

芳香族 *N*-メチルアミドの *cis* 型優先性の発見およびその分子構築への応用

東屋 功

北里大学薬学部, 〒108-8641 港区白金 5-9-1

Discovery of *cis*-Preference of Aromatic *N*-Methylamides and Its Application to Molecular Constructions

Isao AZUMAYA

School of Pharmaceutical Sciences, Kitasato University, 5-9-1 Shirokane, Minato-ku, Tokyo 108-8641, Japan

(Received October 3, 2000)

Aromatic secondary amides such as benzanilide (**1**) exist in a *trans*-amide form both in the crystal and in the solution, whereas *N*-methylbenzanilide (**2**) exists in *cis* form in the crystal, and predominantly in a *cis* form in the solution. Similar *cis* conformational preferences were observed in aromatic *N,N'*-dimethylated ureas and guanidines, in which two aromatic rings are located face to face. The *cis* preferences of *N*-methylated amides, ureas and guanidines could be utilized to construct interesting aromatic architecture. *N,N',N''*-Trimethyl-*N,N',N''*-triphenyl-1,3,5-benzenetricarboxamide (**20**) and a cyclic triamide (**24**) have crystal structures in which three *N*-phenyl groups direct to the same orientation (*syn* conformation). 1,2-Bis(*N*-benzoyl-*N*-methylamino)benzene (**22**), which have no fixed asymmetric center, afforded chiral crystals by simple recrystallization. Furthermore, aromatic multi-layered structures could be built and applied to obtain aromatic molecules which have potent DNA-binding ability.

Key words—amide; urea; guanidine; *cis* conformation; *syn* conformation; aromatic architecture

はじめに

物質の持つ様々な性質とその分子の三次元的構造との間には密接な関係がある。アミド結合はそのような立体的構造を持つ有機化合物において頻繁にみられる構成要素の1つであり、機能性分子、超分子や生理活性化合物においても重要な役割を持つ。したがって、その立体化学的な挙動を調べることは、純粋に化学の分野だけでなく、医薬品化学を含む様々な分野において意義がある。アミド結合はその炭素、窒素間に部分的な二重結合を持ち、その回転がかなり束縛されている。すなわち、アミド結合の回転により、幾何異性を生じる。その立体構造に関する研究の歴史は古く、1940年代後半から急速に展開した。¹⁻⁴ 著者らはアミド結合を持つ合成レチノイドの構造と活性に関する研究において、アミドの *N*-メチル化がその活性を大きく低下させることに着目し、基本的な芳香族アミドであるベンズアニリド (**1**) がアミド窒素のメチル化によってその立体構造を *trans* から *cis* へとほぼ完全に転換することを見出した (Fig. 1)。⁵⁻⁸ この現象は *N*-メチルベンズアニリド (**2**) の構造の単純さにもかかわらず、これまで認識されていなかったことである。筆者らはこの *N*-メチル化による *cis* 型の安定化は芳香

族ウレアや芳香族グアニジンにも適用できる普遍的な現象であることを示した。⁹⁻¹² また、これらの結合の組み合わせにより、興味ある基本的三次元構造及び機能性分子構造を構築することができることを示した。¹³

1. *N*-メチルベンズアニリド類の基本構造

1-1. ベンズアニリドと *N*-メチルベンズアニリド ベンズアニリド (**1**) の X 線結晶構造解析は Kashino らによって行われており、一般的な第二級アミドと同様、そのアミド結合が *trans* 型で存在することが示されている。¹⁴ これに対し、著者らは、*N*-メチルベンズアニリド (**2**) が結晶中において両端の二つのベンゼン環が向き合った *cis* 型アミド構造で存在していることを明らかにした (Fig. 2)。⁸ この化合物のアミド結合は、その CO-N 結合距離が 1.355 Å であり、また窒素原子の周りの結合角が sp² の結合角に近いことから、第二級アミドと同様、部分的な二重結合性を持っている。アミド結合の二面角は 13.5° と平面からは少しずれており、CO-Ph, N-Ph 部分の二面角は **1** の場合の 29.4°, 37.3° に対し、¹⁵ **2** ではそれぞれ 47.9°, 60.0° と大きく、2 つのベンゼン環が向き合うように存在していた。

ベンズアニリド (**1**) と *N*-メチルベンズアニリド

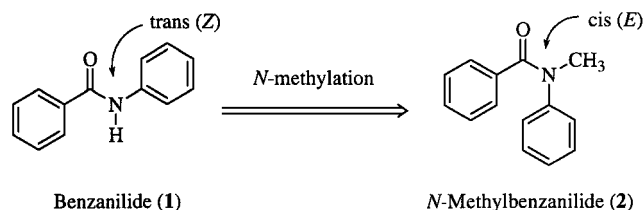


Fig. 1. Stereochemical Alternation by *N*-Methylation of Aromatic Amides

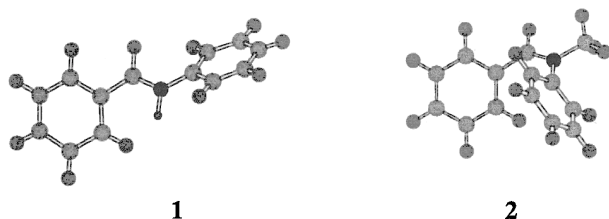


Fig. 2. Crystal Structures of Benzanilide (1) and *N*-Methylbenzanilide (2)

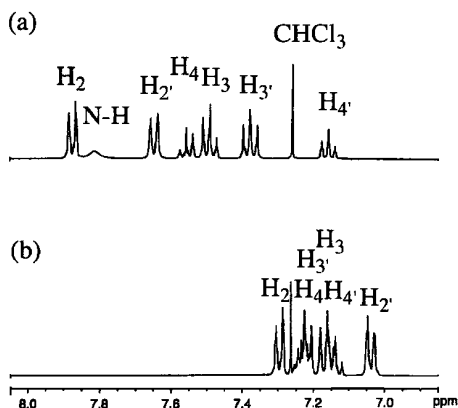


Fig. 3. $^1\text{H-NMR}$ Spectra of **1**(a) and **2**(b) in CDCl_3 at 293 K

(2) の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルは大きく異なり、2 の 2 つのベンゼン環上のプロトンのピークはすべて 1 に比べ高磁場側にかたよったケミカルシフトを示した (Fig. 3). 特にそれぞれの *ortho* 位は -0.5 から -0.6 ppm と大きなケミカルシフト差を示した. ここで、2 の *cis* 型コンフォメーションを基に計算したケミカルシフトの値と実際のケミカルシフトとがよく対応すること、また、それぞれの結晶固体の $^{13}\text{C-NMR}$ と溶液の $^{13}\text{C-NMR}$ との類似性から、2 が、溶液中でも *cis* 型で存在することが示唆された.⁸⁾

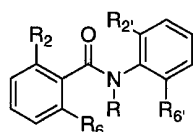
しかし、低温における *N*-メチルベンズアニリド (2) の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルを精査すると、わずかながら溶液中 *trans* 型が存在し、したがってそれに伴う *cis/trans* 異性化の過程が観測され、その動的挙動を明らかにすることができた.¹⁶⁾ 2 を CD_2Cl_2 中、 -80°C (193 K) にて $^1\text{H-NMR}$ を測定すると、芳香族領域の低磁場側にマイナーピークがみられた.

N-メチルの吸収も主吸収 (3.39 ppm) のより高磁場 (3.25 ppm) に積分比 1.7% の小さな吸収が観測された. 次に $^1\text{H-NMR}$ の温度変化測定 (183 K–293 K in CD_2Cl_2 , 233 K–333 K in $\text{CDCl}_2\text{CDCl}_2$) を行い、*N*-メチル部分の主ピークとマイナーピークのケミカルシフトの差 $\Delta\nu$ 0.140 ppm (56.0 Hz) と、その融合温度 (coalescence point) $233\text{ K} \pm 5\text{ K}$ とから、この温度における *cis* 体から *trans* 体への活性化自由エネルギー ΔG^\ddagger は、 CD_2Cl_2 中、 $13.3 \pm 0.3\text{ kcal/mol}$ と求められた. また、融合温度以上では芳香族領域のケミカルシフトの温度依存性が見られ、温度が高いほど低磁場に移動した. このケミカルシフトの移動は、温度が上昇するに従い *trans* 体の存在比が増加することにより説明され、ケミカルシフトの移動度から、*cis* 体と *trans* 体の基底状態における見かけの自由エネルギー差 ΔG° を $\text{CDCl}_2\text{CDCl}_2$ 中、 $\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ = 2.0 - 3.4 \times 10^{-3}\text{ T (kcal/mol)}$ と求めることができた.

