

ISSN 0023 - 1150

АКАДЕМИЯ НАУК
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

Химия Природных Соединений

3 2012 стр. 317 - 476

СИНТЕЗЫ НА ОСНОВЕ НОРФЛУОРОКУРАРИНА

5. СПЕКТРЫ ЯМР МОНОМЕРНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ НОРФЛУОРОКУРАРИНА

М. Г. Левкович*, П. Х. Юлдашев, М. М. Мирзаева, Б. Таиходжаев

Институт химии растительных веществ им. акад. С. Ю. Юнусова АН РУз,
Ташкент, факс: (99871) 120 64 75

Исследованы спектры ЯМР норфлуорокурарина и семи его производных. Соотнесение параметров спектров ЯМР со стереохимическими особенностями молекул выполнялось молекулярным моделированием в полуэмпирическом приближении AM1. Полученные пространственные характеристики молекул для раствора хорошо совпали с данными РСА. Отличием от РСА данных оказалась только возможность вращения некоторых заместителей.

Ключевые слова: индольные алкалоиды, флуорокурарин, норфлуорокурарин, спектроскопия ЯМР.

Ранее в литературе спектры ЯМР (–)-норфлуорокурарина (винкакнина) были представлены фрагментарно [1, 2]. В статье приведено полное описание спектров ЯМР ^1H и ^{13}C как самого (–)-норфлуорокурарина, так и большей части его производных, представленных в серии наших работ [3–5]. Пространственное строение молекулы (–)-норфлуорокурарина и его производных велось параллельно методами РСА для кристаллической формы [6], методами спектроскопии ЯМР в растворах и методами молекулярного моделирования для сопоставления данных ЯМР с особенностями 3D-структуры. В данной статье все геометрические данные строения молекул приводятся на основании результатов молекулярного моделирования. Для молекулы норфлуорокурарина во всех этих подходах получена характерная 3D-структура.

Для 3D-структуры норфлуорокурарина [3] характерны плоская форма индольной части молекулы (циклы А и В) и полусферическое сочленение трех насыщенных циклов (циклы С, D и Е). Сочленение и конформации циклов близки к структуре родственного алкалоида стрихнина [7]. Двойная связь C-2 = C-16 располагается в структуре, как и у родственного алкалоида стрихнина [7], практически в плоскости ароматической части молекулы, а пятичленный цикл Е, имеющий переходную твист-конформацию между 5α и 6β конвертами (ближе к 5α форме), расположен почти перпендикулярно плоскости ароматической системы.

На рис. 1 приведены ключевые эффекты Оверхаузера, однозначно определившие взаимное расположение важных для восстановления пространственной структуры атомов водорода и построения исходной геометрии молекулы для методов молекулярного моделирования. Ключевыми в этом отношении можно считать ароматический протон Н-9, олефиновый протон Н-19 и протоны метильной группы Н-18. Сигналы этих протонов представляют собой структуры, удобные для наблюдения

дифференциального NOE и позволившие поэтому надежно зарегистрировать указанные на рис. 1 отклики.

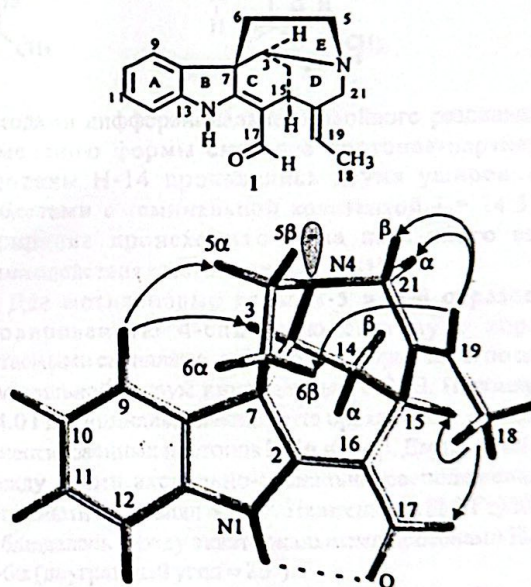
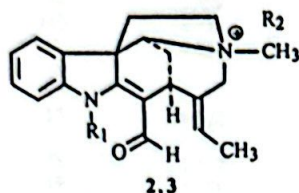


Рис. 1. Структура и 3D-строение молекулы норфлуорокурарина (1), полученные на основании данных спектроскопии ЯМР, и ключевые эффекты Оверхаузера, определившие особенности пространственного строения молекулы в растворе.

