

ISSN 0023 - 1150

АКАДЕМИЯ НАУК
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

Химия Природных Соединений

4 2011 стр. 445 - 597

СИНТЕЗЫ НА ОСНОВЕ НОРФЛУОРОКУРАРИНА ОСТРОЕНИЯ (–)-НОРФЛУОРОКУРАРИНА, (±)-НОРФЛУОРОКУРАРИНА И ФЛУОРОКУРАРИНА

Б. Ташходжаев*, К. К. Тургунов, П. Х. Юлдашев, М. М. Мирзаева

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

Методом РСА установлены структуры алкалоидов (–)-норфлуорокурарина, его рацемата (±)-норфлуорокурарина из *Vinca erecta* и флуорокурарина, полученного N(β)-метилированием (–)-норфлуорокурарина. В двух первых кристаллах алкалоид кристаллизуется двумя молекулами в асимметрической части ячейки. При этом асимметрическая часть кристалла (±)-норфлуорокурарина состоит из двух антиподов. В кристалле последнего асимметрическая часть ячейки состоит из N(β)-метилированного катиона и гидроксидного аниона. Для этих кристаллических структур характерно образование бимолекулярных ассоциатов благодаря межмолекулярным водородным связям типа N–H...O. В кристаллической структуре флуорокурарина ассоциат формируется с участием двух гидроксидных анионов.

Ключевые слова: индолиновые алкалоиды, флуорокурарин, норфлуорокурарин, РСА.

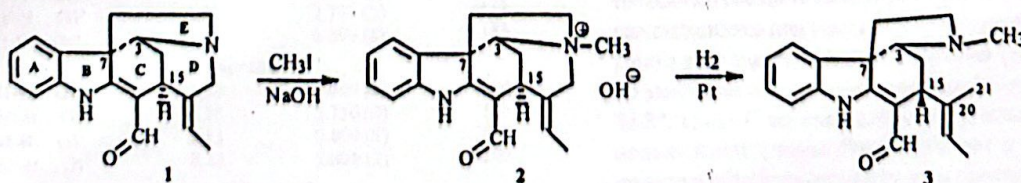
Ранее с целью поиска новых биологически активных соединений в ряду производных индолинового алкалоида норфлуорокурарина [1] мы провели реакции метилирования и дегидрирования (–)-норфлуорокурарина в различных условиях и определили структуры продуктов реакций [2, 3]. При установлении их структуры методом РСА обнаружили, что в продукте реакции, идущей с раскрытием кольца D флуорокурарина, имелась конфигурация асимметрического атома C15 – необычное явление, не поддающееся объяснению [3]. Поэтому мы решили установить структуру самих исходных соединений (–)-норфлуорокурарина (1) и флуорокурарина (2), что объяснило бы сказанное выше утверждение, так как в отличие от продукта трансформации 3 исходные вещества не подвергались РСА.

Кроме того, до настоящего времени не выяснены причины разделения на хроматографической колонке (–)-норфлуорокурарина и его природного рацемата (±)-норфлуорокурарина (1'), выделенного под названием винэревидина [4]. Известно, что оптические антиподы на экстракционных (хроматографических) колонках обычно не разделяются, поэтому (–)-норфлуорокурарин, (+)-норфлуорокурарин – и (или) их рацемат при экстракции должны были выделяться одновременно. Такое необычное разделение

компонентов, связанное, видимо, различием природы межмолекулярного взаимодействия, также стало стимулом для установления структуры исходных соединений.

По указанным выше причинам мы решили методом РСА определить структуру алкалоидов (–)-норфлуорокурарина (1) и его рацемата (±)-норфлуорокурарина (1'), выделенных из растения *Vinca erecta* [5, 6], а также флуорокурарина (2), полученного N(β)-метилированием соединения 1 [3].

Пространственное строение молекулы алкалоидов 1, 1' и 2 по данным РСА показаны на рис. 1 и 2. Абсолютная конфигурация молекулы 1 считается установленной [2], а 2 является N(β)-метилпроизводным 1, следовательно, абсолютная конфигурация молекул соответствует приведенной структуре – 3S, 7R и 15S. В соединении 2 атом азота N4 метилирован, в результате чего он тоже становится асимметрическим центром с 4S-конфигурацией. Из представленных структур 1 и 2 следует, что асимметрический атом C15 в обеих исходных молекулах сохраняет S абсолютную конфигурацию. Следовательно, вопрос о причине изменения конфигурации атома C15 на R в продукте 3 остается открытым, и он связан, возможно, с образованием переходного промежуточного соединения (или состояния) при раскрытии кольца D.



