

УДК 548.737+547.554

Б.Т. ИБРАГИМОВ, С.А. ТАЛИПОВ

**СПОСОБЫ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНОЙ АССОЦИИ ГОССИПОЛА
В КРИСТАЛЛИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ**

Природное физиологически активное соединение госсипол легко образует клатратные соединения включения практически со всеми низкомолекулярными органическими веществами. Клатраты и полиморфы госсипола с известным строением распределены по 24 группам изоструктурных кристаллов. Они отличаются друг от друга прежде всего способом ассоциации в них молекул госсипола. Проводится подробный анализ всевозможных способов ассоциации госсипола, в которых межмолекулярные Н-связи являются определяющими. Встречаются ассоциаты всех размерностей (0, 1 и 2), за исключением трехмерного, каждый из которых, кроме нульмерного, формируется более чем одной системой межмолекулярных Н-связей. Делается попытка выяснить причины многообразия способов супрамолекулярной ассоциации госсипола исходя из специфических особенностей строения его молекулы.

Оглавление

Введение

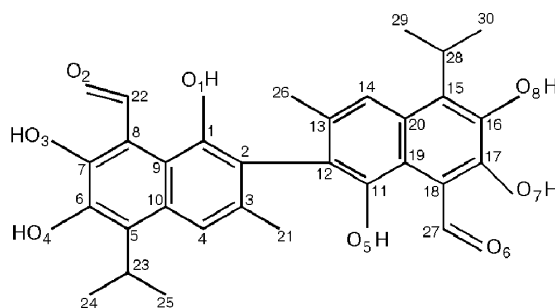
1. Клатратообразующая способность и строение молекулы госсипола
 2. Ассоциация госсипола в конечные супрамолекулярные образования
 - 2.1. Ассоциация с помощью пары симметрически связанных Н-связей
 - 2.1.1. Ассоциация с помощью центросимметричной пары Н-связей
 - 2.1.2. Ассоциация с помощью аксиально симметричной пары Н-связей
 - 2.2. Ассоциация с помощью диполь-дипольных взаимодействий
 3. Ассоциация госсипола в бесконечные супрамолекулярные образования
 4. Ассоциация молекул госсипола в 0-, 1- и 2-мерные образования
 - 4.1. ЭМП I-типа
 - 4.2. ЭМП C-типа
 - 4.3. ЭМП L-типа
 5. Возможные причины многообразия способов ассоциации госсипола в кристаллическом состоянии
- Заключение

ВВЕДЕНИЕ

В начале 80-х годов начала развиваться в качестве самостоятельной науки инженерия кристаллов, задачей которой является понимание межмолекулярных взаимодействий в кристаллическом состоянии и применение накопленных при этом знаний для дизайна органических кристаллов с заданными физическими и химическими свойствами [1]. Другими словами, конечная цель кристаллоинженерии — предсказание кристаллической структуры исходя из строения молекулы,

при котором она должна тесно кооперироваться с рентгеновской кристаллографией и органической химией. Уже на настоящем этапе развития кристаллоинженерия добилась определенных успехов, например при дизайне кристаллов некоторых ароматических углеводородов [2]. Задача несколько усложняется, если в молекуле присутствуют функциональные группы, способные к специфическим межмолекулярным взаимодействиям. Даже при этом задача может быть решена для некоторых простых случаев. Так, карбоновые кислоты ассоциируются в кристалле в димеры путем Н-связывания через свои карбоксильные группы [3], т.е. попарно димеризуются с помощью супрамолекулярного синтона, характерного для этой функциональной группы [4, 5].

Однако реальные органические вещества могут иметь сложное строение с несколькими полярными функциональными группами в молекуле. Одним из таких веществ является госсипол, в молекуле которого существуют 6 гидроксильных и 2 альдегидные группы, локализованные особым образом (см. схему). Знание этого



еще недостаточно для того, чтобы перечислить возможные способы супрамолекулярной ассоциации госсипола в твердом состоянии. Поэтому кристаллоинженерия должна постепенно накапливать фактический кристаллоструктурный материал для того, чтобы решить поставленную перед ней задачу применительно к сложнейшим соединениям. Проведенные рентгеноструктурные исследования свидетельствовали о том, что в некоторых случаях стоящая перед кристаллоинженерией задача может быть весьма сложной, поскольку количество реально существующих способов ассоциации оказалось действительно очень большое (14!). В настоящей статье проводится анализ основных способов супрамолекулярной ассоциации госсипола в его различных кристаллических клатратных соединениях включения и полиморфах и осуществляется попытка к выяснению причин, делающих возможным реализацию большого числа различных супрамолекулярных образований.

1. КЛАТРАТООБРАЗУЮЩАЯ СПОСОБНОСТЬ И СТРОЕНИЕ МОЛЕКУЛЫ ГОССИПОЛА

Госсипол (2,2'-[1,1',6,6',7,7'-гексагидрокси-3,3'-диметил-5,5'-диизопропил-8,8'-диформил]нафталин) ($C_{30}H_{30}O_8$), являющийся желтым пигментом полифенольной природы, находится в ядрах семян и коре корней хлопчатника [6, 7]. Для этого довольно токсичного вещества характерны многочисленные типы физиологического действия, такие как противовирусная [8, 9], интерферон-индуцирующая [10], антифертильная [11, 12] и другие активности [13, 14].

Уникальная склонность госсипола образовывать клатратные соединения включения или комплексы хозяин—гость (клатратогенность) была открыта благо-

Клатраты и полиморфы госсипола с расшифрованной кристаллической структурой

Тип	n^*	Гость	Простр. группа	H:G	$a, \text{Å}$	$b, \text{Å}$	$c, \text{Å}$	$\alpha, \text{град}$	$\beta, \text{град}$	$\gamma, \text{град}$	$V, \text{Å}^3$	$d, \text{г/см}^3$	Литература
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Ia	1	Ацетон	$P-1$	1:1	10,665(2)	11,135(2)	14,379(3)	76,47(2)	108,67(1)	77,72(1)	1494	1,28	[18]
	2	Циклогексанон	$P-1$	1:1	10,803(4)	11,157(5)	14,692(6)	75,39(3)	104,73(3)	76,66(3)	1573	1,30	[19]
	3	Изопропанол	$P-1$	1:1	10,585(1)	11,152(1)	14,017(2)	78,47(1)	108,80(1)	82,36(1)	1500	1,28	[20]
	4	<i>m</i> -Акриловая к-та	$P-1$	1:1	10,996(2)	11,065(3)	13,452(2)	81,76(2)	107,09(2)	85,70(2)	1536	1,31	[21]
	5	Трихлороукс. к-та	$P-1$	1:1	11,425(2)	11,178(3)	13,139(2)	82,93(2)	107,39(2)	84,94(2)	1575	1,44	[21]
	6	Ацетонитрил	$P-1$	1:1	10,938(1)	10,982(2)	14,162(2)	77,99(1)	112,24(1)	77,25(1)	1453	1,28	[22]
	7	Тетрагидрофуран	$P-1$	1:1	10,788(2)	10,979(3)	13,880(2)	80,11(2)	103,87(1)	77,96(2)	1518	1,29	[20]
	8	Этилформиат	$P-1$	1:1	11,049(2)	11,009(2)	14,420(3)	77,25(2)	111,95(2)	78,39(2)	1507	1,31	[21]
	9	1,4-Диоксан	$P-1$	1:1	10,905(2)	11,055(2)	13,772(3)	107,01(2)	96,72(2)	98,68(2)	1546	1,30	[23]
Ib	1	Бутанол	$P-1$	1:1	10,190(2)	11,355(1)	15,618(2)	69,40(1)	108,48(1)	81,07(1)	1530	1,28	[19]
IIa	1	Метанол	$P-1$	1:1	13,420(3)	7,156(2)	14,508(3)	93,51(1)	98,17(1)	94,95(1)	1370	1,33	[24]
	2	Муравьиная к-та	$P-1$	1:1	14,249(3)	6,969(1)	14,620(3)	90,07(2)	92,82(2)	99,09(2)	1431	1,31	[24]
	3	Уксусная к-та	$P-1$	1:1	14,278(7)	6,924(5)	14,706(6)	91,90(5)	92,34(3)	98,71(5)	1435	1,34	[25]
IIb	1	ДМСО	$P-1$	1:1	15,132(2)	7,207(1)	14,726(3)	90,90(1)	66,94(1)	96,15(1)	1468	1,35	[26]
IIc	1	<i>n</i> -Валериан. к-та	$P-1$	1:2	19,387(4)	6,912(2)	14,506(3)	93,22(3)	78,85(2)	96,08(3)	1895	1,27	[27]
IIIa	1	Бензальдегид	$P-1$	2:3	10,959(2)	14,116(2)	11,418(2)	73,62(1)	92,27(1)	91,71(1)	1693	1,33	[28]
IIIb	1	Салицилальдегид	$P2_1/n$	1:2	11,130(2)	29,542(5)	11,744(2)		98,45(1)		3820	1,33	[29]
IVa	1	<i>m</i> -Ксилол	$P-1$	2:1	8,477(1)	14,087(3)	14,411(3)	115,38(1)	75,11(1)	86,60(1)	1474	1,29	[30]
	2	Этилбензол	$P-1$	2:1	8,451(1)	14,195(3)	14,398(3)	114,89(2)	72,89(4)	87,79(1)	1471	1,29	[21]
	3	Тетрахлорометан	$P-1$	1:1	8,847(2)	14,304(6)	13,395(5)	102,54(3)	69,53(3)	91,12(3)	1547	1,44	[31]
	4	Дихлорометан	$P-1$	1:1	8,604(2)	11,858(2)	14,405(3)	84,60(2)	89,14(2)	89,73(2)	1463	1,37	[32]
IVb	1	Диэтиловый эфир	$P2_1/c$	1:1	8,557(2)	14,474(5)	25,651(5)		107,22(2)		3035	1,30	[33,34]
IVc	1	Диэтиловый эфир	$P2_1$	2:1	8,497(4)	14,546(5)	23,031(6)		99,53(2)		2807	1,32	[34]

