

УДК 548.737

**АНАЛОГИ ДИМЕФОСФОНА.
3. МОЛЕКУЛЯРНАЯ И КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА
ПИРИДИНОИЛГИДРАЗОНОВ ДИМЕФОСФОНА,
ОБЛАДАЮЩИХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ АКТИВНОСТЬЮ**

Е.В. Миронова, Б.И. Бузыкин, В.Н. Набиуллин, И.А. Литвинов, В.Ф. Мионов

Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН, Казань
E-mail: katy@iopc.ru

Статья поступила 30 мая 2012 г.

С доработки — 25 сентября 2012 г.

Изучена молекулярная и кристаллическая структура никотиноилгидразона димефосфона и изоникотиноилгидразона димефосфона, обладающих противотуберкулезной активностью. В отличие от ароилгидразонов арилальдегидов, которые и в кристаллах существуют в виде смеси двух амидных конформеров, изученные гидразоны в кристаллах существуют в одной пространственной $E_{C=N}E_{N-N}Z_{N-C(O)}$ -форме.

Ключевые слова: пиридиноилгидразоны димефосфона, никотиноилгидразон димефосфона, изоникотиноилгидразон димефосфона, строение ацилгидразонов, геометрические изомеры, амидные конформеры, рентгеноструктурный анализ, биологическая активность, токсичность, противотуберкулезная активность.

“Димефосфон” — лекарственный препарат, который имеет широкую область применения в медицине [1—3]. Он является препаратом метаболического типа действия и обладает способностью нормализовать биохимические, гомеостатические и неврологические процессы в организме, благодаря чему успешно применяется при лечении ацидозов различной этиологии, нарушений мозгового кровообращения, болезней органов дыхания и при лечении большого числа других заболеваний [1, 2]. Препарат “Димефосфон” представляет собой водные растворы 2-диметоксифосфорил-2-метилпентан-4-она (диметилового эфира 2-метил-4-оксопент-2-илфосфоновой кислоты, кетон **I**), который тоже является жидкостью, что обуславливает ряд неудобств при использовании и транспортировке. В связи с этим становится актуальной задача синтеза

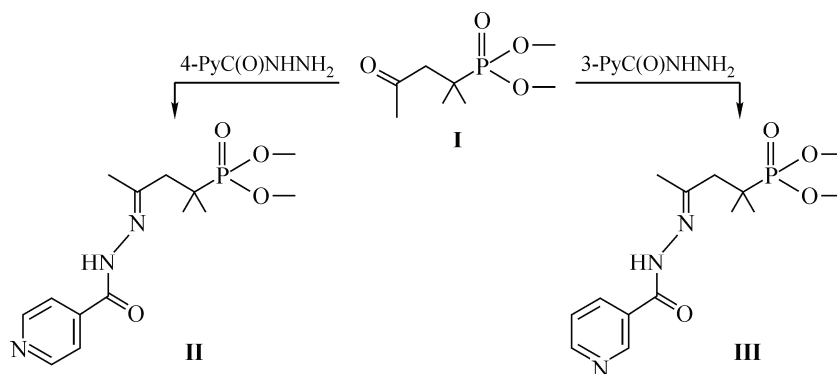


Схема 1. Синтез изоникотиноил- и никотиноилгидразонов димефосфона (**II** и **III** соответственно)

аналогов димефосфона, пригодных для создания твердых лекарственных форм. Успешный синтез оксима димефосфона, который оказался кристаллическим веществом и сохранил фармакологические свойства [4], побудил нас синтезировать никотиноилгидразон димефосфона (II) и изоникотиноилгидразон димефосфона (III) по известной схеме 1 [5].

Пиридиноилгидразоны II и III относятся к ацилгидразонам несимметричных кетонов, которые могут в кристаллах и в растворах находиться в форме различных геометрических изомеров относительно кратной иминной связи C=N и (или) различных амидных конформеров относительно амидной связи (O)C—N(H) [5—10]. Поскольку барьер внутреннего вращения вокруг связи N—N невысок, обычно рассматривают 4 пространственные формы: $E_{C=N}E_{N-N}Z_{N-C(O)}$ (для удобства $EE'Z''$), $EE'E'$, $ZE'Z''$ и $ZE'E'$ (схема 2). Обычно $E_{C=N}$ -изомер предпочтителен, но возможность образования внутримолекулярной водородной связи (ВВС) между группой NH гидразонного фрагмента и акцептором протона в илдене фрагменте (в данном случае фосфорильной группой) может стабилизировать еще и Z -изомер относительно кратной связи C=N, как это наблюдалось в молекулах ароилгидразонов 2-пиридилальдегидов [10]. Кроме того, для ацилгидразонов известны и примеры реализации циклического таутомера (C1 или C2, см. схему 2) [11].

