

УДК 547.945:547.79:548.737

**СТРОЕНИЕ 12-ГИДРОКСИНОРФЛУОРОКУРАРИНА,
ЕГО ГИДРОХЛОРИДА, ЧЕТВЕРТИЧНЫХ СОЛЕЙ И ОСНОВАНИЙ****Ш.М. Адизов, Б. Ташходжаев, М.М. Мирзаева, П.Х. Юлдашев***Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН Республики Узбекистан, Ташкент*
E-mail: adizovsh@gmail.com

Статья поступила 27 декабря 2013 г.

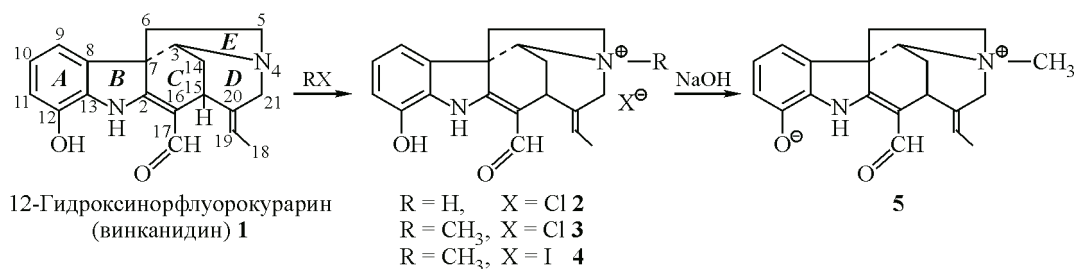
С доработки — 7 февраля 2014 г.

Изучена кристаллическая структура 12-гидроксиноर्फлуорокурарина (винканидина), выделенного из растения *Vinca erecta*, его гидрохлорида моногидрата, четвертичных солей — хлорметилата и йодметилата, а также четвертичного основания. Асимметрические центры молекулы имеют 3*S*, 7*R*, 15*S* конфигурацию. Во всех случаях карбонильная группа сохраняет свернутую ориентацию относительно N1H-группы и участвует во внутримолекулярной Н-связи с этой группой. В кристаллах 12-гидрокси-группа участвует в межмолекулярных взаимодействиях. В четвертичном основании 12-гидроксиноर्फлуорокурарина наблюдается цвиттер-ионная форма алкалоида с депротонированием 12-гидроксильной группы. В упаковке кристаллической структуры 12-гидроксиноर्फлуорокурарина и четвертичного основания образуются пустоты (19,8 и 21,8 % от общего объема кристаллической ячейки соответственно) канального типа вдоль кристаллографической оси *c*.

Ключевые слова: индолиновый алкалоид, 12-гидроксиноर्फлуорокурарин, РСА.**ВВЕДЕНИЕ**

Растение *Vinca erecta Rgl. et Schmach* широко распространено в природе, доступно для культурного воспроизводства [1] и является богатым источником индольных алкалоидов норфлуорокурарина (винканина), 12-гидроксиноर्फлуорокурарина (винканидина) и 12-метоксиноर्फлуорокурарина (винканицина), содержание которых достигает до 1 % от сухой массы [2]. В предыдущих работах изучено строение норфлуорокурарина и метоксиноर्फлуорокурарина в разных водорастворимых солевых формах [3, 4]. Водорастворимые формы являются основными препаративными формами этих биоактивных алкалоидов и их производных, которые широко применяются в медицинской практике [5, 6]. В связи с этим изучение структурных особенностей получаемых водорастворимых форм алкалоидов всегда остается актуальным. Получение водорастворимой формы зависит не только от способа получения самой соли, но и образования внутри- и межмолекулярных водородных связей, которые играют важную роль в проявлении биологической активности. Кроме того, создание на основе этих алкалоидов новых трансформированных биоактивных соединений (отличающихся фармакологическими свойствами) требует разностороннего знания о строении самой модифицируемой молекулы.

В данной работе рассматриваются кристаллические структуры 12-гидроксиноर्फлуорокурарина (1), его соли с HCl (2) и четвертичных солей с CH₃Cl (3), CH₃I (4), а также его четвертичного основания (5). Рассматривается роль 12-гидрокси-группы, атома N4 и ориентации карбонильной группы (C17=O2) в формировании слабых межмолекулярных взаимодействий в кристаллической структуре алкалоида.



