

УДК 548.737:547.914

**ВОДОРОДНЫЕ СВЯЗИ МЕЖДУ КАТЕХОЛОВЫМИ ГРУППАМИ
В КРИСТАЛЛИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЕ ДИГИДРОКОФЕИНОВОЙ КИСЛОТЫ****Т.Н. Дребущак^{1,2}, Е.В. Болдырева^{1,2}, К. Фуке^{3,4}**¹Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН, Новосибирск

E-mail: tanya@xray.nsu.ru

²Научно-образовательный центр "Молекулярный дизайн и экологически безопасные технологии" при Новосибирском государственном университете³Химический факультет Университета Дарэма, Великобритания⁴Институт фармации Университета Инсбрука, Австрия

Статья поступила 29 марта 2012 г.

Дигидрокофеиновая кислота, $C_9H_{10}O_4$, относится к группе природных антиоксидантов. Впервые определена кристаллическая структура дигидрокофеиновой кислоты, кристаллографические данные при 100 К: $a = 11,3189(4)$, $b = 5,5824(1)$, $c = 13,8431(4)$ Å, $\beta = 109,248(4)^\circ$, $V = 825,80(4)$ Å³, пространственная группа $P2_1/c$, $Z = 4$. Помимо образования обычных для кислот водородных связей, присутствуют некоторые особенности, важные с точки зрения реакционной способности молекул дигидрокофеиновой кислоты. Положение одного из атомов водорода гидроксильной группы катехоловой группы даже при 100 К разупорядочено. В кристаллической структуре кофеиновой кислоты такого разупорядочения не наблюдается.

Ключевые слова: катехоловые соединения, водородные связи, дигидрокофеиновая кислота, рентгеноструктурный анализ.

Дигидрокофеиновая кислота ($C_9H_{10}O_4$, 3-(3,4-дигидроксифенил)пропионовая кислота, рис. 1, а) относится к нефлавоноидным катехоловым соединениям и обладает антиоксидантными и антимутагенными свойствами [1–3]. Дигидрокофеиновая кислота содержится во многих растениях, выделенная в чистом виде при нормальных условиях она находится в кристаллическом состоянии. В работах [4, 5] исследовали антиоксидантные свойства и реакционную способность ряда катехоловых соединений, в том числе и с использованием расчетных методов. Важную роль в реакционной способности катехоловых соединений играет локализация атома водорода ОН-группы в положении С4' ароматического кольца. Для проведения расчетов необходимо знать геометрические характеристики молекулы и ее окружения. В работах [1, 2, 4] антиоксидантные свойства изучались в сравнении с другим природным антиоксидантом, кофеиновой кислотой, наблюдались существенные различия по некоторым параметрам. Различия могут быть связаны со структурными особенностями этих соединений. Для того чтобы найти такую взаимосвязь, необходимо знать кристаллические структуры соединений. Если кристал-

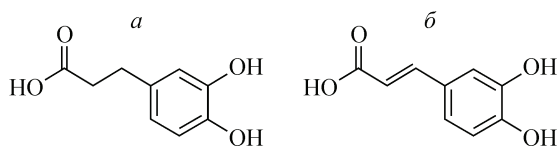


Рис. 1. Структурные формулы дигидрокофеиновой кислоты (а) и кофеиновой кислоты (б)

лическая структура кофеиновой кислоты (см. рис. 1, б) была опубликована еще в 1987 г. [6], то кристаллическая структура дигидрокофеиновой кислоты до настоящего времени не была определена. Необходимость информации о строении молекулы дигидрокофеиновой кислоты и ее окружения именно в твердом состоянии связана еще и с тем, что это вещество может быть использовано как комплексообразователь [7], а также для получения различных со-кристаллов и не только из растворов, но и с использованием твердофазных механохимических методов [8].

