

令和 6 年 6 月 20 日現在

機関番号：11501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K05032

研究課題名（和文）P-キラルなリン酸トリアミドを用いたアニオンの不斉認識

研究課題名（英文）Chiral recognition of anions by P-chiral phosphoric triamides

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） 3,200,000 円

研究成果の概要（和文）：キラルなアニオンの認識は近年注目されている。我々は、リン原子がキラル中心となる3つの異なる置換基を有するリン酸トリアミドによるキラルアニオン認識を検討した。L-アミノ酸をアミノ基で縮合したリン酸トリアミドを合成し、それぞれのジアステレマーを単離、少なくとも室温では十分に安定であることを示した。さらにリン酸トリアミドがキラルアニオンを認識できることを明らかとした。さらに、エステル結合でアミノ酸誘導体を連結したリン酸トリアミドのジアステレオマーをそれぞれ単離し、不斉補助剤であるアミノ酸誘導体を加水分解によって除去したリン酸トリアミドのエナンチオマーもそれぞれ高い光学純度で得ることに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究ではリン原子がキラル中心となる3つの異なる置換基を有するリン酸トリアミドの合成に成功し、P-キラルリン酸トリアミドがキラルアニオン認識を可能であることを実証した。P-キラルリン酸トリアミドの合成例はなく、初めての例である。キラル認識は薬物やファインケミカルなどの分野で重要であり、ここに新たな官能基を導入できたことは学術的な意味がある。今後、キラル有機触媒としての展開も期待できる。

研究成果の概要（英文）：Chiral anion recognition has recently received attention. We studied chiral anion recognition by phosphorus triamides with P-chirality bearing three different substituents on the phosphorus atom. Phosphorus triamides bearing an L-amino acid with an amide linkage were prepared and the diastereomers were isolated by HPLC. The P-chiral center is shown to be stable at r.t. and the phosphorus triamides exhibit chiral recognition with anions. In addition, diastereomers of phosphorus triamides bearing a chiral amino acid derivative with ester linkage were also successfully isolated, followed by hydrolysis to give the enantiomers of chiral phosphorus triamides. This is the first example of synthesis and recognition properties of chiral phosphorus triamides.

研究分野：分子認識化学

キーワード：リン酸トリアミド キラル アニオン認識 不斉補助剤

1. 研究開始当初の背景

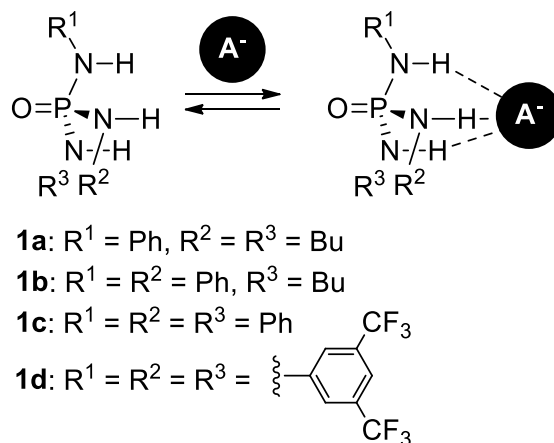
アニオン認識化学は生体、環境、さらには産業への応用が期待できるため、近年盛んに研究されている。アニオン認識部位として、種々の水素結合ドナーが利用されているが、多くの場合に、アミドや尿素、ピロールなどの酸性度の高い N-H が利用される事が多い[1-5]。特に尿素は 2 つの N-H が協同的に水素結合ドナーとして働くため、アニオン認識において有効な認識部位である。本研究では尿素部位にさらにもう一つの N-H を導入した官能基に相当するリン酸トリアミドに着目した。リン酸トリアミドは Scheme 1 に示すように、3 つの N-H によって協同的にアニオンを捕捉可能であり、その 3 次元的な水素結合部位の配置は種々のアニオンレセプターや、その応用を考える上で、有用であると考えられる。しかしながら、これまでに、リン酸トリアミドを認識部位としたアニオンレセプターは Scheme 1 に示した **1d** が Gale らによって報告されているのみであり[6]、その基本的な知見すら十分ではない。新たな官能基を認識部位に導入することができれば、様々な応用に適応可能である。例えば、我々はシラノールがアニオン認識部位として有用であることを明らかとしたところ[7-11]、有機分子触媒に利用可能であることが見出された[12-15]。そこで我々は研究開始当初に、フェニル基やブチル基を有する **1a-1c** を合成し、そのアニオン会合能について検討したところ、いずれもアニオン認識が可能ではあること、さらにはフェニル基置換数が増えるに従い、会合能の大幅な向上が確認されることを明らかとした。

