

УДК 548.737

КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ СТРУКТУРЫ АЛКАЛОИДА ПЕГАНИНА И ЕГО СОКРИСТАЛЛА С ПЕГАНОЛОМ

© 2009 Р.Я. Окманов*, А.Г. Тожибоев, К.К. Тургунов, Б. Ташходжаев, З.М. Хакимова, Т.С. Туляганов, Х.М. Шахидоятов

Институт химии растительных веществ АН Республики Узбекистан, Ташкент

Статья поступила 22 декабря 2008 г.

Методом РСА исследованы кристаллические структуры алкалоида пеганина, его гемигидрата и нитрата. Показано, что (\pm)-пеганин образует сокристалл с алкалоидом пеганолом. Для кристаллических структур алкалоида ($-$)-пеганина характерно образование замкнутой димерной пары благодаря "встречным" водородным связям O—H...N1. Аналогичные H-связи наблюдаются и в сокристалле (\pm)-пеганина с (\pm)-пеганолом, где центр симметрии связывает одноименные молекулы, образуя ассоциаты. В кристаллах нитрата (\pm)-пеганина группы NH⁺ и OH алкалоида образуют H-связи одновременно с двумя кислородными атомами аниона азотной кислоты.

Ключевые слова: хиназолины, пеганин, пеганол, соли, сокристаллы, рентгеноструктурный анализ.

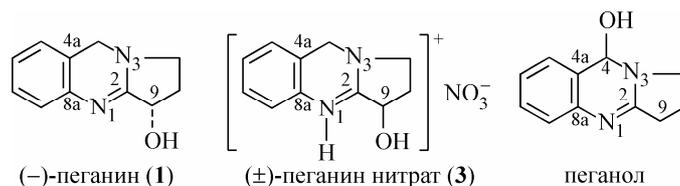
ВВЕДЕНИЕ

Широко распространенное и применяемое в народной медицине еще со времен Авиценны растение *Peganum harmala* содержит в основном две группы алкалоидов: индольные и хиназолиновые [1, 2]. Интересными как в химическом, так и в практическом отношении алкалоидами являются хиназолиновые соединения — пеганин [3], пеганол [4], дезоксипеганин [5], пеганидин [6], изопеганидин [7], дезоксипеганидин [8], пегамин [9], выделенные из этого растения. Так, алкалоиды пеганин и дезоксипеганин применяются в медицинской практике в качестве антихолинэстеразного препарата [10]. Пеганин был выделен также из других растений [11, 12]. Близкие структуры этих алкалоидов позволяют провести взаимные переходы их друг в друга. Так, пеганин превращается в дезоксипеганин [13], а последний в пеганол [14]. Кроме того, недавно нами было показано, что пеганол [15] образует сокристаллы с 6-бромпеганолом и другими алкалоидами [16, 17].

Кроме того, исследование химической модификации этого ряда алкалоидов и их синтетических аналогов показывает, что реакции их идут в разных направлениях [18—23] и зависят от природы функциональной группы [18, 19], бензольного [18, 19], пиримидинового [18, 20—22] и пятичленного кольца [20, 22, 23]. Вместе с этим кристаллические структуры этого класса соединений разнообразны, что обусловлено характером межмолекулярных взаимодействий [24, 25].

Следует отметить, что алкалоид пеганин из растений выделен как в виде рацемата, так и в виде отдельных энантиомеров или их смеси в разных соотношениях. Строение алкалоида ($-$)-пеганина в виде основания, гидрохлорида, гидробромида установлено рентгеноструктурным анализом [26, 27], определена его абсолютная (S)-конфигурация по центру C9 [27]. Но данные рентгеноструктурного исследования ($-$)-пеганина в литературе отсутствуют (в банке

* E-mail: Raxul@mail.ru



CCDC приводятся только параметры ячейки), а строение (±)-пеганина в других формах не исследовано. Структура рацемата пеганина изучена нами ранее в виде соли хлорцинката методом РСА [28]. На основании вышесказанного представляет интерес рассмотрение и сравнение структур (-)- и (±)-пеганина и его солей. Определенный интерес имеет также исследование характера межмолекулярных взаимодействий в сокристалле с другим алкалоидом.

