

N-置換芳香族アミド結合を使ったらせんおよび環状分子の合成

横山 明弘^{*1}

Synthesis of Helical and Cyclic Molecules Composed of N-Substituted Aromatic Amide Bonds

Akihiro YOKOYAMA^{*1}

ABSTRACT: Oligomers and polymers with cyclic and helical structure were synthesized by taking advantage of *cis*-conformation of *N*-substituted aromatic amide bonds. A series of single crystal X-ray analyses revealed that 4-(methylamino)benzoic acid oligomers adopted helical conformation with three monomer units per turn in the crystal. The CD spectra and their theoretical analyses indicated that poly(*N*-substituted *p*-benzamide) favors similar helical conformation in solution. On the other hand, cyclic molecules with inner cavity were synthesized by condensation of *trans*-stilbene and diphenylacetylene monomers under polymerization conditions.

Keywords: helix, cycle, amide, oligomers, polymer

(Received September 21, 2011)

1. はじめに

アミノ基とカルボキシル基の脱水縮合により形成されるアミド結合は、ペプチド結合ともよばれ、アミノ酸ユニットをつないでタンパク質の一次構造を構築している結合である。さらにアミド結合は、その平面性や水素結合性により、タンパク質の二次構造にも大きく影響をおよぼしている。

近年、アミド結合の構造的ならびに電子的な性質を利用して特異な構造を有する分子を構築する研究が精力的に行われている。たとえば Ghadiri らは、D-体と L-体のアミノ酸を交互に結合させた環状ペプチドを合成し、アミド結合に由来する分子間水素結合を利用してチューブ構造を構築している¹⁾。一方、Huc らや Gong らは、アミド結合の分子内水素結合を利用して、平面環状構造やらせん構造を有する芳香環オリゴアミドを合成している^{2,3)}。

有機化学的には、アミドはカルボン酸誘導体に分類される。カルボン酸誘導体としては、他に酸ハライドやエステルなどがあるが、これらはカルボニル炭素にそれぞれハロゲン原子や酸素原子が結合している。一方、アミ

ドではカルボニル炭素に結合している原子は窒素であり、ハロゲンや酸素に比べると電気陰性が小さい。そのため、非結合性電子対をカルボニル基によりよく供与できるので、スキーム1の右側に示した共鳴構造の寄与が大きい。アミド結合の反応性や構造的特徴は、この共鳴によって説明できる。すなわち、窒素原子が強い電子供与性を示すためにカルボニル炭素の求電子性が低く、そのためカルボン酸誘導体の中では最も加水分解されにくく、求核試薬との反応性が最も低い。一方、構造的な特徴としては、炭素-窒素結合が二重結合性をもつために、アミド結合は平面構造になる。



スキーム 1

平面構造を有するアルケンにシス-トランスあるいは *E-Z* の立体異性体が存在するように、平面構造のアミド結合にも2つの立体異性が存在する。アミド結合の炭素原子と窒素原子の両方に芳香族ユニットが結合した芳香族アミドの場合、アミド結合に対して両方の芳香環が同じ側にある場合をシス、逆側にある場合をトランスとよ

^{*1}: 物質生命理工学科教授(ayokoyama@st.seikei.ac.jp)

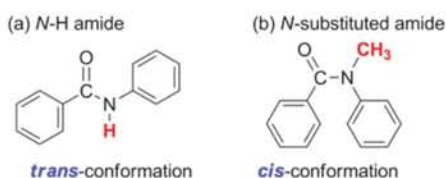


図1 芳香族アミド結合の立体配座.

ぶ。一般的に芳香族アミド結合では、*N*-H 型のアミド結合はシス型の立体配座を、*N*-置換型のアミド結合はトランス型を優先する (図1)⁴⁾。そのため、*N*-置換アミド結合で構成された分子の構造は、*N*-H 型アミド結合の分子とは異なる特徴を有することが報告されている⁵⁾。

著者らは連鎖重合形式で進行する縮重合法の開発を行い、*N*-置換された芳香族ポリアミドの精密合成を行ってきた⁶⁾。その研究過程において、生成物である*N*-置換芳香族ポリアミドの立体構造に興味を持ち、ポリマーの立体構造の解析や、特異な構造を有するオリゴマーの合成を行ってきた。本論文では、それらの研究結果のいくつかを紹介する。

2. *N*-置換ポリパラベンズアミドの立体構造

4-アミノ安息香酸の重縮合体である *N*-H 型のポリパラベンズアミドは、アミド結合がトランス型で、分子全体が直線状に伸びている構造であることが知られている (図2)⁷⁾。

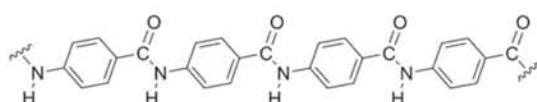


図2 *N*-H型ポリパラベンズアミドの直線構造.

