

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2012-246239

(P2012-246239A)

(43) 公開日 平成24年12月13日(2012.12.13)

(51) Int.Cl.
C07D 487/22 (2006.01)

F 1
C 0 7 D 487/22

テーマコード (参考)
4 C 0 5 0

審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 11 頁)

(21) 出願番号 特願2011-118314 (P2011-118314)
(22) 出願日 平成23年5月26日 (2011.5.26)

(71) 出願人 000002141
住友ベークライト株式会社
東京都品川区東品川2丁目5番8号
(71) 出願人 504176911
国立大学法人大阪大学
大阪府吹田市山田丘1番1号
(74) 代理人 100091292
弁理士 増田 達哉
(74) 代理人 100091627
弁理士 朝比 一夫
(72) 発明者 ▲濱▼口 裕三
東京都品川区東品川2丁目5番8号 住友
ベークライト株式会社内

最終頁に続く

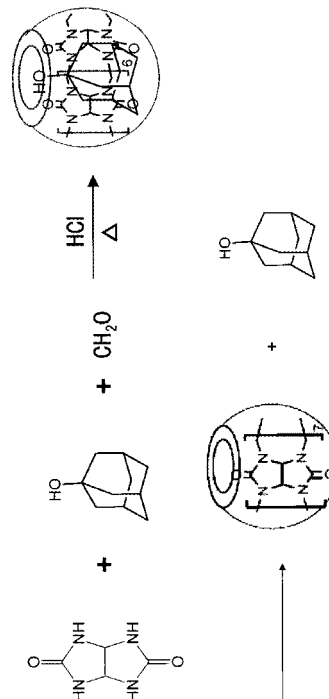
(54) 【発明の名称】 キュカービット [7] ウリルの製造方法

(57) 【要約】

【課題】 キュカービット[7]ウリルを高い収率で生成することができるキュカービット[7]ウリルの製造方法を提供すること。

【解決手段】 本発明のキュカービット[7]ウリルの製造方法は、グライコウリルと、アダマンタン構造を有する化合物と、メチレン架橋を形成し得る化合物と、酸とを混合して混合液を得る混合工程と、前記混合液を加熱して前記キュカービット[7]ウリルを生成させ、前記キュカービット[7]ウリルを含有する生成液を得る生成工程とを有する。

【選択図】 図1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

7つのグライコウリル単位が環状に結合したキュカービット〔7〕ウリルの製造方法であって、

グライコウリルと、アダマンタン構造を有する化合物と、メチレン架橋を形成し得る化合物と、酸とを混合して混合液を得る混合工程と、

前記混合液を加熱して前記キュカービット〔7〕ウリルを生成させ、前記キュカービット〔7〕ウリルを含有する生成液を得る生成工程とを有することを特徴とするキュカービット〔7〕ウリルの製造方法。

【請求項 2】

前記生成工程の後に、前記生成液を加熱することにより、該生成液から前記アダマンタン構造を有する化合物を除去する除去工程を有する請求項 1 に記載のキュカービット〔7〕ウリルの製造方法。

【請求項 3】

前記除去工程において、前記生成液を加熱する温度は、60～110 である請求項 2 に記載のキュカービット〔7〕ウリルの製造方法。

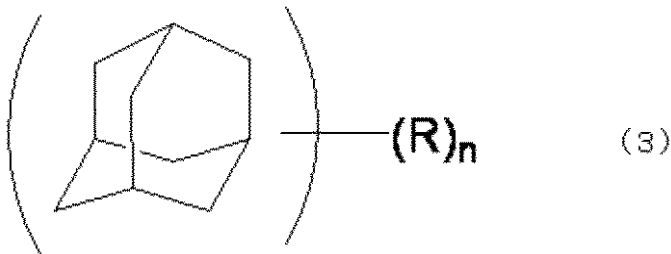
【請求項 4】

前記生成工程において、前記混合液を加熱する温度は、20～110 である請求項 1 ないし 3 のいずれかに記載のキュカービット〔7〕ウリルの製造方法。

【請求項 5】

前記アダマンタン構造を有する化合物は、下記式 (3) で表わされる化合物である請求項 1 ないし 4 のいずれかに記載のキュカービット〔7〕ウリルの製造方法。

【化 1】



(前記式 (3) 中、n は、1～16 の整数を表わし、R は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、カルボキシル基、アミノ基、アンモニウム基、置換または無置換のアルキル基、アシル基、カルボニル基を表わす。)

