

УДК 548.737

СТРУКТУРЫ СМЕШАННЫХ КРИСТАЛЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ  
ПЕГАНОЛ—БРОМПЕГАНОЛ© 2007 А.Г. Тожибоев, Б. Ташходжаев\*, К.К. Тургунов, Н.И. Мукаррамов,  
Х.М. Шахидоятов

Институт химии растительных веществ АН Республики Узбекистан, Ташкент

Статья поступила 10 мая 2006 г.

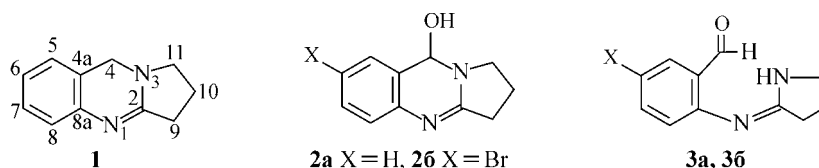
С доработки — 26 октября 2006 г.

Рентгеноструктурным анализом установлено строение смешанных кристаллов — твердых растворов системы пеганол—бромпеганол в соотношениях 0,72:0,28, 0,32:0,68, 0,10:0,90 и структура "чистого" пеганола. Показано, что твердые растворы (смешанные кристаллы) находятся в трех фазовых состояниях. Для этих кристаллических структур характерно образование centrosymmetric замкнутого димера, состоящего из двух (возможно, разных) молекул и формирующегося "встречными" centrosymmetricными O—H...N(1) водородными связями. Формирование такого димера является причиной образования смешанных кристаллов из систем пеганол—бромпеганол.

**Ключевые слова:** смешанные кристаллы, хиназолины, рентгеноструктурный анализ.

## ВВЕДЕНИЕ

Алкалоид пеганол (**2a**) выделен из растения *Peganium harmala* [ 1 ]. Позже он был синтезирован из другого алкалоида — дезоксипеганина (**1**) взаимодействием с N-бромсукцинимидом с последующей обработкой едким натром или окислением перманганатом калия [ 2 ]. Было обнаружено, что в случае использования первого метода наряду с пеганолом образуется 6-бромпеганол (**2b**) — продукт бромирования ароматического кольца дезоксипеганина.



Соединения **2a** и **2b** можно отнести к циклическим псевдоосновным гетероциклическим соединениям. Для таких систем, например для изохинолинового псевдоосновного алкалоида котарнина, характерно существование как циклической (изохинолиновая), так и цепной (*o*- $\beta$ -аминоальдегидной) формы, которые реагируют с соединениями с активированной метиленовой (метиленой) группой в виде того или иного таутомера [ 3, 4 ].

По известным литературным данным для этих соединений предложены циклические изомеры **2a** и **2b**, хотя, как и в случае котарнина, они могут существовать в виде цепной структуры, т.е. в альдегидной форме (**3a, 3b**). С целью получения того или иного таутомера мы провели более тщательные исследования по бромированию дезоксипеганина N-бромсукцинимидом в различных условиях. Однако в большинстве случаев была получена смесь **2a** с **2b**. Для разделения их в индивидуальном виде мы провели перекристаллизацию смеси с использованием

\* E-mail: rentgen@uzsci.net

различных растворителей или их смесей (бензол, метанол, хлороформ, смесь хлороформ—метанол 2:1 и др.). Однако этот подход не позволяет получить вещества в индивидуальном виде.

Изучение кристаллической структуры полученных выше монокристаллов показало, что они являются смешанными кристаллами. Изменение концентрации смеси (**2a:2b**) путем добавления в их раствор отдельных компонентов привело к получению кристаллов с разными точками плавления [ 5 ]. В настоящей работе обсуждаются результаты структурного исследования смешанных кристаллов — твердого раствора системы пеганол—бромпеганол.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

