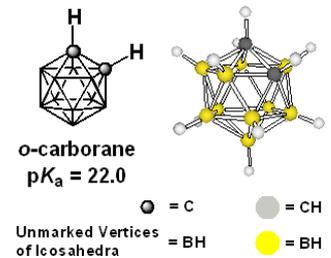


カルボラン C-H 水素を利用した水素結合形成とイオン認識

東北薬大¹、徳島文理大香川薬² ○太田 公規¹、
山崎 広人¹、川幡 正俊²、山口 健太郎²、遠藤 泰之¹

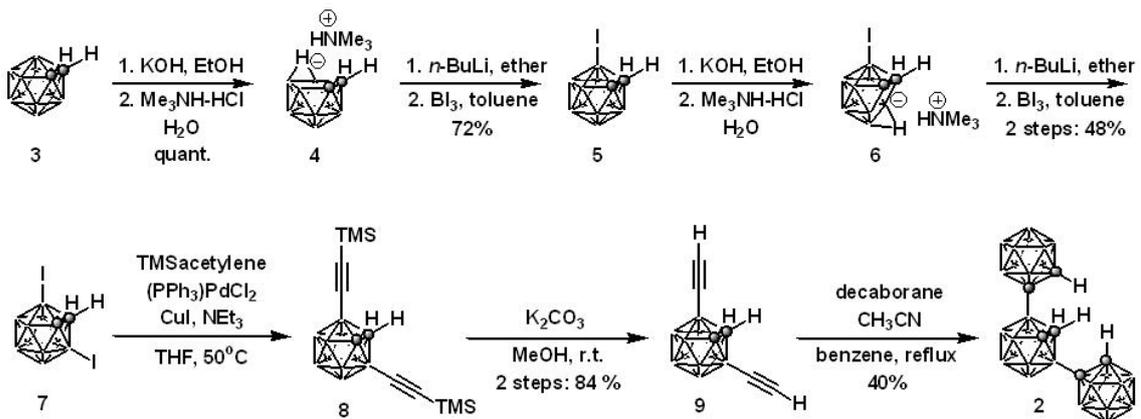
【背景・目的】

二十面体ホウ素クラスターである *o*-カルボラン **1** は、骨格電子の非局在化により水素化ホウ素化合物としては例外的な熱的及び化学的安定性を示、その球状構造から置換基の三次元空間制御が可能である (右図)。また、水素化ホウ素化合物特有の 3 中心 2 電子結合で骨格が構成されており、C-H 水素は比較的高い酸性を示し分子認識のトリガーとして有効である。これらの諸性質からカルボランは機能性分子の一構造単位として適した骨格であると考えられる。そこで、カルボラン C-H 水素の水素結合能の理解と、その特性を利用し生体内アニオンを認識できる分子レセプターを構築することとした。



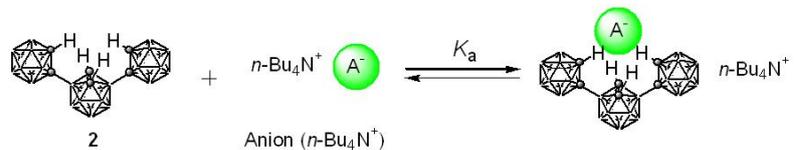
【合成】

オルトカルボランから塩基による nido 化、BI₃ によるカルボラン環の再構築反応を繰り返すことにより **7** を合成し、園頭反応によりアセチレンユニットを導入後、decaborane(14)との環化反応により化合物 **2** を合成した。



【評価: NMR study】

溶液中でのアニオン認識能について NMR を用いて評価した。Job's plot 解析から、化合物 **2** は様々なアニオンと 1:1 の量論比で複合体を形成することが明らかとなった。続いて、重アセトニトリル中で種々のアニオンとの結合定数を NMR 滴定により算出したところ、クロライドアニオンと最も強く相互作用することが明らかとなった。また、溶媒の極性によりその結合定数が大きく変化することも見出した (右表)。