Цель данной работы — определение кристаллической структуры дигидрокофеиновой кислоты и сравнение особенностей ближайшего окружения молекулы со стороны катехоловой группы (можно назвать эту часть молекулы "головой") с аналогичным окружением в кристаллической структуре кофеиновой кислоты. Молекула кофеиновой кислоты в отличие от молекулы дигидрокофеиновой кислоты является плоской, так как в ней присутствует двойная связь С=С в "хвосте" (см. рис. 1, б). Нас, в частности, интересовал вопрос: "Влияет ли конформация "хвоста" молекулы на ближайшее окружение "головы", а следовательно, и на реакционную способность?".

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Образцы получали перекристаллизацией товарного реактива из 2-пропанола методом испарения (реактивы Sigma Aldrich, чистота исходных реактивов 98 %). Для монокристалльного исследования был отобран светло-коричневый прозрачный кристаллик в форме вытянутой пластинки с размерами 0,04×0,10×0,27 мм. Измерения проводили на монокристалльном дифрактометре Oxford Diffraction Gemini R Ultra KM4 с CCD-детектором (CuK α -излучение, $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$, монохроматор — изогнутое зеркало, $\theta_{\text{макс}} = 66,82^\circ$) с низкотемпературной приставкой Oxford Instruments CryojetHT. Полнота сбора данных до максимальных углов — 97,3 %, отсутствует часть рефлексов при $\theta > 58^\circ$, что связано с конструктивными особенностями дифрактометра и съемкой на медном излучении. Внешне хорошие кристаллики дигидрокофеиновой кислоты при комнатной температуре не дают четкой дифракционной картины, позволяющей качественно определить кристаллическую структуру, из-за слишком низких интенсивностей рефлексов на дальних углах по 2θ . Хорошие данные, пригодные для расшифровки и уточнения кристаллической структуры, были получены при температуре 100 К.

Дигидрокофеиновая кислота кристаллизуется в моноклинной сингонии, в пространственной группе $P2_1/c$, $Z = 4$. Параметры элементарной ячейки, уточненные по 2268 рефлексам при 100 К: $a = 11,3189(4)$, $b = 5,5824(1)$, $c = 13,8431(4) \text{ \AA}$, $\beta = 109,248(4)^\circ$, $V = 825,80(4) \text{ \AA}^3$, $M = 182,17$, $\rho_{\text{выч}} = 1,465 \text{ г/см}^3$. Была также сделана оценка параметров ячейки по 123 сильным рефлексам при комнатной температуре: $a = 11,37(1)$, $b = 5,636(4)$, $c = 13,98(2) \text{ \AA}$, $\beta = 108,1(1)^\circ$ (моноклинная сингония). Можно сделать вывод, что фазовых превращений в другие полиморфные модификации при охлаждении до 100 К не произошло. Сбор и обработку данных проводили с использованием программного пакета CrysAlisPro [9]. Измерено 3980 рефлексов, из них 1429 независимых, из них 1212 наблюдаемых ($I > 2\sigma(I)$), $R_{\text{int}} = 0,038$. Учет поглощения осуществляли эмпирически по эквивалентам по результатам мультисканирования ($T_{\text{мин}} = 0,600$, $T_{\text{макс}} = 0,962$). Число уточняемых параметров — 131. Структура решена прямым методом и уточнена полноматричным МНК в программах SHELX-97 [10] с использованием программной оболочки WinGX [11]. Все неводородные атомы уточнены анизотропно. Практически все атомы водорода кроме двух поставлены в геометрически рассчитанные позиции и уточнены в модели наездника по стандартной процедуре. Положения двух атомов водорода (водород карбоксильной группы и один из атомов водорода катехоловой группы) определены из разностных синтезов электронной плотности и уточнены в изотропном приближении. Атом водорода катехоловой группы уточнен как разупорядоченный по двум положениям (заселенность после уточнения 0,66(5) и 0,34(5)). Окончательные значения факторов: $R(F^2 > 2\sigma(F^2)) = 0,0484$, $R(F^2) = 0,0562$, $wR(F^2) = 0,1420$, $S = 1,061$. Структура депонирована в Кембриджском банке структурных данных (КБСД) по номером CCDC 872811 (данные находятся в свободном доступе на сай-

