

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 5 月 29 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K05415

研究課題名(和文) 分子性結晶への包接による難分離性混合物の分離を志向した新規鎖状ホストの開発

研究課題名(英文) Development of novel open-chain hosts with the intention of separating a difficult-to-separate mixture by inclusion in their molecular crystals

研究代表者

服部 徹太郎 (Hattori, Tetsutaro)

東北大学・工学研究科・教授

研究者番号：70241536

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：環境負荷低減や経済性の観点から、結晶化や蒸留では分離できない混合物を簡便かつ精密に分離する方法の開発が切望されている。申請者らは、お椀型の構造をもつ分子(p-tert-ブチルチアカリックス[4]アレーン)の結晶を難分離性の混合物中に浸漬すると、結晶が混合物の中から特定の化合物を選択的に吸収して分離できることを見出している。本研究では、この分離法に用いる新たな鎖状の分子を設計・合成し、アミン、アルコール、カルボン酸の分離に利用できることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでのお椀型分子は、お椀の窪みに分離対象の分子を取り込むため、お椀の大きさと分離できる分子が限定されていた。鎖状の分子とすることで、お椀型分子の性質を維持したまま、分離できる分子の種類を増やすことができた。この分離法は、他の方法では分離の難しい混合物に適用できるため、汎用性を高めることが強く望まれる。新しい分離法として確立できれば、バイオマスから有用物質を選択的に捕集する(未利用資源の有効利用)、封止された電子デバイス中で分解物を捕捉する(デバイスの劣化防止・長寿命化)、医薬品の合成過程でごく微量の不純物を除去する(品質向上)など、様々な応用が期待できる。

研究成果の概要(英文)：From the viewpoint of reducing environmental load and economic efficiency, the development of a simple and precise method for separating a mixture that cannot be separated by crystallization and/or distillation is eagerly desired. We previously found that crystals of p-tert-butylcalix[4]arene with a bowl-shaped structure, upon being immersed in a difficult-to-separate mixture, selectively absorb a particular compound, thereby achieving separation. In this study, we have designed and synthesized novel open-chain molecules for this separation method and shown that they can be used for the separation of amines, alcohols, and carboxylic acids.

研究分野：有機合成化学，ホスト-ゲスト化学

キーワード：人工ホスト分子 多孔性分子結晶 包接 異性体の分離 光学分割

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

環境負荷の低減や経済性の観点から、単純な結晶化や蒸留では分離できない混合物を簡便かつ精密に分離できる材料や手法の開発が切望されている。ゼオライトによるキシレン異性体の工業的分離の例にみられるように、多孔性材料を用いる分離はその有望な方法の一つであり、近年、金属-有機構造体(MOF)、共有結合性有機構造体(COF)など、新しい多孔性材料の創成とそれを用いる無機ガスや有機物質の分離・貯蔵に関する研究が活発に行われている。有機結晶を分離材料とする研究も報告されているが、その多くは、ホスト間の相互作用で格子が形成され、その隙間にゲストがホストとの弱い相互作用で取り込まれるクラスレート型の結晶によるものであり、MOFやCOFなどと同様に分子篩効果により分離を実現している。その一方で、ホスト/ゲスト錯体が分子性結晶を形成する錯体型の結晶による分離の研究は非常に少ない。申請者らは、これまでの研究で、錯体型の包接結晶を形成する *p*-tert-ブチルチアカリックス[4]アレーン(TCA)の結晶が、包接錯体を形成する際の結晶構造の変化に伴う活性化エネルギーのゲストによる差異(速度論的支配)や、生成する包接錯体の構造の違いを強く反映する格子エネルギーのゲストによる差異(熱力学的支配)、さらには、溶媒の極性、温度などに起因するゲストの溶液中での会合状態や包接結晶/溶液間の交換速度の差異など、分子篩効果とは全く異なるユニークな原理でゲストを高選択的に包接することを見出している。本研究は、精密分離技術の新しい展開を志向して、錯体型包接結晶を形成する高性能なホストの創成を試みるものである。

