

令和 6 年 5 月 31 日現在

機関番号：32624

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K16323

研究課題名(和文) アズレンを有するN,N-ジアリール型芳香族アミドの立体構造と環境応答

研究課題名(英文) Conformational analysis and outer stimuli responsive alterations of N,N-diarylamides bearing azulene

研究代表者

伊藤 愛 (ITO, Ai)

昭和薬科大学・薬学部・講師

研究者番号：00353491

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：特異な電子状態をもつアズレンに着目し、アズレンを有するN,N-ジアリール型芳香族アミドの立体構造について検討した。その結果、これらの立体優先性は、窒素上の二つの芳香環の電子密度差に依存するだけでなく、カルボニル周辺の立体環境にも大きく影響を受けていることがわかった。また、一部のアミドについては、外部環境変化に伴うコンフォメーション変化に関する知見が集まりつつある。更に複素環含芳香族アミドへと展開し、立体構造特性及び分子内相互作用による構造安定化について明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、アズレン有する芳香族アミド化合物の立体挙動を解析し、その特異な構造特性を基にアミドのシス-トランス相互変換に関する影響について明らかにした。芳香族アミド化合物は医薬品に多くみられる部分構造であり、それらの立体予測へとつながる本研究成果は、分子をデザインする上で重要な知見になると考えられる。

研究成果の概要(英文)：We focused on the unique electronic properties of azulene, we synthesized various N,N-diaryl amides bearing azulene, and investigated their conformational properties in solution and the crystalline state. These results indicate that are dependent on not only the relative π -electron densities of the N-aromatic moieties but also the three-dimensional relationship between carbonyl oxygen and N-aromatic moieties. We also investigated outer stimuli responsive alteration of some amides. In addition, the effect of intramolecular stabilization on heterocyclic amides were found.

研究分野：構造有機化学

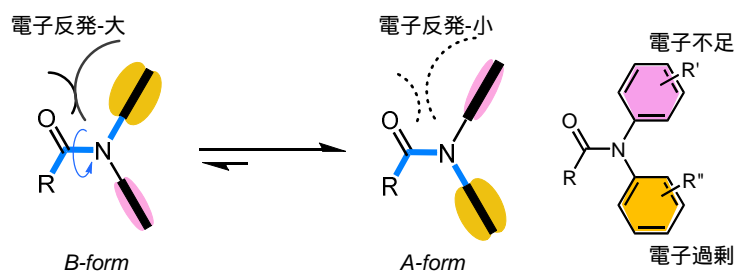
キーワード：芳香族アミド アズレン 立体構造 立体予測

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

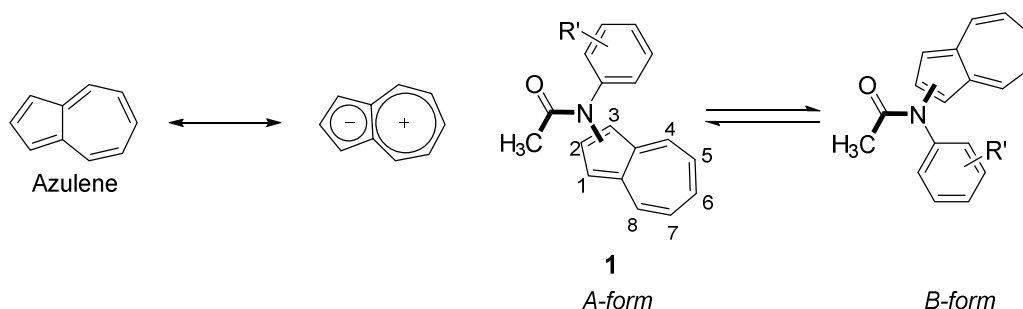
アミドの C-N 結合は、窒素の非共有電子対がカルボニル酸素に流れ込むため、部分二重結合性を示しシス-トランス平衡が存在する。これまで、アミドのシス-トランス相互変換は容易であり、アミドの異性化を利用した機能制御 (on/off) は不可能と考えられていた。しかし、生体内ではこのようなアミドの柔軟な構造変換を認識し制御されることが見出されている。

