

二官能性レセプターを用いたアルカリ金属イオンと臭化物イオンの同時認識

近藤 慎一

山形大学理学部物質生命化学科

概要 臭素は種々の合成中間体や難燃剤の構成要素として広く利用されており、かん水や塩湖等から分離精製されている。海水中には質量%にして0.0065%含まれ、塩化物イオン、硫酸イオン、炭酸水素イオンについて比較的多量に含まれる陰イオン種である。日本は四方を海で囲まれており、海洋資源には恵まれた環境であると言えるが、海水中から臭化物イオンを得るための手法は確立されているとはいいがたいのが現状である。本研究では、これまでに我々が開発してきたアニオンレセプター、特に塩化物イオンに高い選択性を有するレセプターに関する知見をもとに、「臭化物イオンに対して選択性を有するレセプターを設計し、その合成経路を確立し、得られたレセプターのアニオン認識能について分光学的手法によって明らかとすることによって、特に塩化物イオンに対して臭化物イオン選択性を有するレセプターの構築を行うことを目的」とした。

二つの尿素基を水素結合ドナーとして選択し、それら尿素基を適切な位置に配置することによって、臭化物イオンへの選択性の向上を試みた。本年度はカルバゾールの1,8'-位に導入したレセプター**3a**と1,3-ビスナフチル-1,2,3-トリアゾール基をスパーサーとしたレセプター**4a**について合成し、アセトニトリル中におけるそれらレセプターと臭化物イオンを含む幾つかのアニオンとの会合能についてUV-vis スペクトル滴定を用いて検討した。レセプター**3a**と**4a**はそれぞれ4段階と7段階の合成経路を経て合成に成功した。レセプター**3a**の臭化物イオンに対する会合定数は $5.00 \pm 0.57 \times 10^3 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3$ であり、塩化物イオンに対する選択性の比($K_{11, \text{Br}^-} / K_{11, \text{Cl}^-}$)は0.19であった。これはこれまでに報告した2,2'-ビナフタレンをスパーサーに有するレセプター**1**の0.019よりは大きな改善を示したものの、まだ塩化物イオンに対する会合能が高い。一方で、レセプター**4a**の臭化物イオンに対する会合能は $1.74 \times 10^5 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3$ と高く、 $K_{11, \text{Br}^-} / K_{11, \text{Cl}^-}$ は0.34と**3a**に比べて著しい向上が見られた。

これらの結果は二つの尿素部位の位置を適切に配置することによって、塩化物イオンに対する臭化物イオンの選択性を改善できることを示しており、今後のカチオン認識部位の導入や、さらなるスパーサー部位の変更によって、より高い臭化物イオン選択性が達成できる可能性を示している。

今後、カリウムイオンを捕捉可能なアザクラウンエーテル部位を導入することで二官能性とし、カチオンとアニオンの同時認識による選択性を検討することが必要となる。また、これまでに構築したレセプターについても液膜間輸送を検討することで、臭化物イオンの選択的な精製手法の構築を試みる予定である。

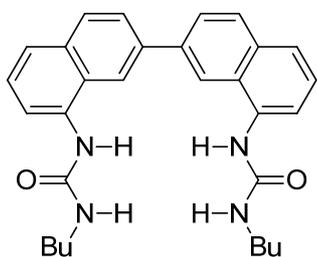
1. 研究目的

我々はこれまでに、独自の発想をもとに種々の官能基を用いたアニオンを捕捉可能なレセプターを設計、合成し、これらアニオンレセプターを用いた種々のアニオンに対する強い会合能と高い選択的の達成について報告してきた。例えば、2,2'-ビナフタレンの8,8'-位に尿素基を導入したレ