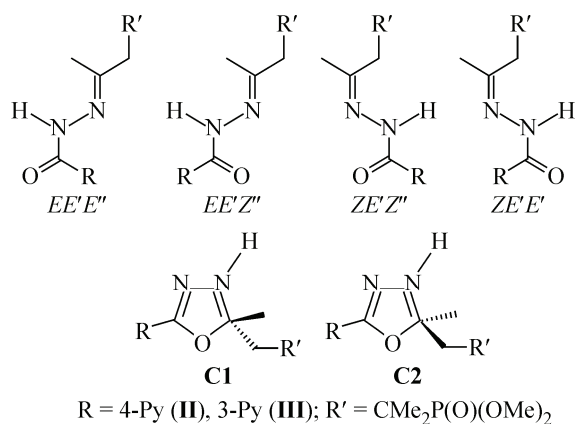


Схема 2. Возможные геометрические изомеры гидразонов димефосфона

Для никотиноилгидразонов и изоникотиноилгидразонов арилальдегидов, которые хорошо изучены методом РСА, обычно характерна $E_{C=N}E_{N-N}Z_{N-C(O)}$ -форма, даже если в илдене фрагменте имеется гидроксильная группа, способная к образованию ВВС [12—14].

Согласно данным ИК спектроскопии и спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C, пиридиноилгидразоны II и III, в отличие от никотиноил- и изоникотиноилгидразонов ароматических альдегидов [7], в кристаллах существуют только в одной пространственной форме. В растворах, как правило, наблюдаются сигналы двух, а со временем иногда и трех форм, одна из которых всегда преобладает.

Соотношение реализующихся форм зависит от полярности растворителя и времени выдержки раствора. Сопоставление полученных спектральных характеристик с литературными данными не позволили сделать однозначные выводы о пространственном строении синтезированных ацилгидразонов II и III ни в кристаллах, ни тем более в растворах. В связи с этим мы провели изучение молекулярной и кристаллической структуры пиридиноилгидразонов II и III методом рентгеноструктурного анализа.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Изоникотиноилгидразон димефосфона (изоникотиноилгидразон диметилового эфира 4-кето-2-метилпент-2-илфосфоновой кислоты, II) C₁₄H₂₂N₃O₄P, получен в виде бесцветных (в массе белых) кристаллов или светло-бежевого кристаллического порошка с $T_{пл}$ 110—115 °С.

Кристаллы для рентгеноструктурного анализа выращены из метанола.

Никотиноилгидразон димефосфона (никотиноилгидразон диметилового эфира 4-кето-2-метилпент-2-илфосфоновой кислоты, **III**) $C_{14}H_{22}N_3O_4P$, получен в виде светло-бежевых мелких кристаллов с $T_{пл}$ 134—136 °С. Кристаллы для рентгеноструктурного анализа выращены из бензола.

Рентгеноструктурный анализ кристаллов соединений **II** и **III** проведен на автоматическом дифрактометре Bruker Smart APEX II CCD: графитовый монохроматор; $\lambda MoK_{\alpha} = 0,71073 \text{ \AA}$; ω -сканирование; температура 293 К. Проведен полуэмпирический учет поглощения с помощью программы SADABS [15]. Структуры расшифрованы прямым методом по программе SIR [16] и уточнены вначале в изотропном, затем в анизотропном приближении по программе SHELXL-97 [17]. Атомы водорода H(1) при атоме азота N(1) в структурах **II** и **III** выявлены из разностных рядов Фурье и уточнены изотропно. Остальные атомы водорода в структурах помещены в геометрически рассчитанные положения и включены в уточнение по модели "наездника". Все расчеты проведены с помощью программ WinGX [18] и APEX2 [19]. Все рисунки и анализ межмолекулярных взаимодействий выполнены с помощью программ PLATON [20] и ORTEP [21]. Исследование монокристаллов соединений **II** и **III** проведено в федеральном спектроаналитическом центре коллективного пользования Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН на базе Лаборатории дифракционных методов исследования. Параметры внутри- и межмолекулярных взаимодействий (водородных связей) в кристаллах приведены в таблице.

