

非環状フェノール—ホルマリン系オリゴマーと四級アンモニウム塩との相互作用

伊藤和明,* 三木啓光, 大場好弘

Interaction between Acyclic Phenol—Formaldehyde Oligomers and Quaternary Ammonium Ions

Kazuaki ITO,* Hiromitsu MIKI, and Yoshihiro OHBA

Department of Chemistry and Chemical Engineering, Faculty of Engineering, Yamagata University, 4-3-16, Jonan, Yonezawa 992-8510, Japan

(Received January 17, 2002; Accepted March 13, 2002)

The interaction between acyclic phenol-formaldehyde oligomers (**1**) and quaternary ammonium ions (**5**) was investigated by ¹H-NMR spectroscopy. From the induced chemical shift change of **5** in the presence of **1**, the cation- π interaction between the N⁺-(CH₃)₃ moiety of **5** and the π -base of **1** occurs during the formation of the complex. Another important observation is that the OH proton signals of **1** are considerably broadened upon addition of **5**, indicating that hydrogen bonding occurs between exchangeable protons of **1** and iodide anion of **5**. These interactions play an important role in the binding of **5**.

Key words—phenol—formaldehyde oligomer; quaternary ammonium ion; cation- π interaction; hydrogen bonding

緒 言

生体内の情報伝達物質の1つであるアセチルコリンはその構造内に四級アンモニウムイオン部分を有している。このアセチルコリンを認識する膜タンパク質の認識部位や、アセチルコリンエステラーゼの活性部位には、芳香族アミノ酸残基が数多く配置されており、四級アンモニウムイオンと芳香環との間に働くカチオン- π 相互作用が重要な役割を果たしていることが知られている。¹⁾そのため、現在までに四級アンモニウムイオンを認識する人工レセプターとしてシクロファン誘導体を用いた研究がいくつか報告されている。²⁻⁷⁾しかし、生体内タンパク質の四級アンモニウムイオン認識部位は、シクロファンのように整然と芳香族アミノ酸が配置していないこと、及び多くのタンパク質では、基質との複合体形成により構造変化を引き起こす場合があることを考えるとシクロファンの非環状型が興味あるレセプター分子として候補に挙がってくる。^{4,5)}そこで我々は、非環状フェノール—ホルマリン系オリゴマー

をホスト分子として四級アンモニウム塩との相互作用について検討した。

結果と考察

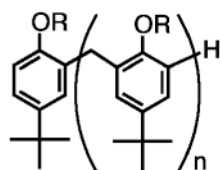
フェノール誘導体 (**1**) と四級アンモニウム塩 (**5**) との相互作用を ¹H-NMR スペクトルにおける誘起化学シフト変化 ($\Delta\delta = \delta - \delta_{\text{free}}$, ここで、 δ_{free} は **5** の化学シフト値、 δ は **1** 存在下での **5** の化学シフト値) から検討した。 *p*-tert-ブチルフェノール (**1a**) 及び非環状フェノール—ホルマリン系オリゴマー (**1b**, **1c**) 存在下、四級アンモニウム塩 (**5a**) のプロトンの化学シフト値はすべて高磁場へシフトした (Table 1)。とりわけ *N*-メチル及び *N*-メチレン部分が大きく高磁場へシフトしたことから、四級アンモニウムイオン部分がフェノール誘導体 (**1**) の芳香環上に位置していると考えられる。この時、単量体 (**1a**) に比べオリゴマー (**1b**, **1c**) の方がより大きな誘起化学シフト変化を引き起こした。さらに、**1b**・**5a** の NOE 実験から、**1b** の芳香環及びメチレン水素と **5a** の -N(CH₃)₃メチル水素間に大きな NOE が観測され、**5a** の -N(CH₃)₃メチル基が **1b** の芳香環に近接した位置にあることが示された。一方、対応する *O*-メチル体 (**2a**–**2c**) 存在下での **5a**