しかし *N*-置換されたポリパラベンズアミドは、アミド結合がシス型になるために、全く異なる構造になると思われる。そこでまずポリマーのモデル化合物として4-(メチルアミノ)安息香酸の3~5量体を合成し、それらの単結晶を X 線構造解析した。その結果、いずれのオリゴマーも結晶状態では3モノマーユニットで1巻きのらせん構造であることがわかった (図3)⁸⁾。

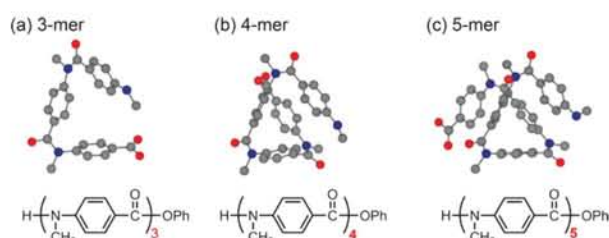


図3 4-(メチルアミノ)安息香酸オリゴマーの結晶構造.

次に *N*-置換ポリパラベンズアミドの立体構造を、円二色性 (CD) スペクトルにより検討することにした。CD シグナルを得るためには、測定化合物が光学活性でなければならない。そこで、側鎖として光学活性なトリエチレングリコールを有するポリマー1を合成し、種々の溶媒を用いて溶液の CD スペクトルを測定した。その結果、分裂型の波形を示し、測定温度を低くすると CD 強度は増加した (図4)。

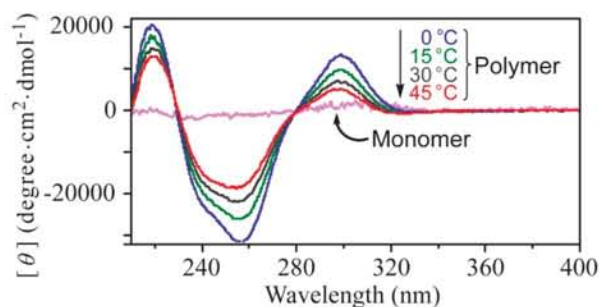


図4 ポリアミド1のアセトニトリル中における温度可変 CD スペクトル.

得られた CD スペクトルを励起子解析することにより、このポリマーは溶液中で3モノマーユニットで1巻きの右巻きに偏らせん構造をとっていることを明らかにした⁸⁾。また、ポリマー1の CD スペクトルは、温度を高めるとシグナル強度が弱くなったことから、1のらせん構造は動的な性質を持ち、温度を高めると右巻きの比率が少なくなっていることも分かった。

溶媒中における *N*-置換ポリパラベンズアミドのらせん構造は、ポリマーのアミド窒素原子に導入する側鎖の性質に大きく影響された。すなわち、トリエチレングリコールのように親水性の側鎖を有する1は溶液中でらせん構造を形成するが、側鎖として疎水性でキラルなアルキル鎖を有する2は CD 測定においてコットン効果を示さなかったことから、らせん構造をとっていないと思われる⁸⁾。また、側鎖がトリエチレングリコールであっても、不斉炭素の位置を主鎖に近付けた3は、水のように

な高極性溶媒中でしか分裂型の CD スペクトルを与えなかった (図 5)。このことより、**3** では側鎖の分岐部分とポリマー主鎖との立体的相互作用がらせん構造の形成に対して不利に働いており、疎溶媒効果⁹⁾が大きく作用する水中でしからせん構造を構築出来ないと考えた¹⁰⁾。そこで側鎖の分岐点は**1**と同じで、導入する置換基をメチル基より大きいイソプロピル基にした**4**を合成して CD スペクトルを測定した。その結果、クロロホルム中では**4**は**1**よりも右巻きにより偏ったらせん構造を形成していることが示唆された¹¹⁾。

