

2022 年度 修士論文

配位性を指向したアザフルオレノン骨格を
有する五環性化合物の合成

Synthesis of Pentacyclic Compounds Containing Coordinative
Azafluorenone Frameworks

指導教員 西脇 永敏 教授

高知工科大学 大学院工学研究科 基盤工学専攻

修士課程 化学コース 西脇研究室

1255072 木山 公太

はじめに

本研究は 2021 年 4 月から 2023 年 3 月まで、基盤工学専攻修士課程化学コース西脇研究室において筆者が行った、「配位性を指向したアザフルオレノン骨格を有する五環性化合物の合成」についての研究をまとめたものである。

目次

第1章 緒論

第2章 結果と考察

- 第1節 ターフェニル型ビスニコチン酸エステルの合成 (温度・当量数の検討)
- 第2節 ターフェニル型ビスニコチン酸エステルの合成 (溶媒・濃度の検討)
- 第3節 アザフルオレノン骨格を有する五環性化合物の合成 (ポリリン酸による検討)
- 第4節 ビフェニル体の検討
- 第5節 アザフルオレノン骨格を有する五環性化合物の分子設計の再検討
- 第6節 *m*-ターフェニル型ビスニコチン酸エステルの合成と閉環反応
- 第7節 末端に *o*-tolyl 基を有するビスニコチン酸エステルの合成と続く閉環反応
- 第8節 吸収・蛍光スペクトルの測定
- 第9節 ビスニコチン酸エステルを用いた有機金属試薬との反応
- 第10節 ターフェニル型ビスニコチノニトリルへの展開
- 第11節 ビスニコチノニトリルを用いた有機金属試薬との反応

第3章 総括

第4章 実験項

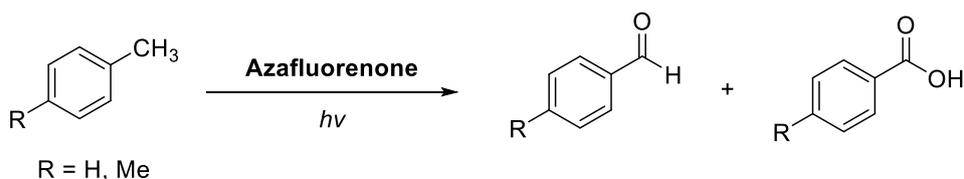
- 第1節 ビスエノンの合成
- 第2節 [1,1'-ビフェニル]-4,4'-ジカルバアルデヒドの合成
- 第3節 ビスニコチン酸エステルの合成
- 第4節 アザフルオレノン骨格を有する五環性化合物の合成
- 第5節 ビスニコチン酸エステルの有機金属試薬との反応
- 第6節 ビスニコチノニトリルの合成
- 第7節 ビスニコチノニトリルの有機金属試薬との反応

第5章 参考文献

第1章 緒論

シクロペンタノンに2つのベンゼン環が縮環した3環性のフルオレノン骨格は多くの生物活性物質の部分構造として見られ、医薬品¹にも応用されている。また、分子全体にわたって共役系が広がっていることに加えカルボニル基を有していることから、電子受容性が高く、有機半導体や光学材料にも利用されている²。

一方、フルオレノンのベンゼン環の一つが電子不足なピリジン環に置き換わったアザフルオレノンは、上述のフルオレノンが持つ特長に加えて塩基性や求核性を示す環窒素を有することから、酸を添加することによるプロトン化やアルキル化、さらには金属イオンとの錯形成による電子物性のチューニングが可能であることから、新規な機能性材料としての応用が期待されている。当研究室では、アザフルオレノン誘導体が紫外光や可視光を吸収する性質を光反応に利用することでキシレンの一方のメチル基を選択的に酸化できることを明らかにしている (Scheme 1)。



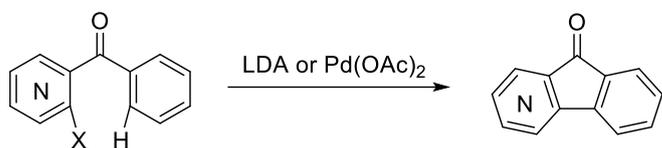
Scheme 1. アザフルオレノン誘導体の光反応への利用

このようにアザフルオレノンは高い潜在能力を有する一方で、物性チューニングに不可欠な、多様な誘導体の合成は必ずしも容易ではない。アザフルオレノンの一般的な合成法を Scheme 2 に示した。主に、用いられている方法としてピリジン環の隣接位にベンゾイル基とハロ基のような脱離基を導入した基質に対して遷移金属触媒を用いたクロスカップリング反応³ (Methods a) やフェニル基とエステル官能基を導入した基質の分子内 Friedel-Crafts 反応⁴ (Methods b) などが知られている。また、イソオキサゾール誘導体の環変換反応によってピリジン環を構築した後、分子内クロスカップリングにより中央のシクロペンタノン環を構築する手法⁵ (Method c) や、アザフルオレノンを直接酸化する手法⁶ (Method d) も報告されている。しかしながら、いずれの方法で前駆体の入手が容易でないことが多い。特に置換基を導入して環骨格を自在に修飾するには制限が残されている。

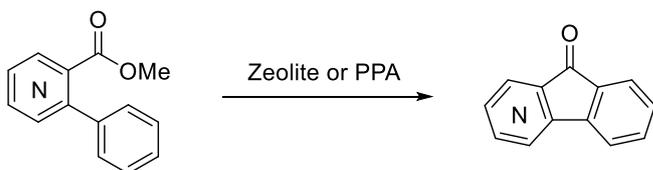
一方、当研究室では塩化鉄(III)共存下、 α,β -不飽和カルボニル化合物 (以後はエノンと省略する) に、 β 位にエステルを有するエナミン (以後はエナミノエステルと省略する) を縮合させることにより、1段階でポリアリール化またはポリアルキル化したニコチン酸エステルを合成する手法を開発している⁷ (Scheme 3)。本合成法の特長は、原料のエナミノエステルやエノンの置換基を替えるだけでピリジン環を自在に修飾できることである。さらに本法を用いて、エステル官能基の隣接位にフェニル基を有するニコチン酸エステルを合成した

後、分子内 Friedel-Crafts アシル化を行うことによりアザフルオレノン骨格を容易に構築できることも明らかにしている⁸ (Scheme 4)。

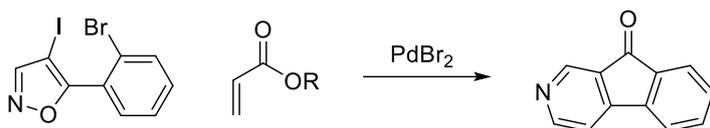
a. カップリング反応



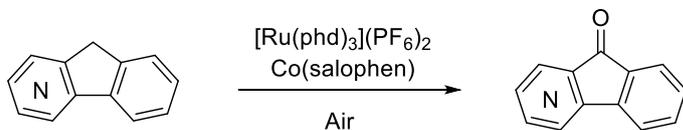
b. Friedel-Crafts 反応



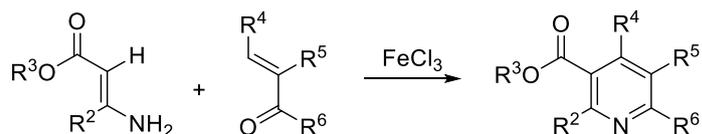
c. 環変換反応



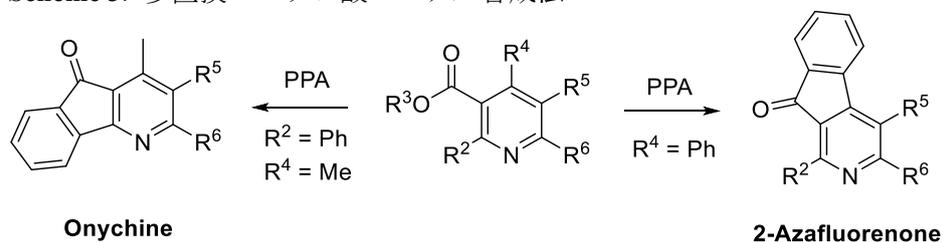
d. 酸化反応



Scheme 2. アザフルオレノンの一般的な合成法



Scheme 3. 多置換ニコチン酸エステル合成法

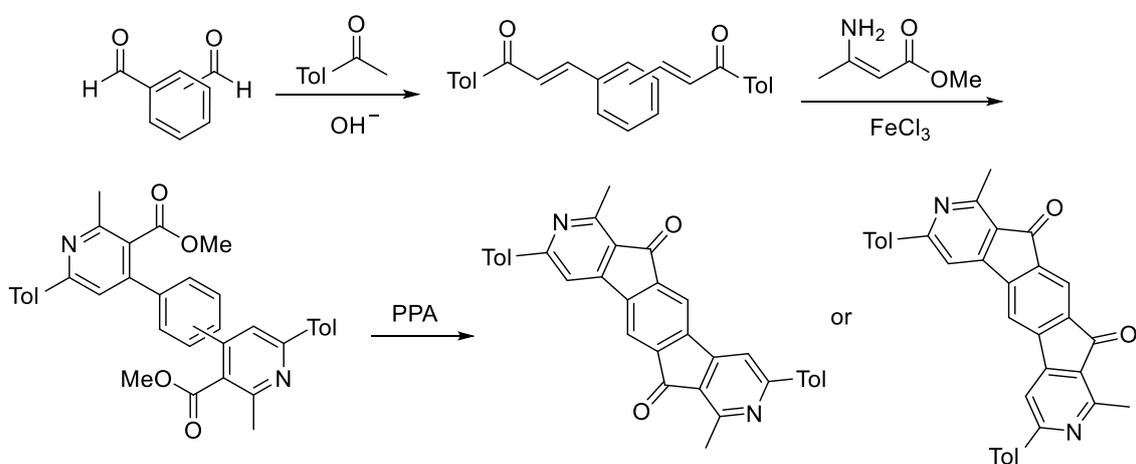


Scheme 4. アザフルオレノンの汎用的な合成法

そのような背景の下、私は本法の特長を利用することによりπ系をより拡張した骨格の構築を検討した。その合成計画を Scheme 3 に示す。本法で基質として用いるエノンは一アル

デヒドとケトンの交差アルドール反応で合成しているが、2官能性のテレフタルアルデヒドおよびイソフタルアルデヒドを用いてアセトフェノン誘導体とのアルドール縮合によりビスエノンが得られる。この基質を用いて、2分子のエナミノエステルの縮合を行えば、ターフェニル型のニコチン酸エステル合成が可能であると考えられた。続いて連続的な分子内 Friedel-Crafts アシル化を行うことにより、2つのアザフルオレノン骨格を内包する5環性化合物の合成が達成できると考えた (Scheme 5)。

こうして合成される5環性骨格は3環性のアザフルオレノンに比べて共役系が拡張するため、より長波長光を吸収することが期待され、カルボニル基と電子不足なピリジン環の影響によって酸化力の向上も期待される。また、両末端の配位部位を利用することで、新規な有機金属構造体の構築にも応用できると考えられる。このような研究計画に基づいて検討した結果について、その詳細を次章以降で述べる。



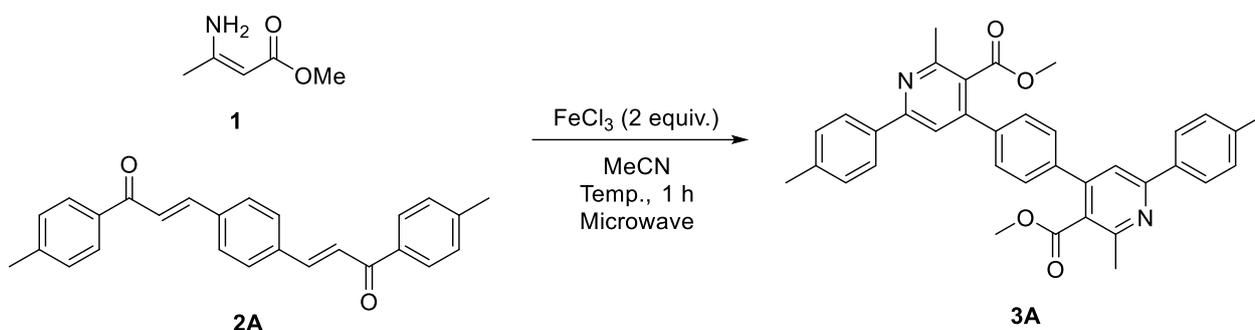
Scheme 5. アザフルオレノン骨格を有する5環性化合物の合成戦略

第2章 結果と考察

第1節 ターフェニル型ビスニコチン酸エステルの合成 (当量数・温度検討)