Table 1. Chemical Shift Changes ($\Delta\delta$) in **5** Induced by Added **1**^{a)}

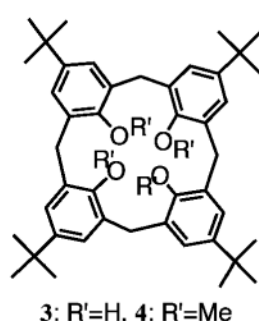
Phenol derivative	Ammonium ion (5a)/[ppm]									
	N(CH ₃) ₃		a		b		c		d	
	δ	$\Delta\delta$	δ	$\Delta\delta$	δ	$\Delta\delta$	δ	$\Delta\delta$	δ	$\Delta\delta$
none	3.38	—	4.90	—	7.63	—	7.53	—	7.53	—
1a	3.35	-0.03	4.86	-0.04	7.61	-0.02	7.52	-0.01	7.52	-0.01
1b	3.19	-0.19	4.61	-0.29	7.60	-0.03	7.47	-0.02	7.47	-0.06
1c	3.18	-0.20	4.61	-0.29	7.58	-0.05	7.46	-0.03	7.41	-0.12

Phenol derivative	Ammonium ion (5b)/[ppm]							
	N(CH ₃) ₂		a		b		c	
	δ	$\Delta\delta$	δ	$\Delta\delta$	δ	$\Delta\delta$	δ	$\Delta\delta$
none	3.36	—	4.13	—	2.19	—	1.83	—
1a	3.33	-0.03	4.09	-0.04	2.15	-0.04	1.80	-0.03
1b	3.18	-0.18	3.89	-0.24	2.03	-0.16	1.74	-0.09
1c	3.21	-0.15	3.97	-0.16	2.05	-0.14	1.75	-0.08

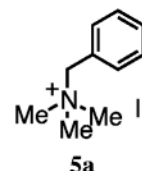
a) at 20°C in CDCl₃, [1] = [5] = 10 mM, -denotes the shift to higher magnetic field.



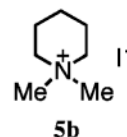
1a: n=0, R=H, **2a**: n=0, R=Me,
1b: n=1, R=H, **2b**: n=1, R=Me,
1c: n=2, R=H **2c**: n=2, R=Me



3: R'=H, **4**: R'=Me



5a



5b

Fig. 1.

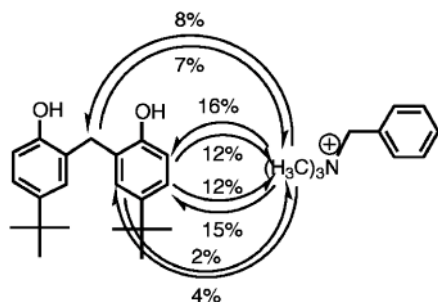


Fig. 2. NOE Correlation between **1b** and **5a**

の化学シフト変化はすべて 0.01 ppm 以下と大変小さなものであった。同様の傾向は、アンモニウム塩 (**5b**) を用いた場合においても観測された。以上の結果より、四級アンモニウム塩との相互作用において、**1** の芳香環 π 面とフェノール性水酸基が重要な

役割を果たしていることが示された。

一方、アンモニウム塩 (**5**) 存在下での **1** の ¹H-NMR スペクトル変化は、**1** の水酸基の吸収が著しくブロード化し、フェノール環の *o*-位は +0.04—+0.23 ppm 低磁場シフトしたが、他の吸収はすべて -0.01—-0.13 ppm 高磁場へシフトした (Fig. 3)。その変化の程度は単量体 (**1a**) に比べオリゴマー (**1b**, **1c**) の方がより大きくシフトした。カリックス[4]アレーン誘導体において、隣接する 2 つのフェノール環が *anti* 配置にある場合 (*alternate* 配座) よりも *syn* 配置にある場合 (*cone* 配座) の方が、芳香環水素及び *p*-位置換基の水素が高磁場に観測されることが知られている。⁸⁾ このことを考慮すると、**5** 存在下、**1** の化学シフト値が高磁場へシフトしたのは **1** が **5** との錯体形成に伴いそれぞれのフェ

