

〈研究ノート〉

フラーレンの化学的性質とその誘導体の合成

中村成夫*

Chemical Properties of Fullerene and Synthesis
of Fullerene Derivatives

Shigeo NAKAMURA

1. はじめに

フラーレン (fullerene, C_{60}) は図1に示すように60個の炭素原子がサッカーボール状につながった分子である。炭素第三の同素体として1985年にこの分子を発見したKrotoらは¹⁾、この業績で1996年にノーベル化学賞を受賞した。筆者が高校生のとき使っていた化学の教科書と現在の化学の教科書にはほとんど違いがないが、ほとんど唯一の違いはこのフラーレンが掲載されているかないかである。フラーレンの名前は、ドーム状の建築物を多く設計した建築家のBuckminster Fullerに由来する。発見当初はバックミンスターフラーレン (Buckminsterfullerene) と呼ばれていたが、それではあまりに長かったためか今ではフラーレンという呼び名が定着している。



図1 フラーレン

* 日本医科大学・化学教室 Department of Chemistry, Nippon Medical School

2. フラーレンの化学的性質

2.1 フラーレンを構成する炭素原子

フラーレンの分子構造で最も特徴的なところは、60個の炭素原子が閉じた球状の分子を形成しているところである。実は1970年には日本人の研究者がサッカーボール状のC₆₀という構造の可能性に気付き、そのような分子の存在を予想していた²⁾。しかしながら、発表した論文が日本語のものであったため、残念ながら世界からは注目されなかった。

炭素の同素体としてよく知られているもののひとつがダイヤモンドである。ダイヤモンドは図2のように正四面体の中心に位置するsp³炭素が共有結合で三次元的につながっているものである。この構造はきわめて安定であるため、ダイヤモンドは天然で最も硬い物質である。

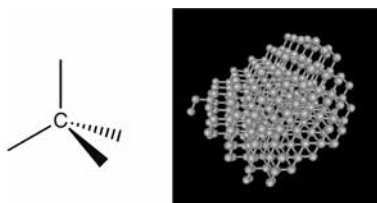


図2 sp³炭素 (左) とダイヤモンド (右)

炭素の別の同素体にグラファイト (黒鉛) がある。ダイヤモンドと異なり、グラファイトの炭素原子は平面型のsp²炭素である。したがって、グラファイトはsp²炭素が図3のように二次元的につながっているものである。そのためグラファイトは層状に剥離しやすく、鉛筆の芯として使えばグラファイトが次々と剥離しながら紙に転写して字が書けるのである。

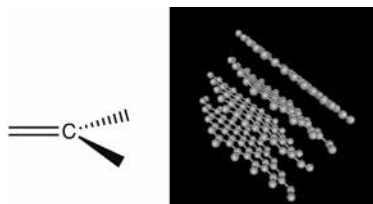


図3 sp²炭素 (左) とグラファイト (右)

近年、このグラファイトの一層だけを剥がしとる技術が進んでいる。この一原

子分の厚さしか持たないシートはグラフェンと呼ばれており、Geimらはグラフェンに関する研究により2010年にノーベル物理学賞を受賞した。

さて、フラーレンを構成する60個の炭素原子は、すべて sp^2 炭素である。すなわち構成する炭素原子はグラファイトと同じであるはずである。しかし、グラファイトは平面、フラーレンは球体、と構造的に大きく異なっている。その理由のひとつとして、図4のようにグラファイトの炭素はすべて正六角形構造をとっているのに対し、フラーレンの炭素は正六角形構造とともに正五角形構造もとっていることがある。この正五角形構造のため本来平面であるべき sp^2 炭素のシートに歪みが生じ、平面ではなくなるのである。ちなみに、図5のように、グラフェンを筒状に丸めたものが、1991年に飯島らにより発見されたカーボンナノチューブである。

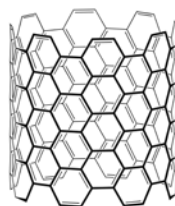
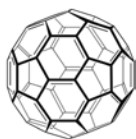


図4 グラファイト (左) とフラーレン (右)

