

ピクラーートの X 線結晶構造解析

高柳弘明,^{*,a} 後藤元彰,^b 武田收功,^c 長 由美子^a

X-Ray Crystallographic Analysis of Picrates

Hiroaki TAKAYANAGI,^{*,a} Motoaki GOTO,^b Kazuyoshi TAKEDA,^c and Yumiko OSA^a
School of Pharmaceutical Sciences, Kitasato University,^a 5-9-1 Shirokane, Minato-ku, Tokyo 108-8641,
Japan, Saitama-Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.,^b 8-1 Minamisakae, Kasukabe 344-0057, Japan,
and Ebara Research Co., Ltd.,^c 4-2-1 Honfujisawa, Fujisawa 251-8502, Japan

(Received July 21, 2004)

Picric acid forms stable picrates with various organic molecules through π -bonding or ionic bonding, and such picrates have been very useful for identification and qualitative analysis. As it seemed desirable to determine the crystal structures and the bonding mode of picrates of basic organic compounds, we have investigated the crystal structures of aromatic hydrocarbons, aromatic amino compounds, heterocyclic compounds and so on. A series of our studies on the crystal structure of basic organic compounds have shown that the complexes of picric acid and aromatic hydrocarbons are formed through π -bonding, and those of aromatic heterocyclic compounds are formed through ionic and hydrogen bonding; in addition, some of them also have π -bonding.

Key words—x-ray analysis; picrate; crystal structure; aromatic hydrocarbon; aromatic amine; heterocyclic compound

はじめに

種々の有機化合物はピクリン酸と結晶性のピクラーートを形成する。この性質を利用してピクラーートはそれらの化合物の分離、精製、確認及び定性などに広く用いられている。ピクラーートを形成する有機化合物の種類は、芳香族炭化水素、フェノール、芳香族アルキル誘導体、芳香族アミノ誘導体、脂肪族アミノ化合物、アミノ酸、複素環式化合物、*N*-オキシド、キノン誘導体など多岐に渡っている。さらに、ある種の有機化合物のピクラーートは有機伝導体としての性質を持つことが知られている。¹⁾ また、ピクリン酸は多くの金属イオンともピクラーートを形成し、それらの金属イオンピクラーートはクラウンエーテルによるイオンの分離にも応用されている。²⁻⁵⁾

以上のようにピクラーートは多くの興味のある性質を持っているが、今回は基本的な有機化合物のピクラーートの結晶構造に限定しその三次元構造と結晶安

定化の原因となっている結合などについて述べる。

結晶ピクラーートの結晶構造安定化には様々な弱い結合が関与していると予測されている。例えば、芳香族炭化水素とは、 π 錯体（電荷移動錯体）を形成し、ピクリン酸のフェノール性水酸基により塩基性化合物とは水酸基のプロトンの移動に伴い、イオン結合及び水素結合を形成していると言われている。⁶⁻⁸⁾ しかしながら、この π 錯体とイオン性の水素結合のどちらの結合も形成する能力のあるピクリン酸によって形成されるピクラーートの結合様式、電子状態、結晶構造についてはこれまで部分的にしか明らかにされていなかった。

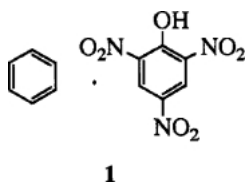
われわれは長年に渡り基本的な有機化合物（芳香族炭化水素、芳香族アミノ化合物、複素環式化合物、生体構成化合物など）のピクラーートの結晶を系統的に X 線結晶構造解析を行い、ピクラーートの結晶構造、結晶内の結合様式などを明らかにすることができたので報告する。⁹⁻¹⁹⁾

1. 芳香族炭化水素のピクラーート

ベンゼン、ナフタレン、フェナントレン、*o*-キシレン、*p*-キシレン、及び α -ナフトール、 β -ナフトール、1,4-ナフトキノンなどの基本的な芳香族誘導体について述べる。

^a北里大学薬学部薬化学教室（〒108-8641 港区白金 5-9-1）、（*現、〒352-0032 新座市新堀 2-4-32）、^b榊原玉第一製薬、^c榊原総合研究所
e-mail: h-yanagi@jcom.home.ne.jp

*本総説は、平成 15 年度退官にあたり在職中の業績を中心に記述されたものである。

1-1. ベンゼンのピクラー特¹¹⁾

芳香族炭化水素のうち最も基本的な化合物であるベンゼンのピクラー特は不安定でよい結晶が得られなかったが、樹脂でコーティングすることにより X 線解析を行うことができた。

Figure 1 に示すようにベンゼンとピクリン酸が 1 : 1 で交互に重なり合い (010) 面に対しほとんど平行に a-軸方向にカラムを形成している。

Figure 2 に示すようにベンゼンとピクリン酸の芳香環同士の重なりが観測された。その面と面との垂直距離は 3.49–3.54 Å であり、 π 錯体を形成していることが明らかになった。図に示すように Complex A, Complex B のように、ピクリン酸を固定した場合、わずかにベンゼンの配向に違いがみられ結晶中で乱れが生じていることが明らかになった。

Complex A, Complex B の存在確率は 1 : 1 であったが、ベンゼンの温度因子の高さなどから、ベンゼン環がどのような位置にいてもそのパッキングエネルギーにあまり違いがないため、実際の結晶中では、少しずつ角度の違ったものがたくさん存在すると考えられる。

フェノール性水酸基の C–O 結合距離が Complex A, Complex B 中でそれぞれ 1.299, 1.338 Å であることより、隣接するニトロ基の酸素原子との間で既

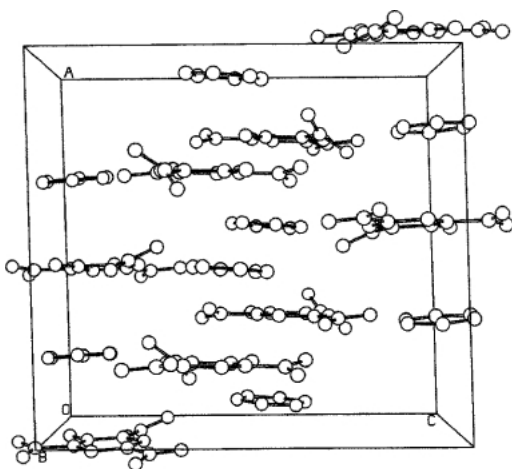
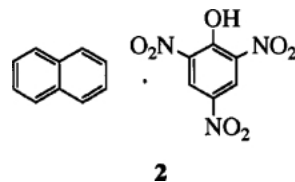


Fig. 1. Crystal Packing of 1

に報告されているアントラセンピクラー特 (1.327 Å)⁷⁾と同様に、分子内水素結合を形成しているものと考えられる。

1-2. ナフタレンのピクラー特



ベンゼンの場合、すべての原子が等価であるので環の配置が容易に変化し、乱れが生じる可能性が高いが、次に方向性のあるナフタレンのピクラー特 (2) の結晶構造について述べる (Fig. 3)。

ナフタレンのピクラー特は b-軸方向にナフタレン分子とピクリン酸分子が交互に 3.4 Å の間隔で (001) 面にほぼ平行に重なり合っている。

ベンゼンピクラー特と同じく結晶中で乱れが観測された (Fig. 4)。図に示すようにこの場合ピクリン酸の水酸基の位置の違いであるが、Complex A と Complex B が 2 : 1 の割合で結晶中に存在していた。のちに、Banerjee らは 4 : 1 と報告している。⁸⁾ このことは、電荷移動力と電荷の相互配置の関係がナフタレンとピクリン酸分子の重心が互いに重なり合っている配置を取る限り、一方の分子を面内で回転しても電荷移動力にあまり変化がなく、したがって面内での配向は隣接原子との反発力や結晶形成の温度、圧力などの条件によって決定されているためと考えられる。

ナフタレンピクラー特の場合もフェノール性水酸基の C–O の距離が 1.31–1.32 Å であるので、水素

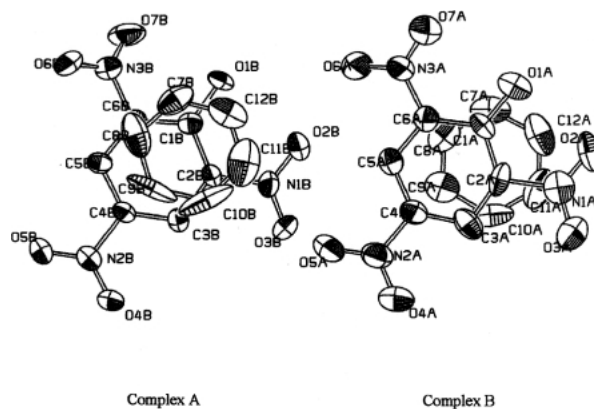


Fig. 2. Disordered Complex of 1

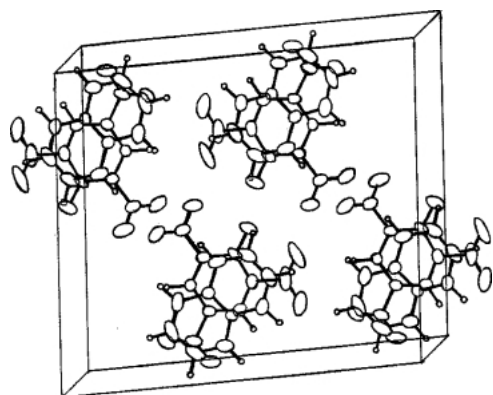
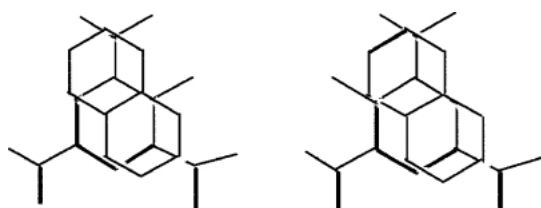