1-2. 立体に対する *ortho*-メチル基の効果 ベンズアニリド (1) 及び *N*-メチルベンズアニリド (2) の *ortho* 位への置換基の導入はこれらの立体構造に大きな影響を与えると思われる. そこで、*N*-メチルアミドの *cis* 構造優先性の一般性を確かめるため、1 及び 2 の *ortho* 位にメチル基を持つ誘導体 (3-14; Chart 1) を合成、結晶化し、その X 線結晶解析及び $^1\text{H-NMR}$ 測定を行った.¹⁶⁾ これらの芳香族アミドのうち、第二級アミドは結晶中例外なくベンズアニリドと同様 *trans* 体で存在した. *N*-メチルアミドは二組のメチル基間で非常に大きな立体障害が予想される *ortho*-テトラメチル体 (14) を除いて *cis* 体で存在し、*N*-メチルアミド骨格の *cis* 体をとる傾向が極めて強いことが分かった. アミド自身の二面角については、すべてのオルトメチル置換体においてほぼ平面性が保たれていた (20° 以内).

次に溶液中の *cis/trans* 存在比に対する *ortho* 位メチル基の影響を CDCl_3 中にて観測した (Table 1). 第二級アミドに関しては、 CO-Ph 側の 2 つの *ortho* 位に共にメチル基を持つ化合物 4 が *cis* アミド体に基づくと思われる 3% のマイナーピークを持つ以外、すべてベンズアニリド (1) と同じ領域に単一コンフォマーのピークを示し、結晶中と同様の *trans* 型で存在した. *N*-メチルアミド類では *ortho* 位にメチル置換基を導入すると、その *cis/trans* 比

に影響が現れた。N-メチルベンズアニリド (**2**) の N-Ph の *ortho* 位にメチル基が1つ, または2つ導入されたものは, *trans* 体の割合がそれぞれ6% (**11**), 8% (**12**) と増加した。これは *ortho* 位のメチル基が *trans* 体に対してよりも, *cis* 体に対して, エネルギー的にその基底状態を不安定化させているためとして解釈できる。同様に CO-Ph の *ortho* 位に



	R ₂	R ₆	R ₂	R ₆
Benzanilides (R = H)				
3	Me	H	H	H
4	Me	Me	H	H
5	H	H	Me	H
6	H	H	Me	Me
7	Me	H	Me	H
8	Me	Me	Me	Me
N-Methylbenzanilides (R = Me)				
9	Me	H	H	H
10	Me	Me	H	H
11	H	H	Me	H
12	H	H	Me	Me
13	Me	H	Me	H
14	Me	Me	Me	Me

Chart 1

対するメチル基の導入も, *trans* 体の割合を増加させ, その効果は N-Ph の *ortho* 位の場合よりも大きい。N-メチルアミドにもかかわらず結晶中 *trans* 型で存在した化合物 **14** は, ¹H-NMR において芳香族領域の吸収の高磁場シフトが見られないこと, また, 対応する NH 体 **7** と吸収の芳香族領域がよく似ていることから, 溶液中においても *trans* 型で存在していることが示唆された。

cis/trans 異性化のエネルギー障壁に対する *ortho* 位のメチル基の効果は, ベンズアミド類¹⁷⁻¹⁹やアニリド類²⁰の場合と同様, *ortho* 位へのメチル基の導入によりそのアミド結合の回転障壁が上昇した (Table 1)。これは, メチル基の導入により N-Ph, CO-Ph の共役が減少してアミド結合自身の二重結合性が増加し, さらにメチル基の立体障害が *cis* 及び *trans* の基底状態よりも *cis/trans* 異性化の遷移状態 (アミド結合が直角に振れた状態) に対してより強く効くため, ΔG^\ddagger が上昇すると解釈される。またその回転障壁の上昇に対しては N-Ph 上へのメチル基の導入の方が CO-Ph 上へのメチル基の導入よりも大きな影響を与えた。

1-3. 励起状態の立体構造 芳香族アミドの基底状態の立体構造に関する詳細な研究は, その励起状態における立体構造についても重要な知見を与えた。ベンズアニリド及び N-メチルベンズアニリドは通常の Stokes シフトを示す弱い蛍光 (F1 emission) の他に, 大きく低波長にシフトした比較的強

Table 1. *Trans/Cis* Ratio, ¹H NMR Chemical Shift and Rotational Barrier of Benzanilides and N-Methylbenzanilides

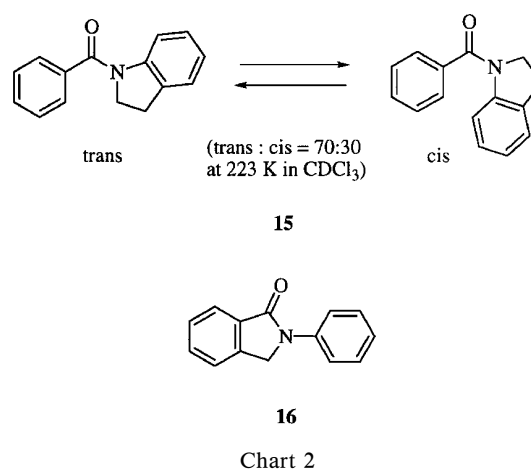
Compound	<i>trans</i> : <i>cis</i> ratio	Chemical shift of N-Me (ppm) major (minor)	Energy barrier ΔG^\ddagger (kcal/mol)
Benzanilides			
1	100 : 0		
3	100 : 0		
4	97 : 3		20.4 ± 0.2 (363 ± 5 K, in CDCl ₂ CDCl ₂)
5	100 : 0		
6	100 : 0		
7	100 : 0		
8	100 : 0		
N-Methylbenzanilides			
2	1 : 99 ^{a)}	3.52(3.36) ^{a)}	13.4 ± 0.3 (233 ± 5 K, in CDCl ₃) 13.3 ± 0.3 (233 ± 5 K, in CD ₂ Cl ₂)
9	10 : 90 ^{b)}	3.57(3.22) ^{b)}	14.7 ± 0.1 (286 ± 2 K, in CDCl ₃)
10	33 : 67	3.53(3.13)	21.8 ± 0.1 (426 ± 2 K, in DMSO- <i>d</i> ₆)
11	6 : 94	3.38(3.25)	17.3 ± 0.1 (316 ± 2 K, in CDCl ₃) 17.1 ± 0.1 (316 ± 2 K, in DMSO- <i>d</i> ₆)
12	8 : 92	3.31(3.15)	23.2 ± 0.1 (428 ± 2 K, in DMSO- <i>d</i> ₆)
13	22 : 78	3.39(3.09)	19.4 ± 0.3 (383 ± 10 K, in DMSO- <i>d</i> ₆)
14	100 : 0 ^{c)}	3.02	

a) At 213 K, b) At 223 K, c) A minor peak was not observed in DMSO-*d*₆, even after the solution was kept at about 350 K for 2 hours.

Table 2. Relative Intensity and Decay Times of Aromatic Anilides in MCH at 300 K

Compound	Relative intensity	Life time of F ₂ emissions	
Benzanilides			
1	1.00	860 ps(single decay)	
3	0.48	770 ps(single decay)	
4	0.12	550 ps(single decay)	
5	1.08	990 ps(> 99.9%)	
6	0.13	680 ps(> 99.9%)	
7	0.48	860 ps(> 99.8%)	
8	<0.01	—	
N-Methylbenzanilides			
2	0.62	1660 ps(96%)	16.5 ns(4%)
9	0.23	1160 ps(98%)	16 ns(2%)
10	0.07	490 ps(single decay)	
11	0.35	1300 ps(98%)	> 6 ns(2%)
12	0.44	730 ps(single decay)	
13	0.12	940 ps(single decay)	
14	<0.01	—	
Benzoylindoline			
15	0.30	1520 ps(98%)	> 36 ns(2%)
N-Phenylisoindolinone			
16	0.08	< 30 ps	

