

β-カルボリン類および芳香族スルホンアミドにおける 水素結合ネットワークと結晶多形の制御

日大生産工(院)
千葉大共セ
日大生産工

○北澤 大
榊 飛雄真
中釜 達朗

【緒言】

有機結晶中では、分子内あるいは分子間で非共有結合性の相互作用が働くことで安定な集合状態が形成されている。特に水素結合は、方向を規定しやすく、分子設計によって連続したネットワーク構造を形成することができ、また結晶化溶媒の極性などによってその影響を制御できる等の特徴がある。

また結晶においては1つの化合物が2種以上の異なる結晶構造を生じる、結晶多形という現象が知られている。特に、医薬品においては、効能を持つ化合物の結晶状態における物性が非常に重要であり、結晶多形現象の制御方法が検討されている。

そこで本研究では、医薬品分子の部分骨格などにも用いられるβ-カルボリン類および芳香族スルホンアミド (Fig. 1) に着目した。

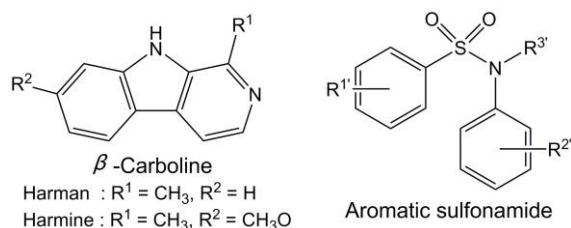


Fig. 1 Structure of target molecules

β-カルボリン類においては、結晶中で水素結合によるらせん状の連鎖構造を形成し、結晶化により光学活性を示す不斉結晶化を起こすことが報告されている。^{1), 2)}

芳香族スルホンアミドにおいては、芳香環がねじれて向かいあった *synclinal* 構造が優先され、また第2級スルホンアミドは結晶中で種々の水素結合ネットワークを形成することが報告されている。^{3), 4)}

今回、対象化合物に関して、分子設計と結晶化条件による水素結合ネットワークの構築および制御と結晶多形の制御を試みた。その結果、水素結合様式が異なる新規の結晶多形が得られたので、その水素結合様式や、物性および発現条件について報告する。

【実験】

β-カルボリン類における結晶多形の制御

<結晶化条件のスクリーニング>

市販の Harman および Harmine について、各種溶媒を2種類組み合わせた結晶化条件のスクリーニングにより結晶多形の探索を行った。得られた結晶に関して、単結晶 X 線構造解析を行い結晶多形の有無を調査した。

<結晶多形の発現条件の検討>

結晶多形が確認された Harman について溶媒の混合比による、結晶多形の発現条件を検討した。

エタノールに溶解させた Harman に水を加え、エタノール：水=1:1~1:100 の比率になるように調製し、溶けきらなかった固体をろ過した。このろ液を氷水で冷やし、析出した結晶を採取した。

Control of Hydrogen-Bonding Network and Polymorphism for
β-Carboline Derivatives and Aromatic Sulfonamides

Masaru KITAZAWA, Hyuma MASU and Tatsuro NAKAGAMA

上記の方法で得られる結晶試料の各ロットにおける多形発現の有無および割合を確認するため、キャピラリー透過法による粉末 X 線回折測定を行った。ガラスキャピラリーに微結晶のサンプルを充填し、X 線回折パターンを測定した。

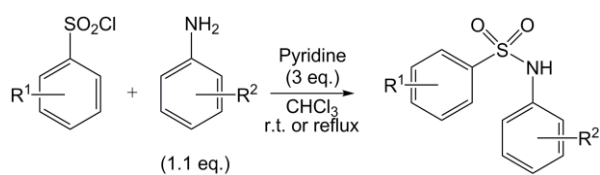
同様の方法で、温度や物理刺激の影響も調査した。

芳香族スルホンアミドの合成と水素結合ネットワークの構築

<芳香族スルホンアミドの合成>

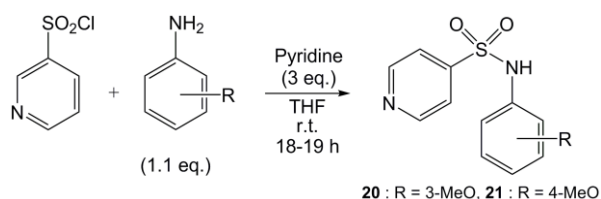
結晶中の水素結合ネットワークに与える置換基の影響を調査するため、芳香環上に水素結合性官能基や、嵩高い官能基などを導入した芳香族スルホンアミドの合成を行った。

種々の置換基を導入したベンゼンスルホン酸塩化物とアニリン誘導体を、アルゴン雰囲気下、クロロホルムに溶解させ、ピリジンを加え室温また加熱還流下で反応させた (Scheme 1)。反応終了後、塩酸、蒸留水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を留去した後、生成物を再結晶で精製した。



