

《ミニノート》

Ca²⁺イオンセンサー機能を有する 1,3-ビス(インドアニリン)-カリックス[4]アレーン系 色素レセプターの合成

Synthesis of a 1,3-Bis(indoaniline)-derived Calix[4]arene Having
an Optical Sensory Function for Calcium Ion

工学部応用化学科 久保 由 治

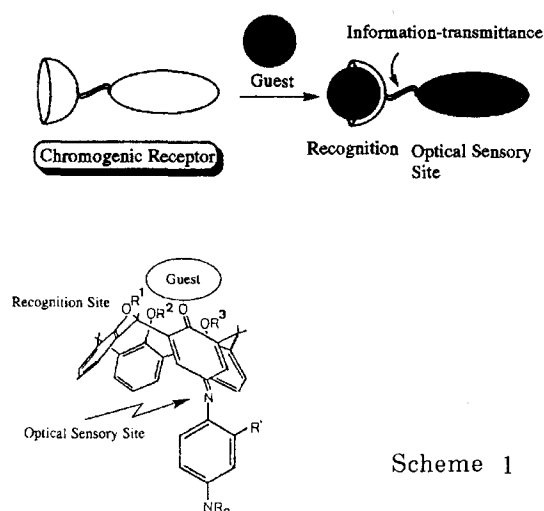
Department of Applied Chemistry, Faculty of Engineering

Yuji KUBO

Due to my interest in development of advanced functional molecules, the incorporation of biological function (such as receptor, transporter catalyst, etc.) into materials for electro-optical application would be of great value because the cooperation of those functions could produce new types of supramolecular devices. Recently, I have designed chromogenic receptor which is defined a dye molecule being capable of binding a guest in its antenna segment. The binding of the guest should induce a change in the physical property of the optical sensory site which can be monitored. Indeed, the title compound shows a selective Ca²⁺-induced pronounced color change (wavelength change > 100 nm) with an association constant of the order of 10⁶ in 99% EtOH; we report the results of the study.

機能性材料の開発における究極の目標はインテリジェント（知能）材料の創製である。すなわち、外部刺激（情報）を特異的に受容し、これを変換処理して的確な応答を引き起こす機能を分子レベルで発現する材料である。そしてこれらを高次に組織化することによって優れた複合機能と調節機能を有する超分子デバイスが構築される。このような材料が最先端技術分野の中心的存在になることは明らかである。一方、近年のエレクトロニクスやフォトンクス分野の急速な進歩に伴って外部からの刺激に対して敏感に応答できる色素が機能性色素材料（情報の高密度記録、表示材料やエネルギー変換材料、あるいは医療用分析試薬）として注目されている。¹⁾ 著者は色素のこれらの性質と生体の持つ特殊な機能（たとえばレセプター、物質輸送、触媒作用等）を抽出し、それらをうまくシステム化することによって多機能な分子デバイスあるいは超分子デバイスの構築に結びつくと思

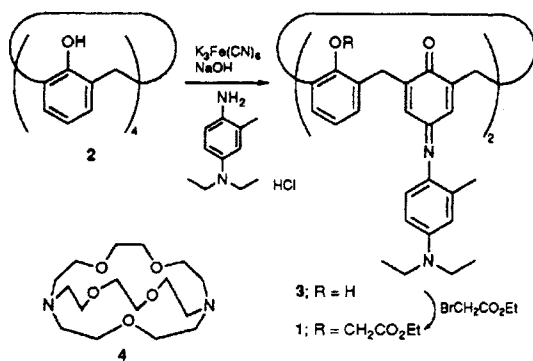
えた。この概念に基づいて、著者はScheme 1の様な色素レセプターを提案している。すなわち色素レセプターとは外部刺激を認識できるアンテナ部位をもち、その部位で捕捉した情報を光学信号



Scheme 1

として増幅、発信し、モニターできる物質と定義される。その具体的実施例としてゲスト認識部位にカリックスアレーン、²⁾ 光学的センシング部位にインドアニリン系色素を合わせ持つ色素レセプターの合成を展開している。³⁾ このレセプターは化学修飾に対して柔軟性を持つカリックスアレーン基体にインドアニリン色素を容易に導入できる利点を持つことからゲストに応じた様々なレセプターの分子設計が可能である。本稿では Ca^{2+} イオン選択的に認識し、大幅な色調の変化を引き起こす標題化合物 **1** について報告する。

