筑波大学大学院博士課程

数理物質科学研究科博士論文

博士（工学）

機能性環状化合物
アザカリックス[3]ピリジンの開発

内田　奈津子
物性・分子工学専攻

目次

第１章　序論 03

1.1. ホスト-ゲスト化学と代表的な環状化合物 04

1.2. アザカリックス[*n*]ピリジン（*n* = 3-8）と分子認識 08

1.3. 環化３量体：アザカリックス[3]ピリジンの分子認識 10

1.4. 研究の目的と論文構成 12

参考文献 13

第２章　アザカリックス[3]ピリジン骨格を有する有機強塩基の設計と合成 14

2.1. 緒言 16

2.2. アザカリックス[3]ピリジン誘導体の合成と構造解析 24

2.3. 有機強塩基としての塩基性pK_{BH+}の評価 35

2.4. 結言 38

2.5. 実験項 40

参考文献 46

第３章　アザカリックス[3]ピリジン誘導体を有機強塩基として用いた触媒反応の開拓 48

3.1. 緒言 50

3.2. 1,4-付加反応の評価 55

3.3. 1,2-付加反応の評価 60

3.4. 結言 62

3.5. 実験項 63

参考文献 64

第４章　テンプレート合成法によるアザカリックス[*n*]ピリジン(*n* = 3, 4)の選択的合成 65

4.1. 緒言 67

4.2. 構成ユニットの合成 70

4.3. プロトンをテンプレートとしたアザカリックス[3]ピリジンの選択的合成 71

4.4. 金属カチオンをテンプレートとしたアザカリックス[4]ピリジンの選択的合成 76

4.5. テンプレート効果の検証 84

4.6. アザカリックス[4]ピリジンのニッケル錯体の作成と単結晶X線構造解析 96

4.7. 結言 99

4.8. 実験項 100

参考文献 106

第５章　アミノピリジン構造を有する新規遅延蛍光材料の開発 107

5.1. 緒言 109

5.2. 合成 115

5.3. アミノピリジン化合物の光学的性質 116

5.4. 計算科学的見地から考察する遅延蛍光特性 126

5.5. 結言 136

5.6. 実験項 137

参考文献 140

第６章　総論 142

本研究に関する論文および学会発表

謝辞

CHAPTER 1

序論

1.1. ホスト-ゲスト化学と代表的な環状化合物

本章では、まず環状化合物について概説し、環状化合物の研究の経緯や本研究の背景となるアザカリックス[3]ピリジン骨格に関する例、そして本研究の目的についてまとめた。

環状化合物は、ホストゲスト化学と共に発展してきた。ホストゲスト化学とは、環状化合物などの高い秩序を持った空間提供分子（ホスト分子）が、特定の分子あるいはイオン（ゲスト分子）を、比較的弱い相互作用（水素結合、疎水性相互作用、ドナーアクセプター相互作用、静電相互作用）により選択的に包接する、すなわち分子認識する事を利用した研究領域を指す（***Figure 1-1***）[1]。このホストゲスト化学の発端となった分子として、クラウンエーテルやシクロデキストリン、そしてカリックスアレーンが挙げられる。

Figure 1-1.

1.1.1. シクロデキストリン[2]

シクロデキストリンの環状構造の内部は、他の比較的小さな分子を包接できる程度の大きさの空孔となっている（***Figure 1-2***）。このとき、シクロデキストリンのヒドロキシル基はこの空孔の外側にあるため、空孔内部は疎水性となっており、疎水性の分子を包接しやすい。そのサイズがα、β、γの３種類存在し、発見当初はそれら一つ一つを単離する事は困難を極めた。1903年にシャーディンガーらの分離精製法、1976年の日本食品化工（株）の世界初の工業生産化、1990年のワッカーケミー社のゲーハート・シュミットによるα、β、γ全ての選択的合成法の確立、などの貢献から、現在ではシクロデキストリンは様々な分野で研究されている。

Figure 1-2.

1.1.2. クラウンエーテル[3]

クラウンエーテルは、酸素の非共有電子対を用いる事で、金属カチオン等を内部に包接する（***Figure 1-3***）。このように、環状骨格ならではの配位サイトの空間的配置の制限を利用する事で、クラウンエーテルに見られるようなヘテロ原子含有の環状化合物はその環空孔にイオンや分子を選択的に包接する事が出来る。一般の鎖状分子では成し得ないこの特異的な配位環境は、選択的な分子認識能の発現や特殊な配位形態からなる錯体の構築を導くため、Pedersenらによってクラウンエーテルの研究が報告されたのを川切りに、環状化合物を用いた研究は増加の一途をたどっている。

Figure 1-3.

1.1.3. カリックスアレーン

現在のホストゲスト化学分野において、最も研究されている大環状化合物の一つとして、カリックスアレーンが挙げられる（***Figure 1-4***）。1978年にC. David Gestateらが合成に成功したカリックスアレーンは、フェノール骨格がメチレン基によって架橋された大環状構造を有する[4]。内部に取り込む分子や溶液によって多様な形態をとれる事、置換基の修飾が合成上簡単である事、といった特徴がある。 この化合物は、分子内の空孔に多様なイオンや有機分子を包接できる。また、芳香環に容易に置換基が導入できるため、ホストの機能化という視点でも注目を集めている。

Figure 1-4. calix[*n*]arene.

カリックスアレーンは、工業的にはフラーレンC_{60}の精製にも適用されている（***Figure 1-5***）[5]。具体的に、C_{60}, C_{70}含有のすす粗生成物に対し、トルエン中でカリックス[8]アレーンと加熱還流すると、カリックス[8]アレーンとC_{60}の1 ： 1錯体が形成され沈殿が確認できる。この沈殿を濾取し、さらにクロロホルム中で撹拌すると、この錯体が解離しC_{60}が沈殿する。これをさらに濾取する事で、純度99%以上の C_{60} が得られる。

Figure 1-5.

1.1.4. アザカリックスアレーン

カリックスアレーンの類縁体であり近年盛んに研究されている環状化合物、アザカリックスアレーンについて、その研究経緯と例を述べる。アザカリックス[*n*]アレーンとは「ベンゼン環を窒素架橋した環状化合物」の総称を指す（***Figure 1-6***）。[14]シクロファンとして1963年にSmithによって初めて報告された[6]。しかしながらSmithらの報告は、詳細な合成には触れておらず、追随する報告例もない。これに対し、BackwaldやHartwigらの貢献により炭素−窒素結合形成反応が容易になったという有機合成反応的な背景も手伝い、1998年に田中らはアザカリックス[4]アレーンの詳細な合成と構造について報告している[7]。

Figure 1-6. Azacalix[*n*]arene.

アザカリックスアレーンとカリックスアレーンの最大の違いは、架橋する原子を炭素から窒素へと変更する事で生じる電子的な摂動にあり、この摂動がカリックスアレーンにはない様々な物性をアザカリックスアレーンで発現させる。数多くある研究の中でもここではアザカリックスアレーン特有の特徴をよく活かした例を一つ紹介する。

1.1.4-1. 固層での二酸化炭素の貯蔵

2008年に津江らは、アザカリックス[4]アレーン誘導体の非多孔質性結晶が、二酸化炭素を選択的に吸蔵するという特異な気体吸蔵特性を報告している（***Figure 1-7***）[8]。一般に有機分子の結晶は、その結晶の安定性が結晶中に含まれる溶媒分子によって担保されたり、また非共有結合性の弱い力によって構築されているために、結晶中から溶媒分子を除去すると、その結晶構造は崩壊する。しかしその一方で、この「一般則」が当てはまらず、溶媒分子を結晶から脱離させても結晶構造を維持し、多孔質な有機分子結晶を与えることもある。その一つの希有な例として、アザカリックス[4]アレーンは二酸化炭素のみを選択的に結晶中に包接する特性をもつ。

Figure 1-7.

以上紹介してきたように、新しい機能性分子として環状化合物を用いた例が提案されてからのホスト-ゲスト化学の発展は目覚ましく、その環状構造に見られる特異な配位空間とその多様性に富んだ構造形態の特徴を生かし、様々な機能性材料が開発されている。しかし現在までにおいて、環状化合物を基盤とした機能の種類は飽和状態にあり、新しいブレイクスルーとなるための付加価値のより高いユニークな機能への展開が、望まれている。

1.2. アザカリックス[*n*]ピリジン（*n* = 3-8）と分子認識

1.2.1. アザカリックス[*n*]ピリジン（*n* = 3-8）の構造と性質

アザカリックスアレーンの中でもアザカリックス[*n*]ピリジンは、「ピリジン環を*n*個窒素架橋したカリックス[*n*]アレーン」を指す（***Figure 1-8***）。アザカリックス[*n*]ピリジンは、2002年に当研究室によってその合成を初めて報告し、呼称している[9,10,11]。遅れて2006年にM.-X. Wangらによっても、種々の環サイズの合成例が報告されている[12, 14]。アザカリックス[*n*]ピリジンは、ピリジン環の非共有電子対が環内部に集約されてるため、環内部に包接する金属カチオンや分子に対し、このピリジン環の非共有電子対が協働的に強く作用するという特徴をもつ。また、カリックスアレーン同様、架橋窒素部位の修飾が容易であるため、より多機能なホスト分子の創製に期待ができる。そのため現在では、他の化学者らにも興味をもたれており、様々な多機能性アザカリックス[*n*]ピリジン誘導体が報告されている[12]。

Figure 1-8.

アザカリックス[*n*]ピリジンは、環内に集約された非共有電子対によりその環空孔のサイズに適応した分子やカチオンを包接する。４量体および５量体では亜鉛や銅イオン、８量体および９量体ではフラーレンに対する高い平衡定数を与える事が報告されている[13]。なお６量体および８量体に関しては、環内部への包接ではないが銀イオンを複数捕捉し自己集合する事が最近報告されている[15]。このように、４量体から９量体にかけては、金属カチオンや分子といった比較的大きいゲストを認識している。具体的なアザカリックス[*n*]ピリジン（*n* = 4-9）の分子認識能について、以下に紹介する。

1.2.2. 環化５−１０量体とフラーレンの錯形成挙動

2008年にM.-X. Wangらは、アザカリックス[*n*]ピリジン（*n* = 5-10）とフラーレン（C_{60}およびC_{70}）の錯形成挙動について報告している[14]。各アザカリックス[*n*]ピリジンとフラーレン（C_{60}およびC_{70}）を混合した溶液の蛍光スペクトルを測定し、フラーレン（C_{60}およびC_{70}）濃度に対して消光比をプロットしたJobプロットから、*n* = 5以上のアザカリックス[*n*]ピリジンがフラーレンと1 : 1の錯形成をする事を明らかとしている。このときの結合定数は、10^4 - 10^5 M^{-1}程度であり、フラーレンと包接錯体を形成する事が知られる環状体の中で最も高い値を示している。なお、環サイズの小さい*n* = 4では、フラーレンと1:1の錯体は形成されない事も報告されている。

1.2.3. 環化４量体と亜鉛イオンの錯形成挙動

2004年に当研究室では、環化４量体がZn^{2+}イオンやCu^{2+}イオンと1 : 1で錯形成する事を報告している（***Figure 1-9***）[12]。さらに2006年にM.-X. Wangらは、この環化４量体がZn^{2+}イオンと錯形成すると発光強度が増強する事を報告している。

Figure 1-9. Fluorescence emission response of azacalix[4]pyridine to Zn^{2+} solutions.

1.3. 環化３量体：アザカリックス[3]ピリジンの分子認識

アザカリックス[*n*]ピリジンの中でも環サイズの最も小さい環化3量体アザカリックス[3]ピリジンは、他の環サイズの異なるアザカリックス[*n*]ピリジンや他の環状化合物にはない複数の特徴をもつ。環化３量体の具体的な性質を次に説明する。

まず第一に、3つのピリジン環が2,6位で連結される事で、ピリジン環の非共有電子対が環内部に密接して集約される（***Figure 1-10***）。これにより、環内部が非常に高いルイス塩基性をもつ事が挙げられる。環化3量体の最小の単位ユニットに相当するアミノピリジンの塩基性が$^{MeCN}pK_{BH+}$ = 14.26であるのに対し、トリル基を導入した分子（**1**）は$^{MeCN}pK_{BH+}$ = 23.1を示す[11]。すなわちアザカリックス[3]ピリジンは、構成単位であるアミノピリジンユニットの100万倍以上の高い塩基性を示す。

Figure 1-10.

第二に、環内部にプロトンのみを選択的に包接するプロトン捕捉能をもつ（***Figure 1-11***）。環化3量体は、環サイズが小さく環空孔には限りがあるため、環化4量体等でみられる金属カチオンの包接は困難であり、最も小さいカチオンであるプロトンのみを選択的に包接できる。

Figure 1-11.

第三に、プロトン捕捉前後において、環骨格がゆがんだ状態から平面へと劇的に変化する。アザカリックス[3]ピリジン骨格の3つのピリジン環は2,6位で連結される事でその立体配置が制限されているため、何も包接していない環化3量体は３つのピリジン環の窒素原子の非共有電子対が反発してねじれた構造をとる（***Figure 1-12-(b)***）。一方、プロトンを捕捉すると、３つのピリジン環の窒素原子が協働的に水素結合に関与し、これにより非共有電子対の反発が解消される。構造的にこの現象をとらえると、***Figure 1-12-(c)***に示すような高い平面構造を与える事がわかる。

Figure 1-12. (a) Molecular structure of azacalix[3]pyridine, crystal structures of (b) the azacalix[3]pyridine framework and (c) its monoprotonated framework.

一般の環状化合物は、環内部に金属カチオンや分子を包接する分子認識機能がある事が知られている。しかし、アザカリックス[3]ピリジンに見られる高い塩基性やプロトン捕捉能、そして平面構造といった特性は他の環状化合物にはなく、非常にユニークな特性であると言える。従って、アザカリックス[3]ピリジンを基盤として、様々な材料へと展開する事ができれば、従来の環状有機分子の研究分野において新しいブレイクスルーとなる。

1.4. 研究の目的と論文構成

これまで述べてきたように、環状化合物は機能性材料の一つとして大きな発展を遂げてきた。これによって、ロタキサンやカテナンといった機能性分子が達成されている。ここからさらに新しい機能を持った分子材料を展開していくには、従来の概念を超える新しい素材の開発が望まれる。そこで本研究では、アザカリックス[3]ピリジン骨格という一つの分子骨格に着目し、「**アザカリックス[3]ピリジンのもつ特異な性質の強化と新機能の開拓を通じ、新しい機能性環状化合物を提供する事**」を目指した。本研究の概略図を***Figure 1-13***に示す。緻密な分子設計と合成戦略に基づき種々の置換基を導入したアザカリックス[3]ピリジン誘導体を合成し、その性質を明らかとする事で、アザカリックス[3]ピリジン骨格のもつ可能性を最大限に引き出すという概念を研究の基幹とした。

Figure 1-13. The schematic plans of this Dr. thesis.

本論文は4つのテーマで構成される。第２章では、アザカリックス[3]ピリジン骨格を有する有機強塩基化合物の設計と合成、およびそれらの性質評価を行った。第３章では、電子供与性基を導入したアザカリックス[3]ピリジン誘導体を用いた有機強塩基触媒反応の開発を行った。第４章では、種々のカチオンをテンプレートに用いたアザカリックス[*n*]ピリジン(n = 3, 4)の一段階合成法の開発を行った。第５章では、アザカリックス[3]ピリジンの光学特性を評価し「遅延蛍光材料の新しい分子設計の指針の開拓」を行った。第６章では、本研究を総括する。

参考文献

1. S. Penades *Host-Guest Chemistry: Mimetic Approaches to Study Carbohydrate Recognition (Topics in Current Chemistry),* Springer*,* **2002***.*
2. a) A. Villiers *Compt. Rend. Fr. Acad. Sci.* **1891**, 435; b) http://www.cyclochem.com/interview/003_01.html
3. C. J. Pedersen *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7017.
4. a) A. Baeyer *Chem. Ber.* **1872**, *5*, 280; b) C. D. Gutsche, J. S. Rogers, D. Stewart, K.-A. Se *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 485.
5. a) J. L. Atwood, G. A. Koustantonis, C. L. Raston *Nature* **1994**, *368*, 229; b) T. Suzuki, K. Nakashima, S. Shinkai *Chem. Lett.* **1994**, *23*, 699.
6. G. W. Smith *Nature* **1963**, *198*, 879.
7. a) A. Ito, Y. Ono, K. Tanaka *New J. Chem*. **1998**, *22*, 779; b) A. Ito, Y. Ono, K. Tanaka *J. Org. Chem*. **1999**, *64*, 8236.
8. a) 津江広人, 日本結晶学会誌 第55巻 第1号, **2013**; b) 津江広人, 石橋孝一, 田村類 著「アザカリックスアレーンの化学」有機合成化学協会誌, **2009**, *67*; c) H. Tsue, K. Ishibashi, H. Takahashi, R. Tamura *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2165; d) H. Tsue, H. Takahashi, K. Ishibashi, R. Inoue, S. Shimizu, D. Takahashia R. Tamura *CrystEngComm*, **2012**, *14*, 1021.
9. Y. Miyazaki, T. Kanbara, T. Yamamoto *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43,* 7945.
10. Y. Suzuki, T. Yanagi, T. Kanbara, T. Yamamoto *Synlett* **2005**, 263.
11. T. Kanbara, Y. Suzuki, T. Yamamoto *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3314.
12. H.-Y. Gong, Q.-Y. Zheng, X.-H. Zhang, D.-X. Wang, M.-X. Wang *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4895.
13. B. Kovacěvic, Z. B. Maksić *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2553.
14. a) E.-X. Zhang, D.-X. Wang, Q.-Y. Zheng, M.-X. Wang *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2565; b) M. X. Wang *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 182; c) M.-X. Wang *Chem. Commun.* **2008**, 4541.
15. a) X. He, X.-B. Xu, X. Wang, L. Zhao *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7153; b) C.-Y. Gao, L. Zhao, M.-X. Wang *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8448; c) C.-Y. Gao, L. Zhao, M.-X. Wang *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 824.

CHAPTER 2

アザカリックス[3]ピリジン骨格を有する有機強塩基の設計と合成

2.1. 緒言

有機合成反応の多くは、反応させたい基質のプロトンをまず塩基で引き抜くことにより、反応が開始されたり、促進されたりする。従って、有機化学分野における塩基の果たす役割は重要な位置を占める。有機化学者は、反応の際に生成してくる酸を中和するためや、酸性度の高いプロトンを引き抜くためなど、時と場合に合わせて何十種類もの塩基を使い分ける。そのため新しい塩基の開発は、現在でも意義の大きい重要なテーマの一つである。本章では、数ある塩基の中でも「金属を含まず有機分子を主成分として構成される塩基」を意味する有機塩基に限定して話を進める。

2.1.1. 有機強塩基

有機塩基を用いる第一の利点に、環境低負荷である点が挙げられる。多くの金属を含有する塩基は、廃棄処理の際に多大なコストと処理過程を必要とするのに対し、有機塩基は多くの場合において加熱処理のみで済む。また、工業的な視点から有機合成を考えるとき、ものづくりはステンレス製のオートクレーブや釜を用いて行われる。ここで仮に触媒として強アルカリ触媒やリン•金属含有塩基を用いれば、それらにより錆などが発生し、装置が破損する恐れがある[1]が、その点において有機塩基は心配がない。第二の利点に、塩基性の強弱で反応性をコントロールできる点が挙げられる。具体的な例としてD. M. Lemalらは、チオグリコシドの合成にフォスファゼン塩基P1が効果的である事を報告している（***Scheme 2-1***）[2]。このとき、塩基P1よりも塩基性の高いEt-P2塩基や*t*-Bu-P4塩基を用いると、副反応として脱離反応が進行する事もわかっている。

Scheme 2-1.

またB. Crescenziらは、アルデヒドとイミノグリシネートのアルドール反応にEt-P2塩基が有効である事を報告している[3]。この際、Et-P2塩基は、より塩基性の高い*t*-Bu-P4塩基よりも、良好な収率およびthroe/urethra選択性を与える事も報告されている（***Scheme 2-2***）。

Scheme 2-2.

このように、目的に合わせた適切な塩基性をもつ有機塩基を選択すれば、反応性や立体構造、そして位置選択制等を制御する事が可能となる。近年、環境調和型の有機合成や選択的な合成反応を指向する研究が盛んとなり、金属を含まない有機塩基の需要がますます高まっている。

2.1.2. 塩基性の定義

ここで、有機塩基における塩基性の定義とその塩基性の発現由来について、以下に説明する。有機塩基の塩基性の指標としてpK_{BH+}とpK_{HB}の２つが挙げられる。

pK_{BH+}

pK_{BH+}とは「塩基B:のプロトン化で生成した共役酸（BH^+）の塩基解離定数」を指す[4]。塩基の強さを定量的に表す指標として最も一般的に用いられており、pK_{BH+}の値が大きいほど強い塩基性を意味する。基質を脱プロトン化するためには、基質（引き抜きを受けるプロトン）のpK_a値と同程度以上のpK_{BH+}を有した塩基を用いる。尚このとき、脱プロトン化体が速やかに親電子剤と反応し、生成物にかわる場合は、基質のpK_aを下回るpK_{BH+}の塩基で反応が進む事も十分考えられる。溶媒が異なるとpK_{BH+}およびpK_aの値は直接比較出来ない。

pK_{HB}

pK_{HB}とは「有機塩基がプロトンを引き抜いて形成する水素結合の（熱力学的な）強さ」を指す[5]。数字が大きいほど（酸から）水素を引き抜き水素結合を形成しやすい事を示す。

2.1.3. 近年の有機塩基に関する研究の流れ

環境調和型の有機合成や、無駄のない高選択的な合成反応に関心が高まる現代背景の下、有機塩基に関する研究は増加の一途をたどる。近年の有機塩基に関する研究は、①より高い塩基性をもつ有機塩基（以下、**有機強塩基**と定義）の開発、および②それら有機強塩基を用いた合成反応の２つに大別される。有機強塩基を用いた合成反応については他書に譲り、ここでは近年目覚ましい発展をとげる新しい有機強塩基の開発について代表的なものをいくつか説明する。

2.1.3-1. 有機強塩基の開発

代表的な有機強塩基を次に紹介する。有機強塩基には、リン原子を含むものとリン原子を含まないアミン系のものに大別される。まず、代表的なリン含有の有機塩基としてSchlesingerらが合成したフォスファゼン塩基と、Verkadeらが合成したプロアザフォスファトラン塩基の二つが挙げられる。これら二種類の塩基は、いずれもきわめて強いブレンステット塩基性を示し、様々な有機分子の変換反応において相補的に活用しうると考えられている。具体的な特性を次に述べる。

Schwesinger塩基とも呼ばれるフォスファゼンは、「骨格中心部位の窒素原子が5価のリンと二重結合で結合しており、金属塩基に匹敵する強い塩基性を示す有機強塩基」である（***Figure 2-1***）[6]。 多くの有機塩基が塩基性とともに求核性も伴うのに対し、フォスファゼン塩基は、立体的に嵩高く親電子剤の攻撃を受けにくい。また、酸素との反応や加水分解に対しても安定といった特性をもつ。 このとき、各フォスファゼン塩基の塩基性は、構成単位であるトリアミノイミノフォスフォランの連結数に応じて増大していくが、4個以上で塩基性はほぼ閾値に達し変化しなくなる。これは、共役系を通じて正電荷を分子全体に拡散できるためである。

Figure 2-1.

Verkadeらによって報告されたプロアザフォスファトランは、「フットボール型をしたリン含有塩基」である[7]。 ***Figure 2-2***に見られる様に、分子中のリン原子がプロトン化されると周辺の窒素がリンへ配位しカチオンが安定化されるため、強い塩基性を示す。

Figure 2-2.

次に、アミン系の有機強塩基について紹介する。ここでアミン系有機強塩基とは、「金属やリンを含まず、炭素•水素•窒素•酸素•硫黄などの元素だけで構成された強塩基」を指

す。一般の金属やリンを含む強塩基が高いブレンステッド塩基性と同時に高い求核性も有するのに対し、アミン系の有機強塩基はその塩基性や反応性が分子設計により制御し易く、精密合成への応用性が高い。例として、アミン系有機強塩基の一つであるプロトンスポンジは、その構造からプロトンのみを選択的に捕捉する。従って求核性が低く、塩基として安心して使用できる。プロトンスポンジとは、「他の金属カチオンなどは捕捉せず、プロトンのみを強く捕捉する高いブレンステッド塩基性を示す有機強塩基」を指す[8]。プロトンスポンジとして代表的な有機強塩基である1,8-ビス（ジメチルアミノ）ナフタレンは、アミノ基に置換したメチル基同士が立体反発を避けて外側を向く事で、水素結合に関与する２つの窒素原子の非共有電子対が内側で隣接した構造をもつ（***Figure 2-3***）。これにより、近づいた２つの非共有電子対の協働効果により電子密度が高まり、1,8-ビス（ジメチルアミノ）ナフタレンは高い塩基を示す。

Figure 2-3.

Figure 2-4にプロトンスポンジ系有機強塩基TMGNの結晶構造を示す[9]。TMGNのように総じてプロトンスポンジ系有機強塩基は、窒素原子に導入された４つの置換基の空間的配置により、プロトンよりも大きなカチオンを捕捉する事ができない。加えて、これら２つの窒素原子にプロトンがキレートされると、大きな安定化をうけるため、プロトンを一度捕捉すると離さない性質があり、この性質に由来して 「プロトンスポンジ」 と呼ばれる。

Figure 2-4.

フォスファゼンなどのリン原子を含む有機塩基に関する多くの研究がなされ、体系づけられていく一方で、リン原子を含まず炭素・窒素・酸素のみから構成されるアミン系の有機塩基は、近年まであまり注目を集めていなかった。これは、リン原子と比較してアミン骨格は総じて電子供与性が弱く、現在の設計指針では塩基性の低いものしか報告されていないためである。

2.1.3-2. 塩基性の強化

有機塩基における塩基性の発現は、「窒素原子やリン原子上の非共有電子対がプロトンを水素結合して受け入れる事」に起因する。そしてその塩基性の強さは、「一定のプロトン保持力」と「プロトンとの水素結合に関与する非共有電子対の電子密度の高さ」に依存する。有機塩基における塩基性の強化方法には、「電荷の分散安定化」と「非共有電子対の協働効果」の二点がある[10]。次にその詳細を述べる。

第一に「電荷の分散安定化」とは、一旦プロトンを引き抜き正電荷となった窒素原子やリン原子（以下、ヘテロ原子）が、複数のヘテロ原子間でキャッチボールのようにプロトンを受け取ることで正電荷が共鳴・非局在化する、すなわち正電荷が分散される事で安定化し、プロトンを強く保持する様を指す。例として、アミジン化合物は、炭素に対して窒素原子が二つ、二重結合と単結合でそれぞれ連結された構造をもつ。ここに窒素原子のもつ非共有電子対に水素イオンが結合すると、***Scheme 2-3***のような共鳴により正電荷が二つの窒素に分散し、安定化される。すなわち強い塩基性をもつ事になる。「電荷の分散安定化」の原理を押し進めた代表的な有機強塩基としては、グアニジン、フォスファゼン塩基などが挙げられる。

Scheme 2-3.

