

# フラーレン (C60) 水溶化修飾のためのグリーン反応プロセスに関する研究

著者	奥山 学
号	52
学位授与番号	3964
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/37680">http://hdl.handle.net/10097/37680</a>

氏名 おくやま まなぶ  
 奥山 学  
 授与学位 博士(工学)  
 学位授与年月日 平成20年3月25日  
 学位授与の根拠法規 学位規則第4条第1項  
 研究科, 専攻の名称 東北大学大学院工学研究科(博士課程)化学工学専攻  
 学位論文題目 フラーレン(C<sub>60</sub>)水溶化修飾のためのグリーン反応プロセスに関する研究  
 指導教官 東北大学教授 猪股 宏  
 論文審査委員 主査 東北大学教授 猪股 宏  
 東北大学教授 横山 千昭 東北大学教授 京谷 隆

## 論文内容要旨

### 【第1章 緒論・第2章 フラーレン修飾に関する既往の研究ならびに予備検討】

フラーレン(C<sub>60</sub>)は、1985年に Kroto et al. によって発見されて以来<sup>1)</sup>、そのユニークな電子的特性が注目されて多くの研究がなされている<sup>2)</sup>。様々な応用が期待されているが、近年C<sub>60</sub>に光照射により発生する一重項酸素が抗がん作用をもつことが明らかになり、医薬品への応用が注目されている。生体材料にC<sub>60</sub>を用いる場合、極性基への溶解性がないため水溶性の官能基をC<sub>60</sub>に修飾する必要がある。これまで修飾反応について、ベンゼンやトルエンなどVOC規制対象になっている有機溶媒を大量に使用する手法のみが検討されている。例えば癌治療のターゲティング薬剤となりうる amino-PEG 修飾 C<sub>60</sub><sup>3)</sup>の合成においてもトルエンが使用され、それにより溶媒分離コスト増や医薬品中への溶媒残留による人体への影響などが懸念される。また修飾 C<sub>60</sub>の工業的合成には修飾反応の反応工学的な検討が不可欠となるが、これまではほとんど報告されていない。そこで本研究では、従来 amino-PEG 修飾 C<sub>60</sub>合成のためにトルエン中で実施されていた一電子移動による amino-PEG と C<sub>60</sub>の修飾反応(図1)を対象とし、環境に配慮した無溶媒法(PEG法)を提案するため、反応温度、反応時間、攪拌、C<sub>60</sub>粒径、および反応雰囲気(酸素)が修飾反応に及ぼす影響について反応工学的な観点から検討を行い、反応機構について考察を行った。

### 【第3章 amino-PEGを溶媒および反応物として用いるPEG法によるC<sub>60</sub>修飾反応】

#### 3-1. 実験

試料として、C<sub>60</sub>(Aldrich社製99.8%)および amino-PEG(日本油脂製:ジアミンタイプ, 平均分子量:1000)を使用した。反応は、エアバス式オープン内に設置した回分式反

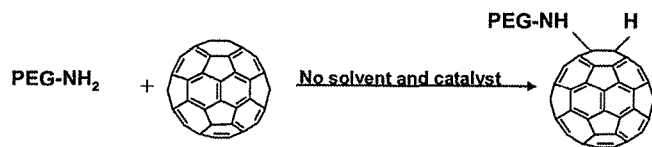


図1 C<sub>60</sub>と amino-PEG の反応

応器(内容積:50ml, SUS316製)により行った。反応器にC<sub>60</sub>を0.04g, amino-PEGを2g仕込み、攪拌しながら60℃に昇温した。反応時間は、反応温度に到達した後の時間(1~24時間)とした。本研究では、大気圧下のAir雰囲気での実験に加え、窒素雰囲気や酸素雰囲気さらに窒素を流し続けた実験も行った。反応終了後、反応物をエタノール約100mlに溶解して回収し、孔径0.4μmのメンブレンフィルターを用いて未反応C<sub>60</sub>と amino-PEG修飾C<sub>60</sub>(PEG-C<sub>60</sub>)を分離した。転化率は、未反応C<sub>60</sub>の重量及びHPLC分析値により計算した。PEG-C<sub>60</sub>の分子量分布はエタノールに分散した生成物を蒸発乾固させた後、ジメチルフォルムアミドで再溶解させてGPCにより分析した。

