

УДК 547.945:547.79:548.737

КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ПСЕВДОКОПСИНИНА И ЕГО СОЛЕЙ

Ш.М. Адизов¹, Б. Ташходжаев¹, Р.Ж. Кунафиев², М.М. Мирзаева¹, П.Х. Юлдашев¹¹Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН РУз, Ташкент, Узбекистан
E-mail: adizovsh@gmail.com²Институт биоорганической химии им. акад. А.С. Садыкова АН РУз, Ташкент, Узбекистан

Статья поступила 12 апреля 2016 г.

Проведено рентгеноструктурное исследование индолинового алкалоида псевдокопсинина, выделенного из растения *Vinca erecta* и его моно- и двойной соли. Экспериментально найденные положения атомов Н указывают на sp^3 -гибридное состояние индолинового азота в основании и солях. В основании и двойной соли псевдокопсинина наблюдается внутримолекулярная Н-связь между протоном NH-группы и эфирным атомом кислорода метоксикарбонильной группы, которая отсутствует в моносолях и родственных индолинах. В результате межмолекулярных Н-связей и (или) упаковочного фактора происходит конформационное изменение гетероколец **F** и **E** в индолиновом гетерокаркасе в солях псевдокопсинина по сравнению с наблюдаемым в основании.

DOI: 10.15372/JSC20170210

Ключевые слова: индолиновые алкалоиды, псевдокопсинин, галоидные соли, PCA.

ВВЕДЕНИЕ

Ранее отмечали реализацию тетраэдрической координации (sp^3 -гибридизации) атома азота в индолиновых алкалоидах, также заметили отсутствие возможной внутримолекулярной Н-связи между атомом водорода NH-группы и "соседними" атомами кислорода метоксикарбонильной группы в основаниях копсинилама, копсинина и их моносолях [1]. По данным PCA родственного индолина — алкалоида псевдокопсинина (**1**) выявлено наличие вышеотмеченной внутримолекулярной Н-связи. Происходит также конформационное изменение в полициклическом каркасе **1** по сравнению с наблюдаемой в его известной моносоли — гидробромиде моногидрата псевдокопсинина (**1a**) [2]. В работе [2] ориентация водорода у атома N1 не найдена (положения атомов Н экспериментально не определены), что стимулировало проведение повторного PCA кристалла **1a**.

Кроме того, индолиновые алкалоиды ряда копсинина и псевдокопсинина в условиях солеобразования (при добавлении на моль алкалоида одного или двух молей кислоты) могут образовывать моно- или двойные соли соответственно, т.е. протонироваться может один [2] или оба атома азота [3] алкалоида. Этот вопрос актуален, поскольку индолиновые алкалоиды в виде водорастворимых солей имеют широкое применение в медицинской практике, и получение этих солей зависит от природы субстрата, среды растворителя и реагирующей соли [4—6]. От этих факторов зависит не только получение самой соли, но и образования внутри- и межмолекулярных водородных связей, которые играют немаловажную роль и в проявлении биологической активности [7, 8].



С целью изучения вышеотмеченных вопросов методом РСА определена кристаллическая структура индолинового основания псевдокопсинина (**1**), выделенного из растения *Vinca erecta* [9] и его моно- и двойной соли: монобромид моногидрата (**1a**) (повторно), монохлорида моногидрата (**1b**) и дихлорида псевдокопсинина (**1c**). В данной работе приводятся данные сравнительного анализа их кристаллических структур.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Алкалоид **псевдокопсинин** выделен из растения *Vinca erecta* по методике, описанной в работе [9]. Кристаллы **псевдокопсинина** (**1**), и его **монобромид моногидрата** (**1a**), **монохлорида моногидрата** (**1b**) получены путем перекристаллизации из раствора метанола, $T_{пл}$ 136—138, 225—227 и 218—220 °С соответственно. Для получения **псевдокопсинина дихлорида** (**1c**) псевдокопсинин растворяли в этаноле, подкисляли спиртовой соляной кислотой и выпавший осадок перекристаллизовали из метанола, $T_{пл}$ 266—268 °С (с разл.).

