

УТОЧНЕНИЕ СТРУКТУРЫ ВИНПОЦЕТИНА МЕТОДОМ РСА

**Н.В. Словеснова^{1,2}, П.А. Слепухин^{2,3}, А.В. Рыбакова⁴, И.С. Ковалев²,
А.Ю. Петров^{1,2}, Ю.М. Сайфутдинова², Е.А. Кудряшова², Т.А. Поспелова²,
Д.С. Копчук^{2,3}✉, Г.В. Зырянов^{2,3}**

¹ Уральский государственный медицинский университет Минздрава РФ,
г. Екатеринбург, Россия

² Уральский федеральный университет, г. Екатеринбург, Россия

³ Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН,
г. Екатеринбург, Россия

⁴ Южно-Уральский государственный университет, г. Челябинск, Россия

✉ dkorchuk@mail.ru

Аннотация. В рамках работы выполнено уточнение структуры полусинтетического алкалоида винпоцетина методом РСА с более низким значением фактора расходимости (R-фактора) по сравнению с ранее описанным в литературе. При этом кристалл винпоцетина был получен путем медленного упаривания его раствора в метаноле. По данным РСА фрагмент линейной системы тетрагидрокарболина молекулы винпоцетина характеризуется выходом атома азота N(2) гидрированного пиридинового цикла из общей плоскости остальных атомов на 0,653 Å. В свою очередь ангулярная тетрагидропиридо[1,2-*a*]индольная система отличается выходом из её плоскости атомов углерода C(13) и C(14) на 0,806 и 0,327 Å соответственно. Ещё один шестичленный цикл расположен относительно тетрациклической системы индоло[3,2,1-*de*][1,5]нафтиридина под углом 83,9° и имеет конформацию кресла. В настоящей работе уточнены торсионный угол связей C(12)-C(13)-C(14)-C(15) (–85,5°) и ориентация этильного заместителя, характеризующаяся соответствующим торсионным углом C(14)-C(13)-C(18)-C(19) (67,65°). Основным структурным мотивом организации молекул в кристалле является формирование двойных лент вдоль оси *b* посредством слабых водородных связей типа C–H...O (расстояние D–H...A 2,66 Å, ∠DNA 121°, расстояние D...A 2,27 Å).

Ключевые слова: винпоцетин, РСА, уточнение, алкалоиды

Благодарности. Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема № 124020200072-0). <http://www.minobrnauki.gov.ru>.

Для цитирования: Уточнение структуры винпоцетина методом РСА / Н.В. Словеснова, П.А. Слепухин, А.В. Рыбакова и др. // Вестник ЮУрГУ. Серия «Химия». 2025. Т. 17, № 2. С. 183–190. DOI: 10.14529/chem250212

CLARIFICATION OF THE VINPOCETINE STRUCTURE BY X-RAY ANALYSIS

N.V. Slovesnova^{1,2}, P.A. Slepukhin^{2,3}, A.V. Rybakova⁴, I.S. Kovalev²,
A.Yu. Petrov^{1,2}, Yu.M. Sayfutdinova², E.A. Kudryashova², T.A. Pospelova²,
D.S. Kopchuk^{2,3✉}, G.V. Zyryanov^{2,3}

¹ Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

² Ural Federal University, Yekaterinburg, Russia

³ I. Ya. Postovsky Institute of Organic Synthesis of UB of the RAS, Yekaterinburg, Russia