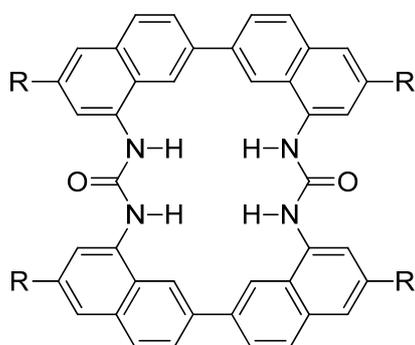
セプター**1**は、会合に伴う配座の固定に由来する大きなUV-vis スペクトル変化を示し、さらに蛍光スペクトルの消光によってアニオン種のセンシングが可能なアニオンレセプターであることを示した。^[1] 一般に水素結合を用いたアニオンレセプターのアニオン選択性はアニオンの塩基性が高い方がその会合能が高いことが多い。しかしながら、

1の選択性は、一般に塩基性度が低いために認識が困難な塩化物イオンに比較的高い認識能を示した。例えば、アセトニトリル中における **1** の酢酸アニオン(AcO⁻)と塩化物イオン(Cl⁻)に対する会合定数はそれぞれ 6.3×10^5 , $5.4 \times 10^5 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3$ であった。さらなる塩化物イオンへの会合能の向上と選択性の向上を期待して、ソルト・サイエンス研究財団平成22・23年度一般公募研究による助成を受け、**下図**に示したような環状ビス尿素を基盤としたアニオンレセプター**2**の構築を行った^[2]。

溶解度の向上のために *tert*-ブチル基を導入した **2b** と種々のアニオンとの会合定数を UV-vis スペクトル滴定によって明らかとした。その会合定数はアセトニトリル中 AcO⁻と Cl⁻に対してはそれぞれ 1.59×10^7 , $1.19 \times 10^7 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3$ と **1** と比べて2桁程度の向上が見られたものの、その選択性については大きな向上は見られなかった。そこで、5%水-アセトニトリル中で検討したところ、AcO⁻と Cl⁻に対してそれぞれ 5.49×10^3 , $9.95 \times 10^5 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3$ であり、181倍と Cl⁻に高い選択性を示した。これはより水和されにくい塩化物イオンとの会合が有利となったためであると結論付けられる。



1



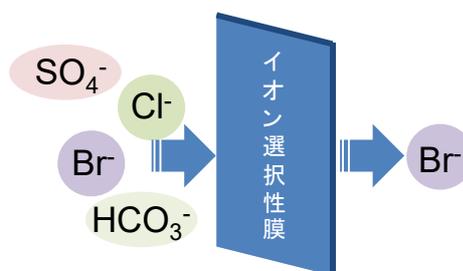
2a: R = H
2b: R = *t*-Bu

申請者がソルト・サイエンス研究財団の助成研究発表会後の交流会会場に参加した際に、塩化物イオンのみならず、臭化物イオンに対して選択性を有するレセプター分子の構築を達成して欲しい旨の強いご意見をいただき、このニーズに対応するために本研究を立案した。

臭素は種々の合成中間体や難燃剤の構成要素として広く利用されており、かん水や塩湖等から分離精製されている。海水中には質量%にして0.0065%含まれ、塩化物イオン、硫酸イオン、炭酸水素イオンについて比較的多量に含まれる陰イオン種である。日本は四方を海で囲まれており、海洋資源には恵まれた環境であると言えるが、海水中から臭化物イオンを得るための手法は確立されているとは言いがたいのが現状である。このような背景から、本研究では、これまでに我々が開発してきたアニオンレセプターの知見をもとに、「臭化物イオンに対して選択性を有するレセプターを設計し、その合成経路を確立と、得られたレセプターのアニオン認識能について分光学的手法によって明らかとすることによって、特に塩化物イオンに対して臭化物イオン選択性を有するレセプターの構築を行うことを目的」とした。

このような臭化物イオン選択性を有するレセプターを構築できれば、**Scheme 1**に示したように、レセプター分子を膜中に溶解させることによってイオン選択性膜の構築が可能となり、工業的な規模で臭化物イオンを安価に入手することが可能となると考えられる。

