



УДК 547.597-162:539.26

© 1993 В. З. Плетнев, И. Н. Цыганник,
Ю. Д. Фонарев, И. Ю. Михайлова, А. И. Мирошников

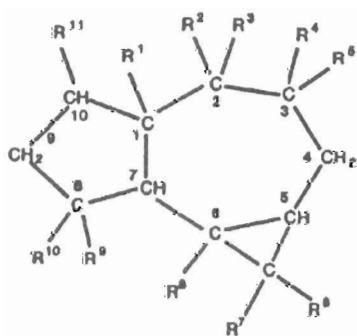
МОЛЕКУЛЯРНАЯ СТРУКТУРА ЛЕДОЛА ПО ДАННЫМ РЕНТГЕНО-СТРУКТУРНОГО АНАЛИЗА

Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, Москва

Прямими рентгеноструктурными методами установлена кристаллическая структура трициклического сесквитерпенового спирта — ледола ($C_{15}H_{26}O$) из эфирного масла багульника болотного (*Ledum palustre*), обладающего противокашлевым эффектом и относящегося к тому же классу, что и африканол и палюстрол. Кристаллы ледола были выращены из ацетонитрила в тригональной пространственной группе $P3_2$ с параметрами ячейки: $a = b = 14,260(2)$, $c = 6,000(1)$ Å, $\alpha = \beta = 90^\circ$, $\gamma = 120^\circ$. Величины стандартного (R) и взвешенного (R_w) факторов расходимости после кристаллографического уточнения координат атомов С, N и O в анизотропном и атомов H в изотропном приближении их тепловых колебаний равны соответственно 0,043 и 0,040.

Молекула характеризуется асимметричной складчатой формой, определяемой в основном неплоским строением 7-членного цикла. Из сопоставления ледола и его близкого аналога африканаола сделан вывод относительно абсолютной конфигурации исследуемого соединения.

Эфирное масло багульника болотного (*Ledum palustre*) содержит около 40 биологически активных веществ [1], среди которых большой практический интерес представляет сесквитерпеновый спирт — ледол (рис. 1) (содержание от 7 до 45%) [2].



Радикал	Соединение		
	Ледол	Африканол	Палюстрол
R ¹	H	ОН	ОН
R ²	СН ₃	Н	СН ₃
R ³	ОН	Н	Н
R ⁴	Н	СН ₃	Н
R ⁵	Н	СН ₃	Н
R ⁶	СН ₃	Н	СН ₃
R ⁷	СН ₃	Н	СН ₃
R ⁸	Н	СН ₃	Н
R ⁹	СН ₃	Н	СН ₃
R ¹⁰	Н	Н	Н
R ¹¹	Н	СН ₃	Н

Рис. 1. Химическое строение ледола и его аналогов

На основе ледола создан отечественный противокашлевый препарат «Ледин» R, применяемый при острых и хронических заболеваниях легких и верхних дыхательных путей, сопровождающихся частым, преимущественно сухим кашлем. Препарат является оригинальным, по медицинским показаниям сходен с действующим кодеином, однако не обладает наркотическими свойствами. Противокашлевые свойства ледина обусловлены его влиянием на центральные механизмы кашлевого

