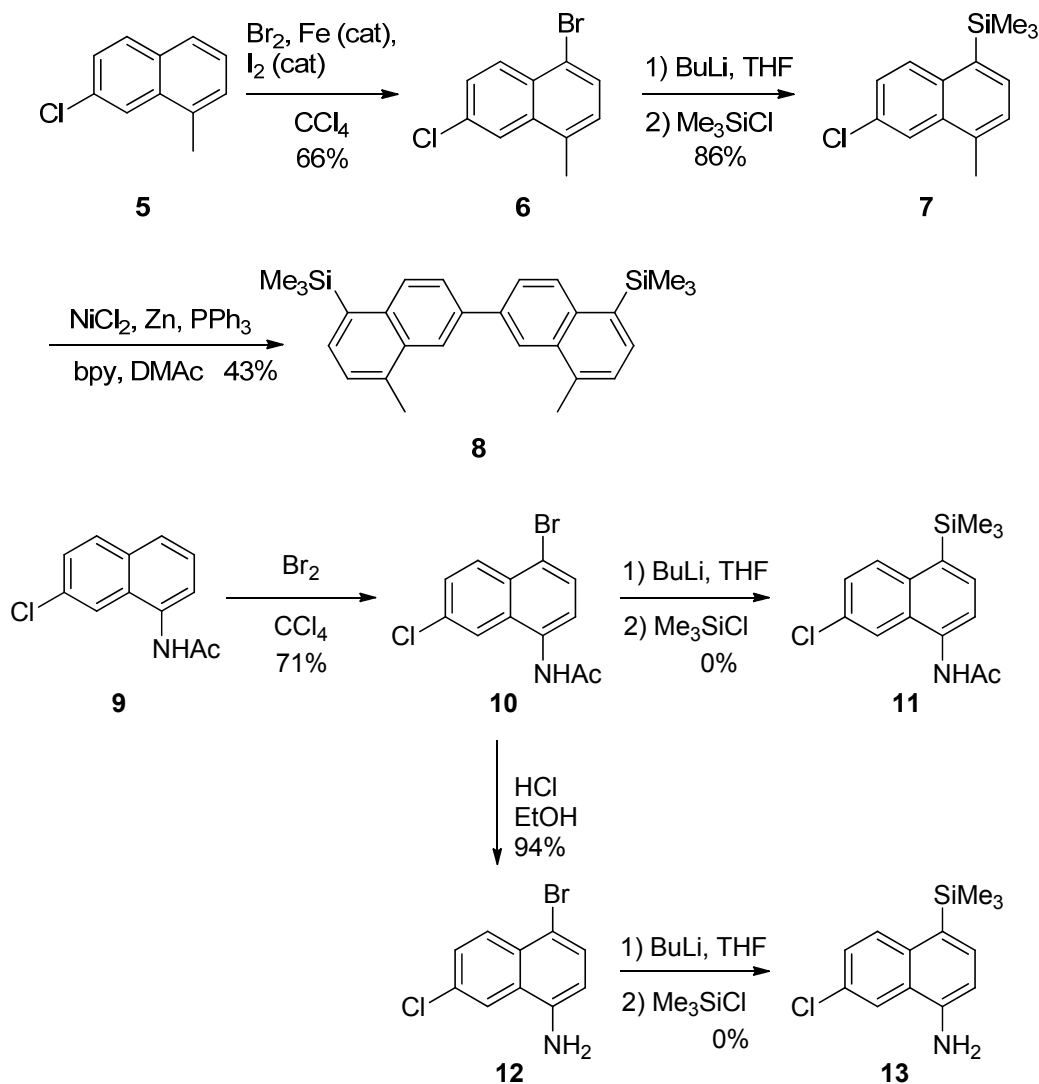
一般に有機溶媒への溶解度の低い有機化合物の溶解度を向上させるためには、嵩高い置換基の導入が有効である。トリメチルシリル基は芳香族環上のハロゲンをアルキルリチウム等でリチオ化した後、トリメチルシリルクロリドと反応させることで容易に導入することが可能であり、種々の難溶性縮環芳香族化合物の溶解度向上に利用されている。我々は 8-, 8'-位にアルキル基を置換した 2,2'-ビナフタレン誘導体の有機溶媒に対する溶解度を向上させることを目的に、5-, 5'-位に嵩高いトリメチルシリル基を導入した **8** を合成した^[5]。その合成においてはまず 2-クロロメチル-8-メチルナフタレン **5** をブROM化し **6** を合成した。ブチルリチウムを用いてリチオ化した後、トリメチルシリルクロリドと反応することで化合物 **7** を得た。化合物 **7** をニッケル触媒を用いてホモカップリングすることで **8** の合成に成功した。化合物 **8** はトリメチルシリル基を持たない対応する 2,2'-ビナフタレンに比べて、ヘキサンに対する溶解度が 3.1 倍向上した。さらに二つのメチル基をそれぞれアザ-15-クラウン-5 エーテルで修飾したレセプターの会合能に特段の変化がないことから、嵩高いトリメチルシリル基の導入は会合形成を阻害しないことも明らかとなった。

