

環境応答型芳香族アミド化合物の創製

岡本 巖

External Stimulus-responsive Conformational Alterations of Aromatic Amides

Iwao OKAMOTO

Laboratory of Organic Chemistry, Showa Pharmaceutical University, 3-3165
Higashi-Tamagawagakuen, Machida, Tokyo 194-8543, Japan

(Received July 8, 2009)

Three-dimensional structure of a molecule and its alteration is an important issue, and it is essential problem for controlling the function of a molecule such as a molecular switch or device. In most cases, molecular switches have relatively high activation energy for interconversion between alternative structures, however in some biological systems, conformational preference plays an important role in regulation of bioactivity. We have interested in conformational alteration of aromatic amides, which have interesting features about conformation. Most of secondary aromatic amides such as benzanilide tend to prefer *trans* conformation, whereas *N*-methylation makes its conformation *cis*-favored. Recently we found several aromatic amides altered the preferred conformation depending on the external stimuli. Thus, *N*-phenyl-*N*-quinonyl type of amides changed their preferred conformation according to redox state of quinonyl moiety. *N*-Methyl pyridylamides showed conformational alteration according to solvent acceptor ability or addition of acid. *N*-Methylated pyridylamide oligomer also showed unique conformational folding and unfolding. These properties of the aromatic amides can be applied to stimuli-responsive molecular switches and functional molecules.

Key words—amide; conformation; stimulus; switch; pyridine; redox

1. はじめに

外的環境の変化に伴って生じる分子の構造変換は、分子スイッチを始めとする機能性分子の創製につながる重要な現象である。通常その分子デザインに際しては、十分なエネルギー障壁を持つ相互変換系をとりあげており、外からの刺激によって初めてその構造を相互に変換する。¹⁻³⁾しかし生体機能の発現などにおいて、元々相互平衡にあるコンフォメーションの偏りの変化が、機能のスイッチの役割を果たす場合がある。

レチノイン酸様の活性を有する合成レチノイドの開発過程で、アミド結合を有する強力な活性物質が、アミドの *N*-メチル化という修飾によって活性を失うことが見いだされている。^{4,5)}これはレセプター内部における水素結合能の変化ではなく、

trans 型構造から *cis* 型構造へという優先コンフォメーションの変換が原因であることが明らかとなり、この構造変換はベンズアニリド (1) と *N*-メチルベンズアニリド (2) を始めとする芳香族アミドにおいて一般的な現象であることが明らかとなった (Fig. 1).^{6,7)}この場合、優先コンフォメーションの変化を立体構造の変換と考え、それによって機能が制御されていると考えることができる。

こういった立体構造の変換を化学修飾という合成的手段で行うだけでなく、周囲の環境変化に対応して引き起こすことができれば、環境変化によって分子の機能制御を動的に行うことができるようになる。このことを目的とし、環境応答型芳香族アミド

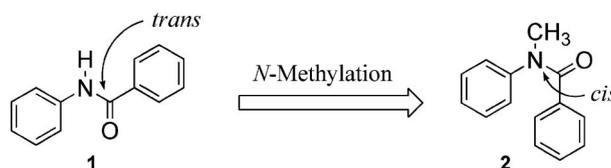
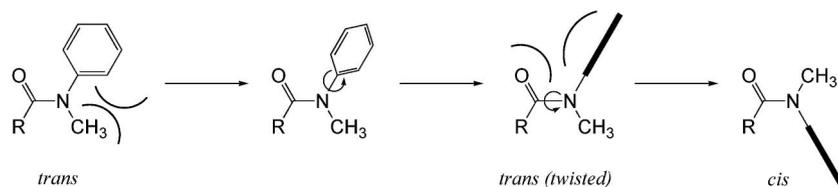
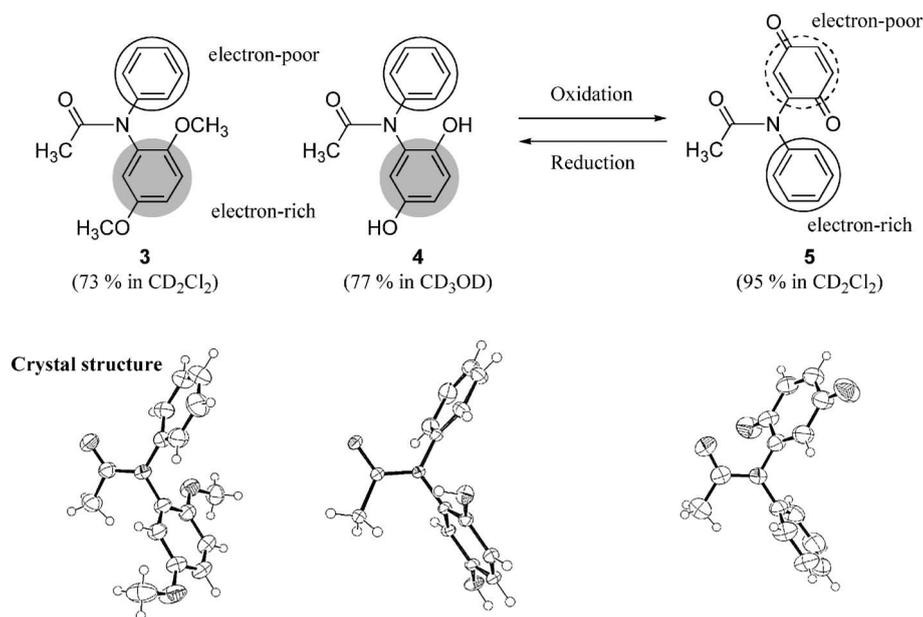