【請求項 6】

前記メチレン架橋を形成し得る化合物は、ホルムアルデヒド、パラホルムアルデヒド、トリオキサン、2,3-ジヒドロピランおよび 2,3-ジヒドロフランのうちの少なくとも 1 種である請求項 1 ないし 5 のいずれかに記載のキュカービット〔7〕ウリルの製造方法。

【請求項 7】

前記酸は、強無機酸または強有機酸のうちの少なくとも 1 種である請求項 1 ないし 6 のいずれかに記載のキュカービット〔7〕ウリルの製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、キュカービット〔7〕ウリルの製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

キュカービット〔n〕ウリルは、グライコウリルを構成単位として、これが 5～10 つ環状に連なっており、内部に疎水性を有する空孔を備えている樽状の宿主化合物である

10

20

30

40

50

。かかる構成のキュカービット [n] ウリルは、アダマンタン構造、ナフタレン構造またはコレステロール構造等を有する化合物のようなゲスト化合物と、選択的に非常に高い相互作用を示すことが知られている。

【 0 0 0 3 】

特に、7つのグライコウリル単位で構成されるキュカービット [7] ウリルは、ゲスト化合物としてアダマンタン構造を有するものを用いた場合、ゲスト化合物に対して、特に優れた相互作用を示し、生体系で見られるタンパク質同士における特異的な相互作用にも匹敵することから、生化学分野における利用も大いに期待されている。

【 0 0 0 4 】

このようなキュカービット [7] ウリルは、構成単位であるグライコウリルをメチレン架橋により互いに連結させることにより生成される（例えば、特許文献 1 参照。）。

10

【 0 0 0 5 】

しかしながら、この生成方法では、キュカービット [7] ウリルの生成の他に、副生成物としてのキュカービット [5] ウリル、キュカービット [6] ウリル、キュカービット [8] ウリル等が生成される。

【 0 0 0 6 】

特に、キュカービット [6] ウリルは、キュカービット [7] ウリルと比較して、その熱的安定性が高いため、上述したような縮合反応を用いた生成方法では、キュカービット [7] ウリルを主生成物として生成しようとしても、キュカービット [6] ウリルが逆に主生成物として生成されてしまい、このことが、キュカービット [7] ウリルの収率を向上させることができない主たる原因となっている。

20

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 0 7 】

【 特許文献 1 】 特開 2 0 0 2 - 5 4 4 1 3 3 号 公 報

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 8 】

本発明の目的は、キュカービット [7] ウリルを高い収率で生成することができるキュカービット [7] ウリルの製造方法を提供することにある。

30

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 9 】

このような目的は、下記 (1) ~ (7) に記載の本発明により達成される。

(1) 7つのグライコウリル単位が環状に結合したキュカービット [7] ウリルの製造方法であって、

グライコウリルと、アダマンタン構造を有する化合物と、メチレン架橋を形成し得る化合物と、酸とを混合して混合液を得る混合工程と、

前記混合液を加熱して前記キュカービット [7] ウリルを生成させ、前記キュカービット [7] ウリルを含有する生成液を得る生成工程とを有することを特徴とするキュカービット [7] ウリルの製造方法。

40

【 0 0 1 0 】

(2) 前記生成工程の後に、前記生成液を加熱することにより、該生成液から前記アダマンタン構造を有する化合物を除去する除去工程を有する上記 (1) に記載のキュカービット [7] ウリルの製造方法。