合成はScheme 2のようにアルカリ条件下、カリックス[4]アレーン **2**⁴⁾ と16倍モル比の置換アニリン塩酸塩とのフェリシアン化カリウム添加による酸化的縮合反応は **3** を35%収率で与えた。そのほかにカリックス[4]アレーンの複数の反応部位に帰属する種々の関連体の生成も見いだしたがカラムクロマトグラフィーによって分離することができた。ついで **3** のフェノール性水酸基はエチルアセテート基に変換され、目的の **1** を62%収率



Scheme 2

で得た。同定は各種スペクトルデータに基づいて行った。次に色素レセプターとしての機能を評価する目的で、各種金属イオン添加に伴う吸収スペクトル変化を調べた。その結果をFig.1に示す。使用した金属イオンは血漿中の重要電解質イオンである Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} ⁵⁾を用いた。色素 **1** は99%EtOH中、609nmに吸収を持ち青紫色で

あるが、 Ca^{2+} イオンの添加に対して吸収強度の増加を伴って110nmもの長波長シフトを観測し、溶液は淡緑色に変化する事が認められた。しかしながら Na^+ , K^+ , Mg^{2+} の添加の場合その変化がわずかであったことから、色素 **1** は Ca^{2+} イオンを特異的に認識したものと思われる。そこでその相互作用を詳細に検討するために、**1**の吸収スペクトルに及ぼす Ca^{2+} イオンの添加効果を調べたところ、 Ca^{2+} イオンの添加に伴って460nmと630nmに等吸収点を保ちながら720nm付近に新たな吸収が現れ、その変化は5倍モル比の Ca^{2+} イオンの添加でほぼ飽和に達することがわかった。連続変化法⁶⁾による解析は1 : 1 Ca^{2+} -**1**錯体の形成を示唆し、また色素 **1** と単離した錯体の赤外スペクトルの測定値の比較より、エステルと

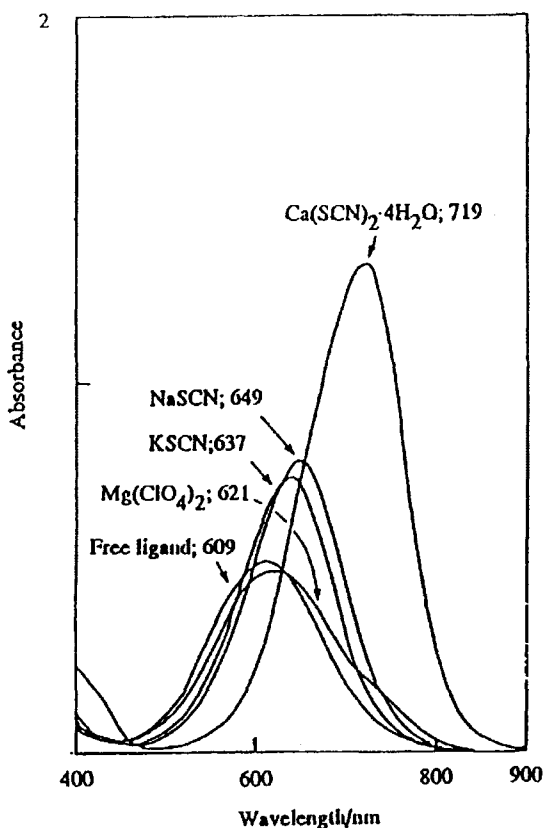


Fig.1 Influence of added NaSCN, KSCN, $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ and $\text{Ca}(\text{SCN})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$; $[\text{metal salt}]/[\mathbf{1}] = 100$, $[\mathbf{1}] = 1.5 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$.