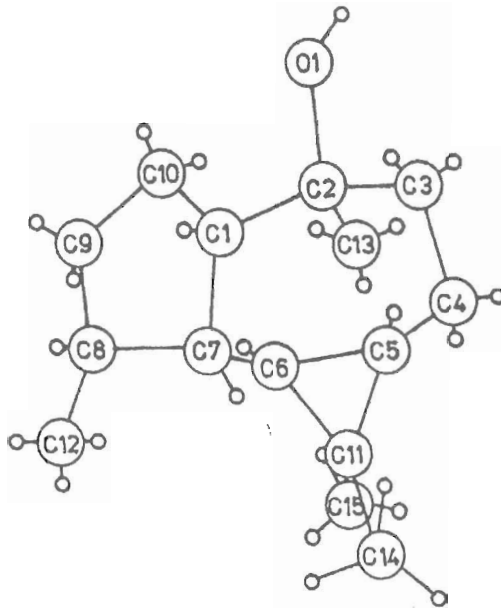


Рис. 2. Пространственная структура левола в кристалле

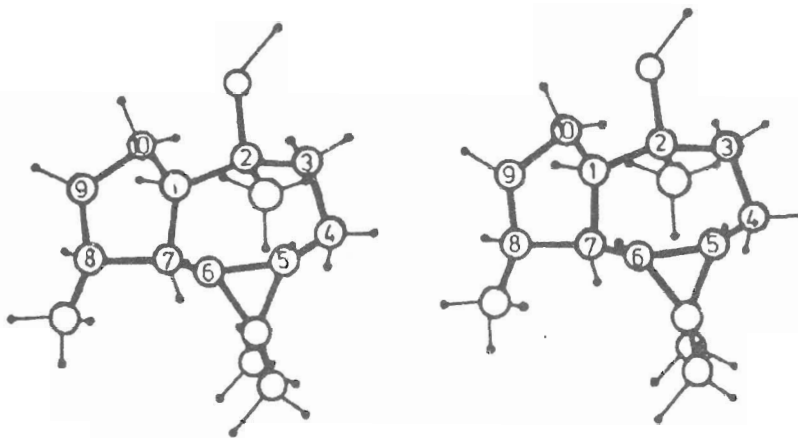


Рис. 3. Стереорепрезентация структуры левола

рефлекса и периферическим бронхолитическим действием. В механизме бронхолитической активности препарата важную роль играют его периферическое М-холинолитическое и бета-адреномиметическое действие.

Молекулярный механизм действия левола неизвестен. С целью выяснения зависимости между структурой и биологическим действием производных аромандрена — сесквитерпеновых спиртов, а также их производных, полученных как химической, так и биотрансформацией, методом рентгеноструктурного анализа была установлена пространственная структура левола. Результаты исследования приведены в настоящем сообщении.

Скелетное и стереоскопическое изображения левола представлены на рис. 2 и 3, а соответствующие геометрические и конформационные параметры даны в табл. 1—3.

Длины валентных связей и углов молекулы имеют обычные для данного класса соединений значения. 5-Членный цикл имеет неплоское строение с мак-

Длины валентных связей (Å) ледола
В скобках даны стандартные отклонения

Связь	Длина	Связь	Длина
O1—C2	1,45(8)	C1—C2	1,53(10)
C1—C7	1,54(8)	C1—C10	1,53(11)
C2—C3	1,53(17)	C2—C13	1,52(14)
C3—C4	1,51(5)	C4—C5	1,52(2)
C5—C6	1,50(14)	C5—C11	1,51(15)
C6—C7	1,53(14)	C6—C11	1,52(2)
C7—C8	1,55(9)	C8—C9	1,54(15)
C8—C12	1,52(7)	C9—C10	1,54(12)
C11—C14	1,53(6)	C11—C15	1,49(16)

Таблица 2

Валентные углы (град) ледола
В скобках даны стандартные отклонения

Угол	Величина	Угол	Величина
C2—C1—C7	121,1(21)	C2—C1—C10	0,2(99)
C7—C1—C10	101,4(31)	O1—C2—C1	107,2(29)
O1—C2—C3	0,2(99)	C1—C2—C3	115,5(46)
O1—C2—C13	107,6(47)	C1—C2—C13	0,2(99)
C3—C2—C13	111,6(42)	C2—C3—C4	0,2(99)
C3—C4—C5	112,1(14)	C4—C5—C6	121,9(80)
C4—C5—C11	125,0(90)	C6—C5—C11	60,6(58)
C5—C6—C7	124,6(30)	C5—C6—C11	60,0(55)
C7—C6—C11	124,3(98)	C1—C7—C6	0,2(99)
C1—C7—C8	99,5(27)	C6—C7—C8	109,3(39)
C7—C8—C9	102,7(97)	C7—C8—C12	117,3(20)
C9—C8—C12	114,4(47)	C8—C9—C10	106,0(42)
C1—C10—C9	103,9(95)	C5—C11—C6	59,4(54)
C5—C11—C14	0,2(99)	C6—C11—C14	115,5(33)
C5—C11—C15	120,6(35)	C6—C11—C15	121,3(87)
C14—C11—C15	113,9(57)		

симальным отклонением атома C7 от средней плоскости цикла — 0,318 Å. Существенно более неплоским строением характеризуется 7-членный цикл. Здесь ярко выраженный сгиб вдоль направления C4—C7 и в некоторой степени C1—C3 приводят к заметным отклонениям атомов от средней плоскости цикла, которые в случае атомов C7 и C4 достигают 0,343 и 0,422 Å соответственно.