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходный алкалоид 12-гидроксиноर्फлуорокуарин (винканидин) (**1**) выделен из растения *Vinca erecta Rgl. et Schmach* [2]. Кристаллы **2** и **4** получены по методике, описанной в [7], **3** получены по методике [8]. При обработке **4** с раствором едкого натрия получены оранжевые кристаллы **5**, $T_{\text{пл}}$ 254—256 °С.

Рентгеноструктурный эксперимент. Монокристаллы **1—5** получены путем медленного испарения из метанола (**1, 3, 4**), из воды (**2**) и из смеси (1:1 метанол:вода) растворителей (**5**) при комнатной температуре. Параметры элементарной ячейки кристаллов **1, 2, 4** и **5** определены и уточнены на дифрактометре CCD Xcalibur Ruby (Oxford Diffraction, Англия), а кристалла **3** — STOE Stadi 4 (STOE, Германия) с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения ($T = 300$ К, графитовый монокроматор).

Трехмерный набор отражений получен соответственно на этих дифрактометрах. Поправку на поглощение вводили по программе SADABS [9]. В табл. 1 приведены основные параметры рентгеноструктурных экспериментов и расчетов уточнения структур кристаллов **1—5**.

С целью достоверного определения местоположения атома Н гидроксильной и N1H-групп кристаллы **5** повторно подвергали низкотемпературному ($T = 105$ К) рентгеноструктурному эксперименту. Эксперимент проводили на дифрактометре Xcalibur Ruby ($\text{MoK}\alpha$ -излучение), расположенном в Цюрихском университете (Швейцария). Основные кристаллографические параметры и характеристики низкотемпературного рентгеноструктурного эксперимента приведены также в табл. 1 (нижние строки). Объем ячейки кристалла **5** уменьшается на 1,5 %, и увеличивается число отражений, улучшающее достоверность установления расположения атома Н. В статье обсуждаются результаты низкотемпературного рентгеноструктурного эксперимента. Кристаллы **5** оказались неустойчивыми в атмосфере, поэтому эксперимент PCA проведен на монокристалле, предварительно покрытом эпоксидной смолой.

Структуры расшифрованы прямым методом в рамках комплекса программ SHELXS-97, расчеты по уточнению структур выполнены по программе SHELXL-97 [10]. Все неводородные атомы уточнены методом наименьших квадратов (по F^2) в полноматричном анизотропном приближении. Положения атомов водорода установлены геометрически и уточнены с фиксированными параметрами изотропного смещения $U_{\text{iso}} = nU_{\text{eq}}$, где $n = 1,5$ для метильных групп и 1,2 для остальных, а U_{eq} — эквивалентный изотропный параметр смещения соответствующих атомов углерода. Координаты атомов водорода групп NH, OH и молекулы воды в структурах **1, 2, 3** и **5** определены экспериментально из разностного синтеза электронной плотности (ЭП) и уточнены изотропно.

В структуре **5** в асимметрической части ячейки содержится 2,5 молекулы воды (одна из молекул находится на оси второго порядка). Молекулы воды располагаются беспорядочно и не могут быть адекватно смоделированы, в этой связи был применен метод SQUEEZE [11] программы PLATON [12]. Используемый метод позволяет исключить беспорядочное расположение растворителя, тем самым получить модель более точной структуры, где не наблюдаются существенно значимые пики в остаточной ЭП. Число электронов в беспорядочном регионе составляла 305 е/пустота или 25 е в асимметрической части ячейки. Использование метода SQUEEZE позволило определить, что 2,5 молекулы воды занимают 25 е в пустоте, и остаточная

Основные кристаллографические параметры и характеристики рентгеноструктурного эксперимента для структур 1—5