### 3-2. 結果及び考察

化学反応は一般に温度が高いほど速い。また本法 (PEG 法) では PEG と C<sub>60</sub> の接触が重要であり、その頻度を高めるためには PEG の粘性が低いことが望ましく、この観点からも温度が高いほど反応性が高まることが期待できる。また PEG 法では PEG と C<sub>60</sub> の接触頻度が重要と考えられ、そのため表面積が広いほど反応性が高くなる可能性がある。また、C<sub>60</sub> 表面の物質移動が促進される攪拌も反応性向上に有効と考える。さらに C<sub>60</sub> とアミンの反応では、酸素が反応を加速させる効果も持つという報告がある<sup>4)</sup>。PEG 法においても同様な傾向が見られるか確認するため、Air、酸素、窒素の三種類の反応雰囲気での検討を行った。

以下、反応温度、C<sub>60</sub> 粒子径・攪拌、そして反応雰囲気の影響についての検討結果を述べ、結果に基づき推定反応機構の提案とそのモデル化について述べる。

#### 3-2-1. 反応温度の影響

図2に温度 60℃、90℃、120℃における C<sub>60</sub> と amino-PEG の PEG 法における転化率(LC)の相関を示す。60℃における転化率は、反応直後から直線的に向上し12時間で一定値(60%)に漸近した。ここで、比較として行ったトルエン溶媒中での60℃での反応では、24時間で40%前後であり、PEG法の優位性が示された。

90℃では、3時間までは他の温度と同傾向であるが、3時間以降も転化率は向上せず30%台を推移し、9時間以降は転化率がやや減少する傾向を示した。120℃では、9時間までは60℃とほぼ同じ挙動を示すが、9時間以降も上昇し続け15時間で90%に達し、それ以降は平衡状態に達し24時間で98%の転化率を示した。また、いずれの反応温度においても反応はほぼ進行した状態であると考えられる反応時間24時間の転化率により温度依存性を見ると転化率は高い順に 120℃ > 60℃ > 90℃となり単調な傾向ではなく、温度により修飾反応が異なる可能性が示唆された。

#### 3-2-2. C<sub>60</sub> 粒子径および攪拌の影響

原料 C<sub>60</sub> をミル粉砕した結果、表面積は 0.60m<sup>2</sup>・g<sup>-1</sup> から 1.04 m<sup>2</sup>・g<sup>-1</sup> となり約 1.7 倍増加した。図3に粒子径の異なる C<sub>60</sub> にて反応を実施した場合の転化率の経時変化を示す。1時間から5時間までの転化率を見ると、粉砕品は未粉砕と比較して約3倍の値を示し、5時間で70%以上の高い転化率となった。

続いて攪拌の影響について検討した。図4に、0rpm、300rpm、および600rpmの回転数で攪拌しながら反応を実施した場合の C<sub>60</sub> 転化率の経時変化を示す。0rpm では反応性が著しく低い(反応時間5時間で転化率8%前後)のに対し、300rpm と 600rpm ではほぼ同様の反応性を示し、5時間の反応で35~40%前後の転化率を示した。