緒論で述べた合成計画に従い、本節ではビスニコチン酸エステルの合成を検討した。エナミノエステル **1** は市販のものを用い、ビスエノン **2A** はテレフタルアルデヒドと 4-メチルアセトフェノンからアルドール縮合で合成した。これらの基質を用いて塩化鉄(III)共存下で縮合を行うことにより、ターフェニル型ニコチン酸エステル **3A** を合成した (Table 1)。

Table 1. ターフェニル型ビスニコチン酸エステル合成 条件検討 (当量数・温度)



Entry	Temp.(°C)	1 (equiv.)	Yield 3A (%)	Recovery (%)
				2A
1	150	4	16	13
2	120	4	10	18
3	180	4	20	0
4	180	8	26	0
5	180	12	25	0
6 ^a	180	4	20	0

^a 4 equiv. of FeCl₃

まず、2 当量の塩化鉄(III)存在下、4 当量のエナミノエステル **1** のアセトニトリル溶液にビスエノン **2A** を加え、150 °C で1 時間マイクロ波加熱した。溶媒を減圧留去した後、水洗することにより目的とするビスニコチン酸エステル **3A** を褐色固体の混合物として得た。

3A の ¹H NMR を測定したところ、中央のベンゼン環のシグナルが 7.50 ppm に 4H 分のシングレットとして観察された。これは 2 つの等価な置換基をパラ位に有することを示して

いる。実際にピリジン環に帰属されるシグナルが 7.59 ppm に 2H 分現れていることに加えて、2.42 ppm と 2.71 ppm にメチル基のシグナルが 6H 分ずつ、3.70 ppm にメトキシ基のシグナルが 6H 分観察されたことも生成物が対称な構造であることを支持している。また、炭素が 36 個あるにも拘わらず、 ^{13}C NMR や DEPT スペクトルは単純であり、低磁場領域に 4 級炭素のシグナルが 8 本、メチン炭素のそれは 4 本、高磁場領域にメチル基のシグナルが 3 本観察されたことも対称性の高い構造であることを示している。さらに IR スペクトルではエステル部位に由来する C=O 伸縮と C-O 伸縮の強い吸収がそれぞれ 1727cm^{-1} および 1274cm^{-1} に観察された。以上の結果から、目的とするビスニコチン酸エステル **3A** であると決定した。

生成物 **3A** の単離は、シリカゲルショートカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=8/2)処理した後、不純物をジエチルエーテル洗浄で除去することによって行った。副生成物としては、カラムクロマトグラフィー処理後にエナミノエステル **1** 由来の加水分解体が若干確認された。また反応混合物の ^1H NMR では芳香族領域のシグナルが複雑化していたことから、TLC の原点成分はビスエノン由来の副生成物であると考えられるが、単離、同定には至っていない。**3A** の収率が低だけでなく全体の回収率も低いことから水溶性の高い副生成物が水洗処理の際に除去された可能性や、低沸点成分に分解されて減圧濃縮の際に捕捉できなかった可能性が考えられる。

^1H NMR により算出した収率では目的物 **3A** の収率は 16% と低く、未反応のビスエノン **2A** が 13% 回収された (Entry 1)。そこで、原料 **2A** の完全な消費と目的物 **3A** の収率を向上させるために条件検討を行った。まず、副反応を抑制する目的で反応温度を $120\text{ }^\circ\text{C}$ に下げたが、副反応を抑制することはできず、未反応の原料も確認された (Entry 2)。一方、反応温度を $180\text{ }^\circ\text{C}$ に昇温した場合、原料 **2A** は完全に消費され、**3A** の収率も 20% に向上した (Entry 3)。

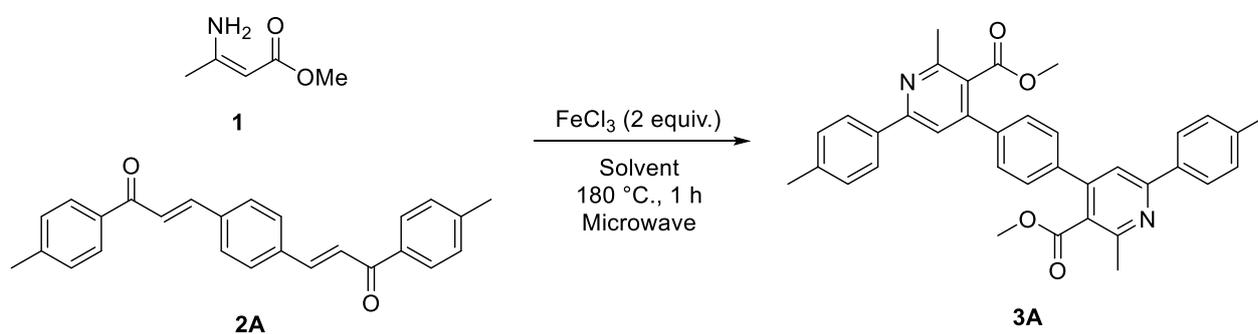
エナミノエステル **1** を用いた同様の反応系において競争的な分解反応が進行することがすでに明らかとなっている。そこで、上の検討で原料 **2A** が完全に消費されることを確認した $180\text{ }^\circ\text{C}$ に反応温度を固定して、試薬の当量数に関する検討を行った。エナミノエステル **1** の当量数を 8 当量に増やしたところ、**3A** の収率は 26% まで向上したものの、それ以上増量しても効果は認められなかった (Entries 4 and 5)。この要因としては原料を過剰に用いた結果、溶媒への溶解性が低下したことで反応効率が低下したためと考えられる。また、触媒活性が低下している可能性も考慮して塩化鉄(III)を 4 当量に増やしたが、収率に大きな変化は認められなかった (Entry 6)。

以上の検討の結果、アセトニトリルを溶媒として、2 当量の塩化鉄共存下、8 当量のエナミノエステル **1** を用いて、 $180\text{ }^\circ\text{C}$ で 1 時間マイクロ波加熱する条件が最適であることを明らかにしたものの、収率は依然として 26% と低いままであり、さらに検討が必要である。そこで次節では、溶媒に関する検討を行うことにした。

第2節 ターフェニル型ビスニコチン酸エステル合成 (溶媒・濃度検討)

前節において、目的とするビスニコチン酸エステルが得られることを確認した。収率の向上を目指して反応温度や時間、試薬の当量数を変えた検討を行ったものの収率を26%まで向上させたに留まった。そこで本節では、溶媒を変えて同様の反応を行い、その影響を調べた (Table 2)。

Table 2. ターフェニル型ニコチン酸エステル合成 条件検討 (溶媒・濃度)



Entry	Solvent	Concentration (M)	Yield 3A (%)	Recovery (%)	
				2A	
1	MeCN	1.6	26	0	
2	PhMe	1.6	0	20	
3	1,4-Dioxane	1.6	12	0	
4	DMSO	1.6	4	0	
5	DMF	1.6	6	0	
6	MeCN	2.7	32	0	
7	MeCN	4.0	27	0	
8	CHCl ₃	2.7	2	0	
9	EtCN	2.7	42	0	

Entry 1 は前節での検討において最も高い収率を与えた条件である。まず始めに、非極性溶媒であるトルエンを用いた場合、反応は進行せずニコチン酸エステル **3A** は全く得られなかった。その際、未反応の原料 **2A** と **1** をそれぞれ20%、15%回収した (Entry 2)。次に中程度の極性を有する1,4-ジオキサンを溶媒に用いた場合、**3A** は生成したものの、収率は12%と低いものであった (Entry 3)。さらに、極性が高いDMSOやDMFを溶媒に用いたところ、**3A** の収率はむしろ大幅に低下した。これらの反応では、反応混合物の¹H NMRの芳香族領域が複雑になっていたことから、副反応が促進されたと考えられる (Entries 4 and 5)。以上

の検討の結果、本反応では非極性溶媒よりも極性溶媒の方が適していることが明らかとなった。

次いで、溶媒量を変更することにより試薬の濃度が反応効率に及ぼす影響を調べた。その結果、溶媒量を減らして濃度を 2.7M まで高めた際に、**3A** の収率が 32% まで向上した (Entry 6)。しかし、さらに溶媒量を減らしても効果は認められず、収率はむしろ低下し、Entry 1 と同程度の収率で **3A** を与えたのみであった (Entry 7)。これは、原料 **2A** の溶媒に対する溶解性が低いためと考えられる。そこで溶媒を基質の溶解性が比較的高いクロロホルムに替えてみたが、**3A** はほとんど得られなかった (Entry 8)。

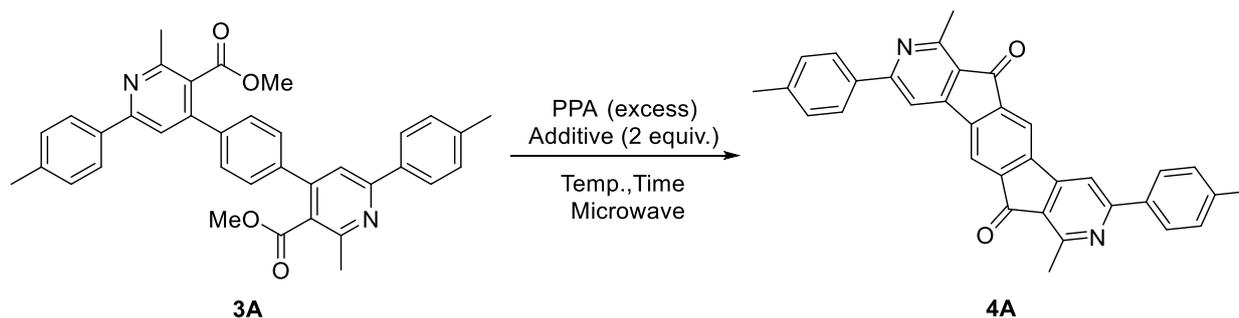
これまでの検討で最適溶媒であるアセトニトリルは常温、常圧下で沸点は 82 °C と低いため、反応温度の 180 °C では実験操作上、危険を伴う恐れがある。そこでより高沸点のニトリル系溶媒であるプロピオニトリルを用いたところ、**3A** の収率が 43% にまで向上した (Entry 9)。

以上の結果から、プロピオニトリルを溶媒として、2 当量の塩化鉄共存下、8 当量のエナミノエステル **1** を用いて、180 °C で 1 時間マイクロ波加熱する条件が最適であり、ターフェニル型ニコチン酸エステル **3A** を 42% の収率で得ることに成功した。

第3節 アザフルオレノン骨格を有する五環性化合物の合成（ポリリン酸による検討）

前節までの検討において、ビスニコチン酸エステル **3A** を合成したので本節ではさらに、分子内 Friedel-Crafts 反応を行うことによりアザフルオレノン骨格を有する五環性化合物 **4A** の合成を検討した (Table 3)。