Параметр	1	2	3	4	5
Молекулярная формула	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₂	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₂ ·HCl·H ₂ O	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₂ ·ClCH ₃	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₂ ·ICH ₃	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₂ ·2,5H ₂ O
Мол. вес, г/мол ⁻¹	308,37	362,84	358,85	450,30	376,40
Простр. группа	P6 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P4 ₃ 2 ₁ 2	P6 ₅ 22
a, Å	16,758(2)	8,585(2)	8,122(2)	9,7235(3)	18,7747(7) 18,7007(7)
b, Å	16,758(2)	9,046(3)	9,915(2)	9,7235(3)	18,7747(7) 18,7007(7)
c, Å	11,372(2)	22,590(6)	21,968(4)	39,860(2)	19,4561(8) 19,3158(8)
α, град.	90	90	90	90	90
β, град.	90	90	90	90	90
γ, град.	120	90	90	90	120
V, Å ³	2765,6(7)	1754(1)	1769,1(6)	3768,6(2)	5939,3(4) 5850,0(4)
ρ, г/см ³	1,111	1,374	1,347	1,587	1,224
Размеры кристалла, мм	0,4×0,25×0,15	0,7×0,5×0,4	0,5×0,4×0,3	0,40×0,40×0,35	0,40×0,20×0,10 0,25×0,13×0,07
Сканирование θ, град.	4,94 ≤ θ ≤ 66,73	3,91 ≤ θ ≤ 64,05	4,01 ≤ θ ≤ 58,00	4,44 ≤ θ ≤ 66,84	2,42 ≤ θ ≤ 28,50
μ _{exp} , см ⁻¹	0,580	2,102	2,037	13,473	0,071
Число отражений	2342	2072	1439	3244	3555 4624
Число отражений с I > 2σ(I)	1353	1932	1233	2903	2639 3122
R ₁ (I > 2σ(I) и общее)	0,0661 (0,1214)	0,0462 (0,0491)	0,0487 (0,0633)	0,0440(0,0515)	0,0592 (0,0984)
wR ₂	0,1582 (0,1811)	0,1306 (0,1339)	0,1093 (0,1210)	0,1086 (0,1131)	0,1392 (0,1567)
GOOF	0,984	1,047	1,150	1,056	0,929
Разностные пики ЭП, е/Å ⁻³	0,256 и -0,157	0,22 и -0,23	0,27 и -0,20	1,64 и -0,63	0,22 и -0,24
CCDC	978575	978576	978577	978579	978578

* Значения вторых строк колонки 5 относятся к данным низкотемпературного эксперимента.

плотность электронов соответствует молекулам воды. Эту оценку использовали для последующих расчетов эмпирической формулы, молекулярного веса, плотности, линейного коэффициента поглощения и $F(000)$.

CIF-файл, содержащий полную информацию по исследованным структурам, депонирован в CCDC под номерами, указанными в табл. 1 (<http://www.ccdc.cam.ac.uk/deposit>).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Пространственное строение исходного вещества — **12-гидроксинорфлуорокуарина (1)** по данным РСА показано на рис. 1. Абсолютная конфигурация молекулы определена на примере ее гидрохлорида и хлор-, иодметилатов (см. ниже). Как ожидалось, в молекуле сочленение циклов идентично с наблюдаемым в норфлуорокуарине и следовательно их конформация су-