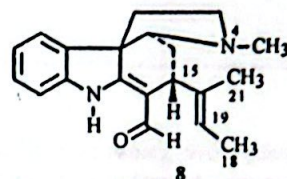
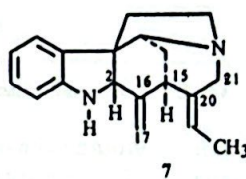
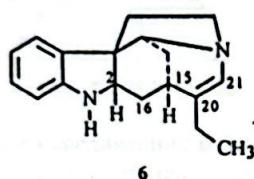
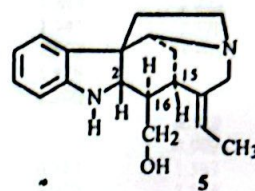
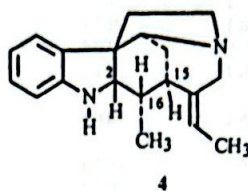
Спектры ЯМР соединения 1 в виде хлоргидрата регистрировали в CD_3OD при комнатной температуре. В качестве внутреннего эталона применяли HMDSO . Благодаря специфике 3D-структуры спектр ПМР проявлялся несколькими слабо взаимодействующими между собой спиновыми подсистемами. Спектр протонов ароматического цикла А является очень характерной для ортозамещенного бензола структурой (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1. Спектр ЯМР ^1H норфлуорокурарина (1) (CD_3OD , J/Гц, внутренний эталон HMDSO – 0 м.д.

Атом H	δ_{H}	КССВ	Атом H	δ_{H}	КССВ
3	4.641	дд, 2.9 (14 α), 2.0 (14 β), 1.8 (15)	14 α	1.439	дд, 14.9 (14 β), 2.9 (3), 2.8 (15)
5 α	3.858	дд, 14.0 (6 β), 12.2 (5 β), 6.6 (6 α)	14 β	2.653	дд, 14.9 (14 α), 4.0 (15), 2.0 (3)
5 β	3.637	дд, 12.2 (5 α), 6.7 (6 β), 1.2 (6 α)	15	4.010	м, $\Delta w(\%) \approx 10$ Гц
6 α	2.064	дд, 13.6 (6 β), 6.6 (5 α), 1.2 (3 β)	17	9.500	уш.с
6 β	2.650	дд, 14.0 (5 α), 13.6 (6 α), 6.7 (5 β)	18	1.627	длт, 7.0 (17), 2.3 (21 β), 1.5 (15)
9	7.488	дд, 7.5 (10), 1.0 (11)	19	5.778	кв. дд, 7.0 (18), 2.3 (15), 2.2 (21 β)
10	6.988	тд, 7.5 (9, 11), 1.0 (12)	21 α	3.717	д, 14.8 (21 β)
11	7.220	тд, 7.5 (10, 12), 1.0 (9)	21 β	4.356	дкв. дд, 14.8 (21 α), 2.3 (18), 2.2 (17), 1.6 (15)
12	7.018	дд, 7.5 (11), 1.0 (10)			



2: $\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{Br}$
 3: $\text{R}_1 = \text{CH}_3$, $\text{R}_2 = \text{Cl}$



Чередование величин химических сдвигов сигналов этих протонов характерно для альтернирования электронной плотности в замещенных бензолах.

Сигнал альдегидного протона H-17 проявлялся уширенным синглетом при 9.50 м.д., причиной чего было появление водородной связи $\text{NH} \cdots \text{CO}$, образование в связи с этим почти плоского шестичленного псевдоцикла и сближения альдегидного протона H-17 с метильной группой H-18. Это подтверждалось и хорошо выраженным NOE (H-18 $\rightarrow$ H-17) и сужением сигнала H-17 при замещении N1-H протона на метильную группу в соединении 3, т. е. при разрушении псевдоцикла. Характерные сигналы проявляла изолированная группа четырех протонов: метинов H-3 и H-15 и метиленовой пары H-14, которые находились в почти плоской W-конструкции на сочленении двух циклов (C и D), близких по структуре к ваннам. В результате этого из-за достаточно большой симметрии на W-фрагменте протоны H-3 и H-15 имели неблагоприятное для значительных КССВ сочленение со своими вицинальными партнерами и проявлялись узкими мультиплетами. Методами дифференциального двойного резонанса в сигнале H-3 удалось идентифицировать три малых КССВ $\approx 2.9, 2.0$ и 1.8 Гц соответственно на протоны H-14 α , H-14 β и H-15. В сигнале H-15 помимо аналогичных КССВ обнаруживаются и малые константы на олефиновый протон H-19, метильную группу H-18 и метиленовый протон H-21 β . Сумма восьми обнаруженных на сигнале протона H-15 КССВ составила 17.0 Гц, однако ширина этого сигнала на полувысоте ≈ 10 Гц. Несколько завышенные значения КССВ, приведенные в табл. 1, могут быть следствием не совсем корректного их измерения

методами дифференциального двойного резонанса по изменению формы сигналов протонов-партнеров. Протоны H-14 проявлялись двумя уширенными дублетами с геминальной константой $J = 14.5$ Гц. Уширение происходило из-за названного выше взаимодействия с метинами H-3 и H-15.