⁴ South Ural State University, Chelyabinsk, Russia

✉ dkopchuk@mail.ru

Abstract. The structure of a semi-synthetic alkaloid Vinpocetine was clarified with the use of the X-ray diffraction method with a lower value of the divergence factor (R-factor) compared to that previously described in the literature. The Vinpocetine crystal was obtained by slow evaporation of its solution in methanol. According to the X-ray diffraction data, the fragment of the linear tetrahydrocarboline system of the Vinpocetine molecule is characterized by nitrogen atom N(2) of the hydrogenated pyridine ring exiting from the common plane of the remaining atoms by 0.653 Å. In its turn, the angular tetrahydropyrido[1,2-*a*]indole system is distinguished by carbon atoms C(13) and C(14) exiting from the plane by 0.806 and 0.327 Å, respectively. Yet another six-membered cycle is located at the 83.9 ° angle in relation to the tetracyclic system of indolo[3,2,1-*de*][1,5]naphthyridine and has a chair conformation. In the present study the torsion angle of the C(12)-C(13)-C(14)-C(15) bonds (–85.5°) and the orientation of the ethyl substituent, characterized by the corresponding C(14)-C(13)-C(18)-C(19) torsion angle (67.65°) are redefined. The main structural motif of organization of molecules in the crystal is formation of double ribbons along the *b* axis by means of weak hydrogen bonds of the C-H...O type (the D-H...A distance is 2.66 Å, ∠DHA 121°, the D...A distance is 2.27 Å).

Keywords: Vinpocetine, RSA, clarification, alkaloids

Acknowledgments. The work was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (topic No. 124020200072-0). <http://www.minobrnauki.gov.ru>.

For citation: Slovesnova N.V., Slepukhin P.A., Rybakova A.V., Kovalev I.S., Petrov A.Yu., Sayfutdinova Yu.M., Kudryashova E.A., Pospelova T.A., Kopchuk D.S., Zyryanov G.V. Clarification of the Vinpocetine structure by X-ray analysis. *Bulletin of the South Ural State University. Ser. Chem.* 2025;17(2):183–190. (In Russ.) DOI: 10.14529/chem250212

Введение

Алкалоиды барвинка малого и их производные широко применяются в медицинской и ветеринарной практике. Наиболее известны винкаалкалоиды: винкрестин, винбластин и винорелбин [1] (рис. 1). Винкрестин как противораковое средство преимущественно применяется в ветеринарии [2]. При этом винкрестин ранее использовался в медицинской практике, но был исключен из рекомендаций в связи с индицированием нейропатий [3]. При этом в некоторых работах винкрестин рассматривают к применению в сложных комбинациях (например, с антителами [4]). Другим путем исследования является включение данных веществ в векторы для адресной доставки, что должно снизить нейро- и кардиотоксичность [5]. Винорелбин до сих пор используют при метастатическом раке молочной железы [6, 7]. Помимо трех противораковых средств, в листьях барвинка встречается винкаалкалоид винкамин. На данный момент он применяется как сосудорасширяющее и улучшающее метаболизм средство [8].

На основе винкрестина в XX веке был получен полусинтетический алкалоид – винпоцетин [8]. На данный момент в РФ, Германии, Китае, США и ряде стран европейского союза он отпускается как биологически активная добавка к пище [9]. Хотя винпоцетин и может быть получен из винкамина [8], также описан и его полный синтез [10].

