

窒素ピラミッドアミド及び関連化合物の構造特性

大和田 智彦

名古屋市立大薬学部, 〒467-8603 名古屋市瑞穂区田辺通 3-1

Nitrogen Pyramidal Amides and Related Compounds

Tomohiko OHWADA

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University, 3-1 Tanabe-dori,
Mizuho-ku, Nagoya 467-8603 Japan

(Received September 7, 2000)

A planar amide bond is a fundamental linkage in the structures of peptides and proteins. The rigid planarity of the amide linkage, due to a conjugation between carbonyl and amine groups, may be requisite for encoded protein folding and many other biological processes. Non-planar amides in the ground state will decode the significance of the planarity and rigidity of the amide linkage. We show here that simple amides of 7-azabicyclo[2.2.1]heptane, free from steric bias, including parent *N*-benzoyl 7-azabicyclo[2.2.1]heptane, are nitrogen-pyramidal amides in the crystalline state. We can suggest that pyramidalized amide nitrogen is a general feature and intrinsic to the 7-azabicyclo[2.2.1]heptane motif. Low rotational barriers of the amide C-N bond in a series of *N*-benzoyl amides of 7-azabicyclo[2.2.1]heptane, compared to monocyclic amides, may imply that ground-state nitrogen pyramidalization of the former amides also exist in solution. The 7-azabicyclo[2.2.1]heptane motif also favors nitrogen pyramidalization of sulfonamides and *N*-nitrosoamines, which can lead to pharmacophores after appropriate modification.

Key words—nitrogen pyramidalization; amide; sulfonamide; *N*-nitrosoamine; crystal structure; solution structure

はじめに

アミド結合は医薬品や農薬をはじめとする機能性化合物によく見られる結合で、ペプチド・タンパク質などの生体高分子の基本構造単位である。このように馴染み深いアミド官能基であるが、その構造論の前提になっているのはアミド結合の平面性である。実際、多数の構造研究の結果によりアミド平面構造の一般性は確かなものである。¹⁾このようなアミド窒素の平面性を説明する理論として、Fig. 1(A)に示すようにアミド窒素原子がカルボニル基と共役し (a, b), そのためN=C二重結合性を帯びているためと考えられている。²⁾一方 Wiberg らは Bader 電荷密度解析から、アミドのC-N結合を回転させてもカルボニル酸素原子の電荷 (Bader 電荷) が変化しないことから、アミドの平面性はπ電子の非局在化ではなくアミド窒素とカルボニル炭素との静電的相互作用による (Fig. 1(A), c) とする理論研究を発表している。³⁾アミドの平面性の理論的な理解は未決着な面が存在する。平面構造を志向するアミド結合において、C-N結合が回転した非平面構造はねじれ型アミド (twisted amide) と呼ばれ、基底構造ではなくアミド結合の trans-cis 異性化反応の遷移状態構造と考えられている (Fig. 2(I)).⁴⁾しかしC-N結合の回転したねじれ型アミドが安定に存在する例が報告されている (Fig. 3)。例えば

Brown らは橋頭位に窒素原子を持つ二環性ラクタム **1** の合成を企て (ただし一番単純な誘導体 **1** の合成は達成されていない),⁵⁾ 山田らはチオイミド誘導体 **2** のねじれ型アミド構造を報告している。⁶⁾ このようなねじれ型アミドに加えて非平面アミドとして窒素ピラミッドアミドがある (Fig. 2II, C)。窒素ピ

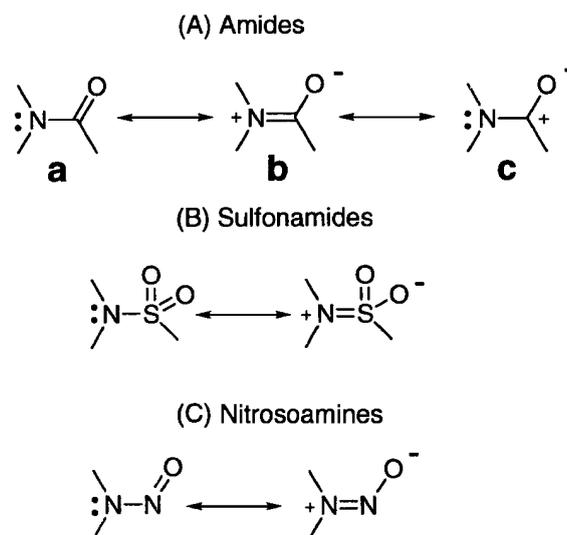


Fig. 1. Planar Nitrogen Atoms

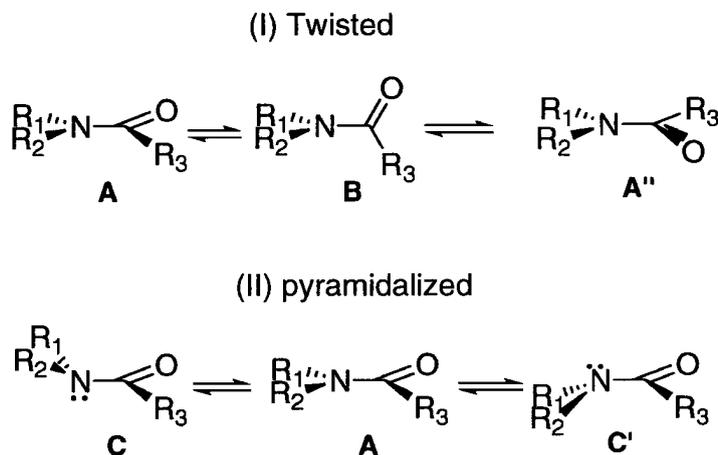


Fig. 2. Non-Planar Amide Nitrogen Atoms

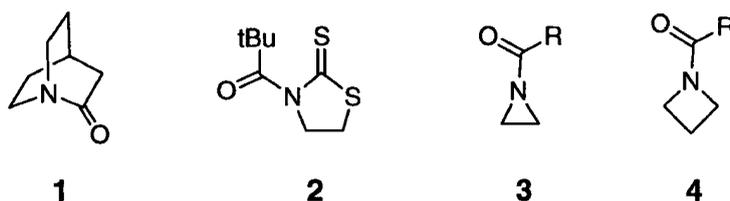


Fig. 3. Twisted Amides and Pyramidal Amides

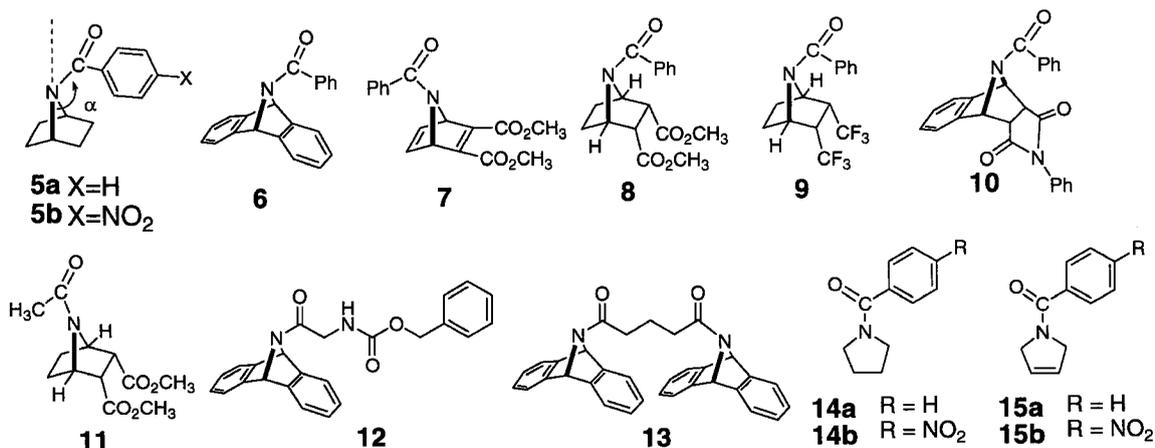


Fig. 4. Pyramidal Nitrogen Amides of 7-Azabicyclo[2.2.1]heptanes

ラミッドアミドも平面構造アミドを基底構造とする遷移構造と考えられる。基底構造の窒素ピラミッドアミドとして、三員環のアジリジン 3 や四員環アゼチジン 4 の窒素を含むアミドの例が知られている (Fig. 3)。 N -アジリジンアミドの窒素原子の大きなピラミッド化は三員環の大きな結合角ひずみにより sp^2 型窒素原子になりえないためと考えられている。ねじれ型アミドは窒素ピラミッド化を伴う場合が多い。非平面アミドである窒素ピラミッドアミドの例は実在するが、小員環アミンのように必ず窒素