Fig. 3. Crystal Packing of 2



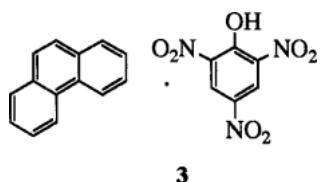
Complex A

Complex B

Fig. 4. Disordered Complex of 2

原子は差フーリエでも見い出すことができなかったが、隣接するニトロ基の酸素原子との間で分子内水素結合をしている可能性が高い。

1-3. フェナントレンのピクラー⁹⁾



3

ナフタレンよりさらにベンゼン環が増えたフェナントレンのピクラー⁹⁾ (3) について述べる。Figure 5 に示すようにピクリン酸のフェノール性水酸基は隣接するニトロ基の酸素原子との間で分子内水素結合を形成していることが明らかとなった。また、Fig. 6 に示すようにフェナントレンピクラーもベンゼンやナフタレンピクラーと同様にフェナントレン分子とピクリン酸分子が交互に 3.4 Å の間隔で c- 軸方向に重なり合い π 錯体を形成していた。しかしながら、ベンゼンやナフタレンピクラーのように乱れは観察されなかった。

Herbstein ら⁷⁾ のアントラセンピクラー⁹⁾ におい

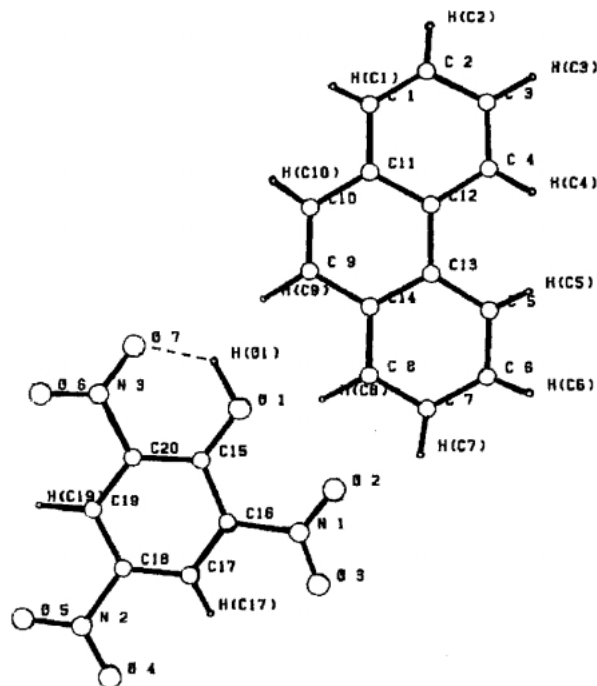


Fig. 5. ORTEP Drawing of 3

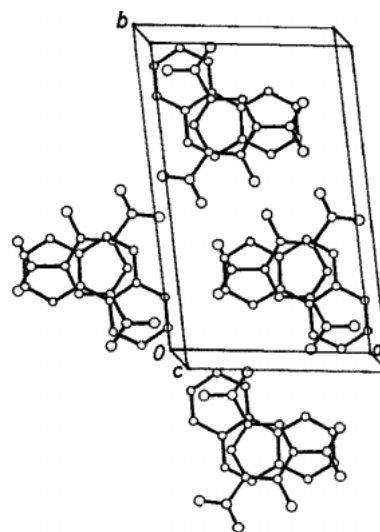


Fig. 6. Crystal Packing of 3

ては π 錯体を形成し、乱れは観察されず、またピクリン酸分子は分子内水素結合を形成しており、このフェナントレンピクラーと結合状態は、非常によく類似していた。

フェナントレンやアントラセンピクラー⁹⁾ にベンゼンやナフタレンピクラーのような分子同士の配置の異なる乱れが生じなかった原因として、芳香環が増えたことにより電荷移動力が増し、分子同士の配向が固定されたためと考えられる。

このようにベンゼン、ナフタレンは π 錯体の形成と同時に乱れが観察され、フェナントレン、アントラセンでは乱れは全く観察されなかった。そこで次に様々な置換基を導入した場合の結合状態の変化を知るために、初めにハイパーコンジュゲーションと立体効果が考えられるメチル基をベンゼン環に導入した *o*-キシレン及び *p*-キシレンピクラートの結晶構造解析を行った。

1-4. *o*-キシレン、*p*-キシレンのピクラート¹⁸⁾

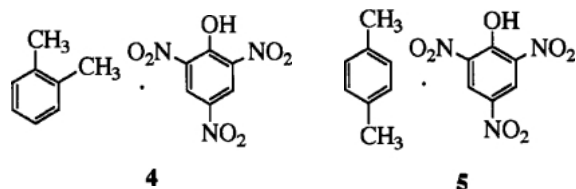


Figure 7 に示すようにベンゼンピクラートと同様に *o*-キシレンのピクラート (4) に 2 種類の重なり方が観察された。Complex A では、*o*-キシレンとピクリン酸の面間隔が 3.40 Å で Complex B では 3.47 Å であることから π 錯体を形成していることが明らかとなった。Complex A では、メチル基がピクリン酸のニトロ基を避けるように配置して立体障害を避けているように見えるが、Complex B ではメチル基の 1 つがニトロ基の付け根の炭素原子に重なっていることから立体的なファクターはこの場合あまり影響を及ぼしていないと考えられる。

また、Fig. 9 に示す結晶構造の ORTEP 図を見ると Complex A と Complex B がそれぞれ独立に a-軸方向にカラムを形成し、Complex A と Complex B のピクリン酸のフェノール性水酸基の酸素原子同士の間で水素結合 (2.68 Å) が見られた。この場合 Complex A と Complex B のピクリン酸のフェノール性水酸基の C-O の距離はそれぞれ 1.324 (9), 1.337 (9) Å であることから水酸基のプロトンは移動しておらずどちらか 1 つのプロトンを共有し、もう 1 つのプロトンは、どちらかのピクリン酸のニトロ基の酸素原子との間で分子内水素結合を形成していると考えられる。このように *o*-キシレンのピクラート (4) では Complex A と Complex B がそれぞれ独立に、 π 錯体とピクリン酸同士による水素結合によるカラムを形成していることが明らかとなった。

o-キシレンピクラートの場合、ハイパーコンジュゲーションも立体障害もあまり影響を及ぼしてい

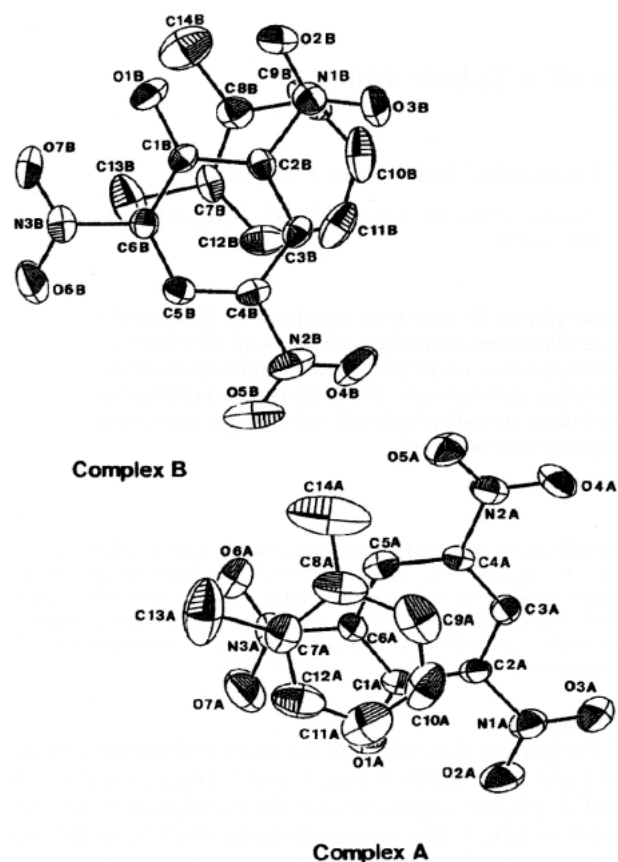


Fig. 7. π -Complex of 4

ないと思われ、さらにこのことを明らかにするために *p*-キシレンピクラート (5) についても検討を試みた。

Figure 8 に示すように、1 つの同価点に *p*-キシレン 1 分子とピクリン酸 3 分子にて構成されていることが明らかになった。このような、1 : 3 で構成されたピクラートは初めてである。また、Fig. 10 の結晶構造に見られるように π 錯体を形成している *p*-キシレン分子とピクリン酸分子が b-軸方向に $P2_1$ らせんを持ったカラムを形成し、そのすきまに残りのピクリン酸が同じ分子同士で同じく $P2_1$ らせんのカラムを形成していることが明らかとなった。以上のことから *p*-キシレンピクラート (5) の場合もメチル基のハイパーコンジュゲーションや立体効果もあまり影響がないと考えられる。

そこで、置換基を水酸基に変えた α -及び β -ナフトールのピクラートを作成し置換基の影響などを検討した。

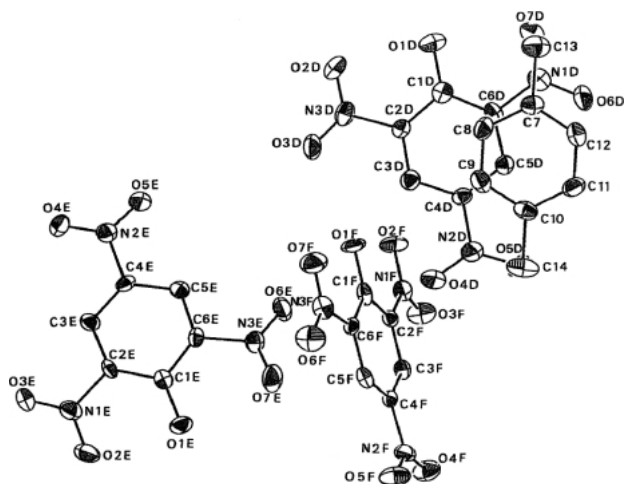
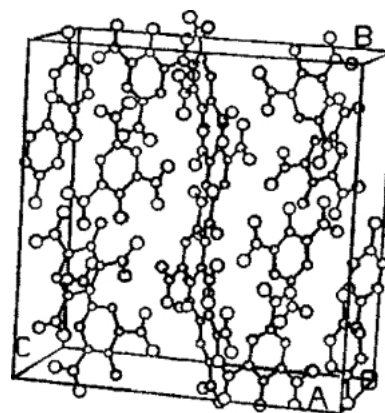
Fig. 8. π -Complex of 5