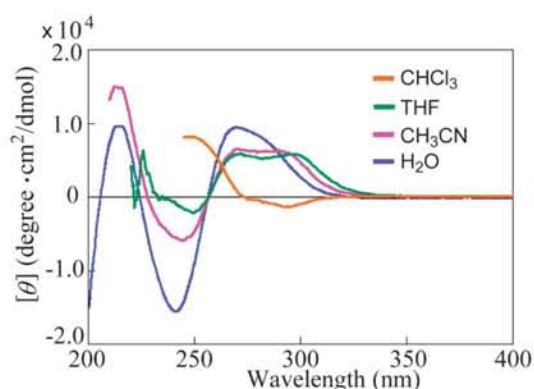
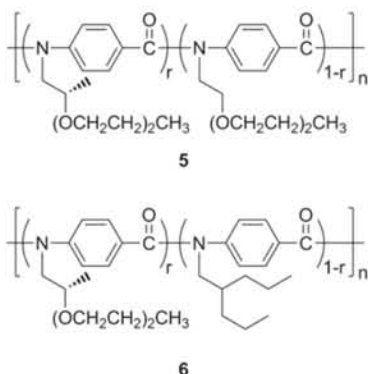


図 5 各種溶媒中におけるポリアミド**3**の CD スペクトル。

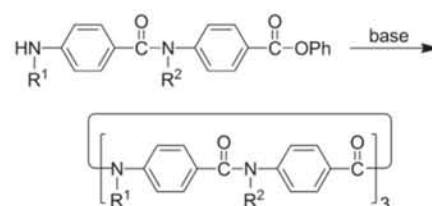
ポリマー**1**のらせん構造において、主鎖の立体構造に側鎖がどの程度影響をおよぼしているのかを調べるために、**5**や**6**のような共重合体を様々な共重合比で合成し、それらの CD を測定した。もし側鎖と主鎖の立体的相互作用が強ければ、ポリマー全体におけるキラル側鎖の割合が少量でも、ポリマー全体が片方巻きのらせん構造になるような不斉増幅¹²⁾が見られると考えた。しかし、いずれの共重合体においても CD 強度は共重合比に比例して増加したことから不斉増幅な



どは無く、側鎖はその近傍の主鎖構造だけに影響を与えていることが分かった¹³⁾。

3. 内部に空洞を有する環状化合物の合成

N-置換されたポリパラベンズアミドの精密合成の研究過程で 4-(アルキルアミノ)安息香酸の 2 量体をモノマーとして用いた重合を検討したところ、4-(アルキルアミノ)安息香酸の環化 6 量体が選択的に得られることを明らかにした (スキーム 2)¹⁴⁾。X 線結晶解析をしたところ、得られた環化 6 量体は折れ曲がった構造をしているために、内部空洞をもたなかった (図 6)¹⁵⁾。



スキーム 2

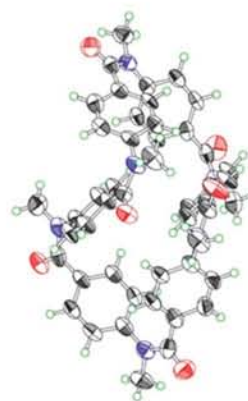


図 6 4-(メチルアミノ)安息香酸環化 6 量体の結晶構造。

そこで重合条件下におけるこの環化反応を利用して、内部に空洞を有する環状化合物の合成を検討した。2つのベンゼン環をシス型のアミド結合でつなぐと、立体反発により 2つのベンゼン環はアミド結合に対して垂直に近い角度をもつ (図 7)。この屈曲ユニットを剛直なユニットでつないで 3 角形を形成させれば、ベンゼン環の壁で囲まれた内部空洞を有する環状化合物が得られると考えた。

