

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 16 日現在

機関番号：32629

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23550140

研究課題名(和文)ビス(カルボニルアミノ)ピリジン構造を利用した大環状化合物の構築

研究課題名(英文)Synthesis of macrocycles using bis(carbonylamino)pyridine unit

研究代表者

横山 明弘 (Yokoyama, Akihiro)

成蹊大学・理工学部・教授

研究者番号：50343637

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：4位に側鎖を有する2,6-ジアミノピリジンを合成し、テレフタル酸クロリドとの縮合反応による大環状化合物の合成を検討した。その結果、溶媒として1,4-ジオキサン、塩基としてN-エチルジイソプロピルアミンを用い、50℃で反応を行うと、中程度の分子量を有するオリゴマーが生成した。得られた生成物の混合物のなかから環状化合物の分離を試みたところ、目的物と同程度の分子量の化合物を含む分画を得ることができた。

研究成果の概要(英文)：4-Substituted 2,6-diaminopyridine was prepared, and condensation reaction of this compound with terephthaloyl chloride was studied for the synthesis of macrocycles. When the reaction was carried out in 1,4-dioxane at 50 degree with N-ethyl-diisopropylamine as a base, the oligomers with moderate molecular weight were obtained. Separation of the crude products afforded the products with desired molecular weight.

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・高分子合成

キーワード：大環状化合物 アミド結合

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 本研究では、2,6-ビス(カルボニルアミノ)ピリジンユニットの特異な構造に着目した。このユニットはアミノカルボニル基に結合した2つのユニットを約  $120^\circ$  の角度で配置することができるため、直径が大きい環状化合物の部分構造として用いることができる。

(2) これまでに2,6-ビス(カルボニルアミノ)ピリジンユニットに対して、メタフェニレンや2,6-ピリジルなどのメタ形の芳香環を組み合わせたオリゴマーが逐次的に合成されており、らせん構造や環状構造が構築されてきた。しかしこれらの構造ユニットを用いた場合は、環状構造やらせん構造の内径を大きくすることが難しい。一方、2,6-ビス(カルボニルアミノ)ピリジンユニットを、パラフェニレンのように直線性の高いパラ型芳香環でつなぐことで、内系の大きな環状化合物を構築することができる。またこのような化合物の合成例はなく、これらは新規化合物である。

### 2. 研究の目的

本研究は4位に置換基を有する2,6-ジアミノピリジン誘導体とテレフタル酸クロリドの反応により、それぞれのユニットが交互に結合した大環状化合物の効率的な合成法を確立し、その立体構造の解明を目的とする。

(1) 反応溶媒や温度および塩基などを種々検討し、一段階で効率的に大環状化合物を合成するための反応条件ならびに目的物の精製方法を確立する。

(2) 大環状化合物の自己組織化を検討し、その積み重ねによるチューブ構造の構築を目指す。

### 3. 研究の方法

(1) 市販のケリダム酸をエチルエステル化し、光延反応により4位にトリエチレングリコールモノメチルエーテル基を導入する。その後、Curtius転位を行うためにヒドラジンと反応させた後に、酸性条件下で亜硝酸ナトリウムと反応させる。次にエタノール中で加熱してジカルバメート体とした後に、加水分解によって目的とする2,6-ジアミノピリジン誘導体を合成する。

(2) 上記で合成した化合物とテレフタル酸クロリドとを重縮合条件下で反応させ、大環状化合物を一工程で得るための反応条件の最適化を行う。

(3) (1)の合成と同様に、イソブチルオキシ基を有するジアミノピリジン体を合成する。さらに、得られたジアミノピリジン体を用い、前年度に確立した方法で大環状化合物の合成を検討する。

(4) 種々の溶媒を用いて大環状化合物を再結晶することにより、単結晶化を検討する。

(5) 大環状化合物の芳香環どうしの疎水性

相互作用や - 相互作用などの親和力に基づく自己集積化を検討する。また、環状ウレアユニットを側鎖に有するポリマーを用い、ポリマーのウレアユニットと大環状化合物の2,6-ビス(カルボニルアミノ)ピリジンユニット間の水素結合による擬ポリロタキサンの形成を検討する。