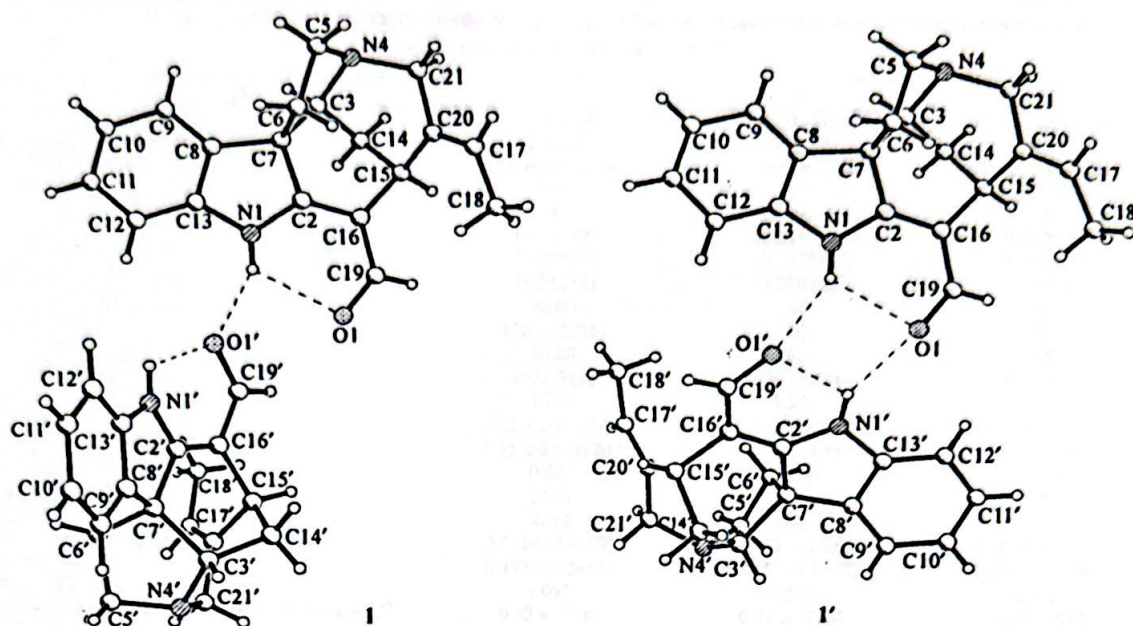


Рис. 1. Пространственное строение молекул и формирование ассоциата в кристалле алкалоидов 1 и 1' (пунктиром показаны меж- и внутримолекулярные Н-связи).

(–)-Флуорокуарин (1) и (±)-норфлуорокуарин (1') кристаллизовались двумя молекулами в независимой части элементарной ячейки, при этом в структуре 1' асимметрическая часть состояла из двух молекул антиподов алкалоида. Для этих структур характерно присутствие в кристалле бимолекулярных ассоциатов. На рис. 1 показано их пространственное строение и формирование ассоциата, образовавшегося благодаря межмолекулярным водородным связям N1–H...O1, при этом эти атомы одновременно участвовали и в образовании внутримолекулярной Н-связи. В табл. 1 приведены параметры этих меж- и внутримолекулярных Н-связей. Как видно из рис. 1 и табл. 1, в обоих случаях имела место внутримолекулярная Н-связь N1–H...O1, однако характер межмолекулярной Н-связи в этих кристаллических ассоциатах различался. Если в кристалле 1' ассоциат образовался благодаря двум Н-связям N1–H...O1' и N1'–H...O1 (молекулы связаны псевдоцентром симметрии), то в случае 1 две молекулы ассоциата связывались одной Н-связью N1–H...O1'. Это свидетельствует о том, что в кристаллах 1 и 1' взаимное расположение взаимодействующих Н-связей двух независимых молекул заметно различается.

ТАБЛИЦА 1. Водородные связи в кристаллах молекул 1, 1' и 2

Атом	H...A (Å)	D...A (Å)	D–H < A (°)
Кристалл 1			
N1–H...O1	2.30	2.777 (7)	115
N1'–H...O1'	2.23	2.741 (8)	118
N1–H...O1'	2.11	2.899 (8)	153
Кристалл 1'			
N1–H...O1	2.33	2.809 (2)	116
N1'–H...O1'	2.25	2.750 (2)	117
N1–H...O1'	2.13	2.869 (3)	143
N1'–H...O1	2.25	3.029 (2)	150
Кристалл 2			
N1–H...O	1.96	2.762 (6)	155
O–H...O1	1.91	2.709 (6)	156

В отличие от двух рассмотренных выше структур асимметрическая часть кристаллической структуры флуорокуарина (2) состояла из катиона – метилированного по N4 алкалоида норфлуорокуарина и гидроксидного аниона. Кроме того, в молекуле 2 отличалась и ориентация карбонильной группы C19=O1. Торсионный угол C2–C16–C19=O1 в молекуле 2 имел 155.6° (в молекулах 1 и 1' они принимали соответственно –10.2, –11.4° и 6.9, –9.2°). Вследствие этого характерная для 1 и 1' внутримолекулярная Н-связь C19=O1...H–N1 в молекуле 2 отсутствовала. Несмотря на такое различие для структуры 2 также характерно образование бимолекулярного ассоциата, однако в этом случае ассоциат образовался при посредничестве двух гидроксидных анионов, где половинки ассоциата взаимосвязаны симметрией – осью второго порядка (см. рис. 2).