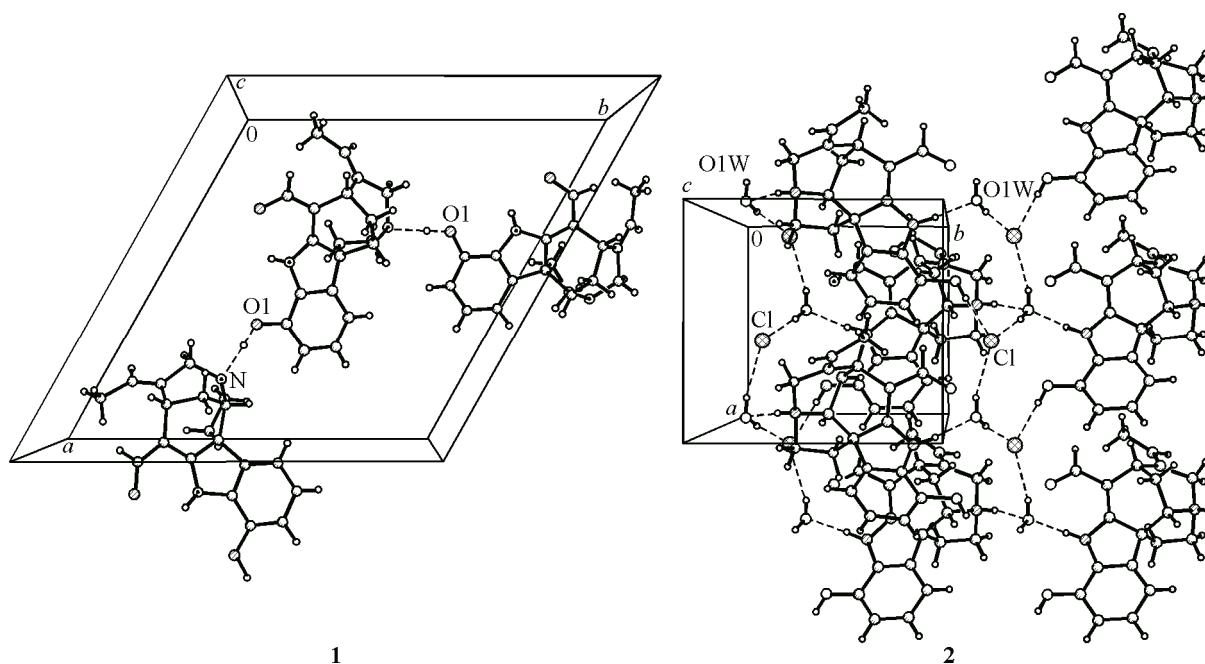


Рис. 1. Участок упаковки в основании **1** и его гидрохлорида **2**

шественно не отличается от наблюдаемой в норфлуорокумарине [13]: индольное ядро плоское, цикл *C* принимает вид искаженной ванны, *D* — идеальной ванны, пятичленный цикл *E* — конформацию *C5-конверта*. В молекуле **1** наблюдается свернутое расположение карбонильной группы относительно N1H-группы, т.е. имеется внутримолекулярная водородная связь N1—H...O2=C17 с параметрами, приведенными в табл. 2. Подобную внутримолекулярную H-связь наблюдали в ранее исследованном норфлуорокумарине и его рацемате [13], а также в его простых солях. Хотя в четвертичных солях норфлуорокумарина и 12-метоксинорфлуорокумарина внутримолекулярная H-связь отсутствует [3, 4].

В кристаллической ячейке активный водород 12-гидроксильной группы и свободная неподеленная пара атома N4 образуют межмолекулярную H-связь. Водородная связь осуществляется между молекулами, преобразованными симметрией винтовой оси b_1 , в результате образуется бесконечная винтовая цепь вдоль оси *c* (см. рис. 1). Параметры этих H-связей приведены в табл. 3. Эти взаимодействия в упаковке кристалла **1** формируют пустоты канального типа вдоль кристаллографической оси *c* (симметрии b_1) с объемом 548 \AA^3 (19,8 % от общего объема кристаллической ячейки) (см. рис. 4).

Гидрохлорид 12-гидроксинорфлуорокумарина оказался моногидратом (**2**). Абсолютная конфигурация асимметрических центров молекулярного катиона **2**, согласно приведенной структуре (параметр Флека 0,05(3)), имеет конфигурацию *3S, 7R, 15S*. В молекулярном катионе **2** атом азота N4 протонирован, в результате чего становится асимметрическим центром с *S*-конфигурацией (она сохраняется в четвертичных солях и четвертичном основании алкалоида, см. ниже). Конформация циклов и их сочленения в катионе **2** соответствуют таковым наблюдаемым в молекуле **1** и в различных кристаллических формах норфлуорокумарина, 12-метоксинорфлуорокумарина [3, 4, 13].

Т а б л и ц а 2

Внутримолекулярные водородные связи N1H...O2
в кристаллах **1—5**
(*d* — расстояние, D — донор, A — акцептор)

Структура	$d(\text{N1}\dots\text{O2}), \text{ \AA}$	$d(\text{H}\dots\text{A}), \text{ \AA}$	$\angle(\text{DHA}), \text{ град.}$
1	2,767(6)	2,21(5)	120(4)
2	2,779(4)	2,23(6)	121(4)
3	2,703(7)	2,05(7)	123(4)
4	2,795(8)	2,31	116
5	2,759(5)	2,10(4)	129(3)

Межмолекулярные водородные связи в кристаллах **1—5** (d — расстояние, D — донор, A — акцептор)