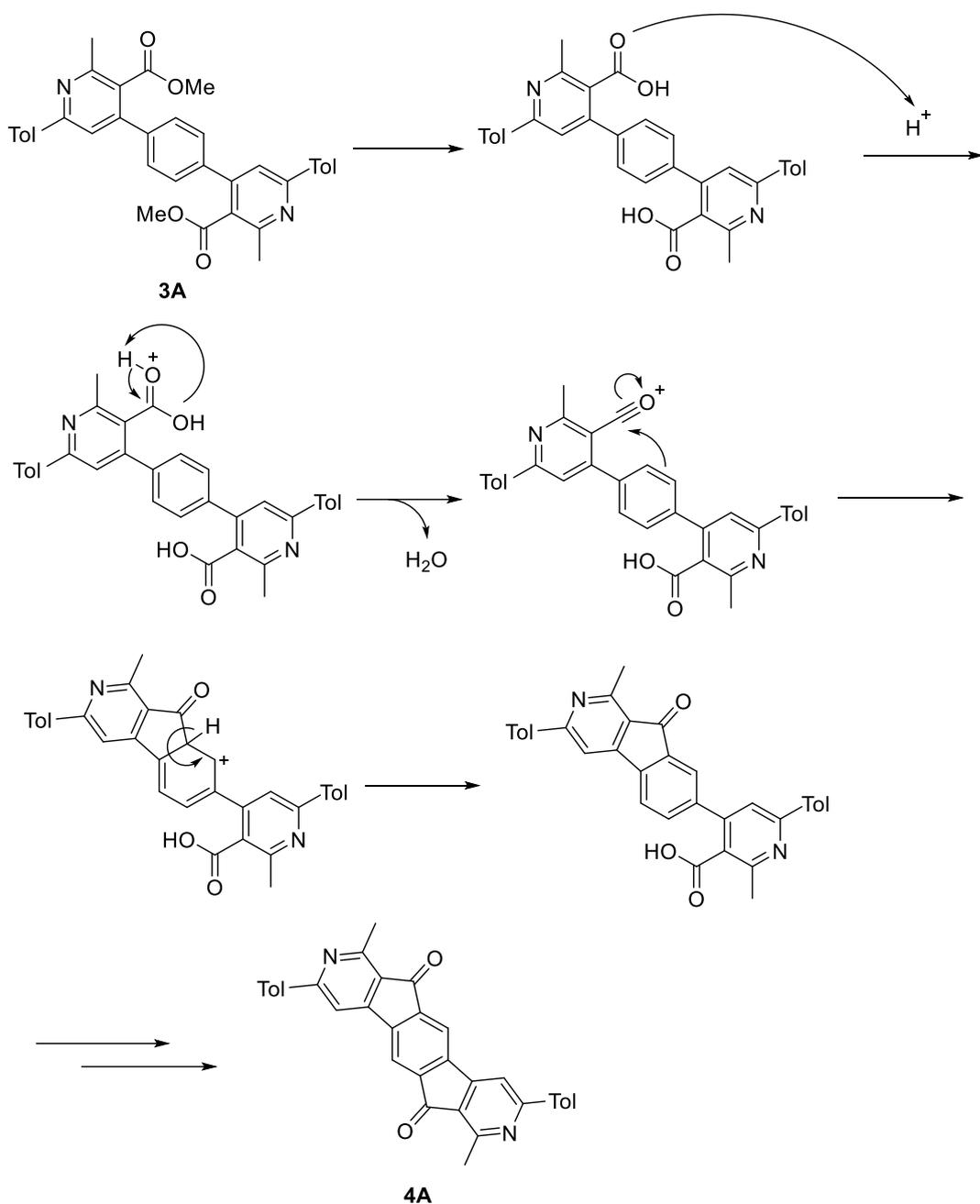
Table 3. アザフルオレノン骨格を有する五環性化合物の合成 条件検討



Entry	Temp. (°C)	Time (h)	Additive	Yield (%)		Recovery (%)	
				4A	3A	4A	3A
1	220	1	—	0	100		
2	240	1	—	0	55		
3	220	1	H ₂ O	30	20		
4	220	2	H ₂ O	47	0		
5	220	1	Brine			Complex	
6	240	1	Brine			Complex	

反応条件は当研究室ですで見出している最適条件を用いて行った。ビスニコチン酸エステル **3A** を過剰量のポリリン酸中でマイクロ波加熱した後、反応混合物に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて pH 10 に調整し、ジクロロメタンで抽出した。収率および原料回収率は反応混合物に内部標準を添加して ¹H NMR を測定することにより算出した。

始めに 220 °C で 1 時間加熱したところ、目的とする反応は全く進行せず、原料が回収されたのみであった (Entry 1)。さらに反応温度を 240 °C まで昇温したところ、原料のニコチン酸エステルの消費は見られたものの、閉環生成物は全く確認されなかった (Entry 2)。Scheme 6 に示すように本反応は系中の水でエステルが加水分解された後に閉環することから、本条件下では **3A** の加水分解反応が十分に進行していないことが原因と考えられる。



Scheme 6. 分子内 Friedel-Crafts アシル化反応機構

そこで原料 **3A** の加水分解を促進するために、水を 2 当量添加したところ、閉環反応が進行して目的とする五環性化合物 **4A** を 30% の収率で得た (Entry 3)。次いで反応時間を 2 時間に延長することにより、原料の完全な消費が認められ、収率は 47% まで向上した (Entry 4)。さらに、マイクロ波による加熱効率を向上させるために飽和食塩水を添加したが、反応混合物はむしろ複雑化したのみであった (Entries 5 and 6)。

このアザフルオレノン骨格が得られたことは $^1\text{H NMR}$ より確認した。3.70 ppm に現れて

いたメトキシ基のシングレットのシグナルが消失したことから、エステルが加水分解していることが確認された。また、7.50 ppm に 4H 分見られたベンゼン環のシングレットのシグナルが 8.05 ppm に 2H 分のシングレットとして低磁場シフトしたことはベンゼン環上での置換反応が進行して閉環したことを示している。これらのスペクトルの変化から目的とする五環性化合物 **4A** が生成したと判断した。しかし、溶解性が低いために試料の濃度が低く、 ^{13}C NMR の測定をすることはできなかった。さらに ESI-MS で分子イオンピークが観察されたこと、IR スペクトルでカルボニル基の C=O 伸縮振動の吸収がエステルの 1727 cm^{-1} からケトンの 1705 cm^{-1} へと低波数シフトしたことから **4A** が生成したことを支持している。置換基の電子求引基を考慮すればパラ位で閉環した **4A** である可能性が高いがオルト置換した化合物 (**Figure 1**) が生成した可能性も完全に否定することができない。

また本反応では、後処理として塩基性条件下でジクロロメタンによる抽出を行っており、目的物 **4A** や原料 **3A** が得られているものの、それ以外の副生成物は得られなかった。しかし、その合計収率は低いため、有機溶媒により十分に抽出されていない可能性が考えられる。そこでより極性の高い酢酸エチルを溶媒に用いたが、何も抽出されなかった。本反応で最も可能性が高い副生成物は加水分解されたニコチン酸である。そこで水層を酸性にしてから、酢酸エチルで抽出をしたが、この場合も生成物を得るには至らなかった。

以上の結果ように、目的とするアザフルオレノン骨格を有する五環性化合物 **4A** の合成に成功した。しかし、副生成物の同定や目的物の精製など残されている課題も多く、検討の余地が残されている。

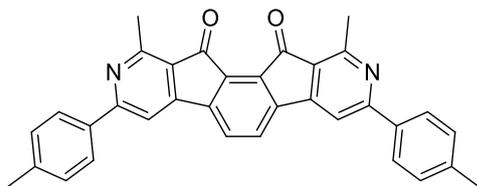
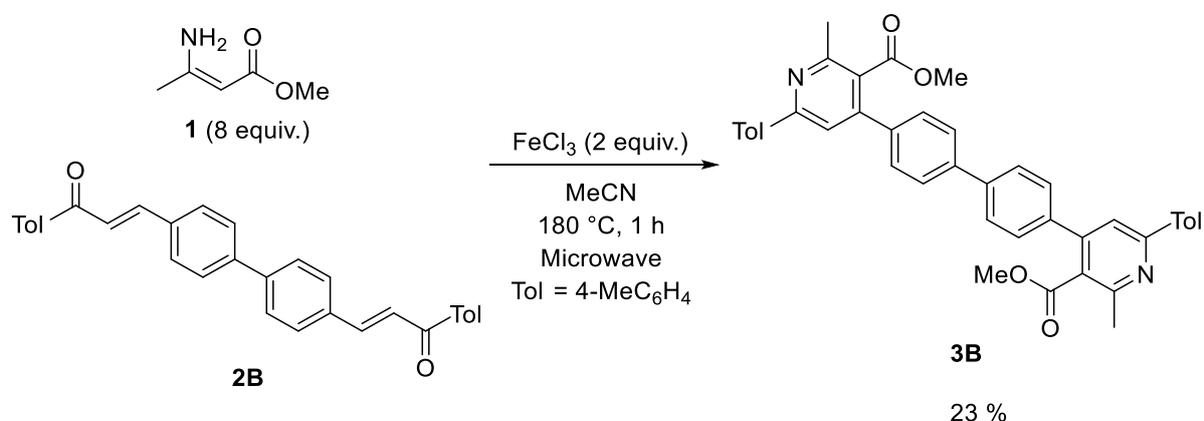


Figure 1. オルト置換した場合の生成物

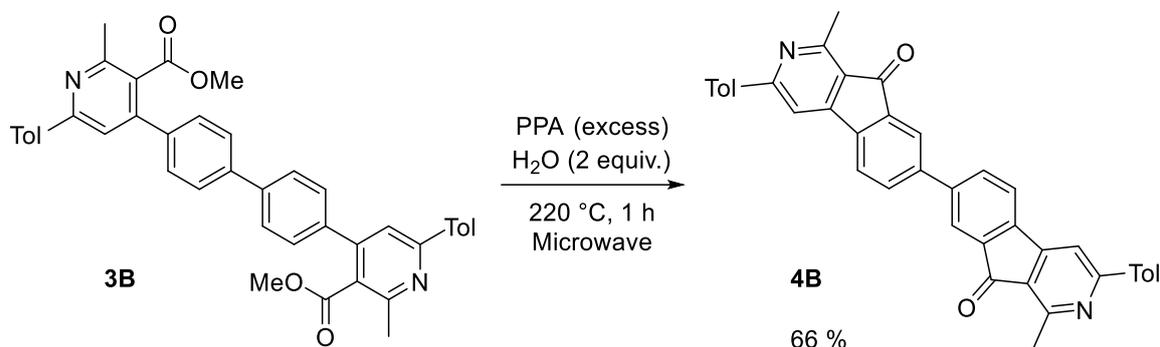
第4節 ビフェニル体の検討

第3節までの検討で、ターフェニル型ビスニコチン酸エステルを閉環することによりアザフルオレンオン骨格を有する五環性化合物を合成することに成功したものの、高収率で得るには至らなかった。これは1つのベンゼン環上で連続的にFriedel-Craftsアシル化を行う際、2段階目では先に導入されたアシル基によって不活性化されているためだと推測される。そこで本節では、中央のベンゼン部位をビフェニル骨格に替えて連続的なFriedel-Crafts反応を進行させることを図った。



Scheme 7. ビフェニル体 ビスニコチン酸エステルの合成

まず始めに、ビスニコチン酸エステルの合成を行った。ビスエノン **2B** を基質に用いて、2当量の塩化鉄存在下、エナミノエステル **1** のアセトニトリル溶液中、180 °C で1時間マイクロ波加熱した。溶媒を減圧留去した後、水洗することにより褐色固体を得た。¹H NMR より、7.60 ppm にピリジン環の2H分のシングレットのシグナルが現れたことに加え、7.74 ppm と 7.54 ppm に 8.4 Hz のカップリング定数を有するダブルットのペアと、7.96 ppm と 7.30 ppm に 8.0 Hz のカップリング定数を有するダブルットのペアが2組現れたことからパラ置換ベンゼンの骨格が2種類あることを確認した。そのうちの1組はパラメチルフェニル基のものであることから、もう1組はビナフチル骨格のものであると考えられる。また、¹³C NMR、DEPT の各スペクトルにおいてもこの構造に相当するシグナルが観察されたことから、目的とするビスニコチン酸エステル **3B** であると決定した。また、NMR により算出した収率は23%であり、**3A** の場合と比べて若干の低下が見られた。



Scheme 8. ビフェニル体アザフルオレノンの合成

次に、ビスニコチン酸エステル **3B** (0.1 mmol) をポリリン酸 (0.5 mL) 中でマイクロ波加熱した後、反応混合物に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて pH 10 に調整し、ジクロロメタンで抽出した。

第 3 節で検討した基質 **3A** の場合、原料の完全な消費のために 220 °C で 2 時間加熱することが必要であったのに対し、ビフェニル体 **3B** を用いた場合では、1 時間の加熱で原料が消費された。反応混合物の ¹H NMR を測定したところ、3.71 ppm に見られたエステル部位のメトキシ基のシグナルが消失したことに加え、2.72 ppm に見られたピリジン環に置換したメチル基のシグナルが低磁場シフトしたことから目的とする閉環反応が進行し、ビスアザフルオレノン **4B** が生成したとことを確認した。