図5 カーボンナノチューブ

2.2 フラーレンの化学反応性

フラーレンと同じように sp^2 炭素からなる単純な化合物にベンゼン (benzene, C_6H_6) がある。芳香族化合物であるベンゼンにおいて特徴的な反応といえば、図6に示すような水素原子(H)が他の元素(X)に置き換わる置換反応があげられる。それでは、ベンゼンと同じ芳香族化合物であるフラーレンでも図7のような置換反応は起こるであろうか。答えは否である。なぜならベンゼンには置換される水素原子があるが、フラーレンは炭素原子のみからなる物質であるため、置換される水素原子が存在しないからである。



図6 ベンゼンの置換反応

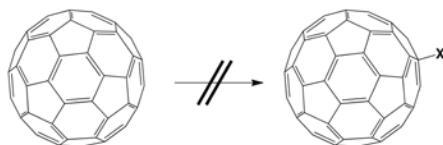


図7 フラーレンの置換反応

それではフラーレンに対して化学反応を行うことはできないのだろうか。実はフラーレンにおいては、ベンゼンでは一般に困難である付加反応を起こしやすい。フラーレンは芳香族化合物ではあるが、本来平面であるべき芳香族化合物の sp^2 炭素が球状に歪んでいるため芳香族性が低下し、通常二重結合 ($C=C$) に近い反応性を示すためと考えられる。次節では、フラーレンの付加反応について詳細に説明する。

3. フラーレン誘導体合成のための基礎知識

3.1 フラーレン誘導体を合成する目的

フラーレンは発見されて 30 年あまりと比較的新しい化合物である。フラーレンは水にも有機溶媒にも溶けにくく、そのままでは非常に扱いにくい物質である。そのため、フラーレンの生物活性に関する研究はまだ少ない。しかしながら、フラーレン骨格自体はきわめて特異な形状であるため、ユニークな生物活性を有する可能性がある。そこで、フラーレンを誘導体化することによって水溶性を持たせ、その生物活性を調べる研究が進められている³⁾。

筆者はフラーレンの創薬への応用を志向しているが、それは難しいのではないかと問われることがある。その根拠としてしばしば挙げられるのが、Lipinski の “Rule of 5” である⁴⁾。これは医薬品になりやすい化合物とされる 4 つの条件であり、①水素結合の供与基となる OH 基と NH 基の合計が 5 個以下、②水素結合の受容基となる O 原子と N 原子が合計 10 個以下、③分子量が 500 以下、④ $\log P$ が 5 以下、というものである。フラーレンの場合、③と④が問題となる。③に関しては、確かにフラーレンの分子量は C_{60} 骨格だけで 720 であるが、分子量の割にコンパクトであり、分子サイズとしてはステロイドとほぼ同じである (図 8)。④の $\log P$ とは、物質のオクタノール / 水分配係数 (つまり油 / 水の分配係数) のことである。ある物質の $\log P=5$ であるとする、油相に水相の 10^5 倍分配

する」すなわち「水より油に 100,000 倍溶けやすい」ということになる。フラレンの $\log P$ は約 20 と言われているが、水溶性置換基を導入した誘導体により、 $\log P$ を 5 以下にコントロールすることは十分可能である。

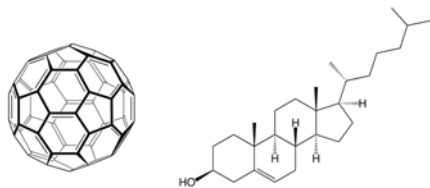


図 8 フラレン (分子量 720.66) とコレステロール (分子量 386.66)
(ほぼ同じスケールで描いている)

3.2 フラレン誘導体の位置異性体

フラレンに水溶性置換基を導入することで、水溶性フラレン誘導体を合成することができるが、置換基を 1 つだけ導入したモノ付加体では水溶性が十分でないことが多い。置換基を複数導入する方が水溶性の向上につながるが、その場合、多数の位置異性体が生成してしまう。例えば、置換基を 2 つ導入したビス付加体でも図 9 に示すように、理論的には 8 種類の位置異性体が存在する。これらの異性体の分離は一般に困難であるため、混合物のまま使用することが多い。

