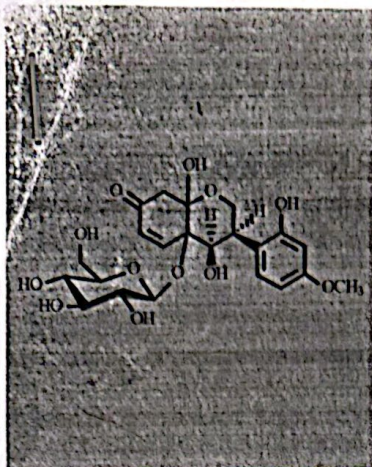


ISSN 0023 - 1150

12

АКАДЕМИЯ НАУК
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН



Химия Природных Соединений

*Chemistry of
Natural Compounds*

2 2013 стр. 173-342

О СТРОЕНИИ 12-МЕТОКСИФЛУОРОКУРАРИНА

Ш. М. Адизов*, Б. Таишходжаев, М. М. Мирзаева, П. Х. Юлдашев

Институт химии растительных веществ им. акад. С. Ю. Юнусова АН РУз, Ташкент,
факс: (99871) 120 64 75, e-mail: adizovshahobiddin@yahoo.com

Изучена кристаллическая и молекулярная структура четвертичных солей и четвертичного основания 12-метоксинорфлуорокурарина (винканицина), выделенного из растения *Vinca erecta*. Молекулярная структура – конформация, сочленения циклов и абсолютная конфигурация асимметрических центров (3S, 7R, 15S) – не отличается от такового в норфлуорокураине. В четвертичных солях и основании карбонильная (C17=O)- и N1H-группы расположены взаимно развернуто и в кристалле участвуют только в межмолекулярных водородных связях. В кристалле четвертичного основания 12-метоксинорфлуорокурарина наблюдается условная енольная форма в цвиттер ионной-молекуле алкалоида, реализуемая в щелочной среде.

Ключевые слова: индольные алкалоиды, 12-метоксинорфлуорокурарин, PCA.

Растение *Vinca erecta* Rgl. et Schmach широко распространено в природе и является богатым источником индольных алкалоидов [1]. Из него наряду с винканином (норфлуорокураином) выделены его 12-окси производные: винканидин (12-оксинорфлуорокураин), винканицин (12-метоксинорфлуорокураин, 1), обладающие широким спектром биологической активности и применяющиеся в виде водорастворимой соли [2, 3]. Биологически активные алкалоиды в виде солей широко используются в медицинской практике [4, 5], в связи с чем изучение структурных особенностей получаемых водорастворимых форм алкалоидов актуально.

От природы субстрата, среды растворителя и реагирующей соли зависят не только получение водорастворимой формы соли, но и образование внутри- и межмолекулярных водородных связей, играющих важную роль в проявлении биологической активности. Кроме того, создание на основе этих алкалоидов новых трансформированных биологически активных соединений (отличающихся фармакологическими

свойствами) требует разностороннего знания строения модифицируемой молекулы.

В статье рассматриваются кристаллические структуры четвертичных солей 12-метоксинорфлуорокурарина с ClCH_3 , ICH_3 и его четвертичного основания, определены слабые межмолекулярные взаимодействия, формирующие кристаллическую структуру. Из-за аморфности исходного алкалоида 12-метоксинорфлуорокурарина [2] он не подвергался PCA.

Пространственное строение четвертичной соли хлорметилата 12-метоксинорфлуорокурарина – 12-метоксифлуорокураина хлорида (2) по данным PCA показано на рис. 1 (в данной проекции для наглядного сравнения показано строение его йодметилата и четвертичного основания). Абсолютная конфигурация асимметрических центров C3, C7, C15 для молекулярного катиона соли 2 соответствует таковой на рис. 1. Согласно приведенной структуре и величине 0.04 (4) параметра Флека эти центры имеют 3S, 7R, 15S конфигурацию. Как ожидалось, они аналогичны наблюдаемым в норфлуорокураине [6].

