

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 7 日現在

機関番号：37401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K14217

研究課題名(和文) -シクロデキストリンを用いた金属有機構造体の包接結晶化

研究課題名(英文) Simultaneous crystallization and inclusion complexation of metal-organic framework with gamma-cyclodextrin

研究代表者

草壁 克己 (KUSAKABE, Katsuki)

崇城大学・工学部・教授

研究者番号：30153274

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：シクロデキストリン(CD)は、その内部の疎水性空間に有機化合物を包接することができる。-CDとKOHの水溶液にメタノールを蒸気拡散すると、多孔質結晶である金属有機構造体(CD-MOF)が形成される。また、CD-MOFは生体適合性材料なのでドラッグキャリアとしての応用が期待できる。本研究では、CD-MOFのドラッグキャリアへの応用を目的として、-CD内へフェルラ酸を包接すると同時に結晶化を行う方法を試みた。また、種々の芳香族カルボン酸についてはCD-MOFへの吸着挙動を明らかにした。疎水性と親水性ナノ孔を持つCD-MOFの中で、これらの化合物は疎水性ナノ孔に孤立していることがわかった。

研究成果の概要(英文)：Inner space of cyclodextrin (CD) can include organic compounds due to its hydrophobic nature. Metal-organic framework (CD-MOF) consisting of gamma-CD and KOH was formed by the methanol diffusion method. In addition, CD-MOF is expected to be used as a drug carrier for its biocompatibility. The purpose of this study was to investigate the simultaneous crystallization and inclusion complexation of CD-MOF with ferulic acid. Adsorption behaviors of aromatic carboxylic acids on the CD-MOF were also examined. In the hydrophilic and hydrophobic nanopore of CD-MOF, aromatic carboxylic acids were found to adsorb on the hydrophobic nanopore and be in isolation.

研究分野：反応工学

キーワード：多孔質材料 有機結晶 シクロデキストリン 吸着 芳香族カルボン酸 ドラッグキャリア 両親媒性
ナノ孔 金属有機構造体

1. 研究開始当初の背景

金属有機構造体(MOF)は有機化合物を構造材として、金属で結合させた多孔質結晶材料であり、吸着剤、気体貯蔵剤、触媒、分離剤およびドラッグデリバリーへの応用が期待されている。しかしながら、これまでに研究開発されてきた MOF の大部分は芳香族系有機化合物が使用されており、高価である。構造体である有機化合物を天然物由来の化合物へと変換することで、安価で再生可能な MOF となる。 γ -シクロデキストリン(γ -CD)を構造材としてアルカリ金属イオンをリンカーとした新規有機金属構造体(CD-MOF)は常温、常圧の水溶液中で結晶化が進み、体心立方構造の多孔質結晶体が得られる。

CD-MOF を構成する γ -CD の環状構造内部は分子を包接できる程度の空孔を持ち、 γ -CD の OH 基は空孔の外側に位置するために内部は疎水性となっており、疎水性のゲスト分子を包接することで水溶化でき、ゲスト分子を保護することができる。CD-MOF は図 1 に示す様に 6 個の γ -CD の第 1 面に存在する C6 位の OH 基が K^+ イオンとそれぞれ結合して、(γ -CD)₆ ユニットの形成する。このとき第 2 面に存在する C2 位と C3 位の OH 基が K^+ イオンと結合して (γ -CD)₆ ユニットの連結するが、全体としては (γ -CD)₆ ユニットの体心立方構造をとる。図 2 に示すように (γ -CD)₆ ユニットの中心には径 1.7nm 程度の球状の空間が形成され、親水性を示す。それらは互いにおよそ 0.8nm の γ -CD の開口部で連結している。一対の γ -CD で形成される細孔 (サイズ 1nm) は疎水性である。さらに (γ -CD)₆ ユニットのコーナー部には三角形の貫通孔が開いている。このように CD-MOF は両親媒性多孔質結晶である。