Fig. 10. Crystal Structure of 5

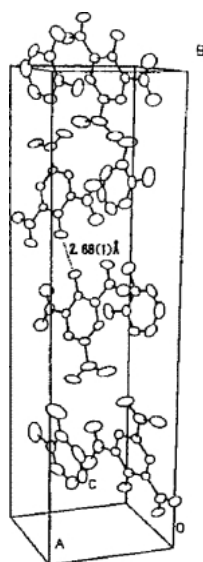


Fig. 9. Crystal Structure of 4

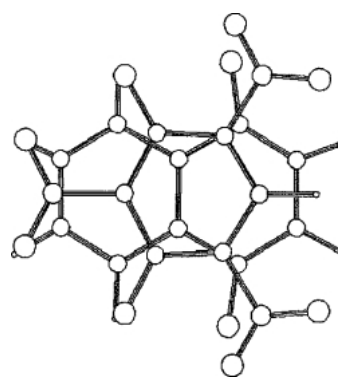
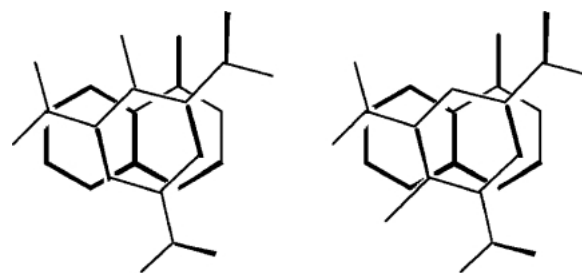
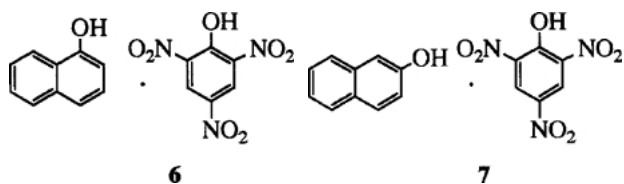


Fig. 11. Overlap Diagram of 6



Complex A

Complex B

Fig. 12. Disordered π -Complex of 61-5. α -ナフトール, β -ナフトールのピクラー

6

7

α -ナフトールピクラー (6) は, Fig. 11に見られるように芳香環同士の重なりが見られた. 距離も 3.37 \AA であることから π 錯体を形成していた. この π 錯体は, ナフタレンピクラー (2) と同様に乱れが観察された. ピクリン酸の水酸基が A の位置と B の位置にある確率が 1 : 1 で存在していた (Fig. 12).

β -ナフトールピクラー (7) も α -ナフトールピクラーと同様に芳香環同士の重なりが見られ, 距離も 3.38 \AA であることから π 錯体を形成していることが判った (Fig. 13). β -ナフトールピクラー (7) も乱れが観察され, Fig. 14 に示すように全部で 6 種類の重なり方で結晶中に存在していた.

このように α -及び β -ナフトールピクラーはともに π 錯体を形成し, そのスタッキングにはそれぞれの分子の配置はほとんどエネルギー差がないと

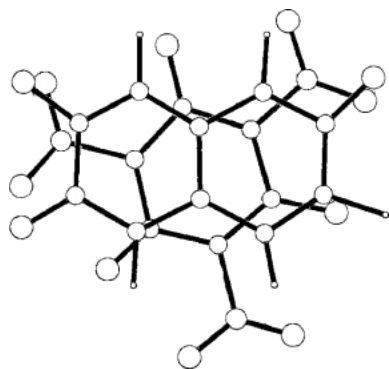
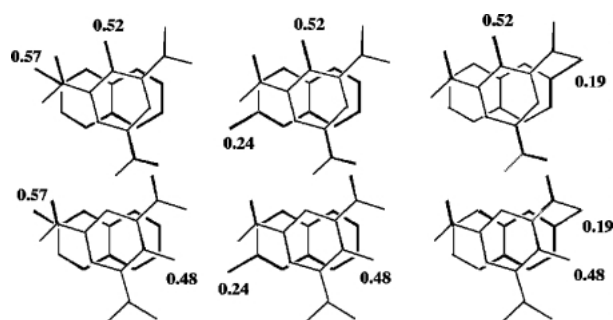
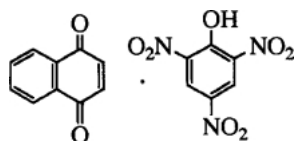


Fig. 13. Overlap Diagram of 7

Fig. 14. Disordered π -Complex of 7

考えられる各種の錯体が混在することが明らかとなった。さらに置換基の効果を検討するため電子供与性基である水酸基の代わりに電子吸引性基を置換した場合について1,4-ナフトキノピクラート (8) の解析を行った。

1-6. 1,4-ナフトキノンのピクラート¹⁴⁾



8

結晶中における1,4-ナフトキノピクラート (8) はピクリン酸と1,4-ナフトキノンの芳香環同士の距離が3.5 Åでc-軸方向に重なり合い π 錯体を形成し (Fig. 16), さらにピクリン酸のフェノール性水酸基の酸素原子と1,4-ナフトキノンの1つの酸素原子との距離が2.72 Åであることから, 水素結合を同時に形成していることが明らかになった (Fig. 15)。

この場合ピクリン酸の水酸基のC-Oの距離が1.332(4) Åであることから, 水酸基のプロトンは1,4-ナフトキノンの酸素原子には完全に移動してい

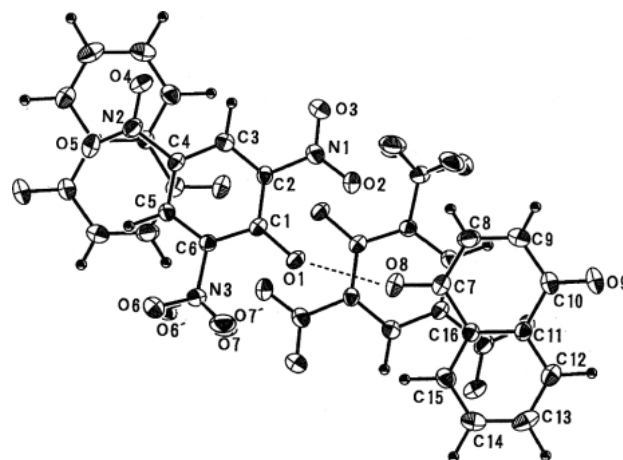


Fig. 15. Overlap Diagram of 8

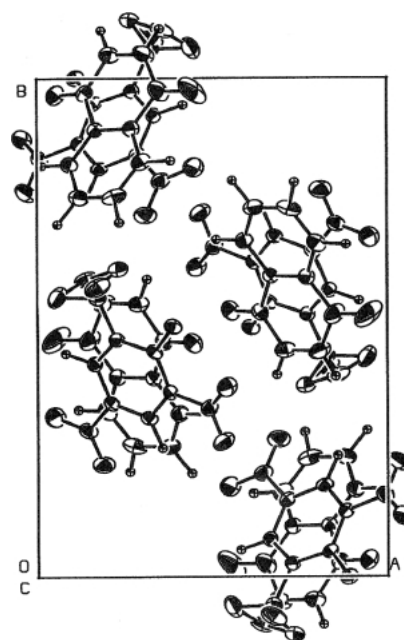


Fig. 16. Crystal Packing of 8

ないものと考えられる。このピクラートの π 錯体はピクリン酸の酸素原子と水素結合を形成している1,4-ナフトキノンの酸素原子がピクリン酸の芳香環のほぼ中心に位置していた。1,4-ナフトキノンの芳香環の π 電子よりC=Oの π 軌道とピクリン酸の芳香環とのインターラクション及び、ピクリン酸のニトロ基の1つが1,4-ナフトキノンの芳香環に重なっていることから, ニトロ基の二重結合と1,4-ナフトキノンの芳香環との π 錯体を形成している可能性が考えられる。また, ピクリン酸のニトロ基の1つに乱れが観察され, このニトロ基は結晶中で比較的自由度の高いことを示していると言える。

このように 1,4-ナフトキノン分子はケトンの立ち上がりにより塩基として作用していることが判った。

以上のように芳香族化合物のピクラートでは、 π 錯体を中心とした結合様式を持つ結晶であったが、ベンゼン環上にメチル基、水酸基、ケトンを置換した場合には π 錯体の形成のほかにそれぞれのエネルギーに差異のないことによる乱れが想像以上に起こり、また一部では、水素結合も同時に観察された。

2. 芳香族アミノ化合物のピクラート

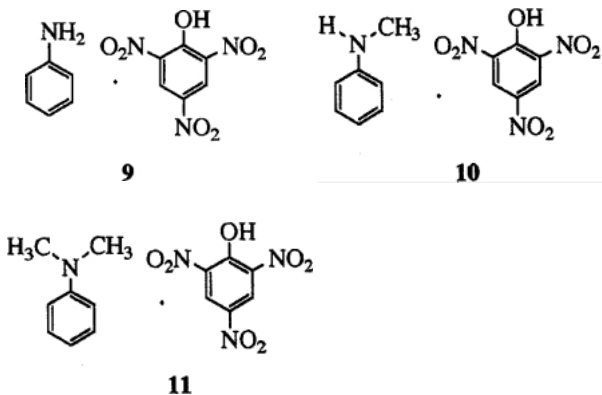
1,4-ナフトキノンではそのケトンの立ち上がりにより塩基として作用をしていることが判明したので、次に主としてイオン性的水素結合を形成する塩基性の置換基を持つ芳香族アミノ化合物及び複素環化合物のピクラートについて検討した。

基本的な塩基性化合物として一級アミンのアニリン、二級アミンの*N*-メチルアニリンそして三級アミンの*N,N*-ジメチルアニリンなどのピクラートについて X 線結晶構造解析を行った。

アニリンに代表される芳香族アミノ化合物のピクラートはピクリン酸分子からプロトンがアミノ基に移動し、イオン結合により安定な結晶を構成している。

一部の化合物では π - π 混成軌道の重なりによる錯体形成も見られた。

2-1. アニリン、*N*-メチルアニリン、*N,N*-ジメチルアニリンのピクラート¹⁷⁾



アニリンのピクラート (9) は Fig. 17 に示すように、ピクリン酸のフェノール性水酸基のプロトンが、アニリンの窒素原子に完全に移動し、 $N^+ \cdots O^-$ の距離が 2.73 Å であることから、イオン性的水素結合を形成していた。