第二に「非共有電子対の電子密度の向上」とは、水素結合に関与する複数のヘテロ原子の非共有電子対の電子密度を高める事で、塩基性を強化する様を指す。窒素原子やリン原子周辺にドナー性の置換基を導入したり、ヘテロ原子を立体配置的に隣接させする事で非共有電子対の電子密度を向上させる。**2.1.3-1.**でも述べたようにプロトンスポンジ系の有機強塩基が、この強化方法に該当する（***Figure 2-5***）。

Figure 2-5. Phosphine free organic superbases and its basicity pK_{BH+} in acetonitrile[11].

2.1.4. アザカリックス[3]ピリジンの塩基性とプロトン捕捉能

第１章で述べたようにアザカリックス[3]ピリジン誘導体（**1**）は、その適当な環サイズとアミノピリジン骨格に由来した高い塩基性をドライビングフォースとして、環内部にプロトンのみを選択的に包接できる事がわかっている[12,13]。また**1**は、アセトニトリル中のpK_{BH+}が構成ユニットの100万倍以上の23.1という通常の有機分子ではまず成し得ない高い塩基性を示す[13]。その高い塩基性とプロトン捕捉能からアザカリックス[3]ピリジン骨格は、リンや金属を含まない有機強塩基を指向した基礎骨格として期待ができる。しかしながら、**1**の塩基性（$^{MeCN}pK_{BH+}$ = 23.1）は、一般的な有機強塩基であるDBU（$^{MeCN}pK_{BH+}$ = 25.1）の10分の1程度であり、有機強塩基として機能可能な$^{MeCN}pK_{BH+}$のレベルには至らない。すなわち、有機塩基として実際に使用するには、その塩基性がまだ不十分であり、より塩基性を強化した設計をする必要となる。この課題に対し本章では、ピリジン環の*p*-位に電子供与性基を導入する事で、分子 **1** の環内部の非共有電子対の電子密度を効果的に高められる、すなわち、塩基性を高められるのではないかと発想した（***Figure 2-6***）。

Figure 2-6.

一方、2006年に**1**のプロトン包接挙動について論文発表した後、2007年にZ. B. Maksićらによって密度汎関数法に基づくアザカリックス[3]ピリジンの塩基性の予測が行われた[14]。同計算によると、**1**に対し電子供与基であるジメチルアミノ基やフォスファジノ基を導入すると、分子全体の塩基性$^{MeCN}pK_{BH+}$が、それぞれ30.9、37.3に達すると予測されている。すなわち、本章における塩基性強化の発想をよくサポートする計算化学的見地からの足がかりを得た。

2.1.5. 本章の目的

アミン系の有機強塩基は、高選択的な反応を達成するための有力なツールである。しかしながら、これまでにそのブレンステット塩基性$^{MeCN}pK_{BH+}$が25を超える例はSchweisingerらのVinamidine塩基の一例しかない[15]。また、その塩基性を強化するための分子設計に限りがある。従って、より高い塩基性を有するアミン系有機強塩基を、一つの骨格から系統的に作る事ができれば、従来のアミン系有機強塩基の設計を一新できる有用な知見となる。

そこで第２章では、**1のピリジン環骨格に種々の電子供与性置換基を導入する事で、環空孔内部の非共有電子対の協働効果をより強く発現させ、塩基性を強化する手法を新しく考案**した。分子設計の指針としては、種々の異なる塩基性を有する置換基を組み合わせる事で、得られるアザカリックス[3]ピリジン誘導体の塩基性に差が生じるか評価できるようにしている。本章の具体的な構成としては、第一に、種々の設計したアザカリックス[3]ピリジン誘導体（**2—4**）を、段階的な合成反応を用いる事で選択的な合成を目指した。第二に、それら得られた目的物**2—4**の同定と塩基性$^{MeCN}pK_{BH+}$の算出を行った（***Figure 2-7***）。

Figure 2-7.

2.2. アザカリックス[3]ピリジン誘導体の合成と構造解析

2.2.1. 合成

環状化合物の合成には様々な手法があるが、本章では、段階的に炭素ー窒素結合の形成反応を繰り返す事で、設計したアザカリックス[3]ピリジン誘導体**2−4**を選択的に得られるよう合成計画を立てた。***Figure 2-8***に詳細な合成経路を示す。合成戦略の一つとして、初期の原料4-ニトロ-2,6-ジブロモピリジンの段階で、ピロリジンやピペリジンといった種々の置換基を導入する事で、最終的に作りたいアザカリックス[3]ピリジン誘導体の塩基性を簡便にコントロールする事を狙った。出発原料4-ニトロ-2,6-ジブロモピリジンから**2−4**HBrを得るまでの各段階における詳細な合成結果を***Scheme 2-4 ~ 2-7***に示す。

Figure 2-8. Synthesis routes of azacalix[3]pyridine derivatives (**2-4**).

Scheme 2-4.

Scheme 2-5.

Scheme 2-6.

Scheme 2-7.

各種アザカリックス[3]ピリジン誘導体**2−4H**•Brは、総収率14~28%で得られた。***Scheme 2-4***から***Scheme 2-7***にかけて合成した各分子は、全て新規化合物でありNMR、質量分析、元素分析により同定した。４段階目の**diamine**と**dibromide**のUllmann反応では、内部にプロトンを一つ包接した**2−4**H•Brを主成分として与える事を^{1}H NMRスペクトルや単結晶X線構造解析から明らかとした。興味深い事にこのとき、反応溶液の濃度が0.017 Mとポリマーが大量に形成されていてもおかしくない比較的高濃度な条件であるにも関わらず、環化３量体のプロトン付加体**2−4**H•Brを単離収率72~84%と非常に高い収率で与えている。この要因としては、反応系中で形成される反応中間体が高い塩基性をもつために、この反応中間体が系中で副生する臭化水素のプロトンを捕捉し、環を巻きやすいコンフォーメーションをとっている事が予想される。以上、今回示した合成方法ならば、アザカリックス[3]ピリジンの置換基を簡便に変更できる。

2.2.2. ^{1}H NMRにおける2−4のプロトン捕捉挙動の観測

プロトン付加体**2-4**H•Brは、窒素雰囲気下で**2-4**よりも高い塩基性を有する2.5~10 wt%の水酸化ナトリウム水溶液と繰り返し分液する事で、脱プロトン化させ目的物の**2-4**を定量的に得た（***Scheme 2-8***）。一例として、得られたモノプロトン化体**3**H•Brとその脱プロトン化後の誘導体**3**のDMSO-d_6中における室温の^{1}H NMR測定結果を***Figure 2-9***に示す。

Scheme 2-8.

塩基性が高いと、それに伴いプロトンを保持する力も強くなる。プロトンを保持する力が強くなると、溶液中の水や溶媒分子とのプロトンの交換速度も低下する。従って^{1}H NMRスペクトルにおけるリン原子又は窒素原子と引き抜いたプロトンの水素結合は、その有機強塩基の塩基性が高いほどシャープに見える傾向にある。***Figure 2-9***からもわかる様にプロトン付加体**3**H•Brは、ケミカルシフト値21 ppm付近に環内部に包接されたプロトンのピークを室温でシャープに与えている。なお、塩基性を強化する前の誘導体**1**H•Brの^{1}H NMRスペクトルは、塩基性が弱いために溶媒分子とのプロトン交換反応が早く起こり、その結果室温の測定ではピークがブロードする事がわかっている。従って本スペクトルから、**3**H•Brは**1**H•Brと比較してその塩基性がより高く、またプロトン捕捉力もより強くなった事が示唆される。

Figure 2-9. ^{1}H NMR spectra of (top) **3**H•Br and (bottom) **3** (r.t., DMSO-d_6, 400 MHz).

ところで一般に、１つの窒素原子ー水素原子間の水素結合の^{1}H NMRシフト値は3~10 ppm付近に観測される。しかしアザカリックス[3]ピリジン誘導体**3**H•Brの内部に包接されたプロトンのシフト値は、21 ppmと非常に低磁場に観測できる。この要因としては、ピリジン環の窒素原子がプロトンに対し協働的に水素結合に関与し、非常に高いプロトン親和性が生まれた事が挙げられる。具体的にこの考察を立証するものとして、他の有機塩基および環状化合物がプロトンを捕捉した場合の^{1}H NMRシフト値を***Figure 2-10***に示す。

1) phenanthenophane

N–H$^+$ chemical shift value
15.63 ppm in $CDCl_3$

2) pyridacyclohexaphane

N–H$^+$ chemical shift value
16.5 ppm in $CDCl_3$

3) proton sponge

N–H$^+$ chemical shift value
19.0 ppm in $CDCl_3$

Figure 2-10.

Figure 2-10-1)に示すphenanthrenophane誘導体は、内部に集約された2つのピリジン環の窒素原子が協働的に水素結合に働きプロトンを包接する事を、2000年に小川らが報告している[16]。このとき内部に捕捉されたプロトンの^{1}H NMRシフト値は、クロロホルム溶液中で15.63 ppmと低磁場に観測されている。また、***Figure 2-10-2)***に示すアザカリックス[3]ピリジンと近い骨格を有するpyridacyclohexaphaneにおいても、同様に2つのピリジン環の窒素原子が水素結合に協働的に働く事を、1986年にNewkomeらが報告している[17]。このとき内部に捕捉されたプロトンの^{1}H NMRシフト値は、クロロホルム溶液中で、phenanthrenophane誘導体よりも更に低磁場側の16.5 ppmに観測される。これらの知見から、アミノピリジンユニットが協働的に水素結合に関与すると、N-H$^+$のシフト値は低磁場側に観測できる事が考えられる。一方、***Figure 2-10-3)***に示すプロトンスポンジは、$^{CH_3CN}pK_{BH+}$ = 18.3程度の有機強塩基であるが、このとき捕捉されるプロトンの^{1}H NMRシフト値は、クロロホルム溶液中で19.0 ppmである。これは、プロトンスポンジが高い塩基性を有するため、プロトン親和力が高まった結果である。以上の知見を基に、合成したアザカリックス[3]ピリジン誘導体**3**H•BrのN-H$^+$のシフト値が21 ppm付近に観測されるのは、高い塩基性とアミノピリジンユニットの協働的な水素結合への関与からなる高いプロトン親和力の発現に起因すると考えられる。

2.2.3. 単結晶X線構造解析

合成した**2–4**H•Brにおいては、単結晶が得られたため、単結晶X線構造解析を行った。得られたORTEP図と詳細な結晶学データを***Figure 2-11 ~ 2-13***および***Table 2-1***に示す。分子**2–4**H•Brにおいて、分子間におけるπ-πスタッキング等の相互作用はみられなかった。なお、水素原子は基本的に計算により理想的な位置を決定したが、***Figure 2-12***に示す**3**H•Br環内部のN-H部位の水素原子についてはフルマトリックス最小二乗法により位置を決定している。構造解析の結果から**2–4**は、プロトンを一つ包接すると平面性の高い環骨格を示す事を明らかにした。

Table 2-1. Crystal Data and Details of Structure Refinement of **2-4**H•Br.

Parameters	**2**H•Br	**3**H•Br	**4**H•Br
Chemical formula	$C_{56}H_{68}N_9Cl_6Br_3$	$C_{50}H_{55}N_9Cl_4Br$	$C_{57}H_{69}BrCl_9N_9O_3$
Formula weight	1319.64	1003.76	1327.21
Crystal system	monoclinic	monoclinic	monoclinic
Space group	$P2_1/c$ (No. 14)	$P2_1/c$ (No. 14)	$P2_1/c$ (No. 14)
a, Å	*a* = 11.232(4) Å	*a* = 10.3682(14) Å	*a* = 10.364(3) Å
b, Å	*b* = 17.934(6) Å	*b* = 16.537(2) Å	*b* = 30.543(9) Å
c, Å	*c* = 28.073(4) Å	*c* = 28.698(4) Å	*c* = 19.545(6) Å
β, deg	*α* = 95.475(5) °	*α* = 90.958(2) °	*α* = 101.745(4) °
V, Å^3	*V* = 5629(3) Å^3	*V* = 4919.9(12) Å^3	*V* = 6057(3) Å^3
Z	4	4	4
F(000)	2696.00	2084.00	2744.00
D_{calcd}, g cm^{-3}	1.557	1.355	1.455
Crystal size, mm	0.22 X 0.07 X 0.02	0.20 X 0.10 X 0.09	0.280 X 0.032 X 0.010
No. of Reflections Measured	30422	27172	31777
No. of unique date	12220	10767	13105
No. of variables	633	573	698
R ($I > 2\sigma(I)$)	0.1340	0.1019	0.1979
R (All reflections)	0.2302	0.1545	0.3537
R_W *(All reflections)*	0.4152	0.3464	0.5033
GOF	1.295	1.361	1.277

Figure 2-11. Crystal structure of **2**H•Br : (left) top view and (right) side view.

Figure 2-12. Crystal structure of **3**H•Br : (left) top view and (right) side view.

Figure 2-13. Crystal structure of **4**H•Br : (left) top view and (right) side view.

2.2.4. 結晶構造から考察するピリジン環の窒素原子の協働効果

得られたアザカリックス[3]ピリジン誘導体**2–4**H•Brの結晶構造から、環内に包接されているプロトンとピリジン環の水素結合距離は1.33~1.67 Åである事がわかった（***Table 2-2***）。この結合距離は、一般的な窒素-水素間の水素結合距離は1.012 Åよりも長い。各ピリジン環の窒素原子とプロトンの水素結合距離と窒素原子と水素原子のVan der waals半径を比較すると、得られた水素結合距離は窒素原子と水素原子のVan der walas半径の和におさまっている。また、得られた結晶中のアザカリックス[3]ピリジン骨格は、3つのピリジン環の窒素原子が内側を向いて平面骨格を示しており、非共有電子対の立体的な反発からくるゆがみは見られない。従って、3つのピリジン環全てが協働的に水素結合に関与している事は十分に考えられる。

Table 2-2. Van der waals distances at Each Atoms

3H•Br	distance [Å]	Atoms	Van der waals 半径[18] Pauling value [Å] (Bondi value)
N1-H1 bond length	1.33 (7)	Hydrogen	1.2 (1.20)
N3-H1 distance	1.40 (8)	Nitrogen	1.5 (1.55)
N5-H1 distance	1.67 (8)		
Npy-Npy distance	2.540 (8), 2.519 (8)		

2.2.5. プロトンスポンジ塩基およびとの比較と置換基の立体的影響の考察

次に、一般な有機強塩基であるプロトンスポンジのプロトン付加体と今回合成した誘導体**3**H•Br、および置換基を導入する前の**1**H•PF_6と**3**H•Brの水素結合距離の比較と考察を行った。プロトンスポンジと**1**H•PF_6、**3**H•Brの結晶構造を***Figure 2-14***に、詳細な結合長や結合角を***Table 2-3***に示す。プロトンスポンジのプロトン付加体と今回合成した誘導体**3**H•Brを比較すると、各結合長や角度において際立った違いは見られず、同程度の値を示す事がわかった。従ってアザカリックス[3]ピリジン誘導体は、プロトンスポンジと同様に強くプロトンを保持した状態で安定化されていると言える。

Figure 2-14. Crystal structures of (a) proton sponge[19], (b) **1**H•PF_6 and (c) **3**H•Br.

Table 2-3. Compared Nitrogen bond distances to monoprotonated proton sponge and **1H•PF**$_6$ and **3**H•Br

Bond lengths and Angles	proton sponge	**1**H•PF_6	**3**H•Br
N1-H1 length [Å]	1.178	1.183	1.333
N2-H1 length [Å]	1.480	1.628	1.667
N3-H1 length [Å]	-	1.628	1.398
N1-N2 length [Å]	2.603	2.534	2.540
N2-N3 length [Å]	-	2.566	2.513
N1-N3 length [Å]	-	2.534	2.519
N1-H1-N2 angle [°]	156.58	127.99	115.26
N2-H1-N3 angle [°]	-	104.02	109.86
N1-H1-N3 angle [°]	-	127.98	134.55

一方、置換基を導入する前後の誘導体**1**H•PF_6と**3**H•Brにおいても、外側に置換基を導入しても、環内側の構造や結合距離はほとんど変化しない（***Figure 2-15***）。この結果は、置換基の導入が立体構造に与える影響はほとんどなく、ピリジン環の窒素原子のルイス塩基性のみを純粋に調節できる事を示している。

Figure 2-15. Space-filling structures of (a) **1**H•PF_6 and (b) **3**H•Br.

2.3. 有機強塩基としての塩基性$^{MeCN}pK_{BH+}$の評価[20]

一般にpK_{BH+}値は、^{1}H NMR測定において、既に塩基性pK_{BH+}の判明している有機強塩基と比較する事により算出できる。このとき比較対象の塩基は、両者の間でプロトン交換する必要があるため、調べたい有機強塩基の塩基性と近いと考えられるものを使用する。今回アザカリックス[3]ピリジン誘導体と比較する有機強塩基としては、DBU（$^{MeCN}pK_{BH+}$ = 24.3）やBTPP（$^{MeCN}pK_{BH+}$ = 28.4）、P2-Et（$^{MeCN}pK_{BH+}$ = 32.1）を用いた[21]。これらは、緒言でも述べた Z. B. Maksićらの DFT計算結果を参考にし、選出した。具体的な手法は、下記 (1) – (3)の手順を行い$^{MeCN}pK_{BH+}$値を決定した。

$^{MeCN}pK_{BH+}$算出までの流れを下記に示す。

1) 比較したいどちらか一方の有機強塩基をプロトン化させ、単離精製する。
2) プロトン化体有機強塩基と比較対象の有機塩基を、アセトニトリル重溶媒中において一定の比率で加える。
3) 混合サンプルを^{1}H NMR測定し、プロトン交換反応を観測し各積分値から算出する。

今回の測定では、アザカリックス[3]ピリジン誘導体**2**—**4**のプロトン化体**2**—**4**H•Brと種々の有機強塩基を用いて$^{MeCN}pK_{BH+}$を算出した。また、プロトン交換反応を阻害する水が溶媒中に混入する事を防ぐため、脱水したアセトニトリル重溶媒を用いて窒素雰囲気下で^{1}H NMR測定を行った。

具体的な$^{MeCN}pK_{BH+}$ の算出方法を、分子**3**を例として次に紹介する。脱水の重アセトニトリル中、**3**H•PF_6とBTPP（$^{MeCN}pK_{BH+}$ = 28.4）を1:1.4で混合し、 ^{1}H NMRを室温で測定した。このとき観測した^{1}H NMRスペクトルを***Figure 2-16***に示す。

Figure 2-16. ^{1}H NMR spectrum of a mixture of **3**H•Br and BTPP (initial ratio of 1 : 1.4, 600 MHz, in CD_3CN).

まず^{1}H NMRスペクトルの積分値から、**3** + **3H⁺**とBTPPの正確な添加比率が

$$[\mathbf{3}]:[\mathrm{BTPP}]=1:1.338$$

である事がわかる。

このとき、系中のアザカリックス[3]ピリジン**3**と**3H⁺**の比率は、積分値から

$$[\mathbf{3}\bullet\mathrm{H}^+]:[\mathbf{3}](\mathrm{integral})=0.51:1=1:1.96$$

である。この積分値を、mol 比へ換算すると、

$$[\mathbf{3}\bullet\mathrm{H}^+]:[\mathbf{3}](\mathrm{mol})=\frac{1}{(1+1.96)}:\frac{1.96}{(1+1.96)}=0.3378:0.6622$$

となる。このmol 値から、BTPPとBTPP•H^+の比率は、

$$[\mathrm{BTPP \bullet H^+}]:[\mathrm{BTPP}] = 0.66216:(1.3381-0.66216) = 0.66216:0.6759$$

と求められるので、平衡定数*K*は、

$$K = \frac{[\mathbf{3}][\mathrm{BTPP \bullet H^+}]}{[\mathbf{3} \bullet \mathrm{H^+}][\mathrm{BTPP}]} = \frac{0.66216^2}{0.6759 \times 0.3378} = 1.92008$$

となる。従って、**3**の$^{CD_3CN}pK_{BH+}$は、

$$^{\mathrm{CD3CN}}\mathrm{p}K_{\mathrm{BH+}}(\mathbf{3}) = \mathrm{p}K_{\mathrm{BH+}}(\mathrm{BTPP}) - \log K = 28.4 - \log(1.92008) = 28.116 \simeq 28.12$$

と算出できる（***Table 2-4, entry 4***）。同じ手法を用いて、添加比率を変えた測定を複数回行った。その結果を***Table 2-4***に示す。得られた$^{CD_3CN}pK_{BH+}$値の平均値をとり、**3**の$^{CD_3CN}pK_{BH+}$を28.1と決定した。

Table 2-4.

entry	ratio 3H•Br	:	BTPP	*K* of **3**	$^{CD_3CN}pK_{BH+}$ of **3**
1	1	:	1.54	1.893	28.13
2	1	:	1.49	1.906	28.11
3	1	:	2	2.85	27.94
4	1	:	1.34	1.92	28.12
5	1	:	1.11	1.91	28.12

以上から、**3**は**1**（$^{MeCN}pK_{BH+}$ = 23.1）よりも10の5乗ほど高い塩基性を示す事を明らかにした。同様の手法を用いて他の誘導体**2**と**4**についても算出を行った結果、アセトニトリル中において**2**は$^{CD_3CN}pK_{BH+}$ = 27.1、 **4**は$^{MeCN}pK_{BH+}$ = 29.5である事を明らかにした。これらの値は、電子ドナー性置換基を導入する前の**1**よりも**2−4**が10の4~7乗ほど高い塩基性を有する事を意味し、BTPPをはじめとするSchweisingerらの有機リンを含むフォスファゼンのP1~P2骨格の塩基に匹敵する値である。

得られた$^{MeCN}pK_{BH+}$から、構成ユニットの塩基性が増加すると、アザカリックス[3]ピリジン誘導体の塩基性も向上する事がわかった。また、各種構成ユニットの塩基性の差は、アザカリックス[3]ピリジン誘導体の塩基性の差ともよく対応している（***Figure 2-17***）。従って、構成ユニットの塩基性とアザカリックス[3]ピリジン誘導体の塩基性には、一定の相関が見られる事が言える。 このように、種々のユニットを選択する事で、目的のアザカリックス[3]ピリジン誘導体の塩基性や機能を簡便にコントロールできる。すなわち、電子供与性の強すぎる有機リンを導入した有機強塩基では難しい細やかな塩基性の制御が可能な有機強塩基を設計・合成できるという、革新的な知見をもたらした。

Figure 2-17.

2.4. 結言

第２章では、「電子ドナー性の置換基を導入した新規アザカリックス[3]ピリジン誘導体（**2−4**）の合成と性質評価を通じて、**強塩基性の発現とその塩基性を制御する事が可能な新しい分子設計指針を提案**」した。分子設計の指針としては、2007年にMaksićらが報告した計算を基に、アザカリックス[3]ピリジン骨格に電子供与基を導入し、分子全体の塩基性を高める事を目指した。設計したアザカリックス[3]ピリジン誘導体塩基**2−4**は、段階的にクロスカップリングする事で合成した。その中で、最終段階のUllmann反応では、目的物分子**2−4**のプロトン付加体**2−4**H•Brを収率80%以上の高収率で与えることを明らかとした。本合成方法ならば、アザカリックス[3]ピリジンの置換基を簡便に変更できる。すなわち、望む機能や塩基性に併せた幅広い誘導体の合成が可能と言える。

プロトン交換反応の結果、**2−4**の$^{MeCN}pK_{BH+}$値はそれぞれアセトニトリル中において28.1、27.1、29.5である事を明らかにした。この値は、MaksićらのDFT計算結果とよく対応しており、分子設計通りアザカリックス[3]ピリジン骨格特有の性質を利用した塩基性の強化に成功したと言える。このとき、構成ユニットの塩基性が向上すると、アザカリックス[3]ピリジン誘導体の塩基性も向上する事が示唆された。

以上、新しい有機強塩基**2−4**の開発を通じて「**ピリジン環骨格ならではの非共有電子対の協働効果を利用する事で塩基性を制御•強化できる**」という、先の分子設計の指針が正しかった事を合成的見地から実証した。

2.5. Experimental section

2.5.1. General Information

The reagents were purchased from Aldrich, TCI, Kanto and Wako Chemicals, and were used without further purification. 2,6-Dibromo-4-nitropyridine were prepared by according to the literature methods.[22] Anhydrous solvents were purchased from Kanto Chemical. NMR spectra were recorded on a JEOL EX-270 and Bruker AVANCE-600 and 400 NMR spectrometers. Elemental analyses were carried out with a Perkin-Elmer 2400-CHN instrument. ESI-Mass spectra were recorded on an Applied Biosystems QStar Pulsar *i* spectrometer.

2.5.2. Synthesis

1) 2,6-Dibromo-4-piperidinopyridine (5a)

Preparation of **5a** was carried out by a similar manner to that of **5b** from 2,6-dibromo-4-nitropyridine: **5a** (70%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.63-1.67 (m, 6H), 3.33 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H), 6.74 (s, 2H); ^{13}C{^{1}H} NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 24.1, 25.0, 47.5, 110.2, 141.2, 156.8; Calcd for $C_{10}H_{12}Br_2N_2$: C, 37.53; H, 3.78; N, 8.75; Found: C, 37.46; H, 3.93; N, 8.74.

2) 2,6-Dibromo-4-pyrrolidinopyridine (5b)

To a suspension of NaH (260 mg, 1.00 mmol; commercial 60% oil dispersion was washed thoroughly with hexane before use) in DMF (700 μL) at 0 °C, and then to the suspension was added slowly pyrrolidine (82.7 μL, 1.00 mmol). After that, to the mixture was added 2,6-dibromo-4-nitropyridine (281 mg, 1.00 mmol) in one portion at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 3 h. The resulting mixture was cautiously quenched by the addition of water. The organic layer was separated. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4, and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/hexane, 1:7) to afford **5b** (72%) as a white solid.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.02-2.05 (m, 4H), 3.28 (t, *J* = 6.8 Hz, 4H), 6.51 (s, 2H). ^{13}C{^{1}H} NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 25.2, 47.5, 109.2, 140.3, 154.0; Calcd for $C_9H_{10}Br_2N_2$: C, 35.33; H, 3.29; N, 9.15; Found: C, 35.31; H, 3.33; N, 9.07.

3) *N,N*-Bis[2-(6-bromo-4-piperidinopyridyl)]-*p*-toluidine (6a)

Preparation of **6a** was carried out by a similar manner to that of **6b** from **5a**: **6a** (32%).

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.57-1.63 (m, 12H), 2.34 (s, 3H), 3.19 (t, *J* = 6.0 Hz, 8H), 6.25 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 6.51 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H); ^{13}C{^{1}H} NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.1, 24.3, 25.1, 47.7, 100.1, 107.0, 126.9, 129.9, 134.8, 141.1, 141.9, 157.6, 158.4; Calcd for $C_{27}H_{31}Br_2N_5$: C, 55.40; H, 5.34; N, 11.96; Found: C, 55.70; H, 5.62; N, 12.1.