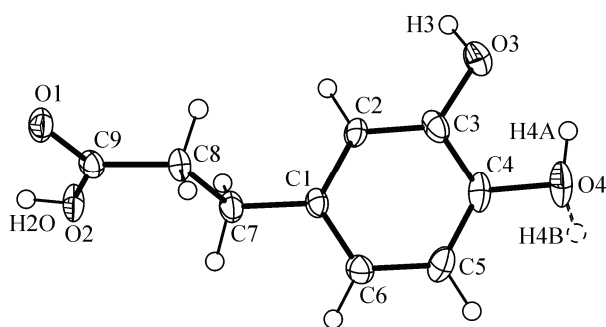


Рис. 2. Вид молекулы дигидрокофеиновой кислоты с нумерацией атомов (указаны номера всех неводородных атомов и атомов водорода, участвующих в образовании водородных связей), с тепловыми эллипсоидами 50%-й вероятности, атомы водорода изображены с произвольным диаметром

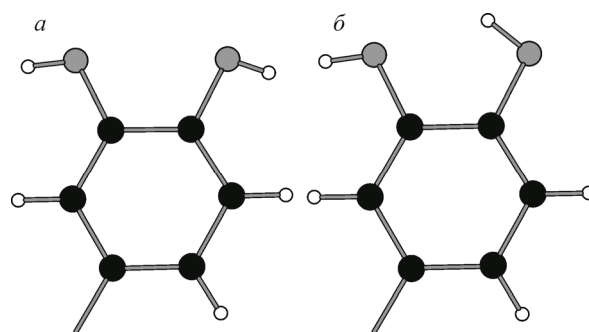


Рис. 3. Различные варианты конформации катехоловой группы: конформация 1 (а) (например, ATUZOE, FESNOG [14]), конформация 2 (б) (например, CATCOL12, MHPOAT, MENJAR [14])

те www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif). При анализе структуры и подготовке рисунков использовали программы WinGX [11], ORTEP-3 [12], PCW [13].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Кристаллическая структура дигидрокофеиновой кислоты была определена в пространственной группе $P2_1/c$. В независимой части элементарной ячейки находится одна молекула (рис. 2). Один из атомов водорода был уточнен как разупорядоченный по двум позициям — H4A и H4B с заселенностями 0,66(5) и 0,34(5) соответственно. Водородные связи (см. таблицу) образуют трехмерную сетку, можно выделить бесконечные мотивы во всех трех кристаллографических направлениях. Характерная при наличии карбоксильной группы водородная связь O2—H2O...O1ⁱ (обозначим как 1 тип) соединяет две молекулы в centrosymmetric димеры. Не вызывает сомнения также наличие водородной связи O3—H3...O1ⁱⁱ (2 тип), которая соединяет димеры в достаточно объемные слои, параллельные плоскости (100). В трехмерную структуру слои объединяются водородными связями между катехоловыми группами соседних молекул. Именно эти водородные связи в кристаллической структуре дигидрокофеиновой кислоты имеют некоторые особенности.

Возможные варианты конформации катехоловой группы представлены на рис. 3 (примеры кристаллических структур, в которых реализованы данные конформации, взяты из КБСД [14]). В кристаллической структуре кофеиновой кислоты реализована конформация 1, а в структуре дигидрокофеиновой кислоты существует разупорядочение по двум представленным конформациям. В дальнейшем мы вернемся к вопросу о природе этого разупорядочения, но прежде остановимся на кристаллической структуре кофеиновой кислоты.