い蛍光 (F₂ emission) を示すことが知られている。^{21–24)} 大きな低波長シフトは、その蛍光が励起直後の状態から安定化された状態から発光していることを示している。これらの化合物における安定化の要因として、*N*-メチルアミドの場合は *N*-Ph, CO-Ph あるいはアミド結合のねじれを伴う分子内 CT (TICT)、第二級アミドの場合はそれに加えてプロトン移動を考慮する必要がある。そこで、この異常な蛍光の発光メカニズムを明らかにするため、YAG レーザーで励起したローダミン 6G を用い、ベンズアニリド類の蛍光についてピコ秒分光を行った (Table 2)。²⁵⁾ 前節に示した *ortho* 位をメチル基で置換したベンズアニリド類は、*N*-Ph, CO-Ph の回転をねじれた状態に保持しうる。また *N*-Ph の回転を固定したインドリン誘導体 (15)、アミド結合の回転を固定した *N*-フェニルイソインドリノン (16) についても測定を行った (Chart 2; Table 2)。第二級アミドの場合、その蛍光は濃度依存性を示さず、また、第三級アミドと同様の寿命を持つ一種類の成分のみからなり、従来提唱されていたプロトン移動を伴う発光機構^{17–19)} は見られなかった。*ortho* 位をメチル基で置換したベンズアニリド類においては、その蛍光強度が無置換のものに比べ一般的に蛍光強度が弱くなっていることから、アミド結合を中心とした分子内 CT を伴っていることが示唆された。また、化合物 16 について、他のベンズアニリド類と



同じ発光機構による蛍光が消滅したことは、基底状態からの変化が等しい、アミドがねじれた状態から発光していることを強く示唆している。さらにいくつかの化合物について、基底状態の *cis/trans* がある程度の比率の平衡にあるにもかかわらず、蛍光成分は本質的に 1 成分からなることは、この推論を裏付けている。これらの考察より、ベンズアニリド類が示すこの異常な波長の蛍光は、励起状態においてアミド結合が 90° ねじれた構造 (TICT state) から発光していることが結論づけられた (Fig. 4)。

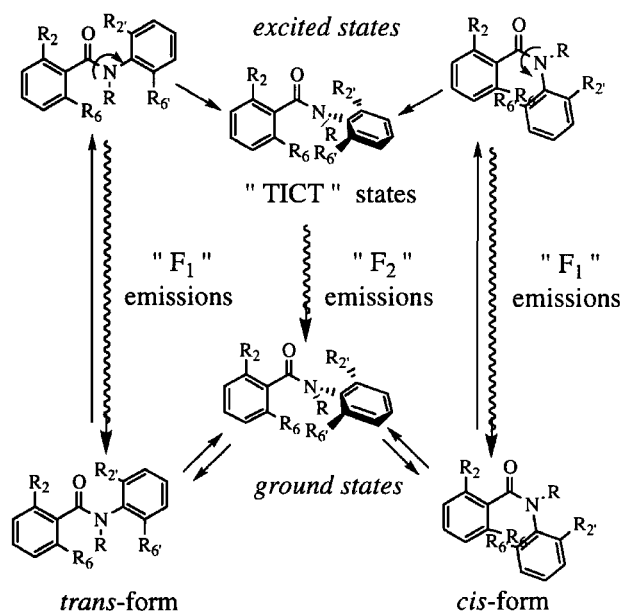


Fig. 4. Mechanisms for F_1 and F_2 Emissions of Aromatic Amides

2. *cis*型アミドを用いた三次元芳香族分子構築

2-1. *cis*型アミド構造に基づく芳香環—芳香環相互作用 前章で述べたような立体的性質が、芳香族 *N*-メチルアミド構造を含む化合物の結晶中、溶液中の立体構造に、一般的に適用が可能かどうかを検証するために、まず、3個のベンゼン環を2つ

の *N*-メチルアミド基でそれぞれ *ortho*, *meta*, *para* 位に結合した化合物 (17-19) を合成し、その X 線結晶解析を行った (Fig. 5)²⁶ すべての化合物において *N*-メチルアミド結合は *cis* 型で存在しており、構成単位である *N*-メチルベンズアミドの構造に非常に近い。2つの *N*-メチルアミドが中央のベンゼン環の *ortho* 位で結合している化合物 17, また *para* 位に結合している化合物 19 はその端の2つの *N*-フェニル基が中央のベンゼン環の面に対して互いに反対側, *anti* 型に位置している。これに対し、1,3-位に結合している化合物 18 は2つの *N*-フェニル基が中央のベンゼン間の面に対して同じ側, *syn* 型に配置しており、これらの傾向はアミドの結合方向が逆のビス (*N*-ベンゾイル-*N*-メチルアミノ) ベンゼンについても見られた。

次に、ベンゼン環の *meta* 位に3つの *N*-メチル-*N*-フェニルカルバモイル基を持つトリアミド 20, 21 の X 線解析を行った。この化合物は驚いたことにその3つの *N*-フェニル基がすべて明らかに立体的に不利と思われる *syn* 型に配置していた (Fig. 6)。しかもそれぞれの *N*-フェニル基はその一方の *ortho* 位のプロトンが一方の隣の *N*-フェニル基のベンゼン環のほぼ中央に向かうように配置していた。その結果、分子は近似的に3回回転軸をもっており、プロペラ型をしていた。末端フェニル基が *syn* に配置した化合物について、そのフェニル基間の位置関係に注目すると、Jorgensen らあるいは Hobza らが計算により求めたベンゼンダイマーの

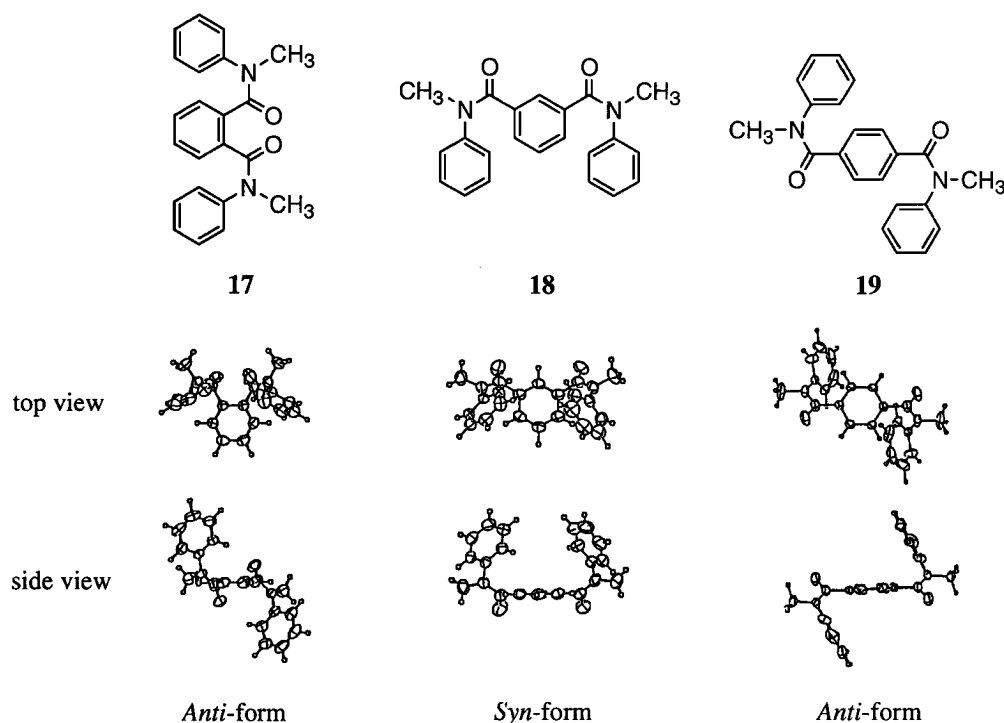


Fig. 5. Crystal Structures of Bis(*N*-methyl-*N*-phenylcarbamoyl)benzenes (17-19)

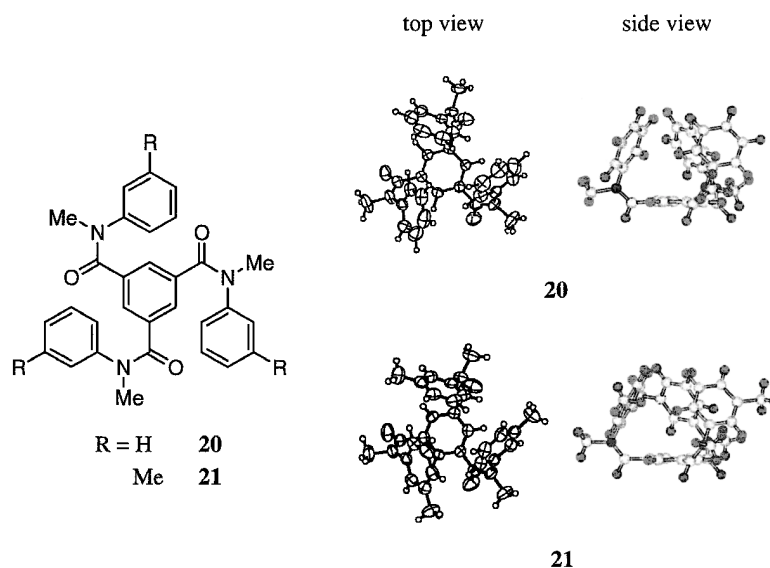


Fig. 6. Crystal Structures of Tris(*N*-methyl-*N*-phenylcarbamoyl)benzenes (**20**, **21**)

