

УДК 547.945:547.79:548.737

КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА СОЛЕЙ ИНДОЛЬНОГО АЛКАЛОИДА НОРФЛУОРОКУРАРИНА

Б. Ташходжаев, М.М. Мирзаева, П.Х. Юлдашев

Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН Республики Узбекистан,
e-mail: tashkhodjaev@rambler.ru

Статья поступила 1 июня 2011 г.

С доработки — 9 сентября 2011 г.

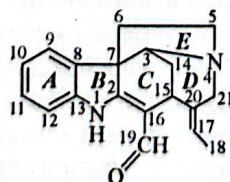
Методом РСА изучено строение кристаллов солей индольного алкалоида норфлуорокурарина: гидрохлорида, перекристаллизованного из абсолютного спирта; дигидрата гидрохлорида, перекристаллизованного из воды; моногидрата хлорметилата, перекристаллизованного из воды; сольватной формы хлорметилата, полученного из этанола; а также моногидрата бромметилата. Анализируются внутри- и межмолекулярные водородные связи в вышеуказанных кристаллах. Кристаллические структуры моногидратов хлор- и бромметилата норфлуорокурарина изоморфны. В солях норфлуорокурарина ориентация карбонильной группы определяется внутримолекулярной водородной связью $C19=O \dots H-N1$, которая отсутствует в сольватной форме с этанолом.

Ключевые слова: индольный алкалоид, норфлуорокурарин, солевые формы, РСА.

ВВЕДЕНИЕ

Препарат "Метвин", созданный на основе индольного алкалоида норфлуорокурарина, применяется в виде водорастворимой соли — хлорметилата [1], получение которого зависит от природы субстрата, среды растворителя и реагирующей соли. Также от этих факторов зависит не только получение самой соли, но и образование внутри- и межмолекулярных водородных связей, которые играют важную роль в проявлении биологической активности. Биологически активные алкалоиды в виде солей имеют широкое применение в медицинской практике [2, 3], в связи с этим изучение структурных особенностей получаемых водорастворимых форм алкалоидов актуально. В данной работе рассматривается строение различных солей норфлуорокурарина, а также характер водородных связей, осуществляемых в их кристаллических структурах.

Получены различные соли норфлуорокурарина: гидрохлорида, перекристаллизованного из абсолютного спирта (1), дигидрата гидрохлорида, перекристаллизованного из воды (2) и моногидрата хлорметилата, перекристаллизованного из воды (3), а также сольватная форма хлорметилата с включением одной молекулы этанола (4), моногидрата бромметилата, перекристаллизованного из воды (5).



- | | |
|--|-----|
| HCl | (1) |
| HCl · 2H ₂ O | (2) |
| ClCH ₃ · H ₂ O | (3) |
| ClCH ₃ · CH ₃ CH ₂ OH | (4) |
| BrCH ₃ · H ₂ O | (5) |

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Гидрохлорид норфлуорокуарина получен при подкислении спиртового раствора норфлуорокуарина 5%-м спиртовым раствором соляной кислоты. Из спирта получена безводная форма с $T_{пл}$ 220—221 °С (с.разл) (1). При перекристаллизации из воды получена дигидратная форма норфлуорокуарина с $T_{пл}$ 110—111 °С (с.разл) (2).

Моногидрат хлорметилат норфлуорокуарина получен при нейтрализации водного раствора основания норфлуорокуарина водным раствором соляной кислоты, $T_{пл}$ 265—266 °С (3). При перекристаллизации из спирта получена неустойчивая форма кристалла — кристаллосольват (4) с включением молекулы этанола.

Моногидрат бромметилат норфлуорокуарина получен при нейтрализации водного раствора основания норфлуорокуарина водным раствором бромистого аммония. Кристаллы моногидрата бромметилата норфлуорокуарина перекристаллизованы из воды, $T_{пл}$ 278—280 °С (5).

Рентгеноструктурный эксперимент. Монокристаллы 1—5 ромбической сингонии получены путем медленного испарения из соответствующих растворов при комнатной температуре (пространственная группа $P2_12_12_1$, $Z = 4$). Параметры элементарной ячейки кристаллов 1—5 определены и уточнены на дифрактометре CCD Xcalibur Ruby (Oxford Diffraction) с использованием $CuK\alpha$ -излучения ($T = 300$ К, графитовый монохроматор) [4]. Кристаллы сольвата 4 оказались неустойчивыми в атмосфере, поэтому РСА эксперимент проводили, предварительно обволакивая монокристалл эпоксидной смолой. Трехмерный набор отражений получен на том же дифрактометре. Поправку на поглощение вводили по программе SADABS [5]. В табл. 1 приведены основные параметры рентгеноструктурных экспериментов и расчетов уточнения структур кристаллов 1—5.