ピラミッド化を起こす構造単位は他には知られていない。本総説 (短編論文) では最近発見したアミド及びアミド誘導体の窒素ピラミッド化を必ず引き起こす構造単位、7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン構造について紹介したい。この新しい基礎知見をもとに分子設計の構造構築の部品として利用も考えられる。

1. 窒素ピラミッドアミドを引き起こす構造素子
我々は7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン骨格を持つアミド $5-13$ (Fig. 4) の窒素原子が結晶中平面構

造を取らずピラミッド構造を取ることを明らかにした。一般のアミド平面性と比較するとこの二環性アミド (**5-13**) の構造特異性が理解できる。アミド窒素の平面性は2つの角度パラメータ、すなわちアミン窒素の周りの3つの結合角の和 (θ) 及びアミド N-C 結合が CNC 平面となす角度 (α) (Fig. 4 参照) で表される (Table 1)。完全な平面アミドでは θ は 360° 及び α は 180° である。結晶解析データベース (Cambridge Structural Database (CSD)) 中の N-置換ベンゾイルアミドの解析例の角度 θ の分布を調べた (Fig. 5)。角度 θ が完全平面構造に対応する 360° の近傍に多く分布していることが分かる。この調査結果はアミド窒素の平面性の一般性を示すもの

Table 1. Nitrogen Pyramidalization of Amides

	$\angle\text{CNC}$	Angle θ ($^\circ$)	Hinge angle α ($^\circ$)	N-C bond (\AA)
5a	97.2(2)	349.5(2)	153.2	1.356(3)
5b	96.9(2)	347.1(3)	150.2	1.354(4)
	97.8(2)	350.1(3)	153.8	1.350(4)
6	96.6(2)	347.5(3)	150.6	1.343(4)
7	95.4(3)	340.7(3)	143.4	1.383(4)
8	97.3(2)	348.9(2)	152.3	1.356(3)
9	97.6(4)	352.4(5)	157.8	1.352(6)
14b	111.6(2)	359.3(2)	172.5	1.337(2)
15b	111.5(3)	357.4(3)	165.2	1.345(3)
16	96.7(2)	344.2(3)	146.7	1.361(4)
17	97.2(2)	345.5(3)	148.2	1.382(4)
18	98.8(5)	352.8(5)	157.5	1.327(7)
19	96.8(2)	342.3(3)	148.0	1.494(4)
	96.5(2)	341.6(3)	144.0	1.365(4)

であると言える。

一方、N-ベンゾイル-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン (**5a**) の結晶構造は窒素ピラミッド化を示した ($\theta=349.4(2)^\circ$; $\alpha=153.2^\circ$) (Fig. 6, Table 1).⁸⁾ **5a** の N-ベンゾイル基のパラ位にニトロ基を導入すると Fig. 1(A)に示すアミド共鳴を強めアミド窒素の平面性を回復すると予想したが、ニトロ体 **5b** の結晶構造は依然窒素ピラミッド化を保持していた ($\theta=347.1(3)^\circ$; $\alpha=150.2^\circ$ // $\theta=350.1(3)^\circ$; $\alpha=153.8^\circ$ (単位格子内に2分子ある)) (Fig. 6, Table 1)。比較のため構造解析した単環性5員環アミド分子 **14b** 及び **15b** (Fig. 4) においては結晶中わずかに非平面構造を取っていることが分かった (**14b**: $\theta=359.3(2)^\circ$, $\alpha=172.5^\circ$; **15b**: $\theta=357.4(3)^\circ$, $\alpha=165.2^\circ$) (Table 1).⁹⁾ しかし単環性アミドの非平面化と比較して7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン骨格の窒素ピラミッド化は大きい (Table 1)。結晶解析データ (CSD) (Fig. 5) の中に4つの7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタンを有する誘導体 **16-19** (Fig. 7) が存在する。¹⁰⁾

これらの構造データも合わせて Table 1 に加えた。Fig. 7 の構造解析例に見られるような立体的に大きな置換基や余分な環構造の存在に関わりなく、7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン構造がアミド窒素ピラミッド化を常に引き起こす基本構造単位、すなわち構造モチーフであることが Table 1 のデータから結論できる。⁸⁾

この窒素ピラミッド化を引き起こす原因については現在のところ2つの可能性が考えられる。すなわち (1) 3員環のアジリジンに見られるような結合角ひずみ (angle strain) に起因する、¹¹⁾ あるいは (2) 橋頭位の置換基と N 上の置換基のアリル位型ひずみ (allylic type strain) に起因する。¹²⁾ 7-アザビシク

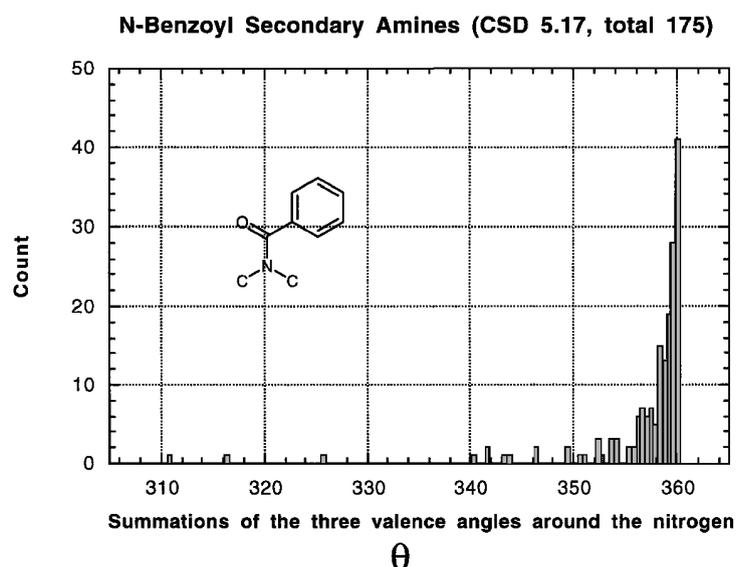


Fig. 5. Cambridge Structural Database of N-Benzoyl Secondary Amides

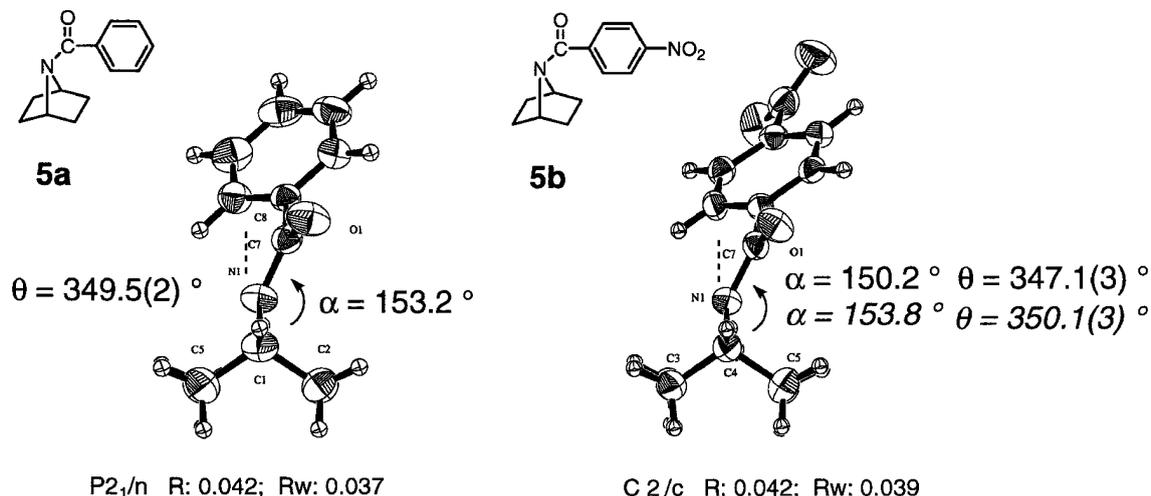


Fig. 6. Pyramidal Nitrogen Amides of the 7-Azabicyclo[2.2.1]heptane Motif
 ORTEP diagrams showing 50% probability displacement ellipsoids.

