

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 10 日現在

機関番号：11501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24550144

研究課題名(和文)非対称ビアリールを基盤とする二官能性レセプターによる分子認識

研究課題名(英文)Molecular recognition by ditopic receptors based on asymmetric biaryl moieties

## 研究代表者

近藤 慎一 (Kondo, Shin-ichi)

山形大学・理学部・教授

研究者番号：20281503

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では我々が報告してきた対称な2,2'-ビナフタレン誘導体による分子認識を発展させるために、非対称な認識部位を2,2'-ビナフタレンの8,8'-位にそれぞれ導入したレセプターと、非対称なアリール基を用いたレセプターの構築をクロスカップリング反応によりそれぞれ構築した。特に非対称なアリール基を用いることでこれまで困難であった中性条件における二リン酸の認識に成功した。

研究成果の概要(英文)：We prepared 2,2'-binaphthalene derivatives bearing asymmetric recognition sites at 8- and 8'-positions and asymmetric biaryl derivatives bearing various recognition sites at each aryl groups by cross coupling reactions based on palladium chemistry to develop previously reported symmetric 2,2'-binaphthalene derivatives having two recognition sites at symmetrical positions. In particular, recognition of pyrophosphate by the receptor at neutral condition by fluorescence spectroscopy has been successfully achieved.

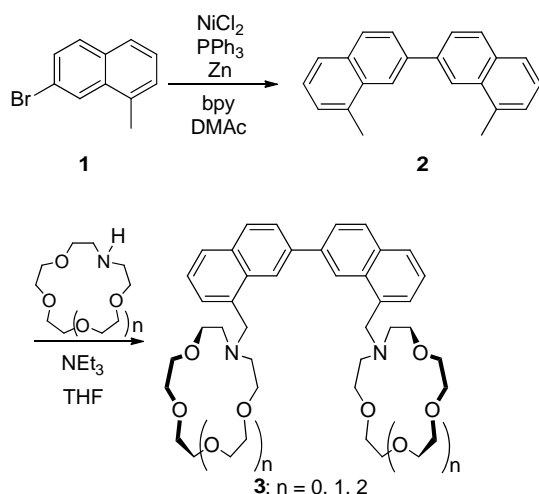
研究分野：分子認識化学

キーワード：分子認識 ビアリール クロスカップリング アニオン認識 カチオン認識

## 1. 研究開始当初の背景

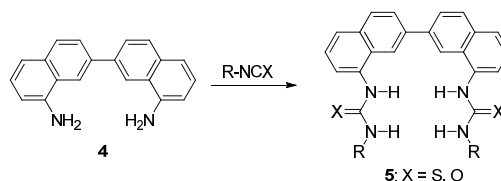
複数の認識部位を有する化学センサーを構築する際に、ゲスト認識部位の設計が重要であることは言うまでも無いが、認識過程を光学情報に変換するクロモフォアやフルオロフォアをいかに設計するかもまた非常に重要な課題である。これまでに多く用いられてきたフルオロフォアとして、アントラセンやピレンに代表される縮環芳香族炭化水素があげられる。これらの骨格は会合過程では構造的な変化は無く、主として電子的効果や電子移動に伴う蛍光変化をセンシングに利用している。

我々は、蛍光性スパーサーとして 2,2'-ビナフタレンを設計し、8,8'-位に種々の官能基を導入したセンサー分子を合成した。2,2'-ビナフタレンは硬い二つのナフチル環を回転可能な単結合で連結されており、単結合部位以外での配座変化が小さく、会合に対してエントロピー的に有利である。また、8,8'-位に二つの認識部位を導入することで、コンバージョンな認識部位を構築し、二つの認識部位が協同的にゲストを認識することが可能



である。例えば、**1** をホモカップリングして得られる **2** を原料として合成したレセプター **3** ( $n = 1$ ) は二つのアザクラウンエーテルを用いてサンドイッチ型にバリウムイオンを捕捉し、蛍光スペクトルの変化のみならず、単結合の回転が抑制される結果、配座が固定され、認識部位との共役がないにも関わらず UV-vis にも大きな変化が見られるという大きな特徴を有している (*Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 3183)。これまでに、ピフェニルをスパーサーとして利用した例は幾つか報告されているが、ピフェニルは単結合周りに C<sub>2</sub> 対称であり、配座の変化は小さいために蛍光応答のみで UV-vis スペクトル変化は生じないことが知られている (例えば McFarland et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 1260; Costero et al., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2002**, 1769)。しかしながら、2,2'-ビナフタレンは単結合周りに非対称で cisoid 型と transoid 型の二つの配座異性体が存在するため、配座の固定により