Fig. 1. Conformational Change Caused by *N*-Methylation

昭和薬科大学薬化学研究室 (〒194-8543 町田市東玉川学園 3-3165)

e-mail: iokamoto@ac.shoyaku.ac.jp

本総説は、平成 20 年度日本薬学会関東支部奨励賞の受賞を記念して記述したものである。

Fig. 2. *Ab initio* Calculations for *N*-MethylacetanilideFig. 3. Redox-induced Conformational Alteration of *N,N*-Diaryl Amides and Crystal Structures

化合物をデザインした。

2. *N,N*-ジアリール芳香族アミド

2-1. *N*-メチルアミドの *cis* 型優先性と *N,N*-ジアリールアミドのデザイン *N*-メチル化による *trans* 型から *cis* 型への変換の一因として、アミドカルボニル酸素と芳香環の π 電子との間での電子的反発が考えられる。^{8,9)} すなわち、アミド窒素原子に結合した芳香環は、*N*-メチル化によってアミド平面からねじれ、それによって芳香環の π 電子はカルボニル酸素の電子と反発を生じ、結果として芳香環はカルボニル基と反対側を向くことになる (Fig. 2)。そこで筆者は Fig. 3 に示すような *N,N*-ジアリールアミドが有効であると考えた。これらのアミドは、窒素原子上にある 2 つの芳香環の π 電子密度に差が生じている。そして外部からの反応によって片方の環を変化させ、相対的な π 電子密度の豊富さを入れ替えることができる。より電子豊富な芳香環がカルボニルとの反発を避ける立体を優先

することで、結果として外部からの反応が構造を入れ替えることになる。

2-2. 酸化還元による構造変換 酸化還元反応の応答ユニットとして、ヒドロキノン-*p*-キノン系を取り上げ、アミド窒素原子上に導入した。このヒドロキノン-*p*-キノン系は生体内にも見いだされる、極めて重要なかつ制御法もよく知られた酸化還元系である。もう一方の *N*-アリール置換基をフェニル基とすることで、相対的な π 電子密度の豊富さがヒドロキノン体と *p*-キノン体とで異なるようになる。これによって酸化還元応答型の立体転換系



岡本 巖

昭和薬科大学・准教授，1992年東京大学薬学部卒業，1997年同大学院薬学系研究科博士課程修了・博士（薬学）取得（首藤紘一教授），1997年日本学術振興会特別研究員，1997–1998年マサチューセッツ工科大学博士研究員（R. L. Danheiser 教授），1998年昭和薬科大学助手，2001年同講師，2007年より現職。専門は構造有機化学。

であるアセトアミド誘導体 **3-5** をデザインした (Fig. 3).¹⁰ この系では、元々は電子密度の高いヒドロキノン環を酸化して得られる *p*-キノン環がフェニル基よりも相対的に電子密度が低くなり、立体転換が起こり得ると考えられる。まず、これらの結晶構造を比較すると、ヒドロキノン誘導体 **3,4** ではヒドロキノン部がアミドカルボニルの酸素原子と *trans* 側に位置した構造を有していた。一方で、キノン体 **5** では、フェニル基がカルボニル酸素と *trans* になる構造を有していた。