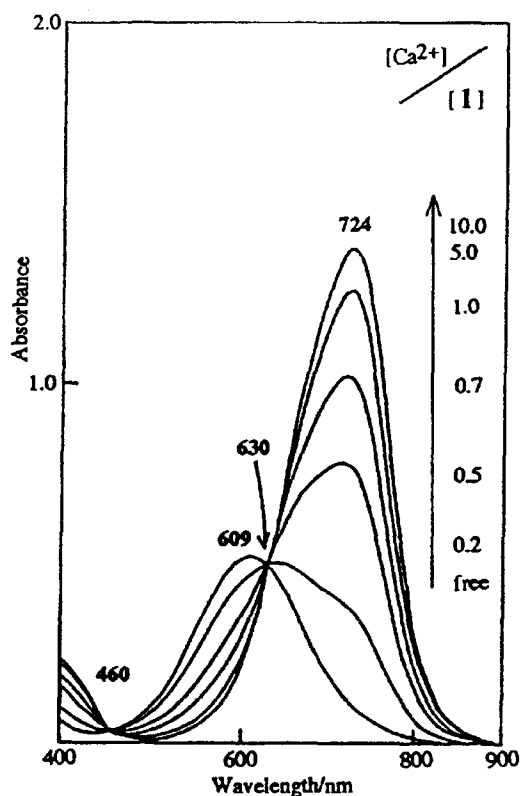


Fig.2 Spectral changes upon addition of $\text{Ca}(\text{SCN})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ to a solution of **1** in 99% EtOH; $[\mathbf{1}] = 1.5 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$.

キノンの両カルボニル基の低波数シフト ($34 \sim 35 \text{ cm}^{-1}$) を見いだした。以上の結果から、キノンとエチルアセテート基によって形成されるcavityに Ca^{2+} イオンが包接されていると考えられる。さらに溶液中での挙動はNMRによる解析が有効である。重クロロホルム中 24°C で、色素 **1** の ^1H NMRを測定するそのシグナルはブロードになり、NMRタイムスケールに対してゆっくりとした配座変化が生じている。しかしながら、 Ca^{2+} イオンが包装した錯体のスペクトルはその構造が固定されるためにシグナルが鋭くなり、 $\delta 3.1 \sim 3.2$ と $\delta 4.1 \sim 4.3$ 付近にカリックス [4] アレーン骨格の架橋メチレンに特徴的なAB double doubletが見られ、高磁場側から H_{exo} 、 H_{endo} と帰属された。また、その差 ($\text{H}_{exo} - \text{H}_{endo}$) が約 1 ppm であることから、この錯体においてカリックス [4]

アレーン基体はcone構造をとっているものと思われる。^{2a)}そして色素 **1** のNMRスペクトルとの比較から錯形成によって H_{endo} シグナルは高磁場シフトを起こし、エチルアセテート基に帰属するプロトンは低磁場シフトすることを見いだした (Fig. 3)。以上の現象についてさらに $^1\text{H}-^1\text{H}$ COSYスペクトルを用いて検討を行った。まず、架橋メチレンは4種類のAB double doubletに分裂していることが明らかになり各シグナルがどのように相関しているかがわかった。そして興味あることに二つあるエチルアセテート基の一方のメチレンプロトンが他方のそれと比較して著しく低磁場シフトし、AB double doublet ($\delta_A, 4.53$; $\delta_B, 4.81$) として観測された。これらのことから Ca^{2+} イオンはcone型配位子のLower rimで中心から離れたところ、すなわち一方のエチルアセテート基に近接して包接されていると考えられる。このことについてさらにX-線結晶構造解析を用いた詳細な検討を計画している。

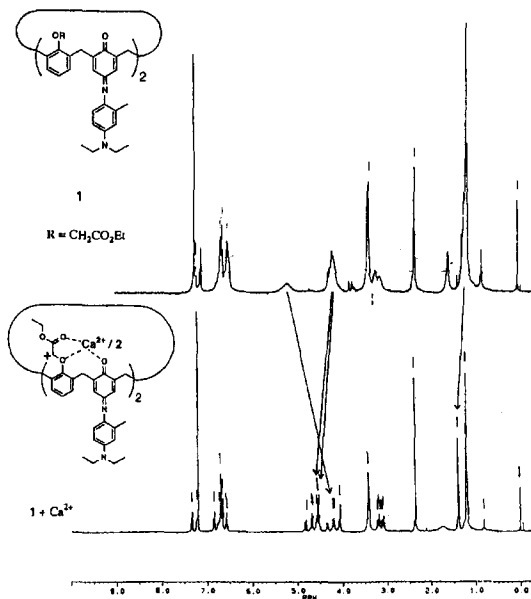


Fig.3 ^1H NMR spectra of **1** (above) and the Ca^{2+} -**1** complex (below) in CDCl_3 at 24°C .

