

令和 4 年 6 月 3 日現在

機関番号：36102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K05447

研究課題名(和文) 結晶スポンジレーザー脱離イオン化質量分析を活用した共結晶化有機分子の構造分離分析

研究課題名(英文) Structural separation analysis of co-crystallized organic molecules and utilization of crystal sponge laser desorption ionization mass spectrometry

研究代表者

山口 健太郎 (YAMAGUCHI, Kentaro)

徳島文理大学・薬学部・教授

研究者番号：50159208

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)：安定な数種類の環状アダマンタン結晶スポンジを合成し、当該結晶スポンジ(ホスト分子)へのゲスト分子の浸潤法を確立した。一方、単結晶-単結晶ゲスト包接法に関し種々の実験を行い、最適条件を見出した。disorder処理を含む単結晶X線構造解析法についても高感度X線検出器や高出力X線源を用いた微小結晶について精査し、関連する技法および手段を確立した。質量分析(MS)においてゲスト包接結晶スポンジのレーザー脱離イオン化法を確立した。さらに、結晶スポンジ内のゲスト分子とフレームとの相互作用のDFT計算などによる相互作用評価法を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、種々の有機化合物の構造決定および分離を実現することができた。特にX線結晶解析に適さない油状または液体分子の解析に成功した。これはホスト-ゲスト化学の新たな活用に繋がり、共結晶化の機構解明に一步近づいた。さらに医薬品の共結晶体を構築することによりプロドラッグなど結晶製剤における溶解度や安定性の制御にも応用できる。今後、ホスト分子とゲスト分子の共結晶体の形成をとおして、生理活性物質のホストとの相互作用が分子レベル(原子分解能)で解析され、創薬研究をさらに活性化することができる。X線解析と質量分析の連携によって当該分野の研究に貢献することが期待できるため社会的意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：We synthesized several stable cyclic adamantane crystal sponges and established a method for soaking guest molecules into the crystal sponge (host molecule). On the other hand, various experiments were conducted on the single-crystal to single-crystal guest inclusion method, and the optimum conditions were found. For single crystal X-ray structure analysis methods including disorder treatment, we investigated microcrystals using high-sensitivity X-ray detectors and high-power X-ray sources, and established related techniques and means. In mass analysis, we established a laser desorption ionization method for guest inclusion crystal sponges. Furthermore, we have found an interaction evaluation method by DFT calculation of the interaction between the guest molecule in the crystal sponge and the frame structures.

研究分野：構造化学

キーワード：X線解析 質量分析 結晶スポンジ 共結晶 ホスト-ゲスト化学

1. 研究開始当初の背景

近年、藤田、猪熊らは単結晶を必要としない新たな構造解析法として「結晶スポンジ法」を報告した。結晶スポンジ(Crystalline Sponge: CS)^①は、リガンドである tripyridyl triazine (TPT) とヨウ化亜鉛からなる多孔性ネットワーク錯体であり、内部に分子を取り込むことのできる空間がある。この空孔内にゲスト分子を導入し、結晶スポンジ骨格と共に単結晶 X 線構造解析を行うことで、ゲスト分子の三次元構造を解析できる。この方法によればゲスト分子が液体であっても解析できる。我々はこの手法を利用して油状・液体医薬品の高分解能 X 線解析を行ってきた。^②一方、質量分析法において Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization (MALDI) は高感度、かつソフトなイオン化法として知られており、タンパク質をそのまま検出できる手法である。これまでに我々は結晶スポンジを用いて、その細孔内に種々の低分子有機化合物を取り込み、レーザー脱離イオン化を達成した。結晶スポンジはイオン化場となることがわかり、この手法を結晶スポンジ-レーザー脱離イオン化質量分析 (Crystalline Sponge Laser Desorption Ionization Mass Spectrometry: CS-LDI/MS) と呼ぶ。^{③、④}

2. 研究の目的

異種の化合物が複合体を形成し、共結晶化することは偶然の関与も否定できず、また熱力学的に不利に見えるが、多孔質結晶を用いてこれを構造解析に応用したのが結晶スポンジ法である。本研究は、非環状または環状分子による共結晶化法(結晶スポンジ法)を用いた分子認識および構造決定法を確立し、さらにこの手法を種々の医薬品の構造決定に適用できる汎用分析法とすることを目的としている。この際、最近我々が開発した結晶スポンジ法とレーザー脱離イオン化を組み合わせた質量分析法を活用し、NMR 解析などと共に X 線解析の欠点を補完することにより、多種のホスト分子を用いて医薬品や天然物、さらに石油成分の系統的構造分離分析手法の構築を目指して研究を進めた。

