

令和 3 年 6 月 1 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K05070

研究課題名(和文) 環状ホスト結晶の認識空間制御による難分離性ゲストの高選択的・広適用性包接法の開発

研究課題名(英文) Development of inclusion methods with high selectivity and wide guest scope for difficult-to-separate guests by controlling the guest recognition space in cyclic host crystals

研究代表者

諸橋 直弥 (Morohashi, Naoya)

東北大学・工学研究科・准教授

研究者番号：70344819

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：環状ホスト分子であるカリックスアレーン(CA)、シクロデキストリン(CD)が形成するチャンネル構造を持たない分子結晶の認識空間を、化学修飾および第三成分の添加により制御し、有機分子やレアメタルを高選択的に包接する方法を開発した。主な成果として、1)チアカリックスアレーンのジエチルアミンとの塩結晶形成によるゲスト適用性の拡張とアルカン異性体の選択的包接、2)嵩高いスルホン酸共存下におけるCD結晶によるアミノ酸のエナンチオ選択的包接、3)カリックスアレーンジホスホン酸のテトラメチルアンモニウム塩の結晶による希土類イオンの選択的捕捉、が挙げられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

物質の分離技術は多くの分野で極めて重要であるが、多段かつ複雑なプロセスが必要となり、エネルギーコストが高い場合も多い。近年では、金属-有機構造体(MOF)、ナノポラス分子結晶など、多孔性材料を利用した物質分離法に関する学術的発展が目覚ましい。しかし、一種の材料が認識可能な物質は限定されることも多く、高い選択性と広い適用性を両立することは容易ではない。本研究で得られた結果は、様々な対象物質を高選択的に捕集し、さらにその選択性を任意に制御可能な固体材料開発につながるものであるため、本分野の学術的発展に貢献できる成果である。

研究成果の概要(英文)：We have developed inclusion methods with high selectivity and wide guest scope for organic molecules and rare metals by controlling the guest recognition space of molecular crystals of cyclic host molecules, calixarene (CA) and cyclodextrin (CD) using chemical modifications and third components. Notable achievements include 1) expansion of guest-scope and selective inclusion of alkane isomers by salt crystal formation of thiacalixarene with diethylamine, 2) enantioselective inclusion of amino acids with CD crystals in the presence of bulky sulfonic acid, 3) selective collection of lanthanide ions with the crystals of tetramethylammonium salt of calixarene diphosphonic acid.

研究分野：超分子化学

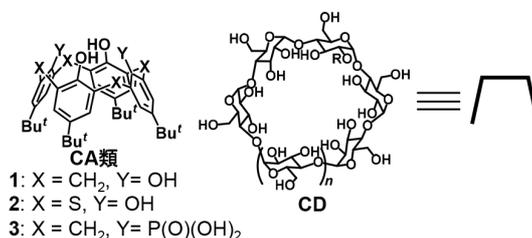
キーワード：カリックスアレーン シクロデキストリン 有機結晶 アルカン アミノ酸 希土類イオン

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

物質の分離技術は先端産業、リサイクルなど、多くの分野で極めて重要である。しかし、難分離性有機化合物の精製においては、多段かつ複雑なプロセスが必要となり、エネルギーコストが高い場合も多い。一方、レアメタルの製錬・回収においては、溶媒抽出法が広く使用されているが、大量の有機溶媒を使用する点などが課題である。よって、低エネルギーコスト、低環境負荷な物質分離法の一つとして、ゼオライトなどの多孔性固体材料の利用が注目され、その設計や機能開発に関する研究が活発に行われている。近年では、金属-有機構造体(MOF)、ナノポーラス分子結晶など、新しい多孔性材料の開発に関する学術的発展が目覚ましい。これらの多くは、ゼオライト同様、固体中にチャンネル構造を有し、その分子ふるい効果などにより、物質を高度に識別する。しかし、一種の材料が認識可能な物質は限定されることも多く、高い選択性と広い適用性を両立することは容易ではない。また、多孔性材料による金属イオンの直接かつ選択的な捕集に関する報告は、有機分子の捕集に比べて少ない。よって、金属イオンも含め、様々な対象物質を高選択的に捕集し、さらにその選択性を任意に制御可能な固体材料や方法論を開発できれば、本分野の学術的発展に大きく貢献できるはずである。

