

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.

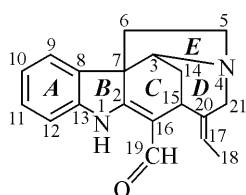
Методом РСА изучено строение кристаллов солей индольного алкалоида норфлуорокурарина: гидрохлорида, перекристаллизованного из абсолютного спирта; дигидрата гидрохлорида, перекристаллизованного из воды; моногидрата хлорметилата, перекристаллизованного из воды; сольватной формы хлорметилата, полученного 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...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_{α} -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 $\beta\alpha$ -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].

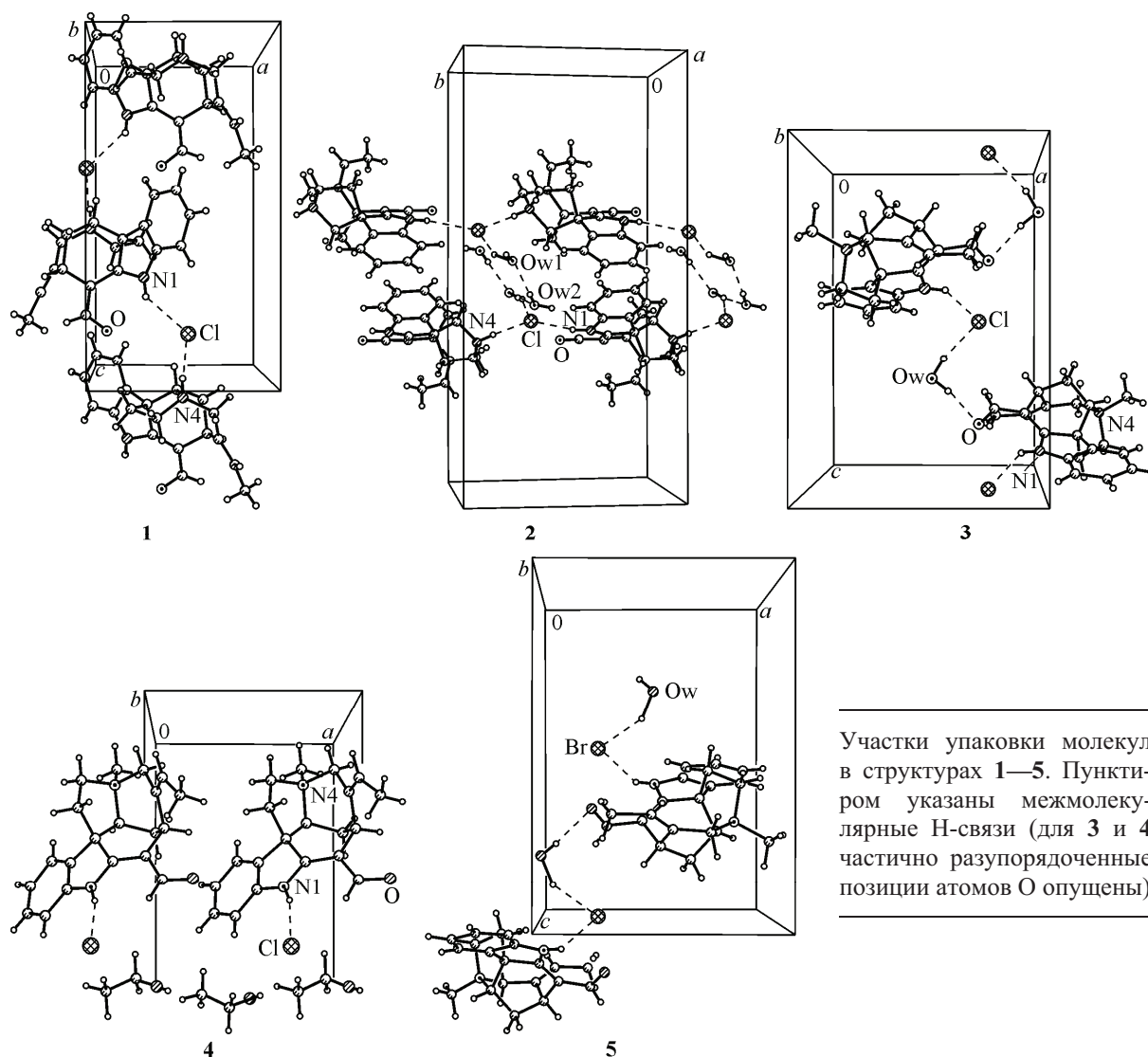
Т а б л и ц а 1

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· ·HCl	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O· ·HCl·2H ₂ O	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O· ·ClCH ₃ ·H ₂ O	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O·ClCH ₃ · ·C ₂ H ₅ OH	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O· ·BrCH ₃ ·H ₂ O
Молекулярный вес, г/мол ⁻¹	328,83	364,86	360,87	388,92	405,33
a, Å	7,7463(1)	8,25804(13)	9,637(1)	7,5871(15)	9,6803(2)
b, Å	14,6015(2)	10,5153(2)	13,359(1)	12,862(3)	13,6501(3)
c, Å	14,6129(2)	20,9618(3)	13,958(2)	21,054(4)	13,8551(3)
V, Å ³	1652,82(4)	1820,24(5)	1797,0(4)	2054,6(7)	1830,8(1)
ρ, г/см ³	1,321	1,331	1,334	1,269	1,471
Размеры кристалла, мм	0,2×0,3×0,5	0,9×0,8×0,5	0,5×0,5×0,2	0,6×0,4×0,4	0,2×0,2×0,3
Область сканирования θ, град.	4,28≤θ≤75,60	4,22≤θ≤75,44	4,58≤θ≤66,59	4,03≤θ≤75,95	4,55≤θ≤75,60
μ _{ср} , см ⁻¹	2,084	2,027	2,005	1,789	3,183
Число отражений	2816	3133	2474	3609	2432
Число отражений с I > 2σ(I)	2527	2950	2110	3014	2154
R ₁ (I > 2σ(I) и общее)	0,0400 (0,0459)	0,0381 (0,0399)	0,0456 (0,0551)	0,0526 (0,0628)	0,0342 (0,0401)
wR ₂	0,1017 (0,1065)	0,1067 (0,1088)	0,1212 (0,1273)	0,1422 (0,1507)	0,0871 (0,0924)
GOOF	0,960	1,027	1,062	1,026	1,082
Разностные пики электронной плотности, еÅ ⁻³	0,24 и -0,20	0,27 и -0,21	0,21 и -0,20	0,30 и -0,24	0,28 и -0,26
CCDC	830143	830144	830145	830146	830147

Во многих рассматриваемых солевых формах норфлуорокуарина имеется внутримолекулярная водородная связь N1—H...O=C19. В этих катионных формах алкалоида карбонильная группа C19=O повернута таким образом, что образуется шестичленный псевдоцикл в плоскости индольного ядра. В табл. 2 приводятся значения внутримолекулярных Н-связей в этих кристаллах, при этом атомы водорода N1H-группы одновременно участвуют и в межмолекулярных Н-связях.