Рентгеноструктурный эксперимент. Параметры элементарной ячейки кристаллов **1** и **1a—c** определены и уточнены на дифрактометре CCD Xcalibur Ruby (Oxford Diffraction), находящемся в Институте биоорганической химии АН РУз, с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения ($T = 288$ К, графитовый монохроматор) [10].

Трехмерный набор отражений получен на том же дифрактометре. Поправка на поглощение вводилась по программе SADABS [11]. В табл. 1 приведены основные параметры рентгеноструктурных экспериментов и расчетов уточнения структур кристаллов **1** и **1a—c**.

Структуры расшифрованы прямыми методами в рамках комплекса программ SHELXS-97 [12], расчеты по уточнению структур выполнены по программе SHELXL-2014/6 [13]. Все неводородные атомы уточнены методом наименьших квадратов (по F^2) в полноматричном анизотропном приближении. Атомы водорода при атомах углерода заданы геометрически и уточнены по схеме наездника с фиксированными параметрами изотропного смещения $U_{iso} = nU_{eq}$, где $n = 1,5$ для метильных групп и 1,2 для остальных (U_{eq} — эквивалентный изотропный параметр смещения соответствующих атомов углерода). Атомы водорода молекул воды и NH-групп выявлены из разностных синтезов электронной плотности (ЭП) и уточнены изотропно.

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

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Пространственное строение псевдокопсинина и его солей показано на рис. 1 приближенно в проекции на плоскость индольного ядра. В полициклическом каркасе, состоящем из шести основных циклов, содержатся 5 хиральных центров, конфигурация которых устанавливается в структурах солей **1a—c** на основании значений параметров Флэка (см. табл. 1). Хиральные центры алкалоида псевдокопсинина по данным РСА имеют конфигурацию **2R, 7R, 16R, 20R, 21S** и соответствуют таковым, найденным ранее в работе [2]. В солях **1a—c** атом N4 протонирован и рассматривается как асимметрический центр имеющий **R**-конфигурацию.

Молекулярная структура (сочленение и конформация основных циклов) галоидных солей **1a—c** практически не различается, и она для структуры **1a** подробно описана в работе [2]. Однако в кристалле основания **1** шестичленный гетероцикл **F** и пятичленный цикл **E** имеют отличительную конформацию от наблюдаемой в солях **1a—c**. Если в солях **1a—c** реализуется

Т а б л и ц а 1

Основные кристаллографические параметры и характеристики рентгеноструктурного эксперимента для структур **1** и **1a—c**

Параметр	1	1a	1b	1c
Молекулярная формула	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₂	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₂ ·HBr·H ₂ O	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₂ ·HCl·H ₂ O	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₂ ·2HCl
<i>M</i> , г·мол ⁻¹	338,44	437,37	392,91	411,35
Сингония	Моноклинная	Ромбическая	Ромбическая	Ромбическая
Пространственная группа	<i>P</i> 2 ₁	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
<i>Z</i>	2	4	4	4
<i>a</i> , Å	7,0905(4)	9,7888(3)	9,6791(6)	8,8340(3)
<i>b</i> , Å	16,1374(6)	12,7171(4)	12,7221(8)	14,0541(4)
<i>c</i> , Å	8,4321(4)	16,0485(5)	16,0487(8)	15,7383(4)
β, град.	112,896(6)	90	90	90
<i>V</i> , Å ³	888,80(7)	1997,8(1)	1976,22(19)	1954,0(1)
ρ, г/см ³	1,265	1,571	1,321	1,398
Размер кристалла, мм	0,2×0,3×0,3	0,2×0,2×0,8	0,2×0,3×0,5	0,4×0,4×0,5
Область сканирования θ, град.	5,48 ≤ 76,17	4,436 ≤ 75,954	4,435 ≤ 76,121	4,22 ≤ 75,97
μ _{exp} , мм ⁻¹	0,643	3,046	1,904	3,140
Число независ. отражений	3588	4024	3396	3947
Число отражений с <i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)	3136	3449	2618	3360
<i>R</i> ₁ (<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>) и общее)	0,0424 (0,0494)	0,0408 (0,0507)	0,0470 (0,0659)	0,0444 (0,0563)
<i>wR</i> ₂	0,1071 (0,1136)	0,0918 (0,0980)	0,1044 (0,1162)	0,1030 (0,1109)
Параметр Флэка	0,1(2)	0,029(16)	0,04(2)	0,02(1)
GOOF	1,042	1,048	0,989	1,043
Разностные пики ЭП, е/Å ³	0,216 и -0,153	0,356 и -0,38	0,181 и -0,161	0,253 и -0,218
CCDC	1454645	1454636	1454633	1453209