3. 研究の方法

本研究では、単独では結晶性が低く精密な構造を特定しにくい有機分子について、共結晶化により単結晶に誘導し X 線解析および質量分析により構造解析し、更に構造選択性を利用して分離精製を行う一連の構造分離分析手段を確立する。我々は近年提出した結晶スポンジ法とレーザー脱離イオン化を組み合わせた質量分析法を精査し、X 線解析と併用することにより微量分離分析を可能とした。本研究では、まず、アダマンタンの脂肪族性、剛直性、結晶性の高さに着目し、多様な環状化合物を合成した。次に、二置換アダマンタンをテトラジン環等で連結した環状分子を合成し、これを結晶スポンジとして用いて種々のゲスト分子の包接を行い包接体について詳細に解析した。一方、我々が開発した結晶スポンジ-レーザー脱離イオン化質量分析(CS-LDI/MS)により 1,3-benzodioxole 誘導体包接結晶スポンジについて構造解析を行い、イオン化の初期過程について考察した。

4. 研究成果

(1) 共結晶化分子の構造解析

単独では結晶化しない液体・油状有機化合物の精密な三次元構造情報の取得は、重要な課題の一つである。藤田らは試料の単結晶を必要としない、すなわち試料の性状を問わない単結晶 X 線構造解析法を開発したことは既に述べた。空孔を有する金属錯体単結晶を調製し、その空孔に構造解析すべき試料を吸収、規則的に配列させ、金属錯体単結晶ごと構造解析するという手法を確立した。これは、結晶に直接試料を吸収させることから結晶スポンジ法と呼ばれている。このゲストの取り込み実験はこれまで無機ゼオライトや MOF、有機カゴ分子などの多孔質の細孔性材料による報告がある。多孔質材料とは、細孔が非常に多く空いている材料のことであり、細孔の大きさによって、マイクロポーラス材料、メソポーラス材料、マクロポーラス材料に分けられる。主として、吸着剤や触媒担体に用いられる。細孔径が異なることは、細孔中に取り込まれた分子の挙動が異なることを意味する。

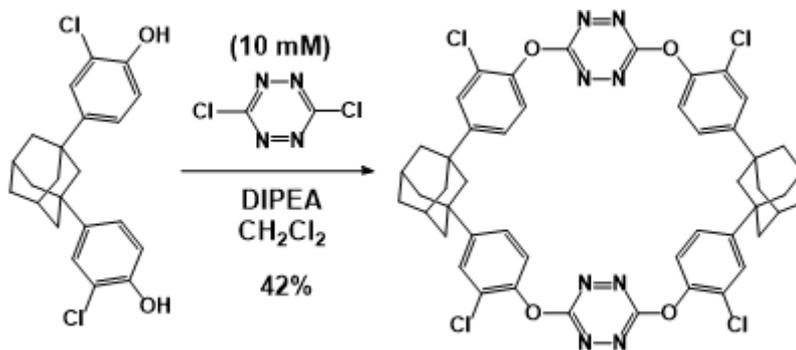


Fig 1 環状アダマンタンホスト

① アダマンタンホスト分子

我々は、アダマンタンの脂肪族性、剛直性、結晶性の高さに着目し、多様な環状化合物を合成してきた。そして、二置換アダマンタンをテトラジン環で連結した環状分子を合成し、これが多孔質を示し、結晶スポンジ法へと応用できることを報告した (Fig 1)。再結晶溶媒であるジクロロメタンを含むこのホスト分子の X 線解析から、結晶中では環状分子が弱い分子間相互作用により一次元状にスタックしたチューブ構造からなるネットワーク構造を形成していることがわかった。また、一次元状にスタックしチャンネルを形成するチューブ構造からなるネットワーク構造を形成し、内部にジクロロメタンを包接していた。

このホスト分子は、高真空下で加熱処理して溶媒分子を取り除いても内部空間が空の安定な多孔質であることが特徴の一つであり、アダマンタン部位の水素原子によるファンデルワールス力およびハロゲンとの水素結合によって、このフレームワークは維持されている。

