

令和 6 年 4 月 18 日現在

機関番号：32624

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06483

研究課題名(和文)フルオロカーボンによるアミド窒素修飾の化学

研究課題名(英文)Chemistry of Amide Nitrogen Modification by Fluoro Substituents

研究代表者

山崎 龍 (YAMASAKI, RYU)

昭和薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号：90453844

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、アミド化合物にフッ素置換基(フルオロカーボン)を導入した化合物の合成法の確立、構造特性の解明を目指した。具体的には(1)フッ素導入の足場として多重結合をもつアミド化合物(2)ペンタフルオロベンゼン環をもつアミド化合物(3)モノフルオロメチル基(4)ジフルオロメチル基(5)モノフルオロメチル基をもつアミド化合物についてそれぞれ合成法を確立し、それぞれの構造特性をX線結晶解析、NMRや計算化学により詳細に解析した。その結果、フッ素原子の電子的反発や電子吸引力がアミドのコンフォメーションや結合角に大きな影響を与えることがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脂溶性向上や代謝安定性などの物性向上を目的に、直近10年で承認された医薬品の2割以上が1つ以上のフッ素原子をもつ。一方でフッ素置換基をアミド化合物に導入した場合の構造特性はそれまで系統的に検討されていなかった。本研究はフッ素をもつアミド化合物の合成法を確立し、その構造特性を明らかとしたことで、医薬化学における化合物デザインに貢献するものと考えられる。また本研究の遂行においてアミドに多重結合をもつ化合物の構造特性、昇華によりon-off型でスイッチング可能な分子、芳香族求核置換や光によるフッ素芳香族特有の変換反応等、今後の多様な研究展開に繋がる知見が得られた。

研究成果の概要(英文)：In this study, synthetic methods for compounds bearing fluorine substituents (fluorocarbons) into amide compounds was established and their structural properties were analyzed. Specifically, synthetic methods for each of the following compounds was developed; (1) amide compounds with multiple bonds as scaffolds for introduction of fluorine, (2) amide compounds with pentafluorophenyl rings, (3) amides with monofluoromethyl groups, (4) amides with difluoromethyl groups, and (5) amide compounds with monofluoromethyl groups. Then, their respective structural characteristics were analyzed in detail using X-ray crystallography, NMR, and DFT calculations. As a result, the electronic repulsion and electron-withdrawing nature of fluorine atoms were found to be significantly influencing the conformation and bond angles of the amide.

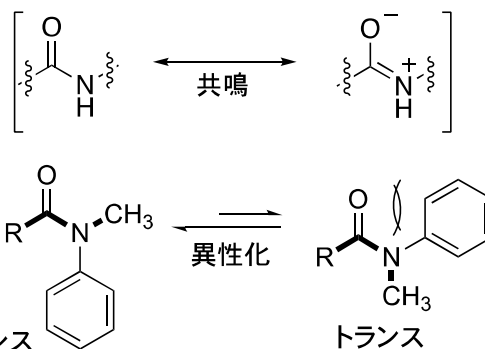
研究分野：有機合成化学、有機構造化学

キーワード：アミド フッ素 立体構造 置換基効果

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

アミド結合は医薬品やペプチドにみられる重要な構成単位である。そのため、アミド結合ならびにその誘導体の合成法開拓ならびに構造特性の理解は、ケミカルスペースの拡張ならびに医薬化学における構造活性相関や機能性分子の革新的デザインにおいて重要な知見となる。アミド結合は共鳴による部分的二重結合性によりシス、トランスの2つのコンフォマーが区別可能となる基本的構造特性を有する。例えばアセトアニリドなどの芳香族第1級アミドはトランス型が安定構造であるが、N-アルキル化された誘導体ではシス型構造を安定構造とする。このN-アルキル化によるシス型優先性は、アルキル基の導入によりアミド平面とベンゼン環の間にねじれが生じ、トランス型構造において芳香環とカルボニルの間に電子的反発が起こるためシス型が安定構造となる、と提唱されている。しかし、このアミド結合の安定コンフォメーションへの置換基の与える影響について一般化した理論はそれまでなかった。アミドの構造特性は、生物活性などに大きな影響を与えるため、化合物デザインにおいて重要な知見となる。



一方で近年、医薬化学においてフルオロカーボン類などを含めたフッ素含有置換基が代謝安定性、脂溶性向上などの特性から注目されている。しかし、それまでフッ素を含む置換基をアミド結合に導入した化合物群の構造特性について系統的な報告はされていなかった。この一因として、フッ素特有の高い電子吸引力による安定性や合成法のアクセスといった障害があった。しかし、フッ素置換基の合成法は近年様々な試薬が開発され目覚ましく発展しており、これらの構造特性を明らかとするための基盤は整いつつあった。