UV-vis スペクトル変化が生じるという他に



類を見ない特徴がある。また、**1** と同様に二つのアミノ基を有する対称ビナリール **4** を原料に合成した **5** は種々のアニオン、特に塩化物イオンを強く捕捉し、蛍光と UV-vis スペクトルの両方が大きく変化する (*Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 8801)。

我々は他の 2,2'-ビナフタレン誘導体や (*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, 14, 1641; *Tetrahedron*, **2006**, 62, 4844) 長波長でのセンシングを可能にした 2,2'-ビアントラセン誘導体も (*Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 453) 報告しているが、いずれも二つアリール基は対称で、さらに認識部位も同一のものであった。そこで、本研究ではこれまでの研究を大きく発展させ、異なるアリール基をクロスカップリングで連結した非対称ビナリールを用いることにより、より機能化されたレセプターの構築を試みる。

## 2. 研究の目的

本研究では二つの異なるアリール基をクロスカップリングによって連結したレセプターを合成し、その分子認識能について分光学的に検討することを目的としている。

### (1) 非対称な二官能性 2,2'-ビナフタレンを基盤としたレセプターの構築

これまでに構築したレセプターは同一の認識部位を有するものであった。より高次のゲスト認識を構築するために、二つの異なる認識部位を導入したレセプターの構築を試みた。異なる官能基で二官能性ゲストの被認識部位をそれぞれ認識することによって、厳密かつ強力なゲスト認識と、それに伴う認識情報出力が期待できる。

### (2) 非対称な二つのアリール基を有するレセプターの構築

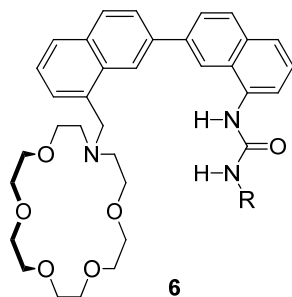
これまでに対応するアリールハライドを原料にホモカップリングによって 2,2'-ビナフタレンや 2,2'-ビアントラセンのような芳香族炭化水素を対称に連結したフルオロフォアを構築してきた。これらレセプターでは二つのアリール基の同一の位置に認識部位を導入していたが、クロスカップリングを用いて異なるアリール基間で C-C 結合を構築することによって、新たなクロモフォアやフルオロフォアとしてビナリール類を構築することが可能であると考えられる。これまでは認識部も同一の部位に導入しており、ゲストに対して適切な位置に認識部位を導入仕切れていなかった点も大きく改善することが期待でき、ゲストにあわせたチューニングを施す

ことが可能と考えた。

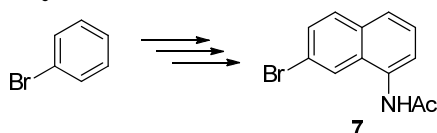
### 3. 研究の方法

#### (1) 非対称な二官能性 2,2'-ピナフタレンを基盤としたレセプターの構築

まず、レセプター-3 と 5 のそれぞれの官能基、すなわちアザ 18-クラウン-6 エーテルと尿素基を有するレセプター-6 を設計した。それぞれ、カチオン性のアンモニウム基とカルボキシレート基を認識可能であると考えられる。

