連載 高分子科学最近の進歩

フラーレン化学最近の進歩

2. フラーレンの化学反応性

山子 茂 Shigeru YAMAGO, 京都大学工学部
中村 栄一 Eiichi NAKAMURA, 東京大学大学院理学系研究科

1. はじめに

フラーレンは閉じた3次元的な中空構造が歪んだ sp^2 炭素同士の共有結合によって作りだされている、これまでにない新しい構造をもつ炭素同素体である。他の炭素同素体であるダイヤモンドやグラファイトと異なり、分子性をもつ点でも際だった特徴をもつ化合物群である。1990年のKratschmer, Huffmanによるフラーレンの大量合成法の発見以来、この全く新しい化合物は、多くの科学者、技術者の興味を引き、その分子の性質、その集合体の物性、さらにはその炭素材料としての利用等の幅広い視点から多くの研究が多方面で同時進行している¹⁾。なかでも、フラーレン誘導体が光導電性ポリマーや触媒、さらには医薬・診断薬になる可能性が示唆されて以来、フラーレン骨格の外部(エキソヘドラル)に他の化合物を結合させることにより両者の特徴を合わせ持つハイブリッド分子群を作る試みが盛んに行われるようになってきている²⁾。ここでは、フラーレンのエキソヘドラルな化学の最近の進歩について、フラーレン誘導体の合成法とその応用的利用について紹介する。

フラーレンは骨格歪みをもつ sp^2 炭素より成り、その π 結合はフラーレン骨格の外側に張り出している。さらに、当初考えられていたような芳香族化合物というよりも共役ポリオレフィンとしての性質を示し、低いイオン化ポテンシャルと共に高い電子親和力をもつ。換言すれば、HOMO-LUMOギャップが小さいことから高い反応性を示す。フラーレンの最も代表的な化合物である C_{60} に対しては、さまざまな反応が試されており、求核反応剤、求電子反応剤共に C_{60} に対して高い反応性を示すことが明らかとなっている。 C_{60} は還元電位が低い(-0.36 V vs SCE, ベンゼン溶液)と共に、最高6個の電子を受け取ってヘキサアニオンにまで還元されることから、フラーレンを電子受容体として用いる反応はこの化合物の最も一般的な反応となっている³⁾。すなわち、 C_{60} 上の二重結合は電子不足性を示すため、これに対しこれまでにカルベン、エノールエーテル⁴⁾、ジアゾメタンやアゾメチンイリドさらにトリメチレンメタン等の1,3-双極子、ジェンが室温程度の穏和な条件で反応し、それぞれ3~6員環構造をもつ化合物が得られることが明らかになっている。また、有機リチウム試薬やグリニャール試薬、あるいはエノラート等⁵⁾の求核性の高い有機典型金属化合物も C_{60} に対して速やかに反応することが明らかになっている。

一方、ケテンシリルアセタールやイナミンのような求核性の弱い反応剤はこのままでは反応しない。しかし、反応溶液に光を当ててフラーレンを活性化することにより反応が速やかに進行することがわかってきた⁶⁾。すなわち、 C_{60} の溶液が紫色をしていることから推察されるように、フラーレン類は紫外から可視領域にかけての光を吸収する。光励起された C_{60} の還元電位は約1.14 V vs SCEであり、 C_{60} そのものより還元されやすくなっている⁷⁾。すなわち高い求電子性を示すことから、弱い求核

Recent Development of Fullerene Chemistry

山子 茂 京都大学工学部大学院合成・生物化学専攻(606-01 京都市左京区吉田本町)助手, 理博(写真左)

1986年東工大理学部化学科卒, 1991年東工大大学院理工学専攻科修了。同年東工大理学部化学科助手, 1995年より京大工学部助手, 専門は有機化学。〈趣味〉運動, 旅

中村 栄一 東京大学大学院理学系研究科(113 東京都文京区本郷7-3-1)教授, 理博(写真右)