安定構造のうち distorted T-shaped 型の位置関係に近い構造をとっていた (Table 3).²⁷⁻²⁹⁾

結晶中, 末端フェニル基が接近した位置関係にあったこれらの芳香族アミド **18**, **20**, **21** は, ¹H-NMR の温度変化測定において, 芳香族領域のケミカルシフトに大きな温度依存性が見られた.²⁶⁾ 特に *N*-フェニル基の *ortho* 位のプロトンのケミカルシフトが温度が低くなるにつれ, 大きく高磁場にシフトし, トリアミド **20** では温度差 110 K で 0.27 ppm のケミカルシフト差を示した (Table 4). この化合物は, 溶液中, 結晶中で見られたような *syn* 型と, 一つの *N*-フェニル基が中央のベンゼン環に対して反対側に位置する *anti* 型のコンフォメーション間で速い平衡にあると考えられる. このケミカルシフトの温度依存性は, 低温において, ケミカルシフトがより

Table 3. Comparison of Ring Center-Ring Center Distances between the *N*-Phenyl Groups of Aromatic *N*-Methylanilides (**18**, **20**, **22**) and Optimized Benzene Dimers^{27,28}

Compound	Ring center-ring center distance (Å)	
18	6.36	
20	5.28, 5.49, 5.42	
21	4.99, 5.00, 5.00	
Calculated optima		
T-shaped	5.19 ^{a)}	5.00 ^{b)}
distorted T-shaped	4.99 ^{a)}	5.05 ^{b)}

a) Ref. 27, b) Ref. 28.

Table 4. Coalescence Point of *N*-Methyl Peaks and Temperature Dependence of ¹H-NMR Chemical Shift of Aromatic *N*-Methylanilides (**19-21**)

Compound	Temp (K)	Chemical shift (ppm)				(Existence ratio)
		Ho	Hm	Hp	N-Me	
18 (<i>m</i> -)	293	6.89	7.21	7.15	3.36	(98.0%), 3.43(1.0%), 2.71(1.0%)
	233 ^{a)}	6.81	7.19	7.13	3.35	
	183	6.75	7.17	7.13	3.33	
19 (<i>p</i> -)	293	6.93	7.17	7.11	3.37	(97.6%), 3.42(1.2%), 3.14(1.2%)
	243 ^{a)}	6.90	7.15	7.10	3.36	
	183	6.90	7.13	7.09	3.33	
20 (1,3,5-)	293	6.66	7.22	7.23	3.28	(98.8%), 3.36(0.8%), 2.34(0.4%)
	233 ^{a)}	6.50	7.19	7.22	3.28	
	183	6.39	7.17	7.22	3.24	

a) Coalescence point (± 5 K) of the major peak of N-Me and the minor peak in lower field.

高磁場にあると考えられる *syn* 型構造の存在比が大きく、高温においては *anti* 型の比率が高くなる、つまり、このコンフォメーション変化における ΔS° が大きいと考えると説明することができ (Fig. 7), トリアミド **20** について、 $\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ = 2.1 - 8.4 \times 10^{-3} T$ (kcal/mol) と求めることができた。ジアミド **18** について同様の計算を行うと、 $\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ = 0.72 - 3.6 \times 10^{-3} T$ (kcal/mol) となった。これら2つの ΔH° 値より、一組のフェニル基間に働く吸引的な相互作用の大きさが約 0.9 kcal/mol と見積もられた。

2-2. 分子不斉の発生 一連の芳香族アミドの立体化学に関する研究の中で、*o*-Bis(*N*-benzoyl-*N*-methylamino)benzene(**22**) が酢酸エチルからの結晶化により、光学活性な結晶として分晶すること、すなわち、キラルトランスフォーメーションを示すことを見い出した。³⁰⁻³⁴ 注意深く結晶化を行うと、1つのフラスコに含まれる結晶がすべて同一の対掌体となり、非常に高い不斉収率で絶対的な不斉の生成が起こった。このジアミド **22** は不斉中心を持たないが、Ar-N結合の回転により分子不斉を生じ、(*R*, *R*)-体、(*S*, *S*)-体のエナンチオマーが存在しうる (Fig. 8)。一般的に、固定されていない分子 (コンフォメーション的に自由度のある分子) の結晶においては、1対の、分子不斉に基づくエナンチオマーが1:1で存在する。これに対し、**22** の結晶中では単位格子中の4つの分子がすべて同一方向に巻いており、一方の対掌体のみが見られた (Fig. 9a)。各々の対掌体からなる結晶について、結晶を KBr タブレットとすることで、対称な2種の CD スペクトルを得ることができた (Fig. 10)。ここで、250 nm 付

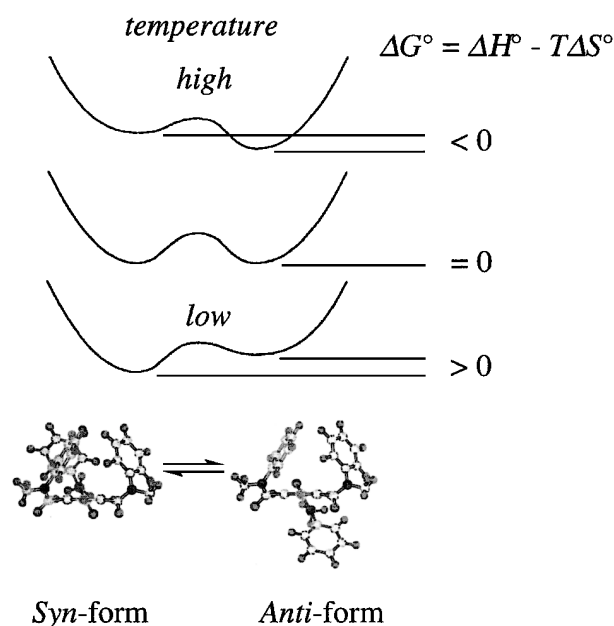


Fig. 7. Temperature Dependence of the Energy Profile of **20**

近にプラスのコットン効果を示すものを (+)-crystal, またマイナスのコットン効果を示すものを (-)-crystal と呼ぶこととする。このコットン効果は、光学活性な結晶を低温にて溶媒に溶解し、温度を保ったまま直後に測定を行うことで、溶液中においても観測することができた。種々の溶媒からの再結晶で容易に光学活性な結晶が得られるが、再結晶溶媒中に水が含まれると、ジアミド **22** 一分子に対して一分子の結晶水を含んだ結晶が得られ、この結晶中には、**22** のエナンチオマーが1:1で存在し、光学活性を示さなかった (Fig. 9b)。

次に、¹H-NMR 測定により、ジアミド **22** の動的挙動を詳細に調べた。^{30,31} (+)-crystal 又は (-)-crystal を室温にて溶解し低温にて測定を行うと、N-Me に対応するピークとして大小7本が観測され