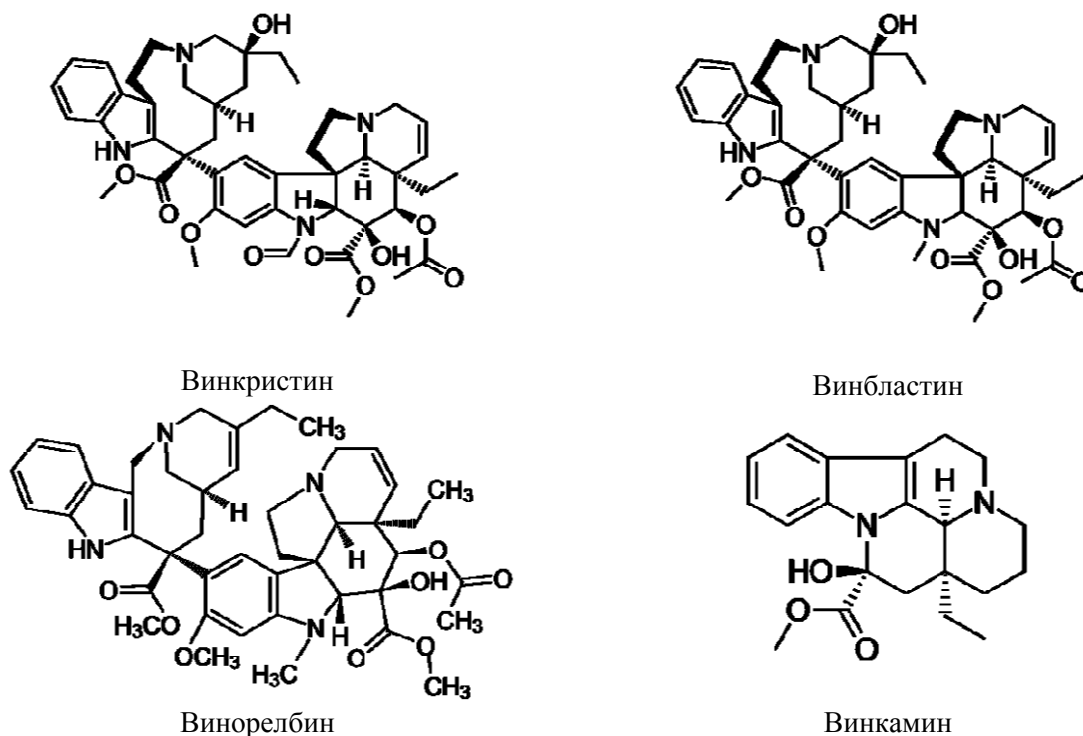


Рис. 1. Некоторые алкалоиды барвинка малого

Данное лекарственное средство активно применяется для улучшения микроциркуляции, при этом в 2020 году было зарегистрировано 607 препаратов с МНН винпоцетин, 96,5 % из которых являлись монопрепаратами [11]. Вместе с тем обсуждаются новые доводы о положительном влиянии винпоцетина на состояние нервной системы и/или микроциркуляции, например, при терапии постковидных состояний [12]. Также активно изучается возможный механизм действия, в качестве которого рассматриваются ингибирование фосфодиэстеразы, влияние на натриевые каналы и влияние на мозговой нейротрофический фактор.

Также вещество активно применяется в медицине и служит основой для разработки как новых комбинаций, так и новых лекарственных форм [13, 14]. В том числе для моделирования поведения лекарственной формы (высвобождения винпоцетина) были использованы методы молекулярной динамики [15]. В другой работе моделировали взаимодействие липосомы, содержащей винпоцетин с клеточной мембраной [16].

С другой стороны, продолжаются попытки найти новые соединения данной природы с повышенной активностью. Например, рассматривают влияния в фенольном кольце электрофильными заместителями [10]. При этом в ранних работах описаны процессы электрофильного замещения в положение 3': введение нитроокисльного радикала и бромирование [17] (рис. 2, нумерация положений в структуре винпоцетина приведена согласно работе [18]).

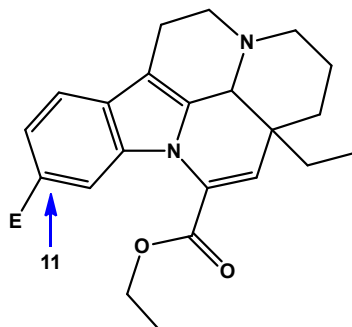


Рис. 2. Положение в составе винпоцетина, восприимчивое к электрофильной модификации

Наиболее реакционно активной безусловно является сложноэфирная группа (рис. 3). Модификация с восстановлением приводит к усилению вазодилатирующего эффекта [19, 20]. В то же время описано производное, полученное переэтерификацией с ^{18}F -содержащим атомом [21]. Другим примером простой дериватизации можно привести получение аминосодержащего фрагмента с 2–3-углеродной цепочкой [18].

