

アミド類の立体特性を活かした芳香族フォルダマーの創製

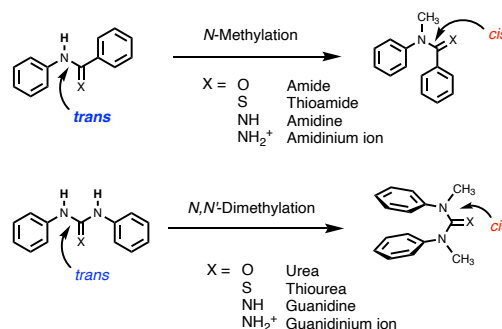
お茶の水女子大学

基幹研究院自然科学系（理学部化学科）

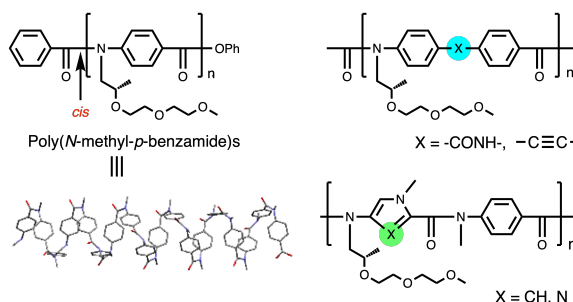
棚谷 綾

tanatani.aya@ocha.ac.jp

フォルダマーとは、らせん構造やシート構造など、弱い相互作用によって秩序だった折り畳み構造をとり、外部環境に依存して動的な立体挙動を示す分子の総称である。DNA やタンパク質といった生体内分子の構造や機能の模倣や応用を目的に、様々な人工フォルダマーが創製されている。フォルダマー構築の鍵構造として、しばしばアミド結合やウレア結合などが用いられるが、これらの官能基は、水素結合形成性能等の電子的効果や、C-N 結合の部分二重結合性に基づく独特の立体的性質を発揮する。演者らは、ベンズアニリドなどの 2 級アミドが *trans* 型で存在するのに対して、その N-メチル化体が *cis* 型を優先することを見いだした (Fig. 1)¹。さらに、N-アルキル化に伴う *cis* 型優先性が、芳香属アミドに限らず、チオアミド、ウレア、グアニジンなどにもみられる一般的な性質であることを示すと同時に、本性質をユニークな立体構造や立体挙動を有する芳香族分子の構築に応用してきた。本講演では、芳香族アミド類の立体特性に基づく芳香族フォルダマー創製の最近の知見について紹介する。

Fig. 1. *Cis* conformational preference caused by N-methylation(1) *cis* 型アミド構造に基づくらせん分子の創製

折れ曲がった *cis* 型アミド構造を持つ N-アルキルベンズアミドをモノマー単位とするオリゴマーやポリマーは動的らせん構造を形成し、アミド基窒素原子上に光学活性な置換基を導入することでらせんの巻き方向を一方向に偏らせることができる (図2)²。また、*trans* 型をとるベンズアニリドまたはジフェニルアセチレンを N-アルキルアミドで連結したオリゴマーは、N-アルキルベンズアミドオリゴマーよりも大きなキャビティを有するらせんとなる^{3,4}。最近、演者らはフランス・ヨーロッパ化学生物学研究所の Huc 教授との共同研究により、キノリン環とアミド結合間の水素結合形成を制御することで動的ならせん構造を有するオリゴキノリンアミドを構築することを報告してきたが、この時、N-メチルアミドを導入することで様々な大環状オリゴアミドを構築することを見いだした⁵。また、N-メチル化アミド結合の *cis* 型優先性は芳香環としてピロールやイミダゾールなどの複素芳香環にも適応することができる⁶。これらの複素芳香環アミドの場合は、メジャーコンフォーマーである *cis* 型構造の割合がアミド結合の置換位置によって異なっていたが、いずれも動的なフォルダマー構築に有用である。イミダゾールアミドの場合は、酸の添加により N-アルキルアミドの主コンフォーマーが *cis* 型から *trans* 型アミドに変わることから、環境 (pH) 依存的立体転換する芳香属フォルダマーの構築に有用な構造と考えている。