Две метиленовые пары H-5 и H-6 образовали изолированную 4-спиновую систему с хорошо читаемыми сигналами, каждый из которых имел по одной геминальной и двум вицинальным КССВ. Наибольшая (14.0 Гц) вицинальная константа проявлялась для *транс*-ориентированных протонов H-5 α и H-6 β . Двугранный угол между этими аксиально-аксиально расположенными протонами составлял $\approx 156^\circ$. Наименьшая (1.2 Гц) КССВ наблюдалась между экваториальными протонами H-5 β и H-6 α (двугранный угол $\approx 86^\circ$).

Метиленовая пара H-21 представляла собой почти изолированную геминальную АВ систему с константой $J = 14.8$ Гц. Причем если аксиальный протон H-21 α резонировал в виде очень узкого чистого дублета, то сигнал экваториального протона H-21 β уширялся несколькими малыми КССВ: с протонами H-15, H-19 и метильной группой H-18. Олефиновый протон H-19 и метил H-18 проявлялись в спектре обычными для подобного фрагмента сигналами: квартет при 5.78 м.д. и трехпротонный дублет при 1.63 м.д., разве что оба сигнала помимо этого дополнительно имели по несколько малых КССВ с уже названными выше протонами.

В [3–5] сообщалось о получении различных производных 1 и их РСА исследовании. Мы приводим спектры производных 2–8, химические сдвиги сигналов ЯМР ^1H которых приведены в табл. 2.

ТАБЛИЦА 2. Химические сдвиги сигналов ЯМР ^1H соединений 2–8 (HMDSO – 0 м.д.)

Атом C	2	3*	4	5	6	7**	8
2		4.582	3.518	3.253	3.310	3.943	3.027
3	4.533	3.955	3.307	3.402	3.530	3.995	2.742
5 α	3.919	4.088	3.039	3.020	3.032	3.110	3.021
5 β	3.980	2.010	2.832	2.744	3.249	2.833	2.071
6 α	2.105	2.795	1.792	2.445	1.542	1.923	1.627
6 β	2.805	7.852	2.065	1.725	2.299	2.115	7.253
9	7.570	7.043	6.925	6.995	7.018	6.946	6.960
10	7.010	7.353	6.602	6.665	6.690	6.672	7.176
11	7.235	7.141	6.913	6.946	6.950	6.974	7.028
12	7.014	1.383	6.534	6.584	6.609	6.559	1.307
14 α	1.492	2.694	1.662	1.598	1.684	1.822	1.635
14 β	2.738	4.323	1.950	1.838	1.941	1.970	3.815
15	4.028		2.531	2.778	2.000	3.467	
16			2.110	1.637	1.879	1.200	
17	9.522	10.041	0.914	3.451		4.899	8.829
18	1.632	1.589	1.590	3.445		4.902	
19	5.776	5.673	5.316	1.552	0.954	1.587	1.640
21 α	4.093	4.205	3.007	5.464	1.920	5.286	5.517
21 β	4.229	4.246	3.511	2.994	5.620	2.915	1.595
4N'-Me	3.435	3.475		3.313		3.455	
1N-Me		3.580					2.555
NH							10.550

Растворитель: *DMSO, **CDCl₃, остальные соединения – CD₃OD.

Появление в соединении 2 метильной группы на азоте N-4 практически не изменило 3D-структуру молекулы [5]. По молекулярному моделированию этих структур в полуэмпирическом методе AM1 среднеквадратичное отклонение азота и углеродных атомов циклов C, D и E по сравнению с 1 составило всего 0.017 Å, причем в основном за счет обострения пирамидальности атома азота. Сумма валентных углов на азоте при этом уменьшилась с 330 до 326°. Из отличий спектров ПМР соединений 1 и 2 в CD₃OD можно отметить только смещение в слабое поле сигналов H-5 β (на 0.34 м.д.), H-21 α (на 0.38 м.д.) и появление нового метильного синглета 4N'-Me при 3.435 м.д. Для сигналов H-5 можно также отметить, что если в соединении 1 сигнал аксиального протона H-5 α имел больший химический сдвиг, чем экваториальный H-5 β (достаточно необычно для насыщенных циклических систем), то в соединении 2 он имел чуть меньшее значение – обычное расположение для подобных структур. Измерить малые КССВ с такой же точностью, как в соединении 1, не удалось, среди же легко измеряемых констант существенных изменений относительно соединения 1 не было.