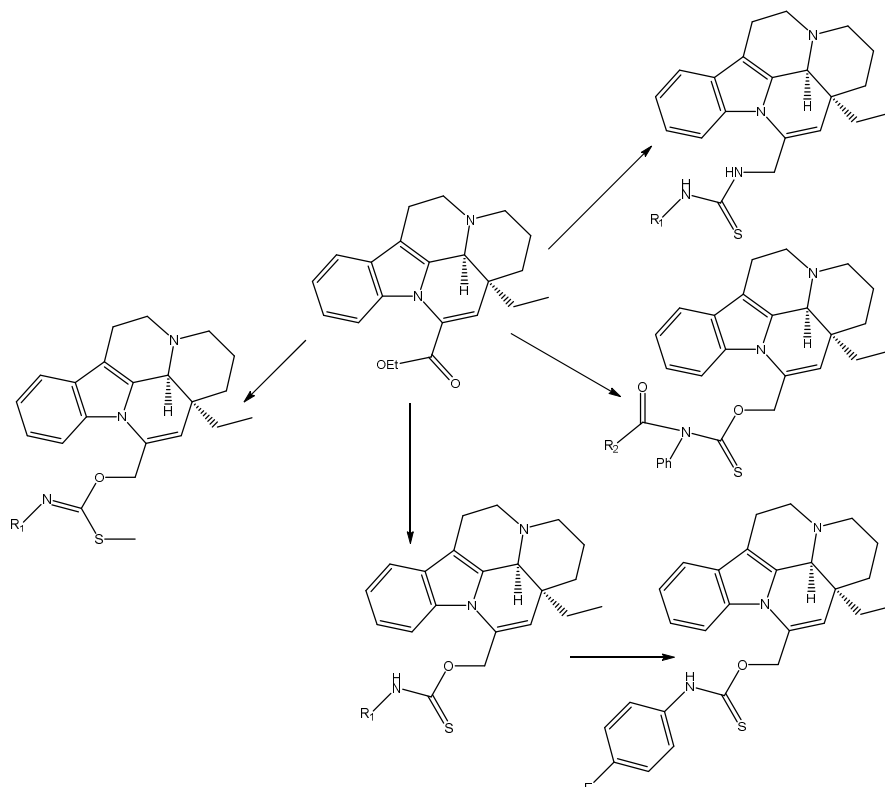


Рис. 3. Возможные модификации винпоцетина [20]

В другой публикации рассматриваются сокристаллы винпоцетина и яблочной кислоты [22].

Такой повышенный интерес к данной молекуле в литературе и практике позволяет считать актуальным уточнение её структуры в твердом агрегатном состоянии. Также необходимо отметить, что описание его кристаллической решетки с большей достоверностью может быть использовано для квантово-химических моделирований как новых веществ, так и поведения уже известных.

Экспериментальная часть

Винпоцетин был предоставлен безвозмездно в виде субстанции Винпоцетин (Covex®). Содержание винпоцетина 98,8% (согласно прилагаемому сертификату). Качество субстанции было проверено методами ЯМР ^1H , ^{13}C .

Кристалл винпоцетина был получен путем медленного упаривания его раствора в метаноле, использованного частично при разработке стандартизации препарата на основе винпоцетина и экстракта гинкго [23].

Рентгеноструктурный анализ (РСА) кристалла винпоцетина проведен на автоматическом 4-кружном дифрактометре с CCD-детектором Xcalibur 3 по стандартной процедуре (MoK_α -излучение, графитовый монохроматор, ω -сканирование с шагом 1° при $T = 295(2) \text{ K}$). Поправка на поглощение не вводилась из-за её малости. Структура определена прямым статистическим методом и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов. Атомы водорода C-H связей помещены в геометрически рассчитанные положения и включены в уточнение в модели «наездника». Все расчеты проведены с использованием программного пакета ShelXL [24]. Все расчеты проведены в программной оболочке Olex2 [25]. Кристаллографические данные и результаты уточнения структур приведены в таблице. Полные

таблицы координат атомов, длин связей и валентных углов депонированы в Кембриджском банке структурных данных (No. 2430862; deposit@ccdc.cam.ac.uk; <http://www.ccdc.cam.ac.uk>).

