

УДК 547.554:548.737

КЛАТРАТЫ ГОССИПОЛА. СТРОЕНИЕ И ТЕРМИЧЕСКОЕ ПОВЕДЕНИЕ СОЛЬВАТОВ ГОССИПОЛА С ДВУМЯ ИЗОМЕРАМИ ПИКОЛИНА

© 2011 С.А. Талипов*, М.Т. Хонкелдиева, Л.Ю. Изотова, З.Г. Тиялков, Б.Т. Ибрагимов

Институт биоорганической химии им. А.С. Садыхова АН РУз, Ташкент, Узбекистан

Статья поступила 25 февраля 2010 г.

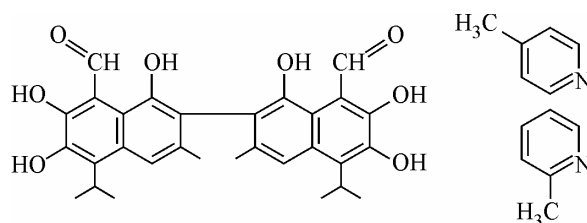
С доработки — 31 марта 2010 г.

При комнатной температуре госсипол образует стабильные сольваты с 4- и 2-пиколинами. Проведено их рентгеноструктурное и термическое исследование. Кристаллы сольвата госсипола с 4-пиколином (**1**) имеют состав 1:3 (госсипол:4-пиколин) и кристаллизуются в пространственной группе $P2_1/c$. Это вещество изоструктурно трисольвату госсипола с пиридином. Кристаллы сольвата госсипола с 2-пиколином (**2**) имеют состав 1:4 (госсипол:2-пиколин) и кристаллизуются в пространственной группе $P-1$. Параметры элементарных ячеек для изученных структур следующие: **1** — кристаллы моноклинные, $C_{30}H_{30}O_8 \cdot 3C_6H_7N$, $a = 10,7530(1)$, $b = 20,7834(3)$, $c = 19,1166(2)$ Å, $\beta = 95,537(1)^\circ$, $V = 4252,32(9)$ Å³, $M = 797,92$, $Z = 4$, $d_{\text{выч}} = 1,246$ г/см³, $R = 0,0489$ для 4102 отражений; **2** — кристаллы триклинные, $C_{30}H_{30}O_8 \cdot 4C_6H_7N$, $a = 11,467(1)$, $b = 14,962(2)$, $c = 15,570(3)$ Å, $\alpha = 75,62(1)$, $\beta = 69,83(1)$, $\gamma = 79,58(1)^\circ$, $V = 2414,6(7)$ Å³, $M = 891,04$, $Z = 2$, $d_{\text{выч}} = 1,226$ г/см³, $R = 0,0528$ для 3779 отражений. Результаты рентгеноструктурного и термического анализа подтверждают, что госсипол с 4-пиколином образует трисольват, а с 2-пиколином — тетрасольват. Как оказалось, переход от 4-пиколина к 2-пиколину приводит к изменению типа ассоциации хозяин—гость от одномерной к нульмерной и, соответственно, к появлению другой кристаллической структуры. Десольватация соединения **2** начинается при более низкой температуре, чем для **1**, что обусловлено различиями их кристаллических структур.

Ключевые слова: госсипол, 4-пиколин, 2-пиколин, клатратообразование, кристаллическая структура.

ВВЕДЕНИЕ

Госсипол (см. схему) является природным физиологически активным соединением [1—4], проявляющим уникальные клатратогенные свойства. В качестве гостевых молекул здесь могут выступать разнообразные органические растворители. Кристаллизацией госсипола из широкого ряда растворителей при комнатной температуре было получено свыше 100 комплексов хозяин—гость, для более 50 из них было проведено полное рентгеноструктурное исследование [5—9].