Введение еще одной метильной группы (N-1-Me, соединение 3) привело в спектрах ПМР к еще меньшим относительным изменениям. Хотя спектр ЯМР ^1H для 3 приведен в табл. 2 в DMSO, тем не менее изменения спектра были незначительны: немного увеличился диапазон химических сдвигов ароматических протонов, из-за разрушения водородной связи сигнал альдегидного протона H-19 сдвинулся в сильное поле приблизительно на 0.5, а сигнал H-15 – на 0.3 м.д, проявилось незначительное изменение в легко наблюдаемых КССВ. В системе четырех протонов H-5 и H-6 наименьшая вицинальная константа увеличилась до значения $J = 5.1$ Гц; остальные КССВ этой спиновой системы почти не

изменились. По-видимому, эти небольшие изменения спектра можно отнести скорее к влиянию растворителя, чем к стереохимическим особенностям соединения 3.

При восстановлении 1 с Na в C₂H₅OH образовались продукты 4 и 5 [3]. В химической структуре соединения 4 произошли существенные изменения: гидрирование двойной связи C-2–C-16 и замена альдегидной группы C-17 на метильную. Все сигналы, за исключением двух, сдвинулись в сильное поле на 0.3–1.0 м.д., сигналы H-3 и H-15 – в сильное поле даже на 1.3 и 1.5 м.д. соответственно, на месте остался только сигнал H-6 α и в сильное поле на ≈ 0.2 м.д. сдвинулся сигнал H-14 α . Такое практически синхронное изменение всех сигналов молекулы могло вызвать только общее изменение магнитной проницаемости всей молекулы целиком. Скорее всего, это связано с состоянием молекулы: соединение 4 регистрировалось в CD₃OD в виде основания, а соединение 1 тоже в CD₃OD, но в виде хлоргидрата, т. е. как N⁺-4. Расчетный дипольный момент гидрата N⁺-4 норфлуорокураина составил около 10.2 д, а основания 4 всего 1.4 д. Естественно взаимодействие со средой таких молекул может приводить к общему смещению всех сигналов ЯМР.

Главным изменением 3D-структуры, естественно, является переход от двойной C-2–C-16 связи к одинарной. Цикл C в связи с этим перешел от конформации твист-ванны с осью C-2–C-14 к твист-креслу с этой же плоскостью симметрии, пятичленный цикл E перешел от формы твист 5 α -6 β к конверту 7 β .

В спектре ЯМР ^1H соединения 4 исчез альдегидный сигнал и появился метильный дублет ($J = 7.2$ Гц) при 0.914 м.д. Кроме этого появились два сигнала от метиновых протонов H-2 и H-16: 3.518 и 2.110 м.д. соответственно. Диапазон размещения алифатических сигналов ПМР (исключая сигналы метилов) сузился с 3.20 м.д. для соединения 1 до 1.85 м.д. для соединения 4.

ТАБЛИЦА 3. Химические сдвиги сигналов ЯМР ^{13}C соединений 1, 3–6, 8, внутренний эталон – сигнал растворителя

Атом C	1	3	4	5	6	8
2	167.30	165.64	62.82*	72.27	64.52	113.28*
3	63.89	72.61	66.23*	63.23	60.02	68.20
5	55.92	63.60	54.80**	58.85	52.49	54.70
6	44.57	43.30	39.83	43.60	41.73	44.30
7	57.12	56.28	54.38	54.50	56.11	58.86
8	135.18	134.42	135.33	134.60	122.78	138.95
9	122.20	121.33	120.90	122.79*	123.05	123.37**
10	123.60	121.62	122.32	122.49*	120.61	123.48**
11	130.42	128.88	128.92	128.94	128.79	129.58
12	112.27	108.82	110.26	111.16	111.96	112.27
13	144.44	144.62	152.55	150.71	151.45	144.37
14	29.67	26.40	22.04	29.18**	28.31	36.36
15	29.67	25.57	36.72***	49.91	29.50	32.15
16	113.06	115.80	35.42***	29.78**	36.34	106.33*
17	202.28	183.10	13.35	66.42		189.68
18	14.20	13.46	17.74	13.05	13.43	13.52
19	130.18	126.97	119.61	120.29	27.76	124.74
20	132.65	131.91	139.93	136.09	133.78	135.35
21	55.55	65.14	53.75**	54.50	133.50	19.89
4N-Me		51.55				41.56
1N-Me		35.91				
Эталон	CD_3OD 49.00 м.д.	DMSO 39.54 м.д.	CD_3OD 49.00 м.д.	CD_3OD 49.00 м.д.	CD_3OD 49.00 м.д.	CD_3OD 49.00 м.д.