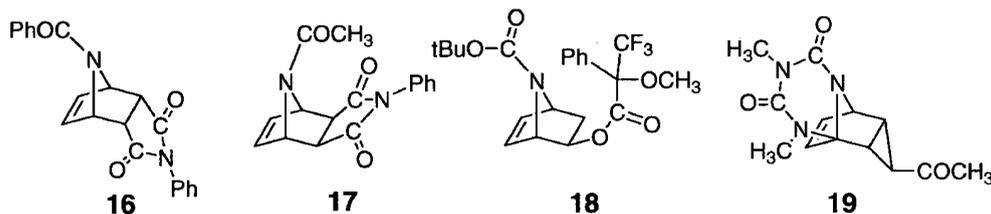


Fig. 7. Amide Derivatives of 7-Azabicyclo[2.2.1]heptane in the Cambridge Structural Database

ロ [2.2.1]ヘプタンの $\angle\text{CNC}$ は3員環のアジリジンのような特別に大きな結合角ひずみは持っていないが、単環性5員環の $\angle\text{CNC}$ よりも7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタンの $\angle\text{CNC}$ は10~15°程度小さくなっている(Table 1).

7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタンの橋頭位の置換基の立体効果を計算化学を用いて予測した (Fig. 8). 橋頭位に水素, メチル基, *t*-ブチル基をそれぞれ有する *N*-ベンゾイル誘導体の構造最適化を行ったところ, 橋頭位の置換基を水素からメチル基にするとベンゾイル基のベンゼン環の回転が生じ角度 θ の値から判断すると窒素ピラミッド化はわずかに促進されるに留まるが, 更に大きな置換基 (*t*-ブチル基) を橋頭位に導入すると, ねじれ型アミド構造に移行し窒素ピラミッド化を伴うことが予測される (Fig. 8).

実験的な観測としては 1) *N*-ベンゾイル基より立体的に小さい *N*-アセチル基 (**11**, Fig. 4) においても窒素ピラミッド化が見られた点, 2) 次に紹介する *N*-スルホンアミドにおいてアミド *N*-C 結合よりも長い *N*-S 結合を持つにも関わらず, 7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン構造がスルホンアミド窒素ピラミッド化を促進している点, 更に 3) 窒素上の置換基として小さい *N*-ニトロソ基も同様の窒素ピラ

ミッド化を推定していること (3. 参照) から (2) の橋頭位の置換基と *N* 上の置換基のアリル型ひずみの要因は重要ではないと考えている.

7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタンのアミド誘導体は結晶構造として窒素ピラミッド構造を取ることの一般性を確立しつつあるが, 溶液中での構造についての知見を得るために温度可変動的 NMR 測定によってアミド結合の回転障壁 (ΔG_c^\ddagger) を見積もった.^{1,12)} 溶液中アミド結合は回転障壁を持ち, アミド窒素の両隣の2つの α 位プロトンは NMR で非等価に観測される. 温度を上げると分子運動が回転障壁を上回り NMR のタイムスケールで等価になる (シグナルが融合する). この融合温度から回転障壁 (ΔG_c^\ddagger) を見積もった. Fig. 9 に同一溶媒中 ($\text{CDCl}_2/\text{CDCl}_2$) での融合温度の測定をもとに算出した回転障壁の大きさを図示した.

2環性7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタンの *N*-ベンゾイルアミド (**5-8**) の回転障壁は単環性5員環アミド (**14**, **15**) の値より有意に小さい. これはアミド結合の π 結合性の減弱を示唆し, 恐らく溶液中でも窒素ピラミッドを速い平衡として取っているものと解釈することが妥当である. 7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタンアミドの窒素ピラミッド構造は *ab initio* 分子軌道計算によって再現でき, ピラミッド

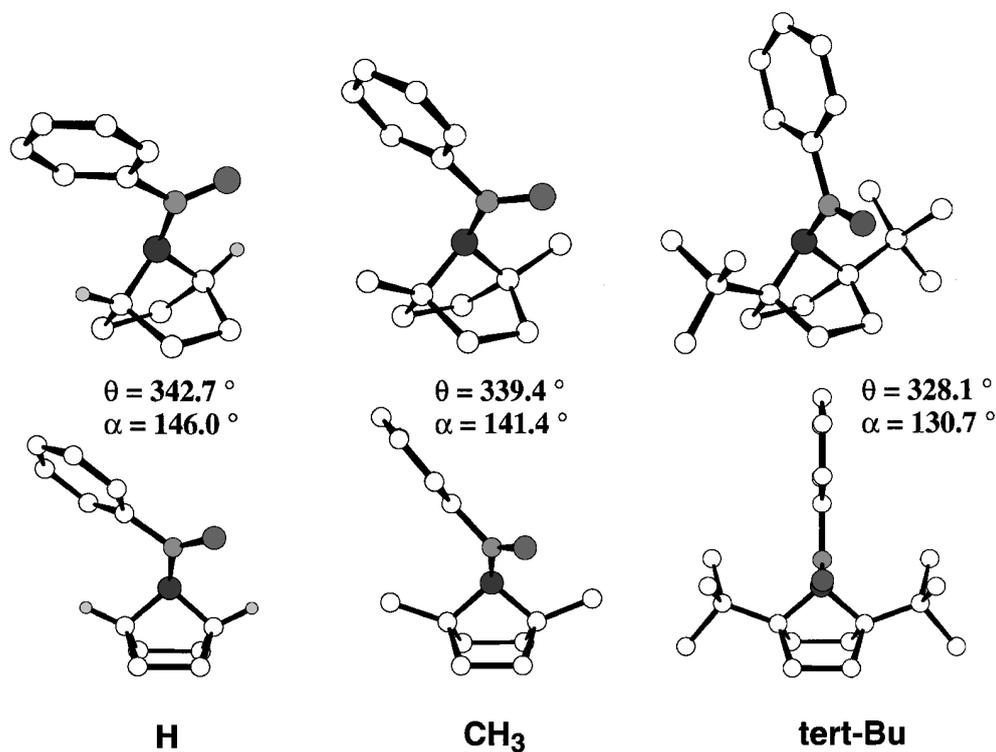


Fig. 8. Becke3LYP/6-31G* Optimized Structures. Bridgehead Substituent Effect of Bicyclic Amides. Hydrogen atoms of CH₃ and ^tBu groups were omitted for clarity.

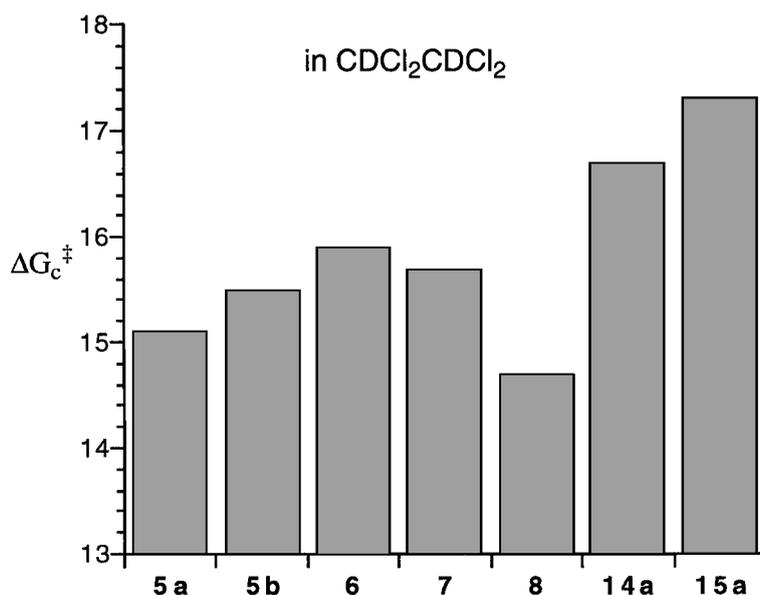


Fig. 9. Rotational Barriers of N-Benzoyl Amides in Solution (ΔG_c^\ddagger , kcal/mol)

窒素構造が基底構造であり平面アミド構造は遷移構造である (Fig. 10). 窒素の反転エネルギー (inversion energy) は 3 kcal/mol 程度でアミドの回転エネルギーが 11 kcal/mol 程度と計算され, NMR で観測したエネルギー障壁がアミドの回転エネルギーであるという解釈を支持している.