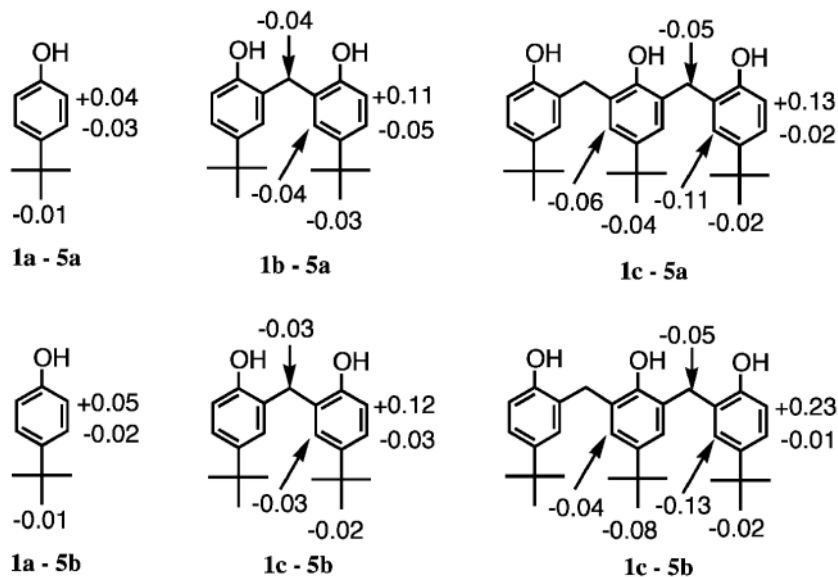


Fig. 3. Chemical Shift Changes of **1a**, **1b**, **1c** Induced by Added **5** at 20°C in CDCl₃ ([**1**] = [**5**] = 10 mM, -denotes the shift to higher magnetic field).

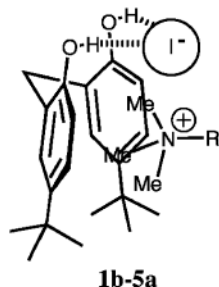


Fig. 4. Plausible Structure of the Complex (**1b-5a**)

ノール環が *syn* 配置を取ったためと考えられる。一方、**1** の水酸基の吸収は、低温 (-20°C) ではそれぞれ観測され ($\delta_{\text{OH}} = 5.07$ ppm (**1a**); 7.59 ppm (**1b**); 9.15 (2H), 9.58 (1H) ppm (**1c**)), **5** の添加により **1** の水酸基の吸収は +0.1—+0.2 ppm 程低磁場シフトした ($\delta_{\text{OH}} = 5.26$ ppm (**1a-5a**); 7.83 ppm (**1b-5a**); 9.26 (2H), 9.65 (1H) ppm (**1c-5a**)). この低磁場シフトは、**1** のフェノール性水酸基が **5** のヨウ素アニオンと水素結合を形成したためと考えられ、⁴⁾ 錯体形成に伴いそれぞれのフェノール環の水酸基が同方向を向くという上述の予測を支持している。以上の結果を基に、推定される錯体 (**1b-5a**) の構造を Fig. 4 に示した。

一方、対応する環状化合物 (**3**) の存在下、**5** の誘起化学シフト変化について検討したが、ほとんど変化が認められなかった ($\Delta\delta < 0.01$ ppm)。環状化

合物 (**3**) はフェノール性水酸基を有するものの強い分子内水素結合を形成している。そのため **3** が **5** のヨウ素アニオンと水素結合を形成するためには、この分子内水素結合を解裂しなければならないためエネルギー的に不利であると考えられる。また、**3** は、その構造単位であるフェノールの *p*-位に嵩高い *tert*-ブチル基があるためキャビティーは完全にブロックされている。そのため **3** と **5** の間でのカチオン- π 相互作用は期待できないものと考えられる。以上の理由から **3** は **5** と相互作用できなかったものと考えられる。**3** の水酸基をすべてメトキシ化した環状 *O*-メチル体 (**4**) を用いた場合においても **5** との相互作用はほとんど認められなかった。