* E-mail: samat_talipov@yahoo.com

Эти исследования показали чрезвычайное многообразие структурных организаций кристаллосольватов госсипола, среди которых наблюдались клатраты с размещением гостевых молекул в изолированных клетках, каналах и слоях. В этих соединениях было выявлено существование более 20 способов Н-ассоциации хозяйских молекул [8]. Следует отметить, что в полученных клатратах гостевые молекулы были в основном с кислородосодержащими функциональными группами. Ранее были получены клатраты только с двумя веществами, имеющими азотосодержащие функциональные группы: клатраты с пиридином [9] и с пиразином [10]. В данной работе приводятся результаты РСА и термических исследований сольватов госсипола с другими представителями азотсодержащих растворителей — 4-пиколином и 2-пиколином (4- и 2-метилпиридинами).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все кристаллы изученных сольватов получены следующим образом: госсипол растворяли в дихлорметане при комнатной температуре (10 мг/мл), а затем к полученному раствору добавляли 4- и 2-пиколины в таком количестве, чтобы соотношение госсипола к пиколину было 1:5. Темно-красные, стабильные при комнатной температуре кристаллы призматической формы выросли за счет медленного испарения дихлорметана в течение трех дней. Для исследований методом РСА были отобраны кристаллы с размерами 0,30×0,20×0,15 и 0,35×0,15×0,12 мм для соединения **1** и **2** соответственно.

Сбор массива отражений производили на CCD-дифрактометре Xcalibur, Oxford Diffraction (CuK α -излучение ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$)), использовали острофокусную трубку "Enhance (Cu) X-ray Source" и графитовый монохроматор. Съемку проводили при комнатной температуре. Параметры элементарной ячейки были определены методом наименьших квадратов на основе 5076 (соединение **1**) и 4104 (соединение **2**) отражений. Стратегия сбора экспериментальных данных осуществлялась с помощью программы CrysAlisPro [11]. После усреднения эквивалентных и удаления слабых отражений с $I < 2\sigma(I)$ получен рабочий массив, состоящий из 4102 и 3779 отражений соответственно. Поправка на поглощение производилась методом "multi-scan" в пакете программ CrysAlisPro [11]. Структуры расшифрованы прямым методом с помощью комплекса программ SHELXS-97 [12] и уточняли полноматричным методом наименьших квадратов программой SHELXL-97 [13]. Все неводородные атомы уточнялись анизотропно. Положения атомов водорода, не задействованных в водородных связях, были рассчитаны на основе стереохимических критериев и уточнялись по модели "наездника". Остальные атомы водорода устанавливались из разностного синтеза и уточнялись изотропно. Фактор расходимости R после окончательного этапа уточнения позиционных и анизотропных тепловых параметров равен 0,049 и 0,059 для структуры **1** и **2** соответственно. Построение молекулярной графики осуществляли программой XP в пакете программ SHELXTL-Plus [13]. Кристаллоструктурные данные и условия эксперимента приведены в табл. 1.

CIF-файлы, содержащие полную информацию по исследованным структурам, были депонированы под номерами 767453 (**1**) и 767452 (**2**), откуда могут быть свободно получены по запросу на следующем интернет-сайте: www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

Термическую устойчивость изученных сольватов определяли на приборе Netzsch Simultaneous Analyzer STA 409 PG с термопарой К-типа (Low RG Silver) и алюминиевыми тиглями. Все измерения были проведены в инертной азотной атмосфере со скоростью потока азота 50 мл/мин. Температурный диапазон измерений составлял 25—350 °С, скорость нагрева — 5 К/мин. Количество образца на одно измерение 5—6 мг. Измерительную систему калибровали стандартным набором веществ KNO $_3$, In, Bi, Sn, Zn, CsCl.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Молекулы госсипола в рассматриваемых сольватах (рис. 1) находятся в альдегидной таутомерной форме. Значения валентных углов и межатомных расстояний в молекулах мало отличаются от стандартных величин [5, 7]. Геометрия сольватных молекул в соединениях **1** и **2**