また、粗収率は 66% であり、第 4 節で合成した **3A** の場合に比べて大幅な収率の向上が見られた。しかしながら、不純物のシグナルも見られており、今後は精製の検討を行っていく必要がある。

第5節 アザフルオレノン骨格を有する五環性化合物の分子設計の再検討

前節までの検討において、目的とする五環性化合物 **4A** の合成に成功したものの、溶解性が極め低く、精製や分析が困難であった。この低溶解性は広い π 共役系に加えて、平面性や対称性が高いために、分子間相互作用が強く働いたことに依ると考えられる。

そこで、この問題を解決するために、さらに2種類の分子を設計した (**Figure 2**)。1つ目は、五環性化合物の骨格に屈曲性を持たせた **4C** である。直線性の **4A** とは異なり双極子モーメントを有することから、溶解性の向上が期待される。2つ目は、周辺置換基の立体反発を利用した **4D** である。これは五環性化合物の両末端のパラトリル基をオルトリル基に替えることにより、ピリジン環の非共有電子対と、トリル基のメチル基間の反発により、分子の共平面性が低下させ溶解性の向上を図る。これらの分子設計に基づいて検討した結果を次節以降で述べる。

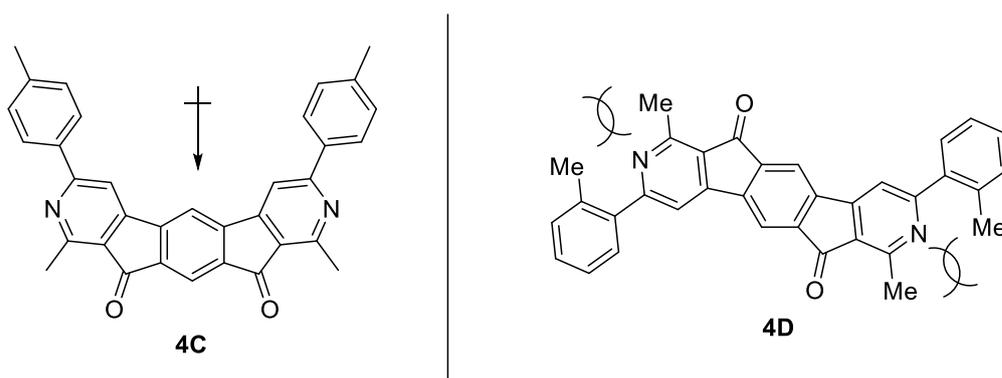
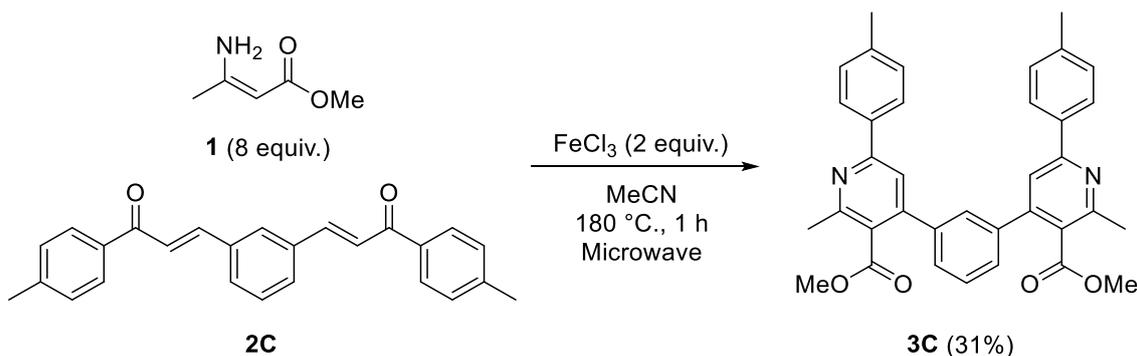


Figure 2. アザフルオレノン骨格を有する五環性化合物の分子設計の再検討

第 6 節 *m*-ターフェニル型ビスニコチン酸エステルの合成と閉環反応

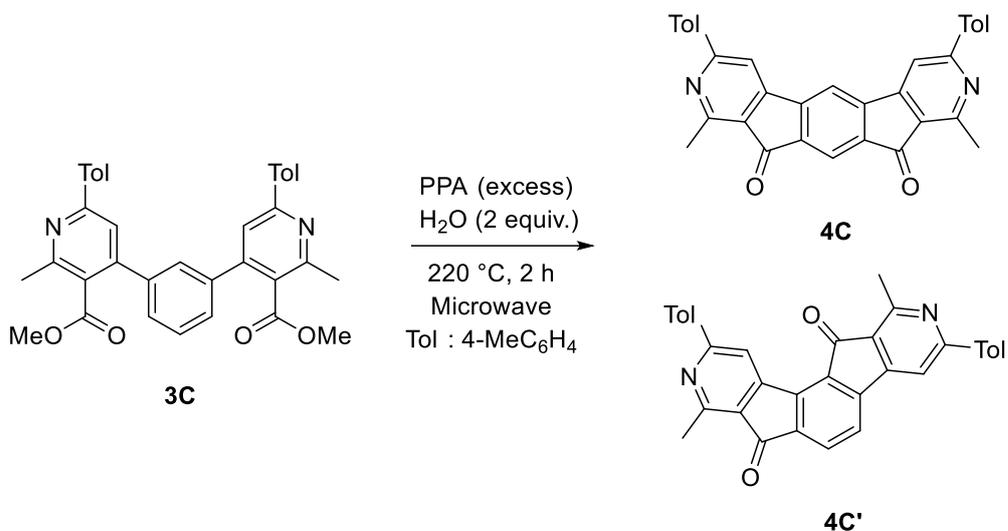
第 5 節の分子設計に基づき、本節ではアザフルオレンオン骨格を有する五環性化合物の骨格に屈曲性を加えた。その結果、**4A** では見られなかった双極子モーメントを発現させることにより、溶解性の向上が期待される。



Scheme 8. *m*-ターフェニル型ビスニコチン酸エステルの合成

ここでは、イソフタルアルデヒドと 4-メチルアセトフェノンからアルドール縮合で合成したビスエノン **2C** を原料に用いて、ビスニコチン酸エステルの合成を行った。2 当量の塩化鉄存在下、エナミノエステル **1** のアセトニトリル溶液中、ビスエノン **2C** を加え、180 °C で 1 時間マイクロ波加熱した。溶媒を減圧留去した後、水洗することにより褐色固体を得た。

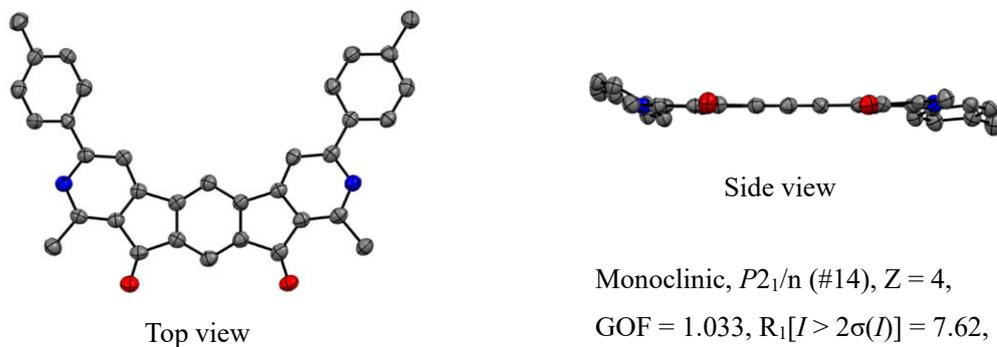
^1H NMR より、7.52 ppm と 7.35 ppm に 7.6 Hz のカップリング定数を有するトリプレットとダブルットのペアと、7.90 ppm にシングレットが現れたことからメタ置換ベンゼンの骨格であることを確認した。また、7.89 ppm に 2H 分のシングレットのシグナルが現れたことからピリジン環が形成されていることも確認した。 ^{13}C NMR、DEPT の各スペクトルにおいてもこの構造に相当するシグナルが観察されており、目的とするビスニコチン酸エステル **3C** であると決定した。



Scheme 9. アザフルオレノン骨格を有する五環性化合物の合成

次いで、得られたビスニコチン酸エステル **3C** をポリリン酸中、2 当量の水を添加しマイクロ波加熱した後、反応混合物に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えてジクロロメタンで抽出した。得られた反応混合物の $^1\text{H NMR}$ を測定したところ、3.71 ppm に見られたエステル部位のメトキシ基のシグナルが消失したことに加え、2.72 ppm に見られたピリジン環に置換したメチル基のシグナルが低磁場シフトしたことから目的とする閉環反応が進行したことを確認した。

本反応では、2 種類の異性体 **4C** および **4C'** が生成していることを $^1\text{H NMR}$ により確認した。その比は 50/50 の比率であり、その合計収率は 68% であった。分子設計の段階で期待した通り、五環性化合物の溶解性に改善が見られ、クロロホルム/ジエチルエーテル系での再結晶をすることが可能であった。その際、一方の異性体の単結晶を得ることに成功したので X 線構造解析を行ったところ、分子全体にかけて非常に高い平面性を有していることが明らかとなった (**Figure 3**)。



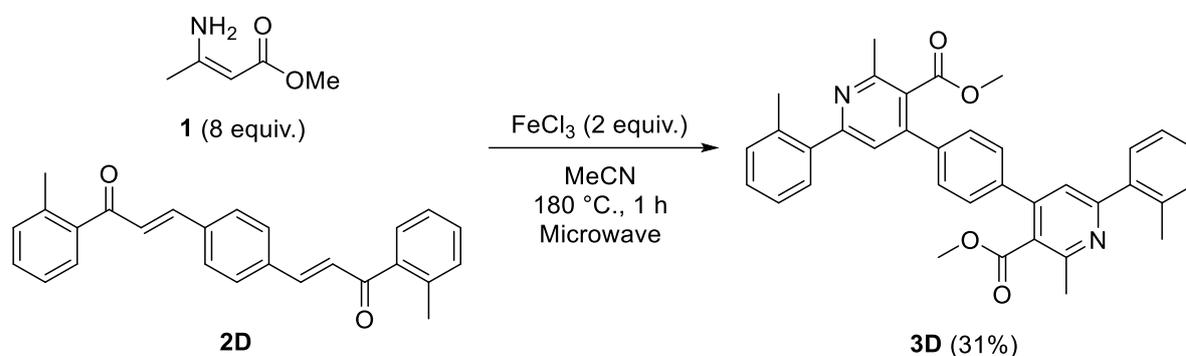
Monoclinic, $P2_1/n$ (#14), $Z = 4$,
 GOF = 1.033, $R_1[I > 2\sigma(I)] = 7.62$,
 $wR_2(\text{all data}) = 23.40$
 Hydrogen atoms and solvent
 molecules were omitted for clarity

Figure 3. **4C** の単結晶 X 線構造解析

第7節 末端に *o*-tolyl 基を有するビスニコチン酸エステルの合成と続く閉環反応

前節では屈曲性を有する **4C** を異性体の混合物として合成した。その結果、これまでに見られた低溶解性という課題を改善することができた。実際にクロロホルム/ジエチルエーテル系での再結晶も可能であり、単結晶を得ることに成功した。しかしながら、溶解性は依然として十分に高いとは言えずカラムクロマトグラフィー等による精製が困難であった。

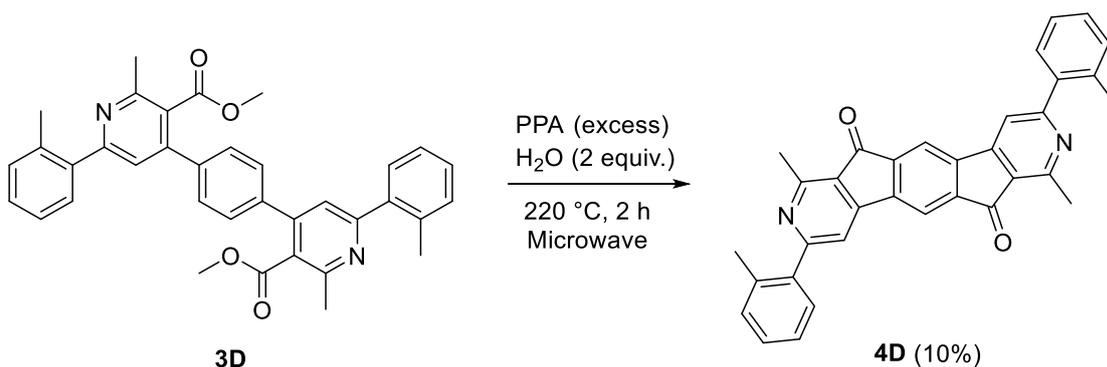
そこで、本節では溶解性の更なる改善を目的とし、周辺置換基の立体反発を利用した **4D** の合成を検討した。これは五環性化合物の両末端のパラトリル基をオルトトリル基に替えることにより、ピリジン環の非共有電子対と、トリル基のメチル基間の反発により、分子の共平面性を低下させることで溶解性の向上を図った。