1973年東工大理学部卒, 1993年東工大教授, 1995年東大大学院理学系研究科教授, 専門は有機化学。〈趣味〉音楽, 山歩き

図1 有機フラーレン誘導体の構造

反応剤でも十分に反応できるようになるのである。

図1にわれわれの研究室で開発した手法を用いて合成した C_{60} 誘導体の骨格の基本構造を示す。 C_{60} はエキソヘドラルの結合生成に関して、6員環と6員環の間(6,6-位)と5員環と6員環の間(5,6-位)で結合を形成する二つの形式をもつ。しかし、われわれの得た生成物はいずれも6,6-位に置換基をもつ生成物であった。

これらの検討により、電子受容体としてフラーレン類の反応性が明らかになったと共に、フラーレンにさまざまな有機官能基を導入することも可能になった。これらの生成物の可視-紫外吸収スペクトルや還元電位等のフラーレンに特長的な物性は C_{60} 自体と比べほとんど変化しない一方、導入した有機官能基の影響により、フラーレン化合物を取り扱う上で一般的に問題となる溶解性と分離精製の困難さを大きく改善できることがわかった。

3. フラーレンハイブリッドの合成

上記反応で得られた生成物の最大の特長は、アルコール基などの反応性の高い官能基をもつ点である。もし有機官能基の特長反応性を活かし、反応性の高い C_{60} 部位を損なうことなく選択的に官能基での化学変換が行えれば、これもまた新しい有機フラーレン類の合成法となると考えられる。実際、 C_{60} 部位は強い塩基性条件に対しては活性であり不安定であるが、弱い塩基性から強い酸性条件下、さらに酸化条件に対しては安定であり、種々の選択的官能基変換反応が可能であることが明らかになった。これらの検討により、アルコール部位のエス

図2 水溶液に可溶なフラーレンカルボン酸の構造

テル化やエーテル結合生成反応によりアミノ酸や糖を分子内にもつフラーレン誘導体が合成できた⁸⁾。フラーレンは非極性化合物であり、水などの極性溶媒に対しては全く不溶である。しかし、上記手法を用いて合成した、カルボン酸残基をもつフラーレン誘導体 **9** は水に可溶であると共に、以下に述べるように、生理活性⁹⁾や有機材料化学の分野¹⁰⁾で、非常に興味深い性質をもつことが明らかになった。また、われわれとほぼ同時に、ジアゾメタンと C_{60} との反応生成物での選択的化学変換により得られた3員環構造をもつフラーレンジカルボン酸 **10** も、水に可溶であると共に興味深い生理活性を示すことがわかった¹¹⁾。(図2)

4. フラーレン誘導体の生理活性

フラーレンを研究する上で一つの問題点はこれらの化合物の生体(研究者を含む)への影響である。特に、ピレンを代表とするポリ芳香族化合物が発癌性物質としてよく知られていることから、フラーレン誘導体の毒性の検討は必須の課題である。他方、フラーレンの反応性や活性酸素発生能、さらにその特徴的な構造を考えると、適当な置換基をもつフラーレン誘導体がフラーレンを活性部位とする医薬や診断薬に用いられる可能性もあり、フラーレンの生理活性は興味深い分野である。

高い化学反応性や光化学的性質からフラーレンが生理活性をもつ可能性が指摘されていたが、1992年に至るまでその直接的な証拠はなかった¹²⁾。フラーレンの生理活性が報告されていないひとつの理由として、フラーレン類が水などの極性物質に不溶であることがあげられる。そこで、上記フラーレンカルボン酸 **9** を用いて種々の生理活性を調べたところ、暗所では全く生理活性がなかったのに対し、光照射下においては顕著な生理活性が発現することを明らかにした¹⁰⁾。すなわち、**9** は蛍光強度程度の光照射下において、細胞の成長阻害活性やDNAの切断活性、さらに酵素の活性阻害活性などの幅広い生

理活性を示した。さまざまな対照実験により、生理活性の発現にはフラレン誘導体の水に対する溶解性と、光励起されたフラレン誘導体の一重項酸素生成能力とが関与していることが示唆された。この結果は、フラレン誘導体がガンの光力学的療法に用いられる可能性を示唆している。この点に関しては、長波長の赤外部位の光を効率良く吸収することが望ましく、 C_{60} よりも高次フラレンの方が相応しいと考えられる。現在活発に検討が行われている高次フラレンの官能基化の検討により、フラレン誘導体が光力学的療法に用いられる日が来ることが期待される。