### 2. 研究の目的

申請者らは、TCAの形成する非多孔性分子結晶が、メタノールとエタノールなど、構造も大きさも類似した難分離性有機小分子の混合物から、1種類の分子を高選択的に包接すること、このような現象が、アミン、カルボン酸、アルカンの構造異性体など、様々な化合物群に対して見られること、また、包接の選択性を切り替えられる場合があることなど、TCA結晶が、その構造に起因するこれまでに類例を見ないユニークな包接能を示すことを見出している。しかし、TCA結晶には、1)大きな分子は包接しない、2)包接にはホストに対してゲストを大過剰に用いる必要があるという、分離材料として実用化する上での課題が残っている。そこで、本研究では、TCAの部分構造をもつ鎖状ホストを開発し、これらの課題の解決を試みる。

### 3. 研究の方法

#### (1) TCAの部分構造をもつ鎖状ホストの開発

TCAの部分構造である *p*-tert-ブチルフェノールの硫黄架橋二量体を基本骨格として、そのヒドロキシ基の *o,o'*-位に水素結合部位Xを導入して鎖状ホスト分子を開発するという戦略をとる。この戦略の試みとして合成したホスト分子(1, X=CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H)は、*o*-, *m*-, *p*-トルイジンの等モル混合溶液から *p*-トルイジンを97%の選択性で包接し、定量性も確認されている(J. Org. Chem. 2018, 83, 2235)。そこで、まず、ホスト1を用いて、アミン類の同族体、位置・立体異性体など難分離性塩基性混合物の包接による分離について詳細に検討する。また、カルボン酸などの酸性ゲストを包接する方法について検討する。

#### (2) ホストの予備組織化による中性ゲストへの適用性の拡大

ホスト1を用いて中性ゲストを包接することは難しい。それは、ホスト1のカルボキシ基どうしの分子間水素結合が強く、これが解離して中性ゲストと水素結合するのはエンタルピー的に不利であること、また、鎖状のホストがゲストを包接して環状構造を形成するのはエントロピー的にも不利なためである。そこで、2つのフェノール性ヒドロキシ基を環状アセタールに導いて擬環状に予備組織化し、また、ホスト間の強い水素結合を抑えるためにXにCH<sub>2</sub>OHを導入したホスト2を合成し、アルコールなどの中性ゲストの包接を検討する。また、計算科学的手法を用いて、ゲスト適用性について検討する。

#### (3) 不斉要素の導入による鏡像異性体の包接への展開

2つX部位に異なる置換基を導入して硫黄原子をスルホキシドに酸化することにより、キラルなホストを合成する。また、それを用いて鏡像異性体の包接について検討する。

### 4. 研究成果

#### (1) TCAの部分構造をもつ鎖状ホストの開発

ホスト1およびそのモノイソプロピルエステル1'を用いて、アミン類の位置または立体異性体の混合物に対する競争的包接実験を行い、異性体選択性およびその発現機構を詳細に調べた。ホスト1による2-, 3-, および4-メチルピリジン混合物からの包接では、4-位異性体を速度論的支配により選択的に包接できる条件をみいだした。2-, 6-, および8-メチルキノリン混合物からの包接では、用いる溶媒により、2-および6-位異性体が、それぞれ高選択的に包接された。モノエステル型ホスト1'による *cis*-および *trans*-4-メチルシクロヘキサン混合物からの包接では、熱力学的支配により *trans*-異性体が選択的に包接された。これらの知見をもとに、選択的に包接した各異性体を、異性体の等モル混合物から、回収率43~74%、異性体純度87~97%で分離できた。これらの異性体は他の方法では分離が難しく、本研究の成果は、新規ホスト分子の包接能に

関する基礎的な知見を与えるのみならず、実用面での応用も期待できる。

側鎖 X にヒドロキシメチレン基を導入したホスト 3 (H2L) をメタノール中で酢酸亜鉛と反応させると、 $Zn_4L_2(OMe)_2(OAc)_2$  の組成の錯体 4 が得られた。また、錯体 4 の結晶が、芳香族カルボン酸類を包接することを見出した。o-, m-, p-アニス酸や 1-, 2-ナフトエ酸の等モル混合物からの包接では、それぞれ、p-アニス酸および 1-ナフトエ酸に対して高い選択性と定量性を示した。錯体 4 は反転中心をもち 2 つの金属中心にアセトキシ基が配位している。錯体 4 の結晶をカルボン酸の溶液に浸漬すると、酢酸イオンとの配位子交換によりカルボキシレートイオンが結晶中に取り込まれることがわかった。結晶中で錯体 4 は密に充填されているが、捕捉するカルボン酸に応じて集積構造が大きく変化し、精密にゲストの構造を識別することがわかった。このような性質は、ゼオライトや金属有機構造体など、分子ふるい効果によりゲスト選択性を発現する多孔性材料にはない、本研究の分子性結晶による分離材料に特有の性質である。