Структура	A...H—D	$d(D—H)$, Å	$d(H...A)$, Å	$d(D...A)$, Å	$\angle(DHA)$, град.	Симметрия
1	N4...H—O1	1,01	1,66	2,666	170	$x-y, x, 1/6+z$
2	Ow...H—N4	0,87	1,86	2,717	170	x, y, z
	Cl...H—O1	0,83	2,19	3,012	172	x, y, z
	Cl...H1—Ow	0,80	2,30	3,138	162	$1+x, 1+y, z$
	Cl...H2—Ow	0,89	2,24	3,127	171	$1/2+x, -1/2-y, -2-z$
	Cl...H—O1	0,99	1,94	2,914	166	x, y, z
4	I...H—O1	1,00	2,44	3,472	155	x, y, z
5	N1—H...O1	1,01	2,17	2,960	134	$x-y, -y, 1-z$

В структуре **2** наблюдается также свернутое расположение карбонильной группы относительно группы N1H, что благоприятствует образованию внутримолекулярной Н-связи N1—H...O2 (см. табл. 2).

Упаковка молекул в кристалле **2** показана в рис. 1. В кристаллической упаковке ион Cl, 12-гидроксильная и протонированная N4H-группы участвуют в образовании межмолекулярных Н-связей посредством сольватной молекулы воды. Протон N4H-группы приближен к неподеленной паре кислорода молекулы воды. Атомы Н молекулы воды и гидроксильной группы, в свою очередь, связаны с преобразованными ионами Cl. Параметры этих Н-связей приведены в табл. 3.

Пространственное строение четвертичных солей — **хлорметилата 12-гидроксиноर्फлуорокурарина (3)** и **иодметилата 12-гидроксиноर्फлуорокурарина (4)** по данным РСА почти идентично (рис. 2). Конформация, сочленение циклов и конфигурация хиральных центров (параметры Флека $-0,05(4)$ и $0,01(1)$ для структур **3** и **4** соответственно) молекулярных катионов **3, 4** соответствуют таковым наблюдаемым в структуре **2**, норфлуорокурарине и его солевых формах [3, 4].

В структурах **3, 4** карбонильная группа при C17 имеет также ориентацию, свернутую по отношению N1H-группы, что благоприятствует образованию внутримолекулярной Н-связи N1—H...O2 (см. табл. 2).

В кристаллической ячейке **3** и **4** "активный" водород 12-гидроксильной группы и анионы Cl, I соответственно образуют межмолекулярную водородную связь. Соответствующая водородная связь имеет остовой характер (параметры этой Н-связи приведены в табл. 3). Другие структурообразующие слабые связи в кристаллах **3** и **4** отсутствуют.

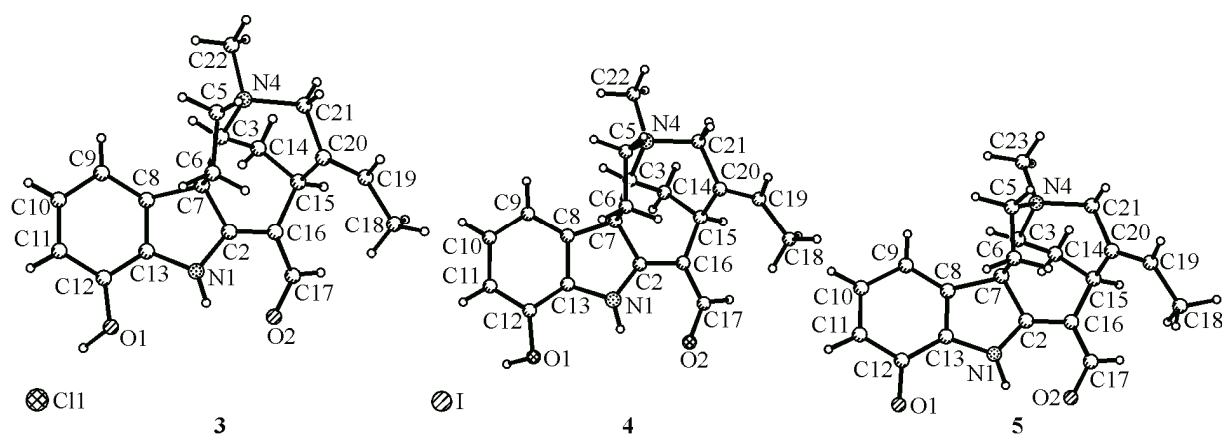
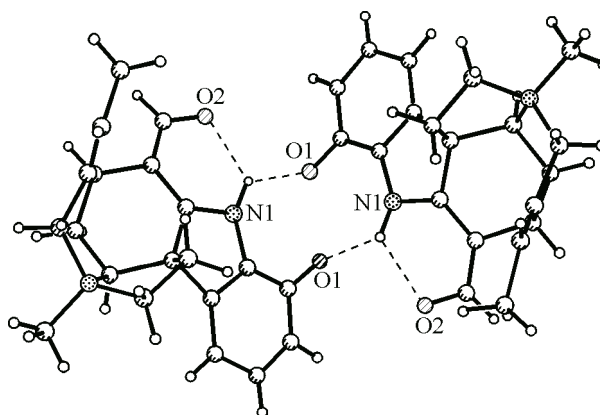


