

2つのリン酸トリアミドを有する環状アニオンレセプターの構築とその認識能

近藤 慎一

山形大学理学部理学科

概要 ハロゲン化物イオンは工業や環境など様々な用途に利用されており、これらハロゲン化物イオンを認識可能なアニオンレセプターの構築は、重要な課題の一つである。これまでに我々も含めて、尿素基をアニオン認識部位として利用したレセプターは多数報告されている。より大きなアニオンを多点で捕捉するためには、新規な認識部位をアニオンレセプターに導入することが必要である。そこで本研究で、我々は新規なアニオン認識部位としてリン酸トリアミドに着目した。分子内に2つのリン酸トリアミドを有するレセプター**6**と**7**を設計し、それぞれ多段階合成によって調製した。これらレセプターの合成において、3つ目のアミノ基の導入が比較的困難であり、今後高圧条件など、反応系を改善する必要があることが明らかとなった。

また、環状としてより高い会合能と選択性を賦与したレセプター**8**と**9**の合成についても検討を行ったが、今の所目的とする生成物を得ることはできていない。一般に環化はポリマー化と競合する反応であり、高い収率で環化生成物を得ることは難しいので、より効率的な鑄型を選択するなど新たな合成法の創出が必要であると考えられる。

UV-vis スペクトルを用いたレセプター**6**と**7**のAcO⁻との滴定では、対応するモノリン酸トリアミド**3b**と比べて1桁程度会合能が向上することが明らかとなった。また、¹H NMRによるレセプター**6**とCl⁻との滴定を行ったところ、アニオンの添加により、リン酸トリアミドのいずれのNHも大きく低磁場シフトすることが明らかとなり、NHによってアニオンが水素結合を受けて捕捉されていることが明らかとなった。また、滴定変化の非線形最小二乗法によるカーブフィットから、会合定数を算出することができたが、モノリン酸トリアミド**3b**と比べて会合能の向上は僅かであり、ゲストであるアニオンの構造が大きく会合能の向上に影響を与えることが分かった。

また、B3LYP/6-31+G(d)レベルでのDFT計算によってレセプター**6**とAcO⁻、またCl⁻との錯体についてそれぞれ評価した。6つのNHがアニオンと協同的に水素結合が形成され、分子設計通りに会合体が得られていることを示している。今後の分子設計において、重要な設計指針が得られたものと考えている。

今回合成に成功し、会合能を測定したレセプター**6**と**7**は、分子内に2つのリン酸トリアミドを有するアニオンレセプターの初めての例である。今回得られた知見は、アニオンレセプターに新たな官能基を導入した先駆的な研究例として活用されることが考えられる。

1. 研究目的

塩化物イオンや臭化物イオンなどのハロゲン化物イオンは海水中に質量%にしてそれぞれ1.9%、0.0065%含まれており、海水中の主要な陰イオンである。これらアニオンは生体内でも重要な働きをしており、臭化物イオンは合成中間体や難燃剤の材料として利用されている。これらハ

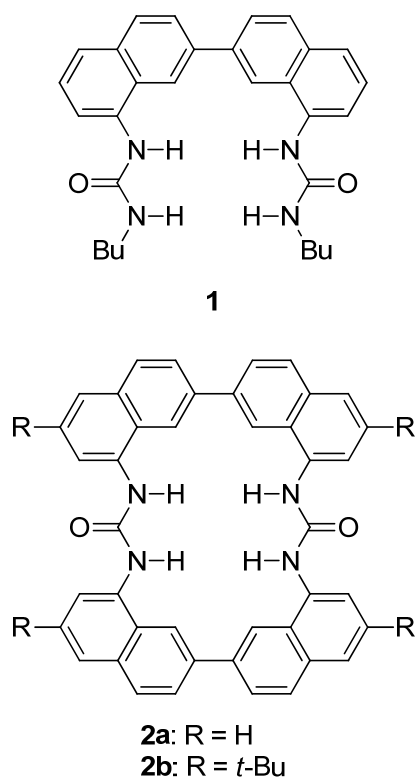
ロゲン化物イオンを選択的かつ強力で認識可能なアニオンレセプターの構築は、重要なテーマであるものの、対応するカチオン認識に比べて、その研究はまだ発展途上である。我々を含め、これらアニオンを認識可能なレセプターがいくつか提案されてはいるものの、その認識能や選択性は十分とは言えず、さらなる開発が求められている。

これらアニオンレセプターは単体、もしくはカチオン認識部位と組み合わせることで、製塩やイオン除去など様々なプロセスで活用可能な基盤的技術となることから、産業の視点からも重要である。