2. スルホンアミド窒素のピラミッド化

次に窒素原子のピラミッド型構造が7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン構造を持つ化合物の一般的な性質であるかを調べるため, アミド関連化合物であるスルホンアミドを合成しその構造の特性を調査した. Fig. 1(B)に示すようにスルホンアミドもアミド

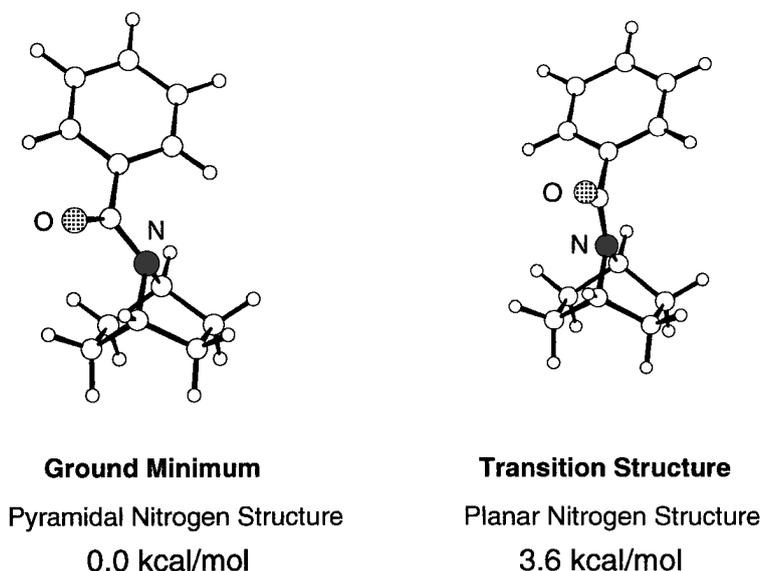


Fig. 10. Calculated Structures of Ground and Transition Structures of N-Benzoyl Bicyclic Amide Becke3LYP/6-31G*.

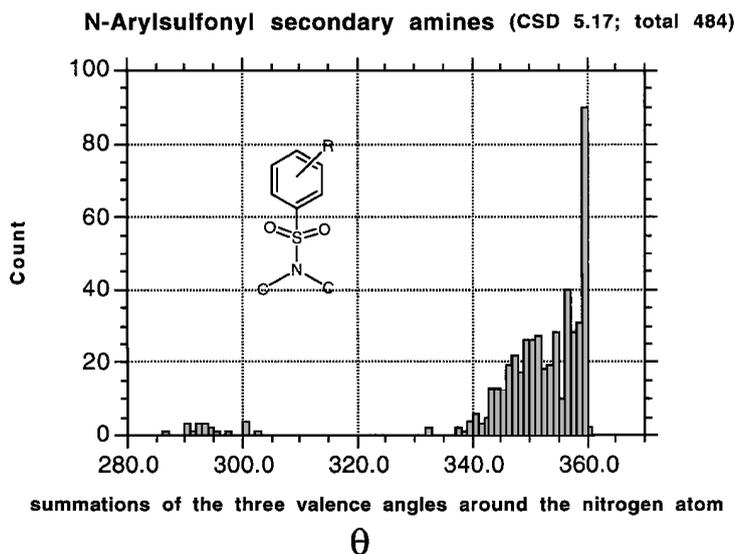


Fig. 11. Cambridge Structural Database of N-Arylsulfonyl Secondary Amines

と同様の窒素平面構造が期待できるが、スルホンアミドとアミドの構造特性は異なる。すなわちスルホンアミドはアミド構造類似体としてペプチド mimic の分子設計法の 1 つとして利用されているが、アミドの構造とは同一の構造特性ではない。実際、結晶解析データベース (CSD) を調査すると (Fig. 11), 2 級アミンの芳香族スルホンアミド (N-aryl-sulfonamides) の構造解析は 484 個に及ぶが、N 原子のまわりの 3 つの角度の合計 θ の値から判断して平面窒素スルホンアミド構造を取る例も多数ある反面、窒素ピラミッドスルホンアミドの例がアミドの場合 (Fig. 5) に比べはるかに多くの頻度で見い出せる (Fig. 11) (例えば角度 θ が $340^\circ < \theta < 350^\circ$ の範

囲を比べるとよく分かる)。

Fig. 11 の角度 θ が小さい $290^\circ < \theta < 300^\circ$ の範囲には小員環アミンであるアジリジンやアゼチジンのスルホンアミド誘導体の窒素ピラミッドの例も含まれる。スルホンアミドの窒素ピラミッド化の例はあるが、共通する構造単位は見い出せなかった。スルホンアミドにおいて窒素ピラミッドを必ず引き起こす構造単位として 7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン構造を持つスルホンアミドが候補として考えられた。7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン構造を持つスルホンアミド (20-24) は窒素のピラミッド化を起こしていることが分かった (Fig. 12, Table 2).¹³⁾ すなわち、7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン構造を持つ化合物

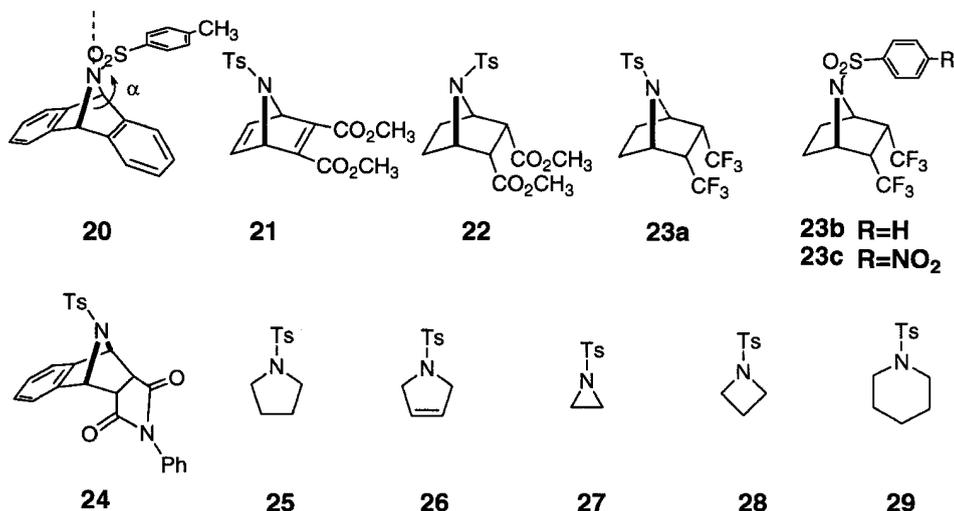


Fig. 12. Pyramidal N-Sulfonamides

Table 2. Nitrogen Pyramidalization of N-Sulfonylamides

Length	$\angle \text{CNC}$	Angles around N		N-C bond (Å)
		Hinge angle θ (°)	α (°)	
20	95.6(2)	341.4(2)	144.0	1.628(3)
21	94.5(3)	341.3(2)	144.1	1.633(3)
22 ^{a)}	95.6(6)	336.4(6)	138.9	1.635(7)
		336.7(6)	138.4	1.636(7)
23a	97.2(3)	347.8(2)	150.9	1.627(3)
23b	96.2(4)	342.7(4)	145.4	1.622(4)
23c	97.4(3)	351.0(3)	154.9	1.603(3)
24	96.0(3)	339.5(3)	141.9	1.651(3)
25	119.2(3)	349.2(3)	149.6	1.613(3)
26	109.7(4)	353.4(3)	156.3	1.597(4)
27 ^{a)}	58.8(3)	291.2(2)	120.5	1.649(3)
		291.3(3)	120.9	1.647(3)
28	91.0(2)	338.8(1)	142.7	1.620(2)
29	113.9(3)	347.9(2)	146.2	1.630(2)

a) Two kinds of molecule are involved in a unit cell.