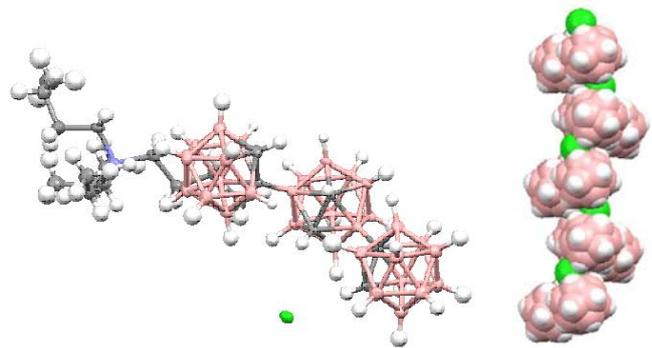


Entry	solvent	anion	R ^P _{ion} [Å] ^a	K _a [M ⁻¹] ^b	K _{aCl⁻}/K_{aAnion}}
1	CDCl ₃	Cl ⁻	1.81	68	—
2	benzene-d ₆	Cl ⁻	1.81	2200	—
3	CD ₃ CN	Cl ⁻	1.81	280	1
4	CD ₃ CN	Br ⁻	1.96	100	2.8
5	CD ₃ CN	I ⁻	2.20	18	15.6
6	CD ₃ CN	NO ₃ ⁻	1.79	9	31.1

a) Pauling-type crystal ionic radii. b) Binding constants (K_a, M⁻¹) for **2** with Cl⁻, Br⁻, I⁻ and NO₃⁻ (n-Bu₄N⁺ salts)

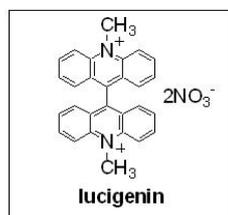
【評価: X線共結晶構造】

続いて、*n*-Bu₄NCl との共結晶を作成し、X線結晶構造解析を行った(右図)。その結果、クロライドイオンは化合物 **2** の C-H 水素に接近しており、その距離から C-H...Cl⁻の相互作用が確認された (C-H...Cl⁻: 2.555, 2.933 Å)。また、結晶の packing 構造から、化合物 **2** はクロライドイオンを中心とした超分子シリンダー構造を形成していることが明らかとなった。化合物 **2** は自己組織化により形成された空間の中心にクロライドアニオンを取り込むことから、脂質二重膜のような疎水性環境でクロライドアニオンの透過を促進するイオノフォアとして機能することが期待される。

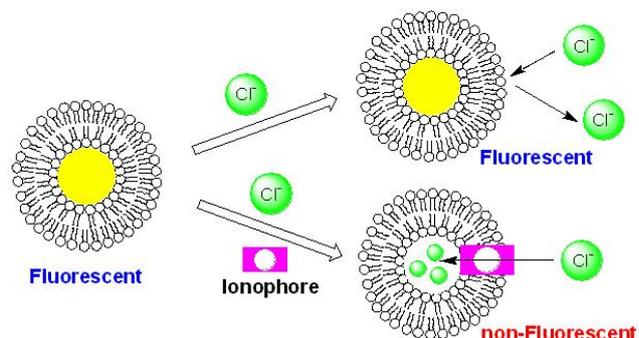


【評価: クロライド輸送】

クロライドイオンは生体の様々な機能に関与しており、通常は、チャンネルによりその濃度バランスが厳密に制御されている。チャンネルの突然変異によりイオンの濃度バランスが崩れると嚢胞性線維症



ハロゲンアニオンにより蛍光の消光



を発症する。この疾患の改善にはクロライドイオンの透過性を改善させる人工イオノフォアが有効であると考えられる。そこで、蛍光性ルシゲニンを封入したリポソームを用い、化合物 **2** がクロライドイオンチャンネルとして機能するか評価した(上図)。

クロライドアニオンの存在により蛍光が減弱するルシゲニンを封入したリポソームに化合物 **2** を導入後、そのリポソーム溶液に塩化ナトリウム(NaCl)を加え溶液の蛍光強度を測定した。本評価には、化合物 **2** の基本構造単位である *o*-carborane **3** と、半分の構造に相当する化合物 **10** を比較対照化合物として用いた。その結果、

化合物 **2** を脂質二重膜中に導入した場合のみ、NaCl の添加によるルシゲニンの蛍光強度の顕著な減弱が観測され、クロライドイオンチャンネルとして機能することが明らかとなった(右図:左グラフ)。また、本評価で用いた脂質 DPPC の相転移温度(41°C)より高い温度でクロライドイオンの流入を促進することからクロライドイオンのキャリアーとして機能することも明らかとなった(右図:右グラフ)。