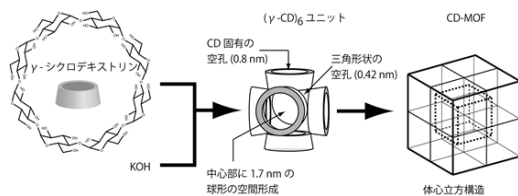


図 1 CD-MOF 結晶

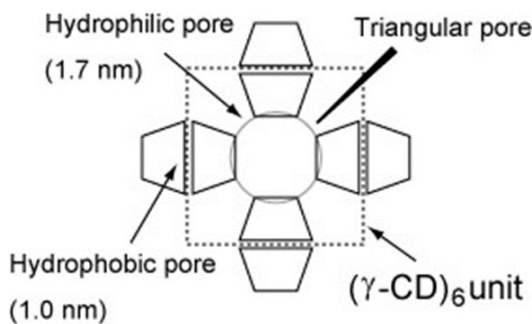


図 2 CD-MOF 内の細孔構造

γ -CD はその包接作用を利用して、疎水性の有機化合物をゲスト分子として、その空洞内に取り込み、有機化合物の溶解性を増すことができる。しかしながら、多孔質結晶である CD-MOF とすることで、逆に有機化合物の結晶内への拡散が阻害されるために、CD-MOF 内への明確な有機化合物の包接作用が報告された例は、調査した範囲では見当たらない。

CD-MOF は非常に大きな比表面積を持つので、リンカーとして KOH を用いて合成した CD-MOF は塩基性を示し、高い二酸化炭素吸着性を有することが報告されている。一方、物理吸着による親水性化合物の液相吸着を行うためには、リンカーとして KCl などの塩の使用が望まれるが、予備実験の結果から、十分に成長した結晶を合成することは困難であることがわかった。したがって種々の CD-MOF を合成する方法を新規に開発しなければならない。

γ -CD の持つ包接作用と、多孔質結晶化することで吸着作用が発現する。そこで包接作用と吸着作用を同時に利用できれば応用範囲が広がるが、液相吸着に関する研究はほとんどなされていない。

2. 研究の目的

CD-MOF は、従来の MOF に比べて安全かつ低価格であり、生分解性を示す。また、 γ -CD の持つ包接作用を受け継ぐと共に、BET 比表面積で 900 m²/g 以上を示す新規多孔性結晶体として期待できる。これまでに CD-MOF 結晶の合成および構造に関する報告はなされていないが、CD-MOF の包接に関する報告はみられない。そこで、本研究では平成 27 年度に、抗腫瘍活性を持つフェルラ酸をゲスト分子とした CD-MOF の包接結晶化について検討する。平成 28 年度は広い表面積を持つ多孔質 CD-MOF への吸着性を明らかにするために、種々の芳香族カルボン酸を用いて吸着特性を明らかにし、最後は同時に異なる物質を包接・吸着した CD-MOF を創成する。

3. 研究の方法

平成 27 年度は KOH をリンカーとして γ -CD を用いて CD-MOF) を合成し、アルカリ金属水酸化物濃度、液 pH、結晶化温度の影響を明らかにし、最適結晶化条件を得る。次にフェルラ酸を包接した CD-MOF の合成を目的として結晶化条件を明らかにし、包接結晶化法を確立する。

平成 28 年度は CD-MOF 内に薬剤あるいは機能性物質を搭載する方法として吸着を考える。研究は合成した CD-MOF をメタノール液中に分散させた状態で、芳香族カルボン酸を吸着させ、吸着等温線、吸着速度を測定するとともに、従来使われている代表的な無機吸着材としてゼオライト(X 型)、活性炭および活性白土について、芳香族カルボン酸の飽和吸着量を比較した。

4. 研究成果

4.1 CD-MOF の合成

CD-MOF はメタノールの蒸気拡散法により室温で容易に結晶化することができる。はじめに 163 mg の β -CD を 200 mmol/L の KOH 水溶液 5 mL に溶解した。このとき β -CD と KOH のモル比は 1:8 であり、溶液の pH は 13.6 であった。この溶液をフィルター (0.45 μm) でろ過し、ろ液を 3 本の試験管に入れ、これを 50 mL のメタノールを入れた密閉したガラス瓶内に立てかけておくと、14 日間後には 67% の収率で最大 0.5-1 mm サイズの透明で立方体の結晶が試験管中央部の壁面に形成した。X 線回折により CD-MOF 結晶であることを確認した後、十分に乾燥して、細孔特性を調べたところ、BET 比表面積は 915 m^2/g であった。