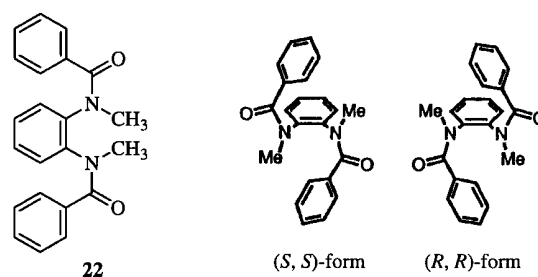


Fig. 8. Two Enantiomeric *Anti-cis/cis* Conformer of **22**

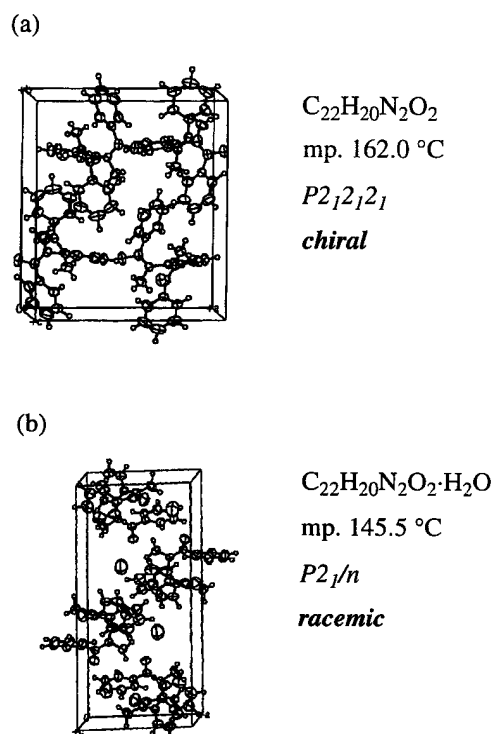


Fig. 9. ORTEP Views of the Crystal Structure of (a) the Chiral Crystal (**22**) and (b) Racemic Compound (**22**·H₂O)

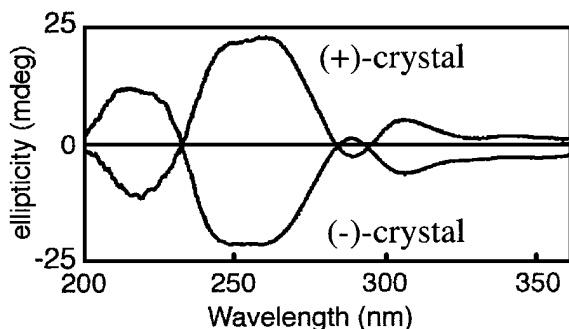
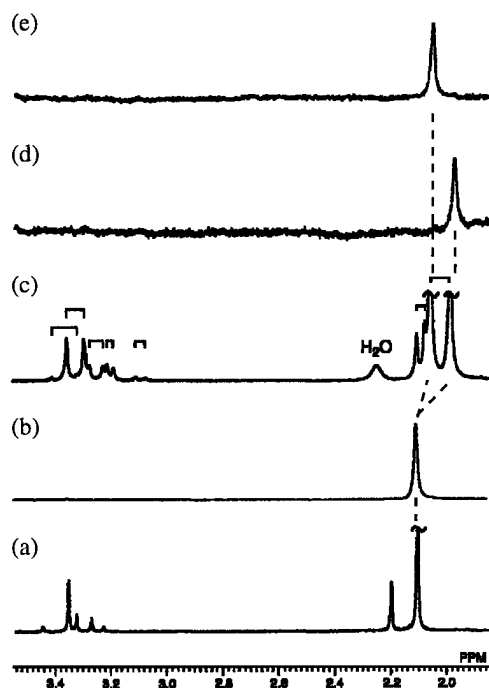


Fig. 10. CD Spectra of the Two Enantiomeric Crystals of **22** (100 μ g) in KBr (100 mg)



- (a) (+)- or (-)-crystal was dissolved at room temperature, and the solution was cooled.
 (b) (+)- or (-)-crystal was dissolved at 178 K in CD_2Cl_2 .
 (c) (+)- or (-)-crystal was dissolved in CD_2Cl_2 solution of (*S*)-1,1'-bi-2-naphthol (15 equiv.) at room temperature, and the solution was cooled.
 (d) (+)-crystal was dissolved in a cooled CD_2Cl_2 solution of (*S*)-1,1'-bi-2-naphthol (15 equiv.) at 178 K.
 (e) (-)-crystal was dissolved in a cooled CD_2Cl_2 solution of (*S*)-1,1'-bi-2-naphthol (15 equiv.) at 178 K

Fig. 11. $^1\text{H-NMR}$ Spectra (*N*-Methyl Region) of **22** in CD_2Cl_2 at 183 K

(Fig. 11a), アミド結合の *cis/trans* 異性, 及び Ar-N の回転障壁に由来する多数のコンフォーマーが存在していることが分かった。また, (+)-crystal 又は (-)-crystal を CD_2Cl_2 に低温にて溶解し, 直ちに測定を行うと一種類の N-Me のピークのみが見

られた (Fig. 11b). このピークはそのケミカルシフトが大きく高磁場領域にあることから, 結晶構造に見られたコンフォーマーに対応していると考えられる。室温にて平衡状態にある Fig. 11a の状態に, 光学活性な (*R* 又は *S*) 1,1'-bi-2-naphthol を共存させると, 各ピークはそれぞれ積分値のほぼ等しい 2 本のピークに分裂した (Fig. 11c). すなわち平衡にあるコンフォーマーのうち, 対称性が C_1 と C_2 のものは, 各エナンチオマーの比が 1 : 1 の混りて存在していた。あらかじめ光学活性な 1,1'-bi-2-naphthol を溶かした CD_2Cl_2 を用いて, (+)-crystal 又は (-)-crystal を低温にて溶解し, 直ちに測定を行うと, (+)-crystal とを用いた場合と (-)-crystal の結晶を用いた場合とで得られるピークのケミカルシフトが異なり (Fig. 11d, 11e), キラルな環境の下, この 2 種のエナンチオマーを区別することが可能であった。これらのことは CD スペクトル測定においても見られたように, **22** の結晶で見られた 1 つの結晶全体としての光学活性が, 十分低温であれば溶液にしたときにも保持されることを示している。また **22** は光学活性な 1,1'-bi-2-naphthol と 1 : 1 の混晶を形成し, 1,1'-bi-2-naphthol の光学活性により, 結晶中において **22** の分子不斉が一方に誘導されていた。この混晶を低温にて溶媒に溶解し, その $^1\text{H-NMR}$ の経時変化を追うことにより, (+)-crystal, (-)-crystal の絶対構造をそれぞれ (*R,R*), (*S,S*) と決定することができた (Fig. 12).

一連のアミド化合物の結晶構造を調べていく中で, ジアミド **22** の他にも, *o*-Bis(*N*-formylamino)benzene(**23**)や *N*-methyltoluanilide (**9**) の結晶が光学活性を示した (Fig. 13).^{13,16} **23** のエタノールから晶出した結晶中の一分子は, そのベンゼン環の面に対して同一方向に傾いた 2 つの (*Z*)-NHCHO 基を有している。単位格子中のすべての分子が同じ向きに傾いた 2 つの (*Z*)-NHCHO 基を持っており, 単結晶が全体として光学活性なものとなっている。溶液中における **23** のラセミ化のエネルギー障壁は **22** に比べはるかに小さいと考えられる。化合物 **9** は Ar-CO 結合の回転により Ar- CH_3 がアミドのカルボニル平面に対して, *re*-面側に位置するか, *si*-面側に位置するかで分子不斉を生じるが, おもしろいことに 1 つの単位格子中に両対掌体が 2 : 1 の比率で存在した。これは対掌体の相互作用の中に不斉の相互作用があることを示し, 複雑ではあるが今後の研究対象であろう。

2-3. 環状芳香族アミド

m-(Methylamino)benzoic acid を SiCl_4 を用いて縮合することにより, 3—6 量体の環状オリゴマーをそれぞれ 41%, 11%, 6%, 8% の収率で得た (Chart 3).³⁵ モノマーとして *m*-aminobenzoic acid を用いた場合, このような環化体は得られなかったことから, この反応の進行には *N*-メチルアミド結合の本

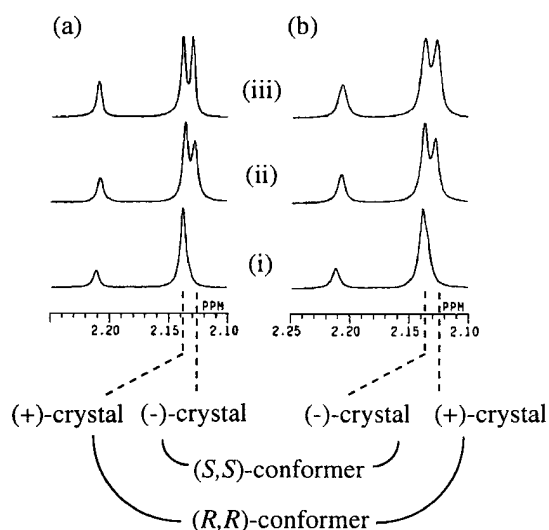


Fig. 12. Determination of Absolute Configuration of **22** by Kinetic $^1\text{H-NMR}$ Measurement

(a) $^1\text{H-NMR}$ spectra (*N*-methyl region) of the mixed crystal of (*R,R*)-**22** with (*R*)-1,1'-bi-2-naphthol at 203 K. (i) The mixed crystal was dissolved at 203 K and the spectrum was immediately measured. Further measurements were made after the sample was kept (ii) at 213 K for 60 min and then (iii) at 243 K for 10 min.
 (b) The same experiments were run on the mixed crystal of (*S,S*)-**22** with (*S*)-1,1'-bi-2-naphthol.

