

## КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 548.737:547.914

## КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА СОЛЬВАТА БЕТУЛИНА С ЭТАНОЛОМ

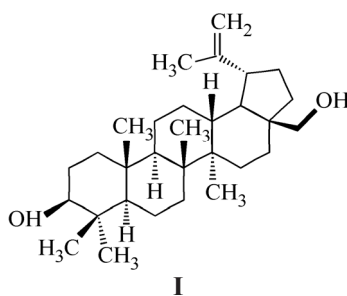
© 2010 Т.Н. Дребущак<sup>1,2\*</sup>, М.А. Михайленко<sup>1,2</sup>, М.Е. Брезгунова<sup>1,2</sup>,  
Т.П. Шахтшнейдер<sup>1,2</sup>, С.А. Кузнецова<sup>3</sup><sup>1</sup>Учреждение Российской академии наук Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН, Новосибирск<sup>2</sup>Научно-образовательный центр "Молекулярный дизайн и экологически безопасные технологии" при Новосибирском государственном университете<sup>3</sup>Институт химии и химической технологии СО РАН, Красноярск

Статья поступила 26 февраля 2009 г.

Определена кристаллическая структура сольвата бетулина, широко распространенного природного соединения, с этанолом 1:1. Данный сольват бетулина кристаллизуется в ромбической сингонии, в пространственной группе  $P2_12_12_1$ ,  $Z = 4$ . Параметры элементарной ячейки:  $a = 7,0159(1)$ ,  $b = 12,4425(2)$ ,  $c = 33,7500(5)$  Å;  $V = 2946,22(8)$  Å<sup>3</sup>. Молекулы бетулина соединены друг с другом и с молекулами этанола водородными связями, в результате чего в структуре выделяются слои, перпендикулярные кристаллографическому направлению  $c$ . Внутри слоя все молекулы соединены водородными связями, между слоями существуют только ван-дер-ваальсовы взаимодействия.

**Ключевые слова:** бетулин, сольваты, водородные связи, рентгеноструктурный анализ.

Бетулин (I),  $C_{30}H_{50}O_2$ , — пентациклический тритерпеновый спирт ряда лупана, получаемый из коры березы [ 1 ], в последнее время широко исследуется благодаря использованию его в качестве биологически активного вещества противовоспалительного, противовирусного, противоопухолевого действия [ 2 ]. Однако физико-химические свойства бетулина и его производных мало изучены. В работах [ 3—5 ] приводятся различные температуры плавления бетулина, полученного разными методами и подвергнутого очистке перекристаллизацией из различных растворителей, что может указывать на существование нескольких полиморфных модификаций или сольватов бетулина с растворителями. Известно, что различные полиморфные модификации могут отличаться по своим физико-химическим свойствам, и при создании новых лекарственных форм должно проводиться всестороннее исследование полиморфизма и псевдополиморфизма [ 6, 7 ]. В литературе на данный момент отсутствует информация о кристаллической структуре бетулина, его полиморфных и псевдополиморфных формах. В настоящей работе определена кристаллическая структура сольвата бетулина с этанолом 1:1.



\* E-mail: tanya@xray.nsu.ru

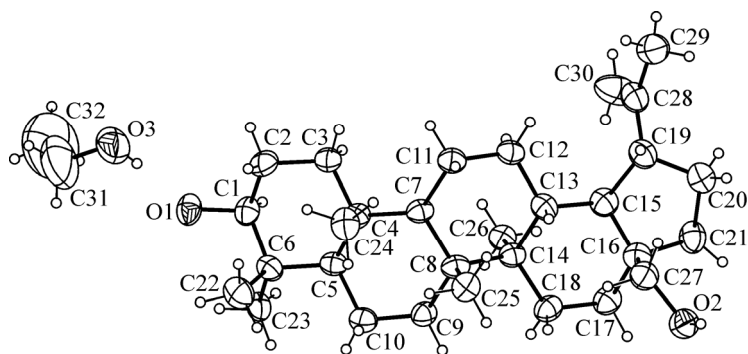


Рис. 1. Вид молекул бетулина и этанола в структуре бетулин:этанол состава 1:1 с нумерацией неводородных атомов и с тепловыми эллипсоидами 30%-й вероятности, атомы водорода изображены с произвольным диаметром