2. 研究の目的

申請者はそれまで様々な置換基をもつアミド類縁体の合成ならびに構造解析を行い、これらの置換基がアミドのコンフォメーションに与える影響を明らかとしてきた。本研究では、新たに置換基としてフルオロカーボン類を導入したアミド類縁化合物の効率的合成開発ならびにそれら化合物の構造特性解明を行うことで、アミドのコンフォメーションに置換基が与える影響について一般的な理論を創出し、医薬化学における分子デザインに貢献することを目的とした。

3. 研究の方法

まずアミド窒素原子上に多重結合の置換基を導入し、この多重結合を足がかりとして変換することでフッ素置換基を導入することを目指した。さらにフッ素を含む芳香環をフルオロカーボンとしてもつ化合物の合成や構造解析を行った。また、N-トリフルオロメチル(CF₃)基をもつ化合物については、近年 Schoenebeck らが報告しているイソチオシアナートを用いた手法をもとに最適化を目指した(*Nature*, **573**, 102(2019))。また、N-ジフルオロメチル(CF₂H)基、N-モノフルオロメチル(CFH₂)基をもつアミド化合物を第2級アミドより合成することを試みた。得られた化合物の単結晶X線解析、溶液中でのNMR解析、さらには計算化学の支援による解析を行い、フッ素原子がアミド結合の構造に与える影響について考察した。

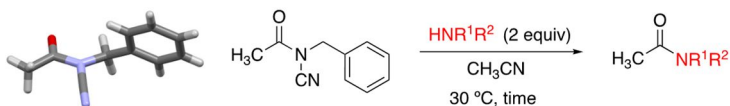
4. 研究成果

(1) 多重結合をもつアミド化合物の合成・構造解析と反応性

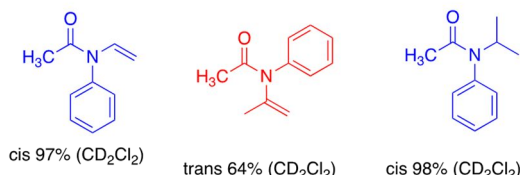
アルケンやアルキンなどの多重結合への付加反応は汎用的に様々な官能基導入にもちいられる反応である。近年、アルケンにフッ素を導入する反応が複数報告され、多重結合を導入したアミド化合物はフッ素導入の出発物質として適切であると考えた。申請者はまず、アミド窒素原子上にアルケンやシアノ基などの多重結合を導入した化合物の合成を行った。また、これらの化合物の構造解析を単結晶X線解析と溶液中のNMRにより行い、シアノ基を導入した場合はトラ

ンス構造が安定であり、一方でアルケンとしてビニル基を導入した場合はシス型構造が安定であった。しかし、アルケンの様々な位置にメチル基を導入すると、位置によってトランス型が安定構造に変化することがわかった。特にアルケンの位にメチル基を導入すると大きく安定性が変化し、N-イソプロピルアミドがシス型98%に対し、N-イソブペニルアミドでは64%トランス型と二重結合があることでコンフォーマの安定性が逆転することを見出した。さらに、これらの化合物の反応性を検討したところ、N-シアノアミドはアミンと無触媒かつ温和な条件でトランスアミド化を起こすことがわかった。また、N-アルケニルアミドの酸によるアルケンの加水分解はアルケンの位にメチル基を導入すると大きく反応性が低下することを見出した。