プロトンの移動によりピクリン酸分子の水酸基の

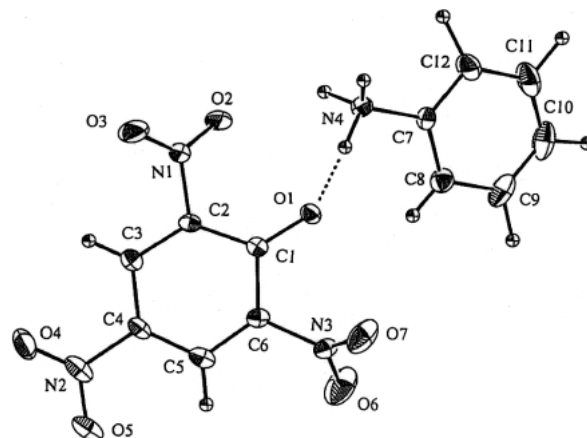


Fig. 17. ORTEP Drawing of 9

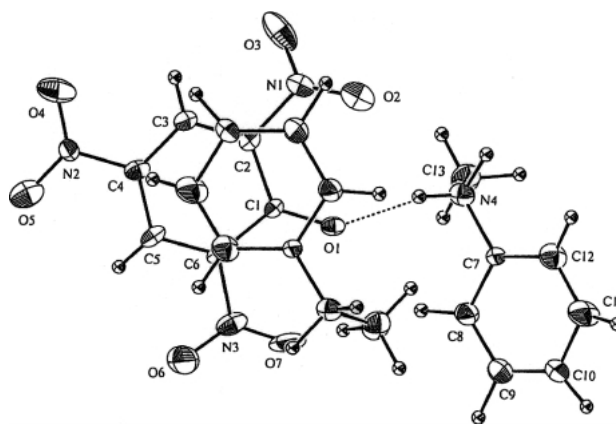


Fig. 18. ORTEP Drawing of 10

C-O の距離は、通常フェノールの 1.34 (9) Å より短く、1.259 (3) Å とカルボニルタイプになり、アニリンの窒素原子は sp^3 混成軌道を形成していることが明らかとなった。また Fig. 20 の結晶構造に見られるように同一分子同士が c-軸方向にカラムを形成し、 π 錯体は観察されなかった。

N-メチルアニリンのピクラート (10) の場合は、Fig. 18 に示すように、アニリンピクラート (9) と同様にピクリン酸のフェノール性水酸基のプロトンが、*N*-メチルアニリンの窒素原子に完全に移動し、 $N^+ \cdots O^-$ の距離が 2.66 Å であることからイオン性的水素結合を形成していた。さらに Fig. 21 に示すように、*N*-メチルアニリン分子とピクリン酸がほとんど平行に 3.4 Å の間隔で交互に重なりカラムを作り、 π 錯体を形成していることが明らかとなった。

N,N-ジメチルアニリンのピクラート (11) ではプロトンの移動によりピクリン酸分子の水酸基の C-O の距離は、1.229 (8) Å とカルボニルタイプにな

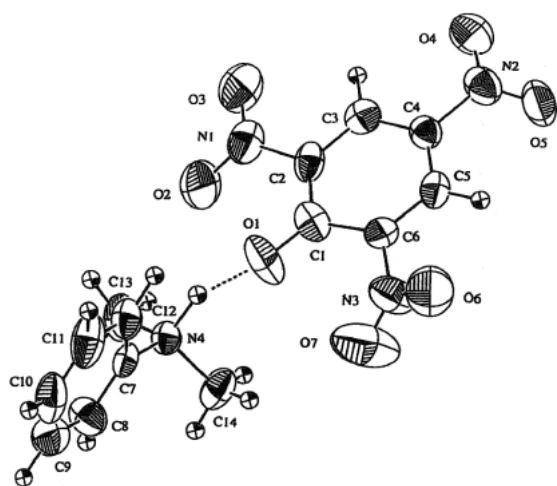


Fig. 19. ORTEP Drawing of 11

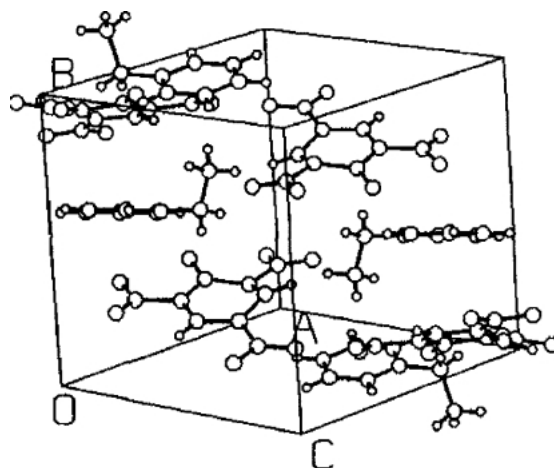


Fig. 21. Crystal Packing of 10

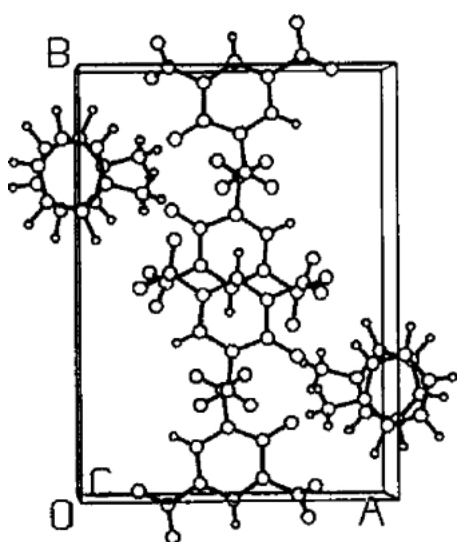


Fig. 20. Crystal Packing of 9

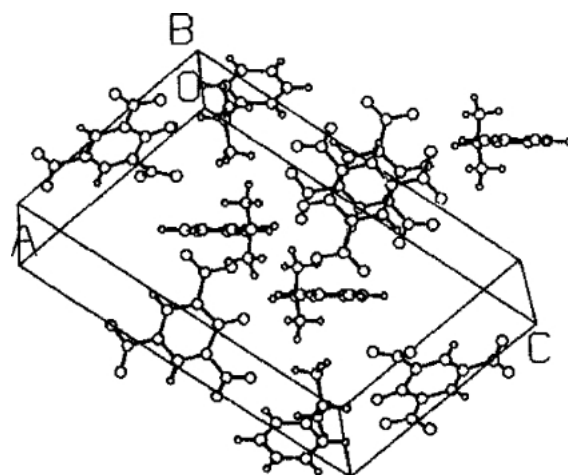


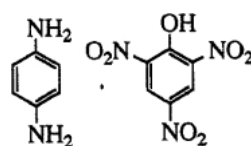
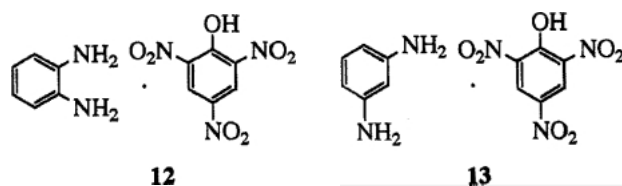
Fig. 22. Crystal Packing of 11

り, *N,N*-ジメチルアニリンの窒素原子は sp^3 混成軌道を形成していた (Fig. 19). また *N*-メチルアニリンと同様に芳香環同士の重なりが観察され, Fig. 22 の結晶構造に見られるように *N,N*-ジメチルアニリン分子とピクリン酸がほとんど平行に 3.4 Å の間隔で交互に重なったカラムを作り, π 錯体も形成していることが明らかとなった.

このようにこれらアミンのピクラーテは水素結合及びファンデルワールス力により結晶を作っているが *N*-メチルアニリン, *N,N*-ジメチルアニリンのピクラーテでは電荷移動力も結晶の安定性に寄与していることが判った. ベンゼン環にアミノ基が 1 つついた場合の結晶構造について明らかにできたので, 次にベンゼン環にアミノ基が 2 つ置換した場合

の *o*-, *m*-, *p*-フェニレンジアミンのピクラーテについて解析を行った.