4) *N,N*-Bis[2-(6-bromo-4-pyrrolidinopyridyl)]-*p*-toluidine (6b)

A mixture of **5b** (323 mg, 1.00 mmol), *p*-toluidine (36.0 mg, 0.333 mmol), sodium-*t*-butoxide (96.0 mg, 1.00 mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) [$Pd_2(dba)_3$] (15.0 mg, 0.0170 mmol), and 9,9-dimethyl-4,5-bis-(diphenylphosphino)xanthene (XANTPHOS) (29.0 mg, 0.0500 mmol) were dissolved in toluene (15 mL). The reaction mixture was stirred at 100 °C for 18 h under a nitrogen atmosphere. After cooling to r.t., the mixture was filtered through celite and concentrated in vacuo. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/hexane, 1:5) to afford **6b** (45%) as a white solid.

^{1}H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.95 (t, *J* = 6.2 Hz, 8H), 2.33 (s, 3H), 3.18 (t, *J* = 6.2 Hz, 8H), 5.99 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 6.27 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H), 7.04-7.12 (m, 4H). ^{13}C{^{1}H} NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.1, 25.2, 47.3, 98.6, 105.4, 126.9, 129.7, 134.6, 140.4, 142.2, 154.3, 157.9; Calcd for $C_{25}H_{27}Br_2N_5$: C, 53.88; H, 4.88; N, 12.57; Found: C, 53.84; H, 4.91; N, 12.46.

5) *N,N*-Bis[2-(6-bromo-4-pyrrolidinopyridyl)]-*p*-anisidine (6c)

A mixture of **5b** (1.20 g, 4.0 mmol), *p*-anisidine (123 mg, 1.0 mmol), sodium-*t*-butoxide (480.5 mg, 5.00 mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) [$Pd_2(dba)_3$] (45.7 mg, 0.050 mmol), and XANTPHOS (86.8 mg, 0.15 mmol) were dissolved in toluene (40 mL). The reaction mixture was stirred for 18 h at 100 °C under a nitrogen atmosphere. After cooling to r.t., the mixture was filtered through celite and concentrated in vacuo. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/ hexane, 1:5) to afford **6c** (298.1 mg, 52%) as a white solid.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.93-1.96 (m, 8H), 3.18 (t, *J* = 6.4 Hz, 8H), 3.81 (s, 3H), 5.99 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 6.25 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 6.85-6.87 (m, 2H), 7.04-7.12 (m, 2H). ^{13}C{^{1}H} NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 25.2, 47.3, 55.4, 97.9, 105.2, 114.5, 128.9, 137.6, 140.3, 154.3, 157.2, 157.8; Calcd for $C_{25}H_{27}Br_2N_5O$: C, 52.37; H, 4.75; N, 12.22; Found: C, 52.40; H, 4.92; N, 12.16. ESI-MS Positive : 574.12 (m/z). Melting point: 212 °C.

6) 2,6-Bis(*p*-tolylamino)-4-piperidinopyridine (7a)

Preparation of **7a** was carried out by a similar manner to that of **7b** from **5a**: **7a** (82%).

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.60 (br s, 6H), 2.33 (s, 6H), 3.19 (s, 4H), 5.85 (s, 2H), 6.35 (s, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 7.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H); ^{13}C{^{1}H} NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 20.8, 24.5, 25.4, 48.1, 84.4, 121.0, 129.6, 131.7, 138.7, 156.6, 159.1; Calcd for $C_{24}H_{28}N_4$: C, 77.38; H, 7.58; N, 15.04; Found: C, 77.61; H, 7.34; N, 14.94.

7) 2,6-Bis(*p*-tolylamino)-4-pyrrolidinopyridine (7b)

A mixture of **5b** (306 mg, 1.00 mmol), *p*-toluidine (536 mg, 5.00 mmol), sodium-*t*-butoxide (289 mg, 3.00 mmol), [$Pd_2(dba)_3$] (46.0 mg, 0.0500 mmol), and XANTPHOS (87.0 mg, 0.150 mmol) were dissolved in toluene (15 mL). The reaction mixture was stirred at 100 °C for 18 h under a nitrogen atmosphere. After cooling to r.t., the mixture was filtered through celite. The crude product was purified by column chromatography on aminopropylated silica gel (ethyl acetate/hexane, 1:3) to afford **7b** (80%) as a white solid.

^{1}H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.91-1.96 (m, 4H), 2.31 (s, 6H), 3.22 (t, *J* = 6.5 Hz, 4H), 5.55 (s, 2H), 6.21 (s, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 7.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H). ^{13}C{^{1}H} NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 20.8, 25.3, 47.2, 82.6, 120.9, 129.6, 131.6, 138.8, 155.3, 156.1; Calcd for $C_{23}H_{26}N_4$: C, 77.06; H, 7.31; N, 15.63; Found: C, 76.65; H, 7.27; N, 15.52.

8) 2,6-Bis(*p*-anisylamino)-4-pyrrolidinopyridine (7c)

A mixture of **5a** (198 mg, 0.65 mmol), *p*-anisidine (398 mg, 3.2 mmol), sodium-*t*-butoxide (311 mg, 3.2 mmol), [$Pd_2(dba)_3$] (29.6 mg, 0.030 mmol), and XANTPHOS (56.2 mg, 0.090 mmol) were dissolved in toluene (15 mL). The reaction mixture was stirred for 18 h at 100 °C under a nitrogen atmosphere. After cooling to r.t., the mixture was filtered through celite. The crude product was purified by column chromatography on aminopropylated silica gel (gradient: ethyl acetate / hexane, 5:1 → 2:1) to afford **7c** (233.5 mg, 92%) as a purple solid.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.89-1.92 (m, 4H), 3.17 (t, *J* = Hz, 4H), 3.79 (s, 6H), 5.38 (s, 2H), 5.98 (s, 2H), 6.85 (dd, *J* = 6.4 Hz, 2 Hz, 4H), 7.22 (dd, *J* = 6.4 Hz, 2 Hz, 4H). ^{13}C{^{1}H} NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 25.3, 47.2, 55.5, 81.3, 114.4, 121.9, 123.9, 134.1, 155.6, 156.6; Calcd for $C_{23}H_{26}N_4O_2$: C, 70.75; H, 6.71; N, 14.35; Found: C, 70.35; H, 6.70; N, 14.14. ESI-MS Positive : 391.78 (m/z). Melting point: 181 °C.

9) *N,N',N''*-Tris(*p*-tolyl)azacalix[3](2,6)(4-piperidinopyridine) hydrogen bromide (2H•Br)

Preparation of **2**H•Br was carried out by a similar manner to that of **3**H•Br from **6a** and **7a**: **2**H•Br (84%).

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3CN): δ = 1.26-1.30 (m, 12H), 1.39-1.43 (m, 6H), 2.38 (s, 9H), 2.79 (t, *J* = 5.4 Hz, 12H), 5.15 (s, 6H), 7.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 6H), 7.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 6H), 20.9 (s, 1H); ^{13}C{^{1}H} NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.5, 23.9, 24.9, 47.6, 90.1, 99.9, 129.6, 131.8, 136.6, 139.7, 152.6, 157.9; Calcd for $C_{51}H_{58}BrN_9$: C, 69.85; H, 6.67; N, 14.37; Found: C, 69.65; H, 6.75; N, 14.55; ESI-MS Positive : 797 (*m/z*); ESI-MS Negative : 79 (*m/z*)

10) *N,N',N''*-Tris(*p*-tolyl)azacalix[3](2,6)(4-piperidinopyridine) (2)

Preparation of **2** was carried out by a similar manner to that of **3** from **2**H•Br: **2**. The ^{1}H NMR spectrum of the residual red solid indicates a quantitative formation of **2**.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.47 (br, 18H), 2.30 (s, 9H), 3.00 (br, 12H), 5.97 (s, 6H), 7.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 6H), 7.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 6H).

11) *N,N',N''*-Tris(*p*-tolyl)azacalix[3](2,6)(4-pyrrolidinopyridine) hydrogen phosphate (3H•Br) and *N,N',N''*-Tris(*p*-tolyl)azacalix[3](2,6)(4-pyrrolidinopyridine) hydrogen bromide (3H•PF_6)

A mixture of **6a** (28.0 mg, 0.0500 mmol) and **7a** (18.0 mg, 0.0500 mmol), CuBr (13.0 mg, 0.0600 mmol) and K_2CO_3 (85.0 mg, 0.610 mmol) was dissolved in nitrobenzene (5 mL). The reaction mixture was stirred at 190 °C (oil bath temp.; 240 °C) for 3 h under a nitrogen atmosphere. The solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on aminopropylated silica gel (gradient: ethyl acetate/hexane 3:7 → chloroform → acetonitrile) to afford **3**H•Br (72%) as a brown solid. **3**H•Br (50.0 mg, 0.0590 mmol) was dissolved in chloroform (3 mL). The mixture was washed with 70 wt % NH_4PF_6 aq. (1 mL x 5). After the organic layer was separated, the solvent was removed under reduced pressure. **3**H•PF_6 was obtained as a brown solid.

^{1}H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.85 (s, 12H), 2.51 (s, 9H), 2.90 (s,12H), 4.90 (s, 6H), 7.25 (d, *J* = 7.8 Hz, 6H), 7.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 6H), 21.0 (s, 1H); ^{13}C{^{1}H} NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.5, 25.0, 47.2, 88.5, 129.7, 131.7, 137.0, 139.6, 152.2, 154.4; Calcd for $C_{48}H_{52}F_6N_9P$: C, 64.06; H, 5.82; N, 14.01; Found: C, 64.12; H, 5.67; N, 13.63; ESI-MS Positive : 754 (*m/z*); ESI-MS Negative : 145 (*m/z*)

12) *N,N',N''*-Tris(*p*-tolyl)azacalix[3](2,6)(4-pyrrolidinopyridine) (3)

3H•Br (3.0 mg, 0.0030 mmol) was dissolved in chloroform (3 mL) under a nitrogen atmosphere. The mixture was washed with 2.5 wt % NaOH aq (5 mL x 5). After the organic layer was separated, the solvent was removed under reduced pressure. The ^{1}H NMR spectrum of the residual red solid indicates a quantitative formation of **3**.

^{1}H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.81 (br, 12H), 2.27 (s, 9H), 3.00 (s, 12H), 5.66 (s, 6H), 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 6H), 7.13 (d, *J* = 8.1 Hz, 6H)

13) *N,N',N''*-Tris(*p*-anisyl)azacalix[3](2,6)(4-pyrrolidinopyridine) hydrogen bromide (4H•Br**)**

A mixture of **6c** (24.2 mg, 0.042 mmol) and **7c** (16.5 mg, 0.042 mmol), CuBr (7.90 mg, 0.055 mmol) and K_2CO_3 (70.6 mg, 0.51 mmol) was dissolved in nitrobenzene (5 mL). The reaction mixture was stirred for 3 h at 190 °C (oil bath temp.; 240 °C) under a nitrogen atmosphere. The solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on aminopropylated silica gel (gradient: ethyl acetate / hexane 3:7 → chloroform → acetonitrile) to afford **4**H•Br as a brown solid. **4**H•Br was purified by recrystallization from a chloroform/hexane to give white solid (31.9 mg, 86%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.84-1.87 (m, 12H), 2.90-2.93(m, 12H), 3.94 (s, 9H), 4.92 (s, 6H), 7.13-7.15 (m, 6H), 7.29-7.31 (m, 6H), 21.1 (s, 1H); ^{13}C{^{1}H} NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 24.9, 47.2, 55.8, 88.5, 116.1, 131.1, 132.1, 152.4, 154.4, 199.9; Calcd for $C_{48}H_{52}BrN_9O_3$: C, 65.30; H, 5.94; N, 14.28; Found: C, 65.01; H, 5.81; N, 14.25. ESI-MS Positive : 883.65 (m/z). The melting point of **4**H•Br was not observed by melting point apparatus from room temperature to 300°C.

14) *N,N',N''*-Tris(*p*-anisyl)azacalix[3](2,6)(4-pyrrolidinopyridine) (4)

4H•Br (5.0 mg, 0.0060 mmol) was dissolved in chloroform (1 mL) under a nitrogen atmosphere. The solution was washed with 10 wt% NaOH aq (1 mL x 2). After the organic layer was separated, the solvent was removed under reduced pressure. The ^{1}H NMR spectrum of the residual red solid indicates a quantitative formation of **4**.

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3CN): δ 1.76 (t, *J* = 6.6 Hz, 12H), 2.77-2.79 (m, 12H), 3.83 (s, 9H), 4.87 (d, *J* = 2.4 Hz, 6H), 7.08 (d, *J* = 9.0 Hz, 6H), 7.32-7.33 (m, 6H); ^{13}C{^{1}H} NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 14.1, 22.6, 24.9, 31.6, 47.2, 55.7, 88.6, 116.1, 131.1, 132.1, 152.4, 154.5, 199.9.

2.5.3. X-ray experimental section

The crystal structure of **2-4**H•Br was determined by an X-ray diffractional study. Transparent single crystals of **2-4**H•Br were obtained by the slow diffusion of hexane into its solution in dichloromethane. Intensity data was collected on a Bruker-APEX-II CCD diffractometer with MoKa radiation. A crystal was mounted on MicroMounts™. Crystallographic data and details of refinement of the complex are summarized in CIF data. A full matrix least-squares refinement was used for non-hydrogen atoms with anisotropic thermal parameters method by SHELXL-97 program. Hydrogen atoms expect for H(1) of **3**H•Br was placed at the calculated positions and were included in the structure calculation without further refinement of parameters.

参考文献

1. 上村明男 著, 超臨界流体とイオン液体を使った新しいプラスチックの解重合反応：有機合成化学の新しい応用, *The Chemical Times* **2008**, *2.*
2. Y. Lou, J. Chang, J. Jorgensen, D. M. Lemal *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15302.
3. A. Solladie-Cavallo, B. Crescenzi *Synlett* **2000**, 327.
4. C. Laurence, J.-F. Gal *Lewis Basicity and Affinity Scales: Data and Measurement,* Wiley, **2009**.
5. a) J. Graton, C. Laurence, M. Berthelot, J.-Y. Le Questel, F. Besseau, E. D. Raczynska *J. Chem. Soc.*, *Perkin Trans. 2* **1999**, 997; b) M. Berthelot, C. Laurence, M. Safar, F. Besseau *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1998**, 283.
6. R. Schweisinger *Chimia* **1985**, *39*, 269.
7. J. G. Verkade, P. B. Kisanga *Aldrichmica Acta* **2004**, *37*, 3.
8. a) R. W. Alder, P. S. Bowman, W. R. S. Steele, D. R. Winterman *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1968**, 723; b) R. W. Alder *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1215; c) H. A. Staab, T. Saupe *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 865; d) A. L. Llamas-Saiz, C. Foces-Foces, J. Elguero *J. Mol. Struct.* **1994**, *328*, 297; e) S. T. Howard *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8238.
9. V. Raab, J. Kipke, R. M. Gschwind, J. Sundermeyer, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1682.
10. a) 佐藤健太郎 著, 強塩基を設計する, 現代化学, **2008**, *5;* b) J.-C. Chambron, M. Meyer *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1663; c) J. G. Verkade, P. B. Kisanga *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7819; d) J. G. Verkade, P. B. Kisanga *Aldrichimica Acta* **2004**, *37*, 1; e) A. F. Pozharskii, V. A. Ozeryaskii, E. A. Filatova *Chem. Heterocycl. Comp.* **2012**, *48*, 200; f) J. Galeta, M. Potàček *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1010; g) R. A. Kunetskiy, S. M. Polyakova, J. Vavřík, I. Císařová, J. Saame, E. R. Nerut, I. A. Koppel, I.; A. Kütt, I. Leito, I. M. Lyapkalo *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 3621; h) H. Zachovà, S. Man, J. Taraba, M. Potàček *Tetrahedron* **2009**, *65*, 792.
11. *Superbases for Organic Synthesis: Guanidines, Amidines and Phosphazenes and Related Organocatalysts*; Ishikawa, T. Eds.; Wiley: New York, **2009**.
12. Y. Suzuki, T. Yanagi, T. Kanbara, T. Yamamoto *Synlett* **2005**, 263.
13. Kanbara, T.; Suzuki, Y.; Yamamoto T. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3314.
14. a) I. Despotović, B. Kovačević, Z. B. Maksić *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1101; b) Despotović, B. Kovačević, Z. B. Maksić, *Org. Lett*. **2007**, *9*, 4709.
15. R. Schwesinger, M. Miβfeldt, K. Peters, H. G. von Schnering *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 1165.
16. R. Ibrahim, S. Tsuchiya, S. Ogawa *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12174.
17. G. R. Newkome, Y. J. Joo, K. J. Theriot, F. R. Fronczek *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6074.
18. L. Pauling *The Nature of the Chemical Bond, Ithaca 3rd ed.*; United States, **1960**.
19. A. A. Hoser, Ł. Dobrzycki, M. J. Gutmann, K. Woźniak *Cryst. Growth Des.* **2010**, *10*, 5092.
20. a) J.-C. Chambron, M. Meyer *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1663; b) H. Staab, T. Saupe

Angew. Chem., Int. Ed. **1988**, *27*, 865; (c) A. F. Pozharskii *Russ. Chem. Rev.* **1998**, *67*, 1.

21. a) R. Schwesinger, H. Schlemper *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 1167; b) R. Schwesinger, H. Schlemper, C. Hasenfratz, J. Willaredt, T. Dambacher, T. Breuer, C. Ottaway, M. Fletschinger, J. Boele, H. Fritz, D. Putzas, H. W. Rotter, F. G. Bordwell, A. V. Satish, G.-Z. Ji, E.-M. Peters, K. Peters, H. G. von Schnering, L. Walz *Liebigs Ann.* **1996**, 1055; c) R. Schwesinger, C. Hasenfratz, H. Schlemper, L. Walz, E.-M. Peters, K. Peters, H. G. von Schnering *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1361; d) O. Hermann, F. Moeller, M. Friedrich *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1967**, *6*, 76.
22. H. Abe, N. Masuda, M. Waki, M. Inouye *J. Am. Chem. Soc*. **2005**, *127*, 16189.

CHAPTER 3

アザカリックス[3]ピリジン誘導体を有機強塩基として用いた触媒反応の開拓

3.1. 緒言

3.1.1. 塩基を触媒とした合成反応

必要なものだけを必要なだけ作る。すなわち、省資源かつ環境への負荷を極力排除してものをつくる事が、近年最も重用視されている。1995年にTrostらが、入手の容易な原料からなる高選択的かつ高い原子効率的な化学合成反応の達成を目指し「Atom Economy」を唱えてから、有機合成化学は効率化の道に向かっている[1]。すなわち、短工程、触媒反応自体の効率性、位置選択性、立体選択性等を高度に兼ね備えた効率的な化学変換反応の開発が求められている。中でも塩基を用いた触媒反応の開発は、多くの生理活性物質や機能性分子を生み出す重要な反応への適用が期待出来るため、近年特に推進されている。例としてニトロアルカンから出発原料とした塩基触媒反応のと、その触媒反応を行程に含む生理活性物質の構造を***Figure 3-1***に示す。また、その中でも代表的な触媒反応例として1,2-付加反応および1,4-付加反応について次に紹介する。

Figure 3-1.

3.1.2. 1,4-付加反応[2]と1,2-付加反応[3]

1887年にA. Michaelらによって報告された1,4-付加反応は、「求核剤が*α,β*-不飽和カルボニル化合物に1,4-付加を行う反応」であり、その汎用性の高さと（***Figure 3-2***）。このとき求核剤の付加は、カルボニルとの共鳴によりδ-となった*β*位の炭素に対して起こり、求核剤上にあった負電荷は酸素へと移る。この機構は、*α,β*-不飽和カルボニル化合物のような共役した化合物のLUMOがビニル基上に存在するために、求核剤のHOMOとの相互作用が最も強いビニル基で反応が起こる事に起因する。

Figure 3-2.

1895年に L. Henryらによって報告された1,2-付加反応（ヘンリー反応）とは、「塩基の媒介によりニトロアルカンと、アルデヒドまたはケトンを縮合させ、1,2-付加体である*β*-ニトロアルコールを得る反応」を指す（***Figure 3-3***）。ニトロ基との共鳴によって安定化されたカルバニオンがカルボニル基へ求核的に付加し、新しい炭素-炭素結合が作られた生成物を与える。生じた*β*-アルコールが脱水を受けるとニトロアルケンとなり、これは1,4-付加反応の基質となる有用な化学種である。

Figure 3-3.

3.1.3. 有機強塩基を用いた触媒反応

3.1.2.で述べてきたように、塩基を触媒として用いる事ができれば、医薬中間体の原料を始め様々な汎用性のある反応に展開が可能となる。このとき、無機塩基や金属含有塩基ではなく有機強塩基を適応すれば、低毒性や高い選択性などの付加価値を与える事ができる。有機強塩基を用いた触媒反応の具体例を次に紹介する。

リン含有の有機強塩基であるプロアザフォスファトランは、Verkadeらによりそれらを用いた触媒反応が勢力的に研究されている。その一つとして*α,β*-不飽和カルボニル化合物に対するアルコール類の付加反応に対しプロアザフォスファトランは、塩基触媒として高い活性を示す事が報告されている（***Figure 3-4***）[4]。また、プロアザフォスファトランはニトロアルカン類の付加反応についても高い触媒活性を示すなど、汎用性がある。

Figure 3-4.

根東らは、アルキン類にアミンやアルコールなどの求核剤を付加させる際に、DMSO溶媒中でフォスファゼン塩基（*t*-Bu-P4）を用いる事で、円滑に反応が進む事を明らかとしている（***Figure 3-5***）[5]。

Figure 3-5.

上記２例のように、有機強塩基は様々な低分子の触媒反応に対して触媒として用いられている。一方、重合反応においても、有機強塩基の環境低負荷で後処理のしやすい利点を活かした触媒反応の例が最近報告されている。覚知らは、触媒量のプロアザフォスファトランやフォスファゼン塩基により、メタクリル酸メチルとケテンシリルアセタールのグループトランスファー反応を達成しており、得られたポリメタクリル酸メチルは高い立体規則性を有する[6]。

3.1.4. プロトンスポンジ系有機強塩基

第２章でも述べたように、プロトンスポンジとは「他の金属カチオンなどは捕捉せず、プロトンのみを強く捕捉する高いブレンステッド塩基性を示す有機強塩基」を指す。「プロトンのみを選択的に捕捉する塩基」であるプロトンスポンジ系塩基は、金属へ配位する等の副反応が防げるため有用である。しかし、高いプロトン選択性という塩基触媒反応に適切な特性があるにもかかわらず、従来のプロトンスポンジ系塩基に関する研究は、当量反応を主として用いられており、触媒反応の例はIborraらによるベンズアルデヒドとアセト酢酸エチルのKnovenargel反応の一例のみとなる[7]。これは、プロトンを保持する力が強すぎるために、プロトンスポンジ系有機強塩基を触媒として使用するには触媒サイクルが成立しにくい事に帰因する。この問題に対しIborraらは、Knovenargel反応の溶媒をDMSOとし、プロトンスポンジに強く捕捉されたプロトンにDMSOを配位させる事で、その捕捉力を弱め、触媒サイクルを成立させている（***Figure 3-6***）[7]。

Figure 3-6.

3.1.5. 本章の目的

第二章では、塩基性を強化した種々のアザカリックス[3]ピリジン誘導体**2**-**4**を合成した。第二章で合成した**2**-**4**は、その小さい環サイズのために、プロトンのみを選択的に捕捉するプロトンスポンジ系の有機強塩基だと言える。***Figure 3-7***に、ピロリジノ基をピリジン環の*p*-位に導入した誘導体**3**H•Brの結晶構造を示す。一般のプロトンスポンジ系塩基は、そのプロトン選択性を生むために反応点である窒素原子の周辺が嵩高い。一方、これに対し**2–4**H•Brでは、塩基性強化のための置換基を導入しているにもかかわらず、環の上下には広いスペースを有しており、触媒として利用する際には立体障害の少ない反応場として利用できる。従ってこの結晶構造の結果から本章では、アザカリックス[3]ピリジン誘導体のこの広い反応場を足がかりとして、プロトンスポンジ系の塩基で初めてその触媒機能が期待できるのではないかと着想した。

Figure 3-7. Crystal structures of **3**H•Br.

第3章では、この「**アザカリックス[3]ピリジン誘導体2−4の適度なプロトン保持力を足がかりとして、従来プロトンスポンジ系塩基では困難とされていた有機塩基触媒反応へと展開する事**」を目指した（***Figure 3-8***）。適応する触媒反応としては、医薬中間体のビルディングブロックとして広く用いられるニトロアルカンやアルコールの1,4-付加反応および1,2-付加反応を評価した。

Figure 3-8.

3.2. 1,4-付加反応の評価

今回適用する1,4-付加反応は、従来のアミン系有機塩基では困難であったニトロアルカンを基質とした反応を選択している。具体的に、アゾール系抗生物質を合成する際の中間体であるニトロケトンを得る1,4-付加反応を検討した（***Figure 3-9***）[8]。

Figure 3-9.

3.2.1. 1,4-付加反応における触媒活性の比較

塩基触媒には、第二章で塩基性を強化した誘導体**2-4**と塩基性を強化する前の誘導体**1**を用いて比較した。基質に対して5 mol%の触媒量の誘導体**2-4**を加え、各溶媒中で12時間加熱還流して反応させたものを単離した収率の結果を、***Table 3-1***に示す。

Table 3-1. 1,4-Addition of Nitromethane to Mesityl Oxide Using **1-4** as Catalysts[a]

entry	catalyst		solvent	yield [%][c]
	base	$^{MeCN}pK_{BH+}$		
1[b]	**3**	28.1	1,4-dioxane	no reaction
2	**3**	28.1	1,4-dioxane	74
3	**3**	28.1	isobutyronitrile	97
4	**3**	28.1	THF	72
5	**3**	28.1	CH_2Cl_2	trace.
6	**3**	28.1	DMSO	69
7	**DBU**	24.3[9]	isobutyronitrile	0
8	**1**	23.1	isobutyronitrile	0
9	**2**	27.1	isobutyronitrile	85
10	**3**	28.1	isobutyronitrile	97
11	**BTPP**	28.4[10]	isobutyronitrile	95
12	**4**	29.5	isobutyronitrile	95

[a] Reaction conditions: 0.20 mmol of mesityl oxide, 0.21 mmol of nitromethane, 1 mL of solvent, 0.01 mmol of **catalyst**, under N_2. [b] r.t. [c] Isolated yield.

