

Б. П. Струнин, А. Т. Губайдуллин, Т. Б. Пахомова,
И. Р. Кильметова, А. А. Дударев, В. Н. Калашник,
Ю. Е. Сапожников, Л. Ф. Саттарова, Я. Н. Львович, П. А. Гуревич

СТРУКТУРА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ДИИЗОПРОПИЛАММОНИЯ ДИХЛОРАЦЕТАТА

Ключевые слова: лекарственное средство. Рентгеноструктурный анализ. Лечение гепатозов.

Изучена кристаллическая структура диизопропиламмония дихлорацетата. Получены параметры кристаллов методов РСА. Показано формирование супрамолекулярной структуры исследуемого кристалла.

Keywords: Medicine. X-ray diffraction analysis. Treatment of diseases of a liver.

The crystal structure diisopropilammonium dihlroracetate is studied. Parameters of crystals of the RSA methods are received. Formation of supramolekulyarny structure of a studied crystal is.

На кафедрах органической химии и оборудования пищевых производств ФГБОУ ВПО КНИТУ много лет ведётся целенаправленный поиск биологически активных соединений с целью разработки рациональной технологии и организации промышленного производства отечественных лекарственных субстанций [1-3].

К числу важных препаратов принадлежат лекарственные средства, стимулирующие метаболические процессы. Это имеет большое значение в медицине и ветеринарии.

Гепатозы животных и птиц различной этиологии наносят большой урон мясной отрасли сельского хозяйства. Попадание в корма токсикантов техногенного и природного происхождения вызывает тяжёлые поражения печени, что отрицательно сказывается на их продуктивности [4].

Для нейтрализации указанных негативных факторов достаточно широко используют различного рода адсорбенты и гепатопротекторы, одним из которых является диизопропиламмония дихлорацетат (*дипромоний*) [5], который нашёл широкое применение в медицинской практике. Его применяют при хронических гепатитах и жировой дистрофии печени, облитерирующем энтерите и атеросклерозе сосудов мозга, хронических заболеваниях лёгких, а также для уменьшения побочных реакций, связанных с применением противотуберкулёзных препаратов [5, 6].

В связи с требованиями перехода производства лекарственных препаратов на GMP особое значение приобретает качество выпускаемой продукции, поскольку примеси, даже в незначительных количествах, могут вызывать в организме нежелательные процессы.

При производстве ветеринарных препаратов существенное значение имеет факт образования ими кристаллогидратов и сесквисолей. Причём, на структуру получаемого соединения влияет метод их получения.

Для использования в медицинской и ветеринарной практике с применением механохимической технологии нами синтезирован кристаллический диизопропиламмония дихлорацетат, производство которого в настоящее время в Российской Федерации отсутствует.

С целью расширения областей применения *дипромония*, в частности, в ветеринарии, изучена его кристаллическая структура методом монокристалльного рентгеноструктурного анализа (РСА).

Бесцветные пластинчатые монокристаллы диизопропиламмония дихлорацетата были получены из раствора в термостатированных условиях при 20°C, с точностью до 0,1°C при медленном испарении. Рентгеноструктурный анализ монокристаллов *дипромония* проведён в Отделении рентгеноструктурных исследований Центра коллективного пользования ЦКП САЦ на базе Лаборатории дифракционных методов исследований ИОФХ им. А.Е.Арбузова КазНЦ РАН. Кристаллографические характеристики соединения, параметры экспериментов и уточнения структур приведены в табл. 1. Эксперимент выполнен на автоматическом рентгеновском дифрактометре Bruker Smart Apex II CCD ($\text{MoK}\alpha$, графитовый монохроматор, λ 0.71073 Å, 293 K). Структура была расшифрована с использованием программы SHELXS [8] и уточнена методом наименьших квадратов с использованием программы SHELXL [9]. Все неводородные атомы уточнены в анизотропном приближении. Координаты атомов водорода (за исключением атомов водорода аминогруппы) рассчитаны на основе стереохимических критериев и уточнены по соответствующим моделям «наездника». Координаты атомов водорода аминогруппы выявлены из разностных карт электронной плотности и уточнены на заключительных стадиях в изотропном приближении. Сбор, редактирование данных и уточнение параметров элементарной ячейки выполнены с использованием пакета программ APEX2 [10]. Все расчеты произведены с использованием пакета программ WinGX [11]. Анализ межмолекулярных взаимодействий проведен с использованием программы PLATON [12]. Программа Mercury [13] использовалась для выполнения рисунков. Геометрия соединения показана на рисунке 1, а некоторые геометрические характеристики молекул приведены в таблице 2. Соединение кристаллизуется в виде соли, при этом диизопропиламинный катион, имея собственную симметрию C_2 , теряет ее в кристалле, так что анион

и катион находятся в общих положениях моноклинной ячейки. Метинные атомы водорода диизопропиламина отклонены от плоскости C-N-C фрагмента в разные стороны. Длины связей и валентные углы в молекуле соединения в пределах экспериментальных погрешностей близки к соответствующим стандартным значениям.