О к о н ч а н и е т а б л и ц ы

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Va	1	Хлороформ	<i>C2/c</i>	1:1	28,464(4)	8,948(1)	26,480(4)		108,93(1)		6380	1,33	[35]
	2	Изовалер. к-та	<i>C2/c</i>	1:1	28,835(7)	9,063(2)	26,880(4)		109,66(1)		6615	1,25	[36]
Vb	1	Толуол	<i>P2₁/c</i>	4:3	20,615(4)	16,134(3)	19,344(4)		109,14(2)		6078	1,28	[37]
Vc	1	Бензол	<i>P-1</i>	2:1	11,241(3)	14,986(4)	17,380(4)	98,89(2)	99,86(2)	98,91(1)	2800	1,32	[35]
VI	1	Амилакрилат	<i>P-1</i>	2:1	14,425(2)	15,519(1)	16,409(2)	97,89(1)	117,80(1)	67,01(2)	2987	1,31	[38]
VIIa	1	1,3-Диоксан	<i>P-1</i>	1:1	12,149(4)	14,310(3)	18,687(3)	91,08(2)	94,16(2)	94,94(2)	3227	1,25	[39]
VIIb	1	Салицилальдегид	<i>P-1</i>	1:1	13,834(3)	14,874(3)	18,403(2)	66,60(1)	109,12(1)	109,63(2)	3190	1,33	[39]
VIII	1	Дихлорметан	<i>C2/c</i>	1:1	21,320(4)	19,129(6)	15,765(2)		113,05(2)		5916	1,36	[40]
IX	1	Этил(S)-(-)-лактат	<i>C2</i>	5:4	21,562(3)	28,499(3)	25,783(6)		94,38(2)		15797	1,27	[41]
Xa	1	Метилпропионат	<i>C2/c</i>	2:1	11,079(2)	30,724(11)	16,515(5)		90,46(2)		5621	1,33	[42]
	2	Этилацетат	<i>C2/c</i>	2:1	11,143(2)	30,769(5)	16,507(3)		90,25(2)		5659	1,32	[43]
	3	Гексоно-3-он	<i>C2/c</i>	2:1	11,167(1)	30,697(4)	16,743(2)		90,31(1)		5739	1,32	[42]
	4	Бутилацетат	<i>C2/c</i>	2:1	11,221(2)	30,538(9)	17,023(2)		90,48(4)		5833	1,31	[43]
	5	Этилацетилацетат	<i>C2/c</i>	2:1	11,095(2)	30,604(9)	16,955(5)		88,27(2)		5755	1,35	[42]
	6	Дипропиловый эфир	<i>C2/c</i>	2:1	11,544(3)	30,602(7)	16,472(4)		90,84(2)		5818	1,30	[44]
Xb	1	Изобутилацетат	<i>P2₁/n</i>	2:1	11,445(2)	30,724(5)	16,552(2)		91,83(2)		5817	1,32	[45]
XI	1	Пиридин	<i>P2₁/c</i>	1:3	10,276(3)	20,380(4)	19,159(6)		93,95(2)		4003	1,25	[46]
XII	1	1,4-Диоксан	<i>Pbcn</i>	1:3	25,459(9)	11,923(3)	13,608(2)				4131	1,26	[47]
XIII	1	Трополон	<i>C2/c</i>	1:2	35,589(3)	12,889(1)	18,591(2)		118,54(1)		7492	1,35	[48]
		Полиморфы											
P1		— » —	<i>P2₁/c</i>		13,468(2)	21,376(3)	8,794(1)		97,23(1)		2512	1,37	[49]
P2		— » —	<i>C2/c</i>		21,208(8)	19,079(4)	15,267(2)		113,19(2)		5678	1,21	[40, 50]

* Нумерация расшифровки структур в данной подгруппе.

даря нашим исследованиям [15—17]. На сегодняшний день получено и идентифицировано более 110 кристаллических форм госсипола, из которых 85 модификаций — в виде монокристаллов [17]. Строение 42 клатратов и 2 полиморфов, кристаллографические характеристики которых приведены в таблице, определено методом рентгеноструктурного анализа [18—50]. Эти кристаллические модификации распределены по 24 группам изоструктурных кристаллов.

Для облегчения дальнейшего обсуждения воспользуемся понятием *эффективной молекулярной подсистемы* (ЭМП), образуемой эффективными межмолекулярными контактами. К числу последних мы относим контакты молекула—молекула, построенные с участием Н-связей (или других специфических межмолекулярных взаимодействий), а также контакты со значительным перекрытием молекул, взаимодействие которых является чисто ван-дер-ваальсовым (т.е. имеется большое число коротких контактов атом—атом). ЭМП может быть *нульмерной* (I), *одномерной* (C), *двумерной* (L) и *трехмерной* (F) (от английских слов island, chain, layer, framework соответственно).

Клатраты, в которых между молекулами *хозяина* (H) и *гостя* (G) имеются специфические (например, Н-связи, электростатические, диполь-дипольные и т.д.) взаимодействия, Вебер называет *координатоклатратами* [51]. Координатоклатраты, в которых молекулы H и G соединены Н-связями, мы называем *Н-клатратами*. Тогда расшифрованные клатраты госсипола подразделяются на: 1) клатраты без Н-связей между молекулами H и G (обычные клатраты); 2) Н-клатраты, в которых компоненты объединены Н-связями.

Для объяснения поведения многочисленных производных госсипола Адамс с соавторами принимают существование трех таутомерных форм госсипола: альдегидной, лактольной и хиноидной [52]. Во всех исследованных кристаллических формах из этих таутомерных форм госсипола реализуется только одна форма — альдегидная. Данную таутомерную форму госсипол имеет даже в клатрате с ДМСО [26] несмотря на то, что в растворах в этом растворителе госсипол находится преимущественно в лактольной форме [53, 54]. В кристаллическом состоянии молекулы госсипола формируют типичные для многих кристаллических форм centrosymmetric димеры, которые не могут быть образованы, если молекулы госсипола находятся в лактольной форме. По-видимому, энергетической выгодностью димеризации обусловлено смещение лактольно-альдегидного динамического равновесия при кристаллизации в сторону полностью альдегидной таутомерной формы.

Молекула госсипола состоит из двух практически одинаковых плоских фрагментов, каждый из которых содержит нафтильное ядро с примыкающими к нему заместителями. Эти два фрагмента соединены одинарной связью C(2)—C(12) и образуют двугранный угол ϕ , в среднем близкий к 90° . В кристаллических формах госсипола угол ϕ меняется в пределах $72,3—105,5^\circ$.

Молекула госсипола обладает симметрией оси второго порядка. В кристаллических модификациях госсипола эта симметрия не сохраняется, в связи с чем возникает необходимость различить отдельные половинки молекулы. В последующих обсуждениях половинки молекулы госсипола будут идентифицированы с помощью обозначений АВ и CD или C(1)—C(10) и C(11)—C(20) (рис. 1).

Молекула госсипола не способна свободно вращаться вокруг одинарной связи и существует в одном из двух атропостереоизомерных состояний, называемых условно левой и правой формами. Изолируемый из обычных сортов хлопчатника госсипол является рацемическим. Оптически активный госсипол получен разделением рацемата [55, 56] или выделен из специальных сортов хлопчатника [57].

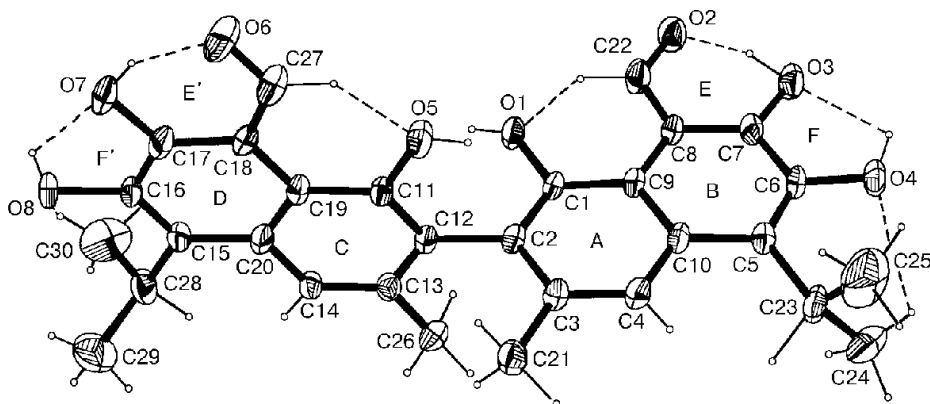


Рис. 1. Конформация и внутримолекулярные водородные связи молекулы госсипола

Изопропильные группы молекулы госсипола могут находиться в двух состояниях, отличающихся друг от друга поворотом вокруг связей C(5)—C(23) или C(15)—C(28) на $\sim 180^\circ$. В этих состояниях атомы водорода H(23) и H(28) находятся в плоскости соответствующего нафтильного ядра, в то время как метильные группы расположены симметрично по обе стороны от этой плоскости. В подавляющем большинстве структур в половине АВ атомы H(4) и H(23), а в половине CD соответственно атомы H(14) и H(28) обращены друг к другу, но в такой конформации симметричность метильных групп относительно плоскости нафтильного ядра нарушается из-за образования внутримолекулярной водородной связи (ВМВС) одной из метильных групп с гидроксильной группой O(4) или O(8). Это также является причиной неупорядоченности изопропильных групп в некоторых кристаллических модификациях госсипола.

Очевидно, что в изолированной молекуле госсипола в пределах каждого из нафтильных ядер атомы ароматической системы должны быть копланарны. Во многих кристаллических формах госсипола действительно копланарность атомов нафтильных ядер близка к идеальной. Однако под воздействием кристаллического поля плоскостность нафтильных ядер может нарушаться, например в полиморфе P1 (см. п. 4.3).

В молекуле госсипола существуют водородные связи двух типов: O—H...O и C—H...O. Н-связи C=O...H—O замыкают шестичленные циклы E и E', а Н-связи O—H...O — пятичленные циклы F и F' (см. рис. 1). Н-связи типа C—H...O образуются между одной из метильных групп изопропильной группы и гидроксильными группами O(4) и O(8), а также между атомами кислорода *пери*-гидроксила и водорода альдегидной группы.

2. АССОЦИАЦИЯ ГОССИПОЛА В КОНЕЧНЫЕ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ

В кристаллах органических соединений молекулы могут быть ассоциированы в конечные и бесконечные образования с помощью специфических взаимодействий, таких как Н-связи, электростатические и диполь-дипольные силы. *Конечные образования* — это протомеры (димеры, тримеры, ...) или супрамолекулы, которых рождает конечный элемент симметрии, расположенный внутри ассоциата. Конечный или закрытый элемент симметрии (это не что иное, как точечный элемент симметрии в кристаллографии) после воздействия на молекулу оставляет его в конечном пространстве. *Бесконечные образования* — это 1-, 2- или 3-мерные беско-

нечные ассоциаты, получаемые из конечных образований при воздействии на них открытыми элементами симметрии (элементы симметрии, содержащие трансляцию). Бесконечные образования характерны только для кристаллических состояний, в то время как конечные ассоциаты могут существовать и в жидком агрегатном состоянии. Известно, что последовательное действие двух закрытых элементов симметрии равносильно действию открытого элемента симметрии (см. описание способа ассоциации в полиморфе P2 и клатратах IV группы, п. 4.2 и 4.3).