20 の θ 角及び α 角はそれぞれ $341.4(2)^\circ$, 144.0° で、化合物 **22** は単位格子内に 2 分子あるため、 θ 角、 α 角はそれぞれ $336.4(6)^\circ$, 138.9° 及び $336.7(6)^\circ$, 139.4° の値を示した (Fig. 13). 一方対照化合物として、単環性 5 員環 *p*-トルエンスルホンアミド **25** 及び **26** の結晶構造の解析を行うと、窒素ピラミッド化を呈していた (**25**: $\theta=349.2(3)^\circ$, $\alpha=149.6^\circ$; **26**: $\theta=353.4(3)^\circ$, $\alpha=156.3^\circ$) (この度合いは単環性アミド (**14b** 及び **15b**) よりも大きい) (Fig. 12, Table 2). しかし、二環性スルホンアミド (**20-24**) の窒素のピラミッド化の大きさは単環性スルホンアミド **25** 及び **26** よりも大きな窒素ピラミッドを示した. すなわち 7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン構造はスルホンアミドの窒素ピラミッド化を必ず誘起し、促進

する構造単位であることが分かる. ところで、結晶構造データベース (CSD) の調査の結果意外にも置換基を持たない単純な構造のアジリジンやアゼチジンの *N-p*-トルエンスルホンアミド化合物 (**27** 及び **28**) の結晶構造解析がなされていないため、これらの化合物の構造解析を実施した (Fig. 14).¹³⁾ これらの小員環スルホンアミドの窒素はアミドと同様大きくピラミッド化していた. 7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン構造を含む化合物 **20** は、4 員環のアゼチジン誘導体 **28** ($\theta=338.8(1)^\circ$, $\alpha=142.7^\circ$) に匹敵する大きな窒素ピラミッド化であることが分かった.

スルホンアミドには S-N 結合に関して 2 種類の好むコンホマーが存在する (Fig. 15). すなわち窒素ローンペアー電子が S-C(R₃) 結合に対してアンチペリプラナ (antiperiplanar) コンホメーションを取る場合と、窒素ローンペアー電子が S-C(R₃) 結合に対してエクリップス (eclipsed) コンホメーションを取る場合がある. これらの構造指向性についての解釈として、S 原子の d 軌道の関与の理論モデルが提出されている.¹⁴⁾ 今回調査した二環性構造を有する非平面スルホンアミドにおいても 2 種類のコンホマーが観測された. すなわち **20** ではアンチペリプラナコンホメーション、**22** ではエクリップスコンホメーションを結晶中取っていた (Fig. 13).

3. N-ニトロソアミンの構造と N-NO 結合開裂

N-ニトロソアミンもアミドと同様の共鳴構造が書け (Fig. 1(C)), N-N 二重結合性を帯びるため一般に N-ニトロソアミンのアミン窒素は平面構造を取ることが知られている.¹⁵⁾ そこで 7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン骨格に組み込んだニトロソアミンの構造特性を調査した.

N-ニトロソアミンの N-N 結合がホモリティックに開裂すれば一酸化窒素 (NO) を放出し、ヘテロ

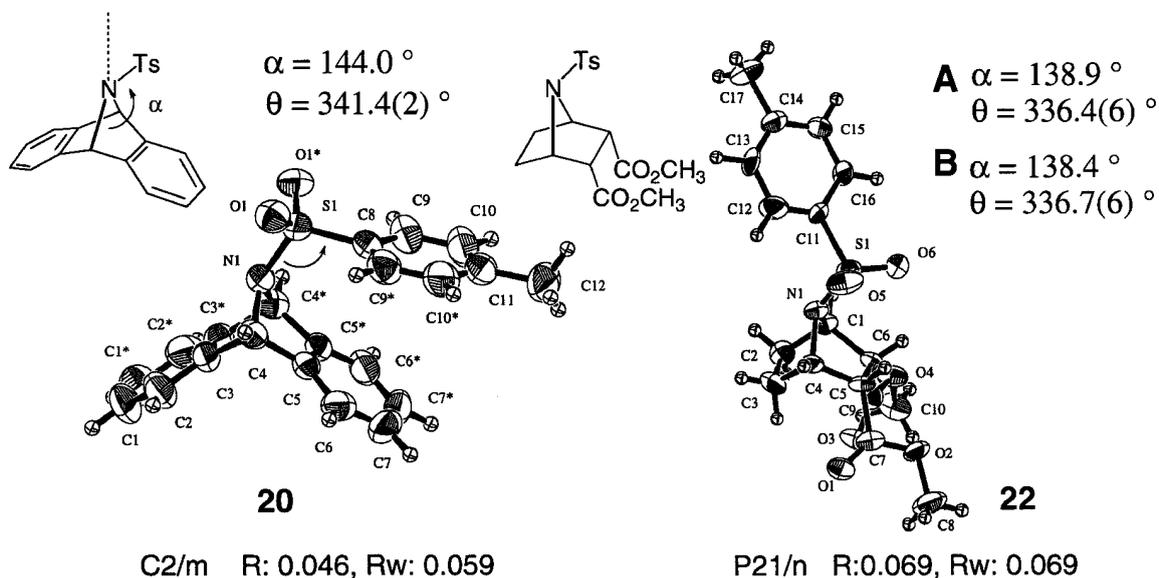


Fig. 13. Single Crystal Structures of Pyramidal Nitrogen N-Sulfonylamides

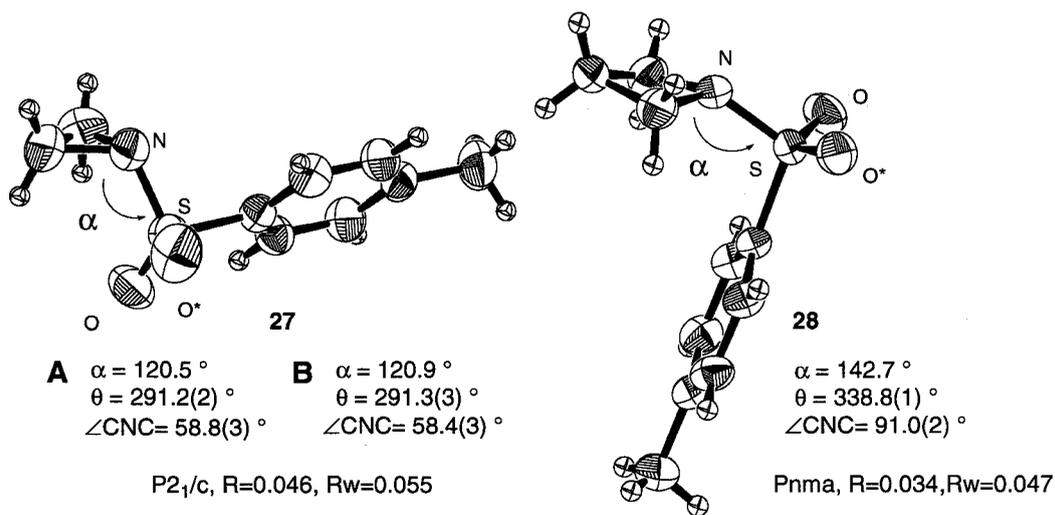


Fig. 14. Single Crystal Structures of Sulfonylamides of Aziridine and Azetidine

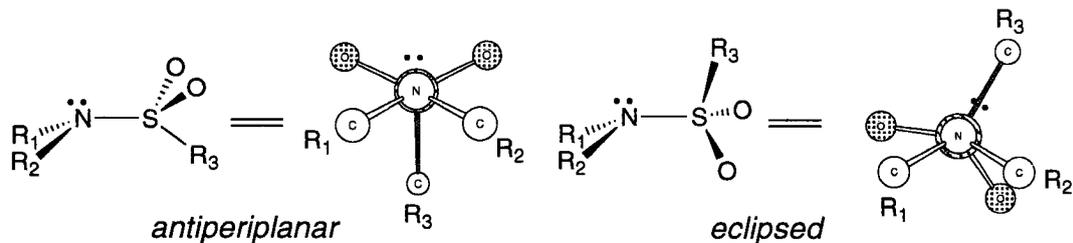


Fig. 15. Conformational Preference of N-Sulfonylamides

リティックに開裂すればニトロソニウムカチオン (NO^+) を放出する可能性がある (Fig. 16). すなわち N-ニトロソアミンは NO ドナー又は NO^+ ド