錯体形成に重要な役割を持つアルカリ金属塩について RbOH および KCl を用い KOH と同条件で結晶化を試みたところ、RbOH ではサイズが 1 mm 以上まで結晶を成長させることができた。KCl の場合、KOH と同じ方法では結晶の生成が見られなかったが、水溶液中へのメタノール溶解・拡散速度を上げるために、原料溶液をガラスシャーレに入れた後、デシケータ中でメタノール蒸気と接触させると、わずか 3 日で結晶が形成することがわかった。ここではメタノールによる蒸気拡散法で CD-MOF を合成したが、エタノールによる蒸気拡散でも条件を変えれば CD-MOF の合成は可能であり、KCl を用いて合成した CD-MOF は糖質 (β -CD) と塩 (KCl) とエタノールで合成できるので食しても安全な吸着剤となる。

CD-MOF 中にはフリーの OH^- イオンが存在するために、25 mg の CD-MOF を 50 mL のメタノールに溶解させ、ガラス電極による pH 測定を行うと pH9.7 を示した。そこで、0.005 mol/L のメタノール性塩酸 (pH=2.2) を用いて中和滴定を行った。結果を図 3 に示す。終点までの滴下量から中和反応で消費された KOH の量を算出したところ、滴定で決定した KOH の量 (0.072 g/ β -CD-MOF) は、CD-MOF の実際の組成 $[(\text{C}_{48}\text{H}_{80}\text{O}_{40})(\text{KOH})_2]_n$ から算出した KOH の量 (0.064 g/ β -CD-MOF) に比べて少し多かった。図 3 中の SEM 写真は、滴定前後の CD-MOF の結晶である。滴定前には結晶サイズが 20 μm の立方体結晶がみられるが、滴定後には結晶サイズは 2 μm 以下まで微細化した。

CD-MOF 中に存在するフリーの OH^- イオンを他のアニオンとイオン交換できるかを調べるために、300 mg の CD-MOF を塩化アンモニウムのメタノール飽和溶液あるいはギ酸アンモニウムのメタノール飽和溶液 10 mL に 30 分間浸漬させたのち、液を入れ替えて再び 30 分間浸漬する操作を 2 回繰り返した。CD-MOF を回収してメタノールで洗浄して乾燥した。イオン交換前の CD-MOF 100 mg を 5 mL の水に溶解させて溶液の pH を測定したところ pH は 10.3 であった。一方、塩化アンモニウム

溶液と接触させた場合は pH10.2、ギ酸アンモニウムと接触させた場合は pH が 7.3 となった。このことから、CD-MOF 中のフリーの OH^- イオンは塩素イオンとはイオン交換することはできないが、ギ酸イオンとはイオン交換していることが示唆された。

4.2 フェルラ酸の包接を伴う CD-MOF 結晶化

β -CD と KOH を含む水溶液にフェルラ酸 (FA) を添加して、メタノール蒸気拡散法により CD-MOF の結晶化を試み、同時にフェルラ酸が CD-MOF 中の β -CD の開口部へ包接あるいは (β -CD)₆ ユニットの中心に形成される球状の空間に吸着できるかについて検討した。表 1 は原料溶液中の β -CD:KOH:FA のモル比とフェルラ酸の包接率を示す。フェルラ酸の包接率は (β -CD)₆ ユニットのフェルラ酸の分子数で表した。表 1 に示す様にフェルラ酸の包接率は原料液中の FA 濃度の増加と共に増大した。 β -CD:KOH:FA のモル比 1:8:8 で合成した CD-MOF には (β -CD)₆ ユニットの間に組み込まれたフェルラ酸の分子数は 6.4 個となり、FA は (β -CD)₆ ユニットの疎水性空間に吸着していると考えられる。吸着実験では表面に吸着した FA が内部へ拡散する過程が影響するために (β -CD)₆ ユニットの FA の分子数は 2.7 個と少ないものと考えられる。このように包接結晶化法は CD-MOF 内に分子を搭載する方法として優れている。