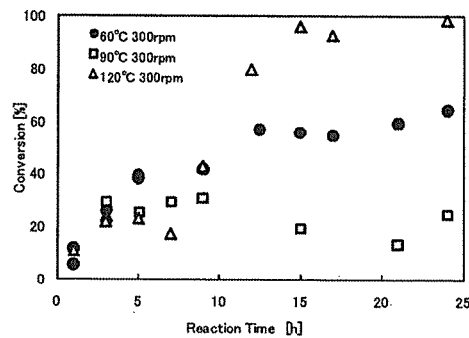


図2 PEG法における温度と転化率の相関

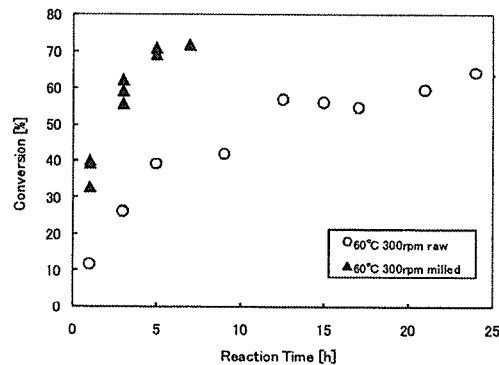


図3 C<sub>60</sub> 結晶の粉砕処理と未処理の転化率の比較

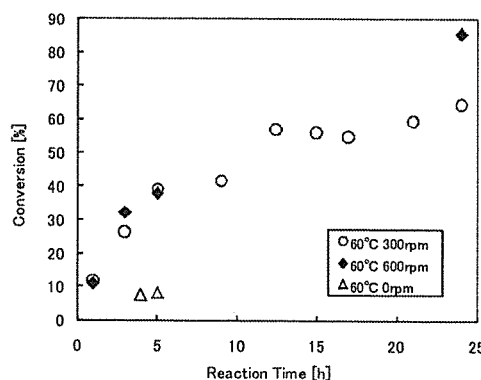


図4 反応温度 60℃における攪拌速度と転化率の比

### 3-2-3. 反応雰囲気の効果

60°CにてAir、酸素、窒素の三種類の反応雰囲気のもと検討を行ったところ、酸素濃度が高いと水溶性反応物が減少するという有機溶媒での事例とは逆の傾向を示した。得られた水溶性反応物のGPC分析によりAirでは付加反応物が確認されたが窒素、酸素雰囲気では付加化合物を確認することができなかった。従って、酸素、窒素での水溶性反応物は、amino-PEG界面活性効果で分散した状態になっていると考えられる。酸素はC<sub>60</sub>への親和性が高いという知見があるため、C<sub>60</sub>固体表面への吸着が付加反応阻害の要因になっている可能性がある。

#### 【第4章 PEG法によるC<sub>60</sub>修飾反応の反応メカニズムに関する検討】

3章の結果よりPEG法は、C<sub>60</sub>結晶の表面が反応により水溶化しamino-PEGに拡散して結晶が縮む(Shrinking)、いわゆるShrinking-Core反応である可能性が示された。しかも攪拌効果の結果より、反応に比して生成物の拡散は速いと推定できることから、気固反応による固体の減少をShrinking-Core反応として表した“Chemical Reaction Control Model”<sup>5)</sup>を適用し、amino-PEGとC<sub>60</sub>の反応をモデル化した。すなわち、PEG法では、液相のamino-PEG(A)1molに対し固相のC<sub>60</sub>(B)がb mol付加することでPEG相に溶解する。



この時、Bのモル密度を $\rho_B$ 、粒子の体積をVとし、1式の化学量論を考慮すれば、付加反応のC<sub>60</sub>モル濃度減少による未反応粒子の半径 $r_c$ の減少量は2式で表わすことができる。

$$-\frac{1}{4\pi r_c^2} \rho_B 4\pi r_c^2 \frac{dr_c}{dt} = -\rho_B \frac{dr_c}{dt} = bk^n C_A \quad (2)$$

ここで、 $k^n$ は表面反応の一次反応速度定数である。2式を積分することにより3式が導出できる。これより完全にC<sub>60</sub>粒子が消滅する時間 $t$ は3式にて $r_c=0$ とすることで求めることができる。

$$t = \left( \frac{\rho_B}{bk^n C_A} \right) (R - r_c) \quad (3)$$

反応時間 $t$ とC<sub>60</sub>粒子が消滅する時間 $\tau$ の比とC<sub>60</sub>粒子の転化率 $X_B$ は4式で与えられる。

$$\frac{t}{\tau} = 1 - \frac{r_c}{R} = 1 - (1 - X_B)^{1/3} \quad (4)$$

$k^n$ および $b$ をフィッティングパラメーターとして、3および4式を用いてC<sub>60</sub>の転化率の再現を試みた。その結果、 $b$ を経時的に変化させることで転化率を良好に再現した。

このモデルの妥当性を確認するため、モデルで計算されたC<sub>60</sub>へのPEGの付加数をGPCで得られた生成物の分子量と比較した。モデルでは反応初期は2~2.5付加となりamino-PEGとC<sub>60</sub>は量論的に反応しているが、反応が進行するにつれて付加数が減少する結果となった。反応初期においてはモデルは概ね実験値と一致したものの、反応後期では実験では一付加体生成の他に、分子量が大きい多付加体の生成も確認され、計算値とは別の傾向が見られた。これより、本系では、生成した修飾C<sub>60</sub>の逐次的な修飾も進行する可能性も示唆された。

#### 【第5章 PEG法プロセスの経済性評価】

PEG法プロセスの実用性についてコストを試算しトルエン法との比較を行いPEG法が低コストであることを示した。またPEG法のグリーンプロセスとしての評価のためEファクターによる評価を行い有機溶媒法に対し47%低減できることを明らかにした。

#### 【第6章 総括】

PEG法によるC<sub>60</sub>とamino-PEGの付加反応を行い、極めて効率の高いグリーンプロセスである可能性を見出した。本プロセス実用化に不可欠な反応機構の解明および速度論的知見の獲得のため、Chemical Reaction Control Modelに基づきモデル化を行ったところ転化率を良好に再現することができた。またコスト試算およびEファクターの評価からも本プロセスが経済的および環境的に優位なプロセスとなりうることを確認した。