В дигидрате хлорметилата норфлуорокуарина **3** внутримолекулярная Н-связь ослаблена, что заметно по значениям Н-связи в табл. 2. В кристалле оно проявляется также небольшой разупорядоченностью карбонильной группы, атом кислорода (группы C19=O) находится в двух позициях в соотношении 0,86:0,14. В альтернативной позиции внутримолекулярная Н-связь не осуществляется, но в обеих позициях карбонильная группа может участвовать одновременно в межмолекулярных Н-связях. В сольвате хлорметилата норфлуорокуарина **4**, выращенного из этанола, внутримолекулярная Н-связь отсутствует. В этом случае ион хлора, участвующий в донорно-акцепторном взаимодействии, сближен с N1H-группой и образует межмолекулярную Н-связь. Следовательно, карбонильная группа C19=O повернута почти в противоположную сторону. Подобное состояние наблюдали и в природном флуорокуарине, выделенном из *Vinca erecta* в виде соли — гидрометилата норфлуорокуарина [3]. Но в кристалле **4**, подобно **3**, наблюдается некоторая остаточная электронная плотность в разностном синтезе и уточнение



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

Т а б л и ц а 2

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

D—H...A	<i>d</i> (D—H), Å	<i>d</i> (H...A), Å	<i>d</i> (D...A), Å	∠(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.

Межмолекулярные водородные связи в солях 1—5

Соединение	A...H—D	$d(D—H)$, Å	$d(H...A)$, Å	$d(D...A)$, Å	$\angle(DHA)$, град.	Симметрия
1	Cl...H—N4	0,93	2,05	2,979	171	1/2+x, 1/2-y, -z
	Cl...H—N1	0,87	2,57	3,301	150	
2	Cl...H—N4	0,89	2,12	2,982	123	x, 1+y, z
	Cl...H—N1	0,92	2,56	3,276	142	
	Cl...H—Ow1	1,19	2,06	3,156	162	1/2+x, 1/2-y, -z
	Ow2—H...Ow1	0,75	2,10	2,844	172	
	Ow1—H...Ow2	0,67	2,20	2,859	149	
3	Cl...H—N1	0,92	2,52	3,286	142	1/2-x, -y, -1/2+z
	Cl...H—O	1,01	2,25	3,237	165	
	C19=O...H—Ow	0,93	2,01	2,925	170	
	C19=O'...H—Ow	0,93	1,91	2,654	136	
4	Cl...H—N1	0,84	2,48	3,305	171	1/2-x, -y, -1/2+z
	Cl...H—O'			3,253		
5	Br...H—Ow	1,29	2,23	3,386	147	
	Br...H—N1	0,81	2,93	3,586	146	
	O...H—Ow	0,80	2,08	2,871	170	

равно 0,89:0,11. Следовательно, двойное расположение карбонильной группы указывает на лабильность этой группы в солях норфлуорокураина.