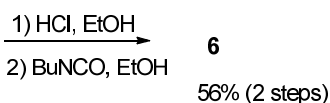
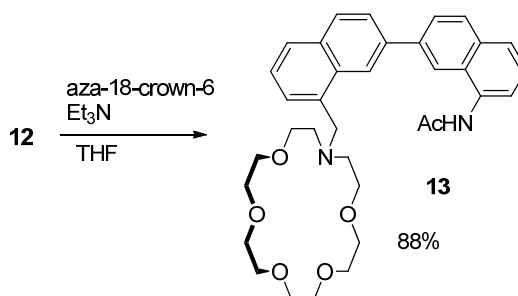
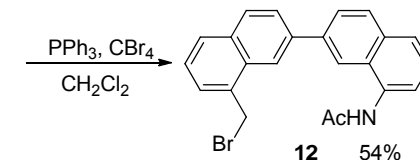
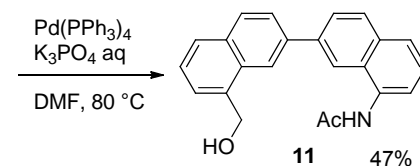
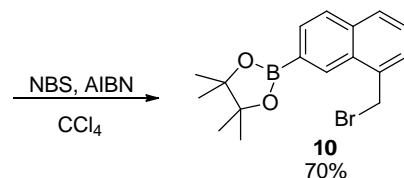
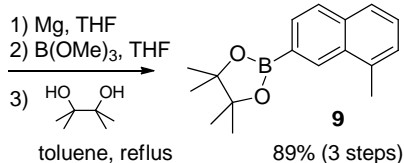
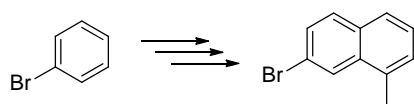


合成は次のように行った。既知の方法でプロモベンゼンを出発原料に化合物 7 を合成した。



また、やはりプロモベンゼンを出発原料に化合物 8 を合成した。化合物 8 を Grignard 試薬に誘導し、 $B(OMe)_3$  と反応させることで、ホウ素誘導体とした。さらにピナコールにエステル交換をし、化合物 9 を 3 段階 89% で得た。化合物 7 と 9 との鈴木カップリングを行ったのちプロモ化を行ったが、活性化基であるアミドの影響から芳香族環上にプロモ化されたため、合成経路を再度検討した。種々検討した結果、9 を予め Wohl-Ziegler 反応でプロモ化して化合物 10 を得た。化合物 7 と 10 とを鈴木カップリングした所、塩基性条件のためにプロモメチル基は加水分解を受け、対応するアルコール体 11 を得た。再度 Appel 反応によってプロモメチル基へと変換することで、重要な非対称アリール中間体 12 を得ることに成功した。この中間体は左右のナフチル環上に求電子攻撃と求核攻撃を受ける部位をそれぞれ有しており、種々のレセプター構築において有用である。

中間体 12 はアザ-18-クラウン-6 エーテルとトリエチルアミン存在下縮合し、さらにアセトアミドを塩酸により加水分解した後、イソシアン酸ブチルと反応させることで尿素基を導入することで、目的化合物 6 を得た。何れの段階も比較的その収率は高く、効率的な合成が達成された。化合物 6 の構造は NMR で確認した。

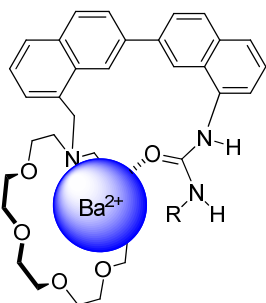


レセプター-6 の UV-vis スペクトルは 3 と 5 から予想されるものであった。一方で、蛍光スペクトルにおいてはレセプター-3 が PET 機構に基づく消光が観測されたことから当初は 6 も消光することを予測していたが、305 nm で励起すると 430 nm 付近に蛍光発光を示した。尿素基側をメチル基、アセトアミド基、トシルアミド基と種々変更し検討した所、アミノ基誘導体の電子供与性のために酸化還元電位があがり、アザクラウンエーテルの窒素からの PET が起きにくいために消光しないことが明らかとなった。

レセプター-6 の分子認識能について、まずは  $\alpha$ -アミノ酸について検討を行った。ロイシン、フェニルアラニン、 $\beta$ -アラニン、 $\gamma$ -

アミノ酪酸 (GABA) について液 - 液抽出、固 - 液抽出を試みた。それらゲストの添加によるスペクトル変化を検討した。しかしながら、スペクトルはの変化は小さく、他の誘導体と比較の結果、二つの認識部位は協同的にはゲストを認識しておらず、一方の認識部位のみがゲストの認識を行っている結論づけた。