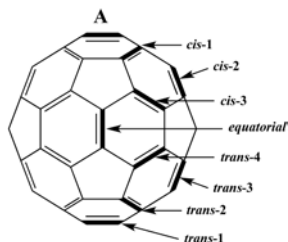


図 9 A に対してもう 1 つ付加したビス付加体の位置異性体の種類

例えば、4.2.1 で示す反応では、ビス付加体は図 10 のような比率で生成することが報告されている⁵⁾。図 9 の A の位置に置換基が入ると、A の部分が二重結合でなくなるため、A を含む 6 員環の共鳴系が崩れてしまう。すると A 付近の結合は芳香族性が減少し、通常二重結合としての性質が増えていく。したがって A に置換基が入ることにより、もっとも反応性が高くなるのは *cis*-1 のはずである。しかしながら、実際には 2 つ目の置換基が *cis*-1 に入ったものは 0.6% ともっ

とも少なくなっている (図 10)。これは A に入った 1 つ目の置換基の立体障害により、*cis*-1 に入る反応が阻害されていることによる。そのため、立体障害の少ない *equatorial* に入るものが 35.0% ともっとも多くなっている (図 10)。

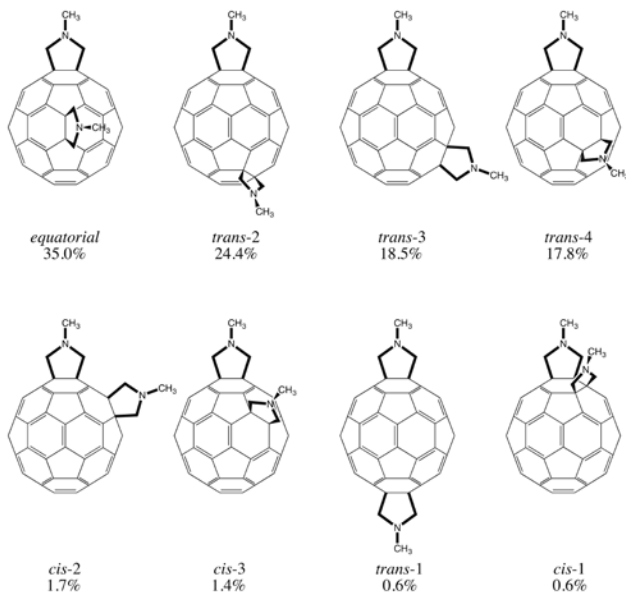


図 10 ビス付加体の生成比⁵⁾

3.3 フラーレン誘導体の分離・精製

フラーレン誘導体の合成は、通常の有機化合物の合成と同じような方法で行うが、フラーレンの特性によりやや特殊な部分もある。

3.3.1 薄層クロマトグラフィー (TLC)

TLC はガラスプレートなどの上にシリカゲルなどの分離剤を薄く (0.2 ~ 0.3 mm) 塗布したのもので、反応の進行具合をチェックしたり、カラムクロマトグラフィーで分離する際の溶媒を検討したりするのに用いられる。反応混合物を少量スポットし、下端を適切な溶媒に浸すと、溶媒が吸い上げられるとともに化合物も移動していく。化合物ごとの極性の違いにより移動距離が異なるため、化合物は分離される。シリカゲル TLC の場合、極性が低いものほど移動距離が大きく、極性が高いものほど移動距離が小さい。

フラーレン誘導体の場合、展開溶媒には極性の低いトルエンをベースに、少し極性の高い酢酸エチルなどを混ぜる場合が多い。4.1.1の反応の場合、もっとも極性の低いフラーレンがもっとも大きく移動し、次に極性の低いモノ付加体が二番目に大きく移動し、続いてビス付加体たちが移動する（図11）。通常の化合物は無色であることが多いので、展開が終わった TLC プレートに紫外線を当てて観察したりする必要があるが、フラーレン誘導体は紫～茶色をしているので、そのまま観察できるのが利点である。