これらの構造優先性は溶液中においても保たれており、**3** は CD₂Cl₂ 中で主としてジメトキシベンゼンが *trans* 側 (73%, 213 K), **4** は CD₃OD 中で主としてヒドロキノンが *trans* 側 (77%, 253 K) であるのに対し、**5** は CD₂Cl₂ 中でほぼキノンが *cis* 側 (95%, 178 K) であることが ¹H-NMR 測定から明らかとなった。

ヒドロキノン体 **4** とキノン体 **5** とは、通常の合成的手法で変換可能である。また電気化学的反応を検討したところ、プロトン源である酢酸を共存させておくことで、+1.40 V (vs. Ag/AgCl) で **4** から **5** への変換が、また -0.15 V で逆の **5** から **4** への変換が、目立った副反応なく進行した (Fig. 4)。これらの結果から、酸化還元反応を利用して芳香環の電子密度を変化させることにより、構造の反復的な相互変換が自在にできることが示された。

3. 含ピリジル芳香族 *N*-メチルアミド

3-1. ピリジン環を導入した *N*-メチルアミドの立体特性 ベンゼン環以外の芳香環を有し、芳香環の極性や電子密度がベンゼンと大きく異なる場合には、*N*-メチル芳香族アミドとしてどのような立体特性を示すのであろうか。芳香環自体に方向性を持ち、そして種々の配位能を有するピリジン環を含む *N*-メチルアミドの立体特性を検討した (Table

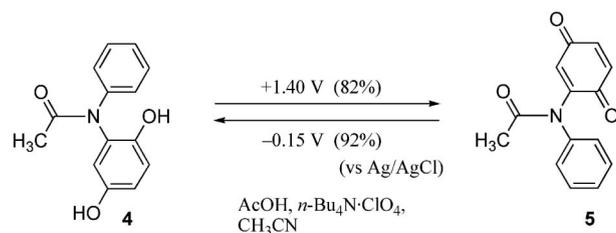


Fig. 4. Electrochemical Interconversion in a Constant Potential Manner

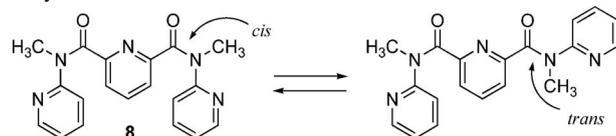
1).¹¹ 含ピリジル *N*-メチルアミドの基本ユニットである化合物 **6a** は、*N*-メチルベンズアニリド **2** と同様に *cis* 型の結晶構造を持ち、CD₂Cl₂ 溶液中においても *cis* 型 (95%, 183 K) を優先していた。ピリジン環に種々の置換基を導入した化合物 **6b-e** も、やはり CD₂Cl₂ 溶液中で *cis* 型優先性を示し、ほとんど置換基効果はみられなかった。このことから *N*-メチルピリジリアミド骨格自体もまた *cis* 型優先の特性を有していることが分かる。3つのピリジン環を2つの *N*-メチルアミド結合で連結した化合物 **7, 8** の CD₂Cl₂ 溶液中では、3種類の *cis/trans* 異性体のうち、*trans-trans* 型は観測されず、2種類のコンフォーマーが観測されたが、*cis-cis* 型が主であった。これは **6a-e** と同様の傾向である。しかしながら、化合物 **8** では、やや *trans-cis* 型の存在比が大きくなった。

3-2. 溶媒による立体構造転換 コンフォーマー比に異なる傾向がみられた化合物 **8** について、*cis/trans* 比に対する溶媒効果を検討した (Table 2)。**8** の CD₃OD 溶液では、CD₂Cl₂ 溶液の場合よりも *cis-cis* 型構造の割合が増加した。一方、C₆D₅CD₃ や THF-*d*₃ では *trans-cis* 型構造が優先となった。CD₂Cl₂ と C₆D₅CD₃ の混合溶媒が、それぞれの溶媒単独の時の中間的な比率を示すことから、溶媒を混合することで *cis/trans* 比を制御することが可能であることが分かる。