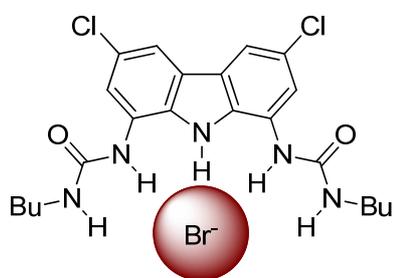
レセプター**1**と**2b**のアセトニトリル中における臭化物イオン(Br⁻)に対する会合定数はそれぞれ 1.2×10^4 ^[1], $9.55 \times 10^5 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3$ ^[2]であり、水素結合のみを認識部位とするレセプターとしては高いとは言えるものの、他のアニオン、特に塩化物イオンとの会合能が高いことから、その



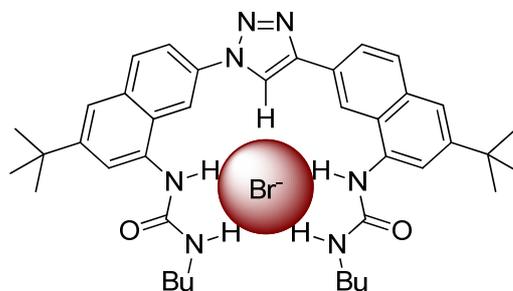
Scheme 1

選択性については満足できるものではない。より高い臭化物イオン選択性の発現のためには、スペーサーである2,2'-ビナフタレンよりもより幅広いスペーサー、もしくはより角度が開いたスペーサーを導入することによって、2つの

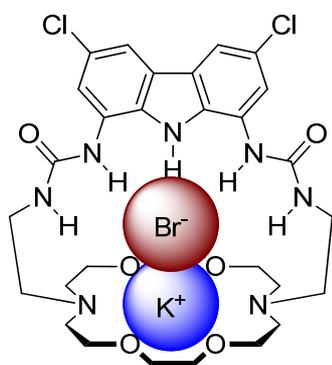
認識部位の距離を離して、よりイオン半径の大きな臭化物イオンに適合した認識部位を構築することが必要と考えられる。そこで、Scheme 2のようにカルバールの1,8-位に尿素部位を導入した化合物3を設計した。カルバゾールの