конформация *твист-ванна* гетероцикла **F**, то в основании **1** наблюдается слегка искаженная конформация *кресло*. Кроме того, цикл **E** в основании **1** принимает конформацию *N4α-конверт* (атомы C5, C6, C7, C21 находятся в плоскости с точностью ±0,038 Å, а выход атома N4 из этой плоскости составляет -0,451 Å). В солях **1a—c** цикл находится в конформации *5β-конверт* (атомы N4, C6, C7, C21 находятся в плоскости с точностью ±0,019 Å, а выход атома C5 из этой плоскости составляет 0,438 Å в среднем для **1a—c**). Такое различие, видимо, связано с тем, что в солях **1a—c** атом N4 протонирован и принимает участие в межмолекулярных водородных связях (см. ниже), а в основании **1** он не участвует в структурообразующих слабых взаимодействиях. Здесь возможно влияние упаковочного фактора в изменении "периферийных" циклов псевдокопсининового каркаса, однако в исследованных структурах оно не проявляется.

Плоская метоксикарбонильная группа во всех исследованных соединениях практически одинаково расположена относительно индолинового ядра, значение торсионного угла вокруг связи C16—C22 колеблется незначительно (±18°).

Атом N1 в основании и солях, как ожидалось, принимает *sp*³-гибридизацию, сумма валентных углов равна в среднем 338(2)°. Следовательно, атом водорода при N1 за счет инверсии может расположиться двояко относительно плоскости индольного ядра. В молекулярной структуре основания **1** атом H при N1 β-расположен, что является необычным, поскольку в исследованных моносолях **1a** и **1b**, а также родственных основаниях — копсинине и копсиниламе [1] — он имеет α-ориентацию. Такое β-расположение атома H при N1 в основании **1** позволяет образовывать внутримолекулярную H-связь с неподеленной электронной парой эфирного кислорода O2 метоксикарбонильной группы. Параметры этой H-связи следующие: расстояния N1—H