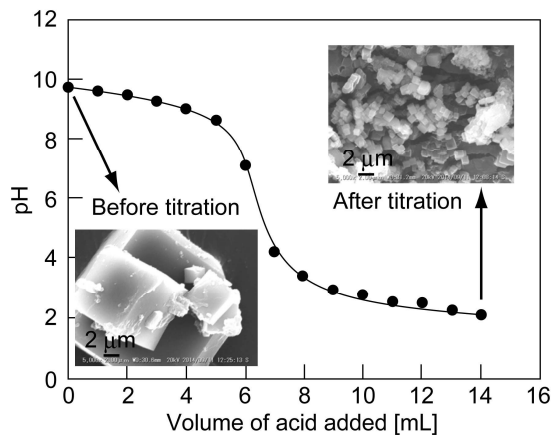


図 3 塩酸メタノールによる中和滴定

表 1 CD-MOF の包接・結晶化

モル比 β -CD:KOH:FA	フェルラ酸包接率 (分子数/(β -CD) ₆ ユニット)
1:8:2	0.9
1:8:4	4.2
1:8:8	6.4

フェルラ酸は蛍光性を有することはわかっているが、蛍光強度は非常に弱く、固体状態では蛍光を発することができないなどの欠点がある。これは濃度消光と呼ばれるもので、蛍光材の濃度が高い場合には蛍光剤が発した蛍光をその蛍光材自身が吸収すること、隣接する分子間におけるエネルギー移動が引き起こされること等により蛍光強度が小さくなってしまふからである。フェルラ酸を CD-MOF に包接した状態では固体状態で高度に分散させた状態を保っているため蛍光顕微鏡を用いて CD-MOF 結晶から強い蛍光を観察することができた。図 4 に表 1 で示した 3 種のフェルラ酸包接 CD-MOF の蛍光スペクトルを示す。(-CD)₆ ユニット当たり 0.9 個のフェルラ酸を包接させた試料が最も強い蛍光を発し、フェルラ酸の包接量が増すと共に蛍光強度は低下した。最もフェルラ酸を取り込んだ CD-MOF (-CD:KOH:FA のモル比 1:8:8) はフェルラ酸粉末に近い蛍光強度となり、結晶中にフェルラ酸を高密度で分散させた状態では濃度消光が起こることを明らかにした。このように CD-MOF による蛍光材料の同時包接・結晶化では、包接条件を変えることで蛍光強度の制御ができることがわかった。

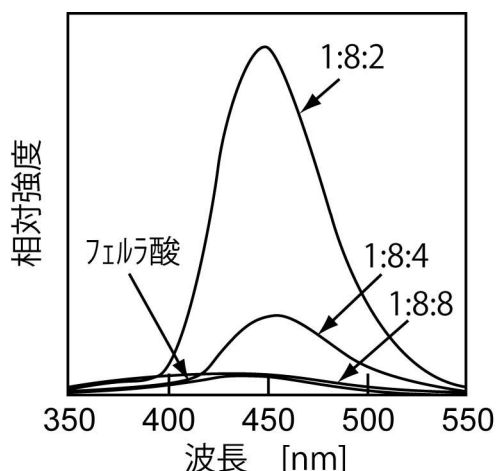


図 4 FA 包接 CD-MOF の蛍光スペクトル

4.3 芳香族カルボン酸の吸着挙動

図 5 に吸着時間 5 時間後の、CD-MOF への種々の芳香族カルボン酸の吸着量を示す。吸着量は水中での酸解離定数 (pKa(W)) の増加と共に増加した。メタノール中の吸着物質の初期濃度は 1.0 mmol/L とした。水中での酸解離定数 pKa(W) とメタノール中の値 pKa(M) との関係は以下の実験式で表される。

$$pKa(M) = 1.02pKa(W) + 4.98 \quad (1)$$

フタル酸 (0.1 mmol/L, pKa(W) = 2.75) と安息香酸 (0.1 mmol/L, pKa(W) = 4.0) のメタノール中の pH はそれぞれ 4.04 および 5.76 であった。これは芳香族カルボン酸が CD-MOF を構成する -CD と錯形成をする非解離分子

として存在することを示す。フタル酸、イソフタル酸、テレフタル酸は分子内水素結合があり、その pKa(W) は 2.75、3.50 および 3.54 である。数多くのフリーな水酸イオンを持つ CD-MOF 結晶は非解離の化合物が結晶内へ入ることを抑制している。テレフタル酸の吸着量は立体効果によりイソフタル酸に比べて高い。安息香酸やけい皮酸に OH 基が結合した 4-ヒドロキシ安息香酸やクマル酸は電子供与により pKa(W) が大きくなり、吸着量も増加した。フェルラ酸は使用した芳香族カルボン酸の中で最大の吸着量 (0.32 mmol/g) を示した。フェニルアラニンのメタノール中の pH 値は 7.48 で、双性イオンとなるので、CD-MOF には吸着しない。そこで包接結晶化法を行うと、初期濃度 0.17 mol/L で 0.12 mmol/g のフェニルアラニンが搭載できた。