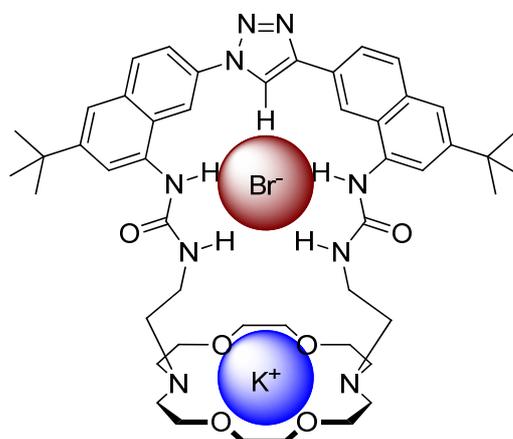
3a



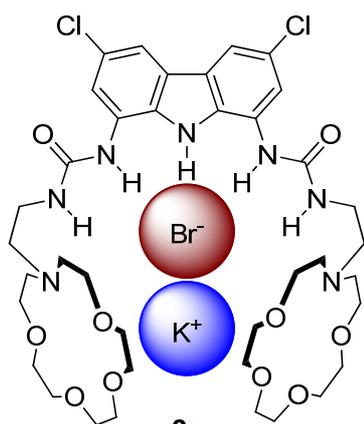
4a



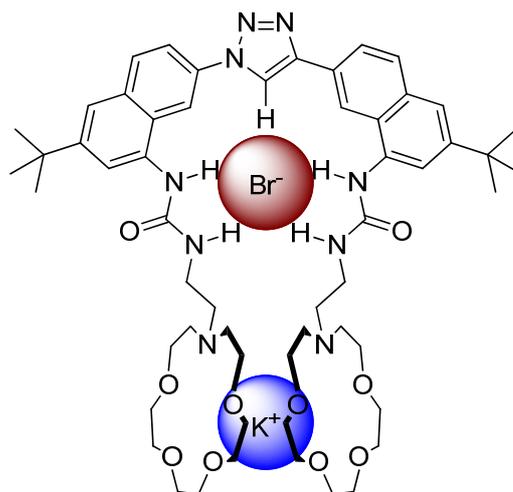
3b



4b



3c



4c

Scheme 2

1,8-位に導入する尿素基は、先に示した 2,2'-ビナフタレンの 8,8'-位よりもそれぞれの結合角が広く、よりイオン半径の大きな臭化物イオンへの高い会合能が期待できる。一方で、2,2'-ビナフタレンの単結合にさらなるスペーサーを導入することで、それぞれのナフタレン環の 8 位間の距離を離すことが可能となる。また、その結合角を変更したり、さらなる認識部位を導入することも可能であり、カルバゾール誘導体と同様に臭化物イオンへの高い会合能が期待できる。今回は、2つのナフチル基の間に 1,2,3-トリアゾール基を有するレセプターを設計した。スペーサーである 1,2,3-トリアゾール基は対応するアジドとアルキンとの Huisgen 反応によって高収率かつ容易に構築可能であり、いわゆる Click 反応において代表的な反応である。

カルバゾールの構造により二つの尿素基の N-H 末端は距離が離れ、より大きなイオン半径を有する臭化物イオンに対して、より選択的に会合することが期待できる。また 1,3-ビスナフチル-1,2,3-トリアゾール基をスペーサーとすることで、より広い認識部位を達成できると考えられる。さらに尿素部位の末端にカチオン認識部位を導入し二官能性とするので、アルカリ金属イオンとの同時認識による、特に海水中に多量存在する KBr, NaBr の塩として回収可能な系の構築を目指した。