同様な手法で、5-, 5'-位にトリメチルシリル基を有し 8-, 8'-位にアミノ基を有する 2,2'-ビナフタレン誘導体の合成を試みた。化合物 **9** を四塩化炭素中、臭素によってブROM化することで化合物 **10** を 71% で得た。化合物 **6** と同様に化合物 **10** を THF 中過剰量のブチルリチウムによってリチオ化し、トリメチルシリルクロリドと反応させることで **11** を得ることを試みたが、対応する生成物を得ることはできなかった。化合物 **10** には比較的酸性度の高いアミド NH が存

Table 1. UV-vis 滴定によるアニオンとの会合定数

Anion	$K_{11} / \text{mol}^{-1}\text{dm}^3$ ^a	
	2a	1a
AcO ⁻	$5.76 \pm 0.85 \times 10^4$	$1.04 \pm 0.10 \times 10^4$
Cl ⁻	$1.57 \pm 0.09 \times 10^5$	$8.85 \pm 2.31 \times 10^3$
Br ⁻	$3.81 \pm 0.42 \times 10^4$	ND ^b
$K_{11}(\text{Cl}^-)/K_{11}(\text{AcO}^-)$	2.73	0.85

^a Measure in 18% DMSO-MeCN (v/v) at 298 K. ^b Not determined due to small spectral changes.



在することから、リチオ化が進行しなかった可能性も考え、塩酸により加水分解することで化合物 **12** を得て同様の方法でトリメチルシリル化を試みたが、やはり対応する生成物である **13** を得ることはできなかった。これは強い電子供与基であるアミノ基やアセトアミノ基が存在するためリチオ体が著しく不安定になっているためであると考えられる。

化合物 **9** へのトリメチルシリル基の導入が困難であることが明らかとなったため、次に Friedel-Crafts アルキル化による *t*-ブチル基の導入を試みた。*t*-ブチル基もトリメチルシリル基と同様に難溶性の芳香族炭化水素の溶解度向上に広く利用されている官能基である。化合物 **9** を硫酸触媒下で 1,1-ジメチルエタノールやイソブテンと反応することで *t*-ブチル基の導入を検討したが、目的とする生成物は得ら

れなかった。種々の条件を検討した結果、化合物 **9** と 1,1-ジメチルクロロエタンとを塩化アルミニウム存在下ジクロロメタン中で反応することにより、化合物 **14** を得た。化合物 **14** の構造は ^1H NMR、 ^{13}C NMR と HH-COSY、HMQC、HMBC の二次元 NMR スペクトルを用いることで決定した。興味深いことに *o,p*-配向性で活性化基であるアセトアミノ基の配向性から予測されたナフチル基の 4 位ではなく、3 位に *t*-ブチル基が導入されることが明らかとなった。これは、*t*-ブチル基の嵩高さのために、4 位への導入が困難であり立体的に空いた 3 位に導入されたものと理解できる。メタノール中、塩酸酸性で加水分解をすることによってアセチル基を脱保護した化合物 **15** を得て、ニッケル触媒を用いたホモカップリングによって化合物 **16** を満足できる収率で得た。続いてトリホスゲンを用いてジイソシアナート **17**