**Синтез** продуктов системы пеганол—бромпеганол осуществлен из дезоксипеганина взаимодействием с N-бромсукцинимидом с последующей обработкой едким натром. К раствору 2 г (176 ммоль) дезоксипеганина **1** в 200 мл хлороформа добавили 2 г (116 ммоль) N-бромсукцинимид порциями при перемешивании. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 6 ч, затем перенесли в делительную воронку емкостью 500 мл, добавили 100 мл 5%-го раствора КОН, взбалтывали в течение 5—10 мин. При стоянии выделяются два слоя. Хлороформную часть отделили, промыли 3 раза водой, отделили органический слой, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После отгонки хлороформа остаток растворили в смеси хлороформ—метанол 2:1 (6 мл) и выращивали монокристаллы.  $T_{\text{пл}} = 145\text{—}146\text{ }^\circ\text{C}$  (смесь 0,28:0,72).

**Пеганол (2a)**. Водный раствор (10 %) 2,1 г (10 ммоль) гидрохлорида дезоксипеганина помещали в трехгорлую колбу объемом 50 мл, снабженную обратным холодильником и двумя капельными воронками. При перемешивании прибавляли по каплям из первой воронки 5%-й раствор перманганата калия, а из второй — 10%-й раствор серной кислоты с такой скоростью, чтобы pH реакционной смеси был 2—3. Для этого потребовалось 2 ч. После окончания реакций добавляли 5%-й раствор NaOH до щелочной среды. Выпавшие кристаллы отделили, промыли водой до нейтральной реакции промывных вод, сушили на воздухе. Перекристаллизация из метанола дает 0,87 г (46 %) пеганола с  $T_{\text{пл}} = 179\text{—}180\text{ }^\circ\text{C}$ , что соответствует литературным данным [ 2 ].

**б-Бромпеганол (2b)**. К раствору 2 г (11,6 ммоль) дезоксипеганина в 200 мл хлороформа при перемешивании порциям добавляли 8 г (45 ммоль) N-бромсукцинимид. Реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при 20—22 °С. Смесь перенесли в делительную воронку, добавили 100 мл 5%-го раствора КОН, взбалтывали. Органический слой отделили, промыли водой по 100 мл (трижды), сушили над  $\text{MgSO}_4$ . После отгонки растворителя остаток перекристаллизовали из бензола. Выход **2b** составляет 1,1 г (3 %). Монокристаллы выращивали из смеси ацетон—хлороформ 2:1,  $T_{\text{пл}} = 160\text{—}165\text{ }^\circ\text{C}$ .

Индивидуальный пеганол получен по методике [ 2 ], а бромпеганол по — [ 6 ]. Температуру плавления кристаллов определили на приборе Voetius. Кристаллы пеганола (**000**) (фаза чистого пеганола) имеют  $T_{\text{пл}} = 155\text{—}157\text{ }^\circ\text{C}$ , а кристаллы чистого бромпеганола (**100**) — 190 °С. Однако  $T_{\text{пл}}$  смешанных кристаллов находится ниже. Так, кристаллы **028** имеют  $T_{\text{пл}} = 145\text{—}146\text{ }^\circ\text{C}$ , со структурой **068** —  $T_{\text{пл}} = 158\text{—}160\text{ }^\circ\text{C}$ , а фазы со структурой **090** — 143—145 °С.

Анализ продуктов реакции проведен на хроматографической пластинке "Sorbfil" АФ-В-УФ. В качестве элюента использовали хлороформ:метанол 2:0, ацетон:гексан 5:2,2. Пластинки сканировали на приборе Scanner-3 CAMAG (Switzerland) на длине волны 270 нм.

**Рентгеноструктурный эксперимент.** Использованные в эксперименте кристаллы твердого раствора пеганола и бромпеганола были выращены из раствора этанола. Параметры элементарной ячейки кристаллов определены и уточнены на дифрактометре Stoe Stadi-4 ( $T = 300\text{ K}$ , графитовый монохроматор). В таблице приведены основные параметры рентгеноструктурного эксперимента и расчетов. Трехмерный набор отражений получен на том же дифрактометре  $\omega/2\theta$ -методом сканирования с использованием  $\text{MoK}_\alpha$ -излучения. Поправку на поглощение не вводили.

