

博 士 論 文

共結晶化を活用した有機化合物の
単結晶 X 線構造解析

徳島文理大学大学院薬学研究科
薬学専攻 博士課程

兵 頭 直

指導教授 山口健太郎

令和五年提出

目次

略語一覧

緒論

1	はじめに	2
2	分子構造解析の手法	3
3	単結晶 X線構造解析	4
4	結晶スポンジ法	6
5	結晶スポンジ法によるサリチル酸メチルの包接	9
6	結晶スポンジ法によるプロポフォル包接	10
7	本研究の目的及び概要	11

第一章 非環状ホスト分子との共結晶形成

第一節	序論	13
第二節	クロロピラジンを有する二置換アダマンタン誘導体の共結晶形成	15
第一項	クロロピラジンを有する二置換アダマンタン誘導体の合成	15
第二項	クロロピラジンをもつホスト分子の共結晶化	16
第三項	単結晶 X線構造解析	17
第四項	Hirshfeld 表面解析	22
第五項	C ₈ -C ₉ アルキル芳香族化合物競争実験	24
第六項	まとめ	25
第三節	クロロピリミジンを有する二置換アダマンタン誘導体の共結晶化形成	26
第一項	クロロピリミジンを有する二置換アダマンタン誘導体の合成	26
第二項	二置換アダマンタン誘導体の包接実験	27
第三項	各ゲスト分子の包接実験・解析	28
第四項	Hirshfeld 表面解析	33
第五項	まとめ	37
第四節	小括	38

第二章 アダマンタンを有する環状化合物の構造挙動解析

第一節 序論	41
第二節 塩素原子を有する環状化合物の多孔質結晶への展開	43
第一項 アダマンタンを有する環状化合物の合成	43
第二項 結晶化	43
第三項 環状化合物の単結晶 X線構造解析	44
第四項 塩素原子を有する環状化合物の多孔質結晶化	45
第五項 多孔質結晶の空孔内細孔容積と Hirshfeld 表面解析	46
第六項 多孔質結晶による香り成分の包接	47
第三節 臭素原子を有する環状化合物の単結晶挙動	52
第一項 結晶化	52
第二項 臭素原子を有する環状化合物の多孔質結晶化	52
第三項 多孔質結晶の Hirshfeld 表面解析と空孔内細孔容積	56
第四項 ホスト骨格の構造変化	58
第五項 ゲスト包接	59
第四節 小括	61

第三章 多孔性を有する環状有機骨格を用いた液体医薬品化合物の構造解明

第一節 序論	63
第二節 塩素原子を有する環状化合物の液体医薬品の包接	64
第一項 塩素原子を持つ環状化合物の液体医薬品の取り込み実験	65
第二項 Hirshfeld 表面解析	68
第三項 包接時の骨格の挙動	68
第三節 臭素原子をもつ環状化合物の液体医薬品の包接	72
第一項 臭素原子をもつ環状化合物の液体医薬品の取り込み	72
第二項 環状化合物の選択性	75
第三項 空孔内細孔容積	76
第四節 小括	79

第四章 アダマンタン系環状化合物の一連の多孔性有機結晶による水吸着特性

第一節 序論	81
第二節 様々な組み合わせの環状化合物.....	81
第一項 ピラジン環を用いた環状化合物の合成.....	82
第二項 ピラジンを持つ環状化合物の結晶化	83
第三項 ピラジン環状化合物の水吸着	85
第三節 テトラジン環を有する環状化合物.....	87
第一項 塩素原子をもつテトラジン環状化合物の水吸着	87
第二項 臭素原子をもつテトラジン環状化合物の水吸着	88
第四節 空孔内細孔容積のテトラジン環とピラジン環の比較.....	89
第五節 さらになる水吸着結晶によるゲスト包接.....	92
第六節 小括	92
総括及び展望	94
引用文献.....	97
実験項・補足図表.....	105
General Information (NMR・MS・IR).....	105
General Information (Hirshfeld Surface Analysis and 2D fingerprint plots).....	119
General Information (Single Crystal X-ray Structure Analysis)	125
主論文	178
参考論文.....	179
その他の論文	182
謝辞.....	185

略語一覽

TPT	2,4,6-tri(4-pyridyl)-1,3,5- triazine
ZnI ₂	zinc iodide
CS	crystalline sponge
LC-SCD	liquid chromatography-single crystal diffraction
MOF	metal organic framework
COF	covalent organic framework
Cs ₂ CO ₃	cesium carbonate
DMSO	dimethyl sulfoxide
NMR	nuclear magnetic resonance
CCDC	cambridge crystallographic data center
2D-fingerprint plot	two-dimensional fingerprint plot
CHCl ₃	chloroform
CH ₃ CN	acetonitrile
C ₃ H ₆ O	acetone
EB	ethyl benzene
CDCl ₃	deuterated chloroform
S _N Ar	aromatic nucleophilic substitution reaction
vdW	van der Waals
DIPEA	diisopropylethylamine

緒論

1 はじめに

X線解析は、分子を構成する原子の配列を立体的に捉えることにより分子の形を知ることができる重要な構造解析手法である。分子には小さなものから大きなものまでさまざまな大きさがあり、また分子は一般的に多くの種類のもので複雑に混ざりあっており、日常的な条件、例えば室温条件での分子は常に構造が変化しており大変捉えにくいものとなっている。しかし、分子構造を正確に捉えることはその性質、機能などの把握につながるため、分子の種類に関係なくとても重要なことである。従って、有機化学という分野で構造解析の占める割合は非常に大きいと言える。物質の性質は構成要素である原子や分子に関係づけて考えると理解しやすい。これは、物質の性質は原子の配列と状態、及び結合形式に深く関係しているからである。また、原子配列は結合の特性に影響されやすく、特に明確な方向性をもつ共有結合は分子構造に大きく関係している。分子の立体構造、すなわち原子の配列を観測し、これを決定するための手段として、比較的古くからさまざまな物理的分析手法が生み出されてきた。Fig. 1のように様々な電磁波による分析手法がある。

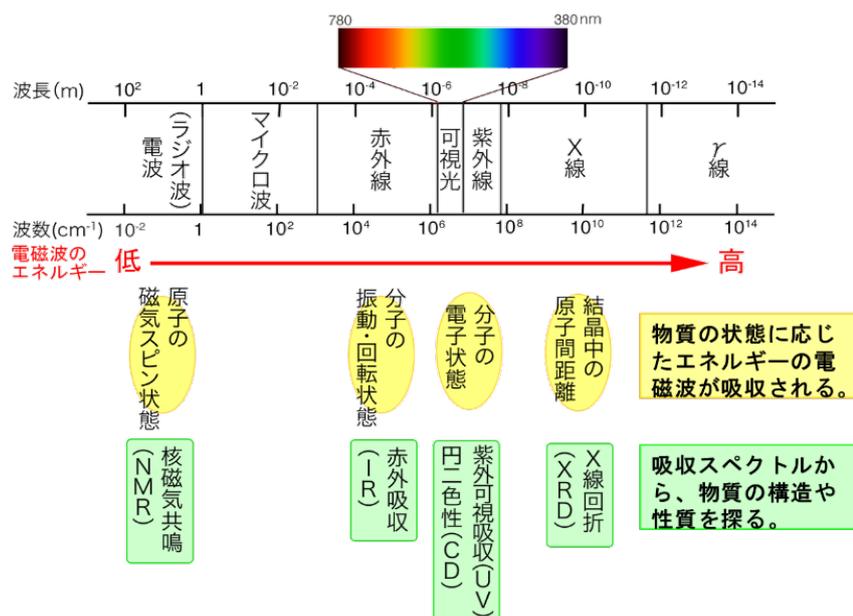


Fig. 1 様々な電磁波を用いた分析手法

その中でも X 線構造解析によれば、分子の幾何学的構造や原子間距離、そして結合角を正確に求めることが可能となる。さらに、この結合長、つまり原子核間の距離は分子や結晶の種類によらず一定であることがわかる。このように化学構造は化学結合をもとに化合物の性質を知るための鍵であり、また同時に、この化学結合の生成や開裂がさまざまな化学反応の中心的役割を果たしている。

2 分子構造解析の手法

分析手法としては様々なものがあるが、この多くは分子の立体構造解明という見地からはやや間接的である。これに対して、単結晶 X 線構造解析や電子顕微鏡を用いると分子像が直接求められる。しかし、これらの手法には試料の状態に制約があり、常に適用できるわけではない。特に、単結晶 X 線構造解析 (X 線解析) にはある程度の大きさを持った良質の単結晶が必要となる。微結晶や粉末である場合は粉末 X 線構造解析が適用される。ただし、この場合は立体構造の解明よりも定性・定量的な分析が主目的となる。単結晶 X 線構造解析は粉末 X 線解析と同様、回折 (diffraction) を利用しており、原子の立体配置を高精度で直接観測することのできるほとんど唯一の手段といっても過言ではない。この手法は最終的な構造決定法として手法確立以来、各分野に貢献してきた。分子や結晶は明確な規則性をもって配列した原子より構成されている事実をもとに、現在まで数多くの結晶構造・分子構造が解明され、極めて高い精度でこれらの立体配座を把握できるようになった。「X 線構造解析」というと、一般に有機化合物の単結晶を対象として、この X 線解析から結晶内の電子密度を求める手法を指す。これに対して、「X 線回折」という言葉は広く X 線による回折現象を利用した解析手法を指すが、これには粉末 X 線回折も含まれる。現在ではこの手法による三次元構造解析法も開発されているが、通常は分子の同定や多形などの性質を知る手段として用いられる。単結晶 X 線構造解析では分子の立体構造解析を扱うが一定の大きさの良質な単結晶が必要となる。単結晶中で分子は規則正しく配列し、これはブラッグ反射の要因となり、X 線の規則的散乱を助長している (Fig. 2)。

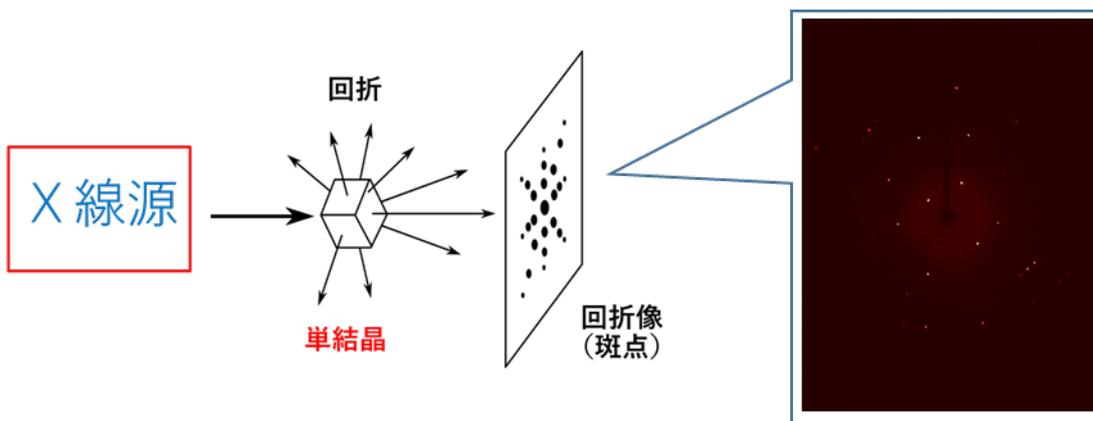


Fig. 2 X線回折用検出器の模式図

3 単結晶 X線構造解析

単結晶 X線構造解析では構造未知化合物の単結晶を調製する必要がある。通常の再結晶法でも問題なく測定可能な単結晶が得られる場合もあるが、一般的には温度一定条件下で結晶を育成することで良質な単結晶が得られる (Fig. 3)。ここで、単結晶の定義について簡単に説明する。単結晶とは、その固体中で同一の分子がある一定の規則性をもって3次元的に配列したものである。

ある面を境に少し傾いた同様の三次元配列が共存する場合には、単結晶とは言わない。通常、そのような結晶を双晶 (twin) と呼ぶ (単結晶が二つ貼り合わさったものやひびが入ったものを指す)。単結晶 X線回折法は、一つの単結晶内の電子雲の規則性 (あるいは、周期性) を利用し、その X線干渉模様を計測し、それを数値解析することによって、実像である電子雲の空間分布を解き明かす手法である。従って、X線回折法では電子の情報を取り扱うことに注意が必要である。つまり、原子核とは直接関係しない。しかしながら、電子雲の存在位置は原子核の存在位置にほぼ対応していることから、測定で決定する電子雲の位置は原子核の存在位置にほぼ対応すると考える。しかし、共有電子対のみを有する C-H などの H 原子については、その情報は H 原子核の情報とはかなり異なる。例えば、C-H 結合の原子核間距離は約 1.1Å であるが、X線で求まる C-H 結合距離は 0.99 Å 程度である。これは先に述べた、共有電子対が炭素原子側

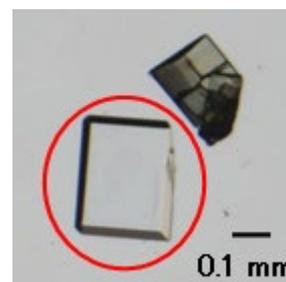


Fig. 3 良質な単結晶

を指す)。単結晶 X線回折法は、一つの単結晶内の電子雲の規則性 (あるいは、周期性) を利用し、その X線干渉模様を計測し、それを数値解析することによって、実像である電子雲の空間分布を解き明かす手法である。従って、X線回折法では電子の情報を取り扱うことに注意が必要である。つまり、原子核とは直接関係しない。しかしながら、電子雲の存在位置は原子核の存在位置にほぼ対応していることから、測定で決定する電子雲の位置は原子核の存在位置にほぼ対応すると考える。しかし、共有電子対のみを有する C-H などの H 原子については、その情報は H 原子核の情報とはかなり異なる。例えば、C-H 結合の原子核間距離は約 1.1Å であるが、X線で求まる C-H 結合距離は 0.99 Å 程度である。これは先に述べた、共有電子対が炭素原子側

に偏るためと考えることができる。従って、X線回折法により H 原子核の位置を正確に決めるのは無理である。H 原子核位置の決定には、中性子線回折法が用いられる（中性子線は原子核による散乱と干渉を引き起こし、その回折模様から解析を行う）。この単結晶に単色性の良い X 線である MoK α 線 ($\lambda=0.71073\text{\AA}$; K α_1 と K α_2 線の加重平均値、K β 線は除去されている) を照射する。ただし、結晶を静止させたままではなく X 線を照射しながら少し回転させてみる。そうすると Fig. 2 のような斑点模様が観測される。つまり、斑点部分に強い X 線が観測されるのである。この斑点（スポット）が観測される現象を X 線回折（X-ray diffraction）と言う。電子に X 線を照射すると X 線は散乱（scattering）される。散乱 X 線には入射 X 線と同じエネルギーの弾性散乱 X 線と、エネルギーの若干異なる非弾性散乱 X 線がある。電磁波が干渉現象を引き起こす場合、同じ波が同位相で強め合い、位相がずれると弱め合う。従って、干渉現象は、同一エネルギー（ $h\nu$ ）の電磁波に対して観測される。干渉現象を議論する X 線回折においてもやはり完全弾性散乱 X 線がその対象となる（非弾性散乱項は関係ないので考慮しなくて良い）。他方、電子による X 線散乱の強度には角度依存性があり、入射 X 線の進入方向からの角度の関数として表される。ただし、実際には電子ごとに散乱を考慮するため、X 線構造解析では原子単位での散乱を取り扱う。異なる元素間で原子散乱因子を比較すると、重いものほど散乱因子が大きいことが分かる。散乱強度は電子の数に正比例するため、原子番号に比例する。つまり、原子散乱因子はほぼ原子番号 Z の強度比となる（ $2\theta=0^\circ$ のとき）。しかし、関数の形式は同一ではなく、水素原子が比較的早く衰退するのに対し、重い原子ほど高角側まで散乱の尾を引く傾向がある。水素原子の情報が他に比べ希薄であることもこの回折図から最認識される。散乱する原子の空間配置に規則性があると、散乱 X 線の干渉現象を引き起こし、特定の方向で電磁波（X 線）は強めあうことになる。その規則性をもたらすのが単結晶と考える。原子の配列に 3 次元規則がある場合には、干渉パターンは上述のスポットとして現れる（これが単結晶の場合に相当する）。2 次元規則のみを有するものからは、線状の干渉模様（回折パターン）が現れる。1 次元規則の場合（高分子など）には、ある特定の方向から入射した場合に限り線状の回折パターンが観測される（散漫散乱、diffuse scattering）。結晶が良質な場合には、スポッ

トは結晶サイズと同じ大きさで観測され、粗悪な結晶ほどスポットは広がりを生じ、不鮮明なものとなる。この単結晶取得の律速により、粗悪な単結晶や「油状」または「液体」として存在し単結晶が得られない多くの有機小分子では、三次元構造情報を得ることが不可能とされてきた。そのため、そもそも結晶化しない液状化合物や、結晶化を行うに足る量を確保できない試料などには単結晶X線構造解析は適用できなかった (Fig. 4)。

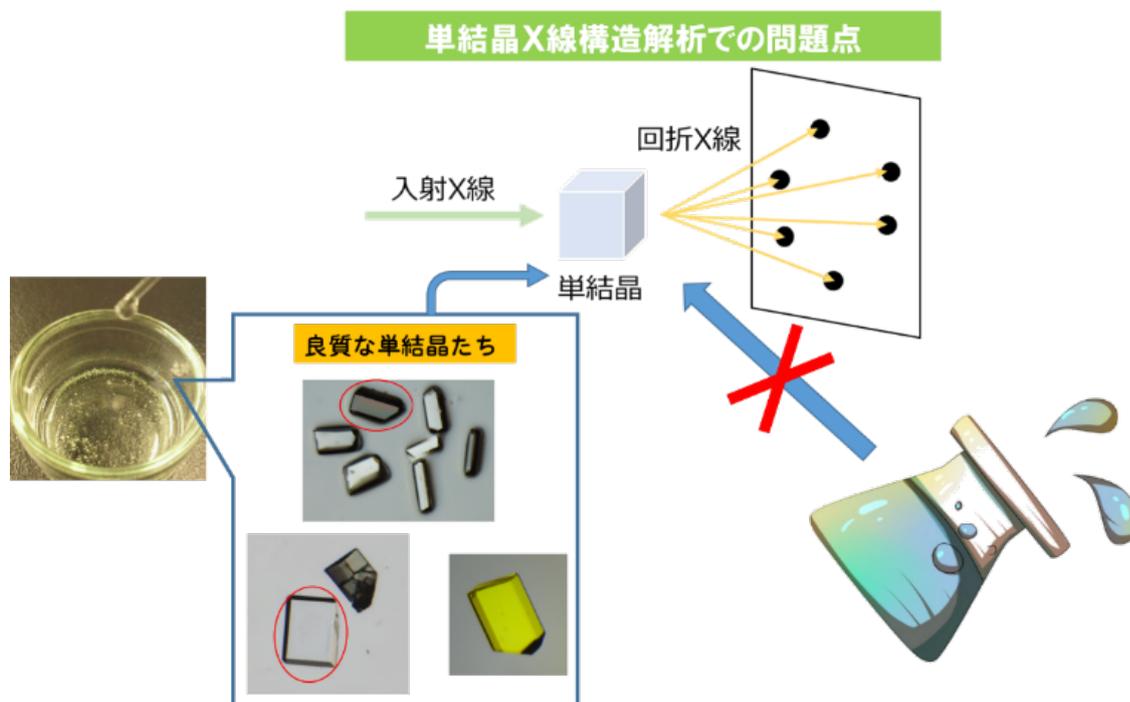


Fig. 4 単結晶X線構造解析での問題点

4 結晶スポンジ法

前述のように結晶化しない液状化合物や、結晶化を行うに足る量を確保できない試料などには、単結晶X線構造解析は適用できない。この問題を解決する新たな手法として、東京大学の藤田誠教授ら¹⁾は単結晶を必要としないX線構造解析法である「結晶スポンジ法 (crystalline sponge method = CS)」を報告している。単結晶X線構造解析は原子レベルで直接分子の構造情報が得られることから、最も信頼性の高い分子構造を明らかにする分析法として認知されている¹⁾ (Fig. 5)。

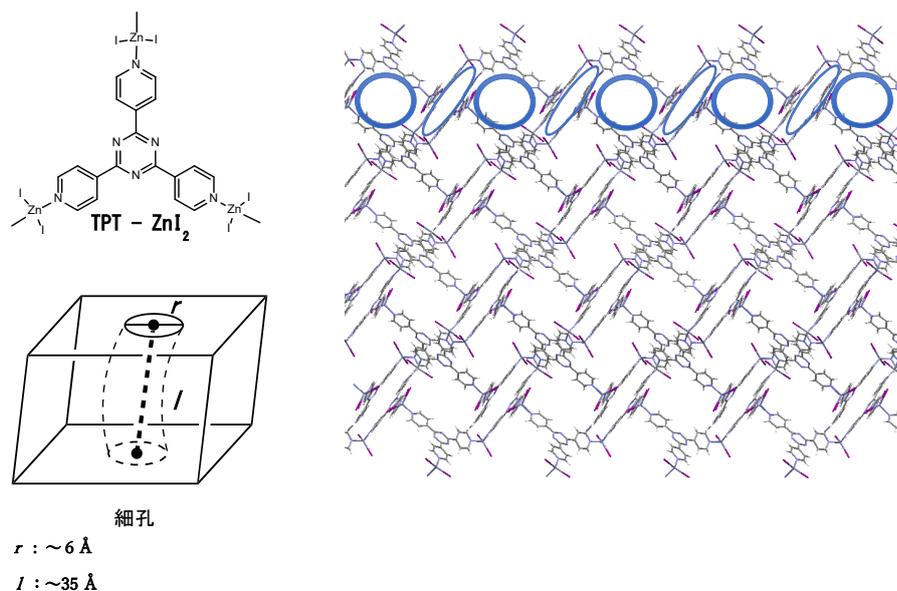


Fig. 5 藤田結晶スポンジの結晶構造

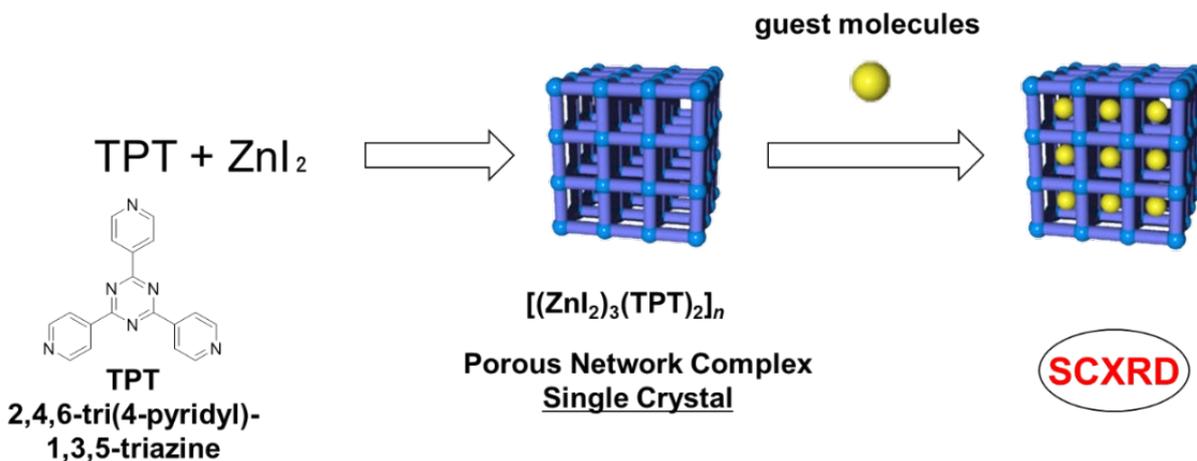
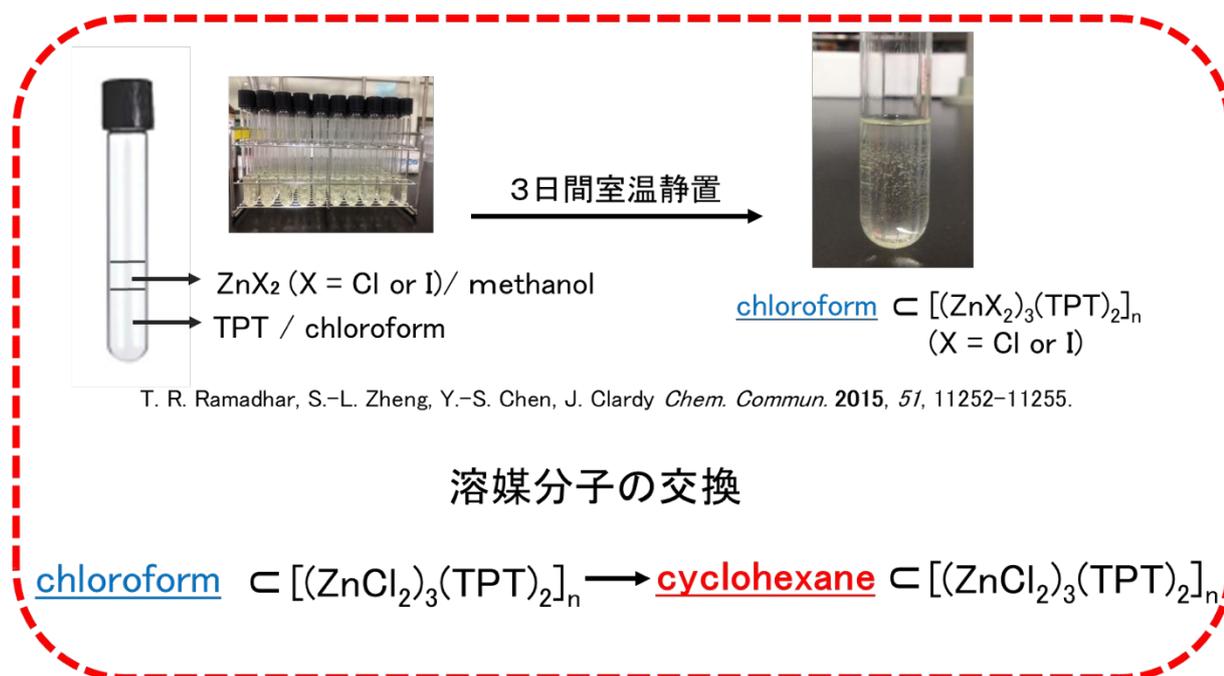


Fig. 6 結晶スポンジ取り込み概要

藤田ら¹⁾の研究グループが「結晶スポンジ」と呼ぶ材料に、わずか数 μg の試料を染み込ませるだけで構造解析できる。細孔に分子を吸蔵することは以前から知られていたが、一般的な細孔性錯体ではゲスト分子がランダムに空孔に詰めこまれてしまうため X 線構造解析に必要な周期性は得られない。そこで藤田ら¹⁾は細孔性錯体に「分子認識能」を持たせることで、取り込んだ分子を周期配列させることに成功した (Fig. 6)¹⁾。これにより、常温で液体の化合物でもそのまま単結晶 X 線構造解析をすることが可能になった。さらにこの手法では、1 種類の測定試料に対し 100 μm 角の結晶スポンジをたっ

たの1粒しか必要としない。この1粒が吸蔵する分子の量は、多くとも5 μg であり、最も少ない場合は何と80 ng である。通常、天然物などから抽出される微量成分の多くは「液体クロマトグラフィー (LC)」を用いて分離・分析される。その際、単離される試料は数 μg 以下でしかないため、従来の手法で分子構造を決定するのは至難の業だった。そこで研究グループ²⁾は、LC と結晶スポンジ法を直結させた画期的な分析手法「LC-SCD (Liquid Chromatography-Single Crystal Diffraction)」法を確立した。LC で分離した複数の微量成分を、直結する結晶スポンジに吸収させ、いっきに単結晶 X線構造分析を行う手法である。実際に用いる CS は、ハロゲン化亜鉛と TPT (2,4,6-tris(4-pyridyl)-1,3,5-triazine) の錯形成から得られる金属錯体の単結晶であり、その特徴は2002、2004年に報告されている³⁾。具体的には、TPT の nitrobenzene / methanol 溶液と ZnI_2 の methanol 溶液の液液拡散法による錯形成から $[(\text{ZnX}_2)_3(\text{TPT})_2 \cdot x(\text{solvent})]_n$ が得られる (Fig. 7)。



T. R. Ramadhar, S.-L. Zheng, Y.-S. Chen, J. Clardy *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 11252–11255.

Fig. 7 結晶スポンジ作製方法

5 結晶スポンジ法によるサリチル酸メチルの包接

川幡ら⁴⁾はサリチル酸メチルをCS内へ包接し、細孔内において水酸基およびエステル部位が縦方向に水素結合ネットワークを形成している様子を明らかにした。また常温常圧でナノ空間において、液状薬物が特徴的なスタック構造をしている様子を明らかにした (Fig. 8、9)⁴⁾。

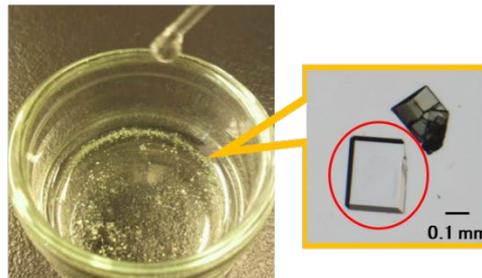
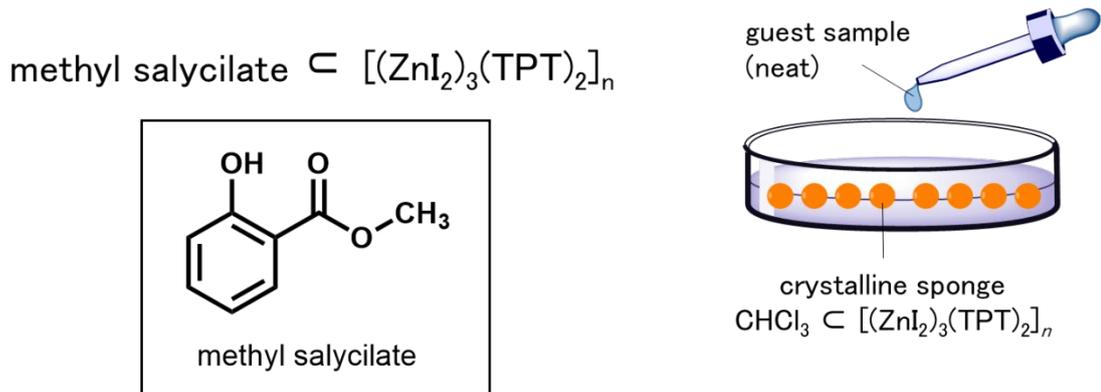


Fig. 8 サリチル酸メチルの取り込み方法

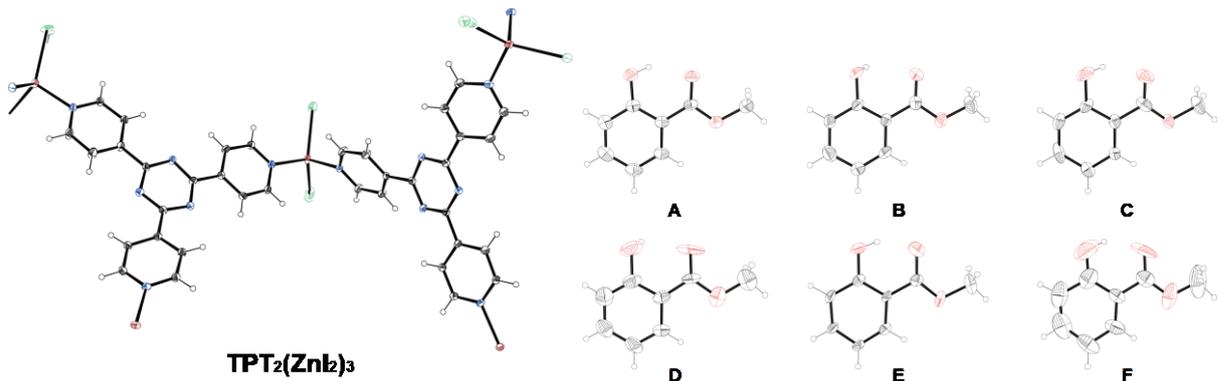


Fig. 9 X線解析により得られたデータ

TPT₂(ZnI₂)₃ (左) とサリチル酸メチル分子 A~F (右) のオーテップ図 (50%の確率)

6 結晶スポンジ法によるプロポフォール包接

これまでに私は当研究室において、試料の単結晶を必要としない X 線構造解析法「結晶スポンジ法」により、油状分子の高分解能 3 次元構造解析を試みた。全身麻酔の導入及び維持、集中治療における人工呼吸中の鎮静などに使われているプロポフォールを構造解析したところ、プロポフォール分子の構造解析では非対称単位に 2 分子のプロポフォール分子が存在し、相互に $\pi \cdots \pi$ スタッキングをはじめとする特徴的な配向が確認された (Fig. 10、11)。

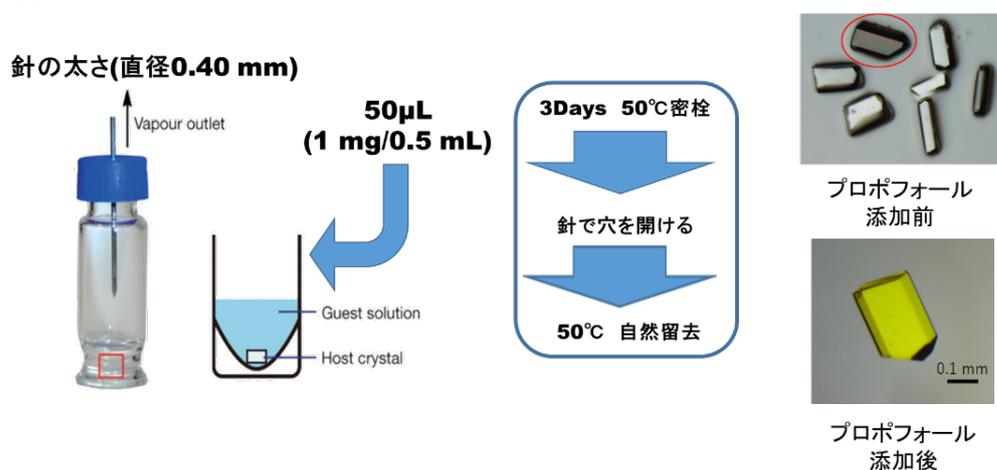


Fig. 10 プロポフォール取り込み方法

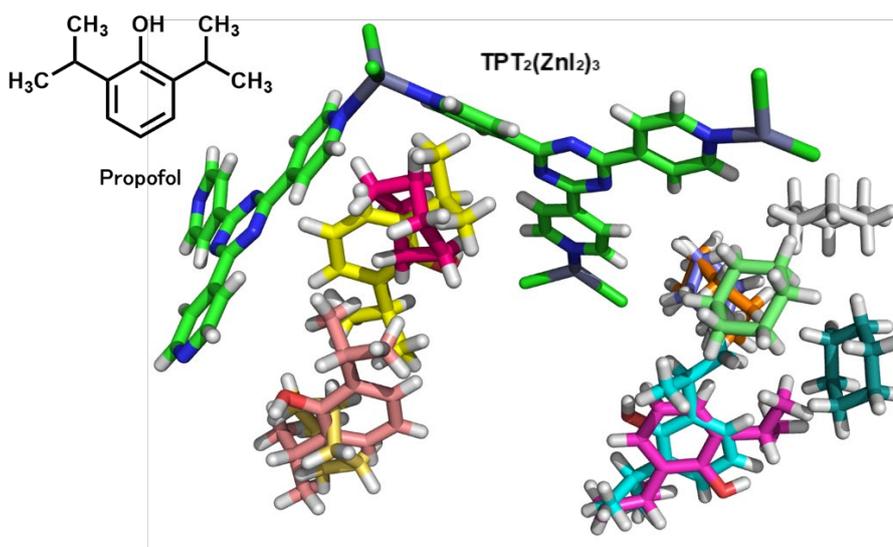


Fig. 11 結晶スポンジ法を用い X 線解析により得られたデータ

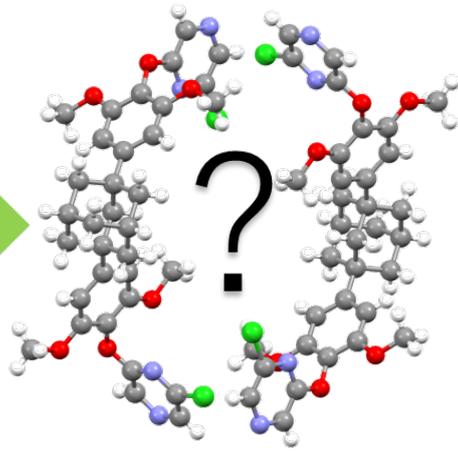
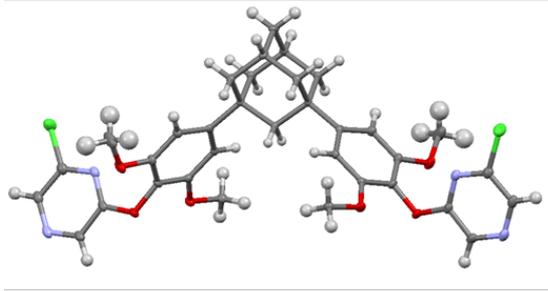
TPT₂(ZnI₂)₃ とプロポフォール分子やシクロヘキサン分子

このように CS 法は様々な分子に適用できることが示されてきた。特に、微量試料の分子構造解析手法として価値を高めている。

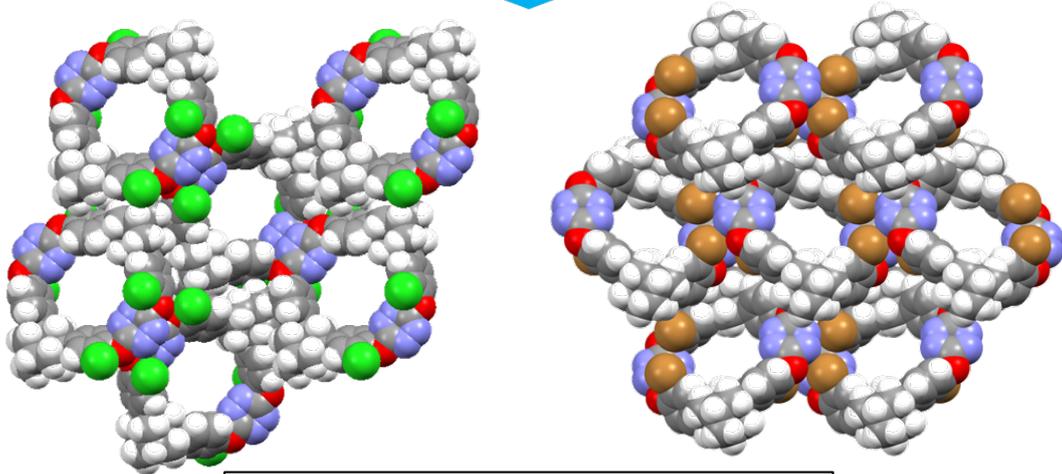
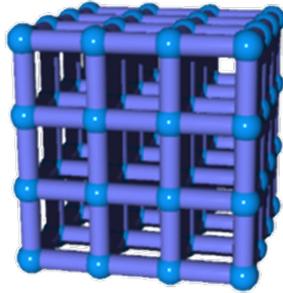
7 本研究の目的及び概要

X 線解析による CS 法ではゲスト分子を含むホスト骨格を丸ごと構造解析できるが、その空孔内外には溶媒分子も数多く含まれており、目的分子とは別に多くの共存小分子を解析しなければならないことが多い。そこで溶媒分子解析の負担が少なくゲスト分子を選択的に包接できる方法が必要であった。このため、より小さな多孔質ホスト分子結晶を用いてこれを構造解析に応用したのが当教室で開発した新規 CS 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。本研究では、まず V 型の非環状ホスト骨格を用い芳香族ゲスト分子群の包接を検討した。さらに、V型の構造を環状に変化させ、非環状分子では良好な結果が得られなかったゲスト分子の効率的包接を試みた。そして、最終的に医薬品分子の包接を目指した。概要としては、まず V 型の非環状分子を用いて、低分子ではあるがこれまでに解析困難であったゲスト分子との共結晶化を行い、ホスト分子とゲスト分子の共結晶形成による分子認識および構造決定について検討した。藤田 CS¹⁾に代わる新しい高効率のホスト分子としてアダマンタンを含む V 型非環状分子を合成し、このホスト分子より溶媒分子とゲスト分子の分離等を目指した (第一章)。次にハロフェノールを有する二置換アダマンタンと 3,6-ジクロロテトラジンより合成したハロゲンを含むアダマンタン環状化合物による新規 CS 法について検討した (第二章)。また、この環状分子より成る多孔性結晶は、液状医薬品やその関連化合物の取り込みや構造解明に適したホストであることを示すために包接実験を行った (第三章)。最後に、水溶性医薬品への応用を目指し、従来の CS では困難であった水溶性有機化合物の包接を実現するため、まず水分自身の取り込みを検討したことを示す (第四章) (Fig. 12)。

co-crystal



crystalline sponge



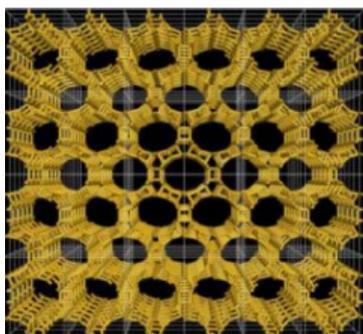
New crystalline sponge

Fig. 12 本論文の概要と目的

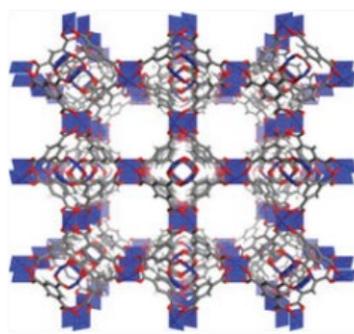
第一章 非環状ホスト分子との共結晶形成

第一節 序論

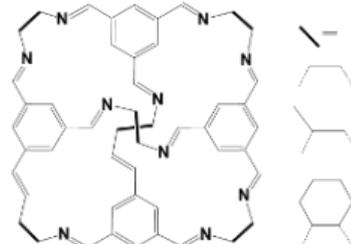
共結晶は、2種類以上の分子が弱い相互作用によって構築される結晶性の物質であり、水素結合やハロゲン結合などの弱い分子間相互作用を介して構築されていることが多い⁵⁾。この共結晶化技術は、特定のゲスト分子を選択的に取り込むホスト分子を用いるホスト-ゲスト相互作用に基づいた分離精製手段に応用できる⁶⁾。これはホスト-ゲスト化学を応用したもので、ホスト分子とゲスト分子の共結晶体の形成を原理としている⁷⁾。この共結晶は、同一結晶格子内に存在する2つあるいはそれ以上のイオン化していない分子によって構成される結晶性物質である⁸⁾。これらの分子は水素結合や弱い相互作用を介して隣接し結晶化している⁹⁾。ところで、ゲスト分子を包接した有機結晶の作製は、油状化合物の構造解析、多成分からの分離などの機能と関連して超分子化学、結晶工学の分野で研究が盛んに行われている¹⁰⁾。環状化合物をはじめとする数多くのホスト分子が合成されており、アルコールや芳香族化合物などのゲスト分子の包接・分離に関する研究が報告されている¹¹⁾。それに対し、多様な脂環式化合物をゲスト分子として活用した例は限られている¹²⁾。これらの異性体を分離するための取り込み実験はこれまで無機ゼオライト¹³⁾やMOF¹⁴⁾、有機カゴ分子¹⁵⁾等、細孔性材料による報告がされている¹⁶⁾ (Fig. 13)。富永らは、これらの設計指針に基づいて、フェノール誘導体を有するアダマンタン分子からなる非環式ホスト分子を開発した¹⁷⁻²⁰⁾。アダマンタンは剛直な骨格を持つ球状分子である。フェノール誘導体を形成するV型二置換アダマンタン分子は、溶媒および小分子を包接する環状二量体を形成する。非環式化合物の電子豊富なフェノール部位は、ドナー-アクセプター相互作用を介して電子不足のゲスト分子を包接する²¹⁾。



S. Kulprathipanja and J. A. Johnson, *Handbook Porous Solids*, 2002, 2568.



H.-C. Zhou *et al. Chem. Rev.* 2012, 112, 869.



A. I. Cooper *et al. Nat. Chem.* 2013, 5, 276.

Inorganic zeolites

Metal-organic framework

Organic cage

Fig. 13 異性体を分離するための取り込み実験：無機ゼオライト、MOF、有機カゴ分子

これらの共結晶化方法を用いて、有限資源である石油を資源の有効活用のために石油成分からの効率的な分離精製技術の開発が求められている²²⁾。*p*-キシレンも石油に含まれる貴重な化学製品原料で、テレフタル酸、テレフタル酸ジメチルへと変換され、これらはポリエチレンテレフタレートをはじめとするポリエステルへと誘導され、繊維、合成樹脂、フィルムとして利用されている²³⁾。*p*-キシレンには同じ炭素数8の芳香族異性体として*o*-、*m*-キシレン、エチルベンゼンなどが

あり、石油の中にはこれらの異性体が含まれており、効率的な分離精製技術の開発が今もまだ行われている²⁴⁾ (Fig. 14)。本研究では、クロロピラジンを有する二置換アダマンタン誘導体を非環状ホスト分子として石油成分と知られている C₈ アルキル芳香族化合物との包接結晶を作製し、構造解析を行うことにした。本研究において、クロロピラジンを有する二置換アダマンタン誘導体 (**1**) が、パラキシレンが有用で取り込みのできるホスト分子であることを実証するために実験を行った。

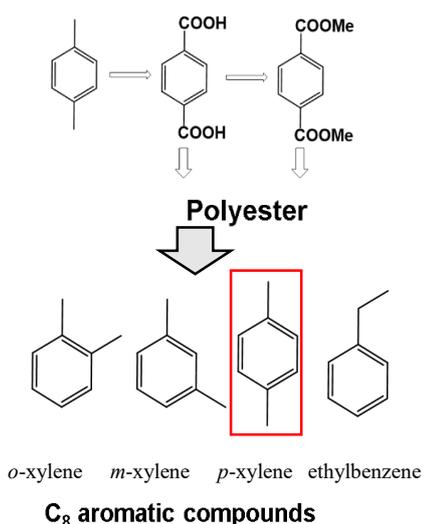


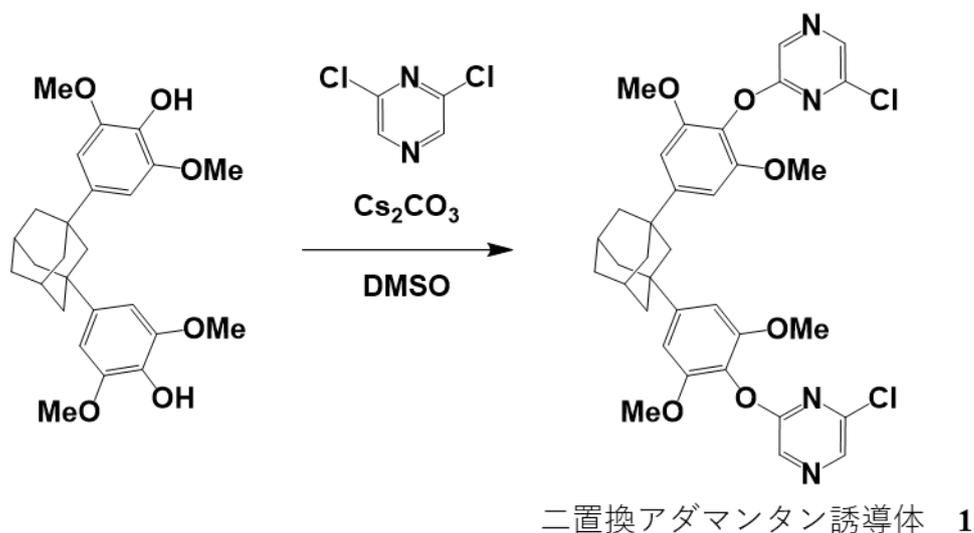
Fig. 14 C₈ 芳香族化合物

一方、液体有機化合物としてのシクロアルカン類およびシクロアルケン類の構造解析は結晶工学において大きな課題となっていた。²⁴⁻²⁷⁾ 官能基がない場合、これらの分子はホスト分子とほとんど相互作用しない。従って、それらを含む共結晶を作成することは困難である。機能性環状分子の構築とは対照的に、シンプルだが拡張性のあるこれらのホスト分子骨格への種々の官能基の導入はゲスト分子を取り込む内部空間の大きさと形の制御を可能とする。そこで、剛直で嵩高いアダマンタン誘導体を基本ユニットとした新規非環状ホスト分子の合成と結晶性材料の作製に取り組んできた。本研究では、クロロピリミジンを有する二置換アダマンタン誘導体を非環状ホスト分子として脂環式化合物との包接結晶を作製し、構造解析を行うことにした。本研究において、クロロピリミジンを有する二置換アダマンタン誘導体 (**2**) が、いくつかのシクロアルカン類およびシクロアルケン類にとって有用で広範囲な取り込みのできるホスト分子であることを実証するために実験を行った。

第二節 クロロピラジンを有する二置換アダマンタン誘導体の共結晶形成

第一項 クロロピラジンを有する二置換アダマンタン誘導体の合成

求核剤としてジメトキシフェノールを含む二置換アダマンタンと求電子剤として2,6-ジクロロピラジンから、二置換アダマンタン誘導体 **1** を合成した (Scheme 1)。その誘導体 **1** は、¹H および ¹³C NMR 分光法によって同定された。



Scheme 1 クロロピラジンユニットを有する二置換アダマンタン誘導体 **1** をホストとする合成

第二項 クロロピラジンをもつホスト分子の共結晶化

二置換アダマンタン誘導体 **1** はクロロホルムに可溶であるが、C₈-C₉アルキル芳香族化合物にはわずかに溶ける。二置換アダマンタン誘導体 **1** (5 μmol) を各芳香族化合物 (0.5 mL) に懸濁した溶液を 40°C で 5 分間超音波加熱し、次いでクロロホルム (4.5 mL) を加えた。この溶液 (1.0 mM) をさらに 40°C で 5 分間超音波加熱し、常温になるまで放置した。数日のうち、溶液をゆっくりと蒸発させることにより結晶を得た (Fig. 15)。溶液をジエチルエーテルで洗浄し、空气中で乾燥させた。

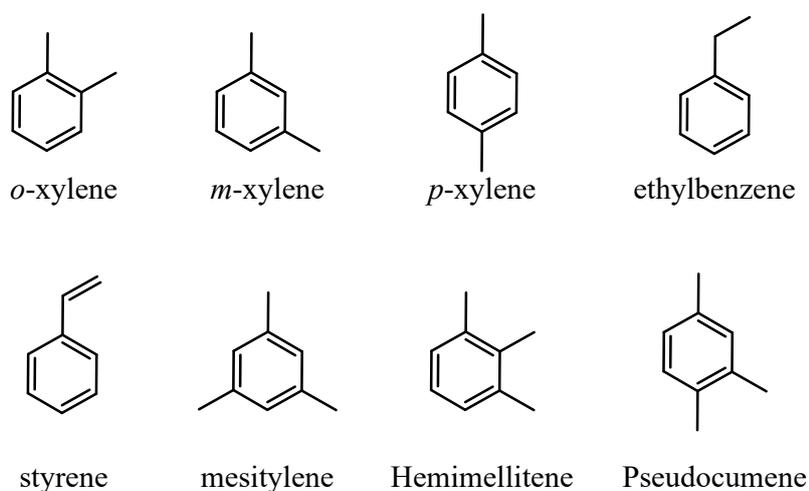


Fig. 15 C₈-C₉アルキル芳香族化合物

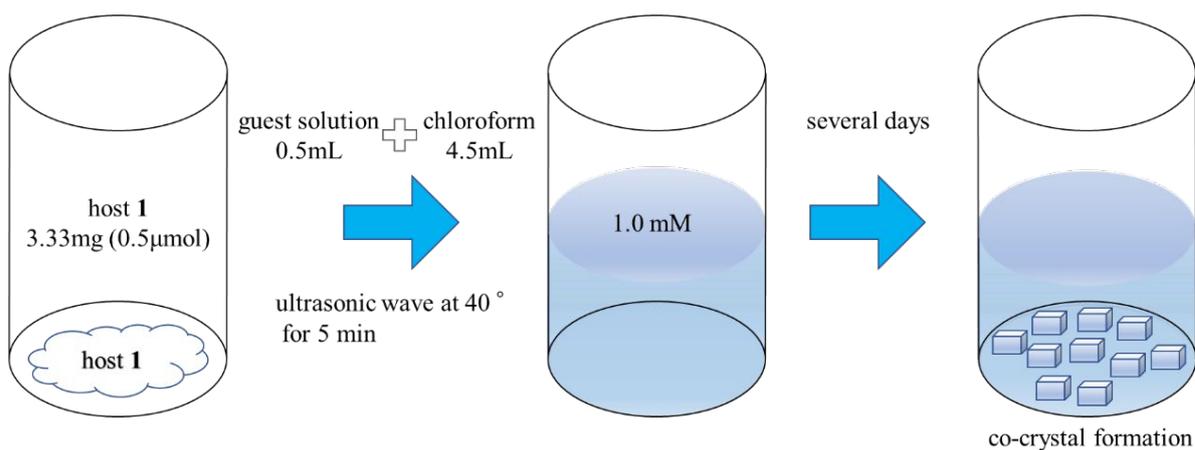


Fig. 16 結晶化の方法

第三項 単結晶 X線構造解析

第二項で得られた結晶を単結晶 X線構造解析より、ゲストを包接する場合としない場合におけるホスト分子の分子構造を Fig. 17 に示す。*p*-キシレンを包接しているホスト分子は結晶中で半閉鎖型を有する (Fig. 17a)。すなわち、2 個のピラジン環のうち片方は開いており片方は閉じていることがわかる。一方ホスト分子のみの結晶では開放型を有する (Fig. 17b)。すなわち 2 個のピラジン環はどちらも開いていることがわかる。

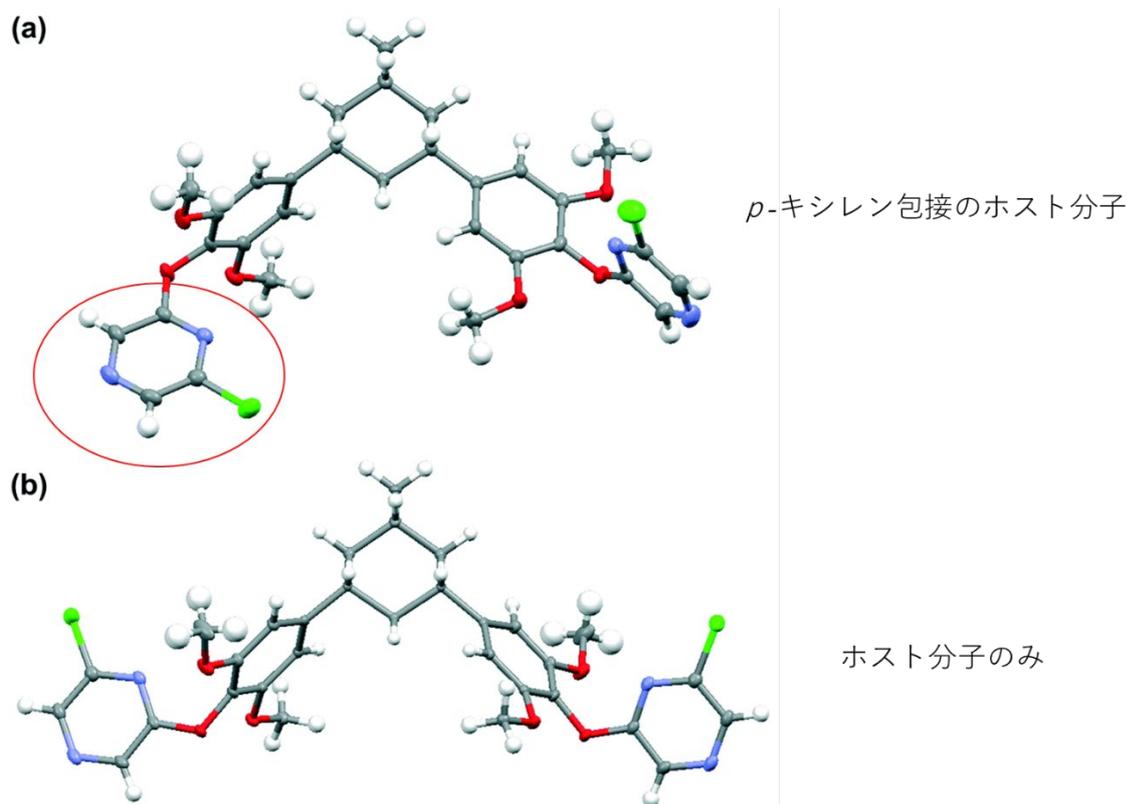


Fig. 17 二置換アダマンタン誘導体 **1** のX線解析構造 (a) 結晶 **1-0.5 p -キシレン パラキシレン包接結晶と (b) 結晶 **1** の分子構造. ゲスト分子はわかりやすくするために省略した、また赤く囲んでいる部分が閉鎖している.**

さらにX線解析結果を Mercury²⁸⁾ (CCDC作成の結晶構造の描画・統計処理プログラム) により解析し、二つのフェニル平面間の二面角は、 p -キシレン包接ホスト分子では 80.1° 、ホスト分子のみのものが 77.5° である。二つのピラジン環の平面間の二面角は、 p -キシレン包接ホスト分子のものが 89.6° 、ホスト分子のみのものが 22.6° である。ジメトキシフェニル基の平面、およびピラジン環の間の二面角は、 p -キシレン包接ホスト分子では 76.4 及び 88.2° であり、ホスト分子のみのものが対称により両環ともに 79.8° である。メトキシ基の立体障害のために、二つの芳香族環はほぼ垂直であると推測される。ゲスト包接結晶は空間群 $P-1$ 、三斜晶系に属し、非対称単位におけるホスト分子一個に対して p -キシレンは $1/2$ 分子含まれている。環状二量体は、塩素原子とピラジン環の間に $\text{Cl}\cdots\pi$ 相互作用が観測され (塩素原子とピラジン環の中心との間の距離は 3.38\AA) 中心間距離は、アダマンタン部分では 12.08\AA 、フェニル環では 11.79 と 11.90\AA 、ピラジン環では

14.58 と 15.48Å である。*p*-キシレン 1 分子が、**1** の環状二量体の空洞内に包接されている (Fig. 18)。*p*-キシレンのメチル基と **1** の塩素原子との間の CH \cdots Cl 相互作用 (炭素原子と塩素原子との間の距離は 3.63Å) および **1** と *p*-キシレンのメトキシ基との間の CH \cdots π 相互作用 (炭素と芳香環の中心との間の距離)は 3.92Å である (Fig. 18)。

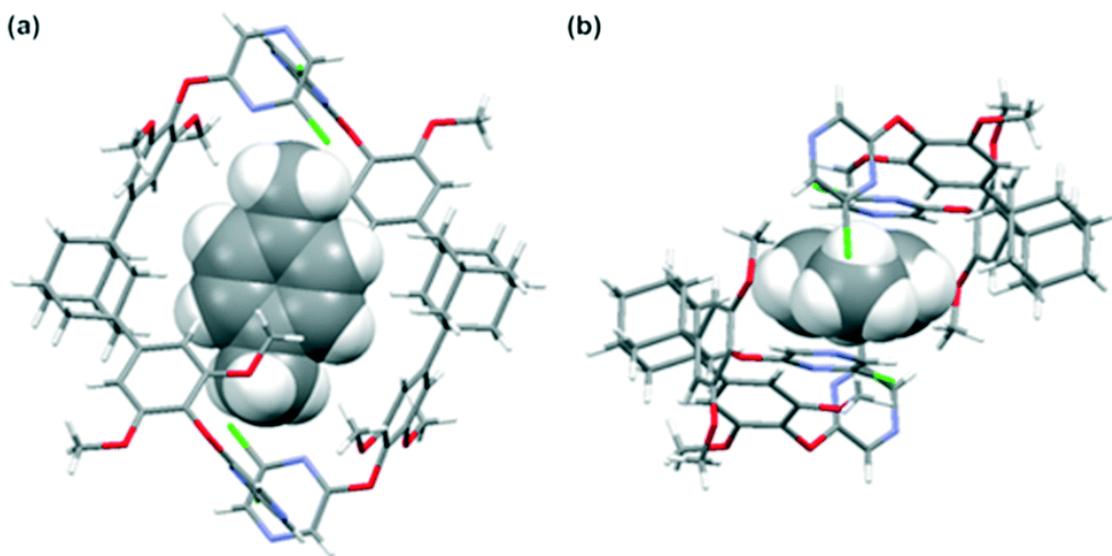


Fig. 18 X線解析結果 (a) 結晶 **1**-0.5 *p*-キシレンを含む環状構造の側面図及び (b) 上面図

ゲスト包接結晶のパッキング図では、パラキシレンを包接した二量体環状超分子構造を単位ユニットとした積層した構造と観測された (Fig. 19)。

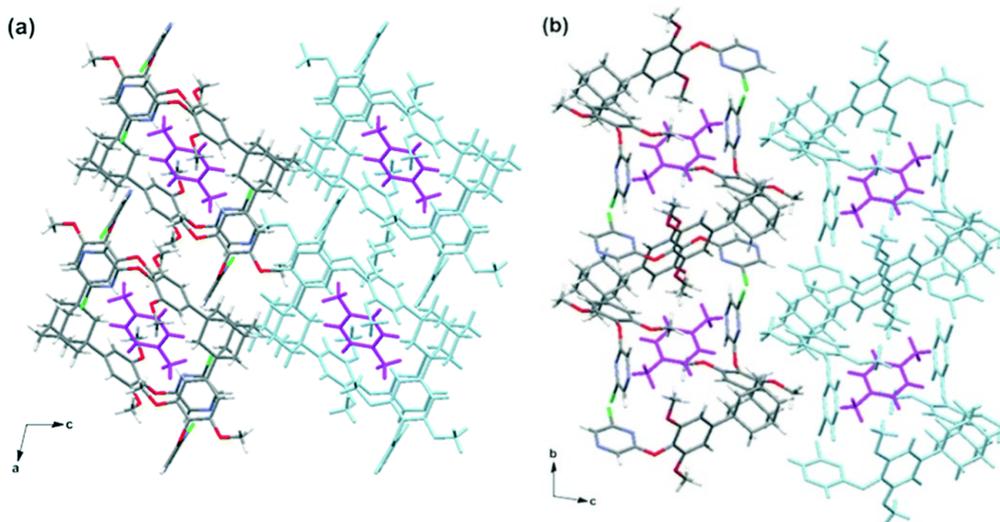


Fig. 19 **1**-0.5*p*-キシレン結晶中の **1** と *p*-キシレンのパッキング図 (a) ネットワーク構造の上面図、(b) ネットワーク構造の側面図. *p*-キシレン分子はマゼンタで示す.

X線解析結果より、包接していない結晶 **1** は空間群 $C2/c$ 、単斜晶系に属し、非対称単位中に宿主分子 $1/2$ 含んでいた。一次元ポリマーはピラジン単位の水素原子とメトキシ基の酸素原子の間の **1** から $\text{CH}\cdots\text{O}$ の相互作用が形成され（炭素原子と酸素原子の間の距離は 3.33\AA である）、それらを介してネットワーク構造に組み立てられる (Fig. 20)。

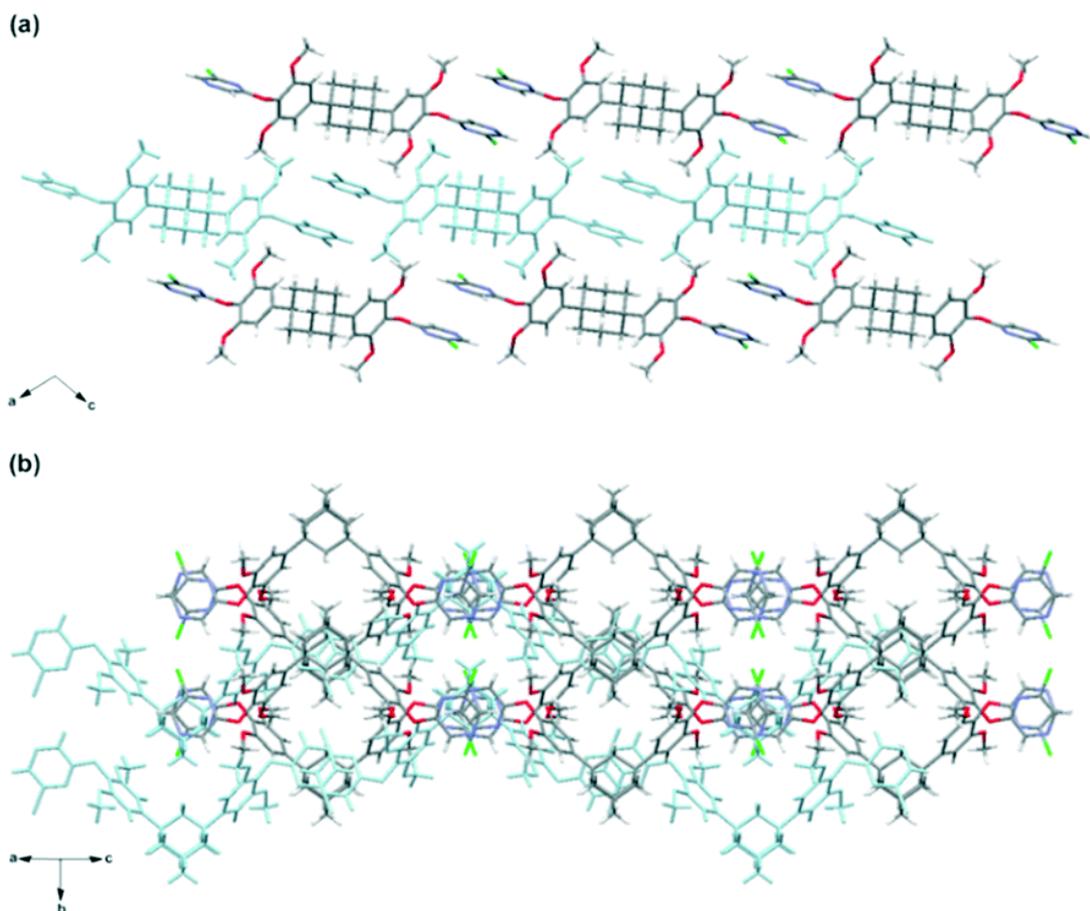


Fig. 20 結晶 **1** 中の **1** のパッキング図 (a) ネットワーク構造の上面図、(b) ネットワーク構造の側面図.