Кристаллоструктурные данные и характеристики РСА экспериментов

Соединение	1	2
Кристаллоструктурные данные		
Брутто-формула	$C_{30}H_{30}O_8, 3(C_6H_7N)$	$C_{30}H_{30}O_8, 4(C_6H_7N)$
<i>M</i>	797,92	891,04
Сингония	Моноклинная	Триклинная
Пространственная группа	<i>P</i> 21/ <i>c</i> (№ 14)	$P\bar{1}$ (№ 2)
Параметры элементарных ячеек	10,7530(1),	11,4616(13),
<i>a, b, c</i> , Å	20,7834(3), 19,1166(2)	14,9624(19), 15,570(3)
α, β, γ , град.	90, 95,537(1), 90	75,620(13), 69,834(13), 79,583(10)
<i>V</i> , Å ³	4252,32(9)	2414,6(7)
<i>Z</i>	4	2
<i>d</i> _{выч} , г/см ³	1,246	1,226
Сбор экспериментальных данных		
Температура, К	293	293
Излучение, Å	CuK α , 1,5418	CuK α , 1,5418
Область сканирования θ (min, max), град.	4,1, 71,0	3,9, 70,8
Диапазон индексов <i>hkl</i>	–7:13; –24:25; –23:22	–13:13; –18:18; –11:19
Дифрактометр	XCalibur CCD Oxford Diffraction	XCalibur CCD Oxford Diffraction
<i>I</i> _{<i>hkl</i>} изм. / независ. / <i>R</i> _{int}	17604 / 7988 / 0,028	18495 / 8842 / 0,031
Наблюдаемые отражения [<i>I</i> > 2,0 σ (<i>I</i>)]	4102	3779
Уточнение		
<i>N</i> _{ref} , <i>N</i> _{par}	7988, 562	8842, 629
<i>R</i> , <i>wR</i> 2, <i>S</i>	0,0489, 0,1416, 0,87	0,0528, 0,1532, 0,82
Остаточные экстремумы, e/Å ³	–0,21, 0,30	–0,23, 0,29

близка к идеальной, их разупорядочение в структурах сольватов не наблюдается. Система внутримолекулярных Н-связей в молекуле госсипола в тетрасольвате госсипола с 2-пиколином идентична таковой в других клатратах госсипола [5–9]. Система внутримолекулярных связей госсипола в структуре трисольвата претерпевает изменения ввиду участия гидроксильной группы O8—Н в двух межмолекулярных водородных связях. Атом водорода Н8O отклоняется от плоскости нафтильного ядра, к которому прикреплена гидроксильная группа O8—Н8O, и поэтому водородная связь O8—Н...O7—Н в данной структуре не образуется. Изопропильные группы молекулы госсипола могут находиться в двух устойчивых состояниях, отличающихся друг от друга поворотом вокруг связей C(5)—C(23) (C(15)—C(28)) на 180°. Н(23) (Н(28)) может быть обращен в сторону атома C(4) (C(14)) или в сторону ближайшей гидроксильной группы [5]. В рассматриваемых сольватах осуществляется одна энергетически более выгодная ориентация, где атом Н(23) (Н(28)) обращен в сторону атома C(4) (C(14)).

Плоскостность нафтильных ядер в разных половинах молекул госсипола в рассматриваемых структурах неидентична: копланарность атомов нафтильного ядра C(11)—C(20) (для **1**) и C(1)—C(10) (для **2**) близка к идеальной (отклонение атомов от соответствующей среднеквадратичной плоскости не превышает 0,039 и 0,022 Å соответственно), в то время как под воздействием кристаллического поля плоскостность нафтильного ядра другой половины ухудшается — максимальное отклонение атомов от соответствующей среднеквадратичной плоскости