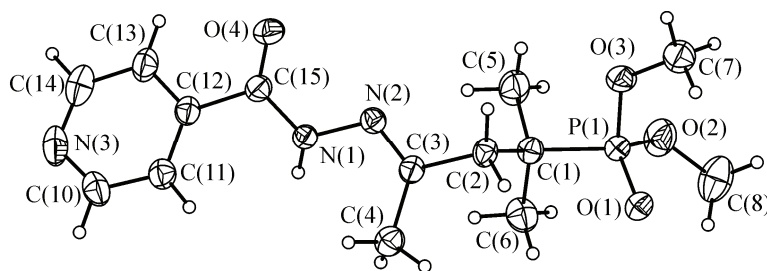
Кристаллы соединения **II**: бесцветные, призматические, моноклинные; $C_{14}H_{22}N_3O_4P$; $M = 327,32$; $a = 11,256(7)$, $b = 10,559(6)$, $c = 15,130(9) \text{ \AA}$, $\beta = 109,733(7)^\circ$; $V = 1693(2) \text{ \AA}^3$, $d_c = 1,285 \text{ г/см}^3$, $Z = 4$, пространственная группа $P2_1/c$. Угол сканирования $1,92 < \theta < 26,00^\circ$, $\mu(MoK_{\alpha}) = 1,83 \text{ см}^{-1}$. Измерено 3313 независимых отражений, 2310 из которых с $I \geq 2\sigma$. Окончательные значения факторов расходимости $R = 0,0546$ и $R_w = 0,1429$ по 2310 рефлексам с $F > 2\sigma(F^2)$. Структура депонирована в Кембриджской базе кристаллоструктурных данных (CCDC 876127; deposit@ccdc.cam.ac.uk или <http://www.ccdc.cam.ac.uk>).

Кристаллы соединения **III**: светло-бежевые, призматические, моноклинные; $C_{14}H_{22}N_3O_4P$; $M = 327,32$; $a = 10,496(2)$, $b = 10,600(2)$, $c = 14,986(3) \text{ \AA}$, $\beta = 90,732(2)^\circ$; $V = 1667,2(6) \text{ \AA}^3$, $d_c = 1,304 \text{ г/см}^3$, $Z = 4$, пространственная группа $P2_1/c$. Угол сканирования $1,94 < \theta < 28,00^\circ$, $\mu(MoK_{\alpha}) = 1,86 \text{ см}^{-1}$. Измерено 3963 независимых отражений, 2692 из которых с $I \geq 2\sigma$. Окончательные значения факторов расходимости $R = 0,0564$ и $R_w = 0,1470$ по 2692 рефлексам с $F > 2\sigma(F^2)$. Структура депонирована в Кембриджской базе кристаллоструктурных данных (CCDC 876126; deposit@ccdc.cam.ac.uk или <http://www.ccdc.cam.ac.uk>).

Параметры взаимодействий в кристаллах соединений **II** и **III**

D—H...A	D—H, \AA	H...A, \AA	D...A, \AA	DHA, град.	Операции симметрии
II					
N(1)—H(1)···O(1)'	0,80(3)	2,19(3)	2,961(3)	165(3)	$x, 1/2-y, 1/2+z$
C(4)—H(42)···O(1)'	0,96	2,58	3,325(4)	134	$x, 1/2-y, 1/2+z$
C(7)—H(73)···O(4)''	0,96	2,36	3,300(4)	165	$x, 3/2-y, -1/2+z$
C(8)—H(83)···O(1)	0,96	2,59	2,950(5)	102	—
III					
N(1)—H(1)···O(1)'	0,85(3)	2,07(3)	2,894(2)	162(3)	$x, 1/2-y, -1/2+z$
C(4)—H(42)···O(1)'	0,96	2,44	3,213(3)	138	$x, 1/2-y, -1/2+z$
C(7)—H(72)···O(4)''	0,96	2,44	3,233(4)	140	$x, 3/2-y, 1/2+z$
C(11)—H(11)···N(1)	0,93	2,56	2,874(3)	100	—