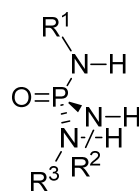
これまで、尿素基やチオ尿素基などの官能基がハロゲン化物イオンの認識部位として利用されてきた。我々も公益財団法人ソルト・サイエンス研究財団の助成を得て、分子内に複数の尿素基を有したハロゲンアニオンのレセプターを構築してきた。尿素基は2つの水素結合ドナーである N-H を有し、協同的に一つのアニオンに対して 2 点の水素結合が可能である。例えば、我々が開発した 2,2'-ビナフタレンをスペーサーに有する非環状ビス尿素誘導体 **1** や環状ビス尿素誘導体 **2** は、適切な位置に 2 つの尿素基を配置することにより、4 点の水素結合によって塩化物イオンを強力に捕捉可能である (Scheme 1)¹⁻²。一方で、更に多点、例えば 6 点の水素結合部位を構築するためには、3 つの尿素基を空間的に適切に配置する必要がある、分子設計に大きな困難が伴う。より多点で水素結合可能な認識部位の開発はハロゲン化物イオンに選択性を有する新規なレセプター構築にとって必須である。

ソルト・サイエンス研究財団の 2019 年度助成によって、リン酸トリアミドを 1 つ有するレセプターを構築し、その基礎的なアニオン認識能について知見を得ている。一方で、レセプター **2** のように、認識部位を環状またはビシクロ構造とすることで、クラウンエーテルやクリプタンドのように、対応する非環状のレセプターに比べて、大きな会合能を有することが期待できる。そこで本研究では 2019 年度に得られた知見を発展させ、リン酸トリアミドを 2 つ有する環状レセプターを構築することで、ハロゲン化物イオンを強力に認識可能なレセプターを構築することを目的とした。そこで、本研究では新規なアニオン特にハロゲン化物イオンの認識部位として、リン酸トリアミドを提案し、分子内に複数のリン酸トリアミドを有するレセプターを構築することで、ハロゲン化物イオンを強力に認識可能なレセプターを構築することを目的とした。

これまでにリン酸トリアミドを用いたアニオンレセプターの研究例は Gale らによって 1 例 (Scheme 2, レセプター **3d**) のみが報告されているのみであり³、分子内に複数のリン酸トリアミドを有するアニオンレセプターについては全く報告がなかった。



Scheme 1.



- 3a:** $R^1 = R^2 = R^3 = \text{Ph}$
3b: $R^1 = R^2 = \text{Ph}, R^3 = \text{Bu}$
3c: $R^1 = \text{Ph}, R^2 = R^3 = \text{Bu}$
3d: $R^1 = R^2 = R^3 = 3,5\text{-(CF}_3\text{)}_2\text{C}_6\text{H}_3$

Scheme 2.

昨年度、我々はリン酸トリアミドの置換基効果について基礎的な知見を得ることを目的として、窒素上にフェニル基やブチル基を有するレセプター **3a**, **3b**, **3c** をそれぞれ塩化ホスホリルを出発原料として合成した。塩化ホスホリルと、対応するアミンとを反応させることで、目的化合物は得られるが、2 つのアミノ基の導入までは比較的迅速に進行するが、3 目目のアミノ基の導入は比較的困難で、特に求核

性の低いアリールアミンの場合には長時間の反応を必要とし、さらに収率も劣る。これは比較的立体的に嵩高い中間体へのアミン誘導体の求核攻撃が難しいためであると考えられる。

得られたリン酸トリアミドについて会合能を UV-vis スペクトルや ^1H NMR を用いたアニオンの添加による滴定実験から明らかとした。結果を **Table 1** に示した。

いずれの化合物もアニオンとの会合が見られたが、その会合能は構造を反映して大きく異なるものであった。一般的な傾向として、フェニル基をブチル基に置換すると、水素結合能の低下に伴い、会合定数が大きく減少する。特に塩化物イオンに対しては **3a** と **3b** で 100 倍以上異なり、アリール基を導入することが重要であることが明らかとなった。

2. 研究結果と考察

2.1 中間体の合成

リン酸アミドの合成はそれほど多くの報告例があるわけではなく、今年度は反応条件の検討にも時間を費やした。共通の中間体である *N*-phenylphosphoramidic dichloride (**4**)は **Scheme 3** に示すように、塩化ホスホリルを出発原料として、ジクロロメタン中 2 当量のアニリンを反応させて得た。濾過後、ジクロロメタンより再結晶することで無色固体として 52%と比較的良い収率で得られた⁴。

一方で、**Scheme 4** に示すように、*N,N'*-diphenyl phosphorodiamidic chloride (**5**)は塩化ホスホリルを原料として、4 当量のアニリンと反応させることで得た。精製について種々検討した。エタノールから再結晶することで、良好な NMR スペクトルを示す生成物を得ることができたが、副生成物を 1 種含んでおり、スペクトル的に単一の試料を得ることができなかった。時間の関係からそのまま続く反応を行ったが、今後より詳細にその精製法を検討する予定である。