溶媒の誘電率に依存して *cis/trans* 比を変化させるというホルムアミド誘導体の報告例があるが、¹²⁾

Table 1. Conformational Analysis of Pyridylamides in CD₂Cl₂ at 183 K

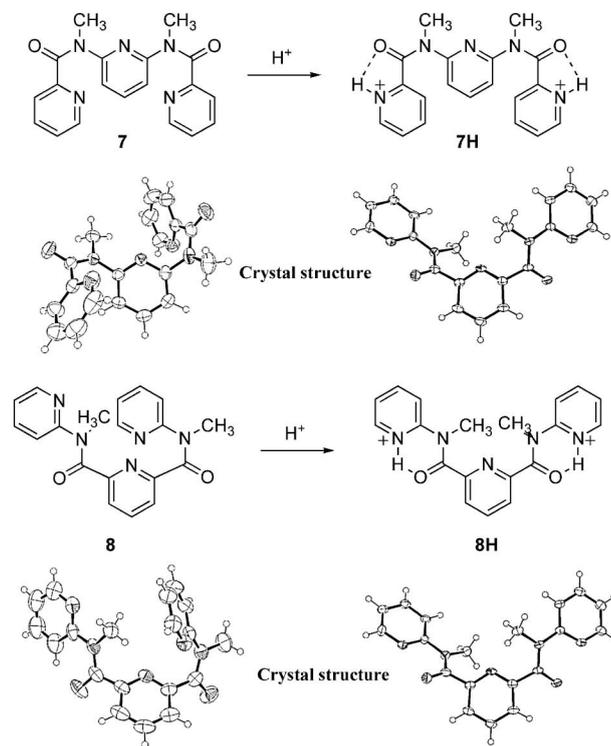
	R ¹	R ²	R ³	<i>cis</i> : <i>trans</i>
6a	H	H	H	95 : 5
6b	H	NO ₂	H	98 : 2
6c	Br	H	H	96 : 4
6d	CO ₂ CH ₃	H	H	96 : 4
6e	H	H	Br	94 : 6
7	H	H	<i>cis</i> -NCH ₃ CO-2-Py	88 : 12
8	<i>cis</i> -CONCH ₃ -2-Py	H	H	61 : 39

Table 2. Solvent-dependent Conformational Change of Pyridylamide **8** at 183 K


solvent	AN	DN	ϵ	μ	<i>cis</i> : <i>trans</i>
methanol	41.3	19	32.6	1.7	88 : 12
dichloromethane	20.4		9.0	1.6	61 : 39
dichloromethane + toluene (50 : 50)					54 : 46
acetone	12.5	17	20.7	2.9	52 : 48
toluene	7.9	0.1	2.3	0.3	25 : 75
THF	8.0	20	7.4	1.7	19 : 81

化合物 **8** の溶媒依存性に関していくつかの溶媒固有のパラメータと *cis/trans* 比を比較したところ、誘電率 ϵ や双極子モーメント μ との相関はみられず、溶媒のアクセプター能 (AN)^{13,14} と相関していることが分かった (Table 2). AN は溶媒がアミド結合のカルボニル基に溶媒和する指標になると考えられるが、この値が大きい溶媒中で *cis-cis* 型構造がより優先的であった。詳細な解析が必要ではあるが、中心の 2,6-ジカルボニルピリジン構造と溶媒の相互作用によって、カルボニル基やピリジン環の間の双極子-双極子相互作用に変化が起こるためではないかと考えている。

3-3. 酸度による立体構造転換 ピリジン環は塩基であり、また金属への配位能を持つことから、酸や金属を添加することによる立体転換化合物へ応用された例が数多く報告されている。¹⁵⁻²⁰ *cis* 型アミド構造を持つピリジン誘導体においてもそのような立体転換が起こるのかは興味深い。ジアミド体 **7** 及び **8** に酸を添加すると、どちらの場合にも両端のピリジン環に優先してプロトン化が起こる (Fig. 5). ジアミド体 **7** は結晶中で *cis-cis* 型構造で、2つの末端ピリジン環が中央のピリジン環の平面に関して逆に位置する *anti* 型をとっている。ジプロトン化した **7H** も同様の立体構造をとる。ただし、**7** の結晶構造では末端のピリジン環窒素原子がカルボニル基と遠い方に位置しているが、**7H** ではピリジン環窒素原子に配位したプロトンがカルボニル酸素原子と分子内水素結合を形成するため、末端ピリジン環は反転している。一方で溶媒依存性をみせた化合物 **8** は、酢酸エチルと *n*-ヘキサンの混合溶媒から