2-2. *o*-, *m*-, *p*-フェニレンジアミンのピクラーテ¹⁷⁾



14

o-フェニレンジアミンピクラーテ (12) は, この Fig. 23 に示す *o*-フェニレンジアミン分子の 2 つ

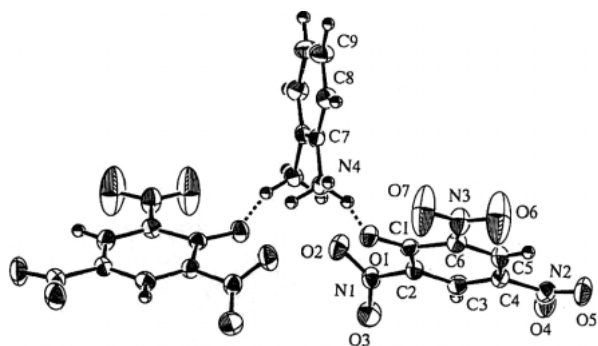


Fig. 23. ORTEP Drawing of 12

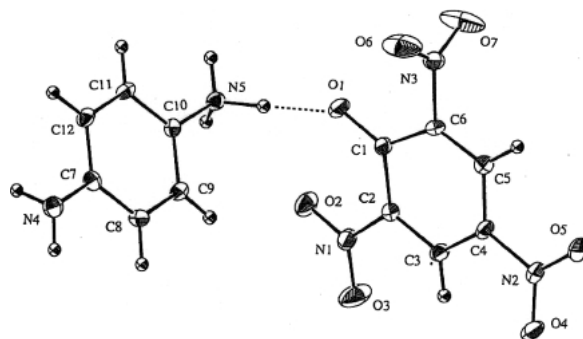


Fig. 25. ORTEP Drawing of 14

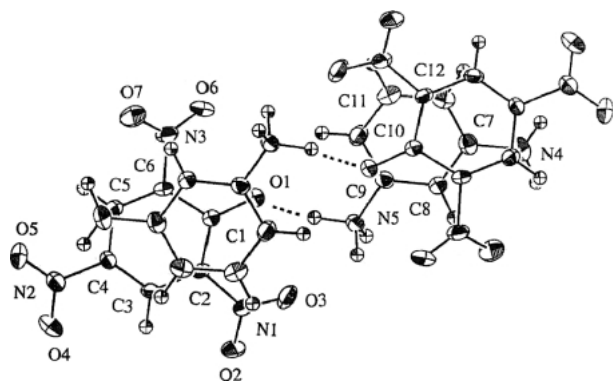


Fig. 24. ORTEP Drawing of 13

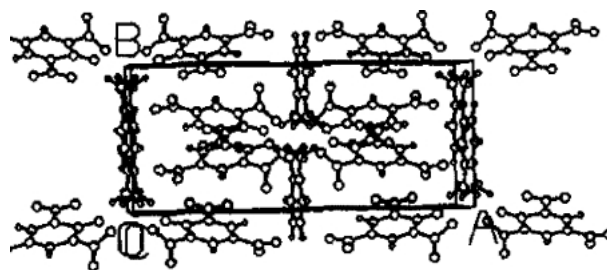


Fig. 26. Crystal Packing of 12

のアミノ基にそれぞれピクリン酸のフェノール性水酸基のプロトンがアミンの窒素原子に完全に移動し、 $N^+ \cdots O^-$ の距離が 2.697(3), 2.795(3) Å であることからイオン性的水素結合を形成していた。

アミンの窒素原子はいずれも sp^3 混成軌道となっていることが明らかになった。o-フェニレンジアミンとピクリン酸の分子面のなす角は 80.14° で立体障害を避けてバランスの取れた分子構造を取っていた (Fig. 26)。これは、o-フェニレンジアミン分子の2つのアミノ基がローンペアーの反発のためにo-フェニレンジアミン分子に対しそれぞれピクリン酸が両側から結合したものと考えられる。

Figure 24 に示すように m-フェニレンジアミンピクラート (13) では、m-フェニレンジアミンピクラートの1つのアミノ基にピクリン酸のフェノール性水酸基のプロトンが完全に移動し、 $N^+ \cdots O^-$ の距離が 2.691(2) Å であることから、イオン性的水素結合を形成していた。

その結果、アミンの窒素原子の1つが sp^3 混成軌道となっていることが明らかになった。また、m-フェニレンジアミン分子とピクリン酸分子の芳香環

同士の重なりが見られ、Fig. 27 に示すように b-軸方向に 3.49 Å の間隔、 8.32° の角度でほとんど平行にカラムを形成し、同時に π 錯体を形成していることも明らかとなった。

Figure 25 に示すように、p-フェニレンジアミンピクラート (14) では p-フェニレンジアミンピクラートの1つのアミノ基にピクリン酸のフェノール性水酸基のプロトンが完全に移動し、 $N^+ \cdots O^-$ の距離が 2.714(3) Å であることから、イオン性的水素結合を形成していた。

その結果、アミンの窒素原子の1つが sp^3 混成軌道となっていることが明らかになった。また、ピクリン酸分子に対して p-フェニレンジアミン分子の面のなす角が 93.24° とほとんど垂直に立って、Fig. 28 に示すように c-軸方向にカラムを形成していた。m-フェニレンジアミンのように π 錯体は観察されなかった。

o-フェニレンジアミンピクラートでは2つのアミノ基に2分子のピクリン酸が結合していたが、m-及び p-フェニレンジアミンピクラートでは1分子のピクリン酸しか結合していなかった。このため結晶生成条件について再検討を行ってみた。つまり、o-フェニレンジアミンのモル比をピクリン酸に対

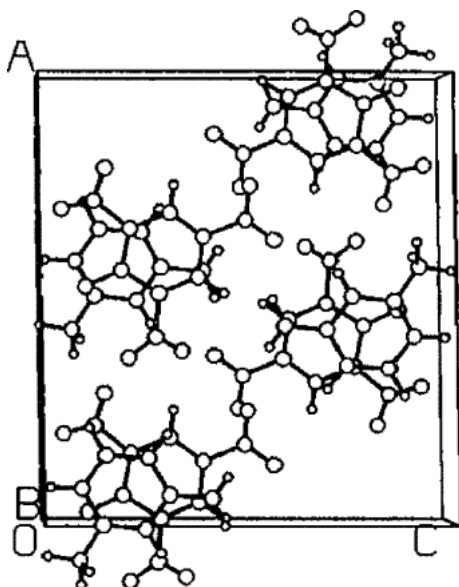


Fig. 27. Crystal Packing of 13

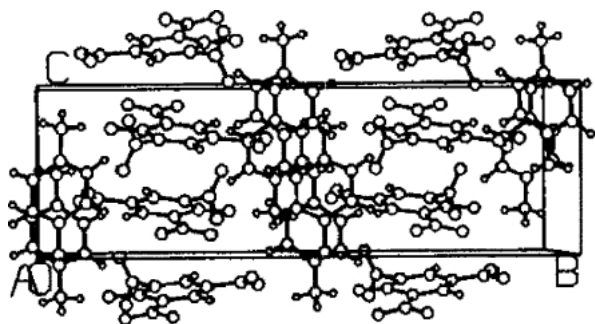
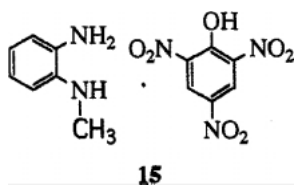


Fig. 28. Crystal Packing of 14

し大過剰にしてピクラートを合成したが、*o*-フェニレンジアミン1分子に1分子のピクリン酸が結合した結晶は得られず、2分子のピクリン酸が結合していた。また、反対に *m*-及び *p*-フェニレンジアミンではピクリン酸を大過剰にしてピクラートを合成したが、やはり1分子のピクリン酸が結合した結晶しか得られなかった。このことは、それぞれの分子の反応性と結晶形成時のパッキング力の特徴を反映した結果と言える。

2-3. *N*-メチル-*o*-フェニレンジアミン



o-, *m*-, *p*-フェニレンジアミンのピクラートにつ

いて述べたが、アミノ基にメチルが置換した *N*-メチル-*o*-フェニレンジアミン (**15**) はメチル基の立体効果が期待されるので、*o*-フェニレンジアミンと比較した結果をここに述べる。

o-フェニレンジアミンの場合はピクリン酸2分子と1分子の *o*-フェニレンジアミンが最小単位を形成していたが、この場合も同じような結果が得られ (Fig. 29), 結晶中で *o*-フェニレンジアミンのピクラート (Fig. 23) とよく似た配置を取っていた。本質的にはメチル基の影響は少なかった。

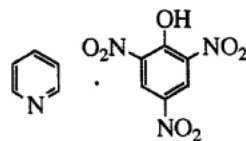
このようにベンゼン環に塩基性の置換基としてアミノ基がついたときはイオン性的水素結合を中心として結晶を形成していたが、中には π 錯体を形成しているものも見られたので続いて芳香環に窒素原子を含んだ複素環化合物のピクラートでの結合様式に興味を持たれるので解析を試みた。

3. 複素環式化合物のピクラート

ピリジンを基本骨格とする複素環化合物も芳香族アミノ化合物と同様にピクリン酸分子からプロトンがアミノ基に移動し、イオン結合により安定な結晶を構成している。しかしながらイソキノリンのピクラートは、イオン結合の他に π - π 混成軌道の重なりによる安定化をしていることが明らかになった。

また、アミノピリジン系化合物は芳香族アミノ化合物とピリジン系の化合物の両方の性質を持つのでその挙動に興味を持たれるが、結果はかなり複雑な結合様式をしていた。

3-1. ピリジンのピクラート¹⁰⁾

**16**

基本的複素環化合物のピリジンのピクラート (**16**) については、既に Talukdar ら²⁰⁾により報告されている。ここでは、ピクリン酸のフェノール性水酸基のプロトンは、隣のアミノ基に移動し、分子内水素結合を形成していると結論づけられている。

しかし、われわれはこの結果に疑問を抱き解析を行った結果、Fig. 30に示すようにピクリン酸のフェノール性水酸基のプロトンが、ピリジンの窒素原子へ完全に移動していることを認めた。フェノール性水酸基の酸素原子とピリジンの窒素原子との距離

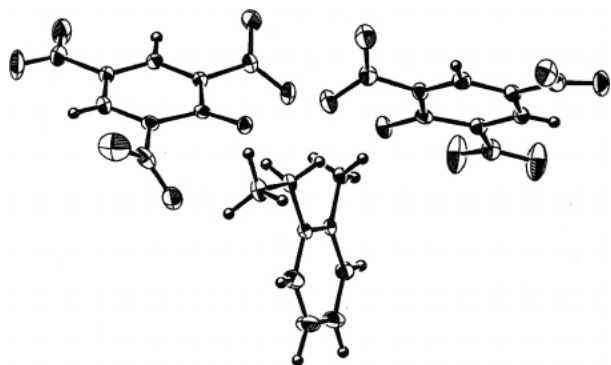


Fig. 29. ORTEP Drawing of 15

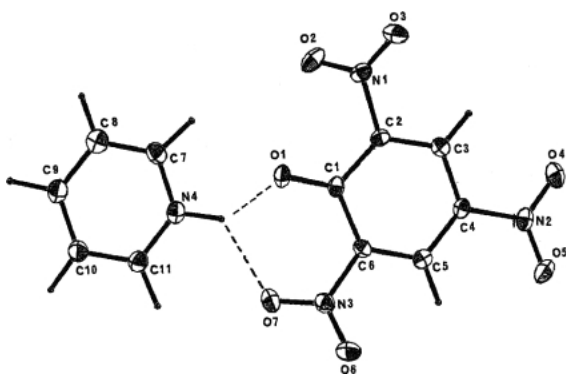
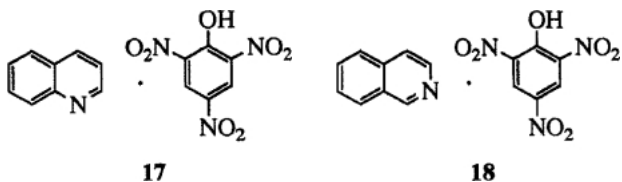