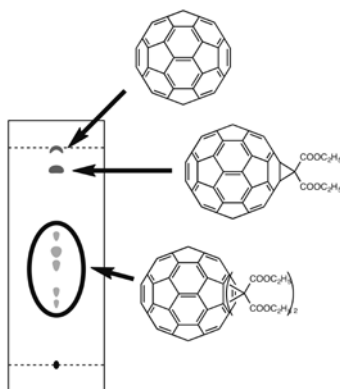


図11 4.1.1の反応液をトルエンで展開したシリカゲル TLC の模式図

3.3.2 カラムクロマトグラフィー

カラムクロマトグラフィーは、クロマトグラフ管にシリカゲルなどを詰め、上から反応混合物を溶媒で流し、極性の違いなどより分離するものである。充填剤としてシリカゲルを用いた場合、極性の低いものが先に溶出し、極性の高いものが後から溶出する（図12）。溶媒を自由落下させるものをオープンカラム、上からポンプなどで圧力をかけて流し出すものをフラッシュカラムという。フラッシュカラムの方が分離は迅速に行われるが、オープンカラムより粒径の小さいシリカゲルを用いなければならない。

通常の有機化合物では、使用するシリカゲルの量は分離する試料の重量の20～30倍で十分である場合がほとんどであるが、フラーレン誘導体の場合、500～1,000倍ものシリカゲルを必要とする。これはフラーレン誘導体の溶解度が低いことと、極性が低いことによる。

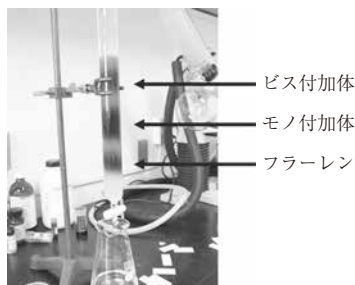


図 12 シリカゲルカラムクロマトグラフィー（オープンカラム）によるフラーレン誘導体の分離の様子

4. フラーレン誘導体合成の実際

4.1 マロン酸型フラーレン誘導体

1993年に Bingel らによって報告された合成法で、プロモマロン酸ジエチルに強塩基である水素化ナトリウムが作用して生じたエノラートがフラーレンに付加する⁶⁾。このフラーレンにエステルを付加したのち、これをカルボン酸に変換すれば、水溶性フラーレン誘導体となる。プロモマロン酸ジエチルの量を増減することにより、モノ付加体、ビス付加体、さらに多付加体の生成量を調節することができる。ここでは、ビス付加体混合物を得ることを目的とする。

4.1.1 マロン酸ジエチルの付加反応

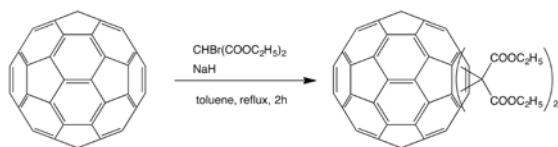


図 13 マロン酸ジエチルの付加反応

フラーレン 200 mg (0.28 mmol) を 300 mL ナス型フラスコに入れトルエン 200 mL に溶かす。このトルエンはあらかじめモレキュラーシーブス 4A で脱水しておく。塩化カルシウム管をつけて、10 分ほど超音波照射することにより紫色の溶液となる。この溶液にプロモマロン酸ジエチル 199 mg (0.83 mmol)、水素化ナトリウム 67 mg (2.8 mmol) を順次入れる。市販の水素化ナトリウムの多

くは流動パラフィンに分散して約 60% の濃度となっているので、この場合は 111 mg 入れることになる。水素化ナトリウムをあらかじめヘキサンで洗って流動パラフィンを除いておく場合もある。ナス型フラスコに塩化カルシウム管をつけたジムロート冷却器をつけ、オイルバスで加熱を開始する。トルエンが沸騰し還流が始まったら、そのまま約 2 時間反応を続ける。反応液をシリカゲル TLC にスポットしトルエンで展開すると、溶媒先端部分に未反応のフラーレン、 R_f 値 0.9 付近にモノ付加体、 R_f 値 0.6 ~ 0.3 付近にビス付加体の複数のスポットが確認できるはずである。

反応液を濾紙で濾過し（水素化ナトリウムが濾紙に残るので注意が必要）、濾液を減圧濃縮する。この際、トルエンを完全に留去すると結晶が溶解しにくくなるので、数 mL 残しておくといよい。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する。オープンカラム（シリカゲル約 100 g 使用）でもよいが、フラッシュカラム（シリカゲル約 25 g 使用）を用いるとより短時間で精製できる。精製するための展開溶媒はトルエン / ヘキサン = 4/1 程度がよい。目的のビス付加体が含まれる画分を減圧留去すると、約 30% の収率でビス付加体の位置異性体混合物が得られる。