Звездочками отмечены сигналы с возможным альтернативным отнесением.

Стереохимически важным при получении соединения 4 было появление двух новых оптически активных центров: C-2 и C-16. Абсолютные значения характеров оптических центров C-3, C-7 и C-15 для соединения 1 были определены в [3] как 3S, 7R и 15S, что позволило также методами РСА для новых протонов установить однозначную ориентацию как H-2 β и H-16 β , что соответствовало новым оптическим центрам C-2(S) и C-16(S); только методами ЯМР однозначно этого установить не удалось. Сигнал ключевого в стереохимическом плане протона H-16 проявлялся в виде кв. дд с $J = 7.2, 6.2, 3.1$ Гц при 2.110 м.д. Квартетное расщепление от метила C-17 (0.914 м.д.), а дублеты от метинов H-2 (3.518 м.д.) и H-15 (2.531 м.д.). При моделировании 4 в AM1 на связи C-2–C-16 получилась почти заслоненная структура (двугранный угол H-2–H-16 составил 25°), а между протонами H-16–H-15 двугранный угол близок к гош-конфигурации 71°, что вполне укладывалось в карплусовскую зависимость [8], однако обратное утверждение – установление ориентации из значений КССВ – было бы не убедительным. Примечательным в структуре 4 оказалось и то, что при сохранении ориентации протона H-15 характер его оптической активности из-за понижения статуса углерода C-16 изменился с 15(S) на 15(R). Таким образом, полное химическое название соединения 4 было определено как 2S,3S,7R,15R,16S-дезокситетрагидронорфлуорокуарин [8].

В целом 3D-строение молекулы осталось похожим на исходное соединение 1. Значения КССВ существенно изменились только для системы спинов H-5, H-6, что связано с изменением конформации цикла E. Двугранный угол на системе ядер N4_C-5_C-6_C-7 составил $\approx +11^\circ$, что привело к почти заслоненной структуре на этом фрагменте. В исходном соединении 1 этот угол составлял около -33° . В связи с изменением знака двугранного угла на связи C-5_C-6 *транс*-ориентация протонов перешла

от 5 α , 6 β к обратной к ней – 5 β , 6 α . Хотя заслоненность структуры делает это определение весьма условным (двугранные углы между этими парами протонов составляют 5 α –6 β 109° и 5 β –6 α 129°), тем не менее изменение во взаимной ориентации протонов отразилось на их расположении в спектре. Максимальная вицинальная константа (H-5 α –H-6 β) сократилась при этом до $J = 8.9$ Гц, а минимальная увеличилась до 4.2 Гц. КССВ между одноименными вицинальными партнерами составили 7.5 Гц для α -партнеров и 6.8 Гц для β -партнеров.

Соединение 5, как и 4, было получено восстановлением исходного 1 [3], однако ориентация заместителей при C-16 у них оказалась противоположной. Первоначально ориентация Me в 4 и CH₂OH в 5 предполагалась одинаковой, и это привнесло сложности при интерпретации спектров ЯМР ^1H соединения 4, отмеченные выше. Сильные смещения сигналов H-16, H-2 и H-15 в 5 по отношению к 4 вполне объяснимы появлением в положении C-17 кислородного заместителя. Смещения же сигналов H-6 β , H-21 β и H-19 должны объясняться другим эффектом. Наиболее простое объяснение этого – наличие в растворе конформации с ориентацией гидроксильной группы в сторону циклов D и E, что возможно только при β -ориентации CH₂OH. Гидроксильная группа оказывается в этом случае всего в 2.5–3.0 Å от названных атомов водорода и вполне может оказать на них индукционный эффект.

Сигнал H-2 в соединении 5 имеет четкую форму д с $J = 10.0$ Гц, что указывает на его *транс*-ориентацию относительно H-16 (расчетный двугранный угол 153°). Структуру сигнала H-16 непосредственно расшифровать не удалось из-за сильного перекрывания с сигналом H-14 α . Однако по сигналам метиленовой пары протонов H-17 (3.451 дд с $J = 11.5, 7.4$ и 3.445 дд с $J = 11.5, 7.0$) и по форме сигнала H-15 удалось установить структуру сигнала

H-16 в виде ддд с $J = 10.0, 7.4, 7.0$ и ≈ 3.0 Гц. Последняя константа относится к взаимодействию с метином H = 15, сигнал которого, как и в предыдущих случаях, представляет собой узкий плохо разрешенный мультиплет при 2.778 м.д. с несколькими КССВ от 2.0 до 3.0 Гц. К сожалению, величина двугранного угла H-15...H-16 почти не зависит от α или β -ориентации протона H-16, и КССВ(15-16), как и в случае с соединением 4, не может служить в качестве критерия для определения ориентации протона H-16. Полученное нами соединение 5 оказалось идентичным спирту из 18-дезоксидальдегида Виланда-Гуммиха [9, 10], однако подробного стереохимического анализа 3D-структуры этого соединения ранее не проводилось; ориентация протона H-2 там также не определена.