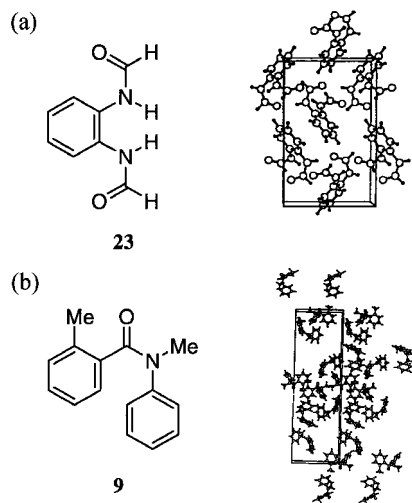


Fig. 13. Crystal Structure of **23**(a) and **9**(b)

質的な *cis* 優先性が反応中間体の立体に大きく関わっていると考えられる。最も高い生成比で得られた環状三量体 **24** は Stoddart らが段階的に合成を行っているが、^{36,37} 著者らの方法では 1 段階、高収率でこれを得ることができた。**24** は結晶中において疑似 C_3 対称のコンフォメーションで存在し、円錐台状のキャビティーを形成していた (Fig. 14)。3 個の *N*-メチルアミド基はやはり *cis* 型をとっていた。*N*-メチルアミド基に本来方向性があり、かつそれらが *meta* 位で結合しているため、このコンフォメーシ

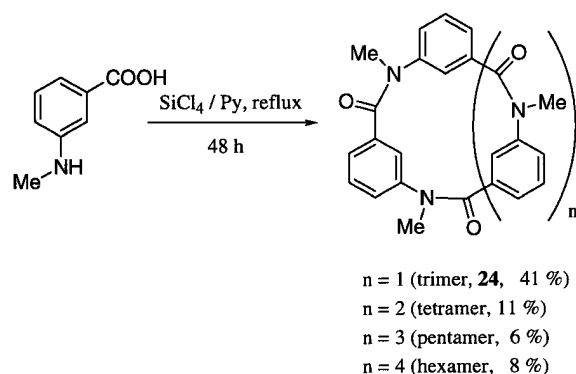


Chart 3

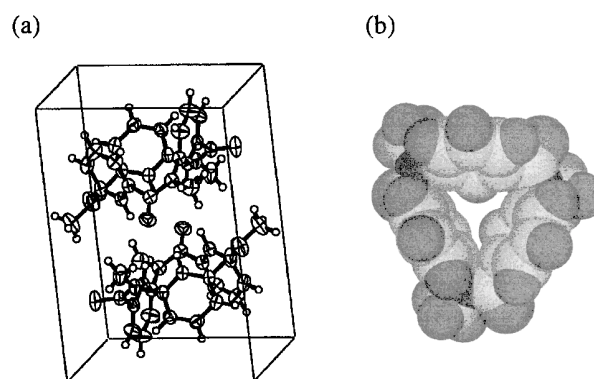


Fig. 14. ORTEP and Space-filling View of Cyclic Triamide **24**

ョンは分子不斉を持ち、3つのベンゼン環がすべてアミドの周りに反転したコンフォメーションがその光学対掌体となる。単位格子には互いに光学対掌体である 2 分子が含まれていた。

CD_2Cl_2 中 $^1\text{H-NMR}$ を測定すると、室温ではブロードなチャートが得られるが、低温ではシャープな二種のピーク (66 : 34 at 233 K) に分離した (Fig. 15)。メジャーコンフォマー、マイナーコンフォマーの比率は溶媒によって異なり、重メタノール中では 94 : 6 (233 K) となった。メジャーピークはその対称性から結晶中に見られたコンフォメーションと同様のコンフォメーションに帰属された。マイナーピークは 6.33 ppm の高磁場に singlet ピークが見られることから、1つのベンゼン環が反転してその *ortho* 位のプロトンが他の 2つのベンゼン環の anisotropic effect を受けているコンフォメーションに帰属された (Fig. 15)。このとき同じ向きにある反転していない 2つのベンゼン環は非等価になるが、このうちどちらかがさらに反転すると反転する前のコンフォメーションとは互いに鏡像体の関係になり、非等価になるはずのベンゼン環上のプロトンは交換して等価となる。残りのベンゼン環が反転するとそのコンフォメーションの鏡像体となり、この一連のベンゼン環の反転がラセミ化の過程という

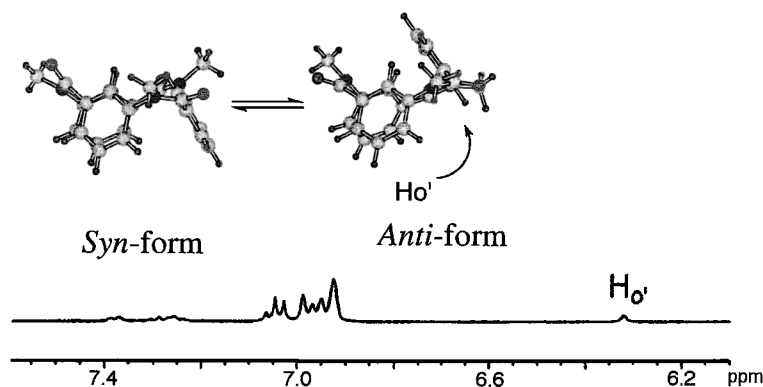


Fig. 15. $^1\text{H-NMR}$ Spectra (Aromatic Region) of **24** in CD_2Cl_2 at 183 K and the Conformational Equilibrium in Solution

ことになる。したがって、ラセミ化の律速段階は最初のベンゼン環の反転であり、メチル基の融合温度からそのエネルギー障壁は 13.5 kcal/mol と求められた。この化合物の結晶中に見られたコンフォメーションの持つキャビティーはホスト化合物となるには小さいが、残りの *meta* 位に置換基を導入することにより、より大きなキャビティを形成することが可能であり、機能を持った一連のホスト化合物をデザインすることが可能である。

3. *N*-メチルアミドの *cis* 型構造の一般化

3-1. 芳香族ウレア, グアニジン これまで見られたような、芳香族アミドの立体転換は、それを部分構造として持つ芳香族ウレア化合物,¹⁰⁾ またその類縁体であるグアニジノ化合物^{11,12)} においても同様に見られた。第二級アミド構造を持つ *N,N'*-ジフェニルウレア (**25**) は結晶中、2つの C-N 結合がともに *trans* 型で存在する。**25** に *N*-メチル基を1つ導入するとその C-N 結合が *cis* 型となり、さらにもう1つ *N*-メチル化した *N,N'*-ジメチル-*N,N'*-ジフェニルウレア (**26**) では、(*cis, cis*) 型のベンゼン環

同士がスタックした結晶構造を持つ (Fig. 16)。2つのフェニル基のなす角は 35°C で、*N*-メチルベンズアニリド (**2**) に比べてベンゼン環同士がより平行に近く向かい合っている。芳香族ウレア化合物では、その C-N 結合の回転障壁はアミド結合と比べて小さく、低温下の $^1\text{H-NMR}$ 測定においても各コンフォーマーを観測することはできなかった。ウレア **25** と **26** の化学シフトを比較すると、**26** の芳香環プロトンは、**25** に比べて最大で約 0.5 ppm の高磁場シフトが見られ、それぞれ結晶構造と同じ構造を溶液中でも優先していることが示唆された。

グアニジノ結合はウレア結合のカルボニル基をイミノ基に代替した官能基である。*N,N'*-ジフェニルグアニジン **27** は結晶中アミノ型で存在しており、*N,N'*-ジフェニルウレア **25** とは異なって (*trans, cis*) 型の折れた構造で存在していた (Fig. 16)。³⁸⁾ グアニジン **27** のモノメチル化体である *N*-メチル-*N,N'*-ジフェニルグアニジンでも、(*trans, cis*) 型のアミノ型構造を有していた。^{11,39)} さらに *N*-メチル化された、*N,N'*-ジメチル-*N,N'*-ジフェニルグアニ