### 4. 研究成果

まず、大環状化合物を合成する際に必要なモノマーとして、トリエチレングリコールモノメチルエーテル(TEG)基を側鎖として有するジアミノピリジン誘導体を合成するために、文献を参考にしてビスカルボニルアジド体のCurtius転位を利用した合成ルートを検討した。触媒量の硫酸存在下で市販のケリダム酸をエタノール中で加熱還流し、ジエチルエステル体に変換した。次に、テトラヒドロフラン中、ジイソプロピルアゾジカルボキシレートとトリフェニルホスフィンおよびTEG-OHを用いた光延反応により4位のヒドロキシ基にTEGユニットを導入し、さらにエタノール中でヒドラジンを反応させてビスカルボニルヒドラジン体へと変換した。得られた化合物に対して塩酸中で亜硝酸ナトリウムと反応させてビスカルボニルアジド体への変換を検討したが、生成物の水溶性が高いために、反応液から目的物を単離することが非常に困難であった。そこで次に、無水条件下における反応を検討した。すなわち塩化水素存在下、エタノール中でビスカルボニルヒドラジン体に対して亜硝酸アミルを作用させてビスカルボニルアジド体へと変換し、後処理をせずにそのまま反応液を加熱還流してCurtius転位を行った。その結果、低い収率ではあるが、目的とするビスカルバメート体を得ることが出来た。最後にエタノール中でビスカルバメート体に水酸化カリウムを作用させて加水分解を行い、目的とするモノマーへの変換を検討した。その結果、原料の消費は確認できたが、生成物の水溶性が非常に高いために、目的物を単離することが困難であった。

次にイソブチルオキシ基を有するモノマーの合成を検討した。市販のケリダム酸と臭化ベンジルを乾燥アセトン中で加熱還流し、ジベンジルエステル体を得た。次にこのジベンジルエステル体をメタノール中でアンモニアと反応させ、ジアミド体を得た。さらにジアミド体のベンジルエーテルをDMF中、触媒としてパラジウムカーボンを用いて加水素分解し、OH体を得た。このOH体にDMF中でヨウ化イソブチルを作用させ、イソブチルオキシ側鎖をもつジアミドを得た。その後、Hofmann転位によりアミドをアミンに変換してモノマーの合成を試みたが、目的物は得られなかった。これは、後処理の際に乾燥剤として用いた無水硫酸マグネシウムに、塩基性である目的物

が吸着したためと考えた。そこで塩基性の乾燥剤である炭酸カリウムを用いたところ、目的とするモノマーを得ることができた。

得られたジアミノモノマーとテレフタル酸クロリドとの反応による大環状化合物の合成を検討した。溶媒としてテトラヒドロフラン、塩基としてトリエチルアミンを用い室温で反応を行い、生成物をゲル浸透クロマトグラフィーで分析した。その結果、数平均分子量が 920 の生成物ならびにそれより分子量の小さい生成物の混合物が得られたことがわかった。目的とする化合物は、ピリジンユニットとベンゼンユニットをそれぞれ 6 個ずつ含む分子量 1866 の大環状化合物であるため、より高分子量の生成物を得るために溶媒や塩基の種類、反応温度などの反応条件を検討した。その結果、溶媒として 1,4-ジオキサン、塩基として N-エチルジイソプロピルアミンを用い、50 で反応を行うと、数平均分子量が 1800 程度の生成物が得られることがわかった。

生成物の分離をサイズ排除モードのクロマトグラフィーで検討したところ、生成物がカラム中のポリスチレンゲルに吸着するため、分離が困難であった。溶離液として用いる溶媒の種類(クロロホルムまたはテトラヒドロフラン)およびアンモニウム塩や酸などの様々な添加物を検討したが、分離を改善することができなかった。そこで分取用薄層クロマトグラフィーを用いた分離を検討したところ、目的物と同程度の分子量の化合物を含む分画を得ることができた。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 20 件)

- (1) Akihiro Yokoyama, Makoto Karasawa, Masahisa Taniguchi, Tsutomu Yokozawa, "Successive formation of two amide linkages between two benzene rings," *Chem. Lett.*, **42**, 641-642 (2013). 査読あり. DOI: 10.1246/cl.130143.
- (2) Hisato Ishikawa, Takayuki Sugiyama, Akihiro Yokoyama, "Synthesis of 2,3-bis(halomethyl)quinoxaline derivatives and evaluation of their antibacterial and antifungal activities," *Chem. Pharm. Bull.*, **61**, 438-444 (2013). 査読あり. DOI: 10.1248/cpb.c12-01061.
- (3) Yoshihiro Ohta, Teruaki Kanou, Akihiro Yokoyama, Tsutomu Yokozawa, "Synthesis of well-defined, amphiphilic poly(ethylene glycol)-*b*-hyperbranched polyamide," *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **51**, 3762-3766 (2013). 査読あり. DOI: 10.1002/pola.26762.
- (4) Yoshihiro Ohta, Tadahiko Shirakura,

Akihiro Yokoyama, Tsutomu Yokozawa, "Synthesis of polystyrene-*graft*-poly(*p*-benzamide) by chain-growth condensation polymerization and radical polymerization: Improvement of thermal properties of polystyrene," *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **51**, 1887-1892 (2013). 査読あり. DOI: 10.1002/pola.26548.