2. 結果と考察

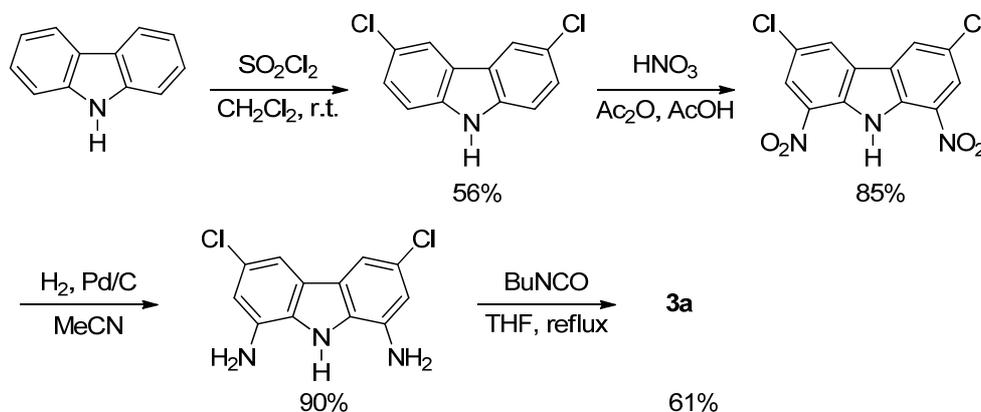
2.1 二つの尿素を有するカルバゾール誘導体の合成

カルバゾール誘導体のアニオン認識能についての基

礎的な知見を得るために、1,8-位にそれぞれブチル基を有する尿素基を導入したレセプター**3a** について合成を試みた (Scheme 3)。カルバゾールを出発原料に塩化スルフルルとジクロロメタン中で反応させ、反応性の高いカルバゾールの 3, 6 位にクロロ基を導入した。酢酸-無水酢酸混合溶媒中で硝酸を用いることで、1 位と 8 位に二つのニトロ基を導入した。二つのニトロ基をパラジウム触媒下水素添加することで還元し、アミノ基へと変換した^[3]。ジアミノカルバゾールを THF 中でイソシアン酸ブチルと反応することで、**3a** を合成した。化合物の構造は ¹H ならびに ¹³C NMR, IR で確認した。いずれの段階も比較的収率が高く、現在検討しているアザクラウンエーテルを導入した二官能性レセプター**3b**, **3c** の構築においても大きな困難はないものと考えられる。また、**3b** のジアザ-18-クラウン-6-エーテルへのアミノエチル基導入は既に達成しており、今後反応上件を検討の上、**3b** の合成を達成する。一方で **3b** のアザ-15-クラウン-5-エーテルへのアミノエチル基の導入については現在検討している。

2.2 レセプター**3a** のアニオン会合

得られたレセプター**3a** について、幾つかのアニオンについてその会合能を検討した。Fig. 1 に示すように、アセトニトリル中でレセプター**3a** は、350 と 360 nm 付近に吸収を有する。ここに臭化物イオンを添加していくと、350 nm と 360 nm 付近の吸収に増加が観測される。等吸収点を經由していることからレセプター:ゲスト = 1:1 の化学量論で会合していることが強く示唆される。臭化物イオン、ヨウ化



Scheme 3

物イオンについても同様な変化を示したが、特にヨウ化物イオンについてはその変化は小さかった。それぞれのアニオンとの会合定数はスペクトル変化を非線形最小二乗法によってカーブフィッティングしたところ、理論曲線に良い一致を示した。会合定数をカーブフィッティングにより算出した。結果を **Table 1** に示す。レセプター**3a** の Cl⁻, Br⁻, I⁻ に対する会合定数はそれぞれ $2.61 \pm 0.05 \times 10^4$, $5.00 \pm 0.57 \times 10^3$, $7.70 \pm 0.23 \times 10^3 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3$ であり、Cl⁻ に対して最も高い選択性を示した。しかしながら、**1** の Cl⁻, Br⁻ に対する選択性の比 ($K_{11, \text{Br}^-} / K_{11, \text{Cl}^-}$) は 0.022 であったが、**3a** のそれは 0.19 と 10 倍程度と大きな選択性の向上が観測された。

2.3 1,3-ビスナフチルtriaゾールをスペーサーに有するレセプター**4a** の合成

triaゾールに二つのナフチル基を導入し、二つの尿素基を離れた位置に配置したレセプター**4a** の合成経路を **Scheme 4** に示す。以前に合成した *N*-acetyl-7-bromo-3-(1,1-dimethylethyl)-1-aminonaphthalene を出発原料に、2-methyl-3-butyn-1-ol と菌頭反応を行うことでエチニル基を導入した。保護基をアルカリで脱保護して中間体 **5** を比較的高収率で得た。一方同じ原料からリチオ化の後ボロン酸を導入し、銅触媒を用いたアジド化によって化合物 **6** を得た。化合物 **5** と **6** とを典型的な Huisgen 反応条件下を行うことで 1,2,3-triaゾールを構築し、アミド基を加水分解したのちイソシアン酸ブチルと反応させることで、レセプター**4a** を合成した。