4.1.2 エステル体からカルボン酸への変換反応

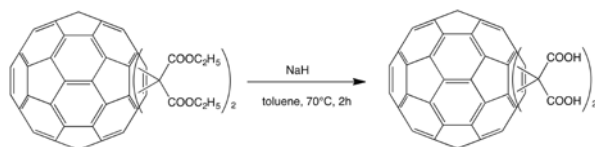


図 14 エステル体からカルボン酸への変換反応

エステルをカルボン酸に変換する場合、水酸化ナトリウムなどの塩基による加水分解が一般的であるが、フラーレン誘導体の場合には問題が生じる。フラーレンに水酸化物イオンを作用させると、フラーレンに OH が付加したフラレノールが容易に生成するからである。

4.1.1 で合成したマロン酸ジエチル型ビス付加体 80 mg (0.077 mmol) を 200 mL ナス型フラスコに入れ、あらかじめ脱水したトルエン 80 mL に溶かす。水素化ナトリウム 185 mg (7.7 mmol) (60% 分散だと実際には 308 mg) を加え、ナス型フラスコに塩化カルシウム管をつけたジムロート冷却器をつけ、オイルバ

スで70℃まで加熱する。2時間反応させたのち、反応液が熱いうちにメタノール1 mLを加える。メタノールを加えると激しく反応して水素の泡が発生するので、1滴ずつ注意深く加える。続いて、2 mol/L 塩酸6 mLを少しずつ加える。塩酸を入れるにしたがい、目的物のマロン酸型フラレーン誘導体が析出してくる。これを桐山ロートなどを用いて、吸引濾過により濾取する。濾取した結晶を少量のトルエン、水、2 mol/L 塩酸、ヘキサンで順次洗浄する。結晶を真空乾燥すると、約80%の収率で目的物であるマロン酸型ビス付加体を得られる。

4.2 ピロリジニウム型フラレーン誘導体

1993年にPratoらによって報告された合成法で、1,3-双極子であるアゾメチンイリドによる付加環化反応である⁷⁾。N-メチルグリシンとホルムアルデヒドから生じるイミニウムが脱炭酸すると、図15のようなアゾメチンイリドが生成する。これがフラレーンの二重結合に付加し5員環（ピロリジン環）となる。ピロリジン誘導体のままではあまり水溶性はないが、このピロリジン環のN原子をメチル化して第4級アンモニウムイオンにすると水溶性が大きくなる。この場合も原料の量を増減することにより、モノ付加体、ビス付加体、さらに多付加体の生成量を調節することができる。ここでも、ビス付加体混合物を得ることを目的とする。

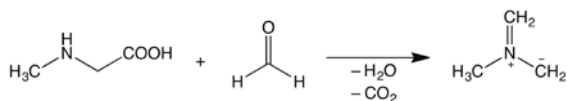


図15 アゾメチンイリドの生成

4.2.1 アゾメチンイリドによる付加環化反応

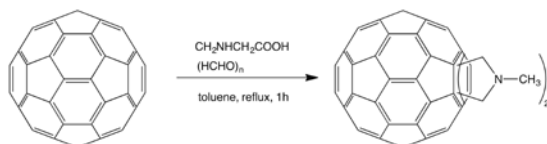


図16 アゾメチンイリドによる付加環化反応

フラレーン 200 mg (0.28 mmol) を 3.3.1 と同様にトルエン 200 mL に溶かす。これに N-メチルグリシン 148 mg (1.66 mmol)、パラホルムアルデヒド（ホルムアルデヒドの重合したもの）100 mg (3.33 mmol) を加えたのち、約1時間加熱

還流する。反応液をシリカゲル TLC にスポットしトルエンで展開すると、溶媒先端部分に未反応のフラーレン、 R_f 値 0.6 付近にモノ付加体、 R_f 値 0.1 付近にビス付加体の複数のスポットが確認できるはずである。ビス付加体を見やすくするには、展開溶媒をトルエン / 酢酸エチル = 9/1 にするとよい。

反応液を減圧濃縮したのち、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する。まずトルエンを流し、未反応のフラーレンとモノ付加体を溶出したのち、展開溶媒をトルエン / 酢酸エチル = 19/1 ~ 9/1 としビス付加体を溶出させる。約 30% の収率でビス付加体の位置異性体混合物が得られる。