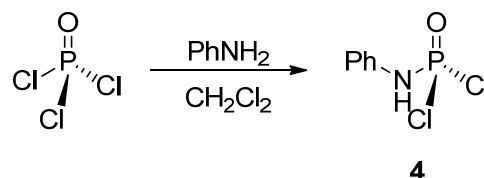
2.2 レセプター6と7の合成

2 つのリン酸トリアミド基を有するレセプターとして、比較的柔軟なスペーサーを有するレセプター**6** を合成した。市販されている 3,7-ジオキサ-1,9-ジアミンと **5** を THF 中、ジアミンに対して 2 当量のピリジン存在下で反応させることで、レセプター**6** を 3%で得た(**Scheme 5**)。

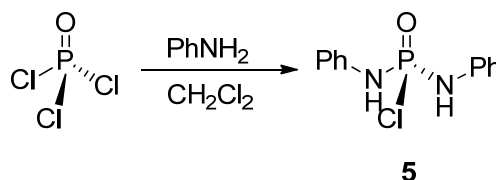
またレセプター**6** よりも剛直な骨格として *m*-キシレンをスペーサーとして利用したレセプター**7**も市販されている *m*-

Table 1. アセトニトリル中でのレセプター**3**とアニオンの会合定数

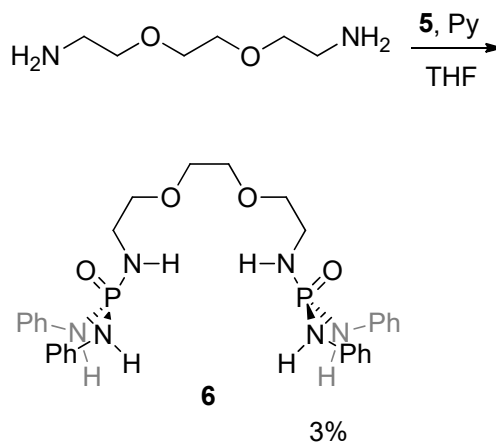
Receptor	$K_{11} / \text{mol}^{-1}\text{dm}^3$	
	AcO^-	Cl^-
3a	1.57×10^4	3.34×10^3
3b	2.84×10^2	2.49×10^1
3c	1.47×10^1	9.32×10^0



Scheme 3.



Scheme 4.



Scheme 5.

キシリレンジアミンと **5** を THF 中、ジアミンに対して 2 当量のトリエチルアミンを反応することでレセプター**7** を 35%で得た(**Scheme 6**)。レセプター**6** に比べると、収率は大きく向上したものの、十分とは言えるものではなかった。これはリン上への 3 つ目の置換が遅いという、リン酸トリアミド合成において広く見られる反応性に起因するものと考えてい

る。生成物の同定はいずれも ^1H NMR, ^{13}C NMR, ^{31}P NMR, 二次元 NMR である DQF-COSY, HMQC, HMBC で行った。NMR において、2つのリン酸トリアミドは対象構造をとっており、溶液中では比較的柔軟な構造を取っていることがわかる。

2.3 環状レセプター8と9の合成

2つのリン酸トリアミド基をそれぞれ2つのスペーサーで連結し、環状構造としたレセプターを合成した。レセプター6, 7に対応したスペーサーを2つ有したレセプター8, 9を設計した。ジクロリド4と対応するジアミンを高希釈条件で反応させたが、対応する環状生成物を得ることができなかった。(Scheme 7, 8)。

そこで、レセプター2の合成においても実施した鑄型合成法を試みた。過剰量の塩化テトラブチルアンモニウム存在下において、4と対応するジアミンを反応させた。シリカゲル薄層クロマトグラフィーによって原料の消失は確認したが、反応は比較的汚く、種々の生成混合物を得たのみであった。合成用薄層クロマトグラフィー (PTLC) によって、いくつかのスポットを分離して、NMR などによって構造を解析したが、一部連結した生成物は確認できたものの、目的とする環状生成物はまだ得られていない。

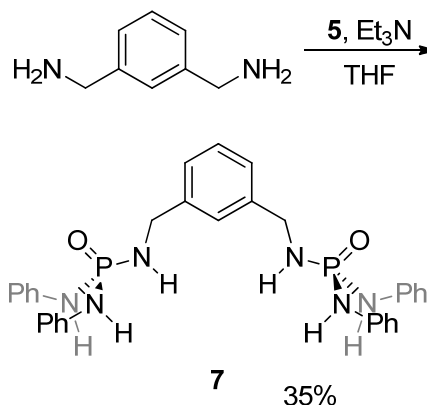
生成物の有機溶媒への溶解性など、まだ不明の点も多く、今後反応条件を検討するとともに、精製方法の改善を行うことで環状化合物の合成について検討していく予定である。