Fig. 30. ORTEP Drawing of 16

が、 2.623 \AA 及びニトロ基の酸素原子とピリジンの窒素原子との距離が 2.921 \AA であることから、イオン性的水素結合を形成していることを明らかにし、彼らの結果を訂正した。¹⁰⁾ また、ピリジンの窒素原子のローンペアーは環の平面で共役していると言われているが、移動したプロトン及びピクリン酸分子は、ピリジン分子とほぼ同一平面上に存在することがX線結晶解析により支持された。

3-2. キノリン、イソキノリンのピクラート^{12,13)}



17

18

次に水素結合と π - π 相互作用の両方が期待される系のピリジンに芳香環がついたキノリンピクラート (17) のX線結晶解析を行った。これは、Fig. 31に示すようにピクリン酸の水酸基のプロトンがピリジンピクラート同様にキノリンの窒素原子に移動し、 $\text{N}^+ \cdots \text{O}^-$ の距離が $2.708(4) \text{ \AA}$ であることからイオン性的水素結合を形成していた。

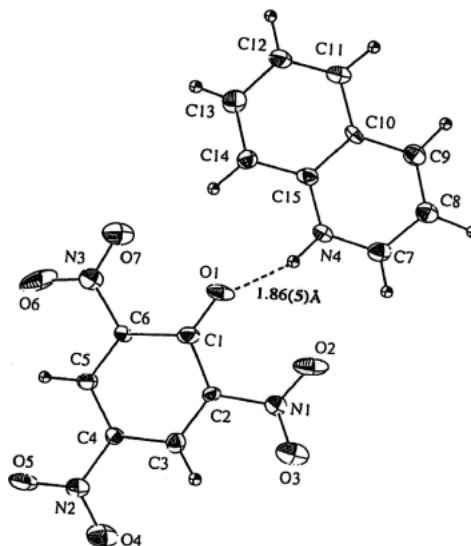


Fig. 31. ORTEP Drawing of 17

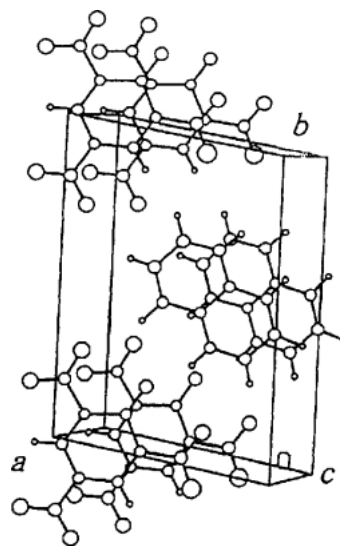


Fig. 32. Crystal Packing of 17

空間群は P2_1 であり、 c -軸方向に同一分子同士のカラムを形成し (Fig. 32)、 π 錯体を形成しているように見えるが、距離が $3.803(1) \text{ \AA}$ であり、予想に反し π 錯体は形成されていなかった。

このようにキノリンピクラートではイオン性的水素結合のみで π 錯体は見られなかったが、窒素原子の位置が違うイソキノリンピクラート (18) では、Fig. 33に示すようにピクリン酸の水酸基のプロトンがイソキノリンの窒素原子に移動し、 $\text{N}^+ \cdots \text{O}^-$ の距離が $2.590(4) \text{ \AA}$ であることから、イオン性的水素結合を形成していた。

また、当初の予想通り同時にイソキノリン分子と

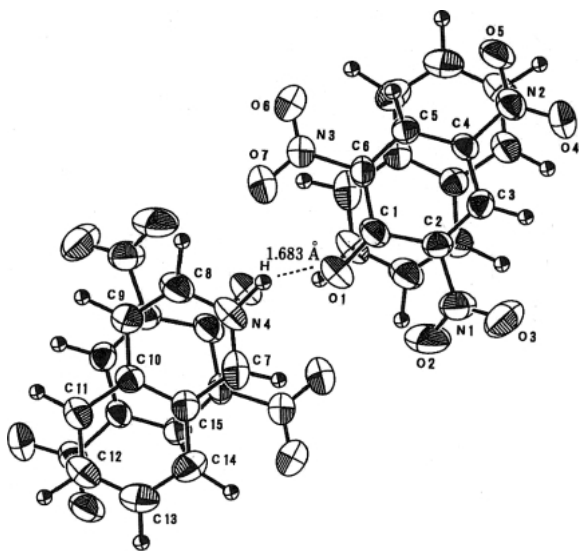


Fig. 33. ORTEP Drawing of 18

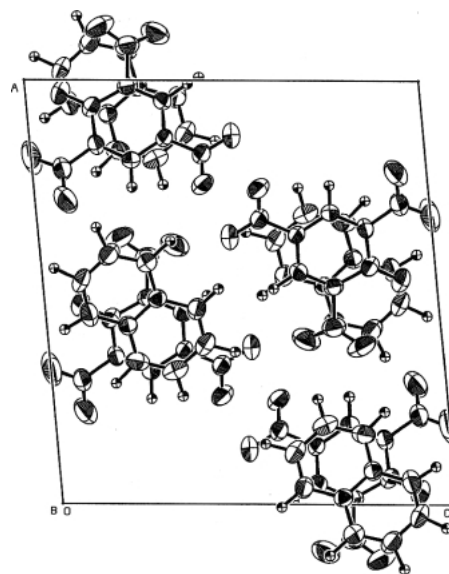
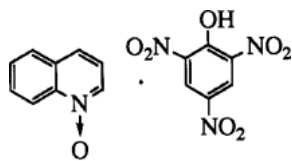


Fig. 34. Crystal Packing of 18

ピクリン酸分子の芳香環同士の重なりが観察され、面間隔 3.42 \AA 、角度 3.17° でほとんど平行に *b*-軸方向に π 錯体を形成 (Fig. 34) し、4 量体で一単位になっていることが明らかになった。

以上のようにイソキノリンピクラート (18) では、イオン性の水素結合と同時に π - π 相互作用をしていたが、キノリンピクラート (17) はイオン性的水素結合のみで π 錯体は観察されなかった。芳香環の窒素の位置が異なるだけで結晶構造及び結合様式が大きく変化することは非常に興味深い。キノリンピクラートでは π 錯体を形成されていなかったが、置換基を導入することにより π 錯体を形成する可能性があるため、次にキノリン *N*-オキシドの解析を行った。

3-3. キノリン *N*-オキシドのピクラート



19

Figure 35 に示すように、ピクリン酸の水酸基の酸素原子とキノリン *N*-オキシドの酸素原子の距離が $2.453(5) \text{ \AA}$ であり、ピクリン酸のフェノール性水酸基の C-O の距離が $1.276(5) \text{ \AA}$ であることから、イオン性的水素結合を形成していることが判った。

キノリン *N*-オキシドとピクリン酸分子はキノリンピクラートのように同一平面上での結合ではなく、

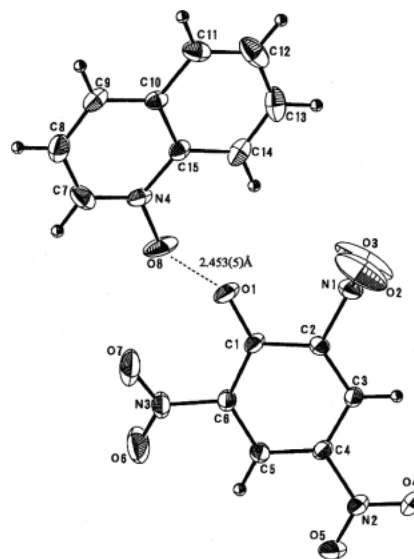


Fig. 35. ORTEP Drawing of 19

Fig. 36 に見られるように *c*-軸方向にイオン性的水素結合をし、同一分子でカラムを形成していた。またピクリン酸のニトロ基の1つが芳香環に対し約 90° ねじれており、同一分子間のカラム形成の安定性に寄与していると考えられる。

これまで、芳香族アミン、複素環化合物について調べたが、次に両方を併せ持った化合物として、ピリジンにアミノ基が置換した 2-アミノピリジン、4-アミノピリジン、4-*N,N*-ジメチルアミノピリジンのピクラートについて X 線結晶解析を行った。

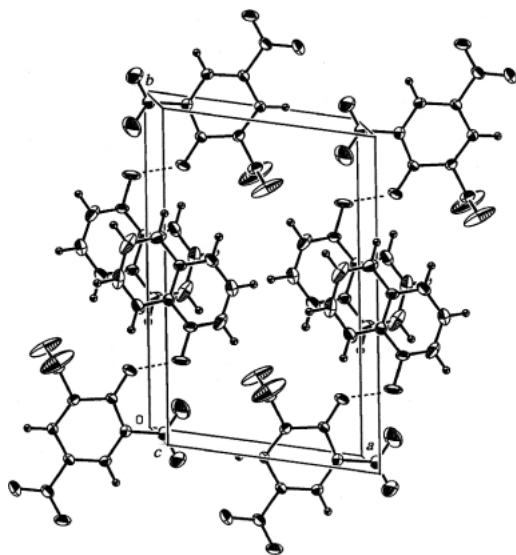
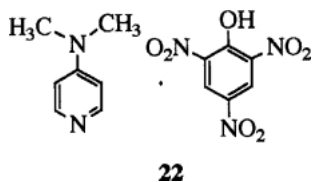
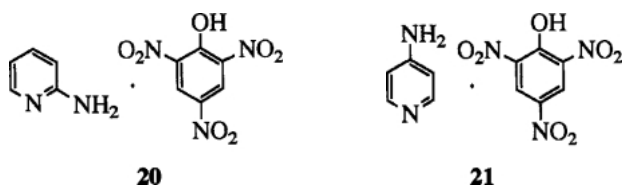