【 0 0 1 1 】

(3) 前記除去工程において、前記生成液を加熱する温度は、60 ~ 110 である上記 (2) に記載のキュカービット [7] ウリルの製造方法。

【 0 0 1 2 】

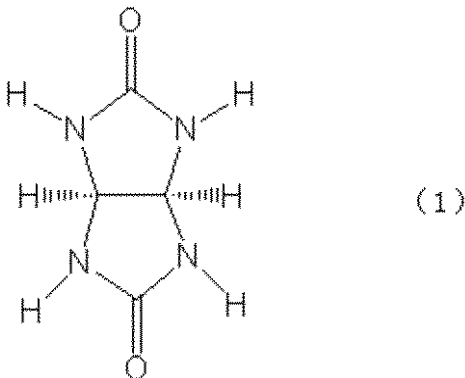
(4) 前記生成工程において、前記混合液を加熱する温度は、20 ~ 110 である上記 (1) ないし (3) のいずれかに記載のキュカービット [7] ウリルの製造方法。

50

【 0 0 1 3 】

(5) 前記アダマンタン構造を有する化合物は、下記式 (3) で表わされる化合物である上記 (1) ないし (4) のいずれかに記載のキュカービット [7] ウリルの製造方法。

【化 1】



10

(前記式 (3) 中、 n は、 $1 \sim 16$ の整数を表わし、 R は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、カルボキシル基、アミノ基、アンモニウム基、置換または無置換のアルキル基、アシル基、カルボニル基を表わす。)

【 0 0 1 4 】

(6) 前記メチレン架橋を形成し得る化合物は、ホルムアルデヒド、パラホルムアルデヒド、トリオキサン、 $2,3$ -ジヒドロピランおよび $2,3$ -ジヒドロフランのうち少なくとも 1 種である上記 (1) ないし (5) のいずれかに記載のキュカービット [7] ウリルの製造方法。

20

【 0 0 1 5 】

(7) 前記酸は、強無機酸または強有機酸のうち少なくとも 1 種である上記 (1) ないし (6) のいずれかに記載のキュカービット [7] ウリルの製造方法。

【発明の効果】

【 0 0 1 6 】

本発明によれば、キュカービット [7] ウリルが優れた選択性をもって生成されるため、キュカービット [7] ウリルを高い収率で得ることができる。

30

【図面の簡単な説明】

【 0 0 1 7 】

【図 1】キュカービット [7] ウリルが生成される反応式を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 8 】

以下、本発明のキュカービット [7] ウリルの製造方法を添付図面に示す好適な実施形態に基づいて詳細に説明する。

図 1 は、キュカービット [7] ウリルが生成される反応式を示す図である。

【 0 0 1 9 】

本発明のキュカービット [7] ウリルの製造方法は、グライコウリルと、アダマンタン構造を有する化合物と、メチレン架橋を形成し得る化合物と、酸とを混合して混合液を得る混合工程と、前記混合液を加熱して前記キュカービット [7] ウリルを生成させ、前記キュカービット [7] ウリルを含有する生成液を得る生成工程とを有する。

40

【 0 0 2 0 】

かかる工程によりキュカービット [7] ウリルを製造することにより、キュカービット [7] ウリルが優れた選択性をもって生成されるため、キュカービット [7] ウリルを高い収率 (生成率) で得ることができる。

【 0 0 2 1 】

以下、各工程について順次説明する。

[1] 混合工程

50

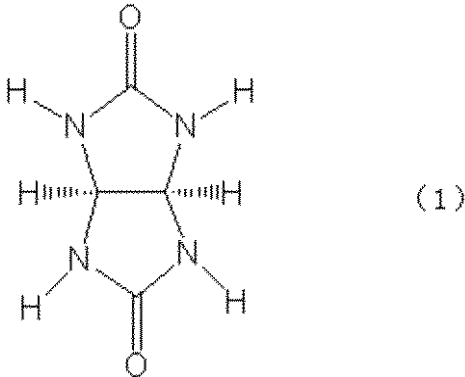
まず、グライコウリルと、アダマンタン構造を有する化合物と、メチレン架橋を形成し得る化合物と、酸とを用意し、これらを混合することにより混合液を得る。