ナーとなりうる化合物群である. 実際芳香族 N-ニトロソアミンや N-ニトロソウレアでは N-N 結合がホモリティックに開裂し NO を放出することが報

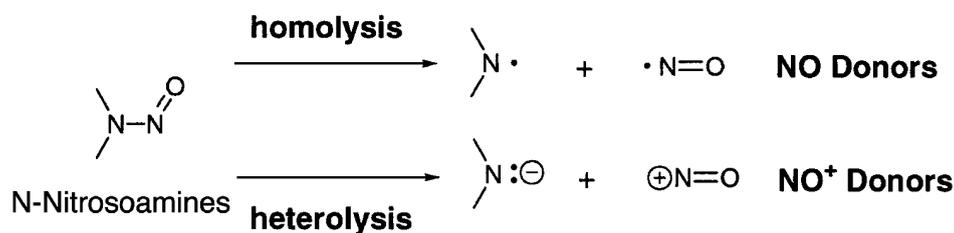


Fig. 16. Two Modes of N-NO Bond Cleavage of N-Nitrosoamines

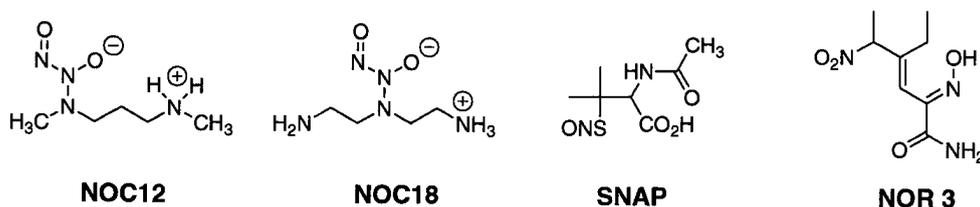


Fig. 17. Available Donors of NO

告されている。^{16,17} 芳香族 N-ニトロソウレアの結合解離エネルギーがカロリーメトリックな熱力学サイクルで実測されており、芳香族 N-ニトロソウレアではホモリティック結合解離エネルギーはヘテロリティックな結合解離エネルギーよりも小さいと見積もられている。¹⁷

NO ドナーとしては Fig. 17 にある構造のものが知られている。¹⁸ ニトロソアミンの NO ドナーとしての機能については芳香族ニトロソアミンで研究がなされている。宮田らは芳香族ニトロソウレアが一般的な芳香族ニトロソアミンよりも NO 放出能が高いことを報告しているが、脂肪族ニトロソウレアからは NO は放出されないことが報告されている。¹⁶

そのため 7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタンの N-ニトロソアミン誘導体の構造特性と N-NO 結合開裂による NO 及び NO 等価体の放出機能についても調査を行った。7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン骨格を持つニトロソアミン **30-40** (Fig. 18A) 及び単環性脂肪族アミンのニトロソ体 **41-47** (Fig. 18B), 芳香族アミンのニトロソ体 **48-49** (Fig. 18C) を合成し、その構造特性を調べた。¹⁹

3.1 N-NO 結合の回転バリアの NMR による見積もり N-ニトロソアミンの N-N 結合は二重結合性のため、N-NO 結合の回転は制限される。その回転バリアを橋頭位水素 (若しくは窒素 α 位の水素) の温度可変 NMR における融合温度 (Tc) から算出した (Fig. 19)。この回転バリアの大きさは溶液中での N-NO 結合の二重結合性の目安とすることができる。¹²

一般にニトロソアミンの N-NO 結合の回転バリアは 20 kcal/mol 以上であると報告されている

が、²⁰ 実際化合物 **38-44** では 20 kcal/mol より大きい値を持っている。一方 7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン骨格を持つニトロソアミン (**30-37**) ではすべてのもので N-NO 結合の回転バリアが低く観測されている。この結果は N-N 間の二重結合性が低くなっている、すなわち先に示した共鳴安定化 (Fig. 1(C)) が減少して N-N π 結合性が弱くなっていることが示唆される。この回転バリアの見積もりの結果で考察しておく点は 4 員環ニトロソアミン **41** の回転バリアの大きさについてである。4 員環ニトロソアミン **41** は \angle CNC 角が 90° と小さく大きな結合角ひずみ (angle strain) を持ち Fig. 1(C) に書く共鳴構造が妨げられ小さな回転バリアを持つと予想されるが、5 員環 (**42, 43**), 6 員環 (**44**) ニトロソアミンの回転バリアに匹敵する大きさを持っていた。4 員環のアゼチジン、5 員環のピロロジン、6 員環のピペリジンのアミン窒素の pK_{BH^+} やイオン化ポテンシャル (IP) が報告されているが、^{21,22} 3 員環のアジリジンに比べ 4—6 員環アミンのこれらの物理化学的な数値は似通っているためと考えられる。

3-2. Griess 法による N-ニトロソ化合物の N-NO 結合開裂能の評価 ニトロソアミンの N-NO 結合はホモリティックに開裂して NO を生成する可能性と、ヘテロリティックに開裂して NO⁺ を生成する可能性がある (Fig. 16)。NO を検出する方法として Griess 法が知られている。²³ Griess 法は NO を NO₂⁻ に酸化して酸性条件下生じる NO⁺ をスルファニルアミドとのジアゾニウム塩化合物に変化させ、それとナフチルエチレンジアミンのジアゾカップリングによって生成する赤色色素 (545 nm) を検出する方法である (Fig. 20)。

この方法では NO は直接検出できないが操作が

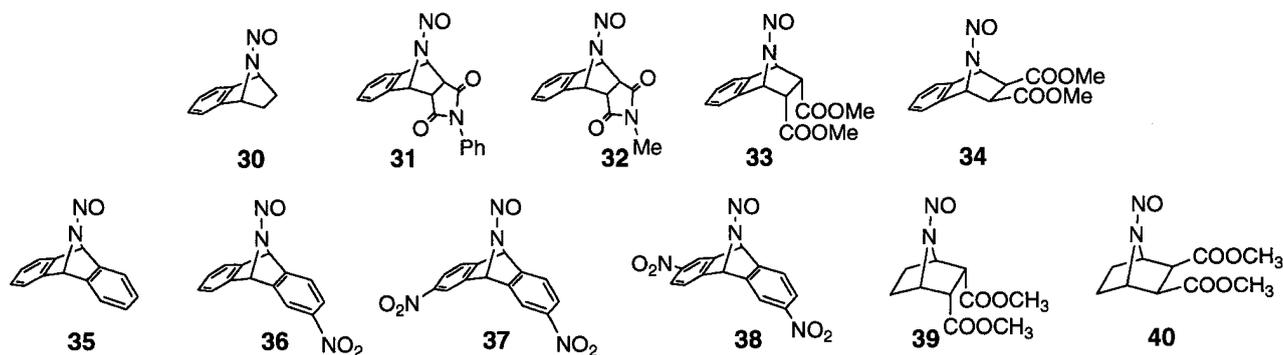
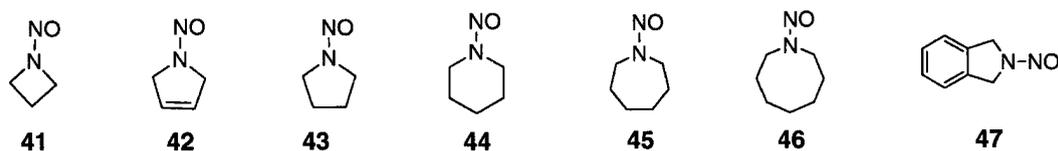
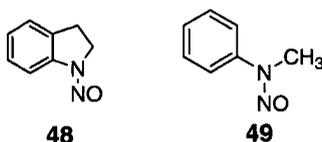
(A) N-Nitrosoamines of 7-azabicyclo[2.2.1]heptanes**(B) Monocyclic aliphatic nitrosoamines****(C) Aromatic N-nitrosoamines**

Fig. 18. N-Nitrosoamines

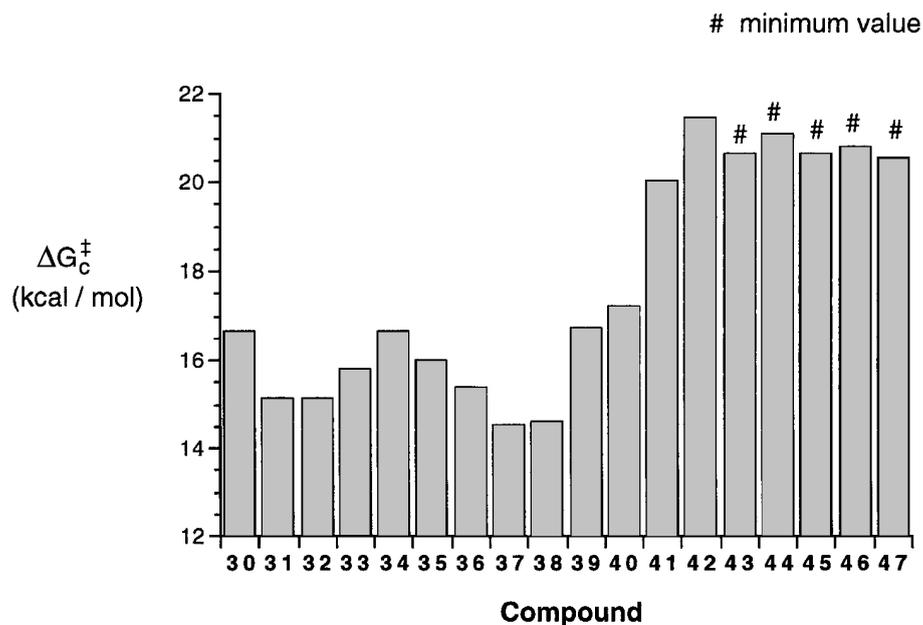


Fig. 19. Rotational Barriers of N-NO Bonds of N-Nitrosoamines

簡便であり、また確立された測定法としてよく用いられている。また Griess 法では当然 NO⁺ そのものを検出できるため、NO と NO⁺ を同時に検出でき

る。合成したニトロソアミン化合物に Griess 法を適用し、N-NO 結合開裂能の評価を行った。化合物 30-38, 41-49 を濃度が 0.5 mM, 0.25 mM, 0.125 mM