に誘導した後で、クロロホルム中で **2a** と同様に塩化テトラブチルアンモニウムをテンプレートとし、**16** と **17** を反応させることで **2b**·Cl⁻ テトラブチルアンモニウム錯体を 29%で得ることに成功した。生成物は ¹H NMR と ¹³C NMR、HH COSY、HMQC、HMBC など二次元 NMR を用いて同定した。

得られた **2b**·Cl⁻ の ¹H NMR を Fig. 5 に示す。NMR において、そのピークがシャープかつ芳香族領域に5つの C-H と N-H が観測されることから、溶液中では高い対称性を

を保っていることが明らかとなった。また **2a**·Cl⁻ と同様に硝酸銀を用いて塩化物イオンを除去すると、1 位 C-H と N-H のそれぞれが大きく高磁場シフトしたことから、ゲストフリーの **2b** が合成されたものと考えられる。予備的な実験から **2b** は **2a** よりもクロロホルムを含む有機溶媒への溶解度が高いことが明らかとなったことから、今後は **2b** についてそのアニオン選択性の確認と実用化へ向けた検討を行うことを予定している。

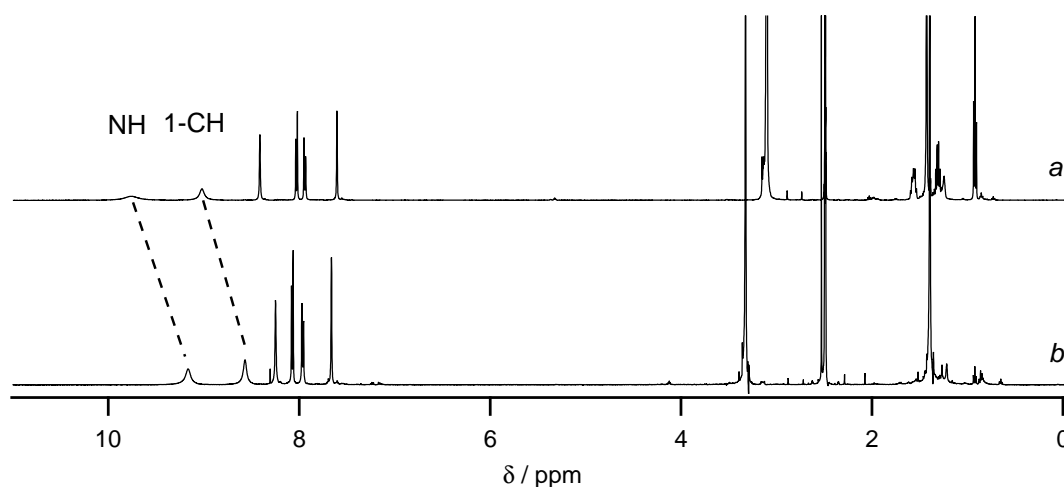
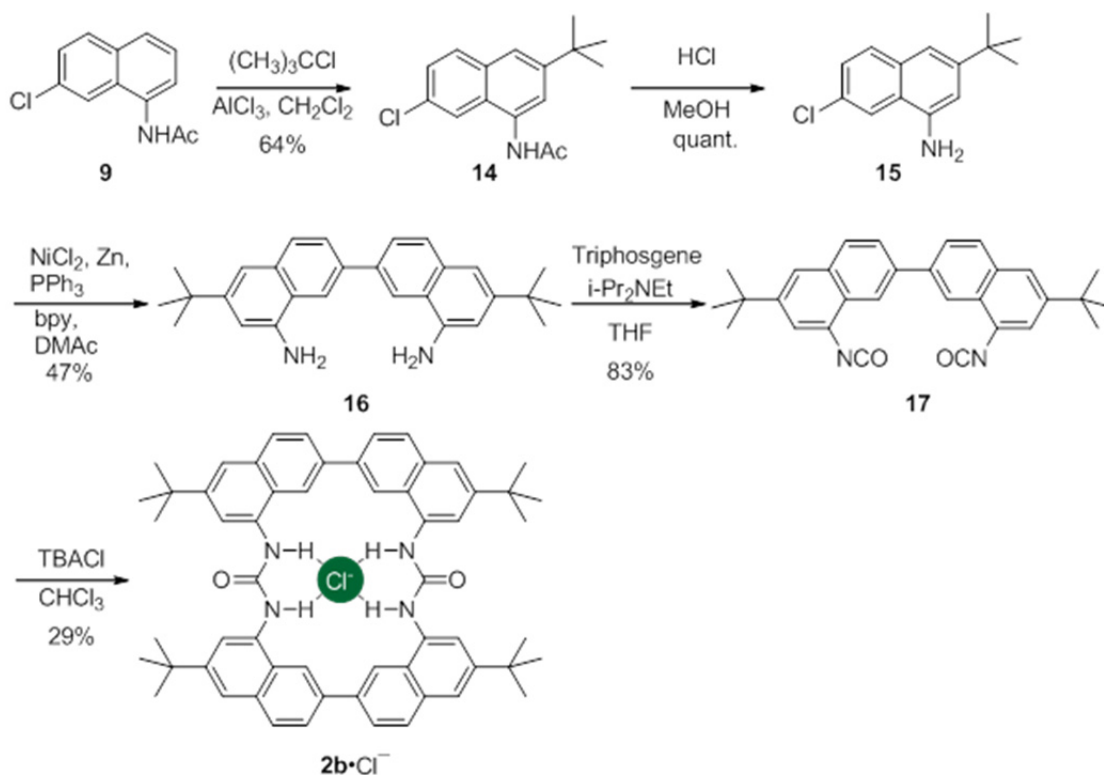