【 0 0 2 2 】

グライコウリルは、下記式 (1) で表わされる化合物であり、このものを構成単位として 7 つ環状に結合したものが本発明の生成目的物である、下記式 (2) で表わされるキュカービット [7] ウリルとなる。

【 0 0 2 3 】

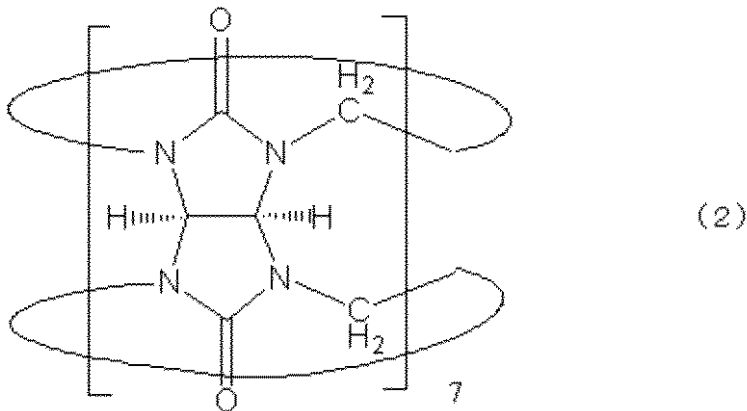
【 化 2 】



10

【 0 0 2 4 】

【 化 3 】



20

30

【 0 0 2 5 】

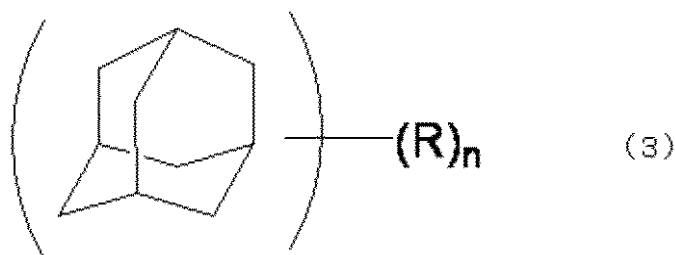
アダマンタン構造を有する化合物は、次工程 [2] において、グライコウリルがメチレン架橋により互いに結合してキュカービット [7] ウリルが生成 (合成) される際に、このグライコウリル (キュカービット [7] ウリル) に包摂されることにより、グライコウリルが環状に連結 (結合) される数を 7 つに規定する機能を有するものである。

【 0 0 2 6 】

このようなアダマンタン構造を有する化合物としては、特に限定されないが、例えば、下記式 (3) で表わされる化合物が挙げられる。

【 0 0 2 7 】

【 化 4 】



40

(前記式 (3) 中、 n は、 1 ~ 1 6 の整数を表わし、 R は、それぞれ独立して、水素原子

50

、水酸基、カルボキシル基、アミノ基、アンモニウム基、置換または無置換のアルキル基、アシル基、カルボニル基を表わす。)

【0028】

中でも、11個のRが水素原子であり、1個の1位にあるRが、水酸基、カルボキシル基のようなアニオン性官能基であるものが好ましい。これにより、アニオン性官能基とグライコウリルのカルボニル酸素との間で静電的な反発が生じ、通常、極めて強いキュカービット[7]ウリルとアダマンタン構造を有する化合物との相互作用を適度に抑えることができる。その結果、生成液からのアダマンタン構造を有する化合物の効率的な除去が促される。

【0029】

なお、上記式(3)で表わされる化合物としては、具体的には、例えば、1-アダマンタノール、1-アミノアダマンタン、1-アダマンタンメチルアミン、1-カルボキシアダマンタン、N,N,N-トリメチル-1-アダマンチルアンモニウム等が挙げられ、これらのうちの1種または2種以上を組み合わせる用いることができる。