第一章第二節で論じた化合物 **1·0.5*p*-xylene**、**1** の結晶データを Table 1 に示す。

Table 1 結晶の結晶学的データ **1·0.5*p*-xylene**、**1**

Crystal	1·0.5<i>p</i>-xylene (<i>p</i> -xylene)	1 (host only)
Chemical Formula	C ₃₈ H ₃₉ Cl ₂ N ₄ O ₆	C ₃₄ H ₃₄ Cl ₂ N ₄ O ₆
Formula weight	718.63	665.55
Crystal system	triclinic	monoclinic
Space group	<i>P</i> -1	<i>C</i> 2/ <i>c</i>
<i>a</i> (Å)	10.7680(5)	23.5127(11)
<i>b</i> (Å)	12.2601(6)	7.1104(3)
<i>c</i> (Å)	13.3043(6)	19.6874(2)
α (°)	97.054(2)	90.00
β (°)	101.999(2)	108.636(2)
γ (°)	98.839(2)	90.00
<i>V</i> (Å ³)	2573.3(3)	3118.9(2)
<i>Z</i>	2	4
<i>D</i> _{calc} (Mg/m ³)	1.424	1.417
<i>T</i> (K)	100	100
<i>R</i> ₁ , <i>wR</i> ₂ [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0.0372, 0.0960	0.0307, 0.0867
CCDC No.	1842175	1842176

第四項 Hirshfeld 表面解析

X線解析結果より高分解能の解析結果が得られたことにより、*p*-キシレンに対する **1** の高い選択性をもたらすホスト-ゲスト分子間相互作用を定量的に詳細に調べるために、CrystalExplorer17 プログラムによる Hirshfeld 表面解析²⁹⁾を実行した。これは結晶の高い安定性を調べるためのものであり、高品質な結晶に使うことのできる手法である。この手法は分子表面やそのまわりの分子との原子接触表面を視覚的に解析するものである。“ d_{norm} (基準)” と呼ばれるパラメーターにより色分けした Hirshfeld 表面は、単一の分子とこれに接触するまわりの分子の原子間距離を示している。白い部分が接触面として、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。さらに、Hirshfeld 表面を覆っている全相互作用を面積として表したものが二次元フィンガープリント・プロットである。これを、*p*-キシレン包接結晶で Hirshfeld 表面解析及び二次元フィンガープリント・プロット³²⁾より (Fig. 21)、最大の効果は *p*-キシレン及び **1** の分子間の H···H 相互作用 (63.6%) であり、このことは、ゲスト分子の包接の主な原動力が分散力であることを示している。C₈ 芳香族化合物の混合物から *p*-キシレンの分離は、**1** の環状二量体による形状選択的包接によって実現される。注目すべきことに、Fig. 22 に示す様に、Hirshfeld 表面電荷分布図における単一 *p*-キシレン分子内の電子密度分布はベンゼン環内で非局在化も対称性もなく、また、Hirshfeld 表面の湾曲図は **1** の半閉構造による不規則性を示している。

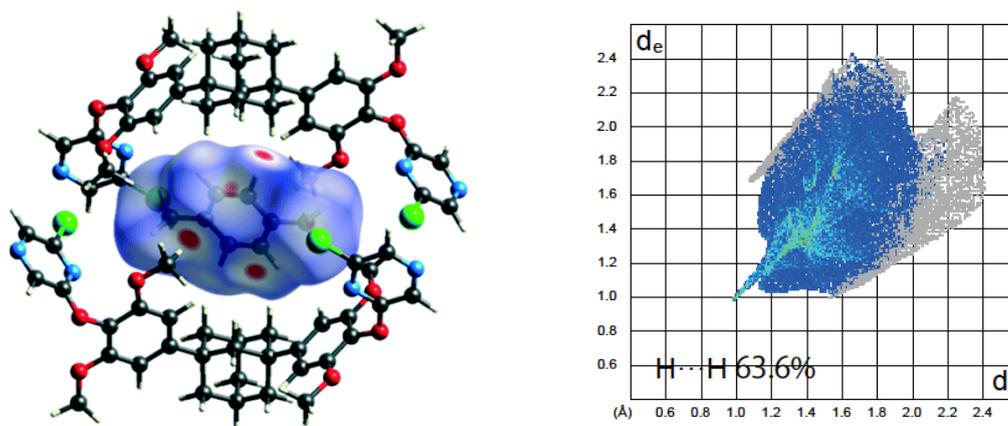


Fig. 21 Hirshfeld 表面解析 結晶 1-0.5*p*-xylene 中の *p*-xylene の d_{norm} でマッピングされた Hirshfeld 表面 (左)、結晶 1-0.5*p*-xylene 中の *p*-xylene の 2 次元フィンガープリント・プロット (H···H) (右)

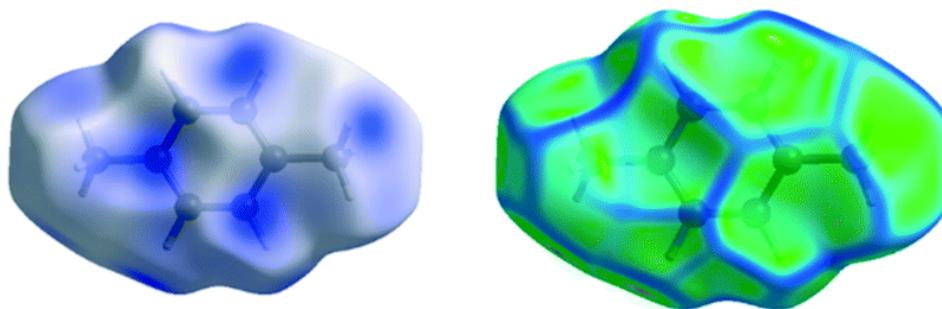


Fig. 22 Hirshfeld 表面解析 結晶 1-0.5*p*-キシレンの電子密度（左）と湾曲マッピングした Hirshfeld 表面の湾曲図（右）

次に、結晶中の *p*-キシレン包接結晶と **1** のみの結晶で Hirshfeld 表面解析及び 2 次元フィンガープリント・プロットを比較した。分子形状と 2 つの結晶構造の 2 次元フィンガープリント・プロットは、それぞれ半閉鎖型と開放型として現れ、明らかに異なっている。しかし、2 つのホスト分子の量的な相互作用の分布はほぼ同じであった (Fig. 23)。

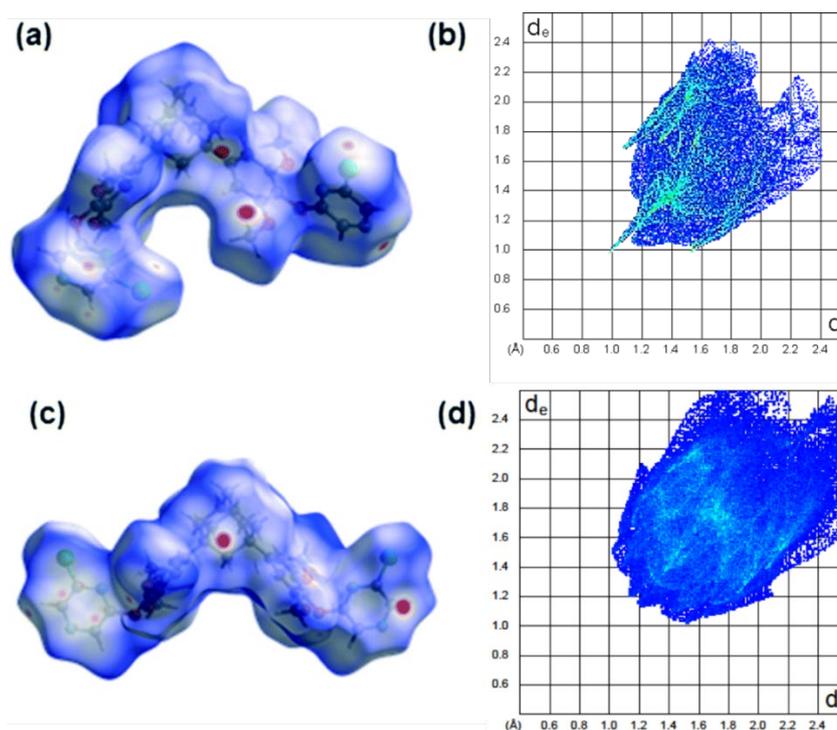


Fig. 23 Hirshfeld 表面解析比較図 (a) 結晶 1-0.5*p*-キシレン中の **1** の d_{norm} でマッピングした Hirshfeld 表面、(b) 結晶 1-0.5*p*-xylene の 2 次元フィンガープリント・プロット、(c) 結晶 **1** の d_{norm} でマッピングした Hirshfeld 表面、(d) 結晶 **1** の 2 次元フィンガープリント・プロット.

第五項 C₈-C₉アルキル芳香族化合物競争実験

ゲスト分子として *p*-キシレンを用いた場合、ホスト：ゲスト化学量論比=2：1 でゲスト包接結晶が生成した。一方、*o*-キシレン、*m*-キシレンを使用すると、ゲスト分子を含まないホスト分子のみの結晶が得られた。次いで、3つのキシレン異性体の等モル比での混合溶液で結晶化を行った。ホストのクロロホルム溶液にキシレン異性体混合物を加えて結晶化した結果、生成した結晶のモル比は *p*-キシレンが 94 に対してホスト分子のみの結晶が 6 の割合であった。これらの定量値は ¹H NMR により求めた (Table 1)。

次に、エチルベンゼン (C₈) を用いた場合、ゲスト分子を含まないホスト分子のみの結晶が得られた。C₈ の異性体 (*o*-、*m*-、*p*-キシレンとエチルベンゼン) による四種混合溶液中で結晶化すると、生成した結晶のモル比は *p*-キシレンが 87 に対してホスト分子のみの結晶が 13 の割合であった。すなわち、四種混合物中からも *p*-キシレン包接結晶のみが得られた。さらに、芳香族化合物であるスチレン、メシチレン、ヘミメリテン、プソイドクメンのそれぞれをゲスト分子として使用するとゲスト分子を含まないホスト分子のみの結晶が得られた。次に、これらと 4 種のキシレン異性体と 4 種の C₈、C₉ 芳香族化合物の計 8 種をすべて混合し、結晶化した結果、生成した結晶のモル比は *p*-キシレンが 11 に対してホスト分子のみが 89 の割合で生成したが、*p*-キシレン以外のホストを包接した結晶は得られなかった (Table 1)。

さらに、スチレン、メシチレン、ヘミメリテン、およびプソイドクメンを含む C₉ 芳香族化合物と他の 4 つの C₈ 異性体について、**1** の包接能を調べた。8 つの C₈ および C₉ 芳香族化合物の混合物からは、**1** と個々の化合物との結晶化から得られた結晶により **1** のクロロホルムの混合物 4.5 mL 中 5.0 mol の 8 つの化合物 2.0 mL 中の等モル量の *P*-キシレンおよび **1** のモル比は 11：89 で生成された (Table 1)。従って、ホスト分子 **1** は *p*-キシレンを特異的に識別している。この結果から、非環状ホスト分子が選択的に *p*-キシレンを包接し、4 種の C₈ アルキル芳香族の混合物中で、唯一共結晶を生じ、さらに芳香族化合物を加えた 8 つの混合物中でも *p*-キシレン共結晶のみを生じることを確認した。従って *p*-キシレンの分離が達成されたと結論できる。

Table 2 C₈-C₉ アルキル芳香族化合物の組み合わせ

芳香族化合物	形成された結晶
測定方法 ¹ H NMR 分光法	
<i>o</i> -キシレン	1 (ホスト分子のみ)
<i>m</i> -キシレン	1 (ホスト分子のみ)
<i>p</i> -キシレン	1 ·0.5 <i>p</i> -キシレン
<i>o</i> -、 <i>m</i> -、 <i>p</i> -のキシレン異性体 (1:1:1)	1 ·0.5 <i>p</i> -キシレン (94:6)
エチルベンゼン	1 (ホスト分子のみ)
C ₈ 異性体 (1:1:1:1)	1 ·0.5 <i>p</i> -キシレン (87:13)
スチレン	1 (ホスト分子のみ)
メシチレン	1 (ホスト分子のみ)
ヘミメリテン	1 (ホスト分子のみ)
プソイドクメン	1 (ホスト分子のみ)
8 つの C ₈ および C ₉ 芳香族化合物の混合物 (1:1:1:1:1:1:1:1)	1 ·0.5 <i>p</i> -キシレン (11:89)

第六項 まとめ

非環式ホストとしてクロロピラジンをもつホスト分子を用いることにより、従来の結晶化方法によって 8 つの C₈ および C₉ 芳香族化合物の混合物から *p*-キシレンを選択的に識別できることを実証した (Fig. 24)。Hirshfeld 表面解析と 2 次元フィンガープリント・プロットから、優先包接は *p*-キシレンと **1** の二量化から生成された比較的剛直な環状骨格の間の分散力に起因し、そのサイズと形状は *p*-キシレンと相補的であった。

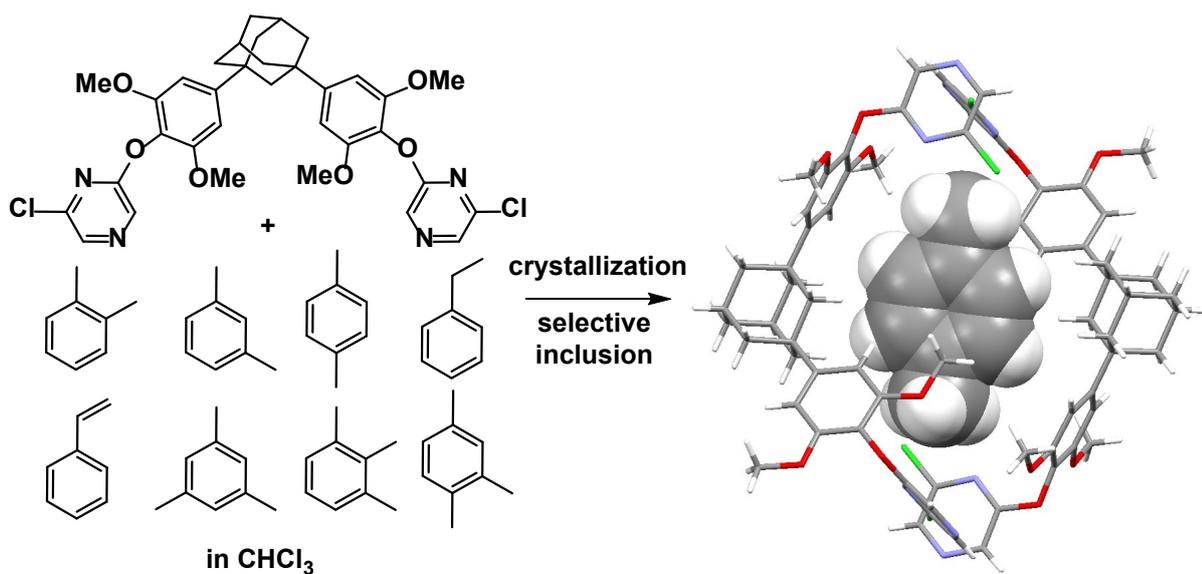
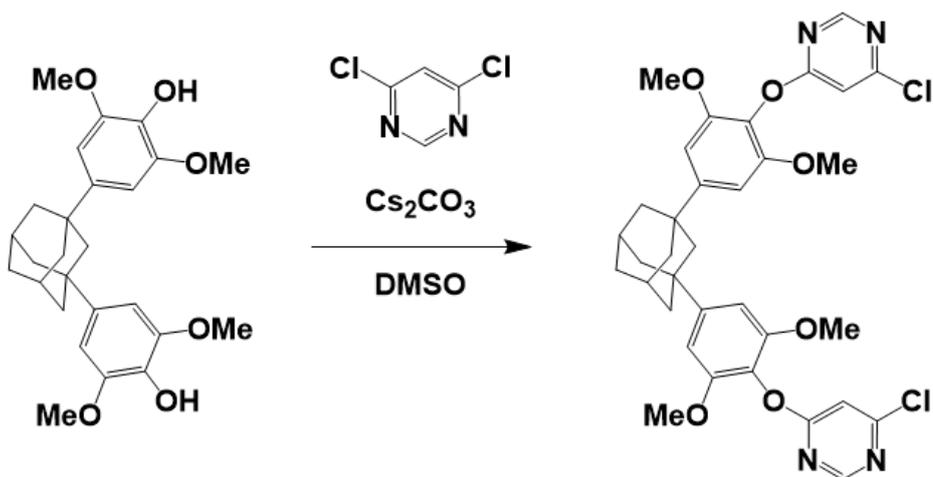


Fig.24 非環状ホスト分子による C_8 - C_9 芳香族化合物からの特異的包接による *p*-キシレンの分離

第三節 クロロピリミジンを有する二置換アダマンタン誘導体の共結晶化形成

第一項 クロロピリミジンを有する二置換アダマンタン誘導体の合成

求核剤としてジメトキシフェノールを含む二置換アダマンタンと求電子剤として 4,6-ジクロロピリミジンとの求核芳香族置換反応によって、クロロピリミジンを有する二置換アダマンタン誘導体 **2** を合成した (Scheme 2)。二置換アダマンタン誘導体 **2** は、 ^1H および ^{13}C NMR 分光法によって構造を確認した。



二置換アダマンタン誘導体 2

Scheme 2 クロロピリミジン単位を有する二置換アダマンタン誘導体 (2) をホストとする合成

第二項 二置換アダマンタン誘導体の包接実験

二置換アダマンタン誘導体 2 (5 μmol) にアセトニトリル (2.0 mL) を加えて溶解したものを 40°C で 5 分間超音波加熱し、常温になるまで放置した。数日のうち、溶液をゆっくりと蒸発させることにより結晶を得た。

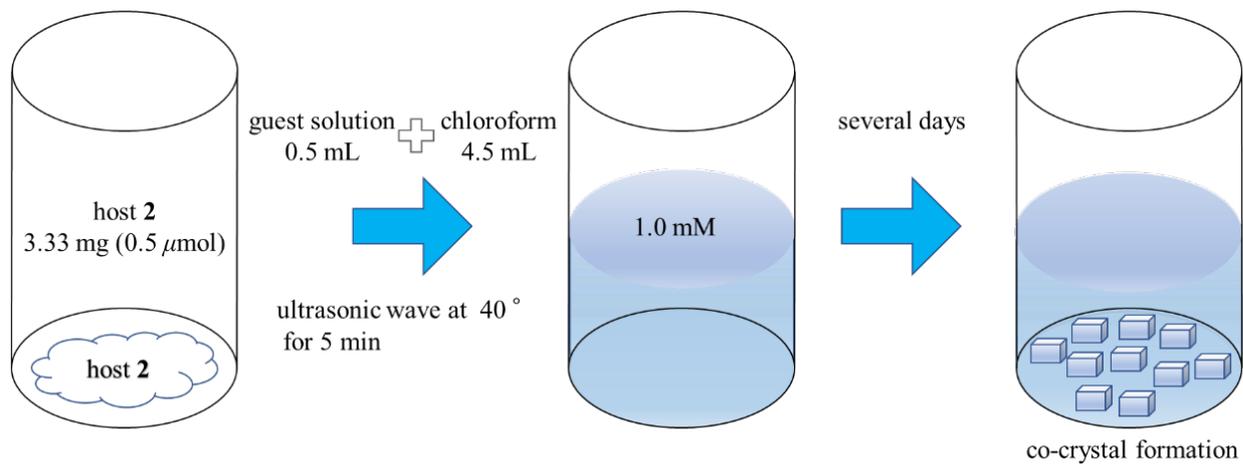


Fig. 25 結晶化の方法

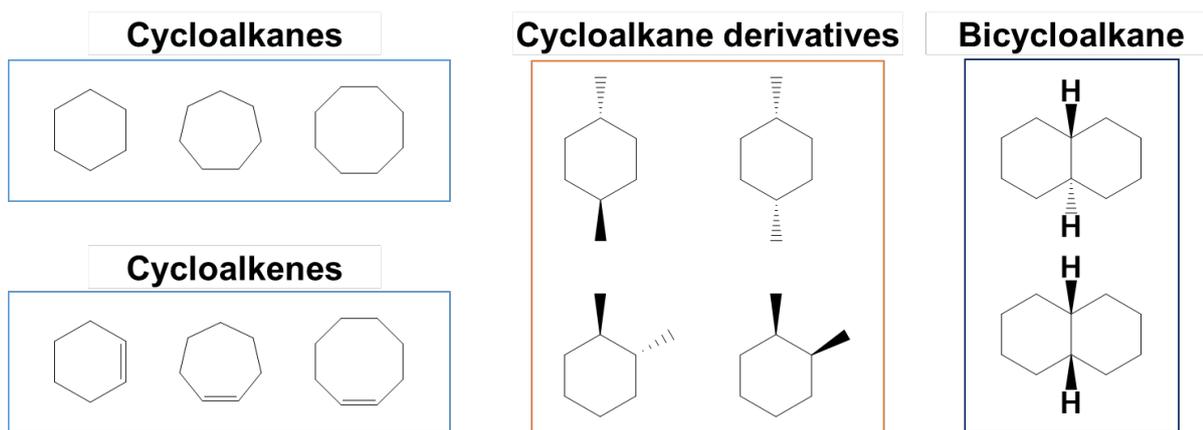


Fig. 26 ゲスト分子のシクロアルカン類およびシクロアルケン類

二置換アダマンタン誘導体 **2** ($5 \mu\text{mol}$) を各ゲスト分子 (Fig. 26) 溶液 (0.5 mL) に懸濁したものを 40°C で 5 分間超音波加熱し、次いでクロロホルム (4.5 mL) を加えた。この溶液を (1.0 mM) をさらに 40°C で 5 分間超音波加熱し、常温になるまで放置した。数日のうち、溶液をゆっくりと蒸発させることにより結晶を得た (Fig. 25)。溶液をジエチルエーテルで洗浄し、空气中で乾燥させた。得られた結晶について $^1\text{H NMR}$ および単結晶 X 線構造解析を実施した。

第三項 各ゲスト分子の包接実験・解析

単結晶 X 線構造解析により得られた結果より **2** 及び *trans*-デカヒドロナフタレン (**a**)、*trans*-1,4-ジメチルシクロヘキササン (**b**)、シクロヘプタン (**c**)、シクロオクタタン (**d**)、シクロヘプテン (**e**)、シクロオクテン (**f**) (Fig. 27) との共結晶 **2a**~**2f** は、全て空間群 *P*-1 で三斜晶系に属し、格子定数は同一であった。ここでは結晶 **2a** について述べる。**a** を包接している結晶 **2a** およびゲストフリーの結晶 **2** の分子構造を Fig. 28 に示す。**2a** のゲストを包接しているホスト分子は結晶中で半閉鎖型を有している (Fig. 28a)。すなわち 2 個のピリミジン環のうち片方は開いており、片方は閉じていることがわかる。一方ホスト分子のみの結晶中のホスト分子は開放型を有している (Fig. 28b)。二つの芳香環の二面角は結晶 **2a** に対して 69.5° で結晶 **2** では 90.0° であった。ピリミジン環の二面角

は、結晶 **2a** では 78.5° 、結晶 **2** では 39.3° である。ジメトキシフェニル基の平面とピリミジン環の平面との間の二面角は、結晶 **2a** について 83.8° および 84.3° 、結晶 **2** について 83.3° であり、これは、メトキシ基の立体障害から生じ、二つの芳香環がほぼ垂直であることを示している。この二つのホスト分子はゲストを包接したものとホスト分子のみの結晶でコンフォメーションの違いはあるがゲスト包接とは直接関係ないと考えられる。

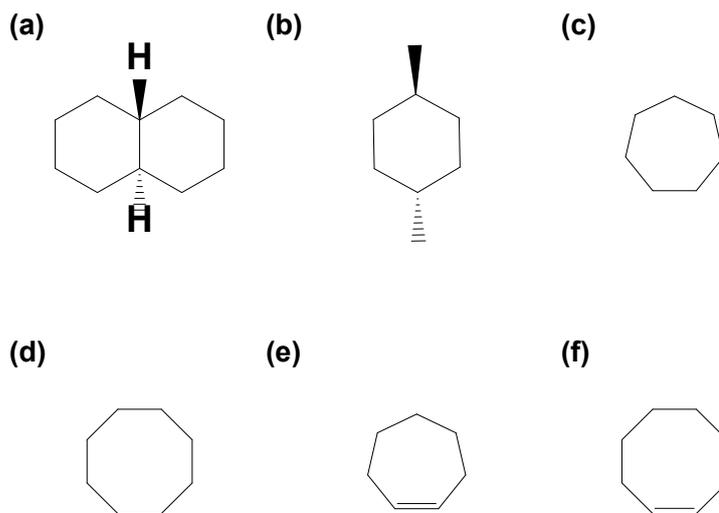


Fig. 27 共結晶化によりゲスト包接されたゲスト分子

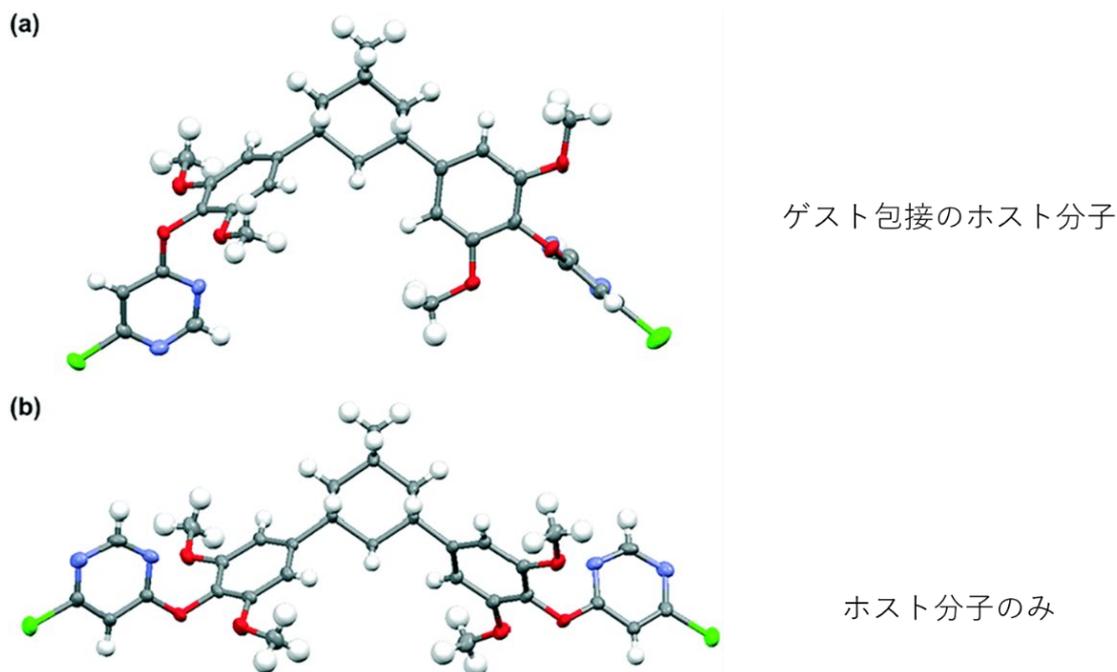


Fig. 28 二置換アダマンタン誘導体 **2** のX線解析構造 (a) 結晶 **2a~2f** 包接結晶と (b) 結晶 **2** の分子構造. ゲスト分子はわかりやすくするために省略した.

さらに複数のゲスト分子を包接するこのホスト分子の包接能を調べるためにX線解析結果を Mercury により解析した。結晶 **2a** は、非対称単位中のホスト分子 1 個に対して *trans*-デカヒドロナフタレンが 1/2 分子含まれている。環状二量体は、クロロピリミジン環と塩素原子間の Cl $\cdots\pi$ 相互作用から形成される（塩素原子とピリミジン環の中心との間の距離は 4.28Å である）(Fig. 29)。メチン基の水素原子とジメトキシフェニル基とクロロピリミジンを結合する酸素原子との間の CH \cdots O 相互作用によって二量体は管状構造に配列され、これらの管状構造は以下の通りである。メチン基の水素原子とピリミジン環の窒素原子との間の CH \cdots N 相互作用（炭素原子と窒素原子との間の距離は 3.46Å）、および CH \cdots O の水素原子間の相互作用によって、ネットワーク構造が組み立てられている。**2** の環状二量体の空洞内に収容されているメトキシ基酸素原子とゲスト分子の 1 つの炭素原子との距離は 3.32Å であった (Fig. 30)。ここで、CH \cdots Cl 相互作用はゲスト中のメチレン基の水素原子と **2** の塩素原子の間で観測される（炭素と塩素原子の間の距離は 3.85Å である）。錯体中のゲスト分子の 1/2 は、隣接する環状二量体の空洞と共有されている。ゲスト分子は、*a* 軸に沿って 1 次元チャンネルに整列している。注目すべきことは、クロロピリミジンを含有する **2** の環状二量体のサイズおよび形状は、結晶状態でクロロピラジンを有する第二節のホスト分子よりも大きい。クロロピラジンを有する類似の非環式化合物によるゲスト包接が観察されなかったという事実は、複素環上の窒素原子の位置が環状二量体の分子構造および特定のゲスト包接能の制御において極めて重要な役割を果たすことを示している。

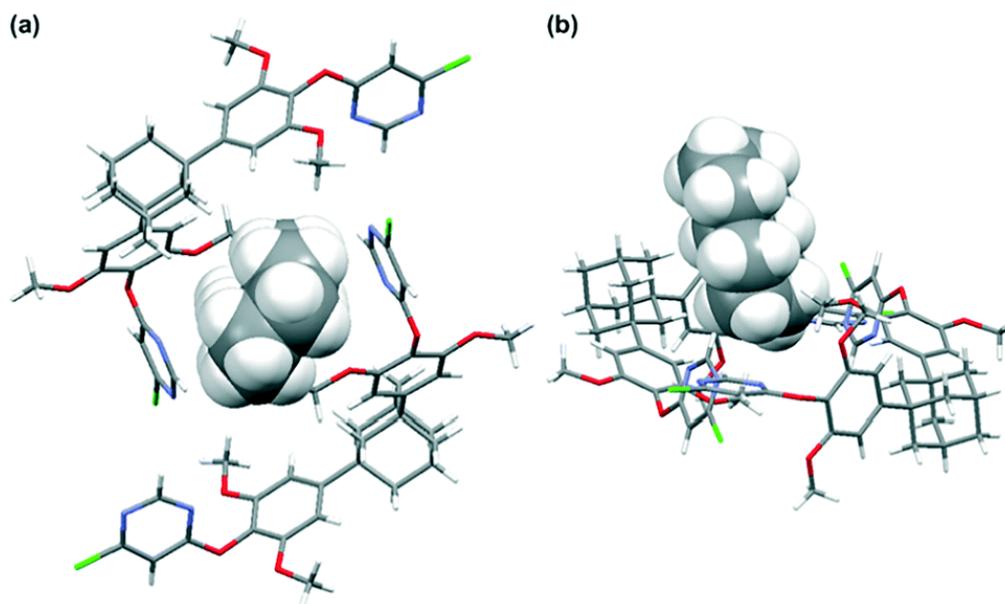


Fig. 29 X線解析結果 (a) 結晶 2a の錯体の上面図、(b) 側面図

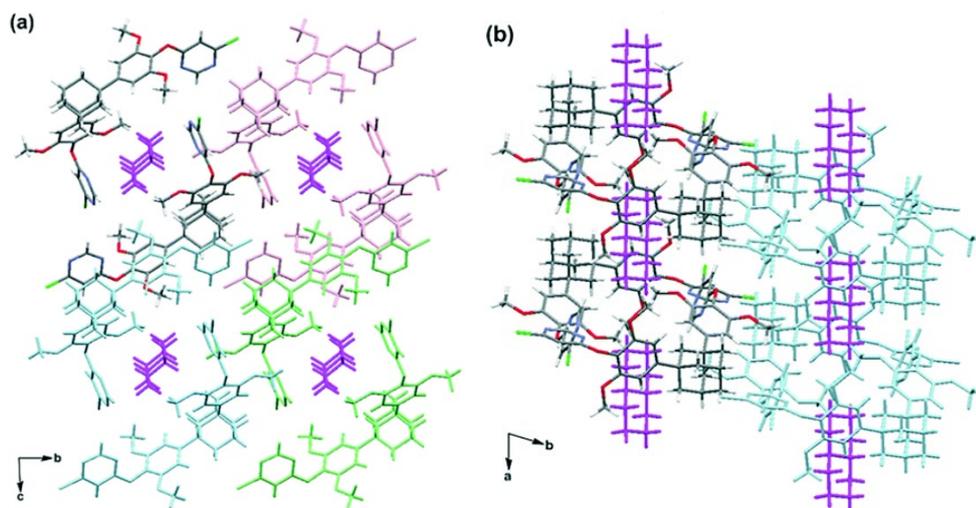


Fig. 30 結晶 2a のパッキング図 (a) ネットワーク構造の上面図、(b) 側面図. *trans*-デカヒドロナフタレン分子をマゼンタで示す.

X線解析の結果より、ゲストを含まない結晶 **2** は、空間群 $C2/c$ 、単斜晶系に属し、非対称単位中に $1/2$ 分子を含んでいる。一次元ポリマーは、メチレン基の水素原子とクロロピリミジンの塩素原子の間の $\text{CH}\cdots\text{Cl}$ 相互作用 (炭素と塩素原子の間の距離は 3.86\AA)、クロロピリミジンの間の $\text{CH}\cdots\text{N}$ 相互作用 (炭素と窒素の間の距離)、クロロピリミジンの水素原子とジメトキシフェニル基の酸素原子との間の $\text{CH}\cdots\text{O}$ 相互作用 (炭素原子

と酸素原子との間の距離は 3.51Å)、そしてメトキシ基の水素原子とクロロピリミジン (炭素原子とピリミジン環の中心との間の距離は 3.59Å) の間の CH $\cdots\pi$ 相互作用によってネットワーク構造が組み立てられている (Fig. 31)。従って、共結晶 **2a** の形成において、**a** を含む環状ダイマーの生成はゲストによる誘起現象である。

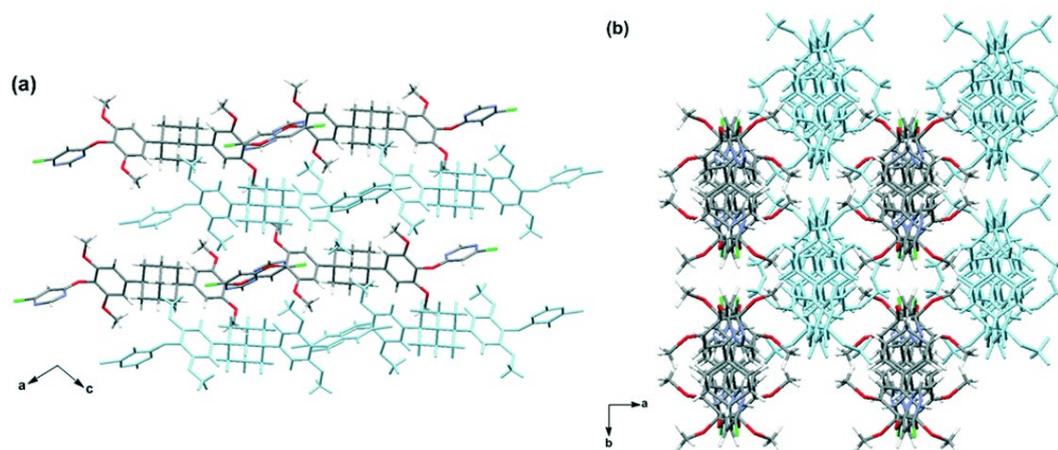


Fig. 31 結晶 **2** のパッキング図 (a) ネットワーク構造の上面図、(b) 側面図

また X線解析結果より *trans* -1,4- ジメチルシクロヘキサン (**b**)、シクロヘプタン (**c**)、シクロオクタン (**d**)、シクロヘプテン (**e**)、またはシクロオクテン (**f**) の存在下、同一条件下で共結晶化すると、ゲスト包接結晶 (**2b~2f**) が得られた (Fig. 32)。これらの結晶は、**2a** と同じ空間群 *P*-1 (三斜晶系) であり、同一の格子定数を示した。ゲスト分子は **2** の環状二量体の空孔に包接されていた。そして、それらの配向は、異なる大きさおよび形状のシクロアルカン類およびシクロアルケン類を使用したにもかかわらず結晶 **2a** の配向と類似していた。しかし、結晶 **2a** とは対照的に、結晶 **2b~2f** においてそれぞれのゲスト分子は *disorder* していた。*disorder* とは分子同士が重なり合い、構造が乱れることを指している。結晶 **2b** では、非対称単位あたり **b** の 2 つの配座異性体が、それぞれ 67% および 33% の占有率で観察された。結晶 **2c~2f** では、ゲスト分子は 2 つの同一の配座異性体として解析され、それらの占有率は 1 : 1 であった。また、ゲスト分子の不在下では **2** のクロロホルム溶液は単結晶を与えなかった。さらに、ゲストとして

cis-1,4-ジメチルシクロヘキサン、*cis*-1,3-ジメチルシクロヘキサン、*trans*-1,3-ジメチルシクロヘキサンなどのジメチルシクロヘキサンを用いた場合も単結晶は得られなかったことから、ジメチルシクロヘキサン異性体の大きさと形状が結晶形成に重要な役割を果たしていると考えられる。

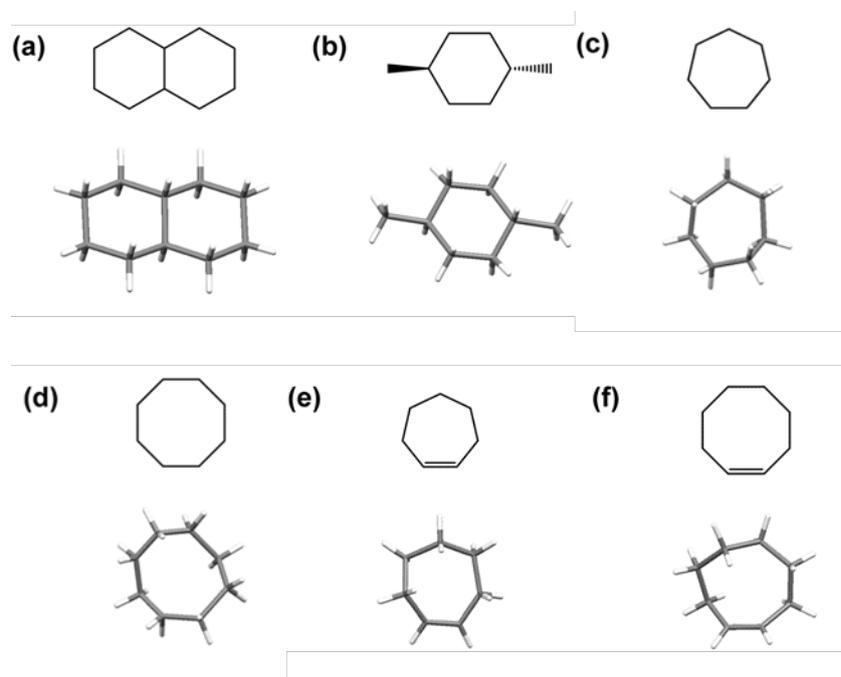


Fig. 32 結晶中のゲスト (a~f) の分子構造 (a) *trans*-デカヒドロナフタレン、(b) *trans*-1,4-ジメチルシクロヘキサン、(c) シクロヘプタン、(d) シクロオクタン、(e) シクロヘプテン、(f) シクロオクテン. わかりやすくするため、disorder 原子と **2** は省略した

第四項 Hirshfeld 表面解析

共結晶 **2a** の分子間相互作用を詳細に調べるために、CrystalExplorer 17 プログラムを使用して、Hirshfeld 表面解析²⁹⁾により、錯体中の分子間相互作用の相対定量を行った。結晶 **2a** の Hirshfeld 表面解析と 2 次元フィンガープリント・プロットを Fig. 33 に示す。Hirshfeld 表面と結晶 **2a** 中の **a** の 2 次元フィンガープリント・プロットから、最大の寄与は **2** と **a** の間の H···H 接触 (78.7%) である (Fig. S21 に詳細を示す)。これは、ゲスト分子包接の主な駆動力が分散力であることを示している。Hirshfeld 表面解析は行っていないが、ゲスト (b~f) のメトキシ基と **2** のアダマンチル基の間に複数の H···H 接

触が観察され、分散力がホスト-ゲスト複合化にとって非常に重要であることを示している。

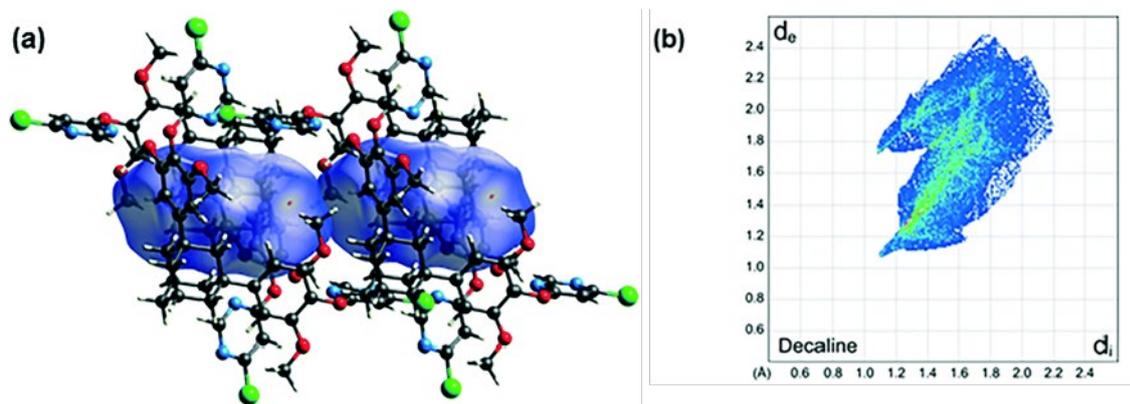


Fig. 33 Hirshfeld 表面解析結果 (a) 結晶 **2a** の **a** の d_{norm} でマッピングされた Hirshfeld 表面、(b) 結晶 **2a** 中の **a** の 2 次元フィンガープリント・プロット、これらのデータは、4 分子の **2** と 2 分子の **a** から評価された。

第一章、第三節で論じた化合物 **2a~2** の結晶データを Table 3 に示す。

Table 3 結晶の結晶学的データ **2a~2d**

Crystal	2a	2b	2c	2d
Chemical Formula	$C_{39}H_{43}Cl_2N_4O_6$	$C_{38}H_{42}Cl_2N_4O_6$	$C_{37.5}H_{41}Cl_2N_4O_6$	$C_{38}H_{42}Cl_2N_4O_6$
Formula weight	734.67	721.65	714.64	721.65
Crystal system	triclinic	triclinic	triclinic	triclinic
Space group	<i>P</i> -1	<i>P</i> -1	<i>P</i> -1	<i>P</i> -1
<i>a</i> (Å)	10.0070(5)	9.9163(5)	9.9369(5)	9.9249(9)
<i>b</i> (Å)	13.2653(7)	13.1401(7)	13.0256(7)	13.0873(12)
<i>c</i> (Å)	15.0577(8)	14.9925(8)	14.9773(8)	15.1023(14)
α (°)	80.234(2)	78.987(2)	78.670(3)	78.486(3)
β (°)	71.193(2)	71.536(2)	71.719(3)	71.671(3)
γ (°)	70.137(2)	71.106(2)	71.595(3)	71.466(3)
<i>V</i> (Å ³)	1775.50(16)	1744.60(16)	1736.34(16)	1754.7(3)
<i>Z</i>	2	2	2	2
<i>D</i> _{calc} (Mg/m ³)	1.374	1.374	1.367	1.366
<i>T</i> (K)	100	100	100	100
<i>R</i> ₁ , <i>wR</i> ₂ [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0.0647, 0.1855	0.0475, 0.1308	0.0890, 0.2603	0.0625, 0.1851
CCDC No.	1880544	1880545	1880546	1880547

Table 3 結晶の結晶学的データ **2e~2**

Crystal	2e	2f	2
Chemical Formula	$C_{37.5}H_{40}Cl_2N_4O_6$	$C_{38}H_{41}Cl_2N_4O_6$	$C_{34}H_{34}Cl_2N_4O_6$
Formula weight	713.63	720.65	665.55
Crystal system	triclinic	triclinic	monoclinic
Space group	<i>P</i> -1	<i>P</i> -1	<i>C</i> 2/ <i>c</i>
<i>a</i> (Å)	9.9312(5)	9.9494(7)	19.6020(17)
<i>b</i> (Å)	13.0381(7)	13.0577(10)	10.4596(9)
<i>c</i> (Å)	14.9669(8)	15.0470(11)	15.8952(14)
α (°)	78.504(2)	78.907(2)	90.00
β (°)	71.545(2)	71.437(2)	107.358(2)
γ (°)	71.592(2)	70.820(2)	90.00
<i>V</i> (Å ³)	1733.59(16)	1741.8(2)	3110.6(5)
<i>Z</i>	2	2	4
<i>D</i> _{calc} (Mg/m ³)	1.367	1.374	1.421
<i>T</i> (K)	100	100	100
<i>R</i> ₁ , <i>wR</i> ₂ [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0.0563, 0.1629	0.0479, 0.1344	0.0527, 0.1531
CCDC No.	1880548	1880549	1880550

第五項 まとめ

クロロピリミジンで官能基化された二置換アダマンタン誘導体 **2** ならびにゲスト分子として一連のシクロアルカン類およびシクロアルケン類の共結晶化は、ゲスト分子が非環状ホスト分子から誘導された環状ダイマーの空孔内に包接された包接結晶を創出した。ゲストの分子構造は単結晶 X 線結晶解析により解析した (Fig. 34)。環状二量体によって作られたネットワーク構造はほとんど同じであり、二置換アダマンタン誘導体 **2** が様々なシクロアルカン類およびシクロアルケン類を包接するためのユニークかつ価値あるホストであることを示している。Hirshfeld 表面解析と 2 次元フィンガープリント・プロットから、**2** と *trans*-デカヒドロナフタレンの間には分散力が観察された (Fig. 34)。

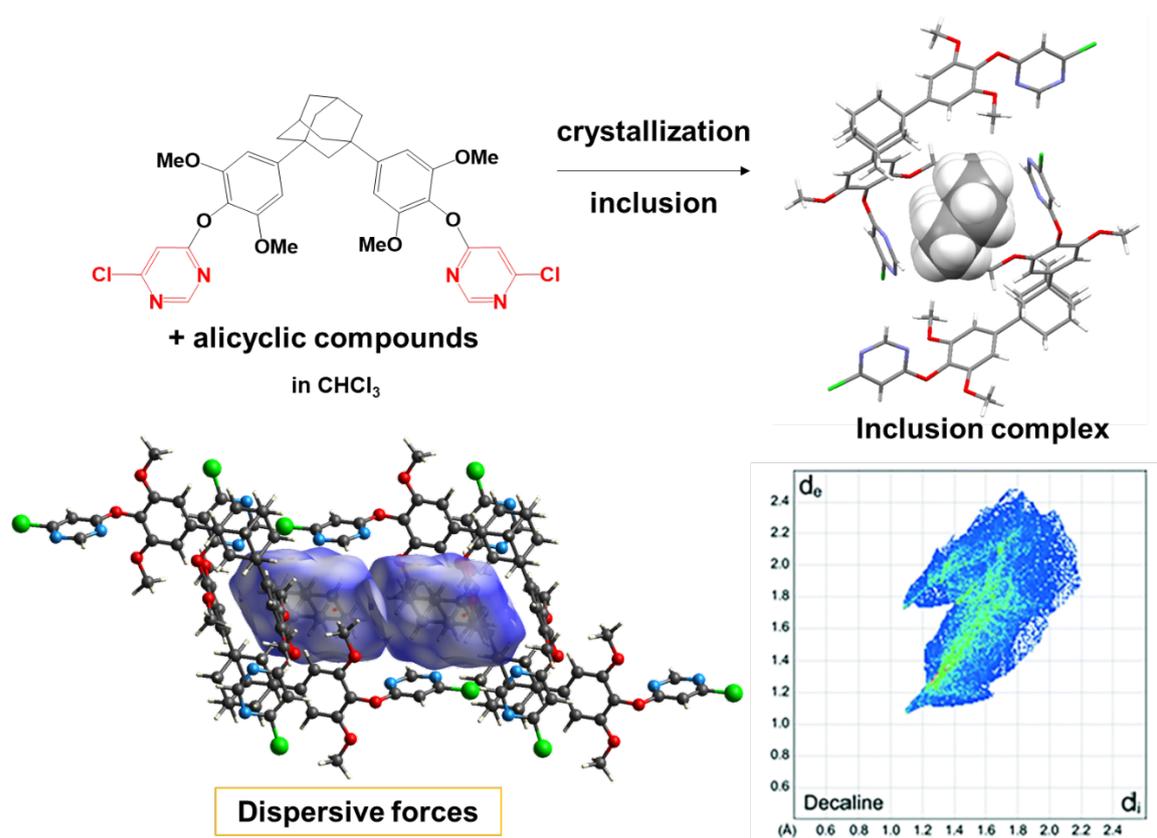


Fig. 34 共結晶化による非環状分子の環状二量体構造と Hirshfeld 表面解析結果

第四節 小括

機能性非環状ホスト分子を用いて共結晶形成を目的として以下の研究を行った。その結果、第一章第二節でのクロロピラジンを有する非環状ホスト分子 **1** で石油成分である C₈ および C₉ 芳香族化合物の混合物から *p*-キシレンを選択的に識別できることを実証した (Fig. 35)。

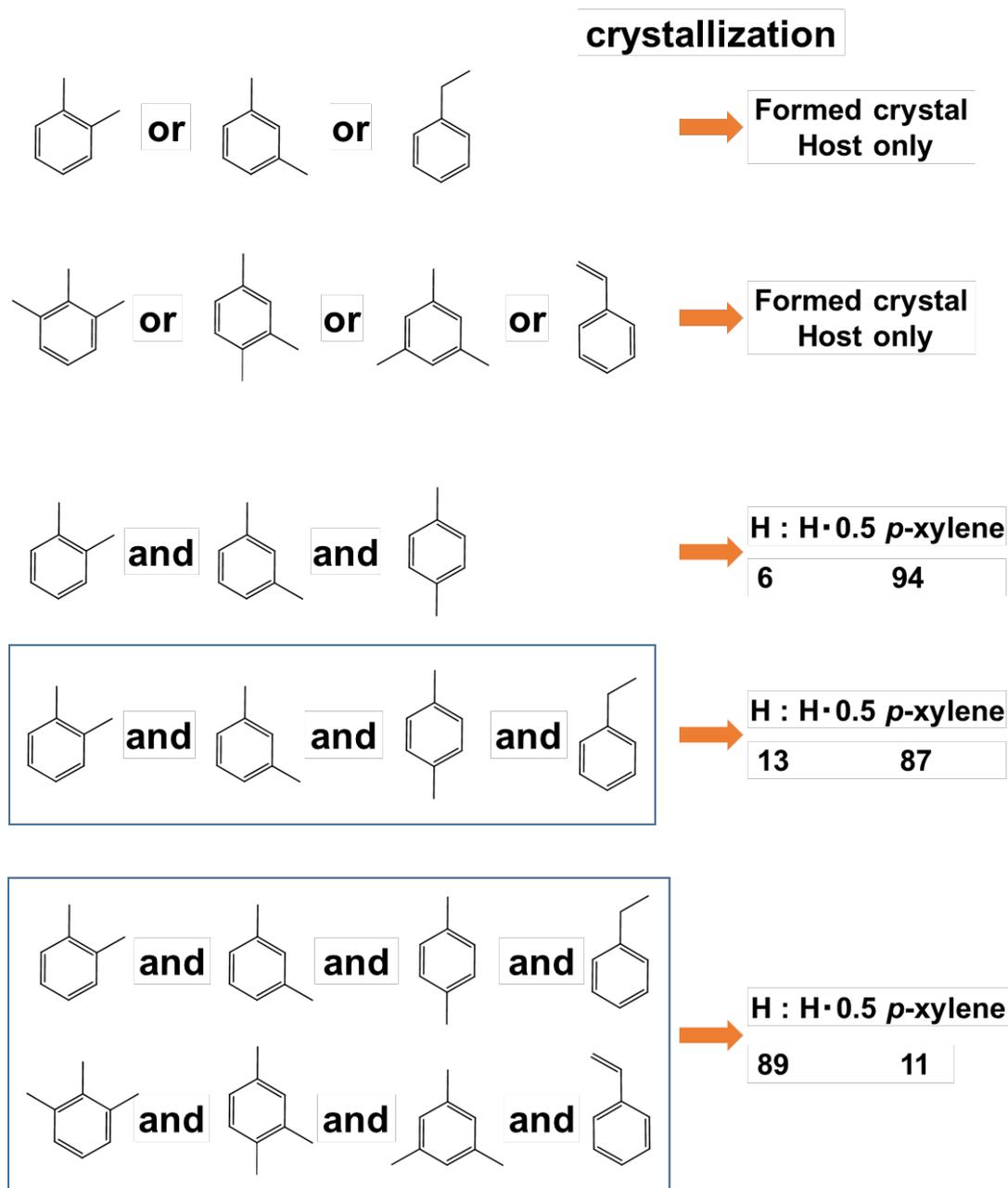


Fig. 35 共結晶化による C₈ および C₉ 芳香族化合物の混合物から *p*-キシレンを分離

第一章第三節ではクロロピリミジン有する非環状ホスト分子 **2** では複数のシクロアルカンおよびシクロアルケンの共結晶化を行うことが出来た。このホスト分子では第二節のものとは違い様々なゲスト分子に対して環状二量体によって作られたネットワーク構造はほとんど同じであるにもかかわらず、官能化非環式化合物が様々なシクロアルカンおよびシクロアルケンを収容するためのユニークかつ価値あるホストであることを示している (Fig. 36)。

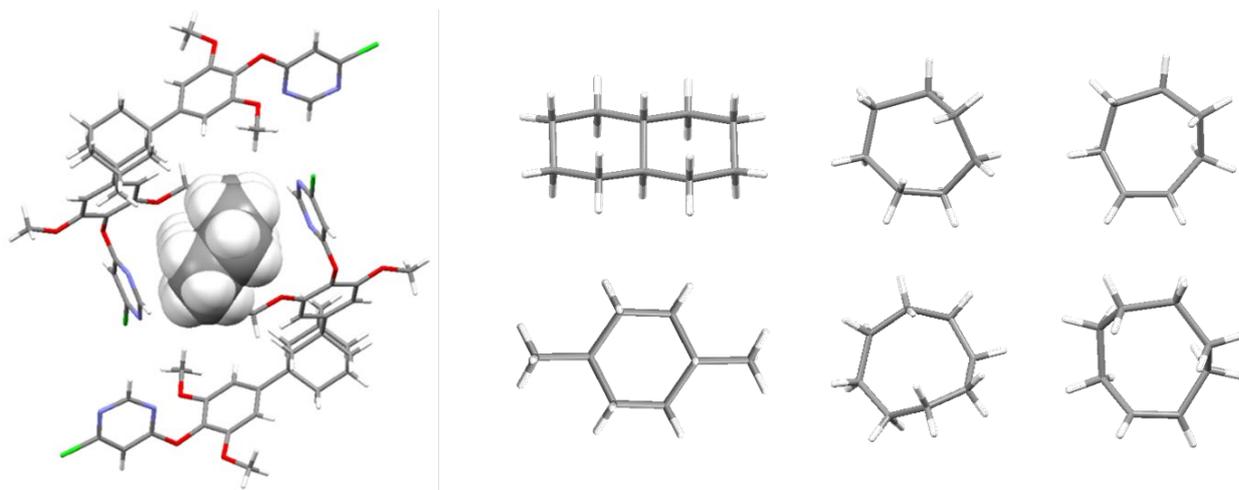


Fig. 36 非環状ホスト分子 **2** の共結晶化によるゲスト包接特性とゲスト化合物の X線解析構造

さらに Hirshfeld 表面解析と 2次元フィンガープリント・プロットより、第一章第二節のホスト分子であるクロロピラジンをもつホスト分子 **2** の *p*-キシレンの包接の優位性は、二量体を形成する比較的剛直な環状骨格の空孔における弱い分子間相互作用、すなわち分散力に起因すると結論できる。また、その空孔のサイズと形状は、優先的に包接される *p*-キシレンのサイズと形状に合致していた (Fig. 36)。第一章第三節においても同様にクロロピリミジンをもつホスト分子と *trans*-デカヒドロナフタレンの間には分散力が観察された。このホスト分子は第二節とは違い、様々なゲスト分子を包接しているが包接の駆動力は分散力であることが確認された (Fig. 37)。

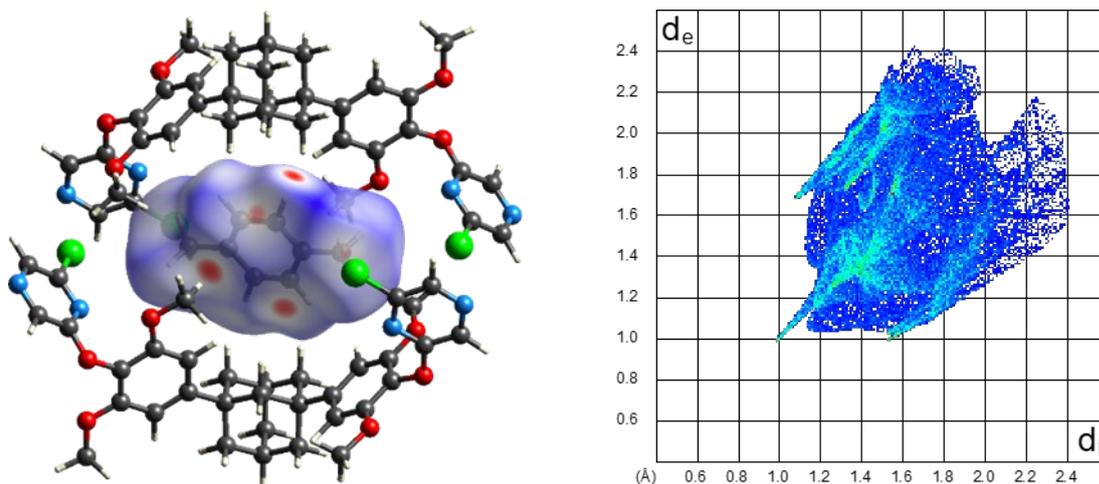


Fig. 37 Hirshfeld 表面解析 結晶 1-0.5p-xylene 中の p-xylene の d_{norm} でマッピングされた Hirshfeld 表面 (左)、結晶 1-0.5p-xylene 中の p-xylene の 2 次元フィンガープリント・プロット (右)

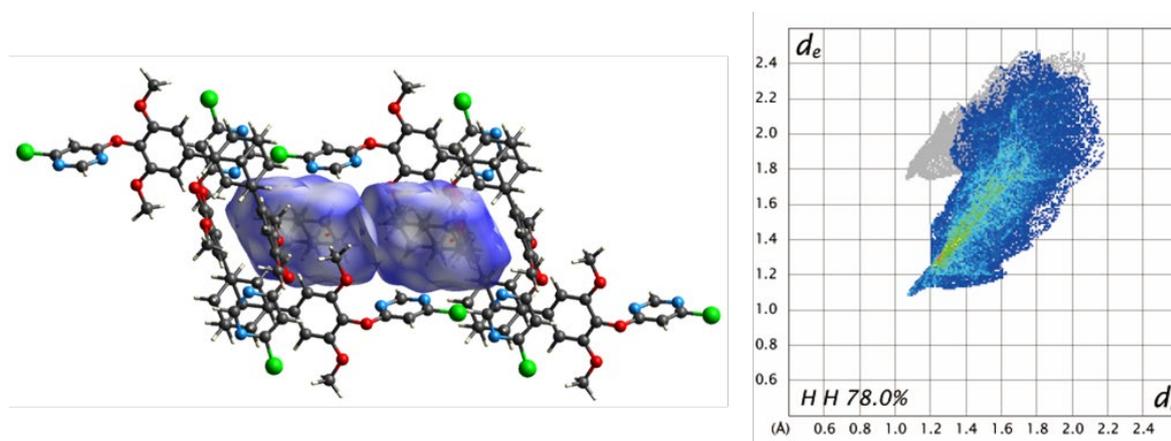


Fig. 38 Hirshfeld 表面解析結果 結晶 **2a** の **a** の d_{norm} でマッピングされた Hirshfeld 表面 (左)、結晶 **2a** 中の **a** の 2 次元フィンガープリント・プロット、これらのデータは、4 分子の **2** と 2 分子の **a** から評価された (右)

これらは、他の芳香族化合物とアルカン類の分離能力を探索する一環として、多様な置換基を有する非環式アダマンタン含有ホスト分子の設計に取り組んでいくことと合わせて、共結晶化アプローチによる他の複雑ではあるが有用な脂環式化合物の構造決定にも適用可能であると考えられる。

第二章 アダマンタンを有する環状化合物の構造挙動解析

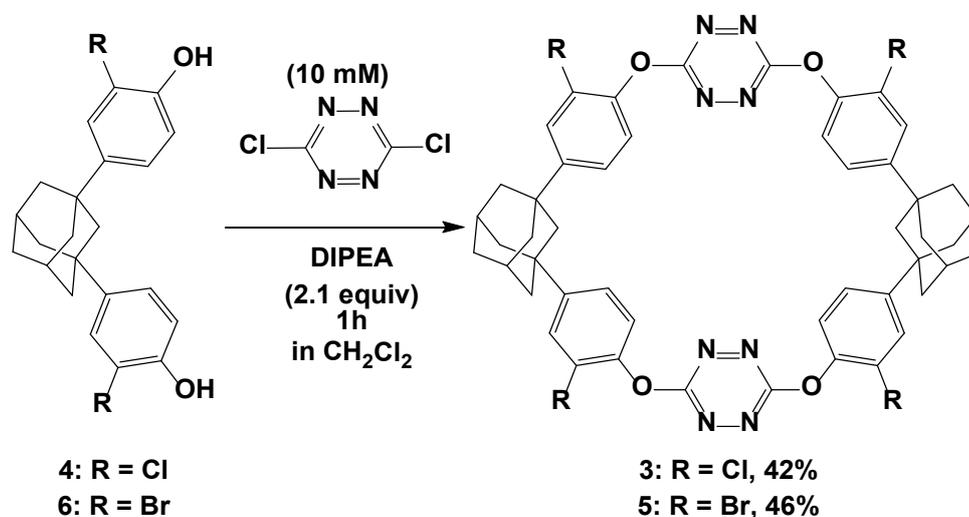
第一節 序論

多孔質材料は、ガス貯蔵・分離、不均一系触媒、化学センシングなどの分野で実用化されているため、幅広い分野で注目を集めている³⁰⁻³⁴。ゼオライト、有機金属骨格 (MOF)、共有結合性有機骨格 (COF) などは、多様な方法論とアプローチによって効果的に構築される代表的な多孔質固体である³⁵⁻³⁹。環状化合物 (カリックスアレーン、ククルビツリル、ピラーレンなど) の多孔性は、不溶性の多孔性フレームワークやネットワークとは対照的に、一般の有機溶媒への溶解性や穏やかな反応条件により、加工性において魅力的な利点をもたらすことから、エネルギー的に探求されている⁴⁰⁻⁴³。そのため、環状化合物から作られた結晶は、加熱により溶媒を除去すると、固有孔と外孔を持ち結晶が崩壊する傾向がある。多孔性固体におけるゲスト交換や相転移などの単結晶-単結晶変換は、単結晶 X線解析により吸着性ゲストや超分子有機フレームワークの精密な構造情報を得ることができる重要な現象である。⁴⁴⁻⁴⁶ また、Hirshfeld 表面解析により、各成分間の支配的な分子間相互作用を定量的に評価することが可能である^{47,48}。環状化合物をはじめとする数多くのホスト分子が合成されており、アルコールや芳香族化合物などのゲスト分子の包接・分離に関する研究が報告されている⁴⁹。さらに、環状化合物からなる多孔性有機結晶も数多く報告されているが、結晶スポンジ様のゲスト包接を利用した立体構造決定に関係する研究は限られている⁵⁰。また第一章において、アダマンタンを組み込むことで、結晶化の効率と選択性に加えて、脂溶性のある高い汎用性をもつ、二つの非環状ホスト分子が作製された。どちらの非環状ホスト分子も、環状構造を形成することでゲスト分子の包接または吸着を示すため、非環状分子ではなく、はじめから環状構造のホスト分子を作ることにより安定的な新規結晶スポンジが可能であると示唆される (Fig. 39)。第二章では、アダマンタンを有する環状化合物からなる多孔質結晶を用いた包接ゲストの構造解析について述べる。第二章第二

第二節 塩素原子を有する環状化合物の多孔質結晶への展開

第一項 アダマンタンを有する環状化合物の合成

酸捕捉剤としてジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) を用いた場合、クロロフェノール部位を有する二置換アダマンタン **4**、3,6-ジクロロテトラジン (10 mM) を 1 : 1 の割合でジクロロメタン中に反応させると、収率 42% で環状化合物 **3** を得ることができる。他の溶媒を同じ条件で使用した場合、**5** の収率は、ジクロロメタンとアセトニトリルの混合溶媒でそれぞれ 36%、アセトニトリルで 24% となった。ブromofenol を有する二置換アダマンタン **6** を求核剤として用いると、対応する環状化合物 **5** がジクロロメタン中で収率 46% となり、ジクロロメタンとアセトニトリルの混合溶媒中で収率 35% になる。アセトニトリル中では収率 22% で生成された。(Scheme 3)



Scheme 3 環状化合物 **3** と **5** の合成

第二項 結晶化

環状化合物 **3** と **5** はジクロロメタンに可溶である。環状化合物 **3** と **5** (1 mg) をジクロロメタン (1 mL) に溶解した溶液を 40°C で 5 分間超音波加熱した。この溶液を常温