**Экспериментальная часть.** В работе использовался бетулин, полученный в ИХХТ СО РАН (Красноярск) по оригинальной технологии [ 8 ]. Кристаллы сольвата бетулина с этанолом 1:1 были выращены из раствора бетулина в этаноле при медленном испарении растворителя при комнатной температуре. Для монокристаллического исследования был отобран бесцветный прозрачный кристаллик в форме вытянутой пластинки с размерами 0,06×0,16×0,50 мм. Измерения проводились на монокристаллическом дифрактометре Oxford Diffraction KM4 с CCD-детектором ( $\text{CuK}\alpha$ -излучение,  $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$ , монохроматор — изогнутое зеркало,  $\theta_{\text{макс}} = 67,07^\circ$ ) при комнатной температуре. Исследованный сольват бетулина кристаллизуется в ромбической сингонии, в пространственной группе  $P2_12_12_1$ ,  $Z = 4$ . Параметры элементарной ячейки, уточненные по 5968 рефлексам:  $a = 7,0159(1)$ ,  $b = 12,4425(2)$ ,  $c = 33,7500(5) \text{ \AA}$ ;  $V = 2946,22(8) \text{ \AA}^3$ ,  $M = 488,77$ ,  $\rho_{\text{выч}} = 1,102 \text{ г/см}^3$ . Сбор и обработку данных проводили с использованием программного пакета CrysAlisPro [ 9 ]. Измерено 11603 рефлекса, из них 2919 независимых, из них 2424 наблюдаемых ( $I > 2\sigma(I)$ ),  $R_{\text{int}} = 0,026$ . Число уточняемых параметров — 322. Учет поглощения осуществляли эмпирически по эквивалентам по результатам мультисканирования ( $T_{\text{мин}} = 0,822$ ,  $T_{\text{макс}} = 0,970$ ). Структура решена прямым методом и уточнена полноматричным МНК в программах SHELX-97 [ 10 ] с использованием программной оболочки WinGX [ 11 ]. Все неводородные атомы уточнены анизотропно, атомы водорода поставлены в геометрически рассчитанные позиции и уточнены в модели наездника. Окончательные значения факторов:  $R(F^2 > 2\sigma(F^2)) = 0,0516$ ,  $R(F^2) = 0,0599$ ,  $wR(F^2) = 0,1494$ ,  $S = 1,102$ . Структура депонирована в Кембриджской базе структурных данных (CCDC 720935, данные находятся в свободном доступе на сайте [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif)). При анализе структуры и подготовке рисунков использовались программы WinGX [ 11 ], ORTEP-3 [ 12 ], Mercury [ 13 ].

**Результаты и их обсуждение.** В независимой части элементарной ячейки находится одна молекула бетулина и одна молекула этанола. Вид молекул с тепловыми эллипсоидами и нумерацией атомов представлен на рис. 1. Некоторые геометрические параметры приведены в табл. 1. Был проведен статистический анализ геометрии фрагментов молекулы бетулина (длин всех внутримолекулярных связей и валентных углов) по Кембриджской базе структур-

Т а б л и ц а 1

Некоторые длины связей  $d$ ,  $\text{Å}$  и торсионные углы  $\tau$ , град. в молекуле бетулина

Длина	$d$	Угол	$\tau$	Угол	$\tau$
C1—O1	1,429(3)	C1—C2—C3—C4	-56,3(4)	C14—C13—C15—C16	-59,3(3)
C6—C22	1,534(4)	C1—C6—C5—C4	52,4(3)	C14—C18—C17—C16	51,0(4)
C6—C23	1,542(4)	C5—C4—C7—C8	-54,0(3)	C19—C15—C16—C21	-43,6(3)
C19—C28	1,509(5)	C5—C10—C9—C8	57,7(3)	C15—C19—C28—C29	153,1(3)
C28—C29	1,423(6)	C7—C8—C14—C13	62,0(3)	C15—C16—C27—O2	-170,8(3)
C28—C30	1,378(6)	C7—C11—C12—C13	-52,8(4)		
C27—O2	1,425(4)				