2.1. Ассоциация с помощью пары симметрически связанных Н-связей

Молекулам госсипола характерно явление узнавания и попарного ассоциирования с помощью пары Н-связей в димерные образования посредством супрамолекулярных синтонов определенного типа (см. ниже). Отдельные Н-связи супрамолекулярного синтона могут быть симметрически связаны друг с другом с помощью центра инверсии или поворотной оси второго порядка, т.е. закрытыми элементами симметрии.

2.1.1. Ассоциация с помощью центросимметричной пары Н-связей

Молекула госсипола может объединяться с другой энантиомерной молекулой с помощью двух симметрически эквивалентных Н-связей $O(5) \cdots H \cdots O(3)$ с образованием центросимметричного ассоциата (рис. 2, а). Такой способ ассоциации или синтон обозначим с помощью ИН(I) (I от inversion, H от hydrogen bond). При переходе от одной структуры к другой ассоциаты (их в дальнейшем условно назовем *димерами*) обычно остаются весьма похожими: параметры Н-связи (длина Н-связи колеблется в интервале 2,70—3,05 Å) и характер перекрывания нафтильных ядер мало меняются. Величина расстояния между нафтильными ядрами в димерах находится в интервале 3,32—3,52 Å. Практически во всех расшифрованных кристаллических формах госсипола нафтильные ядра димера располагаются антипараллельно. Антипараллельная ориентация половин молекул госсипола несомненно обусловлена диполь-дипольным взаимодействием. В литературе отсутствуют данные о дипольном моменте молекулы госсипола. Ясно, однако, что каждая половина молекулы, к нафтильному ядру которой с одной стороны присоединены четыре сильно полярные функциональные группы, в свою очередь, должна обладать значительной полярностью. Действительно, значение дипольного момента половины молекулы госсипола, вычисленное нами методом CNDO3, составило 4,96 Дб. Следовательно, молекулы госсипола удерживаются в димере за счет двух типов взаимодействия: Н-связей и достаточно сильного диполь-дипольного притяжения. В связи с тем, что последний из этих взаимодействий всегда существует одновременно с первым, т.е. является производным от него, диполь-дипольное взаимодействие в димере мы специально не рассматриваем и не описываем отдельным синтоном. Существование двух типов взаимодействия делает центросимметричный димер наиболее прочным среди других конечных образований и объясняет его большую распространенность в кристаллических модификациях госсипола. Поэтому способ ассоциации или синтон ИН(I) может быть назван *основным способом* или *синтоном*. По-видимому, димеризация с помощью этого синтона имеет место и в растворах, чем и объясняется невозможность разделения рацемического госсипола и большинства его производных обычными приемами классической стереохимии [57].

Другая возможность образования центросимметричного димера представлена на рис. 2, б, когда молекула госсипола ассоциируется с энантиомерной молекулой с помощью парных центросимметричных Н-связей $O(1) \cdots H \cdots O(2)$. При этом ато-

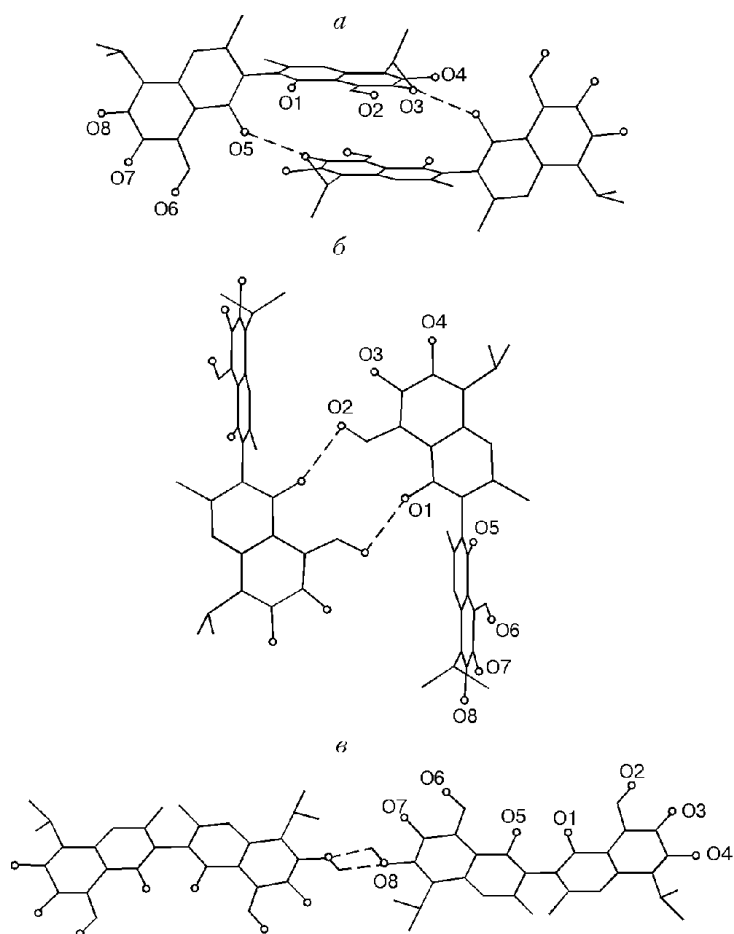


Рис. 2. Ассоциация молекул госсипола с помощью двух Н-связей, связанных центром инверсии, т.е. посредством синтонов ИН(I) (а), ИН(II) (б) и ИН(III) (в)

мы контактирующих нафтильных ядер располагаются в одной плоскости и перекрытия этих ядер не происходит (синтон ИН(II)). От этих двух способов образования centrosymmetric димеров существенно отличается третий тип centrosymmetric ассоциации ИН(III), в котором с помощью парной тандемной Н-связи O(8)...O(8) длиной 2,66 Å соединяются две энантиомерные молекулы хозяина (см. рис. 2, в).

2.1.2. Ассоциация с помощью аксиально симметричной пары Н-связей

Ассоциирование с помощью парных Н-связей осуществляется не только между энантиомерными молекулами, но и между молекулами одинаковой хиральности. В таких случаях элементом симметрии, связывающим две молекулы, является поворотная ось второго порядка. Возможны два типа таких супрамолекулярных синтонов. В первом случае гидроксильная группа O(1)—H образует Н-связь с атомом кислорода альдегидной группы O(6) (рис. 3, а). Обозначаем такой способ ассоциации или синтон АН(I), где А происходит от axial (осевой). Среднеквадратичные плоскости сближенных нафтильных ядер молекул госсипола не будут параллельными, но расстояние между атомами в регионе их перекрытия колеблется

Рис. 3. Ассоциация молекул госсипола с помощью аксиально симметричной пары Н-связей, т.е. посредством синтонов АН(I) (а), АН(II) (б) и АН(III) (в)

от 3,25 до 3,50 Å. Это свидетельствует о существовании определенного диполь-дипольного взаимодействия в димере.

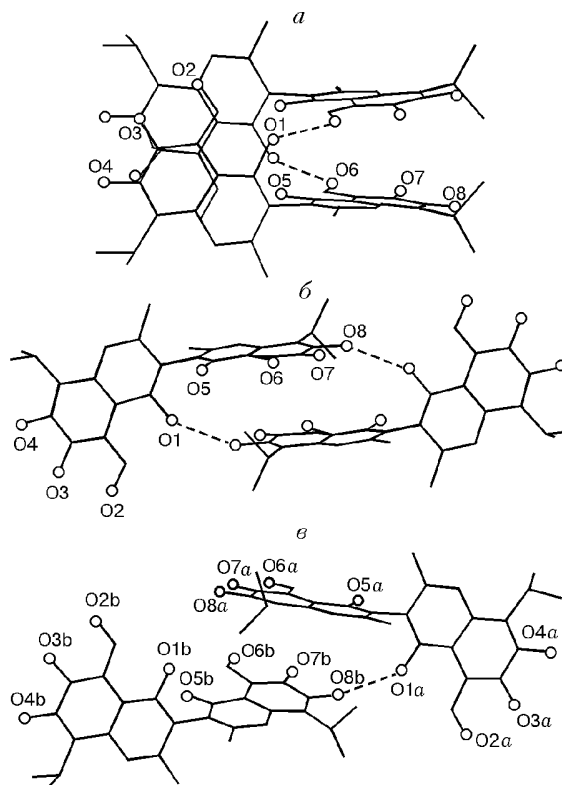
Во втором типе ассоциации (АН(II)) молекулы объединены с помощью парной Н-связи O(1)—H...O(8). Здесь также наблюдаются укороченные контакты, свидетельствующие о диполь-дипольном взаимодействии между молекулами (см. рис. 3, б). Тенденция к формированию аналогичных ассоциатов наблюдается в структурах клатратов Vc группы и Н-клатратах VII группы (АН(III)), где одно расстояние между соответствующими гидроксильными группами соответствует расстоянию Н-связи, а другое существенно увеличено и указывает на отсутствие такой связи (см. рис. 3, в).

2.2. Ассоциация с помощью диполь-дипольных взаимодействий

Аналогично ассоциации с помощью парных Н-связей попарную агрегацию с помощью диполь-дипольных взаимодействий можно разделить на два типа: ассоциация связанных центром инверсии нафтильных ядер и ассоциация нафтильных ядер, связанных с помощью поворотной оси второго порядка.

Диполь-дипольное взаимодействие нафтильных ядер, связанных центром инверсии, наблюдается в Н-клатратах II группы. Такой способ ассоциации, или синтон обозначим ID(I) (рис. 4, а). Схожие ассоциаты со все меньшим перекрытием ядер наблюдаются в клатратах IV группы (см. рис. 4, б), V группы (см. рис. 4, в), а также в Н-клатратах VI группы (см. рис. 4, г). Следует отметить, что в этих ассоциатах взаимные расположения молекул, а следовательно, степени диполь-дипольного взаимодействия достаточно сильно различаются.