になるまで放置した。数日のうち、溶液をゆっくりと蒸発させることにより結晶を得た (Fig. 41)。溶液をジエチルエーテルで洗浄し、空气中で乾燥させた。

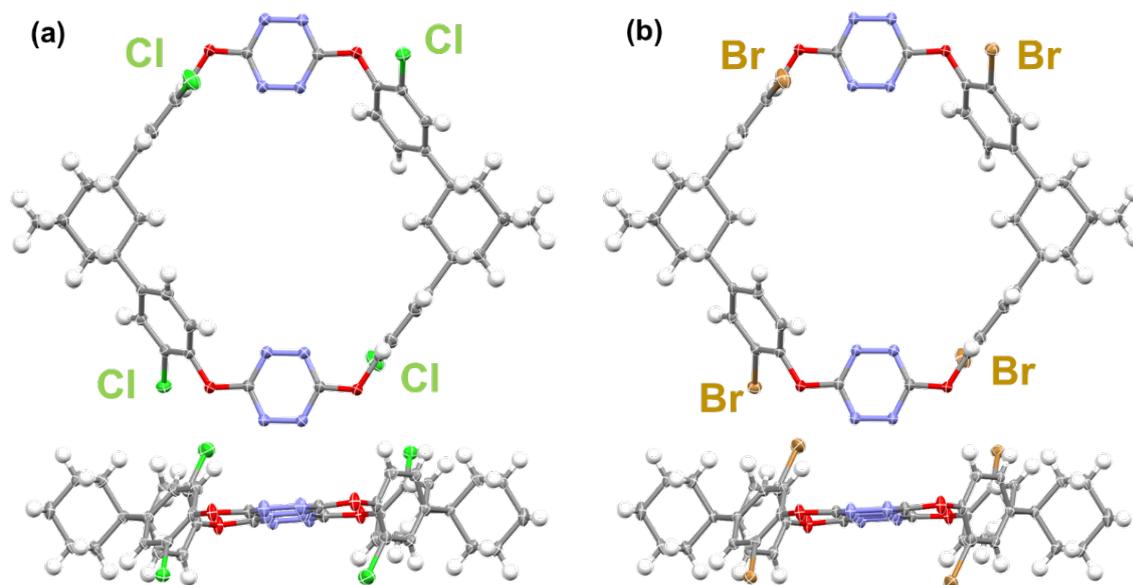


Fig. 41 (a) 結晶 **3a** および (b) 結晶 **5a** における環状化合物の分子構造の上面図および側面図。ジクロロメタン分子はわかりやすくするために省略した。

第三項 環状化合物の単結晶 X線構造解析

X線結晶解析の結果、Fig. 41 に示すように、両環状化合物は空洞を持つコロナ型六方晶構造をとっていることが明らかになった。Mercury²⁸⁾により解析し、芳香族ユニットと脂肪族ユニットの重心間距離は、テトラジン環では **3** が 11.70Å、**5** が 11.74Å、2 対のベンゼン環では **3** が 10.91Å、**5** が 10.94Å、11.14Å、アダマンタンユニットでは **3** が 13.63Å、**5** が 13.59Å であった。2 対のハロゲン置換ベンゼン環は、架橋酸素原子からなる環状平面に対して斜めに、あるいは垂直に傾いており、2 対のハロゲン原子はそれぞれ上下のリムに配置されていた。2 つのテトラジン環は、その平面上でほぼ水平に位置していた。酸素原子とテトラジン炭素原子間のすべての結合長は、酸素原子とベンゼン炭素原子間の結合長よりも短く、酸素原子はベンゼン環よりもテトラジン環と優先的に共役していることが示された。ジクロロメタン分子は、環状化合物のキャビティ内に収容された。

第四項 塩素原子を有する環状化合物の多孔質結晶化

まず塩素原子を有する環状化合物の単結晶 **3a** は、キャビティ内にジクロロメタン分子は空孔内に 2 分子包接していた。

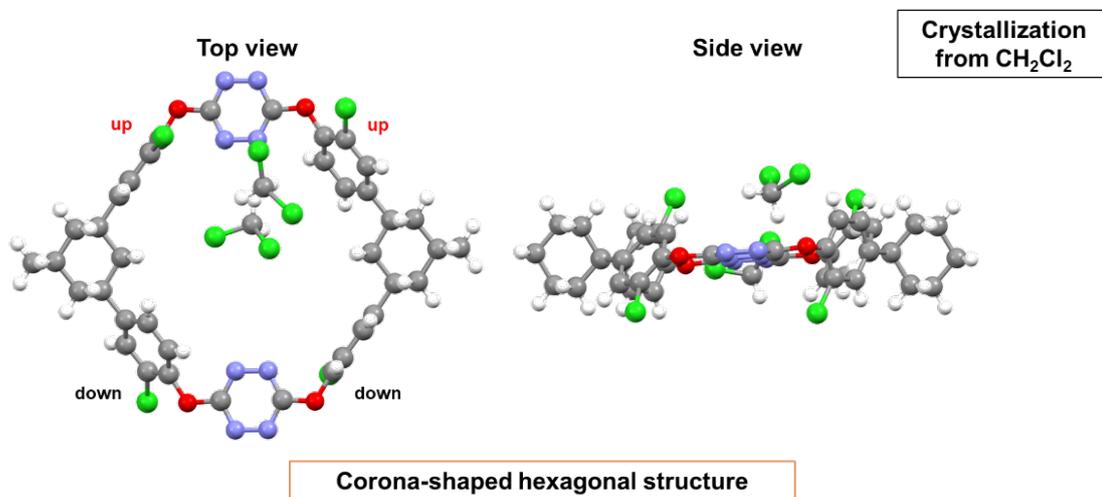


Fig. 42 ジクロロメタン結晶化による単結晶 **3a**

ジクロロメタン分子の除去を行うためにジエチルエーテルに結晶 **3a** を浸漬した後、真空下、80°Cで 24 時間処理すると、管状構造の 1 次元空孔内のジクロロメタン分子がジエチルエーテル分子と交換され、内部空間の溶媒が完全に除去された結晶 **3b** が得られた。

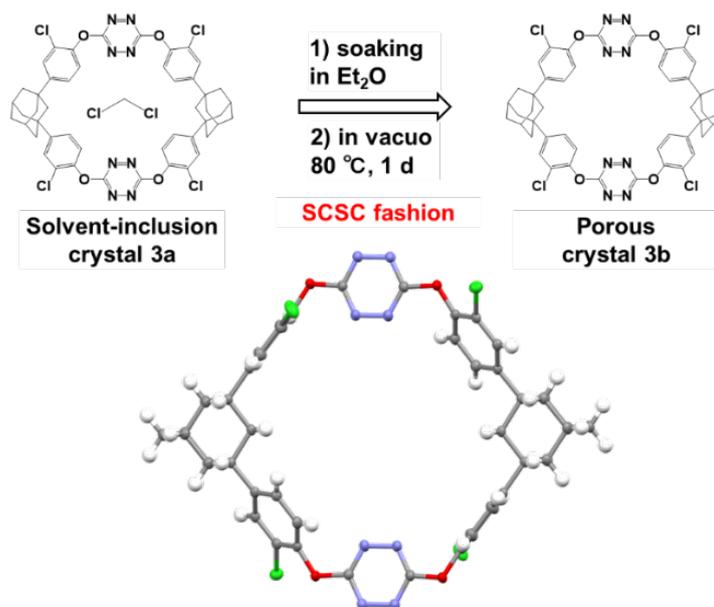


Fig. 43 溶媒分子を排除した空の空孔を持つ結晶 **3b** 作製方法

この単結晶 **3b** は、密度以外のサイズや形態はほとんど変化していなかった。結晶 **3b** の X 線解析により、チャンネル内に電子がないことが証明された。また、 CDCl_3 に溶解した結晶 **3b** の ^1H NMR 測定から、結晶中に使用溶媒が存在しないことが確認された。**3b** の環状化合物のコンフォメーションと配置は **3a** とほぼ同じであり、多孔質チャンネルがゲストの取り込みのための自由空間として利用できることが示された。

第五項 多孔質結晶の空孔内細孔容積と Hirshfeld 表面解析

Mercury²⁸⁾により空の空孔を持つ結晶の細孔内の空孔容積の解析を行った。計算で求めた細孔容積は、単位セルあたり 24.5%の割合で空孔が存在していた。(Fig. 44)

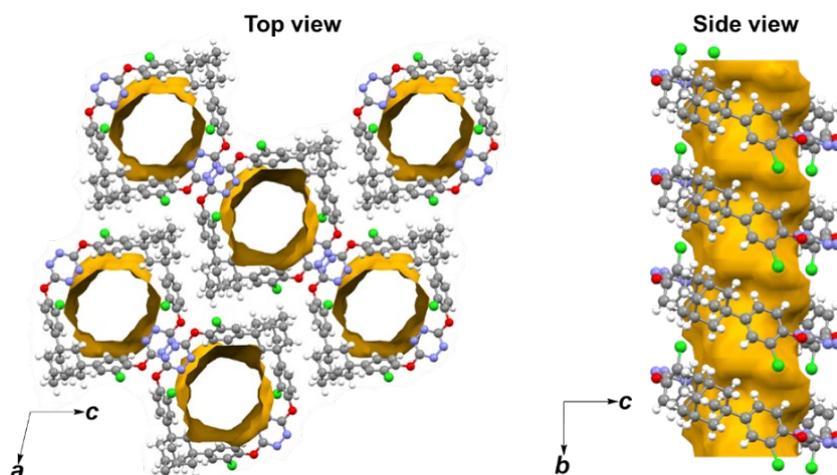


Fig. 44 塩素置換した環状化合物の空の結晶 **3b** の空孔内細孔容積

また、結晶 **3b** の高い安定性を調査するために、Hirshfeld 表面解析及び 2 次元フィンガープリント・プロットによって、環状化合物間の分子間相互作用の相対的定量化を行った (Fig. 45)。その結果、筒状構造の環状化合物間の $\text{H}\cdots\text{H}$ 接触 (32%)、 $\text{H}\cdots\text{Cl}$ 接触 (10%)、 $\text{Cl}\cdots\text{H}$ 接触 (14%) が主な寄与を示し、分散力と $\text{CH}\cdots\text{Cl}$ 相互作用が多孔性環状有機フレームワークの形成と安定化において重要な役割を果たすことが示された。

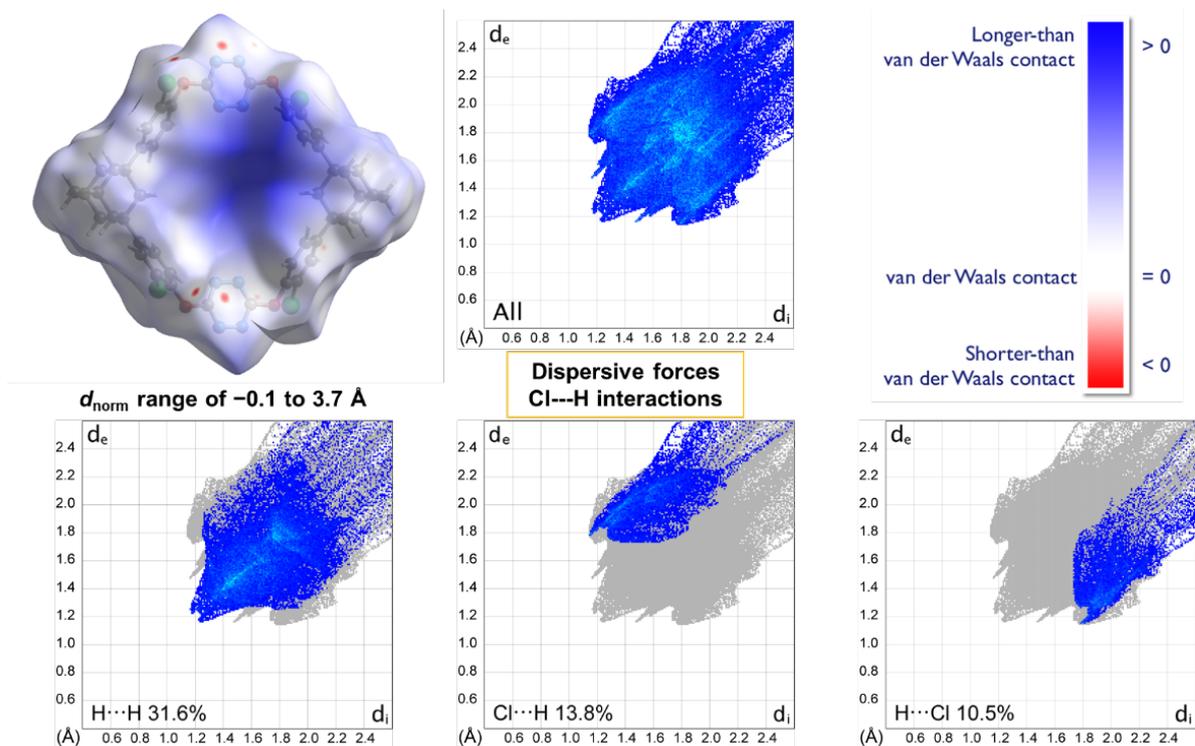


Fig. 45 結晶 **3b** に関する Hirshfeld 表面解析及び 2 次元フィンガープリント・プロット

第六項 多孔質結晶による香り成分の包接

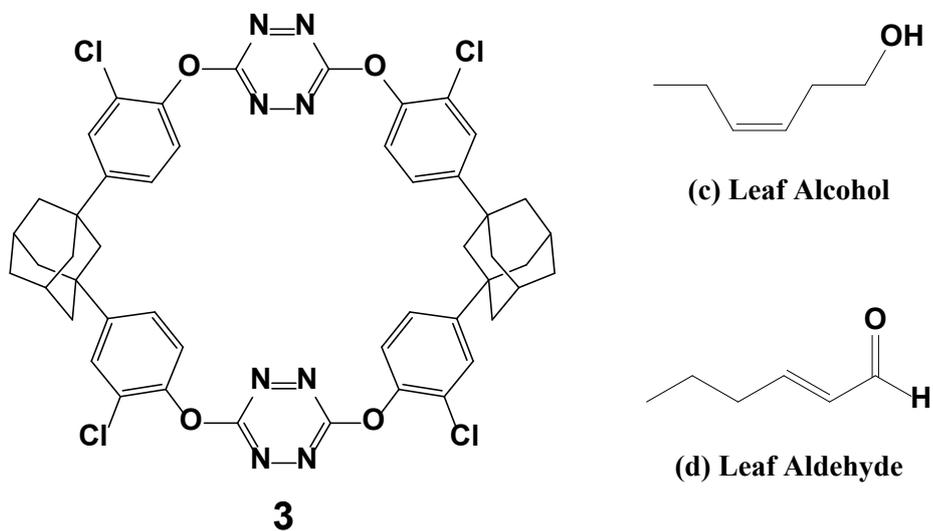


Fig. 46 環状化合物 **3** と液体鎖状分子 青葉アルコール **c**、青葉アルデヒド **d**

内部空間の溶媒が完全に除去された結晶 **3b** を用いて、香り成分と知られている青葉アルデヒドと青葉アルコールの単結晶から単結晶への取り込みを行った。両香り成分

は、結晶性を損なうことなく、結晶 **3b** に包接され、X線解析によりゲストの分子構造を解明することができた。結晶 **3b** を青葉アルコール **c** または青葉アルデヒド **d** に室温で24時間浸漬すると包接結晶 (**3c**、**3d**) が得られ、その結晶構造解析から **3** のコンフォメーションとパッキングは元のままであることが判明した。青葉アルコール **c** はそのメチル基と **3** のテトラジンあるいはクロロベンゼンユニットとの間の $\text{CH}\cdots\text{N}$ および $\text{CH}\cdots\pi$ 相互作用によってキャビティ内に含まれ、非対称ユニットあたり2つのコンフォメーションがそれぞれ50%の占有率で観察された (Fig. 47)。

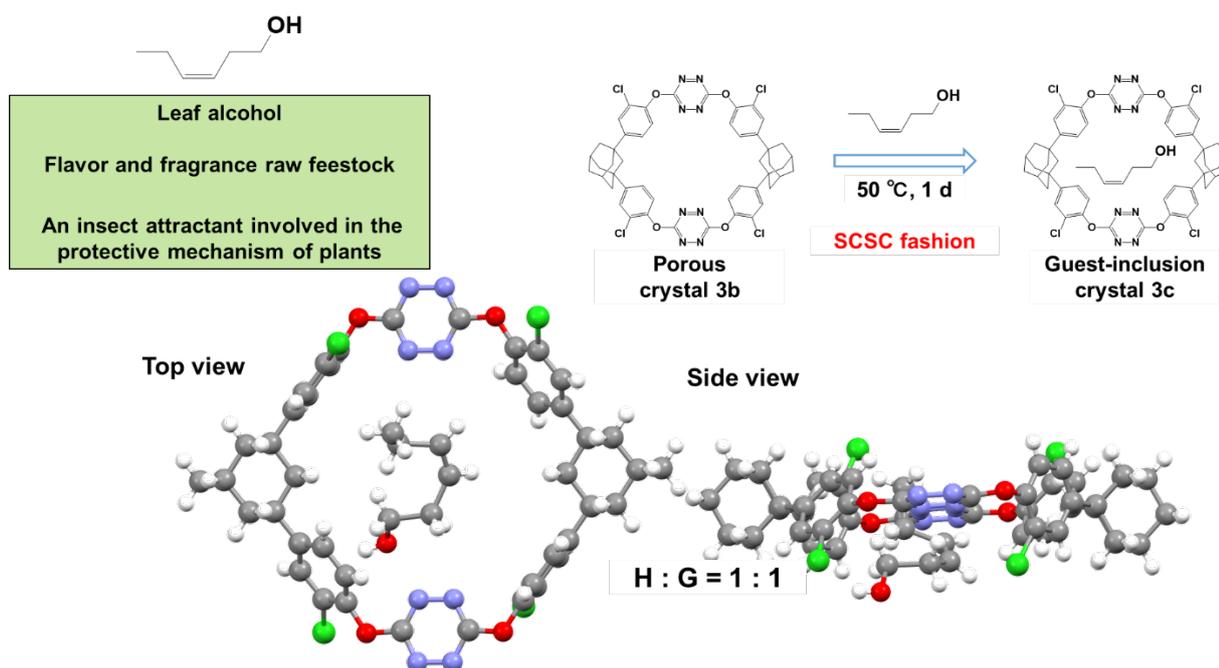


Fig. 47 空の結晶 **3b** による青葉アルコール **b** の取り込み

青葉アルデヒド **d** は、ゲスト分子のアルデヒド基と **3** のテトラジンあるいはクロロベンゼンユニットとの間の $\text{CH}\cdots\text{O}$ 、 $\text{CH}\cdots\text{N}$ 及び $\text{CH}\cdots\pi$ 相互作用によってキャビティ内に含まれ、非対称ユニットあたり2つのコンフォメーションがそれぞれ50%の占有率で観察された (Fig. 48)。

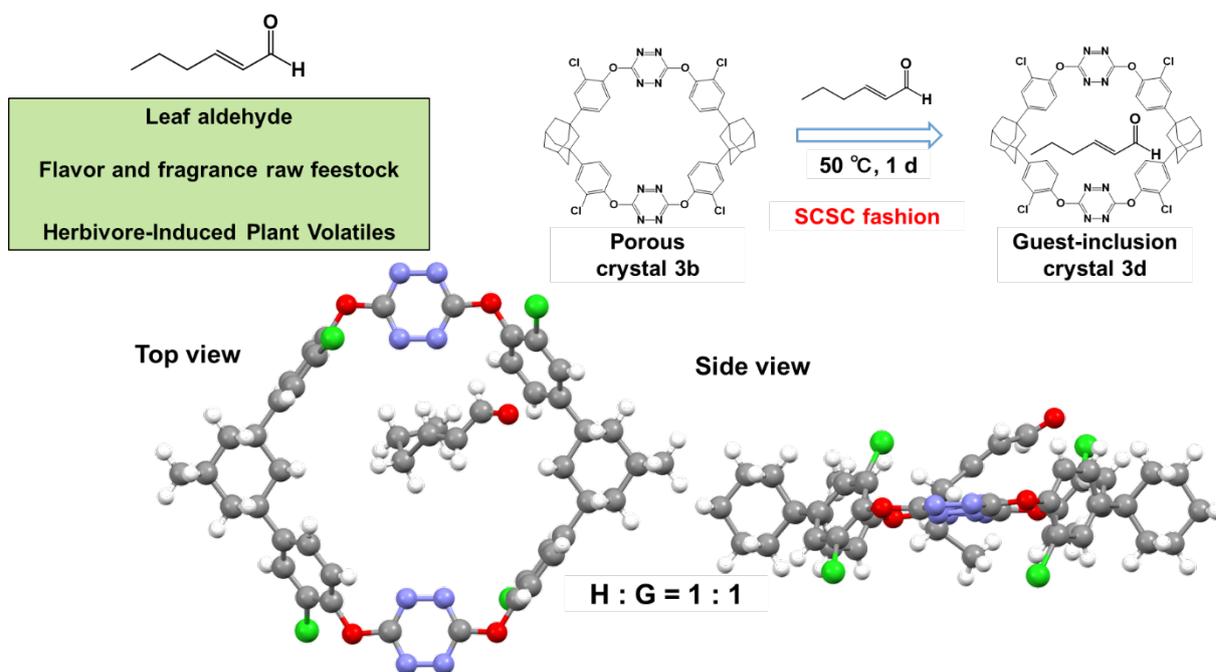


Fig. 48 空の結晶 **3b** による青葉アルデヒド **d** の取り込み

結晶解析から環状化合物と各ゲスト (**c** と **d**) の比率は結晶 **3c** と **3d** で約 1 : 1 であり、 CDCl_3 中の結晶の溶液の ^1H NMR 分析でも同様に 1 : 1 であると評価された。**c** は、その酸素原子と **3** のメチレン基との間の CH-O 相互作用、およびそのメチル基と **3** のクロロベンゼン単位との間の $\text{CH}\cdots\pi$ 相互作用を通じてキャビティ内に収容され、非対称ユニットごとに **c** のコンホマーが現れた (Fig. 49)。さらに会合体の分子間相互作用を調べるために、青葉アルデヒドを吸着した結晶の Hirshfeld 表面解析を行った。“ d_{norm} ”により色分けした Hirshfeld 表面から、赤丸で示す場所、ゲストの末端のメチル基の水素原子とホスト分子の水素原子との間に分散力に由来する相互作用が示された。こちらは、“curvedness (湾曲)”により色分けした Hirshfeld 表面であり、変曲点が存在する場所、「節」を確認できる。ホスト単独の結晶では水色の部分が節を示しており、この場所に窪みが存在している。吸着結晶では、この節にそってゲスト分子が包接されていることからフレキシブルなゲストは、ホストの節の形にフィットするようなコンフォメーションへと誘起されたと考えられる。

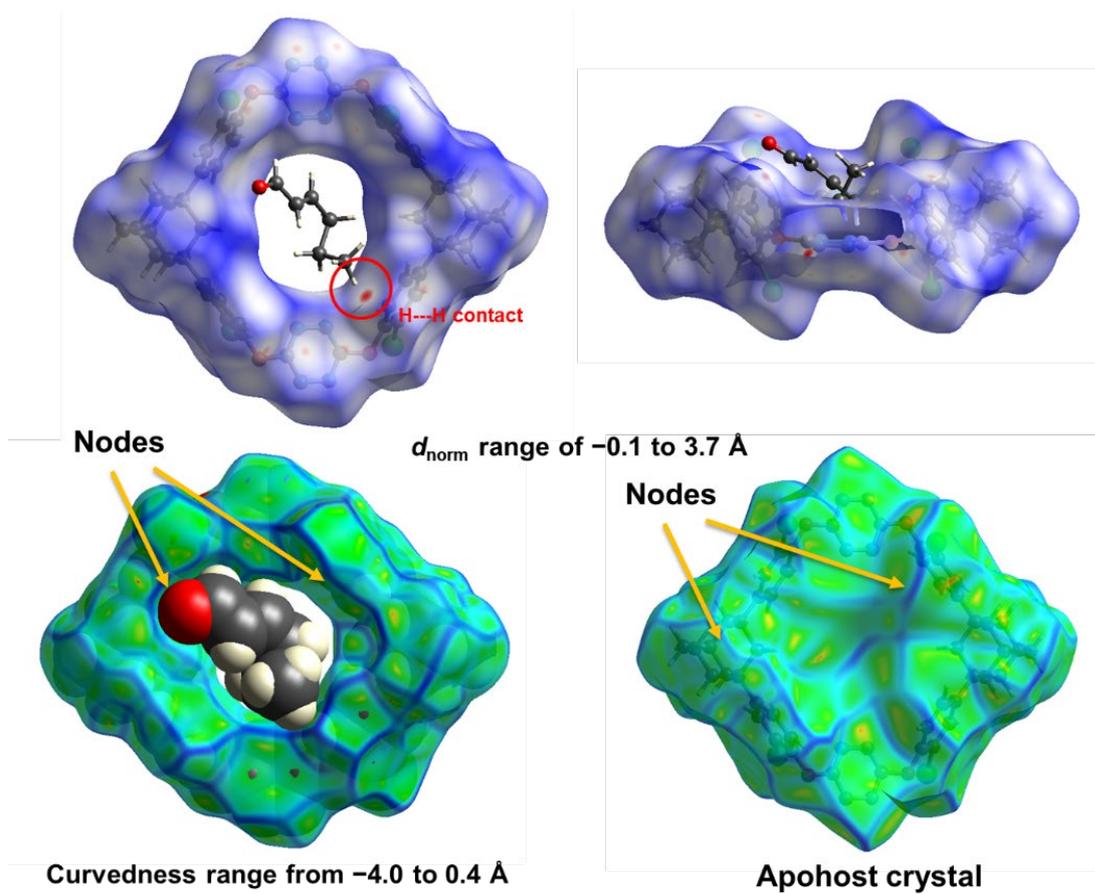


Fig. 49 青葉アルコールを吸着した結晶 3c の Hirshfeld 表面解析

第二章第四項から第六項で論じた化合物 **3a~3d** の結晶データを Table 4 に示す。

Table 4 結晶の結晶学的データ **3a~3d**

Crystal	3a (CH ₂ Cl ₂)	3b (empty)	3c (Leaf-alcohol)	3d (Leaf-aldehyde)
Chemical Formula	C _{49.91} H _{43.82} Cl _{7.82} N ₈ O ₄	C ₄₈ H ₄₀ Cl ₄ N ₈ O ₄	C ₅₄ H ₅₂ Cl ₄ N ₈ O ₅	C ₅₄ H ₅₀ Cl ₄ N ₈ O ₅
Formula weight	1097.05	934.68	1034.83	1032.82
Crystal system	monoclinic	monoclinic	monoclinic	monoclinic
Space group	<i>P2₁/n</i>	<i>P2₁/n</i>	<i>P2₁/n</i>	<i>P2₁/n</i>
<i>a</i> (Å)	16.1561(11)	16.1607(14)	16.1916(14)	16.1975(14)
<i>b</i> (Å)	6.9251(5)	6.9234(6)	7.0011(6)	6.8801(6)
<i>c</i> (Å)	23.6667(16)	23.697(2)	23.583(2)	23.774(2)
α (°)	90.00	90.00	90.00	90.00
β (°)	103.632(2)	104.203(3)	104.234(3)	103.306(5)
γ (°)	90.00	90.00	90.00	90.00
<i>V</i> (Å ³)	2573.3(3)	2570.4(4)	2591.3(4)	2578.3(4)
<i>Z</i>	2	2	2	2
<i>D</i> _{calc} (Mg/m ³)	1.416	1.208	1.326	1.330
<i>T</i> (K)	100	100	100	100
<i>R</i> ₁ , <i>wR</i> ₂ [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0.0553, 0.1442	0.0538, 0.1841	0.0672, 0.2331	0.0636, 0.1820
CCDC No.	1972689	1972693	1972694	1972695

第三節 臭素原子を有する環状化合物の単結晶挙動

第一項 結晶化

臭素原子を有する環状化合物の単結晶 **5a** は、キャビティ内にジクロロメタン分子は空孔内に 2 分子包接していた (Fig. 50)。

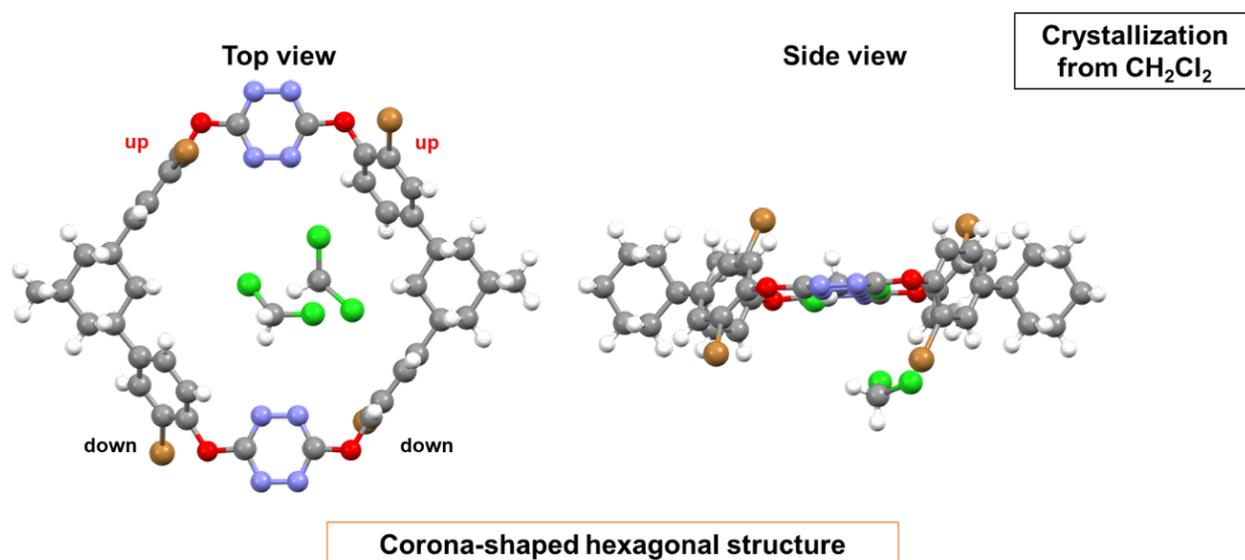


Fig. 50 ジクロロメタン結晶化による単結晶 **5a**

第二項 臭素原子を有する環状化合物の多孔質結晶化

空の空孔を持つ結晶を作製するには結晶 **5a** のジクロロメタン分子の除去を行うためにジエチルエーテルに浸漬した。環状構造の 1 次元空孔内のジクロロメタン分子がジエチルエーテル分子へと交換されたのちに、真空条件下、温度 80°C で 24 時間乾燥処理することで、完全に溶媒の除去を可能とした。この環状化合物内の空孔が空の状態で見つかる結晶 **5b** を得ることができた (Fig. 51)。

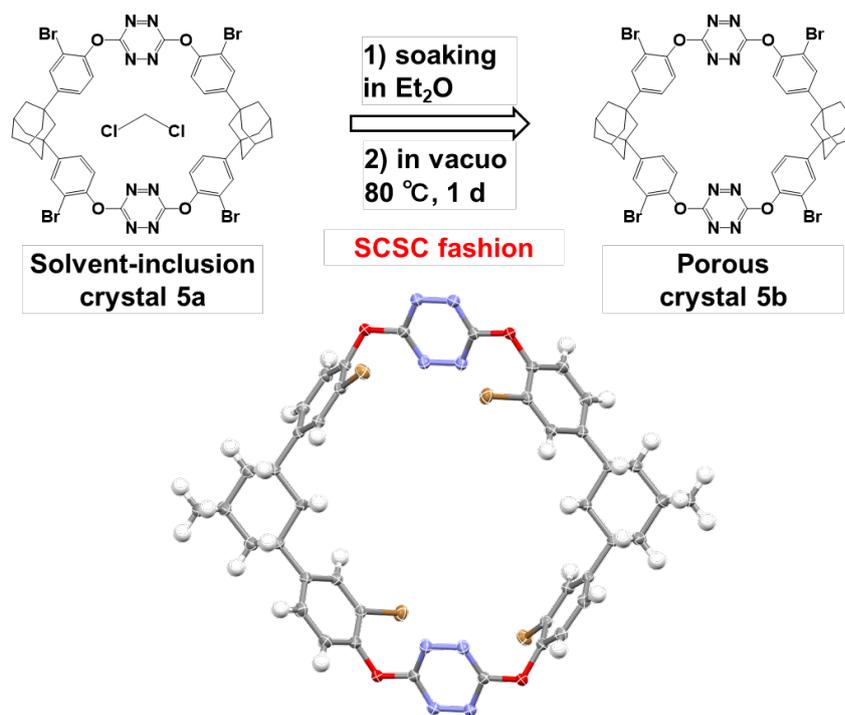


Fig. 51 溶媒分子を排除した空の空孔を持つ結晶 **5b** 作製方法

得られた結晶 **5b** の X 線解析から、**5** のコンフォメーションとパッキングはジクロロメタン結晶 **5a** と変化していた (Fig. 52)。

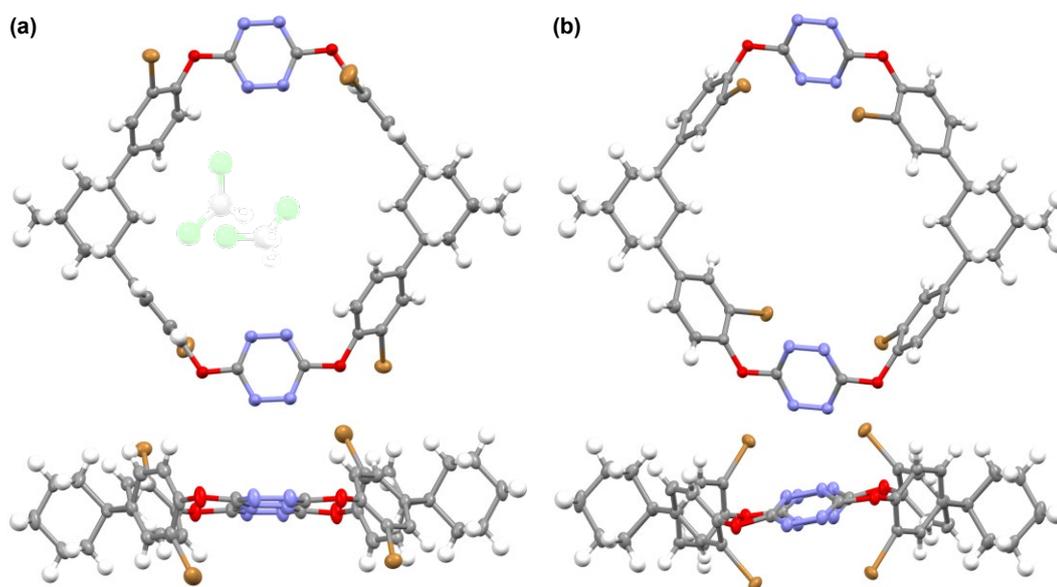


Fig. 52 (a) ジクロロメタンを含む環状化合物の結晶構造 **5a**、(b) 空の空孔を持つ環状化合物の結晶構造 **5b**

この臭素原子をもつ環状化合物はジクロロメタンを含む環状化合物の結晶 **5a** の構造と、空の空孔を持つ環状化合物の結晶構造では二つの骨格が明らかに変化していることが分かった。芳香族または脂肪族ユニット間の重心間距離は、テトラジン環が 11.71Å、2対のベンゼン環が 10.88Å と 11.21Å、アダマンタンユニットが 13.63Å であった。2対の臭素原子は、連結する酸素原子からなる環状平面に対して上下の縁に配置され、環状骨格の上または横方向に位置していることがわかった。この環状化合物は、アダマンタン部分の水素原子と臭素原子との CH \cdots Br 相互作用、およびブロモベンゼン部分のハロゲン \cdots π 相互作用により、管状構造からなる分子ネットワークを形成した (Fig. 53)。

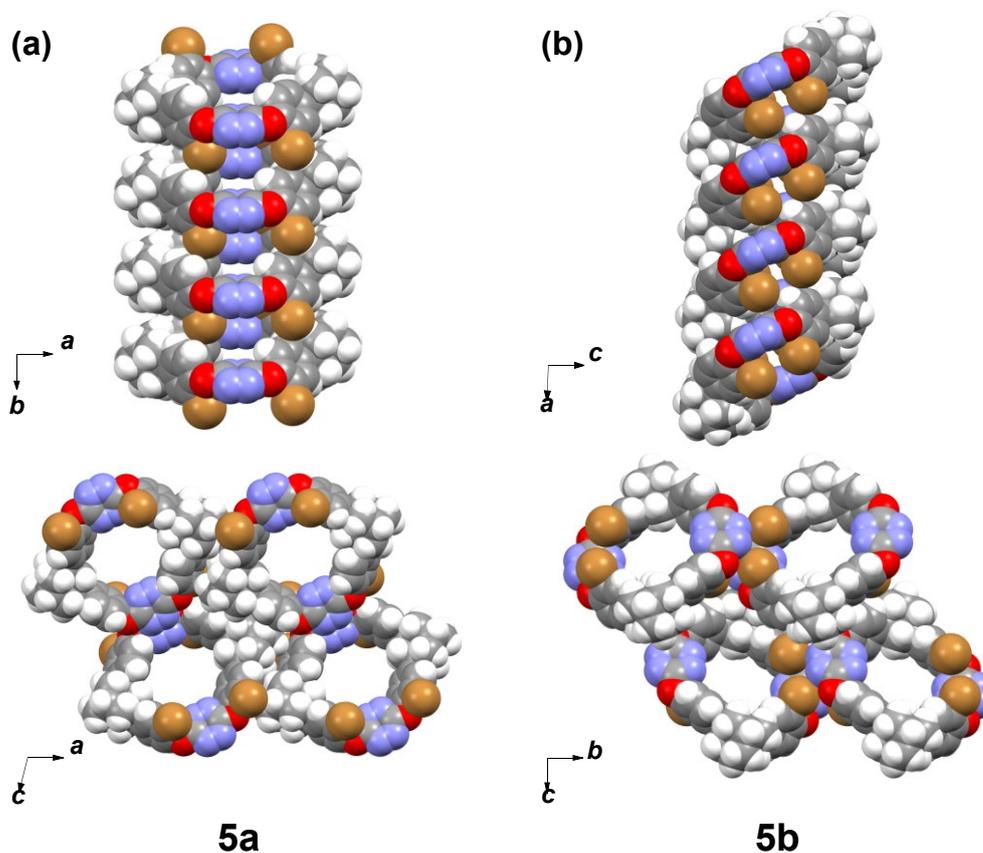


Fig. 53 結晶 **5a** を 24 時間ジエチルエーテルに浸漬すると、空チャンネルを持つ結晶 **5b** が得られた。結晶の大きさや形態はほぼそのままであった。

結晶化溶媒としてジクロロメタンを含む結晶 **5a** をジエチルエーテルに浸漬してゲスト交換を行った。得られたジエチルエーテル包接結晶 **5c** が得られた。Fig. 54 に示すように、結晶 **5c** の **5** のコンフォメーションと配置は、結晶 **5b** の **5** のそれとはかなり異なっていた。環状化合物は、結晶 **5c** に見られるように、わずかに歪んだ六角形構造をしていた。テトラジン環間の重心間距離は結晶 **5b** よりも長く、アダマンタン間の距離は結晶 **5b** よりも短かった。臭素原子はすべて環状骨格に内接しており、テトラジン環は環状平面に対して斜めに傾いていた。環状構造は、ブロモベンゼン部分の水素原子と臭素原子の $\text{CH}\cdots\text{Br}$ 相互作用、アダマンタン部分の水素原子とブロモベンゼン部分の $\text{CH}\cdots\pi$ 相互作用によって整列して管状構造を形成し、これらの管状構造は臭素原子と窒素原子間の $\text{Br}\cdots\text{N}$ 相互作用、アダマンタン部分の水素原子と酸素原子間の $\text{CH}\cdots\text{O}$ 相互作用によってネットワーク構造に組み合わされていた。結晶 **5b** と比較して、結晶 **5c** の孔の形状は六角形からほぼ長方形に変化し、環状構造は 1 次元孔に沿って垂直な位置から傾いていることが確認された (Fig. 54)。また X線解析結果より、**5b** と **5c** では臭素原子のばらつきが顕著であった。チューブ状集合体の隣接する環状化合物のブロモベンゼン部またはテトラジン環の中心とブロモベンゼン部の水素原子との距離は、結晶 **5c** で 5.83 Å と 5.96 Å、結晶 **5b** で 2.99 Å と 4.05 Å だった。ジエチルエーテルの脱離の結果、ブロモベンゼン部分やハロゲンが関与するテトラジン環の臭素原子と水素原子の距離が縮まり、環状構造はチャンネル軸に沿って垂直方向から傾いた。その後、チューブ状集合体の構造変化は、分子ネットワーク全体の構造を変化させるに至った。

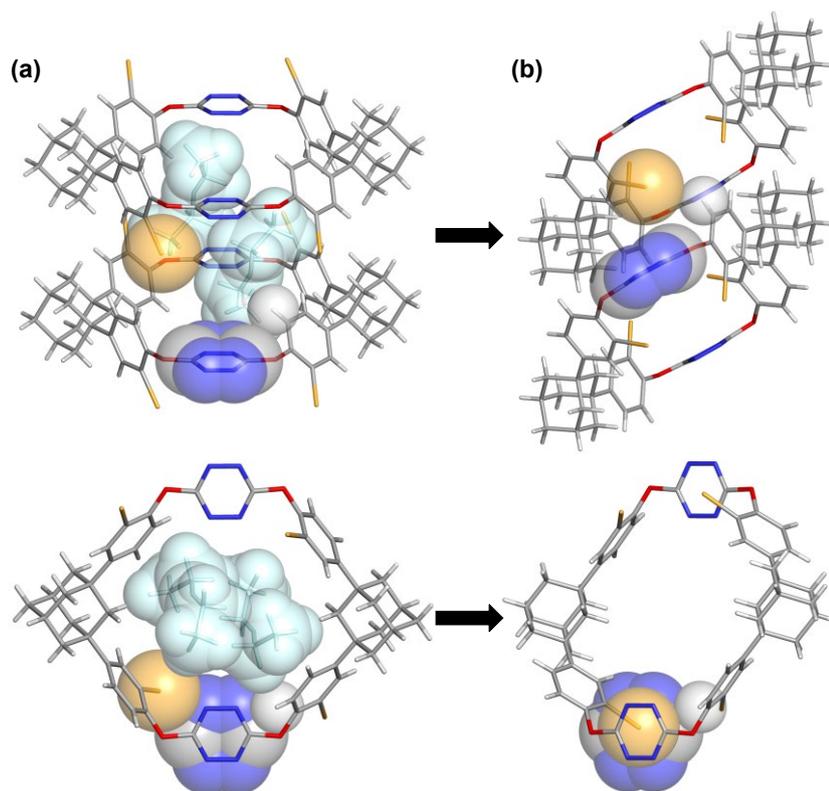


Fig. 54 結晶構造による臭素原子の位置比較(a)ジエチルエーテル結晶 **5c**、(b)空の空孔を持つ単結晶 **5b**。黄色色の原子：臭素原子、白色の原子：水素原子、青色と白色の部分：テトラジン部分、水色の分子：ジエチルエーテル

第三項 多孔質結晶の Hirshfeld 表面解析と空孔内細孔容積

多孔性結晶 **5b** の堅牢性を評価するために、Hirshfeld 表面解析と関連する 2 次元フィンガープリント・プロットを用いて環状分子間の相対定量を行った。環状化合物間の分子間相互作用は、H \cdots H 接触 (31.9%)、Br \cdots H 接触 (9.2%)、N \cdots H 接触 (8.9%) が主で、結晶格子の保存に寄与していることが明らかになった。Fig. 55 に結晶 **5b** 中の **5** の d_{norm} でマッピングした Hirshfeld 表面 (a) と 2 次元フィンガープリント・プロット (b)、結晶 **5b** 中の **5** の特定の相互作用に注目した 2 次元フィンガープリント・プロット (c~e) を示す (Fig. 55)。

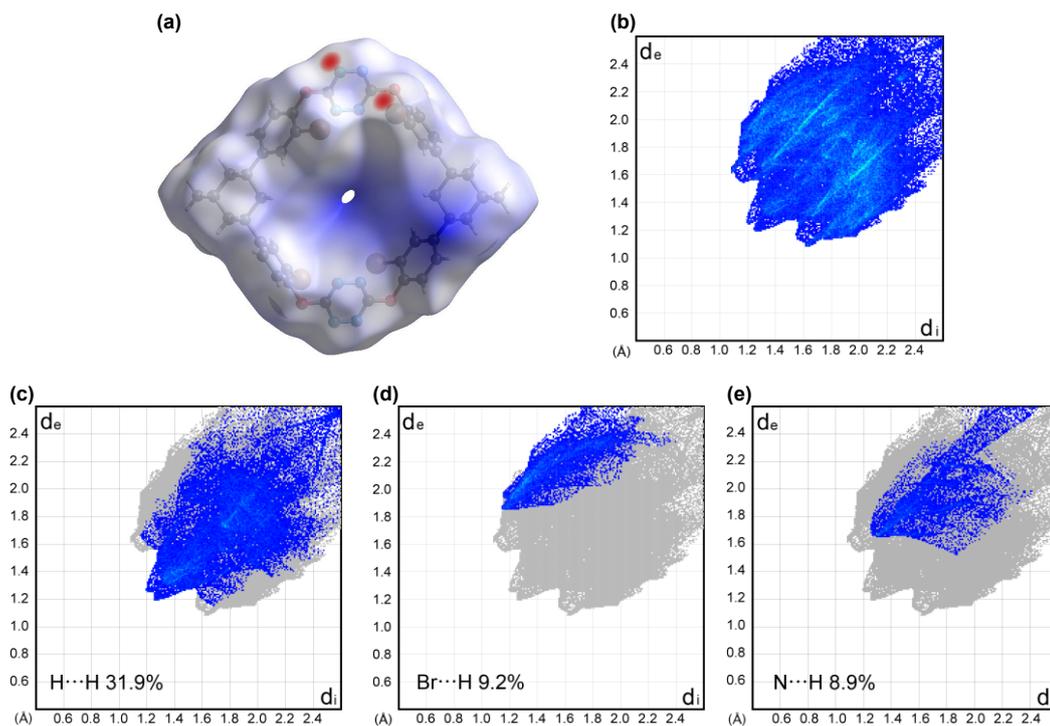


Fig. 55 空の空孔をもつ環状化合物結晶 **5b** の Hirshfeld 表面解析

Mercury²⁸⁾により空の空孔を持つ結晶の細孔内の空孔容積の解析を行った。計算で求めた細孔容積は、単位セルあたり結晶 **5c** で 24.1%、結晶 **5b** で 16.5%であった。結晶 **5c** では、1次元チャンネルに凹部が観察された (Fig. 56)。

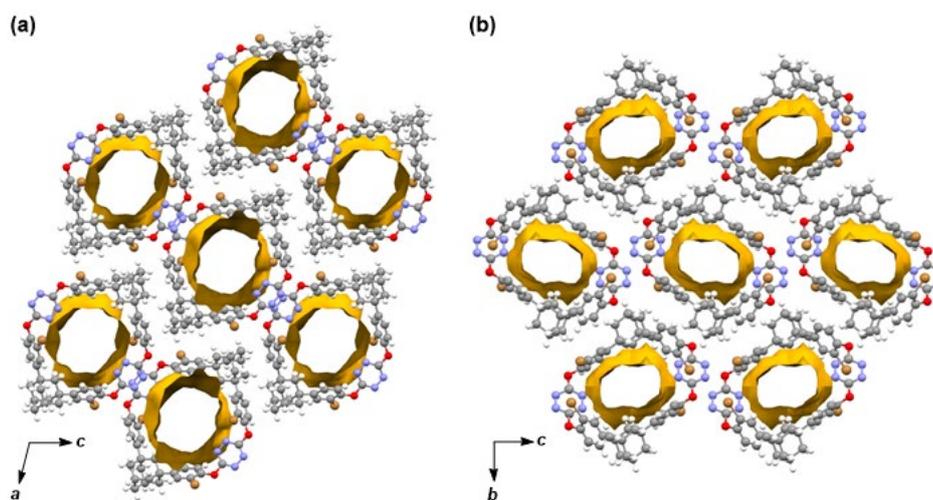


Fig. 56 空孔内細孔容積 (a) 結晶 **5c** のパッキング図、(b) 結晶 **5b** のパッキング図

第四項 ホスト骨格の構造変化

結晶 **5b** は、室温で 24 時間ジエチルエーテルに浸した後、ジエチルエーテルを含む結晶となり、環状化合物 **5** の骨格はジクロロメタン結晶である **5a** の元の結晶構造に戻っていることが確認された (Fig. 57)。

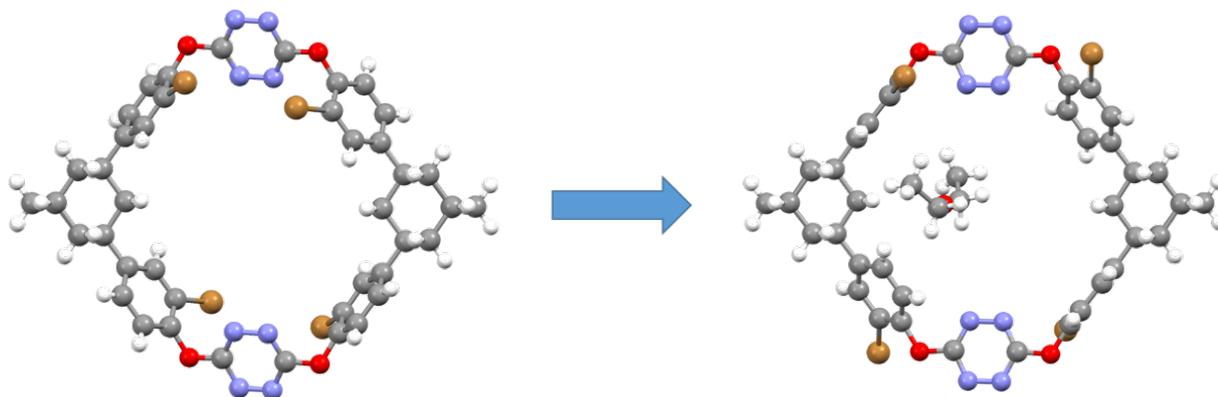


Fig. 57 空の空孔持つ骨格からジエチルエーテルの取り込み **5c** による構造変化

得られた結晶中の **5** のコンフォメーションと骨格は、ジクロロメタン包接結晶 **5a** のそれとほぼ同じであった (Fig. 58)。

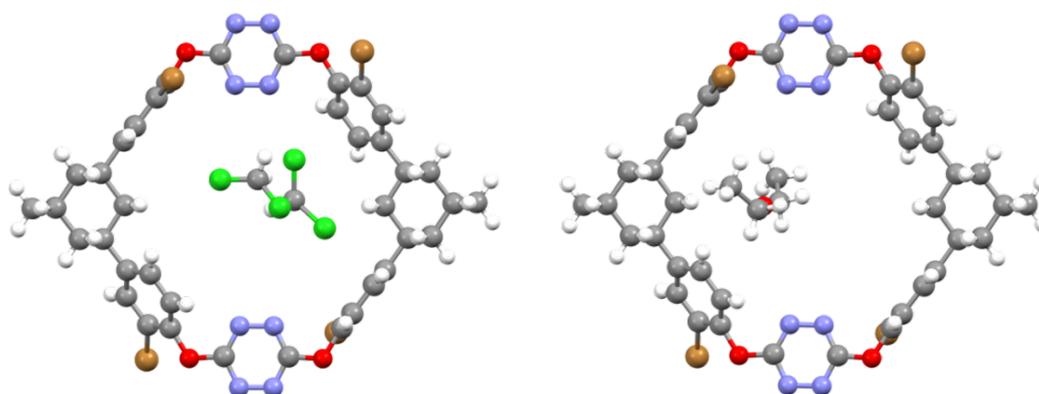


Fig. 58 結晶構造比較 ジクロロメタン包接結晶 **5a** (左)、ジエチルエーテル包接結晶 **5c** (右)

また、**5a** の環状化合物 **5** のコンフォメーションとその配向も **5c** のそれと類似していた。これらの結果から、環状化合物 **5** の多孔性結晶は、ジエチルエーテルの吸着・脱着により、可逆的に、相互に異なる 2 つの分子ネットワークに変換することができると結論した (Fig. 54)。

第五項 ゲスト包接

他のゲストの取り込みを調べるために、スチレン **d** とエチルベンゼン **e** という2つの芳香族化合物を選択した。そこで多孔性結晶による **d** と **e** の取り込みについて試験した。結晶 **5b** を **d** または **e** に24時間浸漬すると包接結晶が得られた (**5d**、**5e**) (Fig. 59)。

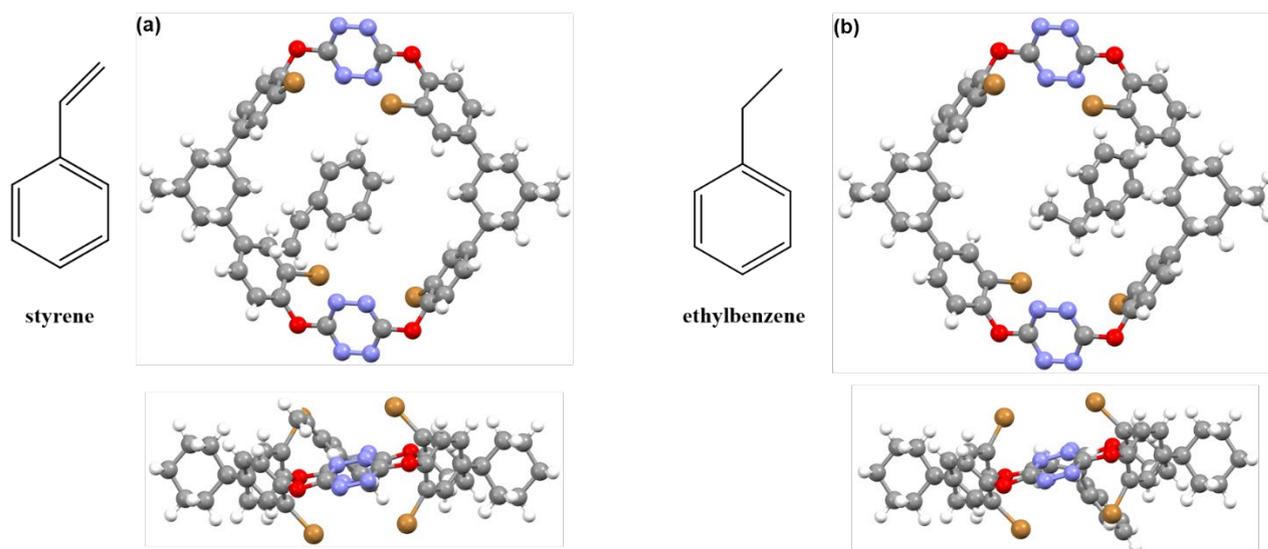


Fig. 59 ゲストの取り込み実験 (a)スチレン包接結晶 **5d** と(b)エチルベンゼン包接結晶 **5e**

5 のコンフォメーションと配列は、ジエチルエーテルを用いた場合とは異なり、空の空孔を持つ結晶 **5b** の構造と変化していなかった。ゲスト分子はどちらの結晶でも disorder しており、非対称単位あたり **d** または **e** のコンフォメーションが1つ出現した。**d** は、ビニル基の水素原子と **d** のベンゼン環、テトラジン環の窒素原子との $\text{CH}\cdots\text{N}$ 相互作用によってキャビティ内に收容された。また、**e** のベンゼン環の水素原子とテトラジン環の窒素原子の間の $\text{CH}\cdots\text{N}$ 相互作用を介して、**e** もキャビティ内に包接された。結晶構造解析と CDCl_3 溶液の ^1H NMR 解析から、両結晶とも **5** とゲストの化学量論比はおよそ1:1だった。また、**d** のビニル基はベンゼン環の平面上に位置しているのに対し、**e** は平面上に位置していなかった。これらの結果から、環状化合物中の2つの芳香族ゲストの配向が異なっていることがわかった。注目すべきは、アダマンタン含有環状化合物の多孔性結晶が、**d** と **e** を固液相で取り込むことができたことである。

第二章第三節で論じた化合物 **5a~5e** の結晶データを Table 5 に示す。

Table 5 結晶の結晶学的データ **5a~5e**

Crystal	5a (CH ₂ Cl ₂)	5b (empty)	5c (diethylether)	5d (styrene)	5e (ethylbenzene)
Chemical Formula	C _{50.52} H _{45.04} Br ₄ C	C ₄₈ H ₄₀ Br ₄ N ₈ O ₄	C ₅₂ H ₅₀ Br ₄ N ₈ O ₅	C ₅₆ H ₄₈ Br ₄ N ₈ O ₄	C ₅₆ H ₅₀ Br ₄ N ₈ O ₄
Formula weight	1326.35	1112.52	1186.64	1216.66	1218.68
Crystal system	monoclinic	monoclinic	monoclinic	monoclinic	monoclinic
Space group	<i>P</i> ₂ ₁ / <i>n</i>	<i>P</i> ₂ ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> ₂ ₁ / <i>n</i>	<i>P</i> ₂ ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> ₂ ₁ / <i>c</i>
<i>a</i> (Å)	16.1541(14)	7.6473(12)	16.1540(15)	7.6615(6)	7.6814(17)
<i>b</i> (Å)	7.1511(6)	14.096(2)	7.1493(7)	14.1104(11)	14.159(3)
<i>c</i> (Å)	23.573(2)	22.535(4)	23.597(2)	22.4415(17)	22.547(5)
<i>α</i> (°)	90.00	90.00	90.00	90.00	90.00
<i>β</i> (°)	103.285(3)	91.643(4)	103.890(3)	91.574(2)	91.184(6)
<i>γ</i> (°)	90.00	90.00	90.00	90.00	90.00
<i>V</i> (Å ³)	2650.3(4)	2570.4(4)	2645.5(4)	2425.2(3)	2451.6(9)
<i>Z</i>	2	2	2	2	2
<i>D</i> _{calc} (Mg/m ³)	1.662	1.522	1.490	1.666	1.651
<i>T</i> (K)	100	100	100	100	100
<i>R</i> ₁ , <i>wR</i> ₂ [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0.0533, 0.1334	0.0410, 0.1258	0.0461, 0.1361	0.0269, 0.0749	0.0297, 0.0849
CCDC No.	1972691	2014532	2014531	2014533	2014534

さらに、臭素元素を持つ環状化合物の多孔性結晶は、ゲスト分子の取り込みと構造変換を SCSC 様式で行うことが実証された。ジクロロメタンを有する結晶 **5a** をゲスト交換すると、ジエチルエーテルへと変換され、真空下の熱処理により、結晶 **5b** が得られた。さらにジエチルエーテルに浸漬することで構造的に異なるジエチルエーテル包接結晶 **5c** に変換された。結晶 **5c** の超分子有機骨格は、ジエチルエーテルの吸着により、結晶 **5a** と同じに復元した (Fig. 61)。また、結晶 **5b** はスチレンとエチルベンゼンの包接も実現し、**5** のコンフォメーションと配列は保たれていた。これらのダイナミックな SCSC 変換には、ハロゲンとの相互作用が関与していることがわかった。また空の結晶 **5b** による捕獲を試み、細孔の大きさや形状の違いに合わせて結晶 **3b** による捕獲と比較した。結晶 **3b** を **d** または **e** に浸すと、結晶は徐々に、そして部分的に溶解した。結晶 **5b** は **d** または **e** にあまり溶解せず、結晶状態の 2 つの芳香族化合物について、**5** の骨格が **3** の骨格よりも強固であることが示された。これは、空の結晶 **5b** の空隙体積が、結晶 **3b** のそれよりも小さいことに起因すると考えられる。結晶 **5b** と結晶 **3b** の計算上の空隙体積は、 401.0 \AA^3 と 630.0 \AA^3 である。さらに、ハロゲン関連の相互作用の強さについては、環状化合物上の臭素原子が塩素原子よりも強い相互作用を示した。

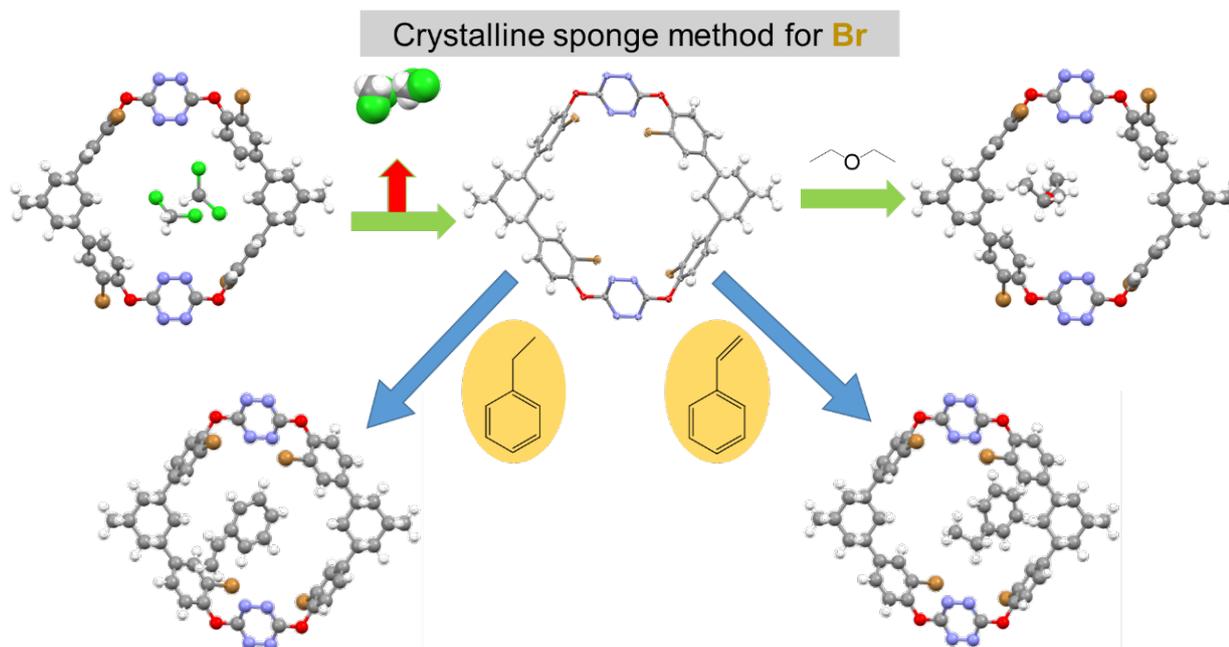


Fig. 61 臭素原子を用いた環状化合物による結晶スポンジ法

第三章 多孔性を有する環状有機骨格を用いた液体医薬品化合物の構造解明

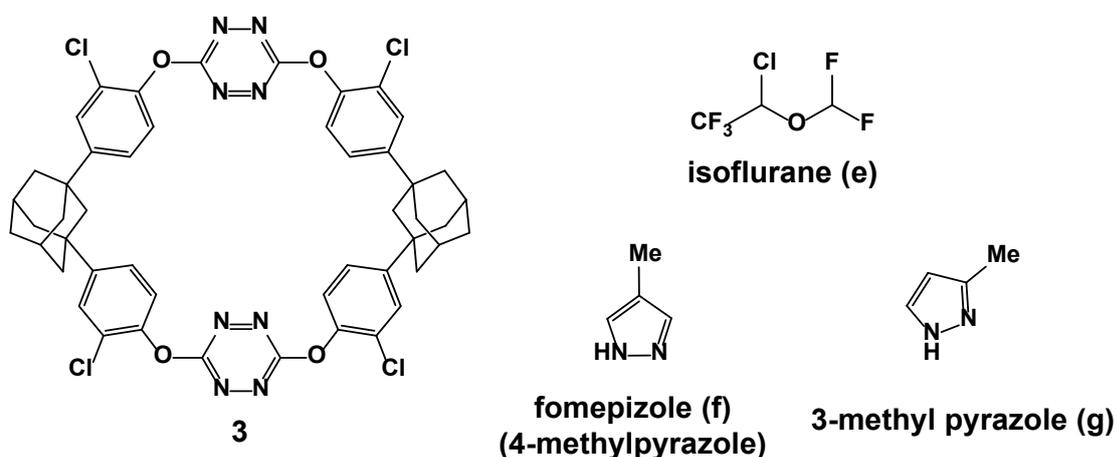
第一節 序論

有機金属骨格や共有結合性有機骨格に加え、環状化合物からなる多孔性結晶材料は、その魅力と実用性から注目を集めている。⁵¹⁻⁵⁵⁾シクロテトラベンゾインとその類似体は、ガス吸着や二酸化炭素分離に有用な多孔性有機結晶である。⁵⁶⁻⁶¹⁾ ガス、芳香族、ハロアルカン、アルカン、アルケン、アルコールなど多様なゲスト分子を環状化合物からなる多孔性結晶固体がカプセル化することに利用されている。⁶²⁻⁶⁵⁾ 一方、医薬品の吸着と構造解明に関する報告は非常に限られている。⁶⁶⁾ 医薬品を含む共結晶や包接結晶の単結晶 X 線結晶構造解析による構造決定と物理化学的特性の向上は、結晶工学やホスト-ゲスト化学の分野で注目されている⁶⁷⁻⁶⁹⁾。これらの結晶性固体は、一般に溶液結晶化によって調製されている⁷⁰⁾。2013年に藤田らによって提唱された結晶スポンジ法は、医薬品を含む結晶性固体を製造するための優れた候補である。⁷¹⁾ CS 法は、液体有機化合物の構造解明に利用されている。⁷²⁻⁷⁵⁾ 第二章までに、ハロベンゼン、アダマンタン、テトラジンなどの部位を持つ環状化合物からなる結晶が永久多孔性を示し、単結晶から単結晶への変換 (SCSC) 様式で小さなゲスト分子を捕獲することを報告してきた。多孔性結晶において、アダマンタン含有環状化合物からなる筒状構造で構成される分子ネットワークは、サイズ、形状、表面特性に関して異なるタイプの 1 次元 (1D) 孔を持っていた。環状有機骨格の高い安定性は、アダマンタンユニットが環状骨格に組み込まれていることに起因すると考えられる。アダマンタンユニットは、複数の CH $\cdots\pi$ 相互作用およびファンデルワールス力を通じて芳香族部分と潜在的に相互作用すると考えられる。また液体医薬品の多くは鎖状化合物やアミノ基を有する化合物やフェノール誘導体などが多く含まれている。その多くが単結晶 X 線構造解析に適用できないものが多く存在している。本論文では、イソフルラン、ホメピゾール (4-メチルピラゾール)、3-メチルピラゾールをゲストとして選択した。イソフルランは、揮発性のハロゲン化エ

ーテルで、臨床では一般的な吸入麻酔薬として使用されている。有機金属錯体や配位ネットワークに比べて細孔が小さいため、柔軟な構造を持つ線状化合物の包接や特性評価には、環状有機骨格の利用が適している。4-メチルピラゾールはホメピゾールとして知られ、メタノールやエチレングリコール中毒の治療に利用される。3-メチルピラゾールは、4-メチルピラゾールの関連化合物である。この他にも、フェノール類で特徴的な香りを持ち、抗炎症作用があるサリチル酸メチルや歯髄神経の麻痺や消毒に用いるグアイアコールを用いた。このような背景から、テトラジン部分を有するハロゲン置換アダマンタン含有環状化合物から生成した2種類の多孔性結晶 **3**、**5** による液体医薬品およびその関連化合物の吸着と構造解明に着手した。