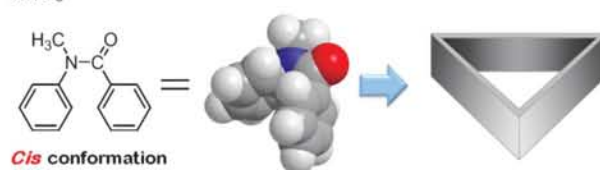
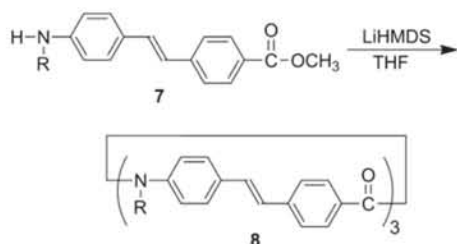


図 7 内部に空洞を有する環状化合物のデザイン。

モノマーとして *trans*-スチルベン骨格を有する **7** を合成し、重合条件下における環化3量体の形成を検討した。モノマーのアミノ基に導入するアルキル基や、反応に用いる塩基、試薬の加え方、反応温度などを種々検討したところ、モノマーとして *N*-イソプロピル体、塩基としてリチウムヘキサメチルジシラジド (LiHMDS) を5当量用い、LiHMDS のテトラヒドロフラン (THF) 溶液にモノマーの THF 溶液を室温で4時間かけて滴下することにより、目的とする環化3量体 **8** を収率61%で単離することが出来た (スキーム3)。



スキーム3

得られた環化体を単結晶化させて X 線結晶解析を行ったところ、**8** は内部に直径約 7.5Å の空洞を有する構造であり (図 8a), その空洞には他の分子の側鎖が挿入されて結晶化したことがわかった (図 8b) ¹⁶⁾。

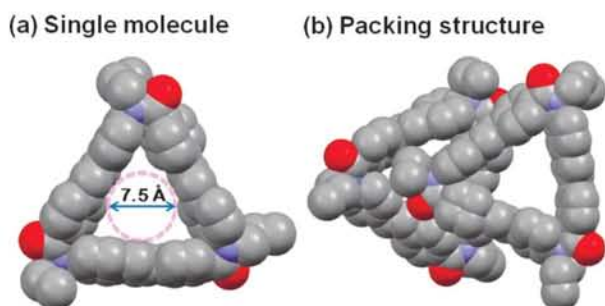
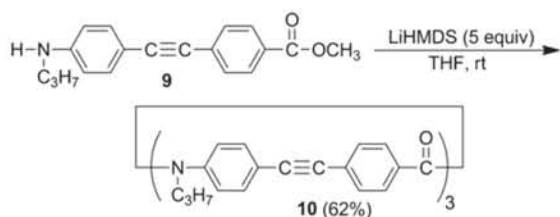


図8 環化3量体 **8** (R = C₃H₇) の結晶構造。

ジフェニルアセチレン骨格を有するモノマー**9** についても環化3量体の合成を検討したところ、*trans*-スチルベンモノマー**7** と同様に、モノマー**9** を LiHMDS に滴下することにより、環化3量体 **10** を62%の収率で単離することができた (スキーム4)。



スキーム4

得られた環化物**10**の構造を X 線解析により調べたところ、**8** と同様に内部空洞を有する構造であり、その空洞には再結晶溶媒であるトルエンが取り込まれていた (図 9a)。また **8** とは異なり、結晶状態で **10** は上下に積み重なったようにパッキングしており、内部空洞の部分でチャンネルを形成していることがわかった (図 9b) ¹⁶⁾。