Мы нашли, что алкалоид пеганин, выделенный из суммы экстрактивных оснований *Peganum harmala* [3], при перекристаллизации из соответствующих растворителей образует в кристаллизаторе отдельные призматические монокристаллы и порошкообразную массу. ¹H ЯМР-спектральные и ВЭЖХ данные порошка и монокристаллов оказались идентичными. В предварительном РСА параметры выращенных монокристаллов соответствовали (-)-пеганину (1), поскольку имели идентичные параметры элементарной ячейки и пространственную группу $P2_12_12_1$ (совпадают с данными [27]). Кристаллы, выращенные в холодильнике (2), отличались значениями параметров элементарной ячейки от данных [27] и имели другую пространственную группу $P1$. Порошковая часть вещества соответствовала основанию (±)-пеганина. Монокристаллы основания (±)-пеганина, пригодные для РСА, не удалось получить при медленном испарении из большинства растворителей. Этот факт, возможно, является причиной отсутствия в литературе их кристаллографических (РСА) данных. Однако были получены монокристаллы (±)-пеганина в виде соли — нитрата 3 и сокристалла с пеганолом 4.

В данной работе приводятся и обсуждаются результаты рентгеноструктурного исследования кристаллических форм пеганина, полученных в указанных условиях.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Пеганин выделен по методу [3]. Пеганол синтезирован из дезоксипеганина по методу [15]; индивидуальность определена по [14]. Монокристаллы, пригодные для РСА, получены путем медленного испарения, в качестве растворителя были отобраны ацетон, этанол и метанол. Кристаллы основания (-)-пеганина 1 получены из раствора ацетона при комнатной температуре, а его гемигидрата 2 — из раствора этанола в холодильнике. Монокристаллы соли 3 и сокристалла 4 выращены из метанола и этанола соответственно при комнатной температуре. Для получения сокристалла 4 алкалоиды пеганин и пеганол растворяли в этаноле и смешивали в эквимолярных соотношениях.

Рентгеноструктурный эксперимент. Параметры элементарной ячейки кристаллов 1—3 определены и уточнены на дифрактометре Stoe Stadi-4 (графитовый монохроматор). Трехмерный набор отражений для этих кристаллов получен на том же дифрактометре $\omega/2\theta$ -методом сканирования с использованием MoK_α -излучения. Соответствующие эксперименты для монокристалла 4 проведены на дифрактометре CCD Xcalibur (Oxford Diffraction) с использованием CuK_α -излучения. В таблице приведены основные параметры рентгеноструктурного эксперимента и расчетов. Поправка на поглощение вводилась методом Psi-scan 1 и 2, для 4 Multi-scan.

Структуры 1—4 расшифрованы прямыми методами в рамках комплекса программ SHELXS-97. Расчеты по уточнению структур выполнены по программе SHELXL-97. Все неводородные атомы уточнены методом наименьших квадратов (по F^2) в полноматричном анизотропном приближении. Положение атомов водорода установлено геометрически и уточнено в модели "наездника". Водородные атомы гидроксильных групп в структурах найдены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены изотропно.

Молекулы кристаллизационной воды в двух позициях в структуре 2 выявлены из остаточной электронной плотности заключительных этапов уточнения МНК и по характеру межмолеку-

Основные кристаллографические параметры и характеристики рентгеноструктурного эксперимента для структур 1—4