Scheme 10. 末端に *o*-tolyl 基を有するビスニコチン酸エステルの合成

テレフタルアルデヒドと 2-メチルアセトフェノンからアルドール縮合で合成したビスエノン **2D** を原料に用いて、ビスニコチン酸エステルの合成を行った。2 当量の塩化鉄存在下、エナミノエステル **1** のアセトニトリル溶液に、ビスエノン **2C** を加え、 180°C で 1 時間マイクロ波加熱した。溶媒を減圧留去した後、水洗することにより褐色固体を得た。

$^1\text{H NMR}$ を測定したところ、2 つの等価な置換基をパラ位に有するベンゼン環のシグナルが 7.49 ppm に 4H 分のシングレットとして観察された。また、ピリジン環のシグナルが 7.59 ppm に 2H 分現れていることに加えて、 2.42 ppm と 2.71 ppm にメチル基のシグナルが 6H 分ずつ、 3.70 ppm にメトキシ基のシグナルが 6H 分観察されたことから、ビスニコチン酸エステル **3D** が生成したと決定した。



Scheme 11. 末端に *o*-tolyl 基を有するビスニコチン酸エステルの閉環反応

次いで、得られたビスニコチン酸エステル **3D** をポリリン酸中、2 当量の水を添加しマイクロ波加熱した後、反応混合物に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えてジクロロメタンで抽出して、得られた反応混合物の ¹H NMR を測定したところ、3.71 ppm に見られたエステル部位のメトキシ基のシグナルが消失したことに加え、2.72 ppm に見られたピリジン環に置換したメチル基のシグナルが 2.91 ppm に低磁場シフトしたことから目的とする閉環反応が進行したことを確認した。

本反応では複雑な副生成物を与えたため、収率は 10% と低かったものの、期待した通り五環性化合物 **4D** の溶解性に飛躍的な改善が見られ、シリカゲルクロマトグラフィーによる精製をすることが可能であった。また **4D** は発光性を有していることを確認したことから、次節では精製した **4D** を用いて吸収・蛍光スペクトルの測定を行った。

第 8 節 吸収・蛍光スペクトルの測定

前節で合成したアザフルオレノン骨格を有する五環性化合物 **4D** は溶解性の向上が認められ、カラムクロマトグラフィーによる精製が可能であった。また、**4D** は発光性を有していることも確認した。そこで、本節では五環性化合物の吸収スペクトルおよび蛍光スペクトルを測定した。

はじめに、吸収スペクトルの測定を行った結果を以下に示す (**Figure 4**)。その結果、五環性化合物 **4D** は 285 nm、315 nm に比較的シャープな吸収帯に加え、373 nm に極大値を示す吸収帯を示すことを明らかにした。さらに、塩基性環窒素に起因するクロミズムの発現に期待して、トリフルオロ酢酸を加えて同様の測定を行った。その結果、5 当量加えた場合ではスペクトルに顕著な変化は認められなかったものの、50 当量以上のトリフルオロ酢酸を加えた場合、各吸収帯がそれぞれ長波長シフトする様子を確認した。

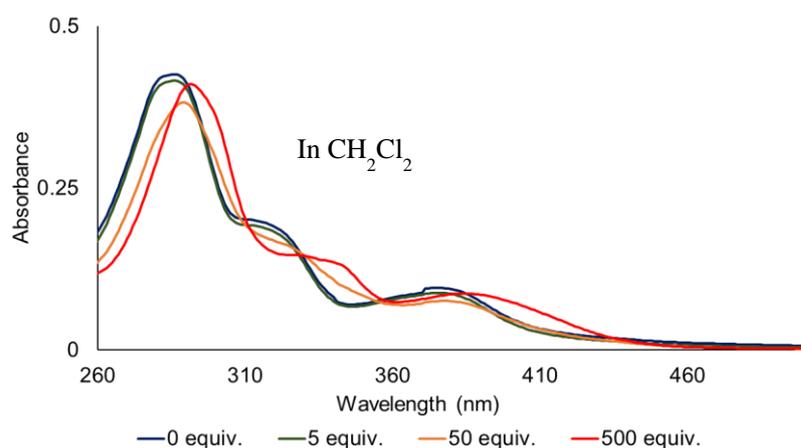


Figure 4. **4D** の紫外・可視吸収スペクトル

次いで励起波長を 373 nm で固定して、蛍光スペクトルの測定を行った。その結果、490 nm と 535 nm に極大値を持つ蛍光スペクトルを示すことを明らかにした (**Figure 5**)。また吸収スペクトルの測定の場合と同様に、トリフルオロ酢酸を 5 当量添加した際にはほとんど変化は見られなかったのに対し、大過剰添加した際に、蛍光強度が減少することを明らかにした。塩基性環窒素を有する複素環化合物には同様の挙動を示すものも報告されており、この場合もプロトン化に起因するものと思われる。

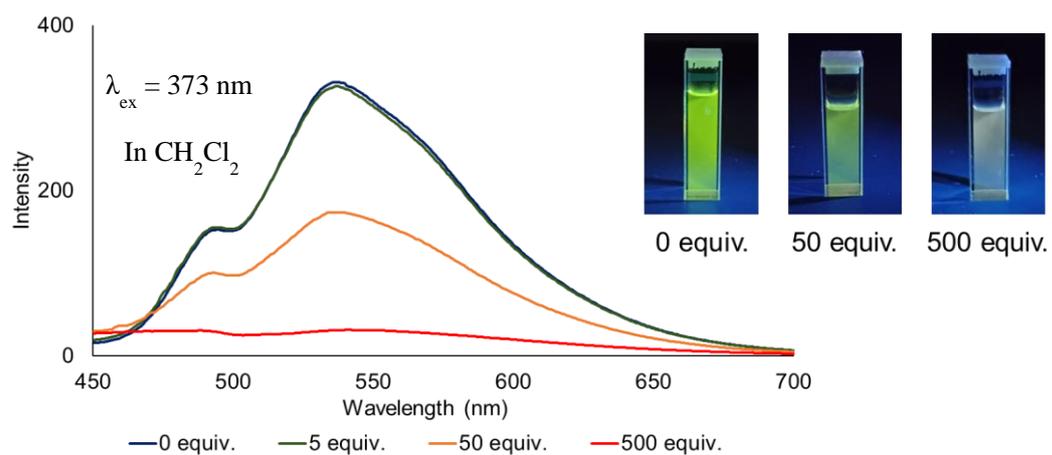
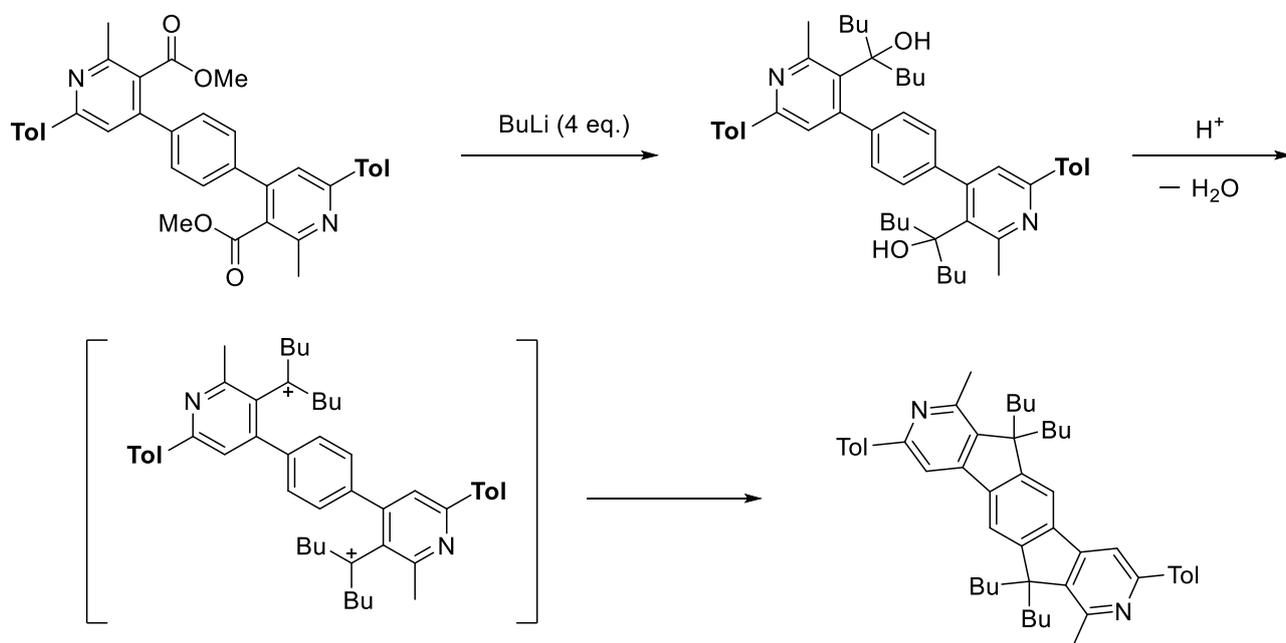


Figure 5. 4D の蛍光スペクトル

第9節 ビスニコチン酸エステルを用いた有機金属試薬との反応

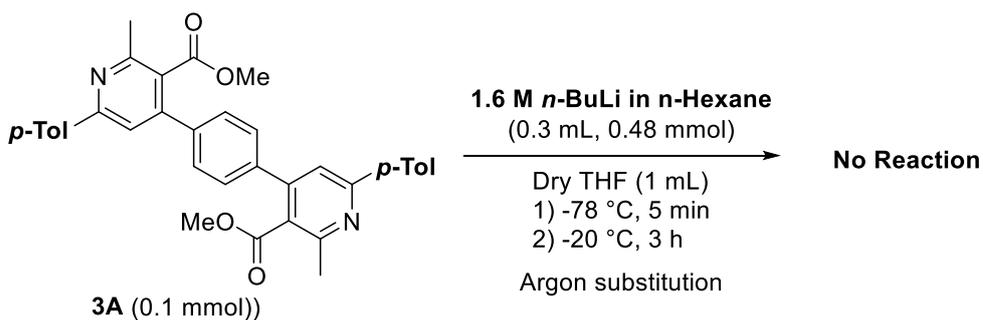
前節までの検討において、ビスニコチン酸エステルを前駆体として五環性化合物を合成してきたものの、生成物の低い溶解性が精製や解析を妨げてきた。

そこで本節では、溶解性の向上を目的としてビスニコチン酸エステルの化学修飾を検討した (Scheme 12)。すなわち、ビスニコチン酸エステルに対して有機金属試薬を作用させることでエステル部位を 3 級アルコールに変換した後、酸触媒共存下で分子内 Friedel-Crafts アルキル化を行うことにより、アザフルオレン骨格を有する五環性骨格を構築できると考えた。



Scheme 12. 新規なアザフルオレン骨格を有する五環性化合物の合成計画

この五環性化合物は、これまでに合成したアザフルオレン骨格のオキシ基を 2 つのアルキル基で置換していることから溶解性の向上だけでなく、異なった物性の発現も期待される。



Scheme 13. ビスニコチン酸エステルを用いた有機金属試薬との反応

始めに、ビスニコチン酸エステル **3A** の脱水 THF 溶液をアルゴン雰囲気下、*n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液を -78 °C で 5 分間かけて加えた後、-20 °C で 3 時間攪拌した。1M 塩酸を加えて反応を停止した後、溶媒を減圧留去して得られた残渣から酢酸エチルで抽出することにより、褐色固体を得た。しかし反応は進行しておらず、原料が回収されたのみであることを ¹H NMR により確認した。