Рис. 2. Строение и нумерация атомов в кристаллах **3, 4** и **5**

Рис. 3. Н-связи в ассоциативном димере молекулы **5**

Четвертичное основание 12-гидрокси-норфлуорокуарина — 12-гидроксифлуорокуарина (**5**) получается при обработке иодметилата 12-гидроксинофлуорокуарина (**4**) щелочью (NaOH). Анализ структуры четвертичного основания **5**, перекристаллизованного из метанола, показал, что щелочь депротонирует гидроксильную группу при C12, и молекула алкалоида принимает цвиттер-ионную форму. Следует отметить, что в ранее рассмотренных четвертичных основаниях флуорокуарина [13] и 12-метоксифлуорокуарина [4] реализовались цвиттер-ионные формы алкалоида с депротонированием атома N1, но в отличие от них в **5** депротонируется гидроксильная группа.

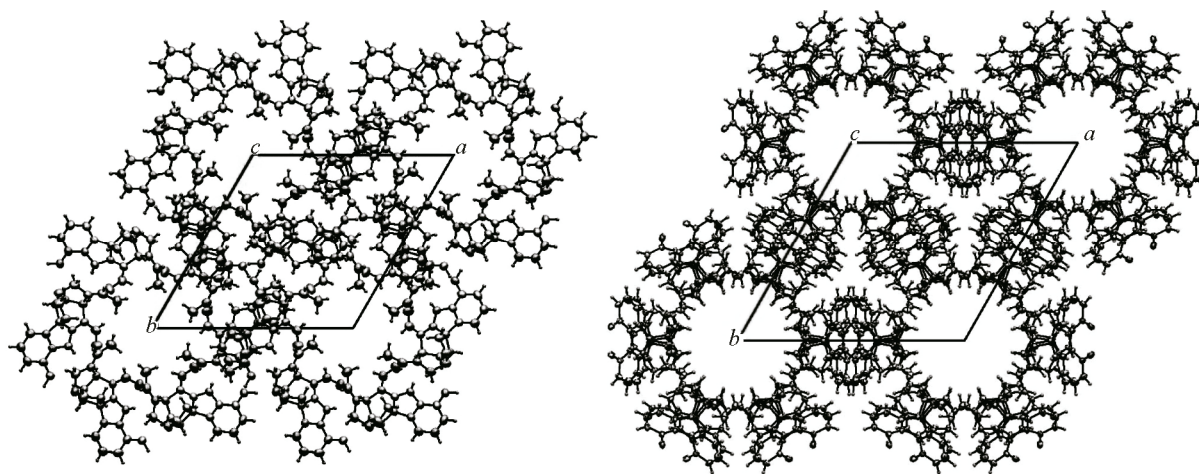


В молекуле **5** стереохимические параметры сохраняются, т.е. конформация циклов и ориентация карбонильной группы молекулы алкалоида идентичны с таковыми наблюдаемыми в вышерассмотренных четвертичных солях **3** и **4**, что можно увидеть визуально на рис. 2.