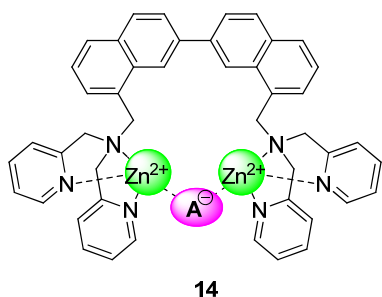
一方で、 $Ba^{2+}$  を添加すると UV-vis スペクトルにおいては 320 nm 付近の吸収が減少し、2,2'-ピナフチル骨格が transoid-cisoid の平衡から、二つの認識部位が協同でゲストを認識することに由来する cisoid 回転異性体へと変化していくことが示された。一方で、蛍光スペクトルにおいては等発光点を經由し長波長シフトしていくスペクトル変化が観測され、2 波長の蛍光強度で観測できる興味深いセンサーの構築に成功した。イオン半径の近い  $K^+$  の場合には蛍光強度の増加のみが観測され、UV-vis スペクトル変化は観測されないことから、二つの認識部位は協同で認識しておらず、アザクラウンエーテルにのみ  $K^+$  が抱接されているものと考えられる。



現在のところ、上図のように  $Ba^{2+}$  はアザクラウンエーテルに捕捉され、さらに尿素の C=O によって配位を受けていると考えている。一方で、 $K^+$  の場合にはその配位は弱く、アザクラウンエーテルのみで捕捉されていることが明らかとなった。

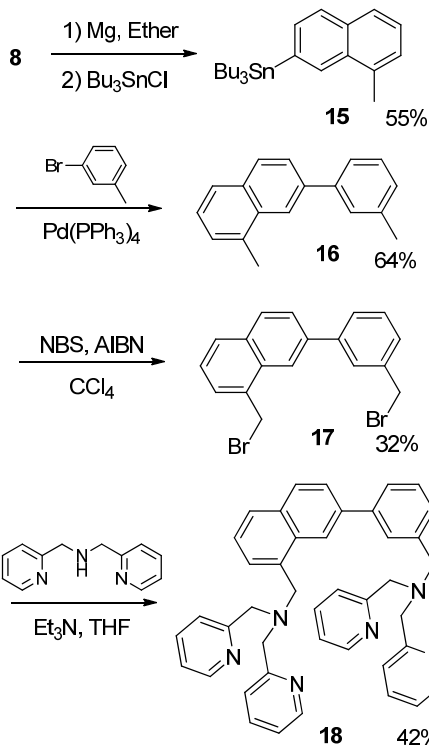
## (2) 非対称な二つのアリール基を有するレセプターの構築

我々は最近、レセプター-14 の二核亜鉛錯体がアニオン、特にニリン酸のような生体中で重要なアニオンを含む水溶液中で認識し、UV-vis ならびに蛍光スペクトルで大きな変化をすることを報告した。しかしながら、このレセプターは塩基性条件下においては、



14

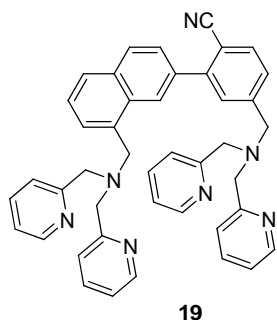
ヒドロキシイオンを認識するために、ニリン酸などアニオンの添加におけるスペクトル変化が著しく減少するという欠点を有していた。そこで、非対称なビアリール基にレセプター-14 と同様にジ(2-ピリジル)メチルアミノメチル(DPA)基を導入したレセプターの構築を試みた。



化合物 8 を Grignard 試薬へと誘導した後塩化トリブチルスズと反応させ、スズを導入して化合物 15 を得た。15 と 3-ブロモトルエンをパラジウム触媒による右田 - 小杉 - Stille カップリングによって連結し、非対称な中間体 16 を得た。これを Wohl-Zielger 反応によってジプロモ化したのち、ジ(2-ピリジル)メチルアミンと反応させることで、レセプター-18 を得た。