#### (2) ホストの予備組織化による中性ゲストへの適用性の拡大

環状アセタール型ジオールホスト 2 を合成し、2 置換シクロヘキサン類に対する包接能を計算化学と実験化学の両面から詳細に検討した。1,2-, 1,3-, 1,4-シクロヘキサンジアミンのそれぞれについて、cis-/trans-異性体混合物の競争的包接実験を行ったところ、trans-1,2-, cis-1,3-異性体に対して、それぞれ 94%, 100% の高い選択性が得られた。X 線結晶構造解析により、cis-1,3-異性体は 2 つのアミノ基がホストの異なるヒドロキシ基と水素結合して 1:1 包接錯体を形成しており、ホスト-ゲスト間の立体構造の適合性により高い選択性が発現していることがわかった。この構造は、CONFLEX のホスト/リガンド配位探索機能により再現できた。シクロヘキサンジオール類の競争的包接実験においても優先して包接される異性体はジアミンと同じであったが、選択性は trans-1,2-異性体が 60%、cis-1,3-異性体が 89% とジアミンに比べて低かった。X 線結晶構造解析により、1,3-異性体の選択性低下の原因は、cis-1,3-異性体の包接結晶中に trans-1,3-異性体が混在 (10%) しているためであることがわかった。

#### (3) 不斉要素の導入による鏡像異性体の包接への展開

ホスト 1 の硫黄原子をスルホキシドに酸化し、一方のカルボキシ基を n-プロピルアルコールでエステル化したキラルなホスト 5 を合成した。また、キニジン分割剤を用いてジアステレオマー塩法により光学分割し、得られた結晶の X 線結晶構造解析により絶対立体化学を (R)-(+ ) と決定した。また、その結晶構造から、ホスト 5 が、かさ高いキラルアミンを効果的に認識することがわかった。

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, Hayato Sonehara, Jun Ogihara, Tomoaki Matsumoto, Naoya Morohashi, and Tetsutaro Hattori	4. 巻 86
2. 論文標題 Inclusion of Amine Isomers with Open-Chain Hosts Having a Partial Structure of p-tert-Butylthiacalixarene	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 7046-7058
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.joc.1c00225	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 Atsuya Sakamoto, Gekko Patria Budiutama, Yoshihiro Takayama, Naoya Morohashi, and Tetsutaro Hattori	4. 巻 95
2. 論文標題 Synthesis and Resolution of a Chiral Open-Chain Host Having a Partial Structure of p-tert-Butylsulfinylicalex[4]arene	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bull. Chem. Soc. Jpn.	6. 最初と最後の頁 440-442
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1246/bcsj.20210438	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4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 鈴木麻友, 荻原 淳, 三好幾子, 諸橋直弥, 服部徹太郎
2. 発表標題 Design of open-chain host having a partial structure of thiacalixarene and its inclusion property toward organic molecules
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 原 佳祐, 三好幾子, 諸橋直弥, 服部徹太郎
2. 発表標題 Selective inclusion of carboxylic acids with crystals of a tetranuclear zinc(II) complex ligated by 6,6'-thiobis(4-tert-butyl-2-hydroxymethylphenol)
3. 学会等名 令和2年度化学系学協会東北大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 原 佳祐, 三好幾子, 諸橋直弥, 服部徹太郎
2. 発表標題 6,6'-チオビス(4-tert-ブチル-2-ヒドロキシメチルフェノール)を配位子とした四核亜鉛(II)錯体の結晶による芳香族カルボン酸位置異性体の選択的捕捉
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 Ikuko Miyoshi, Jun Ogihara, Hayato Sonehara, Naoya Morohashi, and Tetsutaro Hattori
2. 発表標題 Separation of amine isomers by open-chain hosts having a partial structure of p-tert-butylthiacalixarene
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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

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