Scheme 1

同様の方法で、原料にピリジン-3-スルホン酸塩化物を用いて、合成を行った (Scheme 2)。



Scheme 2

<結晶化条件のスクリーニング>

得られた生成物について、各種溶媒を 2 種類組み合わせさせた結晶化条件のスクリーニングにより結晶多形の探索を行った。得られた結晶に関して、単結晶 X 線構造解析を行い結晶構造を調査した。

【結果と考察】

β -カルボリン類における結晶多形の制御

Harman は、メタノールなどから結晶化を行うと既知の結晶構造 (**1a**, 空間群 $P2_12_12_1$, 融点 $237-238^\circ\text{C}$) が得られる。しかし、水とエタノールを 1:1 に混合した溶媒を用いた蒸発濃縮により再結晶を行うと、新規の結晶構造 (**1b**, 空間群 $P2_12_12$, 融点 $206-207^\circ\text{C}$) が得られた (Fig. 2)。

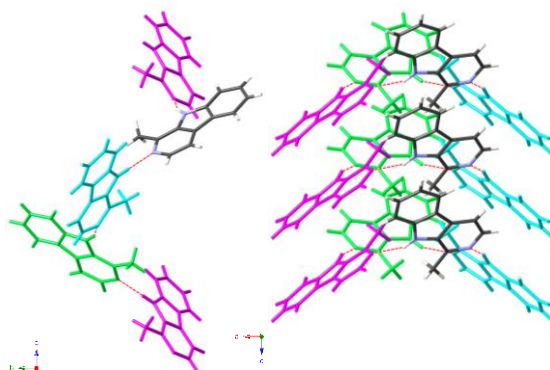


Fig. 2 Crystal structure of harman (Left : **1a**, Right : **1b**)

2 種類の結晶多形はどちらもキラル結晶であるが、結晶中でそれぞれ水素結合によるらせん構造と四量体構造を形成しており、異なる水素結合様式をとっていた。

次に、Harman の結晶多形が発現する条件を溶媒比の観点から調査した。その結果、飽和溶液の冷却による結晶化においては、エタノール : 水 = 1:1 ~ 1:5 程度では、**1a** しか析出しないが 1:10 ~ 1:40 まで水の比率を高くすると **1b** も析出し始めた。さらに水の比率を 1:50 ~ 1:100 程度まで高くすると **1b** が析出する割合が高くなることが分かった。一方、蒸発濃縮においてはエタノールと水が等量の混合溶

媒でも **1b** が析出した。これは、蒸発濃縮においては水よりもエタノールの方が先に蒸発するので、結晶が析出する段階では水の比率がより高くなっているためと考えられる。また、溶媒が蒸発しないように密閉し、50 °C で暖めた後に、溶液をろ過し、氷水で冷やした場合、エタノール：水=1:100 においても **1a** が析出していた。これは、より温度の高い時点で析出した **1a** の微結晶が種となり、**1b** よりも優先して成長してしまったためと考えられる。

さらに、**1b** をメノウ乳鉢でよくすりつぶすことで、**1a** に結晶構造が転移することが明らかとなった。これらのことから **1b** よりも **1a** の結晶構造の方が安定であることが考えられた。

一方、**Harmine** は、クロロホルムなどから結晶化を行うと既知の結晶構造 (**2a**, 空間群 $P2_12_12_1$) が得られる。しかし、良溶媒としてメタノール、貧溶媒として水を用いた蒸気拡散法による結晶化では、新規の結晶構造 (**2b**, 空間群 $P2_1/c$) が得られた (Fig. 3)。

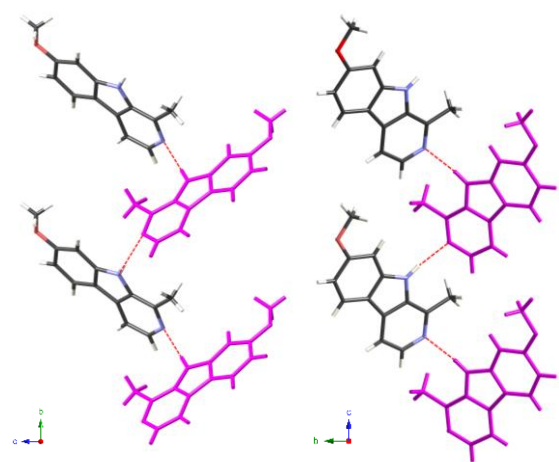


Fig. 3 Crystal structure of harmine (Left : **2a**, Right : **2b**)

2a はキラル結晶であったが、**2b** はアキラル結晶となっていた。このため **Harmine** に関しては、結晶化条件を変えることで不斉結晶化の有無が変化することが明らかとなった。