そこで、反応温度を室温まで昇温したところ、反応混合物の ¹H NMR から、**3A** のメトキシ基のシグナルが消失したことから、原料が消費され、何らかの反応が進行したことを確認した (**Figure 6**)。しかしながら、芳香族領域のシグナルと、ブチル基に対応する積分値を有するシグナルが観察されなかったことから、目的とする反応が進行した可能性は低いと考えられる。また、シリカゲルカラムクロマトグラフィー処理を行ったものの生成物の単離・同定には至らなかった。

以上の結果から、本反応では反応性の高い *n*-ブチルリチウムを用いていることから、実験操作中に混入した水や空気の影響により失活した可能性などが考えられるが、本反応の検討においては不十分な点も多く、今後は反応条件等含めてさらに検討を行う必要がある。

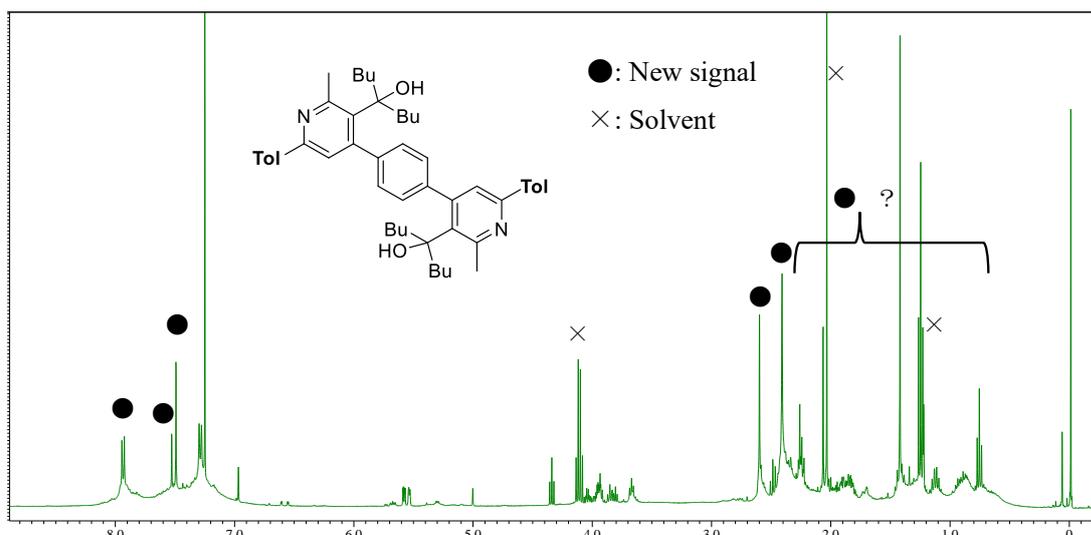
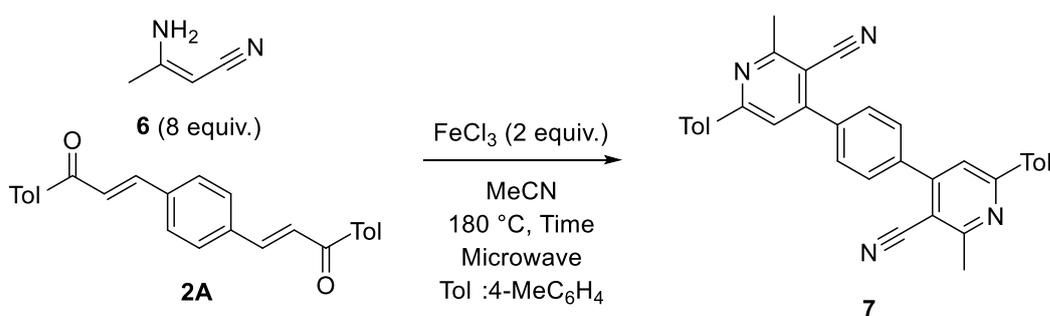


Figure 6. 得られた反応混合物の ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

第 10 節 ターフェニル型ビスニコチノニトリルへの展開

第 8 節までの検討において、目的とするアザフルオレンオン骨格を有する五環性化合物の低溶解性の課題は分子設計を見直すことにより解決された一方で、前駆体となるビスニコチン酸エステルについては、各種条件検討したにもかかわらず、最高収率はいずれの基質においても 30%前後と極めて低い状況であった。その 1 つの原因としてエステル官能基による立体障害の影響が考えられる。そこで原料をエナミノエステルからエナミノニトリルに変更した。すなわち、置換基をエステル官能基からシアノ基に変更することで、立体反発が低減されビスニコチノニトリルが効率良く得られると考えた。

Table 4. ターフェニル型ビスニコチノニトリルの合成



Entry	Time (min)	Yield ^a (%)
1	60	53
2	30	50
3	5	34

^a Determined by ¹H NMR

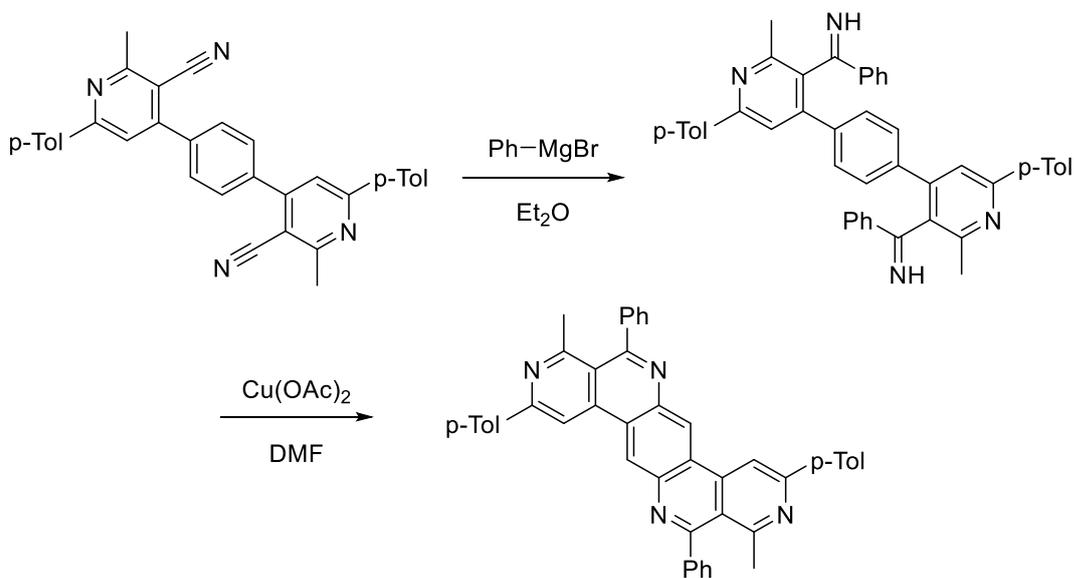
まずビスエノン **2A** を基質に用いて、2 当量の塩化鉄存在下、エナミノニトリル **1** のアセトニトリル溶液中、180 °C で 1 時間マイクロ波加熱した。溶媒を減圧留去した後、水洗することにより褐色固体を得た。¹H NMR より、7.80 ppm に等価なパラ置換ベンゼンの 4H 分のシングレットのシグナルに加え、7.73 ppm にピリジン環の 2H 分のシングレットのシグナルを確認した。さらに 2.93 ppm、2.43 ppm にそれぞれメチル基の 6H 分のシングレットのシグナルを確認したことから、目的とするビスニコチノニトリル **7** が生成したことを確認した。また、NMR により算出した収率は 53%と、第 7 節までに合成してきたビスニコチン酸エステルのいずれの基質に比べても、高い結果となった (Entry 1)。

本反応は反応効率がよく、反応時間を 30 分に短縮しても Entry 1 と同程度の収率で **7** が得られた (Entry 2)。さらに反応時間を 5 分にまで短縮したところ、混合物の $^1\text{H NMR}$ に変化は見られなかったものの、その収率は 34% に低下した (Entry 3)。

また、ビスニコチノニトリル **7** の単離に関して、反応混合物の溶解性が低いために、カラムクロマトグラフィー処理により精製することは出来なかった。そこで各種溶媒による洗浄を試みたところ、酢酸エチルを用いた際に精製することが可能であった。次節では合成したビスニコチノニトリルのシアノ基を利用した化学変換の検討を行った。

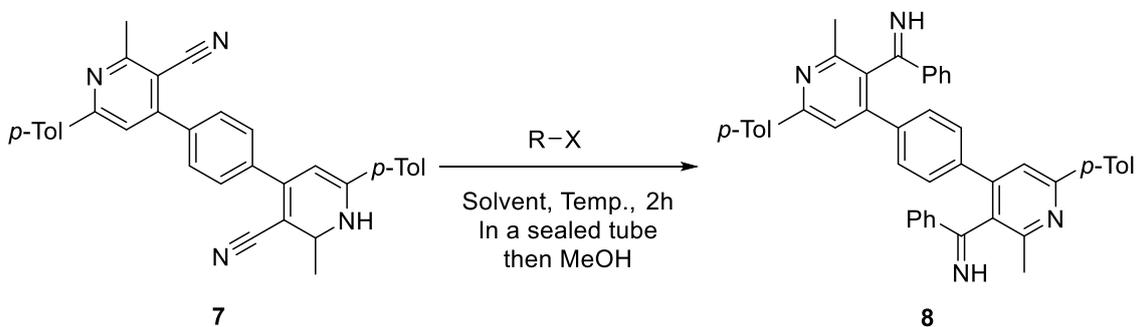
第 11 節 ビスニコチノニトリルを用いた有機金属試薬との反応

前節の検討において、ビスニコチノニトリルの合成に成功した。シアノ基はエステルよりも反応性に富み、立体障害も少ないことから、シアノ基の化学変換を検討した。文献⁹を参考にして考案した合成計画を **Scheme 14** に示す。すなわち、シアノ基に Grignard 試薬を作用させてイミンに変換した後、銅試薬を用いたエン反応と続く酸化により、新規な五環性骨格の構築が可能であると考えた。



Scheme 14. シアノ基を利用した化学変換

Table 5. ビスニコチノニトリルの有機金属試薬との反応



Entry	Solvent	Temp. (°C)	R-X	Yield 8 (%)
1	Et ₂ O	60	Ph-MgBr	No Reaction
2	THF	60	<i>i</i> Pr-MgBr	No Reaction
3	THF	120	<i>i</i> Pr-MgBr	No Reaction
4	THF	0	n-Bu-Li	No Reaction

はじめに、ビスニコチノニトリル **7** の脱水ジエチルエーテル溶液に、別途調製したフェニルマグネシウムブロミドを加え封管した後、反応温度 60 °C で 2 時間加熱した。メタノールを加えて反応を停止した後、溶媒を減圧留去して褐色固体を得た。しかし反応は進行しておらず、原料が回収されたのみであることを ¹H NMR 測定により確認した (Entry 1)。次に市販のイソプロピルマグネシウムブロミドを用いたが、反応の進行は認められなかった (Entry 2)。そこで、反応温度を 120 °C まで昇温してみたが効果は認められず、反応は進行しなかった (Entry 3)。さらに、求核試薬として n-ブチルリチウムを用いても反応の進行は認められなかった (Entry 4)。

いずれの条件においても反応が進行しない要因の一つとして、原料であるビスニコチノニトリルの溶解性が低いため、反応系が不均一であったことが考えられる。よって今後は、ビスニコチノニトリルの溶解性の向上など、改善の余地が残されている。

第4章 実験項

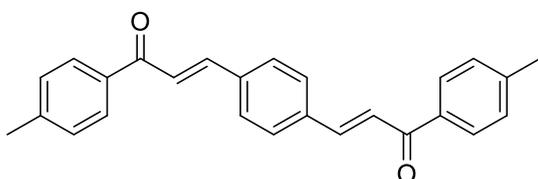
本研究において使用した機器は以下のとおりである。

^1H NMR、 ^{13}C NMR は JEOL 400YH で測定した。重クロロホルムおよび重 DMSO を溶媒に用い、TMS を内部標準に用いた。IR スペクトルは JASCO FT/IR 4600 を使用した。ESI-MS スペクトルは AB SCIEX Triple TOF 4600 を使用した。融点測定は Stanford Research Systems MPA 100 を使用した。マイクロウェーブ加熱には Anton Paar Monowave 400 を使用した。