4.2.2 ヨードメタンによる第 4 級化反応

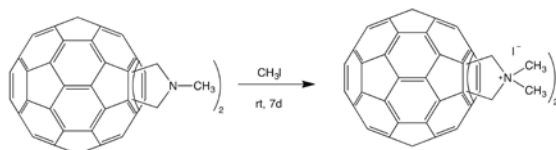


図 17 ヨードメタンによる第 4 級化反応

ピロリジン環の N 原子を第 4 級化するために、メチル化剤としてよく知られているヨードメタンを用いる。ヨードメタンを大過剰に使用し溶媒として用いれば、最初はヨードメタンに溶けていたピロリジン型フラーレン誘導体の第 4 級化が進行するに連れて、ヨードメタンに不溶なピロリジニウム型フラーレン誘導体が沈殿してくる。ただし、この反応は室温で長時間を必要とする。

4.2.1 で合成したピロリジン型ビス付加体 80 mg (0.096 mmol) を 20 mL ナス型フラスコに入れ、約 10 mL のヨードメタンに溶かし、密栓したまま約 1 週間、室温で攪拌する。栓が緩いとヨードメタンが蒸発してしまうので、時々チェックしてヨードメタンがなくなっていれば補充する。沈殿が生成しているのを確認し、そのまま吸引濾過し、結晶をトルエンで洗浄する。結晶を真空乾燥すると、約 80% の収率で目的物であるピロリジニウム型ビス付加体を得られる。

4.3 プロリン型フラーレン誘導体

マロン酸型フラーレン誘導体、ピロリジニウム型フラーレン誘導体ともにビス付加体でないと水溶性に乏しい。しかしビス付加体は位置異性体を分離するのが困難であるため、混合物のまま使用することが多い。しかしながら、位置異性体

(32)

ごとに生物活性は異なるはずである。そこで、位置異性体を考慮しなくてすむモノ付加体で、かつ水溶性の高いフラレン誘導体が望まれる。プロリン型フラレン誘導体は分子内にアミンとカルボン酸を両方含むため、高い水溶性を有する。合成法は前項と同じく 1,3-双極子による付加環化反応を用いる。図 18 のように、原料としてさまざまな *N*-置換グリシンエステルとアルデヒドと用いることにより、多様なアゾメチンイリドを生成することができる。ここでは、 R^1 , R^2 ともにカルボキシ基を含ませて、モノ付加体でも高い水溶性をもつものを目的物とする。

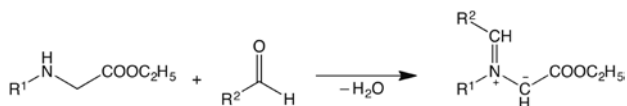


図 18 多様なアゾメチンイリドの生成

4.3.1 1,3-双極子付加環化反応

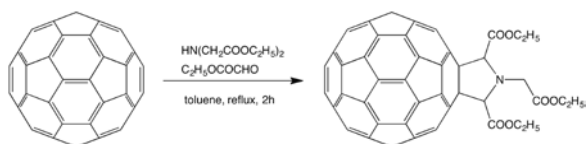


図 19 1,3-双極子付加環化反応

フラレン 200 mg (0.28 mmol) を 3.3.1 と同様にトルエン 200 mL に溶かす。これにイミノ二酢酸ジエチル 106 mg (0.56 mmol)、グリオキシム酢酸エチル 114 mg (1.12 mmol) (47% トルエン溶液として市販されているので実際には 243 mg) を加えたのち、約 2 時間加熱還流する。反応液をシリカゲル TLC にスポットしトルエンで展開すると、溶媒先端部分に未反応のフラレン、 R_f 値 0.2 付近にモノ付加体のスポットが確認できるはずである。

反応液を減圧濃縮したのち、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する。まずトルエンで未反応のフラレンを溶出したのち、展開溶媒をトルエン/酢酸エチル = 19/1 としモノ付加体を溶出させる。約 40% の収率でモノ付加体が得られる。