В кристаллах соединений 1, 1' и 2 бимолекулярные ассоциаты расположились на расстояниях ван-дер-ваальсовых взаимодействий. Аномально коротких межмолекулярных контактов в упаковке не наблюдалось.

Химически эквивалентные норфлуорокуариновые каркасы в четырех независимо найденных молекулах 1 и 1' конформационно не различались. В кристалле 1 индолиновое ядро в двух независимых молекулах плоское с точностью соответственно ± 0.040 и ± 0.055 Å и они взаимно расположились под углом 71.1°. В кристалле 1' индолиновое ядро в двух молекулах также плоское (± 0.042 и ± 0.055 Å), но здесь они взаимно расположились под другим углом – 32.8°. Цикл С во всех случаях принимал конформацию искаженной ванны (твист-ванна) с симметрией C_2 , проходящей через середину двух противоположных связей C2–C7 и C14–C15, цикл D – форму слегка искаженной ванны и цикл E – форму C5-конверта во всех молекулах.

ТАБЛИЦА 2. Основные кристаллографические параметры и характеристики рентгеноструктурного эксперимента для структур 1, 1' и 2

Структура	1	1'	2
Молекулярная формула	$C_{19}H_{20}N_2O$	$C_{19}H_{20}N_2O$	$C_{20}H_{22}N_2O^+ \cdot OH^-$
Масса	292.37	292.37	324.41
Сингония	Моноклинная	Ромбическая	Тетрагональная
Пространственная группа	$P2_1$	$R\bar{3}c$	$P4_22_12$
Зональная группа	4	16	8
Угол наклона	14.711 (2)	22.2109 (3)	9.8276 (5)
Угол наклона	7.1599 (7)	10.7536 (2)	9.8276 (5)
Угол наклона	16.088 (2)	25.3861 (4)	34.395 (4)
Угол наклона	90.00	90	90
Угол наклона	116.115 (15)	90	90
Угол наклона	90.00	90	90
Угол наклона	1521.5 (3)	6063.4 (2)	3321.9 (5)
Угол наклона	1.276	1.281	1.297
Угол наклона	$0.2 \times 0.2 \times 0.4$	$0.3 \times 0.4 \times 0.4$	$0.2 \times 0.2 \times 0.03$
Угол наклона	$3.35 \leq \theta \leq 66.84^\circ$	$3.48 \leq \theta \leq 70.88^\circ$	$4.68 \leq \theta \leq 67.08^\circ$
Угол наклона	0.623	0.626	0.667
Угол наклона	3506	5579	2483
Угол наклона	2632	3746	1005
Угол наклона	0.0664 (0.0980)	0.0463 (0.0666)	0.0604 (0.1772)
Угол наклона	0.1731 (0.2408)	0.1151 (0.1232)	0.1053 (0.1395)
Угол наклона	1.093	0.805	0.882
Угол наклона	0.32 и -0.30	0.24 и -0.24	-0.16 и 0.15
Угол наклона	818744	818743	818745

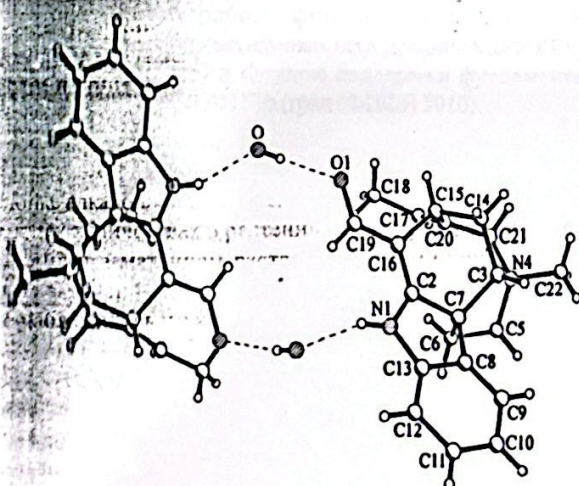


Рис. 2. Пространственное строение алкалоида 2 (пронумерована асимметрическая часть) и формирование ассоциата в кристалле (пунктиром показаны межмолекулярные Н-связи).