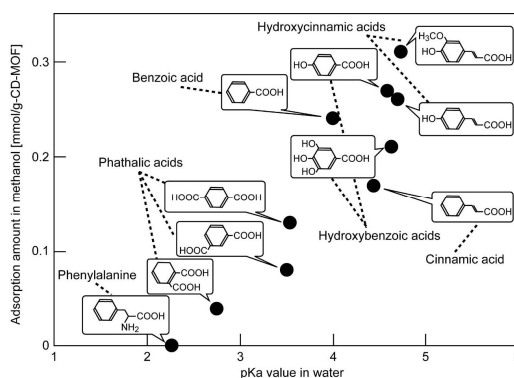


図 5 芳香族カルボン酸について吸着量と酸解離定数との関係

図 6 は種々の吸着剤についてフェルラ酸の吸着量の時間変化を示す。吸着初期 30 分間における吸着速度は CD-MOF に比べてゼオライト (X 型) と活性炭が速かった。無機吸着剤である活性炭、ゼオライト及び活性白土は吸着時間 180 分で飽和に達したが、CD-MOF は飽和に達するまで約 1 日必要であった。CD-MOF の飽和吸着量は最も高く、活性炭の飽和吸着量の 4 倍 (0.1 mmol/g) に達した。

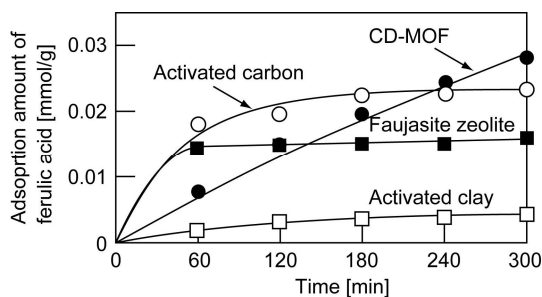


図 6 ゼオライト (X 型)、活性炭、活性白土および CD-MOF へのフェルラ酸の吸着量

図7は CD-MOF と活性炭への安息香酸の 298K における吸着等温線を示す。CD-MOF については吸着量は始め濃度と共に直線的に増加し、高濃度で飽和に達した。CD-MOF の飽和吸着量は活性炭に比べてはるかに高く、CD-MOF ではミクロ孔構造が結晶全体に発達していることを示す。

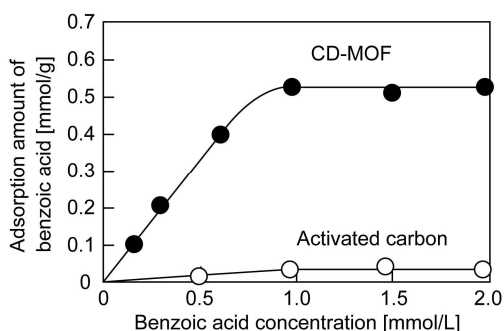


図7 安息香酸の吸着等温線

安息香酸の飽和吸着量は 0.52 mmol/g となった。実験で決定した CD-MOF の構造式は $[(C_{48}H_{80}O_{40})(KOH)_2]_n$ であり、 $(-CD)_6$ ユニットのモル質量は 8456 g/mol である。この値から推定すると $(-CD)_6$ ユニットの安息香酸のモル比は 4.4 であった。安息香酸の濃度をこれ以上上げても、吸着量は増加しないので、これらのことから CD-MOF のナノ孔に安息香酸が孤立して吸着することが分かった。

液相吸着における吸着等温線は S 型、L 型、H 型及び C 型に分類できるが、図7からミクロ孔を持ち、吸着初期に直線を示す C2 型に分類されることがわかった。このことから溶液と固体吸着剤との間で一定の分配が成立することが示唆される。

以上の結果から CD-MOF には分子量の大きな蛍光分子や電導性分子についても包接・結晶化が可能であり、今後、光学素子、電子デバイス、センサー、ドラッグキャリアなどへの応用が期待できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計3件)

- (1) T.K. Yan, A. Nagai, W. Michida, K. Kusakabe and S. Yusup, Crystal growth of cyclodextrin-based metal-organic framework for carbon dioxide capture and separation, *Procedia Engineering*, 査読有, 148 (2016) 30-34. DOI:10.1016/j.proeng.2016.06.480
- (2) W. Michida, M. Ezaki, M. Sakuragi, G. Guan and K. Kusakabe, Crystal growth of cyclodextrin-based metal-organic framework with inclusion of feluric acid, *Crystal Research and*