Получение и РСА данные соединения 6 приведены в [4]. В результате дегидрирования 1 удален формильный заместитель в положении C-16, связь C-2-C-16 восстановлена до одинарной и произошла довольно странная миграция двойной связи из положения C-19-C-20 в положение C-20-C-21. В литературе известен его 20,21-дигидропродукт под названием (-)-тубифолидин, также полученный синтетическим путем [11].

В связи с исчезновением двойной связи и переходом всех углеродов цикла C к тетраэдрической геометрии произошли некоторые конформационные перестройки. Цикл В стал практически плоским – очень слабо выраженный конверт 2 β , цикл С принял форму слегка искаженной софы 14 β , D – правильной софы 14 β и наконец пятичленный цикл Е стал 3 β -конвертом, причем двугранный угол N-4...C-5...C-6...C-7 (плоская часть конверта) составил всего 1.7°. Таким образом, структура метиленов C-5 и C-6 стала полностью заслоненной. Однако 3D-форма всей молекулы целиком сохранила свой характерный вид.

Метиленовая пара C-19 проявилась одним двухпротонным мультиплетом, частично перекрывающимся сигналами протонов H-14 β и H-16 β . Структуру двухпротонного сигнала H-19 можно описать как 1.920 м.д., кв. ддд (7.5, 4.0, 1.3 и 0.4 Гц). Из-за отсутствия в сигнале этих протонов большой геминальной константы оба протона H-19 эквивалентны. Следовательно, в растворе присутствует свободное вращение вокруг связи C-20-C-19. Константы 4.0 и 1.3 Гц этого сигнала относятся к протонам H-21 и H-15, а 0.4 Гц – к одному из протонов H-16. Сигнал метина H-2 (3.3 Ю м.д.) проявился хорошо разрешенным сигналом вида ддд: 10.6 Гц на H-16 α (двугранный угол 44°), 6.3 Гц на H-16 β (двугранный угол 71°) и 0.4 Гц на H-15. Два сигнала протонов H-16 резонировали при 1.879 (H-16 β) и 1.200 (H-16 α) с хорошо разрешенными КССВ на уже названную связь с протоном H-2, КССВ на протон H-15 (2.2 Гц для H-16 α и 3.9 Гц для H-16 β) и одной дальней константой $J = 2.0$ Гц (H-14 β -H-16 β). Сигнал H-15 по-прежнему представлен сложным, достаточно узким мультиплетом с шириной на полувысоте менее 10 Гц. Олефиновый сигнал от мигрировавшей двойной связи H-21 резонировал при 5.620 м.д. в виде т с $J = 1.3$ Гц; обе константы 1.3 Гц относятся к взаимодействию с метиленовой парой H-19.

В структуре дезоксидигидронорфлуорокураина (7) произошли незначительные конформационные изменения относительно исходного соединения 1. В связи с восстановлением связи C-2-C-16 индолиновое ядро потеряло плоскую структуру – цикл В приобрел форму слабо выраженного конверта 2 α , цикл С получил форму слегка искаженного кресла 3 α , 16 β , а цикл D – достаточно чистой ванны 14 α , 21 α и наконец пятичленный цикл Е приобрел форму конверта 7 α . Двугранный угол между трансаксиальными протонами 5 β и 6 α составил при этом 158°, и проявился КССВ 7.9 Гц. Угол между экваториальными протонами 5 α и 6 β составил 83° и соответственно КССВ 4.8 Гц. Новый сигнал протона H-2 проявился плохо разрешенным квинтетом ($J < 1.2$ Гц) при 3.943 м.д. Экзометиленовые протоны H-19 образовали плохо разрешенную структуру типа АВ при 4.899 и 4.902 м.д. с $J = 1.2$ Гц; все остальные сигналы сохранили свой вид, характерный для уже рассмотренных структур.