近年、代表的な環状ホスト分子であるカリックスアレーン類(CA)が形成するチャンネル構造のない分子結晶によるゲストの直接的な捕集現象[例: J. L. Atwood, et al. *Science*, **298**, 1000 (2002)]が注目され、二酸化炭素の選択的捕集[例: H. Tsue, et al. *Org. Lett.*, **13**, 490 (2011)]などにも展開されている。一方、我々は、CA類(e.g. 1, 2)の分子結晶が熱力学的または速度論支配下においてアルコール、アミン等を高選択的に捕捉することを見出し、有機分子の選択的包接に利用できることを証明した[例: *Org. Lett.* **13**, 3292 (2011)]。この結晶の性質を利用し、結晶構造が予測可能な範囲でCAに対して適切な化学修飾などを施せば、様々な目的物質を認識する空間を構築できると考えた。さらに、キラルな空孔を有する環状ホスト分子であるシクロデキストリン(CD)の結晶を利用すれば、鏡像異性体の分離にも展開できると考えた。以上のような経緯から本研究の着想に至った。



### 2. 研究の目的

本研究の目的は、環状ホスト分子であるカリックスアレーン(CA)、シクロデキストリン(CD)が形成するチャンネル構造を持たない分子結晶の認識空間を、目的物質に併せて化学修飾および第三成分の添加により制御し、様々な難分離性有機分子やレアメタルを競争条件下で高選択的に包接する方法を確立することである。

### 3. 研究の方法

ホスト分子の結晶性粉末を1種または複数のゲスト(有機分子、金属イオン)を含む溶液中で懸濁させ、所定時間攪拌し、ゲストを結晶に吸収させた。包接結晶または溶液中の解析から、ゲストに対する捕集能力と選択性を評価した。また、包接結晶の生成速度解析、熱重量分析およびX線結晶構造解析により、選択性の発現機構を考察した。

### 4. 研究成果

CAおよびCDの結晶を用いた有機分子・レアメタルの選択的包接に関して種々の検討を行った結果、主な成果として、下記1-3)が得られた。

#### (1) チアカリックスアレーン-ジエチルアミン塩の結晶による有機分子包接

チアカリックス[4]アレーン(2)の結晶はアルコールをゲストとすると、1次元カラム構造を形成することでゲストの構造を精密に識別し、エタノールなどに対して高い選択性を示す。しかし、空孔内に包接可能なゲストサイズに制限があることが課題となっている。例えば、サイズの大きい直鎖アルカンなどは包接できない(Fig. 1)。一方、2は二級アミンと接触させると、二分子の2のヒドロキシ基間がアミンによって架橋された塩を形成することがわかっている[*Growth. Des.* **16**, 4671 (2016)]。この結晶であれば、1次元カラム構造の形成が抑制され、適切なゲストの存在によりカプセル構造などが構築し、適用性が拡張すると予測した。そこで、2のジエチルアミン塩(2·Et<sub>2</sub>NH)の結晶による有機分子の包接について検討した。

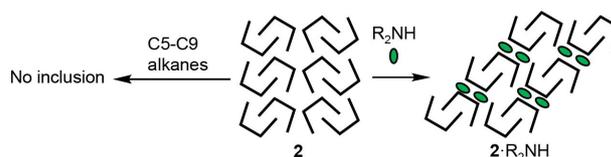


Fig. 1 Properties of the crystal of 2.

2 の結晶を第三成分であるジエチルアミンの水溶液中で攪拌し、 $2 \cdot \text{Et}_2\text{NH}$  の結晶を調製した。 $2 \cdot \text{Et}_2\text{NH}$  の結晶が既報の  $2 \cdot \text{Me}_2\text{NH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  と同様の粉末 X 線パターンを示したことから、 $2 \cdot \text{Et}_2\text{NH}$  においても 2 分子の 2 とジエチルアミン 2 分子が Exo 錯体を形成し、集積していることが確認された (Fig. 2)。続いて、 $2 \cdot \text{Et}_2\text{NH}$  の結晶をゲスト中で室温、24 h 攪拌した。得られた結晶を  $^1\text{H}$  NMR により分析し、ホスト 1 モルに対するゲストの包接比 ( $\bar{n}$ ) を算出した。例えば、直鎖アルカンをゲストとすると、C5–C9 アルカンを包接比約 0.5 で包接することがわかった。これらのゲストは 2 の結晶では包接できないことから、適用性が拡張できたとと言える。また、単結晶および粉末 X 線解析から、C5–C6 アルカンとはゲストをホスト間の空隙に捕捉したクラスレート型、C7–C9 アルカンとは二分子のホストによって形成されるカプセル内にゲストを捕捉したカプセル型の包接結晶を与えることがわかった (Fig. 2)。さらに、この包接結晶の空間を利用することで、C6 および C7 アルカン異性体の混合液から直鎖のヘキサンおよびヘプタンをそれぞれ選択的に包接することに成功した。