さらに、最近、DNA の塩基配列を選択的に認識する有機残基を C_{60} と連結させることにより、二重鎖 DNA の塩基配列を高度に選択して切断できることがわかった¹³⁾。すなわち、標的 DNA に対し Watson-Crick および Hoogsteen 型の水素結合を形成する相補的な塩基配列をもつ核酸 (14 量体) をフラレン誘導体 **1** と結合して **11** を合成した (式 1)。これを、一重鎖、二重鎖、およびヘアピン構造をもつ二重鎖 DNA に作用させて光を照射したところ、フラレンの近傍にあるグアニン塩基で選択的に DNA 鎖の切断が起こることがわかった。

フラレン核酸ハイブリッドと DNA との相互作用の模式図を示す (図 3)。 C_{60} は大きな分子量にもかかわらずコンパクトな構造をしているため、 C_{60} 部位は DNA の大きな溝にうまく入り込める可能性があることがわかる。このような選択的 DNA 鎖の認識および切断は、将来のゲノムの塩基配列決定法や遺伝子治療薬としての利用の可能性を期待させる¹⁴⁾。

米国のグループは、水溶性フラレン誘導体 **10** が抗

図 3 フラレン誘導体による DNA 二重鎖の選択的認識

AIDS ウイルス活性および HIV protease 阻害活性を示すことを明らかにしている^{11), 15)}。ここでは、フラレンは HIV 蛋白質分解酵素の活性部位ポケットにちょうどはまり込む形になっていて、フラレンと酵素の活性部位との疎水性相互作用が重要であることが示唆されている。

以上の結果から、フラレンの *in vitro* の活性に関する興味を持たれているが、この点に関する最も基礎的な情報である体内への取り込み、分布、および排泄といったフラレンの動態、そして急性毒性に関する情報は全くなかった。そのような研究に必須の放射線同位体標識をしたフラレン誘導体 **9b** の合成を行い、ラットにおける系口投与、静脈投与における体内動態の検討を行った¹⁶⁾。その結果、水溶性フラレンカルボン酸の ADL は >500 mg/kg (腹腔内投与) であり急性毒性はないとの結論を得た。また、**9b** の経口吸収はほとんどないことから、フラレン誘導体を取り扱う上で急性毒性の問題ないことが示唆された。しかし、静脈投与の場合は 1 週間後にもほとんど体内から排泄されず、肝臓や腎臓などの種々の臓器を経て、最終的に骨格筋や脂肪などの組織に蓄積されることから、フラレン誘導体の長期的な生体に及ぼす影響に関してはさらに検討が必要である。以上の結果から、フラレンは、注意して取り扱うべき、十分に安全な化合物であると結論できよう。

5. フラレン誘導体の応用

フラレン薄膜やフラレン含有ポリマーには、光導電性や導電性ポリマーや非線形光学材料、さらには触媒などの応用が期待されている。

薄膜の作成法として LB 膜法が良く知られている。しかし、フラレンは非極性物質であるために水に展開しても単層膜を作るのが非常に困難であると共に、生成した膜も安定性が低いためにそれを他の基板上に移すことはできなかった。そこで、適当な官能基をもつフラレン誘導体を用いることにより、LB 膜生成を制御する研究が盛んに行われてきている。

われわれは先に示したフラレンカルボン酸 **9** が非極性分子であるフラレン部位と極性官能基のカルボン酸部位をもっている典型的な両親媒性分子である点に着目し、LB 法を用いた薄膜化について検討した。この結果、フラレンカルボン酸を水面上に展開することにより、単分子膜を容易に形成することがわかった。すなわち、フラレンカルボン酸を水面上に展開したところ、図 4 に示す π -A 曲線が得られた。 π -A 曲線において直線部分を 0 mN/m に外挿して得られる極限分子占有面積は 0.78 nm² であり、 C_{60} を水面上に展開した場合よりも大きく、かつ C_{60} の結晶構造から予想される C_{60} 分子