2.4 UV-vis スペクトルによるレセプター6と7のアニオン会合能

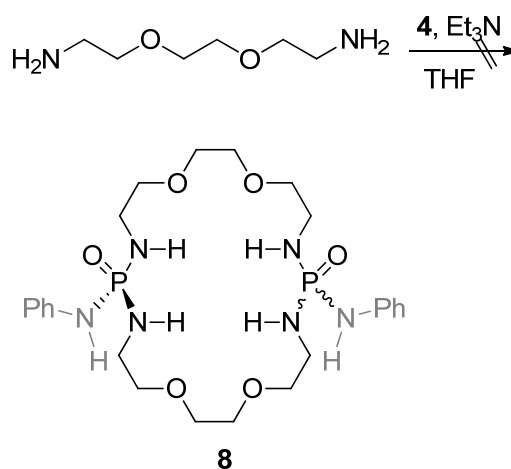
昨年度の助成によって、リン酸トリアミド単体の会合能について検討を行った。今回得られた、ビスリン酸トリアミド誘導体であるレセプター6と7について、その会合能をスペクトル滴定によって評価した。

レセプター6はリン酸トリアミド上に置換基としてフェニル基を有することから UV 領域に吸収を有する。実際にアセトニトリル中でレセプター3bは 280 nm 付近にフェニル基由来の吸収を有する。

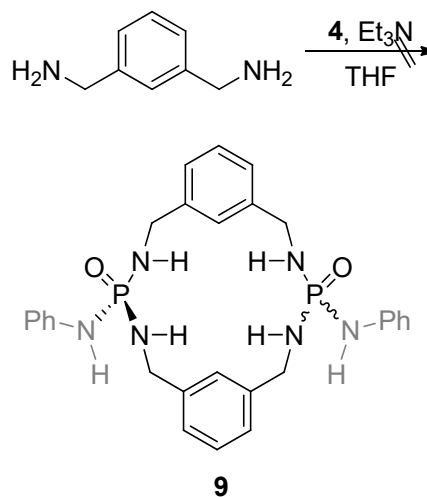
ここに AcO⁻を添加していくと、Fig. 1 に示すように、280 nm のピークが若干の長波長シフトを伴いながら増加した。これは PhNH⁻が水素結合形成することによって、フェニル基周りの電荷分布が大きく変化したためであると考えられる。



Scheme 6.



Scheme 7.



Scheme 8.

このスペクトルにおける多波長の吸光度変化を非線形最小二乗法を用いて 1:1 の会合に対する理論式を用いたカーブフィットを行うことで、会合定数を算出した。Fig. 1 に 290 nm におけるフィッティング結果を示したが、良好な一致を示した。得られた会合定数は $K_{11} = 4.54 \pm 0.56 \times 10^3 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3$ であった。

レセプター7 はアセトニトリルに対する溶解度が低く、純粋なアセトニトリル中における滴定は困難であったため、10% DMSO を含むアセトニトリル中において検討を行った。レセプター7 も 250 nm と 280 nm 付近にフェニル基ならびにフェニレンスパーサー由来の吸収が観測されるが (Fig. 2), AcO^- の添加に伴い、若干の長波長シフトとともに、吸光度の増加が観測される。同様に非線形最小二乗法による多波長でのカーブフィッティングより、その会合定数は $K_{11} = 3.91 \pm 0.03 \times 10^3 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3$ と算出された。

一方で、 Cl^- をゲストとして用いた場合は UV-vis スペクトル変化が著しく小さく、再現性良く会合定数を算出することができなかつた。これはこれら条件における会合定数が小さいためと、 PhNH- の電荷分布変化が小さいためであると考えられる。そこで、より高濃度において測定可能な ^1H NMR の滴定を用いて評価することとした。アセトニトリル- d_3 中において、レセプター6 の PhNH ならびに CH_2NH はそれぞれ 6.74, 3.86 ppm 付近に観測される。Fig. 3 に示すように Cl^- の添加に伴い、2 種の NH はそれぞれ低磁場側に大きくシフトする。これは両方の N-H が Cl^- を水素結合によって捕捉していることを明確に示している。他のピークも若干の化学シフトが観測された。UV-vis と同様にそれぞれのシフトを非線形最小二乗法によるカーブフィッティングを行うことで会合定数を算出した結果、 $K_{11} = 3.92 \times 10^4 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3$ であった。

算出した会合定数を構造的に類似したレセプター3b の結果とともに Table 2 にまとめた。 AcO^- の会合においては、レセプター6 と 7 はレセプター3b と比べて一桁会合定数が大きく、多点での水素結合による集積効果が示されている。一方で Cl^- との会合においては、会合能は若干の向上は観測されたものの、大きな差はなかつた。比較的小さな Cl^- の捕捉には空間的に難しかった可能性が考えられる。