さらに、この空間 (チャンネル) が空であることが void 計算によっても示された (Fig 2)。分子間の相互作用が強い配位高分子錯体と比較して多孔性を示す有機結晶は少なく、さらに結晶スポンジ法へと応用した例はかぎられている。

一方、我々は、この結晶の高い安定性を調べるために Hirshfeld 表面解析を行なった。この手法は分子表面やそのまわりの分子との原子接触を視覚的に解析するものである。“dnorm (基準)” と呼ばれるパラメータにより色分けした Hirshfeld 表面は単一の環状分子とこれに接触するまわりの環状分子の原子間距離を示す。青色はファンデルワールス接触の距離より長く、赤色は短いことを示している。したがって、内部空孔は、ほぼ青色となっている。この距離情報を二次元で表したフィンガープリントプロット、および元素ごとにプロットした中で重要な組み合わせをまとめて Fig 3 に示す。分散力に由来する H/H が全体の 32%、H/ハロゲンに由来する H/Cl および Cl/H が 24% と両方で合計 56% を占めており、これらの相互作用が重要であることが示唆された。

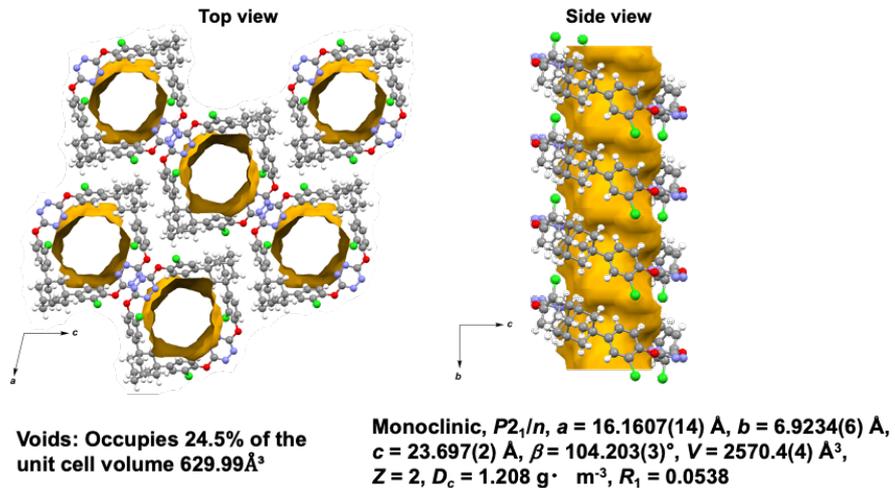


Fig 2 環状アダマンタンホストが構築する細孔性空間

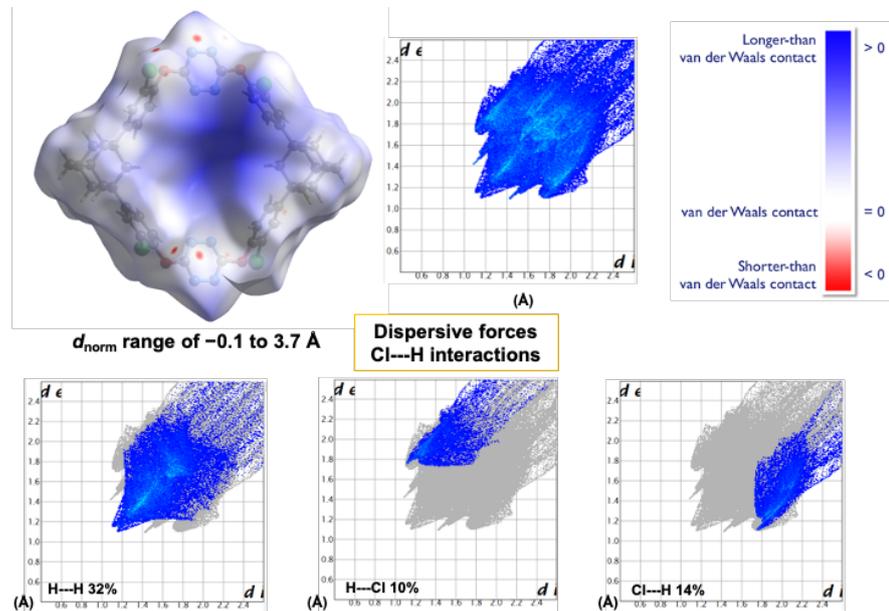
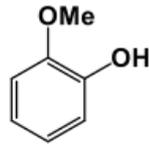