Параметр	1	2	3	4
Молекулярная формула	C ₁₁ H ₁₂ ON ₂	4C ₁₁ H ₁₂ ON ₂ ·0,5H ₂ O	C ₁₁ H ₁₃ ON ₂ ·NO ₃	C ₁₁ H ₁₂ ON ₂ ·C ₁₁ H ₁₂ ON ₂
Мг, г/мол	188,23	190,23	251,24	376,45
Сингония	Ромбическая	Триклинная	Моноклинная	Триклинная
Температура, К	301(1)	293(1)	293(1)	293(2)
Длина волны, Å	0,71073	0,71073	0,71073	1,54184
Пространственная группа	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P1	P2 ₁ /c	P-1
Z	8	1	4	2
a, Å	10,432(2)	5,927(1)	7,302(1)	7,3490(15)
b, Å	13,209(3)	9,471(2)	13,355(3)	8,4640(17)
c, Å	14,059(3)	18,544(4)	12,126(2)	15,256(3)
α, град.	90	87,24(3)	90	95,65(3)
β, град.	90	83,33(3)	100,61(3)	92,71(3)
γ, град.	90	71,78(3)	90	93,24(3)
V, Å ³	1937,3(7)	982,0(3)	1162,3(4)	941,5(3)
ρ, г/см ³	1,291	1,287	1,436	1,328
Размеры кристалла, мм	0,60×0,20×0,20	0,55×0,40×0,15	0,60×0,55×0,35	0,60×0,50×0,25
Область сканирование 2θ, град.	2,12≤θ≤26,00	2,21≤θ≤26,00	2,29≤θ≤25,99	5,75≤θ≤77,09
μ _{ср} , мм ⁻¹	0,085	0,085	0,111	0,700
Число отражений	2170	3874	2280	3857
Число отражений с I > σ(I)	1090	2650	1251	3311
R ₁ (I > σ(I) и общее)	0,0879 (0,1847)	0,0619 (0,1083)	0,0806 (0,1561)	0,0570 (0,0636)
wR ₂	0,1310 (0,1671)	0,1059 (0,1286)	0,1201 (0,1513)	0,1540 (0,1590)
S	1,221	1,198	1,161	1,050
Разностные пики электронной плотности, e·Å ⁻³	0,147 и -0,168	0,182 и -0,184	0,250 и -0,181	0,205 и -0,194
CCDC	710763	710764	710765	710766

кулярных расстояний расставлены как атомы кислорода кристаллизационной молекулы воды, при этом одновременно уточняли заселенность позиций этих атомов.

Аналогичным путем фиксировали разупорядоченность атома кислорода в кристалле 4. На последних этапах уточнения МНК в разностном синтезе ЭП в кристалле 4 выделяли пик с высотой 1,24 e·Å⁻³, пятикратно превышающий идущие ниже по списку. Обозначив его как атом кислорода (O1''), провели уточнение структуры, при этом одновременно уточняли заселенность позиций атомов кислорода гидроксильной группы молекулы пеганола и O1'' (см. обсуждение). В результате факторы расходимости R₁ (I > 2σ(I) и общее) и wR₂ уменьшились с 0,077 (0,083) и 0,201 (0,205) до 0,057 (0,064) и 0,154 (0,159) соответственно, и карта остаточной ЭП стала "чище"; максимальные значения остаточных пиков ЭП не более ±0,20 e·Å⁻³ (см. таблицу).

Материалы рентгеноструктурного анализа в виде CIF файла депонированы в Кэмбриджском центре кристаллоструктурных данных (CCDC).

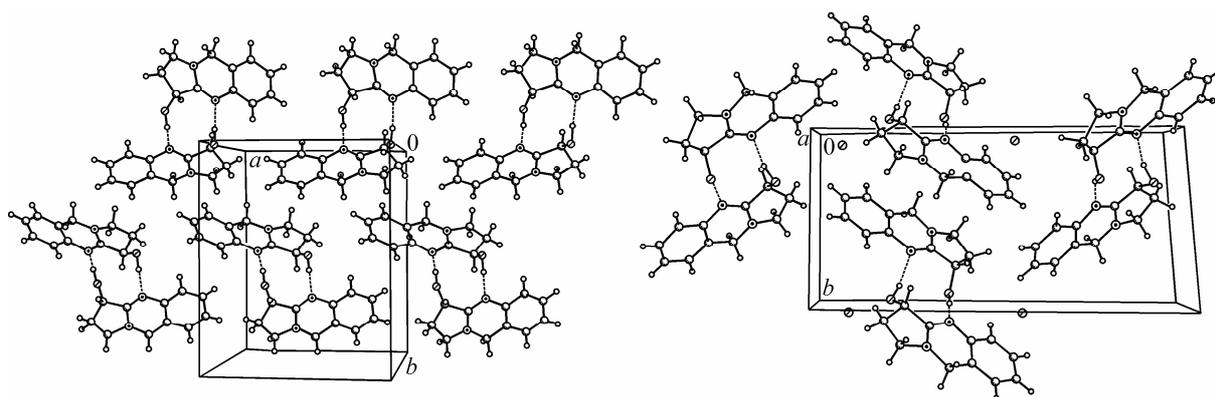


Рис. 1. Упаковка молекул в кристаллах **1** и **2**

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты РСА показали, что в элементарной ячейке кристаллов **1**, **2** в независимой части содержатся пеганина по 2 и 4 молекулы соответственно. Эти молекулы с одинаковой абсолютной конфигурацией по центру C9 являются (–)-пеганином (рис. 1). В элементарной ячейке кристалла **2** содержится еще 0,5 молекулы воды, фиксируемая в двух положениях со степенью заполнения позиций в элементарной ячейке (заселенностью) 0,13 и 0,37.