まず、ニトロメタンとメシチルオキシドの1,4-付加反応では、加熱還流条件下Isobutyronitrileを溶媒として用いた場合に、最も高い収率で目的の1,4-付加化合物を与えた。溶媒をIsobutyronitrileに統一して反応を行った結果、塩基性を強化する前の誘導体**1**は全く反応が進行しなかった。その一方で、塩基性を強化した分子**2-4**は、85%から97%と高収率で目的物を与えた。また、種々の誘導体**1-4**の収率を比較したところ、**1-4**の塩基性の向上とともに収率も向上する事がわかった。すなわち、1,4-付加反応において、**1-4**の触媒活性はその塩基性に比例する事を明らかとした。これらの触媒反応から、第二章で塩基性を強化した事で、アザカリックス[3]ピリジン骨格を有する新しい有機強塩基**2-4**がプロトンスポンジ系塩基触媒として機能するという興味深い知見を得た。

3.2.2. 種々のニトロアルカンを用いた1,4-付加反応

次に、アザカリックス[3]ピリジン誘導体（**3**）が、種々のニトロアルカンとメシチルオキシドの1,4-付加反応に対し触媒活性を示すかを検討した。触媒反応は、***Table 3-1***の***entry 9***と同じ条件を用いて検討した。その結果、触媒**3**は鎖状のニトロアルカン類に対してどれも良好な収率で目的物を与えた（***Table 3-2 entries 1-4***）。一方、環状のニトロアルカンであるニトロシクロヘキサンを基質に用いた場合は、触媒**3**では42%とやや低い収率で目的物を与えた。この要因としては、シクロヘキサンの部分が、反応系中で椅子型や舟形に構造が変化し立体障害が生まれた事に由来すると考えられる。これに対し、塩基性のより高いアザカリックス[3]ピリジン誘導体（**4**）を用いると、収率は57%と向上した。

Table 3-2. 1,4-Addition of Nitroalkane to Mesityl Oxide Using **3-4** as Catalysts[a]

entry	Cat. Base	catalyst		yield [%][b]
		$^{DMSO}pK_a$	nitroalkane	
1	**3**	16.7[11]	nitroethane	82
2	**3**	16.9[11]	2-nitropropane	88
3	**3**	17.0[11]	nitropropane	90
4	**3**	17.2[12]	nitromethane	97
5	**3**	17.9[13]	nitrocyclohexane	42
6	**4**	17.9[13]	nitrocyclohexane	57

[a] Reaction conditions: 0.20 mmol of mesityl oxide, 0.21 mmol of nitroalkane, 1 mL of isobutyronitrile, 0.01 mmol of **base catalyst**, 12 h, reflux, under N_2. [b] Isolated yield.

3.2.3. 一級アルコールと*α,β*-不飽和カルボニル化合物の1,4-付加反応

ここまでの成果から、アザカリックス[3]ピリジン誘導体が、プロトンスポンジ系の有機強塩基としてニトロアルカンの1,4-付加反応に対し良好な触媒作用を示す、という事を明らかにしてきた。そこで次に、アザカリックス[3]ピリジン誘導体を用いた触媒反応における基質適応性の拡大を目指し、第一級アルコールであるメタノールやアリルアルコールを基質とした1,4-付加反応を評価した。またこのとき、他のリン含有の有機強塩基と比較して本触媒がどの程度の反応性を示すか評価を行った。比較対称としては、$^{MeCN}pK_{BH+}$値が誘導体(**3**)よりも高く、リンを含む有機強塩基であるプロアザフォスファトラン（P(*i*-BuNCH$_2$CH$_2$)$_3$N：$^{MeCN}pK_{BH+}$ = 33.53 およびP(*i*-PrNCH$_2$CH$_2$)$_3$N：$^{MeCN}pK_{BH+}$ = 33.63）を選択した[14]。反応条件は、触媒量以外は比較塩基と全て同じ条件とした。

種々のアルコールと*α,β*-不飽和カルボニル化合物の1,4-付加反応の結果を、***Table 3-3***にまとめる。メタノールとメシチルオキシドの反応では収率92%、アリルアルコールとメシチルオキシドの反応では82%、シクロヘキサノンとアルコールの反応では86%、81%と、どれも80%以上の単離収率で目的物を与えた。

Table 3-3. 1,4-Addition of Alcohols to *α,β*-Unsaturated Carbonyl Compounds Using **3** as a Cattalyst[a].

entry	1,4-addition		time [h]	temp. [°C]	yield [%][b]	ref.
	acceptor	donor				
1	mesityl oxide	CH_3OH	12	50	92	79[c]
2	cyclohexenone	CH_3OH	6	50	86	89[d]
3	mesityl oxide	$CH_2{=}CHCH_2OH$	12	70	82	40[e]
4	cyclohexenone	$CH_2{=}CHCH_2OH$	6	70	81	58[f]

[a]Reaction conditions:; 2.0 mmol of *α,β*-unsaturated carbonyl compounds, 1 mL of alcohol, 0.2 mmol of **3**, neat, under N_2. [b]Isolated yield. [c]cat. 10 mol % of P(*i*-PrNCH$_2$CH$_2$)$_3$N, 0.5 h, 50 °C. [d]cat. 10 mol % of P(*i*-BuNCH$_2$CH$_2$)$_3$N, 3 h, 50 °C. [e]cat. 20 mol % of P(*i*-PrNCH$_2$CH$_2$)$_3$N, 3 h, 70 °C. [f]cat. 20 mol % of P(*i*-BuNCH$_2$CH$_2$)$_3$N, 3 h, 70 °C.

Verkadeらの研究から、プロアザフォスファトランは、メタノールと*α,β*-不飽和カルボニル化合物の反応では収率89%および79%、アリルアルコールとの反応では収率40%および58%で与えることがわかっている[15]。このとき、誘導体**3**を触媒とした反応の収率とプロアザフォスファトランの収率を比較すると、どの反応においても誘導体**3**は、プロアザフォスファトランよりも良好な収率で目的物を与える事がわかった。特に、アリルアルコールの1,4-付加反応では顕著な収率の差を与えた。この要因としては、研究当初の狙い通り、アザカリックス[3]ピリジン骨格特有の広い反応場が、触媒サイクルの鍵となるプロトンの引き抜きと変換を効果的にした事が考えられる（***Figure 3-10***）。

Figure 3-10.

Figure 3-12に示すように、比較塩基であるプロアザフォスファトランは、基質からプロトンを引き抜く反応点となるリン原子の周辺に嵩高いイソプロピル基やイソブチル基が３つ導入されており、基質のアルコールに対し接近してプロトンを引き抜く事が難しい。一方で誘導体**3**では、塩基性強化のために導入した３つのピロジリノ基が環骨格の外側に置換基しているため、プロトン授受の過程においても反応場に対する置換基の影響は少ない。従ってアルコールなどの基質が誘導体**3**の反応場に十分に接近し、効果的にアプローチできる事が予想される。このように、環骨格の特徴を発揮した反応性を1,4-付加反応において見出す事ができた。

3.3. 1,2-付加反応の評価

3.3.1. 反応条件の最適化

アザカリックス[3]ピリジン誘導体を用いた触媒反応の適応性をさらに拡張するために、ニトロメタンと芳香族アルデヒド類の1,2-付加反応を次に評価した。まず、1,4-付加反応と同様に、反応条件の最適化および誘導体**1**-**4**ごとの反応性の比較を行った（***Table 3-4***）。

窒素雰囲気下で5 mol%の誘導体 **3** の存在下、ニトロメタンとベンズアルデヒドの1,2-付加反応を室温で8時間行ったところ、neat条件で反応させたものが一番よい単離収率97%を与えた。また、1,4-付加反応の結果と同様に1,2-付加反応においても、アザカリックス[3]ピリジン誘導体の塩基性の向上と共に反応の収率も向上する事がわかった。

Table 3-4. Optimization of Reaction Conditions for the 1,2- Addition of Nitromethane to Benzaldehyde Using Azacalix[3](2,6)pyridine Catalysts[a]

entry	catalyst		solvent	yield [%][b]
	base	$^{MeCN}pK_{BH+}$		
1[b]	**3**	28.1	THF	56
2	**3**	28.1	1,4-dioxane	trace.
3	**3**	28.1	DMSO	62
4	**3**	28.1	neat	97
5	**1**	23.1	neat	0
6	**2**	27.1	neat	75
7	**4**	29.5	neat	92

[a] aReaction conditions: 1 mmol of benzaldehyde, nitromethane 1 mL, rt, 8 h, under N_2. [b] Isolated yield.

3.3.2. ニトロメタンと種々の芳香族アルデヒドの1,2-付加反応

次に、***Table 4***で最適化した反応条件を用いて種々のアルデヒドとニトロメタンとの1,2-付加反応を評価した。このとき、比較塩基としては$^{MeCN}pK_{BH+}$が分子**2**-**4**よりも低いアミン系の有機塩基cyclenと、リン含有塩基P(*i*-PrNCH$_2$CH$_2$)$_3$Nを選択した[16]。まずニトロメタンとベンズアルデヒドおよび5 mol%の誘導体**3**を、ニトロメタンのneat条件下において室温で8時間反応させたところ、収率93%で目的のニトロアルコール体を得た（***Table 3-5***）。また、電子供与基が置換しており一般に付加反応が進行し難いとされている*p*-アニスアルデヒドやトルアルデヒドなどにも、良好な収率で1,2-付加体を与えた。このとき、トルアルデヒドのメチル基の位置は触媒反応に影響を与えない事がわかった。比較塩基と誘導体**3**の収率の結果を比較すると、2-ピリジニルアルデヒドや2-フラニルアルデヒドの系において比較塩基の収率が62%、55%のところを誘導体**3**では91%、86%と良好な収率で1,2-付加体を与えている（***entries 6-7***）。

Table 3-5. 1,2-Addition of Nitroalkane with Aldehyde Using **3** as a Catalyst

entry	R =	yield [%][a]	Ref.[b] [%]
1[b]	*p*-MeO-Ph-	93	99[c]
2	*p*-CH$_3$-Ph-	82	-
3	*o*-CH$_3$-Ph-	91	-
4	*m*-CH$_3$-Ph-	88	-
5	*p*-CF$_3$-Ph-	87	98
6	2-Pyridinyl-	91	62
7	2-Furanyl-	86	55

[a]Isolated yield. [b]cat. 5 mol % of Cyclen, in THF, 24 h, rt. [c]cat. 10 mol % of P(*i*-PrNCH$_2$CH$_2$)$_3$N, $^{MeCN}pK_{BH+}$ = 33.63, 40 min, rt.

塩基触媒を用いた触媒反応は、反応させたい基質からプロトンを引き抜き、また引き抜いたプロトンが最終的に反応中間体に戻る事で触媒サイクルが成立する。そのためプロトン保持力と塩基性のバランスが、塩基触媒反応の進行の鍵となる。今回、プロトンスポンジ系塩基であるアザカリックス[3]ピリジン誘導体は、1,4-付加反応と1,2-付加反応の両方に高い活性を示した。すなわち、基質からプロトンの引き抜きだけでなく触媒サイクルの最後にプロトンを戻す際にも、その広い反応場が効果的に働く事が示唆された。

3.4. 結言

第3章では、「**従来困難とされていたプロトンスポンジ系有機強塩基を用いた触媒反応を、塩基性を強化したアザカリックス[3]ピリジン誘導体2-4を用いて達成**」した。

まず第一に、ニトロメタンとメシチルオキシドの1,4-反応を通じて**1−4**の触媒活性の評価を行った。その結果**2−4**は、イソブチロニトリル溶液中90 °Cで12時間加熱反応させる事により高収率で1,4-付加体を与えた。なおこのとき**1**は、同反応に対し触媒活性を示さなかった。従って、先の二章において**1**の塩基性を向上させた事により、アザカリックス[3]ピリジン誘導体**2−4**がプロトンスポンジ系の有機強塩基として触媒機能を発現する事を見出した。また、塩基触媒反応においてブレンステット塩基性と触媒反応に対する反応性には相関が見られる事も明らかにした。

第二に、1,4-付加反応におけるアザカリックス[3]ピリジン触媒の基質適用性の拡大を目指し、**3**を用いた種々の基質の1,4-付加反応を検討した。その結果、種々のニトロアルカンやアルコールの1,4-付加反応に対して**3-4**は良好な触媒活性を示す事を見出した。このとき、過去に同じ触媒反応を報告しているリン含有の有機強塩基プロアザフォスファトランと比較すると、誘導体**3**の方がより高い触媒活性を示した。この結果は、アザカリックス[3]ピリジン骨格特有の幅広い反応場が、基質に対して他の有機塩基よりも効果的に作用する事を示唆している。さらに、アザカリックス[3]ピリジン触媒の適応できる触媒反応の拡張を目指し、ニトロアルカンの1,2-付加反応を検討した結果、**2−4**は1,4-付加反応と同様に良好な触媒活性を示した。このように、二種の付加反応に対しよい触媒作用を示すアザカリックス[3]ピリジン誘導体は、序論で紹介したようなMannich反応やKnovenargel反応などに対しても、その触媒作用が今後期待される。

以上の点より本章では、アザカリックス[3]ピリジン誘導体**2−4**の高い塩基性と広い反応場を足がかりとして触媒機能を実現した。従って本研究の成果は、プロトンスポンジ系有機強塩基における既存の研究の枠組みを、触媒反応への展開という新しい研究領域へと導くものであり、高い萌芽性を有しているといえる。

3.5. Experimental Section

3.5.1. General Information

The reagents and solvents were used after distillation.

3.5.2. General Method of 1,4-addition of nitromethane to *α,β*-unsaturated carbonyl compounds.

A mixture of **3** (75.4 mg, 0.10 mmol), nitromethane (107.4 μl, 2.0 mmol), mesityl oxide (228.8 μl, 2.0 mmol), in dehydrated isobutyronitrile (1 mL) was stirred under a nitrogen atmosphere. After stirring under reflux for 12 h, the mixture poured into water and extracted with ethyl acetate. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (gradient, ethyl acetate / hexane = 1 : 10 to 1 : 4) to afford corresponding 1,4-adduct (308.8 mg, 97%). The spectral data of the obtained 1,4-adducts were identical to the previous references.[17]

3.5.3. General Method of 1,4-addition of primary alcohol to *α,β*-unsaturated carbonyl compounds.

A mixture of **3** (150.8 mg, 0.20 mmol), mesityl oxide (228.8 μl, 2.0 mmol), in dehydrated methanol (1 mL) was stirred under a nitrogen atmosphere. After stirring for the time and temperature indicated in Table 4, the mixture poured into brine and extracted with diethylether. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (gradient, ethyl acetate / hexane = 1 : 10 to 1 : 5) to afford corresponding 1,4-adduct (239.5 mg, 92%). The spectral data of the obtained 1,4-adducts were identical to the previous references.[18]

3.5.4. General Method of 1,2-addition of nitromethane to aromatic aldehydes.

A mixture of **3** (37.7 mg, 0.050 mmol), nitromethane (1.0 ml, 18.7 mmol), benzaldehyde (101.9 μl, 1.0 mmol) was stirred under a nitrogen atmosphere. After stirring under room temperature for 8 h, the solvent was removed. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (chloroform) to afford corresponding 1,2-adduct (162.2 mg, 97%). The spectral data of the obtained 1,2-adducts were identical to the previous.[19]

参考文献

1. B. M. Trost *Science* **1991**, *254*, 1471.
2. A. J. Michael *Prakt. Chem.* **1887**, *35*, 379.
3. L. Henry *Compt. Rend.* **1895**, *120*, 1265.
4. W. Kuldeep, *Proazaphosphatranes: versatile molecules with applications in fuel cell technology, biodiesel production and important organic transformations*, **2009**, *Graduate Theses and Dissertations.* Paper 10802.
5. 根東義則, 上野正弘, 田中好幸 著, 有機強塩基を用いる有機合成反応, 有機合成化学協会誌, **2005**, *63*.
6. T. Kakuchi, Y. Chen, J. Kitakado, K. Mori, K. Fuchise, T. Satoh *Macromolecules* **2011**, *44*, 4641.
7. I. Rodriguez, G. Sastre, A. Corma, S. Iborra *J. Catalysis* **1999**, *183*, 14.
8. K.-H. Lui, M. P. Sammes *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1990**, 457.
9. O, Hermann, M. Friedrich *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1967**, *6*, 76.
10. a) R. Schwesinger, H. Schlemper *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 1167; b) R. Schwesinger, H. Schlemper, C. Hasenfratz, J. Willaredt, T. Dambacher, T. Breuer, C. Ottaway, M. Fletschinger., J. Boele, H. Fritz, D. Putzas, H. W. Rotter, F. G. Bordwell, A. V. Satish, G.-Z. Ji, E.-M. Peters, K. Peters, H. G. von Schnering, L. Walz *Liebigs Ann.* **1996**, 1055; c) R. Schwesinger, C. Hasenfratz, H. Schlemper, L. Walz, E.-M. Peters, K. Peters, H. G. von Schnering *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1361; d) O. Hermann, F. Moeller, M. Friedrich *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1967**, *6*, 76.
11. F. G. Bordwell, N. R. Vanier, W. S. Matthews, J. B. Hendrickson, P. L. Skipper *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 7160.
12. W. S. Matthews, J. E. Bares, J. E. Bartmess, F. G. Bordwell, F. J. Cornforth, G. E. Drucker, Z. Margolin, R. J. McCallum, G. J. McCollum, N. R. Vanier *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 7006.
13. F. G. Bordwell, J. E. Bartmess, J. A. Hautala *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3113.
14. a) P. B. Kisanga, J. G. Verkade *J. Org. Chem*. **2000**, *65*, 5431; b) J. Tang, J. Dopke, J. G. Verkade *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5015.
15. P. B. Kisanga, P. Ilankumaran, B. M. Fetterly, J. G. Verkade *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3555.
16. a) P. B. Kisanga, J. G. Verkade *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 426; b) C. V.-L. Bray, F. Jiang, X.-F. Wu, J.-B. Sortais, C. Darcel *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4555.
17. a) P. B. Kisanga, J. G. Verkade *Tetrahedron* **2001**, *57*, 467; b) D. B. Ramachary, R. Mondal, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7689.
18. a) A. Y. Rulev, S. Azad, H. Kotsuki, J. Maddaluno *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *33*, 6423; b) J. E. Murtagh, S. H. McCooey, S. J. Connon *Chem. Commun.* **2005**, *2*, 227; c) M. Hauser *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 311; d) D. B. Ramachary, R. Mondal *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7689; e) Y. Hayashi, K. Nishimura *Chem. Lett.* **2002**, *3*, 296.
19. a) P. B. Kisanga, J. G. Verkade *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4298; b) J. Han, Y. Xu, Y. Su, X. She, X. Pan *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 2077; c) W. Jin, X. Li, B. Wan *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 484.

CHAPTER 4

テンプレート合成法による
アザカリックス[*n*]ピリジン(n = 3, 4)の
選択的合成

4.1. 緒言

4.1.1. 環状化合物の合成[1]

従来の環状化合物の合成方法は、大きく分けて３つの方法①希釈合成法、②段階合成法、③テンプレート合成法が挙げられる（***Figure 4-1***）。第一に、希釈合成法とは、中・大員環化合物を合成する際に、多量化を防ぐため大量の溶媒を用いて環化反応を行う方法を指す。低濃度の溶媒条件によって分子同士が出会う確率を下げ、相対的に分子内反応の確率を上げることによって、環化収率を向上させようというものである。希釈法は、大量の溶媒を必要とするため、コスト的な問題が生じる。また、様々な環サイズが含まれる粗生成物からの単離が困難といった問題もある。

第二に段階合成報とは、構成単位分子から段階的に結合形成反応や脱保護などを繰り返し、鎖上のフラグメントを2量体、4量体•••と増やした後に環化反応を行う事で、環サイズの制御された大環状化合物を作る手法である。希釈法やテンプレート合成がやや偶発的な手法であるのに対し、段階合成法はより緻密な分子設計を必要とするものや、より環サイズの大きいものの合成に適応される。

第三に、テンプレート合成法とは、目的の環状化合物に適合するサイズのゲスト分子やイオンの存在下で構成ユニットを反応させることで、環状化合物の内側にそれらが選択的に取り込ませ、目的物の環化体が錯形成状態で得られる手法である。希釈合成法が、環化させるための反応点同士が出会う確率を高希釈により上げるのならば、テンプレート合成法はその確率をより選択的に向上させる手法である。カチオン（NaイオンやKイオンなど）と錯形成しやすい環状化合物の合成に有用であり、クラウンエーテルといったヘテロ原子を含みカチオンと相互作用しやすい分子や、小さい環サイズの合成に用いられている。

Figure 4-1.

4.1.2. アザカリックス[*n*]ヘテロアレーンの従来の合成法と分子認識

選択的な環状化合物の合成は、長年のホストゲスト科学と超分子化学における研究課題であった。様々な環状化合物の中でもアザカリックス[*n*]ピリジン誘導体とその類縁体は、環内にヘテロ芳香族環の非共有電子対が集約されているために、特異なルイス塩基性を示す新世代の環状化合物である[2]。

第二章および第三章で述べてきたように、アザカリックス[*n*]ピリジン誘導体の中でも環化３量体は、他の環サイズのものや他の環状化合物にはあまりないプロトン捕捉能という珍しい性質を有し、有機強塩基触媒として効果的に働く事がわかっている[3]。また環化３量体に加えて環化４量体も、発光センサー[4]や遅延蛍光材料[5]等に展開可能な有用な基礎骨格の一つである。しかしながら、従来のアザカリックス[*n*]ピリジン誘導体とその類縁体は、段階的なクロスカップリング反応や希釈合成法により得られており、その供給が不安定かつ困難なものであった[6,7]。例として希釈合成法を用いて合成した結果を下記に載せる。

Pd触媒を用いたBuchwald-Hartwig反応において、0.005 Mの大量のトルエン溶媒中、原料を80 °Cで144時間反応させ、環化３量体から環化９量体までをそれぞれ単離収率38%、31%、6%、7%、2%、trace.、trace.で合成している[7]。 ***Figure 4-2***に示すように、様々な環サイズが形成され選択性が低く、それぞれの環サイズを単離精製する事が困難となっている。

Figure 4-2.

4.1.3. 本研究の目的

第３章や第５章から、アザカリックス[*n*]ピリジン骨格は有機塩基触媒や遅延蛍光材料として期待できる事を見出している。しかし、従来のアザカリックス[*n*]ピリジンの合成は、段階合成法や希釈合成法を用いているために①種々の環サイズの環状化合物や鎖状体が選択性なく生成し目的物の単離が困難である事、②多段階合成のために収率が低い事、の2点の問題があり、改良の余地がある。従ってこれら環化３量体および環化４量体のアザカリックス[*n*]ピリジン誘導体を、従来よりもより簡便にかつ選択的に得る事ができれば、様々な有機塩基触媒や発光材料が開発できるだけでなくアザカリックス[*n*]ピリジン（*n* = 3, 4）に関する研究の基盤を確固たるものとして築く事ができる。すなわち、機能性環状分子の開発において意義がある。

本章では、環状化合物アザカリックス[*n*]ピリジンを効率的に合成する手法としてテンプレート合成法に着目した。テンプレート合成法は、環状化合物を選択的に合成するための有用なツールであり、テンプレートのサイズにあった環サイズの化合物を収率よく与える事ができる。そこで第４章では、アザカリックス[*n*]ピリジンのカチオン分子に対する高い親和性をテンプレート合成の足がかりとする事で、**最小の単位構造の分子から目的とする環サイズの環状化合物を一段階で選択的に合成できるもの**と考えた。具体的に第4章では、**テンプレートを利用したアザカリックス[*n*]ピリジン類（*n* = 3, 4）の効率的な合成**を目指した（***Figure 4-3***）。また、テンプレート効果についてモデル反応中間体を用いて詳細な検証も行ったので以下に述べる。

Figure 4-3.

4.2. 構成ユニットの合成

種々の置換基を導入した環化反応の出発原料**1a**—**1c**は、文献[8]を参考に芳香族求核置換反応を用いて合成した（***Figure 4-4***）。**1a**の合成では、2,6-ジブロモピリジンと*p*-トルイジンを、ナトリウムビス（トリメチルシリル）アミドの存在下において、テトラヒドロフラン溶媒中、室温で3時間撹拌することでモノアミノ化した**1a**を収率91%で得た。各誘導体における合成の結果を***Table 4-1***にまとめた。合成した既知化合物**1a**および新規化合物**1b**—**1c**は、NMR、質量分析、元素分析により同定した。なお、**1b**—**1c**の原料である2,6-ジブロモ-4-ピロリジのピリジンは、文献に従って合成した[9]。

Figure 4-4.

Table 4-1.

entry	R^1	R^2	product	isolated yield of **2a-d**H•Br [%]
1	H-	methyl-	**1a**	91%
2	Pyrrolidino-	methyl-	**1b**	79%
3	Pyrrolidino-	methoxy-	**1c**	95%

本反応系は、求核置換反応が１サイクル進行しモノアミン化合物を形成すると、ピリジン環の2位の電子密度が上がるため、続く２サイクル目の反応が抑制されジアミン化合物が形成され難くなる傾向にある。従って、目的のモノアミン体である**1a**—**1c**が高選択的に得られる有用な手法であると言える。

4.3. プロトンをテンプレートとしたアザカリックス[3]ピリジンの選択的合成

4.3.1. 反応系中に副生する臭化水素を利用した環化反応

本項では、プロトンをテンプレートとすることで出発原料**1a**から環化３量体（**2a**）を一段階で選択的に合成する手法について検討した（***Figure 4-5***）。まず、第二章で報告しているUllmann反応を用いた段階合成法と同じ反応条件を用いて、**1a**を原料とした反応を行った。臭化銅（I）と炭酸カリウムの存在下に**1a**を加え、0.017 Mのニトロベンゼン中240°Cで3時間加熱撹拌した。その結果、対応するトリル基の置換した環化３量体のプロトン付加体（**2a**H•Br）を、単離収率80%で得た。また、単離した目的物**2a**H•Brの^{1}H NMRスペクトル測定から、環化３量体の内部に包接されているプロトンのシグナルを22 ppm付近に観測した（***Figure 4-6***）。

Figure 4-5.

通常環化反応は、様々な環サイズやポリマーが副生するため、収率が低い。本反応系においても、クルード状態の反応系に対しMALDI-TOF-MS測定を行ったところ、他の環サイズのアザカリックス[*n*]ピリジン誘導体や、**1a**をリピーティングユニットとした鎖状のオリゴマーが少量副生している事を確認している（***Figure 4-7***）。しかしながら今回、収率80%で目的の環化３量体を選択的に合成できた事から、強いプロトンのテンプレート効果が予想される。なお、副生した鎖状や環状のオリゴマーは、カラムクロマトグラフィーによって簡便に分離し、**2a**H•Brを単離精製する事ができる。

Figure 4-6.

Figure 4-7.

4.3.2. 電子供与性置換基を導入した誘導体の合成

次に、電子供与性の置換基がプロトンのテンプレート効果に与える影響を評価するために、**1b**および**1c**を出発原料に用いて環化反応を行った（***Figure 4-8***）。反応条件は、**2a**H•Brの合成と統一している。その結果、それぞれ対応する環化3量体のプロトン付加体**2b-c**H•Brを94%、92%の高収率で得た（***Table 4-2, entries 2-3***）。

Figure 4-8.