第二節 塩素原子を有する環状化合物の液体医薬品の包接

液体ゲストとして、局所麻酔薬、メタノール中毒に用いられる解毒薬として様々な分野で使用されているイソフルラン、ホメピゾール、3-メチルピラゾールなどの液体医薬品化合物を選択した(Fig. 62)。



SCSC method (Single Crystal to Single Crystal)

Fig. 62 塩素原子を有する環状化合物と液体医薬品分子イソフルラン (e)、ホメピゾール (4-メチルピラゾール) (f)、3-メチルピラゾール (g)

第一項 塩素原子を持つ環状化合物の液体医薬品の取り込み実験

3 の多孔質結晶をイソフルラン (**e**) に室温で 24 時間浸漬することにより、結晶性を損なわない結晶 **3e** を得た。X 線解析の結果、空孔内部にイソフルラン分子が 1 分子包接されていた (Fig. 63)。また CDCl_3 に溶解した結晶 **3e** を含む溶液の ^1H NMR 解析から、**3** と **e** の化学量論比は約 1:1 と評価された。

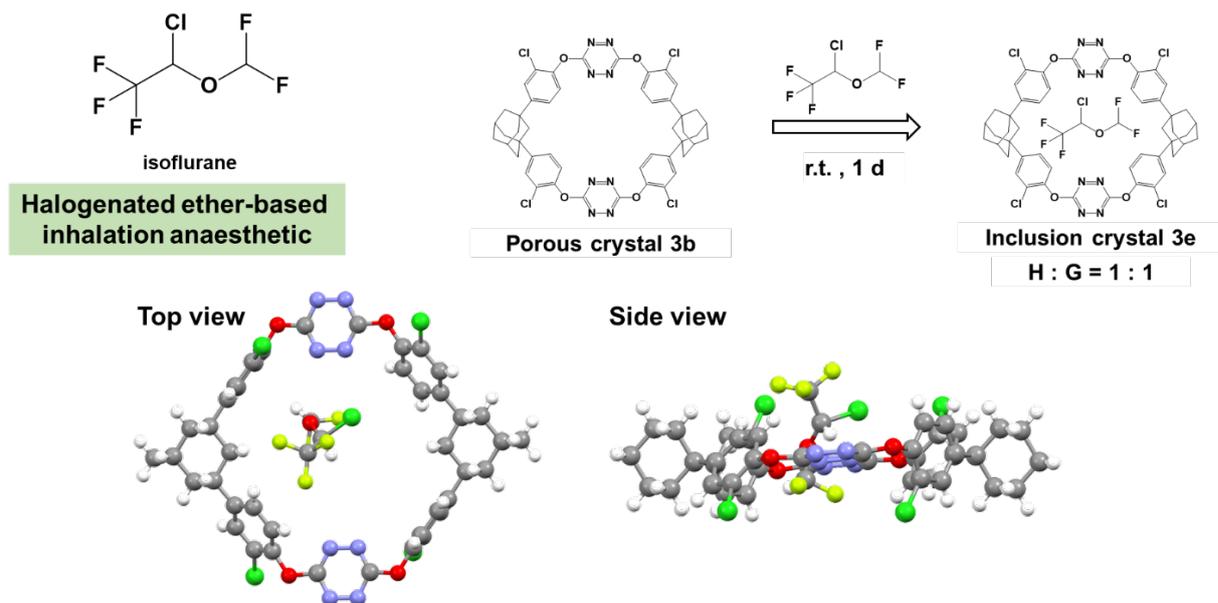


Fig. 63 空の結晶 **3b** によるイソフルラン **e** の包接

3 の多孔質結晶をホメピゾール (**f**) または 3-メチルピラゾール (**g**) に室温で 12 時間または 24 時間浸漬すると多孔質結晶 (**3f**, **3g**) が得られたが、いくつかの結晶は結晶性が損なわれた。X 線解析結果より、結晶性が一部失われたのは環状化合物とゲストとの間のハロゲンおよび水素結合による相互作用に起因すると思われる。

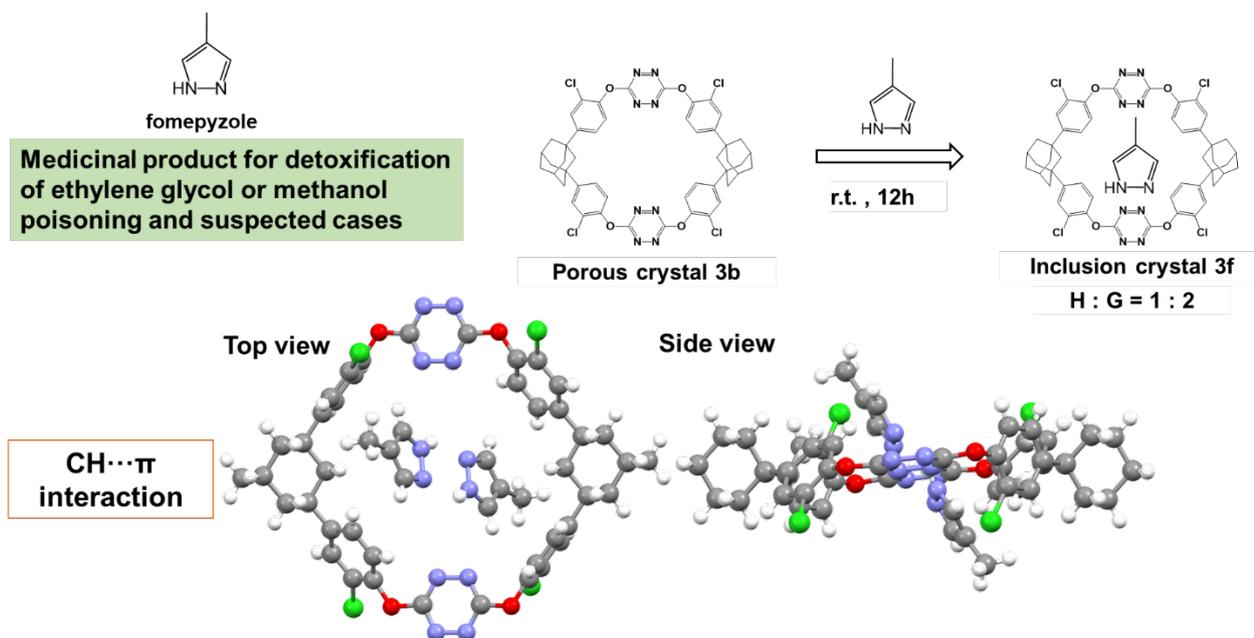


Fig. 64 空の結晶 **3b** によるホメピゾール **f** の包接

X線解析の結果、結晶 **3f** では、ホメピゾール (**f**) がピラゾールユニットの水素原子と **3** のベンゼン環の間の CH... π 相互作用を通じて環状化合物に含まれていた (ピラゾール環の炭素原子とベンゼン環の最も近い炭素原子との間の距離は 3.60Å であった) (Fig. 64)。

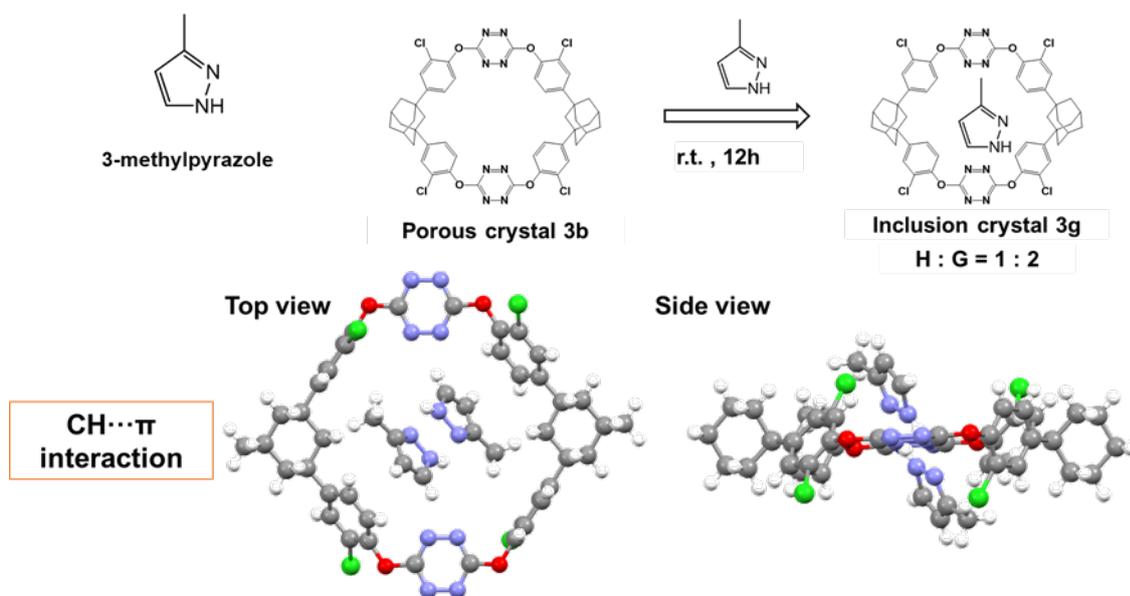


Fig. 65 空の結晶 **3b** によるホメピゾール **g** の包接

X線解析の結果、結晶 **3g** では、3-メチルピラゾール (**g**) がピラゾールユニットの水素原子とテトラジン環の窒素原子の間の $\text{CH}\cdots\text{N}$ 相互作用を介して **3** に含まれていた (ピラゾールユニットの炭素原子とテトラジン環の窒素原子の間の距離は 3.40\AA であった) (Fig. 65)。ピラゾール誘導体の二量体化した種は、ゲストの水素原子と窒素原子間の水素結合によって生成した (窒素原子間の距離は、結晶 **3f** で 2.91\AA 、結晶 **3g** で 3.04\AA であった)。ピラゾール誘導体は、液体状態でも結晶状態でも水素結合によって 2 量体、3 量体、4 量体の環状会合体を形成する。2 量体は、1 次元空孔内の環状化合物の限られた空間で形成された。

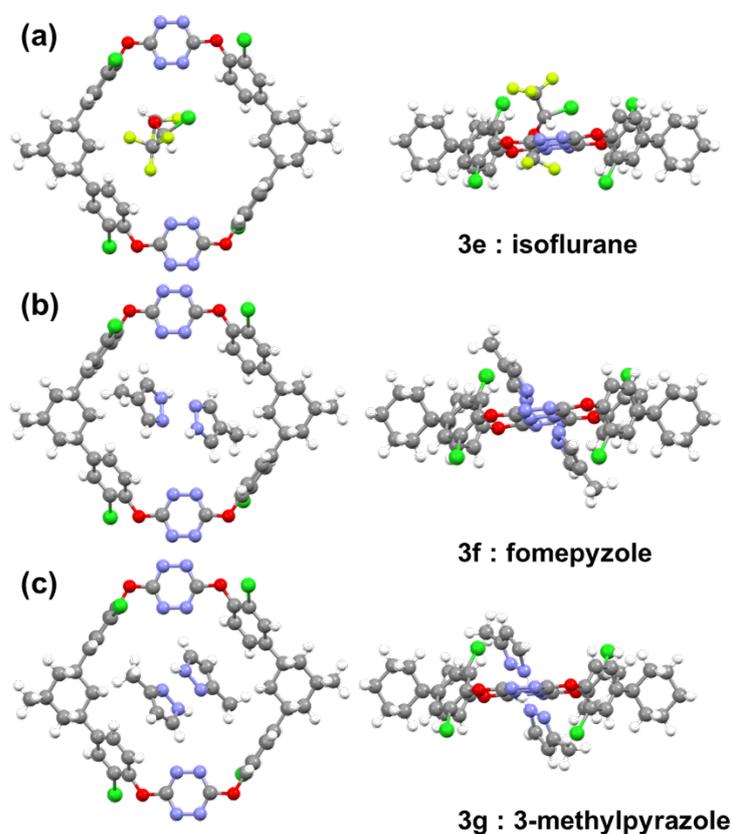


Fig. 66 塩素原子を有する環状化合物の液体医薬品の包接

結晶 **3e~3g** の結晶パラメーターは元の結晶と類似しており、すなわち **3** のコンフォメーションとパッキングはほとんど変化していないことが明らかになった。3 つの結晶は空間群 $P2_1/n$ の単斜晶系で生成し、その非対称単位には、結晶 **3f** および **3g** が **3** の半分子とピラゾール誘導体の 1 分子、結晶 **3e** が **3** の半分子とイソフルランが含まれていた。

3 とゲストの比率は、結晶 **3f**、**3g** では 1:2、結晶 **3e** では 1:1 であった。環状化合物 **3** の骨格は空洞を持つ六角形状であった。アダマンタンユニットとテトラジン環の中心間距離は、結晶 **3f** でそれぞれ 13.76 と 11.63Å、結晶 **3g** で 13.61 と 11.74Å、結晶 **3e** で 13.68 と 11.68Å であった。2 つのクロロベンゼン部分の 2 つのペアは、環状平面に対して斜めに傾いていたり、垂直に配向していたりした。テトラジン環は環状平面とほぼ平行であった (Fig. 66)。

第二項 Hirshfeld 表面解析

4-メチルピラゾールの分子構造は、disorder なく精密化された。そこで、ホスト-ゲスト複合体における主要な分子間相互作用を Hirshfeld 表面解析によって調べた (Fig. 67)。このことは、環状化合物のサイズと形状が **f** の二量体と適合していることを意味する。**f** の二量体構造において、大きな赤丸は NH \cdots N 相互作用に由来するものであった。

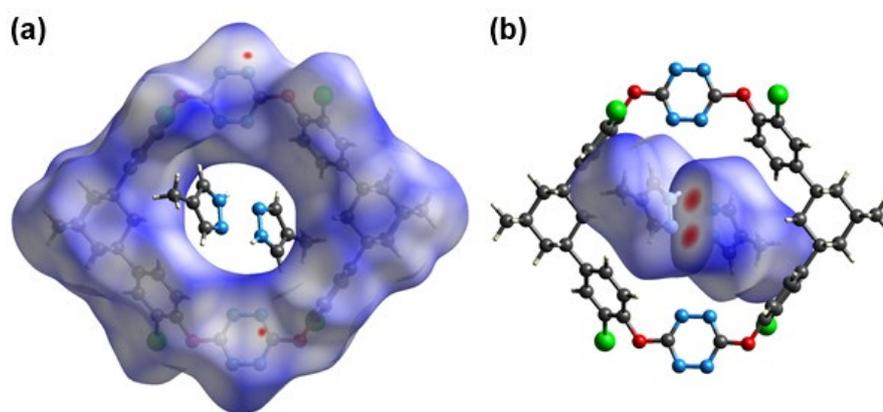
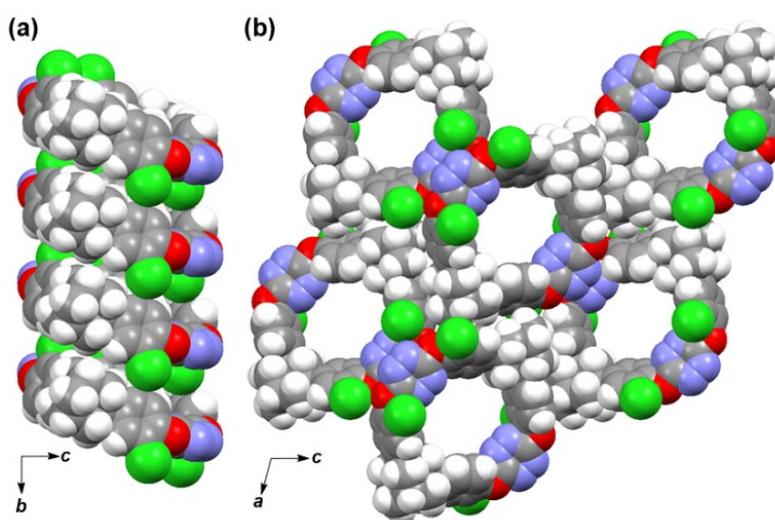


Fig. 67 塩素置換した環状化合物の Hirshfeld 表面解析と **f** の二量体を形成の Hirshfeld 表面解析

第三項 包接時の骨格の挙動

結晶 **3f**、**3e** と結晶 **3g** では、環状化合物間の分子間相互作用が若干異なっていた。結晶 **3f**、**3e** では、ベンゼンユニットの水素原子と酸素原子間の CH \cdots O 相互作用 (ベンゼンユニットの炭素原子と酸素原子間の距離は 3.54-3.55Å)、アダマンタン部位の水素原子

と塩素原子間の $\text{CH}\cdots\text{Cl}$ 相互作用 (アダマンタン部位の炭素原子と塩素原子間の距離は $3.85\sim 3.87\text{\AA}$) によりチューブ状の分子ネットワークに組み立てられていた。結晶 **3g** では、ベンゼンユニットの水素原子と酸素原子の間の $\text{CH}\cdots\text{O}$ 相互作用 (ベンゼンユニットの炭素原子と酸素原子の間の距離は 3.58\AA) およびアダマンタン部分の水素原子とベンゼン環の間の $\text{CH}\cdots\pi$ 相互作用 (アダマンタン部分の炭素原子とベンゼン環の最も近い炭素原子の間の距離は 3.66\AA) によって管構造を含む分子ネットワークが環状に構成されていることが確認された。 $\text{CH}\cdots\text{Cl}$ 相互作用は結晶 **3f**、**3e** で、 $\text{CH}\cdots\pi$ 相互作用は結晶 **3g** で認められた。このような結晶 **3f** と **3e** の環状化合物間の分子間相互作用の変化は、ピラゾール環上のメチル基の位置に起因すると考えられ、二量化した会合体のメチル基が環状化合物の配列にわずかに影響を与えていることが示唆された(Fig. 68)。臭素置換環状化合物 **5** の多孔質結晶をホストとして **f** と **g** を浸漬したところ、多孔質結晶は液体ゲストに直ちに溶解した。



第三章第二節で論じた化合物 **3e~3g** の結晶データを Table 6 に示す。

Table 6 結晶の結晶学的データ **3e~3g**

Crystal	3e (isoflurane)	3f (fomepyzole)	3g (3-mrthylpyrazole)
Chemical Formula	C ₅₁ H ₄₂ Cl ₅ F ₅ N ₈ O ₅	C ₅₆ H ₅₂ Cl ₄ N ₁₂ O ₄	C ₅₆ H ₅₂ Cl ₄ N ₁₂ O ₄
Formula weight	1119.17	1098.89	1098.89
Crystal system	monoclinic	monoclinic	monoclinic
Space group	<i>P2₁/n</i>	<i>P2₁/n</i>	<i>P2₁/n</i>
<i>a</i> (Å)	16.1822(12)	16.2105(10)	16.0434(11)
<i>b</i> (Å)	6.9693(5)	7.0214(3)	6.8940(5)
<i>c</i> (Å)	23.5628(18)	23.5629(11)	24.0858(18)
α (°)	90.00	90.00	90.00
β (°)	104.236(2)	105.234(4)	103.308(3)
γ (°)	90.00	90.00	90.00
<i>V</i> (Å ³)	2575.8(3)	2587.7(2)	2592.4(3)
<i>Z</i>	2	2	2
<i>D_{calc}</i> (Mg/m ³)	1.443	1.410	1.408
<i>T</i> (K)	100	100	100
<i>R</i> ₁ , <i>wR</i> ₂ [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0.0816, 0.2524	0.0528, 0.1577	0.0643, 0.1672
CCDC No.	2155084	2155082	2155083

第三節 臭素原子をもつ環状化合物の液体医薬品の包接

この多孔質結晶 **5b** をフェノール誘導体であるサリチル酸メチル (**f**)、グアイアコール (**g**)、オイゲノール (**h**) の SCSC 方式で包接を目指した。また、この多孔質結晶は一般有機溶媒に対して明確な堅牢性を示している。まず、液体ゲストとして、局所麻酔薬、農薬、香料、防腐剤として様々な分野で使用されているサリチル酸メチル、グアイアコール、オイゲノールなどのフェノール化合物を選択した (Fig. 69)。

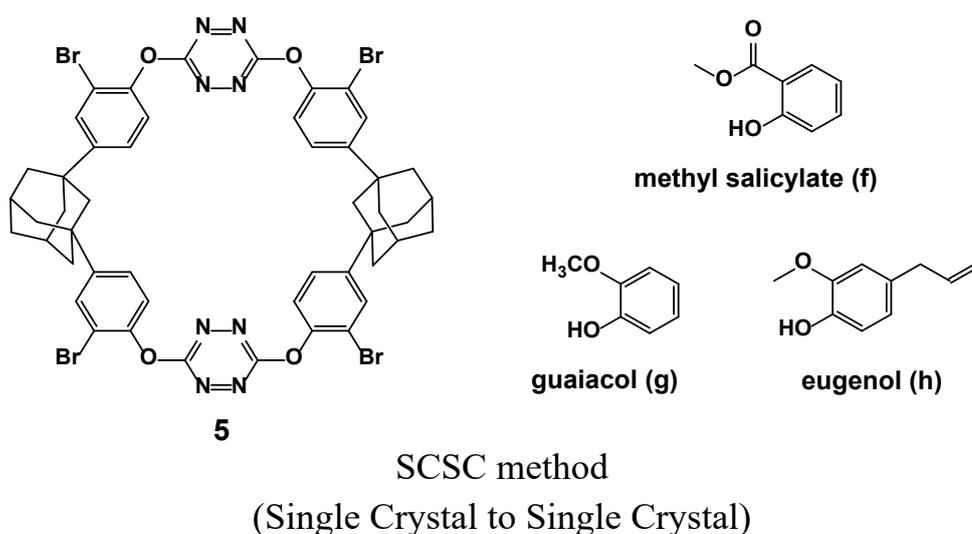


Fig. 69 臭素原子を有する環状化合物と液体医薬品分子サリチル酸メチル (**f**)、グアイアコール (**g**)、オイゲノール (**h**)

第一項 臭素原子をもつ環状化合物の液体医薬品の取り込み

5 の多孔質結晶 **5b** をサリチル酸メチル **f** またはグアイアコール **g** に 50°C で 24 時間浸漬すると、結晶性が失われることなく吸着結晶 **5f**、**5g** を生成した。CDCl₃ に溶解した結晶 **5f**、**5g** を含む溶液の ¹H NMR 解析から、**5** とゲストの化学量論比は約 1:1 と評価された。オイゲノール **h** に 50°C で 12 時間浸漬すると、結晶 **5h** が得られたが、いくつかの結晶の結晶性が失われていた。単結晶 X 線回折測定の結果、**5f**~**5h** の結晶パラメーターは元の結晶と同様であり、**5** の形状や配置が保持されていることがわかった。空間群 *P2₁/c* の単斜晶系で 3 つの結晶が得られ、その非対称単位には **5** の半分子とゲスト

の半分子で含まれていた。X線解析の結果より、アダマンタンユニットとテトラジン環の中心間距離は、結晶 **5f** が 13.28~13.30、11.99~12.01Å、結晶 **5g** が 13.33~13.19、11.96~12.08Å、結晶 **5h** が 13.35~11.94Å であった。ブロモベンゼン部分はすべて環状化合物の中心方向に内傾していたが、テトラジン環は 4 個の酸素原子からなる平面からわずかに離れて傾いていた。結晶 **5f** では、アダマンタンユニットの水素原子と **5** のベンゼン環との CH $\cdots\pi$ 相互作用（アダマンタンユニットの炭素原子とベンゼン環の最も近い炭素原子間の距離は 3.70Å）、ベンゼンユニットの水素原子と **5** の酸素原子との CH \cdots O 相互作用（ベンゼンユニットの炭素原子と酸素原子間の距離は 3.23Å）によりサリチル酸メチル **f** は環状ホスト化合物 **5** 中に取り込まれていることが確認された (Fig. 70)。

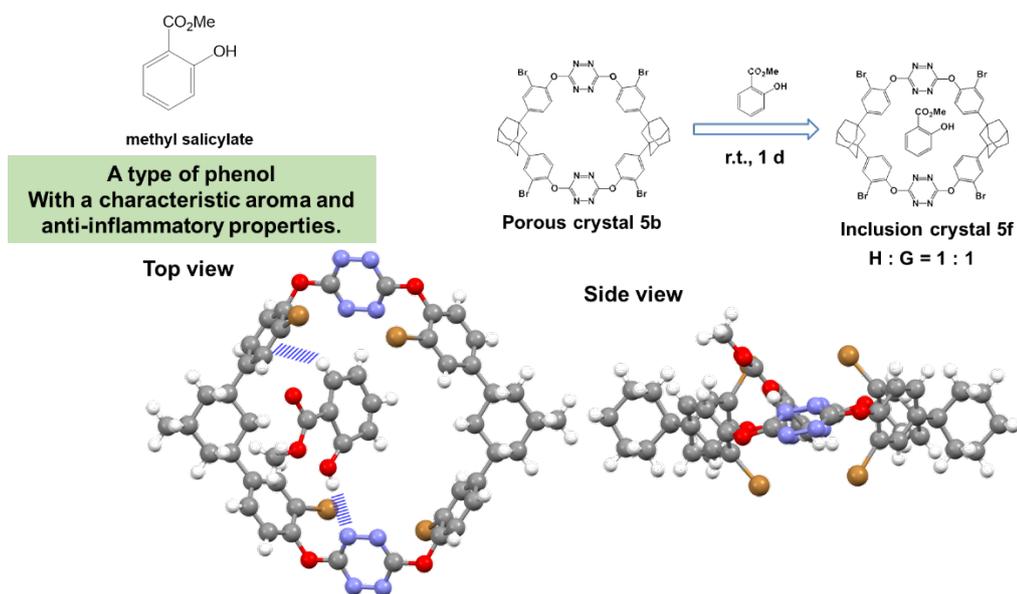


Fig. 70 空の結晶 **5b** によるサリチル酸メチル **f** の包接

結晶 **5g** では、グアイアコール **g** が **5** の水素原子とテトラジン環の窒素原子との OH \cdots N 相互作用（**5** の酸素原子とテトラジン環の窒素原子との距離は 2.85Å）および **5** のアダマンタン部位の水素原子とベンゼン単位との CH $\cdots\pi$ 相互作用（アダマンタン単位の炭素原子とベンゼン単位の中心との距離は 3.85Å）により単一分子で捕捉されていることが明らかになった (Fig. 71)。

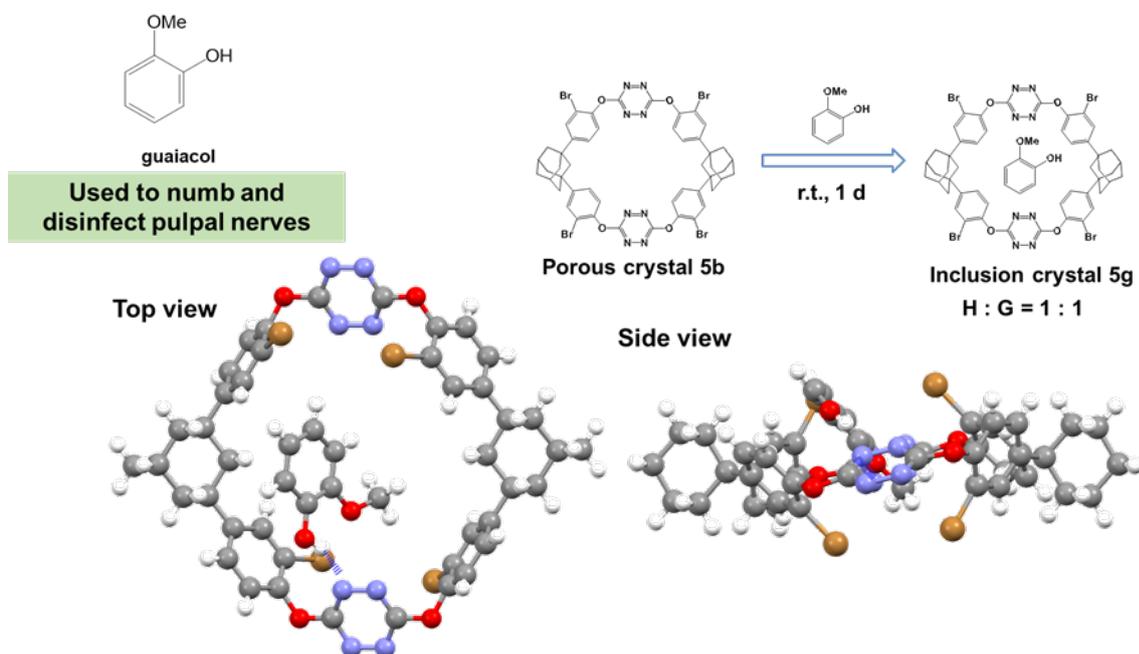


Fig. 71 空の結晶 **5b** によるグアイアコール **g** の包接

結晶 **5h** では、**h** のメチレン基の水素原子とテトラジン環の窒素原子との $\text{CH}\cdots\text{N}$ 相互作用（メチレン基の炭素原子とテトラジン環の窒素原子との距離は 3.28\AA ）および **h** のメチレン基の水素原子と **5** のベンゼン環との $\text{CH}\cdots\pi$ 相互作用（**h** の炭素原子とベンゼン環の中心との距離は 3.18\AA ）によってオイゲノール **h** は **5** に包接されていた (Fig. 72)。

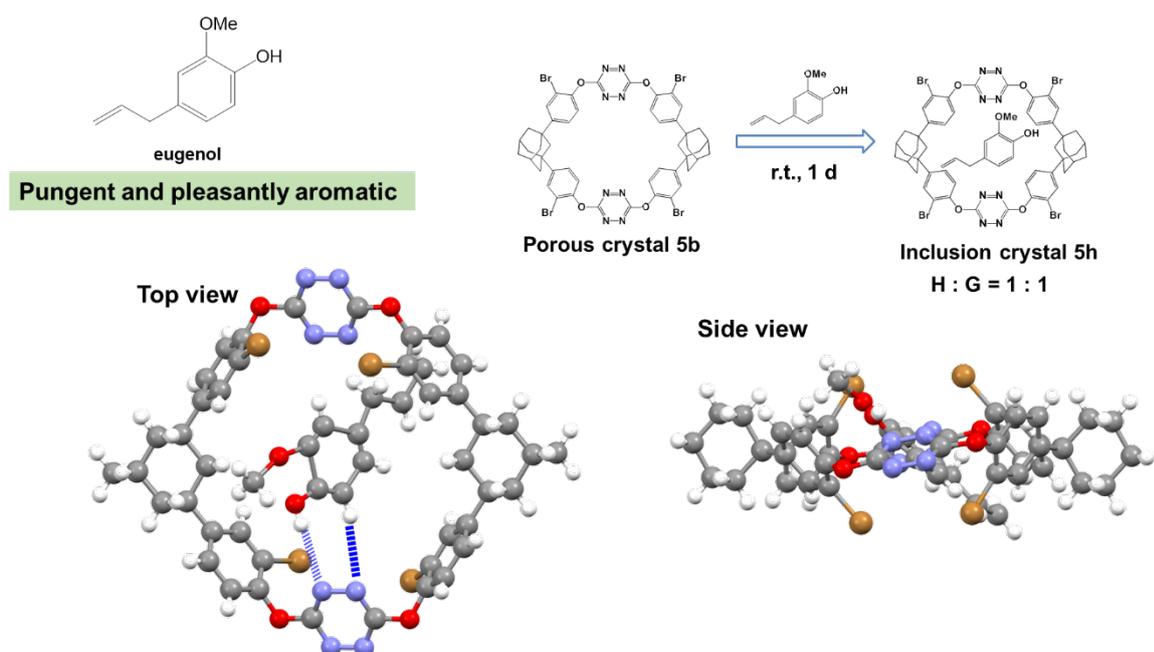


Fig. 72 空の結晶 **5b** によるオイゲノール **h** の包接

すなわち、結晶 **5f~5h** では **5** とゲストの比が 1:1 であった。結晶状態では、環状化合物 **5** は空洞を持つ六角形の骨格を有していた (Fig. 73)。

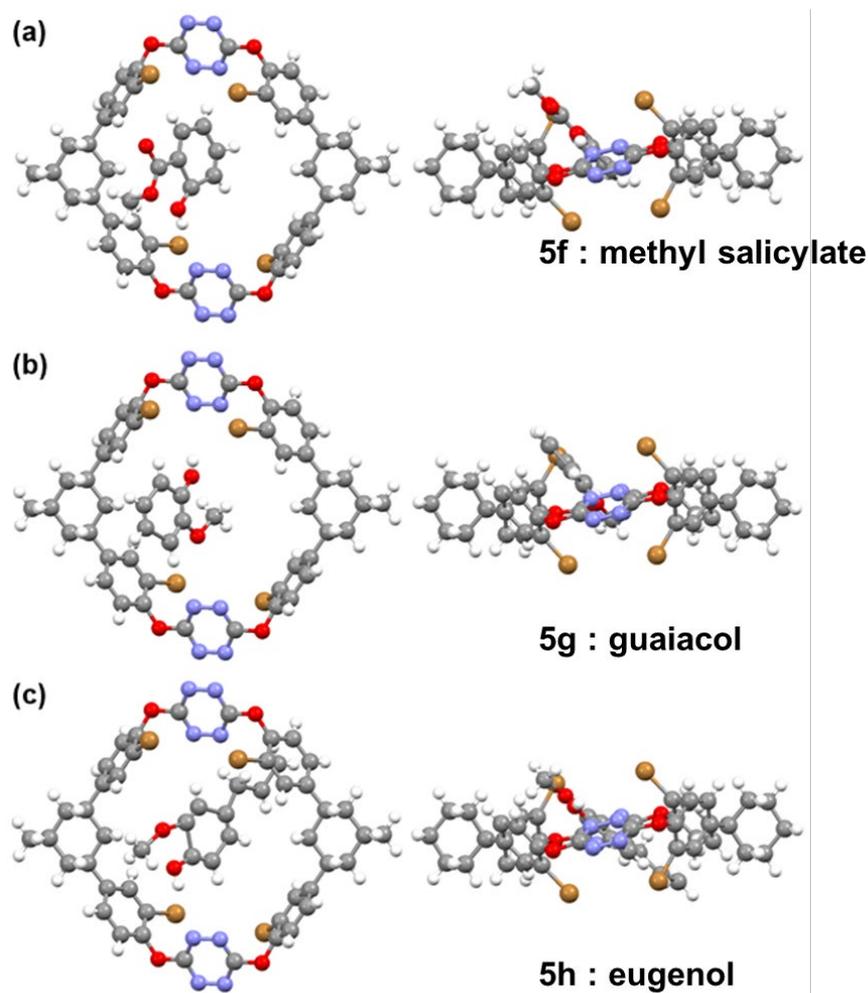


Fig. 73 臭素原子を有する環状化合物の液体医薬品の包接 (a) 臭素環状化合物によるサリチル酸メチルの取り込み結晶 : **5f**、(b) 臭素環状化合物によるグアイアコールの取り込み結晶 : **5g**、(c) 臭素環状化合物によるオイゲノールの取り込み結晶 : **5h**

第二項 環状化合物の選択性

X線解析の結果より、3つの結晶 **5f~5h** において、アダマンタン部分の水素原子とベンゼン環の間の複数の $\text{CH}\cdots\pi$ 分子間相互作用 (アダマンタン部分の炭素原子とベンゼン環の最も近い炭素原子間の距離は $3.66\sim 3.84\text{\AA}$) と、アダマンタン部分の水素原子と酸素原子間の $\text{CH}\cdots\text{O}$ 相互作用 (アダマンタン部分の炭素原子と酸素原子の間の距離は

3.61~3.63Å) が確認された (Fig. 74)。さらに、3.09~3.11Å の距離の Br...N 接触がみられ、臭素原子が環状有機骨格の保存に寄与していることが示された。**5** のキャビティ内の 3 つのゲストは平面的な構造をとっており、これは 1 次元の空孔に起因すると推定される。そのため、ゲストはチャンネル軸に直接沿って配置されていた。塩素置換した環状化合物 **3** の多孔質結晶をホストとして **f~h** を包接した場合、液体ゲストへの浸漬後 1 時間以内に多孔質結晶の結晶性が失われることがわかった。

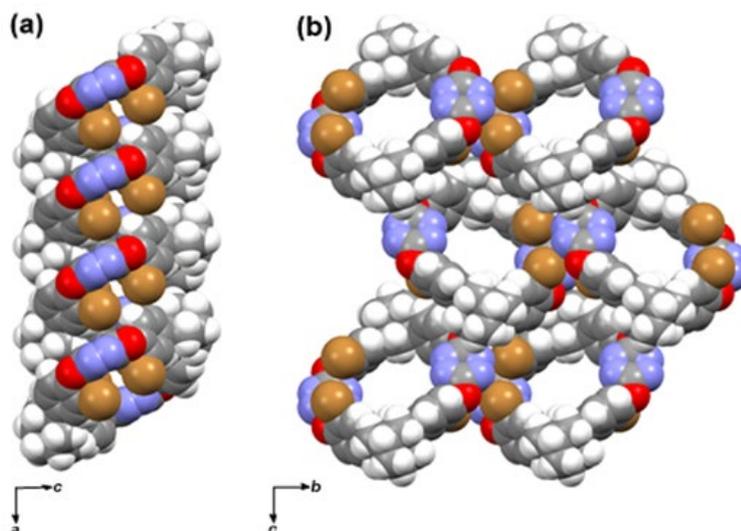


Fig. 74 ゲスト化合物のパッキング構造の比較

第三項 空孔内細孔容積

Mercury²⁸⁾により単位格子の計算上の空隙体積は、**3** の多孔質結晶で 24.5%、**5** の多孔質結晶で 16.5%である。また、この多孔質結晶は一般有機溶媒に対して明確な安定性を示している。6 つの結晶の SCSC 方式による取り込み前後の細孔特性の変化を調べるために、細孔内の体積を算出した。ユニットセル体積に対する空孔内細孔容積の比率は、結晶 **3e** が 24.5%、結晶 **3f** が 24.7%、そして結晶 **3g** が 24.5%、結晶 **5f** が 16.3%、結晶 **5g** が 16.5%、結晶 **5h** が 16.5%であることが確認された。**3e~3g** と **5f~5h** のボイド体積はほぼ同じであり、これらのゲスト分子では環状有機骨格が保持されていることがわかった(Fig. 75)。

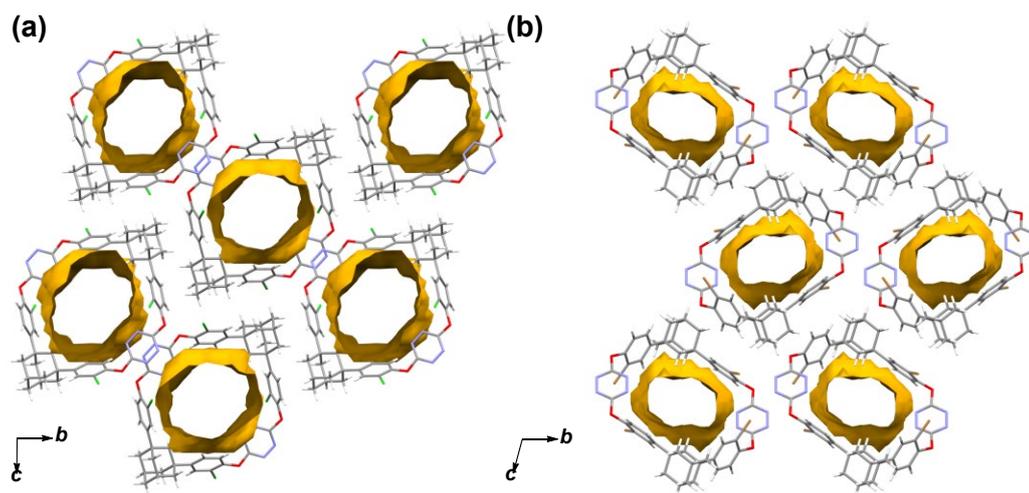


Fig. 75 空孔内細孔容積の比較 (a) 塩素原子をもつ結晶のパッキング、(b) 臭素原子をもつ結晶のパッキング図.

第三章第三節で論じた化合物 **5f~5h** の結晶データを Table 7 に示す。

Table 7 結晶の結晶学的データ **5f-5h**

Crystal	5f (methyl salicylate)	5g (guaiacol)	5h (eugenol)
Chemical Formula	C _{54.88} H _{46.88} Br ₄ N ₈ O _{6.58}	C ₅₅ H ₄₈ Br ₄ N ₈ O ₆	C ₅₈ H ₅₂ Br ₄ N ₈ O ₆
Formula weight	1243.34	1236.65	1276.71
Crystal system	monoclinic	monoclinic	monoclinic
Space group	<i>P2₁/c</i>	<i>P2₁/c</i>	<i>P2₁/c</i>
<i>a</i> (Å)	7.6330(15)	7.6468(13)	7.6484(7)
<i>b</i> (Å)	14.156(3)	14.252(2)	14.0921(12)
<i>c</i> (Å)	22.538(4)	22.332(4)	22.527(2)
α (°)	90.00	90.00	90.00
β (°)	91.309(5)	91.376(4)	91.699(3)
γ (°)	90.00	90.00	90.00
<i>V</i> (Å ³)	2434.7(8)	2433.1(7)	2426.9(4)
<i>Z</i>	2	2	2
<i>D</i> _{calc} (Mg/m ³)	1.696	1.688	1.747
<i>T</i> (K)	100	100	100
<i>R</i> _{1,w} <i>R</i> ₂ [<i>I</i> >2σ(<i>I</i>)]	0.0317, 0.0834	0.0315, 0.0764	0.0379, 0.1304
CCDC No.	2155079	2155080	2014534

第四節 小括

液体医薬品の構造解明のための CS 法において、ハロベンゼン部分とテトラジン部分を有する 2 種類のアダマンタン含有環状化合物を多孔質材料として用い、その構造解析に成功した。塩素原子を含む環状化合物 **3** は、1 次元の細孔を持つ管状集合体からなる分子ネットワークに配列していた。この多孔質結晶 **3b** を鎖状医薬品分子であるイソフルラン **e**、ホメピゾール **f**、3-メチルピラゾール **g** に浸すと、SCSC 方式で吸着した結晶を得ることができた。X 線解析の結果、多孔性結晶中の環状化合物のコンフォメーションとパッキングは、元の結晶中のものと比べてほとんど変化していないことがわかった。この多孔質結晶 **3b** を液体ゲストに浸すと、液体ゲストを含む多孔質結晶 **3e~3g** が得られ、多孔質結晶中の環状化合物のコンフォメーションやパッキングは元の結晶中のものとほとんど変わらなかった。さらに、臭素原子を含む環状化合物 **5** は、1 次元の細孔を持つ管状集合体からなる分子ネットワークに配列していた。さらに臭素原子を含む多孔質結晶 **5b** をフェノール類医薬品分子であるサリチル酸メチル **f**、グアイアコール **g**、オイゲノール **h** に浸すと、SCSC 方式で吸着した結晶 **5f~5h** を得ることができた。また、それぞれの環状化合物とゲスト分子に選択性があることが分かった。塩素原子ではフェノール類や芳香族性のゲストでは結晶が溶けるが、鎖状またはアミン類では結晶性を維持し包接に適している (Fig. 76)。臭素原子では鎖状またはアミン類では結晶が溶けるが、フェノール類や芳香族性のゲストでは結晶性を維持し包接していることがわかった。これにより各環状ホスト分子に選択性があると示唆された。(Fig. 77)。これにより液体医薬品に有用な方法であると結論できる。

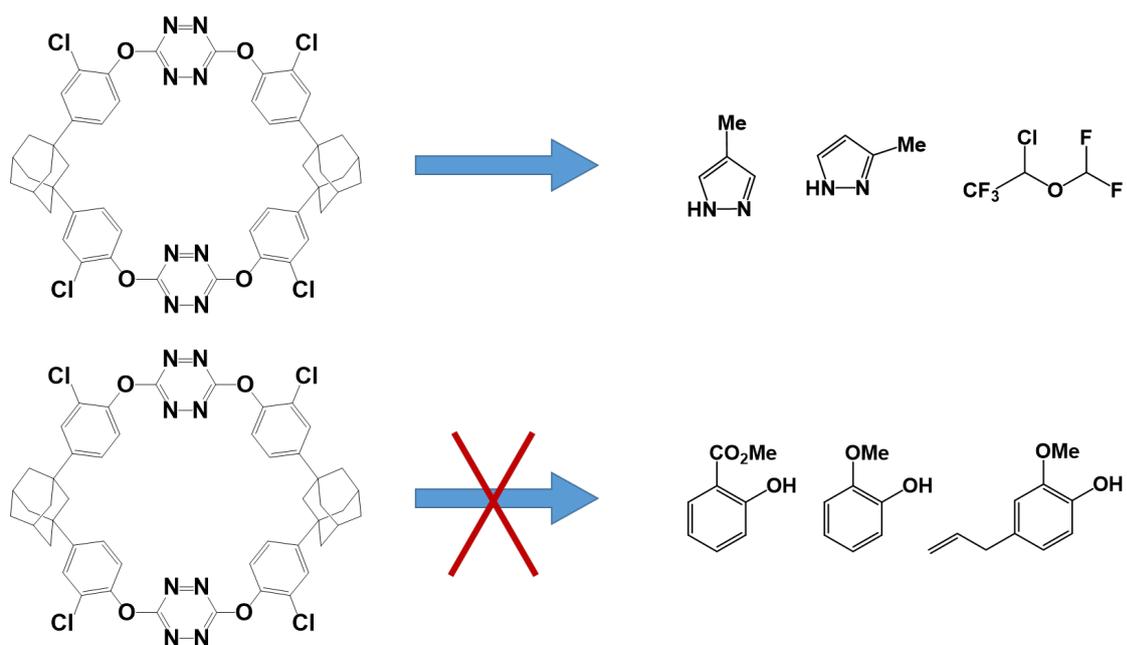


Fig. 76 塩素原子を含む環状化合物のゲスト分子の選択性

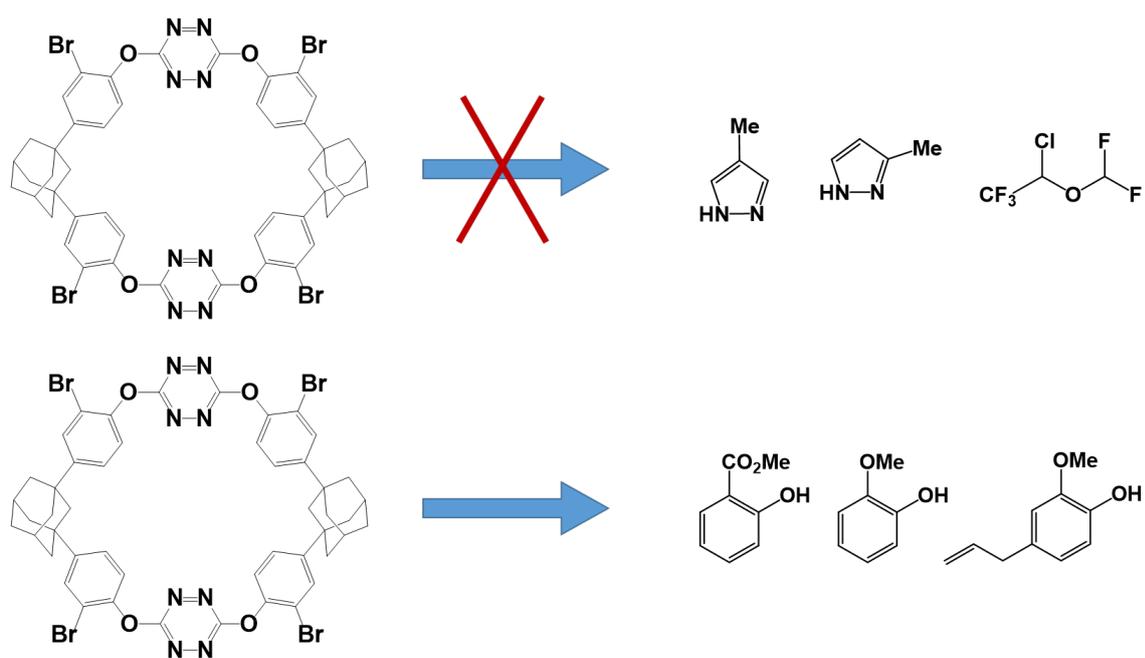


Fig. 77 臭素原子を含む環状化合物のゲスト分子の選択性

第四章 アダマンタン系環状化合物の一連の多孔性有機結晶による水吸着特性

第一節 序論

レゾルシン[4]アレーン、ピロガロール[4]アレーン、シクロトリベンゾインなどの環状化合物による水分子またはクラスターを有する種々の包接結晶を溶液結晶化し、⁷⁶⁻⁷⁹⁾ 単一およびオリゴマー水の結晶構造を X 線解析により決定した。しかし、多孔性有機環状化合物による水の取り込みに関する報告は限られている⁸⁰⁾。Atwood と Barbour は、チアカリックス [4] アレーンで構成された一見非多孔性の結晶に水が拡散することを示した⁸¹⁾。Kim と共同研究者は、ククルビツリルベースの多孔質材料による複数の水の吸着について報告した⁸²⁾。一次元の孔の形状や表面特性が異なる複数の多孔性有機環状化合物によって水分子を捕捉する結晶の包括的な構造解析は、閉じ込められた内部空間における複数の水分子に対して構造的に有用で魅力的な情報を提供する可能性があり、挑戦的な課題である。このような観点から、単結晶から単結晶への変換 (SCSC) は、環状ホスト化合物に対する水分子の数、配向、位置を詳細に同定するのに有用な手法である。ピラジンまたはテトラジンユニットを有する 3 つのアダマンタン系環状化合物を用いて、1 次元の空孔を有する多孔性有機結晶を生成し、空気または液体の水分子を単結晶から単結晶へと複数取り込むことを目指した。

第二節 様々な組み合わせの環状化合物

これまでにピラジン環やテトラジン環を持つハロゲン置換アダマンタン系環状化合物 (3、5、7) の 3 つの多孔性結晶による SCSC 方式の水の吸着とその構造解析を検討した (Fig. 78)。

X: Cl, Y: N (3)

X: Br, Y: N (5)

X: Cl, Y: CH (7)

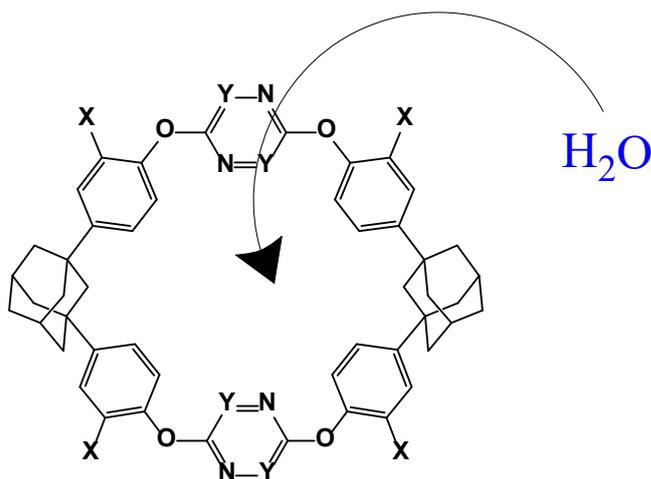
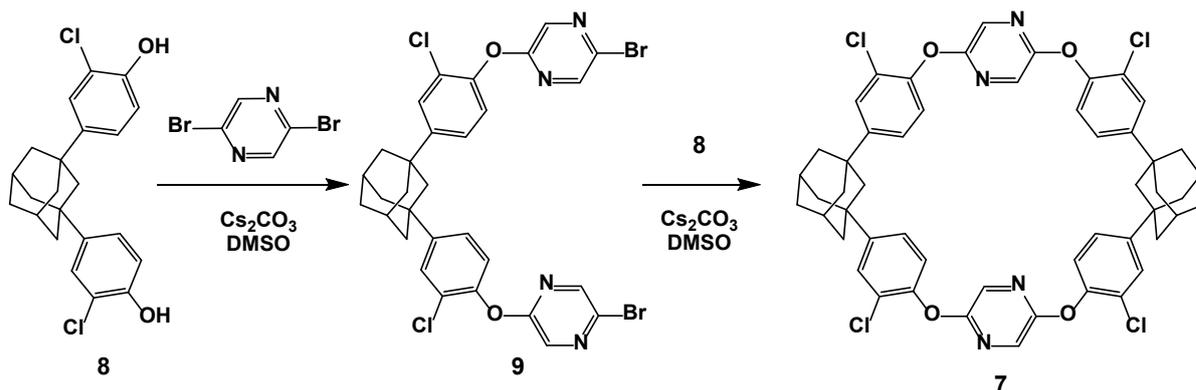


Fig. 78 様々な環状化合物での水吸着の検討

ハロベンゼン及びテトラジンユニットを有するアダマンタン含有環状化合物(3,5)が、固体状態で永久的な固有細孔性を示し、液体有機化合物を吸着することを見出した。環状化合物は空洞を持つ六角形の構造をしており、これが細孔を持つ分子ネットワークに組み合わされている。3と5の空の結晶では、その大きさや形状が比較的異なっている。5の空の結晶は空にする過程により環状有機骨格の構造変化を起こしたが、SCSC方式では5の空の結晶はゲストの吸着後も骨格が維持されたままであった。

第一項 ピラジン環を用いた環状化合物の合成

水分子の多孔性結晶への効果的な捕捉を実現するために、テトラジンの代わりにピラジンを組み込むことによって、より強い水素結合相互作用を示すアダマンタン含有環状化合物を新たに設計した。Scheme 4 に従って、芳香族求核置換反応を段階的に行い、環状化合物7を合成した。クロロフェノールユニットを有する二置換アダマンタン(8)を2,5-ジブロモピラジンを求電子剤として炭酸セシウムの存在下で反応させると、90%の収率で化合物9を得た。9と8を反応させると、35%の収率で目的の環状化合物7が構築された。化合物7と9はNMRで構造を確認した。



Scheme 4 塩素原子を持つピラジン環を有する環状化合物 **7** の合成

第二項 ピラジンを有する環状化合物の結晶化

ピラジン環を有する環状化合物 **7** のジクロロメタン溶液をゆっくり蒸発させて結晶 **7a** を得た (Fig. 79)。結晶 **7a** をジエチルエーテルに浸漬すると、結晶 **7b** が得られた (Fig. 80)。結晶 **7b** を 100°C で 3 日間真空処理した後、常温常圧に置くと、結晶 **7c** が得られた (Fig. 81)。

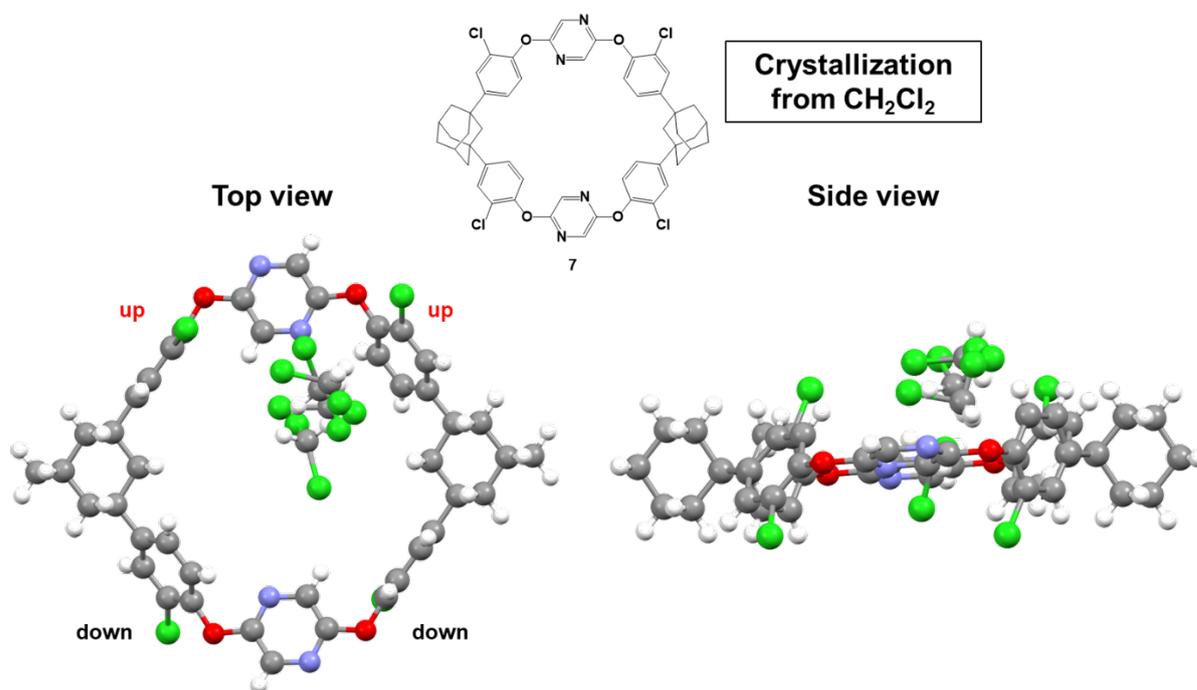


Fig. 79 ピラジン環を有する環状化合物 **7** のジクロロメタン結晶 **7a**

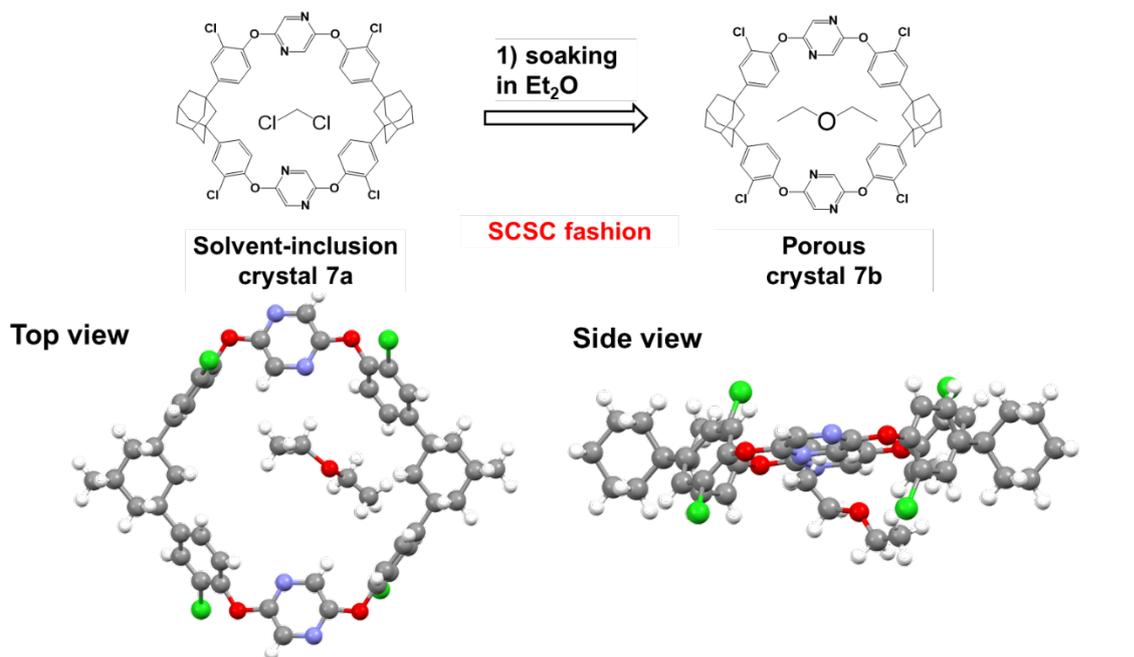


Fig. 80 ジクロロメタン結晶 **7a** から溶媒除去操作により得られた結晶 **7b**

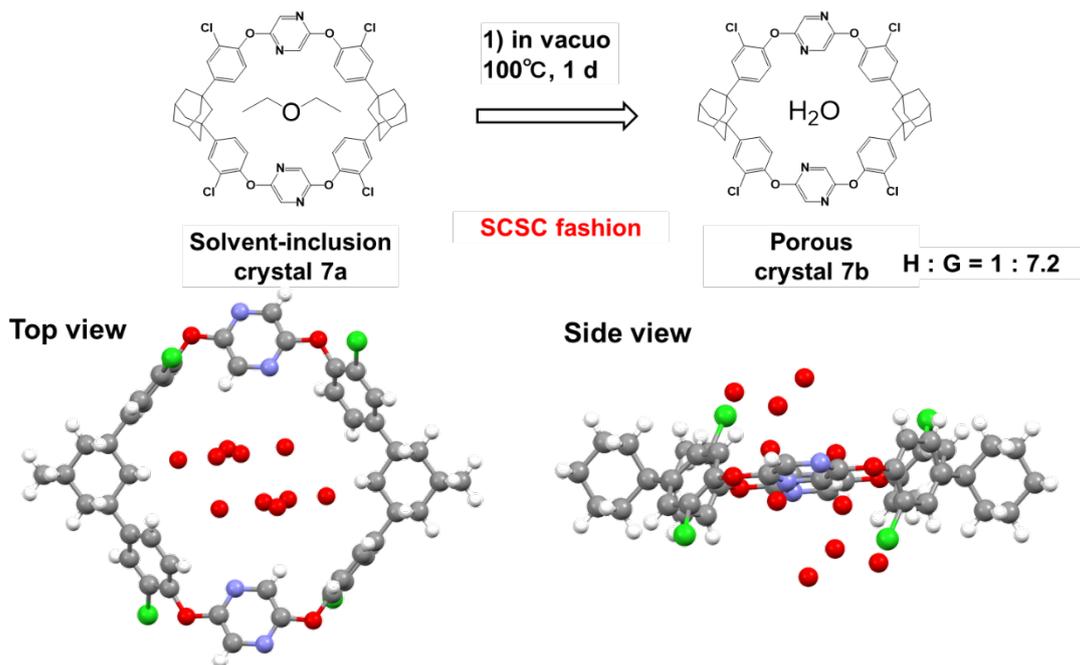


Fig. 81 結晶 **7b** より空気中の水を吸着する結晶 **7c**

単結晶 X 線構造解析から、3 つの結晶について空間群 $P2_1/n$ の単斜晶系の結晶が得られた。7 と含まれるゲストの化学量論比は、結晶 **7a** がホスト分子 1:ジクロロメタン分子 2.31、結晶 **7b** がホスト分子 1:ジエチルエーテル 1、結晶 **7c** がホスト分子 1:水 3.6 で

あった。すべての結晶において、環状化合物は空洞を持つ類似の六角形構造であった。アダマンタンユニットとピラジン環の重心間距離は、結晶 **7a** で 13.83Å と 11.67Å、結晶 **7b** で 13.85Å と 11.67Å、結晶 **7c** で 13.92Å と 11.62Å であった。2つの塩素置換ベンゼン環のペアは、架橋酸素原子からなる環状平面に対して斜めまたは直交していた。2つの塩素原子のペアは上下のリムに配置されていた。2つのピラジン環は環状平面上にほぼ水平に並んで配置されていた。結晶 **7a** または **7b** では、ジクロロメタンまたはジエチルエーテルが **7** の空洞内に收容されていた。ジエチルエーテルを含む結晶 **7b** は、結晶性を損なうことなく結晶 **7a** から SCSC 方式で与えられ、コンフォメーション **7** が保持された (Fig. 82a, b)。

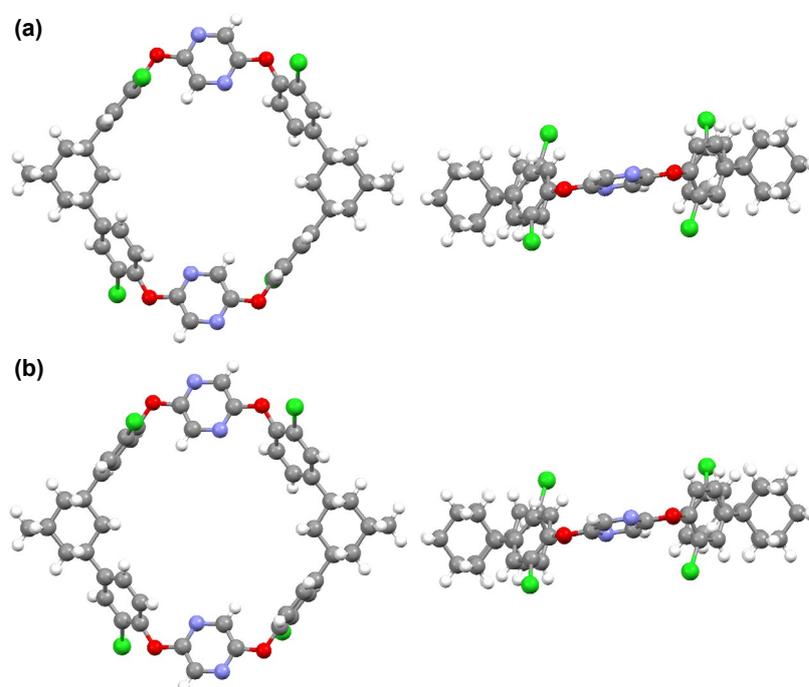


Fig 82 ピラジン環を有する環状化合物の X線解析の結果 (a) ジクロロメタン結晶: **7a**、(b) ジエチルエーテル結晶: **7b**. なお、(a)、(b) の溶媒分子はわかりやすくするため省略している。

第三項 ピラジン環状化合物の水吸着

結晶 **7b** にトラップされたジエチルエーテルを除去して空結晶の調製を行った。X線解析の結果、興味深いことに、結晶 **7c** は空気中の水分に由来すると思われる水分子を吸着していることがわかった。結晶 **7c** は、結晶 **7b** から SCSC 方式で得られたもので、

7のコンフォメーションは変化していなかった。水分子の酸素原子 (O3、O4、O5、O6、O7/61%、60%、36%、16%、8%) は無秩序モデルとして解析、精密化された。このことは、1つのユニットセルに合計7.2個の水分子が含まれていることを示唆しており、ソルベントマスク解析でも確認された。3つの結晶では、クロロベンゼンユニットの水素原子とピラジン環の窒素原子との間のCH \cdots N相互作用およびクロロベンゼンユニットの水素原子と架橋酸素原子との間のCH \cdots O相互作用を通じて、環状サイクルが空孔を含む類似の層およびネットワーク構造に組み合わされていた。このように、7の結晶に含まれる環状有機骨格は、有機媒体や水に対して安定であることがわかる。さらに、結晶7cを室温で1日水に浸すと、結晶7cに類似の結晶を得ることができた (Fig. 83a、b)。