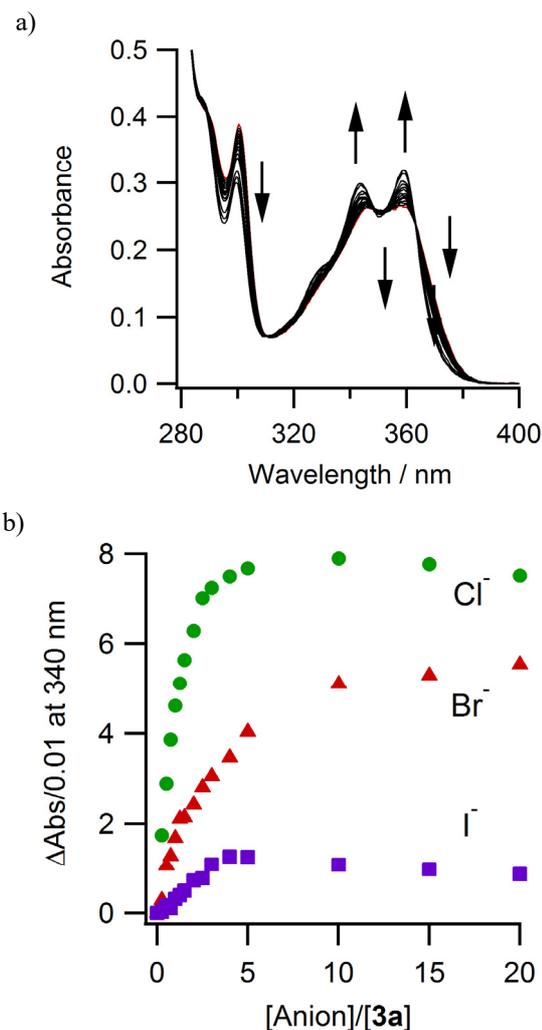
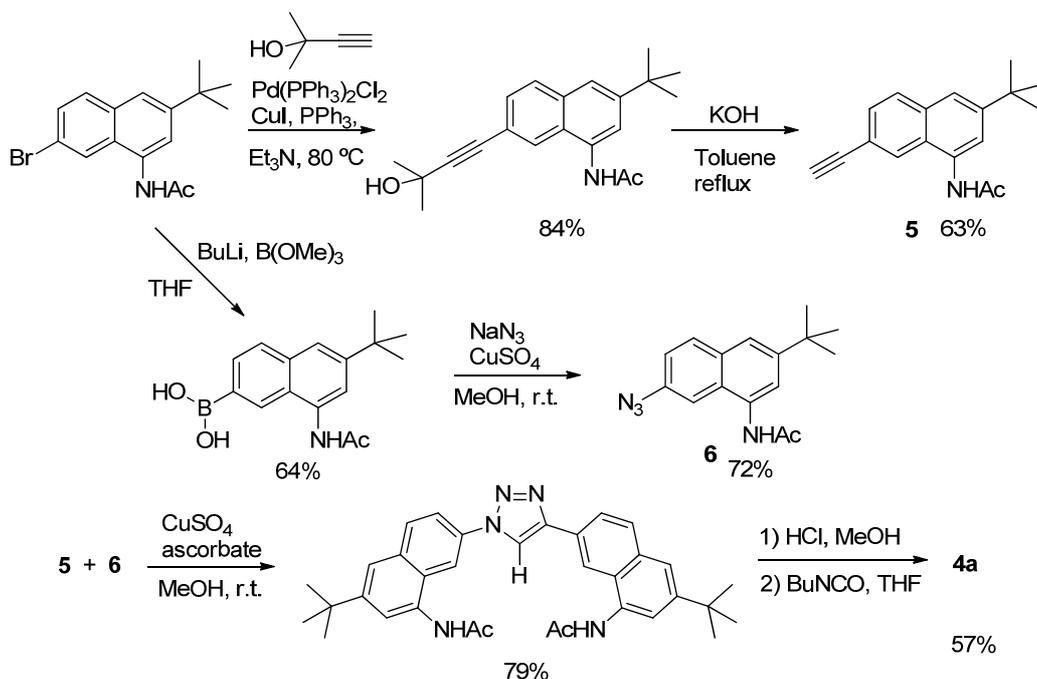


Figure 1. (a) UV-vis spectral titration of **3a** upon the addition of tetrabutylammonium bromide in MeCN. (b) Absorbance changes of **3a** upon the addition of guest anions in MeCN. $[\mathbf{3a}] = 5.0 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$ at 298 K.