- (5) Yoshihiro Ohta, Yusuke Kamijyo, Akihiro Yokoyama, Tsutomu Yokozawa, "Synthesis of well-defined, water-soluble hyperbranched polyamides by chain-growth condensation polymerization of AB<sub>2</sub> monomer," *Polymers*, **4**, 1170-1182 (2012). 査読あり. DOI: 10.3390/polym4021170.
- (6) Tomoko Yamaguchi, Shinya Watanabe, Yuriko Matsumura, Yoshikazu Tokuoka, Akihiro Yokoyama, "Synthesis of oxovanadium complexes and their apoptosis-inducing activity in leukemia cells," *Chem. Pharm. Bull.*, **60**, 508-512 (2012). 査読あり. DOI: 10.1248/cpb.60.508.
- (7) Yuka Yamazaki, Akihiro Yokoyama, Tsutomu Yokozawa, "Three-arm star block copolymers of aromatic polyether and polystyrene from chain-growth condensation polymerization, atom transfer radical polymerization, and click reaction," *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **50**, 3648-3655 (2012). 査読あり. DOI: 10.1002/pola.26155.
- (8) Yutaka Nanashima, Rena Shibata, Ryo Miyakoshi, Akihiro Yokoyama, Tsutomu Yokozawa, "Investigation of catalyst-transfer condensation polymerization for the synthesis of n-type -conjugated polymer, poly(2-dioxaalkylpyridine-3,6-diyl)," *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **50**, 3628-3640 (2012). 査読あり. DOI: 10.1002/pola.26152.
- (9) Tomoko Yamaguchi, Shinya Watanabe, Yuriko Matsumura, Yoshikazu Tokuoka, Akihiro Yokoyama, "Oxovanadium complexes with quinoline and pyridinone ligands: Syntheses of the complexes and effect of alkyl chains on their apoptosis-inducing activity in leukemia cells," *Bioorg. Med. Chem.*, **20**, 3058-3064 (2012). 査読あり. DOI: 10.1016/j.bmc.2012.02.063.
- (10) Hisato Ishikawa, Takayuki Sugiyama, Keisuke Kurita, Akihiro Yokoyama, "Synthesis and antimicrobial activity of 2,3-bis(bromomethyl)quinoxaline derivatives," *Bioorg. Chem.*, **41-42**, 1-5 (2012). 査読あり. DOI:

- 10.1016/j.bioorg.2011.12.002.
- (11) Yutaka Nanashima, Akihiro Yokoyama, Tsutomu Yokozawa, "Synthesis of Well-Defined Poly(2-alkoxy-pyridine-3,5-diyl) via Ni-Catalyst-Transfer Condensation Polymerization," *Macromolecules*, **45**, 2609-2613 (2012). 査読あり. DOI: 10.1021/ma202756y.
- (12) Yutaka Nanashima, Akihiro Yokoyama, Tsutomu Yokozawa, "Synthesis of novel blue-light-emitting polypyridine," *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **50**, 1054-1061 (2012). 査読あり. DOI: 10.1002/pola.25891.
- (13) Akihiro Yokoyama, Yuko Inagaki, Tomomi Ono, Tsutomu Yokozawa, "Synthesis and helical properties of *N*-substituted *p*-benzamide random copolymers possessing chiral/achiral and (*S*)/(*R*) side chains," *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **49**, 1387-1395 (2011). 査読あり. DOI: 10.1002/pola.24559.
- (14) Tomoyuki Ohishi, Toshiya Suzuki, Tetsuro Niiyama, Koichiro Mikami, Akihiro Yokoyama, Kosuke Katagiri, Isao Azumaya, Tsutomu Yokozawa, "Synthesis of linear and cyclic aromatic peptides with fixed conformation owing to intramolecular hydrogen bonding by condensation polymerization method," *Tetrahedron Lett.*, **52**, 7067-7070 (2011). 査読あり. DOI: 10.1016/j.tetlet.2011.10.071.
- (15) Yoshihiro Ohta, Yusuke Kamiyo, Shuichi Fujii, Akihiro Yokoyama, Tsutomu Yokozawa, "Synthesis and Properties of a Variety of Well-Defined Hyperbranched *N*-Alkyl and *N*-H Polyamides by Chain-Growth Condensation Polymerization of  $AB_2$  Monomers," *Macromolecules*, **44**, 5112-5122 (2011). 査読あり. DOI: 10.1021/ma200980t.
- (16) Koichiro Mikami, Hiroaki Daikuhara, Jyunya Kasama, Akihiro Yokoyama, Tsutomu Yokozawa, "Synthesis of poly(naphthalenecarboxamide)s with low polydispersity by chain-growth condensation polymerization," *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **49**, 3020-3029 (2011). 査読あり. DOI: 10.1002/pola.24737.
- (17) Tsutomu Yokozawa, Ryosuke Suzuki, Masataka Nojima, Yoshihiro Ohta, Akihiro Yokoyama, "Precision Synthesis of Poly(3-hexylthiophene) from Catalyst-Transfer Suzuki-Miyaura Coupling Polymerization," *Macromol. Rapid Commun.*, **32**, 801-806 (2011). 査読あり. DOI: 10.1002/marc.201100037.
- (18) Chih-Feng Huang, Yoshihiro Ohta, Akihiro Yokoyama, Tsutomu Yokozawa, "Efficient Low-Temperature Atom Transfer Radical Coupling and Its Application to Synthesis of Well-Defined Symmetrical Polybenzamides," *Macromolecules*, **44**, 4140-4148 (2011). 査読あり. DOI: 10.1021/ma200494m.
- (19) Koichiro Mikami, Hiroaki Daikuhara, Yuko Inagaki, Akihiro Yokoyama, Tsutomu Yokozawa, "Chiral Amplification Based on Sergeants and Soldiers Effect in Helically Folded Poly(naphthalenecarboxamide)," *Macromolecules*, **44**, 3185-3188 (2011). 査読あり. DOI: 10.1021/ma200055g.
- (20) Kazuo Yoshino, Akihiro Yokoyama, Tsutomu Yokozawa, "Synthesis of a variety of star-shaped polybenzamides via chain-growth condensation polymerization with tetrafunctional porphyrin initiator," *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **49**, 986-994 (2011). 査読あり. DOI: 10.1002/pola.24511.

[学会発表](計7件)

- (1) 倉持甚也, 高石和人, 横山明弘, 「芳香族ラダー型ポリアミド合成における反応条件の最適化」, 日本化学会第94春季年会, 2014年03月27-30日, 名古屋大学東山キャンパス.
- (2) 矢部達也, 高石和人, 横山明弘, 「ピナフチルとピフェニルのねじれを利用した不斉空洞を有する大環状化合物の合成」, 日本化学会第94春季年会, 2014年03月27-30日, 名古屋大学東山キャンパス.
- (3) 倉持甚也, 岸本一樹, 高石和人, 横山明弘, 「フェニルエステルモノマーを用いた芳香族ラダー型ポリアミドの合成」, 第62回高分子討論会, 2013年09月11-13日, 金沢大学角間キャンパス.
- (4) 矢部達也, 高石和人, 横山明弘, 「軸性不斉ピナフチルを用いた組井桁不斉化合物の合成」, 第24回基礎有機化学討論会, 2013年09月05-07日, 学習院大学目白キャンパス.
- (5) 鈴木准, 高石和人, 横山明弘, 「不斉反転しない軸性不斉ピピリジルの合成と光学特性」, 第24回基礎有機化学討論会, 2013年09月05-07日, 学習院大学目白キャンパス.
- (6) 矢部達也, 高石和人, 横山明弘, 「組井桁不斉を有するピナフトファン」の合成」, 第10回ホスト・ゲスト化学シンポジウム, 2013年05月25-26日, 和歌山大学.
- (7) 鈴木准, 高石和人, 横山明弘, 「分子内不斉移動を利用した軸性不斉ピピリジルの合成とその構造」, 第10回ホスト・ゲスト

ト化学シンポジウム，2013 年 05 月 25-  
26 日，和歌山大学．

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕  
出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕  
ホームページ等  
なし

## 6．研究組織

### (1)研究代表者

横山 明弘 (YOKOYAMA, Akihiro)  
成蹊大学・理工学部・教授  
研究者番号：5 0 3 4 3 6 3 7

(2)研究分担者  
なし

(3)連携研究者  
なし