В структуре **1** две кристаллографические независимые молекулы конформационно слегка различаются: в одном она плоская с точностью $\pm 0,020 \text{ \AA}$, а в другом эта плоскость слегка искажается ($\pm 0,088 \text{ \AA}$). Здесь пятичленный цикл принимает конформацию уплощенного конверта с выходом атома C10 из плоскости остальных атомов на $0,447 \text{ \AA}$.

В кристалле **2** четыре кристаллографические независимые молекулы (**a—d**) алкалоида имеют плоский трициклический остов с точностью $\pm 0,047(\mathbf{a})$, $\pm 0,053(\mathbf{b})$, $\pm 0,022(\mathbf{c})$, $\pm 0,055(\mathbf{d}) \text{ \AA}$ соответственно. Но во всех четырех молекулах в пятичленном цикле наблюдается тенденция к образованию формы уплощенного конверта. Эти плоские молекулы в кристалле расположены практически параллельно попарно (углы между плоскостями в паре равны (**a** и **d**) $3,4$ и (**b** и **c**) $3,2^\circ$) (см. рис. 1).

Упаковка молекул в структурах **1** и **2** различна, поскольку связанные Н-связью молекулярные пары в них отличаются взаимным расположением, но характер и тип межмолекулярных Н-связей сохраняются. В структурах образуются ассоциаты за счет встречных Н-связей, осуществляемых между ОН-группой и атомом N1 молекулы алкалоида. В ассоциате, образованном асимметричными молекулами структуры **1**, параметры этих Н-связей следующие: расстояния O...N1 $2,721$, $2,698 \text{ \AA}$, H...N1 $1,74$, $1,62 \text{ \AA}$ и углы O—H...N1 178 , 176° . В структуре **2** в независимой части образуются два таких ассоциата. Водородные связи в первом ассоциате, формируемом между молекулами **a** и **d**, имеют следующие длины: $2,771$, $2,752$, $1,75$, $1,90 \text{ \AA}$ и 164 , 145° соответственно, во втором ассоциате (между молекулами **b** и **c**) — $2,713$, $2,807$, $1,56$, $2,02^\circ$ и 171 , 170° соответственно. В структуре **2** одна (из двух позиций) молекулы воды с заселенностью 0,37 участвует в слабой межмолекулярной Н-связи (расстояние между этой молекулой и гидроксильной группой второй молекулы алкалоида (**b**) $3,024 \text{ \AA}$). Вторая позиция молекулы воды расположена в пустотах кристаллической ячейки и находится на ван-дер-ваальсовых расстояниях от окружающих атомов.

В кристаллах алкалоида (\pm)-пеганина, исследованных в виде нитрата **3** и сокристалла его с алкалоидом пеганолом **4**, в кристаллической ячейке участвуют оба оптических антипода алкалоидов (рис. 2).

В структуре **3** трициклическая система почти плоская, за исключением C10 и гидроксильной группы с точностью $\pm 0,048 \text{ \AA}$, а пятичленный цикл в форме уплощенного конверта с выходом атома C10 из этой плоскости на $0,452 \text{ \AA}$.