Геометрические параметры водородных связей в дигидрокофеиновой кислоте

D—H...A	D—H, Å	H...A, Å	D...A, Å	DHA, град.
O2—H2O...O1 ⁱ	0,82(3)	1,83(3)	2,651(2)	176(3)
O3—H3...O1 ⁱⁱ	0,84	1,92	2,754(2)	176
O4—H4A...O4 ⁱⁱⁱ	0,91(6)	2,59(6)	3,419(5)	153(4)
O4—H4B...O4 ^{iv}	0,9(1)	1,9(1)	2,765(3)	150(9)
O4—H4A...O3	0,91(6)	2,03(5)	2,645(3)	123(4)

Примечание: коды симметрии ⁱ 2-x, 2-y, -z; ⁱⁱ x, 2,5-y, 0,5+z;
ⁱⁱⁱ 1-x, 2-y, 1-z; ^{iv} 1-x, 1-y, 1-z.

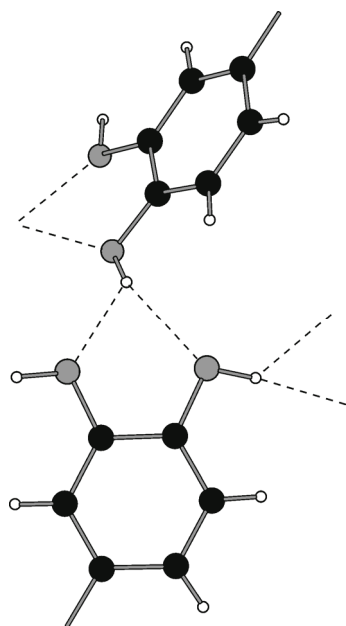


Рис. 4. Бифуркатная водородная связь между катехоловыми группами в кристаллической структуре кофеиновой кислоты (показана штриховыми линиями)

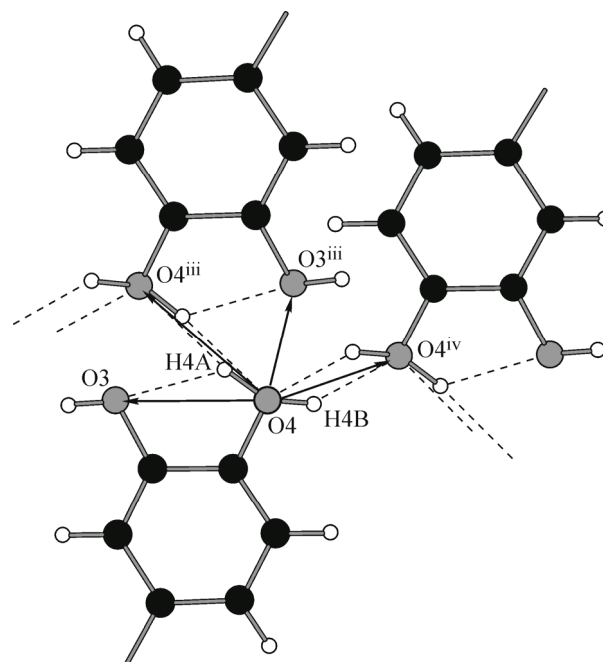


Рис. 5. Ближайшее окружение катехоловой группы в кристаллической структуре дигидрокофеиновой кислоты, возможные водородные связи показаны штриховыми линиями, стрелочками указаны ближайшие атомы кислорода, коды симметрии даны в примечании к таблице

Пространственная группа симметрии та же самая, что и для дигидрокофеиновой кислоты (номер 14 в Международных кристаллографических таблицах). В работе [6] выбран вариант установки $P2_1/n$. В кристаллической структуре кофеиновой кислоты присутствуют точно такие же centrosymmetric димеры, как и в дигидрокофеиновой кислоте, только они совершенно плоские. Сама молекула кофеиновой кислоты плоская, и две молекулы, соединенные водородной связью типа 1 между карбоксильными группами, тоже лежат в одной плоскости. В структуре также присутствует 2 тип Н-связи, который соединяет димеры в плоские ленты (бесконечные в одном направлении, что отличает их от двумерных слоев в дигидрокофеиновой кислоте). Геометрические характеристики этих двух типов водородных связей близки в обоих соединениях. Между катехоловыми группами соседних молекул в кофеиновой кислоте возникает бифуркатная водородная связь (рис. 4). Положение атома водорода определено вполне однозначно. Плоскости ароматических колец соседних молекул, соединенных этой связью, повернуты на 64° . Таким образом, эта водородная связь соединяет плоские ленты в трехмерную структуру.