Диполь-дипольное взаимодействие между молекулами одинаковой хиральности имеет место в Н-клатратах X группы, где оба нафтильных ядра молекулы госсипола участвуют в таких взаимодействиях (синтоны AD(I) и AD(II)) (рис. 5, а, б). При этом перекрытие взаимодействующих половин и их взаимная ориентация остаются схожими и нафтильные ядра не взаимодействующих половин молекул оказываются параллельными. Другой тип таких взаимодействий наблюдается в Н-клатратах IX группы (синтон AD(III)) (см. рис. 5, в).



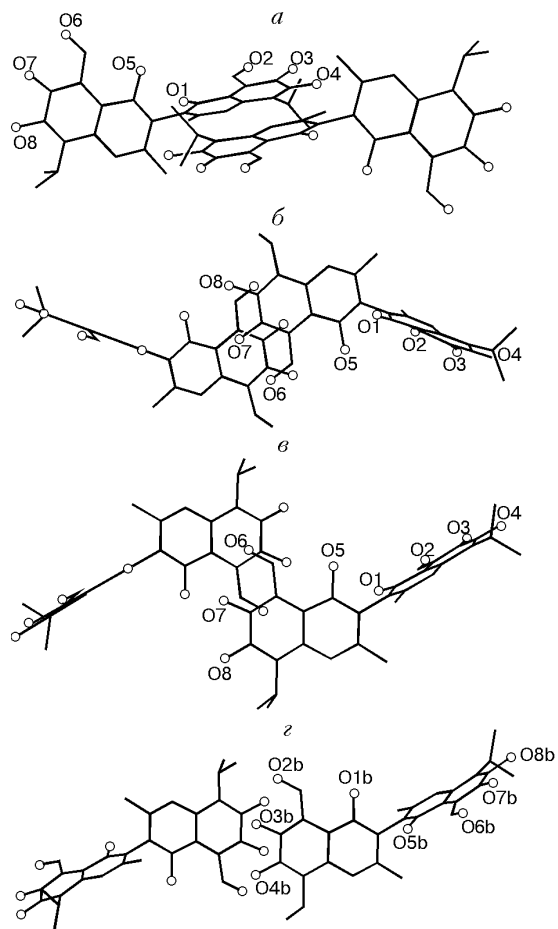


Рис. 4. (слева) Ассоциация молекул госсипола (синтон ID(I)) с помощью диполь-дипольного взаимодействия нафтильных ядер, связанных центром инверсии (а), и при все меньшем перекрытии этих ядер (б—в)

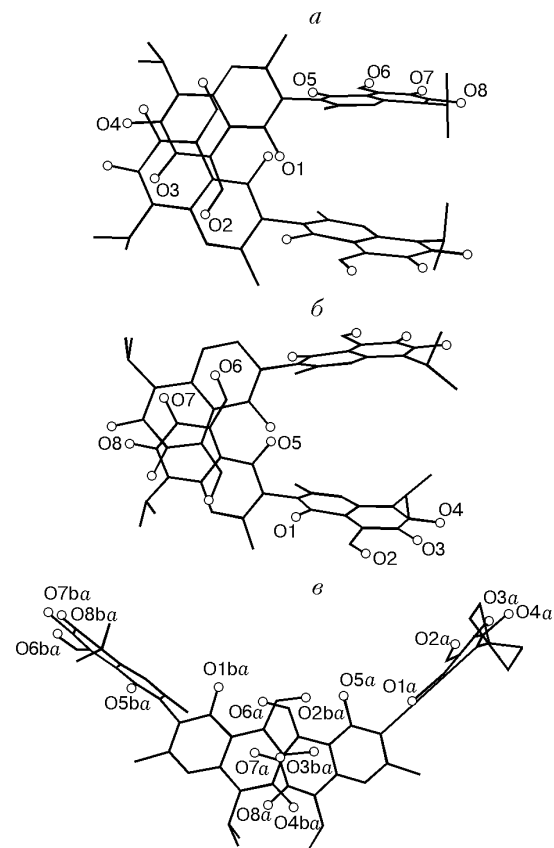
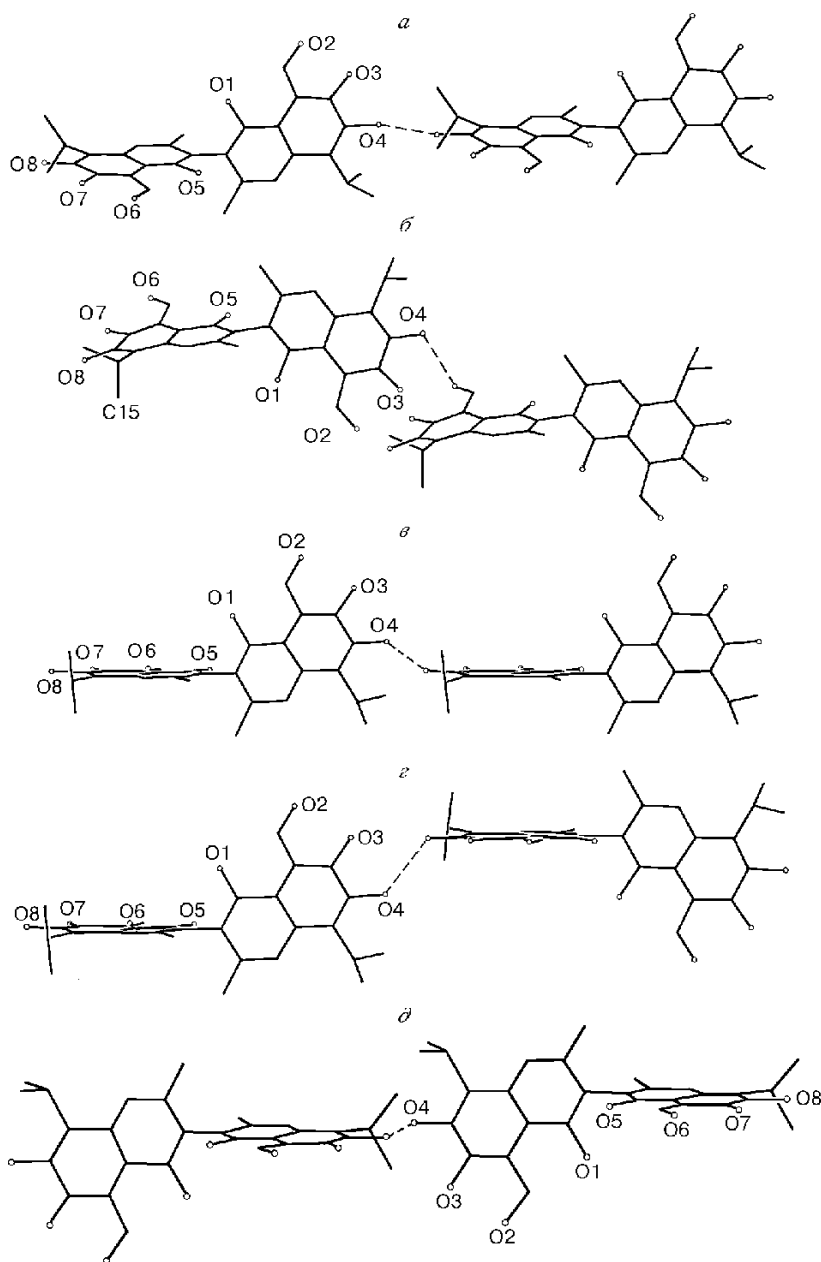


Рис. 5. (справа) Ассоциация молекул госсипола с помощью диполь-дипольного взаимодействия нафтильных ядер, связанных простой осью второго порядка (синтоны: AD(I) (а), AD(II) (б) и AD(III) (в))

3. АССОЦИАЦИЯ ГОССИПОЛА В БЕСКОНЕЧНЫЕ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ

При воздействии на конечные супрамолекулярные образования открытыми элементами симметрии, такими как простая трансляция (T), винтовая ось второго порядка (S) и плоскость скользящего отражения (G), образуются бесконечные супрамолекулярные образования в виде цепей (колонок) и слоев. Наиболее часто встречающимся в кристаллах госсипола таким элементом симметрии является трансляция, а супрамолекулярным ассоциатом — цепь или колонка.



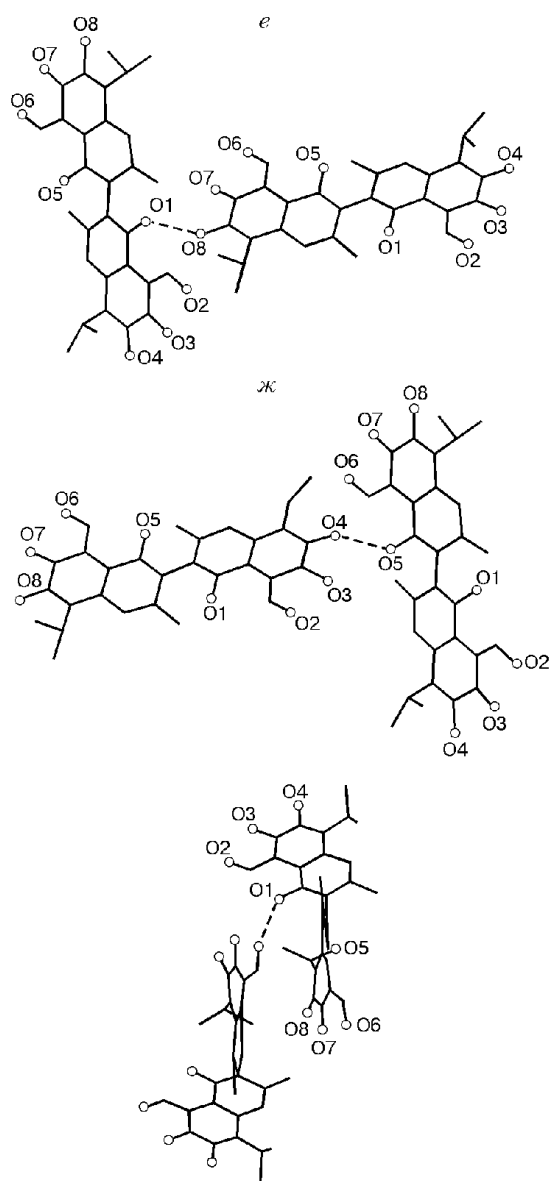


Рис. 6. Ассоциация госсипола в бесконечные супрамолекулярные образования.