#### 参考文献

- 1) A. Hirsch, *The Chemistry of the Fullerenes* Thieme, Stuttgart (1994).
- 2) A. Hirsch, *Synthesis*, 895 (1995).
- 3) Y. Tabata, I. Ikada, *Fullerene Sci. Technol.*, 5, 989 (1997).
- 4) H. Isobe, T. Tanaka, W. Nakanishi, L. Lemigre, and E. Nakamura, *J. Org. Chem.* 70, 4826 (2005).
- 5) S. Yagi, and D. Kunii, "First Symposium (International) on Combustion," p231, Reinhold, New York (1955).

# 論文審査結果の要旨

フラーレン( $C_{60}$ )は、発見以来、そのユニークな電子的特性が注目されて多くの研究がなされてきたが、近年 $C_{60}$ に光照射により発生する一重項酸素が抗がん作用をもつことが明らかになり、医薬品への応用が注目されている。生体材料に $C_{60}$ を用いる場合、水溶性の官能基を $C_{60}$ に修飾する必要があるが、これまでの修飾反応はトルエンなど有機溶媒を大量に使用する手法のみであり、溶媒残留の影響などが懸念される。このような背景のもと、本研究では、アミノPEG修飾 $C_{60}$ 合成のための環境に配慮したグリーン合成法の提案と実用プロセス設計指針の確立を目的としている。本論文は、アミノPEGによる $C_{60}$ の修飾反応を無溶媒にて行うPEG法の実効性を実証し、さらに反応温度、反応時間、攪拌、 $C_{60}$ 粒径および反応雰囲気は修飾反応に及ぼす影響について反応工学的な観点から検討を行った結果をまとめたもので、全編6章から構成される。

第1章は緒論であり、本研究の背景と目的を述べている。

第2章では、 $C_{60}$ の修飾反応に関する既往の研究を調査して、アミノPEG修飾 $C_{60}$ が本研究のターゲットに適していることを策定するとともに本反応に対する影響因子の整理を行い、有機溶媒による溶液反応系と分散反応系との比較から無溶媒反応系の可能性を提案した。さらに、予備検討としてPEG溶媒中での反応と超臨界 $CO_2$ の可塑化効果を期待した反応系の実験を行い、大気圧下でのアミノPEG+ $C_{60}$ 系での分散反応が目的とするグリーン反応プロセスとなることを示した。

第3章では、 $C_{60}$ およびアミノPEG(ジアミンタイプ)を使用し、回分式反応器にて修飾反応を実施した。実験では、反応温度、 $C_{60}$ 粒子径・攪拌、そして反応雰囲気の影響についての検討をした。その結果、有機溶媒法と比較して、PEG法は転化率65%と約1.5倍を示し、GPCからもPEG付加体の生成が確認できたことから、高効率な合成法であることを実証した。また、酸素吸着が反応の阻害因子になる可能性を明らかにした。さらに、アミン付加反応は初期において表面積にほぼ比例して進行し最終転化率も同時に上昇すること、また300と600rpmの攪拌ではほぼ同様の反応性を示すことを示した。

第4章では、3章での結果・考察に基づいて、PEG法は $C_{60}$ 結晶の表面が反応により水溶化しアミノPEGに拡散して結晶が縮む Shrinkage-Core 反応として表した国井らのモデルにより定式化した。すなわち、PEG法では、液相のアミノPEG1mol に対し固相の $C_{60}$ がb mol 付加することでPEG相に溶解するとし、この反応速度定数と付加数を実験データに Fitting して決定した。反応初期は $b=2\sim 2.5$ 付加となり、反応が進行するにつれて付加数が減少する結果となったが、モデルは概ね実験値と一致した。

第5章では PEG法プロセスの実用性についてコストを試算しトルエン法との比較を、またPEG法のグリーンプロセスとしての評価のためEファクターによる評価を行った。その結果、いずれの結果からもPEG法がトルエン法と比較して有利であることを見出した。

第6章は、本研究で得られた成果を総括し、今後の課題について述べている。

以上、要するに本論文は、フラーレン $C_{60}$ のアミノPEG修飾反応に関して、無溶媒法というグリーンな手法の提案とその有効性を実証し、さらにそのプロセス設計のための重要な知見を得ており、化学工学、材料工学の発展に寄与するところが少なくない。

よって、本論文は博士(工学)の学位論文として合格と認める。