図4 フラーレンカルボン酸の π -A 曲線

一分子当たりの占有面積 (1.0 nm^2) に近い値を示していることがわかった。このことから、フルーレンカルボン酸は水面上で単分子膜を形成していることが示唆される。また、崩壊圧がかなり高いことから、安定な膜が形成されている。さらに、水面上に生成した膜を水平付着法あるいは垂直浸漬法によりさまざまな基板上に累積することにより、X 型累積膜が生成することがわかった。

もうひとつの薄膜合成法としては、適当な基板上に薄膜を作っていく方法である。例えば、四酸化オスミウムと C_{60} との反応を利用したシリコン表面での薄膜合成があげられる¹⁷⁾。ここでは、シリコン表面にある末端にピリジンをもつシロキサンを基板として用いることにより、 C_{60} に四酸化オスミウム付加体が自己縮合した単分子膜 **12** が生成した。また、極く最近、アゾメチンイリドの [3+2] 付加環化反応を用いて合成した、末端にチオールをもつフルーレン誘導体 **13** が、金の表面に自己集合した単分子膜を生成することが明らかになった¹⁸⁾。これらの薄膜は、いずれもフルーレン部分が置換基部分に比べて十分に大きいために、膜表面にはフルーレン部位

図5 フラーレン自己集合膜の構造

図6 含フルーレンポリマーのプロトタイプ

だけが露出していることが予想されており、今後これらの膜を用いた物性研究が進んでいくことが期待される。

含フルーレンポリマーのプロトタイプとしては、ペンダント型とネックレス型の二つが考えられている (図6)。すなわち、ペンダント型ポリマーにおいては、ポリマー主鎖からフルーレンをもつ側鎖が結合している構造であるのに対し、ネックレス型ではフルーレンが主鎖の構成ユニットとなっている。

ペンダント型ポリマーである含フルーレンポリエステル **15** およびポリアミドは、水酸基をもつメタノフルーレン誘導体 **14** とセバコイルクロリドやヘキサメチレンイソシアナートとの縮合により最初に合成された (式2)¹⁹⁾。これらのポリマーにおいても、フルーレンの特徴

的な性質である紫外-可視光吸収や電気化学的な性質は基本的に残されていることが示唆された。最近では、シクロペンタジエンが側鎖にされたポリマーと C_{60} との Diels-Alder 反応および逆反応により、可逆的に C_{60} をポリマーに結合することも可能になってきた²⁰⁾。

ネックレス型ポリマー合成においては、フルーレンの多数個の二重結合に対するポリマー鎖の結合位置の選択性および鎖の数が問題になってくるため、これまで構造の明確なものは得られていない。現在活発に研究されている位置選択的なフルーレンの多官能基化反応の開発により²¹⁾、この問題も解決されることが期待される。

もうひとつの含フルーレン高分子として最近注目されているものが、フルーレン dendrimer である²²⁾。メタノフルーレン **14** と 4 世代 dendrimer **16** との縮合により dendrimer **17** が高収率で得られた (式3)。17 およびその類似化合物においては、フルーレンデン

ドリーマーは溶解度が大幅に増大すると共に、フラーレン部位に由来する還元電位の低下、および出発 dendritic ドリーマーに比べガラス転移温度が上昇するなど、フラーレンと dendritic ドリーマー部分との相互作用による物性の変化が起こることが明らかになっている。

6. おわりに

エキソヘドラル化学の手法を用いフラーレンと他の機能分子とを結び付けると、単に両者の性質を足し合わせただけではなく、掛け合わせたような性質をもつ新しい分子群が得られることが明らかになってきている。これらの新しいフラーレン群の合成とその機能探索は、高次フラーレンや金属内包フラーレン、さらにはカーボンナノチューブ等の新しいフラーレン系炭素素材の探索と相合わさり²³⁾、1990年以前には誰にも予想できなかった新しい性質をもつ炭素分子ライブラリーを構成していくことが期待される。また、フラーレン研究で多くの興味を集めている超伝導、有機磁性体、あるいは光導電性などのマクロな物性においても、フラーレン分子の性質が大きく影響していることから、フラーレン分子自体のミクロな性質を積極的に変化させる必要性があり、ここでもエキソヘドラルの化学が大きな寄与をすることが期待される。