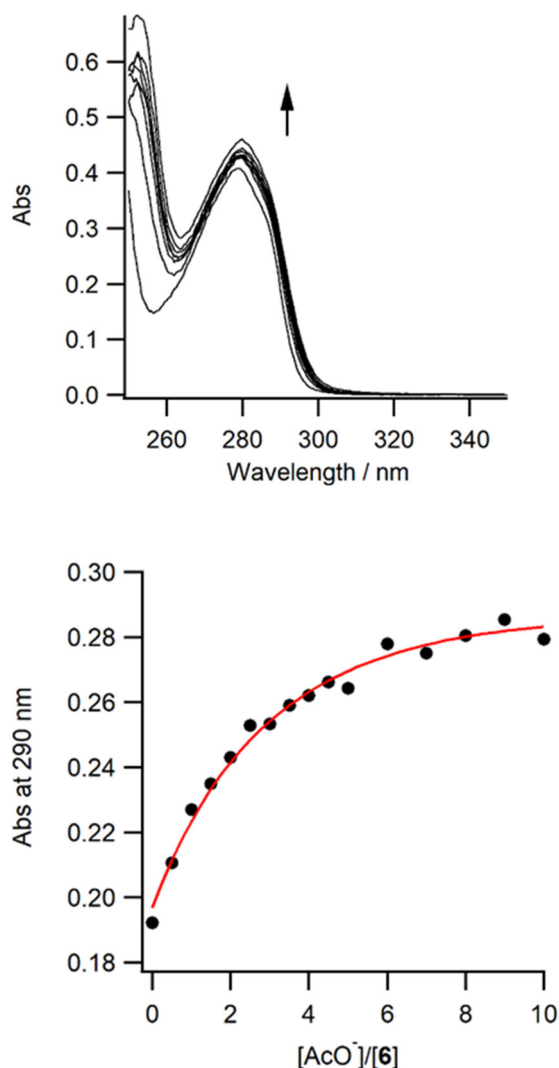


Fig. 1. アセトニトリル中、レセプター6 への AcO^- 添加による UV-vis スペクトル変化

2. 5 DFT 計算によるレセプター7 のアニオン認識能に関する考察

レセプター7 の構造的な知見とエネルギー的な詳細について明らかにする目的で、レセプターと AcO^- と Cl^- との錯体を、密度汎関数理論 (DFT) によって最適化構造を計算した。DFT については B3LYP/6-31+G(d) を汎関数と基底関数に採用した。

$7 \cdot \text{AcO}^-$ の最適化構造を Fig. 4 に示す。2 つのリン酸トリアミドが AcO^- の 2 つの酸素へそれぞれ 3 点の水素結合を形成している。 $\text{PhN-H} \cdots \text{O}$ の距離は 2.94–2.97 Å であり $\text{CH}_2\text{N-H} \cdots \text{O}$ の距離は 3.03–3.06 Å と若干長い。これはアリール NH とアルキル NH の酸性度の違いによるものと考えられ、アリール NH の方がより強い水素結合を形成する

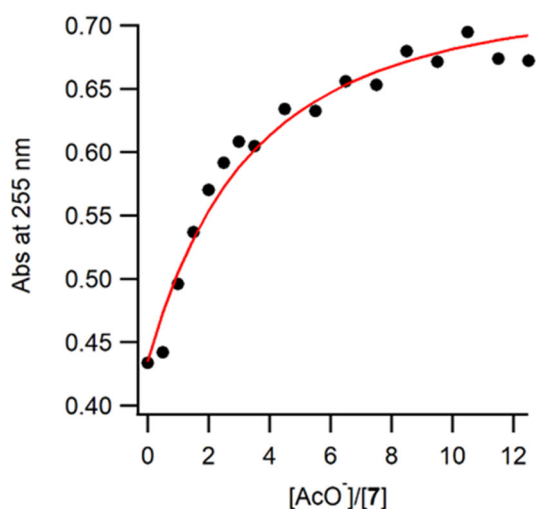
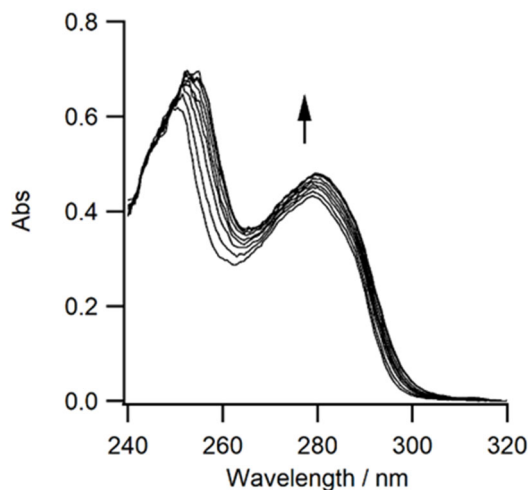