Кристаллографические данные, параметры эксперимента и уточнение структуры винпоцетина

Параметр	Значение	Параметр	Значение
Формула	C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O ₂	μ , мм ⁻¹	0,080
<i>M</i>	350,45	<i>F</i> (000)	376,0
Сингония	моноклинная	Размер кристалла, мм	0,25 × 0,2 × 0,15
Пр. группа	<i>P</i> 2 ₁	Область сбора данных по 2 θ , град.	5,68 to 52,84
<i>a</i> , Å	8,9434(17)	Интервалы индексов отражений	$-11 \leq h \leq 11$, $-11 \leq k \leq 9$, $-14 \leq l \leq 11$
<i>b</i> , Å	9,562(2)	Измерено отражений	5310
<i>c</i> , Å	11,336(3)	Независимых отражений	2019
α , °	90,00	<i>R</i> _{int}	0,0464
β , °	106,47(2)	Переменных уточнения	235
γ , °	90,00	GOOF	1,009
<i>V</i> , Å ³	929,6(4)	<i>R</i> -факторы по $F^2 > 2\sigma(F^2)$	<i>R</i> ₁ = 0,0355, <i>wR</i> ₂ = 0,0502
<i>Z</i>	2	<i>R</i> -факторы по всем отражениям	<i>R</i> ₁ = 0,0828, <i>wR</i> ₂ = 0,0521
ρ (выч.), г/см ³	1,252	Остаточная электронная плотность (max/min), е/Å ³	0,16/–0,21

Обсуждение результатов

Ранее структура винпоцетина была описана в работе [26] на основе данных PCA с фактором расхожимости (*R*-фактор) 0,043. В настоящей работе нам удалось получить монокристалл винпоцетина и уточнить его атомную структуру методом PCA (рис. 4). При этом *R*-фактор оказался немного ниже – 0,036, что свидетельствует о лучшем качестве проведенного анализа.

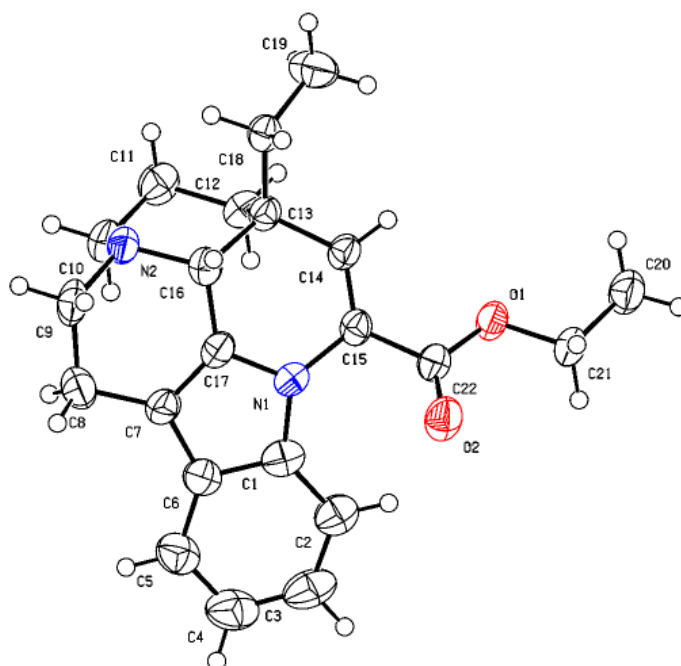


Рис. 4. Данные PCA винпоцетина в тепловых эллипсоидах 50 % вероятности и принятая в структурном эксперименте нумерация атомов