Technology, 査読有, 50 (2015) 556-559. DOI: 10.1002/crat.201500053

- (3) 道田 航、草壁克己、生体適合性 CD-MOF 吸着剤の開発、*ケミカルエンジニアリング*、査読無、60 (2015) 455-458. www.kako-sha.co.jp/volchem.html/

〔学会発表〕(計16件)

- (1) K. Nagao, A. Nagai, W. Michida, M. Sakuragi and K. Kusakabe, Fluorescent emission from dye-doped CD-MOF at solid state, International Symposium on Chemical Engineering, 2016 12/2-3, Seagaia Convention Center (宮崎県宮崎市)
- (2) S. Tsutsumi, A. Nagai, W. Michida, M. Sakuragi and K. Kusakabe, Crystallization of fullerene-doped CD-MOF, International Symposium on Chemical Engineering, 2016 12/2-3, Seagaia Convention Center (宮崎県宮崎市)
- (3) A. Nagai, W. Michida, M. Sakuragi and K. Kusakabe, Synthesis and characterization of double-doped CD-MOF, International Symposium on Chemical Engineering, 2016 12/2-3, Seagaia Convention Center (宮崎県宮崎市)
- (4) W. Michida, A. Nagai, M. Sakuragi and K. Kusakabe, Polymerization of 3,4-ethylenedioxythiophene in CD-MOF, International Symposium on Chemical Engineering, 2016 12/2-3, Seagaia Convention Center (宮崎県宮崎市)
- (5) 道田 航、酒村知至、永井杏奈、櫻木美菜、草壁克己、蛍光分子を包接したシクロデキストリン系 MOF の合成、化学工学会第 48 回秋季大会、2016 9/6-8、徳島大学(徳島県徳島市)
- (6) 永井杏奈、道田 航、櫻木美菜、草壁克己、シクロデキストリン系 MOF へのフラーレンとポルフィリンの固定化、化学工学会第 48 回秋季大会、2016 9/6-8、徳島大学(徳島県徳島市)
- (7) A. Nagai, W. Michida, M. Sakuragi and K. Kusakabe, Inclusion of conjugated molecules in cyclodextrin-based nanoporous crystal, 6th SOJO-UTP Joint Seminar on Nano and Bio Research, 2016 8/18-19, Perek (Malaysia)
- (8) K. Kusakabe, T. Sakemura, W. Michida and M. Sakuragi, Fluorescence characteristics of fluorescein and rhodamine B in cyclodextrin-based metal-organic framework, 6th SOJO-UTP Joint Seminar on Nano and

- Bio Research, 2016 8/18-19, Perak (Malaysia)
- (9) T.K. Yan, A. Nagai, W. Michida, K. Kusakabe and S. Yusup, Crystal growth of cyclodextrin-based metal-organic framework for carbon dioxide capture and separation, International Conference of Process Engineering and Advanced Materials, 2016 8/15-17, Kuala Lumpur (Malaysia)
- (10) 永井杏奈、草壁克己、共役電子系分子で合成したナノ孔結晶、第27回九州地区若手エンジニアリング討論会、2016 7/21-23、休暇村志賀島(福岡市東区)
- (11) 永井杏奈、道田 航、櫻木美菜、草壁克己、 β -シクロデキストリンと共役電子系分子で合成したナノ孔結晶、第53回化学関連支部合同九州大会、2016 7/2、北九州国際会議場(北九州市小倉北区)
- (12) W. Michida, A. Nagai, T.K. Yan, M. Sakuragi and K. Kusakabe, Inclusion of fluorescencemolecules on a cyclodextrin-based metal-organic framework, 28th International Symposium on Chemical Engineering, 2015 12/5, Jeju (Korea)
- (13) A. Nagai, W. Michida, M. Sakuragi and K. Kusakabe, Adsorption of aromatic carboxylic acids onto a cyclodextrin-based metal-organic framework, 28th International Symposium on Chemical Engineering, 2015 12/5, Jeju (Korea)
- (14) 道田 航、永井杏奈、櫻木美菜、西田正志、草壁克己、シクロデキストリン系金属有機構造体への芳香族カルボン酸の吸着、化学工学会第47回秋季大会、2015 9/10、北海道大学(札幌市北区)
- (15) 道田 航、永井杏奈、櫻木美菜、西田正志、草壁克己、シクロデキストリン系金属有機構造体の結晶成長、化学工学会第47回秋季大会、2015 9/10、北海道大学(札幌市北区)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

草壁克己 (KUSAKABE KATSUKI)

崇城大学工学部・教授

研究者番号：30153274