При каталитическом гидрировании флуорокураина получили соединение 8. В химической структуре молекулы произошли существенные изменения: раскрытие цикла D и изменение ориентации метинового протона при углероде C-15 [4]. В наших более ранних работах предполагалось, что произошло раскрытие цикла Е [11], однако теперь средствами РСА [4] и ЯМР однозначно установлено раскрытие цикла D. Примечательно то, что несмотря на столь существенные изменения химической структуры конформации оставшихся четырех циклов и их взаимное расположение остались похожими на исходную структуру 2. Циклы А, В и связь C-2-C-16 образовали плоскую структуру, цикл С – по-прежнему искаженная ванна с продольной осью C-2-C-14, а пятичленный цикл Е – твист-форма из смеси конвертов 5 α и 6 β . Ориентация цикла Е относительно остова молекулы сохранилась, т. е. можно заключить, что несмотря на достаточно сложный вид химической структуры с сопряжением нескольких циклов структура молекулы норфлуорокураина (или флуорокураина) не испытывала серьезных напряжений и после разрыва связи в одном из циклов почти не меняла своей формы. Эти расчетные данные хорошо согласуются с данными РСА [4].

О соединении 8 ранее сообщалось в [12]. При окислении флуорокураина озоном в продуктах реакции были обнаружены уксусный альдегид и уксусная кислота. При объяснении этого результата в соответствии со схемой гидрирования по Эмде должен был получиться и продукт с раскрытием цикла 8, однако сам продукт выделен не был, и его структура осталась гипотетической.

В [4] отмечалось, что протон H-15 изменил свою ориентацию с направления α на β . Объяснить причину этого преобразования пока не удалось, однако сам факт изменения ориентации РСА установил однозначно. В спектрах ЯМР ^1H это привело к некоторым характерным деталям, сильно осложнившим первоначальную интерпретацию спектров ЯМР ^1H [11]. Во-первых, сигнал самого протона H-15 перешел от обычного неразрешенного узкого мультиплета к уширенному дублету $J = 10.5$ Гц при 3.815 м.д. Появление большой

вицинальной константы вызвано *транс*-ориентацией (двугранный угол $\approx 174^\circ$) протонов Н-15 и Н-14 α (1.307 м.д.), что было бы невозможно при прежней ориентации. В экспериментах по дифференциальному двойному резонансу протон Н-15 по-прежнему показал наличие неразрешенных малых КССВ с протонами Н-14 β , Н-17, метилом Н-18 и новым метилом Н-21, константа же Н-15 с прежним W-партнером Н-3 исчезла. Теперь сигнал Н-3 выглядел очень четким дд $J = 5.1$ и 1.3 Гц при 3.27 м.д. от взаимодействия только со своими вицинальными партнерами Н-14. Дифференциальный же эффект Оверхаузера по протону Н-15 проявил пространственное сближение этого протона с альдегидом Н-17, олефином Н-19, метиленовым протоном Н-6 β и двумя метильными группами: Н-18 и Н-21. Эффект Оверхаузера по узкому синглету N-4-Me группы показал ориентацию этой группы вблизи протона Н-3, обоих метиленовых протонов Н-5 и протона Н-14 β . Сигналы 4-спиновой системы Н-5 и Н-6 изменили свой вид: наименьшая вицинальная константа (Н-5 α /Н-6 β , двугранный угол 91°) стала практически равной нулю. Сигнал протона Н-5 α представлен теперь очень четким дд с $J = 9.5$ и 9.0 Гц, сигнал Н-6 β , перекрывающийся сигналами Н-14 β , Н-18 и Н-21, в дифференциальном двойном резонансе также проявил простую структуру дд с $J = 12.0$ и 4.5 Гц. Это все однозначно, независимо от РСА подтверждало в структуре 8 раскрытие цикла D и β -ориентацию протона Н-15.

Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^{13}C выполнили на основании данных 2D гетерокорреляционной спектроскопии ЯМР. Химические сдвиги сигналов этих спектров приведены в табл. 3.

Спектр ЯМР ^{13}C соединения 1 уже был приведен в [2] для раствора в пиридине. Отнесение сигналов сделано на основании инкриментного анализа и практически полностью совпадает с данной работой, отличие состоит только в альтернативном отнесении сигналов ароматических углеродов C-9 и C-10: 121.7 и 120.7 соответственно в [2]. Консервативные фрагменты молекул 1, 3–6, 8 (циклы А и Е) проявлялись достаточно стабильными сигналами, близкими к спектру исходного соединения 1, сигналы же изменяемых частей молекулы (циклы С и D) имели в спектрах большие смещения, однако вполне соответствующие изменениям химической структуры.