Fig. 36. Crystal Packing of 19

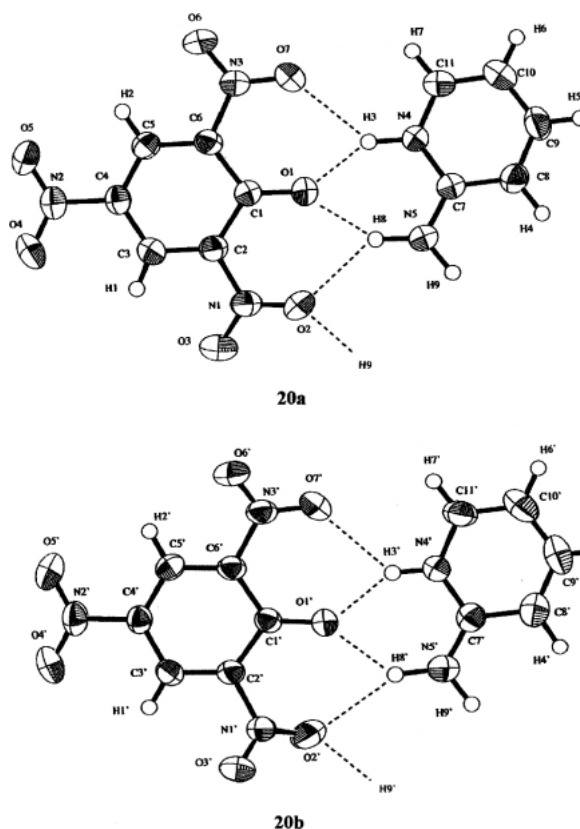
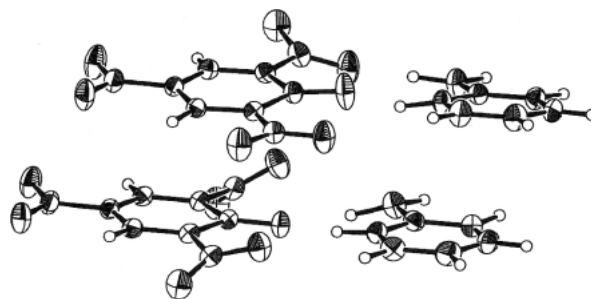
3-4. 2-アミノピリジン, 4-アミノピリジン, 4-*N,N*-ジメチルアミノピリジンのピクラー



錯体 **20**, **21**, **22** のいずれにおいても、ピクリン酸の水酸基からピリジン環へのプロトンの移動が見られたが、アミノ基への移動は見られなかった。結晶学的に独立なペアが存在しており、**a**, **b** で示してある (Figs. 37, 39, 41)。2-メチルアミノピリジンピクラー (**20**) の場合は、同一平面上にある2-アミノピリジンとピクリン酸分子との間で水素結合が3カ所で見られ、**20a**, **20b** が最小単位となり、結晶中で水素結合のネットワークを構成している (Fig. 38)。

4-アミノピリジンピクラー (**21**) は、同一平面にある4-アミノピリジンとピクリン酸との間で水素結合し、Fig. 40 に示すように **21a** と **21b** が最小単位となって結晶を構成している。

4-*N,N*-ジメチルアミノピリジン (**22**) ではイオ

Fig. 37. ORTEP Drawing of **20a** and **20b**Fig. 38. Packing Mode of **20**

ン性的水素結合を形成している4-ジメチルアミノピリジンとピクリン酸のペアがもう1組のペアと同じ分子同士が重なり合い、さらにもう1組の別のペアとは異なる分子同士で重なり、それぞれ面間隔3.44–3.53 Å でπ錯体も同時に形成していた。これがFig. 42 に示すようにc-軸方向にカラムを形成していた。このように同じ分子同士と異なる分子同士のπ錯体は非常に珍しい例である。

4. 生体成分のピクラー

生体成分のピクラーは、生体内の結合様式を推定できるモデルであるので興味を持たれる。複雑な水素結合により結晶が成り立っている。既にL-ト

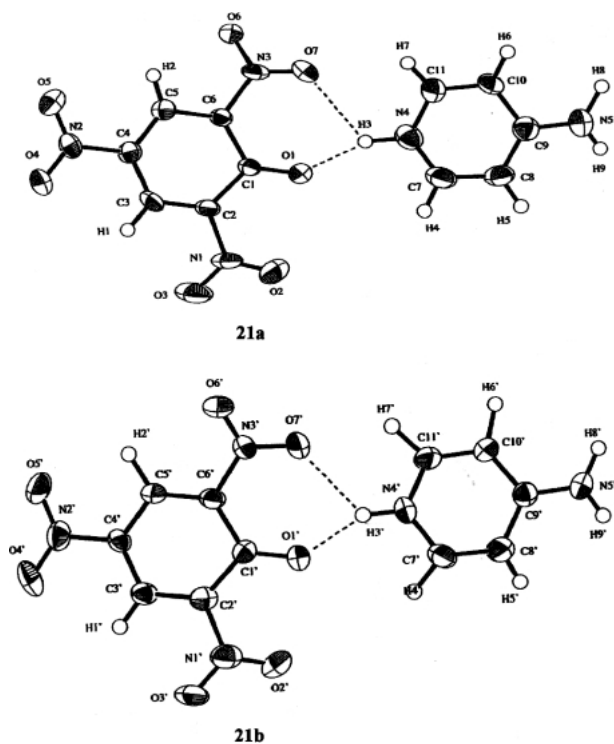


Fig. 39. ORTEP Drawing of 20a and 20b

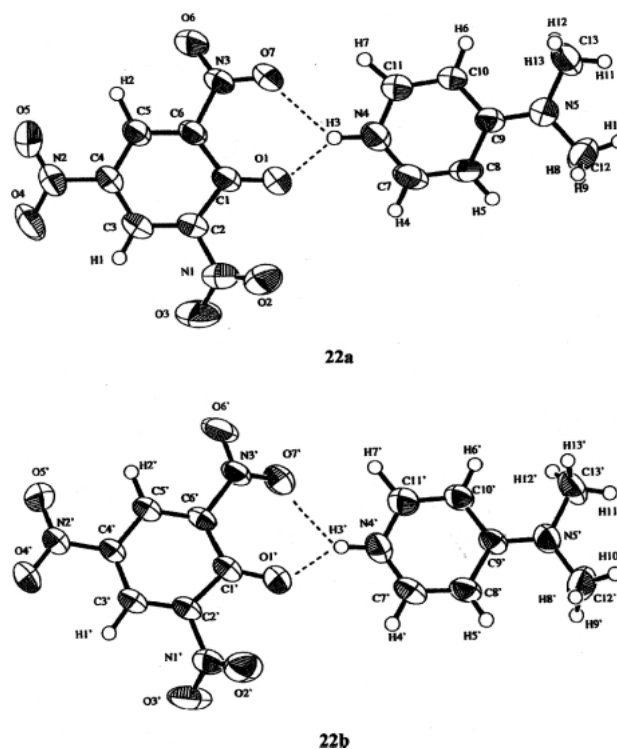


Fig. 41. ORTEP Drawing of 22a and 22b

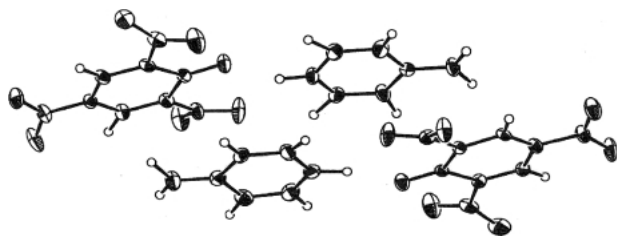
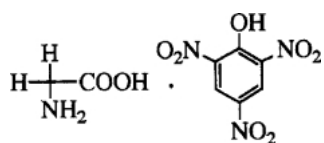


Fig. 40. Packing Mode of 21

リプトファン,²¹⁾ セロトニン²²⁾などのピクラートのX線結晶構造が解析されている。筆者らもアミノ酸のグリシンのピクラート、核酸塩基成分のアデノシンのピクラートの解析を行った。

4-1. グリシンのピクラート¹⁶⁾



23

まず初めに、蛋白質構成成分のピクラートのアミノ酸の結晶構造はほとんど知られていないため、最も基本的アミノ酸のグリシンについて解析を行った。グリシンのピクラートは Fig. 43 に示したように、ピクリン酸のフェノール性水酸基のプロトンが

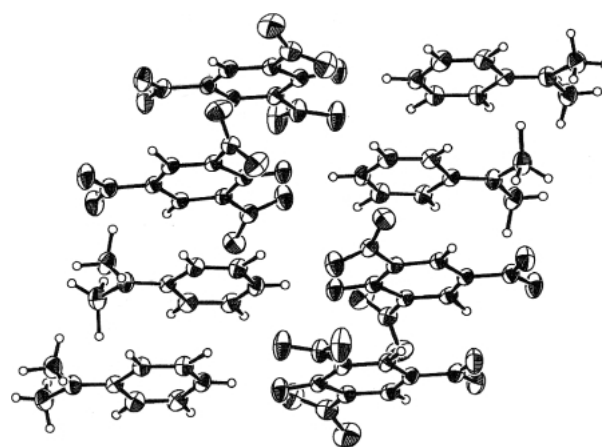


Fig. 42. Packing Mode of 22

1分子のグリシンの窒素原子に移動し、 $N^+ \cdots O^-$ の距離が 2.779 (9) Å であることからイオン性の水素結合を形成していた。また、もう1分子のグリシンが、さらに両性イオンの状態でアンモニウムイオンとなっている窒素原子とピクリン酸のフェノール性水酸基の酸素原子との間で、イオン性的水素結合 $N^+ \cdots O^-$ 距離が 2.874 (5) Å を形成していた。つまり、ピクリン酸1分子に2分子のグリシンが水素結合を通じ静電的相互作用をしていることが明らかとなった。D-フーリエ合成より、グリシンAのカル

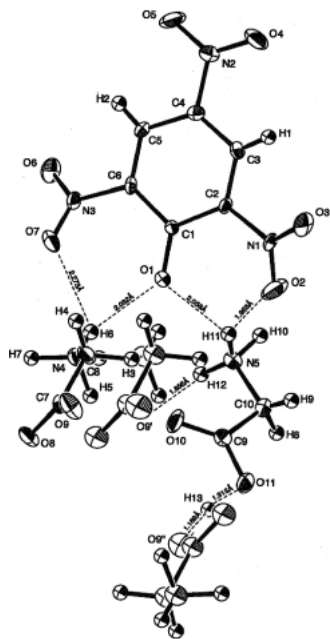
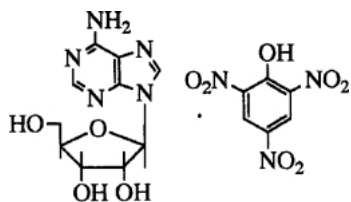