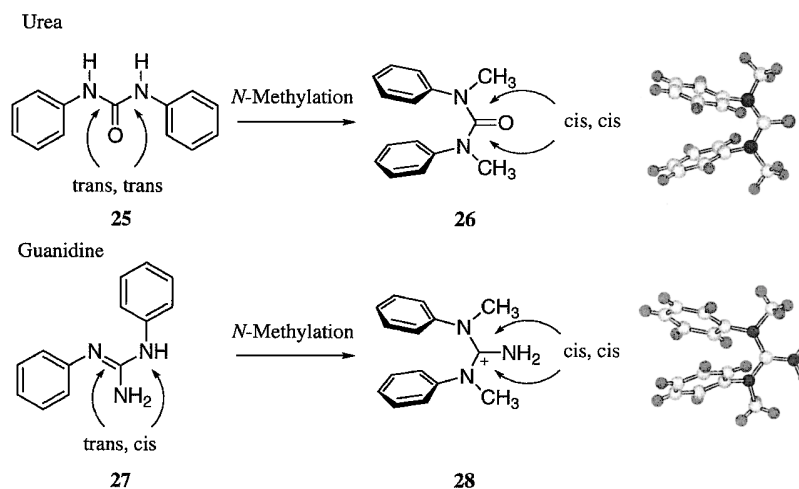


Fig. 16. Stereochemical Alternation by *N*-Methylation of Aromatic Ureas and Guanidines

ジンの立体構造は、結晶中においてウレア **26** と類似の、フェニル基同士が互いに向き合った (*cis*, *cis*) 型で存在していた。この芳香環層状構造はその塩 (グアニジウムイオン: **28**) においても同様に見られた。この場合、グアニジノ基の3つのC-N結合の長さがほぼ等しく、Y型共役によって部分二重結合性がほぼ均等に分布していることが示唆された。グアニジノ結合では、ウレア結合に比べC-N結合の回転障壁は一層低く、そのため、芳香族グアニジン誘導体及びその塩 (**28**) の¹H-NMRでは、やはりCD₂Cl₂中、183 Kでも芳香環に対応する単一のシグナルを与えた。ウレア **25**, **26** の化学シフトとの比較から、グアニジン及びグアニジウムイオン **28** は、CD₂Cl₂中だけでなくD₂O中においても (*cis*, *cis*) 型構造を優先していることが示された。

3-2. 層状構造を持つ芳香族ウレア、グアニジン 前節で述べた芳香族ウレア、グアニジンの *cis* 型優先性は、芳香族 *N*-メチルアミドの場合と同様、基本骨格としてその立体構造は普遍的であり、この立体的特性を用いて芳香族多層分子を構築することができた。*N,N'*-ジメチルウレア結合、*N,N'*-ジメチルグアニジノ結合で5つの芳香環を *meta* 位若しくは *para* 位で連結した化合物 (**29-32**) の結晶構造では、いずれもすべてのウレア結合若しくはグアニジノ結合が (*cis*, *cis*) 型をとり、分子内で芳香族多層構造を形成していた (Fig. 17)。¹⁰⁻¹² 芳香環同士のなす角は約 30° と、モノマーにあたるウレア **26** 若しくはグアニジウムイオン **28** と良く類似していた。このような自由度の高いウレア・グアニジン誘導体が多層構造を形成することは興味深い。またこれら4つの化合物はすべて、¹H-NMRのケミカルシフトの比較から溶液中においても多層構造で存在

していることが示唆された。

また、これらの層状分子の中で、*meta* 置換体 **30**, **32** は軸不斉を有している。⁴⁰ それぞれ末端からウレア結合又はグアニジノ結合をたどって行くと、右巻きのらせんを持つ分子と左巻きのらせんを持つ分子が2つずつ存在するのが分かる。自由度の高い分子の分子内らせん構造はやはり珍しく、**30**, **32** の結晶は、右巻き、左巻きらせんを持つ分子が1:1で存在するラセミ結晶であった。

4. 分子認識への応用 (DNAを標的とした分子認識)

芳香族アミド、ウレア、グアニジンの *cis* 型優先性を用い、その基本骨格に官能基を付加することにより、特定の三次元構造を持った機能性分子を構築することが可能である。その例として、DNA認識を目的とした機能性分子を合成し、その機能を調べた。

化合物 **33** はピリジン誘導体2分子をグアニジンの等価体としてデザインし、これを *cis* 型尿素で連結したものである。⁴¹⁻⁴² この化合物はビスシトシン誘導体の共存下、層状の複合体を形成して結晶化した (Fig. 18)。溶液中においてもビスシトシン誘導体を 10⁶ M⁻¹ のオーダーの結合定数で認識した。モノマーに相当するピリジン誘導体のみではこのような強い結合を示さなかったことから、官能基の *syn* 方向への配置が大きな結合定数をもたらす要因となっていると考えられる。この結果は、これらの層状構造を持つ基本骨格が、DNAのような多層構造を持つ化合物の特異的な認識化合物へ展開しうることを示唆している。もう1つの例として、Fukutomiらは Fig. 17に示した多層グアニジン誘導体 (**31**, **32**) がDNAの副溝に対し結合特性を持つことを見出し

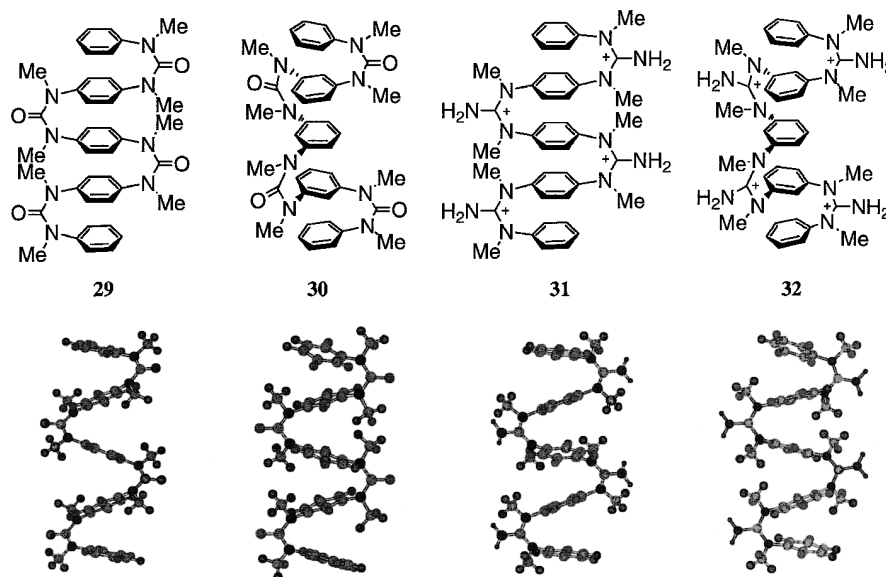


Fig. 17. Crystal Structures of Multilayered Ureas (**29**, **30**) and Guanidines (**31**, **32**)

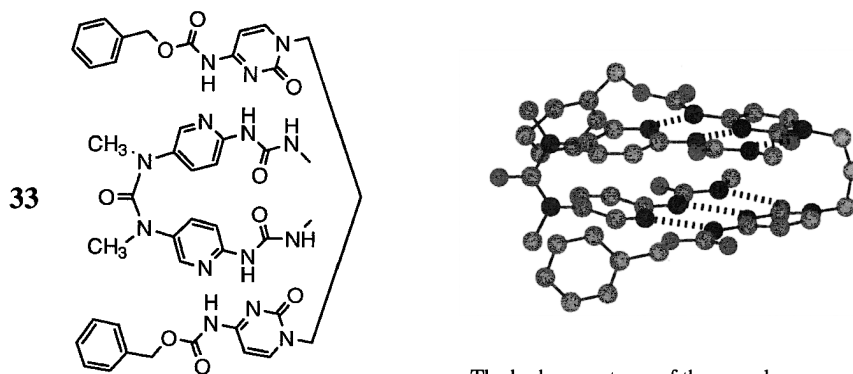


Fig. 18. Crystal Structure of the Cocrystal of 33 and the Bis-cytosine Compound

た.⁴³⁾ DNA 副溝の一般的な大きさを考慮すると、まさしく、ベンゼン環が積み重なった程度の大きさの分子がはまりこむことが予想され、構造既知の DNA (12 量体 CGCGAATTCGCG) の副溝に 31, 32 が結合することが計算化学的に示された。また、限外濾過法を用いることで、DNA との結合定数が 10^7 M^{-1} のオーダーであり、代表的な DNA 副溝結合分子であるネトロプシン以上の親和性を持つことが実験的にも確かめられた。