ここで、リン酸トリアミドの 3 つの置換基がすべて異なる場合にはリン上の酸素もあわせて、四面体方向に 4 つの異なる置換基が配置することから、リン原子が不斉中心となる *P*-キラルなリン酸トリアミドを得ることが可能である。*P*-キラルなホスフィン配位子は広く検討されている。またリン酸トリエステルについては不斉合成を含めて、いくつかの報告があるものの、*P*-キラルリン酸トリアミドの例はこれまでにない。このような背景から、本研究課題においては、「*P*-キラルなリン酸トリアミドを用いて、アニオンのキラル認識が達成できるか」が核心をなす学術的な問いとなる。

表 1. リン酸トリアミドとアニオンの会合定数

Receptor	$K_{11} / \text{M}^{-1} \text{ a)}$	
	AcO ⁻	Cl ⁻
1a ^{b)}	9.32	14.7
1b ^{c)}	284	24.9
1c ^{b)}	1570	334

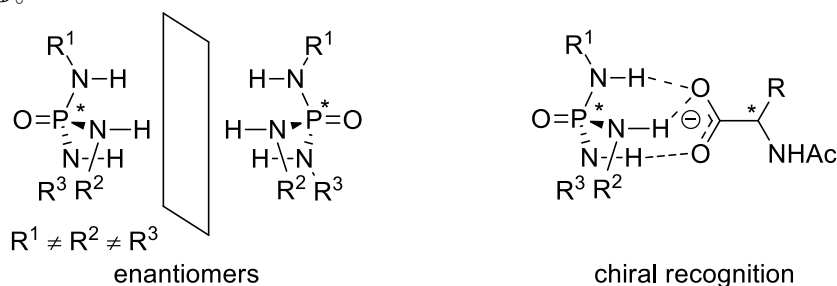
a) Determined by ¹H NMR titrations in MeCN-*d*₃. b) [receptor] = 5.0×10⁻³ M, c) [receptor] = 3.0×10⁻³ M.



Scheme 1.

2. 研究の目的

本研究の目的は、「*P*-キラルなリン酸トリアミドの合成し、これらを用いたアニオンのキラル認識を達成すること」である。まず、光学的に純粋な *P*-キラルなリン酸トリアミドを光学分割により得る。次に、エナンチオマーもしくはジアステレオマーとキラルアニオンとの会合能を分光学的に決定することで、キラル認識能、特にキラルアニオンに対するそれぞれの識別能を実験的に確認する。



3. 研究の方法

P-キラルなリン酸トリアミドの合成については、不斉合成によるか、ラセミ体を合成した後、光学分割を行う必要がある。不斉合成については有効な合成法がないため、本研究では不斉補助剤を分子内に有するリン酸トリアミドを合成し、順相や逆相クロマトグラフィーを用いて分離してジアステレオマーをそれぞれ単離して、そのままもしくは不斉補助剤を除去してエナンチマーへと誘導することで得る手法を採用した。これを用いて、キラルなアニオンとの認識挙動について詳細に検討する。UV-vis スペクトルやNMR による滴定を実施して、キラルアニオンのキラルなレセプターとの会合定数と化学量論を決定し、比較を行う。キラルアニオンとしては、入手が容易で、構造的に種々の側鎖を有するため比較が可能な *N*-アセチルアミノ酸のテトラブチルアンモニウム塩について検討し、特に芳香族側鎖を有するアミノ酸 (Phe など) や比較的立体的に嵩高いアルキル鎖を有するアミノ酸 (Leu など) 誘導体について検討する予定である。これらアミノ酸誘導体では、特に ^1H NMR 滴定によって、溶液中での会合体について詳細に検討可能であると考えている。