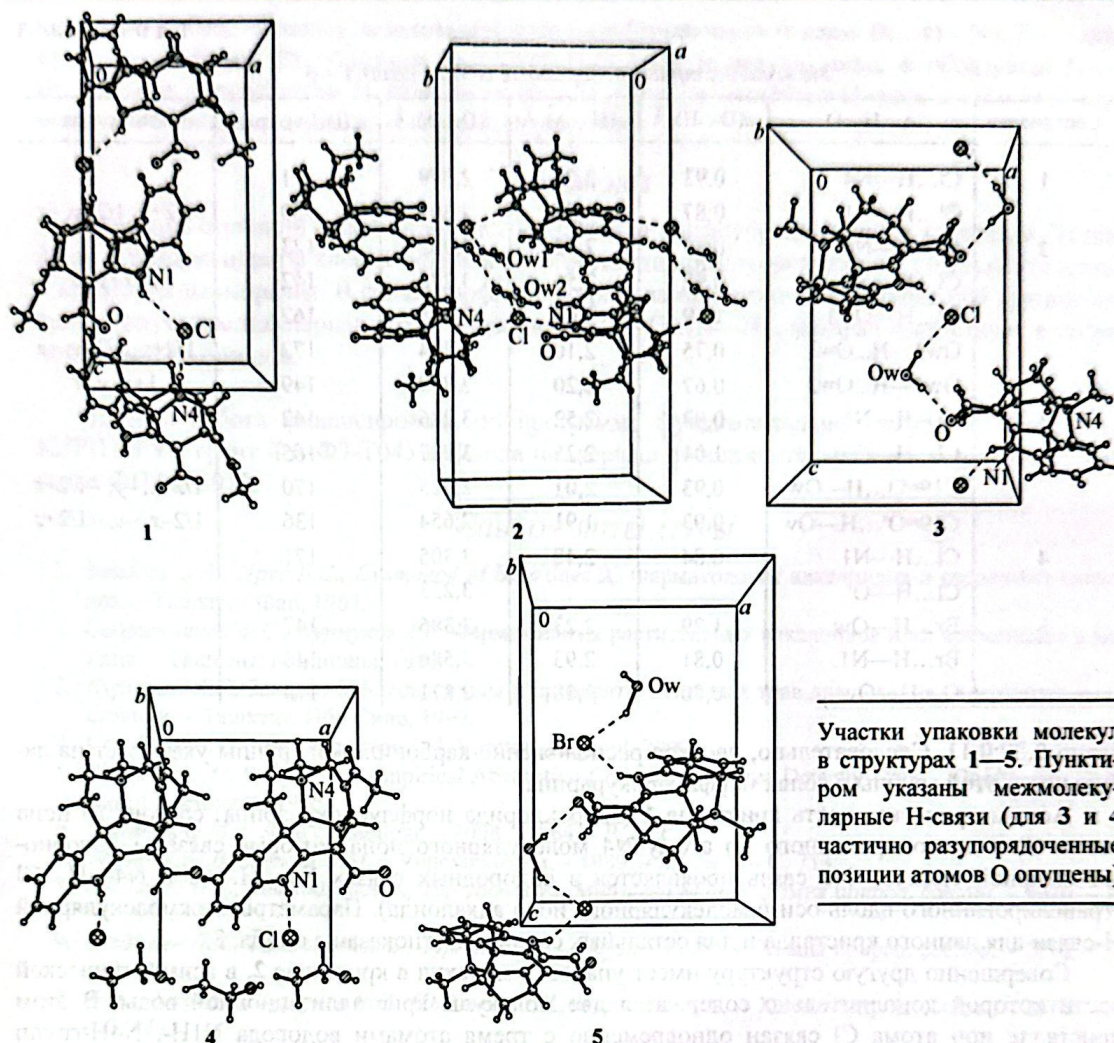
Структуры расшифрованы прямым методом в рамках комплекса программ SHELXS-97, расчеты по уточнению структур выполнены по программе SHELXL-97 [6]. Все неводородные атомы уточнены методом наименьших квадратов (по F^2) в полноматричном анизотропном приближении. Положения атомов водорода установлены геометрически и уточнены с фиксированными параметрами изотропного смещения $U_{iso} = nU_{eq}$, где $n = 1,5$ для метильных групп и 1,2 — для остальных, а U_{eq} — эквивалентный изотропный параметр смещения соответствующих атомов углерода. Координаты атомов Н молекулы воды и NH-групп определены экспериментально из разностного синтеза электронной плотности и уточнены изотропно. Альтернативные позиции атома О карбонильной группы для структур 3 и 4 замечены при конечных стадиях уточнения МНК, и эти позиции уточнены с применением инструкции FVAR.