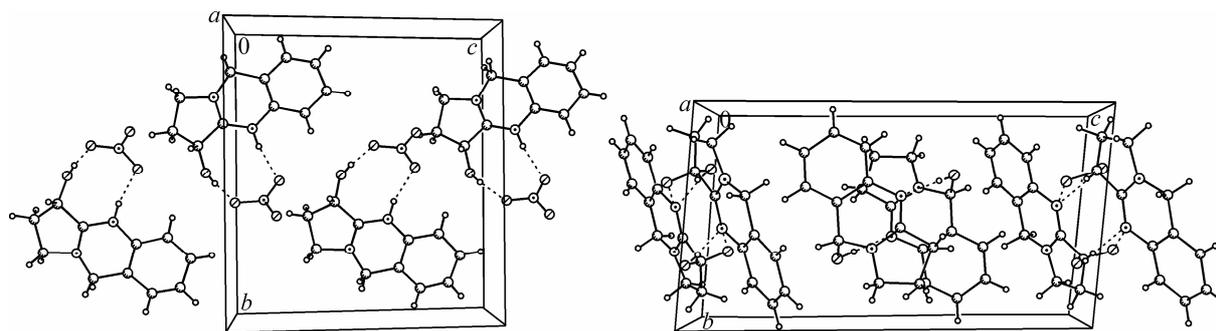


Рис. 2. Упаковка молекул в нитрате **3** и сокристалле пеганина с пеганолом **4**

В структуре **3** в независимой части кристаллической ячейки расположены катион пеганина (протонированные по атому N1) и анион азотной кислоты. В кристалле рацемат образуется благодаря плоскости скользящего отражения пространственной группы $P2_1/c$ (см. рис. 2). Остаток кислоты связан с протонированной молекулой алкалоида двумя Н-связями типа O1—H...O и N1—H...O. Параметры Н-связей типа O1—H...O для солевых комплексов следующие: расстояния O1...O 2,757, H...O 1,94 Å и углы O1—H...O 171°. Параметры Н-связей типа N1—H...O: N1...O 2,811, H...O 2,02 Å и углы N1—H...O 170°.

В сокристалле **4**, полученном из смеси раствора рацематов алкалоидов пеганина и пеганола, трициклическая молекула пеганина имеет плоское строение с точностью $\pm 0,023$ Å, а молекула пеганола имеет изгиб по связывающим точкам N1 и C4; угол между плоскими фрагментами C4, C4a, C5, C6, C7, C8, C8a, N1 и N1, C2, N3, C4, C9, C11 составляет 14,1°. Проведенный анализ остаточной разностной электронной плотности в структуре **4** показал наличие выделенного пика разностного синтеза (O1'') вблизи атома Н9'А молекулы пеганина, но удаленного от C9' на расстояние 1,336 Å. Дополнительное уточнение структуры (одновременно уточняли заселенности атомов O1' и O1'') показало, что степень заполнения позиций атомов O1' и O1'' принимает значения 0,85 и 0,15 соответственно. Эти результаты указывают на разупорядоченность положения гидроксильной группы пеганина. Следовательно, в кристаллической структуре **4** в данной позиции молекулы участвует и второй энантиомер приблизительно 15%-ым содержанием.

В сокристалле **4** в асимметрической части ячейки имеется по одной молекуле пеганина и пеганола, но в кристалле находятся оба энантиомера молекул благодаря центру симметрии пространственной группы $P-1$. Упаковка молекул приведена на рис. 2 (разупорядоченная позиция гидроксильной группы пеганина показана, она не нарушает характер межмолекулярных Н-связей). В кристалле центр симметрии связывает одноименные молекулы, образуя ассоциаты, благодаря встречным Н-связям O—H...N1. Параметры Н-связей для пеганина следующие: расстояния O...N1 2,740, H...N1 1,83 Å, угол O—H...N1 168°, а для пеганола — 2,794, 1,90, 168° соответственно. Следует заметить, что характер Н-связей, образующихся между молекулами пеганина в кристалле **4**, идентичен с таковыми, наблюдаемыми в кристаллических формах пеганина **1** и **2**. Кроме того, второй ассоциат, формируемый в кристалле **4** между молекулами пеганола, также является характерным, поскольку ранее аналогичное образование наблюдали и в кристаллах алкалоида пеганола, бромпеганола и их смешанных кристаллах [9, 10]. Эти встречные Н-связи, образующиеся между молекулами, связанными центром симметрии, являются причиной изгиба молекулы пеганола.