4. 研究成果

まず最初に、分子内の一つのリン酸アミドにキラルな α -アミノ酸のアミンで縮合縮合させたレセプター**2**を設計した。種々の検討の結果、他の置換基としてフェニル基と 4-メトキシフェニル基を有しており、3つの異なる置換基を有する。合成について、図1に示した。オキシ塩化リンを出発原料にア

ニリンを縮合させて、1置換体を得たのち、4-メトキシアニリンを縮合させた。これまでの検討からも2置換体の単離は困難であったため、そのまま *L*-ロイシンメチルエステルもしくは *L*-フェニルグリシンメチルエステルと縮合して、カラムクロマトグラフィーを用いて単離して、レセプター**2a**ならびに **2b**を得た。

レセプター**2b**について、逆相 HPLC で分析したところ図2(b)のように、ジアステレオマーに由来する2つのピークに分離した。セミ分取 HPLC によって、それぞれのピークを分離したところ、図2(a)と(c)のように、それぞれを単離することに成功した。ジアステレオマー混合物ならびに、単離したそれぞれのジアステレオマーについて、 ^1H NMR を測定した(図3)。メトキシ部位や芳香族領域のプロトンはそれぞれジアステレオマーに由来する2種のピークが存在し、単離したジアステレオマーはそれぞれ一方に帰属することができた。このことは、*P*-キラルなリン酸トリアミドが少なくとも室温においては、NMR や HPLC の時間スケールで立体反転など伴わずに安定であることを示している。レセプター**2a**についても同様の結果を得ている。これらの例は *P*-キラルなリン酸トリアミドを単離した初めての例である。

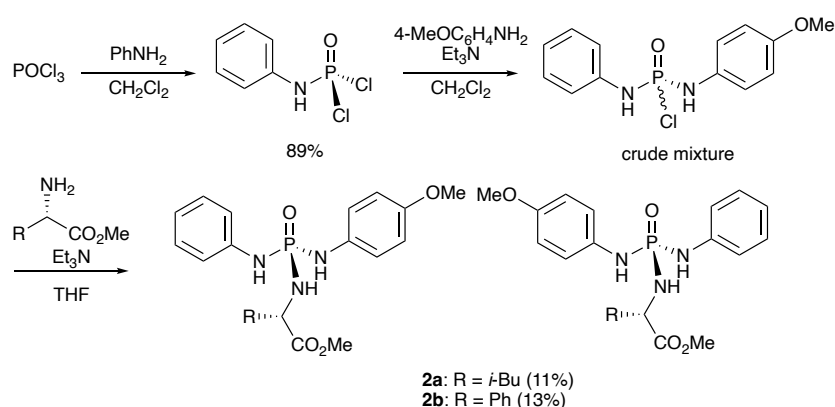


図 1. レセプター**2**とその合成。

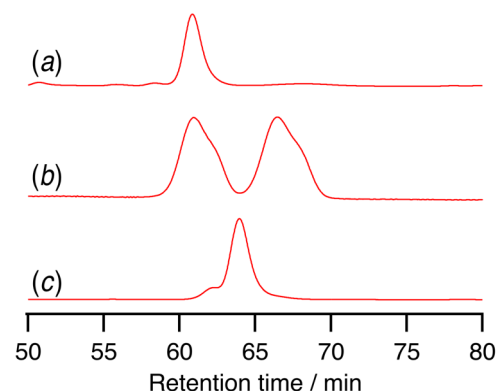


図 2. レセプター**2b**の逆相 HPLC 分析. (a) 前半ピーク **2b_f**の分取後; (b) ジアステレオ混合物; (c) 後半ピーク **2b_r**の分取後;