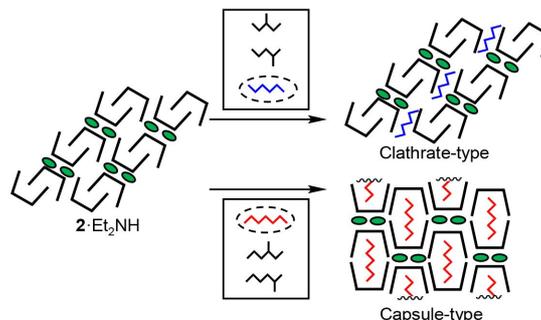


Fig. 2 Inclusion of alkanes with the crystals of  $2 \cdot \text{Et}_2\text{NH}$ .

### (2) シクロデキストリン結晶によるアミノ酸のエナンチオ選択的包接

鏡像異性体をゲストとした CD 誘導体による不斉認識に関する研究については、膨大な数の報告例がある。しかし、その結晶を用いた分子認識については、置換芳香族化合物の選択的包接 [M. Akashi et al. *Org. Lett.*, 11, 5282 (2009)] などは検討されているが、エナンチオマーの選択的包接に展開した例は少ない。この原因として、CD が多様な結晶系をとること、CD の分子空孔が対象ゲストに対して大きく、エナンチオマー包接結晶間に安定性の差が生じにくいことが挙げられる。我々は予備的な実験により、 $\alpha$ -CD ( $n = 1$ ) の結晶が、アミノ酸の高高いスルホン酸との塩をゲストとすると、一方のエナンチオマーを選択的に包接するという現象を見出していた。そこで、本手法の適用性の拡張と不斉選択性発現機構の解明を行った。包接実験は、 $\alpha$ -CD の粉末結晶を、ラセミ体アミノ酸のピレン-1-スルホン酸塩の溶液中に懸濁させ、 $30^\circ\text{C}$  で 24 時間攪拌して行った。包接されたアミノ酸のエナンチオマー過剰率 (ee%) は HPLC により算出した。ロイシン (Leu)、バリン (Val) の包接においては高い不斉選択性で L 体が包接されることがわかった。一方、フェニルアラニン (Phe)、メチオニン (Met) の包接においては、低い選択性となったが、系中にフリーのピレン-1-スルホン酸を添加すると選択性が大きく向上した。各アミノ酸塩の包接における ee% が時間経過とともに増加したことから、熱力学的支配により不斉選択性が発現していることが示唆された。また、溶液中における  $\alpha$ -CD と両鏡像異性体との会合定数は小さく、ほとんど差がなかった。したがって、結晶中の限られたホストの認識空間内で、第三成分である高高いスルホン酸がアミノ酸の配座を効果的に固定することで、不斉選択性が発現したと考えられる。

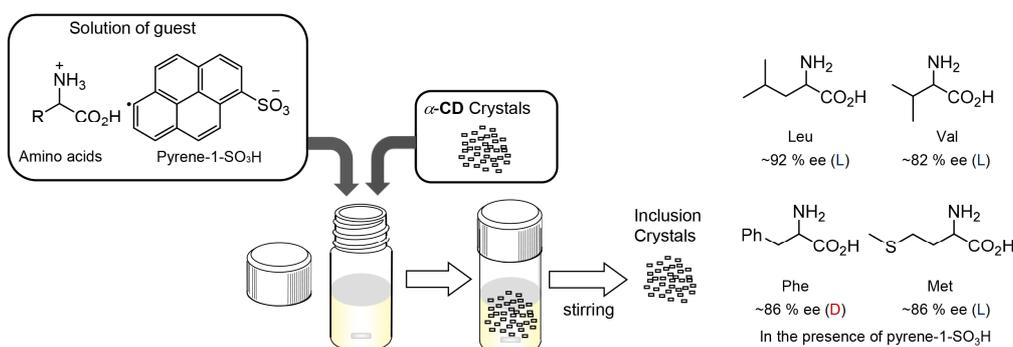


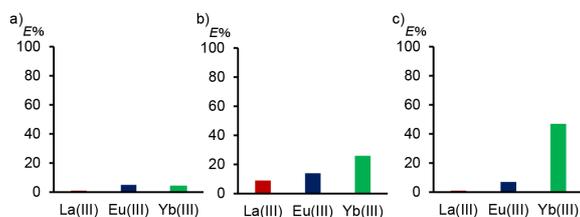
Fig. 3 Enantioselective inclusion of pyrene-1-sulfonate salts of  $\alpha$ -amino acids with the crystals of  $\alpha$ -cyclodextrin.