Рассмотрим теперь более подробно окружение "головы" молекулы дигидрокофеиновой кислоты (рис. 5). Определить положение атома водорода возле атома O4 из геометрических соображений сложно. Ближе от O4 расположены четыре атома кислорода, которые являются потенциальными акцепторами водородной связи. Наилучшие геометрические характеристики у связи O4—H4B...O4^{iv} (см. рис. 5, таблицу). Действительно, какая-то избыточная электронная плотность на этой связи есть, что позволило нам приписать этому пику положение атома водорода H4B (соответствует конформации I), но заселенность этой позиции ниже, чем позиции H4A (соответствует конформации II). Следующий кандидат на вероятное образование связи — O4—H4A...O3ⁱⁱⁱ (расстояние O4...O3ⁱⁱⁱ равно 2,903(2) Å, код симметрии (iii): 1-x, 2-y, 1-z). Однако, исходя из разностного синтеза электронной плотности, наиболее вероятное положение H4A уточняется таким образом, что угол D—H...A в этом случае составляет $96(3)^\circ$, а расстоя-

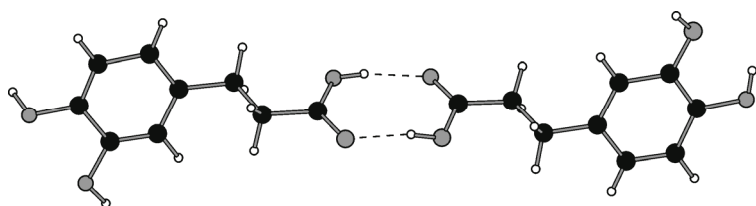


Рис. 6. Димер дигидрокофеиновой кислоты как структурная единица при расшифровке в пространственной группе $P2_1$, штриховые линии — водородная связь I типа

ние Н...А — 2,67(5) Å, что неприемлемо для водородной связи. Более вероятно образование связи О4—Н4А...О4ⁱⁱⁱ (см. таблицу). Параметры возможной внутримолекулярной водородной связи О4—Н4А...О3 также приведены в таблице, хотя донор и акцептор внутри молекулы разделены только двумя атомами. В этом случае не принято ставить водородную связь (только геометрических соображений здесь недостаточно). Для удобства обозначим связь О4—Н4А...О4ⁱⁱⁱ как тип 3, а связь О4—Н4В...О4^{iv} — как тип 4. Отметим, что плоскости ароматических колец ближайших соседних молекул параллельны, в отличие от кристаллической структуры кофеиновой кислоты (где они развернуты на 64°).

Если предположить, что присутствует только один тип связи, либо 3, либо 4, то возникает другая проблема. При расшифровке в пространственной группе $P2_1/c$ в силу симметрии на этой связи будут находиться два атома водорода (это справедливо и для 3, и для 4, см. рис. 5). Следовательно, симметрия запрещает существование нормальной водородной связи. Для того чтобы существовала водородная связь нужно, чтобы катехоловые группы двух соседних молекул находились в разных конформациях. Проблема решается, если расшифровать кристаллическую структуру в пространственной группе $P2_1$ с двумя молекулами в независимой части. В этом случае структурной единицей будет димер, в котором одна молекула имеет катехоловую группу в конформации I, а другая — в конформации II (рис. 6). Мы сделали такую расшифровку и уточнение на том же самом экспериментальном наборе интенсивностей. R -факторы уточнения остаются практически теми же самыми ($R(F^2 > 2\sigma(F^2)) = 0,0484$, $R(F^2) = 0,0633$, $wR(F^2) = 0,1481$), все атомы водорода были поставлены в геометрически рассчитанные позиции и уточнены в модели наездника по стандартной процедуре (из разностного синтеза электронной плотности они уточняются плохо). Принять как однозначно верную эту модель структуры не позволяет тот факт, что заселенность позиции атома водорода в конформации II гораздо выше, чем в конформации I. Вероятно, свой вклад в это вносит возможная внутримолекулярная водородная связь О4—Н4А...О3.