Геометрия катиона в структуре 2 практически не отличалась от наблюдаемых в молекулах 1 и 1' форм. Индолиновое ядро плоское с точностью $\pm 0.038 \text{ \AA}$, цикл С принимал конформацию твист-ванны, цикл D – форму слегка искаженной ванны и цикл E – форму C5-конверта. Это означает, что изменение характера внутри- и межмолекулярных Н-связей не приводило к изменению или деформации конформаций циклов в норфлуорокуариновом каркасе.

Итак, полученные РСА данные о строении исходных соединений (хотя они не раскрыли причины изменения конформации конфигурации атома C15 в продукте 3), позволили понять метрией С причину разделения на хроматографической колонке жидких связей (-)-норфлуорокуарины (1) и его рацемата – (-)-норфлуорокуарины (1') в процессе выделения их из сумм алкалоидов растения *Vinca erecta*. Согласно [6]

при вымывании сумм алкалоидов последовательно бензолом, затем эфиром вначале выделяется основное составляющее – (-)-норфлуорокуарин (1), далее алкалоиды резерпинин и изорезерпинин, затем в малых количествах рацемическая смесь – (±)-норфлуорокуарин (1'). Такое заметное разделение на хроматографической колонке алкалоидов 1 и 1' указывало на то, что имеющийся в малых количествах в растении (+)-норфлуорокуарин находился в маточном растворе в форме стабильного бимолекулярного ассоциата с (-)-норфлуорокуарином, что наблюдалось и в кристаллическом состоянии.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Рентгеноструктурный эксперимент. Монокристаллы соединений 1 и 1' для РСА получили медленным испарением из соответствующих растворителей при комнатных температурах. Однако вырастить монокристаллы подходящих для РСА из желтого шелковистого порошка соединения 2 с применением традиционных органических растворителей не удалось. Кристаллы получили после многочисленных подборов из смеси растворителей ацетон-спирт. При медленном испарении на стенках кристаллизатора образовались мелкие желтоватые пластинчатые кристаллы, обломки которых использовали для рентгеноструктурного эксперимента.

Параметры элементарной ячейки кристаллов 1, 1' и 2 определили и уточнили на дифрактометре CCD Xcalibur Ruby (Oxford Diffraction) с использованием CuK_{α} -излучения ($T = 300 \text{ K}$, графитовый монохроматор) [7]. Трехмерный набор отражений получили на том же дифрактометре. Для соединения 2 из-за маленького размера и низкого качества монокристалла собрать набор отражений с удовлетворительной статистикой ($I > 2 \sigma(I)$)

не удалось. Поправку на поглощение для всех кристаллов вводили полуэмпирическим методом с помощью программы SADABS [8]. В табл. 2 приведены основные параметры рентгеноструктурных экспериментов и расчетов по уточнению структур 1, 1' и 2.

Структуры расшифровали прямыми методами в рамках комплекса программ SHELXS-97, расчеты по уточнению структур выполнили по программе SHELXL-97 [9]. Все неводородные атомы уточнили методом наименьших квадратов (по F^2) в полноматричном анизотропном приближении. Положения атомов водорода установили геометрически 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. В структуре 2 положение атома Н в анионе определили из разностного синтеза электронной плотности и уточнили в изотропном приближении несмотря на ограниченную статистику (см. табл. 2).

Материалы рентгеноструктурного анализа в виде CIF-файла депонированы в Кембриджском центре кристаллоструктурных данных (CCDC) (табл. 2).

Данная работа финансирована по программе фундаментальных научных исследований ККРНГ РУз (грант ФА-ФЗ-Т045) и Фондом поддержки фундаментальных исследований АН РУз (грант ФПФИ 3910).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Итоги исследования алкалоидоносных растений*, ФА Ташкент, 1993, с. 92–104
2. П. Х. Юлдашев, Б. Ташходжаев, К. К. Тургунов, М. М. Мирзаева, *Химия природ. соедин.*, 652 (2010)
3. П. Х. Юлдашев, Б. Ташходжаев, К. К. Тургунов, М. М. Мирзаева, *Химия природ. соедин.*, 786 (2010)
4. Д. А. Рахимов, В. М. Маликов, С. Ю. Юнусов, *Химия природ. соедин.*, 461 (1969)
5. П. Х. Юлдашев, С. Ю. Юнусов, *Узб. хим. журн.*, № 44 (1963)
6. П. Х. Юлдашев, Автореф. дис.... докт. хим. наук Ташкент, 1965
7. Oxford Diffraction, CrysAlisPro, Oxford Diffraction Ltd Yarnton, England, 2009
8. G. M. Sheldrick, Program for Empirical Absorption Correction of Area Detector Data, University of Goettingen Goettingen, 1996
9. G. M. Sheldrick, *Acta Cryst.*, A64, 112 (2008)

Поступило в редакцию 20.09.10