Углы между средней плоскостью 7-членного цикла и плоскостями примыкающих к нему 3- и 5-членного циклов составляют соответственно 141 и 68°.

Конформационные углы (град) в структуре ледола

Угол	Величина	Угол	Величина
C7—C1—C2—O1	174,7	C10—C1—C7—C8	-50,7
C7—C1—C2—C3	58,2	C1—C7—C8—C9	43,8
C7—C1—C2—C13	-68,9	C1—C7—C8—C12	170,4
C10—C1—C2—O1	49,8	C6—C7—C8—C9	-76,9
C10—C1—C2—C3	-66,7	C6—C7—C8—C12	49,7
C10—C1—C2—C13	166,2	C7—C8—C9—C10	-20,8
O1—C2—C3—C4	175,7	C12—C8—C9—C10	-149,4
C1—C2—C3—C4	-66,7	C8—C9—C10—C1	-10,4
C13—C2—C3—C4	59,6	C2—C1—C10—C9	172,1
C2—C3—C4—C5	83,0	C7—C1—C10—C9	38,0
C3—C4—C5—C6	-60,1	C4—C5—C11—C6	110,1
C3—C4—C5—C11	-134,4	C4—C5—C11—C14	-143,8
C4—C5—C6—C7	-2,2	C4—C5—C11—C15	-0,6
C4—C5—C6—C11	-115,3	C6—C5—C11—C6	-0,0
C11—C5—C6—C7	113,2	C6—C5—C11—C14	106,1
C11—C5—C6—C11	-0,0	C6—C5—C11—C15	-110,6
C5—C6—C7—C1	55,2	C5—C6—C11—C5	-0,0
C5—C6—C7—C8	165,9	C5—C6—C11—C14	-106,0
C11—C6—C7—C1	129,4	C5—C6—C11—C15	109,5
C11—C6—C7—C8	-119,9	C7—C6—C11—C5	-113,0
C2—C1—C7—C6	-66,4	C7—C6—C11—C14	141,0
C10—C1—C7—C6	65,5	C7—C6—C11—C15	-3,5
C2—C1—C7—C8	177,3		

В целом конформация ледола принимает складчатую форму, которая в значительной мере определяется характерной неплоской структурой 7-членного цикла (рис. 3). Конформационные особенности молекулы количественно отражены величинами торсионных углов (табл. 3).

Ранее была установлена пространственная структура двух близких природных аналогов ледола (см. рис. 1) — африканола (*Lemnalia africana*) [3] и аналога палюстрола (*Ledum palustre*) — 8-гидроксипалюстрола [4], причем для африканола на основе специальной методики при двух длинах волн рентгеновского излучения была определена абсолютная конфигурация. Полученные в настоящей работе данные позволяют однозначно установить лишь относительную конфигурацию шести асимметричных центров (1, 2, 5—8) ледола. Тем не менее, предполагая общий путь биосинтеза отмеченных аналогов в живой природе и, как следствие, идентичность абсолютных конфигураций четырех сопоставимых центров (1, 5—7, см. рис. 3) ледола и африканола, можно сделать обоснованный вывод относительно абсолютной конфигурации объекта исследования (рис. 4). В этой связи предполагается весьма вероятным, что предложенная в работе [4] абсолютная конфигурация палюстрола в действительности должна иметь противоположный характер.

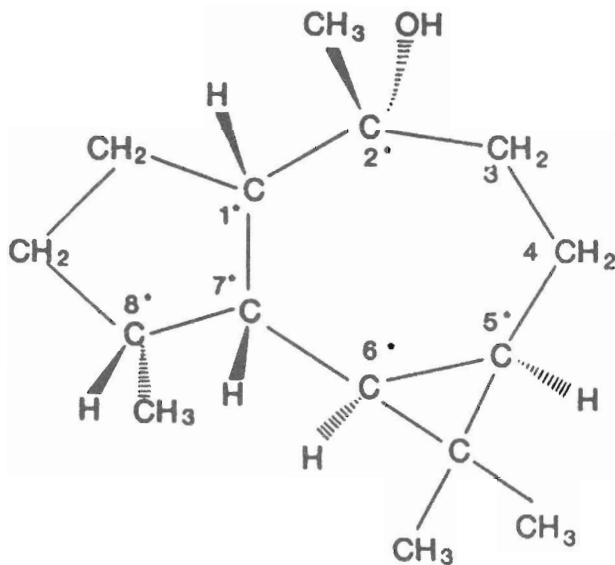


Рис. 4. Предполагаемая абсолютная конфигурация левола; звездочками отмечены асимметричные центры