ных данных (КБСД) в программе Mogul [14]. В КБСД нет ни одной кристаллической структуры, содержащей молекулу бетулина, поэтому сравнение проводили по аналогичным фрагментам в других структурах. Отличий от среднестатистических значений для аналогичных структурных фрагментов практически не наблюдали. Наибольшие отклонения наблюдались в длинах одинарной связи C28—C29 (1,423(6) Å при среднестатистическом значении 1,47 Å со стандартным отклонением 0,05 Å) и двойной связи C28—C30 (1,378(6) Å при среднестатистическом значении 1,34 Å со стандартным отклонением 0,04 Å). Для этих связей среднестатистические значения и стандартные отклонения были определены в программе Mogul по 338 структурам с аналогичными фрагментами из КБСД. Шестичленные кольца в молекуле бетулина имеют конформацию *кресло*, пятичленное кольцо скручено (см. табл. 1). Аналогичная конформация колец наблюдается и в диацетате бетулина [15]. В молекуле растворителя углеродные атомы локализованы плохо, что проявляется в большой величине тепловых эллипсоидов атомов C31 и C32 (см. рис. 1). Связано это, видимо, с большой подвижностью молекулы этанола в структуре. Более или менее хорошо локализуется в молекуле

Т а б л и ц а 2

Геометрические параметры водородных связей в сольвате бетулина с этанолом

D—H...A	D—H, Å	H...A, Å	D...A, Å	DHA, град.
O1—H1...O2 <sup>i</sup>	0,82	2,01	2,828(3)	172
O2—H2...O3 <sup>ii</sup>	0,82	1,97	2,763(4)	163
O3—H3...O1	0,82	1,99	2,808(4)	174

Примечание. i — код симметрии: 2-x, 1/2+y, 1/2-z;  
ii: 1-x, -1/2+y, 1/2-z.

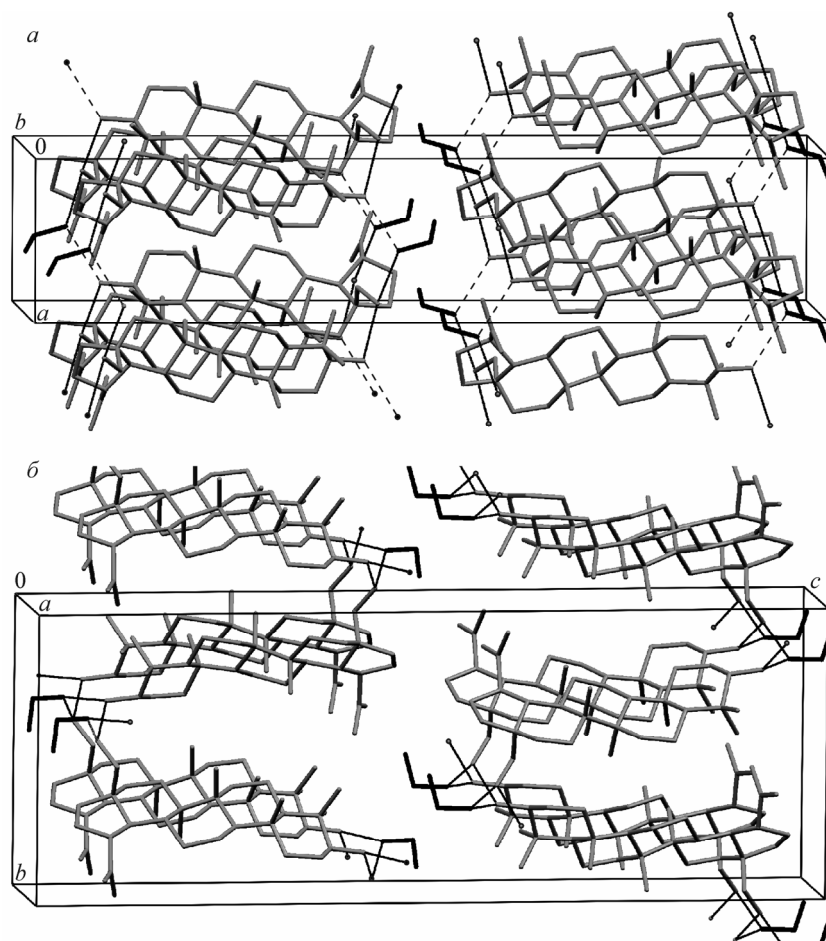


Рис. 2. Фрагмент кристаллической структуры сольвата бетулина с этанолом: *a* — проекция на плоскость *ac*; *b* — проекция на плоскость *bc*. Молекулы этанола выделены темно-серым цветом, бетулина — светло-серым, водородные связи показаны черным, атомы водорода не показаны

этанола только атом кислорода, так как он участвует в образовании водородных связей с молекулами бетулина.