Fig. 5. The partial 500 MHz ¹H NMR spectra of **2b**·Cl⁻ (a) and **2b** (b) in DMSO-*d*₆

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**·Cl⁻ の合成に成功し、硝酸銀を用いて **2a** の合成を達成した。**2a** とアニオンの会合について紫外-可視スペクトルを用いて検討し、塩化物イオンに対する会合能と認識能を有することを明らかとした。さらに有機溶媒に対する溶解性を向上させるために、芳香環上に t-ブチル基を有する **2b** の合成を達成した。

謝 辞

本研究は、佐竹徳学士(山形大学理学部)の協力のもとに行われた。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. S. Kondo, H. Sonoda, T. Katsu, and M. Unno, *Sens. Actuators B*, 160, 684-690 (2011).
5. S. Kondo, N. Watanabe, F. Takahashi, N. Takeda, and M. Unno, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, in press. DOI: 10.1007/s10847-012-0142-8.

Evaluation and Applications of Highly Chloride-Selective Cyclic Amide Compounds

Shin-ichi Kondo

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

Summary

Recognition of chloride anion is one of the important topics in molecular recognition chemistry since chloride anion plays crucial roles in living cells and environment. Cyclic bisurea derivatives **2** were designed for construction of a highly chloride-selective artificial anion receptor. Receptor **2a** can be obtained by the reaction of a diamine **3** and a diisocyanate **4** in the presence of TBACl as a template. Guest free **2a** was successfully prepared from **2a**·Cl⁻ with silver nitrate in DMSO. The solubility of **2a** in common organic solvent is very low, however **2a** can be soluble in DMSO. The structure of **2a** was identified by NMR spectroscopies including 2D NMR techniques. In the ¹H NMR spectrum of **2a**, large upfield shifts of N-H and 1 C-H groups were observed comparing with those of **2a**·Cl⁻ complex indicating that chloride anion was hydrogen bonded by these groups. This result is strongly supported by X-ray crystallographic analysis.

UV-vis spectroscopic titrations of **2a** with anions were performed in 18% DMSO-MeCN (v/v). Small bathochromic shift at 320 nm of **2a** was observed upon the addition of chloride anion. The association constant of **2a** with Cl⁻ was calculated to be $1.57 \pm 0.09 \times 10^5 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3$ by a non-linear curve fitting program and the value was 2.73-fold larger than that with AcO⁻. However, the association constants of acyclic analog **1a** with these anions were one order of magnitude smaller than those of **2a**. These results suggest that receptor **2a** is highly selective for chloride anion.

An introduction of bulky substitutions of **2a** was performed to increase the solubility of **2a**. During course of the study, the introduction of t-butyl group to naphthyl moiety was achieved to give a cyclic bisurea derivative **2b** as a novel receptor.