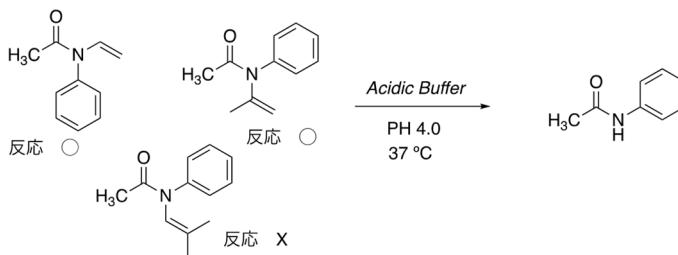
a) N-シアノアミドの構造とアミンとの反応



b) N-アルケニルアミドの構造

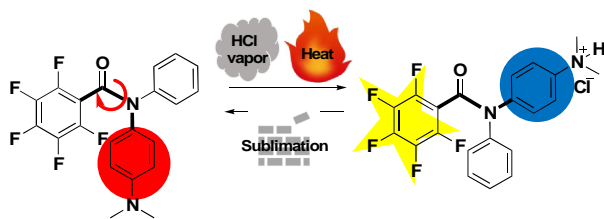


c) N-アルケニルアミドの酸との反応



(2) フッ素化された芳香環をもつアミド類縁化合物の合成と構造解析

フルオロカーボンとして、フッ素を含む芳香環をもつアミド化合物をデザインし、ペンタフルオロベンゼン環が与える構造特性の影響について検討した。N-メチルアセトアニリドではアニリドベンゼン環に電子吸引置換基を導入するとトランス型の比率が増える一方、N-メチルベンズアニリドではシス/トランスの比率はアニリドベンゼン環上の置換基による影響を受けない。そこで、N-メチルベンズアニリド類においてベンゼンと相互作用を起こすことが知られているペンタフルオロベンゼン環を導入することで、ベンゼン環とペンタフルオロベンゼン環、もしくはカルボニル基との相互作用により置換基効果が誘起できないかと考えた。実際にN-メチルベンズアニリドでペンタフルオロベンゼン環をアニリド、ベンゾイル側にもつ化合物ならびにそれぞれベンゼン環上に置換基をもつ誘導体を合成し、溶液中でのシス/トランスの比率について検討した。ベンゾイルをペンタフルオロベンゾイルに置き換えると置換基効果が生じ、アニリドベンゼン環上への電子吸引性基の導入によりトランス体の割合が増えることを見出した。一方で、アニリド側をペンタフルオロベンゼンに置き換えた化合物群では、ベンゾイル基側の置換基の電子吸引性を強くなった場合でも置換基の影響を受けなかった。また、フッ素をもつ化合物が昇華性が高いことを利用して、溶液状態を介さないで、酸(HCl)処理と昇華によりアミドのコンフォーメーションを結晶中でオン-オフ型でスイッチング可能な分子の創製に成功した。



(3) N-トリフルオロメチル基をもつアミド化合物の合成と構造解析

Schoenebeck らが報告したイソチオシアネートとフッ化銀(AgF)をもちいた N-トリフルオロメチル(CF₃)化アミドの合成法をもとに化合物を合成し、N-CF₃ アミドの構造解析を行った。トリフルオロメチル基をもつアセトアニリド誘導体では、シス体の割合が減少した。その他の誘導体の検討と計算化学による解析から、フッ素原子がカルボニルの酸素やベンゼン環などと相互作用を起こすことが立体優先性に影響を与えることが示唆された。

(4) N-ジフルオロメチル基をもつアミド化合物の合成と構造解析

ジフルオロメチル基は水酸基のバイオアイソスターとして医薬化学の分野で注目されている。そこで、ジフルオロカルベンを利用したジフルオロメチル化により、ジフルオロメチル(CF₂H)化されたアミド化合物を合成した。これらの化合物の構造解析をおこなったところ、アミド基に導入した場合、立体特性に与える影響が水酸基の場合とは異なることがわかった。

(5) N-モノフルオロメチル基をもつアミド化合物の合成と構造解析

モノフルオロメチル(CFH₂)化されたアミド化合物の合成を試みた。このモノフルオロメチル化されたアミド化合物は不安定であることが初期の検討でわかり、その要因や解決策を見出した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yamasaki Ryu, Harada Misuzu, Nagata Rino, Ito Ai, Fukuda Kazuo, Okamoto Iwao	4. 巻 87
2. 論文標題 Conformational Switch of Benzanilide Derivative Induced by Acid; Effect of Pentafluorobenzoyl Group	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 8469 ~ 8479
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.2c00593	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yamasaki Ryu, Harada Misuzu, Ito Ai, Fukuda Kazuo, Matsumoto Shota, Karasawa Satoru, Okamoto Iwao	4. 巻 24
2. 論文標題 Reversible on/off conformational switching of pentafluorobenzoyl amide triggered by acid vapor and sublimation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 CrystEngComm	6. 最初と最後の頁 6226 ~ 6231
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D2CE00972B	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yamasaki Ryu, Okada Yuko, Iizumi Hiromi, Ito Ai, Fukuda Kazuo, Okamoto Iwao	4. 巻 88
2. 論文標題 Structure and Additive-free Transamidation of Planar <i>N</i> -Cyano Amides	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 5704 ~ 5712
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.3c00172	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yamasaki Ryu, Ono Mariko, Morita Kento, Ito Ai, Fukuda Kazuo, Okamoto Iwao	4. 巻 88
2. 論文標題 Structures and Reactivities of <i>N</i> -Alkenyl-Substituted Anilides: The “Magic” Methyl Effect on Alkene	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 14487 ~ 14493
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.3c01487	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 山崎龍、原田みずず、伊藤愛、福田和男、松本祥汰、唐澤悟、岡本巖
2. 発表標題 酸添加と昇華によるペンタフルオロベンゾイル基をもつアミド化合物のオン-オフ型コンフォメーションスイッチング
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山崎龍、野坂勇太、田代愛実、永井愛実、伊藤愛、岡本巖
2. 発表標題 N-トリフルオロ、ジフルオロメチル化されたアミド化合物の合成と立体構造特性
3. 学会等名 第48回反応と合成の進歩シンポ
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山崎龍、岡田柚子、伊藤愛、福田和男、岡本巖
2. 発表標題 N-シアノ化によるアミドの活性化; 立体構造特性とトランスアミド化反応
3. 学会等名 第32回基礎有機化学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山崎龍・小野真梨子・森田健人・福田和男・伊藤愛・岡本巖
2. 発表標題 N-アルケニルアセトアニリドへのマジックメチル効果
3. 学会等名 第33回基礎有機化学討論会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山崎 龍
2. 発表標題 アミド窒素への多重結合・フッ素修飾の化学-構造・反応性への影響
3. 学会等名 第67回日本薬学会関東支部大会（招待講演）
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------