【0030】

メチレン架橋を形成し得る化合物は、グライコウリルを構成単位として結合させる際に、これら同士間にメチレン架橋を形成するものである。

【0031】

このメチレン架橋を形成し得る化合物としては、特に限定されないが、例えば、ホルムアルデヒド、パラホルムアルデヒド、トリオキサソ、2,3-ジヒドロピランおよび2,3-ジヒドロフラン等が挙げられ、これらのうちの1種または2種以上を組み合わせる用いることができる。

【0032】

酸は、グライコウリルと、メチレン架橋を形成し得る化合物とが反応して、7つのグライコウリル同士がメチレン架橋されて、キュカービット[7]ウリルが生成される際の触媒として機能する。

【0033】

この酸としては、特に限定されないが、強無機酸または強有機酸が好ましく用いられる。

【0034】

具体的には、例えば、塩酸、硫酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、重水素で置換された硫酸、リン酸、p-トルエンスルホン酸およびメタンスルホン酸等が挙げられ、これらのうちの1種または2種以上を組み合わせる用いることができる。

【0035】

また、混合液中における酸の濃度は、特に限定されないが、例えば、5.0M以上であるのが好ましく、5.0~7.0M程度であるのがより好ましい。

【0036】

なお、混合液中には、上述した各構成材料の他に、さらに溶媒等が含まれていてもよい。

【0037】

溶媒としては、例えば、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、1,1,1-トリフルオロエタノール等が挙げられ、これらを単独溶媒または混合溶媒として用いることができる。

【0038】

また、混合液中における各成分の含有割合は、例えば、以下のようにして設定される。すなわち、アダマンタン構造を有する化合物は、グライコウリル100重量部に対し、アダマンタン構造を有する化合物が60~160重量部の割合で含有するのが好ましく、85~135重量部の割合で含有するのがより好ましい。

【0039】

また、メチレン架橋を形成し得る化合物は、グライコウリル100重量部に対し、メチ

10

20

30

40

50

レン架橋を形成し得る化合物が40～60重量部の割合で含有するのが好ましく、40～50重量部の割合で含有するのがより好ましい。

【0040】

さらに、酸は、グライコウリルとメチレン架橋を形成し得る化合物との合計量100重量部に対し、酸が400～1200重量部の割合で含有するのが好ましく、600～1000重量部の割合で含有するのがより好ましい。

【0041】

混合液中における各成分の含有割合を上記範囲内に設定することにより、次工程〔2〕において生成されるキュカービット〔7〕ウリルの生成率の向上を図ることができる。

【0042】

〔2〕生成工程

次に、混合液を加熱する。

【0043】

これにより、図1に示す反応式のように、グライコウリル同士が、メチレン架橋を形成し得る化合物を介して、メチレン架橋され、その結果、キュカービット〔7〕ウリルが生成されるため、キュカービット〔7〕ウリルを含有する生成液が得られる。

【0044】

なお、図1の反応式では、メチレン架橋を形成し得る化合物としてホルムアルデヒドを用い、アダマンタン構造を有する化合物として1-アダマンタノールを用いた場合を一例に示している。

【0045】

ここで、本発明では、混合液中にアダマンタン構造を有する化合物が含まれている。そのため、上記のように、グライコウリル同士がメチレン架橋により連結されてキュカービット〔7〕ウリルが生成される際に、キュカービット〔7〕ウリルの内側に形成される疎水性を示す空孔内にアダマンタン構造を有する化合物が包摂されることとなる。

【0046】

このアダマンタン構造の大きさが、キュカービット〔7〕ウリルの空孔の大きさとほぼ等しくなっているため、キュカービット〔7〕ウリルは、キュカービット〔6〕ウリルと比較して熱的安定性が低いものの、混合液中において、優れた選択性をもって生成されることとなり、その結果、生成液中における、キュカービット〔7〕ウリルの生成率が向上する。