4.3.2 エステル体からカルボン酸への変換反応

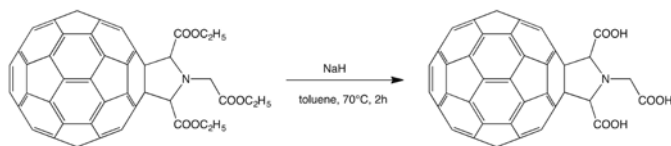


図 20 エステル体からカルボン酸への変換反応

4.1.2と同様に水素化ナトリウムでエステル体をカルボン酸に変換する。3.5.1で合成したエステル体 100 mg (0.101 mmol) を 200 mL ナス型フラスコに入れ、あらかじめ脱水したトルエン 100 mL に溶かす。水素化ナトリウム 242 mg (10.1 mmol) (60% 分散だと実際には 403 mg) を加え、ナス型フラスコに塩化カルシウム管をつけたジムロート冷却器をつけ、オイルバスで 70°C まで加熱する。2 時間反応させたのち、反応液が熱いうちにメタノール 1 mL を加える。メタノールを加えると激しく反応して水素の泡が発生するので、1 滴ずつ注意深く加える。続いて、2 mol/L 塩酸 8 mL を少しずつ加える。塩酸を入れるにしたがい、目的物のプロリン型フラーレン誘導体が析出してくる。これを桐山ロートなどを用いて、吸引濾過により濾取する。濾取した結晶を少量のトルエン、水、2 mol/L 塩酸、ヘキサンで順次洗浄する。結晶を真空乾燥すると、約 90% の収率で目的物であるプロリン型フラーレン誘導体が得られる。

4.3.3 プロリン型フラーレン誘導体の立体化学

4.3.2で合成したプロリン型フラーレン誘導体はモノ付加体なので、位置異性体は存在しない。しかしながら、この化合物は不斉炭素原子を 2 つ持っており、図 21 のように 3 種類の立体異性体が存在する。まずジアステレオマー（幾何異性体）である *cis* 体と *trans* 体があるが、上下の *cis* 体は同一の化合物であることに注意する。さらに *trans* 体にはそれぞれエナンチオマー（光学異性体）である *trans* (*S, S*) 体と *trans* (*R, R*) 体がある。実は 3.5.1 の反応では *trans* 体が主生成物であるが、TLC をよく観察すると、*trans* 体のスポットのほんのわずかに下に薄く *cis* 体のスポットが見えるはずである。したがって、仮にカラムクロマトグラフィーで *trans* 体のみを得ていたとしても、目的物は厳密には *trans* 体のラセミ体（エナンチオマーの等量混合物）ということになる。

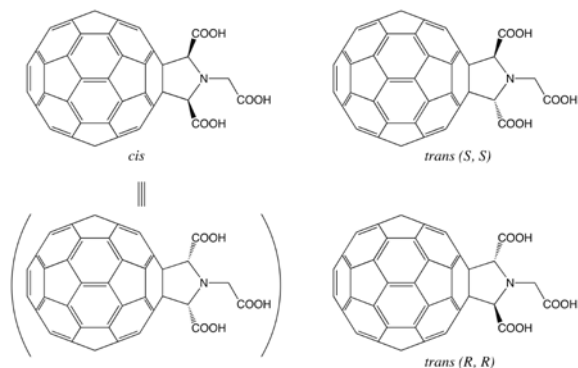


図 21 プロリン型フラーレン誘導体の立体異性体

4.3.4 二置換型プロリン型フラーレン誘導体の立体化学

図 18 において、多様なアゾメチンイリドを生成させることができると説明した。グリシンエチルエステル (図 18 において $R^1 = H$) とアルデヒド ($RCHO$) を組み合わせると、図 22 のようなプロリン型フラーレン誘導体を合成することができる。さまざまなアルデヒドを用いれば、いろいろな種類のフラーレン誘導体を系統的に得ることができる。