錯体 (**1-5**) の化学量論比を Job's 法⁹⁾ により検討したところ、**1a** 及び **1b** の場合においては、0.5 のモル分率のところで極大値を与えたことから 1:1 錯体を形成していると考えられる (Fig. 5)。一方、**1c** では、その極大値が約 0.4 であることから、1:1 錯体のみならず複数の錯体が系中に存在していると予想される。

1b と **5a** との錯体形成について非線形最小二乗法¹⁰⁾ により会合定数 (*Ka*) を求めたところ $42 \pm 11 \text{ M}^{-1}$ であった (Fig. 6)。これは、環状のシクロファン類とアンモニウム塩との錯体形成による会合定数に比べ若干小さいものの、非環状型フェノール-ホルマリン系二量体がアンモニウム塩のホスト分子と

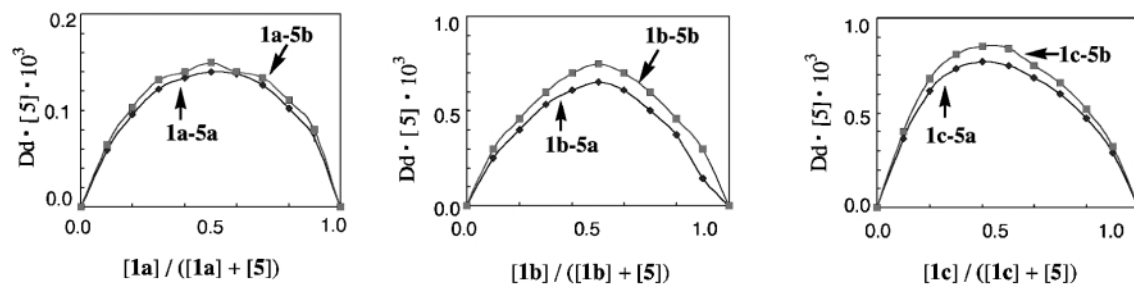


Fig. 5. Job's Plot in the Complexation of **1** with **5**

[**5**] is total concentration of **5**, and $\Delta\delta$ is the shift (ppm) of the methyl resonance of **5** induced by the addition of **1**. Total concentration of **1** plus **5** is maintained at 10 mM.

して挙動することが明らかとなった.¹¹⁾

実験の部

NMR スペクトル測定は Varian INOVA500 により行い、測定に用いた重クロロホルムは水素化カルシウムで乾燥後、常圧蒸留し使用した。フェノールホルマリン系オリゴマー (**1**¹²⁾, **2**¹³⁾, **3**¹⁴⁾, **4**¹⁵⁾ 及びアンモニウム塩 (**5**)¹⁶⁾ の合成は文献記載の手法により合成した。

錯体 (**1** · **5**) の化学量論比を求める実験 (Job's plot 法)⁹⁾

1 と **5** の濃度の和を一定 ($[\mathbf{1}] + [\mathbf{5}] = 10 \text{ mM}$) に保ち、そのモル比 ($[\mathbf{1}] / ([\mathbf{1}] + [\mathbf{5}]) = 0.0, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0$) を連続的に変化させる。このとき、錯体の濃度 ($[\mathbf{1} \cdot \mathbf{5}]$) が最大を与えるモル比が化学量論に対応している。錯体の濃度は、 $[\mathbf{1} \cdot \mathbf{5}] = \Delta\delta \cdot [\mathbf{5}]$ より求めた。ここで $\Delta\delta$ は、**5** の *N*-メチル基の化学シフト変化値を用いた。

錯体 (**1b** · **5a**) の会合定数 (K_a) を求める実験 (非線形最小二乗法)