Структуры расшифрованы прямым методом в рамках комплекса программ SHELXS-97. Расчеты по уточнению структур выполнены по программе SHELXL-97. Все неводородные атомы уточнены методом наименьших квадратов (МНК) по  $F^2$  в полноматричном анизотропном приближении. Положения атомов водорода выявлены геометрически и уточнены с фиксиро-

Основные кристаллографические параметры и характеристики рентгеноструктурного эксперимента для структур **000—100**

Параметр	<b>000</b>	<b>028</b>	<b>068</b>	<b>090</b>	<b>100</b> [ 6 ]*
Молекулярная формула	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O	C <sub>11</sub> H <sub>11,72</sub> N <sub>2</sub> OBr <sub>0,28</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>11,32</sub> N <sub>2</sub> OBr <sub>0,68</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>11,10</sub> N <sub>2</sub> OBr <sub>0,90</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> OBr
M <sub>r</sub> , г/мол <sup>-1</sup>	188,22	211,00	241,16	260,54	267,13
Пространственная группа, Z	P-1, 4	P2 <sub>1</sub> /n, 4	P2 <sub>1</sub> /n, 4	Pbcn, 8	P2 <sub>1</sub> /n, 4
a, Å	7,819(6)	8,227(2)	7,995(2)	15,607(3)	8,040(8)
b, Å	7,740(8)	11,779(2)	15,501(3)	10,175(2)	15,565(4)
c, Å	15,866(10)	10,155(2)	8,8160(2)	13,332(3)	8,897(2)
α, град.	91,03(7)	90	90	90	90
β, град.	100,41(6)	98,02(3)	112,25(3)	90	113,07(3)
γ, град.	90,45(7)	90	90	90	90
V, Å <sup>3</sup>	944,2(14)	974,5(3)	1011,2(4)	2117,1(7)	1024,3
ρ, г/см <sup>3</sup>	1,324	1,438	1,584	1,635	1,732
Размеры крист., мм	0,75×0,55×0,45	1,00×0,50×0,40	0,50×0,25×0,10	0,50×0,20×0,20	—
Область сканирования 2θ, град.	2,6 ≤ θ ≤ 25,0	2,7 ≤ θ ≤ 25,0	2,6 ≤ θ ≤ 20,0	2,4 ≤ θ ≤ 25,03	—
μ <sub>ср</sub> , см <sup>-1</sup>	0,087	1,254	2,751	3,526	—
Число отражений	3315	1718	941	1865	1992
Число отражений с I > 2σ(I)	2661	1176	706	824	1727
R 1 (I > 2σ(I) и общее)	0,0807 (0,0997)	0,0501 (0,0864)	0,0978 (0,1312)	0,1136 (0,1745)	0,0421 (0,0513)
wR2	0,2275 (0,2445)	0,1042 (0,1187)	0,1885 (0,2041)	0,1654 (0,1902)	—
GOOF	1,092	1,107	1,270	1,181	—
Разностные пики ЭП	0,27 и -0,25 e·Å <sup>3</sup>	0,22 и -0,16 e·Å <sup>3</sup>	0,38 и -0,37 e·Å <sup>3</sup>	0,52 и -0,45 e·Å <sup>3</sup>	—

\* Для структуры **100** пространственная группа (параметры ячейки) трансформирована из P2<sub>1</sub>/c [ 6 ] на P2<sub>1</sub>/n.

ванными параметрами изотропного смещения  $U_{iso} = nU_{eq}$ , где  $n = 1,5$  для метильных групп и 1,2 для остальных, а  $U_{eq}$  — эквивалентный изотропный параметр смещения соответствующих атомов углерода. В структурах водородный атом гидроксильных групп найден из разностного синтеза электронной плотности.

При уточнении структур МНК варьировали занятость позиции атома Br. Этой величине соответствует концентрация молекулы бромпеганола в смешанных кристаллах. Для структур **028**, **068** и **090** получены величины занятости позиции 0,281(3), 0,682(8) и 0,905(7) соответственно с минимальными значениями фактора расходимости. В структуре **028** в разностном синтезе электронной плотности, кроме атома Br с занятостью 0,281, проявляется и положение атома H при C6.