ВЫВОДЫ

Для кристаллических структур (–)-пеганина, его гемигидрата характерно образование димерной пары за счет встречных Н-связей, осуществляемых между ОН-группой и атомом N1

молекулы алкалоида. Алкалоид (\pm)-пеганин образует сокристалл с пеганолом, где также осуществляются аналогичные Н-связи между одноименными алкалоидами. В кристаллах нитрата (\pm)-пеганина NH^+ - и OH -группы алкалоида образуют Н-связи одновременно с двумя кислородными атомами аниона азотной кислоты.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Юнусов С.Ю. Алкалоиды. Изд. 3-е. – Ташкент: Фан, 1974.
2. Итоги исследования алкалоидоносных растений. / Под. ред. Х.Н. Арипова. – Ташкент: Фан, 1993. – С. 221.
3. Корецкая Н.И. // Журн. общей химии. – 1957. – **27**, № 12. – С. 3361.
4. Тележенецкая М.В., Хашимов Х.Н., Юнусов С.Ю. // Химия природ. соедин. – 1971. – № 6. – С. 849.
5. Хашимов Х.Н., Тележенецкая М.В., Юнусов С.Ю. // Там же. – 1969. – № 5. – С. 456.
6. Хашимов Х.Н., Тележенецкая М.В., Юнусов С.Ю. // Там же. – № 6. – С. 599.
7. Жарекеев Б.Х., Хашимов Х.Н., Тележенецкая М.В., Юнусов С.Ю. // Там же. – 1974. – № 2. – С. 264.
8. Жарекеев Б.Х., Тележенецкая М.В., Юнусов С.Ю. // Там же. – 1973. – № 2. – С. 279.
9. Хашимов Х.Н., Тележенецкая М.В., Раишес Я.В., Юнусов С.Ю. // Там же. – 1970. – № 4. – С. 453.
10. Шахидоятов Х.М. Хиназолон-4 и их биологическая активность. – Ташкент: Фан, 1988. – С. 104.
11. Меньшиков Г.П., Баньковский А.И., Фролова В.И. // Журн. общей химии. – 1959. – **29**, № 11. – С. 3846.
12. Юнусов С.Ю., Исмаилов З.Ф. // Докл. АН УзССР. – 1956. – **11**. – С. 25.
13. Добронравова Е.К., Тележенецкая М.В., Шакиров Т.Т. // Химия природ. соедин. – 1976. – № 3. – С. 363.
14. Mikarpatov N.I., Shakhidoyatov Kh.M. // Camag Bibliography Service (CBS). – 2008. – **100**. – P. 6.
15. Тележенецкая М.В., Дьяконов А.Л., Юнусов С.Ю. // Химия природ. соедин. – 1989. – № 6. – С. 857.
16. Тожибоев А.Г., Таиходжаев Б., Тургунов К.К. и др. // Журн. структур. химии. – 2007. – **48**, № 3. – С. 575.
17. Тожибоев А., Тургунов К.К., Таиходжаев Б. и др. // Доклады АН РУз. – 2006. – № 3. – С. 59.
18. Самаров З.У., Хакимова З.М., Окманов Р.Я. и др. // Химия природ. соедин. – 2008. – № 4. – С. 387.
19. Шахидоятов Х.М., Самаров З.У., Мукаррамов Н.И. и др. // Там же. – 2007. – № 4. – С. 364.
20. Элмуратов Б.Ж., Шахидоятов Х.М. // Там же. – 2004. – № 5. – С. 407.
21. Шахидоятов Х.М., Яссер Баракат, Левкович М.Г., Абдуллаев Н.Д. // Там же. – 2007. – № 4. – С. 353.
22. Шахидоятов Х.М., Генжемуратова Г.П., Орипов Э. // Там же. – 2006. – № 6. – С. 585.
23. Элмуратов Б.Ж., Абдуразаков А.М., Шахидоятов Х.М. // Там же. – 2008. – № 4. – С. 383.
24. Тожибоев А.Г., Тургунов К.К., Таиходжаев Б., Шахидоятов Х.М. // Там же. – 2006. – № 3. – С. 280.
25. Тожибоев А.Г., Тургунов К.К., Таиходжаев Б., Шахидоятов Х.М. // Там же. – 2007. – № 2. – С. 152.
26. Szulzewsky K., Hohne E., John S., Droger D. // J. Pract. Chem. – Chem. Zeiting. – 1976 – **318**. – P. 463.
27. Joshi B.S., Newton M.G., Doo Won Lee et al. // Tetrahedron: Asymmetry. – 1996. – **7**. – P. 25.
28. Тургунов К.К., Таиходжаев Б., Молчанов Л.В. и др. // Химия природ. соедин. – 1995. – № 3. – С. 426.