第1節 ビスエノンの合成

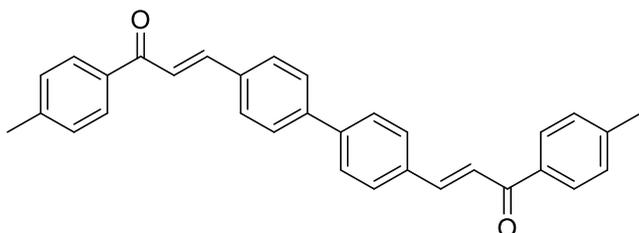
100 mL ナスフラスコ中、テレフタルアルデヒド(1.34 g, 10 mmol)のメタノール (90 mL)溶液に、*p*-メチルアセトフェノン (2.7 mL, 20 mmol)、2*M* 水酸化カリウム水溶液 (10 mL, 20 mmol)を加え、室温で5時間攪拌した。析出した固体を吸引ろ取した後、デシケーター内で減圧乾燥することにより 3,3'-(1,4-phenylene)bis[1-(4-methylphenyl)-2-propen-1-one] (2.47 g, 6.7 mmol, 67%)を黄色固体として得た。ビスエノン **2B** については、反応時間を3日間に延長した。その他の基質 **2C**、**2D** については同様の操作で行った。

3,3'-(1,4-Phenylene)bis[1-(4-methylphenyl)-2-propen-1-one] (**2A**)¹⁰



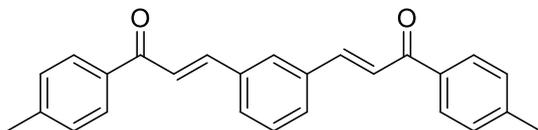
Yellow solid, mp 234-236 °C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.42 (s, 6H), 7.40 (d, J = 7.4 Hz, 4H), 7.76 (J = 15.6 Hz, 2H), 7.98 (s, 4H), 8.03 (d, J = 15.6 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 7.4 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 20.8 (CH₃), 124.1 (C), 128.3 (CH), 128.8 (CH), 129.1 (CH), 135.5 (C), 142.2 (CH), 143.1 (C), 189.2 (C), one CH signal is lacked presumably due to overlapping.

3,3'-[1,1'-Biphenyl]-4,4'-diylbis[1-(4-methylphenyl)-2-propen-1-one] (2B)



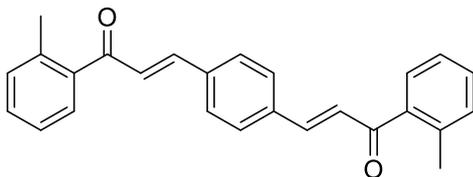
Yellow solid. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.45 (s, 6H), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 4H), 7.59 ($J = 15.6$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 4H), 7.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 4H), 7.85 (d, $J = 15.6$ Hz, 2H), 7.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 21.7 (CH_3), 122.3 (CH), 127.5 (CH), 128.7 (CH), 129.0 (CH), 129.4 (CH), 134.6 (C), 135.7 (C), 142.0 (CH), 143.67 (C), 143.72 (C), 189.9 (C).

3,3'-(1,3-Phenylene)bis[1-(4-methylphenyl)-2-propen-1-one] (2C)¹¹



White Solid, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.45 (s, 6H), 7.35 (d, $J = 7.6$ Hz, 4H), 7.52 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 16.0$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J = 16.0$ Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 7.2$ Hz, 4H).

3,3'-(1,4-Phenylene)bis[1-(2-methylphenyl)-2-propen-1-one] (2D)



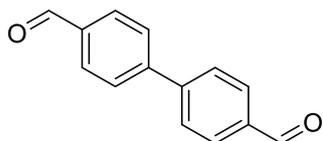
White Solid, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.47 (s, 6H), 7.17 (d, $J = 16.0$ Hz, 2H), 7.26–7.30 (m, 4H), 7.40 (dd, $J = 7.2$ Hz, 1.6 Hz, 2H), 7.49 (dd, $J = 7.2$ Hz, 1.6 Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 16.0$ Hz, 2H), 7.59 (s, 4H).

第2節 [1,1'-ビフェニル]-4,4'-ジカルバルアルデヒドの合成

文献¹²を参考に、操作を一部変更して行った。

100 mL ナスフラスコ中、4-ブロモベンズアルデヒド (1.9 g, 10 mmol)の DMF (50 mL) 溶液に炭酸カリウム (2.8 g, 20 mmol, 2 eq)、酢酸パラジウム(II) (226 mg, 1 mmol, 10 mol%) を順次加え、120 °C で4日間加熱した。反応混合液に酢酸エチル (150 mL)を加え、セライトろ過することにより得た橙色反応液を水 (150 mL × 4) 次いで飽和食塩水 (150 mL × 1)で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮することにより、[1,1'-ビフェニル]-4,4'-ジカルバルアルデヒド (833 mg, 3.9 mmol, 79%) を褐色固体として得た。

[1,1'-Biphenyl]-4,4'-dicarbaldehyde¹⁰

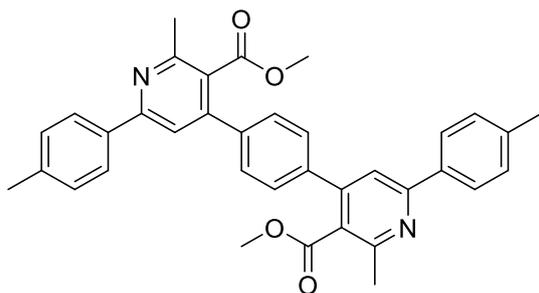


Yellow solid, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 8.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 10.09 (s, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 128.0, 130.4, 136.0, 145.6, 191.7.

第3節 ビスニコチン酸エステルの合成

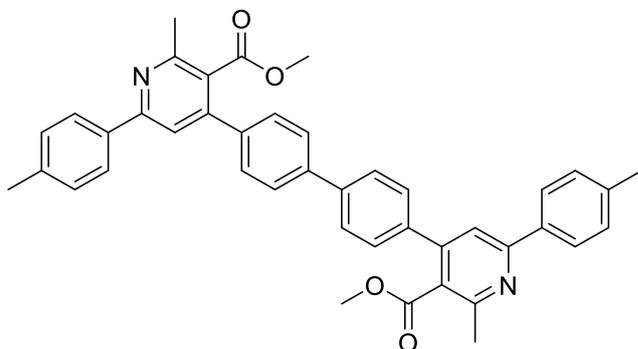
30 mL マイクロ波加熱用反応容器中、3-アミノクロトン酸メチル(4.6 g, 40 mmol)の脱水アセトニトリル(15 mL)溶液に、エノン **2A** (1.9 g, 5 mmol)、塩化鉄(III) (1.7 g, 5 mmol)を順次加え、180 °C で1時間マイクロ波加熱した。反応混合液から溶媒を減圧留去した後、水(100 mL)を加え、クロロホルム(100 mL×3)で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮することで得た褐色オイル(3.6 g)をショートカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル = 8/2)処理した後、ジエチルエーテルで洗浄することによりビスニコチン酸エステル **3A** (494 mg, 0.9 mmol, 18%) を白色固体として得た。その他のビスニコチン酸エステルも同様に合成した。

1,4-Bis{4-[3-methoxycarbonyl-2-methyl-6-(4-methylphenyl)]pyridyl}benzene (**3A**)



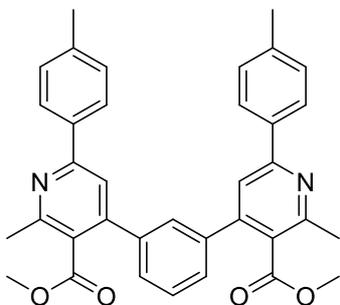
White solid, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.42 (s, 6H), 2.71 (s, 6H), 3.70 (s, 6H), 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H), 7.50 (s, 4H), 7.59 (s, 2H), 7.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 21.3 (CH_3), 23.3 (CH_3), 52.2 (CH_3), 118.0 (CH), 126.1 (C), 127.1 (CH), 128.2 (CH), 129.6 (CH), 135.9 (C), 139.2 (C), 139.6 (C), 148.1 (C), 155.9 (C), 157.7 (C), 169.5 (C).

4,4'-Bis{4-[3-methoxycarbonyl-2-methyl-6-(4-methylphenyl)]pyridyl}biphenyl (**3B**)



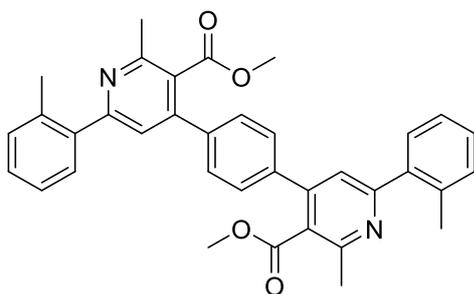
Pale yellow solid, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.42(s, 6H), 2.72 (s, 6H), 3.71 (s, 6H), 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 4H), 7.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H), 7.60 (s, 2H), 7.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H), 7.96 (d, $J = 8.0$ Hz, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 21.3 (CH_3), 23.3 (CH_3), 52.3 (CH_3), 118.0 (CH), 126.1 (C), 127.1 (CH), 127.3 (CH), 128.4 (CH), 129.6 (CH), 140.0 (C), 140.4 (C), 148.2 (C), 155.9 (C), 157.6 (C), 169.7 (C).

1,3-Bis{4-[3-methoxycarbonyl-2-methyl-6-(4-methylphenyl)]pyridyl}benzene (3C)



White Solid, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2.34 (s, 6H), 2.58 (s, 6H), 3.60 (s, 6H), 7.29 (d, $J = 7.6$ Hz, 4H), 7.51-7.60 (m, 4H), 7.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.89 (s, 2H), 8.06 (d, $J = 7.6$ Hz, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 21.4 (CH_3), 23.0 (CH_3), 52.9 (CH_3), 118.8 (CH), 126.6 (C), 127.7 (CH), 127.9 (CH), 128.7 (CH), 129.8 (CH), 130.0 (CH), 134.7 (C), 138.9 (C), 140.3 (C), 148.8 (C), 155.3 (C), 156.6 (C), 168.9 (C).

1,4-Bis{4-[3-methoxycarbonyl-2-methyl-6-(2-methylphenyl)]pyridyl}benzene (3D)

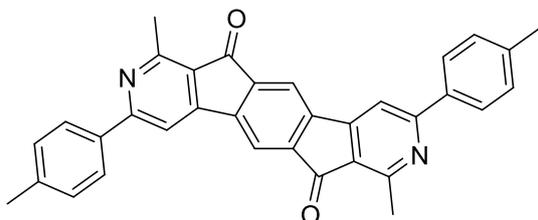


White solid, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.41 (s, 6H), 2.69 (s, 6H), 3.71 (s, 6H), 7.23-7.30 (m, 8H), 7.41 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 7.59 (s, 4H).

第4節 アザフルオレノン骨格を有する五環性化合物の合成

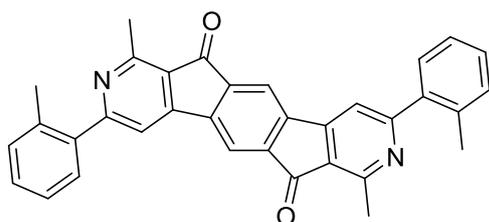
マイクロ波加熱用反応容器中、ニコチン酸エステル **3A** (109.2 mg, 0.2 mmol) に水 (7.2 μ L, 0.4 mmol)、次いでポリリン酸(1 mL)を加え、220 $^{\circ}$ C で2時間マイクロ波加熱した。反応終了後、飽和炭酸ナトリウム水溶液で中和し、ジクロロメタン(50 mL \times 3)で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムにより乾燥、濃縮することによりアザフルオレノン骨格を有する五環性化合物 **4A** (55.8 mg, 0.11 mmol, 57%) を黄色固体として得た。

2,8-diaza-1,7-dimethyl-3,9-di-(4-methylphenyl)-indeno-[1,2-*b*]-6,12-dione (**4A**)



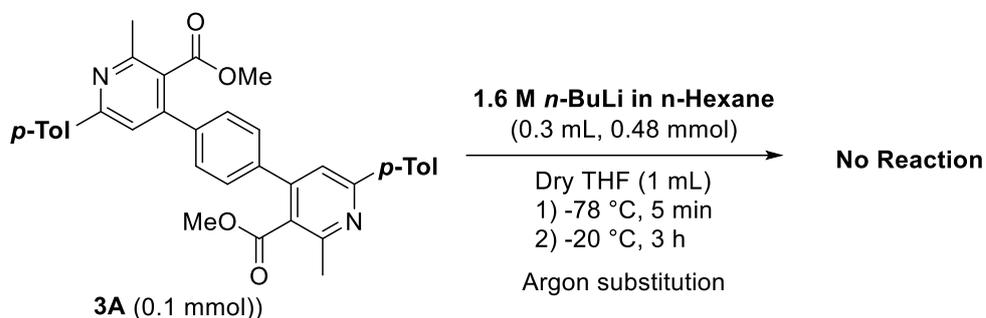
yellow solid, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.45 (s, 6H), 2.92 (s, 6H), 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 4H), 7.85 (s, 2H), 8.05 (s, 2H), 8.06 ($J = 8.0$ Hz, 4H); IR (KBr/ cm^{-1}): 1705, 1600, 912, 742; HRMS (ESI/TOF): m/z *calcd.* for $\text{C}_{34}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 493.1911, found 493.1896.