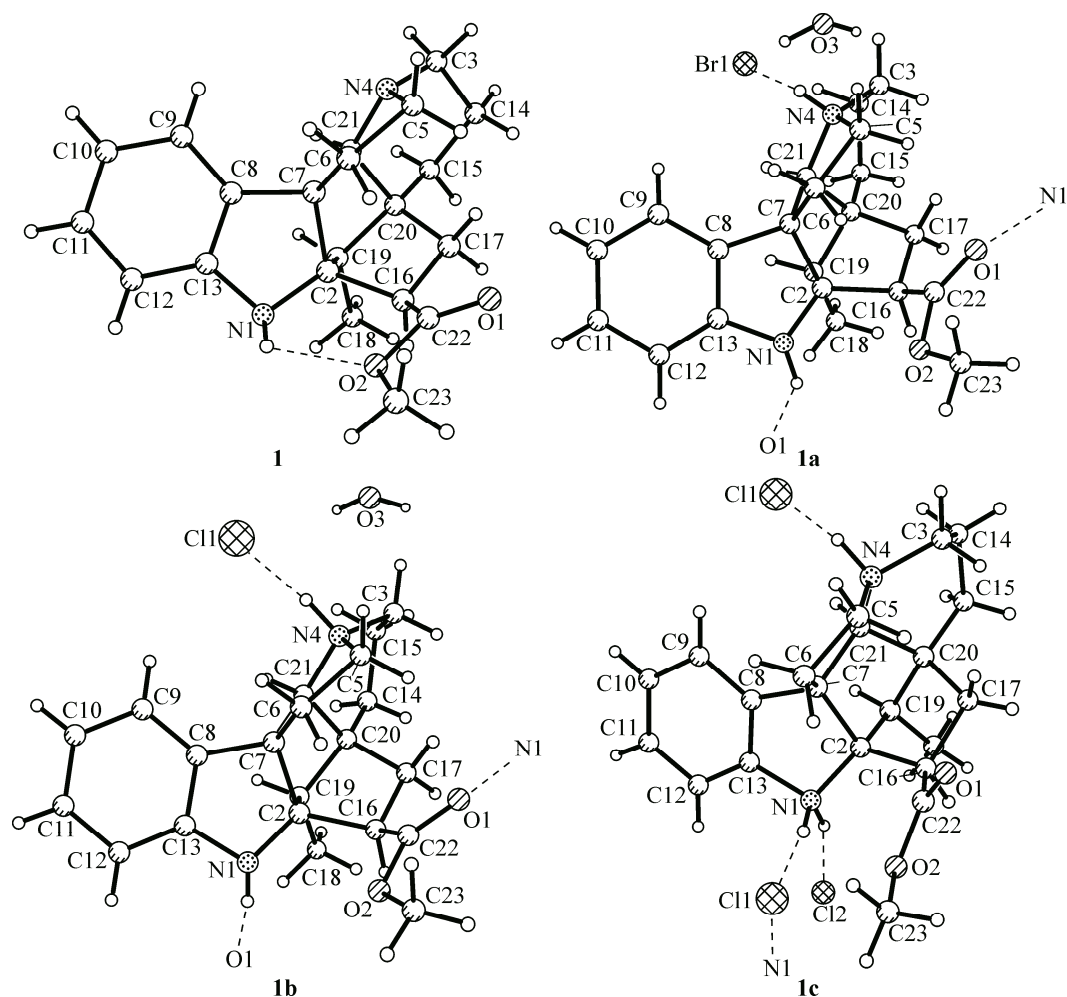


Рис. 1. Геометрия молекул индолиновых алкалоидов **1**, **1a**—**c** в кристаллах (показана асимметрическая часть кристалла, водородные связи показаны штрихами)

0,85(4), Н...О2 2,40(4), N1...О2 2,981(3) Å и угол при атоме водорода 126(3)°. В моносолях **1a** и **1b** этот атом Н α-ориентирован и участвует только в межмолекулярных Н-связях (см. ниже). В двойной соли **1c** одновременно протонируются N1H-группа и атом азота N4, в котором один из атомов водорода NH₂-группы участвует в слабой внутримолекулярной Н-связи с эфирным атомом кислорода метоксикарбонильной группы. Н-связь имеет соответственно следующие параметры: 0,82(4), 2,64(4), 3,160(4) Å и 122(3)°.

В кристаллической структуре основания **1** аномально короткие межмолекулярные контакты не наблюдаются, молекулы находятся на расстояниях ван-дер-ваальсовых взаимодействий (межмолекулярные контакты сокращены не более чем на 0,035 Å от суммы соответствующих ван-дер-ваальсовых радиусов) [14].

Кристаллы монобромиды и монохлорида гидратов псевдокопсина **1a** и **1b** являются изоструктурными, о чем свидетельствует практически тождественность значений параметров элементарной ячейки и одинаковая пространственная группа $P2_12_12_1$ (см. табл. 1). Следовательно, тип и последовательность межмолекулярных слабых взаимодействий в этих двух кристаллических структурах **1a** и **1b** практически одинаковы, а кристаллическая структура **1a** подробно описана в работе [2].