Table 4-2.

entry	R^1	R^2	product ($^{MeCN}pK_{BH^+}$ of **2a-c**)	yield [%]
1	H-	methyl-	**2a**H•Br (23.1)	80
2	pyrrolidino-	methyl-	**2b**H•Br (28.1)	94
3	pyrrolidino-	methoxy-	**2c**H•Br (29.5)	92

4.3.3. 濃度依存性と塩基条件から考察するプロトンのテンプレート効果

先の結果から、原料**1a-c**からUllmann反応を行うと、高収率で環化３量体のプロトン付加体**2a-c**H•Brが得られる事がわかった。そこで次に、それらの結果が①プロトンをテンプレートとして環化する事で得られたのか、又は②熱力学的に安定な環化３量体を形成した後にプロトンを捕捉しているのかを確認するために、反応の濃度条件や塩基に変化を与えた環化反応を遂行した（***Figure 4-9***）。臭化銅（I）と炭酸カリウムの存在下、ニトロベンゼンの濃度を0.0017 Mから0.1 Mまで変化をつけて240 °Cで3時間加熱撹拌した結果を***Table 4-3***にまとめた。

Figure 4-9.

Table 4-3.

entry	base	conc. [M]	yield [%]
1	NaO^{t}Bu	0.017	trace.[a]
2	K_2CO_3	0.017	80
3	K_2CO_3	0.05	80
4	K_2CO_3	0.1	92
5	K_2CO_3	1	88

[a] The yield of **2a**.

溶媒濃度を0.05 Mに設定した条件では、収率80%で目的の**2a**H•Brを与えた（***entry 3***）。また、高分子の重合反応に用いられる濃度1.0 Mにまで反応条件を濃くしくても、**2a**H•Brを収率よく与える事を明らかとした（***entries 4, 5***）。通常、環状化合物の合成では、反応濃度を濃くするとポリマーなどの鎖状体が主成分として形成される事が知られている。しかしながら本反応系では、濃度を濃くしても鎖状体は確認されず、逆に環化３量体の収率が向上している。

次に、塩基を炭酸カリウムからより塩基性の高いナトリウム-*tert*-ブトキシドに変更した条件を検討した。その結果、鎖状のポリマーや他の環サイズのアザカリックス[*n*]ピリジン誘導体が主として形成され、TLCやMALDI-TOF-MS測定から目的の**2a**はほとんど形成して

いない事がわかった（***entry 1***）。この要因としては、反応中間体よりもナトリウム-*tert*-ブトキシドの方がブレンステッド塩基性が高く、反応系中に副生した臭化水素のプロトンを反応中間体がトラップしたとしても、ナトリウム-*tert*-ブトキシドがそのプロトンを引き抜いてしまい、その結果として鎖状ポリマーや他の環サイズが形成したと考えられる。

これらの実験から、分子**1**を出発原料とした本Ullmann反応は、その反応系中において副生したプロトンがテンプレートとなり環化しやすい状態が形成され、その結果として環化３量体を高選択的かつ高収率で与える事が言える。また、本反応系は、ニトロベンゼン中において反応中間体よりも塩基性の低い塩基を使用する事で、反応中間体がプロトンを捕捉できる条件を作る必要がある事も明らかとした。

4.4. 金属カチオンをテンプレートとしたアザカリックス[4]ピリジンの選択的合成

4.4.1. 金属塩をテンプレート剤として利用した環化反応

本項では、環化４量体の環空孔のサイズと同程度のイオン半径を有する種々の金属カチオンをテンプレートとして用いる事で、環化４量体を選択的に合成する手法の確立を目指した（***Figure 4-10***）。テンプレートとしては、溶液中で金属カチオンを形成しやすい金属塩（ハロゲン化ニッケル（II）、ニッケル（II）アセチルアセトン、ビス（1,5-シクロオクタジエン）ニッケル（0）、臭化銅（II）、炭酸カルシウム、酢酸亜鉛六水和物、マグネシウム-bis-*tert*-ブトキシド）を用いた。各金属カチオンのイオン半径のまとめを***Table 4-4***に示す。反応の条件は先の環化３量体の合成反応（***Table 4-3, entry 3***）と揃え、そこに基質に対し１当量の金属塩を添加する事で、種々の金属カチオンのテンプレート効果を検証した。

Figure 4-10.

Table 4-4.[10]

Metal ion	Coordination N^a	イオン半径 R [Å]
Ni^{2+}	$4sp^b$	0.49
Ni^{2+}	6	0.69
Ni^{2+}	6	0.56
Cu^{+}	2	0.46
Cu^{+}	4	0.60
Cu^{+}	6	0.77
Cu^{2+}	$4sp^b$	0.57
Cu^{2+}	6	0.73
Mg^{2+}	4	0.57
Mg^{2+}	6	0.72
Mg^{2+}	8	0.89
Zn^{2+}	4	0.60
Zn^{2+}	6	0.74
Zn^{2+}	8	0.90
Ca^{2+}	6	1.0
Ca^{2+}	8	1.12
Ca^{2+}	10	1.23

[a] 錯体の配位数を意味する。

[b] 金属がs軌道とp軌道から一電子失い、金属イオンになり形成する錯体の配位数が4のときを意味する。

基本的な反応条件は、環化３量体の合成反応と同じ条件に統一し、金属塩テンプレートの添加による変化を単離収率やクルード状態のMALDI-TOF-MS測定から確認した。種々の金属塩を用いたUllmann反応の結果を***Table 4-5***に示す。

Figure 4-11.

Table 4-5.

entry	template	yield [%][a]	
		2aH•PF_6	**3a**
1	-	80[c]	trace
2	$NiCl_2$	5	40
3	$NiCl_2$ [b]	n. r.	
4	$NiBr_2$	5	43
5	NiI_2	4	41
6	$Ni(acac)_2$	82	4
7	$Ni(cod)_2$	87	2
8	$Zn(COOCH_3)_2$•$6H_2O$	85[c]	trace
9	$CuBr_2$	83[c]	trace
10	$CaCO_3$	82[c]	trace
11	MgO^tBu	88[c]	trace

[a] Isolated yield. [b] No CuBr catalyst.
[c] The yield of **2a**H•Br.

塩化ニッケルをテンプレートとして検討した場合では、臭化銅（I）と炭酸カリウムの存在下、原料**1a**に対し1当量の塩化ニッケルを加え、ニトロベンゼン中240 °Cで3時間加熱撹拌させた（***Figure 4-11***）。このとき、クルード状態の反応系におけるMALDI-TOF-MS測定から、環化４量体（**3a**）がニッケルイオンを１つ包接した錯体（**3a•Ni**）と同じ質量のシグナルが観測された（***Figure 4-12***）。このMALDI-TOF-MSスペクトルから、環化４量体が形成される際に、ニッケルイオンがテンプレートとして働いた事が示唆される。環化４量体中に包接されたニッケルイオンは、EDTA等の一般のキレート剤では除去できないため、反応系の精製処理において10 wt%の水酸化ナトリウム水溶液との反応により除去し、**3a**単体を収率40%で得た（***entry 2***）。このとき環化３量体のプロトン付加体（**2a**H•PF_6）は、ヘキサフルオロリン酸アンモニウムで処理する事で生成し収率5%で得られた。塩化ニッケルを添加する前の条件（***entry 1***）と比較すると、環化３量体の形成が大きく押さえられ、その一方でそれまでほとんど形成されなかった環化４量体が優先的に形成した事がわかる。従って塩化ニッケルは、環化４量体形成に対しテンプレート効果を示すことが言える。

Figure 4-12.

一般にニッケル錯体やニッケル塩は、銅によるUlmmann反応やパラジウムよるBuchwald-Hartwig反応のように、炭素ー窒素結合形成反応に対し触媒活性を示す事が知られている[11]。そこで次に、本反応系においてハロゲン化ニッケルが、テンプレートとしてだけでなく触媒として働いている可能性があるかを確認するため、塩化ニッケルの存在下、Ulmmann反応の触媒として必要な臭化銅（I）のみを不在とした反応を行った（**entry 3**）。塩化ニッケルと炭酸カリウムと**1a**をニトロベンゼン中240 °Cで3時間加熱撹拌した結果、TLCやMALDI-TOF-MS測定から原料のみを確認した。従って塩化ニッケルは、本反応系において触媒作用をもたず、テンプレートとしてのみ働いていることがわかった。

次に、他のニッケル塩についても同様にテンプレート効果が得られるか検証した（***entries 4, 5***）。まず他のハロゲン化ニッケル（臭化ニッケル、ヨウ化ニッケル）をテンプレートとして用いた場合は、**3a**をそれぞれ43%、41%で与えており、塩化ニッケルの結果とほとんど変化がない。従って、ハロゲン化ニッケルのハロゲンがニッケルのテンプレート作用に与える影響はほとんどないと言える。一方で、ハロゲン化ニッケルと同じ二価のニッケル塩であるニッケル（II）アセチルアセトン（$Ni(acac)_2$）や、ゼロ価のビス（1,5-シクロオクタジエン）ニッケル（0）（$Ni(cod)_2$）を用いた場合は、**3a**をほとんど与えず、テンプレートを加える前の選択性と同じ結果になった（***entries 6, 7***）。また、ニッケルイオンと同様に環化４量体の環空孔サイズと同程度のイオン半径をもつ他の金属塩についても検討を行った（***entries 8-11***）。その結果、臭化銅（II）、炭酸カルシウム、酢酸亜鉛六水和物、マグネシウム-di-*tert*-ブトキシド、いずれのも場合も、各金属塩をを添加する前と同じく**2a**H•Brを高選択的に与え、**3a**はほとんど形成されなかった。これらの結果から、二価のハロゲン化ニッケルのみが、Ullmann反応を用いた環化４量体の形成に対し、テンプレート作用を示す事が明らかとなった。

4.4.2. Buckwald-Hartwig反応を用いた比較実験

先の結果から、Ullmann反応においてプロトンや二価ニッケルイオンといった適切なテンプレートを用いる事で、環化３量体（**2**）と環化４量体（**3**）を、同じ出発原料（**1**）から作り分けが可能という知見を得た。そこで本項では、各テンプレート効果が他の炭素ー窒素結合形成反応にも適応可能かどうかをBuckwald-Hartwig反応を通じて評価した。Buckwald-Hartwig反応では、文献[7]で既に明らかとしているアザカリックス[*n*]ピリジン誘導体の希釈合成法の反応条件を元に、反応濃度と反応時間を調製した。

まず、Buckwald-Hartwig反応においてプロトンがテンプレートとして働くか検証を行った。触媒量のトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)（$Pd_2(dba)_3$）と4,5'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9'-ジメチルキサンテン（XANTPHOS）の存在下、NaO^{t}Buと原料**1a**を加え、0.05 Mのトルエン溶媒中80 °Cで3時間反応させた（***Figure 4-13***）。その結果、**2a**H•PF_6および**3a**を単離収率30%、21%と、希釈合成法と同程度が得られた（***Table 4-6, entries 1, 2***）。すなわち、明確なプロトンのテンプレート効果は見られなかった。

Figure 4-13.

Table 4-6.

entry	reaction condition			yield [%][a]	
	conc. [M]	time [h]	template	trimer (**2a**H•PF_6)	tetramer (**3a**)
1	0.005	144	—	38	31
2	0.05	3	—	30	21
3	0.05	3	$NiCl_2$	32	30

[a] Isolated yield.

一方、同反応系に塩化ニッケルを**1a**に対し1当量添加した場合も、**2a**H•PF_6および**3a**の単離収率は32%、30%であり、Ullmann反応で見られたような二価ニッケルイオンの明確なテンプレート効果は得られなかった（***entry 3***）。この要因としては、配位子の阻害作用が挙げられる（***Figure 4-14***）。本Buchwald-Hartwig反応では、触媒活性を向上させるためにリン配位子としてXANTPHOSを用いている。一般にリン配位子は金属に配位しやすいため、反応系中、パラジウム以外にも金属カチオンが存在すると、その金属に配位する恐れがある。このような観点から、二価ニッケルイオンがテンプレートとして作用する際にリン配位子がニッケルに配位してしまい、その結果テンプレート作用を示せていない事が考えられる。またこの結果から、リン配位子が必要不可欠なBuchwald-Hartwig反応に対し、Ullmann反応では高温条件ならば配位子の添加の必要がないため、反応中間体が二価ニッケルイオンに配位可能となり、テンプレート効果を示した事が予想される。

Figure 4-14.

4.4.3. テンプレート効果の比較実験

本項では、環化３量体の合成反応と同様に、環化４量体合成における基質適応性の拡大を狙い、種々の電子供与性置換基を導入した原料**1b-c**を用いた**3b-c**の合成反応をおこなった（***Figure 4-15, Table 4-7***）。反応条件は先の**3a**を合成する条件に統一した。塩化ニッケルを添加したUllmann反応の結果、**1b**を原料に用いた場合は **2b**H•PF_6、**3b**をそれぞれで収率23%、57%で得た（***entry 2***）。また**1c**を原料に用いた場合は **2c**H•PF_6、**3c**をそれぞれ収率16%、46%で得た（***entry 3***）。***Table 4-7***に示すように、環化３量体の生成量も増加するものの、主生成物は環化４量体であるという傾向が見られた。

Figure 4-15.

Table 4-7.

entry	R^1	R^2	product (tetramer)	yield (%)[a] trimer[b] (**2a-cH•PF$_6$**)	tetramer (**3a-c**)
1	H-	tolyl-	**3a**	5	40
2	pyrrolidino-	tolyl-	**3b**	23	57
3	pyrrolidino-	anisyl-	**3c**	16	46

[a] Isolated yield.
[b] The yield means monoprotonated azacalix[3](2,6)prydines (**2a−c**H•PF_6).

以上の一連の結果から、ハロゲン化ニッケルをテンプレートとして用いる事で、環化３量体の合成と同じ出発原料から環化４量体（**3**）を優先的に形成可能であるという知見を得た。

4.5. テンプレート効果の検証

先の結果から、環化３量体および環化４量体の合成において、プロトンや二価ニッケルイオンが良好なテンプレート効果を示すことを明らかとした。そこで次に本項では、これらテンプレート効果をより詳細に検討するために、反応の鍵となる反応中間体のモデル化合物（**4**）を新規に合成し、プロトンやニッケルイオンに対する錯形成挙動を検証した。

4.5.1. モデル反応中間体（4）の合成

2-ブロモピリジンと文献[7]から合成した**diamine**を2：1の比率で加え、$Pd_2(dba)_3$と1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン（DPPF）、ナトリウム-*tert*-ブトキシドの存在下において、トルエン溶媒中で100 °Cで18時間加熱撹拌することで目的の分子**4**を収率98%で得た（***Figure 4-16***）。合成した新規化合物**4**は、NMR、質量分析、元素分析により同定した。

Figure 4-16.

4.5.2. モデル反応中間体を用いたプロトンのテンプレート効果の検証

モデル反応中間体(**4**)を用いて、^{1}H NMR測定からプロトン捕捉挙動を調べた。分子**4**をアセトニトリル中に溶解し、そこにヘキサフルオロリン酸アンモニウム（NH_4PF_6）を加え、^{1}H NMR測定を行った（***Figure 4-17***）。分子**4**と化合物**4**H•PF_6の芳香族領域を拡大した^{1}H NMR スペクトル(6 ppm – 9 pmm)を***Figure 4-18***に示す。

Figure 4-17.

Figure 4-18. ^{1}H NMR spectra of (top) **4**H•PF_6 and (bottom) **4** in CD_3CN (400 MHz, RT).

得られた^{1}H NMRスペクトルを分子**4**の^{1}H NMR と比較したところ、得られた化合物**4**H•PF_6 の^{1}H NMRスペクトルでは、16 ppm付近にブロードなシグナルを観測した。一般的に、N-Hの水素結合のピークは4-10 ppm付近に観測されるが、今回の**4**H•PF_6では、16 ppmに観測された。これは、アザカリックス[3]ピリジンのプロトン付加体と同様に、3つのピリジン環の窒素が協働的に水素結合に関与していることに由来すると考えられる。化合物**4**H•PF_6では、ピリジン環のプロトンとベンゼン環のプロトンが大きく低磁場にシフトした。これは、ピリジン環がプロトンに配位し、ピリジン環とベンゼン環の電子密度が減少することに由来すると考えられる。これら^{1}H NMR測定の結果から、先のUllmann反応系中においても同様に副生する臭化水素HBrのプロトンを容易にトラップし**4**H•Brを形成し、包接したプロトンをテンプレートとして環を巻き、環化３量体が形成される事が予想される。

4.5.3. 紫外可視吸収スペクトルを用いた環化４量体に対するテンプレート効果の検証

4.5.3-1. 分子4と種々の金属塩の滴定実験

本項では紫外可視吸収スペクトルを用いたモデル反応中間体（**4**）とテンプレートに用いた各金属カチオンとの錯形成挙動の確認を試みた。1.0×10^{-5} Mに調製した分子**4**に塩化ニッケル（II）六水和物、臭化銅（II）、炭酸カルシウム、酢酸亜鉛六水和物を加えていき、各金属カチオンが配位することによる紫外可視吸収スペクトルの変化を観察した（***Figure 4-19***）。

Figure 4-19.

まず、合成実験から環化４量体に対しテンプレート効果を示す事が既にわかっているハロゲン化ニッケルについて滴定実験を行った（***Figure 4-20***）。分子**4**のみでは、280、340 nm付近に吸収ピークを持つ。1.0×10^{-3} Mの塩化ニッケル（II）六水和物のアセトニトリル溶液を数マイクロリットルずつ加えていくと、380 nm付近の吸収の増大と、280 nmと340 nmの吸収の減少が確認された。この変化は二価のニッケルイオンが分子**4**に配位することによって、分子**4**の電子状態が変化したことに起因すると考えられる。この結果から、分子**4**と二価のニッケルイオンが錯体を形成していると予想される。紫外可視吸収スペクトルの変化が確認できなくなるまで添加したところ、塩化ニッケル六水和物を1.2当量添加したところで変化がなくなった。

次に、臭化銅（II）について塩化ニッケル（II）六水和物の測定条件と統一して滴定実験を行った。分子**4**に1.0×10^{-3} Mの臭化銅（II）のアセトニトリル溶液を数マイクロリットルずつ加えていくと、380 nm、310 nm付近の吸収の増大と、280 nmと340 nm付近の吸収の減少が確認された（***Figure 4-21***）。この変化は塩化ニッケル（II）六水和物の結果とほぼ同じであり、分子**4**と二価の銅イオンからなる錯体の形成が予想される。紫外可視吸収スペクトルの変化が確認できなくなるまで添加したところ、臭化銅（II）を1.5当量添加したところで変化がなくなった。

分子**4**と臭化銅（II）と塩化ニッケル（II）六水和物の滴定実験では紫外可視吸収スペクトルが変化する一方で、炭酸カルシウムおよび酢酸亜鉛六水和物を加えて紫外可視吸収スペクトルの変化を追跡した場合では、どちらの金属塩においても、塩化ニッケル（II）六水和物や臭化銅（II）の滴定の際に観測されたような吸収の増減は確認されなかった（***Figure 4-22, 23***）。

Figure 4-20. Changes in absorption spectra of **4** (1 x 10^{-5} M in acetonitrile at room temperature) upon the addition of nickel(II) chloride hexahydrate.

Figure 4-21. Changes in absorption spectra of **4** (1 x 10^{-5} M in acetonitrile at room temperature) upon the addition of copper(II) bromide.

b

Figure 4-22. Changes in absorption spectra of **4** (1 x 10^{-5} M in acetonitrile at room temperature) upon the addition of $Zn(COOCH_3)_2 \cdot 6H_2O$.

Figure 4-23. Changes in absorption spectra of **4** (1 x 10^{-5} M in acetonitrile at room temperature) upon the addition of $CaCO_3$.

4.5.3-2. Job プロット

本項では、先の分子**4**と種々の金属塩の滴定実験から、紫外可視吸収スペクトルにおいて等吸収点や明確な吸収の増減が観測された二価ニッケルイオンおよび二価銅イオンとの錯体形成について、紫外可視吸収スペクトル測定を用いたJobプロットによって解析を行い、平衡反応について考察した。ここでJobプロットとは、2つの化合物AとBから平衡反応によって1つの複合体Cが形成するときに、AとBが何：何の比率で複合体Cを形成するかを調べる解析法の1つを指す[12]。Jobプロットによる解析の例を***Figure 4-24***に示す[13]。

Figure 4-24. Job's plot for the binding of Zn^{2+} to Ir complex and the theoretical fit in aerated CH_3CN at 298 K, where [Ir] + [Zn^{2+}] = 50 μM.

まず分子**4**と塩化ニッケル（II）六水和物から錯体**4•Ni**が形成する反応について、Jobプロットによる解析を行い、平衡反応の化学量論比を導出した（***Figure 4-25***）。分子**4**と塩化ニッケル（II）六水和物の濃度の和を1.0×10^{-5} Mに保ちながら、両化合物の比を10:0, 9:1, 8:2,…,2:8, 1:9, 0:10と変化させていき、紫外可視吸収スペクトルを測定した。先の滴定実験により、塩化ニッケル（II）六水和物を加えた際に吸収波長380 nmが増大することが確認されている。そこで今回各比率で測定したスペクトルにおける吸収波長380 nmの吸光度から、溶液中の錯体**4•Ni**の濃度を算出し、Jobプロットを作成した（***Figure 4-26***）。その結果、塩化ニッケル（II）六水和物の添加割合が0.45のときに最大値をとることが明らかとなった。従って分子**4**と二価ニッケルイオンは化学量論比1:1で複合体を形成していると考えられる。

Figure 4-25.

Figure 4-26. Job's plot for the coordination of Ni^{2+} to **4**. Conditions: the total concentration of nickel(II) chloride hexahydrate and **4** is 1 x 10^{-5} M in acetonitrile. Monitoring the peak at 380 nm at room temperature.

次に、分子**4**と臭化銅（II）から錯体**4•Cu**が形成する反応について、塩化ニッケル（II）六水和物と同様の手法を用いてJobプロットによる解析を行い、平衡反応の化学量論比を導出した（***Figure 4-27***）。各比率で測定したスペクトルにおける吸収波長284 nmの吸光度から、溶液中の錯体**4•Ni**の濃度を算出し、Jobプロットを作成した（***Figure 4-28***）。その結果、臭化銅（II）の添加割合が0.42のときに最大値をとることが明らかとなった。従って分子**4**と二価ニッケルイオンは化学量論比1:1で複合体を形成していると考えられる。

Figure 4-27.

Figure 4-28. Job's plot for the coordination of Cu^{2+} to **4**. Conditions: the total concentration of copper(II) bromide and **4** is 1 x 10^{-5} M in acetonitrile. Monitoring the peak at 340 nm at room temperature.

4.5.3-3. 平衡定数から考察する金属塩の配位挙動

塩化ニッケル（II）六水和物と臭化銅（II）では、紫外可視吸収スペクトルの変化が飽和点に達するまでに必要とされる当量には差が見られた。これを定量的に評価するため、形成している分子**4**と各金属カチオンからなる錯体の濃度を計算し、プロットを作成した。分子**4**の濃度を[H]、金属塩**M**$^+$の濃度を[G]、分子**4**と金属カチオンからなる錯体**4•M**の濃度を[C]とする。さらに分子**4**のモル吸光係数をε_H、錯体**4•M**のモル吸光係数をε_Cとすると、[C]は***eq. 1***で表すことができる（***Figure 4-29***）。

Figure 4-29.

縦軸に錯体**4•Ni**又は錯体**4•Cu**の濃度変化[C]/[C]$_{max}$、横軸に加えた塩化ニッケル（II）六水和物又は臭化銅（II）の濃度をとり、紫外可視吸収スペクトルによる錯体**4•Ni**と錯体**4•Cu**の形成をプロットした（***Figure 4-30, 31***）。塩化ニッケル（II）六水和物の濃度が約0.000012 M、臭化銅（II）の濃度が約0.000016 Mのときに錯体を形成する反応が平衡に達したことが観察された。先のJobplotの結果から、分子**4**と各金属カチオンは１：１の錯形成を行っていると考えられる。そこで、[C]/[C]$_{max}$と各金属塩の濃度の一次関係式を用いて、非線形最小二乗法によりカーブフィッティングする事で、平衡定数（*K*）を求めた。また、***Figure 4-30***および***Figure 4-31***中に、式(1)から導いたカーブフィッティングを実線で載せる。算出した*K*を***Table 4-8***にまとめた。得られた分子**4**の*K*は、二価ニッケルイオンに対し3.5 x 10^6 M^{-1}、二価銅イオンに対し2.4 x 10^6 M^{-1}であった。この値は、Wangらが報告している分子**3a**とよく似た分子**5**（***Figure 4-32***）の二価ニッケルイオンに対する平衡定数K_1と近い値であった[14]。また、これらの値から分子**4**の二価ニッケルイオンと二価銅イオンそれぞれに対する配位力にはほぼ差がない事がわかった。

Figure 4-30. Variation of absorbance at 380 nm of **4** with increasing nickel(II) chloride hexahydrate (1 x 10^{-5} M in acetonitrile at room temperature). The solid line is curve fitting based on the 1:1 formula.

Figure 4-31. Variation of absorbance at 284 nm of **4** with increasing copper(II) bromide (1 x 10^{-5} M in acetonitrile at room temperature). The solid line is curve fitting based on the 1:1 formula.

Table 4-8. Comparison with binding constants (*K*) of **4** and binding constants of similar compounds.

Metal cation	$K_{4\cdot M}$ [M^{-1}]	$K_{5\cdot M}$ [M^{-1}] of **5** (see ***Fig. 4-32***)
Ni^{2+}	3.5×10^6	K_1: $(2.68 \pm 0.03) \times 10^6$ K_2: $(1.02 \pm 0.03) \times 10^4$
Cu^{2+}	2.4×10^6	$(1.31 \pm 0.02) \times 10^6$
Zn^{2+}	—	$(1.25 \pm 0.08) \times 10^7$

5

Figure 4-32. Molecular structure of **5** in the reference[14].