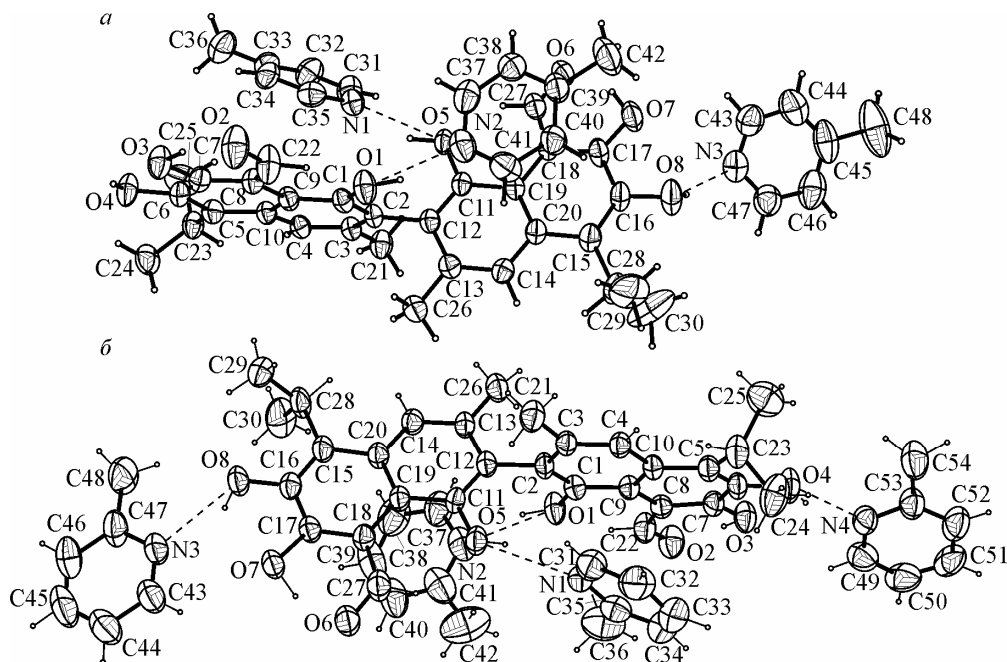


Рис. 1. ORTEP-диаграмма и нумерация атомов в структуре трисольвата госсипола с 4-пиколином (а), тетрасольвата госсипола с 2-пиколином (б). Эллипсоиды тепловых колебаний составляют 50 % от реальной величины

0,071 и 0,095 Å для молекул **1** и **2**. Значение двугранного угла между среднеквадратичными плоскостями нафтильных ядер составляет 97,5° (соединение **1**) и 95,4° (соединение **2**).

Кристаллы сольвата госсипола с 4-пиколином имеют состав 1:3 (госсипол:4-пиколин) и кристаллизуются в пространственной группе $P2_1/c$. Данная кристаллическая структура по расположению молекул госсипола и сольватных молекул изоструктурна трисольвату госсипола с пиридином [13]. В асимметрической части присутствуют в общих позициях одна молекула госсипола и три молекулы 4-пиколина. Кристаллы сольвата госсипола с 2-пиколином имеют состав 1:4 (госсипол:2-пиколин) и кристаллизуются в пространственной группе $P-1$. Молекула госсипола занимает одну общую позицию, а гостевые молекулы — четыре. Кристаллическая структура оригинальна и неизоморфна ранее известным структурам сольватов госсипола.

Строение сольватов характеризуется отсутствием типичных centrosymmetric димеров, которые наблюдались во многих кристаллических структурах с участием молекул госсипола (рис. 2) [5, 6, 8]. В первой структуре молекулы госсипола посредством межмолекулярной водородной связи O(4)—H...O(8)—H объединяются в одномерные бесконечные цепочки, идущие в направлении [2 0 -1] (табл. 2). При этом гидроксильная группа O(4)—H является донором протона, а гидроксильная группа O(8)—H является донором протона для молекулы 4-пиколина и акцептором протона для другой молекулы госсипола. Две другие гидроксильные группы O(1)—H и O(5)—H молекулы госсипола также водородно связаны с молекулами 4-пиколина (см. табл. 2). В целом структура относится к слоистому типу, рассмотренные выше одномерные ассоциаты в этих слоях взаимодействуют посредством ван-дер-ваальсового взаимодействия, гостевые молекулы располагаются в межслоевом пространстве (см. рис. 2, а).

В структуре **2** межмолекулярные Н-связи типа "хозяин—хозяин" отсутствуют, и каждая молекула госсипола через гидроксильные группы O(1)—H, O(4)—H, O(5)—H и O(8)—H водородно связываются с четырьмя молекулами 2-пиколина, формируя тем самым нульмерный ассоциат. Хотя образованный ассоциат имеет псевдоось симметрии второго порядка по связи C2—C12, эта симметрия не выражается в кристаллической структуре. Нульмерные ассоциаты укладываются в кристаллической структуре тетрасольвата, взаимодействие между ними чисто