Синтон: T(I) (а), T(II) (б), S(I) (в), G(I) (г), G(II) (д), G(III) (е), G(IV) (ж)

Простая трансляция Н-связи O(8)—Н...O(4) синтоном T(I) (рис. 6, а) является самым типичным способом ассоциации госсипола. Другой способ объединения в колонки посредством простой трансляции Н-связи O(4)—Н...O(8) представлен на рис. 6, б.

Н-связь O(8)—Н...O(4) между молекулами госсипола, связанными винтовой осью второго порядка, характерна только Н-клатратам X группы. Соответствующий синтон S(I) показан на рис. 6, в.

Четыре типа Н-связи, формирующие бесконечные ассоциаты, возможны между молекулами, связанными плоскостью скользящего отражения. Межмолеку-

лярные водородные связи (ММВС) O(4)—H...O(8) с синтоном G(I) представляют собой первый из этих взаимодействий (см. рис. 6, *з*). Синтонам G(II) (см. рис. 6, *д*) и G(III) (см. рис. 6, *е*) соответствуют ММВС O(1)—H...O(8) и O(4)—H...O(5). Следует отметить следующие особенности этих синтонов. Во всех известных случаях диэдральный угол между находящимися в H-связях нафтильными ядрами молекул госсипола близок к 90°, в то время как в случае синтонов G(II) и G(III) значение этого угла находится около 55°. Последнему типу синтона рассматриваемой группы

с H-связью O(1)—H...O(6) также свойственна своя специфика. Так, синтон G(IV) (см. рис. 6, *ж*) характерен полиморфу P1, нафтильное ядро C(11)—C(20) в котором расположено практически антипараллельно такому же ядру ассоциируемой молекулы. Эти нафтильные ядра сильно отталкиваются областью изопропильных групп и гидроксильных O(7)—H и O(8)—H, что проявляется в существенной некопланарности атомов данного нафтильного ядра. Возникает естественный вопрос, почему здесь не наблюдается диполь-дипольное взаимодействие и расстояние между соответствующими нафтильными ядрами не меньше 4 Å? По-видимому, из-за влияния гидроксильной и метильной групп другой половины молекулы через пространство существенно меняется распределение π -электронов на данной половине, приводя к изменению величины и направления ее дипольного момента.

4. АССОЦИАЦИЯ МОЛЕКУЛ ГОССИПОЛА В 0-, 1- И 2-МЕРНЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ

4.1. ЭМП I-типа

В кристаллическом состоянии нульмерная ассоциация госсипола или ЭМП I-типа реализуется только в одном случае — в комплексах госсипола, относящихся к III группе. В кристаллах этой группы молекулы госсипола объединены в типичные центросимметричные димеры с помощью основного синтона H(I). Другие межмолекулярные H-связи или специфические взаимодействия отсутствуют (рис. 7). Каждый центросимметричный димер имеет H-связи с четырьмя молекулами гостя типа А и В. Две молекулы типа А образуют H-связи с гидроксильными группами O(1)—H димера, а две молекулы типа В с двумя гидроксильными группами O(8)—H нульмерного ассоциата, т.е. димеры в основном окружены молекулами G и закрыты для H-связей с другими молекулами госсипола.

4.2. ЭМП C-типа

В структуре трисольвата госсипола с пиридином (XI группа) отсутствуют конечные супрамолекулярные образования хозяйских молекул. В комплексе молекулы госсипола в основном окружены молекулами пиридина, причем каждая молекула хозяина имеет H-связи с тремя молекулами G длиной около 2,75 Å (рис. 8, *а*).

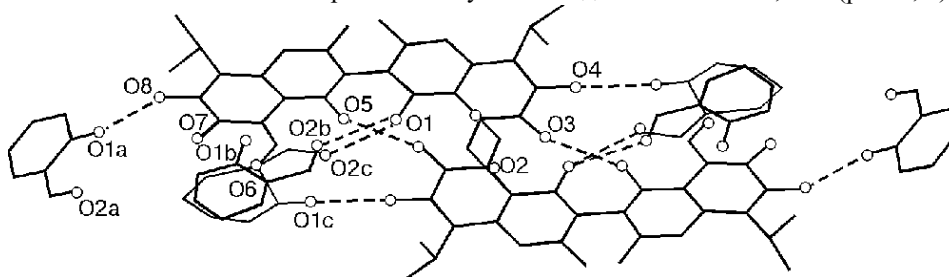


Рис. 7. Нульмерный ассоциат в комплексе госсипола с бензальдегидом

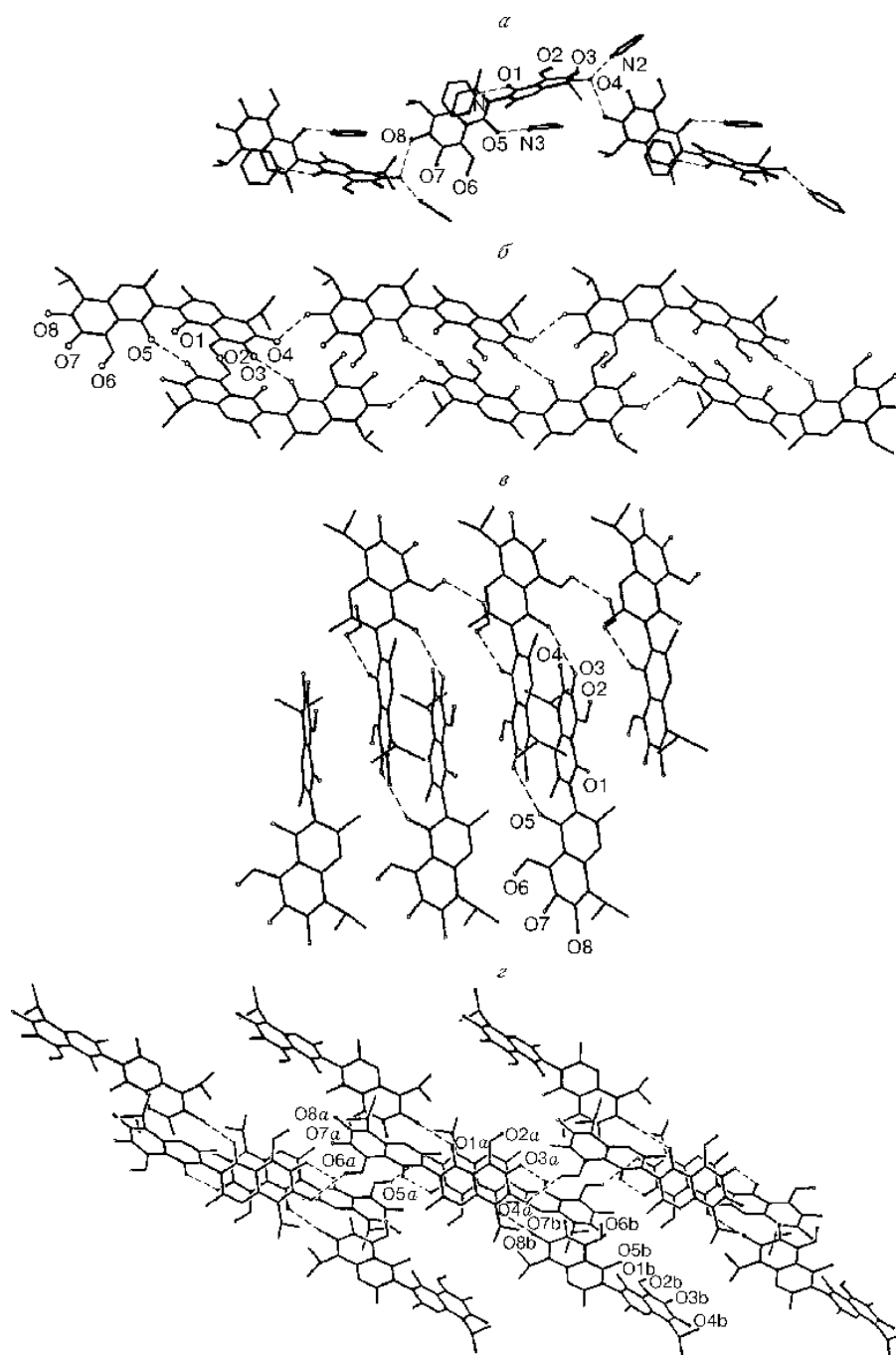


Рис. 8. Одномерная ассоциация молекул госсипола в трисольвате с пиридином (а), в Н-клатратах I группы (б), в Н-клатратах II группы (в) и в Н-клатратах VI-группы (г)

Поэтому молекулы госсипола образуют немногочисленные малоэффективные контакты между собой. Среди этих контактов только один имеет характер Н-связи — гидроксильная группа O(8)—H молекулы госсипола образует Н-связь с атомом

O(4) другой молекулы, т.е. имеет место формирование бесконечных цепей с помощью синтона G(I), единственного в структуре.

В клатратах I группы энантиомерные молекулы хозяина объединены в центросимметричные димеры с помощью синтона IH(I). Димеры объединяются в колонки с помощью H-связи O(8)—H...O(4) синтоном T(I), а существующий ассоциат наибольшей размерности описывается синтоном IH(I) + T(I) (см. рис. 8, б). На поверхности колонок находятся как гидрофильные, так и гидрофобные области молекул госсипола. Изопропиловая и метильная группы половин CD и обе нафтильные ядра образуют гидрофобную часть стенки колонок, в то время как группы O(1)—H, O(4)—H и атом O(6) — гидрофильную часть. Характер и параметры H-связей, размеры гидрофильных и гидрофобных областей колонок могут меняться от структуры к структуре, что определяется природой молекулы G. Форма и размеры молекул G могут меняться в широких пределах.

Другой пример ЭМП C-типа представлен H-клатратами II группы. В комплексах этой группы молекулы госсипола попарно объединены в типичные центросимметричные димеры синтоном IH(I) (см. рис. 8, в). В них молекулы имеют минимальную величину диэдрального угла между плоскостями нафтильных ядер ($\sim 70^\circ$) среди известных кристаллических форм госсипола. Это позволяет антипараллельным нафтильным ядрам димера разместиться параллельно в направлении оси y, т.е. приводит к образованию колонки в виде стопки, в формировании которых, несомненно, определенную роль играет диполь-дипольное взаимодействие синтона ID(I) (см. рис. 4, а). Поэтому данный тип одномерной ассоциации реализуется за счет комбинации H-связей и диполь-дипольных взаимодействий между молекулами госсипола при упаковке в стопку димеров (действием синтона IH(I) + ID(I)). Поверхность колонки имеет больше гидрофильных областей, нежели гидрофобных, где открытыми остаются группы O(1)—H, O(4)—H, C(27) = O₆, O(7)—H и O(8)—H. При включении карбоновых кислот и моноатомных спиртов колонки остаются неизменными, но в случае H-клатрата с ДМСО из-за особой формы и размера гостевых молекул центросимметричные димеры колонок должны существенно раздвинуться в направлении увеличения длины H-связи, в результате образуется новая центросимметричная бифуркатная H-связь O(8)—H...O(8), приводящая к образованию бислоев с помощью синтона IH(I) + ID(I) + IH(III).