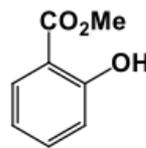
Fig 3 Hirshfeld 表面および 2D finger print plot

② フェノール類の包接

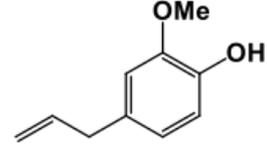
液体有機化合物を吸着した結晶の作製と単結晶 X 線構造解析によるゲスト化合物の構造決定は結晶工学や分析化学の分野で注目を集めている。グアイアコール、オイゲノールは医薬、工業化学の分野で重要なフェノール誘導体である。我々は次に、アダマンタン部位をもつ環状化合物の多孔質結晶を結晶スポンジとして活用することにより、液体のフェノール類を包接した結晶の作製およびゲスト分子の構造同定と環状分子との分子間相互作用について検討した。



Guaiacol



Methyl salicylate



Eugenol

これまでの研究で香料である液体の鎖状アルケン分子の吸着および、構造解析に成功している。ここでは多孔性有機結晶を用いた結晶スポンジ法により前述のフェノール誘導体（医薬品）の構造解析について示す。これらの化合物は液体であり、香料としてだけでなく抗炎症薬、去痰薬、消毒剤、局部麻酔薬として重要であることが良く知られているが、結晶スポンジ法により解析された例は限定されている。

詳細にゲスト分子の環状分子に対する配向を考察するために、3つの結晶構造を纏めた (Fig 4)。注目すべき点はグアイアコールと異なり、オイゲノールとサリチル酸メチルのヒドロキシ基はホスト骨格のテトラジン環の窒素原子と水素結合していることである。その結果、ゲスト分子のベンゼン環部位はホスト骨格の中央に位置しているのに対しオイゲノールのベンゼン環はやや下側にシフトしていた。

このように、二置換アダマンタンとテトラジン環が連結した臭素原子を有する環状化合物の多孔質結晶を結晶スポンジとして活用することによりフェノール誘導体の医薬品類の包接および構造解析に成功した。ホストとゲスト間には水素結合に加えて CH/N、CH/ π 相互作用が関与していることが示唆された。また、一次元空孔の形状に合わせてゲスト分子全体のコンフォメーションは平面であることがわかった。

注目すべき点はグアイアコールと異なり、オイゲノールとサリチル酸メチルのヒドロキシ基はホスト骨格のテトラジン環の窒素原子と水素結合していることである。その結果、ゲスト分子のベンゼン環部位はホスト骨格の中央に位置しているのに対しオイゲノールのベンゼン環はやや下側にシフトしていた。

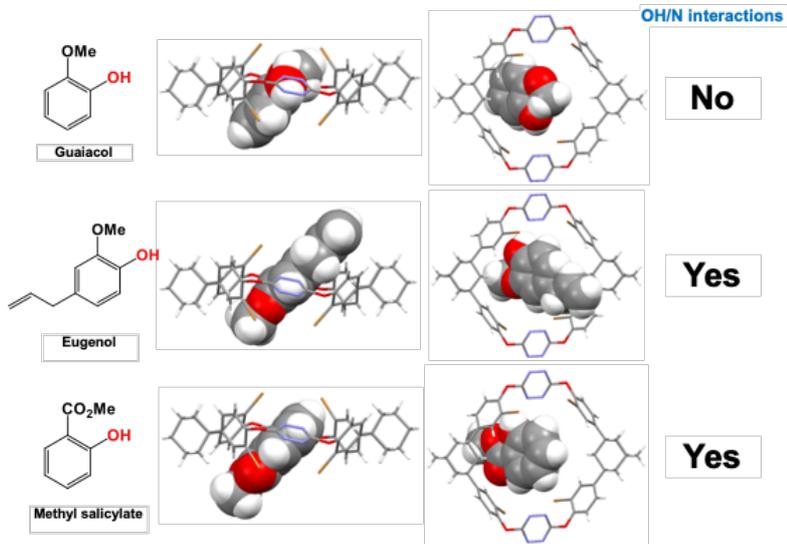


Fig 4 ホスターゲスト会合体の分子間相互作用

このように、二置換アダマンタンとテトラジン環が連結した臭素原子を有する環状化合物の多孔質結晶を結晶スポンジとして活用することによりフェノール誘導体の医薬品類の包接および構造解析に成功した。ホストとゲスト間には水素結合に加えて CH/N、CH/ π 相互作用が関与していることが示唆された。また、一次元空孔の形状に合わせてゲスト分子全体のコンフォメーションは平面であることがわかった。