Рис. 1. Геометрия молекулы **II** ($E_{C=N}E_{N-N}Z_{N-C(O)}$ -изомер) в кристалле. Параметры тепловых колебаний приведены с вероятностью 30 %



РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По данным РСА, молекулы пиридиноилгидразонов **II** и **III** в кристалле существуют в $E_{C=N}E_{N-N}Z_{N-C(O)}$ -форме, т.е. в них реализуется E -конфигурация по кратной связи $C(3)=N(2)$ и Z' -конформация вдоль амидной связи $N(1)-C(15)$. Геометрия молекул гидразонов **II** и **III** показана на рис. 1 и 2 соответственно.

По результатам поиска аналогичных молекул в Кембриджской базе структурных данных [22] мы нашли около 200 структур никотиноилгидразонов несимметричных кетонов, которые, как правило, существуют также в виде $E_{C=N}E_{N-N}E_{N-C(O)}$ -изомеров [23-26].

Длины соответствующих связей и валентные углы в молекулах **II** и **III** совпадают в пределах ошибки эксперимента и близки к геометрическим параметрам аналогичных молекул, найденных в Кембриджской базе. Можно отметить различную конформацию фосфорильного фрагмента молекул **II** и **III** (см. проекции Ньюмана на схеме 3). Как показано на схеме 3, атомы $C(8)$ и $O(1)$ находятся в заслонении для соединения **II** (часть *a*), в то время как в молекуле **III** для них реализуется *gauche*-конформация с углом $55,0(3)^\circ$. Аналогично для атомов $C(7)$ и $O(1)$ в молекуле **III** реализуется заслоненная конформация вдоль связи $P(1)-O(3)$, а в молекуле **II** — скошенная (угол $48,6(3)^\circ$).

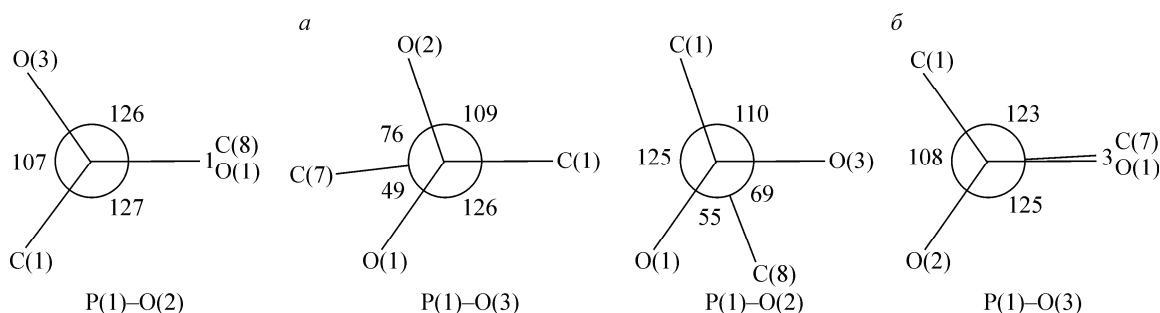
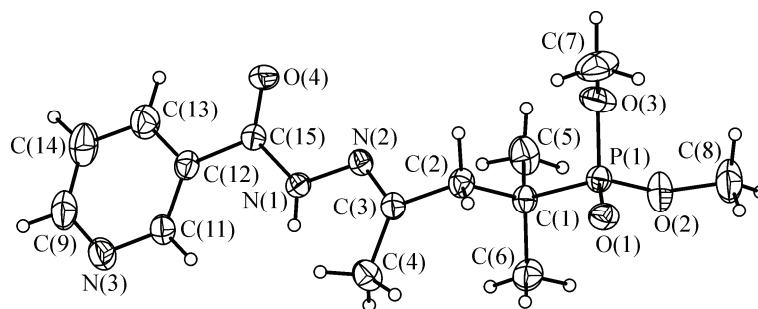


Схема 3. Проекция Ньюмана вдоль связей $P(1)-O(2)$ и $P(1)-O(3)$ для соединений **II** (*a*) и **III** (*b*) соответственно