Материалы рентгеноструктурного анализа в виде CIF файла депонированы в Кембриджском центре кристаллоструктурных данных (CCDC 603899—603902).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Твердые растворы (смешанные кристаллы) системы пеганол—бромпеганол обнаружены только в трех фазовых состояниях при множестве вариаций концентрации смеси в растворе. Одна из найденных фаз совпадает с фазой "чистого" бромпеганола (**100**), обнаружена также фаза "чистого" пеганола (**000**). Диаграмма состояния с непрерывной растворимостью в органических молекулярных системах — большая редкость, поскольку для их образования, кроме геометрического подобия молекул, нужен изоморфизм кристаллических структур [ 7 ].

Первую фазу обнаружили в кристаллах, полученных в результате перекристаллизации продуктов синтеза бромпеганола (бромирование дезоксипеганина N-бромсукцинимидом). В этих кристаллах обнаружена 28%-я смесь бромпеганола (**028**). Теоретически кристаллы первой фазы могут образоваться из молекул пеганола с примесью бромпеганола от 0 до 50 %, что вытекает из анализа кристаллической структуры (упаковки молекул) (см. ниже).

Вторая фаза получена в результате добавления в раствор первой фазы (в продукт 28%-й смеси бромпеганола) чистого бромпеганола. Кристаллы со смесью 68%-го бромпеганола (**068**) являются примером второго фазового состояния, и по параметрам ячейки оно близко к фазе "чистого" бромпеганола (**100**) [ 6 ]. Следовательно, теоретически такая фаза может образоваться при концентрации примеси молекул бромпеганола от >50 до 100 %. Однако при попытке получения промежуточной (80%-й) концентрации **2a:2b** обнаружено новое третье фазовое состояние, где в кристалле участвует 90 % бромпеганола и 10 % молекул пеганола (**090**). Кроме того, установлено строение еще и четвертой фазы — "чистого" пеганола (**000**), которая отличается от других кристаллической структурой.

Вышесказанное вытекает из анализа изменений параметров элементарной ячейки и пространственной группы исследованных кристаллов (см. таблицу) и доказывается детальным анализом их кристаллической структуры (упаковки молекул) (см. ниже).

**Структура 028** смешанного кристалла в проекции  $xz$  с указанием нумерации ключевых атомов показана на рис. 2, *a*. Неожиданное обнаружение в **028** молекул Вг-пеганола вынуждало в начале весьма осторожно относиться к интерпретации рентгеноструктурных результатов. Поэтому на конечных этапах уточнения МНК структуры **028** независимо проведена высокоэффективная тонкослойная хроматография изученного монокристалла. Тонкослойная хроматография подтвердила наличие примеси слабым раздвоением пика с разной высотой (рис. 1). Далее проведенное уточнение МНК позиционного параметра атома Вг позволило определить концентрацию молекул смеси в твердом растворе **028** (такой подход применен и при уточнении структур **068** и **090**).

В кристалле **028** две (возможно разные) молекулы, преобразованные центром симметрии, благодаря "встречным" Н-связям  $O—H…N(1)$  образуют димер. Параметры этой Н-связи следующие: расстояние  $O…N(1)$  равно 2,82 Å,  $O—H…N(1)$  1,83 Å и угол  $O—H…N(1)$  172°. Эти