Fig. 2. 10% DMSO-アセトニトリル中, レセプター7 への AcO⁻ 添加による UV-vis スペクトル変化

ためであると考えられる。これは昨年度考察したモノリン酸トリアミドによるアニオンレセプターの結論と矛盾しない。

一方で, 7·Cl⁻の最適化構造を **Fig. 5** に示す。それぞれのリン酸トリアミドは対称に配置し, 6 点の N-H がそれぞれ 1 つの Cl⁻ に水素結合しており, フェニレンスパーサーが若干ねじれて位置している。N-H ⋯Cl⁻ の距離は 3.37–3.59 Å であり, 若干長いものの水素結合を形成していると考えられる。これは空間充填モデルからも明らかである。

このように, 分子内に 2 つのリン酸トリアミドを有するアニオンレセプターは, 効率的に 6 点の水素結合によってアニオンを捕捉するものと考えられるが, **Table 2** に示したようにその会合数は期待していたものよりも小さく, 十分に協同的な水素結合を形成しているとは言えない。まだ十分な

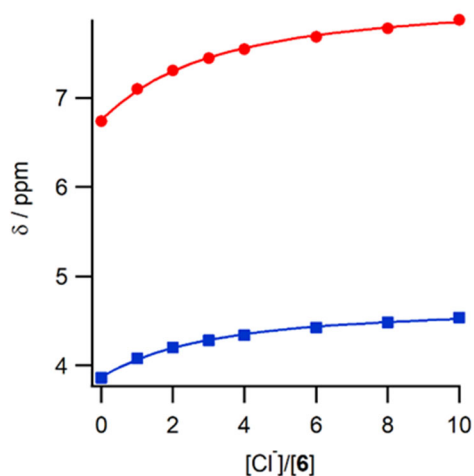
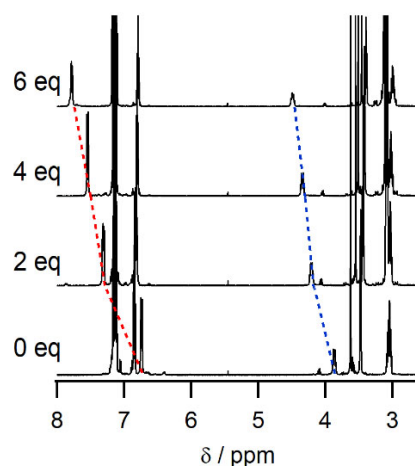


Fig. 3. アセトニトリル-*d*₃ 中, レセプター6 への Cl⁻ 添加による ¹H NMR スペクトル変化

Table 2. アセトニトリル-*d*₃ 中でのレセプター3 とアニオンの会合定数

Receptor	$K_{11} / \text{mol}^{-1} \text{dm}^3$	
	AcO ⁻	Cl ⁻
3b	2.84×10^2	2.49×10^1
6	$4.54 \pm 0.56 \times 10^3$	3.92×10^1
7^{a)}	$3.91 \pm 0.03 \times 10^3$	ND

a) 10% DMSO-MeCN 中で測定。

解析を行っていないが, これは比較的柔軟なリン酸トリアミド骨格に由来して, 会合におけるエントロピーロスが獲得できるエンタルピーよりも大きいことが一因の可能性が考えられる。やはり環状構造を形成させることで, いわゆる大環状効果によってエントロピーロスを抑えて, より効率的なレセプターの構築を果たす必要がある。