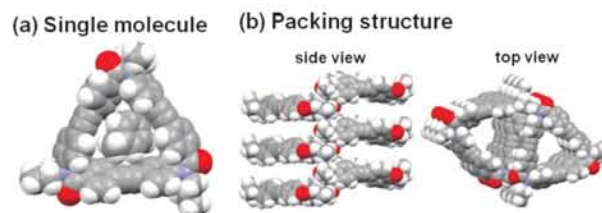


図9 環化3量体 **10** の結晶構造。

4. 謝辞

本稿は著者が神奈川大学工学部在籍時に得られた研究成果をまとめたものであり、横澤勉教授ならびに研究に携わって下さった学生の方々に感謝いたします。

参考文献

- (a) Ghadiri, M. R.; Granja, J. R.; Milligan, R. A.; McRee, D. E.; Khazanovich, N. *Nature* 1993, 366, 324–327. (b) Ghadiri, M. R.; Granja, J. R.; Buehler, L. K. *Nature* 1994, 369, 301–304.
- (a) Dolain, C.; Maurizot, V.; Huc, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 2738–2740. (b) Jiang, H.; Dolain, C.; Leger, J.-M.; Gornitzka, H.; Huc, I. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 1034–1035. (c) Dolain, C.; Zhan, C.; Leger, J.-M.; Daniels, L.; Huc, I. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 2400–2401. (d) Bao, C.; Kauffmann, B.; Gan, Q.; Srinivas, K.; Jiang, H.; Huc, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 4153–4156.
- (a) Yuan, L.; Zeng, H.; Yamato, K.; Sanford, A. R.; Feng, W.; Atreya, H. S.; Sukumaran, D. K.; Szyperski, T.; Gong, B. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 16528–16537. (b) Yuan, L.; Sanford, A. R.; Feng, W.; Zhang, A.; Zhu, J.; Zeng, H.; Yamato, K.; Li, M.; Ferguson, J. S.; Gong, B. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 10660–10669. (c) Ferguson, J. S.; Yamato, K.; Liu, R.; He, L.; Zeng, X. C.; Gong, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, 48, 3150–3154.
- (a) Itai, A.; Toriumi, Y.; Tomioka, N.; Kagechika, H.; Azumaya, I.; Shudo, K. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 6177–6180. (b) Yamaguchi, K.; Matsumura, G.;

- Kagechika, H.; Azumaya, I.; Ito, Y.; Itai, A.; Shdo, K. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, *113*, 5474–5475. (c) Azumaya, I.; Yamaguchi, K.; Kagechika, H.; Saito, S.; Itai, A.; Shudo, K. *Yakugaku Zasshi* 1994, *114*, 414–430. (d) Azumaya, I.; Kagechika, H.; Yamaguchi, K.; Shudo, K. *Tetrahedron* 1995, *51*, 5277–5290.
- 5) (a) 棚谷 綾, 東屋 功, 影近 弘之 *有機合成化学協会誌*, 2000, *58*, 556–567. (b) 岡本 巖, 棚谷 綾, 影近 弘之 *有機合成化学協会誌*, 2009, *67*, 1240–1249.
- 6) (a) Yokoyama, A.; Yokozawa, T. *Macromolecules* 2007, *40*, 4093–4101. (b) Yokozawa, T.; Yokoyama, A. *Chem. Rev.* 2009, *109*, 5595–5619.
- 7) Tashiro, K.; Kobayashi, M.; Tadokoro, H. *Macromolecules* 1977, *10*, 413–420.
- 8) Tanatani, A.; Yokoyama, A.; Azumaya, I.; Takakura, Y.; Mitsui, C.; Shiro, M.; Uchiyama, M.; Muranaka, A.; Kobayashi, N.; Yokozawa, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, *127*, 8553–8561.
- 9) Nelson, J. C.; Saven, J. G.; Moore, J. S.; Wolynes, P. G. *Science* 1997, *277*, 1793–1796.
- 10) Saiki, T.; Yokoyama, A.; Yokozawa, T. *Polym. Prepr., Jpn* 2008, *57*, 373.
- 11) Nakano, S.; Saiki, T.; Yokoyama, A.; Yokozawa, T. *Polym. Prepr., Jpn* 2009, *58*, 172.
- 12) Green, M. M.; Park, J. W.; Sato, T.; Teramoto, A.; Lifson, S.; Selinger, R. L. B.; Selinger, J. V. *Angew. Chem., Int. Ed.* 1999, *38*, 3139–3154.
- 13) Yokoyama, A.; Inagaki, Y.; Ono, T.; Yokozawa, T. *J. Polym. Sci.: Part A: Polym. Chem.* 2011, *49*, 1387–1395.
- 14) Yokoyama, A.; Shimizu, Y.; Yokozawa, T. *Chem. Lett.* 2005, *34*, 1128–1129.
- 15) Azumaya, I.; Kato, T.; Yokoyama, A.; Yokozawa, T.; Imabeppu, F.; Watanabe, A.; Takayanagi, H. *Anal. Sci.* 2003, *19*, x67–x68.
- 16) Yokoyama, A.; Maruyama, T.; Tagami, K.; Masu, H.; Katagiri, K.; Azumaya, I.; Yokozawa, T. *Org. Lett.* 2008, *10*, 3207–3210.