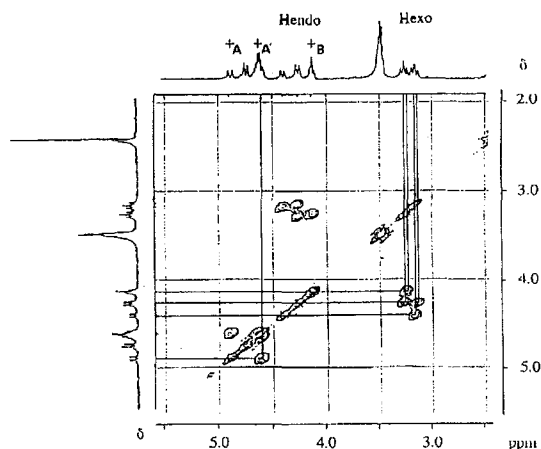


Fig.4 ^1H - ^1H COSY spectrum of the Ca^{2+} -**1** complex in CDCl_3 .

色素**1**のゲストイオンに対する選択性はその会合定数から評価された。Table 1の結果から色素**1**は $\text{Ca}^{2+} > \text{K}^+ > \text{Na}^+ > \text{Mg}^{2+}$ という順で選択性を示し、 Ca^{2+} イオンに対し高い親和性を持つに至った($K = 7.6 \times 10^6 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1}$, $\Delta G = -9.39 \text{ Kcal mol}^{-1}$)。これはLehnらのクリプタンド4⁷⁾とよい相関性が認められ、**1**は Ca^{2+} イオンに対するレセプターであると示唆される。またこの認識能と変色性との関係について、各金属塩の混合による競争条件下での吸収スペクトル変化は Ca^{2+} イオン単独添加の場合のそれとほぼ一致することがわかった。よって色素**1**は Ca^{2+} イオンを認識し、それを光学的情報として発信する色素レセプターであると考えられ、光ファイバを用いた医療分析⁸⁾などへの応用が大いに期待される。

文 献

- 1) 大河原信、松岡賢、平嶋恒亮、北尾梯次郎
”機能性色素”、講談社、東京、1992.
- 2) (a) C. D. Gutsche, *Calixarenes, Monographs in Supramolecular Chemistry*, ed. J. F. Stoddart, The Royal Society of Chemistry, Cambridge 1989; (b) *Calixarenes, A Versatile Class of Macrocyclic Compounds*, ed. J. Vicens and V. Böhmer, Kluwer, Dordrecht, 1991.
- 3) (a) Y. Kudo, S. Hamaguchi, K. Kotani and K. Yoshida, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 7419; (b) Y. Kubo, S. Hamaguchi, A. Niimi, K. Yoshida and S. Tokita, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1993, 305.
- 4) C. D. Gutsche and L. Lin, *Tetrahedron*, 1986, **42**, 1633.
- 5) A. L. Lehninger, *Principles of Biochemistry*, Worth Publishers, Inc., New York, 1982, p. 705.
- 6) 上野景平、”入門キレート化学” 南江堂、東京、1969, P. 56.
- 7) J.-M. Lehn and J.-P. Sauvage, *Chem. Commun.*, 1971, 440.
- 8) S. Borman, *Anal. Chem.*, 1987, **59**, 1161A.
- 9) H. Benesi and J. H. Hildebrand, *J. Am. Chem. Soc.*, 1949, **71**, 2703.
- 10) N. J. Rose and R. S. Drago, *J. Am. Chem. Soc.*, 1959, **81**, 6138.

Table 1 Association constants (K^a) and binding free energies ($-\Delta G^\circ$) in 9% EtOH at 25°C

Host	$K/\text{dm}^3 \text{ mol}^{-1} [-\Delta G^\circ/\text{kcal mol}^{-1}]^d$			
	Na^+	K^+	Mg^{2+}	Ca^{2+}
1	3.7×10^4 [6.23]	3.2×10^5 ^b [7.51]	100 [2.73] [2.73]	7.6×10^6 ^b [9.39]
4	2.5×10^5 ^c	8.9×10^3 ^c	<100	8.9×10^6 ^c

^a Determined from a Benesi-Hildebrand plot.⁹ ^b Determined by the Rose-Drago method.¹⁰ ^c In water. ^d 1 cal = 4.184 J.