【0047】

なお、アダマンタン構造を有する化合物を包摂するようにして、グライコウリルの単量体がメチレン架橋により連結されてキュカービット〔7〕ウリルが生成されるが、キュカービチュリルをより効率よく生成させるという観点からは、複数（ただし、6以下）のグライコウリルがメチレン架橋された多量体を、混合液中に混合するようにしてもよい。

【0048】

この場合、特に、下記式（4）に示すような、3つのグライコウリルがメチレン架橋された3量体を混合するのが好ましい。

【0049】

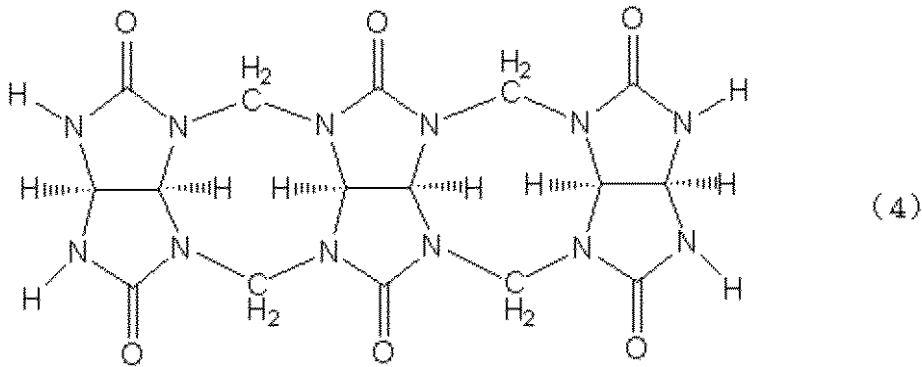
10

20

30

40

【化 5】



10

【 0 0 5 0】

このような 3 量体が含まれていると、2 つの 3 量体と、1 つの単量体とがメチレン架橋されることで、キュカービット [7] ウリルを生成することができるため、キュカービット [7] ウリルの生成率をより向上させることができる。

【 0 0 5 1】

混合液を加熱する温度は、好ましくは、20 ~ 110 程度、より好ましくは 60 ~ 110 程度の範囲内に設定される。

【 0 0 5 2】

また、加熱する時間は、1 ~ 24 時間程度であるのが好ましく、12 ~ 24 時間程度であるのがより好ましい。

20

【 0 0 5 3】

さらに、加熱する際の雰囲気は、特に限定されないが、N₂ 雰囲気のような不活性雰囲気であるのが好ましい。

【 0 0 5 4】

混合液を加熱する際の条件を、上記のような範囲内に設定することにより、キュカービット [7] ウリルの生成率の向上が図られる。

【 0 0 5 5】

[3] 除去工程

次に、必要に応じて、生成液をさらに加熱する。

30

【 0 0 5 6】

ここで、本発明では、図 1 の反応式に示すように、キュカービット [7] ウリルは、アダマンタン構造を有する化合物を包摂した状態で生成される。

【 0 0 5 7】

そのため、アダマンタン構造を有する化合物をキュカービット [7] ウリルから除去する必要があるが、アダマンタン構造を有する化合物は、その加熱により昇華する性質を有する化合物である。したがって、生成液を加熱することで、アダマンタン構造を有する化合物を、生成液から容易に除去すること、すなわち、キュカービット [7] ウリルから容易に除去することができる。

【 0 0 5 8】

なお、本工程 [3] は、キュカービット [7] ウリルを生成する前記工程 [2] と同時に行うようにしてもよい。

40

【 0 0 5 9】

生成液を加熱する温度は、好ましくは、20 ~ 110 程度、より好ましくは 60 ~ 110 程度の範囲内に設定される。

【 0 0 6 0】

また、加熱する時間は、1 ~ 18 時間程度であるのが好ましく、3 ~ 6 時間程度であるのがより好ましい。

【 0 0 6 1】

さらに、加熱する際の雰囲気は、特に限定されないが、減圧雰囲気であるのが好ましい

50

。

【0062】

混合液を加熱する際の条件を、上記のような範囲内に設定することにより、アダマンタン構造を有する化合物を生成液中からより確実に除去することができる。

【0063】

以上のようにして、生成液中にアダマンタン構造を有する化合物が除去されたキュカービット[7]ウリルが得られる。そして、この生成液を必要に応じて精製・乾燥することで、白色の結晶状をなすキュカービット[7]ウリルを得ることができる。