Fig. 5. Acid-dependent Conformational Alteration of **7** and **8**, and Crystal Structures

得られた結晶構造は *trans-cis* 型であるが、ジプロトン化された **8H** ではアミド結合が反転して *trans-trans* 型へと変化する。結晶構造だけでなく、CD₃CN 中に TFA-*d* を添加した溶液においても *trans-trans* 型への変換が確認された。²¹ より単純なピリジルアミド **6a** の場合は、酸を添加することによって2つのピリジン環にプロトン化が起こり、双方のプロトンがカルボニル酸素と水素結合を形成するために *trans* 型へと立体転換した。モノアミド **6a** とジアミド **8** とではプロトン化様式に違いがあるものの、いずれも酸の添加によりジプロトン化して、*N*-メチル化アミドが *cis* 型から *trans* 型へと立体転換する。

以上の結果から、ピリジン環を有する *N*-メチルアミドを適当な結合位置や方向性を持たせて分子内に存在させると、酸度を調節することでより大きな動きをする分子の構築が期待される。一例として、5つのピリジン環からなる含ピリジルアミド **9** の、酸の添加によるユニークな立体挙動を示した (Fig. 6).²² 結晶中及び溶液中において、化合物 **9** の *N*-メチルアミド結合はすべて *cis* 型であり、分子全体が層状に近い構造 **A** をとっている。化合物 **9** に過塩

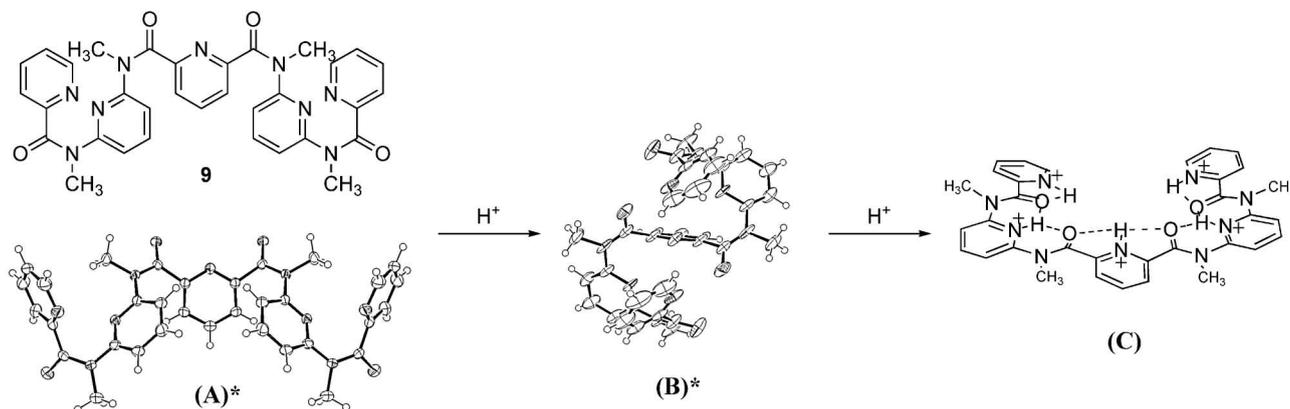


Fig. 6. Acid-dependent Stepwise Conformational Folding and Unfolding of **9**
*crystal structure.

素酸が2当量配位すると、両端のピリジン環にのみプロトン化することで、アミド結合がすべて *cis* 型に保たれたまま、分子全体がフォールディングを起こして丸まった構造 **B** となる。この構造は結晶中だけでなく、過剰のトリフルオロ酢酸を添加した溶液中においても確認された。この溶液中に、より強い酸である過塩素酸をさらに加えていくと、両末端以外のピリジン環もプロトン化されることでアミド結合がすべて *trans* 型へと反転し、分子全体としては平面状の構造 **C** になる。つまり **9** は加える酸の当量あるいは強さを調節することで、層状構造、フォールディング構造、そして平面構造へと段階的に形を変えることができる。