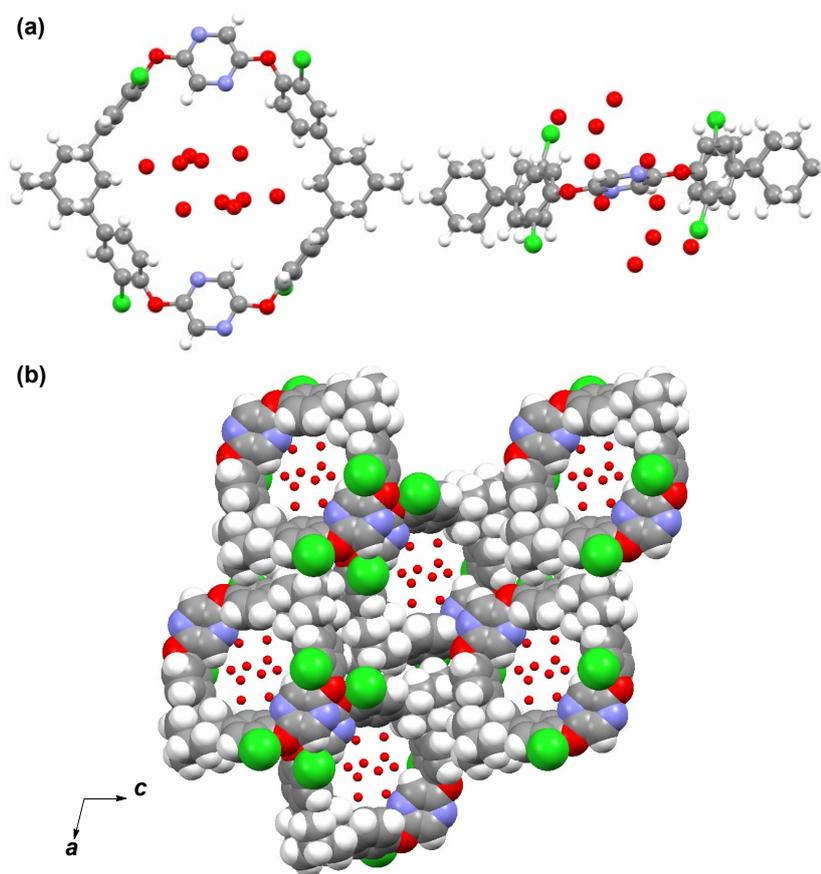


Fig. 83 ピラジン環を有する環状化合物のX線解析の結果 (a) 水吸着結晶: 7c、(b) 水吸着結晶のパッキング図

第三節 テトラジン環を有する環状化合物

これまでの多孔質結晶 **3**、**5** を用いて、水を含む結晶の作製とその構造解析を行った。空の結晶 **3b** と **5b** を室温で 24 時間水に浸すことで、水を含んだ結晶 **3h** と **5i** を得た。両結晶の X 線解析から、空間群 $P2_1/n$ の結晶が得られた。環状分子と水分子の化学量論的比率は、結晶 **3h** がホスト分子 1:水分子 6、結晶 **5i** がホスト分子 1:水分子 3.6 であった。両結晶とも、環状化合物は空洞を持つ六角形構造をとっていた。アダマンタン環とテトラジン環の重心間距離は、結晶 **3h** で 13.64Å と 11.80Å、結晶 **5i** で 13.61Å と 11.72Å であった。ハロゲン置換されたベンゼンユニットとテトラジン環の向き、および環状平面に対するハロゲン原子の位置は、結晶 **7c** とほぼ同様であった。

第一項 塩素原子をもつテトラジン環状化合物の水吸着

結晶 **3h** では、初期の結晶 **3b** に比べて **3** のコンフォメーションとパッキングが維持されており、これは有機結晶が水中では壊れてしまうのが普通であるが、この多孔質結晶は水中で安定であり結晶性も失われていないことから、環状有機骨格が水中でも強靱であることが示された。水分子が disorder している 5 つの酸素原子 (O3、O4、O5、O6、O7) が解析、精密化され、非対称ユニットにおいて O3/O4/O5/O6/O7 がそれぞれ 59%/58%/62%/61%/60% の占有率であることが分かった。1 つのユニットセルには合計 12 個の水分子が含まれていた。環状化合物は、クロロベンゼンユニットの水素原子と架橋酸素原子との間の CH \cdots O 相互作用、およびアダマンタン部分の水素原子とクロロベンゼンユニットとの間の CH \cdots π 相互作用を通じて、細孔を含むネットワーク構造に配列した(Fig. 84)。

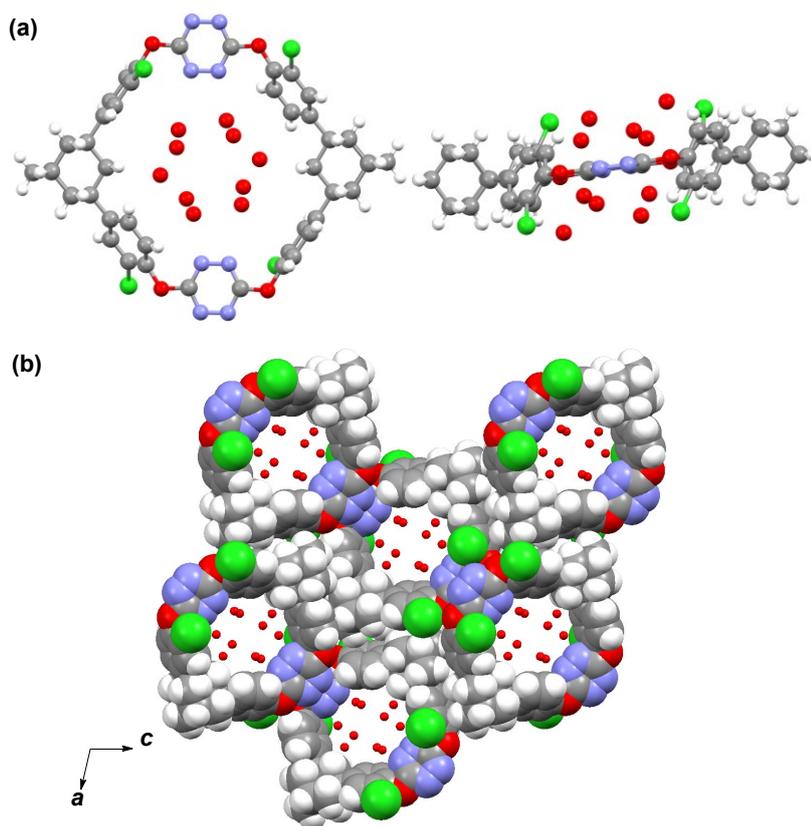


Fig. 84 (a) 水吸着の結晶構造: **3h**、(b) パッキング図

第二項 臭素原子をもつテトラジン環状化合物の水吸着

結晶 **5b** では、臭素原子のコンフォメーション変化に伴い、**5** のコンフォメーションとパッキングが元の結晶 **5i** に比べて大きく変化しており、環状有機骨格が柔軟であることが示唆された。水分子が disorder している酸素原子 (O3、O4、O5) を解析、精密化したところ、非対称ユニットにおいて O3/O4/O5 がそれぞれ 67%/61%/52%の占有率であった。従って、1つのユニットセルに合計 7.2 個の水分子がトラップされていることになる。環状化合物は、アダマンタン骨格とブロモベンゼン骨格の水素原子間の CH \cdots π 相互作用とテトラジン骨格間の分子間相互作用により、細孔を有するネットワーク構造に整列していた(Fig. 85)。

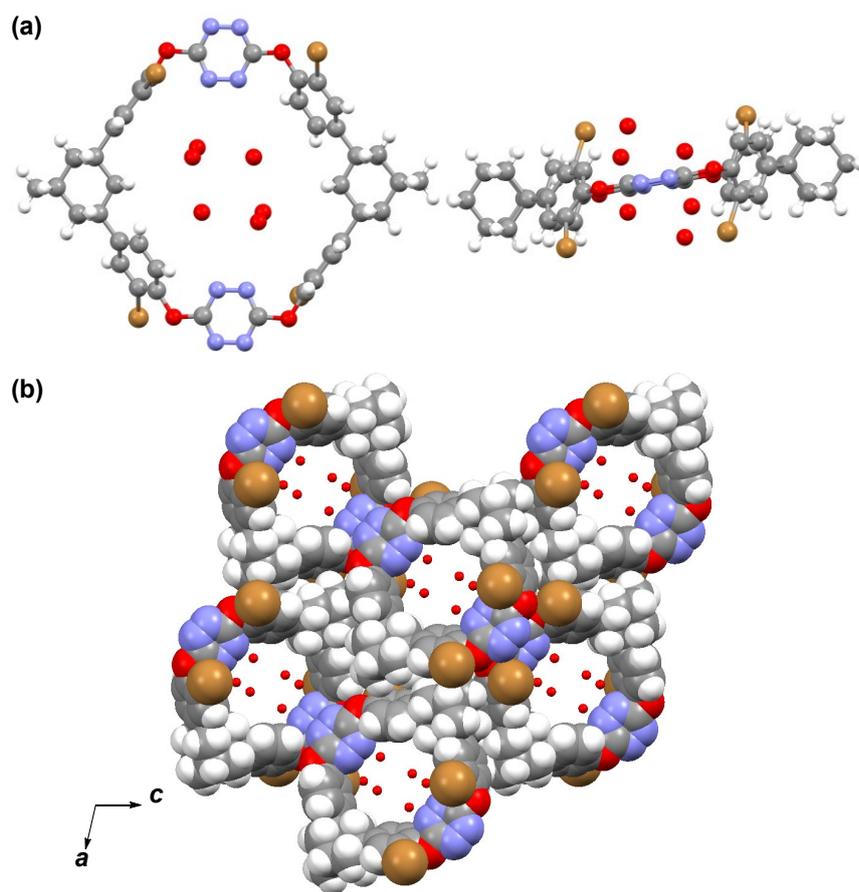


Fig. 85 (a) 水吸着の結晶構造: **5i**、(b) パッキング図

第四節 空孔内細孔容積のテトラジン環とピラジン環の比較

3つの結晶の実験結果から、それぞれの多孔性有機環状化合物に以下のような水中での水吸着の性質が見出されたことは特筆される。水の吸着能と細孔の大きさ・形状の関係を明らかにするために、3つの多孔性有機結晶のボイド体積を計算した。単位格子体積に対するボイド体積の割合は、結晶 **7c** で 24.2%、結晶 **3h** で 23.9%、結晶 **5i** で 24.4% だった。さらに、環状化合物 (**7**、**3**、**5**) の結晶パッキングは、Fig. 85 に示すようにほぼ同様であった。また、多孔性有機環状化合物では、細孔の大きさや形状がほぼ類似していた。**7** の多孔質結晶は空気中の水分子を捕らえることができたが、**3** や **5** の多孔質結晶はそれとは対照的であった。これは、窒素原子と水素原子が水分子と水素結合を形成しているためと推測され、ピラジン部分が重要な役割を担っている。また、結晶 **3h** の水分子の数は結晶 **5i** のそれよりも多く、環状化合物上のハロゲン原子が水分子の吸

着を決定していると考えられる。この点については、3の空の結晶による水の包接による構造変化も関係している可能性がある(Fig. 86)。

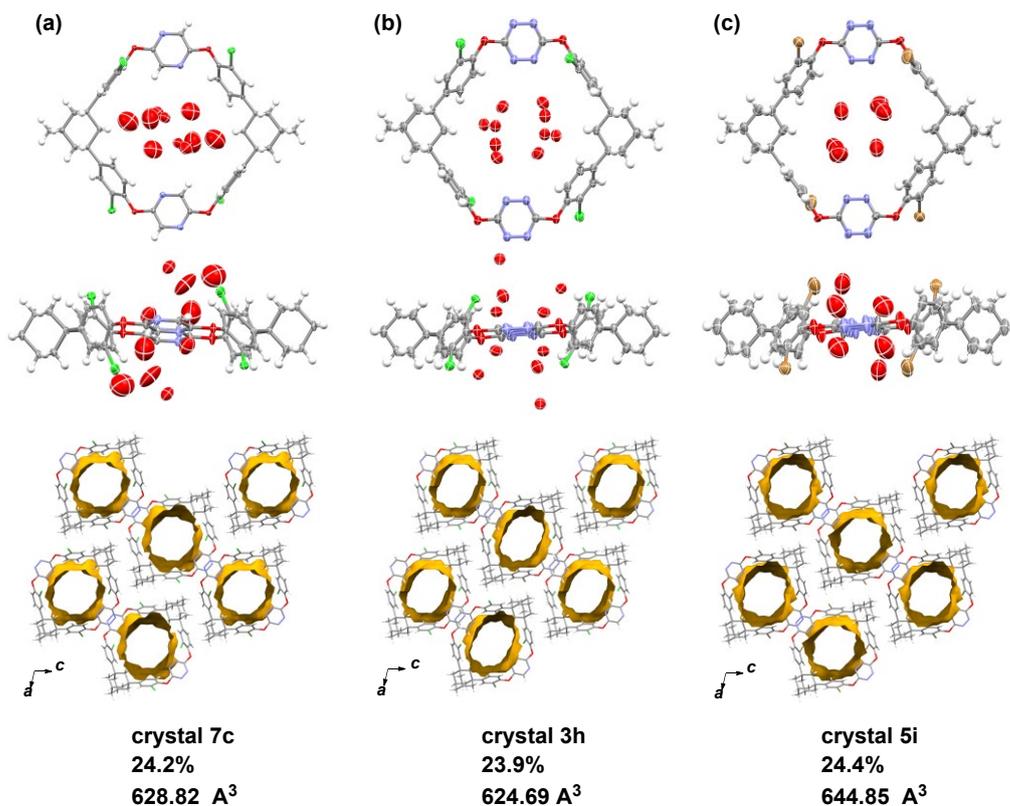


Fig. 86 塩素置換したピラジン環状化合物: 7c とテトラジン環 3h、5i の比較と
空孔内細孔容積比較

第四章で論じた化合物 **7a~7c**、**3h**、**5i** の結晶データを Table 8 に示す。

Table 8 結晶の結晶学的データ **7a~7c**、**3h**、**5i**

Crystal	7a (CH ₂ Cl ₂)	7b (diethylether)	7c (H ₂ O)	3h (H ₂ O)	5i (H ₂ O)
Chemical Formula	C _{54.31} H _{48.62} Cl _{8.62} N ₄ O ₄	C ₅₆ H ₅₄ Cl ₄ N ₄ O ₅	C ₅₂ H ₄₄ Cl ₄ N ₄ O _{7.64}	C ₄₈ H ₄₀ Cl ₄ N ₈ O ₁₀	C ₄₈ H ₄₀ Br ₄ N ₈ O _{7.58}
Formula weight	1126.80	1004.83	988.89	1030.71	1169.85
Crystal system	monoclinic	monoclinic	monoclinic	monoclinic	monoclinic
Space group	<i>P</i> ₂ ₁ / <i>n</i>	<i>P</i> ₂ ₁ / <i>n</i>	<i>P</i> ₂ ₁ / <i>n</i>	<i>P</i> ₂ ₁ / <i>n</i>	<i>P</i> ₂ ₁ / <i>n</i>
<i>a</i> (Å)	16.3935(11)	16.326(2)	16.4154(14)	16.080(6)	16.0547(9)
<i>b</i> (Å)	7.0220(5)	7.0749(9)	7.0285(6)	6.799(5)	7.0993(5)
<i>c</i> (Å)	23.5881(15)	23.550(3)	23.505(2)	24.380(11)	23.8784(15)
α (°)	90.00	90.00	90.00	90.00	90.00
β (°)	104.313(2)	105.465(3)	105.531(4)	102.86(3)	103.423(3)
γ (°)	90.00	90.00	90.00	90.00	90.00
<i>V</i> (Å ³)	2631.1(3)	2621.7(6)	2612.9(4)	2599(2)	2647.2(3)
<i>Z</i>	2	2	2	2	2
<i>D</i> _{calc} (Mg/m ³)	1.422	1.273	1.490	1.317	1.468
<i>T</i> (K)	100	100	100	100	100
<i>R</i> ₁ , <i>wR</i> ₂	0.0634,	0.0640, 0.2289	0.0512,	0.0545, 0.1445	0.1250,
[<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	0.1940		0.1498		0.3357
CCDC No.	2190223	2190224	2190225	2190227	2190229

第五節 さらに水吸着結晶によるゲスト包接

X線解析により、一連のゲスト物質の中でも水は、生体内で欠かせない重要な物質である。その水中で安定な結晶を用いることで、実際に水中で使用されているアマンタジンの水中での取り込みを観測した。このことは、これら新規結晶スポンジによるゲスト分子取り込みを疑似生体内機構と比較すれば、その生体内での解明にもつながるものと考えられる。さらに水との親和性が高い単糖類のエリトルコースも取り込むことを確認した(Fig. 87)。

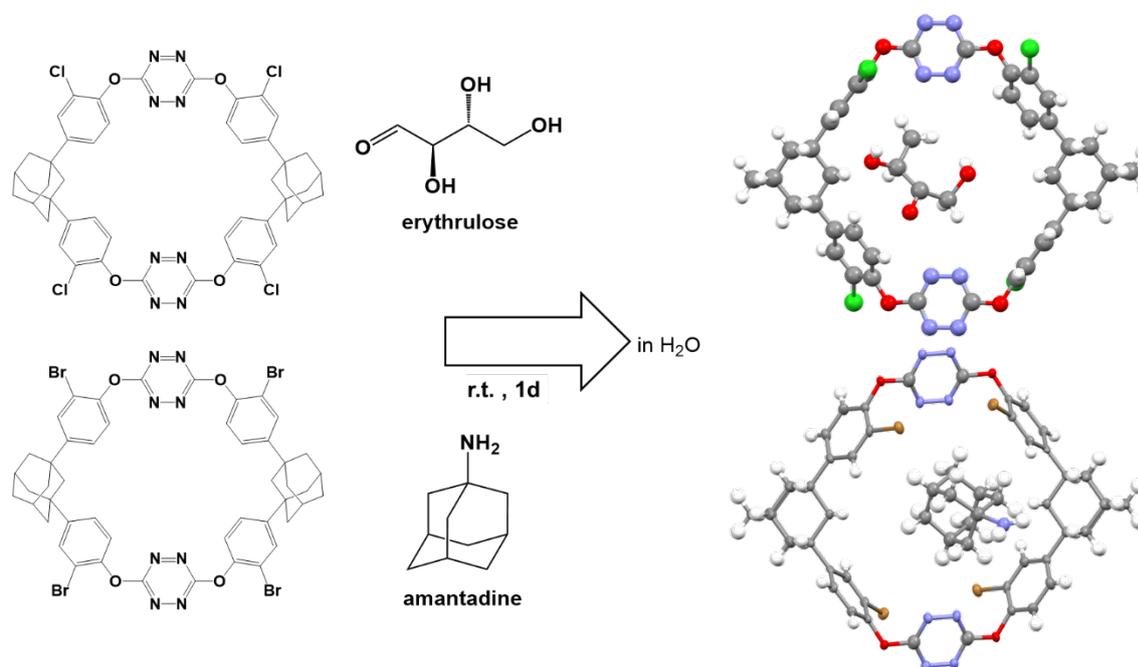


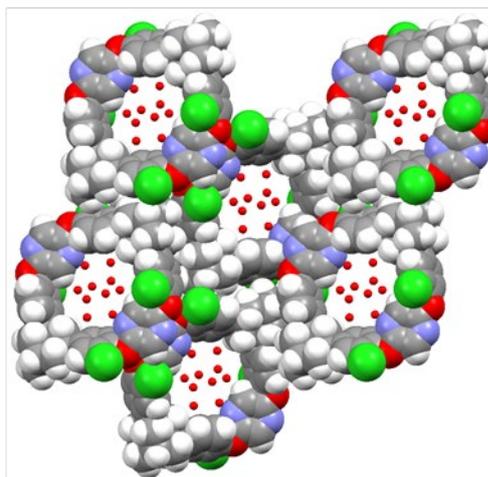
Fig. 87 水吸着を経てさらなる水溶性医薬品の包接

第六節 小括

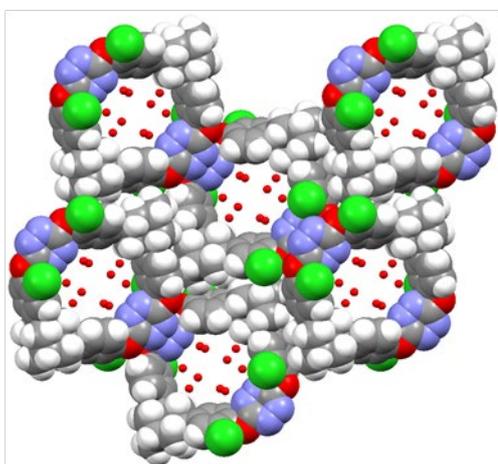
結論として、アダマンタン、ハロベンゼン、*N*-ヘテロ環部位からなる 3 種類の多孔性有機環状体による複数の水分子の吸着を SCSC 方式で解明した。3 種類の結晶の環状化合物から作られた 1 次元の空孔は、同じような大きさと形をしていた。ピラジン環を持つ環状化合物 **7** の結晶は、テトラジン環を持つ結晶とは異なり、空気中の水分

子を捕捉していたことが明らかになった。また、塩素置換したテトラジン環を有する環状化合物 **3** の結晶は、臭素置換した環状化合物 **5** よりも多くの水分子を吸着することが確認された。このように、アダマンタン含有環状化合物の多孔性結晶は、空気中の水分子や液体の水分子のホスト結晶として利用しやすい物質であることが示唆された。

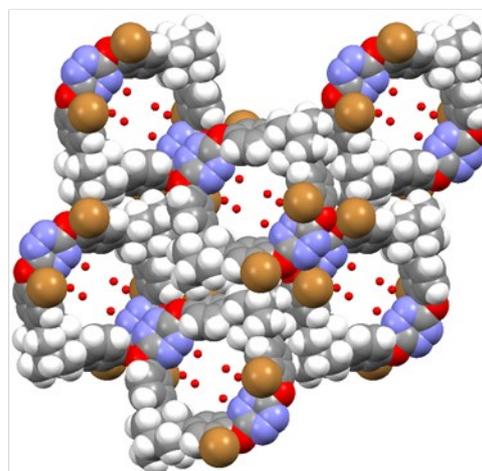
(Fig. 88)。



環状化合物 **7c**



環状化合物 **3h**



環状化合物 **5i**

Fig. 88 さまざまな環状化合物を用いた水吸着

総括及び展望

結晶化プロセスからすると非単一化合物が複合体を形成し、共結晶化することは熱力学的にも極めて不利と考えられる⁸³⁾。これを多孔質結晶に実用化した手法が結晶スポンジ法である⁸⁴⁾。本研究では、まず非環状分子による共結晶を用いた分子認識および構造決定について説明し、さらにこのホスト分子を環状とすることにより共結晶化を促すホスト分子として医薬品分子の構造決定に利用した例を示した。配向性の強い非環状アダマンタン分子の2量体環状超分子がゲスト分子である*p*-キシレンの形を認識して共結晶を形成し、他の異性体や類似構造体が溶液中に共存しても選択的にパラキシレンのみが分離されることを明らかにした。V型の非環状分子を用いて、低分子ではあるがこれまでに解析困難であったゲスト分子との共結晶化を行い、ホスト分子とゲスト分子の共結晶形成による分子認識および構造決定を行った。藤田結晶スポンジりに代わる新しい高効率のホスト分子としてアダマンタンを含むV型非環状分子を合成し、このホスト分子より溶媒分子とゲスト分子の分離を可能とした(第一章)。さらに、空孔を持った新しい環状ホスト分子の合成に成功し、この環状アダマンタン分子をジクロロメタンより再結晶したところ、単結晶を得られた。さらに、この空孔に生理活性アルコールである青葉アルコールが包接されることが確認された。X線構造解析を行ったところ、空孔内部に青葉アルコールやアルデヒドが入ったものが解析された。鎖状アルコールが構造決定できた例は少なく、青葉アルコールを構造解析できた初めての例である。これらの包接、または共結晶体のホスト-ゲスト相互作用であまり考慮されていない分散力の寄与を調べる試みが始まっている。塩素置換したアダマンタン系環状化合物と臭素置換したアダマンタン系環状化合物から、管状構造を持つネットワーク構造からなる多孔性結晶を作製した。(第二章)。さらに、臭素置換したアダマンタン系環状化合物から、筒状構造を持つネットワーク構造からなる恒久的な多孔性結晶を作製した。ゲストの吸脱着により1次元空孔の形状や大きさが変化し、環状化合物のコンフォメーション変化に伴うフレームワークの動的挙動が示された。一方、他のゲストが多孔性結晶に取り込まれると、その骨格は維持された。これらの過程はSCSC方

式で起こり、X線解析によって構造精密化した。既に藤田ら¹⁾が開発した結晶スポンジ内におけるサリチル酸メチル分子を解析し、結晶格子内部空間に取り込まれた分子は特徴的な数種類のコンホマーで存在していることを示した。このことは、活性を示す分子の構造多様性を初めて原子の分解能で解明した例である。さらに、結晶スポンジ法による金属錯体内における油状医薬品分子、イソフルラン及びホメピゾール、3-メチルピラゾールの高分解能X線構造解析を行いこれらの高分解能3次元構造解析に成功し、全身麻酔薬の構造多様性を明らかにしている。本研究では、独自に開発した環状アダマンタン宿主分子を用いて再度サリチル酸メチルのX線解析を行なったところ、この宿主ではサリチル酸メチルのコンフォメーションを一義的に決定することができた。さらにこの結晶スポンジを用いて生理活性を有する他のフェノール誘導体であるグアイアコールやオイゲノールについて構造解析を行なった結果、ホストとゲストとの水素結合などの有無により空孔における配置が異なることが示された。結晶スポンジを用いた構造解析による医薬品の分子親和性の検出は独自のものであり、今後の構造活性相関の研究に寄与すると考えられる。このテトラジン部分を有するアダマンタン含有環状化合物の多孔性結晶は、液状医薬品やその関連化合物の取り込みや構造解明に適した宿主分子であることを示すために包接実験を行った(第三章)。最後にピラジンまたはテトラジンユニットを有する3つのアダマンタン系環状化合物によって、1次元の空孔を有する多孔性有機結晶を生成し、空気または液体の水分子をSCSC方式で複数取り込むことが可能となった(第四章)。本研究を支える研究遂行手段として、精密構造解析法、単結晶X線構造解析の活用および、共結晶化の利用を重点的に行ってきた。これには構造解析の技術の進歩が必須である。またX線構造解析は万能ではなく、X線構造解析のみで構造決定するにはまだまだ困難な場合がある。ゆえにNMRや質量分析、計算化学等の、併用も行っていくことが必要である。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見出した(Fig. 89)。今後、医薬品の共結晶体を構築することによりDDSやプロドラッグなどに関する知見も得られると考えている。宿主分子とゲスト分子の共結晶体の形成をとおして、生理活性物質の宿主との相互作用を分子レベルで解析し、創薬研究へつなげたいと考えている。こ

これらのホスト-ゲスト化学の基礎研究において、単結晶X線構造解析を活用し、他の構造解析手法とともに、当該分野研究の推進に貢献することを期待している。

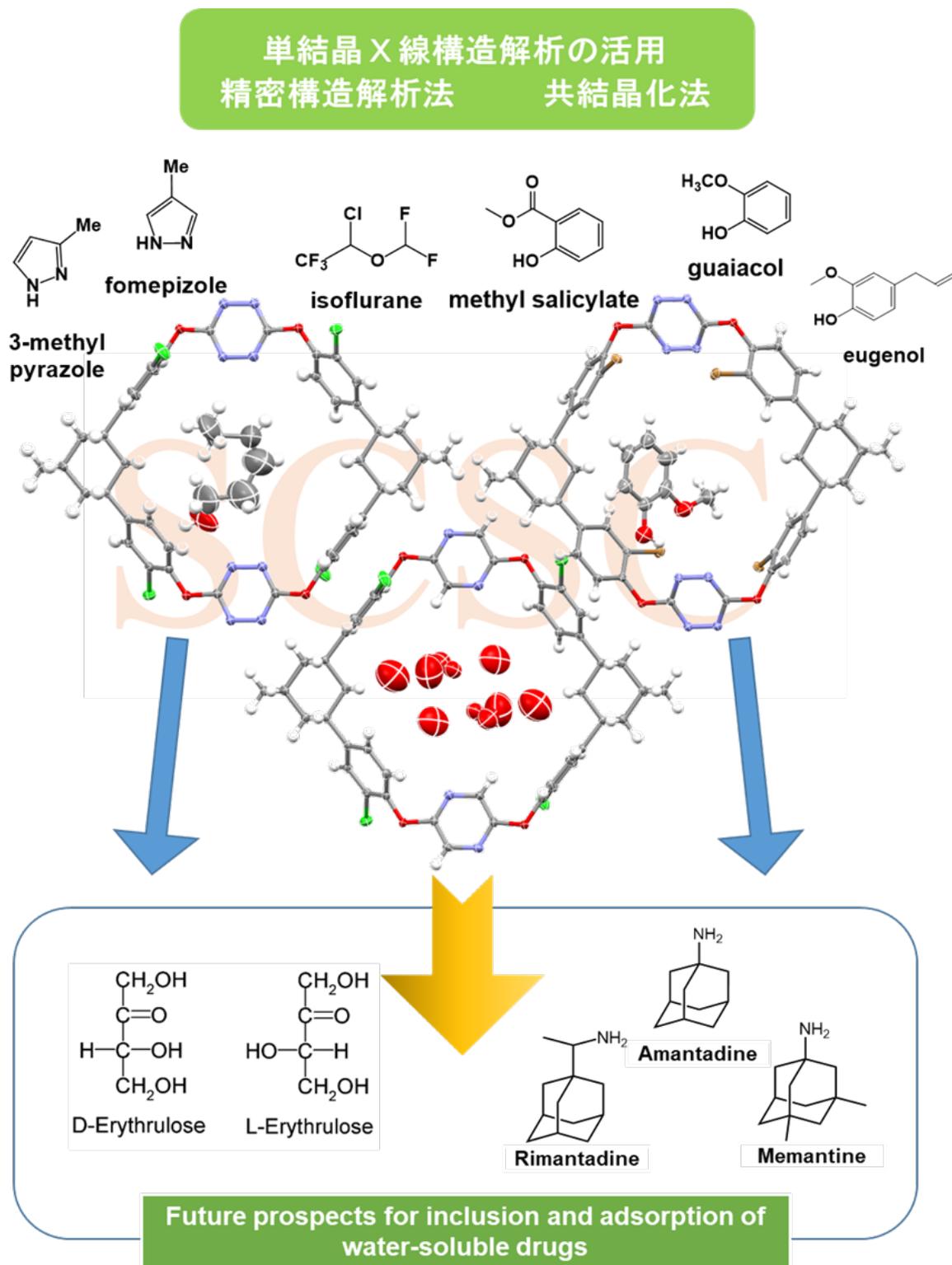


Fig. 89 様々なゲスト分子の取り込みと展望

引用文献

1. a) Y. Inokuma, S. Yoshioka, J. Ariyoshi, T. Arai, Y. Hitora, K. Takada, S. Matsunaga, K. Rissanen, M. Fujita, *Nature* 2013, **495**, 461–466; b) N. Zigon, M. Hoshino, S. Yoshioka, Y. Inokuma, M. Fujita, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, **54**, 9033–9037; *Angew. Chem.* 2015, **127**, 9161–9165; c) V. Duplan, M. Hoshino, W. Li, T. Honda, M. Fujita, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2016, **55**, 4919–4923; *Angew. Chem.* 2016, **128**, 5003–5007.
2. N. Zigon, V. Duplan, N. Wada and M. Fujita, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2021, **60**, 25204–25222.
3. K. Biradha, Y. Hongo and M. Fujita, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2002, **41**, 3395–3398.
4. M. Kawahata, S. Komagawa, K. Ohara, M. Fujita and K. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.*, 2016, **57**, 4633–4636.
5. M. A. Moreira, A. F. P. Ferreira, J. C. Santos, J. M. Loureiro and A. E. Rodrigues, *Chem. Eng. Technol.*, 2014, **37**, 1483–1492.
6. (a) S. Kulprathipanja and J. A. Johnson, *Handb. Porous Solids*, 2002, 2568–2612; (b) K. Iwayama and M. Suzuki, *Stud. Surf. Sci. Catal.*, 1994, **83**, 243–250; (c) G. Xomeritakis, Z. Lai and M. Tsapatsis, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 2001, **40**, 544–552.
7. (a) J.-R. Li, J. Sculley and H.-C. Zhou, *Chem. Rev.*, 2012, **112**, 869–932; (b) Z. Bao, G. Chang, H. Xing, R. Krishna, Q. Ren and B. Chen, *Energy Environ. Sci.*, 2016, **9**, 3612–3641.
8. (a) V. Finsy, C. E. A. Kihhock, G. Vedts, M. Maes, L. Alaerts, D. E. De Vos, G. V. Baron and J. F. M. Denayer, *Chem. – Eur. J.*, 2009, **15**, 7724–7731; (b) J. S. Wright, I. J. Vitórica-Yrezábal, S. P. Thompson and L. Brammer, *Chem. – Eur. J.*, 2016, **22**, 13120–13126; (c) K. Nath and K. Biradha, *Cryst. Growth Des.*, 2016, **16**, 5606–5611; (d) V. Finsy, H. Verelst, L. Alaerts, D. De Vos, P. A. Jacobs, G. V. Baron and J. F. M. Denayer, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 7110–7118; (e) L. Alaerts, M. Maes, L. Giebeler, P. A. Jacobs, J. A. Martens, J. F. M. Denayer, C. E. A. Kihhock and D. E. De Vos, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 14170–14178; (f) J. M. Holcroft, K. J. Hartlieb, P. Z. Moghadam, J. G. Bell, G. Barin, D. P. Ferris, E. D. Bloch, M. M. Algaradah, M. S. Nassar, Y. Y. Botros, K. M. Thomas, J. R. Long, R. Q. Snurr

- and J. F. Stoddart, *J. Am. Chem. Soc.*, 2015, **137**, 5706–5719; (g) K. J. Hartlieb, J. M. Holcroft, P. Z. Moghadam, N. A. Vermeulen, M. M. Algaradah, M. S. Nassar, Y. Botros, R. Q. Snurr and J. F. Stoddart, *J. Am. Chem. Soc.*, 2016, **138**, 2292–2301.
9. (a) F. Toda, K. Tanaka, Y. Wang and G.-H. Lee, *Chem. Lett.*, 1986, **15**, 109–112; (b) M. Rana, R. B. Reddy, B. B. Rath and U. K. Gautam, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2014, **53**, 13523–13527; (c) B. Barton, E. C. Hosten and P. L. Pohl, *Tetrahedron*, 2016, **72**, 8099–8105; (d) X.-Z. Luo, X.-J. Jia, J.-H. Deng, J.-L. Zhong, H.-J. Liu, K.-J. Wang and D.-C. Zhong, *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, **135**, 11684–11687; (e) K. Jie, M. Liu, Y. Zhou, M. A. Little, S. Bonakala, S. Y. Chong, A. Stephenson, L. Chen, F. Huang and A. I. Cooper, *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, **139**, 2908–2911.
10. F. Sakurai, A. Khutia, T. Kikuchi and M. Fujita, *Chem. Eur. J.*, 2017, **23**, 15035–15040.
11. A. M. Pivovar, K. T. Holman and M. D. Ward, *Chem. Mater.*, 2001, **13**, 3018–3031.
12. L. R. Nassimbeni, N. B. Báthori, L. D. Patel, H. Su and E. Weber, *Chem. Commun.*, 2015, **51**, 3627–3629.
13. (a) T. Mitra, K. E. Jelfs, M. Schmidtman, A. Ahmed, S. Y. Chong, D. J. Adams and A. I. Cooper, *Nat. Chem.*, 2013, **5**, 276–281; (b) K. Jie, M. Liu, Y. Zhou, M. A. Little, A. Pulido, S. Y. Chong, A. Stephenson, A. R. Hughes, F. Sakakibara, T. Ogoshi, F. Blanc, G. M. Day, F. Huang and A. I. Cooper, *J. Am. Chem. Soc.*, 2018, **140**, 6921–6930.
14. (a) M. Tominaga, K. Katagiri and I. Azumaya, *Cryst. Growth Des.*, 2009, **9**, 3692–3696; (b) M. Tominaga, H. Masu and I. Azumaya, *Cryst. Growth Des.*, 2011, **11**, 542–546; (c) M. Tominaga, H. Masu and I. Azumaya, *CrystEngComm*, 2011, **13**, 5299–5302; (d) M. Kawahata, M. Tominaga, Y. Maekawa and K. Yamaguchi, *CrystEngComm*, 2017, **19**, 7229–7235.
15. (a) A. Priimagi, G. Cavallo, P. Metrangolo and G. Resnati, *Acc. Chem. Res.*, 2013, **46**, 2686–2695; (b) T. M. Beale, M. G. Chudzinski, M. G. Sarwar and M. S. Taylor, *Chem. Soc. Rev.*, 2013, **42**, 1667–1680; (c) A. Mukherjee, S. Tothadi and G. R. Desiraju, *Acc. Chem. Res.*, 2014, **47**, 2514–2524; (d) L. C. Gilday, S. W. Robinson, T. A. Barendt, M. J. Langton, B. R.

- Mullaney and P. D. Beer, *Chem. Rev.*, 2015, **115**, 7118–7195.
16. F.-G. Klärner and B. Kahlert, *Acc. Chem. Res.*, 2003, **36**, 919–932.
 17. T. Schrader, G. Bitan and F.-G. Klärner, *Chem. Commun.*, 2016, **52**, 11318–11334.
 18. M. Hardouin-Lerouge, P. Hudhomme and M. Sallé, *Chem. Soc. Rev.*, 2011, **40**, 30–43.
 19. L. M. Salonen, M. Ellermann and F. Diederich, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2011, **50**, 4808–4842.
 20. F. G. Klärner and T. Schrader, *Acc. Chem. Res.*, 2013, **46**, 967–978.
 21. J. Zhou, G. Yu and F. Huang, *Chem. Soc. Rev.*, 2017, **46**, 7021–7053.
 22. R. Zhao, K. Jie, Y. Zhou, E. Li, J. Liu and F. Huang, *Tetrahedron Lett.*, 2018, **59**, 1204–1207.
 23. S. Guha and S. Saha, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**, 17674–17677.
 24. A. Rananaware, M. Samanta, R. S. Bhosale, M. A. Kobaisi, B. Roy, V. Bheemireddy, S. V. Bhosale, S. Bandyopadhyay and S. V. Bhosale, *Sci. Rep.*, 2016, **6**, 22928.
 25. C. Shao, M. Stolte and F. Würthner, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2013, **52**, 7482–7486.
 26. Z. Zhu, C. J. Cardin, Y. Gan, C. A. Murray, A. J. P. White, D. J. Williams and H. M. Colquhoun, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 19442–19447.
 27. Clare F., Macrae, *Journal of Applied Crystallography.*, 2006, **39**, 453.
 28. M. J. Turner, J. J. McKinnon, S. K. Wolff, D. J. Grimwood, P. R. Spackman, D. Jayatilaka and M. A. Spackman, *CrystalExplorer17*, University of Western Australia, 2017, <http://hirshfeldsurface.net> Search.
 29. (a) M. A. Spackman and P. G. Byrom, *Chem. Phys. Lett.*, 1997, **267**, 215–220; (b) J. J. McKinnon, A. S. Mitchell and M. A. Spackman, *Chem. – Eur. J.*, 1998, **4**, 2136–2141; (c) J. J. McKinnon, M. A. Spackman and A. S. Mitchell, *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.*, 2004, **60**, 627–668; (d) M. A. Spackman and D. Jayatilaka, *CrystEngComm*, 2009, **11**, 19–32.
 30. B. W. Greenland, M. B. Bird, S. Burattini, R. Cramer, R. K. O'Reilly, J. P. Patterson, W. Hayes, C. J. Cardin and H. M. Colquhoun, *Chem. Commun.*, 2013, **49**, 454–45.
 31. M. P. Parker, C. A. Murray, L. R. Hart, B. W. Greenland, W. Hayes, C. J. Cardin and H. M. Colquhoun, *Cryst. Growth Des.*, 2018, **18**, 386–392.

32. Y. Shibuya, Y. Itoh and T. Aida, *Chem. – Asian J.*, 2017, **12**, 811–815.
33. A. Sygula, F. R. Fronczek, R. Sygula, P. W. Rabideau and M. M. Olmstead, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 3842–3843.
34. D.-C. Yang, M. Li and C.-F. Chen, *Chem. Commun.*, 2017, **53**, 9336–9339.
35. V. V. Borovkov, J. M. Lintuluoto, M. Sugiura, Y. Inoue and R. Kuroda, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 11282–11283.
36. X. Li, M. Tanasova, C. Vasileiou and B. Borhan, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 1885–1893.
37. H. Yoon, J. M. Lim, H.-C. Gee, C.-H. Lee, Y.-H. Jeong, D. Kim and W.-D. Jang, *J. Am. Chem. Soc.*, 2014, **136**, 1672–1679.
38. M. Stancl, M. Hodan and V. Sindelar, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 4184–4187.
39. D. Ma, P. Y. Zavalij and L. Isaacs, *J. Org. Chem.*, 2010, **75**, 4786–4795.
40. Z. He, X. Yang and W. Jiang, *Org. Lett.*, 2015, **17**, 3880–3883.
41. X. Lu and L. Isaacs, *Org. Lett.*, 2015, **17**, 4038–4041.
42. N. Morohashi, K. Nanbu, H. Sonehara, J. Ogihara, T. Shimazaki and T. Hattori, *J. Org. Chem.*, 2018, **83**, 2235–2243.
43. C. Gropp, T. Husch, N. Trapp, M. Reiher and F. Diederich, *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, **139**, 12190–12200.
44. C. Gropp, N. Trapp and F. Diederich, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2016, **55**, 14444–14449.
45. I. Neogi, A. Bajpai, G. Savitha and J. N. Moorthy, *Cryst. Growth Des.*, 2015, **15**, 2129–2136.
46. D. Choi, H. Lee, J. J. Lee and O.-S. Jung, *Cryst. Growth Des.*, 2017, **17**, 6677–6683.
47. M. A. Spackman and P. G. Byrom, *Chem. Phys. Lett.*, 1997, **267**, 215–220.
48. J. J. McKinnon, A. S. Mitchell and M. A. Spackman, *Chem. – Eur. J.*, 1998, **4**, 2136–2141.
49. M. A. Spackman and J. J. McKinnon, *CrystEngComm*, 2002, **4**, 378–392.
50. J. J. McKinnon, F. P. Fabbiani and M. A. Spackman, *Cryst. Growth Des.*, 2007, **7**, 755–769.
51. J. J. McKinnon, M. A. Spackman and A. S. Mitchell, *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.*, 2004, **60**, 627–668.
52. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, 2015, **71**, 3–8.

53. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.*, 2015, **71**, 3–8.
54. a) R. S. Forgan, J.-P. Sauvage, J. F. Stoddart, *Chem. Rev.* 2011, **111**, 5434–5464; b) J. E. Beves, B. A. Blight, C. J. Campbell, D. A. Leigh, R. T. McBurney, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, **50**, 9260–9327; *Angew. Chem.* 2011, **123**, 9428–9499; c) N. H. Evans, P. D. Beer, *Chem. Soc. Rev.* 2014, **43**, 4658–4683; d) G. Gil-Ramírez, D. A. Leigh, A. J. Stephens, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, **54**, 6110–6150; *Angew. Chem.* 2015, **127**, 6208–6249.
55. a) J. E. M. Lewis, M. Galli, S. M. Goldup, *Chem. Commun.* 2017, **53**, 298–312; b) J.-P. Sauvage, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, **56**, 11080–11093; *Angew. Chem.* 2017, **129**, 11228–11242; c) J. F. Stoddart, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, **56**, 11094–11125; *Angew. Chem.* 2017, **129**, 11244–11277.
56. a) M. Galli, J. E. M. Lewis, S. M. Goldup, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, **54**, 13545–13549; *Angew. Chem.* 2015, **127**, 13749–13753; b) S. Erbas-Cakmak, D. A. Leigh, C. T. McTernan, A. L. Nussbaumer, *Chem. Rev.* 2015, **115**, 10081–10206; c) R. Mitra, H. Zhu, S. Grimme, J. Niemeyer, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, **56**, 11456–11459; *Angew. Chem.* 2017, **129**, 11614–11617.
57. a) C. O. Dietrich-Buchecker, J. P. Sauvage, J.-M. Kern, *J. Am. Chem. Soc.* 1984, **106**, 3043–3045; b) P. R. Ashton, T. T. Goodnow, A. E. Kaifer, M. V. Reddington, A. M. Z. Slawin, N. Spencer, J. F. Stoddart, C. Vicent, D. J. Williams, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1989, **28**, 1396–1399; *Angew. Chem.* 1989, **101**, 1404–1408; c) F. Vögtle, T. Dünwald, T. Schmidt, *Acc. Chem. Res.* 1996, **29**, 451–460; d) D. G. Hamilton, J. K. M. Sanders, J. E. Davies, W. Clegg, S. J. Teat, *Chem. Commun.* 1997, 897–898; e) M. S. Vickers, P. D. Beer, *Chem. Soc. Rev.* 2007, **36**, 211–225.
58. D. G. Hamilton, N. Feeder, L. Prodi, S. J. Teat, W. Clegg, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* 1998, **120**, 1096–1097.
59. Y. Nakatani, Y. Furusho, E. Yashima, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, **49**, 5463–5467; *Angew. Chem.* 2010, **122**, 5595–5599.
60. a) K. D. Hänni, D. A. Leigh, *Chem. Soc. Rev.* 2010, **39**, 1240–1251; b) J. E. M. Lewis, F.

- Modicom, S. M. Goldup, *J. Am. Chem. Soc.* 2018, **140**, 4787–4791.
61. J.-P. Sauvage, *Acc. Chem. Res.* 1990, **23**, 319–327.
62. a) D. A. Leigh, P. J. Lusby, S. J. Teat, A. J. Wilson, J. K. Y. Wong, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, **40**, 1538–1543; *Angew. Chem.* 2001, **113**, 1586–1591; b) M. Hutin, C. A. Schalley, G. Bernardinelli, J. R. Nitschke, *Chem. Eur. J.* 2006, **12**, 4069–4076; c) S.-T. Tung, C.-C. Lai, Y.-H. Liu, S.-M. Peng, S.-H. Chiu, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, **52**, 13269–13272; *Angew. Chem.* 2013, **125**, 13511–13514.
63. K. Caprice, M. Pupier, A. Krueve, C. A. Schalley, F. B. L. Cougnon, *Chem. Sci.* 2018, **9**, 1317–1322.
64. H. Y. Au-Yeung, G. D. Pantoş, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* 2009, **131**, 16030–16032.
65. a) F. Vögtle, S. Meier, R. Hoss, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1992, **31**, 1619–1622; *Angew. Chem.* 1992, **104**, 1628–1631; b) C. A. Hunter, *J. Am. Chem. Soc.* 1992, **114**, 5303–5311; c) H. Adams, F. J. Carver, C. A. Hunter, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1995, 809–810; d) D. A. Leigh, A. Venturini, A. J. Wilson, J. K. Y. Wong, F. Zerbetto, *Chem. Eur. J.* 2004, **10**, 4960–4969.
66. A. G. Johnston, D. A. Leigh, R. J. Pritchard, M. D. Deegan, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1995, **34**, 1209–1212; *Angew. Chem.* 1995, **107**, 1324–1327.
67. a) Q.-H. Guo, Z.-D. Fu, L. Zhao, M.-X. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, **53**, 13548–13552; *Angew. Chem.* 2014, **126**, 13766–13770; b) Q.-H. Guo, L. Zhao, M.-X. Wang, *Chem. Eur. J.* 2016, **22**, 6947–6955; c) Z.-D. Fu, Q.-H. Guo, L. Zhao, D.-X. Wang, M.-X. Wang, *Org. Lett.* 2016, **18**, 2668–2671; d) Y. Lu, Z.-D. Fu, Q.-H. Guo, M.-X. Wang, *Org. Lett.* 2017, **19**, 1590–1593.
68. a) M. Tominaga, K. Ohara, K. Yamaguchi, I. Azumaya, *J. Org. Chem.* 2014, **79**, 6378–6742; b) M. Tominaga, N. Kunitomi, K. Katagiri, T. Itoh, *Org. Lett.* 2015, **17**, 786–789; c) M. Tominaga, E. Takahashi, H. Ukai, K. Ohara, T. Itoh, K. Yamaguchi, *Org. Lett.* 2017, **19**, 1508–1511.
69. a) M. A. Spackman, D. Jayatilaka, *CrystEngComm* 2009, **11**, 19–32. b) M. J. Turner, J. J.

- McKinnon, S. K. Wolff, D. J. Grimwood, P. R. Spackman, D. Jayatilaka, M. A. Spackman, *CrystalExplorer17*, University of Western Australia, 2017.
70. C. N. Marrs, N. H. Evans, *Org. Biomol. Chem.* 2015, **13**, 11021–11025.
71. a) L. S. Shimizu, S. R. Salpage, A. A. Korous, *Acc. Chem. Res.* 2014, **47**, 2116–2127; b) I. Hisaki, S. Nakagawa, N. Tohnai, M. Miyata, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, **54**, 3008–3012; *Angew. Chem.* 2015, **127**, 3051–3055; c) K. Jie, Y. Zhou, E. Li, F. Huang, *Acc. Chem. Res.* 2018, **51**, 2064–2072; d) T. Ogoshi, T. Kakuta, T. Yamagishi, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2019, **58**, 2197–2206; *Angew. Chem.* 2019, **131**, 2219–2229.
72. a) E. Sanna, E. C. Escudero-Adán, A. Bauzá, P. Ballester, A. Frontera, C. Rotger, *A. Costa, Chem. Sci.* 2015, **6**, 5466–5472; b) E. Sanna, E. C. Escudero-Adán, C. López, P. Ballester, C. Rotger, *A. Costa, J. Org. Chem.* 2016, **81**, 5173–5180.
73. a) G. Vancanneyt, C. Sanz, T. Farmaki, M. Paneque, F. Ortego, P. Castañera, J. J. Sánchez-Serrano, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001, **98**, 8139–8144; b) G. Arimura, K. Matsui, J. Takabayashi, *Plant Cell Physiol.* 2009, **50**, 911–923; c) K. Sugimoto, K. Matsui, Y. Iijima, Y. Akakabe, S. Muramoto, R. Ozawa, M. Uefune, R. Sasaki, K. M. Alamgir, S. Akitake, T. Nobuke, I. Galis, K. Aoki, D. Shibata, J. Takabayashi, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2014, **111**, 7144–7149.
74. M. O’Keeffe and O. M. Yaghi, *Chem. Rev.*, 2012, **112**, 675–702.
75. A. Karmakar, P. Samanta, A. V. Desai and S. K. Ghosh, *Acc. Chem. Res.*, 2017, **50**, 2457–2469.
76. A. I. Cooper, *ACS Cent. Sci.*, 2017, **3**, 544–553.
77. M. Mastalerz, *Acc. Chem. Res.*, 2018, **51**, 2411–2422.
78. X. Chen, K. Geng, R. Liu, K. T. Tan, Y. Gong, Z. Li, S. Tao, Q. Jiang and D. Jiang, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2020, **59**, 5050–5091.
79. G. Distefano, H. Suzuki, M. Tsujimoto, S. Isoda, S. Bracco, A. Comotti, P. Sozzani, T. Uemura and S. Kitagawa, *Nat. Chem.*, 2013, **5**, 335–341.
80. T. Drake, P. Ji and W. Lin, *Acc. Chem. Res.*, 2018, **51**, 2129–2138.

81. E. Jin, M. Asada, Q. Xu, S. Dalapati, M. A. Addicoat, M. A. Brady, H. Xu, T. Nakamura, T. Heine, Q. Chen and D. Jiang, *Science*, 2017, **357**, 673–676.
82. W. Ji, L. Xiao, Y. Ling, C. Ching, M. Matsumoto, R. P. Bisbey, D. E. Helbling and W. R. Dichtel, *J. Am. Chem. Soc.*, 2018, **140**, 12677–12681.
83. Y. Inokuma, K. Matsumura, S. Yoshioka, M. Fujita, *Chem. Asian J.* 2017, **12**, 208–211.
84. N. Zigon, M. Hoshino, S. Yoshioka, Y. Inokuma, M. Fujita, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, **54**, 9033–9037; *Angew. Chem.* 2015, **127**, 9161–9165.

実験項・補足図表

溶媒および試薬はすべて TCI Co., Ltd., Wako Pure Chemical Industries Ltd., Sigma-Aldrich Co., and Cambridge Isotope Laboratories, Inc.などの市販メーカーから入手し、さらに精製せずに使用した。 ^1H および ^{13}C NMR スペクトルは、Bruker AV400 spectrometer を用いて CDCl_3 で室温、テトラメチルシランを参照標準として記録した。X 線結晶学的データは、Bruker D8 VENTURE 回折計を用い、 $\text{CuK}\alpha$ 放射で収集した。細孔内細孔容積の計算には、Mercury CSD 4.1.0 ソフトウェアプログラムを使用した。Hirshfeld 表面解析と 2 次元フィンガープリントのプロットは、CrystalExplorer17 プログラムを用いて作成した。CrystalExplorer 内で、Hirshfeld 表面上にプロットした分子静電ポテンシャルは、Gaussian 09 パッケージを用いて 6-311G (d, p) 基底セットの B3LYP レベルで計算している。

General Information (NMR·MS·IR)

すべての試薬と溶媒は市販のものを使用し、さらに精製することなく使用した。 ^1H および ^{13}C NMR スペクトルは、Bruker AV400 spectrometer を用いて CDCl_3 でテトラメチルシランを内部標準として 298 K で実施した。

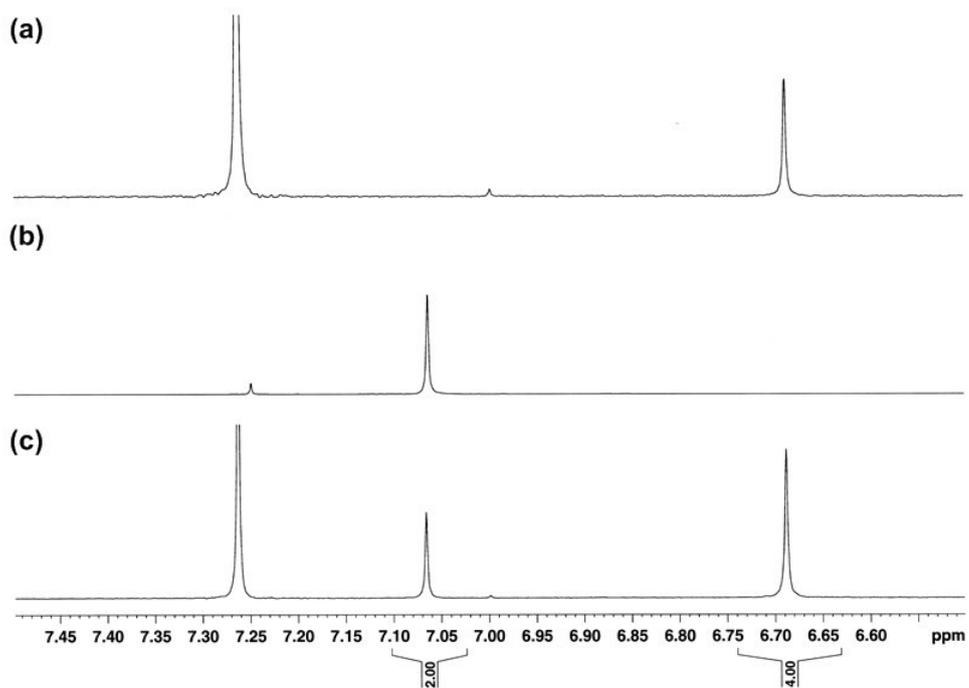
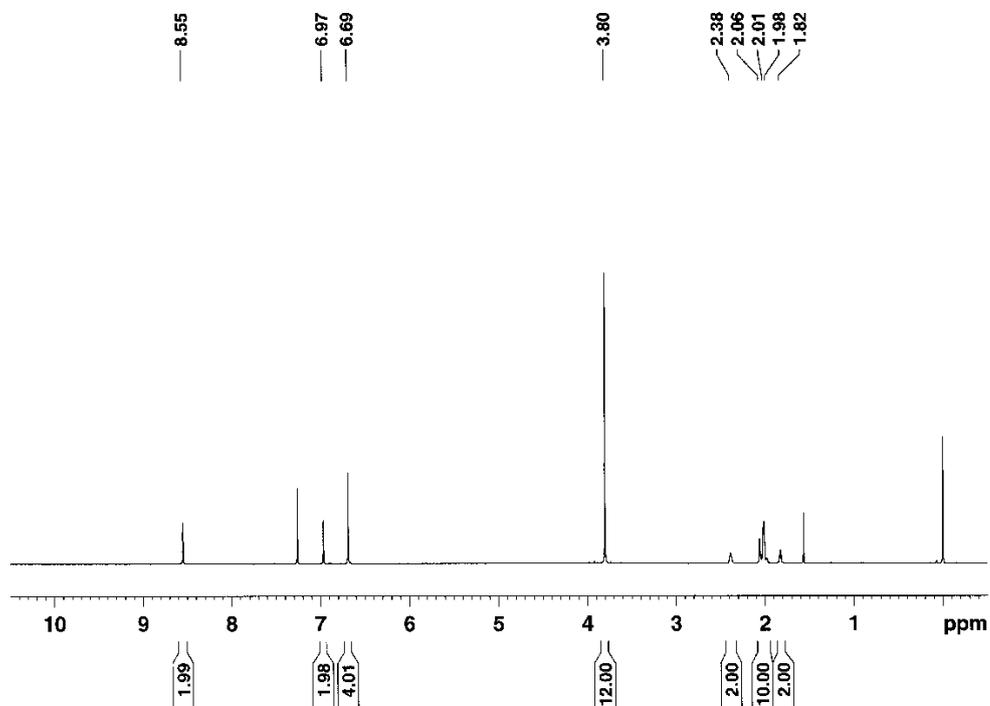


Fig. S1 部分的な ^1H NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3); (a) 結晶 1, (b) p-xylene, および (c) 結晶 1 \cdot 0.5p-xylene。

^1H NMR spectrum of **2** (400 MHz, CDCl_3)



^{13}C NMR spectrum of **2** (100 MHz, CDCl_3)

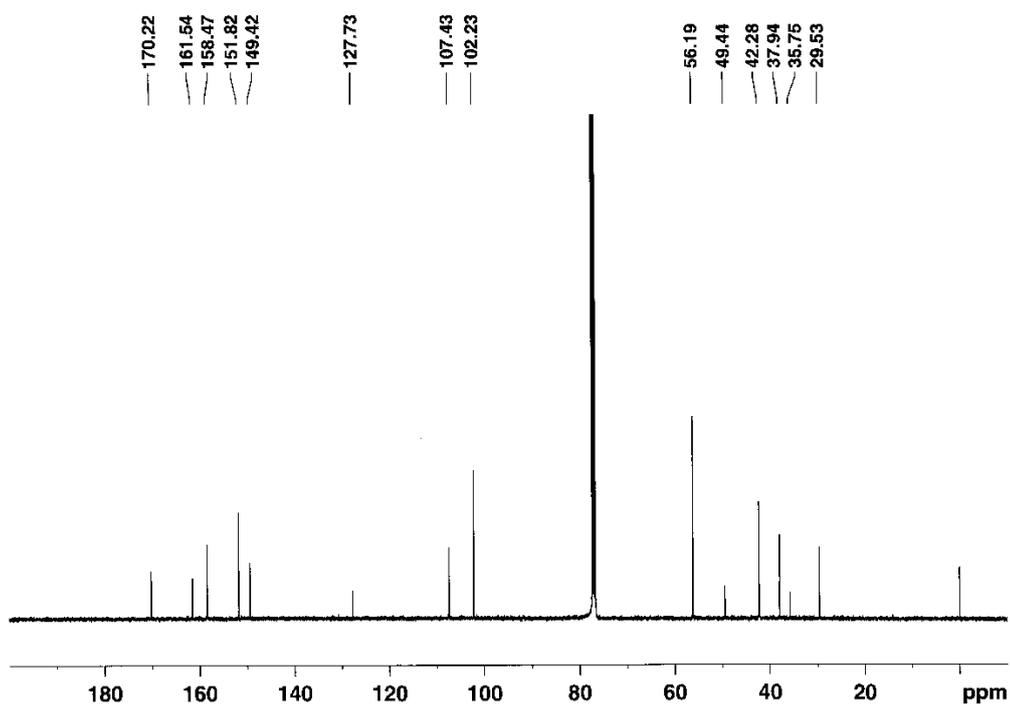
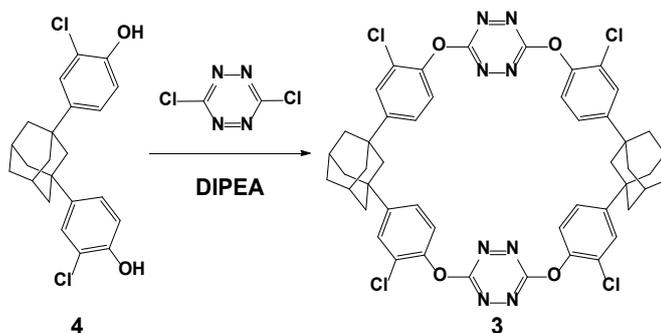


Fig. S2 **2**の ^1H NMRスペクトル (400MHz, CDCl_3)、および**2**の ^{13}C NMRスペクトル (100MHz, CDCl_3) を示す。

Synthesis of **3**



乾燥ジクロロメタン (5.0 mL) 中の 1,3-ビス(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)アダマンタン (77.9 mg, 0.20 mmol) および 3,6-ジクロロテトラジン (30.2 mg, 0.20 mmol) の溶液にアルゴン雰囲気下40°CでDIPEA (54.3 mg, 0.42 mmol) を乾燥ジクロロメタン (15.0 mL) に溶解した。0.5時間後、混合物を室温まで冷却し、次に水を加えた。得られた混合物を H_2O およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を蒸発させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: クロロホルム) およびゲル浸透

クロマトグラフィー（溶離液：クロロホルム）を行うと、3はピンク色の固体（39.0 mg, 0.042 mmol）として42%の収率で得ることができた。他の溶媒を用いた場合、3の化学収率は、乾燥ジクロロメタンと乾燥アセトニトリルの混合溶媒(1:1, v/v)でそれぞれ36%, 乾燥アセトニトリルで24%であった。

Cyclophane **3**. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (sd, 4H, $J = 2.0$ Hz), 7.30 (dd, 4H, $J = 8.4, 2.0$ Hz), 7.23 (d, 4H, $J = 8.4$ Hz), 2.39 (br s, 4H), 2.05 (d, $J = 12.4$ Hz, 8H), 1.87 (d, $J = 11.6$ Hz, 8H), 1.75 (br s, 4H), 1.71 (br s, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 167.0 (C_q), 150.1 (C_q), 146.1 (C_q), 127.5 (CH), 126.2 (C_q), 124.8 (CH), 122.6 (CH), 51.5 (CH_2), 41.3 (CH_2), 37.3 (C_q), 35.3 (CH_2), 29.2 (CH). FT-IR (ATR, cm^{-1}): 2904, 2853, 1494, 1378, 1332, 1221, 1054, 945, 858, 822, 758. HRMS (ESI, CHCl_3): m/z Calcd. for $\text{C}_{48}\text{H}_{41}\text{Cl}_4\text{N}_8\text{O}_4$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 933.1999, Found 933.1968.

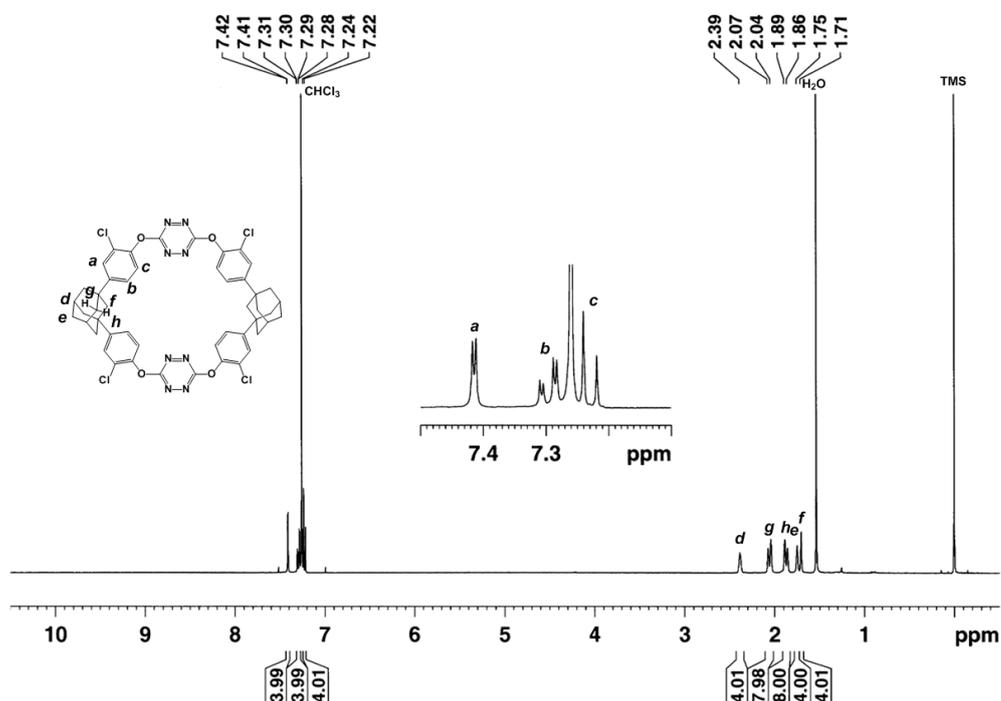


Fig. S3 ^1H NMR spectrum (400 MHz, CDCl_3) of **3**.