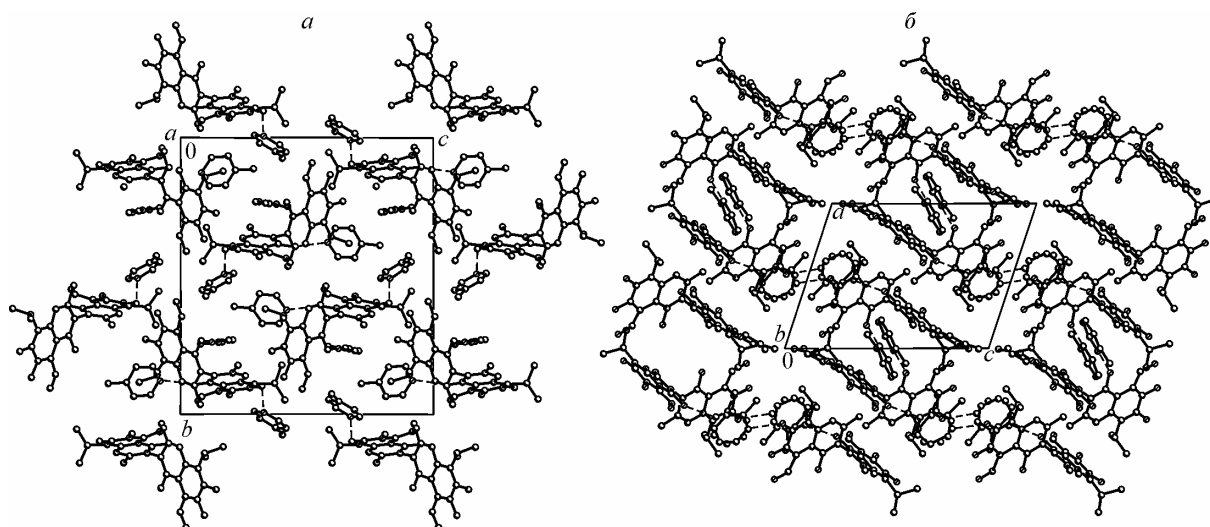


Рис. 2. Кристаллическая структура тригидрата госсипола с 4-пиколином (а) и тетрагидрата госсипола с 2-пиколином (б). Атомы водорода не приведены для ясности

Т а б л и ц а 2

Геометрия водородных связей в изученных структурах: расстояния (Å) и углы (град.)

Связь	D—H	H...A	D...A	D—H...A	Операция симметрии для атома А
Трисольват госсипола с 4-пиколином					
Внутримолекулярные водородные связи					
O3—H...O2	0,95(3)	1,57(3)	2,478(3)	158(3)	
O4—H...O3	0,86(3)	2,05(3)	2,611(3)	122(3)	
O7—H...O6	0,97(3)	1,58(3)	2,477(3)	152(3)	
C22—H...O1	0,9300	2,0300	2,687(3)	127,00	
C27—H...O5	0,9300	2,0700	2,698(3)	124,00	
Межмолекулярные водородные связи					
O4—H...O8	0,86(3)	2,31(3)	3,042(3)	144(3)	$-1+x, 1/2-y, 1/2+z$
O1—H...N2	0,91(2)	1,83(2)	2,688(3)	157(2)	
O5—H...N1	0,92(3)	1,91(3)	2,767(3)	154(3)	
O8—H...N3	0,91(4)	1,87(4)	2,665(3)	144(4)	
Тетрасольват госсипола с 2-пиколином					
Внутримолекулярные водородные связи					
O3—H...O2	0,86(3)	1,66(3)	2,479(3)	158(3)	
O4—H...O3	0,85(3)	2,29(3)	2,643(3)	105(2)	
O7—H...O6	1,06(4)	1,49(4)	2,468(3)	150(3)	
O8—H...O7	0,78(3)	2,23(4)	2,655(3)	115(3)	
C22—H...O1	0,9300	2,0400	2,702(4)	127,00	
C27—H...O5	0,9300	2,0400	2,703(4)	127,00	
Межмолекулярные водородные связи					
O1—H1AA...N2	0,87(3)	1,92(3)	2,744(3)	156(3)	
O4—H4AB...N4	0,85(3)	1,94(3)	2,722(3)	152(3)	
O5—H5AA...N1	0,74(3)	2,16(3)	2,826(4)	151(4)	
O8—H8AA...N3	0,78(3)	2,03(3)	2,718(3)	147(3)	