(2) CS-LDI/MS

質量分析法はさまざまな物質を測定できるだけでなく、ゲノミクス、トランスクリプトミクス、プロテオミクス、メタボロミクスといったオミクス科学において不可欠な測定手法となっている。これらの測定には主にマトリクス支援レーザー脱離イオン化 (MALDI) 法が用いられている。本手法において、田中氏や Karas 氏は、たんぱく質にコバルト金属粉末やグリセロールといった物質を混在させることで、それらの物質がレーザー光を吸収し、そのエネルギーをたんぱく質へ渡すことで分子関連イオンを与えることを見出した。これらをマトリクスと呼ぶ。マトリクスとして 2,5-DHB(2,5-dihydroxybenzoic acid), CHCA(α -cyano-4-hydroxycinnamic acid), dithranol(1,8-dihydroxy-9[10H]-anthracenone), 3-aminoquinoline(3-AQ)といったものが分析種の物性に依りて用いられてきた。これらのマトリクスの機能発現において、マトリクス-分析種からなる共結晶形成が前処理時に必要であると考えられている。しかしながら、マトリクスと分析種の分子状態を直接とらえて議論することは難しい。

これまでに我々のグループでは CS (Crystalline Sponge) 内へ stilbene や 1,3-benzodioxole 誘導体を取り込ませ、レーザー脱離イオン化質量分析によるイメージングを行ってきた。その結果、結晶存在下において CS を構成する TPT のイオンピークとともに取り込まれたゲストのイオンピークが得られることが分かった。このことは CS がマトリクス機能を有することを示している。また、イオンピークは一辺約 0.1 mm 程度の結晶から検出されることから、ホットスポットが可視化されたといえる。さらに CS の単結晶 X 線構造解析から、分析種の位置と CS-分析種の相互作用を明らかにした。このように同一単結晶を用いることで、単結晶 X 線構造解析か

ら分析種まわりの環境を明らかにし、レーザー脱離によりイオン化を達成する手法を開発した。我々は本手法を結晶スポンジレーザー脱離イオン化法質量分析法 (Crystalline Sponge Laser Desorption Ionization Mass Spectrometry: CS-LDI/MS) と呼んでいる。

これまでにレーザー脱離イオン化で分子イオンを与えた例として 1,3-benzodioxole 誘導体包接結晶スポンジが挙げられる。細孔内で CS 骨格と包接された Piperonyl acetone は π - π 相互作用をしている点を確認した (Fig 5)。また、Piperonyl methyl ketone では CS 骨格と π - π 相互作用を示さず、LDI-MS で分子イオンを与えなかったが、骨格に由来するフラグメントイオンを検出することができた。さらに、環状炭化水素を取り込むことに成功し、これらの包接状態を調べたところ、いずれも π - π 相互作用を示さなかった。この LDI-MS からは分析種由来のイオンを確認することはできなかった。以上から CS 骨格と分析種の相互作用は、レーザー脱離イオン化に影響していると言える。そこで、 π - π 相互作用を観測できた Piperonyl acetone について量子化学計算による相互作用のエネルギー状態を評価し、レーザー脱離イオン化における結晶スポンジのマトリクス機能について検討した。

すなわち、まず 1,3-benzodioxole 誘導体である safrole, piperonyl acetone, piperonyl methyl ketone, piperonylonitrile を取り込み、結晶構造解析を行った。同時にその結晶のレーザー脱離イオン化質量分析 (Laser Desorption Ionization Mass Spectrometry, LDI-MS) を試みた結果 piperonyl acetone を用いた場合、単結晶 X 線解析から piperonyl acetone が結晶スポンジ (CS) の TPT 骨格と強く π - π 相互作用していることを見出した。さらに、相互作用とイオン化について量子化学計算を行い、電子遷移を見積も