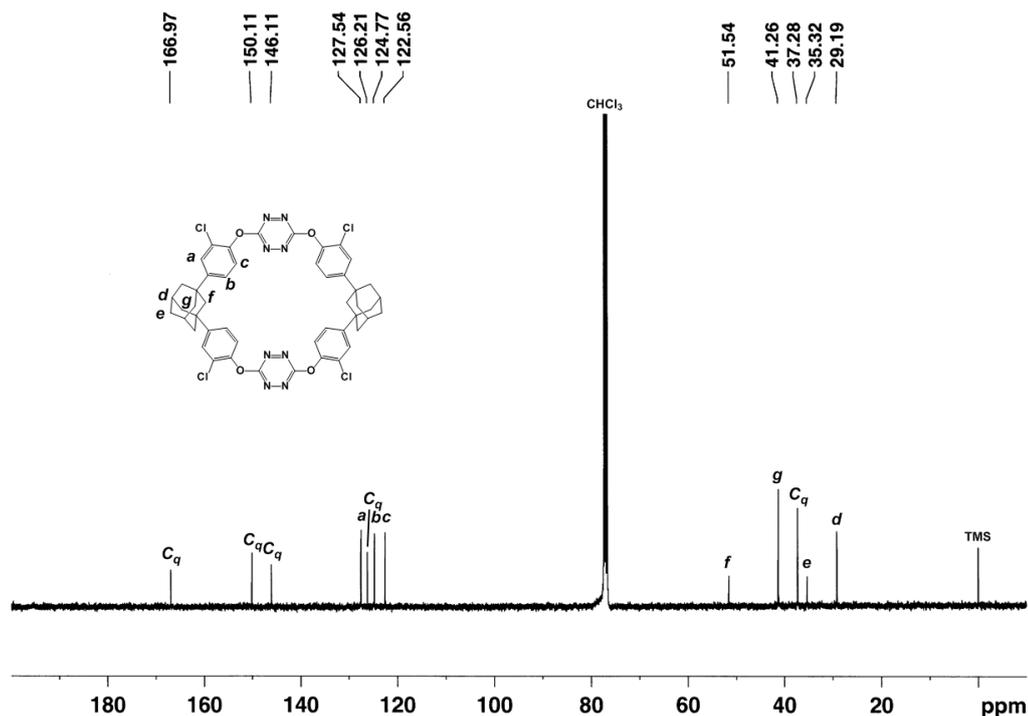
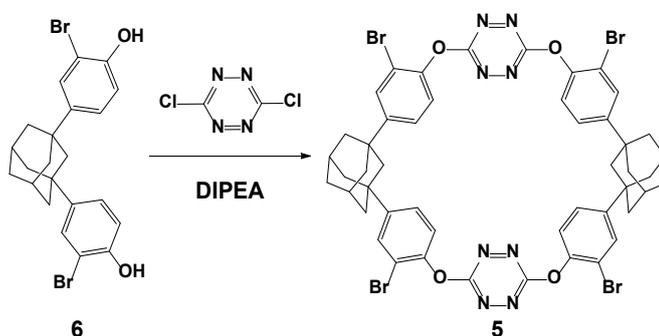


Fig. S4 ^{13}C NMR spectrum (100 MHz, CDCl_3) of **3**.

Synthesis of **5**



1,3-ビス (3-ブromo-4-ヒドロキシフェニル) アダマンタン (**6**) の代わりに1,3-ビス (3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル) アダマンタン (**5**) を用いて、**3**の調製と同様の方法で合成した場合、ピンク色の固体としての環状化合物 (**5**) 乾燥ジクロロメタン中46%及び33%、乾燥ジクロロメタン及び乾燥アセトニトリルの混合物 (1: 1, v/v) , および乾燥アセトニトリルでそれぞれ 22% と 23% であった。

Cyclophane **5**. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (sd, 4H, $J = 2.0$ Hz), 7.34 (dd, 4H, $J = 8.4, 2.0$ Hz), 7.22 (d, 4H, $J = 8.4$ Hz), 2.38 (br s, 4H), 2.06 (d, $J = 12.4$ Hz, 8H), 1.87 (d, $J = 11.6$ Hz, 8H), 1.75 (br s, 4H), 1.71 (br s, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 167.0 (C_q), 150.3 (C_q), 147.4

(C_q), 130.6 (CH), 125.6 (CH), 122.6 (CH), 115.5 (C_q), 51.5 (CH₂), 41.3 (CH₂), 37.3 (C_q), 35.3 (CH₂), 29.2 (CH). FT-IR (ATR, cm⁻¹): 2913, 2851, 1489, 1379, 1331, 1219, 1037, 947, 820, 754. HRMS (ESI, CHCl₃): *m/z* Calcd. for C₄₈H₄₀Br₄ClN₈O₄ [M + Cl]⁻ 1142.9600, Found 1142.9646.

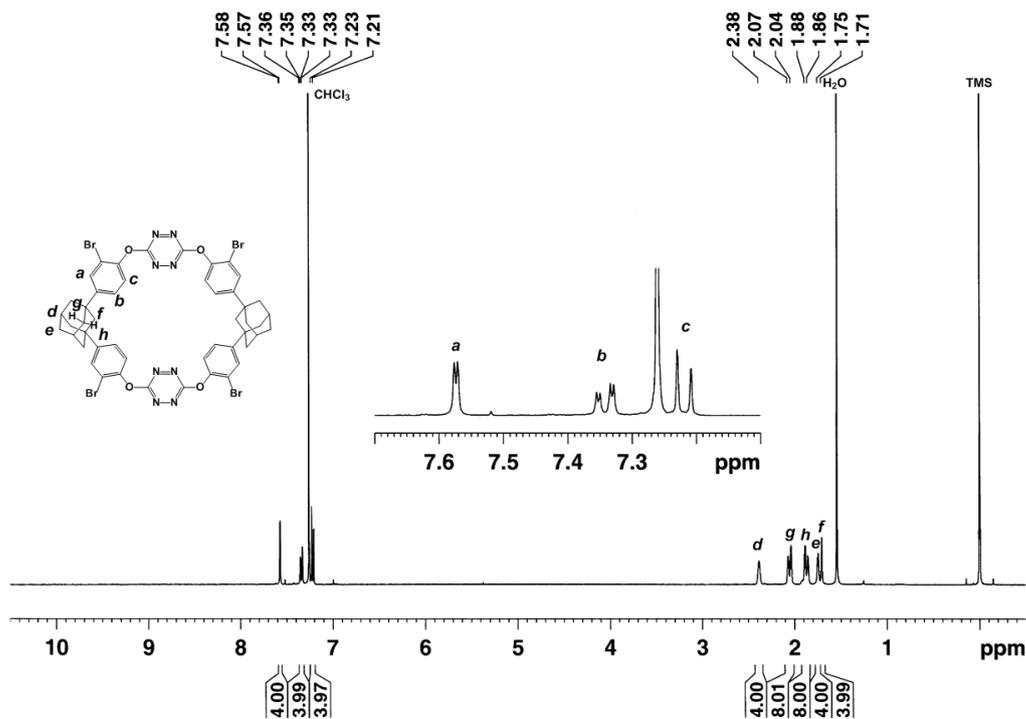


Fig. S5 ¹H NMR spectrum (400 MHz, CDCl₃) of **5**.

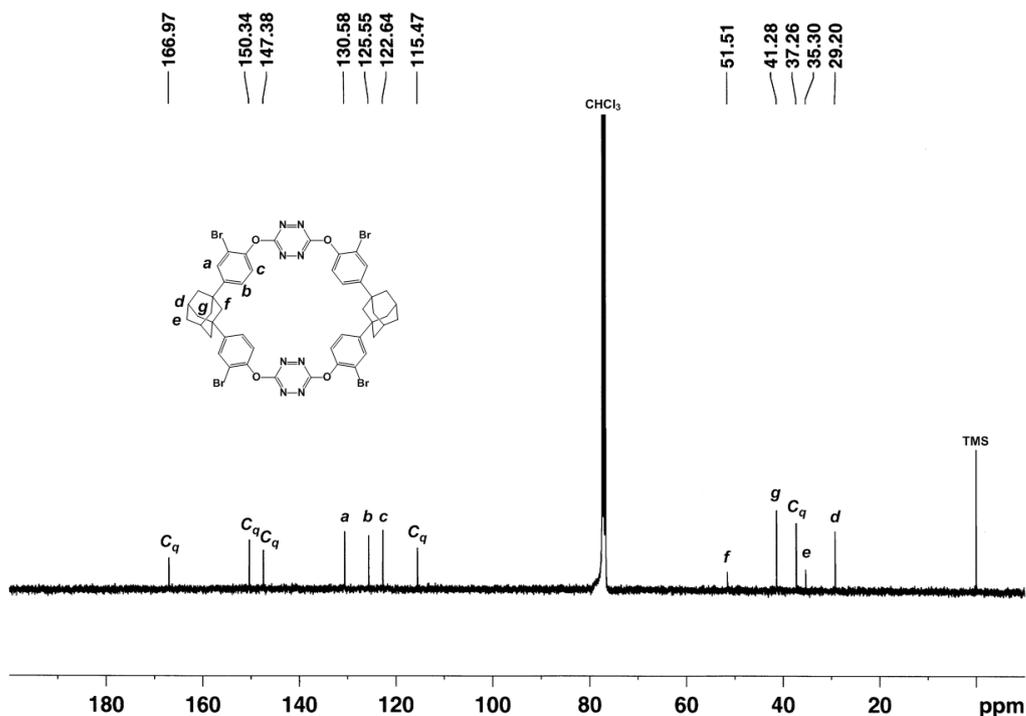


Fig. S6 ¹³C NMR spectrum (100 MHz, CDCl₃) of **5**.

$^1\text{H NMR}$ 測定による結晶 3c、3d 中の 3 とゲスト (c、d) の組成の定量的決定。

結晶 3b (1.0 mg) を青葉アルコール(c)または青葉アルデヒド(d) (1.0 mL) にアルゴン雰囲気下、室温で 24 時間浸漬させた。得られた結晶を集め、少量のジエチルエーテルで洗浄し、ろ紙上で空気下 1 時間乾燥させた。得られたゲスト包接結晶 (3c, 3d) を CDCl_3 に溶解し、 $^1\text{H NMR}$ 測定を行った。これらの実験手順は、それぞれ 3 回ずつ行った。結晶の化学量論は、 δ 7.42 ppm の芳香族プロトンとそれに対応するゲスト分子のプロトンのシグナルの積分比に基づいて推定した。その結果、3 とゲストのモル比は、結晶 3c で平均約 1 : 1、結晶 3d で平均 1 : 1 であることが示された。

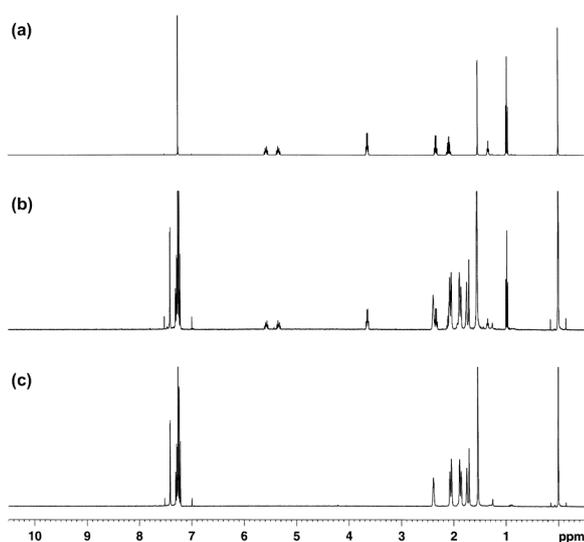


Fig. S7 $^1\text{H NMR}$ spectra (400 MHz, CDCl_3 , r.t.); (a) leaf alcohol (c), (b) crystal 3c, and (c) 3.

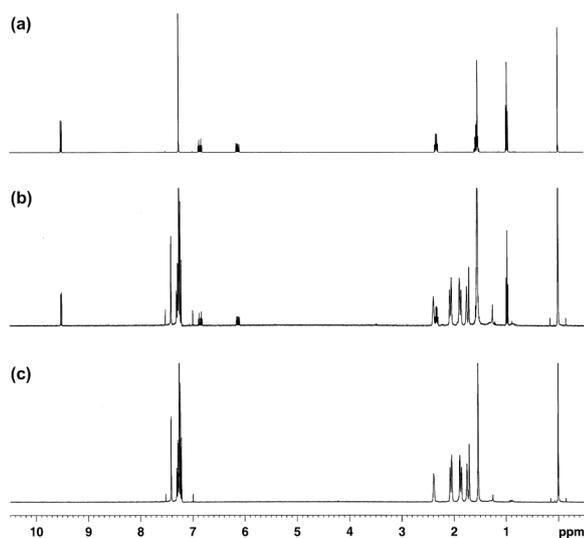


Fig. S8 $^1\text{H NMR}$ spectra (400 MHz, CDCl_3 , r.t.); (a) leaf aldehyde (d), (b) crystal 3d, and (c) 3.

^1H NMR 測定による結晶 **5d**、**5e** 中の **5** とゲスト (**d**、**e**) の組成の定量的決定。結晶 **5b** (1.0 mg) をスチレン (**d**) またはエチルベンゼン (**e**) (0.2 mL) に室温で 24 時間浸漬させた。得られた結晶 (**5d**、**5e**) を集め、少量のジエチルエーテルで洗浄し、ろ紙上で空気下1時間乾燥させた。この包接結晶を CDCl_3 に溶解し、 ^1H NMR 測定を行った。これらの実験手順は3回行った。**5** の $\delta 7.57$ ppm の芳香族プロトンのシグナルとゲスト分子の対応するプロトンの積分比から、結晶の化学量論が推定された。その結果、結晶 **5d** と **5e** では、**5** とゲストのモル比は平均で約 1:1 であることが示された

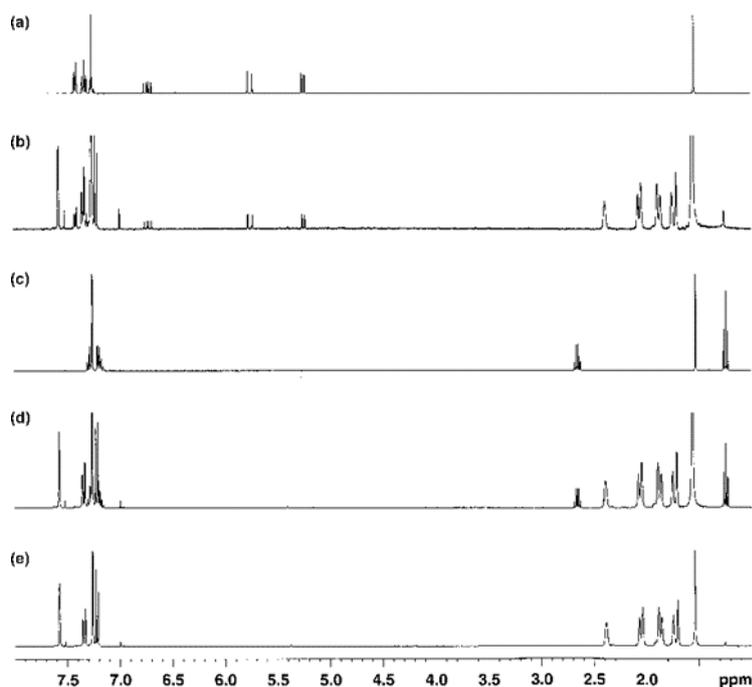


Fig. S9 ^1H NMR spectra (400 MHz, CDCl_3); (a) styrene (**d**), (b) crystal **5d**, (c) ethylbenzene (**e**), (d) crystal **5e**, and (e) macrocycle **5**.

環状化合物 (3, 5) の多孔質結晶 (1.0 mg) をゲスト (e, f, g.), (f, g, h) (0.5 mL) に室温または 50 °Cで 12 時間または 24 時間浸漬させた。得られた結晶3e、5f、5gを採取し、ろ紙上で空気下0.5時間乾燥させた。一方、他の結晶3f、3g、5hは部分的に結晶性が失われていることが確認された。この結晶をCDCl₃に溶解し、¹H NMR分析を行った。5 の δ 7.57 ppm または δ 7.42 ppm の芳香族プロトンのシグナルとゲスト分子の対応するプロトンの積分比から、結晶の組成を推定した。結晶3e、5f、5gでは、大環状分子とゲストのモル比はそれぞれ約1:1であることが示唆された。

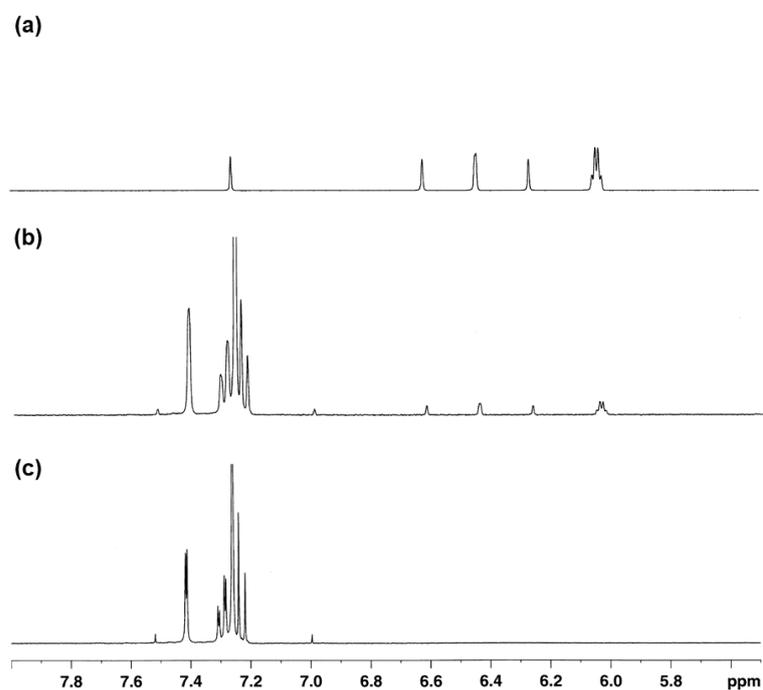


Fig. S10 Partial ¹H NMR spectra (400 MHz, CDCl₃); (a) isoflurane e, (b) crystal 3e, and (c) macrocycle 3.

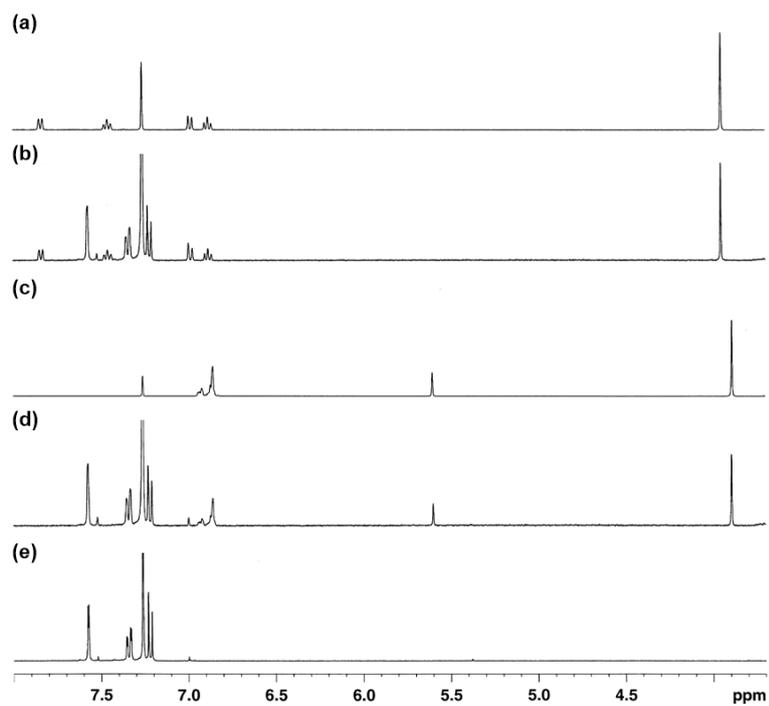
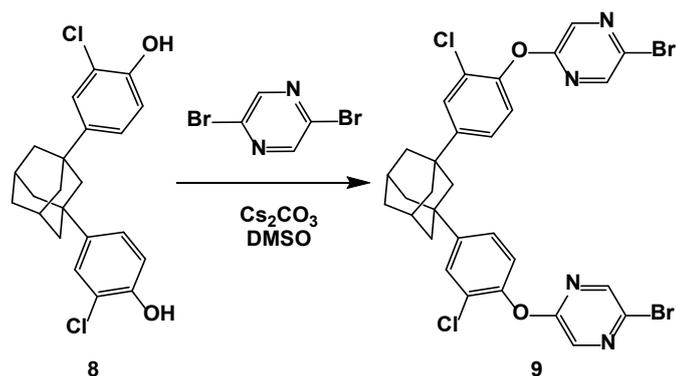


Fig. S11 Partial ^1H NMR spectra (400 MHz, CDCl_3); (a) methyl salicylate (**f**), (b) crystal **5f**, (c) guaiacol (**g**), (d) crystal **5g**, and (e) macrocycle **5**.

Synthesis of 9



乾燥ジメチルスルホキシド(50.0 mL) 中の 1,3-bis(3-chloro-4-hydroxyphenyl)adamantane (8) (1.56 g, 4.00 mmol), 2,5-dibromopyrazine (2.85 g, 12.0 mmol) および炭酸セシウム (3.91 g, 12.0 mmol) の混合物を室温で 3 時間、次にアルゴン雰囲気下で 120°Cで 12 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で蒸発させた。得られた残渣をクロロホルムに懸濁し、H₂O、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を蒸発させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: クロロホルム/ヘキサン = 1:1, v/v) およびゲル浸透クロマトグラフィー (溶離液: CHCl₃) により、表題化合物 (9) を白色固体として (2.52 g, 3.58 mmol) 90%収量で得た。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (sd, *J* = 1.2 Hz, 2H), 8.15 (sd, *J* = 1.2 Hz, 2H), 7.48 (sd, *J* = 2.4 Hz, 2H), 7.35 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.37 (br s, 2H), 2.02–1.97 (m, 10H), 1.80 (br s, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 158.9, 149.6, 146.5, 134.4, 135.0, 132.3, 127.6, 126.7, 124.8, 123.1, 48.9, 42.0, 37.3, 35.5, 29.3. HRMS (APCI, *m/z*) Calcd for C₃₀H₂₅Br₂Cl₂N₄O₂ [M + H]⁺ 700.9716, found 700.9709.

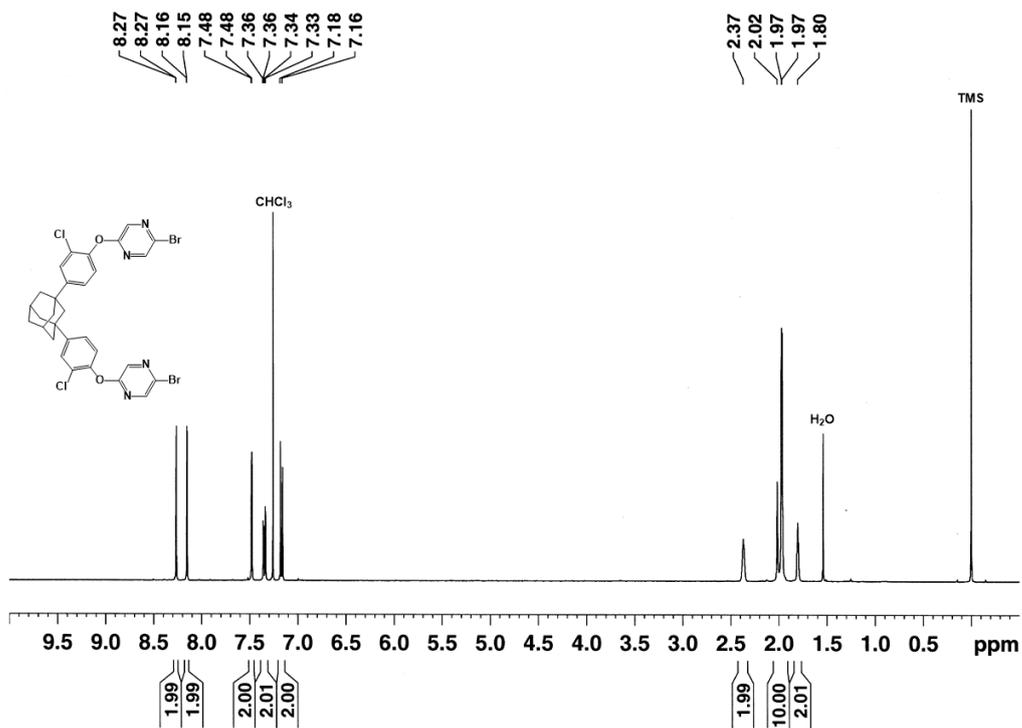


Fig. S12 ^1H NMR spectrum (400 MHz, CDCl_3) of **9**.

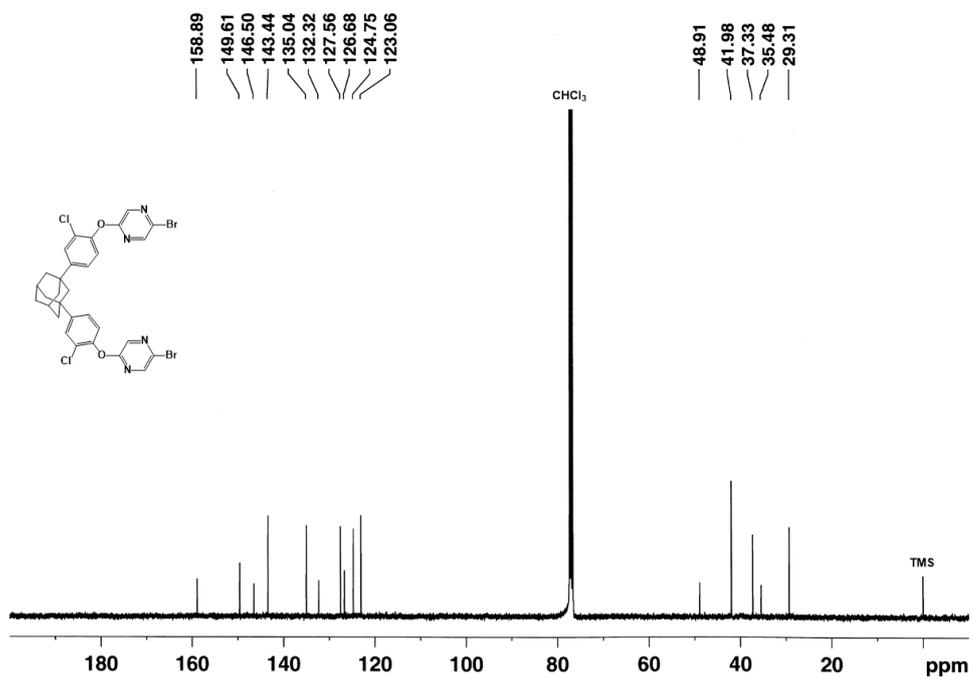
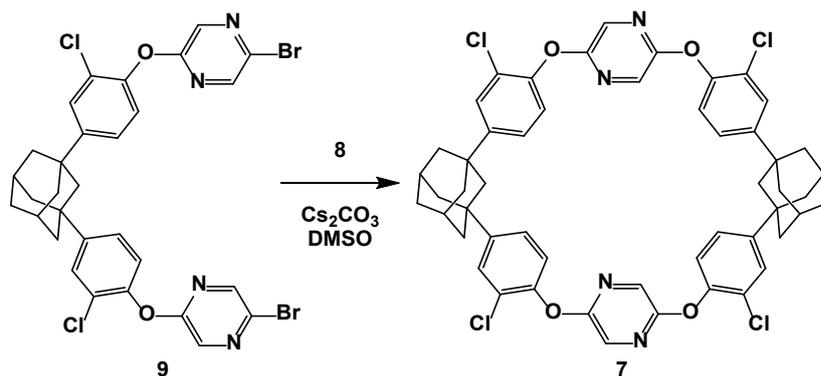


Fig. S13 ^{13}C NMR spectrum (100 MHz, CDCl_3) of **9**.

Synthesis of macrocycle 7



乾燥ジメチルスルホキシド (10.0 mL) 中の 9 (38.9 mg, 0.10 mmol), 8 (70.3 mg, 0.10 mmol) および炭酸セシウム (97.7 mg, 0.30 mmol) の混合物を室温で 3 時間、次にアルゴン雰囲気下で 120°C で 16 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で蒸発させた。残渣をクロロホルムに懸濁し、H₂O、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を蒸発させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: クロロホルム/ヘキサン = 2:1, v/v) およびゲル浸透クロマトグラフィー (溶離液: CHCl₃) を行うと、表題化合物 (7) が白色固体として (33.0 mg, 0.035 mmol) 35% の収量で得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (s, 4H), 7.40 (sd, *J* = 2.0 Hz, 4H), 7.26–7.24 (m, partly overlapped with CHCl₃ peak, 4H), 7.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 2.38 (br s, 4H), 2.07 (d, *J* = 12.4 Hz, 8H), 1.86 (d, *J* = 11.2 Hz, 8H), 1.74 (br s, 4H), 1.71 (br s, 4H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 156.0, 149.1, 147.4, 129.1, 127.4, 126.6, 124.7, 122.9, 51.9, 41.2, 37.2, 35.4, 29.2. HRMS (APCI, *m/z*) Calcd. for C₅₂H₄₅Cl₄N₄O₄ [M + H]⁺ 929.2189, found 929.2197.

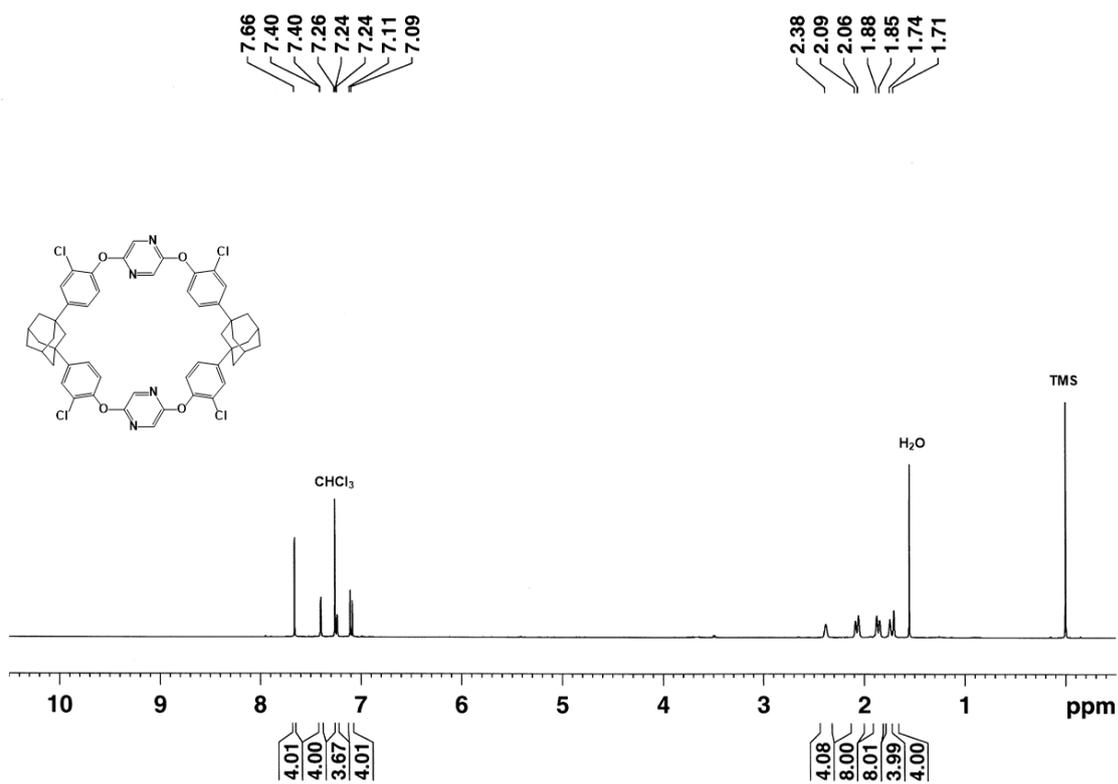


Fig. S14 ^1H NMR spectrum (400 MHz, CDCl_3) of 7.

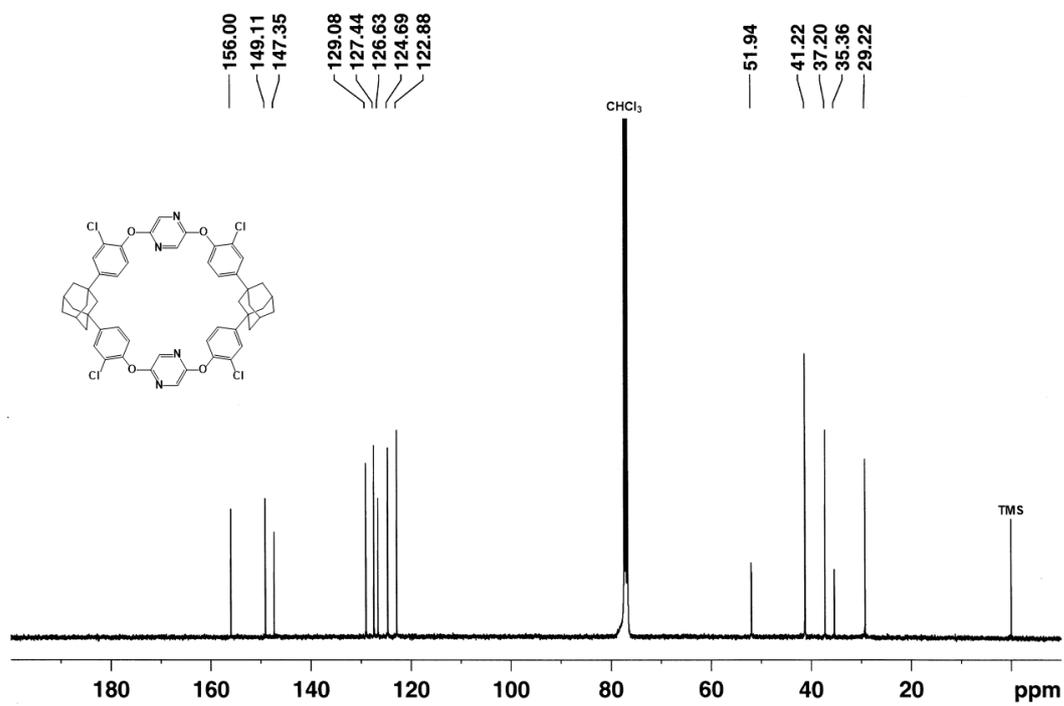


Fig. S15 ^{13}C NMR spectrum (100 MHz, CDCl_3) of 7.

General Information (Hirshfeld Surface Analysis and 2D fingerprint plots)

Hirshfeld表面解析と 2次元フィンガープリント・プロットは CrystalExplorer17 プログラムを使用して作成した。(4)(5)

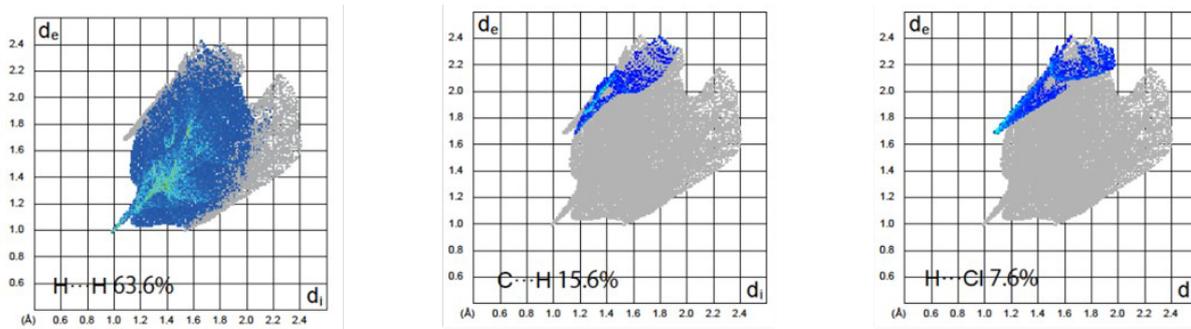


Fig. S16 The 2D fingerprint plots focusing on the specific interactions of *p*-xylene in crystal 1·0.5*p*-xylene.

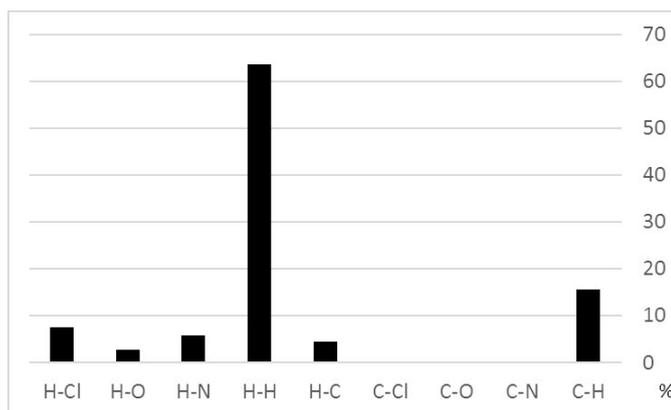


Fig. S17 Distribution of each interactions of *p*-xylene in crystal 1·0.5*p*-xylene.

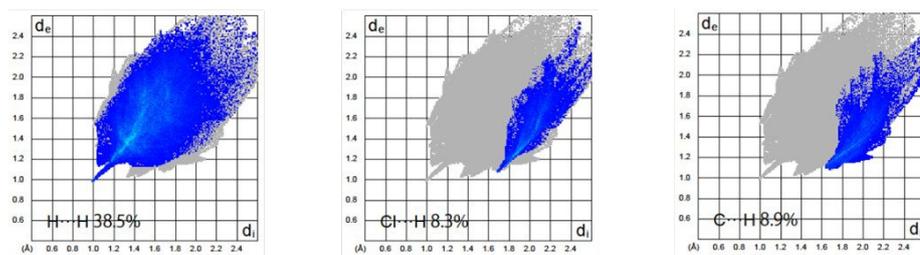


Fig. S18 The 2D fingerprint plots focusing on the specific interactions of **1** in crystal 1·0.5*p*-xylene.

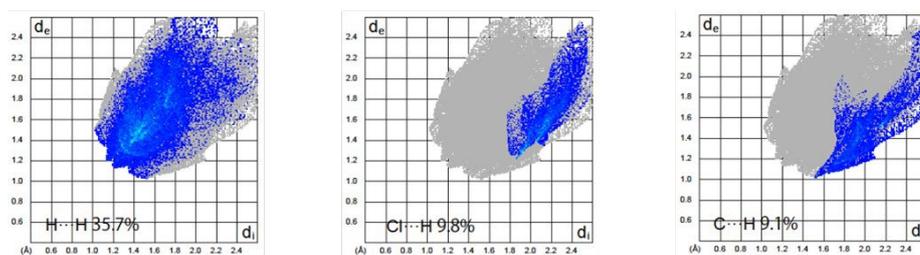


Fig. S19 The 2D fingerprint plots focusing on the specific interactions of **1** in crystal **1**.

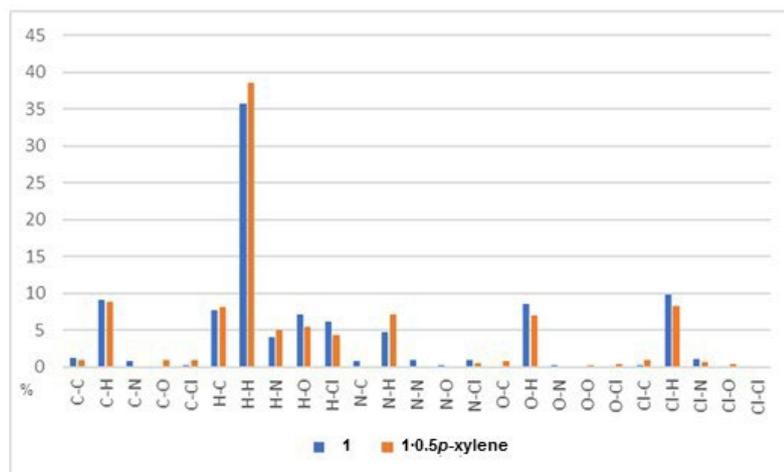


Fig. S20 Distribution of each interactions of **1** in crystal 1·0.5*p*-xylene and **1** in crystal **1**.

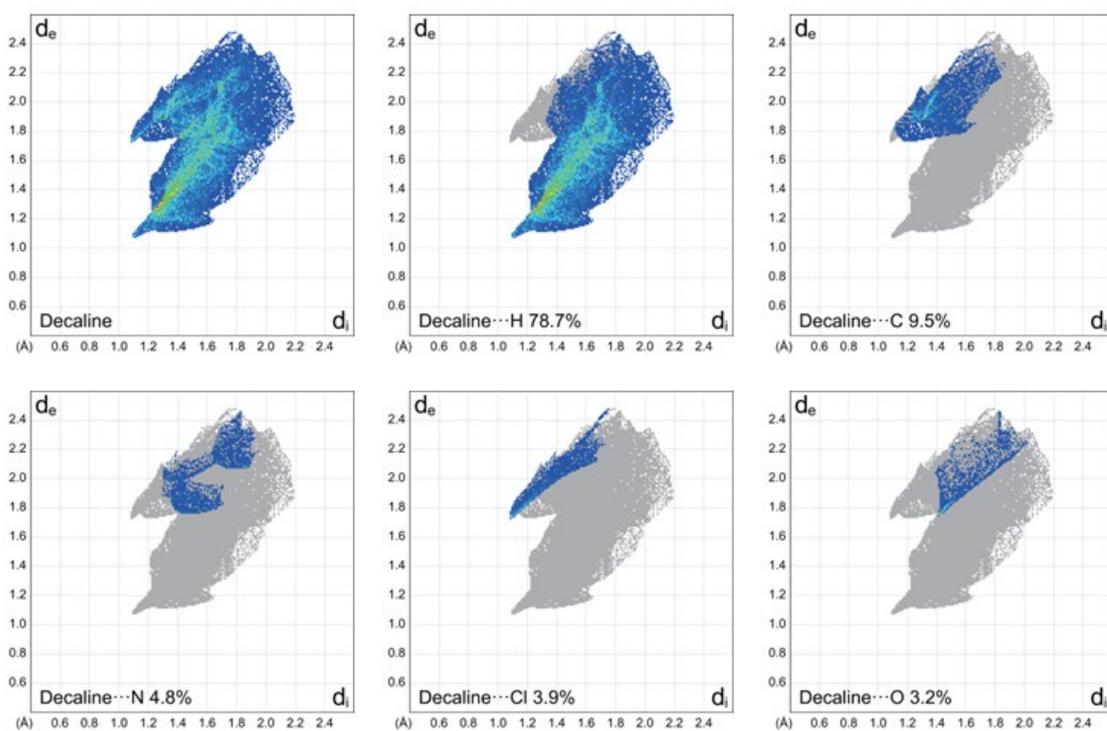


Fig. S21 The 2D fingerprint plots focusing on the specific interactions of *trans*-decahydronaphthalene in crystal **2a**.

Macrocycles (**3**, **5**) were synthesized according to the previous literature. The Mercury CSD 4.1.0 software program was used to calculate the voids.

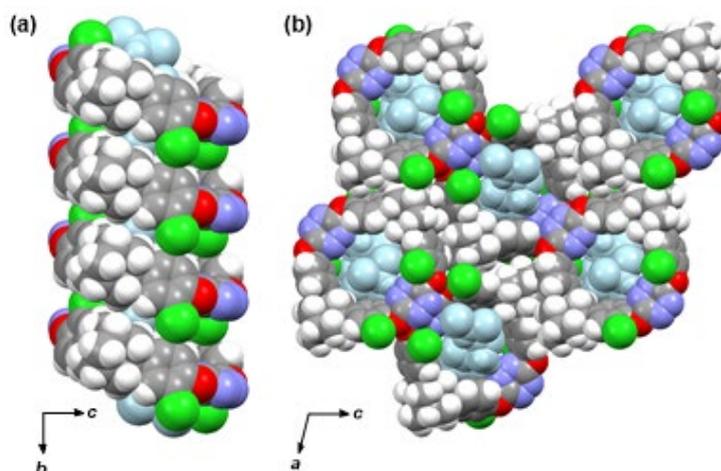


Fig. S22 Packing diagram of **3** in crystal **3a**: (a) side view of tubular structure and (b) top view of the network structure. Dichloromethane molecules were shown in light blue.

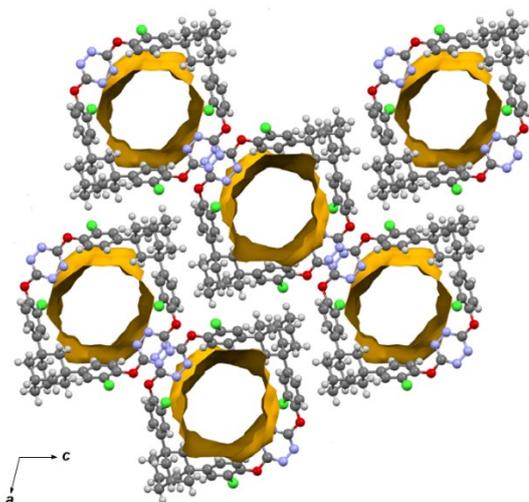


Fig. S23 Calculated voids of crystal **3b** with a top view.

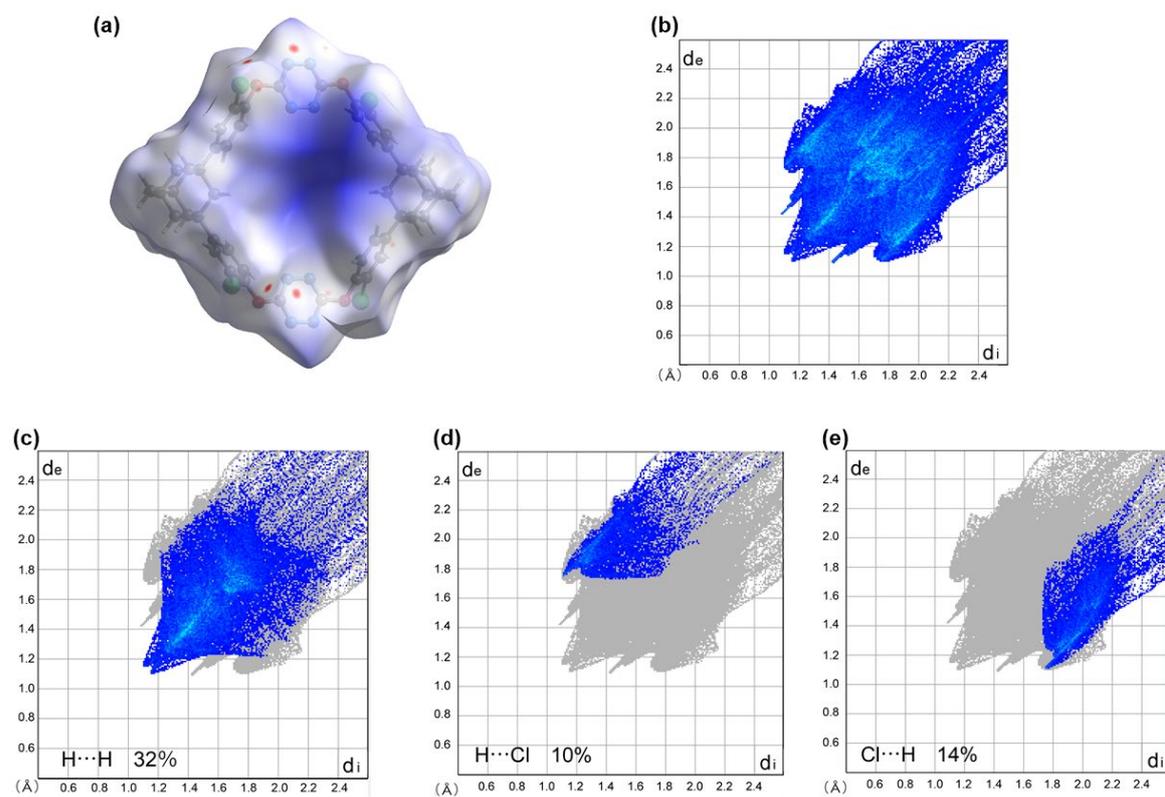


Fig. S24 Hirshfeld surface mapped with d_{norm} (a) and 2D fingerprint plot (b) of **3** in crystal **3b**. 2D fingerprint plots focusing on the specific interactions of **3** in crystal **3b** (c–e).

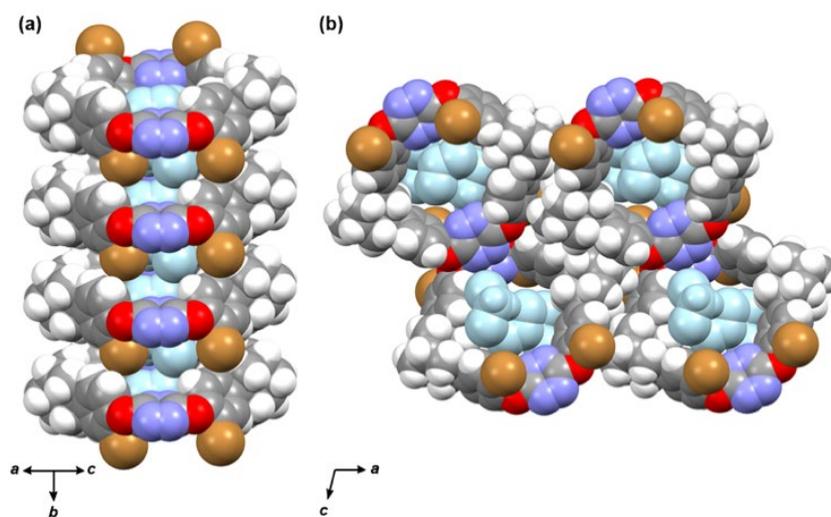


Fig. S25 Packing diagram of **5** and dichloromethane in crystal **5a**; (a) side view of tubular structure and (b) top view of the network structure. Dichloromethane molecules were shown in light blue.

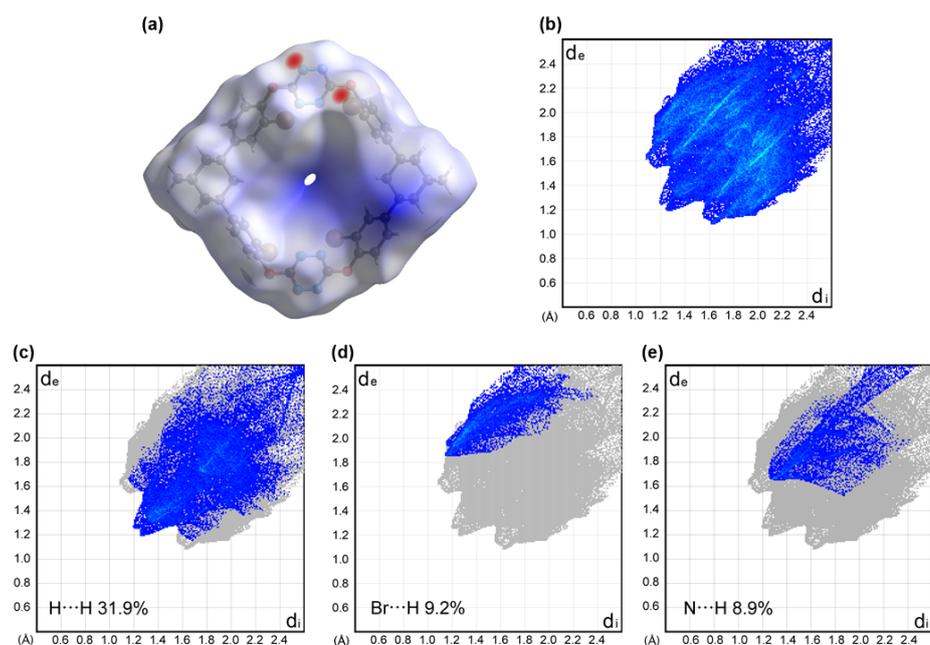


Fig. S26 Hirshfeld surface mapped with d_{norm} (a) and 2D fingerprint plot (b) of **5** in crystal **5b**. 2D fingerprint plots focusing on the specific interactions of **5** in crystal **5b** (c–e).

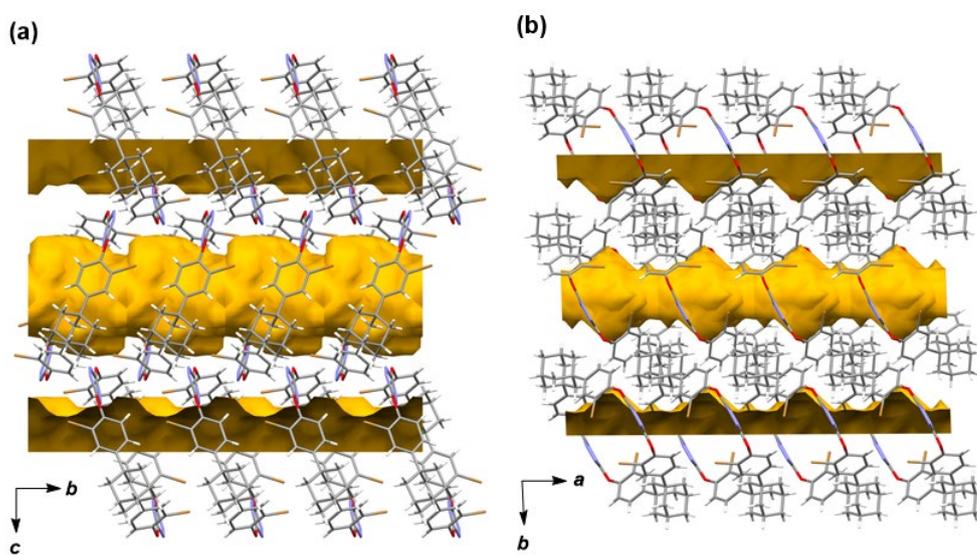


Fig. S27 Calculated voids of crystals (a) **5c** and (b) **5b** with a side view.

General Information (Single Crystal X-ray Structure Analysis)

X線結晶構造データは、Bruker D8 VENTURE 回折計を使用し、CuK α 放射で収集した。

Single crystal X-ray diffraction experiment for 1·0.5*p*-xylene

The colourless plate crystal ($0.200 \times 0.120 \times 0.050$ mm³), obtained from chloroform/*p*-xylene, was immersed in Paraton-N oil and placed in the N₂ cold stream at 100 K. The diffraction experiment was performed in a Bruker D8VENTURE system (PHOTON-100 CMOS detector, CuK α : $\lambda = 1.54178$ Å). Absorption correction was performed by an empirical method implemented in SADABS.¹ Structure solution and refinement were performed by using SHELXT-2014/5² and SHELXL-2016/6³.

C₃₈H₃₉Cl₂N₄O₆, *M*_r = 718.63; triclinic, space group *P*-1, *Z* = 2, *D*_{calc} = 1.424 g·cm⁻³, *a* = 10.7680(5), *b* = 12.2601(6), *c* = 13.3043(6) Å, $\alpha = 97.054(2)^\circ$, $\beta = 101.999(2)^\circ$, $\gamma = 98.839(2)^\circ$, *V* = 1675.71(14) Å³, 22483 observed and 5948 independent [*I* > 2 σ (*I*)] reflections, 456 parameters, final *R*₁ = 0.0372, *wR*₂ = 0.0960, *S* = 1.033 [*I* > 2 σ (*I*)]. CCDC 1842175

All non-hydrogen atoms were refined anisotropically. Hydrogen atoms were refined isotropically on the calculated positions using a riding model (AFIX 13, 137, 23 and 43) with U_{iso} values constrained to 1.2/1.5 U_{eq} of their parent atoms.

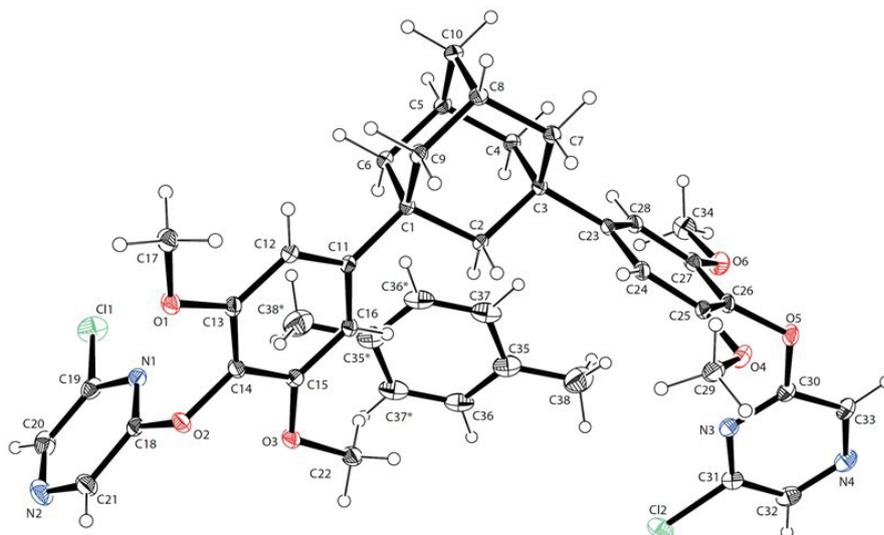


Fig. S28 Ortep drawing of crystal 1·0.5*p*-xylene (50% probability).

Single crystal X-ray diffraction experiment for 1

The colourless prismatic crystal ($0.100 \times 0.100 \times 0.040 \text{ mm}^3$), obtained from *o*-xylene/chloroform, was immersed in Paraton-N oil and placed in the N₂ cold stream at 100 K. The diffraction experiment was performed in a Bruker D8VENTURE system (PHOTON-100 CMOS detector, CuK α : $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$). Absorption correction was performed by an empirical method implemented in SADABS.¹ Structure solution and refinement were performed by using SHELXT-2014/5² and SHELXL-2016/6³.

C₃₄H₃₄Cl₂N₄O₆, $M_r = 665.55$; monoclinic, space group $C2/c$, $Z = 4$, $D_{\text{calc}} = 1.417 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$, $a = 23.5127(11)$, $b = 7.1104(3)$, $c = 19.6874(9) \text{ \AA}$, $\beta = 108.636(2)^\circ$, $V = 3118.9(2) \text{ \AA}^3$, 20154 observed and 3022 independent [$I > 2\sigma(I)$] reflections, 211 parameters, final $R_1 = 0.0307$, $wR_2 = 0.0867$, $S = 1.092$ [$I > 2\sigma(I)$]. CCDC 1842176

All non-hydrogen atoms were refined anisotropically. The hydrogen atoms were refined isotropically on the calculated positions using a riding model (AFIX 13, 137, 23 and 43) with U_{iso} values constrained to 1.2/1.5 U_{eq} of their parent atoms.

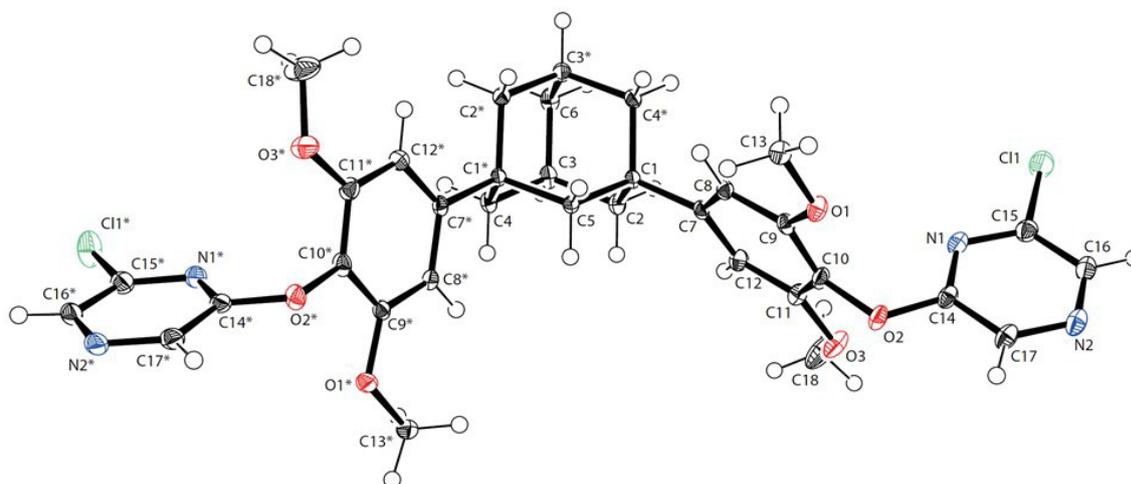


Fig. S29 Ortep drawing of crystal 1 (50% probability)

Single crystal X-ray diffraction experiment for 2a

The colorless prismatic crystal ($0.100 \times 0.080 \times 0.050 \text{ mm}^3$), obtained from chloroform/*trans*-decahydronaphthalene, was immersed in Paraton-N oil and placed in the N₂ cold stream at 100 K. Data were collected using diffractometer with CMOS detector (Bruker D8 VENTURE, CuK α : $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$). Absorption correction was performed by an empirical method implemented in SADABS.¹ Structure solution and refinement were performed by using SHELXT-2014/5² and SHELXL-2018/3³.

C₃₉H₄₃Cl₂N₄O₆, $M_r = 734.67$; triclinic, space group $P-1$, $Z = 2$, $D_{\text{calc}} = 1.374 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$, $a = 10.0070(5)$, $b = 13.2653(7)$, $c = 15.0577(8) \text{ \AA}$, $\alpha = 80.234(2)$, $\beta = 71.193(2)$, $\gamma = 70.137(2)^\circ$, $V = 1775.50(16) \text{ \AA}^3$, 24164 measured and 7255 independent [$I > 2\sigma(I)$] reflections, 464 parameters, final $R_1 = 0.0647$, $wR_2 = 0.1855$, $S = 1.035$ [$I > 2\sigma(I)$]. CCDC 1880544

All non-hydrogen atoms were refined anisotropically. The hydrogen atoms were geometrically placed on the calculated positions using a riding model (AFIX 13, 137, 23 and 43) with Uiso values constrained to 1.2/1.5 Ueq of their parent atoms.

The *trans*-decahydronaphthalene molecule lied on the crystallographic symmetric center was firstly refined with the free variable and finally fixed with the site occupancy factor of 100%.

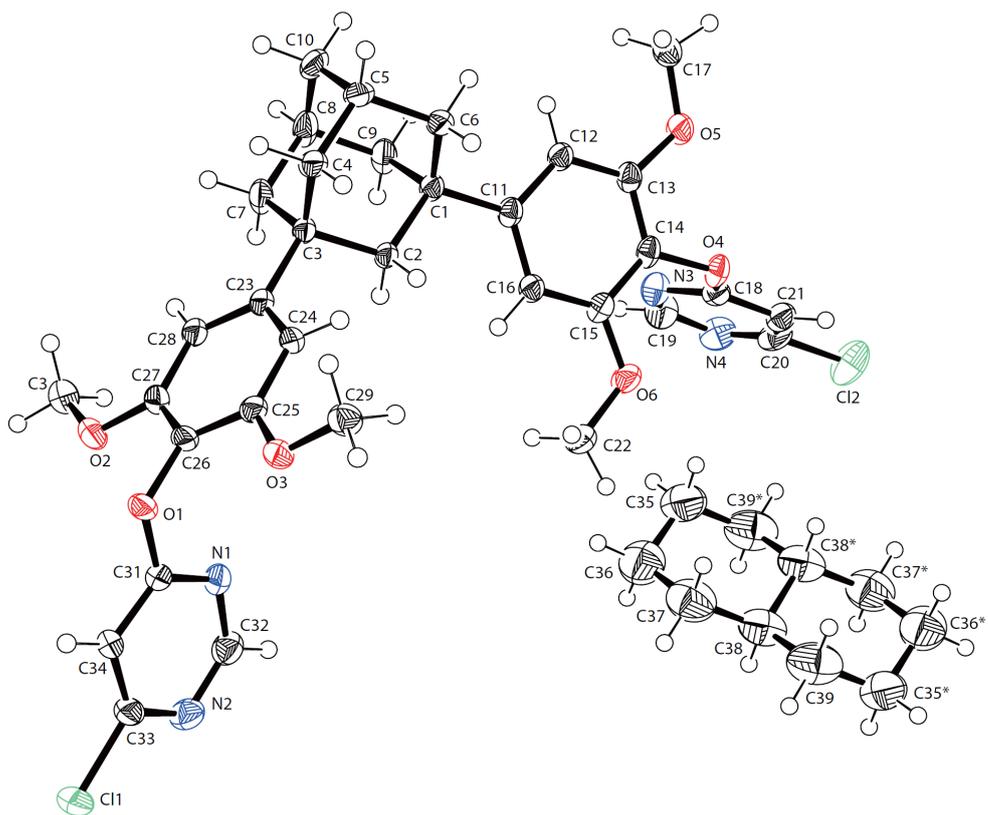


Fig. S30 Ortep drawing of crystal **2a** (50% probability).

Single crystal X-ray diffraction experiment for 2b

The colorless prismatic crystal ($0.100 \times 0.090 \times 0.050 \text{ mm}^3$), obtained from chloroform/*trans*-1,4-dimethylcyclohexane, was immersed in Paraton-N oil and placed in the N_2 cold stream at 100 K. Data were collected using diffractometer with CMOS detector (Bruker D8 VENTURE, $\text{CuK}\alpha$: $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$). Absorption correction was performed by an empirical method implemented in SADABS.¹ Structure solution and refinement were performed by using SHELXT-2014/5² and SHELXL-2018/3³.

$\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_6$, $M_r = 721.65$; triclinic, space group $P-1$, $Z = 2$, $D_{\text{calc}} = 1.374 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$, $a = 9.9163(5)$, $b = 13.1401(7)$, $c = 14.9925(8) \text{ \AA}$, $\alpha = 78.987(2)$, $\beta = 71.536(2)$, $\gamma = 71.106(2)^\circ$, $V = 1744.60(16) \text{ \AA}^3$, 23873 measured and 7105 independent [$I > 2\sigma(I)$] reflections, 496 parameters, final $R_1 = 0.0475$, $wR_2 = 0.1308$, $S = 1.042$ [$I > 2\sigma(I)$]. CCDC 1880545

All non-hydrogen atoms were refined anisotropically. Hydrogen atoms were refined isotropically on the calculated positions using a riding model (AFIX 13, 137, 23 and 43) with Uiso values constrained to 1.2/1.5 Ueq of their parent atoms. A couple of overlapped and disordered *trans*-1,4-dimethylcyclohexane molecules (C35, C36, C37 and C38, and C39, C40, C41 and C42) riding on a symmetry center were firstly refined with each free variable and finally refined with PART n/-n. The occupancy ratio was 67/33.