Ответить однозначно на вопрос о конформации молекулы и о числе независимых молекул в элементарной ячейке на основании данных исключительно рентгеновского дифракционного эксперимента трудно. Геометрическая близость большого количества акцепторов (см. рис. 5) позволяет предположить, что атом водорода может находиться в динамическом разупорядочении по разным водородным связям. Здесь следует напомнить, что кристаллическую структуру мы определили только при 100 К, при комнатной температуре собрать хорошие данные на этом же кристалле нам не удалось. Видимо, при повышении температуры растет степень разупорядоченности.

В заключении отметим, что в образовании разупорядоченной водородной связи в дигидрокофеиновой кислоте участвует атом водорода, играющий важную роль в реакционной способности молекулы именно в плане антиоксидантной активности. В кристаллической структуре кофеиновой кислоты такой разупорядоченности нет. При сравнении этих двух кислот можно сделать вывод, что пространственная геометрия "хвоста" молекулы влияет на ближайшее окружение "головы" при упаковке в кристаллическую структуру, что должно находить отражение в реакционной способности веществ, особенно в твердофазных реакциях.

Работа выполнена при поддержке совместного Российско-Австрийского проекта Российского фонда фундаментальных исследований 06-03-90573-БНТС_а.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Moon J.-H., Terao J. // *J. Agric. Food Chem.* – 1998. – **46**. – P. 5062 – 5065.
2. Moridani M.Y., Scobie H., Jamshidzadeh A. et al. // *Drug Metabolism and Disposition.* – 2001. – **29**. – P. 1432 – 1439.
3. Huang J., de Paulis T., May J.M. // *J. Nutritional Biochem.* – 2004. – **15**, N 12. – P. 722 – 729.
4. Bakalbassis E.G., Nenadis N., Tsimidou M.J. // *Amer. Oil Chem. Soc.* – 2003. – **80**. – P. 459 – 466.
5. Lautala P., Ulmanen I., Taskinen J. // *Molecular Pharmacology.* – 2001. – **59**. – P. 393 – 402.
6. Garsia-Granda S., Beurskens G., Beurskens P.T. et al. // *Acta Crystallogr. Sec. C.* – 1987. – **43**. – P. 683 – 685.
7. Petrou A.L., Koromantzou M.V., Tsangaris J.M. // *Transition Met. Chem.* – 1991. – **16**. – P. 48 – 52.
8. Fucke K., Myz S.A., Shakhshneider T.P. et al. // *New J. Chem.* – 2012. – **36**, N 10. – P. 1969 – 1977.
9. *Oxford Diffraction. CrysAlisPro.* – Oxford Diffraction Ltd., Abingdon, England, 2008.
10. Sheldrick G.M. // *Acta Crystallogr. Sec. A.* – 2008. – **64**. – P. 112 – 122.
11. Farrugia L.J. // *J. Appl. Crystallogr.* – 1999. – **32**. – P. 837 – 838.
12. Farrugia L.J. // *J. Appl. Crystallogr.* – 1997. – **30**. – P. 565.
13. Kraus W., Nolze G. PCW. Version 2.4. Federal Institute for Materials Research and Testing. Berlin, Germany, 1999.
14. *Cambridge Structural Database. Version 5.32* University of Cambridge, UK.