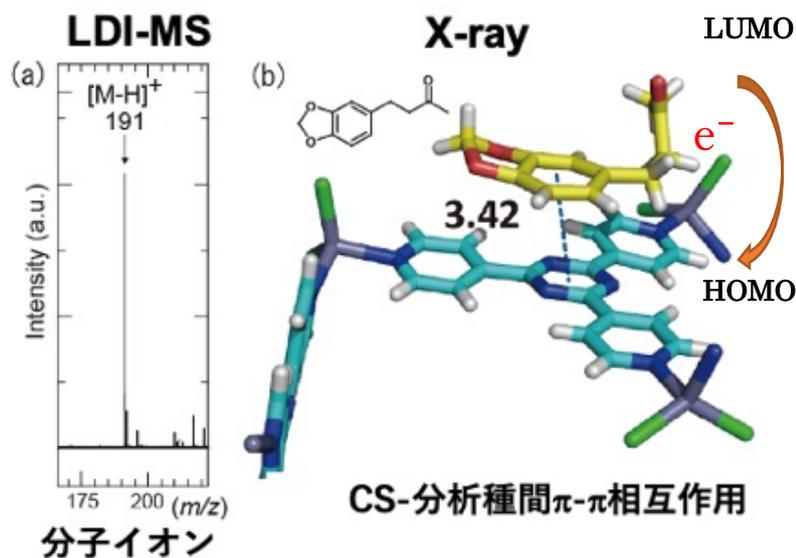


Fig 5 CS 骨格との相互作用(イオン化と量子化学計算)

ることができた。なお、この piperonyl acetone 包接結晶の LDI-MS によるイメージング質量分析を行ったところ、結晶が存在するすべての領域から水素脱離した piperonyl acetone の脱プロトン分子イオンピーク (m/z が観測された。つまり、piperonyl acetone の結晶構造解析とともに LDI-MS による分子イオンピーク検出も可能であった。2つの分析手法が共に高感度であることより、CS-LDI/MS によって超高感度微量分析が可能となることを明らかとした。この様に、結晶スポンジにゲストを取り込み、X線解析と同時に、同じ結晶をレーザー脱離イオン化質量分析法 (CS-LDI/MS) で解析する手法は有用な手法であり、共結晶を利用した新しい構造分離分析法の確立につながる。

ここで述べたように我々は、これらの研究に基づき種々の有機化合物の構造決定および分離を実現する手法を構築するために研究を展開してきた。さらに、医薬品の共結晶体を構築することによりプロドラッグなど結晶製剤における溶解度や安定性の制御などの知見も得られている。今後、ホスト分子とゲスト分子の共結晶体の形成をとおして、生理活性物質のホストとの相互作用を分子レベル (原子分解能) で解析し、創薬研究へつなげたいと考えている。これらの基礎研究において CS-LDI/MS を活用し、他の構造解析手法とともに当該分野の研究の推進にさらに貢献することを期待する。