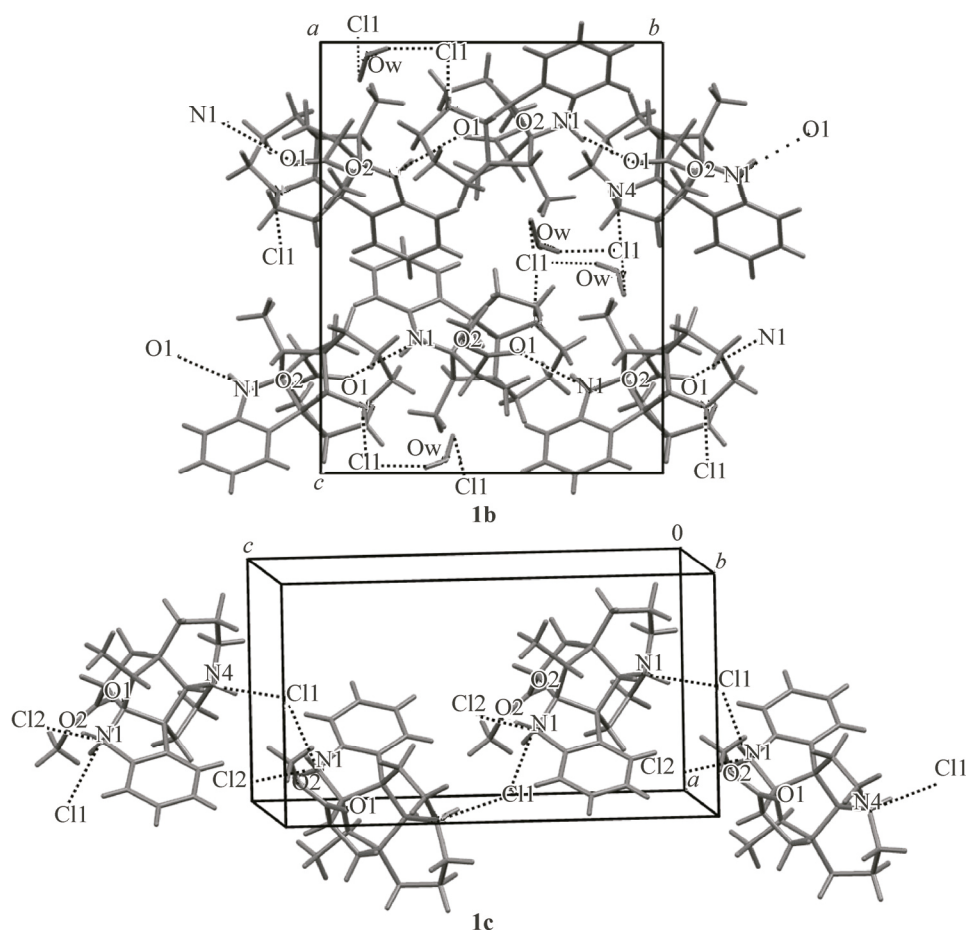
В кристалле **1b** (как в структуре **1a**) атомы Н кристаллизационной молекулы воды образуют Н-связи с двумя анионами Cl, в результате (преобразование вокруг оси симметрии 2_i)

Т а б л и ц а 2

Геометрические параметры межмолекулярных Н-связей в структурах **1a—c**

Структура	D—H...A	<i>d</i> (D—H), Å	<i>d</i> (H...A), Å	<i>d</i> (D...A), Å	∠(DHA), град.	Симметрия
1a	N4—H...Br	0,87(5)	2,37(5)	3,232(4)	170(4)	$-1,5-x, -1-y, -1/2+z$
	O3—H1...Br	0,97(11)	2,67(10)	3,492(7)	142(9)	$-1/2+x, -1/2-y, -2-z$
	O3—H2...Br	0,99(4)	2,47(4)	3,429(7)	164(7)	
	N1—H...O1	0,78(6)	2,29(5)	3,014(6)	156(6)	$-x, -1/2+y, -1,5-z$
1b	N4—H...Cl	1,00(7)	2,07(7)	3,059(4)	172(7)	$-1/2+x, 1/2-y, -z$
	O3—H1...Cl	1,11(4)	2,87(4)	3,330(4)	105(3)	$-1/2+x, 1/2-y, -z$
	O3—H2...Cl	1,00(7)	2,47(7)	3,429(6)	160(7)	
	N1—H...O1	0,87(4)	2,17(4)	2,988(5)	157(4)	
1c	N1—H1...Cl1	0,83(5)	2,35(5)	3,118(4)	155(4)	
	N4—H...Cl1	0,92(5)	2,22(5)	3,085(3)	156(4)	$1/2-x, 1-y, -1/2+z$
	N1—H2...Cl2	1,05(5)	1,96(4)	3,009(3)	171(4)	$-1/2+x, 1,5-y, 1-z$