В H-клатратах VI группы имеется два сорта хозяйских молекул разной хиральности: молекулы A формируют центросимметричные димеры с помощью H-связей O(5)—H...O(3) синтона IH(I), а молекулы B прикреплены к этим димерам двумя H-связями O(1A)—H...O(8B) (AH(II)), O(1B)—H...O(8A) (AH(II)), образуя центросимметричные тетрамеры (IH(I))/2(AH(II)), в которых независимые молекулы A и B связаны локальной некристаллографической осью второго порядка. С помощью H-связей O(4A)—H...O(6A) тетрамеры в направлении оси y объединены в колонки, т.е. ассоциат наибольшей размерности описывается синтоном ((IH(I))/2(AH(II)) + T(II)) (см. рис. 8, з). Молекулы хозяина A и B, с которыми молекула сложного эфира имеет H-связь, принадлежат одному и тому же тетрамеру и имеют одинаковую хиральность.

На рис. 9 показана колонка молекул госсипола, наблюдаемая в полиморфе P2 и клатратах VIII группы. Посредством H-связи O(5)—H...O(3) молекулы объединены в центросимметричные димеры. Гидроксильная группа O(1)—H образует H-связь с атомом кислорода альдегидной группы O(6). Молекулы, участвующие в H-связи O(1)—H...O(6), преобразуются друг в друга осью второго порядка и имеют одинаковую хиральность. Суммарным действием синтона IH(I) + AH(I) образуется

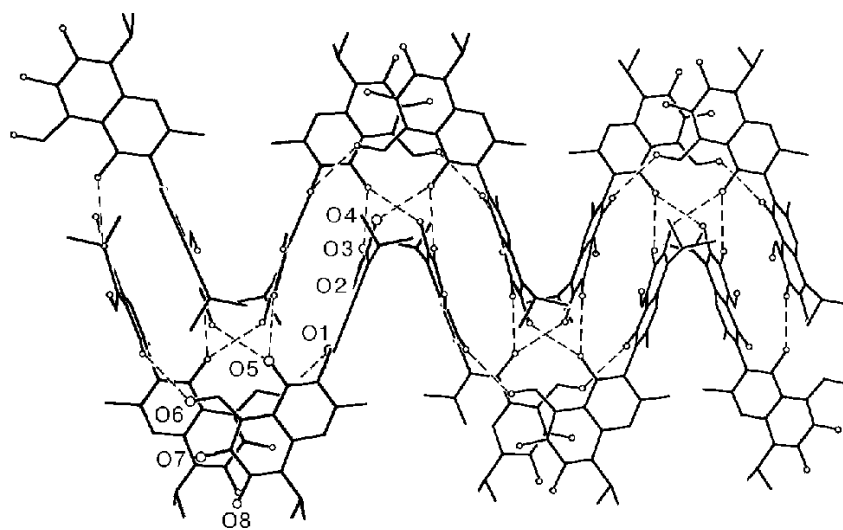


Рис. 9. Колонки молекул госсипола, имеющиеся в структуре полиморфа Р2 и в клатрате с хлористым метиленом

синусоидальная колонка, на поверхности которой расположены как полярные, так и неполярные участки молекул госсипола.

В клатратах госсипола с хлороформом и изовалериановой кислотой молекулы госсипола попарно объединены в centrosymmetric димеры с помощью Н-связей O(5)—H...O(3) одинаковой длины 2,78 Å. Эти димеры, связанные осью второго порядка, объединены с помощью Н-связей O(1)—H...O(8) и O(8)—H...O(4) в колонки (рис. 10, а), параллельные направлению [101]. Эти колонки могут быть

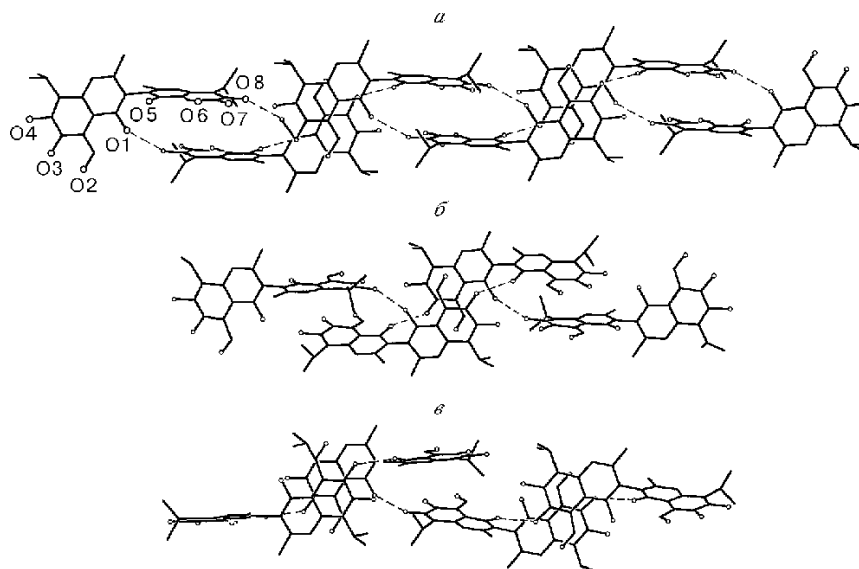


Рис. 10. Формирование бесконечных колонок в клатратах госсипола с хлороформом (а), бензолом (б) и толуолом (в)

получены действием синтона $\text{IH(I)} + \text{AH(II)} + \text{T(I)}$. Нафтильные ядра C(1)—C(10) и C(11)—C(20) параллельны оси колонки, причем угол между плоскостями нафтильных ядер C(11)—C(20) , связанных с помощью оси второго порядка, составляет $19,3^\circ$. Гидрофильные группы молекул госсипола спрятаны внутри колонок, в результате чего взаимодействие между колонками имеет чисто ван-дер-ваальсовый характер. Похожий тип ассоциации молекул госсипола наблюдается в клатратах с бензолом (см. рис. 10, б) и толуолом (см. рис. 10, в).

4.3. ЭМП *L-muna*

Бислои, характерные для структур клатратов IV группы, образуются в результате действия синтона $\text{IH(I)} + \text{IH(II)} + \text{T(I)}$. Сначала действием первых двух составляющих синтона формируются колонки, которые далее сшиваются в бислои с помощью третьего компонента синтона. Строение бислоев такое, что все полярные группы обращены вовнутрь, а их поверхность образована гидрофобными участками молекул госсипола. Поэтому в кристаллах взаимодействие между бислоями чисто ван-дер-ваальсовое. Поверхность бислоев неровная, она имеет выступы и впадины (рис. 11, а).

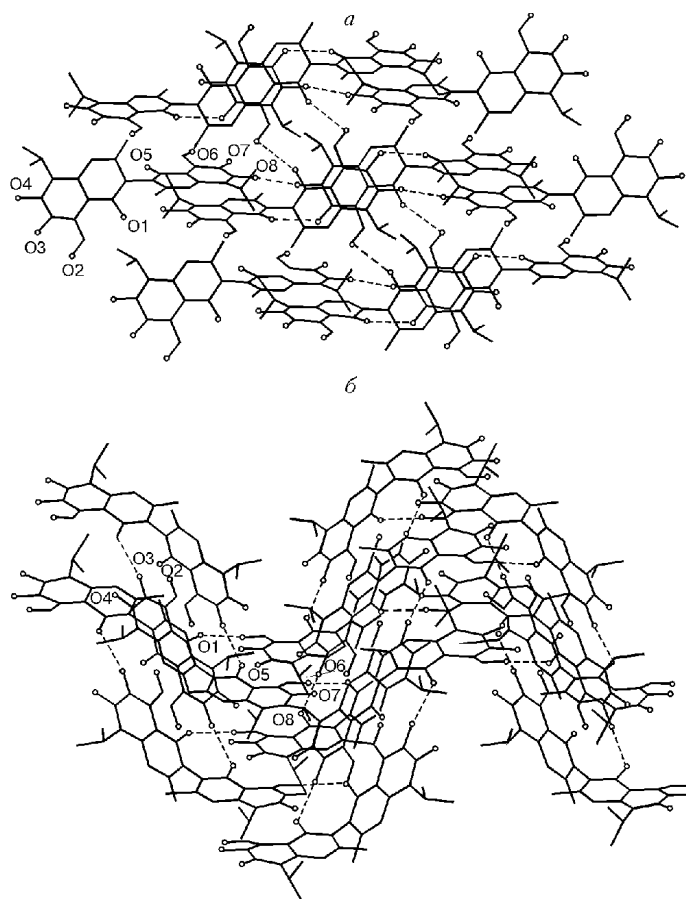


Рис. 11. Двумерные ассоциаты (бислои) в клатратах госсипола IV группы (а) и в полиморфе P1 (б)

В кристаллической структуре P1 молекула госсипола ассоциирована с энантиомерной молекулой с помощью основного синтона ИИ(I). Нафтильное ядро C(11)—C(20) расположено практически антипараллельно такому же нафтильному ядру соседней молекулы, полученной симметрическим преобразованием с помощью плоскости скользящего отражения. В результате между этими молекулами становится возможным образование Н-связи O(1)—Н...O(6). С помощью синтона ИИ(I) + G(IV) образуется гофрированный бислой (см. рис. 11, б), в котором все полярные группы спрятаны внутри бислоя, а его поверхность выстлана гидрофобными участками молекул.