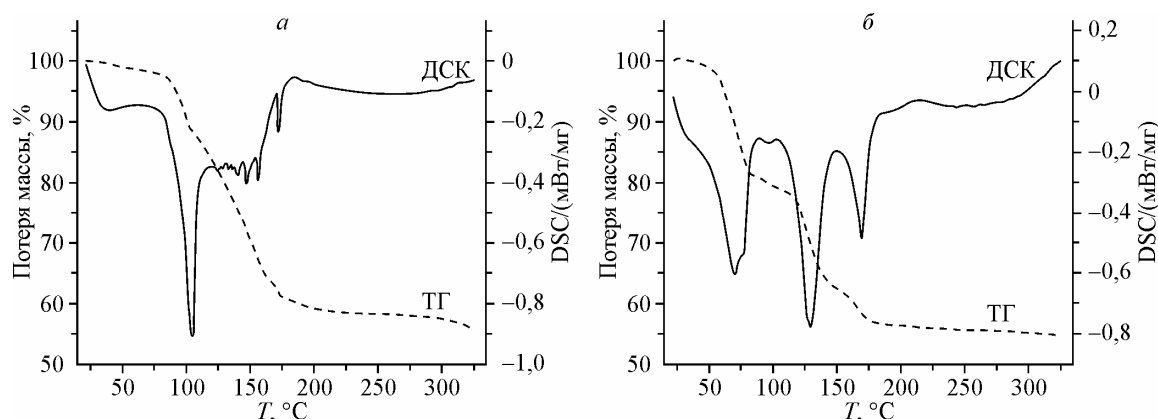


Рис. 3. ТГ-ДСК-кривые для трисольвата госсипола с 4-пиколином (а) и тетрасольвата госсипола с 2-пиколином (б)

ван-дер-ваальсово. В структуре имеется система пересекающихся каналов вдоль оси *a* и *b*, где и размещаются сольватные молекулы (см. рис. 2, б).

Анализ структур с помощью опции CALCVOID в пакете программ PLATON [14] на предмет поиска свободных полостей в кристаллической структуре таковых не выявил. В целом, обе кристаллические структуры имеют довольно высокий коэффициент упаковки 66,1 и 65,6 % для структуры 1 и 2 соответственно. Однако различная топология кристаллической структуры обуславливает неодинаковую термическую стабильность сольватов, что и выявил термоаналитический эксперимент.

Термоаналитический эксперимент с кристаллической фазой госсипол:4-пиколин (1:3) показал, что до ~ 80 °С трисольват остается стабильным. Высвобождение гостевых молекул из кристаллической фазы происходит в два этапа. На первом этапе высвобождается одна треть гостевых молекул: в интервале температур от 80 до 110 °С наблюдается резкое уменьшение массы образца (~ 12 %) (рис. 3, а), чему соответствует первый эндотермический пик ($T_{\max} = 104,3$ °С). На втором этапе (110—165 °С) высвобождаются остальные две трети гостевых молекул и уменьшение массы составляет ~ 24 % и этому этапу соответствует группа эндотермических пиков. На третьем этапе происходит реакция разложения госсипола с выделением двух молекул воды и образованием диангидрогоссипола [15—17], при этом потеря массы равна 4,6 %. Этому процессу соответствует эндотермический пик ($T_{\max} = 172,0$ °С). Расчетные значения потери веса сольвата при уходе молекул 4-пиколина равны 35,00 %, воды — 4,52 %, сумма этих значений равна 39,52 %. Экспериментальное значение потери массы равно ~ 40 %, что хорошо согласуется с расчетными значениями.