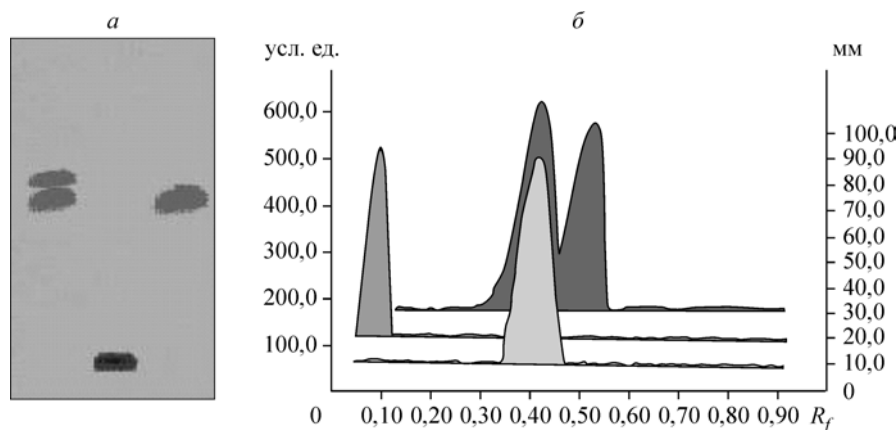


Рис. 1. Высокоэффективная тонкослойная хроматограмма (*a*: слева — смешанный кристалл **028**, в центре (внизу) — дезоксипеганин, справа — пеганол) и результаты его сканирования (*б*)

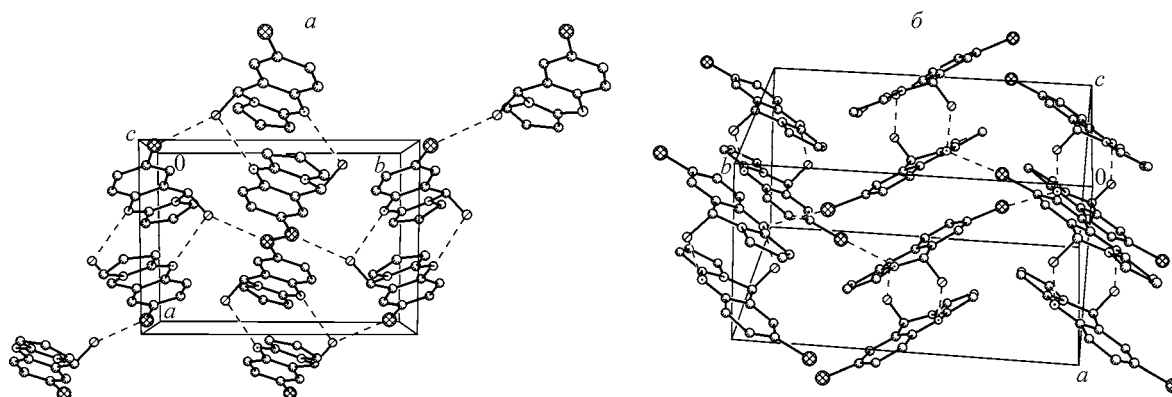


Рис. 2. Упаковка молекул в смешанных кристаллах **028** (а) и **068** (б)

димеры, преобразованные винтовой осью симметрии вдоль оси  $b$  и вдоль плоскости скользящего отражения, образуют двумерную сетку в плоскости  $xOz$  за счет взаимодействия  $\text{Br}\dots\text{O}(1)$  ( $3,21 \text{ \AA}$ ). Однако это взаимодействие слабое и статистически разупорядочено, поскольку занятость положения атома  $\text{Br}$  молекулы примеси (бромпеганола) равна  $0,28$ . В упаковке обнаружено также аномально короткое расстояние  $\text{Br}\dots\text{Br}$   $2,641 \text{ \AA}$  со статистикой  $0,28$  (показано на рис. 2, а в центре ячейки). Фактически такой укороченной связи в упаковке не существует, ее исключает чередование позиции атома  $\text{Br}$  со статистикой  $0,28$ .

**Кристаллическая структура 068** второй фазы системы пеганол—бромпеганол в проекции  $xOz$  показана на рис. 2, б. Изоструктурность кристаллов **068** и **100** подтверждается близостью параметров элементарной ячейки и идентичностью пространственной группы. В кристалле **068** параметры ячейки слегка укорачиваются по сравнению с таковыми наблюдаемыми в **100**, следовательно, уменьшается объем ячейки, но расположение молекул в кристалле в целом сохраняется. В этом кристалле, как наблюдалось в **028** и **100**, две молекулы (68 % бромпеганол и 32 % пеганол), преобразованные центром симметрии, благодаря "встречным" Н-связям  $\text{O}\text{---}\text{H}\dots\text{N}(1)$  ( $2,83 \text{ \AA}$ ) образуют димер. Эти димеры, преобразованные винтовой осью симметрии вдоль оси  $b$  и вдоль плоскости скользящего отражения, образуют двумерную сетку в плоскости  $xOz$  за счет взаимодействия  $\text{Br}\dots\text{N}(1)$  ( $3,09 \text{ \AA}$ ). Однако это взаимодействие слабое и статистически разупорядочено ( $0,68$ ).