Структура Н-клатратов X группы характеризуется отсутствием типичных centrosymmetричных димеров, которые наблюдались во многих кристаллических формах госсипола. В ММВС типа хозяин—хозяин участвуют всего две гидроксильные группы O(4)—H и O(8)—H из восьми полярных функциональных групп молекулы госсипола, способных к Н-связыванию (рис. 12, а). Н-связи с участием

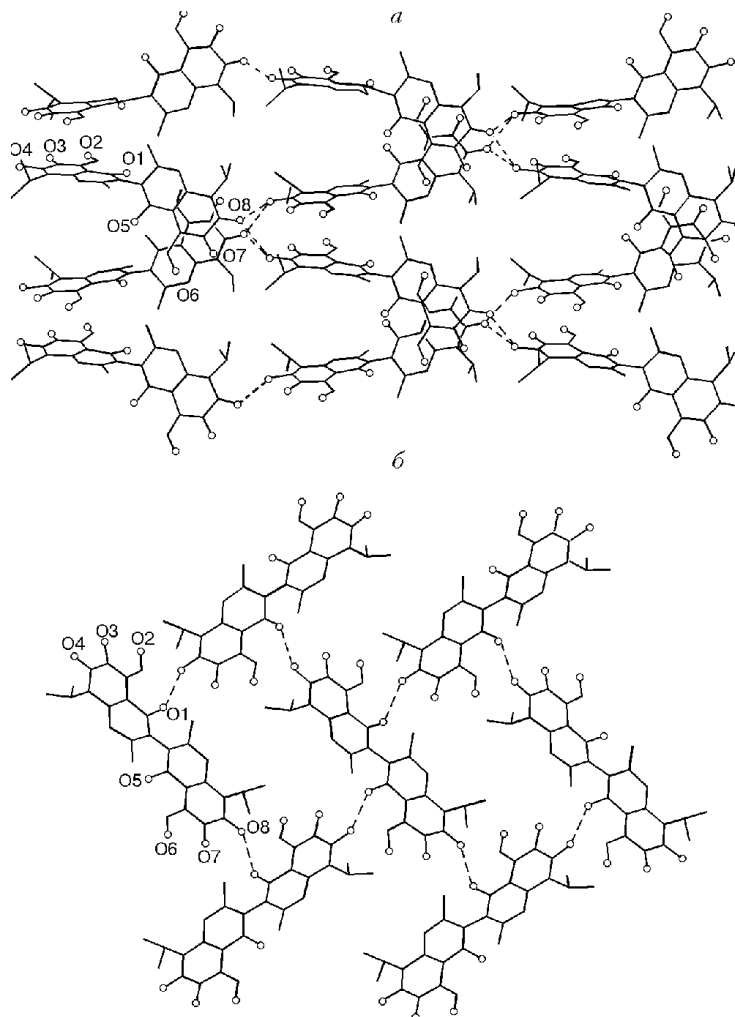


Рис. 12. Двумерные ассоциаты в Н-клатратах госсипола X группы (а) и XIII группы (б)

этих гидроксильных групп $O(4)–H…O(8)$ и $O(8)–H…O(4)$, т.е. синтоны $T(I)$ и $S(I)$, объединяют молекулы госсипола в бислои, параллельные плоскости ab . Особенностью этих H -клатратов является то, что бислои состоят из молекул одинаковой хиральности, причем чередуются бислои с противоположной хиральностью. В таких бислоях плоскость нафтильного ядра $C(11)–C(20)$ исходной молекулы $I(x, y, z)$ и такого же ядра молекулы $II(1-x, y, 1,5-z)$, связанной с исходной посредством оси второго порядка, почти параллельны — соответствующий угол равен 8° . По-видимому, во взаимной ориентации этих нафтильных ядер, как и нафтильных ядер $C(1)–C(10)$ исходной молекулы и молекулы $III(-x, y, 1,5-z)$ (двугранный угол между среднеквадратичными плоскостями этих ядер составляет 26°), определенную роль играют диполь-дипольные взаимодействия, т.е. бислои описываются синтоном $T(I) + S(I) + AD(I) + AD(II)$.

В H -клатратах госсипола с трополоном молекулы госсипола объединяются с помощью двух типов водородных связей: $O(8)–H…O(1)$ и $O(4)–H…O(5)$, т.е. синтоном $G(II) + G(III)$. Обе гидроксильные группы $O(1)–H$ и $O(5)–H$ становятся акцепторами во взаимодействиях молекул, что наблюдается крайне редко в кристаллах госсипола. Каждая молекула связывается с четырьмя молекулами, полученными симметрическими преобразованиями с помощью плоскости скользящего отражения. В результате образуется бесконечный монослой, две поверхности которого неэквивалентны (см. рис. 12, б). Одна поверхность монослоя, обращенная к гостевым молекулам, гидрофильна, а другая поверхность гидрофобна и контактирует с такой же поверхностью соседнего монослоя с образованием бислоя.

5. ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЧИНЫ МНОГООБРАЗИЯ СПОСОБОВ АССОЦИИИ ГОССИПОЛА В КРИСТАЛЛИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ

Данные таблицы свидетельствуют об уникальных клатратогенных свойствах госсипола. В качестве хозяина госсипол образует клатраты или клатратоподобные молекулярные комплексы со всеми опробованными весьма различными низкомолекулярными органическими веществами и в этом отношении безусловно является рекордсменом среди упоминающихся в литературе клатратообразователей. Таким образом, есть все основания говорить об универсальности госсипола в роли клатратообразователя.

Уникальная клатратогенность госсипола в свою очередь обусловлена свойством госсипола легко менять способы ассоциации молекул хозяина в кристаллах в зависимости от природы гостевой компоненты. Поэтому выясняя возможную причину уникальной клатратогенности госсипола, можно считать установленными и причины многообразия способов супрамолекулярной ассоциации госсипола.

Специфической особенностью госсипола являются типичность и высокая степень пространственного разделения гидрофобных и гидрофильных областей в кристаллических формах госсипола: в гидрофильных областях концентрируются полярные функциональные группы, в гидрофобных областях — фрагменты молекул, лишенные сколько-нибудь значительной локальной полярности. Этот эффект обнаруживается уже в полиморфе $P1$, где в результате H -ассоциации молекулы объединяются в бислои; внутри бислоев находятся гидрофильные участки молекул госсипола, а на поверхности бислоев — гидрофобные. При кристаллизации госсипола с участием молекул растворителя подготавливаются гидрофобные полости для включения неполярных гостевых молекул (собственно или просто клатраты) и гидрофильные полости для включения полярных молекул (H -клатраты), т.е. химическая природа (полярность) гостевой молекулы предопределяет природу возникающей полости. Поэтому структура клатратов с гидрофильными и гидрофобными гостевыми молекулами существенно различается — ни в одном случае полярные молекулы не образуют клатраты, изоструктурные с клатратами неполярных

гостевых молекул, что и приводит к существованию структурно различных семейств собственно клатратов и H-клатратов. Высокая степень гидрофобно-гидрофильного разделения препятствует образованию трехмерного каркаса или ЭМП F-типа на основе H-связей, несмотря на наличие в молекуле госсипола большого числа полярных групп, способных выполнять как протонодонорные, так и протоноакцепторные функции. Структура клатратов каждого семейства сильно зависит от размера и формы гостевых молекул. Поэтому даже в пределах одного гомологического ряда гостей происходят многочисленные морфотропные переходы. Вместе с тем каждый реализующийся тип структуры обладает значительной гибкостью, и представители одной группы изоструктурных комплексов иногда заметно различаются по параметрам решетки, что свидетельствует о подстройке хозяйской матрицы к специфике гостевых молекул.

Почему именно госсипол обладает такими особенностями в качестве клатратообразователя?

Очевидно, ответ на этот вопрос следует искать в особенностях строения его молекулы. Анализ имеющегося структурного материала и химической структуры госсипола указывает на следующие причины, ответственные за особые клатратогенные свойства госсипола.

1. Набор и специфическое расположение протонодонорных и протоноакцепторных групп в молекуле. В каждой половине молекулы госсипола присутствуют три протонодонорные и одна протоноакцепторная группы. Эти группы расположены по одну сторону от линии, проходящей через середины связей C(1)—C(2) и C(5)—C(6). По другую сторону от этой линии размещены только гидрофобные заместители. Таким образом, гидрофобно-гидрофильное разделение имеется уже в самой молекуле госсипола, что и предопределяет возможность возникновения чисто гидрофильных и чисто гидрофобных полостей в клатратах. Первостепенную роль в структурах кристаллических форм госсипола играют H-связи. Именно они обуславливают качественное постоянство структурного мотива при возможности количественных вариаций, что делает подструктуру хозяина гибкой и создает возможность ее подладки к индивидуальным характеристикам гостей. Однако большое число и высокая локальная концентрация функциональных групп, способных принимать участие в H-ассоциации, делают стерически невозможной одновременную реализацию всех потенциально осуществимых H-связей. Поэтому в каждом конкретном случае возникают те H-связи, которые обеспечивают оптимальную структуру данного клатрата. Набор и расположение активных групп в молекуле госсипола обуславливают богатство возможностей H-ассоциации и многообразие возникающих структур.

2. Конформационная подвижность молекулы. В основном она проявляется в относительном повороте двух половин молекулы вокруг центральной одинарной связи (соответствующий торсионный угол колеблется от 70 до 105°). С помощью этого поворота регулируется направленность гидрофобной и гидрофильной частей молекулы в ту или иную область структуры. Этот фактор в значительной мере определяет гибкость H-ассоциатов госсипола. Дополнительные возможности для оптимизации молекулярных упаковок создают альтернативные ориентации изопропильных групп и даже (в случае полиморфа П1) изгиб нафтильного ядра.

3. Рацемичность и возможность образования центросимметричных димеров. О важной роли присутствия в госсиполе правых и левых атропостереоизомеров свидетельствует следующий примечательный факт. Клатрат рацемического госсипола с уксусной кислотой является одной из его наиболее типичных и широко используемых кристаллических форм. Между тем оптический активный (+)-госсипол согласно литературным данным не дает с ней клатрата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Госсипол обладает чрезвычайной склонностью к клатратообразованию и полиморфизму. Сорок четыре кристаллические модификации известного строения распределены по 24 группам изоструктурных кристаллов. Установлено существование среди этих групп изоструктурных кристаллов 14 способов ассоциации госсипода в супрамолекулярные образования различного строения. Молекулы госсипода могут объединяться в конечные образования (димеры) с помощью парных Н-связей, в которых молекулы преобразуются друг в друга симметрическими операциями закрытых элементов симметрии (центр инверсии и поворотная ось второго порядка). При воздействии на эти ассоциаты открытыми элементами симметрии (простая трансляция, винтовая ось второго порядка и плоскость скользящего отражения) получаются бесконечные образования. Возможны случаи, когда ассоциатом наибольшей размерности является конечное супрамолекулярное образование и, наоборот, ассоциирование в бесконечное образование происходит без предварительного объединения молекул в конечные образования. Госсиполу характерны бесконечные супрамолекулярные образования всех размерностей, за исключением трехмерного.