### (3) カリックスアレーンジホスホン酸類による希土類イオンの選択的捕集

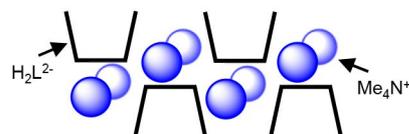
我々はカリックスアレーンを土台とした金属抽出剤の開発も検討している。例えば、ジホスホン酸 **3** がレアメタルの一種である希土類イオンの溶媒抽出においてイオン半径の小さい重希土選択性を有することを見出している [Chem. Lett., 41, 1520 (2012)]。そこで、ホスト結晶による金属イオンの捕集法を開発すべく、**3** の結晶を用いた水中希土類イオン Ln(III) の抽出を検討した。まず、**3** の結晶を La(III)、Eu(III) および Yb(III) をそれぞれ **3** に対して等モル含む水溶液中 ( $[\text{Metal}]_{\text{aq,init}}$ ) で攪拌後、水相の残存金属イオン濃度  $[\text{Metal}]_{\text{aq}}$  を測定し、eq. 1 に従って抽出率  $E\%$  を求めた。

$$E\% = ([\text{Metal}]_{\text{aq,init}} - [\text{Metal}]_{\text{aq}}) / [\text{Metal}]_{\text{aq,init}} \times 100\% \quad (\text{eq. 1})$$

しかしながら、いずれの条件においても、 $\text{Ln(III)}$ の捕集効率は低く、選択性も低い値となった(Fig. 4a)。これは、疎水性の高いホストの結晶中に金属イオンを水中から捕捉することが難しいことを示している。そこで、イオン交換を駆動力とした  $\text{Ln(III)}$ の捕集を志向し、**3**をアンモニウム塩へと変換することとした。 $\text{3(H}_4\text{L)}$ をメタノール中、2モル当量の  $\text{Me}_4\text{NOH}$ で処理することでジアンモニウム塩  $\text{4[(Me}_4\text{N)}_2\text{H}_2\text{L]}$ を調製した。X線結晶構造解析の結果、**4**の結晶においては、ずれた head to head で向き合ったジアニオン  $\text{H}_2\text{L}^{2-}$ の間に  $\text{Me}_4\text{N}^+$ が捕捉され、それらが連結することでシート構造が存在することがわかった(Fig. 5)。さらに、そのシート構造が積み重なることで、アンモニウム塩が存在する層が疎水性のホストの層で挟まれた構造となっていることも明らかとなった。続いて、**4**の結晶を用いて  $\text{Ln(III)}$ の捕集実験を行った。予測通り **4**は**3**よりも効率的に  $\text{Ln(III)}$ を捕集することがわかった(Fig. 4b)。これは、第三成分である  $\text{Me}_4\text{N}^+$ との交換が駆動力となっていること、また、交換が起こりやすいように結晶構造が予備組織化されていることに起因する。また、捕集時間を延ばすか、攪拌温度を上昇させると、 $\text{Yb(III)}$ が選択的に捕集できることが明らかとなった(Fig. 4c)。これは  $\text{Ln(III)}$ 後に生成する錯体の結晶の安定性が  $\text{Yb(III)}$ において最も高いことを示唆している。各種解析の結果、ホストと  $\text{Yb(III)}$ の比が 2:1 の錯体が集積した結晶が生成していることが明らかとなった。これにより  $\text{Ln(III)}$ の性質の違いが、結晶の安定性の差に反映され、選択性が発現していると言える。



**Fig 4.** Competitive extraction of lanthanide ions with the crystals of **3** (a) and **4** (b, c). Conditions: Aq. phase (2 mL):  $[\text{Metal}]_{\text{aq,init}} = 6.0 \times 10^{-3} \text{ M}$  for each metal ions,  $[\text{HCl}] = 0.01 \text{ M}$ , solid phase: **3** or **4** (6.0  $\mu\text{mol}$ ), 30 °C (a, b), 60 °C (c), 24 h.