以上、紫外可視吸収スペクトルの測定結果およびそこからプロットして得た情報から、二価ニッケルイオンがモデル反応中間体**4**に対し高い平衡定数を示す事がわかった。従って、Ullmann反応の系中において反応中間体が二価ニッケルイオンに配位し環化４量体を形成する可能性は高い事が言える。しかしながら分子**4**では、二価ニッケルイオンと二価銅イオンとでは平衡定数に大きな差はなく、先の合成反応における結果と開きがある。この問題については今後、分子**4**よりもより反応中間体に近いモデル化合物を設計・合成し、再評価する事が必要となる。

4.6. アザカリックス[4]ピリジンのニッケル錯体の作成と単結晶X線構造解析

錯体**3a•Ni**の単結晶を作製し、X線結晶構造解析を行った。錯体**3a•Ni**では良溶媒にジクロロメタン・メタノール、貧溶媒にジエチルエーテルを用いた。結晶中には$NiCl_2(CH_3OH)_4$１分子、結晶溶媒のメタノール１分子、そしてカウンターアニオンの塩素イオンが含まれていたが、***Figure 4-33***では省略し錯体の構造のみを示す。また詳細な結晶学データを***Table 4-9***に示す。なお、水素原子は基本的に計算により理想的な位置を決定したが、環内に包接されている二価ニッケルイオンに配位したメタノールの水素原子(H1)は、フルマトリックス最小二乗法により位置を決定した。錯体**3a•Ni**においてπ-πスタッキングなどの分子間相互作用は確認されなかった。**3a**内部に包接された二価のニッケルイオンは、オクタヘドラル型構造を形成している事がわかった（***Figure 4-34-(c)***）。錯体**3a•Ni**と代表的なオクタヘドラル型ニッケル錯体である*cis*-ビス（ビピリジン）ニッケル（II）ジクロライド（**6**）[15]の主要な結合距離および結合角を***Table 4-10***に示す。また、錯体**6**の分子構造や結晶構造を***Figure 4-34***に示す。

Figure 4-33. ORTEP drawing of **3a•Ni** with thermal ellipsoids shown at the 30% probability level. Hydrogen atoms except for the proton of the methanol (H1), Cl anion, and $NiCl_2(CH_3OH)_4$ molecules are omitted for clarity. (a) Top view of **3a•Ni** and (b) side view of **3a•Ni**.

Table 4-9. Crystal Data and Details of Structure Refinement of Complex

Parameters	**3a**$NiCl(CH_3OH)Cl \cdot NiCl_2(CH_3OH)_4 \cdot CH_3OH$
Chemical formula	$C_{54}H_{64}Cl_4N_8Ni_2O_6$
Formula weight	1180.36
Crystal system	monoclinic
Space group	$P2_1/c$ (No. 14)
a, Å	13.7261(8)
b, Å	13.7301(8)
c, Å	28.621(2)
β, deg	99.2460(10)
V, Å^3	5323.8(6)
Z	4
F(000)	2464.00
D_{calcd}, g cm^{-3}	1.473
Crystal size, mm	0.422 X 0.238 X 0.155
No. of Reflections Measured	29346
No. of unique date	11614
No. of variables	637
R ($I > 2\sigma(I)$)	0.0772
R (All reflections)	0.1030
R_W *(All reflections)*	0.2333
GOF	1.053

Figure 4-34. (a) Molecular structure of *cis*-Bis(2,2-bipyridine)dichloronickel(II)(**6**) and (b) its ORTEP drawing with thermal ellipsoids shown at the 30% probability level.[15] (c) Schematic octahedral structure.

Table 4-10. Selected bond lengths and angles

	3a•Ni		**6**[15]	
bond lengths [Å]	N(1)—Ni(1)	2.087(4)	N(1)—Ni(1)	2.084 (3)
	N(3)—Ni(1)	2.085(5)	N(2)—Ni(1)	2.100 (4)
	N(5)—Ni(1)	2.058(4)	N(3)—Ni(1)	2.077 (3)
	N(7)—Ni(1)	2.047(5)	N(4)—Ni(1)	2.073 (3)
	Cl(1)—Ni(1)	2.3922(13)	Cl(1)—Ni(1)	2.3940 (13)
	O(1)—Ni(1)	2.165(4)	Cl(2)—Ni(1)	2.4213 (13)
bond angles [°]	N(1)—Ni(1)—N(3)	88.82(16)	N(4)—Ni(1)—N(3)	78.00 (14)
	N(3)—Ni(1)—N(5)	93.03(17)	N(3)—Ni(1)—N(1)	97.58 (13)
	N(5)—Ni(1)—N(7)	87.55(17)	N(4)—Ni(1)—Cl(1)	95.58 (10)
	N(7)—Ni(1)—N(1)	90.95(17)	N(1)—Ni(1)—Cl(1)	88.60 (10)
	O(1)—Ni(1)—N(1)	90.54(16)	N(4)—Ni(1)—N(2)	93.37 (14)
	O(1)—Ni(1)—N(3)	86.27(15)	N(3)—Ni(1)—N(2)	91.44 (13)
	O(1)—Ni(1)—N(5)	91.78(16)	N(1)—Ni(1)—N(2)	77.75 (14)
	O(1)—Ni(1)—N(7)	85.02(16)	N(2)—Ni(1)—Cl(1)	87.84 (10)
	Cl(1)—Ni(1)—N(1)	88.91(12)	N(4)—Ni(1)—Cl(2)	94.06 (10)
	Cl(1)—Ni(1)—N(3)	92.35(12)	N(3)—Ni(1)—Cl(2)	88.70 (10)
	Cl(1)—Ni(1)—N(5)	88.82(12)	N(1)—Ni(1)—Cl(2)	94.73 (11)
	Cl(1)—Ni(1)—N(7)	96.36(12)	Cl(1)—Ni(1)—Cl(2)	92.87 (5)
	Cl(1)—Ni(1)—O(1)	178.52(12)	N(4)—Ni(1)—N(1)	170.07 (14)
	N(1)—Ni(1)—N(5)	177.12(15)	N(3)—Ni(1)—Cl(1)	173.48 (10)
	N(3)—Ni(1)—N(7)	171.28(16)	N(2)—Ni(1)—Cl(2)	172.43 (11)

錯体**3a•Ni**の環内部の二価ニッケルイオン（Ni1）と、そのNi1に配位した４つのピリジン環の窒素原子（N1、N3、N5、N7）との結合距離は、2.047 Åから2.087 Åとなっており、ほぼ等間隔の位置にNi1は存在している。また、Ni1を中心としたオクタヘドラルを形成する各結合角度は、概ね錯体**6**とほぼ同じ結合角度を与え、オクタヘドラル型ニッケル錯体として適当な結合角度で安定に存在している。従って、先のモデル反応中間体**4**と二価ニッケルイオンの平衡定数*K*が大きい値を与える事は妥当であると言える。また、二価のニッケルイオンがテンプレートとして働き環化４量体を与える実験結果と矛盾しないと考えられる。

4.7. 結言

本研究では、第二章・第三章やこれまでの知見から考えられる「合成のポイントの検証」に加え、「一つの出発原料から異なる環サイズを一段階で選択的に作り分ける」という、環状化合物の合成方法を洗練させる事を目指した。その結果、適切な塩基やテンプレートを選択する事で、**望む環サイズのアザカリックスピリジンの簡便な作り分けを実現**した。具体的に、Ullmann反応において系中に副生するプロトンをテンプレートとする事で環化３量体のプロトン付加体を収率80%以上の高収率で得た。またこの反応系に対し、ハロゲン化ニッケルを添加する事で、今度は環化４量体を優先的に形成できるという知見を得た。これらのプロトンとニッケルのテンプレート効果は、モデル反応中間体を用いたプロトン交換反応や紫外可視吸収スペクトル測定による滴定実験、そしてそこから導いた平衡定数などによっても検討した。

今後、ピリジン環の部分をトリアジンのように他のピリジン類縁体に置き換えて合成する事も期待できる。本成果は、種々の置換基を導入したアザカリックスピリジン誘導体の設計・合成を容易にする。また、本研究により、従来は多段階の合成が必要なために合成の達成を主として焦点が当てられていたアザカリックス[*n*]ピリジン誘導体やそのピリジン類縁体を、より深く広く研究する事ができる。すなわち、未だ基礎研究の段階である超分子化学を応用分野へ導く事ができるため、その波及効果は大きいと考えられる。

4.8. Experimental section

4.8.1. General Information

All chemicals were received from commercial suppliers and used without further purification. Anhydrous solvents were purchased from Kanto Chemical and used as a dry solvent. 2,6-Dibromo-4-pyrrolidinopyridine was prepared according to the literature methods.[9] NMR spectra were recorded on Bruker AVANCE-400 NMR spectrometer and AVANCE-600 NMR spectrometers. ^{1}H and $^{13}C\{^{1}H\}$ spectra were measured with tetramethylsilane (TMS) as an internal standard. Elemental analyses were carried out with a Perkin-Elmer 2400 CHN Elemental Analyzer. MALDI-TOF-MS spectra were recorded on AB SCIEX MALDI TOF/TOF 5800 using dithranol as a matrix. UV-Vis spectra were recorded on a JASCO V-630 spectrophotometer. Column chromatography was carried out with silica gel 60 (Kanto, 40-100 μm, neutral) and aminopropylated silica gel. Purifications by High Performance Liquid Chromatography (HPLC) were carried out on a JAI LC-9201 using $CHCl_3$ as an eluent.

4.8.2. Synthesis of the starting materials

1) 1a [Known compound][7]

To a mixture of 2,6-dibromopyridine (7.11 g, 30.0 mmol), p-toluidine (3.22 g, 30.0 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (138 mL), NaHMDS (sodium bis(trimethylsilyl)amide) in anhydrous tetrahydrofuran (1.9 M, 32.0 mL, 60.8 mmol) was added and the mixture was stirred for 3 days at room temperature under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was quenched with aqueous solution of ammonium chloride and the organic layer was extracted with ethyl acetate. The products was isolated by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 3 : 1) to give unit **1a** as a white solid (7.24 g, 91%).

2) 1b

Preparation of **1b** was carried out in a similar manner to that of **1a** from 2,6-dibromo-4-pyrrolidinopyridine and *p*-toluidine: **1b** (79%).

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.96 (s, 4H), 2.32 (s, 3H), 3.21 (s, 4H), 5.82 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 7.12 (s, 4H). $^{13}C\{^{1}H\}$ NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 156.6, 154.7, 140.8, 137.7, 132.9, 129.9, 121.5, 102.7, 87.0, 47.3, 25.2, 20.8. Calcd for $C_{16}H_{18}BrN_3$: C, 57.84; H, 5.46; N, 12.65; Found: C, 58.19; H, 5.59; N, 12.44. MALDI-TOF-MS positive: 332.2(*m/z*).

3) 1c

Preparation of **1c** was carried out in a similar manner to that of **1a** from 2,6-dibromo-4-pyrrolidinopyridine and *p*-anisidine: **1c** (95%).

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.94-1.96 (m, 4H), 3.20 (s, 4H), 3.81 (s, 3H), 5.63 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H,), 6.11 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H). ^{13}C{^{1}H} NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 157.6, 156.4, 154.7, 140.9, 133.1, 124.6, 114.6, 102.4, 86.4, 55.5, 47.2, 25.2. Calcd for $C_{16}H_{18}BrN_3O$: C, 55.18; H, 5.21; N, 12.07; Found: C, 55.30; H, 5.42; N, 11.72. MALDI-TOF-MS positive: 348.1 (*m/z*).

4.8.3. Synthesis of the model intermediate products

1) 4

A mixture of 2-dromopyridine (208 μL, 2.2 mmol), **diamine** (0.29 g, 1.0 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (tris(dibenzylidene-acetone)dipalladium(0), 0.047 g, 0.050 mmol), DPPF (1,1'-bis(diphenylphosphino)-ferrocene, 0.057 g, 0.10 mmol), NaO^{t}Bu (sodium *tert*-butoxide, 0.2894 g, 3.0 mmol), in anhydrous toluene (15 mL) was stirred for 120 h at 90 °C under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was filtrated through celite. The product was purificated by column chromatography on aminopropylated silica gel (gradient : hexane, hexane : ethyl acetate : chloroform = 2 : 1 : 1) to give **4** as brown solid (0.37 g, 85%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.23 (dd, *J* = 1.2, 4.8 Hz, 2H), 7.34-7.29 (m, 3H), 7.16 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H), 7.09 (d, *J* = 7.8 Hz, 4H), 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.78-6.76 (m, 2H), 6.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.35 (s, 6H). ^{13}C{^{1}H} NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 157.7, 156.6, 148.0, 142.2, 138.9, 138.9, 136.7, 135.4, 130.3, 128.0, 117.4, 117.0, 109.0, 21.2. Calcd for $C_{29}H_{25}N_5$: C, 78.53; H, 5.68; N, 15.79; Found: C, 78.65; H, 5.84; N,15.41. MALDI-TOF-MS Positive : 443.2 (m/z).

2) diamine [Known compound]

The **diamine** was synthesized by previous method.[7]

4.8.4. General Ullmann reaction of the azacalix[3](2,6)pyridines via proton template method

1) 2aH•Br **[Known compound]**[3]

A mixture of **1a** (263.2 mg, 1.0 mmol), copper (I) bromide (172.0 mg, 1.2 mmol) and potassium carbonate (1.7 g, 12 mmol) was dissolved in nitrobenzene (58 mL, 0.017 M). The reaction mixture was stirred for 3 h at 240 °C under nitrogen atmosphere. After cooling to room temperature, the solvent was removed under reduced pressure. The crude products was extracted with chloroform and purified by column chromatography on aminopropylated silica gel (gradient: ethyl acetate : hexane = 1 : 4, chloroform, acetonitrile) to afford **2a**H·Br as a brown solid. **2a**H·Br was purified by washing with diethyl ether (yellow solid, 167.4 mg, 80%).

2) 2bH•Br **[Known compound]**[3]

Preparation of **2b**H·Br was carried out in a similar manner to that of **2a**H·B**r** from **1b** (brown solid, 261.6 mg, 94%).

3) 2cH•Br **[Known compound]**[3]

Preparation of **2c**H·Br was carried out in a similar manner to that of **2a**H·Br from **1c** (brown solid, 270.8 mg, 92%).

4.8.5. General Ullmann reaction of the azacalix[4](2,6)pyridines via Ni^{2+} template method.

1) 3a [Known compound][7]

A mixture of **1a** (263.3 mg, 1.0 mmol), nickel(II) chloride (134.5 mg, 1.0 mmol), copper (I) bromide (179.0 mg, 1.2 mmol) and potassium carbonate (1.7 g, 12.0 mmol) was dissolved in nitrobenzene (20 mL). The reaction mixture was stirred for 3 h at 240 °C under nitrogen atmosphere. The solvent was removed under reduced pressure. After adding chloroform, the reaction mixture was filtrated through celit. To remove Ni^{2+}, 10 wt % sodium hydroxide aqueous solution was added to the organic layer. After 2 h stirring, the organic layer was extracted with chloroform and aqueous solution of ammonium hexafluorophosphate was added to the solution. After stirring the mixture for 1 h, the organic layer was separated and dried under reduced pressure. The crude products was purified by column chromatography on aminopropylated silica gel (gradient: hexane, chloroform, chloroform : acetonitrile = 2 : 1, acetonitrile). After purifying by HPLC, compound **3a** was obtained as yellow solid (72.9 mg, 40%). **2a**H•PF_6 was also obtained as brown solid (11.5 mg, 5%).

2) 3b

Preparation of **3b** was carried out in a similar manner to that of **3a** from **1b** (brown solid, 143.3 mg, 57%) and **2b** (brown solid, 68.9 mg, 23%).

3) 3c

Preparation of **3c** was carried out in a similar manner to that of **3a** from **1c** (brown solid, 122.9 mg, 46%) and **2c**H•PF_6 (brown solid, 50.6 mg, 16%).

4.8.6. General Ullmann reaction via Cu^{2+} template method.

A mixture of **1a** (263.3 mg, 1.0 mmol), copper(II) bromide (as a template, 223.4 mg, 1.0 mmol), copper(I) bromide (179.0 mg, 1.2 mmol) and potassium carbonate (1.7 g, 12.0 mmol) was dissolved in nitrobenzene (20 mL). The reaction mixture was stirred for 3 h at 240 °C under nitrogen atmosphere. The solvent was removed under reduced pressure. After adding chloroform, the reaction mixture was filtrated through celit. To remove metal cation from reaction mixture, EDTA (pH = 8) was added to the solution. After 2 h stirring, the organic layer was separated and dried under reduced pressure. The crude products was purified by column chromatography on aminopropylated silica gel (gradient: hexane, chloroform, chloroform : acetonitrile = 2 : 1, acetonitrile). After washed with diethyl ether and dried under reduced pressure, compound **2a**H•Br was obtained as brown solid (173.6 mg, 83%).

The Ullmann reactions using other templates such as $Zn(COOCH_3)_2$•$6H_2O$ (zinc diacetate hexahydrate), $CaCO_3$ (calcium carbonate), and MgO^tBu (magnesium bis-tert-butoxide) were carried out in a similar manners to that of reaction of copper(II) bromide.

4.8.7. General method of the Buchwald-Hartwig reaction.

A mixture of $Pd_2(dba)_3$ (Tris(dibenzylideneacetone) dipalladium(0), 0.0095 g, 0.01 mmol), XANTPHOS (4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene) (0.02 mmol, 0.0117 g), NaO^tBu (0.0371 g, 0.375 mmol), nickel(II) chloride (1.5 mmol, 0.194 g) was dissolved in anhydrous toluene (2 ml) under nitrogen atmosphere for 30 min at 80 °C. **1a** (0.0659 g, 0.25 mmol) in anhydrous toluene (3 ml) was added to the mixture. After stirring for 3 h at 80 °C under nitrogen atmosphere, the mixture was filtrated through celit. Ethylene-5-tetraacetic acid disodium salt (EDTA, pH = 8) was added to the solution. After 2 h stirring, the organic layer and aqueous layer was separated and aqueous solution of ammonium hexafluorophosphate was added to the solution. After stirring the mixture for 1 h, the organic layer was separated and dried under reduced pressure. The products was purificated by column chromatography on aminopropylated silica gel (gradient: hexane, hexane : ethyl acetate = 4 : 1, chloroform, acetonitrile). After purifying by HPLC, **2a**H•PF_6 (28.2 mg, 32%) and compound **3a** (18.3 mg, 30%) were obtained.

4.8.8. X-ray Crystal Structure Determinations, Crystal Data.

The crystal structure of **3a**•Ni was determined by an X-ray diffraction study. Compound **3a** in 4 mL dichloromethane and nickel(II) chloride hexahydrate in 1 mL methanol were then mixed and stirred 15 minutes at room temperature. Slow diffusion of diethyl ether into the mixture generated green single crystals of **3a**•Ni were obtained; the crystals included one Cl anion, one coordinated Cl anion, one coordinated methanol molecule, one solvated methanol molecule, and one $NiCl_2(CH_3OH)_4$ molecule, which was disordered in the crystal. Intensity data was collected on a Bruker-APEX-II CCD diffractometer with Mo*K*α radiation (λ = 0.71069 Å). A crystal was mounted on MicroMounts. Crystallographic data and details of refinement of the complex are summarized in the CIF data. A full matrix least-squares refinement was used for non-hydrogen atoms with anisotropic thermal parameters method by a Direct Methods (SHELXD) program. Hydrogen atoms were placed at the calculated positions and were included in the structure calculation without further refinement of parameters.

参考文献

1. a) N. V. Gerbeleu, V. B. Arion, J. Burgess *Template Synthesis of Macrocyclic Compounds*; WILEY-VCH: Weinheim, **1999**; chapter 2, 29-199; b) A. Shockravi, M. Kamali, H. Behzadi, S. P. Moghanlo, M. Nategholeslam *Lett. Org. Chem.* **2013**, *10*, 256; c) S. Sierra, K. Duskova, M.-J. Fernández, L. Gude, A. Lorente *Tetrahedron* **2012**, *68*, 8773; d) W. Radecka-Paryzek, V. Patroniak, J. Lisowski *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 2156; e) N. E. Borisova, M. D. Reshetova, Y. A. Ustynyuk *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 46; f) P. Guerriero, S. Tamburini, P. A. Vigato *Coord. Chem. Rev.* **1995**, *139*, 17; g) V. Alexander *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 273; h) T. J. Hubin *Coord. Chem. Rev*. **2003**, *241*, 27.
2. Y. Miyazaki, T. Kanbara, T. Yamamoto *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43,* 7945.
3. a) N. Uchida, A. Taketoshi, J. Kuwabara, T. Yamamoto, Y. Inoue, Y. Watanabe, T. Kanbara *Org. Lett.* **2010**, 12, 5242; b) N. Uchida, A. Taketoshi, J. Kuwabara, T. Kanbara *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10631.
4. E.-X. Zhang, D.-X. Wang, Q.-Y. Zheng, M.-X. Wang *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2565.
5. N. Uchida, T. Sato, J. Kuwabara, Y. Nishimura, T. Kanbara *Chem. Lett.* **2013** DOI: 10.1246/cl.131037.
6. a) M.-X. Wang, H.-B. Yang *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15412; b) D.-X. Wang, M.-X. Wang *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 892; c) J. M. Caio, T. Esteves, S. Carvalho, C. Moiteiro, V. Félix *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 589.
7. Y. Suzuki, T. Yanagi, T. Kanbara, T. Yamamoto *Synlett* **2005**, 263.
8. J. W. Streef, H. J. Den Hertog *Recueil* **1969**, *88*, 1391.
9. H. Abe, N. Masuda, M. Waki, M. Inouye *J. Am. Chem. Soc*. **2005**, *127*, 16189.
10. a) Y. Q. Jia *J. Solid State Chem.* **1991**, *95*, 184; b) *CRC Handbook of Chemistry and Physics 79th Edition*, D. R. Lide, Ed.; CRC Press: Boca Raton, **1998**.
11. a) M. F. Semmelhack , P. M. Helquist , L. D. Jones *J. Am. Chem. Soc*. **1971**, *93*, 5908; 1; b) T. Kanbara, M. Miyazaki, K. Hasegawa, T. Yamamoto *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2000**, *28*, 4194.
12. P. Job *Annali di Chimica Applicata* **1928**, *9*, 113.
13. P.-K. Lee, W. H.-T. Law, H.-W. Liu, K. K.-W. Lo *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 8570.
14. Y.-X. Fang, L. Zhao, D.-X. Wang, M.-X. Wang *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10073.
15. F. G. Fontaine *Acta Crystallogr., Sect. E* **2001**, *57*, m270.

CHAPTER 5

アミノピリジン構造を有する新規遅延蛍光材料の開発

5.1. 緒言

5.1.1. アミノピリジンオリゴマーの発光に関する研究

アザカリックス[*n*]ピリジンを始めとしたピリジン環とアミノ基が連結した構造を有するアミノピリジン化合物は、金属カチオンへの配位能や水素結合相互作用を利用する事で、様々な発光挙動をとれる有用な発光材料の一つである[1]。中でも近年では、Buchwald-Hartwig反応[2]等の炭素-窒素結合形成反応の開発が進んだ背景から、合成のし易さと機能性の付与し易さを併せ持つオリゴマーに関する研究が盛んに行われている。

アミノピリジンオリゴマーは、そのコンフォメーションにより鎖状と環状の二種類に大別される。鎖状体では、金属カチオンと自己集合型錯体を形成する事で発光波長を制御するなどの研究例が、多数報告されている[3]。一方、環状体は、環内部の空孔サイズに適したカチオン分子等に対して選択的に配位・認識できる（***Figure 5-1***）。例として、2004年にM.-X. Wangらは、ベンゼン環とピリジン環を交互に窒素架橋したアザカリックス[4]アレーン[4]ピリジンが、フラーレンと包接錯体を形成する事で、元々の赤紫色から透明溶液へと消光する事を報告している[4]。

Figure 5-1.

このように、アミノピリジンオリゴマーは、そのコンフォメーションによって様々な材料展開を望める有用な化合物群である。しかしながらこれまでに、環状分子と鎖状分子というコンフォメーションの差が、光学的特性にどのような影響を及ぼすのかを、同じシンプルな構造やユニット数をもつ分子で比較する、といった例はない。

5.1.2. アザカリックスアレーンの発光特性に関する研究

これまでのアザカリックス[*n*]ピリジン誘導体の発光に関する研究として、Wangらのグループによって亜鉛イオンやフラーレンに対する包接挙動を発光スペクトルを用いて追跡するなどの例がある[5]。メチル基を窒素架橋部位に導入した４量体は、二価の亜鉛イオンを包接すると発光強度が増強する（***Figure 5-2***）。

Figure 5-2.

また、９量体がフラーレンC_{60}やC_{70}を包接すると今度は発光強度が減少する事も、2008年に報告されている[6]。しかしながら、アザカリックス[*n*]ピリジン骨格に由来する基礎的な発光特性を調べた例は、環化三量体を含めどの環サイズにおいても、過去にない（***Figure 5-3***）。

Figure 5-3.

5.1.3. 有機分子の発光[7]

有機発光材料は、有機電界発光（EL）素子や、発光センサ、分子メモリ等を指向して盛んに研究、開発されている[8]。有機分子は、光を吸収すると高エネルギー状態（励起状態）に励起される。有機分子の励起状態には、一重項状態と三重項状態が存在する。一重項状態は、二つの異なる分子軌道に電子が一個ずつスピンの向きを反対にして入っている。三重項は、同一の向きのスピンが入っている。フントの規則から、同じ分子の電子配置では三重項の方がスピンの反発が小さいため、最低励起三重項は最低励起一重項と比べ、通常エネルギーが2K（交換積分）だけ低い準位にある。一度光エネルギーを吸収した励起状態の分子は、速やかに光を熱振動や発光などの形で放出し、元の基底状態に戻ろうとする。このとき、励起一重項から放出される光は「蛍光」、励起三重項から放出される光は「リン光」と定義される（***Figure 5-4***）。一方、励起三重項から励起一重項へと逆項間交差し、励起一重項から発光するものは「遅延蛍光」と定義される。なおこのとき遅延蛍光は、逆項間交差が熱エネルギーにより促進される「熱活性型遅延蛍光」、複数の三重項励起子が衝突して一重項へと逆項間交差する「三重項-三重項消滅型遅延蛍光」の二種類に分類される。有機発光材料は、リン光や蛍光などその発光機構が異なると材料の性質や用途も変わる事が多い。従って、各分子における発光の機構の解明は重要な意義をもつ。

Figure 5-4.

5.1.4. 励起一重項と励起三重項間の（逆）項間交差と分子構造の関係[7]

量子科学的観点から、電子スピン状態（電子スピンの向き）が異なる励起一重項と三重項の間では、遷移（移動）する確率はゼロ（禁制）になる。従って通常の有機分子は、基底状態の分子が光エネルギーを吸収して励起一重項状態に遷移した後は、同じ一重項基底状態に戻る。しかし、実際にベンゾフェノンを始めとしたいくつかの有機分子は、三重項状態に項間交差で遷移し、そこからリン光が観測される。これは実際には、分子の励起一重項と励起三重項にお互いの性質がわずかに含まれ、結果的にそのわずかに含まれる同じ多重度同士がスピン-軌道相互作用する事（mixing）で、一重項から三重項への項間交差遷移確率がゼロにならなくなる事に起因する（***Figure 5-5***）。例として、①遷移金属錯体など重原子を含む骨格にする事で重原子効果によりスピン-軌道相互作用を起こすものや、②ベンゾフェノン[9]などnπ*遷移により軌道の直交性（重なり）がくずれスピン-軌道相互作用を起こすものがあげられる（***Figure 5-6***）。

Figure 5-5.

Figure 5-6.