これらの例は *P*-キラルなリン酸トリアミドを単離した初めての例である。

次に、分取したジアステレオマーと、酢酸アニオンならびにキラルな *N*-アセチルアミノ酸のそれぞれのテトラブチルアンモニウム塩と 0.5% DMSO/MeCN 中で紫外-可視吸収スペクトルを用いた滴定を行った。それぞれのスペクトル変化を 1:1 の会合における理論式に対して多波長の非線形最小二乗法を用いたカーブフィッティングすることで、会合定数を算出した。結果を表 2 に示す。酢酸アニオンに対する会合定数は HPLC での前半フラクション(**2b_f**)、後半フラクション(**2b_l**)いずれも 10^3 M^{-1} 程度であり、誤差の範囲で同一であった。このことは、アミノ酸部位であるフェニルグリシンの影響はかなり小さいことを意味している。一方で、*N*-アセチルアラニンの L-体に対しては **2b_f** が **2b_l** よりも大きく(エナンチオ選択性 1.2)、D-体に対しては逆に **2b_l** が **2b_f** よりも大きく、さらにエナンチオ選択性は 1.1 と同程度であった。また、会合定数が酢酸アニオンとのそれよりも小さいことから、アラニンと立体反発があることが示唆される。先と同様に、側鎖の影響は小さく、リン酸トリアミドのキラリティがアニオン認識のエナンチオ選択性を決定づけていることを強く示唆する結果であった。しかしながら、より大きな分岐アルキル基を側鎖に有するアミノ酸である *N*-アセチルバリンや *N*-アセチルロイシンとの会合においては L-体、D-体のいずれも **2b_f** がより大きな会合

定数を示した。これは、分岐アルキル基と、**2b_f** のフェニルグリシン部位との相互作用(例えばアルキル基とフェニル基との CH- π 相互作用など)のために選択性の逆転が見られなかったと考えている。

さらに、2 つのアリール基とエタノールアミンを有するリン酸トリアミドのヒドロキシ基に L-フェニルグリシンのフタルイミド誘導体をエステル結合で縮合させた **3** を合成した(図 4)。この化合物はリン酸トリアミドと L-フェニルグリシンの 2 つのキラル中心を有するジアステレオマーである。レセプター **2** と同様に逆相 HPLC ならびにシリカゲル PTLC を用いて、2 つのジアステレオマーをそれぞれ 75% d.e.、80% d.e. のジアステレオマー過剰度で得た。さらにメタノール中、水酸化ナトリウムを用いて、L-フェニルグリシン部位を加水分解して除去することで、エナンチオマー **4** をそれぞれ得ることに成功した。光学純度は十分ではないものの、リン酸トリアミドのエナンチオマーをそれぞれ得た初めての例である。今後、それぞれのエナンチオマーの円二色性スペクトルやキラルアニオン認識について検討する予定である。

以上をまとめると、本研究では *P*-キラルなリン酸トリアミドのジアステレオマーならびにエナンチオマーを世界で初めて単離することに成功し、一部の化合物についてはそのキラルアニオン認識能を有することを明らかとした。

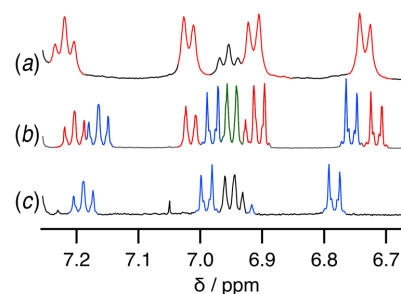


図 3. レセプター**2b** の ^1H NMR スペクトル. (a) 前半ピーク **2b_f** の分取後; (b) ジアステレオ混合物; (c) 後半ピーク **2b_l** の分取後.

表 2. リン酸トリアミドとアニオンの会合定数

Anion	K_{11} / M^{-1}		Enantio-selectivity
	2b_f	2b_l	
AcO ⁻	$(1.25 \pm 0.01) \times 10^3$	$(1.22 \pm 0.07) \times 10^3$	1.0
Ac-AlaO ⁻	L $(3.85 \pm 0.05) \times 10^2$	$(3.21 \pm 0.13) \times 10^2$	1.2
	D $(3.68 \pm 0.05) \times 10^2$	$(3.95 \pm 0.03) \times 10^2$	1.1
Ac-ValO ⁻	L $(6.16 \pm 0.01) \times 10^2$	$(4.96 \pm 0.01) \times 10^2$	1.3
	D $(6.94 \pm 0.10) \times 10^2$	$(5.69 \pm 0.06) \times 10^2$	1.2
Ac-LeuO ⁻	L $(5.83 \pm 0.03) \times 10^2$	$(4.07 \pm 0.13) \times 10^2$	1.5
	D $(3.96 \pm 0.07) \times 10^2$	$(3.18 \pm 0.07) \times 10^2$	1.3