Fig. 2. Construction of oligoamide foldamers based on *cis*-amide moiety

(2) スクアルアミドを用いたらせん構造の構築

スクアルアミドは、四員環を有するスクアリン酸の誘導体であり、ウレアの生物学的等価性基として生理活性物質や機能性物質の鍵構造として用いられている(図3)。スクアルアミドもウレアと同様、*N,N'*-ジメチル化によって(*trans, trans*)型から(*cis, cis*)型へと立体構造が転換し、芳香環が向かい合った構造となることが報告されている。演者らは、(*cis, cis*)型をとる *N,N'*-ジメチルスクアルアミドは、*N,N'*-ジメチルウレア⁷と同様、芳香環多層構造を構築するリンカーとして有用であることを示した⁸。さらに、*N,N'*-ジアリールスクアルアミド、および、その *N,N'*-ジメチル化体が、溶媒の性質のよらず、それぞれ、(*trans, trans*)型、(*cis, cis*)型をとるのに対して、*N*-モノメチル化したスクアルアミドは溶媒依存的に立体構造を転換する性質を有することがわかった。

一方、一般に、*N,N'*-ジアリールウレアは結晶中で2つの窒素原子上の水素が隣の分子のカルボニル酸素原子と水素結合することで、直鎖状の連鎖構造を形成する。スクアルアミドの場合には、アミノ基とカルボニル基をそれぞれ2つもつことから、独特のネットワーク構造をとると予想し、種々の *N,N'*-ジアリールスクアルアミドを合成し、その結晶構造を解析した。その結果、オルト位に置換基をもつスクアルアミドの多くが、分子間水素結合ネットワークによるらせん構造を形成することをみいだした。この時、多くの誘導体が一方巻きのらせん状ネットワーク構造をもつ、キラルな結晶を生成し、高頻度で自然分晶するという、興味深い現象を見いだした⁹。また、最近、演者らは液晶性を有する *N,N'*-ジアリールスクアルアミドを見いだしている¹⁰。以上のように、スクアルアミドはウレアと異なる立体特性を有していることがわかり、新たな性質を持つフォルダマーの創製に有用な鍵構造であると考えている。

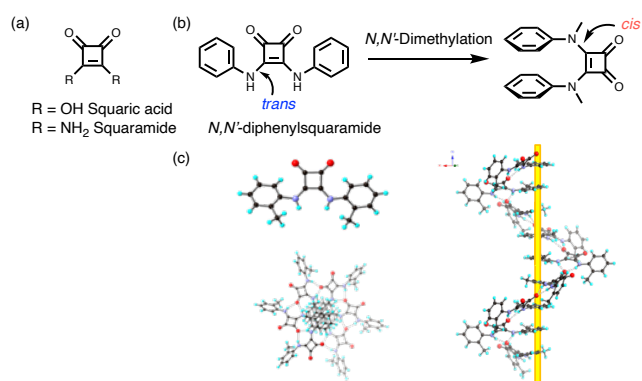


Fig. 3. (a) Structures of squaric acid and squaramide. (b) Conformational alteration of aromatic squaramides caused by *N*-methylation. (c) Helical structure of *N,N'*-bis(*o*-tolyl)squaramide in the crystal.

文献

- 1 Tanatani, A.; Azumaya, I.; Kagechika, H. *J. Synth. Org. Chem., Jpn* **2000**, 58, 556-567.
- 2 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.
- 3 Urushibara, K.; Masu, H.; Mori, H.; Azumaya, I.; Hirano, T.; Kagechika, H.; Tanatani, A. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 14338-14349.
- 4 Urushibara, K.; Yamada, T.; Yokoyama, A.; Mori, H.; Masu, H.; Azumaya, I.; Kagechika, H.; Yokozawa, T.; Tanatani, A. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 2019-2039.
- 5 Urushibara, K.; Ferrand, Y.; Liu, Z.; Masu, H.; Pophristic, V.; Tanatani, A.; Huc, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 7888-7892.
- 6 Tojo, Y.; Urushibara, K.; Yamamoto, S.; Mori, H.; Masu, H.; Kudo, M.; Hirano, T.; Azumaya, I.; Kagechika, H.; Tanatani, A. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 4606-4617.
- 7 Kudo, M.; Tanatani, A. *New J. Chem.* **2015**, 39, 3190-3196.
- 8 Arimura, M.; Tanaka, K.; Kanda, M.; Urushibara, K.; Fujii, S.; Katagiri, K.; Azumaya, I.; Kagechika, H.; Tanatani, A. *Chem. Plus Chem.* **2021**, 86, 198-205.
- 9 Kanda, M.; Urushibara, K.; Park, S.; Fujii, S.; Masu, H.; Katagiri, K.; Azumaya, I.; Kagechika, H.; Tanatani, A. *Tetrahedron.* **2019**, 75, 2771-2777.
- 10 Park, S.; Uchida, J.; Urushibara, K.; Kagechika, H.; Kato, T.; Tanatani, A. *Chem. Lett.* **2018**, 47, 601-604.