おわりに

以上述べた立体転換は、芳香族アミド、ウレア、グアニジノ基の C-N 結合において「窒素をメチル化すると *cis* 型構造をとる」という点で普遍的である。このことは極めて単純な現象であるにもかかわらず、これまであまり認識されていなかった。これらの結合の大きな立体的特徴は、両端の芳香環を *syn* 方向に配置しうることであり、この特性は分子の三次元的構造の構築に極めて有用である。また、これらの結合の立体異性化のエネルギー障壁は sp^3 炭素の反転や二重結合の反転よりはるかに小さく柔軟であり、また、多くの単結合の回転のように自由度がない。その柔軟性は、分子の三次元的構造を固定してしまう他の結合基とは異なる立体挙動を生み出し、芳香環-芳香環相互作用のような因子を加えて、独特の立体構造を構築しうる。さらに官能基や複素環の導入による水素結合などを付加することにより、医薬や超分子など、幅広く分子構造のデザインに用いることが可能である。

謝辞 本研究を進めるにあたり、終始暖かくご指導いただきました、東京大学名誉教授 首藤紘一先生、東京大学薬学部 影近弘之先生に感謝いたします。また、X線結晶構造解析を行っていただき、得られたデータの解釈について多くを教えてくださいました、千葉大学分析センター 山口健太郎先生に感謝いたします。レーザーを用いた蛍光の測定にお力をいただきました、金沢大学名誉教授 伊

The hydrogen atoms of the complex are omitted.

藤道也先生、広島大学理学部 藤原好恒先生に感謝いたします。X線結晶構造解析、計算化学についてお力をいただきました、板井昭子博士、富岡伸夫博士、河合隆利博士、斎藤昭一博士に感謝いたします。また、棚谷綾博士、福富竜太博士、岡本巖博士(現・昭和薬科大学)、伊藤有史修士、小松和典修士、加来田博貴修士、山崎龍学士を始め、東大薬学部における多くの共同研究者の方々に感謝いたします。現在、本研究の発展の場及び暖かいご助言を与えていただいております、北里大学薬学部 高柳弘明教授に感謝いたします。

REFERENCES

- 1) Pauling L., "The Nature of the Chemical Bond," Cornell University Press, Ithaca, New York, 1948.
- 2) "The Chemistry of Amides," ed. by Zabicky J., Interscience Publishers, London, 1970.
- 3) Phillips W. D., *J. Chem. Phys.*, **23**, 1363-1364 (1955).
- 4) Stewart M. E., Siddall III T. H., *Chem. Rev.*, **70**, 517-551 (1970).
- 5) Kagechika H., Himi T., Kawachi E., Shudo K., *J. Med. Chem.*, **32**, 2292-2296 (1989).
- 6) Toriumi Y., Kasuya A., Itai A., *J. Org. Chem.*, **55**, 259-263 (1990).
- 7) 本来、優先順位則からすると、N-Ph 基とカルボニル酸素がアミド結合に対して反対側に配置したものを E 型、同じ側に配置したものを Z 型と呼ぶべきであるが、アミド窒素に対する置換基により同じ系列の化合物の E, Z が異なるという紛らわしさを生じうる。従って本稿では、2つのベンゼン環がアミド基に対し反対側に位置する型を *trans* 型、同じ側に位置する型を *cis* 型と呼ぶこととした (Fig. 1).
- 8) Itai A., Toriumi Y., Tomioka N., Kagechika

- H., Azumaya I., Shudo K., *Tetrahedron Lett.*, **30**, 6177–6180 (1989).
- 9) Yamaguchi K., Shudo K., *J. Agricul. Food Chem.*, **39**, 793–796, (1991).
- 10) Yamaguchi K., Matsumura G., Kagechika H., Azumaya I., Ito Y., Itai A., Shudo K., *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 5474–5475 (1991).
- 11) Tanatani A., Yamaguchi K., Azumaya I., Fukutomi R., Shudo K., Kagechika H., *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 6433–6442 (1998).
- 12) Tanatani A., Kagechika H., Azumaya I., Yamaguchi K., Shudo K., *Chem. Pharm. Bull.*, **44**, 1135–1137, (1996).
- 13) Tanatani A., Azumaya I., Kagechika H., *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **58**, 556–567 (2000).
- 14) Kashino S., Ito K., Haisa M., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **52**, 365–369 (1979).
- 15) ベンズアニリド (1) の二面角は文献(14)中の諸定数より求めた。
- 16) Azumaya I., Yamaguchi K., Kagechika H., Saito S., Itai A., Shudo K., *Yakugaku Zasshi*, **114**, 414–430 (1994).
- 17) Mannschreck A., *Tetrahedron Lett.*, **19**, 1341–1347 (1965).
- 18) Siddall III T. H., Garner R. H., *Can. J. Chem.*, **44**, 2387–2394 (1966).
- 19) Fong C. W., Lincoln S. F., Williams E. H., *Aust. J. Chem.*, **31**, 2623–2628 (1978).
- 20) Kessler H., Rieker A., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **708**, 57–68 (1967).
- 21) O'Connell E. J., Jr., Delmauro M., Irwin J., *Photochem. Photobiol.*, **14**, 189–195 (1971).
- 22) Tang G.Q., MacInnis J. M., Kasha M., *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 2531–2533 (1987).
- 23) Heldt J., Gormin D., Kasha M., *Chem. Phys.*, **136**, 321–334 (1989).
- 24) Heldt J., Gormin D., Kasha M., *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 8255–8256 (1988).
- 25) Azumaya I., Kagechika H., Fujiwara Y., Itoh M., Yamaguchi K., Shudo K., *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 2833–2838 (1991).
- 26) Azumaya I., Kagechika H., Yamaguchi K., Shudo K., *Tetrahedron*, **51**, 5277–5290 (1995).
- 27) Jorgensen W. L., Severance D. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 4768–4774 (1990).
- 28) Hobza P., Selzle H. L., Schlag E. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 3500–3506 (1994).
- 29) Chipot C., Jaffe R., Maignet B., Pearlman D. A., Kollman P. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 11217–11224 (1996).
- 30) Azumaya I., Yamaguchi K., Okamoto I., Kagechika H., Shudo K., *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 9083–9084 (1995).
- 31) Azumaya I., Okamoto I., Nakayama S., Tanatani A., Yamaguchi K., Shudo K., Kagechika H., *Tetrahedron*, **55**, 11237–11246 (1999).
- 32) Pincock R. E., Wilson K. R., *J. Chem. Edu.*, **50**, 455–457 (1973).
- 33) Kojima H, Matsuura T., *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **56**, 268–279 (1998).
- 34) Kojima H, Matsuura T., *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **56**, 466–477 (1998).
- 35) Azumaya I., Kagechika H., Yamaguchi K., Shudo K., *Tetrahedron Lett.*, **37**, 5003–5006 (1996).
- 36) Elhadi F. E., Ollis W. D., Stoddart J. F., Williams D. J., Woode K. A., *Tetrahedron Lett.*, **21**, 4215–4218 (1980).
- 37) Elhadi F. E., Ollis W. D., Stoddart J. F., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1727–1732 (1982).
- 38) Zakhararov L. N., Adrianof V. G., Struchkov Y. T., *Kristallografiya*, **25**, 65–71 (1980).
- 39) グアニジノ結合の場合は、アミド結合やウレア結合とは異なり、互変異性体が存在するため、その立体化学は複雑である。本稿では便宜上、cis/trans異性に関して、芳香族ウレアの場合と対応するように、官能基(メチル基)の有無、二重結合性の位置を考慮せず、芳香環同士の位置関係により定義した。
- 40) Tanatani A., Kagechika H., Azumaya I., Fukutomi R., Ito Y., Yamaguchi K., Shudo K., *Tetrahedron Lett.*, **38**, 4425–4428 (1997).
- 41) Kagechika H., Azumaya I., Tanatani A., Yamaguchi K., Shudo K., *Tetrahedron Lett.*, **40**, 3423–3426 (1999).
- 42) Kagechika H., Azumaya I., Yamaguchi K., Shudo K., *Chem. Pharm. Bull.*, **44**, 460–462 (1996).
- 43) Fukutomi R., Tanatani A., Kakuta H., Tomioka N., Itai A., Hashimoto Y., Shudo K., Kagechika H., *Tetrahedron Lett.*, **39**, 6475–6478 (1999).