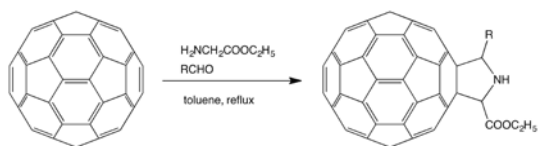


図 22 多様な置換基 (R) をもつプロリン型フラーレン誘導体

この 2,5-二置換プロリン型フラーレン誘導体は図 23 のように 4 種類 (*cis* 体、*trans* 体それぞれにエナンチオマーが存在する) の立体異性体の混合物となる。一般にエナンチオマーを分離するのは大変難しい。しかしながら、ジアステレオマー (*cis* 体と *trans* 体) は比較的容易に分離することができる。ではこの反応の場合、*cis* 体と *trans* 体はどちらが多く生成するのであろうか。それは中間体として生成するアゾメチンイリドの安定性による。グリシンエチルエステルとアルデヒドからは図 24 のようにアゾメチンイリドが生成する。このアゾメチンイリドの $C=N^+-C^-$ はいずれも sp^2 混成軌道であるため平面型であり、図 25 に示

すような3種類のジアステレオマーを取ることができる。しかし、右の2つのジアステレオマーはそれぞれRとC⁻, RとCOOC₂H₅の立体反発があるため、左のジアステレオマーがもっとも安定である。このアゾメチンイリドとフラーレンが反応すると、図26に示すように *cis* 型の2,5-二置換プロリン型フラーレン誘導体が生成する。実際にこの反応では、*cis* 型が優先して生成し、*trans* 型の生成はわずかである。

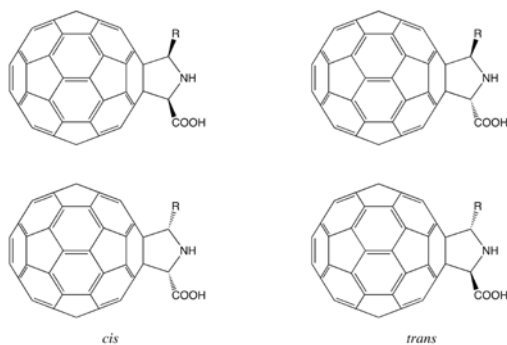


図23 2,5-二置換プロリン型フラーレン誘導体の立体異性体

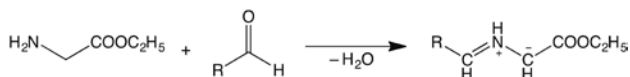


図24 グリシンエチルエステルとアルデヒドから生成するアゾメチンイリド

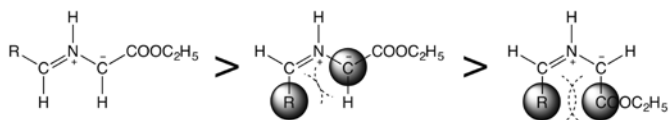


図25 アゾメチンイリドの立体反発と安定性

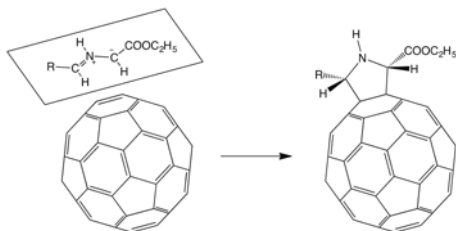


図 26 安定なアゾメチンイリドからの *cis* 型誘導体の生成

5. おわりに

本研究ノートでは、まずフラーレンの化学的性質について、高等学校程度の化学の基礎知識があれば理解できるように概説した。続いて、フラーレン誘導体の合成の実際について詳細に説明した。これからフラーレン誘導体を合成しようとする研究者にとって、有用なものとなれば幸いである。化合物を合成した際に必ず行わなければならない、機器分析による化合物の同定については割愛した。

参考文献

1. H. W. Kroto, J. R. Heath, S. C. O'Brien, R. F. Curl, R. E. Smalley, *Nature*, **318**, 162-163 (1985).
2. E. Osawa, *Kagaku*, **25**, 854-863 (1970).
3. S. Nakamura, T. Mashino, *J. Nippon Med. Sch.*, **79**, 248-254 (2012).
4. C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, *Adv. Drug Del. Rev.*, **23**, 3-25 (1997).
5. S. Marchesan, T. Da Ros, M. Prato, *J. Org. Chem.*, **70**, 4706-4713 (2005).
6. C. Bingel, *Chem. Ber.*, **126**, 1957-1959 (1993).
7. M. Maggini, G. Scorrano, M. Prato, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 9798-9799 (1993).

(受付日 平成 29 年 9 月 30 日)

(受理日 平成 29 年 11 月 30 日)