ТАБЛИЦА 1. Длины связей (Å) в amino-альдегидном фрагменте структур 2–4

Связь	2	3	4	Флуорокураин [6]
N1-C2	1.349 (6)	1.37 (2)	1.327 (7)	1.330 (6)
C2=C16	1.358 (6)	1.38 (2)	1.403 (8)	1.393 (7)
C16-C17	1.441 (6)	1.42 (2)	1.399 (9)	1.393 (7)
C17=O	1.222 (6)	1.22 (2)	1.256 (7)	1.267 (6)
N1-C13	1.401 (6)	1.41 (2)	1.423 (7)	1.397 (7)
C2-C7	1.525 (5)	1.51 (2)	1.514 (8)	1.550 (7)

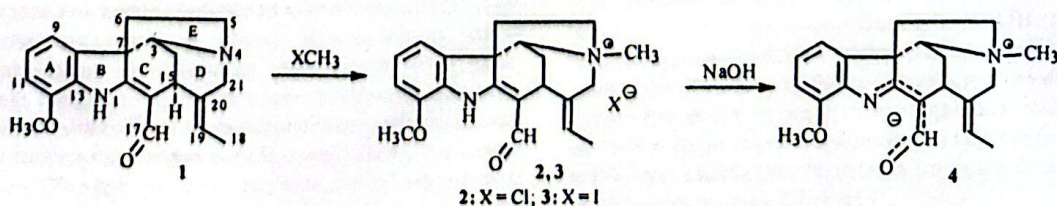


ТАБЛИЦА 2. Межмолекулярные водородные связи в кристаллах 2–4

Соединение	A...H-D	d(D-H), Å	d(H...A), Å	d(D...A), Å	<(DHA), град	Симметрия
2	Cl...H-N1	0.70 (5)	2.48 (5)	3.165 (6)	168 (3)	x, y, z
	Cl...H1-Ow	1.01 (3)	2.16 (6)	3.170 (6)	176 (6)	$0.5 + x, 0.5 - y, -z$
	O2...H2-Ow	0.98 (3)	1.93 (6)	2.886 (6)	166 (6)	x, y, z
3	I...H-N1	0.86	2.82	3.68 (2)	179	x, y, z
	N1...H1-O1w	1.00 (3)	1.81 (5)	2.805 (7)	170 (5)	x, y, z
4	O2w...H2-O1w	1.00 (3)	1.87 (7)	2.824 (8)	161 (6)	$-0.5 - x, -y, -0.5 + z$
	O2...H1-O2w	1.03 (3)	1.66 (5)	2.666 (8)	165 (6)	x, y, z
	O1...H2-O2w	1.01 (3)	2.26 (5)	2.984 (7)	127 (6)	$-0.5 - x, -y, -0.5 + z$