Молекулы бетулина, кроме того что они образуют водородные связи с молекулой растворителя, образуют водородную связь и друг с другом (табл. 2). Водородные связи в кристаллической структуре сольвата образуют бесконечную двумерную сетку вдоль кристаллографических направлений  $a$  и  $b$  (рис. 2), т.е. по водородным связям через молекулы можно уйти на бесконечность в слое, перпендикулярном направлению  $c$ . Таким образом, в структуре можно выделить объемные слои, между которыми нет никаких водородных связей, а существуют только слабые ван-дер-ваальсовы взаимодействия. Слой имеет значительную толщину за счет того, что молекулы бетулина вытянуты вдоль  $c$ . В пределах одной элементарной ячейки перпендикулярно кристаллографическому направлению  $c$  укладывается два слоя. Таким образом, на каждый слой приходится  $c/2$  или  $16,875 \text{ \AA}$ . В слое молекулы бетулина уложены зигзагообразно, соседние молекулы в зигзаге ориентированы относительно друг друга в противоположных направлениях и соединены водородной связью  $O1-H1...O2^i$  (см. табл. 2), т.е. "голова к хвосту". Похожий зигзагообразный мотив укладки наблюдается и в кристаллической структуре диацетата бетулина [15], но в ней отсутствуют классические водородные связи, тогда как в сольвате бетулина с этанолом молекулы растворителя находятся на внешних поверхностях слоев с обеих сторон (см. рис. 2) и закреплены водородными связями с молекулами бетулина, образуя цепочки.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований 08-03-12130.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кислицын А.Н. // Химия древесины. – 1994. – № 3. – С. 3 – 28.
2. Толстиков Г.А., Флехтер О.Б., Шульц Э.Э. и др. // Химия в интересах устойчивого развития. – 2005. – № 13. – С. 1 – 30.
3. Hayek E.W.H., Jordis U., Moche W., Sauter F. // Phytochem. – 1989. – **28**. – P. 2229 – 2242.
4. Komissarova N.G., Belenkova N.G., Spirikhin L.V. et al. // Chem. Nat. Comp. – 2002. – **38**. – P. 58 – 61.
5. Tong-Shuang Li, Jian-Xin Wang, Xue-Jing Zheng // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 1998. – N 23. – P. 3957 – 3965.
6. Byrn S.R., Pfeiffer R.R., Stowell J.G. Solid-State Chemistry of Drugs. – West Lafayette, Indiana: SSCI, Inc., 1999.
7. Winter G. Polymorphs and solvates of molecular solids in the pharmaceutical industry. Reactivity of Molecular Solids / Ed. E.V. Boldyreva, V.V. Boldyrev – N. Y.: John Wiley & Sons LTD, 1999. – P. 241 – 270.
8. Пат. 2264411 Российская Федерация, МПК<sup>7</sup> C07J 53/00, 63/00. Способ получения бетулина / С.А. Кузнецова, Б.Н. Кузнецов, А.Г. Михайлов, В.А. Левданский; опубл. 27.11.2005, Бюл. № 33.
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. // Ibid. – 1997. – **30**. – P. 565.
13. Macrae C.F., Edgington P.R., McCabe P. et al. // Ibid. – 2006. – **39**. – P. 453 – 457.
14. Bruno I.J., Cole J.C., Kessler M. et al. // J. Chem. Inf. Comput. Sci. – 2004. – **44**. – P. 2133 – 2144.
15. Mohamed I.E., Choudhary M.I., Ali S. et al. // Acta Crystallogr. Sec. E. – 2006. – **62**. – P. o1352 – o1354.