**Fig 5.** Schematic view of crystal structure of **4**.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ikuko Miyoshi, Yuichi Kitamoto, Tetsuya Maeda, Naoya Morohashi, Tetsutaro Hattori	4. 巻 76
2. 論文標題 Enantioselective inclusion of pyrene-1-sulfonate salts of $\alpha$ -aminoacids with crystals of $\alpha$ -cyclodextrin	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 131100
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.tet.2020.131100	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Naoya Morohashi, Ikuko Miyoshi, Takuro Sasaki, Yosuke Nakaji, Hiroko Nakayama, Tetsutaro Hattori	4. 巻 19
2. 論文標題 Inclusion of Alkanes with a Crystal Consisting of Exocavity Complexes of p-tert-Butylthiacalix[4]arene with Diethylamine: Extension of Guest Scope by Changing the Structure of Inclusion Crystals	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Crystal Growth Des.	6. 最初と最後の頁 7022-7029
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.cgd.9b00837	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計13件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Atsuya Sakamoto, Tomoaki Matsumoto, Masaki Saito, Naoya Morohashi, Tetsutaro Hattori
2. 発表標題 Switching of guest selectivity in inclusion of regioisomers of disubstituted aromatic compounds with crystals of p-tert-butylcalix[4]arene
3. 学会等名 令和2年度 化学系学協会東北大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 諸橋直弥
2. 発表標題 環状ホスト分子が形成する非チャンネル型結晶を用いた有機分子包接法の開発
3. 学会等名 第12 回日本セラミックス協会マテリアル・ファブリケーション・デザイン研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松本 知明, 坂本 篤哉, 佐々木 拓郎, 諸橋 直弥, 服部 徹太郎
2. 発表標題 p-tert-ブチルカリックス[4]アレーンの結晶を用いる二置換芳香族化合物位置異性体の選択的包接-ゲスト選択性の機構解明と分離への応用
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大澤 真由, 隅田 佐保子, 加藤 豊, 諸橋 直弥, 服部 徹太郎
2. 発表標題 カリックス[4]アレーン-1,3-ジホスホン酸アンモニウム塩の結晶によるYb <sup>3+</sup> の選択的抽出
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂本 篤哉, 松本 知明, 齊藤 柁, 佐々木 拓郎, 諸橋 直弥, 服部 徹太郎
2. 発表標題 p-tert-ブチルカリックス[4]アレーンの結晶を用いたクロロフェノール位置異性体の包接における選択性のスイッチング
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 諸橋直弥, 三好幾子, 佐々木拓郎, 中路洋輔, 中山寛子, 服部徹太郎
2. 発表標題 チアカリックスアレーン-ジエチルアミン塩の結晶による有機分子包接 - 適用性の拡張と選択性の獲得
3. 学会等名 第17回ホスト-ゲスト・超分子化学シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 諸橋直弥
2. 発表標題 カリックスアレーン類の結晶を用いた難分離性有機分子の高選択的包接法の開発
3. 学会等名 第47回東北地区高分子若手研究会夏季ゼミナール（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomoaki Matsumoto, Atsuya Sakamoto, Takuro Sasaki, Naoya Morohashi, Tetsutaro Hattori
2. 発表標題 Selective and quantitative inclusion of regioisomers of disubstituted aromatic compounds with crystal of p-tert-butylcalix[4]arene
3. 学会等名 2019年度 化学系学協会東北大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mayu Osawa, Yutaka Kato, Sahoko Sumida, Naoya Morohashi, Tetsutaro Hattori
2. 発表標題 Selective extraction of Yb <sup>3+</sup> over Eu <sup>3+</sup> and La <sup>3+</sup> from water with the crystals of ammonium salts of p-tert-butylcalix[4]arene-1,3-diphosphonic acid
3. 学会等名 2019年度 化学系学協会東北大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 諸橋直弥, 三好幾子, 佐々木拓郎, 中路洋輔, 中山寛子, 服部徹太郎
2. 発表標題 チアカリックスアレーン ジエチルアミン塩の結晶によるアルカンの包接
3. 学会等名 第28回有機結晶シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松本知明, 坂本篤哉, 佐々木拓郎, 諸橋直弥, 服部徹太郎
2. 発表標題 p-tert-ブチルカリックス[4]アレーンの結晶を用いる二置換芳香族化合物位置異性体の分離
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三好幾子, 佐々木拓郎, 中路洋輔, 中山寛子, 諸橋直弥, 服部徹太郎
2. 発表標題 チアカリックス[4]アレーン・ジエチルアミン塩の結晶による有機分子の包接
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前田哲也, 三好幾子, 北本雄一, 諸橋直弥, 服部徹太郎
2. 発表標題 -シクロデキストリン結晶によるアミノ酸スルホン酸塩の不斉選択的包接
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

東北大学大学院工学研究科 服部研究室 <a href="http://www.che.tohoku.ac.jp/~orgsynth/">http://www.che.tohoku.ac.jp/~orgsynth/</a> 東北大学大学院工学研究科 服部研究室 <a href="http://www.che.tohoku.ac.jp/~orgsynth/">http://www.che.tohoku.ac.jp/~orgsynth/</a>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	服部 徹太郎  (Hattori Tetsutaro)  (70241536)	東北大学・大学院工学研究科・教授    (11301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関