Таблица 1 - Параметры кристаллов дипромония и условия рентгеноструктурного эксперимента

Соединение, брутто-формула	$C_6H_{16}N, C_2HCl_2O_2$
Молекулярный вес (g/mol)	230.13
Сингония	Моноклинная
Пространственная группа	$P2_1/c$
Z, Z'	4, 1
Параметры элементарной ячейки,	$a = 10.157(1) \text{ \AA}$ $b = 9.076(1) \text{ \AA}$ $c = 13.843(2) \text{ \AA}$ $\beta = 106.262(1)^\circ$
Объем, $\text{\AA}^3$	1225.2(3)
F(000)	488
Плотность (выч.), г/см ³	1.248
Коэффициент поглощения, см ⁻¹	5.04
Область измерений по углу θ , град	$2.72 \leq \theta \leq 28.44$
Измерено отражений	13334
Число наблюдаемых независимых отражений с $I > 2\sigma(I)$ [R(int)]	2959 [R(int) = 0.0217]
restraints / parameters]	6 / 149
Значения факторов расходимости, R_1 / wR_2 [$I > 2\sigma(I)$]	0.0415 / 0.1139
R_1 / wR_2 (все данные)	0.0629 / 0.1297
Параметр подгонки (goodness of fit on F^2)	1.025
Максимальный и минимальный пики, $e \cdot \text{\AA}^{-3}$	0.177 / -0.270

Таблица 2 - Длины связей в молекулах дипромония

Связь	Длина связи, $\text{\AA}$
C8-O1	1.232(2)
C8-O2	1.213(2)
C8-C7	1.524(2)
C1-N1	1.494(2)
C1-C3	1.498(3)
C1-C2	1.511(3)
C4-N1	1.493(2)
C4-C6	1.505(3)
C4-C5	1.509(3)
C7-Cl1B	1.708(5)
C7-Cl2A	1.737(5)
C7-Cl2B	1.761(4)
C7-Cl1A	1.826(4)
N1-H12	0.83(2)
N1-H11	0.84(2)
O(2)-C(8)-O(1)	127.49(15)
O(2)-C(8)-C(7)	119.07(14)

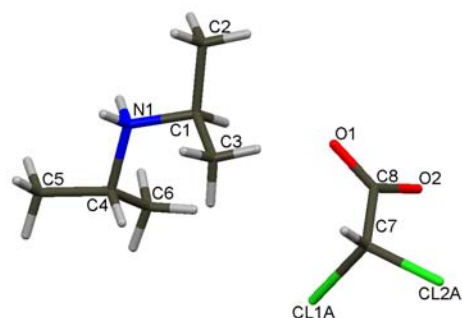


Рис. 1 - Строение молекул соединения в кристалле и схема нумерации

Супрамолекулярная структура в кристалле дипромония формируется главным образом за счет реализации классических водородных связей N-H...O типа. Два атома водорода аминогруппы участвуют в одинаковых водородных связях с атомами кислорода карбоксильных групп двух симметрически связанных с ней молекул с образованием зигзагообразных цепочек молекул вдоль кристаллографической оси $0b$ (рис.2). Параметры взаимодействия N1-H11...O2' следующие: $d(N1...O2') 2.755(2) \text{ \AA}$, $d(H11...O2') 1.95(2) \text{ \AA}$, $\angle (N1-H11...O2') 162(1)^\circ$, (операция симметрии $x, -1+y, z$), взаимодействия N1-H12...O1'' следующие: $d(N1...O1'') 2.795(2) \text{ \AA}$, $d(H12...O1'') 1.97(2) \text{ \AA}$, $\angle (N1-H12...O1'') 173(1)^\circ$, $(2-x, -1/2+y, 1/2-z)$. В этом же направлении действуют и взаимодействия C-H...O типа (показаны на рисунке 2 пунктирами красного цвета) между атомами кислорода и метинным атомом водорода ($d(H1...O1) 2.46 \text{ \AA}$).

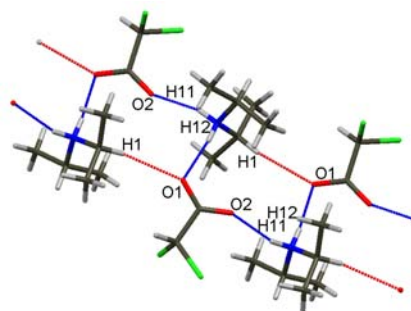


Рис. 2 - Фрагмент цепочки Н-связанных молекул в кристалле соединения I. Н-связи показаны пунктирными линиями красного (классические) и синего (C-H...O) цвета, вид примерно вдоль оси $0a$

В целом упаковка молекул соединения в кристалле характеризуется образованием бислоевых супрамолекулярных структур с внутренними гидрофильными фрагментами молекул и внешними гидрофобными сторонами, состоящими из хлорсодержащих фрагментов (рис.3). Причем внутри подобного бислоя Н-связанные цепочки анионов и катионов плотно упаковываются вдоль кристаллографического направления $0c$, но существенных межмолекулярных взаимодействий (за исключением обычных Ван-дер-ваальсовых) между цепочками не наблюдается.