Таблица 4

Координаты (в долях ячейки $\times 10^4$) и эквивалентные изотропные тепловые параметры ($\text{Å}^2 \times 10^3$) неводородных атомов левола
В скобках даны стандартные отклонения

Атом	x/a	y/b	z/c	$U_{\text{ср}}$
O1	760(2)	838(2)	5053(251)	56(1)
C1	2410(3)	1895(2)	7106(251)	45(1)
C2	1459(3)	1914(3)	5958(251)	48(1)
C3	1757(3)	2675(3)	3952(251)	61(2)
C4	2421(3)	3871(3)	4479(252)	73(2)
C5	3620(3)	4253(3)	4651(252)	64(2)
C6	4054(3)	3791(3)	6332(251)	57(1)
C7	3365(3)	2934(2)	8066(251)	48(1)
C8	4029(3)	2452(3)	9089(251)	59(2)
C9	3991(3)	1679(4)	7241(251)	68(2)
C10	3001(3)	1429(3)	5777(251)	57(2)
C11	4358(4)	4971(3)	6469(252)	74(2)
C12	5162(4)	3246(5)	9927(251)	88(2)
C13	807(3)	2132(3)	7673(252)	59(2)
C14	5515(5)	5789(5)	5742(252)	111(3)
C15	3933(6)	5372(4)	8284(252)	96(3)

$$U_{\text{ср}} = 1/3 \sum_i \sum_j U_{ij} a_i a_j \vec{a}_i \vec{a}_j.$$

Координаты (в долях ячейки $\times 10^3$) и индивидуальные параметры изотропных тепловых колебаний ($\text{Å}^2 \times 10^3$) атомов водорода ледола
В скобках даны стандартные отклонения

Атом	x/a	y/b	z/c	U^*	Атомы, связанные с H_i
H1	-32(16)	21(16)	318(30)	31(2)	O1
H2	206(3)	140(3)	834(26)	4(1)	C1
H3	213(4)	250(3)	294(26)	5(1)	C3
H4	105(5)	255(4)	340(27)	9(1)	C3
H5	233(4)	425(4)	338(27)	9(1)	C4
H6	215(4)	395(4)	604(27)	8(1)	C4
H7	399(4)	437(3)	331(26)	6(1)	C5
H8	460(3)	369(3)	572(25)	4(1)	C6
H9	316(3)	332(4)	914(26)	6(1)	C7
H10	361(4)	201(4)	1038(27)	6(1)	C8
H11	466(4)	202(4)	646(26)	7(1)	C9
H12	392(5)	101(5)	767(27)	9(1)	C9
H13	257(3)	71(3)	565(26)	5(1)	C10
H14	319(3)	178(4)	435(26)	6(1)	C10
H15	552(5)	293(4)	1059(27)	8(1)	C12
H16	514(9)	365(9)	1121(31)	17(2)	C12
H17	561(6)	373(6)	861(27)	12(2)	C12
H18	46(4)	148(4)	874(26)	7(1)	C13
H19	29(5)	220(4)	698(26)	8(1)	C13
H20	126(4)	283(4)	853(26)	6(1)	C13
H21	582(8)	591(8)	710(31)	14(2)	C14
H22	554(9)	649(9)	509(30)	17(2)	C14
H23	590(10)	557(8)	432(33)	16(2)	C14
H24	454(7)	570(7)	969(28)	13(2)	C15
H25	319(6)	420(6)	866(27)	10(2)	C15
H26	391(6)	593(7)	808(24)	13(2)	C15

* Тепловые колебания атомов описываются выражением $\exp(-8\pi^2 U \cdot \sin^2 \theta / \lambda^2)$.

Экспериментальная часть

Кристаллы ледола были выращены из ацетонитрила в форме ягд диаметром 0,25 мм. Они характеризовались высокой стабильностью при длительном хранении на воздухе и воздействии рентгеновского излучения и имели следующие кристаллографические характеристики: пространственная группа $P3_2$, $V_{\text{кв}} = 1056,60(3) \text{ Å}^3$, $z = 3$, $a = b = 14,260(1)$, $c = 6,000(1) \text{ Å}$, $\alpha = \beta = 90^\circ$, $\gamma = 120^\circ$, $\rho_{\text{теор}} = 1,05 \text{ г/см}^3$, $\mu(\text{CuK}\alpha) = 4,46 \text{ см}^{-1}$, $F_{000} = 372$. Для рентгеновских исследований был вырезан образец длиной 0,6 мм.