**Кристаллическая структура 090** — третье фазовое состояние, обнаруженное в исследуемых смешанных кристаллах, является несколько неожиданным, поскольку оно по содержанию бромпеганола находится в промежутке между структурами **068** и **100**. Упаковка молекулярной смеси в кристалле (в пространственной группе  $Pbcn$ ) показана на рис. 3, а. В кристалле две молекулы (90 %  $\text{Br}$ -пеганол и 10 % пеганол), преобразованные центром симметрии, "встречными" Н-связями  $\text{O}\text{---}\text{H}\dots\text{N}(1)$  ( $2,76 \text{ \AA}$ ) образуют остов. Эти димеры, транслированные вдоль оси  $b$ , также связаны взаимодействиями  $\text{O}\text{---}\text{H}\dots\text{Br}$  ( $3,40 \text{ \AA}$ ). В результате образуется довольно прочная бесконечная одномерная "лента" вдоль кристаллографической оси  $b$ .

**Кристаллическая структура 000** (фаза "чистого" пеганола) в проекции  $Oyz$  показана на рис. 3, б. Упаковка молекул в кристалле **000** (в пространственной группе  $P-1$ ) заметно отличается от таковых, наблюдаемых в структурах соединений **028**, **068**, **090** и **100**, которые кристаллизуются в пространственной группе  $P2_1/n$  и  $Pbcn$ , хотя параметры элементарной ячейки **000** близки к значениям, наблюдаемым в кристаллах **100** и **068** (см. табл. 1). В кристалле **000** в независимой части элементарной ячейки участвуют две молекулы пеганола, следовательно, для этих веществ характерны два centrosymmetric димера. Эти димеры в кристалле расположены условно в двух плоскостях: в плоскости молекулы, совпадающей с  $Oyz$ , и перпендикулярно к этой плоскости (угол между плоскостями двух независимых молекул равен  $89,1^\circ$ ). Соответственно в этих димерах "встречные" Н-связи ( $\text{O}\text{---}\text{H}\dots\text{N}(1)$ ) имеют значения  $2,79$  и  $2,78 \text{ \AA}$ .

Таким образом, анализ кристаллической структуры пеганола, бромпеганола [6] и их смешанных кристаллов показывает, что для них характерно образование centrosymmetric