濃度が 0.0119 mmol/l である **5a** の重クロロホルム溶液 (700 μl) 中へ、濃度が 0.0826 mmol/l である **1b** の重クロロホルム溶液を、0, 10, 50, 100, 150, 200, 300, 400, 500, 1000 μl づつ加え、それぞれの ¹H-NMR スペクトルを測定した。この時、**5a** の *N*-(CH₃)₃ のメチル基の化学シフト値の変化量 ($\Delta\delta$) を縦軸に、**5a** と **1b** の濃度比 $[\mathbf{5a}] / [\mathbf{1b}]$ を横軸にとり滴定曲線 (Fig. 6) を得た。この滴定曲線に対して文献記載の非線形最小二乗法により会合定数 (K_a) を求めた。¹⁰⁾

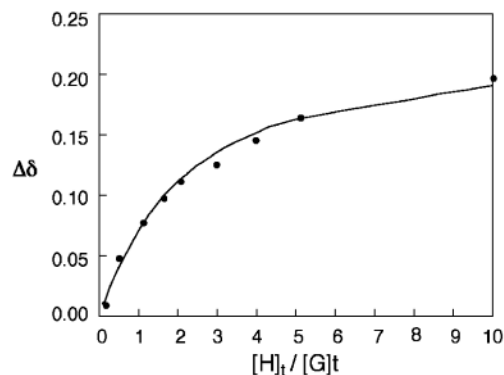


Fig. 6. ¹H-NMR Titration of **1b** with **5a** in CDCl₃ (T=293 K)

Points are experimental and curves are calculated by non-linear regression.

REFERENCES

- 1) Ma J. C., Dougherty D. A., *Chem. Rev.*, **97**, 1303–1324 (1997).
- 2) Koh K. N., Araki K., Ikeda A., Otsuka H., Shinkai S., *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 755–758 (1996).
- 3) Arnecke R., Böhmer V., Cacciapaglia, R., Cort A. D., Mandolini L., *Tetrahedron*, **53**, 4901–4908 (1997).
- 4) Jeong K.-S., Hahn K.-M., Cho Y. L., *Tetrahedron Lett.*, **39**, 3779–3782 (1998).
- 5) Roelens S., Torriti R., *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 12443–12452 (1998).
- 6) Arduini, A., Pochini A., Secchi A., *Eur. J. Org. Chem.*, 2325–2334 (2000).
- 7) Arduini A., Giorgi G., Pochini A., Secchi A., Ugozzoli F., *J. Org. Chem.*, **66**, 8302–8308 (2001).
- 8) Gutsche C. D., Bauer L. J., *J. Am. Chem.*

- Soc.*, **107**, 6052–6059 (1985).
- 9) Ogoshi H., Hayashi T., “Encyclopedia of Experimental Chemistry, Vol. 27, Bioorganic,” ed. by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., Tokyo, 1991, pp. 19–25.
 - 10) Hirose K., *J. Incl. Phenom.*, **39**, 193–209 (2001).
 - 11) Araki K., Shimizu H., Shinkai S., *Chem. Lett.*, 205–208 (1993).
 - 12) Sone T., Ohba Y., Yamazaki H., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **62**, 1111–1116 (1989).
 - 13) Ito K., Ohba Y., Shinagawa E., Nakayama S., Takahashi S., Honda K., Nagafuji H., Suzuki A., Sone T., *J. Heterocycl. Chem.*, **37**, 1479–1489 (2000).
 - 14) Gutsche C. D., Iqbal M., *Org. Synth., Collect. Vol. VIII*, 75–77 (1993).
 - 15) Gutsche C. D., Dhawan B., Levine J. A., No K. H., Bauer L. J., *Tetrahedron*, **39**, 409–426 (1983).
 - 16) Cope A. C., Ciganek E., Fleckenstein L. J., Meisinger M. A. P., *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 4651–4655 (1960).