レセプター-18 と亜鉛イオンとの錯形成について pH 7.2 と 5.6 において UV-vis ならびに蛍光スペクトル滴定により検討した。何れの条件においても  $K_{11}$  は  $>10^7$  であり、 $K_{12}$  は  $10^5$  程度となり、水中で亜鉛二核錯体を形成していることが明らかとなった。2 当量の亜鉛イオン存在下、レセプター-18 に種々のアニオンを添加した際のスペクトル変化について検討した。いずれのアニオンの添加でも UV-vis スペクトルに変化が観測されなかった。これは、フェニルナフチル基はフェニル基の軸周りに対称性のために協同的な認識においてもその構造変化が小さいためである。一方蛍光スペクトルにおいてはニリン酸にのみ pH 5.6、7.8 いずれの条件においても大きな蛍光増光が観測された。pH 7.2 においてはスペクトル変化が 1:1 の理論会合曲線に合致せず会合定数の算出が困難であったが、pH 5.6 においては  $K_{app} > 10^7 M^{-1}$  と強い会合が認められた。

レセプター**18**の特に UV-vis スペクトル変化の増大を目的に、フェニル基上に置換基を導入した**19**を合成した。2当量の亜鉛イオン存在下、レセプター**19**に種々のアニオンを添加したところ、UV-vis ならびに蛍光スペクトルの何れについてもニリン酸添加時に大きなスペクトル変化が観測され、分子内に電子吸引性のシアノ基を導入したことによる軸周りの非対称化に由来した特に UV-vis スペクトル変化を達成した。



#### 4. 研究成果

本研究において、二つの異なる認識部位が導入可能な 2,2'-ピナフタレンの基本骨格となる **12** と異なるアリール基を導入した中間体 **17** とその誘導体について合成を達成した。これら骨格に適切なゲスト認識部位を導入することで、これまでの対称ホストを大きく発展させた多様な分子認識が可能なホスト群を構築することが可能であると考えている。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計4件)

S. Kondo, Y. Taguchi, and Y. Bie, “Solvent dependent intramolecular excimer emission of di(1-pyrenyl)silane and di(1-pyrenyl)methane derivatives”, RSC Advances, 査読有り, Vol. 5, pp. 5846-5849 (2015).

DOI: 10.1039/c4ra12153h

S. Kondo, Y. Nakadai, and M. Unno, “Pyrophosphate selective recognition by a Zn<sup>2+</sup> complex of a 2,2'-binaphthalene derivative bearing di(2-pyridylmethyl)aminomethyl groups in aqueous solution”, RSC Advances, 査読有り, 4, 27140-27145 (2014).

DOI: 10.1039/c4ra01941e

S. Kondo and R. Takai, “Selective detection of dihydrogen phosphate anion by fluorescence change with tetraamide-based receptors bearing isoquinolyl and quinolyl moieties”, Org. Lett., 査読有り, 15, 538-541 (2013).

DOI: 10.1021/ol3033626

S. Kondo, Y. Bie, and M. Yamamura, “Ratiometric fluorescence detection of anions by silanediol-based receptors bearing anthryl and pyrenyl groups”, Org. Lett., 査読有り, 15, 520-523 (2013).

DOI: 10.1021/ol303332k

〔学会発表〕(計31件)

北原 寛久・近藤 慎一、「非対称ピアリール骨格を有する新規な人工レセプターの設計」、日本化学会第95春季年会、2015年3月26~29日、日本大学 理工学部船橋キャンパス/薬学部(船橋市)

北原寛久・近藤慎一、「非対称なピアリール基をフルオロフォアとする人工レセプターの構築」、化学系学協会東北大会(米沢)、2014年9月20・21日、山形大学米沢キャンパス(米沢市)

平間瑞季、近藤 慎一、「2,2'-ピナフタレンを基盤とした非対称なレセプターによる分子認識」、化学系学協会東北大会(米沢)、2014年9月20・21日、山形大学米沢キャンパス(米沢市)

北原 寛久・近藤 慎一、「非対称な2つのアリール基を有するレセプターの構築」、日本化学会第94春季年会、2014年3月27~30日、名古屋大学東山キャンパス(名古屋市)

佐竹 徳・近藤 慎一・石澤 悠樹、「2,2'-ピナフタレンを主骨格に有する環状ビス尿素誘導体のアニオン認識能」、日本化学会第93春季年会、2013年3月22~25日、立命館大学びわこ・草津キャンパス(草津市)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www-kschem0.kj.yamagata-u.ac.jp/~kondo/>

#### 6. 研究組織

(1)研究代表者

近藤 慎一(KONDO, Shin-ichi)

山形大学・理学部・教授

研究者番号：20281503

(2)研究分担者

(3)連携研究者