文 献

- 1) Special Issue on Buckminsterfullerene, *Acc. Chem. Res.*, **25**[3] (1992); 「化学」編集部編: C₆₀・フラーレンの化学, 化学同人 (1993); K. M. Kadish, R. S. Ruoff Eds: Fullerenes, The Electrochemical Society Inc. (1994)
- 2) A. Hirsch: The Chemistry of the Fullerenes, Georg Thieme Verlag (1994)
- 3) 山子 茂, 中村栄一: 化学, **48**, 498 (1993)
- 4) S. Yamago, A. Takeichi, E. Nakamura: *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 1123 (1994)
- 5) C. Bingel: *Chem. Ber.*, **126**, 1957 (1993)
- 6) X. Zang, A. Romero, C. S. Foote: *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 11024 (1993); H. Tokuyama, H. Isobe, E. Nakamura: *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 2753 (1994)
- 7) J. W. Arbogast, C. S. Foote, M. Kao: *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 2277 (1992)
- 8) S. Yamago, H. Tokuyama, E. Nakamura, M. Prato, F. Wudl: *J. Org. Chem.*, **58**, 4798 (1993)
- 9) H. Tokuyama, S. Yamago, E. Nakamura, T. Shiraki, Y. Sugiura: *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 7918 (1993)
- 10) M. Matsumoto, H. Tachibana, R. Azumi, M. Tanaka, T. Nakamura, G. Yunome, M. Abe, S. Yamago, E. Nakamura: *Langmuir*, **11**, 660 (1995)
- 11) S. H. Friedman, D. L. DeCamp, R. P. Sijbesma, G. Srdanov, F. Wudl, G. L. Kenyon: *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 6506 (1993); R. F. Schinazi, R. Sijbesma, G. Srdanov, C. L. Hill, F. Wudl: *Antimicro. Agents Chem.*, **37**, 1707 (1993)
- 12) M. A. Nelson, F. E. Domann, G. T. Bowden, S. B. Hooser, Q. Fernando, D. E. Carter: *Toxicol. Ind. Health*, **9**, 623 (1993)
- 13) A. S. Boutorine, H. Tokuyama, M. Takasugi, H. Isobe, E. Nakamura, C. Hélène: *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **33**, 2462 (1994)
- 14) J. S. Cohen, M. E. Hogan: *Scientific American*, **50** (1994)
- 15) C. Toniolo, A. Bianco, M. Maggini, G. Scorrano, M. Prato, M. Marastoni, R. Tomatis, S. Spisani, G. Palu, E. D. Blair: *J. Med. Chem.*, **37**, 4558 (1994)
- 16) S. Yamago, H. Tokuyama, E. Nakamura, K. Kikuchi, S. Kananishi, K. Sueki, H. Nakahara, S. Enomoto, F. Ambe: submitted for publication
- 17) J. A. Chupa, S. Xu, R. F. Fischetti, R. M. Strongin, J. P. McCauley, Jr., A. B. Smith, III, J. K. Blasie: *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 4383 (1993)
- 18) X. Shi, B. Caldwell, K. Chen, C. A. Mirkin: *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 11598 (1994)
- 19) S. Shi, K. C. Khemani, Q. C. Li, F. Wudl: *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 5997 (1994)
- 20) K. I. Guhar, M. D. Greaves, V. M. Rottello: *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 5997 (1994)
- 21) L. Isaacs, R. F. Haldimann, F. Diederich: *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **33**, 2339 (1994); A. Hirsch, I. Lamparth, T. Grösser, H. R. Karfunkel: *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 9386 (1994)
- 22) K. L. Wooley, C. J. Hawker, J. M. Fréchet, F. Wudl, G. Srdanov, S. Shi, C. Li, M. Kao: *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 9836 (1993); C. J. Hawker, K. L. Wooley, J. M. Fréchet: *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 925 (1994)
- 23) 永瀬 茂, 小林 郁, 赤坂 健: 季刊フラーレン, **2**[5], 124 (1994)