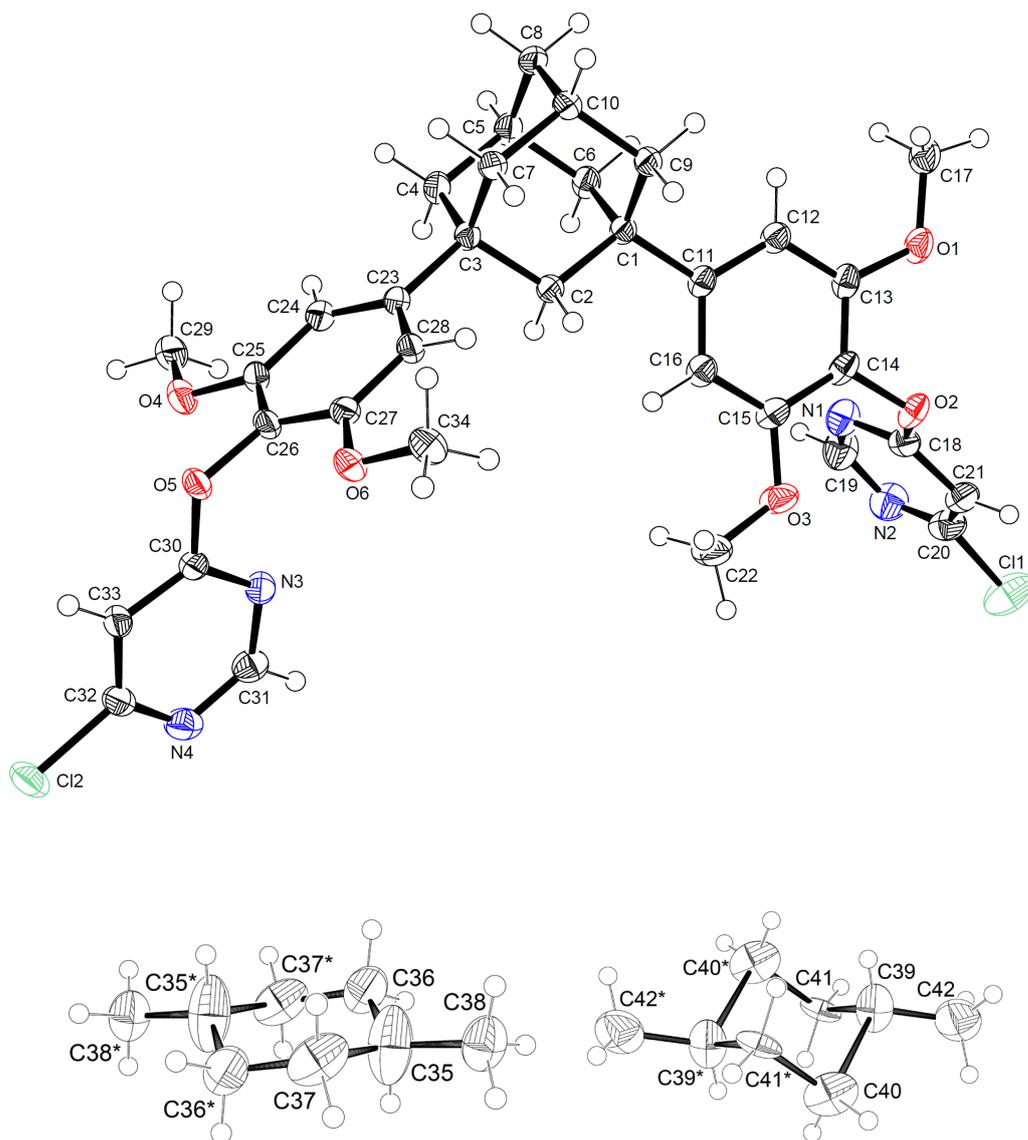


Fig. S31 Ortep drawing of crystal **2b** (50% probability).

Single crystal X-ray diffraction experiment for 2c

The colorless prismatic crystal ($0.050 \times 0.050 \times 0.030 \text{ mm}^3$), obtained from chloroform/cycloheptane, was immersed in Paraton-N oil and placed in the N_2 cold stream at 100 K. Data were collected using diffractometer with CMOS detector (Bruker D8 VENTURE, $\text{CuK}\alpha : \lambda = 1.54178 \text{ \AA}$). Absorption correction was performed by an empirical method implemented in SADABS.¹ Structure solution and refinement were performed by using SHELXT-2014/5² and SHELXL-2018/3³.

$\text{C}_{37.5}\text{H}_{41}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_6$, $M_r = 714.64$; triclinic, space group $P-1$, $Z = 2$, $D_{\text{calc}} = 1.367 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$, $a = 9.9369(5)$, $b = 13.0256(7)$, $c = 14.9773(8) \text{ \AA}$, $\alpha = 78.670(3)$, $\beta = 71.719(3)$, $\gamma = 71.595(3)^\circ$, $V = 1736.34(16) \text{ \AA}^3$, 21375 measured and 7109 independent [$I > 2\sigma(I)$] reflections, 482 parameters, 42 restraints, final $R_1 = 0.0890$, $wR_2 = 0.2603$, $S = 1.046$ [$I > 2\sigma(I)$]. CCDC 1880546

All non-hydrogen atoms were refined anisotropically. Hydrogen atoms were refined isotropically on the calculated positions using a riding model (AFIX 13, 137, 23 and 43) with Uiso values constrained to 1.2/1.5 Ueq of their parent atoms. The cycloheptane lied on a symmetric center was firstly refined with free variable and finally fixed with the occupancy of 50% (combination with PART -n). The restraint SIMU was applied to C35, C36, C37, C38, C39, C40 and C41.

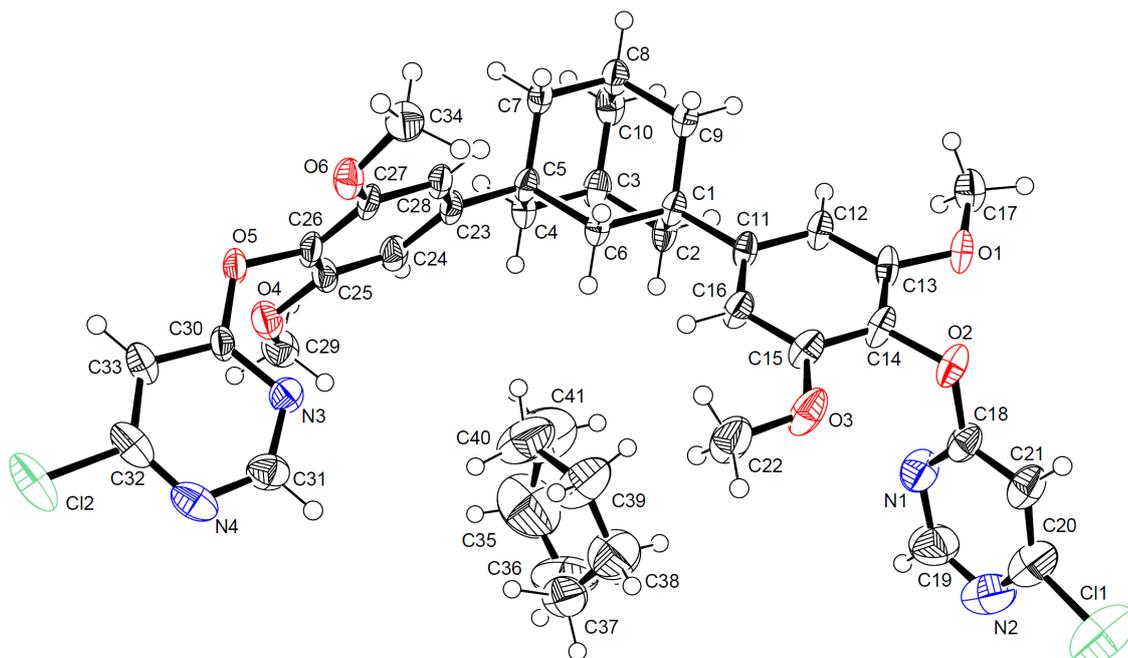


Fig. S32 Ortep drawing of crystal **2c** (50% probability).

Single crystal X-ray diffraction experiment for 2d

The colorless prismatic crystal ($0.100 \times 0.100 \times 0.060 \text{ mm}^3$), obtained from chloroform/cyclooctane, was immersed in Paraton-N oil and placed in the N_2 cold stream at 100 K. Data were collected using diffractometer with CMOS detector (Bruker D8 VENTURE, $\text{CuK}\alpha : \lambda = 1.54178 \text{ \AA}$). Absorption correction was performed by an empirical method implemented in SADABS.¹ Structure solution and refinement were performed by using SHELXT-2014/5² and SHELXL-2018/3³.

$\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_6$, $M_r = 721.65$; triclinic, space group $P-1$, $Z = 2$, $D_{\text{calc}} = 1.366 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$, $a = 9.9249(9)$, $b = 13.0873(12)$, $c = 15.1023(14) \text{ \AA}$, $\alpha = 78.486(3)$, $\beta = 71.671(3)$, $\gamma = 71.466(3)^\circ$, $V = 1754.7(3) \text{ \AA}^3$, 22489 measured and 7155 independent [$I > 2\sigma(I)$] reflections, 491 parameters, 12 restraints, final $R_1 = 0.0625$, $wR_2 = 0.1851$, $S = 1.064$ [$I > 2\sigma(I)$]. CCDC 1880547

All non-hydrogen atoms were refined anisotropically. Hydrogen atoms were refined isotropically on the calculated positions using a riding model (AFIX 13, 137, 23 and 43) with Uiso values constrained to 1.2/1.5 Ueq of their parent atoms. The cyclooctane lied on a symmetric center was firstly refined with free variable and finally fixed with the occupancy of 50% (combination with PART $-n$). The restraint SIMU was applied to C36, C37, C38, C39 and C40.

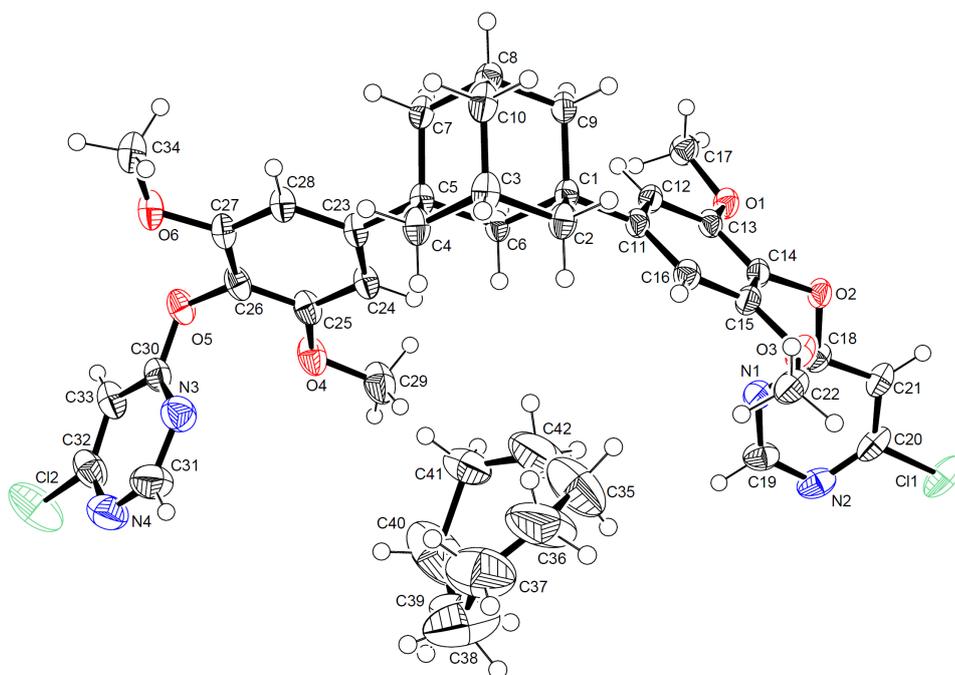


Fig. S33 Ortep drawing of crystal 2d (50% probability).

Single crystal X-ray diffraction experiment for 2e

The colorless prismatic crystal ($0.100 \times 0.050 \times 0.050 \text{ mm}^3$), obtained from chloroform/cycloheptene, was immersed in Paraton-N oil and placed in the N_2 cold stream at 100 K. Data were collected using diffractometer with CMOS detector (Bruker D8 VENTURE, $\text{CuK}\alpha : \lambda = 1.54178 \text{ \AA}$). Absorption correction was performed by an empirical method implemented in SADABS.¹ Structure solution and refinement were performed by using SHELXT-2014/5² and SHELXL-2018/3³.

$\text{C}_{37.5}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_6$, $M_r = 713.63$; triclinic, space group $P-1$, $Z = 2$, $D_{\text{calc}} = 1.367 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$, $a = 9.9312(5)$, $b = 13.0381(7)$, $c = 14.9669(8) \text{ \AA}$, $\alpha = 78.504(2)$, $\beta = 71.545(2)$, $\gamma = 71.592(2)^\circ$, $V = 1733.59(16) \text{ \AA}^3$, 23329 measured and 7107 independent [$I > 2\sigma(I)$] reflections, 482 parameters, 14 restraints, final $R_1 = 0.0563$, $wR_2 = 0.1629$, $S = 1.044$ [$I > 2\sigma(I)$]. CCDC 1880548

All non-hydrogen atoms were refined anisotropically. Hydrogen atoms were refined isotropically on the calculated positions using a riding model (AFIX 13, 137, 23 and 43) with Uiso values constrained to 1.2/1.5 Ueq of their parent atoms. The cycloheptene lied on a symmetric center was firstly refined with free variable and finally fixed with the occupancy of 50% (combination with PART -n). The restraint DELU was applied to C35, C36, C37, C38, C39, C40 and C41. The sight of double bond of the cycloheptene was determined as follows. After careful comparison with each bond distance with anisotropically refined atoms, the bond distance of C35-C36 was significantly shorter than the others. In addition, C41, C35, C36 and C37 was almost planar, and C35 and C36 may interact with the pyrimidine ring by π - π interaction. Hydrogen atoms of the methylene moiety (C37, C38, C39, C40 and C41) were refined with HFIX 23 one-by-one in sequence. The bond distance of C35-C36 was watched whether the distance drastically changes or not during refinement. Finally, hydrogen atoms of C35 and C36 were refined with HFIX 43.

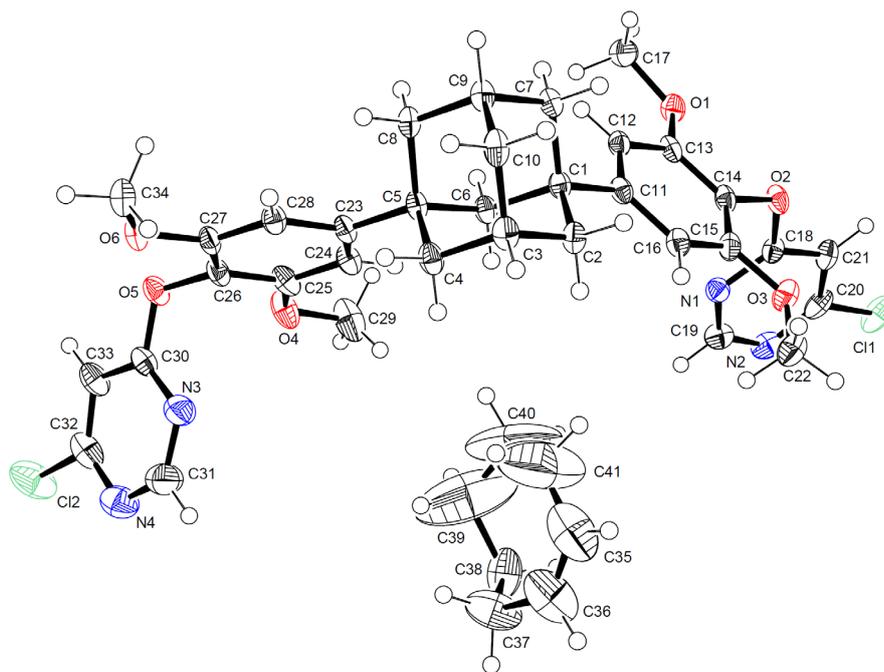


Fig. S34 Ortep drawing of crystal **2e** (50% probability).

Single crystal X-ray diffraction experiment for 2f

The colorless prismatic crystal ($0.100 \times 0.080 \times 0.060 \text{ mm}^3$), obtained from chloroform/cyclooctene, was immersed in Paraton-N oil and placed in the N_2 cold stream at 100 K. Data were collected using diffractometer with CMOS detector (Bruker D8 VENTURE, $\text{CuK}\alpha : \lambda = 1.54178 \text{ \AA}$). Absorption correction was performed by an empirical method implemented in SADABS.¹ Structure solution and refinement were performed by using SHELXT-2014/5² and SHELXL-2018/3³.

$\text{C}_{38}\text{H}_{41}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_6$, $M_r = 720.65$; triclinic, space group $P-1$, $Z = 2$, $D_{\text{calc}} = 1.374 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$, $a = 9.9494(7)$, $b = 13.0577(10)$, $c = 15.0470(11) \text{ \AA}$, $\alpha = 78.907(2)$, $\beta = 71.437(2)$, $\gamma = 70.820(2)^\circ$, $V = 1741.8(2) \text{ \AA}^3$, 23211 measured and 7110 independent [$I > 2\sigma(I)$] reflections, 491 parameters, final $R_1 = 0.0479$, $wR_2 = 0.1344$, $S = 1.052$ [$I > 2\sigma(I)$]. CCDC 1880549

All non-hydrogen atoms were refined anisotropically. Hydrogen atoms were refined isotropically on the calculated positions using a riding model (AFIX 13, 137, 23 and 43) with Uiso values constrained to 1.2/1.5 Ueq of their parent atoms. The cyclooctene lied on a symmetric center was firstly refined with free variable and finally fixed with the occupancy of 50% (combination with PART -n). The site of double bond of the cyclooctene was determined as follows. After careful comparison with each bond distance with anisotropically refined atoms, the bond distance of C35-C36 was apparently shorter than the others. Hydrogen atoms of methylene moiety (C39, C40, C38, C41, C37 and C42) were refined with HFIX 23 one-by-one in sequence. The bond distance of C35-C36 was always watched whether the distance drastically changes or not during refinement. Finally, hydrogen atoms of C35 and C36 were refined with HFIX 43.

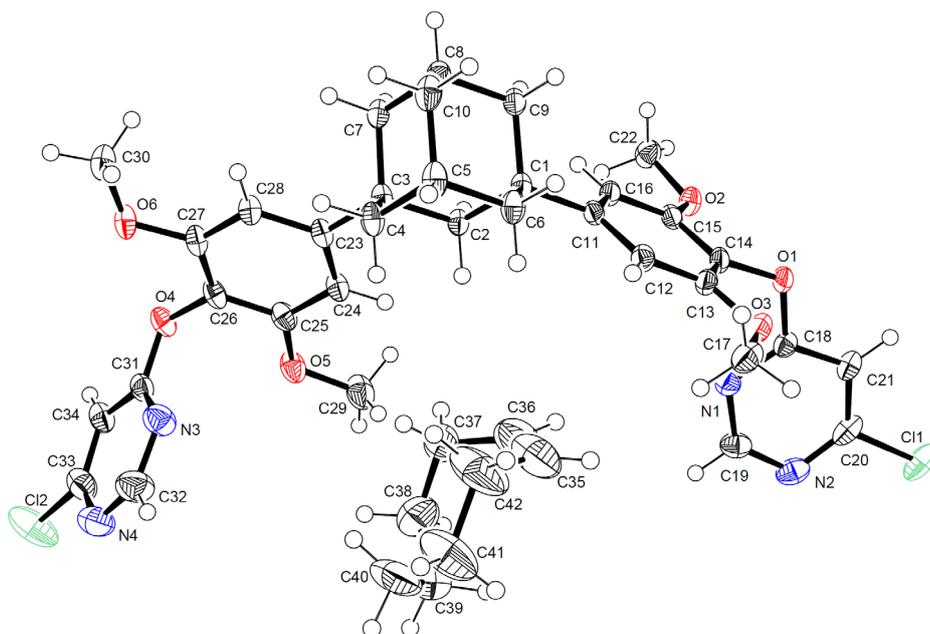


Fig. S35 Ortep drawing of crystal **2f** (50% probability).

Single crystal X-ray diffraction experiment for 2

The colorless prismatic crystal ($0.120 \times 0.100 \times 0.100 \text{ mm}^3$), obtained from acetonitrile/chloroform, was immersed in Paraton-N oil and placed in the N_2 cold stream at 100 K. Data were collected using diffractometer with CMOS detector (Bruker D8 VENTURE, $\text{CuK}\alpha : \lambda = 1.54178 \text{ \AA}$). Absorption correction was performed by an empirical method implemented in SADABS.¹ Structure solution and refinement were performed by using SHELXT-2014/5² and SHELXL-2018/3³.

$\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_6$, $M_r = 665.55$; monoclinic, space group $C2/c$, $Z = 4$, $D_{\text{calc}} = 1.421 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$, $a = 19.6020(17)$, $b = 10.4596(9)$, $c = 15.8952(14) \text{ \AA}$, $\beta = 107.358(2)^\circ$, $V = 3110.6(5) \text{ \AA}^3$, 19081 measured and 3239 independent [$I > 2\sigma(I)$] reflections, 211 parameters, final $R_1 = 0.0527$, $wR_2 = 0.1531$, $S = 1.042$ [$I > 2\sigma(I)$]. CCDC 1880550

C4 and C5 were lied on two-fold axis and half a molecule was determined. All non-hydrogen atoms were refined anisotropically. The hydrogen atoms were refined isotropically and geometrically placed on the calculated positions using a riding model (AFIX 13, 137, 23 and 43) with Uiso values constrained to 1.2/1.5 Ueq of their parent atoms.

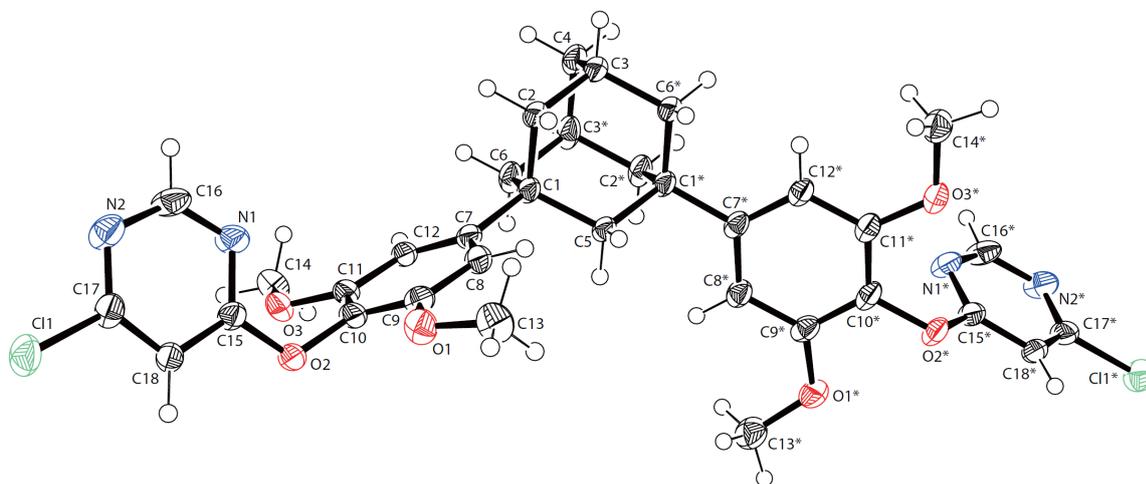


Fig. S36 Ortep drawing of crystal 2 (50% probability).

Single crystal X-ray diffraction experiment for 3a

The pink prismatic crystal ($0.100 \times 0.100 \times 0.050 \text{ mm}^3$), obtained from dichloromethane, was immersed in Paraton-N oil and placed in the N_2 cold stream at 100 K. Data were collected using diffractometer with CMOS (PHOTON I) detector (Bruker D8 VENTURE, $\text{CuK}\alpha$: $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$). Absorption correction was performed by an empirical method implemented in SADABS.¹ Structure solution and refinement were performed by using SHELXT-2018/2² and SHELXL-2018/3³.

$\text{C}_{49.91}\text{H}_{43.82}\text{Cl}_{7.82}\text{N}_8\text{O}_4$, $M_r = 1097.05$; monoclinic, space group $P2_1/n$, $Z = 2$, $D_{\text{calc}} = 1.416 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$, $a = 16.1561(11)$, $b = 6.9251(5)$, $c = 23.6667(16) \text{ \AA}$, $\beta = 103.632(2)^\circ$, $V = 2573.3(3) \text{ \AA}^3$, 32271 measured and 4905 independent [$I > 2\sigma(I)$] reflections, 345 parameters, 15 restraints, final $R_1 = 0.0553$, $wR_2 = 0.1442$, $S = 1.034$ [$I > 2\sigma(I)$]. CCDC 1972689

All non-hydrogen atoms were refined anisotropically. Hydrogen atoms were refined isotropically on the calculated positions using a riding model (AFIX 13, 23 and 43) with U_{iso} values constrained to 1.2 U_{eq} of their parent atoms. The disordered two dichloromethane molecules were refined with free variables. Each site occupancy factor was as follows; C25, C13 and C14: 63% and C26, C15 and C16: 32%. These molecules were also applied to SAME and partly SIMU. The dichloromethane (C26, C15 and C16) was riding on a symmetry center and refined with PART -n.

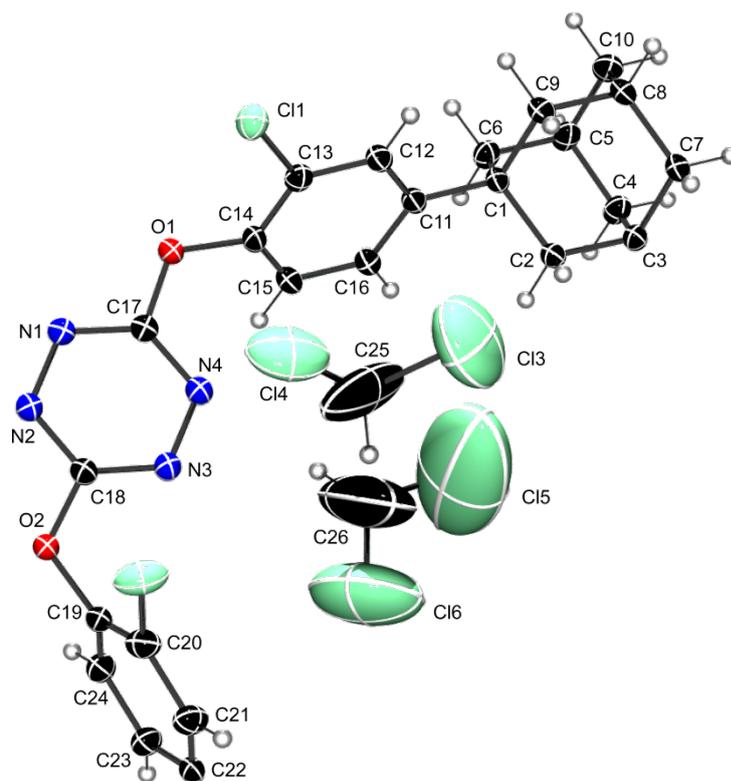


Fig. S37 Ortep drawing (asymmetric unit, 50% probability).

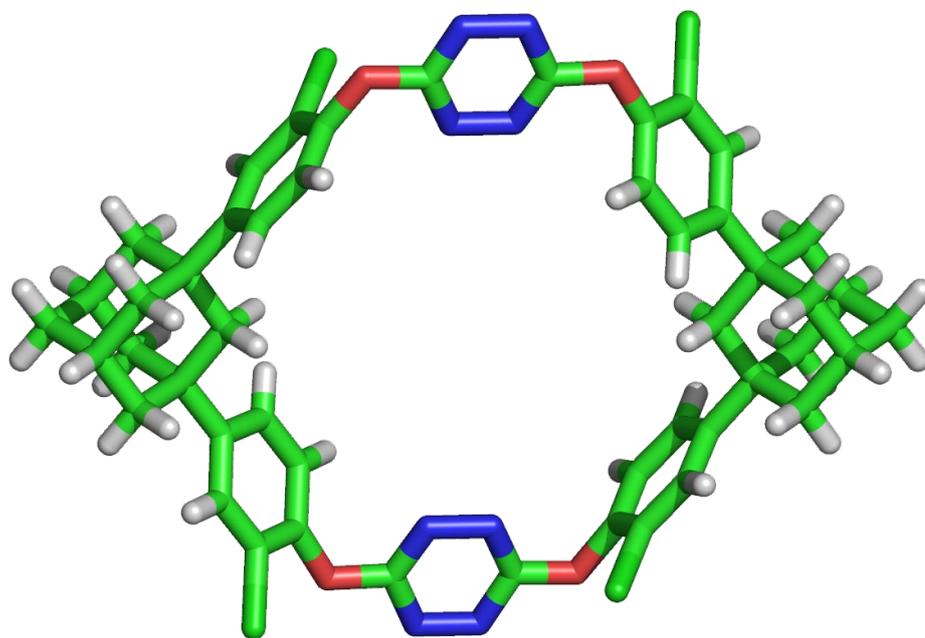


Fig. S38 One complete unit of **3a**. Solvent molecules are omitted.

Single crystal X-ray diffraction experiment for **3b**

The crystals **3a** (5.0 mg) were soaked in diethyl ether (20.0 mL) at room temperature. After for 12 h, the solution was removed by filtration. This procedure was performed on three times, and the crystals were then treated under vacuum for 1 day at 80 °C to afford crystal **3b**. The pink prismatic crystal **3b** ($0.100 \times 0.100 \times 0.050$ mm³) was immersed in Paraton-N oil and placed in the N₂ cold stream at 100 K. Data were collected using diffractometer with CMOS (PHOTON I) detector (Bruker D8 VENTURE, CuK α : $\lambda = 1.54178$ Å). Absorption correction was performed by an empirical method implemented in SADABS.¹ Structure solution and refinement were performed by using SHELXT-2018/2² and SHELXL-2018/3³.

C₄₈H₄₀Cl₄N₈O₄, *Mr* = 934.68; monoclinic, space group *P*2₁/*n*, *Z* = 2, *D*_{calc} = 1.208 g·cm⁻³, *a* = 16.1607(14), *b* = 6.9234(6), *c* = 23.697(2) Å, β = 104.203(3), *V* = 2570.4(4) Å³, 32458 measured and 4983 independent [*I* > 2 σ (*I*)] reflections, 290 parameters, final *R*₁ = 0.0538, *wR*₂ = 0.1841, *S* = 1.098 [*I* > 2 σ (*I*)]. CCDC 1972693

All non-hydrogen atoms were refined anisotropically. The hydrogen atoms were refined isotropically on the calculated positions using a riding model. Another hydrogen atoms were also refined isotropically on the calculated positions using a riding model (AFIX 13, and 23) with Uiso values constrained to 1.2/1.5 Ueq of their parent atoms.

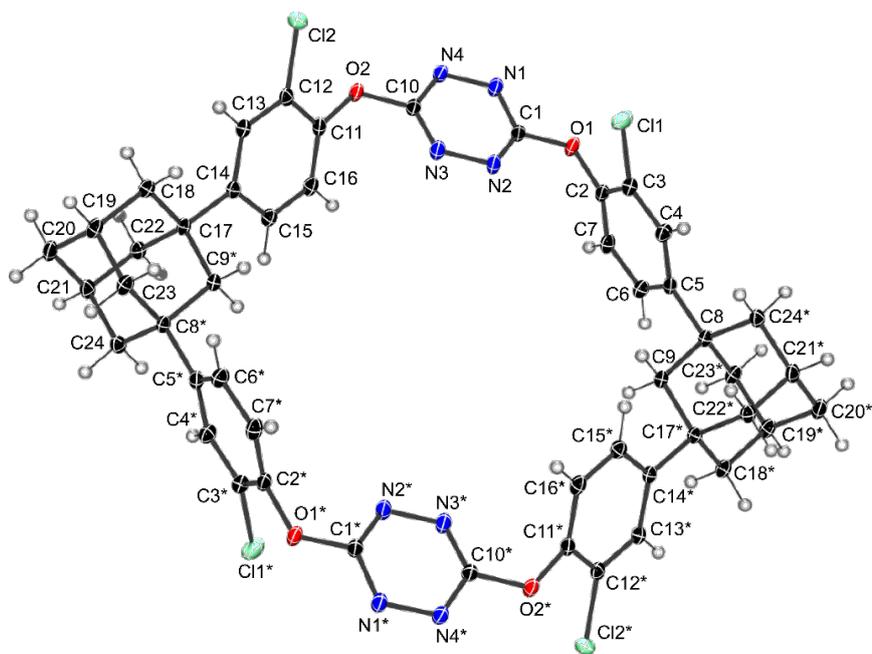


Fig. S39 Ortep drawing of **3b** (30% probability).

Single crystal X-ray diffraction experiment for **3c**

The low diffracting pink prismatic crystal ($0.100 \times 0.100 \times 0.100 \text{ mm}^3$), obtained from the crystal **3b** soaked with leaf alcohol for 24 h at room temperature, was immersed in Paraton-N oil and placed in the N_2 cold stream at 100 K. Data were collected using diffractometer with CMOS (PHOTON II) detector (Bruker D8 VENTURE, $\text{CuK}\alpha : \lambda = 1.54178 \text{ \AA}$). Absorption correction was performed by an empirical method implemented in SADABS.¹ Structure solution and refinement were performed by using SHELXT-2018/2² and SHELXL-2018/3³.

$\text{C}_{54}\text{H}_{52}\text{Cl}_4\text{N}_8\text{O}_5$, $M_r = 1034.83$; monoclinic, space group $P2_1/n$, $Z = 2$, $D_{\text{calc}} = 1.326 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$, $a = 16.1916(14)$, $b = 7.0011(6)$, $c = 23.583(2) \text{ \AA}$, $\beta = 104.234(3)^\circ$, $V = 2591.3(4) \text{ \AA}^3$, 31874 measured and 4523 independent [$I > 2\sigma(I)$] reflections, 415 parameters, 111 restraints, final $R_1 = 0.0672$, $wR_2 = 0.2331$, $S = 1.333$ [$I > 2\sigma(I)$]. CCDC 1972694

All non-hydrogen atoms were refined anisotropically. Hydrogen atoms were refined isotropically on the calculated positions using a riding model (AFIX 13, 23, 33, 43 and 83) with U_{iso} values constrained to 1.2/1.5 U_{eq} of their parent atoms. A couple of disordered and overlapped leaf alcohol molecules (C25, C26, C27, C28, C29, C30 and O3, and C25B, C26B, C27B, C28B, C29B, C30B and O3B) riding on a symmetry center were refined with PART -n, SADI, DFIX, DANG, SIMU, SAME and FLAT. The occupancy ratio was 50/50.

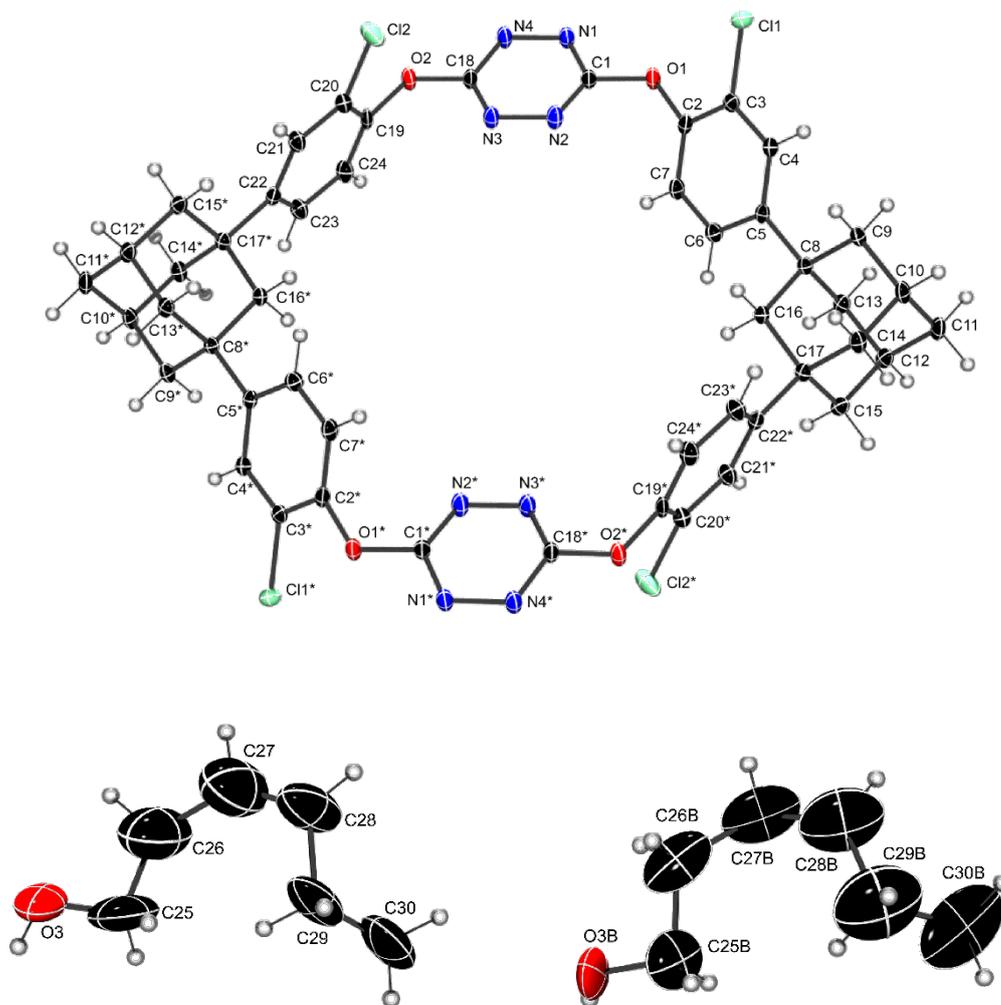


Fig. S40 Ortep drawing of one complete unit of **3c** (30% probability).

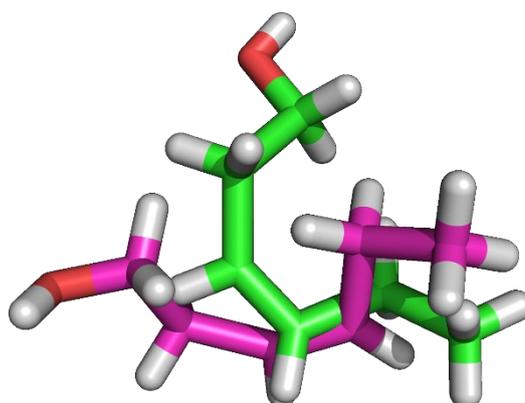


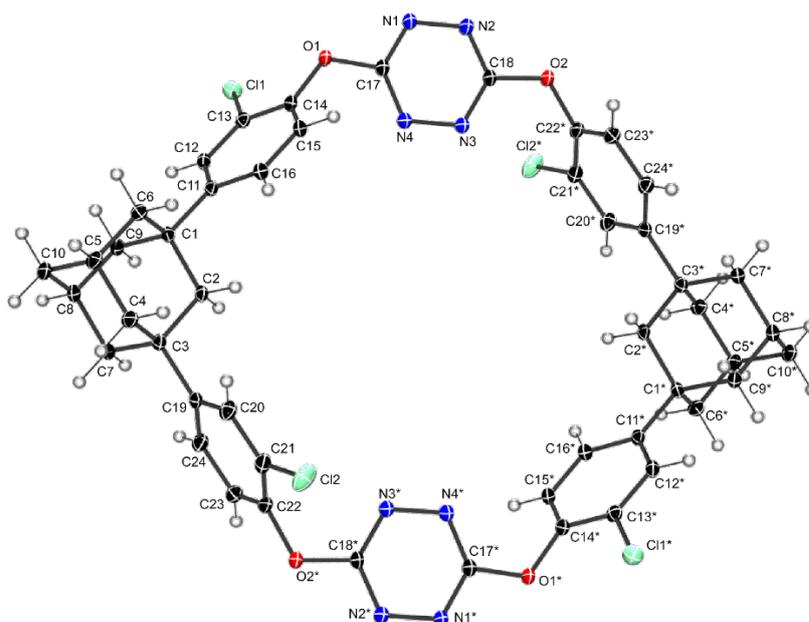
Fig. S41 A couple of disordered and overlapped leaf alcohol molecules. (Green: C25, C26, C27, C28, C29, C30, and O3. Pink: C25B, C26B, C27B, C28B, C29B, C30B, and O3B.)

Single crystal X-ray diffraction experiment for 3d

The low diffracting pink prismatic crystal ($0.100 \times 0.100 \times 0.100 \text{ mm}^3$), obtained from the crystal **3b** soaked with leaf aldehyde for 24 h at room temperature, was immersed in Paraton-N oil and placed in the N_2 cold stream at 100 K. Data were collected using diffractometer with CMOS (PHOTON II) detector (Bruker D8 VENTURE, $\text{CuK}\alpha$: $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$). Absorption correction was performed by an empirical method implemented in SADABS.¹ Structure solution and refinement were performed by using SHELXT-2018/2² and SHELXL-2018/3³.

$\text{C}_{54}\text{H}_{50}\text{Cl}_4\text{N}_8\text{O}_5$, $M_r = 1032.82$; monoclinic, space group $P2_1/n$, $Z = 2$, $D_{\text{calc}} = 1.330 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$, $a = 16.1975(14)$, $b = 6.8801(6)$, $c = 23.774(2) \text{ \AA}$, $\beta = 103.306(5)^\circ$, $V = 2578.3(4) \text{ \AA}^3$, 31100 measured and 3767 independent [$I > 2\sigma(I)$] reflections, 352 parameters, 26 restraints, final $R_1 = 0.0636$, $wR_2 = 0.1820$, $S = 1.105$ [$I > 2\sigma(I)$]. CCDC 1972695

All non-hydrogen atoms were refined anisotropically. Hydrogen atoms were refined isotropically on the calculated positions using a riding model (AFIX 13, 23, 33 and 43) with U_{iso} values constrained to 1.2/1.5 U_{eq} of their parent atoms. The leaf aldehyde molecule (C25, C26, C27, C28, C29, C30 and O3) riding on a symmetry center was refined with PART $-\text{n}$, SADI, DANG, SIMU and occupancy value was totally 100%.



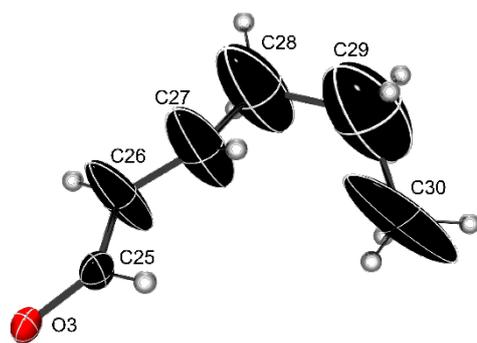


Fig. S42 Ortep drawing of one complete unit of **3d** (30% probability).

Single crystal X-ray diffraction experiment for crystal 3e

A pink prismatic crystal ($0.150 \times 0.080 \times 0.050$ mm³), obtained from porous crystal of **3b** soaked with isoflurane for 24 h at room temperature, was immersed in Paraton-N oil and placed in the N₂ cold stream at 100 K. Data were collected using diffractometer with CMOS detector (Bruker D8 VENTURE, CuK α : $\lambda = 1.54178$ Å). Absorption correction was performed by an empirical method implemented in SADABS.¹ Structure solution and refinement were performed by using SHELXT-2014/5² and SHELXL-2018/3³.

C₅₁H₄₂Cl₅F₅N₈O₅, $M_r = 1119.17$; monoclinic, space group $P2_1/n$, $Z = 2$, $D_{\text{calc}} = 1.443$ g·cm⁻³, $a = 16.1822(12)$, $b = 6.9693(5)$, $c = 23.5628(18)$ Å, $\beta = 104.236(2)^\circ$, $V = 2575.8(3)$ Å³, 31940 measured and 4993 independent [$I > 2\sigma(I)$] reflections, 351 parameters, 62 restraints, final $R_1 = 0.0816$, $wR_2 = 0.2524$, $S = 1.068$ [$I > 2\sigma(I)$] and $R_1 = 0.0852$, $wR_2 = 0.2571$, $S = 1.069$ [all data]. CCDC 2155084.

All non-hydrogen atoms were refined anisotropically. Hydrogen atoms were refined isotropically on the calculated positions using a riding model (AFIX 13, 23, and 43) with U_{iso} values constrained to 1.2/1.5 U_{eq} of their parent atoms. The overlapped and disordered isoflurane molecule (C1a, C2a, O1a, F1a, F2a, F3a, F4a, F5a, and Cl1a) placed by closely located symmetry center was refined by PART applying with DANG, DFIX, EADP, ISOR, and SUMP with the occupancy of 50%.

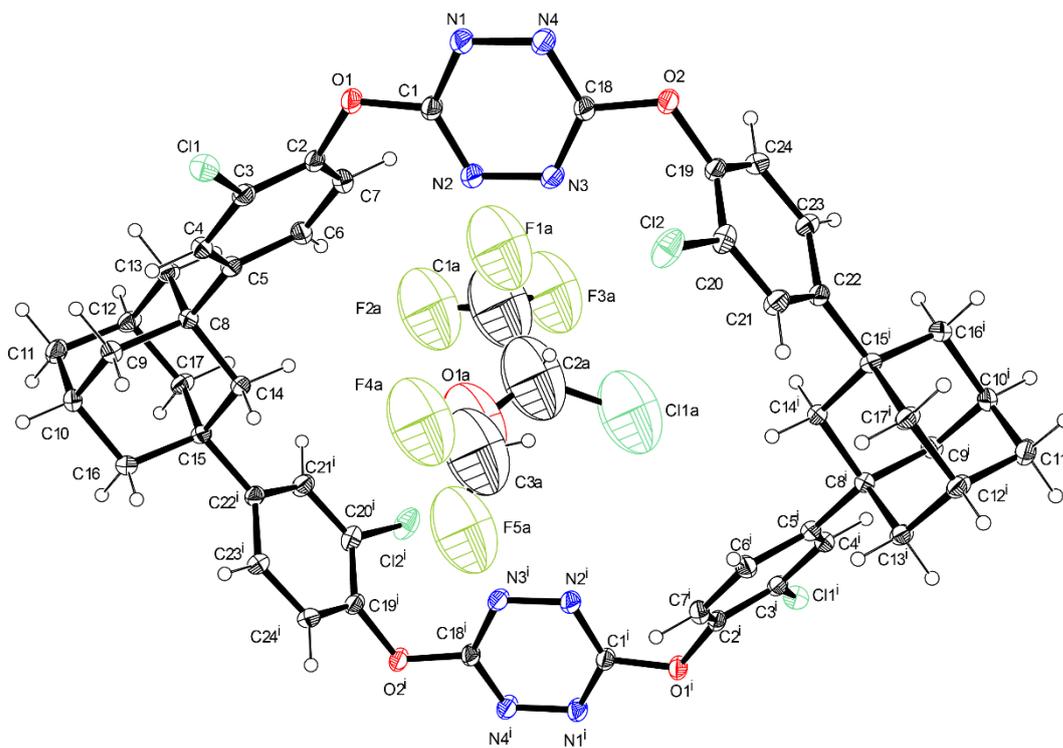


Fig. S43 Ortep drawing of **3** and isoflurane in crystal **3e** (30% probability).

Single crystal X-ray diffraction experiment for crystal 3g

A pink prismatic crystal ($0.120 \times 0.100 \times 0.100 \text{ mm}^3$), obtained from porous crystal of **3b** soaked with 3-methylpyrazole for 24 h at room temperature, was immersed in Paraton-N oil and placed in the N₂ cold stream at 100 K. Data were collected using diffractometer with CMOS detector (Bruker D8 VENTURE, CuK α : $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$). Absorption correction was performed by an empirical method implemented in SADABS.¹ Structure solution and refinement were performed by using SHELXT-2014/5² and SHELXL-2018/3³.

C₅₆H₅₂Cl₄N₁₂O₄, $M_r = 1098.89$; monoclinic, space group $P2_1/n$, $Z = 2$, $D_{\text{calc}} = 1.408 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$, $a = 16.0434(11)$, $b = 6.8940(5)$, $c = 24.0858(18) \text{ \AA}$, $\beta = 103.308(3)^\circ$, $V = 2592.4(3) \text{ \AA}^3$, 37247 measured and 4958 independent [$I > 2\sigma(I)$] reflections, 359 parameters, 9 restraints, final $R_1 = 0.0643$, $wR_2 = 0.1672$, $S = 1.114$ [$I > 2\sigma(I)$] and $R_1 = 0.0689$, $wR_2 = 0.1703$, $S = 1.127$ [all data]. CCDC 2155083.

All non-hydrogen atoms were refined anisotropically. Hydrogen atoms were refined isotropically on the calculated positions using a riding model (AFIX 13, 23, and 43) with U_{iso} values constrained to 1.2/1.5 U_{eq} of their parent atoms. The overlapped and disordered two 3-methylpyrazole molecules (C1a, C2a, C3a, C4a, N1a, N2a and C1b, C2b, C3b, C4b, N1b, N2b) placed by closely located symmetry center was refined by PART applying with DANG, DFIX, and EADP with occupancies of 70% and 30%, respectively. A total of two 3-methylpyrazole molecules was clathrated in the host molecule.

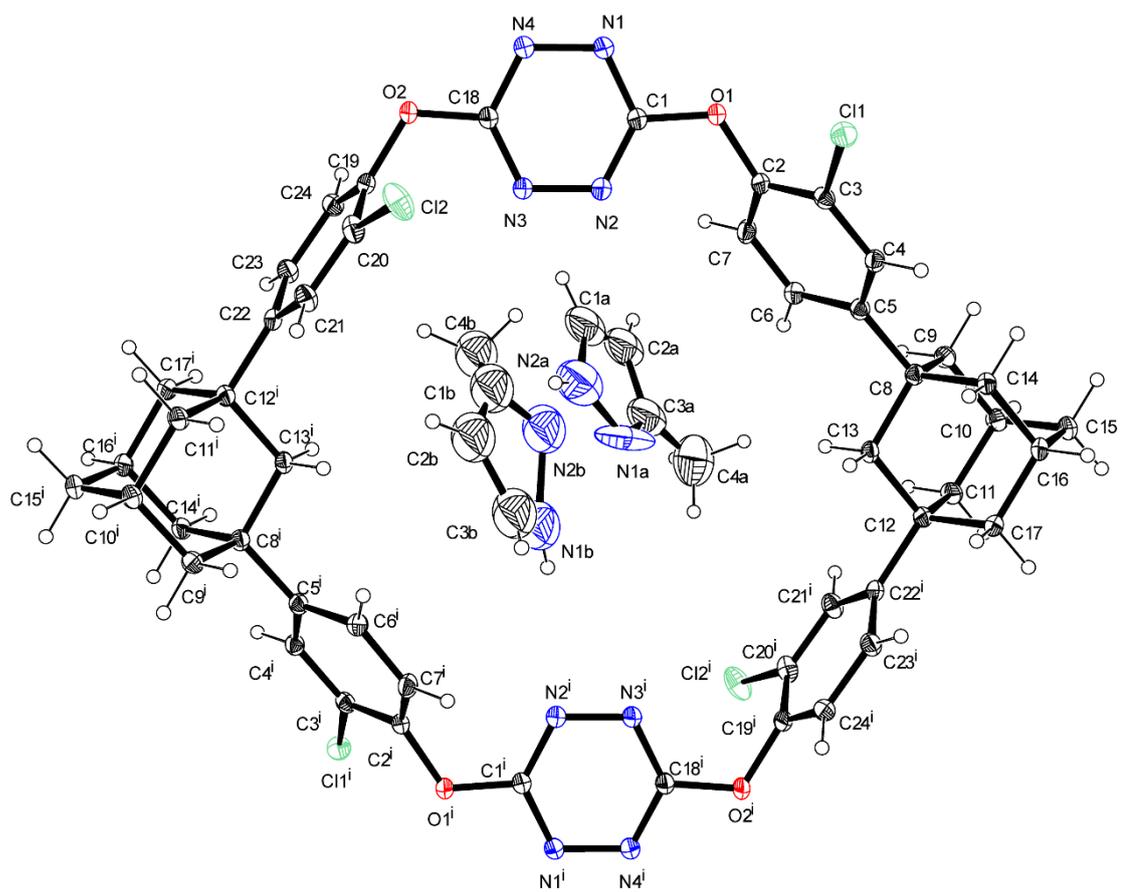


Fig. S45 Ortep drawing of **3** and 3-methylpyrazole in crystal **3g** (30% probability).

Single crystal X-ray diffraction experiment for crystal 3h

Empty crystal **3b** was prepared according to the published report. Crystal **3b** was soaked in water at room temperature for 1 day. The pink prismatic crystal ($0.100 \times 0.080 \times 0.080 \text{ mm}^3$) was immersed in Paraton-N oil and placed in the N_2 cold stream at 100 K. The diffraction experiment was performed in a Bruker D8VENTURE system (PHOTON-100 CMOS detector, $\text{CuK}\alpha$: $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$). Absorption correction was performed by an empirical method implemented in SADABS.¹ Structure solution and refinement were performed by using SHELXT-2014/5² and SHELXL-2018/3³.

$\text{C}_{48}\text{H}_{40}\text{Cl}_4\text{N}_8\text{O}_{10}$, $M_r = 1030.71$; monoclinic, space group $P2_1/n$, $Z = 2$, $D_{\text{calc}} = 1.317 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$, $a = 16.080(6)$, $b = 6.799(5)$, $c = 24.380(11) \text{ \AA}$, $\beta = 102.86(3)^\circ$, $V = 2599(2) \text{ \AA}^3$, 36296 observed and 4873 [$I > 2\sigma(I)$], 5466 [all data] independent reflections, 349 parameters, final $R_1 = 0.0545$, $wR_2 = 0.1445$, $S = 1.120$ [$I > 2\sigma(I)$], final $R_1 = 0.0605$, $wR_2 = 0.1476$, $S = 1.120$ [all data]. CCDC 2190227.

All non-hydrogen atoms were refined anisotropically. The hydrogen atoms were refined isotropically on the calculated positions using a riding model (AFIX 13, 23 and 43) with U_{iso} values constrained to 1.2 U_{eq} of their parent atoms.

A pair of disordered chlorine atom (Cl1A/Cl1B) was refined with PART n and each occupancy ratio was ca. 43/57.

The disordered water molecules (O3, O4, O5, O6 and O7) were refined with PART n. Each occupancy ratio was 59%/58%/62%/61%/60% for O3/O4/O5/O6/O7, respectively. This suggests a total of 12 water molecules were included in a unit cell. The hydrogen atoms of these disordered water molecules were not found in the Fourier map.

Solvent mask^{6,7} was performed to verify the number of electrons and the volume in the voids. A solvent mask was calculated and 214 electrons were found in a volume of 678 \AA^3 in one void per unit cell. This is consistent with the presence of 10 water molecules per formula unit which account for 200 electrons per unit cell. CCDC 2190228.

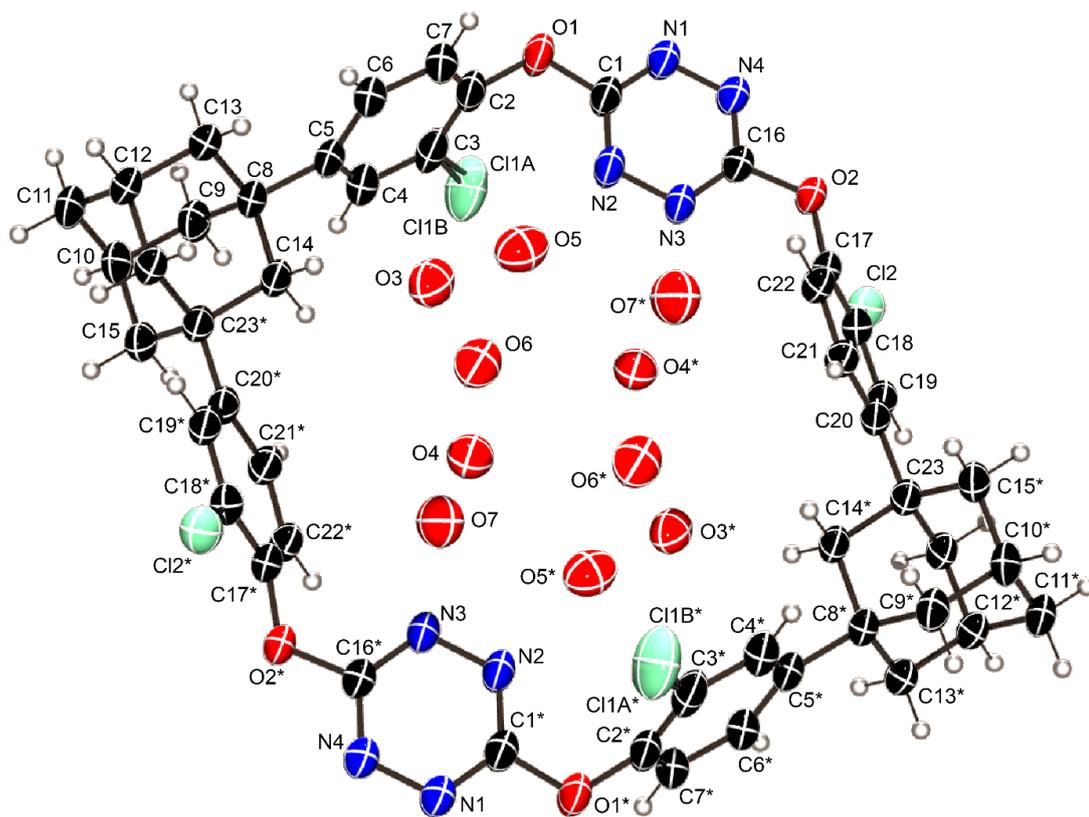


Fig. S46 Ortep drawing of **3** and water in crystal **3h** (50% probability).

Single crystal X-ray diffraction experiment for 5a

The pink plate crystal ($0.150 \times 0.100 \times 0.050 \text{ mm}^3$), obtained from dichloromethane, was immersed in Paraton-N oil and placed in the N_2 cold stream at 100 K. Data were collected using diffractometer with CMOS (PHOTON I) detector (Bruker D8 VENTURE, $\text{CuK}\alpha$: $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$). Absorption correction was performed by an empirical method implemented in SADABS.¹ Structure solution and refinement were performed by using SHELXT-2018/2² and SHELXL-2018/3³.

$\text{C}_{50.52}\text{H}_{45.04}\text{Br}_4\text{Cl}_{5.04}\text{N}_8\text{O}_4$, $M_r = 1326.35$; monoclinic, space group $P2_1/n$, $Z = 2$, $D_{\text{calc}} = 1.662 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$, $a = 16.1541(14)$, $b = 7.1511(6)$, $c = 23.573(2) \text{ \AA}$, $\beta = 103.285(3)^\circ$, $V = 2650.3(4) \text{ \AA}^3$, 33205 measured and 4842 independent [$I > 2\sigma(I)$] reflections, 345 parameters, final $R_1 = 0.0533$, $wR_2 = 0.1334$, $S = 1.047$ [$I > 2\sigma(I)$]. CCDC 1972691

All non-hydrogen atoms were refined anisotropically. Hydrogen atoms were refined isotropically on the calculated positions using a riding model (AFIX 13, 23 and 43) with U_{iso} values constrained to 1.2 U_{eq} of their parent atoms. The dichloromethane molecule (C25, C11, and Cl2) was refined with free variable and the occupancy was approximately 85%. A couple of disordered dichloromethane molecule (C26, Cl3 and Cl4) riding on a symmetry center was refined with PART -n and free variable, and the occupancy was approximately 41%.

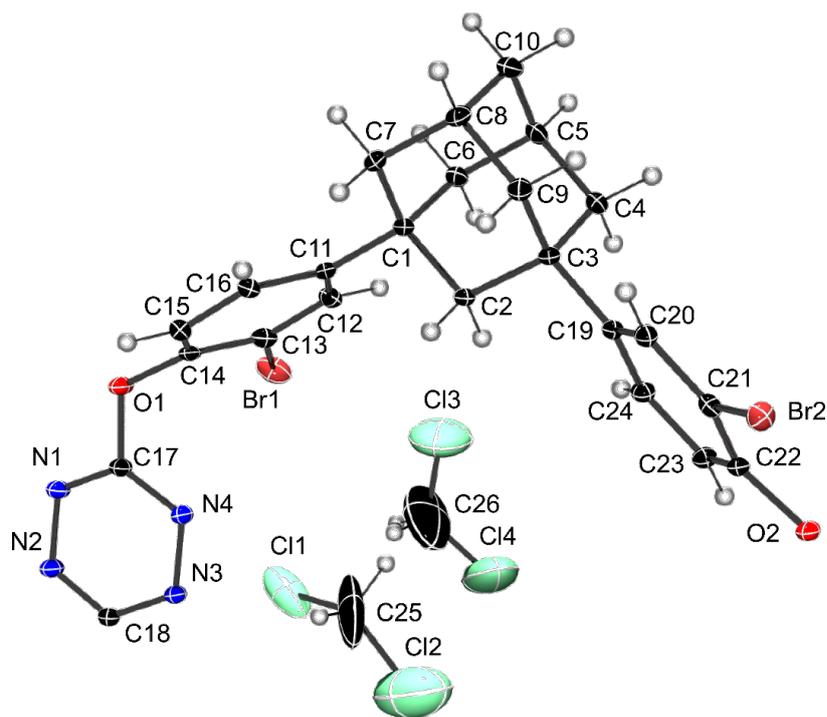


Fig. S47 Ortep drawing (asymmetric unit, 30% probability).

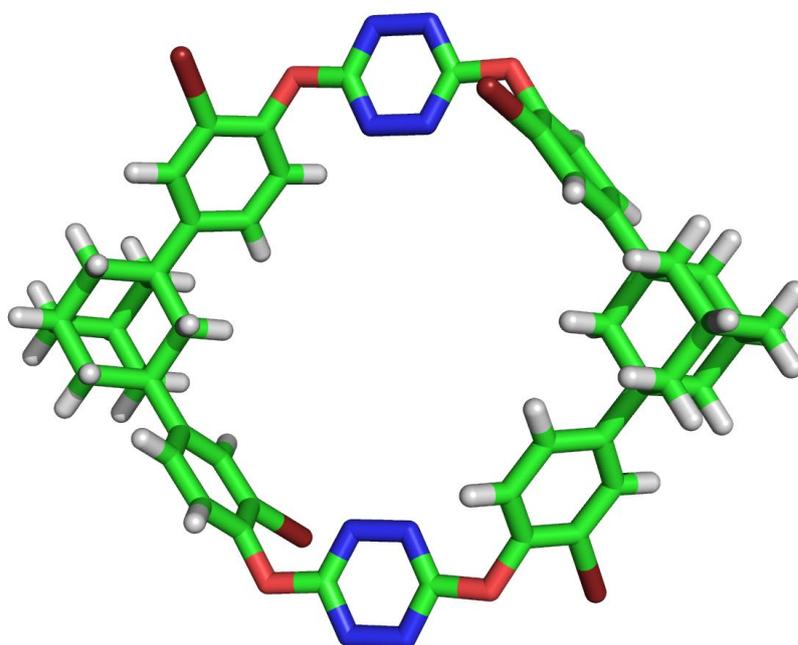


Fig. S48 One complete unit of **5a**. Solvent molecules are omitted.

Single crystal X-ray diffraction experiment for crystal **5b**

The crystals **5a** were treated under the vacuum for 24 h at 100 °C to afford crystal **5b**. The pink prismatic crystal **5b** ($0.200 \times 0.100 \times 0.100$ mm³) was immersed in Paraton-N oil and placed in the N₂ cold stream at 100 K. Data were collected using diffractometer with CMOS detector (Bruker D8 VENTURE, CuK α : $\lambda = 1.54178$ Å). Absorption correction was performed by an empirical method implemented in SADABS.¹ Structure solution and refinement were performed by using SHELXT-2014/5² and SHELXL-2018/3³.

C₄₈H₄₀Br₄N₈O₄, $M_r = 1112.52$; monoclinic, space group $P2_1/c$, $Z = 2$, $D_{\text{calc}} = 1.522$ g·cm⁻³, $a = 7.6473(12)$, $b = 14.096(2)$, $c = 22.535(4)$ Å, $\beta = 91.643(4)^\circ$, $V = 2428.2(7)$ Å³, 33751 measured and 5051 independent [$I > 2\sigma(I)$] reflections, 290 parameters, final $R_1 = 0.0410$, $wR_2 = 0.1258$, $S = 1.284$ [$I > 2\sigma(I)$]. CCDC 2014532.

All non-hydrogen atoms were refined anisotropically. All hydrogen atoms were refined isotropically on the calculated positions using a riding model (AFIX 13, 23, and 43) with Uiso values constrained to 1.2/1.5 Ueq of their parent atoms.

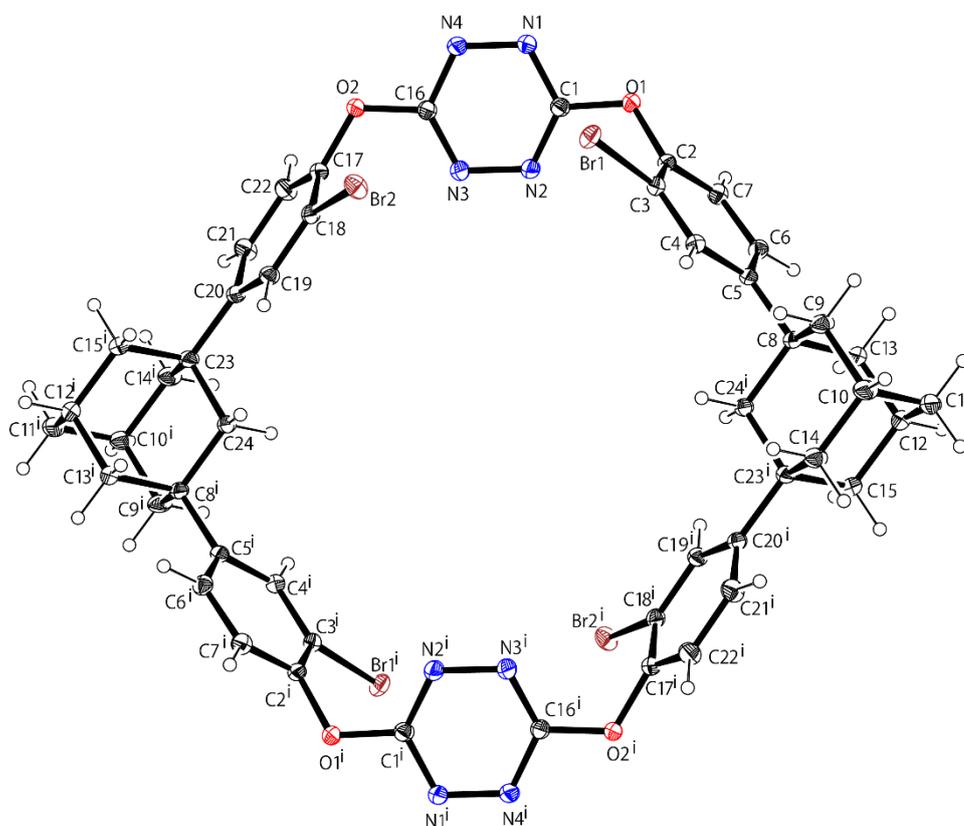


Fig. S49 Ortep drawing of **5** in crystal **5b** (30% probability).

Single crystal X-ray diffraction experiment for crystal **5c**

The crystals **5a** (5.0 mg) were soaked in diethyl ether (20.0 mL) at room temperature. After for 12 h, the solution was removed by filtration. This procedure was repeated on three times to afford crystal **5c**. The pink prismatic crystal **5c** ($0.050 \times 0.100 \times 0.100 \text{ mm}^3$) was immersed in Paratone-N oil and placed in the N_2 cold stream at 100 K. Data were collected using diffractometer with CMOS detector (Bruker D8 VENTURE, $\text{CuK}\alpha$: $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$). Absorption correction was performed by an empirical method implemented in SADABS.¹ Structure solution and refinement were performed by using SHELXT-2014/5² and SHELXL-2018/3³.