【0064】

以上、本発明のキュカービット[7]ウリルの製造方法を図示の実施形態について説明したが、本発明は、これに限定されるものではない。

10

【0065】

例えば、本発明のキュカービット[7]ウリルの製造方法には、任意の工程が追加されてもよい。

【実施例】

【0066】

次に、本発明の具体的な実施例について説明する。

1. キュカービット[7]ウリルの製造

(実施例)

7.0 mmolのグライコウリル、14 mmolのパラホルムアルデヒドおよび7.0 mmolの1-アダマンタノールをそれぞれ用意し、これらを5.0 Mの塩酸10 mL中に混合して混合物を得た後、この混合物を100 で18時間攪拌した。

20

【0067】

その後、反応溶液を減圧下、60 で3時間加熱して溶媒を除去し、蒸留水を添加して吸引ろ過した後、ろ液に対してメタノールを添加し、さらに18時間攪拌した。

【0068】

吸引ろ過後、残渣を100 の20%グリセロール水溶液に溶解し、100 で30分間攪拌した後、室温にまで冷却した。

【0069】

さらに、吸引ろ過後、ろ液を濃縮し、メタノールを添加した後に吸引ろ過を行った後、残渣を乾燥させることにより、345 mgの白色の結晶物を得た。

30

【0070】

(比較例)

混合物への1-アダマンタノールの添加を省略したこと以外は、前記実施例と同様にして白色の結晶物を得た。

なお、この比較例では、90 mgの白色の結晶物を得られた。

【0071】

2. キュカービット[7]ウリルの収率の評価

$^1\text{H-NMR}$ (日本電子社製、「ECX-400P」)を用いて、実施例および比較例で得られた白色の結晶物の分析を行った。

40

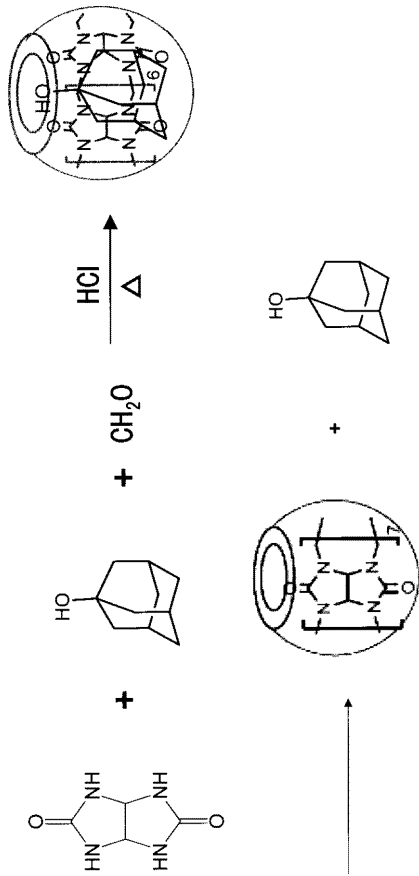
【0072】

その結果、実施例および比較例ともに、キュカービット[7]ウリルの生成が認められ、その収率は、それぞれ、30.0%および7.7%であった。

【0073】

以上のことから、実施例では、比較例と比較して、優れた収率でキュカービット[7]ウリルが生成されていることが判った。

【 図 1 】



フロントページの続き

(72)発明者 井上 佳久

大阪府吹田市山田丘1番1号 国立大学法人大阪大学内

Fターム(参考) 4C050 PA20