Интенсивности дифракционных отражений (1119 независимых рефлексов) измеряли при 17° C на четырехкружном дифрактометре P3 (Nicolet, США) в режиме ω -метода до величины $2\theta_{\text{max}} = 115^\circ$ с использованием монохроматизированного $\text{CuK}\alpha$ -излучения. Через каждые 24 ч съемки перемерялись 6 контрольных рефлексов. Обработка полученных экспериментальных данных включала коррекцию отражений на факторы Лоренца и поляризации,

а также введение поправок на поглощение [5] и радиационное поражение кристалла.

Решение структурной задачи осуществлялось с помощью программы SHELX-86 (Англия) на ЭВМ IBM-PC AT/386. Из 20 сгенерированных фазовых наборов правильный набор характеризовался наилучшими статистическими оценками: $R_\alpha = 0,046$, $NQUAL = -0,709$, $M_{obs} = 0,947$, $COMB = 0,054$. В E -синтезе, вычисленном по фазам данного решения, были локализованы положения всех 16 независимых неводородных атомов молекулы. Положения 26 атомов водорода были определены из разностного синтеза Фурье.

Кристаллографическое уточнение позиционных и тепловых параметров исследуемого соединения проводилось по программе SHELX-76 (Англия) [7]. Атомы C, N, O и H уточнялись соответственно в анизотропном и изотропном приближении их тепловых колебаний с подключением в уточнение коэффициента g весового фактора $w = 1/(\sigma_f^2 + g \cdot F^2)$. Число используемых в уточнении рефлексов экспериментального массива с ограничением $I > 3\sigma_I$ равнялось 890. Величина минимизированного функционала после последнего цикла уточнения равна 0,36. Окончательные стандартный (R) и взвешенный (R_w) факторы расходимости равны соответственно 0,043 и 0,040. Позиционные и тепловые параметры атомов уточненной структуры суммированы в табл. 4 и 5.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Коновалова О. А., Рыбалко К. С. // Растительные ресурсы. 1987. Вып. 2. С. 295—309.
2. Курьялов Н. И. // Журн. орган. химии. 1951. Вып. 1. С. 2074—2077.
3. Karlson R. // Acta cryst. 1976. V. B32. P. 2609—2614.
4. Braekman J. C., Daloz D., Stoller C., Declercq J. P. // Bull. Soc. chim. belg. 1989. V. 98. P. 869—875.
5. North A. C. T., Phillips D. C., Mathews F. S. // Acta cryst. 1968. V. A24. Part 3. P. 351—359.
6. Sheldrick G. M. // Crystallographic Computing 3/Eds Sheldrick G. M., Kruger C. and Goddard R. Oxford University Press, 1985.
7. Sheldrick G. M. // Program for Crystal Structure Determination. University of Cambridge, 1976.

Поступила в редакцию
16.IX.1992

V. Z. Pletnev, I. N. Tsygannik, Yu. D. Fonarev, I. Yu. Mikhailova, A. I. Miroshnikov

MOLECULAR STRUCTURE OF LEDOL REVEALED BY X-RAY ANALYSIS

M. M. Shemyakin and Yu. A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow

The crystal structure of tricyclic sesquiterpenic alcohol ledol ($C_{15}H_{26}O$) from the oil of *Ledum palustre* producing anticough effect and belonging to the same compound class as africanol and palustrol has been solved by the X-ray direct methods.

Ledol's crystals were grown from acetonitrile in trigonal space group $P3_2$ with cell parameters $a = b = 14,260(2) \text{ \AA}$, $c = 6,000(1) \text{ \AA}$, $\alpha = \beta = 90^\circ$, $\gamma = 120^\circ$. The standard (R) and weighted (R_w) factors after crystallographic refinement of the atomic coordinates for C, N, O atoms in the anisotropic and those for H-atoms in the isotropic thermal motion approximation were 0.043 and 0.040, respectively.

The molecule adopts an asymmetrical folded form mainly defined by the nonplanar structure of the 7-membered ring. From the comparison of ledol and its closely related analogue africanol, the absolute configuration of ledol has been deduced.