Детальное исследование спектров ЯМР ^1H позволило проследить все модификации структуры соединений 1–8, построить их химические структуры и восстановить 3D-строение молекул в растворе независимо от параллельно выполнявшегося РСА исследования. Структуры соединений в обоих этих исследованиях практически полностью совпали. Наиболее существенным выводом об особенностях структур в жидкой фазе является факт свободного вращения вокруг связи Н-20–Н-19 в соединении 6: метиленовые протоны Н-19 в растворе оказались эквивалентными, вращение же вокруг связи Н-16–Н-17 в соединении 5 оказалось затрудненным – метиленовые протоны Н-17 проявились самостоятельными сигналами, также был отмечен индукционный эффект

гидроксиль в соединении 5 на протоны Н-6 β , Н-21 β и Н-19, что можно объяснить наличием в растворе ориентации гидроксильной группы вблизи остова молекулы 5.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР регистрировали для соединения 3 в DMSO на спектрометре DRX-500 Bruker с рабочей частотой 500 МГц для протонов и 125 МГц для ядер углерода, для соединения 7 в CDCl_3 , а все остальные в CD_3OD на спектрометре Unity-400+ Varian с рабочей частотой 400 МГц для протонов и 100 МГц для ядер углерода. Для соединения 3 внутренним эталоном служил сигнал растворителя (2.50 м.д. для протонов и 39.54 м.д. для ядер углерода), во всех остальных случаях сигнал HMDSO (0 м.д.) для протонов и сигнал CD_3OD (49.00 м.д.) для ядер углерода. Молекулярное моделирование 3D-строения молекул выполняли в полуэмпирической программе AM1 с обычно принятыми условиями для оптимизации геометрии в газовой фазе.

Флуорокурарин бромид (2). 3.41 г флуорокурарина растворили при нагревании в 30 мл водного метанола (1:1) и к раствору прибавили 1.1 г аммония бромида, растворенного в 10.0 мл воды. Выпавший флуорокурарин бромид 3.32 г перекристаллизовали из воды. $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{OBr}$, т. пл. $277\text{--}278^\circ\text{C}$ (с разл.).

N(α)-Метилфлуорокурарин хлорид (3). 8.0 г флуорокурарина йодида растворили в 250 мл водного метанола (4:1) с 40 мл 2 н. едкого натрия и при тщательном перемешивании добавляли одновременно 200 мл 2 н. едкого натрия и 70 мл диметилсульфата в течение 4 ч. К кислому раствору реакционной смеси добавляли избыток водного раствора пикрата натрия, выпавший пикрат (7.27 г) перекристаллизовали из водного ацетона (1:1), т. пл. $209\text{--}210^\circ\text{C}$ (5.7 г). 5.7 г N(α)-метилфлуорокурарина пикрата растворяли в водном ацетоне (1:1) и пропускали через колонку, заполненную смолой Амберлит ИРА-400 (Cl), водный ацетон отгоняли под вакуумом досуха. Остаток 4.14 г перекристаллизовали из абсолютного метанола, т. пл. $268\text{--}269^\circ\text{C}$ (с разл.). $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ON}_3\text{Cl}$. УФ-спектр (λ_{max} , нм, $\log \epsilon$): 242 (4.10), 301 (3.76), 356 (4.35).

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

ЛИТЕРАТУРА

1. М. Р. Ягудаев, С. Ю. Юнусов, *Химия природ. соедин.*, 260 (1974)
2. М. Р. Ягудаев, *Химия природ. соедин.*, 210 (1983)
3. П. Х. Юлдашев, Б. Ташходжаев, К. К. Тургунов, М. М. Мирзаева, *Химия природ. соедин.*, 652 (2010)
4. П. Х. Юлдашев, Б. Ташходжаев, К. К. Тургунов, М. М. Мирзаева, *Химия природ. соедин.*, 786 (2010)

- Б. Ташходжаев, К. К. Тургунов, П. Х. Юлдашев, М. М. Мирзаева, *Химия природ. соедин.*, 473 (2010)
- Кембриджский центр кристаллоструктурных данных (CCDC), депоненты №818744 (соед. 1), №771515 (соед. 2), №818745 (соед. 3), №775352 (соед. 6), №771516 (соед. 7), №775351 (соед. 8)
- М. Messerschmidt, S. Schein, P. Luger, *Acta Crystallogr., Sec. B: Struct. Crystallogr. Cryst. Chem.*, 61, 115 (2005)
- В. Ю. Ю. Самитов, *Стереоспецифичность констант ядерного спин-спинового взаимодействия и конформационный анализ*, Изд. Казанского университета, 1990
9. K. Bernauer, F. Berlang, W. von Philipsborn, H. Schmid, P. Karrer, *Helv. Chim. Acta*, XLI, 2293 (1958)
10. W. von Philipsborn, K. Bernauer, H. Schmid, P. Karrer, *Helv. Chim. Acta*, XLII, 461 (1958)
11. П. Х. Юлдашев, С. Ю. Юнусов, *Узб. хим. журнал*, №4, 61 (1964)
12. K. Bernauer, *Planta Med.*, 9, 340 (1961)

Поступило в редакцию 21.12.11