Причина многообразия способов супрамолекулярной ассоциации и уникальности госсипода в качестве клатратообразователя кроется в специфических особенностях строения его молекулы. Молекула госсипода богата полярными функциональными группами — в ней существуют 6 гидроксильных и 2 альдегидные группы, расположенные особым образом. В зависимости от природы гостевой молекулы в Н-связях между молекулами госсипода участвует та или иная часть функциональных групп. Конформационная подвижность молекулы (возможность вращения вокруг одинарной связи) и рацемичность (делающая возможным образование centrosymmetric димеров) также способствуют увеличению количества возможных способов супрамолекулярной ассоциации госсипода.

Авторы признательны профессорам М.Гданец (Польша, Университет им. А. Мицкевича) и П.М. Зоркому (Россия, Московский госуниверситет) за использование совместных публикаций с участием этих ученых при написании настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Desiraju G.R.* // Prog. Sol. St. Chem. – 1987. – **17**. – P. 295 – 353.
2. *Robertson J.M.* // Proc. R. Soc. London. – 1951. – **A207**. – P. 101 – 110.
3. *Leiserowitz L.* // Acta Crystallogr., Sect. C. – 1976. – **32**. – P. 775 – 780.
4. *Desiraju G.R.* // Chem. Commun. – 1997. – P. 1475 – 1482.
5. *Desiraju G.R.* // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. – 1995. – **34/21**. – P. 2311 – 2327.
6. *Маркман А.Л., Ржехин В.П.* Госсипол и его производные. – М.: Пищевая промышленность, 1965. – 242 с.
7. *Исмаилов А.И., Садыков А.С.* // Узб. хим. журн. – 1959. – № 3. – С. 34 – 41.
8. *Radloff R.I., Deck L.M., Royer R.E., Vander Jagt D.L.* // Pharmacol. Res. Comm. – 1985. – **18**. – P. 1063 – 1073.
9. *Бичканова С.А., Горюнова Л.В.* // Антибиотики. – 1968. – **13**. – С. 828 – 829.
10. *Садыков А.С., Ершов Ф.И., Новохатский А.С. и др.* // Индукторы интерферона. – Ташкент: ФАН, 1978. – 301 с.
11. *Lin G.Z., Lyle K.C., Cao J.* // Fertil. Steril. – 1987. – **48**. – P. 462 – 465.
12. *Matlin S.A., Zhou R., Bialy G. et al.* // Contracep. – 1985. – **31**. – P. 141 – 149.
13. *Вермель Е.М., Кругляк С.А.* // Вопр. онкологии. – 1963. – **12**. – С. 39 – 43.
14. *Polisky B., Segal S.J., Baron P.A. et al.* // Contracep. – 1989. – **39**. – P. 579 – 587.
15. *Ibragimov B.T., Talipov S.A., Zorky P.M.* // Supramol. Chem. – 1994. – **3**. – P. 147 – 165.
16. *Ibragimov B.T., Talipov S.A.* // J. Mol. Cryst. Liq. Cryst. – 1996. – **276**. – P. 305 – 314.

17. *Gdaniec M., Ibragimov B.T., Talipov S.A.* // *Comprehensive Supramolecular Chemistry*. V. 6. Solid State. Supramolecular Chemistry: Crystal Engineering (Ed. D.D. MacNicol, E. Toda, R. Bishop). – 1996. – P. 117 – 146.
18. *Талипов С.А., Ибрагимов Б.Т., Тищенко Г.Н., Арипов Т.Ф.* // *Кристаллография*. – 1989. – **34**. – С. 327 – 333.
19. *Ibragimov B.T., Gdaniec M., Dadabaev B.N.* // *J. Inclus. Phen. Molec. Recognit. Chem.* – 1990. – **8**. – P. 333 – 348.
20. *Талипов С.А., Ибрагимов Б.Т., Мамадалиев Ш.К.* // *Химия природн. соед.* – 1995. – С. 220 – 225.
21. *Ибрагимов Б.Т., Дадабаев Б.Н., Гданец М.* // III Международный семинар «Соединения включения»: Тез. докл. – Новосибирск, 1989. – С. 37 – 38.
22. *Gdaniec M., Ibragimov B.T., Dadabaev B.N.* // *Acta Crystallogr.* – 1990. – **C46**. – P. 810 – 813.
23. *Talipov S.A., Tiljakov Z.G., Beketov K.M., Ibragimov B.T.* // *J. Inclus. Phen. Molec. Recognit. Chem.* – 1998 (in press).
24. *Ибрагимов Б.Т., Талипов С.А., Дадабаев Б.М., Абдувахабов А.А.* // *Химия природн. соед.* – 1992. – С. 191 – 198.
25. *Changfu X., Cunheng H., Guanghong B., Shantain M.* // *Sci. Sin.* – 1982. – **25**. – P. 1194 – 1200.
26. *Ибрагимов Б.Т., Талипов С.А., Дадабаев Б.Н., Абдувахабов А.А.* // *Химия природн. соед.* – 1992. – С. 330 – 335.
27. *Gdaniec M., Czajka H.* // *J. Inclus. Phen. Molec. Recognit. Chem.* – 1995. – **22**. – P. 187 – 201.
28. *Gdaniec M., Ibragimov B.T., Talipov S.A.* // *Acta Crystallogr.* – 1991. – **C46**. – P. 573 – 577.
29. *Gdaniec M.* // *Acta Crystallogr., Sect. C.* – 1991. – **47**. – P. 1499 – 1503.
30. *Ibragimov B.T., Talipov S.A., Aripov T.F., Sadykov A.S.* // *J. Inclus. Phen. Molec. Recognit. Chem.* – 1990. – **8**. – P. 323 – 332.
31. *Ибрагимов Б.Т., Талипов С.А., Назаров Г.Б. и др.* // *Химия природн. соед.* – 1986. – С. 113 – 114.
32. *Ibragimov B.T., Tiljakov Z.G., Beketov K.M., Talipov S.A.* // *J. Inclus. Phen. Molec. Recognit. Chem.* – 1997. – **27**. – P. 99 – 104.
33. *Ибрагимов Б.Т., Талипов С.А., Арипов Т.Ф. и др.* // *Химия природн. соед.* – 1985. – С. 837 – 838.
34. *Талипов С.А., Ибрагимов Б.Т., Тищенко Г.Н. и др.* // *Кристаллография*. – 1988. – **33**. – С. 384 – 389.
35. *Gdaniec M., Ibragimov B.T., Talipov S.A.* // *J. Inclus. Phen. Molec. Recognit. Chem.* – 1990. – **9**. – P. 231 – 242.
36. *Gdaniec M., Ibragimov B.T., Dadabaev B.N.* // *Ibid.* – 1990. – **8**. – P. 423 – 429.
37. *Gdaniec M.* // *Polish J. Chem.* – 1994. – **68**. – P. 733 – 745.
38. *Gdaniec M., Ibragimov B.T., Talipov S.A.* // *J. Inclus. Phen. Molec. Recognit. Chem.* – 1990. – **8**. – P. 431 – 438.
39. *Gdaniec M., Talipov S.A., Ibragimov B.T.* // *Polish J. Chem.* – 1995. – **69**. – P. 1133 – 1143.
40. *Ibragimov B.T., Talipov S.A., Aripov T.F.* // *J. Inclus. Phen. Molec. Recognit. Chem.* – 1994. – **17**. – P. 317 – 324.
41. *Gdaniec M.* Unpublished data.
42. *Ibragimov B.T., Talipov S.A., Gdaniec M.* // *J. Inclus. Phen. Molec. Recognit. Chem.* – 1990. – **8**. – P. 409 – 421.
43. *Ибрагимов Б.Т., Талипов С.А., Дадабаев Б.Н.* // *Химия природн. соед.* – 1988. – С. 669 – 675.
44. *Gdaniec M.* // *Acta Crystallogr., Sect. C.* – 1991. – **47**. – P. 1296 – 1299.
45. *Ибрагимов Б.Т., Талипов С.А.* Неопубликованные данные.
46. *Ибрагимов Б.Т., Дадабаев Б.Н., Талипов С.А., Абдувахабов А.А.* // *Химия природн. соед.* – 1992. – С. 186 – 191.
47. *Ибрагимов Б.Т., Гданец М., Талипов С.А. и др.* // Там же. – 1993. – С. 801 – 808.
48. *Talipov S.A., Ohashi Y., Ibragimov B.T. et al.* // *Abstracts. 3rd Conference of the Asian Crystallographic Association. Bangi, Malaysia. 13—15 October, 1998.* – 14P38.
49. *Талипов С.А., Ибрагимов Б.Т., Дадабаев Б.Н. и др.* // *Химия природн. соед.* – 1986. – С. 112 – 113.

50. *Талипов С.А., Ибрагимов Б.Т., Назаров Г.Б. и др.* // Там же. – 1985. – С. 835 – 837.
51. *Weber E., Josel H.P.* // J. Inclus. Phen. Molec. Recognit. Chem. – 1983. – **1**. – P. 79 – 85.
52. *Adams R., Morris R.C., Geissman T.A. et al.* // J. Amer. Chem. Soc. – 1938. – **60**. – P. 2193 – 2204.
53. *Stepanovich R.D., Bell A.A., Howell C.R.* // Ibid. – 1973. – **50**. – P. 462 – 463.
54. *Камаев Ф.Г., Барам Н.И., Исмаилов А.И. и др.* // Изв. АН СССР. Сер. хим. – 1989. – С. 1003 – 1010.
55. *Matlin S.A., Zhou R.* // J. High Resol. Chromat. & Chromat. Commun. – 1984. – P. 629 – 631.
56. *Kai Z.D., Kang S.Y., Ke M.J. et al.* // Chem. Commun. – 1985. – P. 168 – 169.
57. *Hua Z.R., Dong L.X.* // Contracept. – 1988. – **37**. – P. 239 – 245.
58. *Ибрагимов Б.Т., Бекетов К.М., Талипов С.А. и др.* // Химия природн. соедин. – 1995. – С. 667 – 681.

*Институт биоорганической химии АН
Республики Узбекистан
Проспект Акад. Х. Абдуллаева, 83
Ташкент, Узбекистан 700143
E-mail: root@ibc.tashkent.su*

*Статья поступила
13 января 1999 г.*