Table 1. The association constants of receptors with anions in MeCN

Anion	$K_{11} / \text{mol}^{-1} \text{ dm}^3$			
	1 ^a	2b ^b	3a ^c	4a ^d
AcO ⁻	6.3×10^5	$1.59 \pm 0.37 \times 10^7$		3.46×10^5
Cl ⁻	5.4×10^5	$1.19 \pm 0.18 \times 10^7$	$2.61 \pm 0.05 \times 10^4$	5.08×10^5
Br ⁻	1.2×10^4	$9.55 \pm 0.83 \times 10^5$	$5.00 \pm 0.57 \times 10^3$	1.74×10^5
I ⁻	4.9×10^2	$7.70 \pm 0.24 \times 10^3$	$7.70 \pm 0.23 \times 10^3$	
$K_{11, \text{Br}^-} / K_{11, \text{Cl}^-}$	0.022	0.080	0.19	0.34

^a $[\mathbf{1}] = 6.67 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$. Ref. 1. ^b $[\mathbf{2b}] = 2.0 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$. Ref. 2. ^c $[\mathbf{3a}] = 5.0 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$. ^d $[\mathbf{4a}] = 5.0 \times 10^{-6} \text{ mol dm}^{-3}$.



Scheme 4

2. 4 レセプター4aのアニオン会合能

レセプター4aについて、アセトニトリル中でのアニオンとの会合能を予備的に測定した。Fig. 2 に示すように、4a は 250 nm 付近と 320 nm 付近に吸収を有するが、臭化物イオンの添加とともにいずれのピークも等吸収点を経由して長波長シフトした。会合定数について非線形最小二乗法によって算出した結果を Table 1 にまとめた。やはり塩化物イオンへの高い会合能を示したが、臭化物イオンに対する会合能は $1.74 \times 10^5 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3$ と高く、 K_{11, Br^-} / K_{11, Cl^-} は 0.34 と 3a に比べて著しい向上が見られた。この結果は二つの尿素部位の位置を適切に配置することによって、塩化物イオンに対する臭化物イオンの選択性を改善できることを示しており、今後のカチオン認識部位の導入や、さらなるスペーサー部位の変更によって、より高い臭化物イオン選択性が達成できる可能性を示している。

3. まとめと展望

以前の研究成果を基に、今回我々は臭化物イオンに選択性を有するレセプターの構築を目的にカルバゾール骨格を有するレセプター3aと1,3-ビスナフチル-1,2,3-トリアゾールをスペーサーに有するレセプター4aの構築を行った。いずれのレセプターも1や2よりも認識部位である二つの尿素部位の距離を離すことで、臭化物イオンへの選択性の向上を達成することができた。しかしながら、まだ塩化物

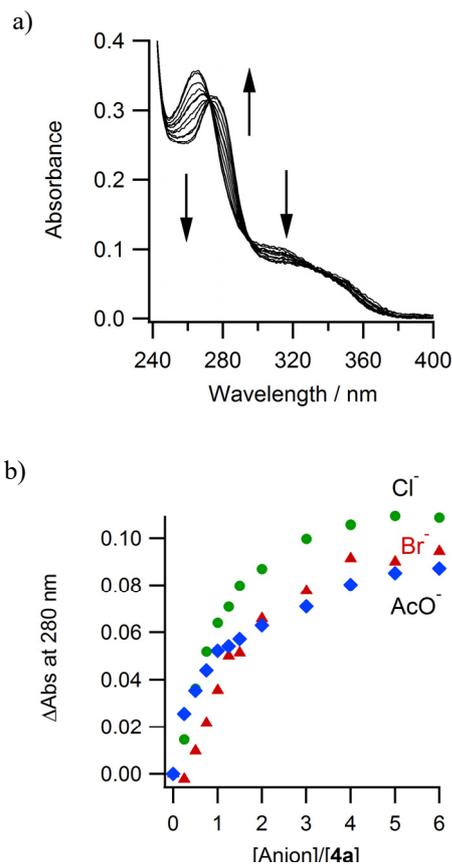
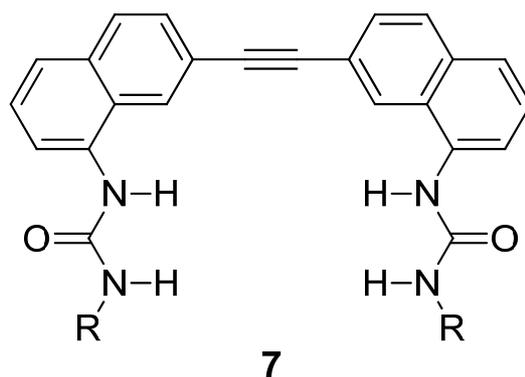