Асимметрическая часть кристалла **1** (гидрохлорида норфлуорокураина) состоит из иона атома Cl и протонированного по атому N4 молекулярного иона, которые связаны донорно-акцепторной связью. Эта связь проявляется в водородных связях N1—H...Cl и N4—H...Cl (транслированного вдоль оси *b* молекулярного иона алкалоида). Параметры межмолекулярной H-связи для данного кристалла и для остальных соединений показаны в табл. 3.

Совершенно другую структуру имеет упаковка молекул в кристалле **2**, в асимметрической части которой дополнительно содержатся две молекулы кристаллизационной воды. В этом кристалле ион атома Cl связан одновременно с тремя атомами водорода N1H-, N4H-групп и одной молекулы воды. Связи осуществляются между NH-группами: исходным (N1H) и транслированным вдоль оси *b* молекулярного иона алкалоида (N4H). Кристаллизационные молекулы воды связаны между собой H-связью и ионом Cl. Последовательность этих H-связей визуально показана на рисунке и их значения приведены в табл. 3.

В кристалле моногидрата хлорметилата норфлуорокураина **3** в асимметрической части находятся катион молекулы норфлуорокураина, анион хлора и одна молекула кристаллизационной воды. Анион хлора образует H-связи одновременно с N1H-группой и с молекулой воды. Молекула воды со вторым атомом H связывается карбонильной группой преобразованной молекулы норфлуорокураина. Атом кислорода карбонильной группы в разупорядоченной позиции также сохраняет эту H-связь (см. табл. 3).

В кристаллосольвате хлорметилата норфлуорокураина **4** анион атома хлора образует довольно сильную H-связь с N1H-группой в отличие от остальных солей алкалоида. В этом кристалле преобладает в основном водородная связь N1—H...Cl. Кристаллизационная молекула этанола с активной OH-группой практически не участвует в межмолекулярных H-связях. Следствием этого является то, что выращенные кристаллы на воздухе начинают разрушаться (в течение нескольких часов теряют прозрачность). Это явление легко объясняется отсутствием межмолекулярных взаимодействий алкалоида с сольватной молекулой этанола, хотя кристаллы остальных солей норфлуорокураина устойчивы в атмосфере.

В кристалле **5** (моногидрат бромметилата норфлуорокураина) асимметрическая часть состоит из иона Br, метилированного по N4 молекулярного катиона и кристаллизационной молекулы

кулы воды. Имеется донор-акцепторное взаимодействие через Н-связь $\text{Br}\dots\text{H}\text{---}\text{N}1$. Но с другой стороны к аниону Br сближена кристаллизационная молекула воды, и образуется Н-связь $\text{Br}\dots\text{H}\text{---}\text{Ow}$. 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 норфлуорокурарина в кристалле. Установлено, что моногидраты хлорметилата и бромметилата норфлуорокурарина по упаковке молекул в кристалле изоморфны. В солях норфлуорокурарина ориентацию карбонильной группы определяет внутримолекулярная водородная связь $\text{C}19=\text{O}\dots\text{H}\text{---}\text{N}1$, которая отсутствует в сольватной форме с этанолом.

Данная работа финансирована по программе фундаментальных научных исследований ККРНТ РУз, грант ФА-Ф3-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. Садритдинов 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., Таиходжаев Б., Тургунов К.К., Мирзаева М.М. // Химия природ. соедин. – 2010. – № 5. – С. 652.
9. Юлдашев П.Х., Таиходжаев Б., Тургунов К.К., Мирзаева М.М. // Химия природ. соедин. – 2010. – № 6. – С. 786.
10. Таиходжаев Б., Тургунов К.К., Юлдашев П.Х., Мирзаева М.М. // Химия природ. соедин. – 2011. – № 4. – С. 473.
11. Мирзаева М.М., Таиходжаев Б., Левкович М.Г., Ешимбетов А., Юлдашев П.Х., Абдуллаев Н.Д. // Химия природ. соедин. – 2012. – № 1. – С. 86.