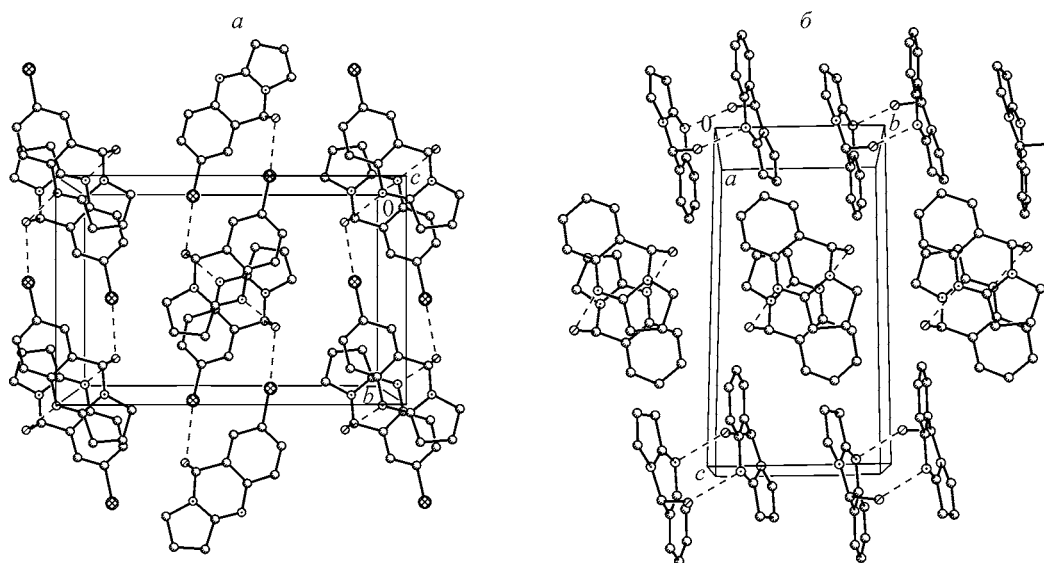


Рис. 3. Упаковка молекул в смешанных кристаллах **090** (а) и пеганоле **000** (б)

замкнутого димера, состоящего из двух (возможно разных) молекул, и формирующего димера, благодаря "встречным" центросимметричным  $O\cdots N(1)$  водородным связям. Различные упаковки этих димеров и их взаимодействия являются причиной образования наблюдаемых фазовых состояний.

**Геометрия исследованных молекул.** Молекулы пеганола и бромпеганола в исследованных кристаллических структурах в целом плоские. Среднеквадратичное отклонение атомов от плоскости, проведенной по всем атомам молекулы, исключая  $OH$ -группы и атомы  $C(4)$ , равны  $\pm 0,075$  (**028**),  $\pm 0,060$  (**068**),  $\pm 0,087$  (**090**) и  $\pm 0,087$  Å (**000**) соответственно. Атом кислорода гидроксильной группы и  $C(4)$  отклоняются от этой плоскости во всех молекулах в сторону образования центросимметричного димера ("встречной"  $H$ -связи).

Обращает на себя внимание изменение расстояния  $C(6)\cdots Br$  в смешанных кристаллах. В структуре **028** это расстояние ( $1,797(4)$  Å) укорочено по сравнению с наблюдаемым в бромпеганоле (**100**)  $1,914$  Å [6]. Однако по мере увеличения концентрации молекул бромпеганола в твердых растворах (в структурах **068** и **090**) их значения становятся  $1,836(16)$  и  $1,875(12)$  Å соответственно. Следовательно, при повышении концентрации бромпеганола в смешанном кристалле пеганол—бромпеганол в формировании реального кристалла увеличивается число разрыхленных кристаллических блоков по сравнению со сжатыми [7], что приводит к увеличению эффективной (наблюдаемой) длины связи  $Br\cdots C6$  в сторону общепринятой величины [8].

Анализ кристаллической структуры пеганола,  $Br$ -пеганола и их смешанных кристаллов показал, что для них характерно образование центросимметричного замкнутого димера, состоящего из двух (возможно, разных) молекул. Выявлено, что различные упаковки этого димера и междимерные взаимодействия являются причиной образования наблюдаемых трех фазовых состояний смешанных кристаллов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Тележенецкая М.В., Хашимов Х.Н., Юнусов С.Ю. // Химия природ. соед. – 1971. – № 6. – С. 849 – 856.
2. Тележенецкая М.В., Дьяконов А.Л., Юнусов С.Ю. // Там же. – 1989. – № 6. – С. 857 – 858.
3. Krasnov K.A., Yurova M.N., Kartsev V.J. Nitrogen containing heterocycles and alkaloids. v. 2. – М.: Jridium Press, 2001. – p. 152.
4. Krasnov K.A., Kartsev V.J., Yurova M.N. Ibid. – p. 416.
5. Turgunov K.K., Tojiboev A.J., Mukarramov N.I. et al. 6th Internat. Symp. on the Chemistry of Natural Compounds 28–29 June 2005, Ankara, Turkey. – P. 113.
6. Дьяконов А.Л., Тележенецкая М.В., Ташходжаев Б. // Химия природ. соед. – 1992. – № 2. – С. 233 – 236.
7. Китайгородский А.И. Смешанные кристаллы. – М.: Наука, 1983.
8. Allen F.N., Kennard O., Watson G.D. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. – 1987. – N 12. – P. S1 – S19.