4. おわりに

以上のように、*N*-メチル芳香族アミドの *cis* 型優先性という立体特性を基盤として、酸化還元反応、溶媒特性、酸といった外的因子により立体転換を起こす化合物を見い出した。これらの外的因子は合成反応の操作と比べて容易に変化させることができ、分子の三次元構造を自在に操ることができる。またその応答系としてとりあげた構造は単純で一般性があり、用途に応じた様々な分子設計が可能である。こういった比較的低エネルギー障壁の低いコンフォメーション平衡に基づく機能のスイッチは、新しいタイプの機能特性を示すことが期待される。現在これらのことを踏まえ、特徴的な立体挙動を示す分子の開発を進めている。

謝辞 本研究を行うにあたり、大変多くの共同研究者の方々にお力を頂きました。東京医科歯科大

学大学院疾患生命科学部 影近弘之教授、お茶の水女子大学大学院人間文化創成科学研究科 棚谷綾准教授、徳島文理大学香川薬学部 東屋功教授、榎飛雄真博士、片桐幸輔博士、昭和薬科大学 田村修教授、森田延嘉講師、故竹谷哲也教授、そして昭和薬科大学薬化学研究室に在籍した多くの大学院生、学部学生に心より感謝いたします。また、本研究は武田科学振興財団研究助成の支援の下で行われたものであり、ここに深く感謝いたします。

REFERENCES

- 1) Balzani V., Credi A., Venturi M., "Molecular Devices and Machines: A Journey into the Nanoworld," Wiley-VCH, Weinheim, 2003.
- 2) "Molecular Switches," ed. by Feringa B. L., Wiley-VCH, Weinheim, 2001.
- 3) Irie M. Ed., *Chem. Rev.*, **100**, 1683–1890 (2000).
- 4) Kagechika H., Himi T., Kawachi E., Hashimoto Y., Shudo K., *J. Med. Chem.*, **32**, 2292–2296 (1989).
- 5) Kagechika H., *Curr. Med. Chem.*, **9**, 591–608 (2002).
- 6) Itai A., Toriumi Y., Tomioka N., Kagechika H., Azumaya I., Shudo K., *Tetrahedron Lett.*, **30**, 6177–6180 (1989).
- 7) Kashino S., Ito K., Haisa M., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **52**, 365–369 (1979).
- 8) Saito S., Toriumi Y., Tomioka N., Itai A., *J. Org. Chem.*, **60**, 4715–4720 (1995).
- 9) Yamasaki R., Tanatani A., Azumaya I., Saito S., Yamaguchi K., Kagechika H., *Org. Lett.*,

- 5, 1265–1267 (2003).
- 10) Okamoto I., Yamasaki R., Sawamura M., Kato T., Nagayama N., Takeya T., Tamura O., Masu H., Azumaya I., Yamaguchi K., Kagechika H., Tanatani A., *Org. Lett.*, **9**, 5545–5547 (2007).
 - 11) Okamoto I., Nabeta M., Yamamoto M., Mikami M., Takeya T., Tamura O., *Tetrahedron Lett.*, **47**, 7143–7146 (2006).
 - 12) Leis J., Klika K. D., Karelson M., *Tetrahedron*, **54**, 7497–7504 (1998).
 - 13) Gutmann V., “The Donor-Acceptor Approach to Molecular Interactions,” Plenum Press, New York, 1978
 - 14) Gutmann V., *Electrochim. Acta*, **21**, 661–670 (1976).
 - 15) Kolomiets E., Berl V., Odriozola I., Stadler A.-M., Kyritsakas N., Lehn J.-M., *Chem. Commun.*, 2868–2869 (2003).
 - 16) Dolain C., Maurizot V., Huc I., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **42**, 2738–2740 (2003).
 - 17) Rebek J., Marshall L., *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 6668–6670 (1983).
 - 18) Kelly T. R., Bowyer M. C., Bhaskar K. V., Bebbington D., Garcia A., Lang F., Kim M. H., Jette M. P., *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 3657–3658 (1994).
 - 19) Zelikovich L., Libman J., Shanzer A., *Nature (London)*, **374**, 790–792 (1995).
 - 20) Barboiu M., Jehn J.-M., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **99**, 5201–5206 (2002).
 - 21) Okamoto I., Nabeta M., Minami T., Nakashima A., Morita N., Takeya T., Masu H., Azumaya I., Tamura O., *Tetrahedron Lett.*, **48**, 573–577 (2007).
 - 22) Okamoto I., Nabeta M., Hayakawa Y., Morita N., Takeya T., Masu H., Azumaya I., Tamura O., *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 1892–1893 (2007).