<引用文献>

- ① X-ray analysis on the nanogram to microgram scale using porous complexes; Y. Inokuma, S. Yoshioka, J. Ariyoshi, T. Arai, Y. Hitora, K. Takada, S. Matsunaga, K. Rissanen, M. Fujita, *Nature*, 2013, **495**, 461–466.
- ② High-resolution X-ray structure of methyl salicylate, a time-honored oily medicinal drug, solved by crystalline sponge method; M. Kawahata, S. Komagawa, K. Ohara, M. Fujita, K. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.*, 2016, **57**, 4633–4636.
- ③ Laser Desorption Ionization-Mass Spectrometry of Linear Diphenylenes Encapsulated in Crystalline Sponge; K. Ohara, Y. Hayashi, K. Yamaguchi, *Bull.Chem.Soc.Jpn.*, 2020, **93**, 963–968.
- ④ Combined analysis of 1,3-benzodioxoles by crystalline sponge X-ray crystallography and laser desorption ionization mass spectrometry; Y. Hayashi, K. Ohara, R. Taki, T. Saeki, K. Yamaguchi, *Analyt.*, 2018, **143**, 1475–1481.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12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 *Tominaga Masahide、Mizuno Kosuke、Yamamoto Haruka、Hyodo Tadashi、*Yamaguchi Kentaro | 4. 巻 22 |
| 2. 論文標題 Co-Inclusion of cyclic ethers and chloroform by a macrocycle with benzophenone-3,3',4,4'-tetracarboxylic diimide units | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 CrystEngComm | 6. 最初と最後の頁 2964 ~ 2969 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d0ce00221f | 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 Ohara Kazuaki、Hayashi Yukako、Yamaguchi Kentaro | 4. 巻 93 |
| 2. 論文標題 Laser Desorption Ionization-Mass Spectrometry of Linear Diphenylenes Encapsulated in Crystalline Sponge | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Bulletin of the Chemical Society of Japan | 6. 最初と最後の頁 963 ~ 968 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/bcsj.20200062 | 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 *Tominaga Masahide、Hyodo Tadashi、Hikami Yuya、*Yamaguchi Kentaro | 4. 巻 23 |
| 2. 論文標題 Solvent-dependent alignments and halogen-related interactions in inclusion crystals of adamantane-based macrocycle with pyridazine moieties | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 CrystEngComm | 6. 最初と最後の頁 436 ~ 442 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d0ce01576h | 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 Masahide Tominaga、Tadashi Hyodo、Yumi Maekawa、Masatoshi Kawahata、Kentaro Yamaguchi | 4. 巻 26 |
| 2. 論文標題 One-Step Synthesis of Cyclophanes as Crystalline Sponge and Their [2]Catenanes through SNAr Reactions | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Chemistry - A European Journal | 6. 最初と最後の頁 5157-5161 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.201905854 | 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 Kawahata, M.; Tominaga, M.; Fujimaru, K.; Hyodo, T.; Yamaguchi, K. | 4. 巻 75 |
| 2. 論文標題 Inclusion abilities towards hexyne isomers by co-crystallization with extended V-shaped host molecule | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Tetrahedron | 6. 最初と最後の頁 130576-130580 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2019.130576 | 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 *Tominaga, M.; Matsui, K.; Hyodo, T.; *Yamaguchi, K. | 4. 巻 1252 |
| 2. 論文標題 Associated dimeric structures of molecular tweezers bearing naphthalimide and adamantane units in the solid state | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Molecular Structure | 6. 最初と最後の頁 132167 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molstruc.2021.132167 | 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 *Tominaga, M.; Fujimaru, K.; Hyodo, T.; and *Yamaguchi, K. | 4. 巻 23 |
| 2. 論文標題 Selective alkane co-inclusion by methylene- and adamantane-bridged macrocycle with biphenyl units | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 CrystEngComm | 6. 最初と最後の頁 5157-5163 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d1ce00722j | 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 Hyodo, T.; *Tominaga, M.; and *Yamaguchi, K. | 4. 巻 23 |
| 2. 論文標題 Guest-dependent single-crystal-to-single-crystal transformations in porous adamantane-bearing macrocycles | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 CrystEngComm | 6. 最初と最後の頁 1539-1543 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d0ce01782e | 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 Ohara, K.; and *Yamaguchi, K. | 4. 巻 37 |
| 2. 論文標題 Combined Analysis Based on a Crystalline Sponge Method | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Anal. Sci. | 6. 最初と最後の頁 167-165 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2116/analsci.20SAR07 | 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 *Kawahata, M.; Tominaga, M.; Komatsu, R.; Hyodo, T.; and *Yamaguchi, K. | 4. 巻 22 |
| 2. 論文標題 Inclusion crystals of V-shaped host molecules having trialkoxybenzene moieties with a carborane or benzoquinone derivative | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 CrystEngComm | 6. 最初と最後の頁 7648-7653 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d0ce01107j | 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 Kawahata, M.; Tominaga, M.; Komatsu, A.; Hyodo, T.; Yamaguchi K. | 4. 巻 1221 |
| 2. 論文標題 Structural elucidation of liquid cyclooctatetraene and cyclooctadienes in inclusion crystals | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 J.Mol.Struct. | 6. 最初と最後の頁 128775 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molstruc.2020.128775 | 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 *Tominaga M.; Kondo S.; Hyodo T.; Kawahata M.; *Yamaguchi K. | 4. 巻 24 |
| 2. 論文標題 Structure analysis of inclusion crystals of diimide-based macrocycles with halocarbons | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 CrystEngComm | 6. 最初と最後の頁 3165-3171 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d2ce00118g | 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19件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