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

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Строение молекул с межмолекулярными водородными связями типа N—H...Галоген, O—H...Галоген и N—H...O, O—H...O в кристалле (участки упаковки) показано на рисунке. Наблюдаемые укороченные контакты типа C—H...Галоген и C—H...O по сравнению с суммой ван-дер-ваальсовых радиусов не рассматривали, так как их величины, согласно [7], не являются структурообразующими. Во всех случаях солеобразование норфлуорокуарина происходит протонированием или метилированием атома N4 алкалоида.

Сравнение пространственного строения молекулы норфлуорокуарина в рассматриваемых солях показывает, что только пятичленный цикл E в безводном гидрохлориде 1 принимает отличную 6α -конверт форму (атом C6 выходит на $-0,587$ Å от плоскости ($\pm 0,003$ Å) остальных четырех атомов цикла). В случае его дигидрата 2 цикл E имеет 5α -конверт форму (выход атома C5 на $-0,598$ Å от плоскости ($\pm 0,004$ Å)). Последняя форма цикла E наблюдается и в других солях норфлуорокуарина, а также в исходной молекуле [8]. Конформация остальных циклов A, B, C и D во всех солевых формах норфлуорокуарина практически тождественна, и циклы принимают такие же конформации, как описанные в работах [8—11].



структуры МНК указывает, что карбонильная группа $C19=O$ находится частично в альтернативном расположении (с сохранением внутримолекулярной Н-связи). Здесь соотношение заполнения позиции основного и частично найденного атома кислорода карбонильной группы

Таблица 2

Геометрические параметры внутримолекулярной Н-связи $N1-H...O=C19$
(d — расстояние, D — донор, A — акцептор) в солях 1—5

D—H...A	$d(D-H)$, Å	$d(H...A)$, Å	$d(D...A)$, Å	$\angle(DHA)$, град.
1	0,87	2,24	2,782	110
2	0,92	2,31	2,779	114
3	0,92	2,35	2,909	119
4*	0,84	2,62	3,069	114
5	0,79	2,33	2,835	123

* Значения Н-связи для частично найденной позиции атома О карбонильной группы.

кулы воды. Имеется донор-акцепторное взаимодействие через Н-связь $\text{Br}\dots\text{H}-\text{N1}$. Но с другой стороны к аниону Br сближена кристаллизационная молекула воды, и образуется Н-связь $\text{Br}\dots\text{H}-\text{Ow}$. Другой атом Н этой же молекулы воды осуществляет Н-связь с атомом О карбонильной группы молекулы алкалоида (см. рисунок).

ВЫВОДЫ

Изучены строения солей индольного алкалоида норфлуорокураина в кристалле. Установлено, что моногидраты хлорметилата и бромметилата норфлуорокураина по упаковке молекул в кристалле изоморфны. В солях норфлуорокураина ориентацию карбонильной группы определяет внутримолекулярная водородная связь $\text{C19}=\text{O}\dots\text{H}-\text{N1}$, которая отсутствует в сольватной форме с этанолом.

Данная работа финансирована по программе фундаментальных научных исследований ККРНТ РУз, грант ФА-ФЗ-Т045 и Фонда поддержки фундаментальных исследований АН РУз, грант ФПФИ 3910.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вахабов А.А., Прус Е.С., Султанов М.Б., Убаев Х. Фармакология алкалоидов и сердечных гликозидов. – Ташкент: Фан, 1967.
2. Садриддинов Ф.С., Курмуков А.Г. Фармакология растительных алкалоидов и их применение в медицине. – Ташкент: Медицина, 1980.
3. Курмуков А.Г., Закиров У.Б. Алкалоиды и препараты целебных трав для лечения гипертензивных состояний. – Ташкент: Ибн Сино, 1992.
4. CrysAlisPro. Oxford Diffraction Ltd, Yarnton, England, 2009.
5. Sheldrick G.M. Program for Empirical Absorption Correction of Area Detector Data. – Goettingen: University of Goettingen, 1996.
6. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. – 2008. – A64. – P. 112.
7. Зефиров Ю.В., Зоркий П.М. // Успехи химии. – 1989. – 58, № 5. – С. 713.
8. Юлдашев П.Х., Ташходжаев Б., Тургунов К.К., Мирзаева М.М. // Химия природ. соедин. – 2010. – № 5. – С. 652.
9. Юлдашев П.Х., Ташходжаев Б., Тургунов К.К., Мирзаева М.М. // Химия природ. соедин. – 2010. – № 6. – С. 786.
10. Ташходжаев Б., Тургунов К.К., Юлдашев П.Х., Мирзаева М.М. // Химия природ. соедин. – 2011. – № 4. – С. 473.
11. Мирзаева М.М., Ташходжаев Б., Левкович М.Г., Ешимбетов А., Юлдашев П.Х., Абдуллаев Н.Д. // Химия природ. соедин. – 2012. – № 1. – С. 86.