我々は、柔軟性を持ち、タンパク質の構成要素でもあるアミドの立体構造を予測することができれば、構造と機能の関係を明らかにし、その機能を自在に制御できると考え、芳香族アミド化合物の立体構造特性に基づく分子の立体構造の予測・制御を目指し検討を進めてきた。これまでにベンゼン環やピリジン環などの6員環構造を有する *N,N*-ジアリール型アミド化合物の立体優先性について検討し、これらは、アミド窒素上の二つの芳香環の電子密度差に依存することを報告している。すなわち、相対的に電子豊富な芳香環は、カルボニル酸素と芳香環上の π 電子との電子的反発が強くなるため、結果として、カルボニル酸素と反対に位置した立体配座 (*A*-form) を優先する。



2. 研究の目的

本研究では、アミド化合物の立体予測・制御に関する指針を得るため、電子豊富な5員環と電子不足な7員環という、異なる環の「大きさ」と特異な電子状態をもつアズレンに着目し、アズレン環を窒素上に組み込んだ芳香族アミド化合物の立体構造特性について検討する。



3. 研究の方法

(1) *N*-アズレニルアミド誘導体の合成

デザインした各種 *N*-アズレニルアミド **1** は、ハロアズレンと種々のアセトアニリド誘導体とのカップリング反応による合成を計画した。鍵中間体であるハロアズレンは、既存の方法を用いて合成する。カルボニル酸素と芳香環の π 電子との電子的反発による立体優先性への影響について検討するため、ベンゼン環上に置換基 (R: 電子供与もしくは電子求引基) を有するものを合成する。

(2) 立体構造解析

・溶液中における立体構造

多くのアミド化合物は、二つのシス-トランス配座異性体の相互変換は速いため室温では区別されないが、低温ではこれらの相互変換が遅くなり NMR スペクトルにより観測することができる。この方法を用いて、溶液中における立体優先性について解析する。

・固体中における立体構造

合成した化合物について再結晶を行い、良質な単結晶を作成する。得られた単結晶については、

X線結晶構造解析を用い、固体中の立体構造を明らかにする。

4. 研究成果

ハロアズレンは、既存の方法に従い合成した。合成したハロアズレンと種々のアミド化合物とのカップリング反応により、置換位置が異なる *N*-アズレニルアミド **1** を合成した。得られた **1** についてそれぞれ再結晶化を行い、NMR スペクトル及びX線結晶構造解析を用いて立体構造を解析した。

合成した **1** の溶液中における立体優先性について検討すると、いずれもベンゼン環上の π 電子密度の増減により立体優先性が変化することがわかった。また、アズレンの置換位置の違いアズレン環の置換位置により大きく影響を受けることがわかった。中でも、*N*-(2-アズレニル)アミドは、単純なアズレン環の電子状態から推測される立体構造とは異なる結果を示し、アズレン環がカルボニル酸素側に位置した立体構造を優先した。

X線結晶構造解析を用いアミド平面とアズレン環との二面角について解析したところ、アズレンの5員環部が結合した2位置換体の場合には、二面角は小さくアズレン環はほぼアミド平面上に位置する構造をとっていたが、アズレンの7員環部が結合した6位置換体の場合には、大きくねじれ、アズレン環はアミド平面に対しほぼ垂直に位置した構造を有した。以上の結果は、アミド平面とアズレン環との二面角はアズレンの置換位置に大きく依存することを示唆し、ベンゼンやピリジンなどの6員環構造を有する *N,N*-ジアリール型アミド化合物とは異なる構造特性を示すことがわかった。

次に、アズレンの置換位置の違いによるアミドの立体環境の影響について詳細に検討するため、窒素上に二つのアズレン環をもつ *N,N*-ジアズレニル型アミドをデザインおよび合成し、その立体構造特性について検討した。上述と同様、ハロアズレンと対応するアミドとのカップリング反応を用いて合成し、単結晶X線結晶構造解析を行った。それぞれのアズレン環とアミド平面との二面角について解析した結果、トランス側(アミドカルボニル酸素側)とシス側(アミドカルボニル酸素と反対側)ではアミド平面に対する芳香環のねじれに差が生じることが分かった。すなわち、シス側に位置した芳香環は、いずれもアミド平面に対しねじれて存在したが、トランス側に位置した場合は、芳香環の大きさや置換位置の違いよりアミドカルボニル周辺の立体環境が大きく変化することが明らかとなった。

また、一部のアミド化合物については、外部環境応答性に関し、安定性や最適条件等について検討する必要があるものの立体構造特性に関する知見が集まりつつある。

更に、環サイズの異なる複素環をアミド窒素上に導入した複素環含芳香族アミドをデザインし、これらの立体構造特性について検討した。複素環含芳香族アミド化合物は、これまでに報告している合成法に基づいて合成し、良好な収率で得た。合成した化合物についてNMRおよびX線結晶構造解析を行った結果、溶液および結晶中における立体構造が明らかとなり、アミドカルボニル周辺の立体環境に関する新たな知見が得られた。また、分子内相互作用によるアミドの立体構造への安定化についても明らかにすることができた。