| |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名 林侑加子, 小原一郎, 山口健太郎 |
| 2. 発表標題 結晶スポンジレーザ-脱離イオン化質量分析 |
| 3. 学会等名 有機微量分析研究懇談会第37回合同シンポジウム |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 兵頭直, 富永昌英, 川幡正俊, 山口健太郎 |
| 2. 発表標題 環状化合物の多孔性結晶による緑の香り成分の包接挙動と吸着結晶構造解析 |
| 3. 学会等名 有機微量分析研究懇談会第37回合同シンポジウム |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 富永昌英・藤丸滉輔・兵頭直・山口健太郎 |
| 2. 発表標題 アマンダン部位を有する環状化合物によるアルカン類の選択的結晶化 |
| 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 兵頭直, 富永昌英, 山口健太郎 |
| 2. 発表標題 環状化合物の多孔質結晶によるハロゲン化エーテル系医薬品の包接挙動解析2021 |
| 3. 学会等名 日本薬学会 第141年会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 杉本美久, 富永昌英, 兵頭直, 山口健太郎 |
| 2. 発表標題 環状化合物からなる多孔質結晶によるフェノール類の吸着と結晶構造解析 |
| 3. 学会等名 日本薬学会 第141年会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 富永昌英, 兵頭直, 山口健太郎 |
| 2. 発表標題 アダマンタン部位をもつ環状ホスト分子によるキシレン異性体の包接結晶の作製と分離 |
| 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 川幡正俊, 富永昌英, 小松亮太, 兵頭直, 山口健太郎 |
| 2. 発表標題 V型分子によるベンゾキノン誘導体の共結晶化とその結晶構造 |
| 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 矢野紋音, 林侑加子, 小原一朗, 山口健太郎 |
| 2. 発表標題 量子化学計算を用いたレーザー脱離イオン化による結晶スポンジ - 分析種間総合作用の解 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第140年会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 小原一朗, 林侑加子, 山口健太郎 |
| 2. 発表標題 結晶スポンジ_1,3-benzodioxole間相互作用とレーザー脱離イオン化生成イオン |
| 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 兵頭直, 川幡正俊, 富永昌英, 山口健太郎 |
| 2. 発表標題 環状化合物の多孔質結晶による芳香族炭化水素の包接挙動解析 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第140年会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名 山本陽香, 富永昌英, 兵頭直, 山口健太郎 |
| 2. 発表標題 環状イミドによる五員環エーテルの包接と結晶構造解析 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第140年会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 水野皓介, 富永昌英, 兵頭直, 山口健太郎 |
| 2. 発表標題 環状イミドを活用した六員環エーテルの包接と結晶構造解析 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第140年会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 小松亮太, 川幡正俊, 富永昌英, 兵頭直, 山口健太郎 |
| 2. 発表標題 V型環状ホスト分子によるカルボラン包接結晶の作製と結晶構造解析 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第140年会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 矢野紋音, 林侑加子, 小原一朗, 山口健太郎 |
| 2. 発表標題 量子化学計算を用いたレーザー脱離イオン化による結晶スポンジ - 分析種間総合作用の解析 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第140年会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 青山萌, 小原一朗, 山口健太郎 |
| 2. 発表標題 Piperonyl methylketoneを用いた CS-LDI-MSにおけるmatrix 試料間の弱い相互作用の量子計算による解析 |
| 3. 学会等名 第68回質量分析総合討論会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 矢野彩音, 小原一朗, 山口健太郎 |
| 2. 発表標題 Piperonyl acetoneを用いた CS-LDI-MSにおけるmatrix 試料間の弱い相互作用の量子計算による解析 |
| 3. 学会等名 第68回質量分析総合討論会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 近藤沙菜, 富永昌英, 兵頭直, 川幡正俊, 山口健太郎 |
| 2. 発表標題 ジイミド骨格を有する環状化合物による八口アルカンの包接結晶の作製と構造解析 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第142年会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 新川翔陽, 富永昌英, 兵頭直, 山口健太郎 |
| 2. 発表標題 環状化合物の結晶化スクリーニングによる多孔質結晶の探索 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第142年会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 兵頭直, 富永昌英, 山口健太郎 |
| 2. 発表標題 環状化合物の多孔質結晶によるアミノ基を有する医薬品の吸着と包接挙動解析 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第142年会 |
| 4. 発表年 2022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 |
|-------|----------------------------------|-----------------------|----|
| 研究協力者 | 富永 昌英 (TOMINAGA Masahide) | | |

6. 研究組織（つづき）

| | 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 |
|-------|-----------------------------------|-----------------------|----|
| 研究協力者 | 川幡 正俊 (KAWAHATA Masatoshi) | | |
| 研究協力者 | 小原 一朗 (OHARA Kazuaki) | | |

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 |
|---------|---------|
| | |