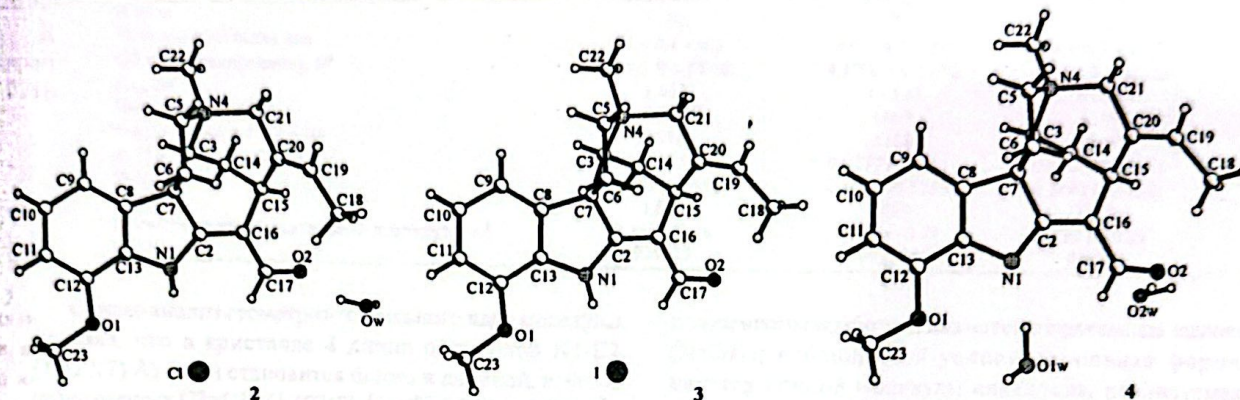


Рис. 1. Пространственное строение и нумерация атомов в структурах 2–4.

В молекулярном катионе атом азота N4 метилирован, в результате чего становится асимметрическим центром с 4S конфигурацией. Конформация циклов в алкалоиде существенно не отличалась от наблюдаемого в норфлуорокумарине: индольное ядро плоское, цикл С принимал вид искаженной ванны, D – идеальной ванны, пятичленный цикл E – C5-конверт конформации. Изменение длин валентных связей в amino-альдегидном фрагменте (табл. 1) от общепринятых [7] указывало на общее сопряжение неподеленной пары электронов атома N1 и π -электронов двойных связей. В молекулярном катионе 2, в отличие от норфлуорокумарина [6] и его простых солей [8], наблюдалась развернутая ориентация карбонильной группы относительно N1H-группы, т. е. отсутствовала характерная внутримолекулярная водородная связь. Такая ориентация карбонильной группы отмечалась в хлор- и йодметилате норфлуорокумарина, где атомы N4 блокированы метильной группой и N1H, C17=O2 группы участвовали в межмолекулярных связях [8].

В структуре катиона активные позиции C12 и N4 также блокированы метильной группой, вследствие чего в кристаллической ячейке 2 межмолекулярные взаимодействия образовались при участии N1H-группы алкалоида, аниона хлора и сольватной молекулы воды. В кристалле ион хлора приближен к атому водорода N1H-группы алкалоида и атому H молекулы воды (преобразованной элементом симметрии), что в свою очередь заставляет принимать развернутую ориентацию карбонильной группы из-за стерического отталкивания донорных групп. Второй атом H молекулы воды связан с атомом O2 карбонильной группы, преобразованной молекулы алкалоида. В кристалле 2 молекулярные ионы

алкалоида, хлора и молекула воды посредством межмолекулярных H-связей образуют бесконечную спираль вдоль оси b (вдоль оси симметрии 2₁). В табл. 2 приведены межмолекулярные H-связи в кристаллических ячейках.

В следующем рассмотренном кристалле четвертичной солевой формы алкалоида – йодметилате 12-метокси-норфлуорокумарина (3) молекула кристаллизационной воды отсутствовала. Молекулярная структура катиона – конформация, сочленения циклов, ориентация карбонильной группы и абсолютная конфигурация (параметр Флека 0.03(2)) – не отличались от такового в структуре 2, что можно увидеть на рис. 1. Однако ее упаковка (кристаллическая структура 3) заметно отличалась из-за отсутствия кристаллизационной молекулы воды. В кристалле 3 была одна-единственная межмолекулярная H-связь между атомом водорода N1H-группы и анионом I (табл. 1). Межмолекулярное взаимодействие имело остовной характер, других структурообразующих слабых межмолекулярных контактов не наблюдали.

Четвертичное основание 12-метоксинорфлуорокумарина – 12-метоксифлуорокумарин (4) получилось при обработке йодметилата 12-метоксинорфлуорокумарина (3) щелочью (NaOH). Исследование кристаллической структуры четвертичного основания показало, что при обработке ион OH щелочи депротонировал атом N1 и молекула алкалоида принимала цанттер ионную форму. В этой форме стереохимические параметры сохранялись, т. е. конформация, сочленение циклов и ориентация карбонильной группы молекулы алкалоида идентичны таковым в рассмотренных выше четвертичных солях 2, 3 (рис. 1).