Атомы ароматического индольного фрагмента ожидаемо лежат в одной плоскости, максимальный выход из которой наблюдается для мостикового атома азота и составляет 0,039 Å. Линейная полигетероатомная трициклическая система тетрагидрокарболина отличается тем, что атом азота N(2) гидрированного пиридинового цикла выходит из общей плоскости остальных атомов на 0,653 Å. Для угловой тетрагидропиридо[1,2-*a*]индольной системы наблюдается выход из её плоскости атомов углерода C(13) и C(14) с расстоянием 0,806 и 0,327 Å соответственно. Ещё один шестичленный цикл, расположенный относительно тетрациклической системы индоло[3,2,1-*de*][1,5]нафтиридина под углом 83,9 ° (рис. 5), имеет конформацию кресла. Торсионный угол связей C(12)-C(13)-C(14)-C(15) составляет –85,5 ° (лит. –88,6 ° [26]), ориентация этильного заместителя описывается торсионным углом C(14)-C(13)-C(18)-C(19), который равен 67,65 ° (лит. 66,38° [26]).

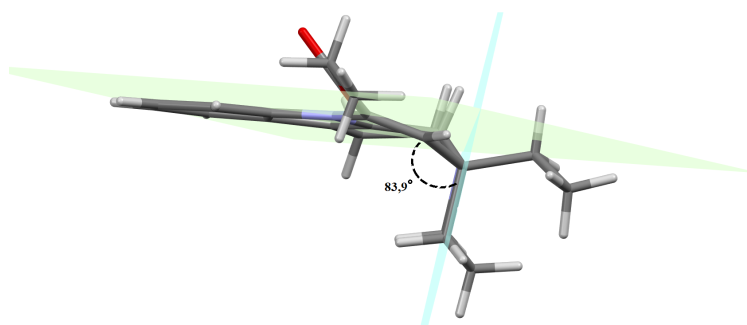


Рис. 5. Геометрия молекулы винпоцетина. Угол между шестичленным циклом и системы индоло[3,2,1-*de*][1,5]нафтиридина 83,9°

Кроме того, авторы работы [26] не описывают особенности упаковки молекул винпоцетина в кристалле, что, в свою очередь, представляет интерес для кристаллохимии и позволяет выявить связи строения вещества с его физико-химическими свойствами. Отметим, что посредством слабых водородных связей C(21)-H(21B)...O(2) (расстояние D-H...A 2,66 Å, <DHA 121°, расстояние D...A 2,27 Å) молекулы соединения формируют двойные ленты вдоль оси *b* (рис. 6).

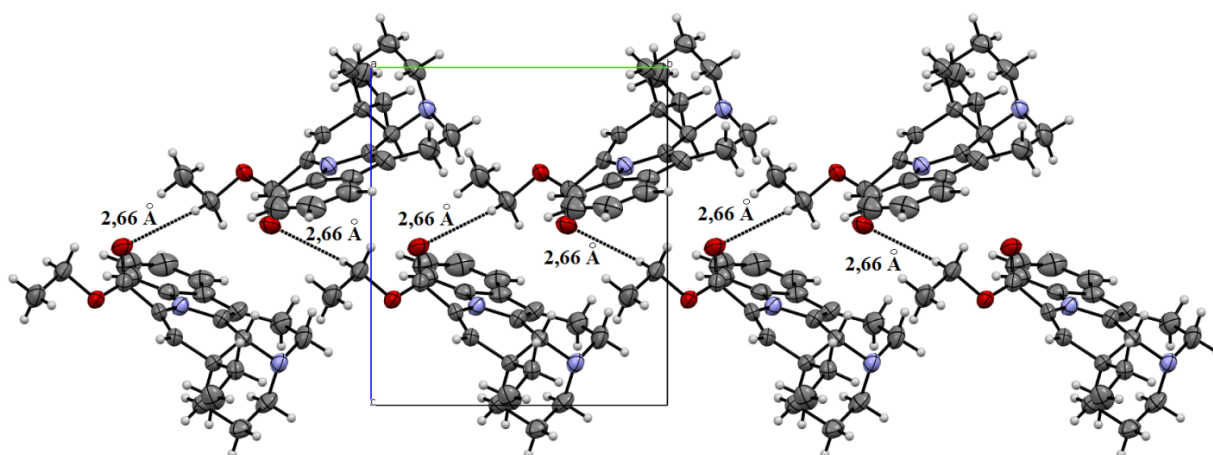


Рис. 6. Упаковка молекул винпоцетина в кристалле (показана проекция вдоль оси *a*)

Заключение

Таким образом, нам удалось уточнить кристаллическую структуру Винпоцетина методом РСА, при этом качество проведенного эксперимента оказалось более высоким по сравнению с описанным ранее (в частности, R-фактор в нашем случае составляет 0,036 по сравнению со значением 0,043, описанным ранее).