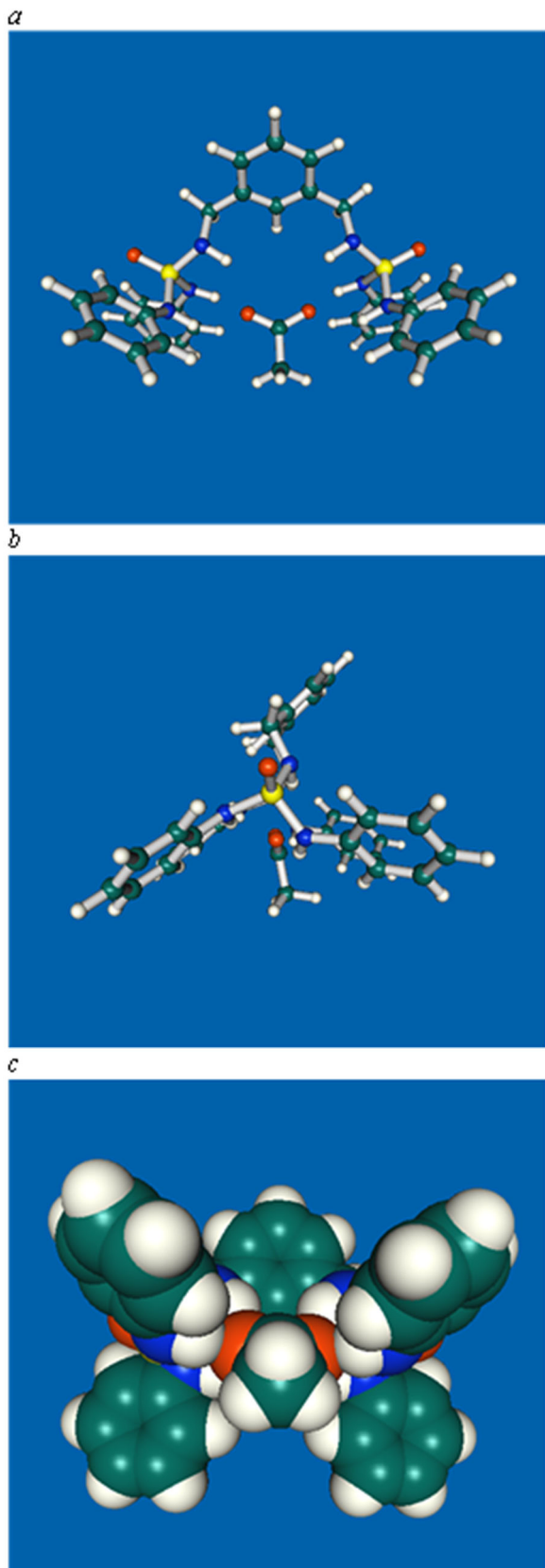


Fig. 4. DFT 計算により最適化した $7 \cdot \text{AcO}^-$ の構造。(a) フロントビュー; (b) サイドビュー; (c) 空間充填モデル。

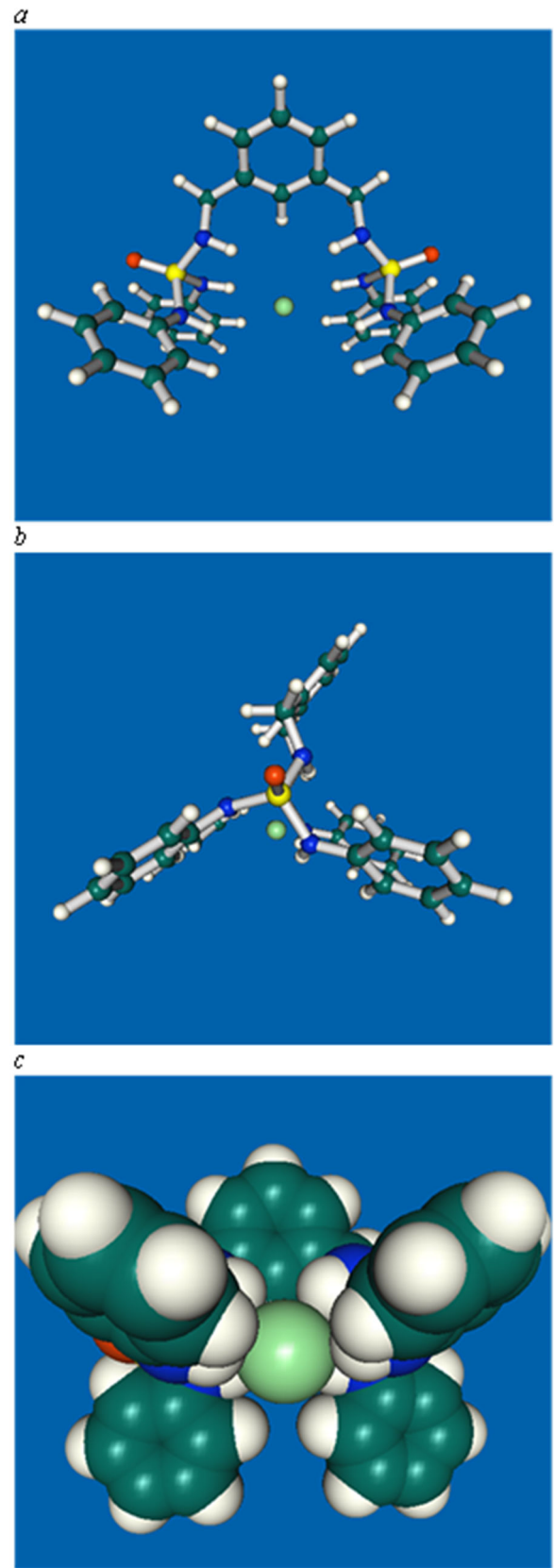


Fig. 5. DFT 計算により最適化した $7 \cdot \text{Cl}^-$ の構造。(a) フロントビュー; (b) サイドビュー; (c) 空間充填モデル。

4. まとめと展望

本研究で、我々は新規なアニオン認識部位としてリン酸トリアミドに着目した。分子内に 2 つのリン酸トリアミドを有するレセプター**6**と**7**を設計し、それぞれ多段階合成によって調製した。これらレセプターの合成において、3 つ目のアミノ基の導入が比較的困難であり、今後高圧条件など、反応系を改善する必要があることが明らかとなった。

また、環状としてより高い会合能と選択性を賦与したレセプター**8**と**9**の合成についても検討を行ったが、今の所目的とする生成物を得ることはできていない。一般に環化はポリマー化と競合する反応であり、高い収率で環化生成物を得ることは難しいので、より効率的な鑄型を選択するなど新たな合成法の創出が必要であると考えられる。これについては、現在も鋭意検討をしている。