ТАБЛИЦА 3. Основные кристаллографические параметры и характеристики рентгеноструктурного эксперимента для структур 2–4

Параметр	2	3	4
Молекулярная формула	$(C_{21}H_{25}N_2O_2)^+ \cdot Cl^- \cdot H_2O$	$(C_{21}H_{25}N_2O_2)^+ \cdot I^-$	$C_{21}H_{24}N_2O_2 \cdot 2H_2O$
Пространственная группа, Z = 4	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
MW, г·мол ⁻¹	390.90	464.33	372.45
a, Å	7.356 (2)	7.583 (6)	9.411 (2)
b, Å	15.430 (3)	12.362 (5)	13.441 (3)
c, Å	17.041 (3)	20.653 (8)	14.626 (4)
V, Å ³	1934.2 (7)	1936 (2)	1850 (1)
ρ , г/см ³	1.342	1.593	1.294
Размеры кристалла, мм	0.7 × 0.4 × 0.2	0.6 × 0.4 × 0.4	0.6 × 0.3 × 0.25
Область сканирования, °	3.86 ≤ θ ≤ 59.98	4.17 ≤ θ ≤ 59.92	4.47 ≤ θ ≤ 60.00
μ_{exp} , см ⁻¹	1.945	13.132	0.694
Число отражений	1674	1669	1580
Число отраж. с I > 2 σ (I)	1572	1368	1305
R ₁ (I > 2 σ (I) и общее)	0.0515 (0.0552)	0.0577 (0.0814)	0.0606 (0.0786)
WR ₂	0.1310 (0.1358)	0.1078 (0.1250)	0.1481 (0.1710)
GOOF	1.079	1.089	1.132
Разностные пики электронной плотности, еА ⁻³	0.26 и -0.39	0.98 и -0.74	0.22 и -0.21
CCDC	928723	928724	928725

Однако анализ геометрии индольного ядра молекулы показал, что в кристалле 4 длина одинарной N1-C2 (1.327(7) Å) связи становится ближе к двойной, а длина разноточных C2=C16 (1.403(8) Å) и C16-C17 (1.399(9) Å) связей почти одинакова, и двойная C17=O связь стремится к одинарной (1.256(7) Å). Аналогичные изменения длин связей наблюдались в ранее нами исследованном флуорокуарине (четвертичном основании норфлуорокуарина), содержащем в кристалле молекулярный ион OH⁻. Эти величины несколько необычны по сравнению с таковыми в других кристаллических формах 2 и 3, где есть сопряжение неподеленной пары N1 с π -электронами двойных связей (табл. 1). Изменения длин связей указывали на явное перераспределение валентных электронов в данном фрагменте молекулы, т. е. наблюдалась тенденция перераспределения отрицательного заряда по всему амино-альдегидному участку. Другими словами, при обработке соединения 3 щелочью (NaOH) шло условное преобразование енольной формы в цвиттер ионной молекулы кристалла 4.

В отличие от двух рассмотренных выше структур асимметрическая часть кристаллической структуры 4 состоит из цвиттер иона алкалоида и двух молекул воды. Один из атомов H молекулы воды связан H-связью с депротонированным атомом N1, а второй атом H – с неподеленной парой атома кислорода второй молекулы воды. В свою очередь, атомы H второй молекулы воды связываются атомом O1 метоксила (исходной молекулы) и атомом O2 карбонила (преобразованной винтовой осью 2₁) (см. табл. 1). В результате этих H-связей образуется бесконечная спираль вдоль оси c.

Таким образом, в четвертичных солях и основаниях 12-метоксинорфлуорокуарина и норфлуорокуарина [8], где активный центр N4 блокирован метильной группой, карбонильная (C17=O)- и N1H-группы располагаются во взаимно развернутом положении и активны в межмолекулярных взаимодействиях. В кристалле четвертичного основания 12-метоксинорфлуорокуарина,

полученного обработкой йодметилата алкалоида щелочью (NaOH), наблюдается условно енольная форма в цвиттер ионной молекулы алкалоида, реализуемая в щелочной среде.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Четвертичные соли – 12-метоксифлуорокуарин хлорид (2) и йодид (3) получили по известной методике, описанной в [9].