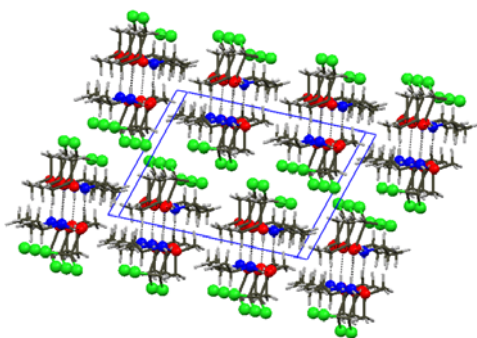


Рис. 3 - Гофрированный слой Н-связанных молекул в кристалле соединения I. Водородные связи показаны пунктиром

Связывание же бислоев между собой осуществляется за счет взаимодействий Н...Сl типа. Интересно отметить, что, в то время как положения атомов кислорода карбоксильной группы достаточно хорошо стабилизированы в кристалле за счет указанных водородных связей, атомы хлора оказываются разупорядоченными по двум положениям с относительными заселенностями 0.48 и 0.52. Тем не менее даже в разупорядоченном их положении наблюдаются взаимодействия Н...Сl типа с расстояниями между взаимодействующими атомами 2.92Å. Каков характер этой разупорядоченности – динамический или статистический – предстоит выяснить с помощью низкотемпературных экспериментов.

Литература

1. Струнин Б.П., Разработка методов аналитического контроля препарата «Полизон/ Б.П. Струнин, П.А.Гуревич, В.А.Антипов, Т.Б.Пахомова, Ю.Е.Сапожников, Л.Ф.Саттарова // Вестник Казанского технол. ун-та – 2010. - № 9. – С. 84-88.
2. Нугуманова Г.Н., Биологическая активность производных изатина, функционализированного пространственно затруднёнными фенолами / Г.Н. Нугуманова, Р.Г. Тагашева, С.В. Бухаров, Н.А. Мукменёва, Ю.Н.Олудина, Л.Ф. Саттарова, Б.П. Струнин, В.А. Антипов, П.А. Гуревич // Вестник Казанского технол. ун-та. – 201. - № 10. – С.. 91-95.
3. Струнин Б.П., Токсикологические и фармакологические свойства политрила / Б.П. Струнин, Л.Ф. Саттарова, А.Ф. Исмагилова, И.В. Чудов, Н.А. Фролова, С.Ю. Гармонов, И.Е. Зыкова, П.А. Гуревич // Вопросы медицинской, биологической и фармацевтической химии – 2011. - № 5 - С.16-23.
4. Комаров А.А. Методы оценки качества и безопасности кормов и кормовых добавок / А.А. Комаров // Ветеринария. – 2001. -№ 1. – С. 51-56.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский // Ч. II, изд. 12. – М.: Новая волна. – 1996. – С. 169.
6. Безродных А.А., Терапевтическое действие дипромония / А.А. Безродных, Л.А. Копылова, Т.П. Куликова // Сов. Мед. – 1969. - № 7. – С. 21-23.
7. Кошкин В.М. Применение дипромония в комплексной терапии больных с хронической артериальной недостаточностью нижних конечностей / В.М. Кошкин // ЭИ. Новые лекарственные препараты. – 1983. - № 4. – С. 14-16.
8. G.M. Sheldrick, SHELXS 97 Program for Solution of CrystalStructure, University of Goettingen, Germany, 1997.
9. G.M. Sheldrick, SHELXL97 a computer program for crystal structure determination, University of Gottingen, 1997.
10. APEX2 (Version 2.1), SAINTPlus. Data Reduction and Correction Program (Version 7.31A, Bruker Advansed X-ray Solutions, BrukerAXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, 2006.
11. L.J. Farrugia, J. Appl. Crystallogr. 32 (1999) 837.
12. I. J. Bruno, J. C. Cole, P. R. Edgington, M. K. Kessler, C. F. Macrae, P. McCabe, J. Pearson, R. Taylor, Acta Crystallogr. B58 (2002) 389.
13. C.F. Macrae, P.R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, G.P. Shields, R.Taylor, M. Towler, J. van de Streek, J. Appl. Crystallogr. 39 (2006) 453.

© Б. П. Струнин – д-р техн. наук, проф. каф. оборудования пищевых производств КНИТУ; А. Т. Губайдуллин – д-р хим. наук, гл. науч. сотр. ИОФХ им. А.Е. Арбузова КНЦ РАН; Т. Б. Пахомова – нач. лаб. ООО «Базис», г.Уфа; И. Р. Кильметова – д-р вет. наук, Башкирский госуд. аграрный университет; А. А. Дударев – асп. Башкирский госуд. аграрный университет; В. Н. Калашник – гл. инж. ООО «Поливит», г.Уфа; Ю. Е. Сапожников – канд. физ.-мат. наук, нач. отдела ООО «Поливит», г.Уфа; Л. Ф. Саттарова – нач. отдела ООО «Поливит», г.Уфа; Я. Н. Львович – дир. ООО «Унифарм», г. Славянск-на-Кубани; П. А. Гуревич – д-р хим. наук, проф. каф. органической химии КНИТУ, petr_gurevich@mail.ru.