Список источников

1. Guo L., Dou L., Duan L. et al. Chin. J. Nat. Med. Elsevier. 2015. V. 13, No. 9. P. 711. DOI: 10.1016/S1875-5364(15)30071-6
2. Малевич О.Б. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2015. Т. 2, № 2. P. 85. DOI: 10.17650/2311-1267-2015-2-2-85-88
3. Шарипова М.Г., Смирнов Д.С., Якунов М.Р. и др. Педиатрический вестник Южного Урала. 2016. № 1. С. 53. URL: https://vestnik74.ru/vestnik/v2016_1.pdf
4. Škubník J., Pavličková V.S., Ruml T. et al. Biology. 2021, V. 10, No. 9. P. 849. DOI: 10.3390/biology10090849
5. Тринеева О.В., Халахакун А.Д. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2018. V. 2. P. 110. EDN: OUOPGF
6. Лубенникова Е.В., Хорошилов М.В., Дробот Н.Ц. и др. Медицинский алфавит, 2022. № 13. С. 7. DOI: 10.33667/2078-5631-2022-13-7-13
7. Шабалкин П.И. Фарматека. 2018. Т. 360, № 7. С. 71. EDN: XQOPRZ
8. Kuge Y., Nakazawa H., Kometani T. et al. Synth. Commun. 1994. V. 24, No. 6. P. 759. DOI: 10.1080/00397919408011297
9. Szatmári S., Whitehouse P. Cochrane Database Syst. Rev. 2003. V. 2003, No 1. P. CD003119. DOI: 10.1002/14651858.CD003119
10. Dong Z.C., Shi Y., Liu L.J. et al. RSC Adv. Royal Society of Chemistry, 2024. V. 14, No. 12. P. 7981. DOI: 10.1039/D3RA07325D
11. Баранова О.О. Региональный вестник. 2021. Т. 28, № 2. С. 34. EDN: XVBLFU
12. Волкова М.В., Кундер Е.В. Рецепт. 2023. Т. 26, № 2. С. 158. DOI: 10.34883/PI.2023.26.2.002
13. Driggin E., Madhavan M.V., Bikdeli B. et al. J. Am. Coll. Cardiol. 2020. V. 75, No. 18. P. 2352. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.031
14. Cohen P.A. Mayo Clin. Proc. 2015. V. 90, No. 10. P. 1455. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.07.008
15. Полковникова Ю.А. Российский биотерапевтический журнал. 2023. Т. 22, № 4. С. 68. DOI: 10.17650/1726-9784-2023-22-4-68-75
16. Полковникова Ю.А. Биофармацевтический журнал. 2023. Т. 15, № 2. С. 16. DOI: 10.30906/2073-8099-2023-15-2-16-21
17. Kawashima Y., Ikemoto T., Horiguchi A. et al. J. Med. Chem. 1993. V. 36, No. 7. P. 815. DOI: 10.1021/jm00059a004
18. Sheng H.M. Chin. J. Nat. Med. 2011. V. 9, No. 1. P. 51. DOI: 10.1016/s1875-5364(11)60020-4
19. Pan B.W., Shi Y., Li W.-C. et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2020. V. 30, No. 2. P. 126472. DOI: 10.1016/j.bmcl.2019.05.052
20. Dong Z.C., Shi Y., Zheng L.-L. et al. Molecules. 2024. V. 29, No. 1. P. 14. DOI: 10.3390/molecules29010014
21. Nag S., Krasikova R., Airaksinen A.J. et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2019. V. 29, No. 16. P. 2270. DOI: 10.1016/j.bmcl.2019.06.037
22. D'Abbrunzo I., Birolò R., Chierotti M.R. et al. Eur. J. Pharm. Biopharm. 2024. V. 201. P. 114344. DOI: 10.1016/j.ejpb.2024.114344
23. Ковалев И.С., Словеснова Н.В., Петров А.Ю. и др. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2015. Т. 201. № 4. P. 185. EDN: UHRSNJ
24. Sheldrick G.M. Acta Cryst. 2008. V. A64, P. 112. DOI: 10.1107/S0108767307043930.
25. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J. et al. Journal of Applied Crystallography. 2009. V. 42. P. 339. DOI: 10.1107/S0021889808042726
26. Kawashima Y., Ikemoto T., Horiguchi A. et al. J. Med. Chem. 1993. V. 36. P. 815. DOI: 10.1021/jm00059a004.