芳香族スルホンアミドの合成と水素結合ネットワークの構築

結晶中で種々の水素結合ネットワークを構築するため、下記の芳香族スルホンアミドの合成を行った (Table 1)。

Table 1 Aromatic sulfonamides

Compound	R ¹	R ²
3	4-MeO	2-Me
4	4-MeO	4-Me
5	4-MeO	4-Pr
6	4-MeO	2- <i>i</i> Pr
7	4-MeO	4- <i>i</i> Pr
8	4-MeO	2- <i>t</i> Bu
9	4-MeO	3-MeO
10	4-MeO	4-COOEt
11	4-MeO	4-COOH
12	4-MeO	2-OH
13	4-MeO	2-CN
14	4-NO ₂	4-Me
15	4-NO ₂	4-Et
16	4-NO ₂	4-MeO
17	4-NO ₂	3-NO ₂
18	4-NO ₂	4-NO ₂
19	4-COOH	4-COOH

結晶化条件スクリーニングの結果、**4** に関して新規の結晶多形が得られた。**4** は、メタノールなどから結晶化を行うと既知の結晶構造 (**4a**, 空間群 $P2_1/c$, 融点 110-111°C) が得られる。しかし、酢酸エチルとヘキサンを 1:1 に混合した溶媒を用いた蒸発濃縮では、新規の結晶構造 (**4b**, 空間群 $P2_1/n$, 融点 95-96°C) が得られた (Fig. 4)。**4a** は、結晶中でスルホンアミド基による水素結合を介してストレート状のネットワーク構造を形成していた。しかし、今回新規に得られた結晶構造である **4b** はジグザグ状の水素結合ネットワークを形成しており、水素結合様式が既知の結晶構造とは異なっていた。また、得られた結晶多形は

どちらもアキラル結晶であった。

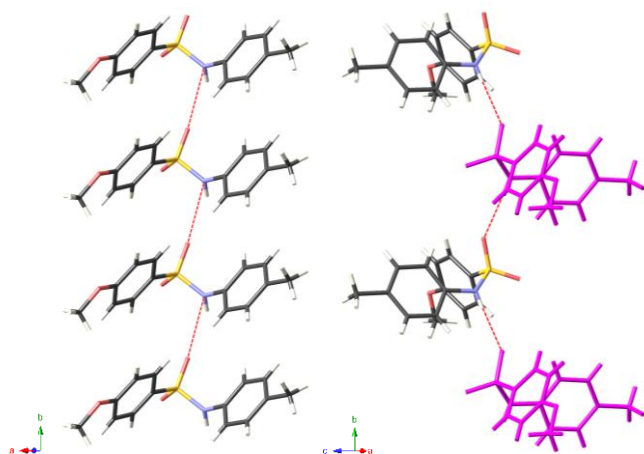


Fig. 4 Crystal structure of **4** (Left : **4a**, Right : **4b**)

また、ピリジル基を導入した **20**、**21** においては、これまで見られていたスルホンアミド基の $\text{S=O} \cdots \text{H-N}$ の分子間水素結合ではなく、ピリジル基の N とスルホンアミド基の N-H が水素結合を形成し、新たな水素結合ネットワークを構築することができた (Fig. 5)。

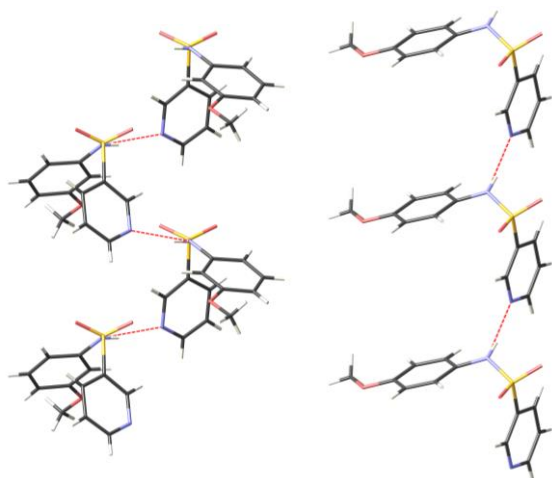


Fig. 5 Crystal structure of **20**, **21** (Left : **20**, Right : **21**)

【参考文献】

- 1) J. Hardiman; H. L. Carrell; D. E. Zacharias; J. P. Glusker, “The structure of Harman, a Comutagen” *Bioorg.Chem.*, 15, (1987) 213
- 2) P. R. Maulik; B. S. Basak, “HARMINE (7-METHOXY-1-METHYL-9H-PYRIDO [3, 4-B] INDOLE), $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$.” *Cryst. Struct. Commun.*, 11, (1982) 19
- 3) T. Kato; I. Okamoto; A. Tanatani; T. Hatano; M. Uchiyama; H. Kagechika; H. Masu; K. Katagiri;

M. Tominaga; K. Yamaguchi; I. Azumaya, “Spontaneous Resolution of Aromatic Sulfonamides: Effective Screening Method and Discrimination of Absolute Structure” *Org. Lett.*, 8, 22, (2006) 5017

4) D. A. Adsmond; D. J. W. Grant, “Hydrogen Bonding in Sulfonamides” *J. Pharm. Sci.*, 90, 12, (2001) 2058