В молекуле **5** ориентация карбонильной группы при C17 свернутая относительно N1H-группы. Анализ контактов указывает, что атом водорода при N1 участвует одновременно во внутри- и межмолекулярной Н-связях (см. табл. 2, 3). В кристаллической упаковке **5** протон N1H-группы исходной молекулы и депротонированный атом (O1) гидроксильной группы преобразованной молекулы образуют встречные межмолекулярные Н-связи (образуют ассоциативный димер — остов) (рис. 3).

Упаковка димерных ассоциатов формирует пустоты канального типа, направленные вдоль кристаллографической оси *c* (рис. 4). Молекулы алкалоида, преобразованные элементом симметрии b_2 (проходит через начало координат), образуют пустоты, объем которых составляет 1277 \AA^3 и занимает 21,8 % от объема кристаллической ячейки. О наличии пустоты в кристалле **5** свидетельствует также заниженное вычисленное значение плотности $d_{\text{выч}} = 1,098 \text{ г/см}^3$ по данным РСА.

Неупорядоченно расположенные в пустотах молекулы воды ($2,5 \text{ H}_2\text{O}$) в кристалле **5** практически не взаимодействуют с гидрофобными стенками канала, что легко объясняет разрушение кристалла в атмосфере в течении суток.

Рис. 4. Упаковка молекул **1** и **5** в проекции *ab*, наглядно демонстрирующая пустоты в кристаллической ячейке (разупорядоченные молекулы воды в полостях **5** не показаны)

ВЫВОДЫ

Изучено строение 12-гидроксиноρφлуорокуарина, его гидрохлорида моногидрата, четвертичных солей — хлорметилата и иодметилата, а также четвертичного основания. Установлено, что наличие 12-гидроксильной группы в вышеназванных алкалоидах определяет свернутую ориентацию карбонильной группы (C17=O) относительно N1H-группы. В четвертичном основании 12-гидроксиноρφлуорокуарина наблюдается цвиттер-ионная форма алкалоида с депротонированием 12-гидроксильной группы. В упаковке 12-гидроксиноρφлуорокуарина и его четвертичного основания обнаружены гидрофобные пустоты канального типа вдоль оси *c*.

Авторы благодарят А. Линдена (A. Linden), Б. Оливера (B. Oliver) и Ж. Хаузера (J. Hauser) за оказанную помощь при проведении РСА соединения **5**.

Данная работа выполнена при финансовой поддержке программы фундаментальных научных исследований АН РУз (грант ФА-Ф7-Т185).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Введенский А.И., Коровин Е.П.* Флора Узбекистана. – Ташкент: АН УзССР, 1953. – **5**. – С. 113.
2. *Юнусов С.Ю., Юлдашев П.Х.* // ДАН УзССР. – 1952. – **12**. – С. 24.
3. *Tashkhodzhaev B., Mirzaeva M.M., Yuldashev P.Kh.* // J. Struct. Chem. – 2012. – **53**, N 3. – P. 542.
4. *Adizov Sh.M., Tashkhozhaev B., Mirzaeva M.M., Yuldashev P.Kh.* // Chem. Nat. Comp. – 2013. – **49**, N 2. – P. 316.
5. *Садритдинов Ф.С., Курмуков А.Г.* Фармакология растительных алкалоидов и их применение в медицине. – Ташкент: Медицина, 1980.
6. *Курмуков А.Г., Закиров У.Б.* Алкалоиды и препараты целебных трав для лечения гипертензивных состояний. – Ташкент: Ибн Сино, 1992.
7. *Юнусов С.Ю., Юлдашев П.Х.* // Журн. общ. химии. – 1957. – **27**. – С. 2015.
8. *Мирзаева М.М., Комилов Х.М., Юлдашев П.Х.* // Фармацевт. журн. – 2010. – № 1. – С. 19.
9. *Sheldrick G.M.* Program for Empirical Absorption Correction of Area Detector Data. – Goettingen: University of Goettingen, 1996.
10. *Sheldrick G.M.* // Acta Crystallogr. – 2008. – **A64**. – P. 112.
11. *Van der Sluis P., Spek A.L.* // Acta Crystallogr. – 1990. – **A46**. – P. 194.
12. *Spek A.L.* // Acta Crystallogr. – 2009. – **D65**. – P. 148.
13. *Adizov Sh. M., Ashurov J., Karimov Z. et al.* // Acta Crystallogr. – 2013. – **E69**. – P. o1100.