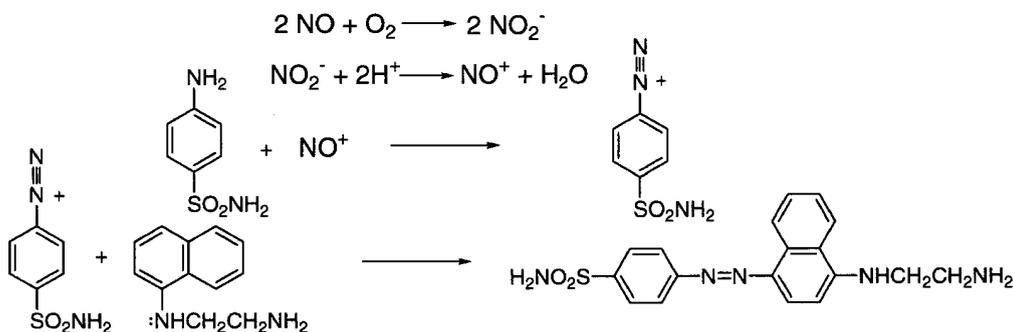


Fig. 20. Griess Reaction

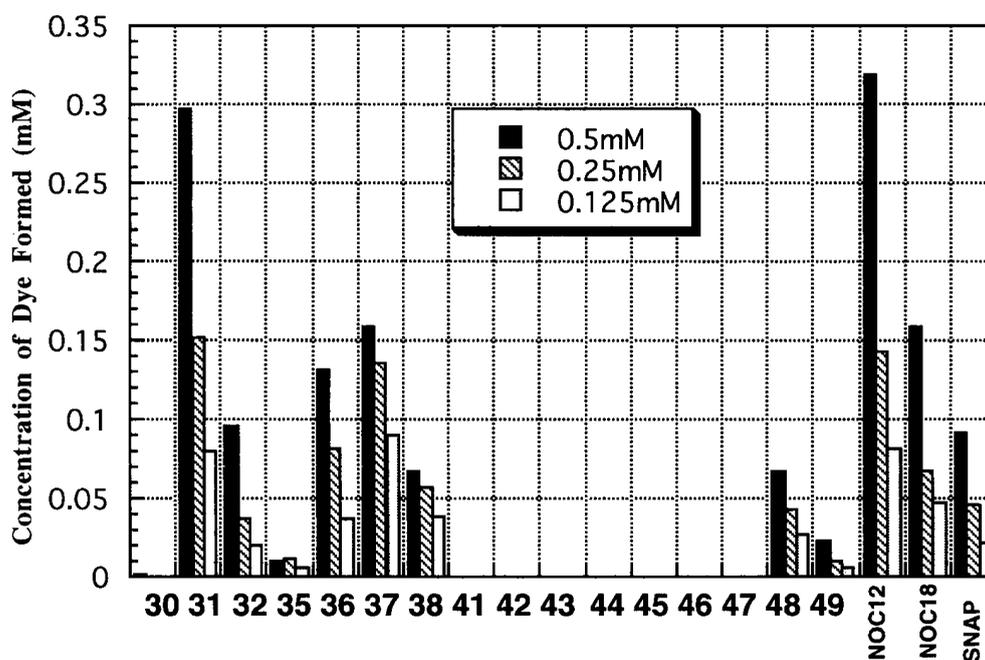


Fig. 21. Griess Assay Results, Reflecting the Ease of N-NO Bond Cleavage of the N-Nitrosoamines After 5 hr at 37 °C.

になるように調製して、対照化合物として市販の NO ドナーである NOC12, NOC18, SNAP (Fig. 17 参照) とともに Griess アッセイを行った。37 °C で 5 時間後の吸光度 (545 nm) と換算した分解濃度をグラフに示した (Fig. 21)。7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン骨格を持つニトロソアミン (30-38)、芳香族ニトロソアミン (48, 49) では呈色が見られるが単環性脂肪族ニトロソアミン (41-47) では呈色はほとんど見られなかった。これは Griess 法の条件下で 31-38, 48, 49 は N-NO 結合を開裂して NO 又は NO⁺ を生成していることを示している。また、7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン骨格を持つニトロソアミンの中には NO 又は NO⁺ 供与能が既存の NO ドナーである NOC12, NOC18, SNAP と同等若しくは凌ぐもの (例えば 31) があることが分かった。N-NO 結合開裂の pH 依存性についても調べた。

Griess 法では Griess 試薬にリン酸が含まれるため pH 2.0 と酸性に傾いている。蒸留水の代わりにリン酸緩衝液 (PBS, pH 7.4, 0.25 M) を用いサンプル溶液の pH を 5.5 とした場合 Griess 法を行うと、NOC12, NOC18, SNAP では呈色の度合いは pH 2.0 に比較して程度は小さいが呈色するのに対して、7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン骨格を持つニトロソアミン (31-32)、芳香族ニトロソアミン (48) とともに NO 又は NO⁺ の放出による呈色はほとんど見られなかった (37 °C で 5 時間)。すなわち 7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン骨格を持つニトロソアミン、芳香族ニトロソアミンともに N-NO 結合開裂には酸性条件が必要である。このことから二環性ニトロソアミンの N-NO 結合は大部分はヘテロリシスして NO⁺ を生成していると結論している。この結論は ESR による測定からも支持されている。²⁴⁾

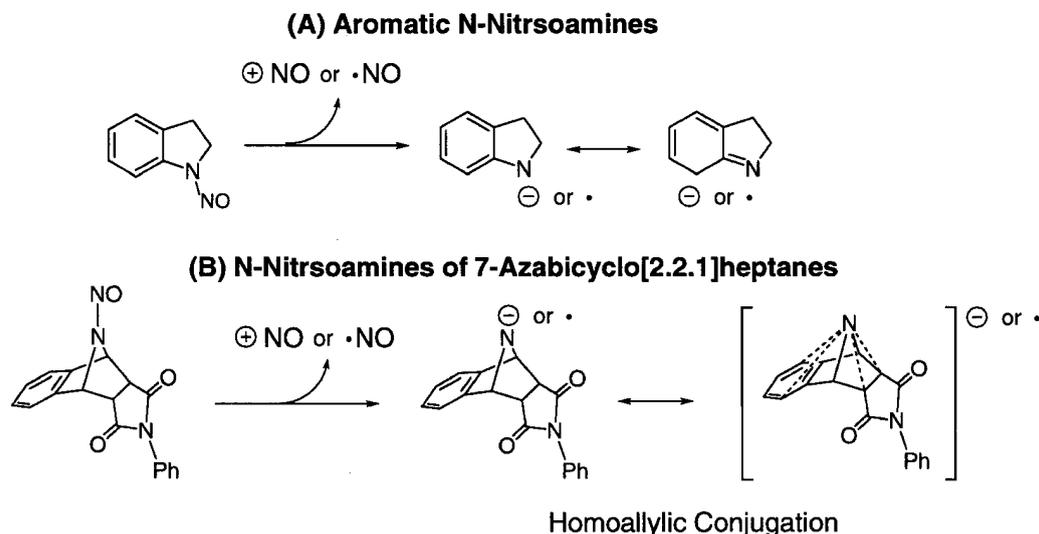


Fig. 22. Resonance Stabilized Transition Structures upon N-NO Bond Cleavage

以上の結果からいくつかの7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン骨格を持つニトロソアミンで N-NO 結合が容易に開裂し、 NO^+ (及びわずかに NO) を放出していることが示唆された。またこの N-NO 結合開裂は pH に依存しており、酸性において開裂しやすくなることが分かった。また、これらの N-ニトロソアミンは既存の NO ドナーに比べて徐放性であることが示唆された。