В кристаллической фазе госсипол:2-пиколин (1:4) изменение веса до ~ 60 °С не происходит (см. рис. 3, б). Высвобождение гостевых молекул из сольвата также происходит в два этапа. В интервале температур от 60 до 85 °С наблюдается уменьшение массы образца на ~ 21 %. Первый эндотермический пик наблюдается при температуре 70 °С, что, по-видимому, соответствует выделению половины молекул 2-пиколина. Второй эндотермический пик наблюдается при температуре 128,6 °С. На данном этапе высвобождается оставшая часть молекул 2-пиколина и при этом уменьшение массы образца равно ~ 20 %. Реакции разложения госсипола с образованием диангидрогоссипола соответствует эндотермический пик при 169,1 °С и уменьшение массы на ~ 4 %. Расчетное значение потери веса образца с уходом молекул 2-пиколина равно 41,80 %, молекул воды — 4,04 %, сумма этих значений равна 45,84 %. Экспериментальное значение потери массы равно 45 %. Разница между экспериментальными и расчетными значениями составляет 0,84 %.

Таким образом, результаты рентгеноструктурного и термического анализа показали, что госсипол с 4-пиколином образует трисольват, а с 2-пиколином — тетрасольват. Изменение изо-

мера приводит к изменению хозяин—гость ассоциации — от одномерной к нульмерной и, соответственно, к получению другой кристаллической структуры. Соединение **2** обладает меньшей термической стабильностью — десольватация тетрасольвата госсипола с 2-пиколином начинается при более низкой температуре, чем трисольват госсипола с 4-пиколином, что обусловлено различием в топологии кристаллических структур.

Авторы выражают благодарность за финансовую поддержку Академии наук Республики Узбекистан (контракт ФА-ФЗ-Т-141) и Российскому фонду фундаментальных исследований за лицензию на пользование Кембриджским банком структурных данных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Маркман А.Л., Ржевхин В.П. Госсипол и его производные. – М.: Пищ. пром-сть, 1965.
2. Aydemir E.A., Fiskin K. // Int. J. Hematol. Oncol. – 2006. – **16**. – P. 178 – 184.
3. Садыков А.С., Ершов Ф.И., Новохатский А.С. и др. Индукторы интерферона. – Ташкент: ФАН УзССР, 1978.
4. K. James A. // JAOCS. – 2006. – **83**(4). – P. 269 – 301.
5. Gdaniec M., Ibragimov B.T., Talipov S.A. Gossypol. Comprehensivе Supramolecular Chemistry, V.6, Solid State Supramolecular Chemistry: Crystal Engineering / Eds. D.D. MacNicol, F.Toda, R.Bishop. – Oxford: Elsevier, 1996. – P. 117 – 146.
6. Ибрагимов Б.Т., Талипов С.А. // Журн. структур. химии. – 1999. – **40**, № 5. – С. 849 – 871.
7. Талипов С.А., Ибрагимов Б.Т., Охаши Ю. и др. // Кристаллография. – 2002. – **47**, № 3. – С. 488 – 493.
8. Ibragimov B.T., Talipov S.A. Gossypol. in Encyclopedia of Supramolecular Chemistry / Eds. J.L. Atwood & J.W. Steed. – New York: Dekker, 2004. – P. 606 – 614.
9. Ибрагимов Б.Т., Дадабаев Б.М., Талипов С.А., Абдувахобов А.А. // Химия природ. соединений. – 1992. – С. 186 – 191.
10. Talipov S.A., Tojimukhamedov F.Kh., Hulliger J. et al. // Cryst. Engineer. – 2003. – **6**. – P. 137 – 144.
11. CrysAlisPro. Oxford Diffraction. – 2007. – Version 1.171.33.40.
12. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. – 1990. – **A46**. – P. 467.
13. Sheldrick G.M. SHELXL-97. Program for the Refinement of Crystal Structures. University of Göttingen, Germany, (1997). Siemens; XP. Molecular Graphics Program. Version 5.03. Siemens Analytical X-Ray Instruments Inc., Madison, Wisconsin, USA. – 1994.
14. Spek A.L. PLATON, A Multipurpose Crystallographic Tool, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands. – 2003.
15. Carruth F.E. // J. Amer. Chem. Soc. – 1918. – **40**. – P. 647 – 663.
16. Clark E.P. // J. Biol. Chem. – 1927. – **75**. – P. 725 – 739.
17. Хонкелдиева М., Талипов С.А., Ибрагимов Б.Т. // Докл. АН РУз. – 2010. – С. 59 – 63.