$S_1 \rightarrow T_1$の項間交差の速度は、主としてスピン-軌道相互作用の程度と二つの状態間のエネルギー差（ΔE_{ST}）に依存する。スピン-軌道相互作用が大きいものほど$S_1 \rightarrow T_1$の項間交差は起こりやすい。P. E. McGarryらは、ベンゾフェノン系のベンゼン環のねじれが項間交差の促進する事を報告している[10]。***Figure 5-7***に示すような一連のベンゾフェノン誘導体BP*n*（*n* = 8-12）の項間交差の速度が求められている。ベンゼン環の炭素鎖を*n* = 12から*n* = 11, 10, 9, 8と短くしていくと、ベンゼン環はカルボニル基の平面に対してθ = 約33 °から約90 °に向かってねじれていき、項間交差は$1/k_{ST}$ = 25, 10, 7, 4, <3 psとより速やかに起こる。

Figure 5-7.

$T_1 \rightarrow S_1$の逆項間交差についても、同様に主としてスピン-軌道相互作用の程度と二つの状態間のエネルギー差（ΔE_{ST}）の程度により起こりやすさが決まると言われている（***Figure 5-8***）。安達らは、ドナー骨格とアクセプター骨格を非共役系で連結することで、空間的に軌道の重なりを小さくし、ΔE_{ST}を小さくする手法を提案している[11]。このとき、分子のΔE_{ST}が小さいものほどスピン-軌道相互作用による逆項間交差が促進され、励起一重項から熱活性型遅延蛍光が観測されている。

Figure 5-8.

5.1.5. 本章の目的

先の第４章では、アザカリックスピリジンの３量体と４量体の合成法を確立し、これまでは不安定だった化合物の供給を、安定なものとした。そこで次に、アザカリックス[3]ピリジンの研究について、ここでもう一度、基礎的な性質を見直すことで新しい特徴を見出せないかと発想した。

緒言でも述べたように、アザカリックス[*n*]ピリジン誘導体をはじめとするアミノピリジン化合物は、過去の研究では発光センサーや自己集合型錯体など応用例を主として進められてきた[5-6]。しかし、環状や鎖状というコンフォメーションの差から光学特性を評価した例はない。従って今後、コンフォメーションが光学特性に与える差を明らかとする事ができれば、環状と鎖状両方のアミノピリジン化合物の材料設計に対して大きな波及効果を与える事ができる。その中で第５章では、発光スペクトルや発光寿命測定を通じてアザカリックス[3]ピリジン誘導体（**1**）が遅延蛍光を示す事を明らかにした。具体的に第５章では、「シンプルなアミノピリジン構造をもつアザカリックス[3]ピリジン誘導体(**1**)と、同じ構成成分を有する鎖状体(**2**)や異なる環サイズの類縁体(**3**)について、その遅延蛍光特性の比較」を行い、アザカリックス[3]ピリジンの遅延蛍光特性を評価したので以下に述べる（***Figure 5-9***）。

Figure 5-9.

5.2. 合成

分子**1**および**3**は、先の第四章で確立したテンプレート法により合成した[12]。

分子**2**は、2,6-ジブロモピリジンを出発原料とし、３段階の炭素–窒素結合形成反応を経て合成した（***Figure 5-10***）。まず、2,6-ジブロモピリジンと*p,p'*-ジトリルアミンを、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド（KHMDS）の存在下において、テトラヒドロフラン溶媒中で室温2時間撹拌することでモノアミノ化した**ditolyl-unit**を収率24%で得た。合成した新規化合物**ditolyl-unit**は、NMR、質量分析、元素分析により同定した。

Figure 5-10.

次に、得られた**ditolyl-unit**と文献から合成した**diamine**を2：1の比率で加え、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)（$Pd_2(dba)_3$）と1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン（DPPF）、ナトリウム-*tert*-ブトキシドの存在下において、トルエン溶媒中で100 °Cで18時間加熱撹拌することで目的の分子**2**を収率87%で得た（***Figure 5-11***）。合成した新規化合物**2**は、NMR、質量分析、元素分析により同定した。

Figure 5-11.

5.3. アミノピリジン化合物の光学的性質

紫外可視吸収スペクトル測定と発光スペクトル測定、長寿命発光スペクトル測定、発光量子収率測定、発光寿命測定を通じて、各分子**1**ー**3**の光学特性を評価した。各測定は、条件を1 × 10^{-5} M濃度の2-メチルテトラヒドロフラン（2-Me-THF）溶液で統一した試料を用いた。

各分子**1**ー**3**の紫外線吸収スペクトルと発光スペクトルを***Figure 5-12***に示す。室温・溶液状態において分子**1**ー**3**は、282、291、301 nmに最大吸収波長を示す。これら各分子**1**ー**3**の最大吸収波長は、ピリジンやトルイジン等の吸収波長とほぼ変化がない。これは、各分子**1**ー**3**がピリジン環を2,6-位で窒素架橋した構造をもつために、π共役系が拡張されず、その結果として構成成分であるピリジン環やトリル基のベンゼン環のππ*遷移に由来した吸収が
観測された事に起因する。次に、発光スペクトル測定の結果について述べる。まず室温・溶液状態において分子**1**ー**3**は、それぞれ415、430、417 nmに最大発光波長をもつ青色の発光を観測した。この結果から室温の溶液状態では、環状や鎖状などの分子のコンフォメーションによる発光波長への影響はほとんどないことが分かる。低温ガラスマトリクス（77 K）溶媒中においても、分子**1**ー**3**は室温とほぼ同じ波長（420 nm付近）に発光を示した。一方で、このとき分子**1**では420 nm付近の発光帯のみが観測される事に対し、分子**2**や分子**3**では420 nm付近の発光に加えて550 nm付近に新しい発光帯が観測された。これらの550 nm付近の発光帯は、低温ガラスマトリクス中のみで観測されているため、励起三重項からの発光、すなわちリン光であると予想される。このように低温ガラスマトリクス中における発光スペクトルから、同じ構成成分をもつ分子でも環状と鎖状といったコンフォメーションの差によってリン光の発現に差があるという傾向がみられた。

各分子**1**ー**3**の発光の強さを調べるために、次に積分球による絶対発光量子収率（Φ_{em}）測定を行った。測定は、発光スペクトル測定と同一条件で行い、励起光の波長は発光スペクトルに用いた励起波長を用いた。その結果を***Table 5-1***に示す。分子**1**ー**3**の絶対発光量子収率は、室温ではそれぞれ27%, 45%, 8%であるのに対し、低温にすると38%, 56%, 67%と、向上する傾向が見られた。この絶対発光量子収率の値からも、分子**1**ー**3**の発光には励起三重項状態の関与が示唆された。

Figure 5-12. UV-Vis absorption spectra and photoluminescence spectra of (a) **1** (at RT and 77 K both λ_{ex} = 320 nm), (b) **2** (at RT and 77 K both λ_{ex} = 360 nm) and (c) **3** (at RT: λ_{ex} = 370 nm, at 77 K: λ_{ex} = 340 nm) in degassed Me-THF solution of 1.0 x 10^{-5} M.

Table 5-1. The emission quantum yields of **1**, **2** and **3** at RT and 77 K in degassed Me-THF solution of 1.0 x 10^{-5} M

compounds	Φ_{em} at RT	Φ_{em} at 77 K
1	0.27	0.38
2	0.45	0.56
3	0.08	0.67

These absolute quantum yields were obtained by a Hamamatsu Photonics absolute PL quantum yield measurement system C9920-02 (average cycle of response : 100).

次に、各分子の詳細な発光の機構を明らかとするために、室温および低温における発光寿命測定を行った。ここで発光寿命とは、励起状態の平均寿命を指す[13]。励起状態の平均寿命とは、生成した励起状態が１次の過程で、すなわち指数関数的に減衰するとき、その濃度が1/e（約37%）に減少するまでの時間に相当する（***Figure 5-13***）。有機分子の発光寿命は、その発光に寄与する励起状態に大きく依存する（***Figure 5-14***）。最低励起三重項状態（T_1）から発光するリン光は、一重項基底状態へと戻る際にスピンの反転を伴うために、発光寿命がマイクロ秒～数秒と長い[7]。一方で最低励起一重項（S_1）から発光する蛍光は、スピンの向きを変えずに発光するため、ナノ秒程度と寿命が短い。なお遅延蛍光は、最低励起一重項から発光するが、その発光機構上、励起三重項も関与しているため、リン光と同程度の寿命をもつ。

Figure 5-13. Emission-decay curves.

Figure 5-14. Emission-decay curves.

各分子**1**ー**3**の室温における420nm付近の発光の減衰曲線を***Figure 5-15***に、低温ガラスマトリクス中における420nm付近の発光の減衰曲線を***Figure 5-16, 17***に示す。また、分子**1**ー**3**の各発光帯の寿命を***Table 5-2***にまとめた。各減衰曲線図は、横軸がナノ又はミリ秒にフォーカスした時間軸、縦軸が自然対数化した発光の強度を示している。この減衰曲線から、測定した発光波長には寿命の異なる発光が何成分存在するかを見積もる。また、曲線の傾きから発光寿命を換算する事ができる[7]。

室温における分子**1**ー**3**の420nm付近を極大とする発光には、いずれも二次の減衰曲線で近似され、二つのナノ秒の蛍光成分（***Table 5-2***, τ_1, τ_2 at RT / ns）が観測された（***Figure 5-15***, ***Table 5-2***）。一方、低温ガラスマトリクス中においては、同じ420 nm付近の発光でも、環骨格を有する分子**1**と**3**は、三次の減衰曲線で近似され、二つのナノ秒の蛍光成分と一つのミリ秒の遅延発光成分が観測された。また分子**2**の低温における420nm付近の発光では、二次の減衰曲線で近似され、一つのナノ秒の蛍光成分と一つのミリ秒の遅延発光成分が観測された。このとき、低温ガラスマトリクス中における分子**2**と**3**の550nm付近を極大とするリン光の寿命は、それぞれ525 ms、210 msである事がわかった（***Table 5-2***, τ_4 at 77 K / ms）。

分子**1**と**3**では、室温と低温共に二つの蛍光成分が観測されている。これは、環状化合物である分子**1**と**3**が、その環骨格ならではの複数のコンフォーメーションをとる事に由来する。同様に環状化合物が二次以上の減衰曲線で近似されている例として、2004年のC.-S. Choiらによる報告例が挙げられる[14]。

以上述べてきたように、低温条件下の発光寿命測定から分子**1**ー**3**の、420 nm付近の発光の中に、短い寿命の蛍光成分に加え、ミリ秒の遅延成分が存在する事がわかった。一般に、蛍光と同じ波長から観測される長寿命発光成分は、同じ最低励起一重項状態から発光する遅延蛍光である事が言える。従って、これらの分子**1**ー**3**の遅延発光成分（***Table 5-2***, τ_3 at 77 K / ms）は、遅延蛍光と帰属した。これら得られた分子**1**ー**3**の遅延蛍光の寿命は、281 msから514 msと非常に長く、リン光寿命と同程度の寿命であり、目視で発光が減衰する様が観測できる。このように今回、アミノピリジンオリゴマー**1**ー**3**の特徴的な低温ガラスマトリクス中における長い発光寿命特性を見出した。

Figure 5-15. Emission-decay curves of **1**—**3** in degassed Me-THF solution of 1.0 x 10^{-5} M at RT of **1** (λ_{ex} = 380 nm, λ_{em} = 422 nm, black line), **2** (λ_{ex} = 380 nm, λ_{em} = 441 nm, blue line), **3** (λ_{ex} = 360 nm, λ_{em} = 421 nm, red line).

Figure 5-16. Emission-decay curves of **1**—**3** in degassed Me-THF solution of 1.0 x 10^{-5} M at 77 K glass matrix state of **1** (λ_{ex} = 373 nm, λ_{em} = 422 nm, black line), **2** (λ_{ex} = 373 nm, λ_{em} = 441 nm, blue line) and **3** (λ_{ex} = 360 nm, λ_{em} = 421 nm, red line).

Figure 5-17. Emission-decay curves of long-lived components at 77 K glass matrix state in degassed Me-THF solution of 1.0 x 10^{-5} M of **1** (λ_{ex} = 373 nm, λ_{em} = 422 nm, black line), **2** (λ_{ex} = 373 nm, λ_{em} = 441 nm, blue line) and **3** (λ_{ex} = 360 nm, λ_{em} = 421 nm, red line).

Table 5-2. The emission lifetimes of **1**, **2** and **3** at RT and 77 K in degassed Me-THF solution of 1.0 x 10^{-5} M

	room temperature / ns		77 K / ns[f]		77 K / ms	
	τ_1	τ_2	τ_1	τ_2	τ_3	τ_4
1[a]	1.29	3.12	1.91	6.06	514	-
2[b]	1.19	2.80	1.20	-	382	525[d]
3[c]	2.21	6.35	1.14	4.55	281	210[e]

[a] λ_{ex} = 380 nm, λ_{em} = 422 nm. [b] λ_{ex} = 380 nm, λ_{em} = 441 nm. [c] λ_{ex} = 360 nm, λ_{em} = 421 nm, [d] λ_{ex} = 360 nm, λ_{em} = 570 nm. [e] λ_{ex} = 360 nm, λ_{em} = 552 nm. [f] Compounds **1** and **3** have two prompt components in 77 K, whereas **2** showed one prompt component. This tendency of **1** and **3** is associated with the unique macrocyclic conformations. Similar case of these multi-exponential decay of macrocycles was reported in reference.[14]

先の発光寿命測定の結果から、低温ガラスマトリクス状態において、ミリ秒スケールの長い寿命成分が含まれることがわかった。そこで次に、蛍光成分を除去した時間依存発光スペクトル測定を分子**1**ー**3**について行い、通常の発光スペクトルの形状と比較した。時間依存発光スペクトルにおける設定の概念図と設定時間を***Figure 5-18***、***Table 5-3***に示す。設定時間は、各分子の発光寿命を参考に設定した。

Figure 5-18. Operational principles of the time-dependent photoluminescence measurements.

Table 5-3. The emission lifetimes of **1**, **2** and **3**

sample	1 サイクルの時間 [msec.]	レスポンス時間 [sec.]
1	100	0.2
2	50	0.2
3	20	0.05

Measurement conditions: at 77 K Me-THF solution of 1.0 x 10^{-5} M in degassed.

分子**1**ー**3**の時間依存発光スペクトルを***Figure 5-19***に示す。分子**1**では、0.1 ms遅延した発光成分のスペクトルが、通常の発光スペクトルとほぼ同じ形状を示した。分子**2**および分子**3**についても、通常の発光スペクトルと同じ420 nmに同じ形状の長寿命発光スペクトルを示した。これらの結果からも、分子**1**ー**3**の遅延発光成分は、遅延蛍光である事が言える。また分子**2**および**3**において、420 nm付近の遅延蛍光と550 nm付近の発光とでは、遅延時間の変化とともに、発光の減衰する速さが異なる。従ってこの時間依存発光スペクトルの結果からも、これら２つの波長の発光は異なる寿命をもち、それぞれ遅延蛍光とリン光であると帰属できる。

分子**2**の420 nmの遅延蛍光は、遅延時間の増加とともに発光強度が下がり、それに伴い570 nmのリン光の強度が増強する傾向が見られた。これは、励起一重項に存在した励起子が励起三重項へと項間交差によって移動し、そこからリン光が生じている事に起因する。この挙動は、熱活性型遅延蛍光分子の一つであるproflavineにおいても観測されている[15]。これら時間依存発光スペクトル測定の結果は、発光寿命測定の結果をよくサポートするものであり、分子**1**ー**3**の①420 nm付近を極大とする遅延発光成分が遅延蛍光である事、②550 nm付近を極大とする遅延発光成分はリン光である事を明らかとした。

Figure 5-19. Time-dependent PL spectra at 77 K in degassed 2-Me-THF, 1.0 x 10^{-5} M (a) spectra of **1** (λ_{ex} = 380 nm), (b) **2** (λ_{ex} = 360 nm) and (c) **3** (λ_{ex} = 350 nm).

■■ 測定結果から見える傾向と分子の特徴

次に、各分子における最低励起一重項（S_1）と最低励起三重項（T_1）のエネルギー差（ΔE_{ST}）を詳細に検討するために、発光スペクトルのリン光と遅延蛍光の最大発光波長から、ΔE_{ST}を算出した。計算に使用した波長とその結果を***Table 5-4***および***Figure 5-20***に示す。分子**1**は、遅延蛍光を示す420 nmより長波長側にリン光が観測されていない。従って分子**1**は、ΔE_{ST}がほぼ0 eVに近い状態をとっていると考えられる。一方、分子**2**と**3**のΔE_{ST}は、それぞれ0.77 eV、0.60 eVと求められた。これらΔE_{ST}の結果から、同じアミノピリジンという構成成分をもつものでも、コンフォーメーションが異なるとリン光の波長に差が出る、すなわちΔE_{ST}に差がある事が明らかとなった。またこのとき、分子のコンフォメーションの自由度が小さくなるにつれて、ΔE_{ST}の値が小さくなる傾向が見られた。すなわち、同じ構成成分をもつアミノピリジン分子**1**ー**3**の中でも、環サイズが一番小さくコンフォメーションの自由度の小さい分子**1**のΔE_{ST}はほぼ0 eVであり、最も効率的に遅延蛍光を発現することが言える。

Table 5-4.

sample	delayed flureoscence [nm][a]	phosphorescence [nm][a]	ΔE_{ST} [eV]
1	420	-	nearly 0
2	421	570	0.77
3	440	560	0.60

[a] Measurement conditions: at 77 K Me-THF solution of 1.0 x 10^{-5} M in degassed.

Figure 5-20.

5.4. 計算科学的見地から考察する遅延蛍光特性

先の実験的な結果から、分子**1**ー**3**は遅延蛍光を示す事を明らかとした。ここで遅延蛍光材料の有用性とその設計指針について、簡単に紹介する。遅延蛍光の現象自体は、1960年代と古くから知られている[20]が、2009年に安達らによって遅延蛍光分子を発光素子に用いた第三世代の有機ELが提唱されて以来、近年改めて注目されている。遅延蛍光を用いた有機ELの具体的な利点としては、励起三重項と一重項の両方を経由する発光であるため、理論的に高い外部量子効率の発現が可能な事、励起一重項から発光するため高電流密度領域においても高い安定性を示す事、金属含まない材料設計が可能であるため、低コストである事などが挙げられる。このような価値のある特徴をもつ遅延蛍光を発現するための分子設計としては、①ドナーアクセプター型分子骨格[11]、②銅錯体のlow-lying-MLCT（metal-to-ligand charge transfer）やLLCT（ligand- to-ligand charge transfer）[16]、③励起状態における分子内プロトン移動（ESIPT）[17]等の設計指針が提案されている。例としてドナーアクセプター型分子骨格型遅延蛍光材料は、***Figure 5-8***に示すように一つの分子の中にドナーとアクセプターの骨格を非共役系で連結する事で軌道を空間的に分離し、ΔE_{ST}を小さくするという設計がなされいる[11]。しかしながら、今回遅延蛍光を観測した分子**1**ー**3**の構造は、従来提案されているドナーアクセプター型骨格などの分子設計の指針には該当しない。従って、何か従来とは異なる要因で遅延蛍光現象が起きている事が予想される。そこで次に、計算科学的な見地から遅延蛍光特性の発現の由来を考察した。

5.4.1. TD-DFT計算から考察する分子1ー3の遅延蛍光特性

理論計算には、計算の省コスト化と計算精度の両方に期待ができる密度汎関数理論（Density Functional Theory: DFT）を選択した。DFTは、基底状態のみに対する理論であるが、時間依存する系（Time-Dependent: TD）に発展させることによって励起状態に拡張できる[18]。

5.4.1-1. TD-DFT計算条件

計算には、全てGauss View 5 と Gaussian 09 Wプログラム を用いた[19]。分子**1**および**3**は、X 線構造解析により作成した cif ファイルの分子構造を、計算を開始する際の構造とした。分子**2**は、Chem DrawProで書いた構造をもとに一度ユニバーサル力場（Universal Force Field: UFF）計算を行った後の構造を、初期構造とした。基底関数には全て6-31G(d,p)を用いた。基底状態における各分子の構造は、初期構造にC1対称性を与えて最適化した。また、今回議論の鍵となる遅延蛍光発光は、その発光機構から励起三重項状態と励起一重項状態の両方を考慮する必要があるため、Frank-Condon状態のエネルギー計算には、三重項と一重項を半々にして解くよう指定を加えた。

5.4.1-2. 紫外可視吸収スペクトルを用いたベンチマークテスト

まず始めに、分子**1**について、種々の汎関数を用いたFrank-Condon状態におけるエネルギー計算を行い、最適な汎関数について検討した。得られた計算結果からシュミレーションした紫外可視吸収スペクトルの予測を***Figure 5-21-(a)***に示す。その結果、PBE0を汎関数に用いた結果が、実測スペクトルと最もよい形状一致を与えた。この結果を元に、他の分子**2−3**についてもPBE0を用いて計算を行った。実測スペクトルと計算からシュミレーションしたスペクトルそれぞれにおける極大吸収波長のまとめを***Table 5-5***に示す。***Figure 5-21-(b), (c)***および***Table 5-5***に示すように、PBE0は、分子**2**と**3**についてもよい一致を与えた。

Table 5-5. Photophysical properties of **1**–**3**

Compound	λ_{abs} at RT / nm	
	exp.[a]	calcd.[b]
1	282	284
2	291	296
3	301	296

[a] The UV-Vis absorption spectra and the photoluminescence spectra were measured in 1.0 x 10^{-5} M solution in degessed 2-Me-THF. [b] The calculations were carried out in PBE0/6-31G(d,p).

Figure 5-21. UV-Vis spectra of experimental results and calculation results of (a) **1**, (b) **2** and (c) **3**.

5.4.1-3. エネルギー準位と分子軌道

先の紫外可視吸収スペクトルのベンチマークテストから選択したPBE0を汎関数として計算した分子**1**ー**3**のFrank-Condon状態のエネルギー準位を***Figure 5-22***に示す。計算から求まる分子**1**のΔE_{ST}は、0.70 eVと求められた。この分子**1**の計算値は、実測値がほぼ0 eVであるのに対して開きがある。一方分子**2**と**3**では、ΔE_{ST}がそれぞれ0.72 eV, 0.65 eVと求まり、実測値（0.77 eV, 0.60 eV）とよい一致をみた。

分子**2**ー**3**のように大きなΔE_{ST}をもつ分子は、一般に熱励起による最低励起三重項（T_1）から励起一重項（S_1）への逆交換交差は難しい。すなわち、分子**2**ー**3**のΔE_{ST}値の単位をeVから熱力学温度Kへと換算すると、それぞれ8936 K、6963 Kとなり、T_1から熱励起のみで逆項間交差を行うのはほぼ困難である。従って、何か他の要因により励起三重項から励起一重項への逆項間交差が進行し、遅延蛍光が観測されている可能性がある。

上記の問題に対し、計算から得られたエネルギー準位図を確認すると、一連の分子**1**ー**3**は最低励起一重項の近隣に励起三重項T_1ーT_nの軌道が擬縮退している事がわかった。例えば分子**1**では、S_1よりも低いエネルギー準位においてT_1からT_9までが擬縮退しており、S_1とT_9のエネルギー差は0.101 eV（1172 K）となっている。またこのとき、他の汎関数を用いた計算結果においても、同様に擬縮退状態をとる傾向がみられた。これらの計算の結果から分子**1**ー**3**の遅延蛍光は、熱励起が困難なT_1からの逆項間交差による遅延蛍光ではなく、この擬縮退状態を足がかりとしたT_nからの逆項間交差により遅延蛍光が生じている可能性が考えられる。分子**2**ー**3**と同じように擬縮退によりT_nからS_1への逆交換交差による遅延蛍光が起こっている可能性のある分子としては、スズ含有ポルフィリンなどがあげられる。

Figure 5-22. Energy diagrams of (a) **1**, (b) **3** and (c) **3.** Calculated at the PBE0/6-31G(d,p) level of theory.

次に、各分子**1**ー**3**における最高被占軌道（Highest Occupied Molecular Orbital: HOMO）から最低空軌道（Lowest Unoccupied Molecular Orbital: LUMO）への遷移を確認した（***Figure 5-23***）。

まず分子**1**では、①ピリジン環や架橋部位の窒素原子の非共有電子対からピリジン環やトリル基のベンゼン環へのnπ*遷移、および②ピリジン環やベンゼン環内のππ*遷移が顕著に見られた。一方、分子**2**では、鎖状骨格中心のピリジン環を主軸として、右側から左側へと大きく分子内電荷移動している事がわかった。この分子内電荷移動は、分子**3**においても確認された。分子**3**では、環骨格内のππ*遷移に加えて、トリル基から環骨格への分子内電荷移動が見られた。このように、分子**1**と分子**2**ー**3**では、分子**2**ー**3**の方がHOMOからLUMOへの遷移において分子内電荷移動が顕著である事がわかった。この傾向を背景に先の発光スペクトルを見直すと、分子**1**ー**3**では、分子内電荷移動が顕著なものはリン光が観測されやすい事が言える。一般に、分子内電荷移動を始めとする遷移モーメントが大きいと、振電相互作用が小さくなる[21]。振電相互作用が小さくなると、それに伴い内部緩和が促進される。その結果、分子**2**ー**3**ではリン光発光の確率が大きくなる事が考えられる。

このように、分子**1**ー**3**のDFT計算の結果を通じて、「擬縮退状態を足がかりとした遅延蛍光」という従来の遅延蛍光材料にはない新しい設計指針を考案した。

Figure 5-23. Pictorial representations of the frontier MOs of compounds (a) **1**, (b) **2** and (c) **3** calculated at the PBE0/6-31G(d,p) level of theory.