Словеснова Наталья Валерьевна – ассистент кафедры фармации, Уральский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Екатеринбург, Россия; младший научный сотрудник кафедры органической и биомолекулярной химии, Уральский федеральный университет, Екатеринбург, Россия. E-mail: saarge@mail.ru

Слепухин Павел Александрович – кандидат химических наук, руководитель группы РСА, Институт органического синтеза имени И.Я. Постовского УрО РАН, Екатеринбург, Россия; младший научный сотрудник, Научная лаборатория медицинской химии и перспективных органических материалов, Уральский федеральный университет, Екатеринбург, Россия. E-mail: slepukhin@ios.uran.ru

Рыбакова Анастасия Владимировна – кандидат химических наук, доцент, доцент кафедры теоретической и прикладной химии, Южно-Уральский государственный университет, Челябинск, Россия. E-mail: rybakovaav@susu.ru

Ковалев Игорь Сергеевич – кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник Лаборатории перспективных материалов, зеленых методов и биотехнологий, Уральский федеральный университет, Екатеринбург, Россия. E-mail: i.s.kovalev@urfu.ru

Петров Александр Юрьевич – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармации, Уральский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Екатеринбург, Россия; химик-аналитик Циклотронного центра ядерной медицины ФТИ, Уральский федеральный университет, Екатеринбург, Россия. E-mail: uniitmp@yandex.ru

Сайфутдинова Юлия Мударисовна – инженер-исследователь кафедры органической и биомолекулярной химии ХТИ, Уральский федеральный университет, Екатеринбург, Россия. E-mail: minjuliya1107@yandex.ru

Кудряшова Екатерина Алексеевна – инженер-исследователь Лаборатории органического синтеза НОиИЦ ХФТ ХТИ, Уральский федеральный университет, Екатеринбург, Россия. E-mail: katerina.kudryashova0107@mail.ru

Поспелова Татьяна Александровна – кандидат химических наук, ведущий специалист кафедры технологии органического синтеза ХТИ, Уральский федеральный университет, Екатеринбург, Россия. E-mail: t.a.pospelova@urfu.ru

Копчук Дмитрий Сергеевич – доктор химических наук, старший научный сотрудник Лаборатории координационных соединений, Институт органического синтеза имени И.Я. Постовского УрО РАН, Екатеринбург, Россия; младший научный сотрудник кафедры органической и биомолекулярной химии ХТИ, Уральский федеральный университет, Екатеринбург, Россия. E-mail: dkopchuk@mail.ru

Зырянов Григорий Васильевич – доктор химических наук, профессор РАН, ведущий научный сотрудник Лаборатории координационных соединений, Институт органического синтеза имени И.Я. Постовского УрО РАН, Екатеринбург, Россия; профессор кафедры органической и биомолекулярной химии ХТИ, Уральский федеральный университет, Екатеринбург, Россия. E-mail: gvzyryanov@gmail.com

Статья поступила в редакцию 17 января 2025 г.

The article was submitted 17 January 2025.