Figure 2. (a) UV-vis spectral titration of 4a upon the addition of tetrabutylammonium bromide in MeCN. (b) Absorbance changes of 4a upon the addition of guest anions in MeCN. $[4a] = 5.0 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$ at 298 K

イオンに対する選択能が高い。今後、カリウムイオンを捕捉可能なアザクラウンエーテル部位を導入することで二官能性とした **3b**, **3c**, **4b**, **4c** を合成し、カチオンとアニオンの同時認識による選択性を検討することが必要となる。また、今回合成した化合物 **5** を出発原料とすることで、さらに認識部位の位置を離すことが可能な 1,2-ビスナフチルエチンをスペーサーとした **7** の合成を検討し、二官能性とすることで臭化物イオンに対する選択性を確認したい。会合能は液膜間輸送に密接に関係するものの、輸送の速度については必ずしも会合能に比例するものではないことから、**1**と**2**を含めて、これまでに構築したレセプターについても液膜間輸送を検討することで、臭化物イオンの選択的な精製手法の構築を試みる予定である。

4. 謝辞

本研究は、佐竹徳博士(山形大学理学部)と種石祥也 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。



5. 文献

1. S. Kondo, M. Nagamine, S. Karasawa, M. Ishihara, M. Unno, and Y. Yano, *Tetrahedron*, **67**, 943-950 (2011).
2. A. Satake, H. Katagiri, and S. Kondo, *J. Org. Chem.*, **81**, 9848-9857 (2016).
3. M. J. Chmielewski, M. Charon, and J. Jurczak, *Org. Lett.*, **6**, 3501-3504 (2004).

Cooperative Recognition of Alkaline Metal and Bromide Ions by Ditopic Receptors

Shin-ichi Kondo

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

Summary

Bromine is versatile for a component of various synthetic intermediates and fire retardants. Bromine is separated and purified from natural salt-water and salt-lake. Sea water contains bromine in 0.0065%, however, purification methods of bromine from sea water have not been established. In this work, we studied design and synthesis of bromine-selective receptors based on our previous anion recognition chemistry. We designed two independent receptors bearing urea moieties as recognition sites using carbazole (receptor **3a**) and 1,3-bisnaphthyl-1,2,3-triazole (receptor **4a**) as spacer groups. These spacer groups separate two urea groups away to recognize larger bromide than that of 2,2'-binaphthyl-based receptors for chloride-selective receptors as previously reported. Receptors **3a** and **4a** have been successfully prepared by multi-step organic synthesis and identified by several spectroscopic methods. The binding abilities of these receptors for anions including bromide were evaluated by UV-vis spectral titrations. The original UV-vis spectra of receptors showed drastic shift upon the addition of guest anions through isosbestic points suggesting host:guest = 1:1 stoichiometry. The association constants of **3a** and **4a** for bromide were determined by non-linear curve fitting analysis to be $5.00 \pm 0.57 \times 10^3$ and $1.74 \times 10^5 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3$, respectively and selectivities of **3a** and **4a** for bromide to chloride ($K_{11,\text{Br}}/K_{11,\text{Cl}}$) were calculated to be 0.19 and 0.34, respectively. These selectivities were significantly larger than that of chloride-selective receptors (for instance, 0.0022 for **1**). These results strongly suggest that suitable alignment of two urea groups makes improvement of bromide-selectivity. We now study introduction of azacrown ether moieties as cation recognition site for construction of ditopic receptors for selective separation of alkaline bromide.