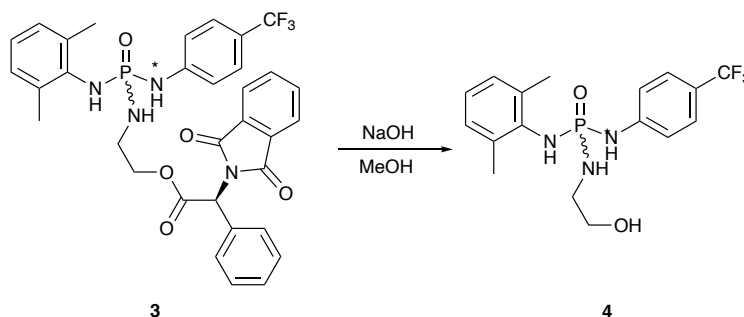


図 4. ジアステレオマー**3** の加水分解によるエナンチオマー**4** の合成.

<参考文献>

1. A. Bianchi, K. Bowman-James, E. Garcia-España, *Supramolecular Chemistry of Anions*, Wiley-VCH, New York, **1997**.
2. I. Stibor, *Anion sensing*, Springer, Berlin Heidelberg New York, **2005**.
3. R. Vilar, *Recognition of Anions*, Springer Berlin, Heidelberg, **2008**.
4. P. A. Gale, W. Dehaen, *Anion Recognition in Supramolecular Chemistry*, Springer, Heidelberg, **2010**.
5. P. A. Gale, E. N. W. Howe, X. Wu, *Chem* **2016**, *1*, 351.
6. P. B. Cranwell, J. R. Hiscock, C. J. E. Haynes, M. E. Light, N. J. Wells, P. A. Gale, *Chem .Commun.* **2013**, *49*, 874.
7. S. Kondo, T. Harada, R. Tanaka, M. Unno, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4621.
8. S. Kondo, A. Fukuda, T. Yamamura, R. Tanaka, M. Unno, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7946.
9. S. Kondo, N. Okada, R. Tanaka, M. Yamamura, M. Unno, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2754.
10. S. Kondo, Y. Bie, M. Yamamura, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 520.
11. S. Kondo, N. Okada, S. Abe, R. Tanaka, M. Yamamura, M. Unno, *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20*, 8925.
12. A. G. Schafer, J. M. Wieting, A. E. Mattson, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5228.
13. N. T. Tran, T. Min, A. K. Franz, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 9897.
14. N. T. Tran, S. O. Wilson, A. K. Franz, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 186.
15. A. G. Schafer, J. M. Wieting, T. J. Fisher, A. E. Mattson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11321.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 0件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kondo Shin-ichi, Okada Natsumi, Abe Shiori, Tanaka Ryoji, Yamamura Masaki, Unno Masafumi	4. 巻 20
2. 論文標題 Anion recognition by silanetriol in acetonitrile	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 8925-8931
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1039/D20B01596J	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kondo Shin-ichi, Ito Marin, Ogawa Hiroki, Fujiwara Wataru, Katagiri Hiroshi	4. 巻 7
2. 論文標題 Synthesis and Characterization of Cyclotri- and Tetrasiloxanes with Pyrenyl Groups	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ACS Omega	6. 最初と最後の頁 44398-44406
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acsomega.2c06076	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Abe Shiori, Kondo Shin-ichi	4. 巻 88
2. 論文標題 Fluorescence Sensing of Anions by Silanediols Bearing Substituted Naphthyl Groups	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 ChemPlusChem	6. 最初と最後の頁 e202300006
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/cplu.202300006	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 吉野誠一・近藤慎一	
2. 発表標題 P-キラルなリン酸トリアミドを認識部位に有するアニオンレセプター	
3. 学会等名 令和4年度化学系学協会東北大会（盛岡大会）	
4. 発表年 2022年	

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------