параллельно оси *a* формируются ...Cl1...N—O—N...Cl1... бесконечные винтовые спирали. Вторым ряд спирали образуется вокруг оси симметрии 2_1 (вдоль оси *b*) благодаря Н-связи N1—H...O1. Оба ряда спиралей соединяются Н-связью N4—H...Cl. Значения параметров межмолекулярных водородных связей кристаллов **1a** и **1b** приводятся в табл. 2.

Рис. 2. Упаковка молекул в монохлориде **1b** и дихлориде **1c**

В кристаллической структуре дихлорида псевдокопсинина **1c** кристаллизационная молекула воды отсутствует. В кристалле **1c** один из атомов водорода N1H₂-группы, участвующий во внутримолекулярной Н-связи, связан с одним из ионов хлора (C11) и образует бифуркатную Н-связь. Второй ион C12 связан Н-связью со вторым атомом водорода протонированного атома N1, и эта Н-связь имеет локальный характер (рис. 2, см. табл. 2). Водород N1H₂-группы, участвующий в бифуркатной Н-связи исходной молекулы, и протон азота N4 молекулы, преобразованной симметрией 2₁ вдоль кристаллографической оси *c*, связан Н-связью N1—H...C11...H—N4 и образует цепь вдоль соответствующей оси.

ВЫВОДЫ

В основании **1** и галоидной двойной соли псевдокопсинина наблюдается внутримолекулярная Н-связь между протоном атома N1 и эфирным атомом кислорода метоксикарбонильной группы, что отсутствует в моносолях. В результате межмолекулярных Н-связей происходит конформационное изменение гетероколец **F** и **E** в индолиновом гетерокаркасе в солях псевдокопсинина по сравнению с наблюдаемым в основании.

Данная работа финансирована по программе фундаментальных научных исследований АН РУз, грант ФА-Ф7-Т185.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адизов Ш.М., Ташходжаев Б., Кунафиев Р.Ж., Юлдашев П.Х. // Журн. структур. химии. – 2015. – **57**, № 8. – С. 1717 – 1724.
2. Nasirov S., Andrianov V.G., Struchkov Yu.T., Yunusov S.Yu. // Chem. Nat. Comp. – 1976. – **12**, N 2. – P. 184.
3. Abdurakhimova N., Yuldashev P.Kh., Yunusov S.Yu. // Chem. Nat. Comp. – 1967. – **3**, N 5. – P. 310.
4. Садритдинов Ф.С., Курмуков А.Г. Фармакология растительных алкалоидов и их применение в медицине. – Ташкент: Медицина, 1980.
5. Курмуков А.Г., Закиров У.Б. Алкалоиды и препараты целебных трав для лечения гипертензивных состояний. – Ташкент: Ибн Сино, 1992.
6. Aripov Kh.N. // Chem. Nat. Comp. – 1977. – **13**, N 6. – P. 624.
7. Соколова Н.Д. Водородная связь. – М.: Наука, 1981.
8. Андрианов В.М., Анищенко И.В. // Журн. структур. химии. – 2015. – **56**, № 2. – С. 345.
9. Malikov V.M., Yunusov S.Yu. // Chem. Nat. Comp. – 1967. – **3**, N 2. – P. 119.
10. CrysAlisPro. Oxford Diffraction Ltd, Yarnton, England, 2009.
11. Sheldrick G.M. Program for Empirical Absorption Correction of Area Detector Data. – Göttingen: University of Göttingen, 1996.
12. Sheldrick G.M. // Acta Cryst. – 2008. – **A64**. – P. 112.
13. Sheldrick G.M. // Acta Cryst. – 2015. – **C71**. – P. 3.
14. Зефиров Ю.В., Зоркий П.М. // Журн. структур. химии. – 1974. – **15**, № 1. – С. 118.