これらの化合物は溶液中の N-NO 結合の回転バリアが低いことから、N-N 二重結合性が弱まっているということが示唆される。この N-NO 結合の開裂しやすさは NO 若しくは NO^+ を放出する際のアミンラジカル又はアミンアニオン性を帯びる遷移構造の安定性若しくは生成した窒素ラジカルあるいは窒素アニオン種の安定性に依るとも考えられる。Griess 法による N-NO 結合開裂能の評価で、7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタンにベンゼン環あるいは電子吸引基すなわち芳香族ニトロ基、エステル基、イミド基の置換基を持つ化合物の N-NO 結合開裂に加速が見られた。芳香族ニトロソアミンで N-N 結合が開裂しやすいのはラジカル又はアニオンがベンゼン環と共鳴安定化するためと考えられる (Fig. 22)。

4. まとめ

現在までに明らかになった7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタンのアミド誘導体の構造の特徴について解説した。特異的な構造特性を有する7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン誘導体を分子構築ユニットに用いた分子設計や生物活性物質の母核構造としての利用などの応用が考えられる。N-アジリジンアミドを用いたペプチド mimic の合成が Goodman らによって報告されているが、²⁵⁾アジリジン誘導体の持つ変異原性も考慮しなければならない。

謝辞 本研究の一部は名古屋市立大学薬学部、三浦素子修士によって行われた。また構造解析研究は千葉大学・分析センター・山口健太郎博士並びに大学院博士課程 坂本 茂さんとの共同研究である。結晶解析データベース (Cambridge Structural Database (CSD)) は東京大学情報基盤センターの利用許可を頂戴した。本研究の一部は日本学術振興会科学研究費補助金及び勲薬学研究奨励財団の援助を受けた。あわせて感謝する。

REFERENCES

- 1) Oki M., "Applications of Dynamic NMR Spectroscopy to Organic Chemistry," VCH Publishers, Inc., Deerfield Beach, 1985.
- 2) a) Epstein C. J., Goldberger R. F., Anfinsen C. B., *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, **28**, 439 (1963); b) Pauling L., "The Nature of the Chemical Bond," Cornell University Press, Cornell, 1960.
- 3) a) Wiberg K. B., Laidig K. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 5935-5943 (1987); b) Wiberg K. B., Breneman C. M., *ibid.*, **114**, 831-840 (1992); c) Laidig K. E., Cameron L. M., *ibid.*, **118**, 1737-1742 (1996); d) Fischer G., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **33**, 1415-1436 (1994).
- 4) a) Stewart W. E., Siddall III T. H., *Chem. Rev.*, **70**, 517-551 (1970); b) Fischer G., *Chem. Soc. Rev.*, **29**, 119-127 (2000)
- 5) a) Somayaji V., Brown R. S., *J. Org. Chem.*, **51**, 2676-2686 (1986); b) Wang Q.-P., Bennet A. J., Brown R. S., Santariero B. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 5757-5765 (1991); c) Greenberg A., Moore D. T., DuBois T. D., *ibid.*,

- 118, 8658–8668 (1996).
- 6) a) Yamada S., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **32**, 1083–1085 (1993); b) Yamada S., *J. Org. Chem.*, **61**, 941–946 (1996); c) Yamada S., Sugaki T., Matsuzaki K., *ibid.*, **61**, 5932–5938 (1996); d) Yamada S., *J. Syn. Org. Chem. Hapan*, **56**, 303–311 (1998).
- 7) a) Anet F. A. L., Osyany J. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 352–356 (1967); b) Boggs G. R., Gerig J. T., *J. Org. Chem.*, **34**, 1484–1487 (1969); c) Review: Rauk A., Allen L. C., Mislow K., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **9**, 400–414 (1970); d) Korn A., Rudolph-Bohner S., Moroder L., *Tetrahedron*, **50**, 1717–1730 (1994).
- 8) Ohwada T., Achiwa T., Okamoto I., Shudo K., *Tetrahedron Lett.*, **39**, 865–868 (1998).
- 9) a) Winkler F. K., Dunitz J. D., *J. Mol. Biol.*, **59**, 169–182 (1971); b) Dunitz J. D., Winkler F. K., *Acta Cryst.*, **B31**, 251–263 (1975).
- 10) a) Drew M. G. B., George A. V., Isaacs N. S., Rzepa H. S., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1277–1284 (1985); b) Fletcher S. R., Baker R., Chambers M. S., Herbert R. H., Hobbs S. C., Thomas S. R., Verrier H. M., Watt A. P., Ball R. G., *J. Org. Chem.*, **59**, 1771–1778 (1994); c) Adam W., Grabowski S., Hinz R. F., Lucchini V., Peters E. M., Peters K., Rebollo H., von Schnering H. G., *Chem. Ber.*, **120**, 2075–2079 (1987).
- 11) a) Nelsen S. F., Ippoliti J. T., Frigo B., Petillo P. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 1776–1781 (1989); b) Lehn J. M., *Fortschr. Chem. Forsch.*, **15**, 311 (1970); c) Davies J. W., Durrant M. L., Walker M. P., Belkacemi D., Malpass J. R., *Tetrahedron*, **48**, 861–884 (1992).
- 12) Fraser R. R., Swingle R. B., *Can. J. Chem.*, **48**, 2065–2074 (1970).
- 13) Ohwada T., Okamoto I., Shudo K., Yamaguchi K., *Tetrahedron Lett.*, **39**, 7877–7880 (1998).
- 14) Elguero J., Goya P., Rozas I., Cataleán J., De Paz J. L. G., *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **184**, 115–129 (1989).
- 15) a) Mannschreck A., Münsch H., Mattheus A., *Angew. Chem. Inter. Ed.*, **5**, 728 (1966); b) Mannschreck A., Münsch H., *Angew. Chem. Inter. Ed.*, **6**, 984–985 (1967); c) Gropen O., Skancke P. N., *Acta Chem. Scand.*, **25**, 1241–1249 (1971); d) Gdaniec M., Milewska M., Polonski J. T., *J. Org. Chem.*, **60**, 7411–7418 (1995).
- 16) a) Tanno M., Sueyoshi S., Miyata N., Nakagawa S., *Chem. Pharm. Bull.*, **44**, 1849–1852 (1996); b) Tanno M., Sueyoshi S., Miyata N., Umehara K., *ibid.*, **45**, 595–598 (1997).
- 17) Cheng J.-P., Xian M., Wang K., Zhu X., Yin Z., Wang P. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 10266–10267 (1998).
- 18) Dojindo Laboratories Catalogue, “DOJINDO NO Pathway,” URL: <http://www.dojindo.co.jp/>
- 19) Miura M., Sakamoto S., Yamaguchi K., Ohwada T., *Tetrahedron Lett.*, **41**, 3637–3641 (2000).
- 20) a) Cooney J. D., Brownstein S. K., Apsimon J. W., *Can. J. Chem.*, **52**, 3028–3036 (1974); b) Harris R. K., Pryce-Jones T., Swinbourne F. J., *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, 476–482 (1980); c) Mannschreck A., Münsch H., Mattheus A., *Angew. Chem. Inter. Ed.*, **5**, 728 (1966); d) Mannschreck A., Münsch H., *ibid.*, **6**, 984–985 (1967).
- 21) Yoshikawa K., Hashimoto M., Morishima I., *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 288–289 (1974).
- 22) Rozeboom M. D., Houk K. N., Searles S., Seyedrezai S. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 3448–3453 (1982).
- 23) Green L. C., Wagner D. A., Glogowski J., Skipper P. L., Wishnok J. S., Tannenbaum S. T., *Anal. Chem.*, **126**, 131–138 (1982).
- 24) Ohwada T., Miura M., Tanaka H., Sakamoto S., Yamaguchi K., Abstracts of the 15th symposium on Fundamental Organic Chemistry (Kyoto), 3B-04, 220–211 (2000)
- 25) a) Shao H., Jiang X., Gantzel P., Goodman M., *Chemistry & Biology*, **1**, 231–234 (1994); b) Goodman M., Shao H., *Pure & Appl. Chem.*, **68**, 1303–1308 (1996).