12-Метоксифлуорокуарин (4). Для получения четвертичного основания 4 1 г 12-метоксифлуорокуарин йодида взмучивали в 10 мл воды и при нагревании приливали по каплям 20% раствор едкого натрия в избытке. Моментально выпадали кристаллы коричневого цвета. После охлаждения кристаллы отделяли, т. пл. 255–256°C (с разл.). Выход 440 мг. УФ-спектр (λ_{max} , нм): 207, 244.

Рентгеноструктурный эксперимент. Монокристаллы 2–4 ромбической сингонии получили медленным испарением из соответствующих растворителей при комнатных температурах. Параметры элементарной ячейки кристаллов определили и уточнили на дифрактометре STOE Stadi-4 с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения (T 300 K, графитовый монохроматор). Трехмерный набор отражений получили на том же дифрактометре. Поправку на поглощение вводили по программе SADABS [10]. В табл. 3 приведены основные кристаллографические параметры и характеристики рентгеноструктурных экспериментов и расчетов уточнения структур кристаллов 2–4.

Структуры расшифровали прямыми методами в рамках комплекса программ SHELXS-97, расчеты по уточнению структур выполнили по программе SHELXL-97 [11]. Все неводородные атомы уточнили методом наименьших квадратов (по F^2) в полноматричном анизотропном приближении. Атомы H молекул воды и N1H-групп в структурах 2 и 4 локализовали объективно из разностного синтеза электронной плотности и уточнили изотропно.

Расположения атомов водорода в структурах 2–4 рассчитали изометрически и уточнили 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.

CIF-файл, содержащий полную информацию по исследованным структурам, депонирован в CCDC под номером, указанным в табл. 3 (<http://www.ccdc.cam.ac.uk/Deposit>).

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

ЛИТЕРАТУРА

1. В. М. Маликов, *Итоги исследования алкалоидоносных растений*, Фан, Ташкент, 1993, с. 92–104
2. Д. А. Рахимов, В. М. Маликов, С. Ю. Юнусов, *Химия природ. соедин.*, 461 (1969)
3. А. А. Вахабов, Е. С. Прус, М. Б. Султанов, Х. Убаев, *Фармакология алкалоидов и сердечных гликозидов*, Фан, Ташкент, 1967
4. Ф. С. Садритдинов, А. Г. Курмуков, *Фармакология растительных алкалоидов и их применение в медицине*, Медицина, Ташкент, 1980
5. А. Г. Курмуков, У. Б. Закиров, *Алкалоиды и препараты целебных трав для лечения гипертензивных состояний*, Ибн Сино, Ташкент, 1992
6. П. Х. Юлдашев, Б. Ташходжаев, К. К. Тургунов, М. М. Мирзаева, *Химия природ. соедин.*, 652 (2010)
7. F. N. Allen, O. Kennard, D. G. Watson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, №12, S1 (1987)
8. Б. Ташходжаев, М. М. Мирзаева, П. Х. Юлдашев, *Журн. структ. химии*, 53 (3), 548 (2012)
9. П. Х. Юлдашев, Х. Убаев, М. А. Кученкова, С. Ю. Юнусов, *Химия природ. соедин.*, 34 (1965); М. М. Мирзаева, Х. М. Камилов, П. Х. Юлдашев, *Фармац. журн.*, №1, 19 (2010)
10. G. M. Sheldrick, *Program for Empirical Absorption Correction of Area Detector Data*; University of Goettingen, Goettingen, 1996
11. G. M. Sheldrick, *Acta Cryst.*, A64, 112 (2008)

Поступило в редакцию 16.01.13