2,8-diaza-1,7-dimethyl-3,9-di-(2-methylphenyl)-indeno-[1,2-*b*]-6,12-dione (**4D**)



yellow solid, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.47 (s, 6H), 2.91 (s, 6H), 7.3-7.4 (m, 6H), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.55 (s, 2H), 8.00 (s, 2H).

第5節 ビスニコチン酸エステルの有機金属試薬との反応

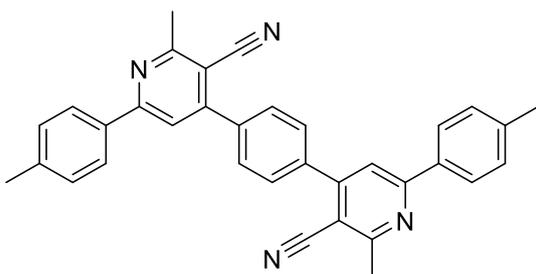


2口フラスコ中、Ar雰囲気下で、ビスニコチン酸エステル **3A** (57.0 mg, 0.1 mmol) の脱水 THF 溶液 (1 mL) に、*n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.6 M, 0.3 mL, 0.48 mmol) を -78 °C で加えた後、室温まで昇温し 3 時間攪拌した。1M 塩酸 (1 mL) を加えて反応を停止した後、溶媒を減圧留去して得られた残渣に水 (5 mL) を加え、酢酸エチル (10 mL×3) で抽出することにより、褐色固体 (54.9 mg) を得た。¹H NMR より何かしらの反応は進行している様子は確認されたが、目的生成物のシグナルは確認されなかった。

第6節 ビスニコチノニトリルの合成

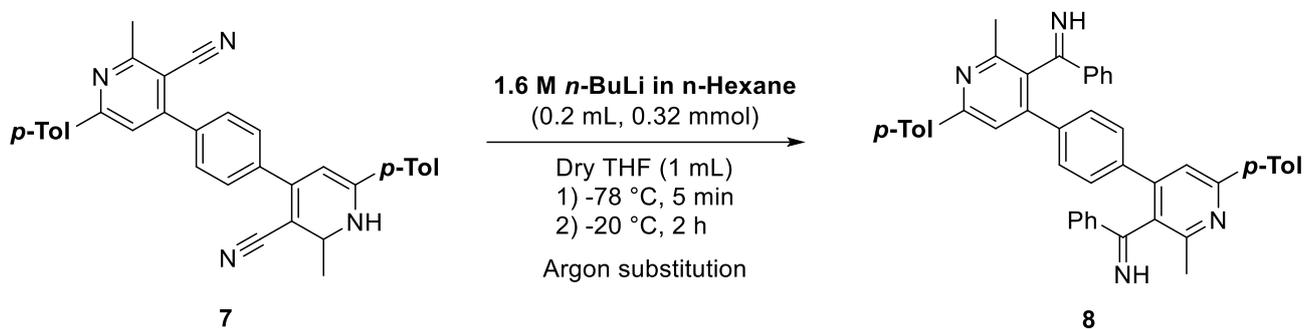
10 mL マイクロ波加熱用反応容器中、3-シアノクロトン酸メチル (334.2 mg, 4 mmol) の脱水アセトニトリル (1.5 mL) 溶液に、エノン **2A** (182.6 mg, 0.5 mmol)、塩化鉄(III) (166.8 mg, 1 mmol)を順次加え、180 °C で1時間マイクロ波加熱した。反応混合液から溶媒を減圧留去した後、水 (15 mL) を加え、クロロホルム (15 mL×3) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮することで得た褐色固体 (298.5 mg) をショートカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル = 8/2)処理した後、酢酸エチルで洗浄することによりビスニコチノニトリル **7** (175.2 mg, 0.24 mmol, 48%)を白色個体として得た。

1,4-Bis{4-[3-cyano-2-methyl-6-(4-methylphenyl)]pyridyl}benzene (**7**)



White solid, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.43 (s, 6H), 2.93 (s, 6H), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 4H), 7.73 (s, 2H), 7.80 (s, 4H), 8.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 4H).

第7節 ビスニコチノニトリルの有機金属試薬との反応



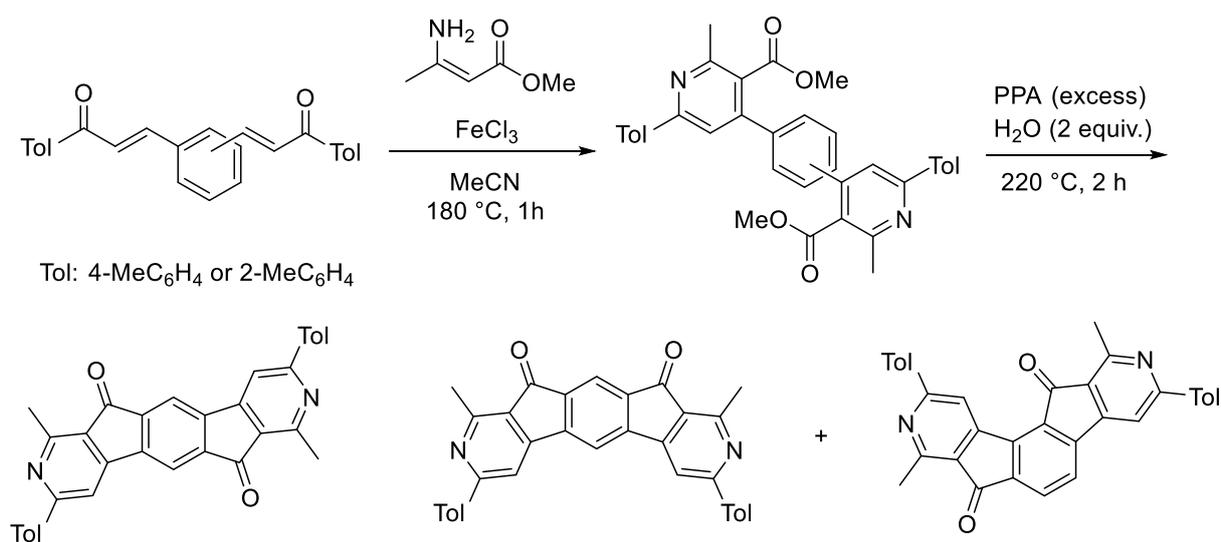
2口フラスコ中、ビスニコチノニトリル **7** (48.3 mg, 0.1 mmol) の脱水 THF 溶液 (1 mL) をアルゴン雰囲気下、*n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.6 M, 0.2 mL, 0.32 mmol) を -78 °C で5分間かけて加えた後、-20 °C で3時間攪拌した。メタノール (10 μL) を加えて反応を停止した後、溶媒を減圧留去して得られた残渣から酢酸エチルで抽出することにより、褐色固体を得た。¹H NMR より反応は進行しておらず、原料が回収されたのみであることを確認した。

第3章 総括

アザフルオレノンには、カルボニル部位の電子受容性や水素引き抜き能に由来する高い酸化力を有している。さらに、塩基性や求核性を示す環窒素を有することから、プロトン化やアルキル化や錯体形成により電子物性のチューニングを行うことが可能である。実際に当研究室ではアザフルオレノン誘導体が紫外光や可視光を吸収する性質を活かして、光反応に応用できることを見出している。

そのような背景の下、本研究では両末端に2つの配位部位を持つアザフルオレノン骨格を有する五環性化合物に着目した。当研究室で開発した手法を応用し、エナミノエステルとビスエノンを塩化鉄共存下で縮合することによりターフェニル型ビスニコチン酸エステルを中程度の収率で得た。次に、ビスニコチン酸エステルの閉環を試みた。ポリリン酸中で加熱することにより分子内 Friedel-Crafts アシル化が進行し、目的とするアザフルオレノン骨格を有する五環性化合物を得ることに成功した。また、この閉環反応では、水を添加することが効果的であることを見出した。

本研究で得られたアザフルオレノン骨格を有する五環性化合物は、多環骨格であることから長波長の光の吸収を示すとともに、カルボニル基と電子不足なピリジン環の影響によって酸化力の向上も期待される。また、両末端の配位部位を利用すれば、新規な有機金属構造体の構築も可能になる。こうして合成した骨格は新規であり、従来では見られなかった機能を発現することが期待され、当該分野に有用な知見を与えるものである。



第 5 章 参考文献

- 1) V. Kirithivasan, D. S. Rethavathi, and J. Narasimhan, *J. Chem. Pharm. Res.* **2012**, *4*, 4477.
- 2) S. Semin, L. Xinyue, Y. Duan, and T. Rasing, *Adv. Opt. Mater.* **2021**, *9*, 2100327.
- 3) (a) M. Alessi, A. Larkin, K. Ogilvie, L. Green, S. Lai, S. Lopez, and V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, *5*, 1588; (b) N. Marquise, P. Harford, F. Chevallier, T. Roisnel, A. Wheatley, P. Gros, and F. Mongin, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3154.
- 4) (a) R. Sreekumar, P. Rugmini, and R. Padmakumar, *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 2071; (b) K. Shimada, Y. Takata, Y. Osaki, A. Moro-oka, H. Kogawa, M. Sakuraba, S. Aoyagi, Y. Takikawa, S. Ogawa, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6651.
- 5) S. Das, D. Hong, Z. Chen, Z. She, W. Hersh, G. Subramaniam, and Y. Chen, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5578.
- 6) (a) A. Wendlandt and S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11910; (b) X. Cui, Y. Li, S. Bachmann, M. Scalone, A. Surkus, K. Junge, C. Topf, and M. Beller, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 10652.
- 7) S. Hirai, Y. Horikawa, H. Asahara, and N. Nishiwaki, *Chem. Comm.* **2017**, *53*, 2390.
- 8) M. Arita, S. Yokoyama, H. Asahara, and N. Nishiwaki, *Synthesis.* **2019**, *51*, 2007.
- 9) L. Zhang, G. Y. Ang, and S. Chiba, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3682.
- 10) J. Zhou, J. Zhou, Z. Zou, and J. Fengy, *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 3389.
- 11) S. Anirban, P. Dibyajyoti, D. Sadhan, K. Rahul, and K. Sabuj, *J. Catalysis* **2022**, *414*, 225.
- 12) F. Bao, Z. Liu, H. Bai, H. Zhang, P. Liu, Q. Zhang, and G. Chai, *Synlett.* **2020**, *31*, 1501.

謝辞

本研究を進めていくにあたり、多くの方に大変お世話になりました。本研究室に配属されてから本論文を作成するに至るまでに、西脇永敏教授から常に親切なご指導をいただきました。ここに感謝の意を表します。また、研究の際に多くのディスカッションをしていただいた岩井健人助教に感謝いたします。また、実験を始めて間もなかった時期に一から多くの指導をしていただいた西脇研究室の先輩方や、研究生活を共に過ごした同期・後輩の皆様にも感謝いたします。最後にはなりますが、これまでに協力していただいたすべての皆様へ心から感謝の気持ちと御礼を申し上げたく、謝辞にかえさせていただきます。