5.4.2. ヒュッケル分子軌道計算から考察する分子1の縮退の起源

先のTD-DFT計算の結果から、一連の分子**1**ー**3**は励起状態において擬縮退を示すことがわかった。一般に縮退および擬縮退状態は、その分子の①対称性か②トポロジー（分子の並び方）に由来する。しかしながらTD-DFT計算は、その分子特有の電子状態等を考慮した様々な電子相関が反映されており、先に得られた擬縮退状態が何に由来するか詳細な議論はできない。一方、分子軌道法の中でも最も近似のあらいものであるヒュッケル分子軌道計算は、最小限の量子力学の原理をもって分子の電子構造に由来する情報を得ることができる。そこで次に、分子**1**についてヒュッケル分子軌道計算を行い、先のTD-DFT計算の結果との整合性を精査した。

5.4.2-1. ヒュッケル分子軌道計算の方法と用いたパラメーター値

原子数nに対してn x nの永年行列式（ヒュッケル行列式）を作り、mathmatica を用いて分子**1**についてヒュッケル分子軌道を算出した。このとき、各原子の結合積分のパラメーター値は、文献で報告されている値を用いた（***Table 5-6***）[22]。

Table 5-6. ヘテロ原子のパラメーター値

原子	クーロン積分	結合積分
炭素		$k_{cc} = 1$
窒素	$h_{N\text{-bridged}} = 0.5$ $h_{N\text{-pyridine}} = 1.5$	

5.4.2-2. 分子1のエネルギー準位と分子軌道

計算によって得られた分子**1**のエネルギー準位図を***Figure 5-24***に示す。***Figure 5-24***に見られるように分子**1**は、ヒュッケル近似においてHOMOとLUMOが６重縮退している事がわかった。分子の対称性に由来するHOMOの縮退は、フラーレンC_{60}に見られるように5重縮退が最大である事が知られている[23]。従って分子**1**の縮退は、分子のトポロジーに由来すると言える。すなわち、分子**1**における縮退状態は、アミノ基を介してピリジン環を*m*-位で結合することでフロンティア軌道がピリジン環と窒素架橋部位両方の窒素原子上に局在化された事に起因する。従ってこの窒素原子上の軌道の局在化からなる縮退状態は、同じく*m*-位でピリジン環を連結した構造を有する分子**2**ー**3**にも適応される。

ヒュッケル近似により得たHOMOとLUMOの軌道を***Figure 5-25***に示す。***Figure 5-25***のHOMOとLUMOの軌道は、DFT計算で得たHOMOとLUMOの軌道とよい一致をみている。これらヒュッケル近似の結果と考察を背景に、DFT計算により与えられたエネルギー準位図***Figure 5-22***を見直すと、窒素原子上の軌道の局在化からなる縮退状態が、電子状態等を考慮したDFT計算では縮退が少しとけ擬縮退状態を形成したと考えられる。

Figure 5-24. Energy diagram of **1** within Hückel approximation (The Coulomb integrals of nitrogen of amino group and pyridine moiety and the resonance integrals were taken from reference [22]).

Hückel-HOMO **Hückel-LUMO**

Figure 5-25. Pictorial representations of the frontier MOs of compound **1** within Hückel approximation (The Coulomb integrals of nitrogen of amino group and pyridine moiety and the resonance integrals were taken from reference [22]).

5.5. 結言

第五章では、これまで研究されていなかったアザカリックス[*n*]ピリジン誘導体（*n* = 3：**1**, *n* = 4：**3**）の基礎的な発光特性を、同じ構成単位をもつ鎖状体（**2**）とのコンフォメーションの比較する事で評価した。その結果、分子**1**ー**3**の発光特性の評価を通じて、**アザカリックス[*n*]ピリジン誘導体の遅延蛍光特性を初めて見出した**。同じ構成単位をもつ分子**1**ー**3**でも、コンフォメーションの自由度が小さいものほどリン光が押さえられ、遅延蛍光のみが観測された。このとき低温ガラスマトリクス条件下にすると、分子**1**ー**3**の遅延蛍光およびリン光は、目視で観測できるほど長い寿命を有する。発光スペクトルの遅延蛍光およびリン光の極大波長から、遅延蛍光の効率に影響を与えるΔE_{ST}値は分子**1**ー**3**においてそれぞれ、nearly 0 eV、0.77 eV、0.60 eVと求められた。従って、環化３量体骨格を有する分子**1**が最も効率的に遅延蛍光を発現させる事が、明らかとなった。

DFT計算やヒュッケル軌道計算などの計算科学的見地から、これら分子**1**ー**3**の遅延蛍光は、ピリジン環の*m*-位連結による擬縮退状態が鍵となると結論づけた。そして、この結果を元に、擬縮退状態を経て遅延蛍光を発現するという新しい遅延蛍光材料の設計指針を提案した。今後、分子**1**と分子**2**ー**3**のりん光挙動の差を明らかとするためには、理論計算の見地から各分子の振電相互作用定数を計算する等により、詳細に検討する必要がある。

5.6. Experimental section

5.6.1. General Information.

All chemicals were received from commercial suppliers and used without further purification. Anhydrous solvents without 2-methyltetrahydrofuran were purchased from Kanto Chemical and used as a dry solvent. 2-Methyltetrahydrofuran (anhydrous, inhibitor-free, ≥99%) was purchased from Sigma-Aldrich®. All reactions were carried out under nitrogen atmosphere using a standard Schlenk technique. Column chromatography was carried out with silica gel 60 (Kanto, 40-100 μm, neutral). Purifications by High Performance Liquid Chromatography (HPLC) were carried out on a JAI LC-9201 using chloroform as an eluent. NMR spectra were recorded on a Bruker AVANCE-400 NMR spectrometer and a Bruker AVANCE-600 NMR spectrometer. ^{1}H and $^{13}C\{^{1}H\}$ spectra were measured with tetramethylsilane (TMS) as internal standard. Elemental analyses were carried out with a Perkin-Elmer 2400 CHN Elemental Analyzer. MALDI-TOF-MS spectra were recorded on AB SCIEX MALDI TOF/TOF 5800 using dithranol as a matrix.

All optical measurements were carried out using degassed 2-Me-THF as solvent in a concentration of 1 x 10^{-5} M. UV-Vis spectra were recorded on a JASCO V-630 spectrophotometer. Phosphorescence lifetime measurements of **2** and PL spectra of **1**–**3** were measured by a HITACHI F-2700 fluorescence spectrophotometer. Emission lifetimes of the fluorescence and delayed fluorescence at 420 nm were measured using a HORIBA FluoroCube (luminous source is NanoLED). Fluorescence quantum yields were obtained by a Hamamatsu Photonics absolute PL quantum yield measurement system C9920-02 (average cycle of response : 100).

5.6.2. Synthesis

Scheme 1. Synthesis of compound **2**. a) *p,p'*-ditolylamine, KHMDS 1.0 M in THF solutions, THF, room temperature, 2 h; b) *p*-toluidine, $Pd_2(dba)_3$, XANTPHOS, toluene, 100 °C, 18 h; c) $Pd_2(dba)_3$, DPPF, toluene, 100 °C, 18 h.

1) **diamine** : The **diamine** was synthesized by previous method.[24]

2) **ditolyl-unit**

A mixture of 2,6-dibromopyridine (1.51 g, 5.0 mmol) and *p,p'*-ditolylamine (0.538 g, 5.0 mmol) in dehydrated tetrahydrofuran (5 mL), a dehydrated tetrahydrofuran solution (1.0 M) of potassium bis(trimethylsilyl)amide (KHMDS) (10 mL, 10 mmoL) was added, and the reaction mixture was stirred for 2 hours at room temperature under nitrogen atmosphere. The products were quenched with NH_4Cl aq. and extracted with ethylacetate. The oily product was isolated by column chromatography on silica-gel (hexane : ethylacetate = 3 : 2) as a yellow solid. After purifing by HPLC, **ditolyl-unit** was obtained as a yellow solid (0.422 g, 24%).

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.17 (dd, *J* = 8.4 Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.13-7.06 (m, 8H), 6.85 (dd, *J* = 7.2 Hz, 0.8 Hz, 1H), 6.48 (dd, *J* = 8.0 Hz, 0.4 Hz, 1H), 2.32 (s, 6H). ^{13}C{^{1}H} NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 158.76, 142.64, 139.79, 139.07, 134.84, 130.03, 126.48, 118.42, 110. 44, 21.04. Calcd for $C_{19}H_{17}BrN_2$: C, 64.60; H, 4.85; N, 7.93; Found: C, 64.88; H, 4.88; N, 7.75. MALDI-TOF-MS Positive : calcd. for $C_{19}H_{17}BrN_2$: 352.06 [m/z]; found, 352.06 [m/z].

3) Compound **2**

A mixture of **ditolyl-unit** (158 mg, 0.51 mmol), **diamine** (74.0 mg, 0.26 mmol), sodium-*t*-butoxide (123 mg, 1.3 mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) [$Pd_2(dba)_3$] (11 mg, 0.013 mmol), and 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (DPPF) (21 mg, 0.038 mmol) were dissolved in toluene (15 mL). The reaction mixture was stirred for 18 h at 100 °C under a nitrogen atmosphere. After cooling to room temperature, the mixture was filtered through celite and concentrated in vacuo. The crude product was purified by column chromatography on aminopropylated silica gel (ethylacetate : hexane = 1 : 10) to afford **compound 2** (212 mg, 98%) as a yellow solid. After purifying by HPLC, compound **2** was obtained as a yellow solid (188 mg, 87%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.91-7.05 (m, 27H), 6.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.30 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.35 (s, 6H), 2.30 (s, 12H). ^{13}C{^{1}H} NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 157.10, 155.86, 155.36, 143.40, 142.11, 137.73, 137.33, 134.65, 133.33, 129.60, 129.48, 128.84, 126.40, 107.78, 106.94, 104.76, 21.10, 20.92. Calcd for $C_{57}H_{51}N_7$: C, 82.08; H, 6.16; N, 11.76; Found: C, 81.86; H, 5.84; N,11.78. MALDI-TOF-MS Positive : calcd. for $C_{57}H_{51}N_7$: 833.42[m/z]; found, 833.42 [m/z].

参考文献

1. a) T. W. Bell, A. B. Khasanov, M. G. B. Drew, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14092-14103; b) J.-D. Cheon, T. Mutai, K. Araki *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2762.
2. a) A. S. Guram, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 790; b) F. Paul, J. Patt, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5969
3. a) J. Ni, K.-J. Wei, Y. Min, Y. Chen, S. Zhan, D. Li, Y. Liu *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 5280. b) F. Zeng, J. Ni, Q.Wang, Y. Ding, S. W. Ng, W. Zhu, Y. Xie *Cryst. Growth Des.* **2010**, *10*, 1611.
4. M.-X. Wang, X-H. Zhang, Q-Y. Zheng, *Angew. Chem., Int. Ed*. **2004**, *43*, 838.
5. H.-Y. Gong, Q.-Y. Zheng, X.-H. Zhang, D.-X. Wang, M.-X. Wang *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4895.
6. E.-X. Zhang, D.-X. Wang, Q.-Y. Zheng, M.-X. Wang *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2565.
7. B. Valeur, M. N. Berberan-Santos *Molecular Fluorescence: Principles and Applications*, Wiley-VCH, **2012**.
8. 日本化学会 編, 未来材料を創出するπ電子系の科学, 化学同人, **2013**.
9. 井上晴夫, 佐々木政子, 高木克彦, 朴鐘震 著, 光化学1, 丸善, **1999**.
10. P. F. McGarry, C. E. Doubleday Jr., C.-H. Wu, H. A. Staab, N. J. Turro *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **1994**, *109*, 77.
11. a) A. Endo, K. Sato, K. Yoshimura, T. Kai, A. Kawada, H. Miyazaki, C. Adachi *Appl. Phys. Lett.* **2011**, *98*, 083302; b) S. Y. Lee, T. Yasuda, H. Nomura, C. Adachi *App. Phys. Lett.* **2012**, *101*, 093306; c) H. Tanaka, K. Shizu, H. Miyazaki, C. Adachi *Chem. Commun.* **2012**, 48, 11392; d) Q. Zhang, J. Li, K. Shizu, S. Huang, S. Hirata, H. Miyazaki, C. Adachi *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14706.
12. a) 第４章参照; b) Zhi Ruoxi、筑波大学修士論文、**2013**.
13. 徳丸克巳 著, 光エレクトロニクスのための「光化学の基礎」, 現代化学, **2006**, *9* - **2007**, *10*.
14. C.-S. Choi, K.-S. Jeon, K.-H. Lee, *J. Photosci.* **2004**, *11*, 71.
15. C. A. Parker, C. G. Hatchard, *J. Phys. Chem.* **1962**, *66*, 2506.
16. a) R. Czerwieniec, J. Yu, H. Yersin *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 8293; b) M. Osawa *Chem. Commun.* **2014** DOI:10.1039/C3CC47871H.
17. S. Park, O.-H. Kwon, Y.-S. Lee, D.-J. Jang, S. Y. Park *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 9649.
18. 「実践 量子化学入門—分子軌道法で化学反応が見える」平山 令明, 講談社
19. Gaussian 09, (Revision C.01), M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S.

Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2010**.

20. a) R. Williams *J. Chem. Phys.* **1958**, *28*, 577; b) H. Sponer, Y. Kanda, L. A. Blackwell *J. Chem. Phys.* **1958**, *29*, 721; c) A. Parker, C. G. Hatchard *Trans. Faraday Soc.* **1961**, *51*, 1894; d) C. A. Parker *Nature* **1963**, *200*, 331. e) C. A. Parker, C. G. Hatchard *Trans. Faraday Soc.* **1963**, *59*, 284; f) C. A. Parker *Spectrochim. Acta*, **1963**, *19*, 989; g) R. G. Kepler, J. C. Caris, P. Avakian, E. Abramson *Phys. Rev. Lett.* **1963**, *10*, 400.
21. T. Sato, M. Uejima, N. Iwahara, N. Haruta, K. Shizu, K.Tanaka *J. Phys.*: *Conf. Ser.* **2013**, *428*, 012010.
22. E. Heilbronner, H. Bock, *The HMO Model and Its Application, Vol.1: Basis and Manipulation*, John Wiley & Sons, **1976**.
23. A. Streitwieser, *Molecular Orbital Theory for Organic Chemists*, John Wiley & Sons, **1961**.
24. Y. Suzuki, T. Yanagi, T. Kanbara, T. Yamamoto *Synlett* **2005**, 263.

CHAPTER 6

総論

本博士論文における研究では、アザカリックス[3]ピリジンの分子骨格に着目し、そこから様々な機能分子へと展開した。すなわち本論文では、「**アザカリックス[3]ピリジンのもつ特異な性質の強化と新機能の開拓を通じ、新しい機能性環状化合物を提供する事**」を目指した（***Figure 6-1***）。

第二章では、従来にはない高い塩基性を有するアミン系の有機塩基化合物を開発し、またその塩基性を制御できる分子設計の指針を確立した。

第三章では、第2章で合成したアザカリックス[3]ピリジン誘導体が有機合成反応における強塩基触媒として機能する事を明らかにした。具体的に、従来のプロトンスポンジ系有機強塩基では進行し難い1,2-付加反応や1,4-付加反応に対し触媒として用いると、反応が効率よく進行する事を明らかにした。

第四章では、アザカリックス[*n*]ピリジン誘導体（n = 3, 4）の安定な供給を可能とする合成法を確立し、さらなる機能性分子へと展開する基盤を築いた。

第五章では、アザカリックス[3]ピリジンと同じ構成成分を有する鎖状体と環状体であるアザカリックス[4]ピリジンの遅延蛍光特性を実験的・理論科学的に評価した。さらには、従来の遅延蛍光材料の設計指針であるドナーアクセプター型分子とは異なる、擬縮退理論に基づいた発光性分子の設計を新たに提案した。

以上述べたように本論文では、アザカリックス[3]ピリジン骨格に適切な分子設計を施す事で、有機塩基触媒や遅延蛍光材料という複数の新しい機能を発現させた。またこのとき、環化三量体骨格ならではの特性を利用することで、機能展開したそれぞれの研究分野における問題の解決を図った。本論文の試みは、単なる一つの有機分子の研究に留まらず、合成化学や超分子化学、触媒化学、そして光化学といった幅広い分野へ高い波及効果をもたらすものと言える。

Figure 6-1. The schematic drawing of this Dr. thesis.

本研究に関する論文および学会発表等

1. 紙上発表

①【国際誌・査読あり・筆頭】

(1) Natsuko Uchida, Ayako Taketoshi, Junpei Kuwabara, Toshihide Yamamoto, Yoshiaki Inoue, Yu Watanabe, Takaki Kanbara
"Synthesis, Characterization, and Catalytic Reactivity of a Highly Basic Macrotricyclic Aminopyridine"
Org. Lett., **2010**, *12*, 5242-5245. ***Highlighted by ACS Noteworthy Chemistry***

(2) Natsuko Uchida, Ayako Taketoshi, Junpei Kuwabara, Takaki Kanbara.
"Molecular Design and Catalytic Activity of Macrocyclic Organic Superbases; Azacalix[3]pyridine Derivatives"
J. Org. Chem., **2012**, *77*, 10631-10637.

(3) Natsuko Uchida, Tohru Sato, Junpei Kuwabara, Yoshinobu Nishimura, Takaki Kanbara
"Delayed Fluorescence Behaviors of Aminopyridine Oligomers: Azacalix[*n*](2,6)pyridines (*n* = 3, 4) and their Analog"
Chem. Lett., **2013** in press (DOI: 10.1246/cl.131037).

(4) Natsuko Uchida, Ruoxi Zhi, Junpei Kuwabara, Takaki Kanbara
"Template-directed synthesis of macrocyclic aminopyridines: azacalix[*n*](2,6)pyridines (*n* = 3, 4)"
submitted.

2. 招待講演【国際学会・口頭発表】

(1) Natsuko Uchida, Junpei Kuwabara, Takaki Kanbara
"Molecular Design of Small ΔE_{ST} for Delayed Fluorescence Materials: Azacalix[*n*](2,6)pyridines and its Linear Analog",
International Workshop on Science and Patents **2013**,
L3, September, **2013**, Tsukuba, Japan.

3. 口頭発表・ポスター発表

① 【国際学会・ポスター発表】

(1) Natsuko Uchida, Ayako Taketoshi, Junpei Kuwabara, Toshihide Yamamoto, Yoshiaki Inoue, Yu Watanabe, Takaki Kanbara
"Preparation and Catalytic Activity of New Organic Superbase Azacalix[3]pyridine",
5th International Symposium on Macrocyclic and Supramolecular Chemistry,

P-42, June, **2010**, Nara, Japan.

(2) Natsuko Uchida, Ayako Taketoshi, Junpei Kuwabara, Toshihide Yamamoto, Yoshiaki Inoue, Takaki Kanbara
"Synthesis, Characterization, and Catalytic Reactivity of Highly Basic Macrotricyclic Aminopyridine",
IUPAC 6th International Symposium on Novel Materials and Synthesis (NMS-VI) & 20th International Symposium on Fine Chemistry and Functional Polymers (FCFP-XX),
P-17, October, **2010**, Wuhan, China.

(3) Natsuko Uchida, Ayako Taketoshi, Junpei Kuwabara, Toshihide Yamamoto, Yoshiaki Inoue, Takaki Kanbara
"Molecular Design of Azacalix[3]pyridine Derivatives as New Organic Superbase Catalyst",
The 3rd International Symposium on Interdisciplinary Materials Science,
P-2-62, March, **2011**, Tsukuba, Japan.

(4) Natsuko Uchida, Junpei Kuwabara, Takaki Kanbara
"Molecular Design and Catalytic Activities of Macrocyclic Superbase: Azacalix[3]pyridine",
7th International Symposium on Macrocyclic and Supramolecular Chemistry,
P-116s, January, **2012**, Dunedin, NewZealand.

(5) Natsuko Uchida, Junpei Kuwabara, Takaki Kanbara
"Preparation and Catalytic Activity of New Organic Superbase Azacalix[3]pyridine",
The Fourth HOPE Meeting,
JP1124, March, **2012**, Tsukuba, Japan.

(6) Natsuko Uchida, Ruoxi Zhi, Junpei Kuwabara, Takaki Kanbara
"One-step synthesis of azacalix[3]pyridine derivatives and their applications for organic superbase catalysts",
The 4th Tsukuba-Hsinchu Joint Symposium on Interdisciplinary Nano-Science and Technology,
P-24, December, **2012**, Tsukuba, Japan.

(7) Natsuko Uchida, Junpei Kuwabara, Takaki Kanbara,
"Molecular Design of Small ΔE_{ST} for Delayed Fluorescence Materials: Azacalix[*n*](2,6)pyridines and its Linear Analog",
International Workshop on Science and Patents 2013,
IWP065, September, **2013**, Tsukuba, Japan.

② 【国内学会・口頭発表】

(1) 内田奈津子, 竹歳絢子, 桑原純平, 山本敏秀, 井上善彰, 神原貴樹. “アザカリックスピリジン構造を有する新奇有機超塩基の合成とその性質”. 第90回日本化学会春季年会（1P-071、口頭A講演、大阪府、2010年3月）

(2) 内田奈津子, 竹歳絢子, 桑原純平, 山本敏秀, 井上善彰, 神原貴樹. “アザカリックスピリジン構造を有する新奇有機超塩基の設計とその触媒機能の開拓”. 第21回基礎有機化学討論会（P-27、愛知県、2010年9月）

(3) 内田奈津子, 竹歳絢子, 桑原純平, 神原貴樹. “アザカリックス[3]ピリジン構造を有する有機塩基触媒によるマイケル付加反応とヘンリー反応の評価”, 第5回日本化学会関東支部大会（1B6-27、東京都、2011年8月）

(4) 内田奈津子, 桑原純平, 西村賢宣, 神原貴樹. “アミノピリジンオリゴマーの発光特性の評価”, 第5回日本化学会関東支部大会（4A5-04、口頭B講演、滋賀県、2013年3月）

③ 【国内学会・ポスター発表】

(1) 内田奈津子, 竹歳絢子, 神原貴樹. “新奇プロトンスポンジの合成と触媒機能の開拓”. 第4回 アトミック/ポリスケールテクノロジー連携研究会, （C-26、北海道、2010年8月）

(2) 内田奈津子, Zhi Ruoxi, 桑原純平, 神原貴樹. “環状化合物アザカリックス[3]ピリジンの一段階合成とそれらを用いた有機塩基触媒反応の評価”, 第6回超分子若手懇談会（P-15、神奈川県、2011年7月）

(3) 内田奈津子, 桑原純平, 神原貴樹. “テンプレート法を用いた環状化合物アザカリックスピリジン類の効率的合成”, 第22回基礎有機化学討論会（2P123、茨城県、2011年9月）

(4) 内田奈津子, 桑原純平, 神原貴樹. “アミノピリジンオリゴマーの発光特性の評価”, 第23回基礎有機化学討論会（2P038、京都府、2012年9月）

4. 研究助成

(1) 2011年6月 平成23年度 筑波大学 研究基盤支援プログラム Aタイプ助成。

(2) 2012年4月 平成24年度 財団法人日本科学協会 笹川科学研究助成。

5. 工業的所有権（特許•公開中）

(1) 神原貴樹, 竹歳絢子, 内田奈津子, 山本敏秀, 井上善彰, 渡邉木綿
出願：2010-50051、公開：2011-184339、出願日：2010年3月、公開日：2011年9月
『新規なアザカリックス[3]ピリジン及びその製造方法』

(2) 神原貴樹, 竹歳絢子, 内田奈津子, 山本敏秀, 井上善彰, 渡邉木綿
出願：2010-201562、公開：2012-056882、出願日：2010年9月、公開日：2012年3月
『アザカリックス[3]ピリジニウム塩、その製造方法、及びそれを用いてなるポリアルキレングリコールの製造方法』

謝辞

本論文は、筆者が筑波大学大学院数理物質科学研究科において行った研究をまとめたものです。研究を遂行するにあたり、多くの方々にご指導、ご協力を賜りました。恵まれて様々な場に参加させて頂き、様々な方々と知り合う機会を与えて頂いたことが、本論文の成果に繋がったものと感謝しております。この場をお借りして心よりお礼申し上げます。

本研究を進めるにあたり、ご指導を賜りました筑波大学数理物質系物質工学域 神原貴樹教授に心より厚く御礼申し上げます。神原先生から、知りたい事をやりたいように研究できる環境や、多くの知識を得る機会を与えていただきました。先生から教えていただいた多くのことを今後社会人になっても活かしていきたいと思います。

筑波大学数理物質系物質工学域 中村潤児教授、後藤博正准教授には、本論文をまとめるにあたり、副査をお引き受けいただき、多くのご助言を賜りました。また学会発表の際にもご指南いただき、ロジックを整理する機会を頂きました。厚く御礼申し上げます。

筑波大学数理物質系化学域 西村賢宣准教授には、副査をお引き受けいただき、また第５章の研究において発光寿命測定の解析と数多くのご助言を賜りました。節目節目に西村先生にご指南いただいた事で、第５章の内容をまとまりあるものにする事ができました。本論文や投稿論文を執筆する際には、激励していただき大変励みになりました。心より感謝申し上げます。

第５章の理論計算について共同研究をさせていただき、懇切丁寧にご指南賜りました京都大学工学研究科分子工学専攻 佐藤徹准教授に心より感謝申し上げます。佐藤先生と共同研究を行う機会を得られたことは、私にとって他では得難い貴重な経験となりました。私も先生を見習い、一期一会の精神で技術や知識を次に繋げて行こうと思います。

本論文の研究において数多くの助言を賜りました筑波大学数理物質系物質工学域 桑原純平講師に心より感謝致します。日々見守り、私が困っているときや問題を抱えている時には一緒に悩み、私が博士の学生として自分の手で解決する事ができるよう、的確なアドバイスを与えてくださいました。心より感謝申し上げます。

株式会社堀場製作所の三村享様、中田靖様、赤路佐希子様には、本研究で合成した分子の評価の際に、発光寿命測定をしていただきました。本研究の有用性を明確にする事ができ、博士論文としてまとまりのある成果を得ました。特に三村様には、ただの博士学生の話に耳を傾け何度もご相談する機会を与えていただきました。重ねて、御礼申し上げます。

研究室事務の染矢香代様には、研究に集中できる環境を与えていただきました。心より感謝致します。

先輩である崔星集さんに心より感謝申し上げます。崔さんには、実験での技術や研究の指針といった直接的な指導は勿論のこと、日々の研究生活で大変お世話になりました。本当にありがとうございました。

筑波大学数理物質系化学域 鍋島研究室の方々には、発光量子収率測定や長寿命発光スペクトル測定をさせていただきました。心より感謝いたします。

アザカリックスピリジンの研究を行うにあたり、多くの貴重な知見を残してくださいました鈴木裕さん、宮崎優子さん、柳孝典さんに心より感謝致します。先人の成果なしには、新しい研究領域に挑戦する事はできませんでした。

博士課程を共に過ごした同期の本田寛哉君、山縣拓也君、修士課程を共に過ごした滑川友美さん、小川泰幸君、久木野稔君、齊藤圭介君に心より感謝致します。同期の皆さんがいてくれたので、研究生活と最後まで向き合う事ができました。

後輩の相木彰太君、掛札隆太君、村上隆俊君、星野純一君、平山貢君、大塚直也君、藤波洋平君、Beh Xin Ningさん、立田真大君、高橋宏達君、山田晃君、郅若渓さん、小畑紅生さん、木島雄平君、關康裕君、野原雄太君、山崎光太郎君、酒井優君、庵地輝君、熊田達也君、倉持政宏君、高瀬直人君、山脇和馬君、氏家義人君、志水大和君、藤浦健斗君、藤江陽平君　、柳弘太君、陳捷然君に感謝致します。自慢の後輩たちである皆さんおかげで、博士三年間を明るく過ごす事ができました。また、皆さんの先輩後輩に対する思いやり溢れる精神には、いつも本当に頭が下がる思いでした。特に直属の後輩であった郅若渓さんには、本論文第４章の研究を共に励んでくれました。いつもひたむきに実験する姿勢には多くの事を学ばせて頂きました。心より感謝致します。

最後に、私をいつも支え、深い理解と力強い励ましをくれた、祖父母、両親、兄達に心から感謝致します。

平成２６年　２月　内田 奈津子