Fig. 43. ORTEP Drawing of 23

ポキシル基が、別のグリシン C のカルボキシル基の酸素原子との間でイオン性的水素結合を形成していることから、グリシン A にピクリン酸のフェノール性水酸基のプロトンが移動したものと考えた。

以上のようにグリシンプイクラート (23) は、その結晶構造 (Fig. 44) において緻密な水素結合を形成しており、このような両性イオンとなるアミノ酸は、水素結合を通じ静電的相互作用をする能力が非常に高いことが明らかとなった。

4-2. アデノシンのピクラート¹⁷⁾



24

次に核酸構成物質の1つであるアデノシンプイクラート (24) について解析を行った。アデノシンプイクラートは Fig. 45 に示すように、ピクリン酸のフェノール性水酸基の酸素原子とアデノシンのプリン環の1位の窒素原子及び6位のアミノ基との間で水素結合を形成していた。

ピクリン酸のフェノール性水酸基の C-O の距離が 1.24 Å であることから、カルボニルタイプとなりプロトンは完全にどちらかの窒素原子に移動していることは明らかであり、水素結合を通じ静電的相

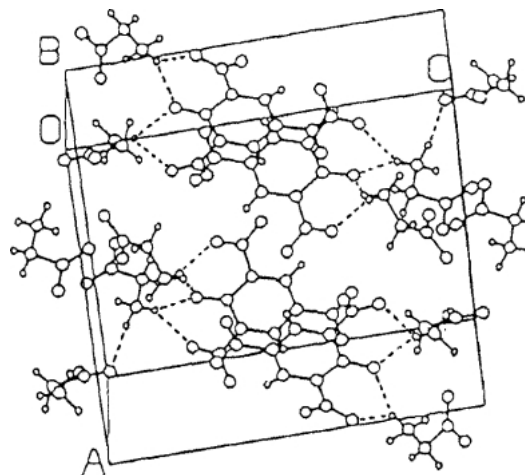


Fig. 44. Crystal Structure of 23

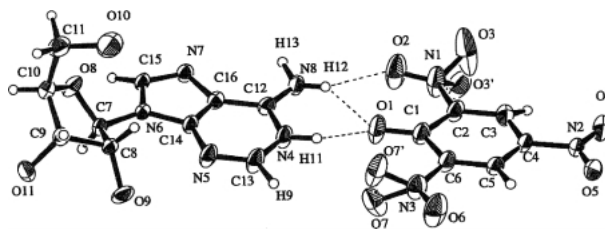


Fig. 45. ORTEP Drawing of 24

相互作用をしていると言える。しかし、D-フーリエ合成にて水素を求めることができなかったため、どちらの窒素原子に移動したかは限定できなかった。さらにピクリン酸の水酸基に隣接するニトロ基の酸素原子が、アデノシンの1位の窒素原子、6位のアミノ基との間でも水素結合し、網目状の水素結合により安定なピクラートを形成していることが明らかとなった。

さらに結晶構造ではピクリン酸のニトロ基同士、アデノシンのプリン環の6位アミノ基とリボフラノシル基の2位水酸基の酸素原子の間で、アデノシンのプリン環の7位窒素原子とリボフラノシル基の3位水酸基の酸素原子との間でも水素結合が観察され、綿密な水素結合のシート構造が見られた。

5. おわりに

X線結晶構造解析により、種々の基本的な有機化合物のピクラートの結合様式及び結晶構造を系統的に明確にすることができた。

芳香族化合物のピクラートは、芳香環同士が重なり合い π 錯体を形成していた。同時に、ベンゼン、ナフタレン、 α, β -ナフトールでは、結晶構造

に乱れが生じており、これは、 π 錯体形成のエネルギー差がほとんどないために予想外によく起こる現象であることも明らかとなった。また 1,4- ナフトキノンでは、水素結合と同時に C=O との π 錯体も明らかとなった。含窒素芳香族化合物のピクラー特では、ピクリン酸のフェノール性水酸基のプロトンがヘテロ原子（窒素原子、酸素原子）に移動し、ヘテロ原子と酸素原子の間で水素結合を形成していた。しかし、水素結合と同時に π 錯体を形成しているもの、同じ分子同士で π 錯体を形成しているものなど今まででは想像できなかったような複雑な結合様式が存在することを明確にした。

キノリンピクラー特はイオン性の水素結合のみしか見られなかったが、イソキノリンピクラー特はイオン性の水素結合と π 錯体を同時に形成していた。アミノピリジン化合物においては、ピクリン酸からのプロトンの移動先はピリジン環で、アミノ基ではないことが明らかになった。また、イオン性の水素結合にて結晶を形成していたが、イオン性の水素結合と π 錯体を併せ持つものや、同一分子間で π 錯体を形成しているものなど複雑な系も新たに解明することができた。

基本的アミノ酸のグリシン、核酸塩基のアデノシンのピクラー特では、緻密な水素結合のネットワークが明らかになり、水素結合能力の高さを理解する助けになる結果が得られた。このように芳香族化合物では π - π 相互作用、含窒素芳香族化合物ではイオン性の水素結合がピクラー特の安定化の主たる結合様式であることが確認できた。

今までピクラー特の結合様式は π 錯体、イオン結合、水素結合と単純に述べられてきたが、 π - π 相互作用とイオン性の水素結合を同時に持つような複雑な結合様式を形成しているものが予想外に多く存在することを今後は考慮すべきであると言える。

これら様々な基礎的化合物の結合様式の解明により得られた基本的なデータは、分子間相互作用に対する色々な理論的モデルの有効性の評価や、分子結晶のそのほかの多くの物理的性質を解明するときの重要なよりどころになるものと思われる。また、これらの解析を通して、 π 錯体とイオン性の水素結合の両方を形成する能力のあるピクリン酸の結晶化試薬としての有用性もあらためて確認することができた。

本総説で述べた筆者の研究は、北里大学薬学部薬化学研究室で行われたものであり、研究室の方々との共同研究によるものです。皆様のご協力に対しこの場をお借りして、厚く感謝申し上げます。本研究の一部は文部科学省科学研究助成金により行われたものであり、併せて感謝いたします。

REFERENCES AND NOTES

- 1) Georgii G., Abashev Olga N., Kazheva Oleg A., Dyachenko Victor V., Gritsenko Aleksei G., Nishimura K., Saito G., *Mendeleev Commun.*, 125–127 (2001).
- 2) Takeda K., Kawarabayashi A., Takahashi K., Kudo Y., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **68**(5), 1309–1314 (1995).
- 3) Gloe K., Muehl P., Beger J., Poeschmann C., Petrich M., Beyer L., *J. Prakt. Chem.*, **333**(3), 413–421 (1991).
- 4) Inokuma S., Sakaizawa T., Funaki T., Yonekura T., Satoh H., Kondo S., Nakamura Y., Nishimura J., *Tetrahedron*, **59**(41), 8183–8190 (2003).
- 5) Seyedi S. M., Gouran A., Malekshah T., *Heterocycles*, **60**(1), 113–119 (2003).
- 6) Issa R. M., El-Essawey M. M., *Z. Phys. Chemie, Leipzig*, **253**, 96–104 (1973).
- 7) Herbstein F. H., Kaftory M., *Acta Cryst.*, **B32**, 387 (1976).
- 8) Banerjee A., Brown C. J., *Acta Cryst.*, **C41**, 82 (1985).
- 9) Yamaguchi S., Goto M., Takayanagi H., Ogura H., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **61**, 1026–1028 (1988).
- 10) Takayanagi H., Kawaoka R., Chin K., Goto M., Yamaguchi S., Ogura H., *Anal. Sci.*, **6**, 321–322 (1990).
- 11) Takayanagi H., Toubai Y., Goto M., Yamaguchi S., Ogura H., *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 2491–2493 (1991).
- 12) Goto M., Takayanagi H., Furuhashi K., Ogura H., Saito K., Sugai K., Sugiyama N., *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 1612–1613 (1992).
- 13) Goto M., Takayanagi H., Furuhashi K., Ogura H., Saito K., Sugai K., Sugiyama N., *Anal. Sci.*, **8**, 579–580 (1992).
- 14) Goto M., Toubai Y., Takayanagi H., Furuhashi K., Ogura H., Saito K., Sugai K., Sugiyama N., *Anal. Sci.*, **8**, 905–906 (1992).

- 15) Goto M., Takayanagi H., Hiroi C., Furuhata K., Kai T., Sugai K., Saito K., Sugiyama N., *Yakugaku Zasshi*, **114**, 21–26 (1994).
- 16) Kai T., Goto M., Furuhata K., Takayanagi H., *Anal. Sci.*, **10**, 359–360 (1994).
- 17) Goto M., Kanno H., Sugaya E., Osa Y., *Anal. Sci.*, **20**, X39–X40 (2004).
- 18) Takayanagi H., Kai T., Yamaguchi S., Takeda K., Goto M., *Chem. Pharm. Bull.*, **44** (12), 2199–2204 (1996).
- 19) Goto M., Osa Y., Takeda K., Yamaguchi S., Takayanagi H., *Chem. Pharm. Bull.*, **46** (10), 1621–1623 (1998).
- 20) Talukdar A. N., Chaudhurk B., *Acta Crystallogr.*, **B32**, 803–805 (1976).
- 21) Ishida T., Nagata H., In Y., Doi M., Inoue M., Extine Michael W., Wakahara A., *Chem. Pharm. Bull.*, **41** (3), 433–438 (1993).
- 22) Bugg C. E., Thewalt Ulf, *Science*, **170** (3960), 852–854 (1970).
- 23) An X-ray crystallographic analysis: The diffraction intensities were measured on a Rigaku AFC-4 or AFC-5R automatic four-circle diffractometer. The structures were solved by TEXSAN (Structure Analysis Package, Molecular Structure Corporation, 1985–1999).