以上より、アズレン環をもつ *N,N*-ジアリール型芳香族アミドの立体優先性は、アミド窒素上の二つの芳香環の電子密度差だけでなく、アミド酸素-芳香環間の立体環境にも依存することがわかった。今回得られた研究成果を基に、さらに一連の芳香族アミド化合物について系統的な解析を行うことで、分子の立体予測・制御へと適用できることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 3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 Ito Ai, Asato Marino, Asami Yuki, Fukuda Kazuo, Yamasaki Ryu, Okamoto Iwao	4. 巻 88
2. 論文標題 Synthesis and Conformational Analysis of <i>N</i> -Aromatic Acetamides Bearing Thiophene: Effect of Intramolecular Chalcogen-Chalcogen Interaction on Amide Conformational Stability	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 7075 ~ 7087
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.3c00345	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 Ai Ito, Mayuko Watanabe, Ayako Ishii, Ryu Yamasaki, Iwao Okamoto	4. 巻 86
2. 論文標題 Synthesis and crystal structures of <i>N,N</i> -diarylacetamides bearing two azulene rings	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 153523
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2021.153523	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 山崎 龍、伊藤 愛、岡本 巖	4. 巻 57
2. 論文標題 芳香族アミド化合物の立体構造の予測と制御を目指した構造展開	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ファルマシア	6. 最初と最後の頁 746 ~ 750
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14894/faruawpsj.57.8_746	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 Ai Ito, Ayako Ishii, Takamasa Amaki, Kazuo Fukuda, Ryu Yamasaki, Iwao Okamoto	4. 巻 60
2. 論文標題 Synthesis and conformational analysis of <i>N</i> -aryl- <i>N</i> -(6-azulenyl)acetamides	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 1929 ~ 1933
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2019.06.029	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 -

[学会発表] 計8件(うち招待講演 0件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 富田真由子、伊藤愛、柚木雅志、土田あい、渡邊万由子、石井亜椰子、天木崇真、山崎龍、岡本巖
2. 発表標題 芳香族アミドにおけるN-(2-アズレニル)構造の立体特性と立体優先性
3. 学会等名 日本薬学会第144年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 柚木雅志、伊藤愛、山崎龍、岡本巖
2. 発表標題 1,3-置換型アズレンを有するN-メチルアミド類の合成と立体構造特性
3. 学会等名 第49回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 柚木雅志、伊藤愛、唐澤寛和、安里まりの、浅見優希、石井亜椰子、天木崇真、山崎龍、岡本巖
2. 発表標題 N-(1-アズレニル)型芳香族アミドの構造特性と立体優先性
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 伊藤愛、安里まりの、浅見優希、福田和男、山崎龍、岡本巖
2. 発表標題 N-(チエニル)型アミドの立体構造特性とコンフォメーションにおける分子内S-O相互作用の効果
3. 学会等名 第52回複素環化学討論会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 伊藤愛、渡邊万由子、柚木雅志、天木崇真、石井亜椰子、浅見優希、山崎龍、岡本巖
2. 発表標題 二つのアズレン環を有する芳香族アミドの結晶構造特性
3. 学会等名 第30回有機結晶シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 柚木 雅志、伊藤 愛、渡邊 万由子、石井 亜椰子、天木 崇真、山崎 龍、岡本 巖
2. 発表標題 アズレンを有するN,N-ジアリール型アセトアミドの合成と立体構造特性
3. 学会等名 日本薬学会第142年会 (名古屋)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ai Ito, Ayako Ishii, Takamasa Amaki, Kazuo Fukuda, Ryu Yamasaki, Iwao Okamoto
2. 発表標題 Planarity and conformational preference of N-azulenyl and N-thienyl amides
3. 学会等名 The 18th International Symposium on Novel Aromatic Compounds (ISNA-18) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤 愛、天木 崇真、石井 亜椰子、土田 あい、新川 真理、浅見 優希、福田 和男、山崎 龍、岡本 巖
2. 発表標題 芳香族アミドにおける N-(2-アズレニル) および N-(6-アズレニル) 構造の平面性と分子内相互作用
3. 学会等名 第28回有機結晶シンポジウム
4. 発表年 2019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
---------	---------