$\text{C}_{52}\text{H}_{50}\text{Br}_4\text{N}_8\text{O}_5$, $M_r = 1186.64$; monoclinic, space group $P2_1/n$, $Z = 2$, $D_{\text{calc}} = 1.490 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$, $a = 16.1540(15)$, $b = 7.1493(7)$, $c = 23.597(2) \text{ \AA}$, $\beta = 103.890(3)^\circ$, $V = 2645.5(4) \text{ \AA}^3$, 37077 measured and 5170 independent [$I > 2\sigma(I)$] reflections, 338 parameters, 37 restraints, final $R_1 = 0.0461$, $wR_2 = 0.1361$, $S = 1.083$ [$I > 2\sigma(I)$]. CCDC 2014531.

All non-hydrogen atoms were refined anisotropically. All hydrogen atoms were refined isotropically on the calculated positions using a riding model (AFIX 13, 137, 23, and 43) with Uiso values constrained to 1.2/1.5 Ueq of their parent atoms. The diethyl ether molecule (C1a, C2a, C3a, C4a, and O1a) which is located on the crystallographic symmetry position was firstly refined with the free variable and finally refined with PART –n fixing the site occupancy factor to be 0.5. These atoms were refined by PART applying with DANG, DELU, DFIX, SIMU, and SUMP.

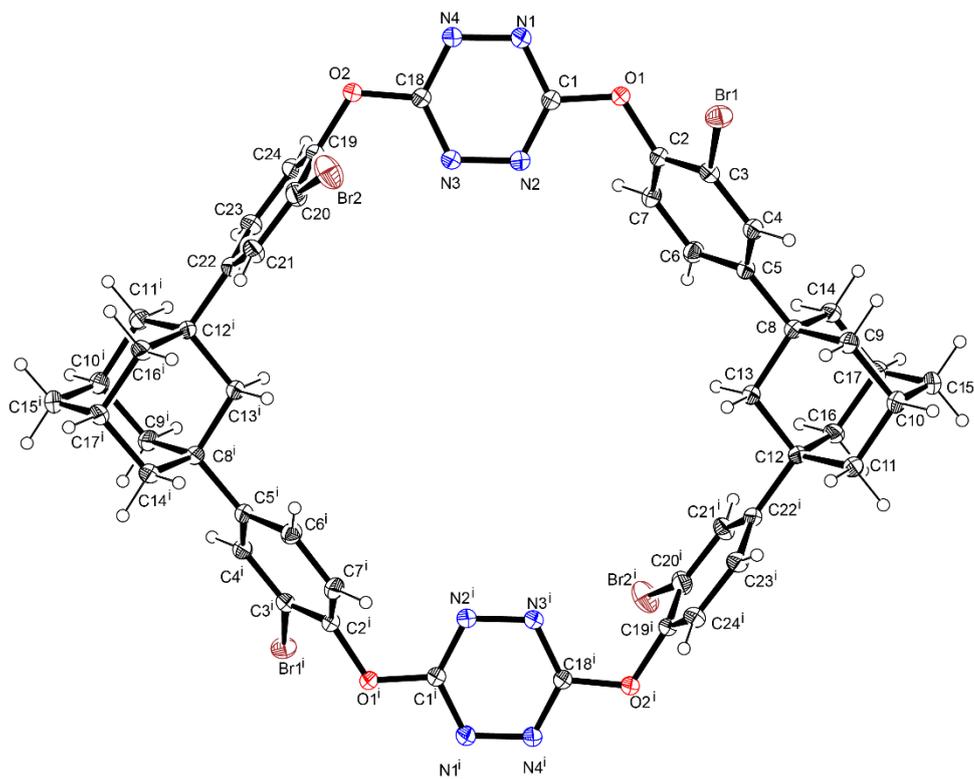


Fig. S50 Ortep drawing of **5** in crystal **5c** (30% probability).

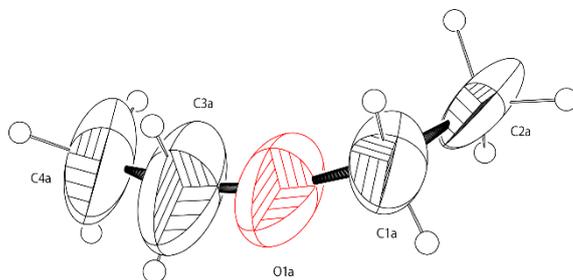


Fig. S51 Ortep drawing of guest molecule in crystal **5c** (30% probability).

Single crystal X-ray diffraction experiment for crystal 5d

The low diffracting pink prismatic crystal ($0.100 \times 0.100 \times 0.050 \text{ mm}^3$), obtained from the crystal **5b** soaked with styrene for 24 h at room temperature, was immersed in Paraton-N oil and placed in the N_2 cold stream at 100 K. Data were collected using diffractometer with CMOS detector (Bruker D8 VENTURE, $\text{CuK}\alpha$: $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$). Absorption correction was performed by an empirical method implemented in SADABS.¹ Structure solution and refinement were performed by using SHELXT-2014/5² and SHELXL-2018/3³.

$\text{C}_{56}\text{H}_{48}\text{Br}_4\text{N}_8\text{O}_4$, $M_r = 1216.66$; monoclinic, space group $P2_1/c$, $Z = 2$, $D_{\text{calc}} = 1.666 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$, $a = 7.6615(6)$, $b = 14.1104(11)$, $c = 22.4415(17) \text{ \AA}$, $\beta = 91.574(2)^\circ$, $V = 2425.2(3) \text{ \AA}^3$, 35013 measured and 4828 independent [$I > 2\sigma(I)$] reflections, 360 parameters, 32 restraints, final $R_1 = 0.0269$, $wR_2 = 0.0749$, $S = 1.038$ [$I > 2\sigma(I)$]. CCDC 2014533.

All non-hydrogen atoms were refined anisotropically. All hydrogen atoms were refined isotropically on the calculated positions using a riding model (AFIX 13, 23, 43 and 93) with Uiso values constrained to 1.2/1.5 Ueq of their parent atoms. The disordered Br atom was refined with PART n. Occupancy ratio was 35/65 (Br2a / Br2b).

The styrene molecule (C1a, C2a, C3a, C4a, C5a, C6a, C7a, and C8a) which is located on the crystallographic symmetry position was firstly refined with the free variable and finally refined with PART -n fixing the site occupancy factor to be 0.5. These atoms were refined by PART applying with DFIX, DANG, DELU, EADP, FLAT, SIMU, and SUMP.

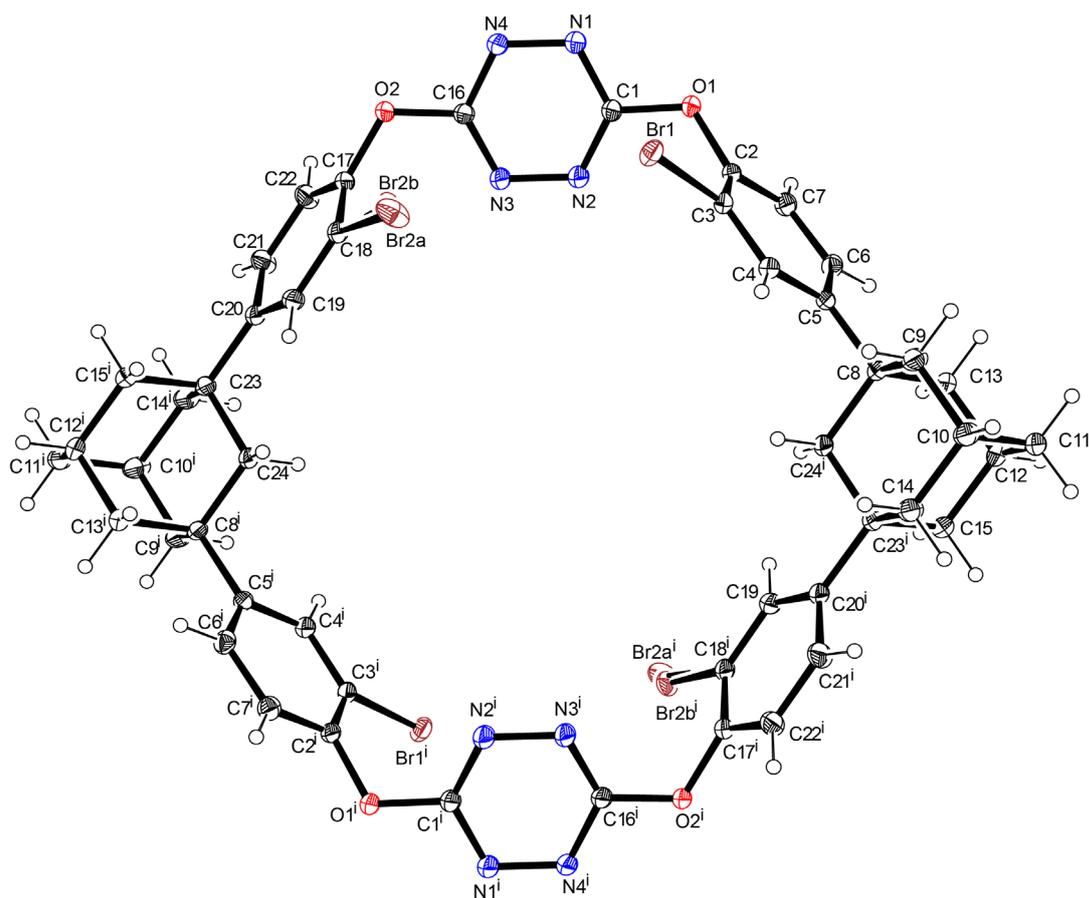


Fig. S52 Ortep drawing of **5** in crystal **5d** (30% probability).

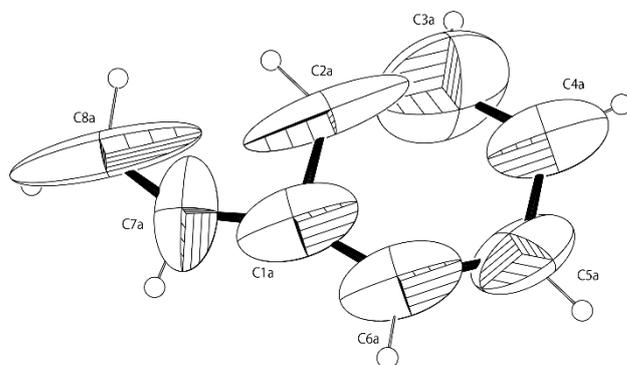


Fig. S53 Ortep drawing of guest molecule in crystal **5d** (30% probability).

Single crystal X-ray diffraction experiment for crystal 5e

The low diffracting pink prismatic crystal ($0.100 \times 0.080 \times 0.080 \text{ mm}^3$), obtained from the crystal **5b** soaked with ethylbenzene for 24 h at room temperature, was immersed in Paraton-N oil and placed in the N_2 cold stream at 100 K. Data were collected using diffractometer with CMOS detector (Bruker D8 VENTURE, $\text{CuK}\alpha$: $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$). Absorption correction was performed by an empirical method implemented in SADABS.¹ Structure solution and refinement were performed by using SHELXT-2014/5² and SHELXL-2018/3³.

$\text{C}_{56}\text{H}_{50}\text{Br}_4\text{N}_8\text{O}_4$, $M_r = 1218.68$; monoclinic, space group $P2_1/c$, $Z = 2$, $D_{\text{calc}} = 1.651 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$, $a = 7.6814(17)$, $b = 14.159(3)$, $c = 22.547(5) \text{ \AA}$, $\beta = 91.184(6)^\circ$, $V = 2451.6(9) \text{ \AA}^3$, 35606 measured and 4945 independent [$I > 2\sigma(I)$] reflections, 373 parameters, 10 restraints, final $R_1 = 0.0297$, $wR_2 = 0.0849$, $S = 1.013$ [$I > 2\sigma(I)$]. CCDC 2014534.

All non-hydrogen atoms were refined anisotropically. All hydrogen atoms were refined isotropically on the calculated positions using a riding model (AFIX 13, 137, 23, and 43) with Uiso values constrained to 1.2/1.5 Ueq of their parent atoms. The disordered Br atom was refined with PART n. Occupancy ratio was 77/23 (Br2a / Br2b).

The ethylbenzene molecule (C1a, C2a, C3a, C4a, C5a, C6a, C7a, and C8a) which is located on the crystallographic symmetry position was firstly refined with the free variable and finally refined with PART -n fixing the site occupancy factor to be 0.5. These atoms were refined by PART applying with DFIX, DANG, FLAT, and, SUMP.

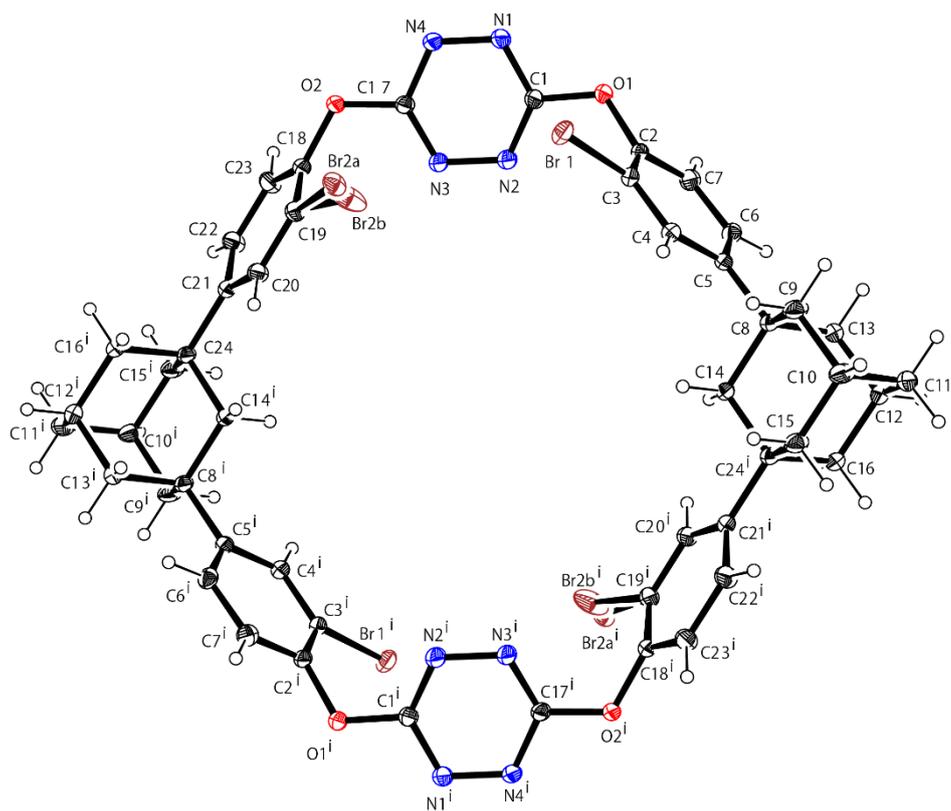


Fig. S54 Ortep drawing of **5** in crystal **5e** (30% probability).

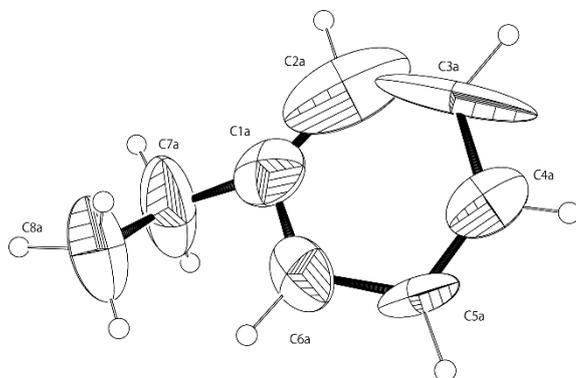


Fig. S55 Ortep drawing of guest molecule in crystal **5e** (30% probability).

Single crystal X-ray diffraction experiment for crystal 5f

A pink prismatic crystal ($0.100 \times 0.100 \times 0.100 \text{ mm}^3$), obtained from porous crystal of **5b** soaked with methyl salicylate for 24 h at $50 \text{ }^\circ\text{C}$, was immersed in Paraton-N oil and placed in the N_2 cold stream at 100 K. Data were collected using diffractometer with CMOS detector (Bruker D8 VENTURE, $\text{CuK}\alpha$: $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$). Absorption correction was performed by an empirical method implemented in SADABS.¹ Structure solution and refinement were performed by using SHELXT-2014/5² and SHELXL-2018/3³.

$\text{C}_{54.88}\text{H}_{46.88}\text{Br}_4\text{N}_8\text{O}_{6.58}$, $M_r = 1243.34$; monoclinic, space group $P2_1/c$, $Z = 2$, $D_{\text{calc}} = 1.696 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$, $a = 7.6330(15)$, $b = 14.156(3)$, $c = 22.538(4) \text{ \AA}$, $\beta = 91.309(5)^\circ$, $V = 2434.7(8) \text{ \AA}^3$, 35073 measured and 4872 independent [$I > 2\sigma(I)$] reflections, 378 parameters, 94 restraints, final $R_1 = 0.0317$, $wR_2 = 0.0834$, $S = 1.061$ [$I > 2\sigma(I)$] and $R_1 = 0.0318$, $wR_2 = 0.0836$, $S = 1.117$ [all data]. CCDC 2155079.

All non-hydrogen atoms were refined anisotropically. The hydrogen atoms were geometrically placed on the calculated positions using a riding model (AFIX 13,137, 23, 33, 43, 65, 66 and 83) with U_{iso} values constrained to 1.2/1.5 U_{eq} of their parent atoms. The overlapped and disordered methyl salicylate molecule (C1a, C2a, C3a, C4a, C5a, C6a, C7a, C8a, O1a, O2a, and O3a) placed by closely located symmetry center was refined by PART applying with DFIX, DELU, ISOR, and SUMP with the occupancy of 43%.

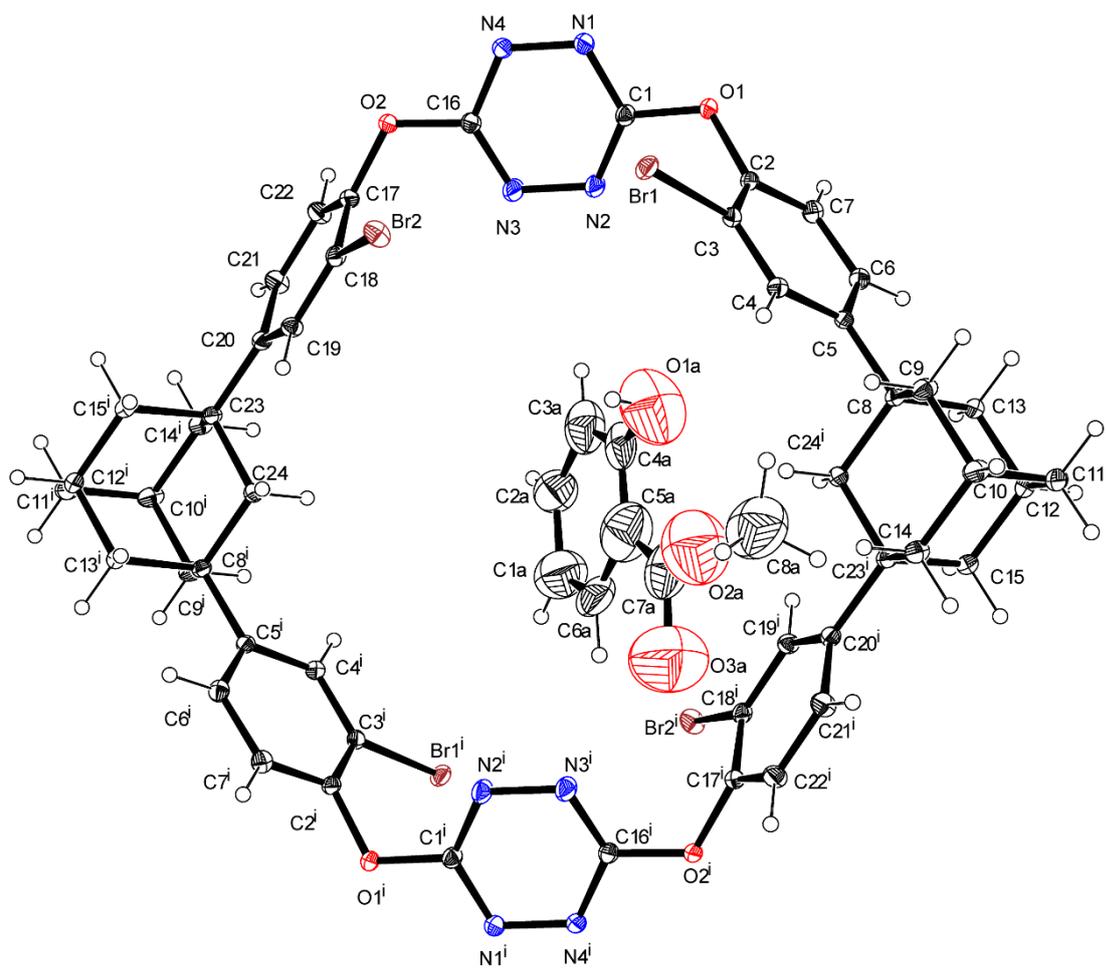


Fig. S56 Ortep drawing of **5** and methyl salicylate in crystal **5f** (30% probability).

Single crystal X-ray diffraction experiment for crystal **5g**

A pink prismatic crystal ($0.100 \times 0.100 \times 0.100 \text{ mm}^3$), obtained from porous crystal of **5b** soaked with guaiacol for 24 h at $50 \text{ }^\circ\text{C}$, was immersed in Paraton-N oil and placed in the N_2 cold stream at 100 K. Data were collected using diffractometer with CMOS detector (Bruker D8 VENTURE, $\text{CuK}\alpha$: $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$). Absorption correction was performed by an empirical method implemented in SADABS.¹ Structure solution and refinement were performed by using SHELXT-2014/5² and SHELXL-2018/3³.

$\text{C}_{55}\text{H}_{48}\text{Br}_4\text{N}_8\text{O}_6$, $M_r = 1236.65$; monoclinic, space group $P2_1/c$, $Z = 2$, $D_{\text{calc}} = 1.688 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$, $a = 7.6468(13)$, $b = 14.252(2)$, $c = 22.332(4) \text{ \AA}$, $\beta = 91.376(4)^\circ$, $V = 2433.1(7) \text{ \AA}^3$, 34056 measured and 5051 independent [$I > 2\sigma(I)$] reflections, 373 parameters, final $R_1 = 0.0314$, $wR_2 = 0.0764$, $S = 1.154$ [$I > 2\sigma(I)$] and $R_1 = 0.0315$, $wR_2 = 0.0764$, $S = 1.154$ [all data]. CCDC 2155080.

All non-hydrogen atoms were refined anisotropically. Hydrogen atoms were refined isotropically on the calculated positions using a riding model (AFIX 13, 137, 147, 23, and 43) with U_{iso} values constrained to 1.2/1.5 U_{eq} of their parent atoms. The overlapped and disordered guaiacol molecule (C1a, C2a, C3a, C4a, C5a, C6a, C7a, O1a, and O2a) placed by closely located symmetry center was refined by PART applying with the occupancy of 50%.

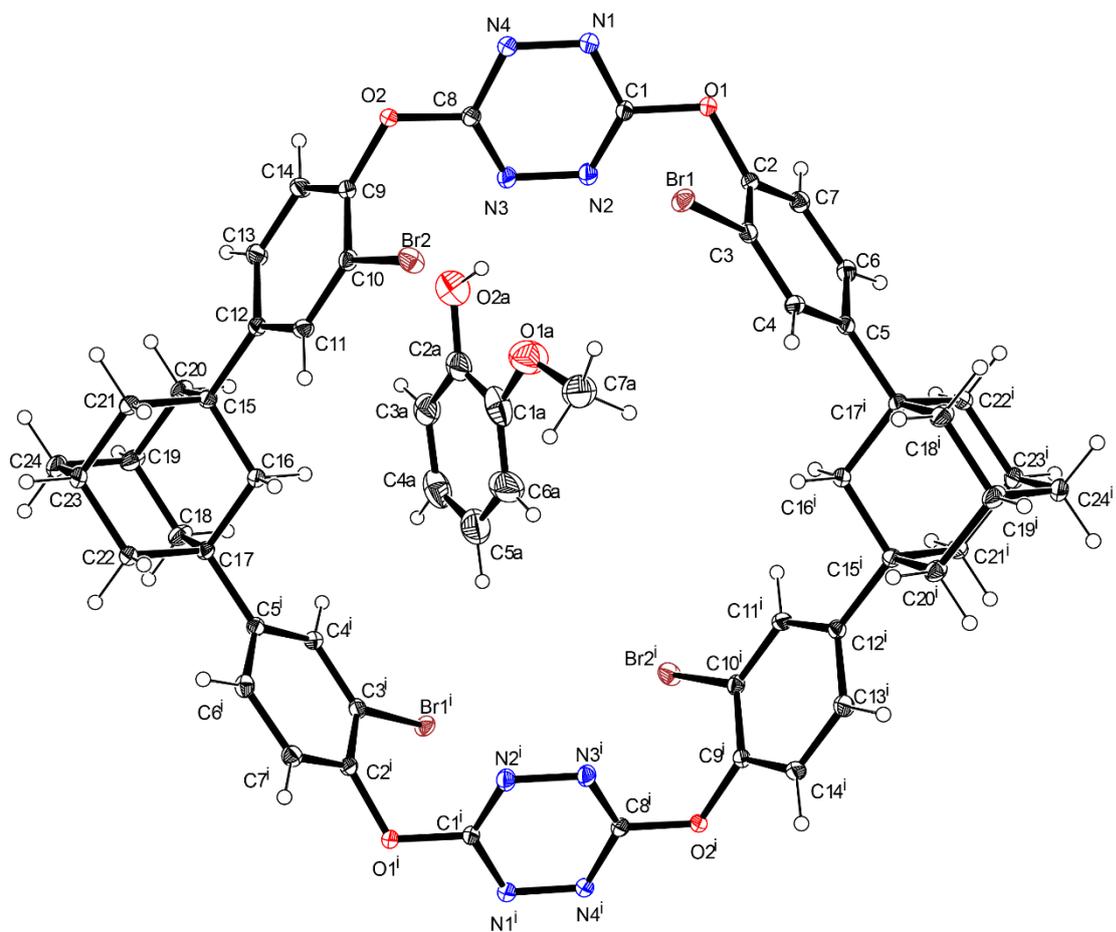


Fig. S57 Ortep drawing of **5** and guaiacol in crystal **5g** (30% probability).

Single crystal X-ray diffraction experiment for crystal 5h

A pink prismatic crystal ($0.100 \times 0.100 \times 0.100 \text{ mm}^3$), obtained from porous crystal of **5b** soaked with eugenol for 24 h at $50 \text{ }^\circ\text{C}$, was immersed in Paraton-N oil and placed in the N_2 cold stream at 100 K. Data were collected using diffractometer with CMOS detector (Bruker D8 VENTURE, $\text{CuK}\alpha$: $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$). Absorption correction was performed by an empirical method implemented in SADABS.¹ Structure solution and refinement were performed by using SHELXT-2014/5² and SHELXL-2018/3³.

$\text{C}_{58}\text{H}_{52}\text{Br}_4\text{N}_8\text{O}_6$, $M_r = 1276.71$; monoclinic, space group $P2_1/c$, $Z = 2$, $D_{\text{calc}} = 1.747 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$, $a = 7.6484(7)$, $b = 14.0921(12)$, $c = 22.527(2) \text{ \AA}$, $\beta = 91.699(3)^\circ$, $V = 2426.9(4) \text{ \AA}^3$, 31617 measured and 4661 independent [$I > 2\sigma(I)$] reflections, 332 parameters, 94 restraints, final $R_1 = 0.0379$, $wR_2 = 0.1304$, $S = 1.430$ [$I > 2\sigma(I)$] and $R_1 = 0.0394$, $wR_2 = 0.1356$, $S = 1.425$ [all data]. CCDC 2155081.

All non-hydrogen atoms were refined anisotropically. Hydrogen atoms were refined isotropically on the calculated positions using a riding model (AFIX 13, 23, 33, 43, 83, and 93) with U_{iso} values constrained to 1.2/1.5 U_{eq} of their parent atoms. The overlapped and disordered eugenol molecule (C1a, C2a, C3a, C4a, C5a, C6a, C7a, C8a, C9a, C10a, O1a, and O2a) placed by closely located symmetry center was refined by PART applying with DANG, DAMP, DFIX, EADP, FLAT, ISOR, and SADI with the occupancy of 50%.

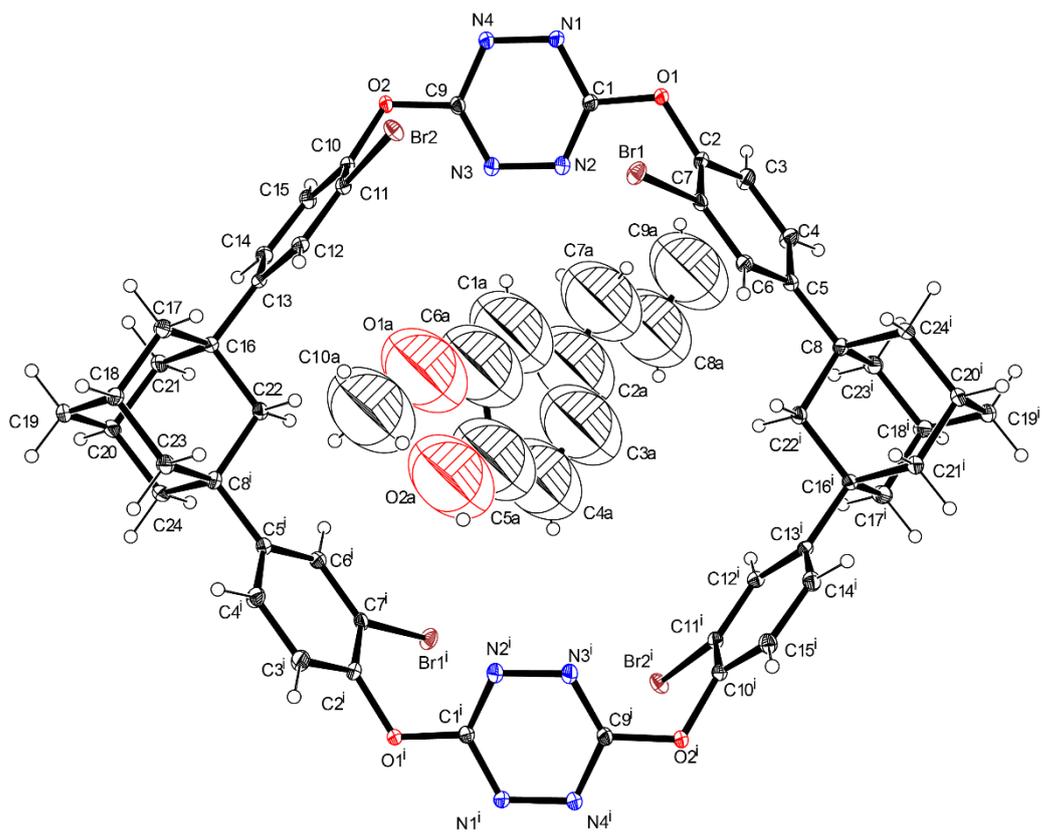


Fig. S58 Ortep drawing of **5** and eugenol in crystal **5h** (30% probability).

Single crystal X-ray diffraction experiment for **5i**

Empty crystal **5b** was prepared according to the published report.⁸ Crystal **5b** was soaked in water at room temperature for 1 day. The low diffracting pink prismatic crystal ($0.100 \times 0.080 \times 0.050 \text{ mm}^3$) was immersed in Paraton-N oil and placed in the N_2 cold stream at 100 K. The diffraction experiment was performed in a Bruker D8VENTURE system (PHOTON-100 CMOS detector, $\text{CuK}\alpha$: $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$). Absorption correction was performed by an empirical method implemented in SADABS.¹ Structure solution and refinement were performed by using SHELXT-2014/5² and SHELXL-2018/3³.

$\text{C}_{48}\text{H}_{40}\text{Br}_4\text{N}_8\text{O}_{7.58}$, $M_r = 1169.85$; monoclinic, space group $P2_1/n$, $Z = 2$, $D_{\text{calc}} = 1.468 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$, $a = 16.0547(9)$, $b = 7.0993(5)$, $c = 23.8784(15) \text{ \AA}$, $\beta = 103.423(3)^\circ$, $V = 2647.2(3) \text{ \AA}^3$, 18549 observed and 2294 [$I > 2\sigma(I)$], 4328 [all data] independent reflections, 319 parameters, 12 restraints, final $R_1 = 0.1250$, $wR_2 = 0.3357$, $S = 1.145$ [$I > 2\sigma(I)$], final $R_1 = 0.1861$, $wR_2 = 0.3648$, $S = 1.146$ [all data]. CCDC 2190229.

All non-hydrogen atoms were refined anisotropically. The hydrogen atoms were refined isotropically on the calculated positions using a riding model (AFIX 13, 23 and 43) with U_{iso} values constrained to $1.2 U_{\text{eq}}$ of their parent atoms.

The disordered water molecules (O3, O4, O5) were refined with PART n and ISOR. Each occupancy ratio was 67%/61%/52% for O3/O4/O5/, respectively. This suggests a total of 7.2 water molecules were included in a unit cell. The hydrogen atoms of these disordered water molecules were not found in the Fourier map.

Solvent mask^{6, 7} was performed to verify the number of electrons and the volume in the voids. A solvent mask was calculated and 152 electrons were found in a volume of 692 \AA^3 in one void per unit cell. This is consistent with the presence of 8 water molecules per formula unit which account for 160 electrons per unit cell. CCDC 2190230.

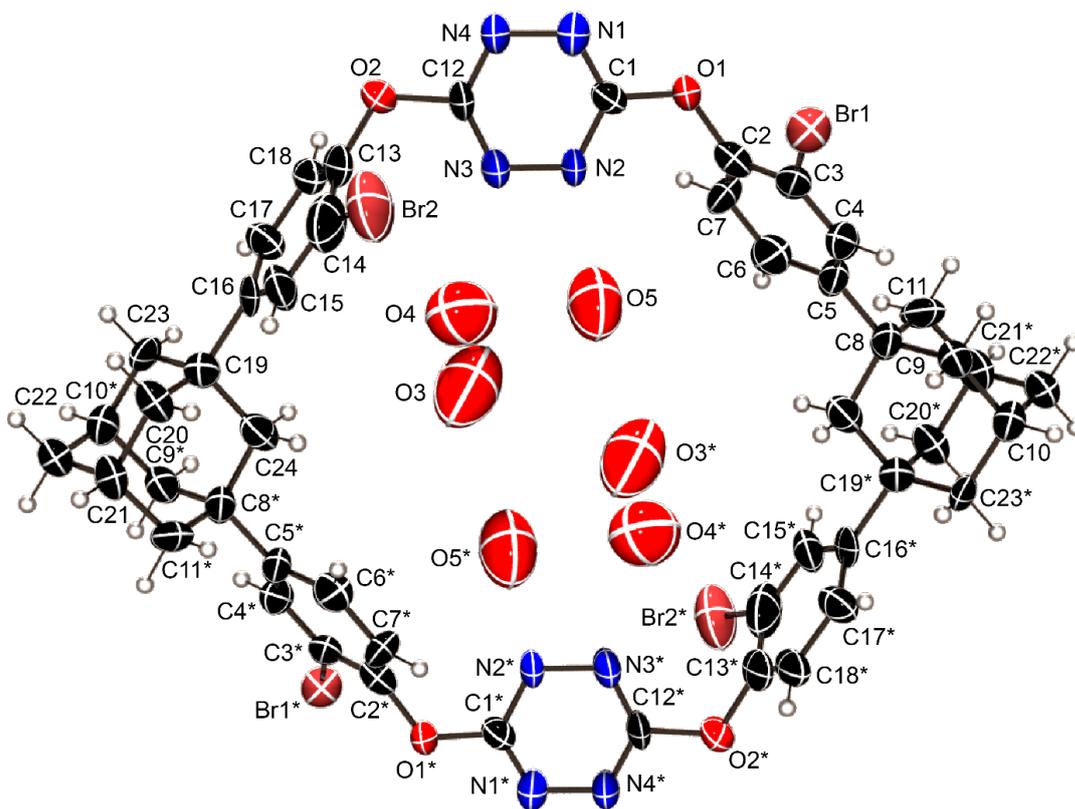


Fig. S59 Ortep drawing of **5** and water in crystal **5i** (50% probability).

Single crystal X-ray diffraction experiment for crystal 7a

The colorless prismatic crystal ($0.200 \times 0.200 \times 0.180 \text{ mm}^3$), obtained from dichloromethane, was immersed in Paraton-N oil and placed in the N_2 cold stream at 100 K. Data were collected using diffractometer with CMOS detector (Bruker D8 VENTURE, $\text{CuK}\alpha$: $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$). Absorption correction was performed by an empirical method implemented in SADABS.¹ Structure solution and refinement were performed by using SHELXT-2014/5² and SHELXL-2018/3³.

$\text{C}_{54.31}\text{H}_{48.62}\text{Cl}_{8.62}\text{N}_4\text{O}_4$, $M_r = 1126.80$; monoclinic, space group $P2_1/n$, $Z = 2$, $D_{\text{calc}} = 1.422 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$, $a = 16.3935(11)$, $b = 7.0220(5)$, $c = 23.5881(15) \text{ \AA}$, $\beta = 104.313(2)^\circ$, $V = 2631.1(3) \text{ \AA}^3$, 34786 observed and 5275 [$I > 2\sigma(I)$], 5374 [all data] independent reflections, 401 parameters, 82 restraints, final $R_1 = 0.0634$, $wR_2 = 0.1940$, $S = 1.067$ [$I > 2\sigma(I)$] and $R_1 = 0.0639$, $wR_2 = 0.1944$, $S = 1.138$ [all data]. CCDC 2190223.

All non-hydrogen atoms were refined anisotropically. Hydrogen atoms were refined isotropically on the calculated positions using a riding model (AFIX 13, 23 and 43) with U_{iso} values constrained to 1.2 U_{eq} of their parent atoms. The disordered dichloromethane molecules were refined with free variables PART –n applying with SADI, SAME, SIMU and, ISOR. Each site occupancy factor was as follows; C1a, C11a, C12a: 41.9%, C1b, C11b, C12b: 17.2%, C1c, C11c, C12c: 20.2%, C1d, C11d, C12d: 36.1%. These guest molecules overlap and are disordered.

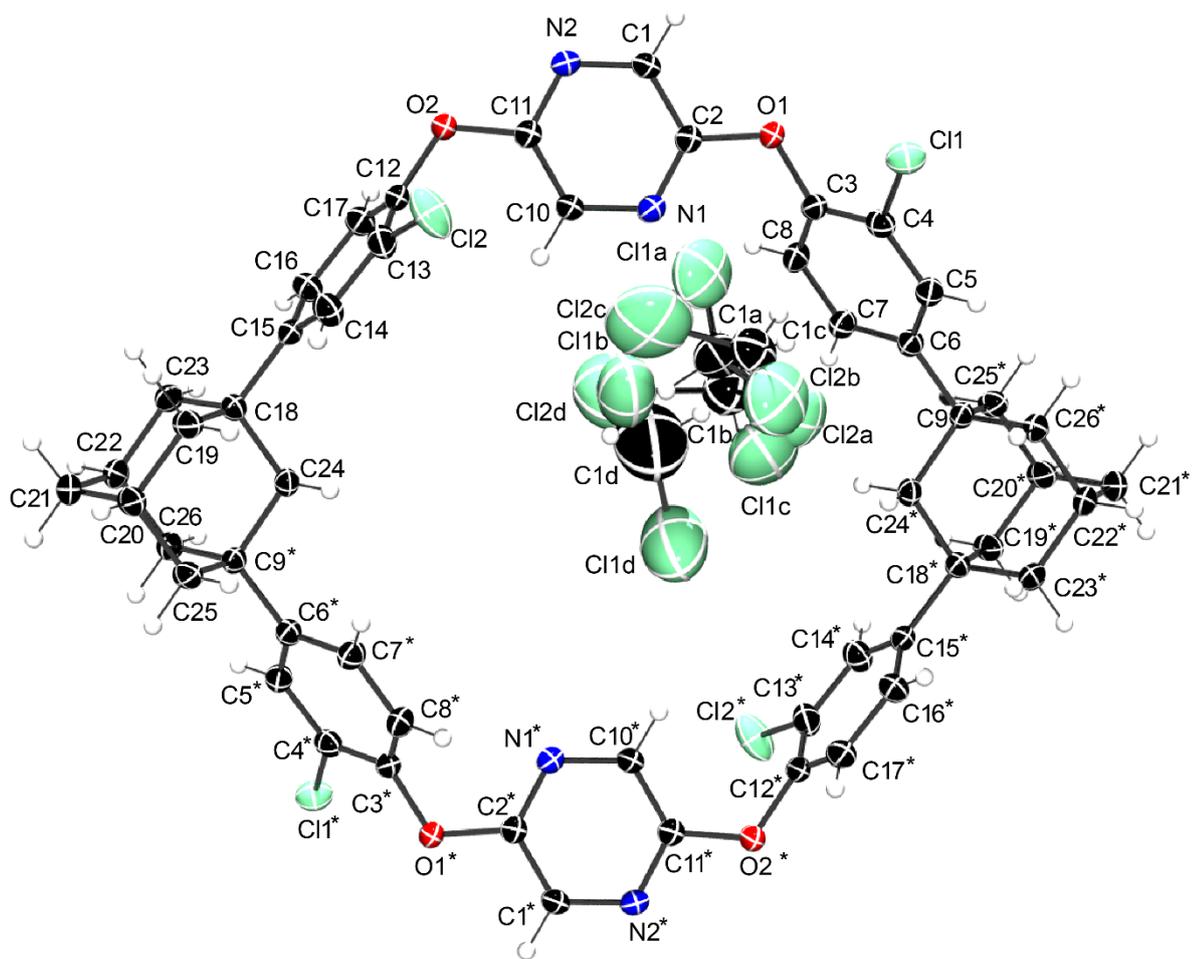


Fig. S60 Ortep drawing of **7** and dichloromethane in crystal **7a** (50% probability).

Single crystal X-ray diffraction experiment for crystal 7b

Crystals **7a** (1.0 mg) were soaked in diethyl ether (1.0 mL) at room temperature. After 12 h, the solvent was removed. This process was repeated twice. The resulting colorless prismatic crystal ($0.150 \times 0.120 \times 0.120 \text{ mm}^3$) was immersed in Paraton-N oil and placed in the N_2 cold stream at 100 K. Data were collected using diffractometer with CMOS detector (Bruker D8 VENTURE, $\text{CuK}\alpha$: $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$). Absorption correction was performed by an empirical method implemented in SADABS.¹ Structure solution and refinement were performed by using SHELXT-2014/5² and SHELXL-2018/3³.

$\text{C}_{56}\text{H}_{54}\text{Cl}_4\text{N}_4\text{O}_5$, $M_r = 1004.83$; monoclinic, space group $P2_1/n$, $Z = 2$, $D_{\text{calc}} = 1.273 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$, $a = 16.326(2)$, $b = 7.0749(9)$, $c = 23.550(3) \text{ \AA}$, $\beta = 105.465(3)^\circ$, $V = 2621.7(6) \text{ \AA}^3$, 34591 observed and 5224 [$I > 2\sigma(I)$], 5295 [all data] independent reflections, 336 parameters, final $R_1 = 0.0640$, $wR_2 = 0.2289$, $S = 1.267$ [$I > 2\sigma(I)$], final $R_1 = 0.0716$, $wR_2 = 0.2478$, $S = 1.267$ [all data]. CCDC 2190224.

All non-hydrogen atoms were refined anisotropically. The hydrogen atoms were refined isotropically on the calculated positions using a riding model (AFIX 13, 23 and 43) with U_{iso} values constrained to 1.2 U_{eq} of their parent atoms. The diethyl ether (C1a, C2a, C3a, C4a, and O1a) was located very close to the symmetry center and refined with PART -n. The occupancy factor was 50%.

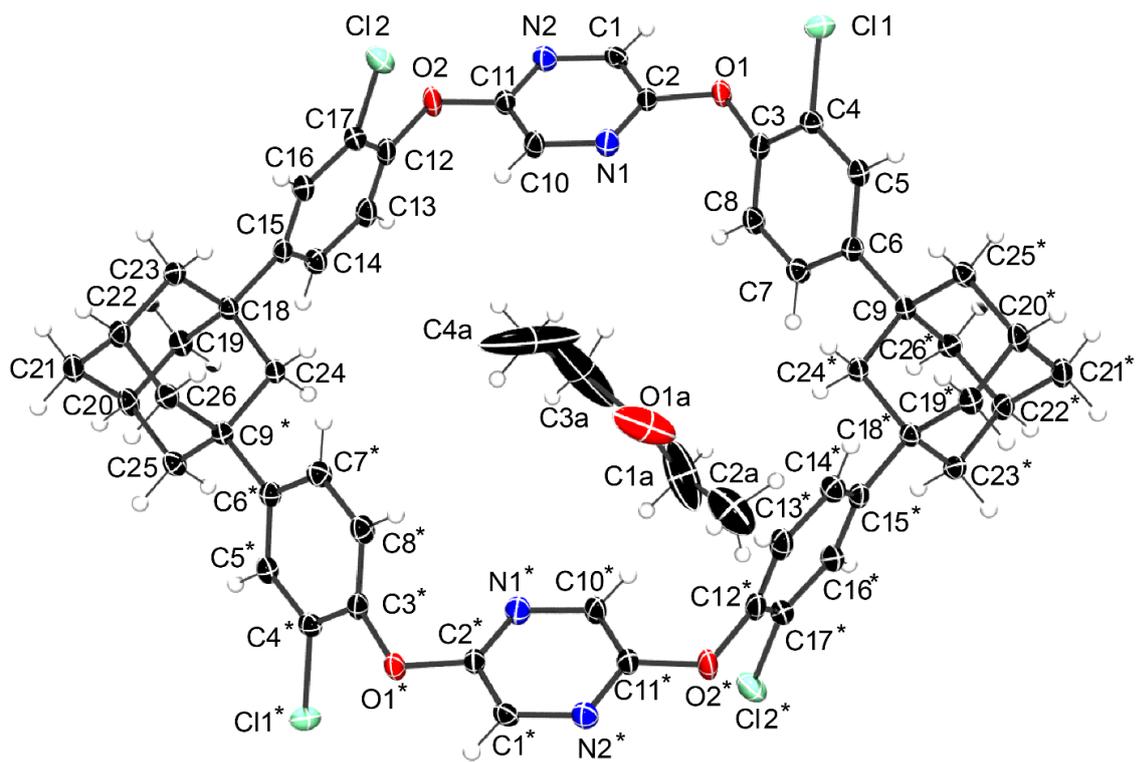


Fig. S61 Ortep drawing of **7** and diethyl ether in crystal **7b** (50% probability).

Single crystal X-ray diffraction experiment for crystal 7c

Crystal **7b** was treated under vacuum for 3 days at 100 °C to afford crystal **7c**. The colorless prismatic crystal ($0.110 \times 0.100 \times 0.080 \text{ mm}^3$), was immersed in Paraton-N oil and placed in the N_2 cold stream at 100 K. The diffraction experiment was performed in a Bruker D8VENTURE system (PHOTON-100 CMOS detector, $\text{CuK}\alpha$: $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$). Absorption correction was performed by an empirical method implemented in SADABS.¹ Structure solution and refinement were performed by using SHELXT-2014/5² and SHELXL-2018/3³.

$\text{C}_{52}\text{H}_{44}\text{Cl}_4\text{N}_4\text{O}_{7.64}$, $M_r = 988.89$; monoclinic, space group $P2_1/n$, $Z = 2$, $D_{\text{calc}} = 1.257 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$, $a = 16.4154(14)$, $b = 7.0285(6)$, $c = 23.505(2) \text{ \AA}$, $\beta = 105.531(4)^\circ$, $V = 2612.9(4) \text{ \AA}^3$, 33966 observed and 4404 [$I > 2\sigma(I)$], 5433 [all data] independent reflections, 339 parameters, 30 restraints, final $R_1 = 0.0512$, $wR_2 = 0.1498$, $S = 1.050$ [$I > 2\sigma(I)$], final $R_1 = 0.0633$, $wR_2 = 0.1586$, $S = 1.064$ [all data]. CCDC 2190225.

All non-hydrogen atoms were refined anisotropically. The hydrogen atoms were refined isotropically on the calculated positions using a riding model (AFIX 13, 23 and 43) with U_{iso} values constrained to 1.2 U_{eq} of their parent atoms.

The disordered water molecules (O3, O4, O5, O6 and O7) were refined with PART n (−n for O7) and ISOR. Each occupancy ratio was 61%/60%/36%/16%/8% for O3/O4/O5/O6/O7, respectively. This suggests a total of 7.2 water molecules were included in a unit cell. The hydrogen atoms of these disordered water molecules were not found in the Fourier map.

Solvent mask^{6,7} was performed to verify the number of electrons and the volume in the voids. A solvent mask was calculated and 162 electrons were found in a volume of 674 \AA^3 in one void per unit cell. This is consistent with the presence of 8 water molecules per formula unit which account for 160 electrons per unit cell. CCDC 2190226.

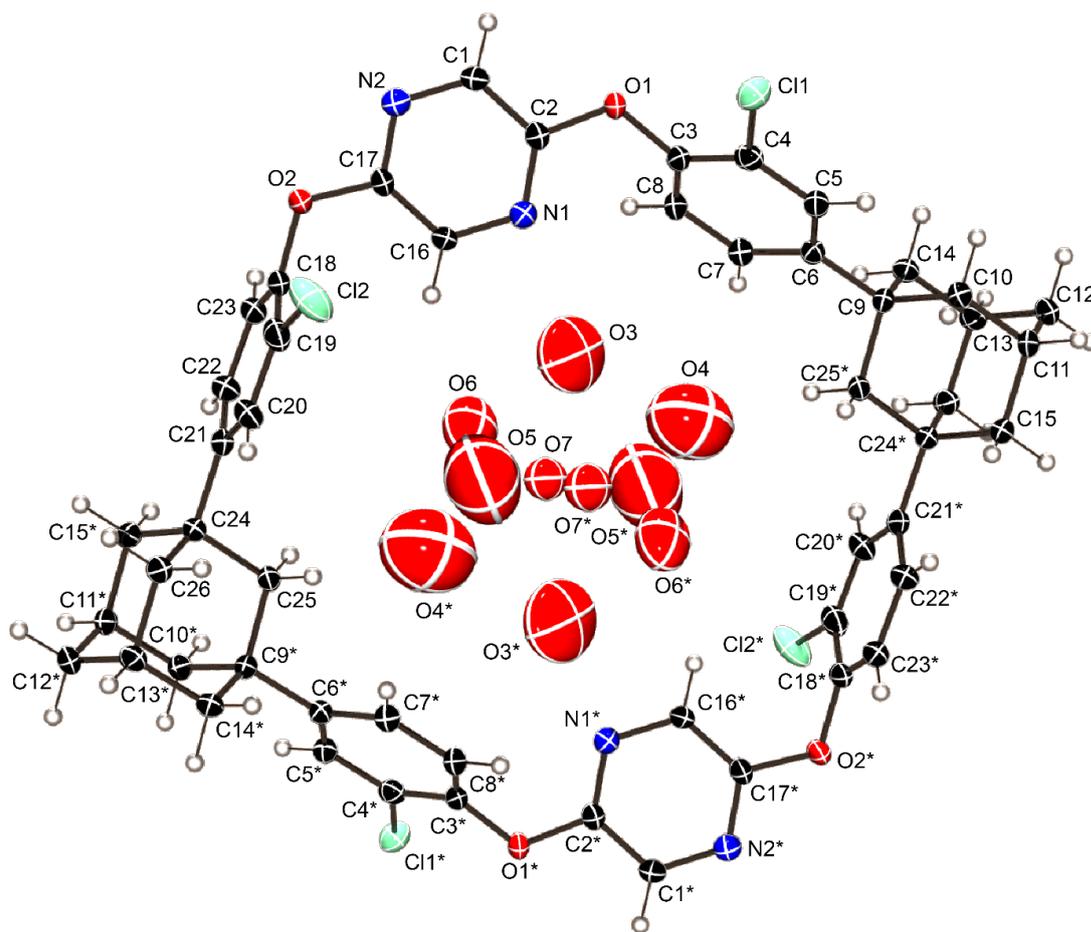


Fig. S62 Ortep drawing of 7 and water in crystal 7c (50% probability).

References

- (1) G. M. Sheldrick, *SADABS*. University of Göttingen, Germany, 1996.
- (2) G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Adv.*, 2015, **71**, 3–8.
- (3) G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.*, 2015, **71**, 3–8.
- (4) M. J. Turner, J. J. McKinnon, S. K. Wolff, D. J. Grimwood, P. R. Spackman, D. Jayatilaka, M. A. Spackman, *CrystalExplorer17*, University of Western Australia, **2017**.
- (5) M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, *Gaussian 09, revision A.01*, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.
- (6) A. L. Spek, *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.*, 2015, **71**, 9–18.

主論文

- (1) Masatoshi Kawahata, Tadashi Hyodo, Masahide Tominaga Kentaro Yamaguchi,
Separation of *p*-Xylene from Aromatic Compounds through Specific Inclusion by Acyclic
Host Molecule,
CrystEngComm, 2018, **20**, 5667-5671. DOI: 10.1039/c8ce01101j (第一章)
- (2) Tadashi Hyodo, Masatoshi Kawahata, Yuya Hikami, Ai Komatsu, Masahide Tominaga
Kentaro Yamaguchi,
Cycloalkanes and cycloalkenes in dispersive force oriented inclusion crystals by a
functionalized acyclic host molecule,
CrystEngComm, 2019, **21**, 1548-1554. DOI: 10.1039/C8CE01990 (第一章)
- (3) Masahide Tominaga, Tadashi Hyodo, Yumi Maekawa, Kentaro Yamaguchi,
One-Step Synthesis of Cyclophanes as Crystalline Sponge and Their [2]Catenanes through
SNAr Reactions, *Chem Eur J*, 2020 **26**:5102-5102
DOI: 10.1002/chem.201905854 (第二章)
- (4) Tadashi Hyodo, Masahide Tominaga Kentaro Yamaguchi,
Guest-dependent single-crystal-to-single-crystal transformations in porous adamantane-
bearing macrocycles,
CrystEngComm, 2021, **23**, 436-442. DOI: 10.1039/D0CE01782E (第二章)
- (5) Masahide Tominaga, Tadashi Hyodo, Kosuke Mizuno, Masatoshi Kawahata Kentaro
Yamaguchi,
Water adsorption by a series of porous organic crystals of adamantane-based macrocycles,
CrystEngComm, 2022, **24**, 6449-6453. DOI: 10.1039/D2CE01030E (第四章)

参考論文

- (1) Masatoshi Kawahata, Kiyoe Matsui, Tadashi Hyodo, Masahide Tominaga
Kentaro Yamaguchi,
Inclusion and selectivity of amides by *p*-terphenyl derivative bearing adamantanecarboxylic acid,
Tetrahedron, 2018, **74**, 7089-7094. DOI: 10.1016/j.tet.2018.10.043
(第一章に関連)
- (2) Masatoshi Kawahata, Masahide Tominaga, Kousuke Fujimaru, Tadashi Hyodo, Kentaro Yamaguchi,
Inclusion abilities towards hexyne isomers by co-crystallization with extended V-shaped host molecule,
Tetrahedron, 2019, **75**, 130576. DOI: 10.1016/j.tet.2019.130576 (第一章に関連)
- (3) Masahide Tominaga, Kosuke Mizuno, Haruka Yamamoto, Tadashi Hyodo, Kentaro Yamaguchi
Co-Inclusion of cyclic ethers and chloroform by a macrocycle with benzophenone-3,3',4,4'-tetracarboxylic diimide units
CrystEngComm, 2020, **22**, 2964. DOI: 10.1039/D0CE00221F (第二章に関連)
- (4) Masatoshi Kawahata, Masahide Tominaga, Ai Komatsu, Tadashi Hyodo, Kentaro Yamaguchi,
Structural elucidation of liquid cyclooctatetraene and cyclooctadienes in inclusion crystals
Journal of Molecular Structure, 2020, 1221, 128775
DOI: 10.1016/j.molstruc.2020.128775 (第一章に関連)

(5) Masatoshi Kawahata, Masahide Tominaga, Ryota Komatsu, Tadashi Hyodo, Kentaro Yamaguchi,

Inclusion crystals of V-shaped host molecules having trialkoxybenzene moieties with a carborane or benzoquinone derivative,

CrystEngComm, 2020, **22**, 7648-7653. DOI: 10.1039/D0CE01107J

(第一章に関連)

(6) Masahide Tominaga, Tadashi Hyodo, Yuya Hikami, Kentaro Yamaguchi,

Solvent-dependent alignments and halogenrelated interactions in inclusion crystals of adamantane-based macrocycle with pyridazine moieties,

CrystEngComm, 2021, **23**, 436-442. DOI: 10.1039/D0CE01576H

(第二章、第三章、第四章に関連)

(7) Masahide Tominaga, Kousuke Fujimaru, Tadashi Hyodo and Kentaro Yamaguchi,

Selective alkane co-inclusion by methylene- and adamantane-bridged macrocycle with biphenyl units,

CrystEngComm, 2021, **23**, 5157-5163. DOI: 10.1039/D1CE00722J

(第二章、第三章、第四章に関連)

(8) Masahide Tominaga, Shoyo Shinkawa, Tadashi Hyodo, Kentaro Yamaguchi,

Dynamic behavior of macrocycle-based organic frameworks in single-crystal to single-crystal guest exchanges,

CrystEngComm, 2021, **23**, 7039-7043. DOI: 10.1039/D1CE01003D

(第二章、第三章、第四章に関連)

- (9) Masahide Tominaga, Kiyoe Matsui, Tadashi Hyodo, Kentaro Yamaguchi,
Associated dimeric structures of molecular tweezers bearing naphthalimide and adamantane
units in the solid state,
Journal of Molecular Structure, 2022, 1252, 132167
DOI: 10.1016/j.molstruc.2021.132167 (第二章に関連)
- (10) Masahide Tominaga, Sana Kondo, Tadashi Hyodo, Masatoshi Kawahata and Kentaro
Yamaguchi,
Structure analysis of inclusion crystals of diimide-based macrocycles with halocarbons,
CrystEngComm, 2022,**24**, 3165-3171. DOI: 10.1039/D2CE00118G
(第二章、第三章、第四章に関連)
- (11) Masahide Tominaga, Yuki Kawanishi, Tadashi Hyodo, Masatoshi Kawahata, Kentaro
Yamaguchi,
One-dimensional architectures built from adamantane-bearing macrocycles with multiple
propargyl groups,
Tetrahedron, **128**, 2022, 133122. DOI : 10.1016/j.tet.2022.133122
(第二章、第三章、第四章に関連)

その他の論文

- (1) Susumu Kawakami, Shoko Nishida, Ayaka Nobe, Masanori Inagaki, Motohiro Nishimura, Katsuyoshi Matsunami, Hideaki Otsuka, Mitsunori Aramoto
Tadashi Hyodo, and, Kentaro Yamaguchi,
Eight ent-Kaurane Diterpenoid Glycosides Named Diosmariosides A-H from the Leaves of *Diospyros maritima* and their Cytotoxic Activity,
Chem. Pharm. Bull. 2018, **66**, 1057–1064. DOI: 10.1248/cpb.c18-00529
- (2) Phan Minh Giang, Lai Anh Tu¹, Vu Minh Trang, Nguyen Quoc Binh, Tadashi Hyodo,
Kentaro Yamaguchi, Susumu Kawakami, and Hideaki Otsuka,
Absolute Configuration of a New Phenethylcyclohexanetriol and a New Natural Bibenzyl
From *Amomum celsum*,
Natural Product Communications 2019: 1–6.
DOI: 10.1177/1934578X19843612
- (3) Mizuki Yamada, Mio Matsumura, Erina Sakaki, Shih-yun Yen, Masatoshi Kawahata,
Tadashi Hyodo, Kentaro Yamaguchi, Yuki Murata, Shuji Yasuike,
Copper-catalyzed three-component reaction of ethynylstibanes, organic azides, and
selenium: A simple and efficient synthesis of novel selenides and diselenides having 1,2,3-
triazole rings, *Tetrahedron*, 2019, **75**, 1406-1414. DOI: 10.1016/j.tet.2019.01.056
- (4) Mio Matsumura, Yuki Kitamura, Arisa Yamauchi, Yoshitaka Kanazawa, Yuki Murata,
Tadashi Hyodo, Kentaro Yamaguchi and Shuji Yasuike,
Synthesis of benzo[d]imidazo[2,1-b]benzoselenoazoles: Cs₂CO₃-mediated cyclization of 1-
(2-bromoaryl)benzimidazoles with selenium,
Beilstein J. Org. Chem., 2019, **15**, 2029–2035. DOI: 10.3762/bjoc.15.199

- (5) Mio Matsumura, Tsutomu Takahashi, Hikari Yamauchi, Shunsuke Sakuma, Yukako Hayashi, Tadashi Hyodo, Tohru Obata, Kentaro Yamaguchi, Yasuyuki Fujiwara and Shuji Yasuike,
Synthesis and anticancer activity of bis(2-arylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl) selenides and diselenides: the copper-catalyzed tandem C–H selenation of 2-arylimidazo[1,2-a]pyridine with selenium, *Beilstein J. Org. Chem.* **16**, 2020, 1075–1083. DOI: 10.3762/bjoc.16.94
- (6) Yuki Murata, Naoki Kakusawa, Yukako Arakawa, Yukako Hayashi, Shun Morinaga, Masaaki Ueda, Tadashi Hyodo, Mio Matsumura, Kentaro Yamaguchi Jyoji Kurita, Shuji Yasuike,
Pd-catalyzed oxidative Heck-type arylation of vinyl ketones, alkenes, and acrylates with Sb-aryl-tetrahydrodibenz[c,f][1,5]azastibocines,
Journal of Organometallic Chemistry. 928, 2020, 121545
DOI: 10.1016/j.jorganchem.2020.121545
- (7) Mio Matsumura, Yuki Matsuhashi, Masato Kawakubo, Tadashi Hyodo, Yuki Murata, Masatoshi Kawahata, Kentaro Yamaguchi and Shuji Yasuike,
Synthesis, Structural Characterization, and Optical Properties of Benzene-Fused Tetracyclic and Pentacyclic Stiboles, *Molecules* **26**, 2021, 222. DOI: 10.3390/molecules26010222
- (8) Susumu Kawakami, Misaki Ishinaka, Shintaro Asaumi, Sachiko Sugimoto, Masanori Inagaki, Motohiro Nishimura, Katsuyoshi Matsunami, Hideaki Otsuka, Takakazu Shinzato, Tadashi Hyodo, Kentaro Yamaguchi,
Ardisiatetrans A and B: tetrionic acid derivatives and triterpenes from the leaves of *Ardisia quinquegona* and their biological activity,
Journal of Natural Medicines **75**, 2021, 643–654
DOI: 10.1007/s11418-021-01513-1

- (9) Yuki Murata, Mako Izawa, Arisu Koyanagi, Yukako Hayashi, Tadashi Hyodo, Mio Matsumura, Kentaro Yamaguchi, Shuji Yasuieka,
Construction of dibenzo[d,f][1,3]oxazepine skeleton from 2'-amino-2-hydroxybiphenyl and isothiocyanates via iodine-mediated cyclodesulfurization,
Tetrahedron Letters, **73**, 2021, 153142
DOI: 10.1016/j.tetlet.2021.153142
- (10) Shuyi Song, Tadashi Hyodo, Hiroataka Ikeda, Kim Anh L. Vu, Yulan Tang, Erika S. Chan, Yuko Otani, Satoshi Inagaki, Kentaro Yamaguchi, and Tomohiko Ohwada,
Contribution of Solvents to Geometrical Preference in the Z / E Equilibrium of N – Phenylthioacetamide,
J. Org. Chem. **87**, 2022, 1641–1660. DOI: 10.1021/acs.joc.1c00801
- (11) Mio Matsumura, Taiki Kamiya, Masato Kawakubo, Yukako Hayashi, Tadashi Hyodo, Yuki Murata, Kentaro Yamaguchi, and Shuji Yasuieka,
Synthesis and Optical Properties of Azuleno[1,2-*b*] benzothiophene and Selenophene,
Heterocycles **105**:337. DOI: 10.3987/COM-21-S(R)3
- (12) Tomohiro Fujino, Tadashi Hyodo, Yuko Otani, Kentaro Yamaguchi, and Tomohiko Ohwada
Neighboring Group Participation of Nitrogen Cation to Form an Unusual Six-Membered Ring Intermediate During Oxime Rearrangement
J. Org. Chem. 2022, **87**, 12653–12672. DOI : 10.1021/acs.joc.2c01098

謝辞

本研究を遂行するに当たり、終始懇切丁寧なご指導、最適な研究環境や暖かいご支援、ご教鞭を賜りました 徳島文理大学香川薬学部解析化学講座 教授 山口健太郎先生に心から深くご御礼申し上げます。

本論文を査読していただき、有益なるご助言とご教示賜りました徳島文理大学香川薬学部薬物動態学講座 教授 加藤善久先生、徳島文理大学香川薬学部生薬・天然物化学講座 教授 代田修先生、徳島文理大学香川薬学部薬学教育学講座 講師 植木正二先生、東京都立大学都市環境学部 環境応用化学科都市環境科学研究科 教授 瀬高渉先生に心より感謝致します。

本研究において実験手法をはじめ研究の進め方、データの解釈など、様々な点でご指導及び貴重な助言を賜りました徳島文理大学香川薬学部解析化学講座 准教授 富永昌英先生に心より感謝致します。

本研究において単結晶X線構造解析をはじめ測定機器の操作法、データの解析など様々な点でご指導を賜りました元徳島文理大学香川薬学部解析化学講座、現昭和薬科大学薬学部統合薬学教育研究室 准教授 川幡正俊先生に心より感謝致します。

本研究において分析機器を用いた測定において、常に円滑な測定環境を提供していただき、得られた機器データの解釈に貴重なご助言を頂きました徳島文理大学香川薬学部中央機器室 講師 小原一朗先生、甲南大学理工学部機能分子化学科構造有機化学研究室 准教授 片桐幸輔先生に感謝致します。

本研究において最適な研究環境を提供していただいた弘瀬さん、山下さん、保井さん、生熊さんに感謝致します。

研究生活において、共に研鑽を積んだ解析化学講座の諸氏に感謝致します。

最後に、長年にわたる大学・大学院生活を送るにあたり、よく理解して頂き、終始激励してくれた両親、祖父母ならびに妹弟に心からの感謝致します。