UV-vis スペクトルを用いたレセプター**6**と**7**の AcO⁻との滴定では、対応するモノリン酸トリアミド**3b**と比べて会合能の向上が観測された。また、¹H NMR による**6**と Cl⁻との滴定を行ったところ、アニオンの添加により、リン酸トリアミドのいずれの NH も大きく低磁場シフトすることが明らかとなり、NH によってアニオンが水素結合を受けて捕捉されていることが明確にできた。また、滴定変化の非線形最小二乗法によるカーブフィットから、会合定数を算出することができたが、モノリン酸トリアミド**3b**と比べて会合能の向上は僅かであり、ゲストであるアニオンの構造が大きく会合能の向上に影響を与えることが明らかとなった。

また、DFT 計算によってアニオンとの錯体について評価した。6 つの NH がアニオンと協同的に水素結合が形成され、分子設計通りに会合体が得られていることを示している。今後の分子設計において、重要な設計指針が得られたものと考えている。

今回合成に成功し、会合能を測定したレセプター**6**と**7**は、分子内に 2 つのリン酸トリアミドを有するアニオンレセプターの初めての例である。今回得られた知見は、アニオ

ンレセプターに新たな官能基を導入した先駆的な研究例として活用されることが考えられる。

一般に尿素誘導体は分子間で水素結合を形成するために、特に有機溶媒中においてその溶解度は低いことが多い。リン酸トリアミドを取り扱った印象では、それほど溶解度が低いように感じないため、今後は溶解度測定を試みて、有機分子触媒や物質分離の試薬として利用が可能かについても詳細に検討していく予定である。

5. 謝辞

本研究は、結城優斗学士(山形大学理学部)の協力のもとに行われた。本研究は公益財団法人ソルト・サイエンス研究財団の援助によって実施した成果である。謹んで感謝申し上げます。

6. 文献

1. Kondo, S.; Nagamine, M.; Karasawa, S.; Ishihara, M.; Unno, M.; Yano, Y., Anion recognition by 2,2'-binaphthalene derivatives bearing urea and thiourea groups at 8- and 8'-positions by UV-vis and fluorescence spectroscopies. *Tetrahedron* 2011, 67, 943-950.
2. Satake, A.; Ishizawa, Y.; Katagiri, H.; Kondo, S., Chloride selective macrocyclic bisurea derivatives with 2,2'-binaphthalene moieties as spacers. *J. Org. Chem.* 2016, 81, 9848-9857.
3. Cranwell, P. B.; Hiscock, J. R.; Haynes, C. J. E.; Light, M. E.; Wells, N. J.; Gale, P. A., Anion recognition and transport properties of sulfamide-, phosphoric triamide- and thiophosphoric triamide-based receptors. *Chem. Commun.* 2013, 49, 874-876.
4. Noth, H.; Storch, W. Beiträge zur Chemie des Bors, 138. N-Borylierte Derivate von Phosphorsäureamiden: Beispiele intermolekularer Borotropie, *Chem. Ber.* 1984, 117, 2140-2156.

Preparation and Recognition Ability of Cyclic Anion Receptors Having Two Phosphorus Triamides

Shin-ichi Kondo

Faculty of Science, Yamagata University

Summary

Halogen ions have been widely applied in industrial and environmental chemistry. For recognition of anions, in particular halides, receptors bearing phosphorus triamides as a novel functional group were studied in this work. Acyclic bis(phosphorous triamide)-based receptors **6** and **7** were successfully prepared from the corresponding phosphorus diamide intermediate. Preparation of cyclic bis(phosphorus triamides) receptors were also attempted, however, the product was hardly obtained may due to low reactivity of phosphorus bisamide with amines as observed for the preparation of **6** and **7**. The recognition abilities of the receptors were measured by means of UV-vis spectroscopic and ^1H NMR titrations in acetonitrile. Slight bathochromic shifts were observed on UV-vis spectra of receptors **6** and **7** upon the addition of AcO^- . The peaks of amide N-H groups of **6** by ^1H NMR in acetonitrile- d_3 showed clear downfield shift upon the addition of Cl^- indicating hydrogen bonding of the groups to the anion. The recognition abilities of receptors **6** and **7** for AcO^- and Cl^- were greater than that of the corresponding mono(phosphorus triamide) **3b** implying multiple hydrogen bonding to the guest anion. The optimized structure of **6** with AcO^- and Cl^- , respectively, were calculated by DFT method (B3LYP/6-31+G(d) level of theory) revealed that all six N-H groups cooperatively hydrogen-bonded to one anion. These results might give significant information on the design of new phosphorus triamide-based receptors. These results are the first examples of anion receptors bearing two phosphorus triamide.