Для обеих молекул фрагмент $N(1)N(2)C(2)C(3)C(4)$ является плоским (в пределах $0,024(2)$ и $0,023(2)$ Å для **II** и **III** соответственно), что свидетельствует о наличии сопряжения в изоникотиноилгидразонном и никотиноилгидразонном фрагментах молекул. О факте сопряжения сви-

Рис. 2. Геометрия молекулы **III** ($E_{C=N}E_{N-N}Z_{N-C(O)}$ -изомер) в кристалле. Параметры тепловых колебаний приведены с вероятностью 30 %



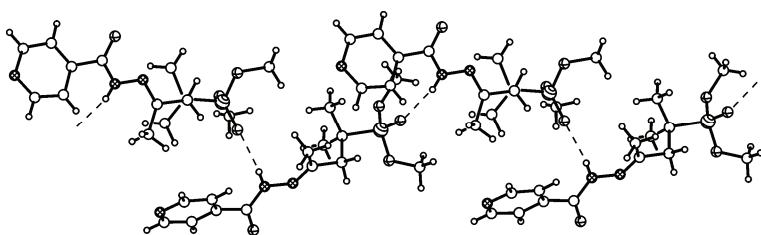


Рис. 3. Цепочки молекул соединения **II**, образованные за счет классической водородной связи $N(1) \cdots H(1) \cdots O(1)'$

детельствуют также небольшие величины диэдральных углов между плоскостями $N(1)N(2)C(2)C(3)C(4)$ и пиридинового заместителя. Для молекулы **II** этот угол немного больше и составляет $11,3(2)^\circ$, в то время как для **III** он равен $3,4(1)^\circ$, поэтому пиридиновый заместитель молекулы **III** можно считать лежащим в плоскости $N(1)N(2)C(2)C(3)C(4)$.

Упаковка молекул в кристаллах **II** и **III** определяется в первую очередь наличием классических водородных связей $N-H \cdots O$ -типа ($N^1-H^1 \cdots O^1$ параметры см. таблицу), за счет которых в кристаллах обеих молекул образуются цепочки вдоль оси Oz (в качестве примера на рис. 3 приведен вид такой цепочки для молекул **II**). Также можно отметить короткие контакты $C-H \cdots O$ -типа, посредством которых молекулы арилкарбонилгидразонов **II** и **III** образуют слои, параллельные плоскости bOc кристалла (параметры см. таблицу).

Работа выполнена при финансовой поддержке совместного гранта Российского фонда фундаментальных исследований и Академии наук Республики Татарстан (грант 09-03-97007-р_поволжье_a) и Министерства образования и науки РФ (гос. контракт № 16.552.11.7008).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Визель А.О., Гараев Р.С. Новый аспект фармакологического подхода к соединениям фосфора. Димефосфон. – Казань, Печать-сервис-XXI-век, 2011.
2. Малышев В.Г., Федоскин И.В. Применение димефосфона в медицине (фармаколитические, патогенетические и клинические аспекты). – М.: Наука, 2008.
3. Машиковский М.Д. Лекарственные средства. Т. 2. – Харьков: Торсинг, 1998.
4. Гараев Р.С., Залялютдинова Л.Н., Овчинникова А.Г. и др. // Тез. докл. научно-практической конференции, посвященной памяти профессора Я.В. Костина "Общество, здоровье, лекарство". – Саранск, 2005. – С. 37.
5. Катаев Ю.П., Бузыкин Б.И. Гидразоны. – Москва, Наука, 1974.
6. Hadgi D. // Spectrochim. Acta. – 1967. – **23**, N 3. – P. 571.
7. Флегонтов С.А., Титова З.С., Бузыкин Б.И. и др. // Изв. АН СССР. Сер. хим. – 1976. – № 3. – С. 559.
8. Флегонтов С.А., Титова З.С., Бузыкин Б.И. и др. // Изв. АН СССР. Сер. хим. – 1977. – № 2. – С. 335.
9. Зеленин К.Н., Пирсон В.В., Потехин А.А. и др. // Журн. орган. химии. – 1978. – **14**, № 3. – С. 490.
10. Syakaev V.V., Podyachev S.N., Buzykin B.I. et al. // J. Mol. Struct. – 2006. – **788**, N 1-3. – P. 55.
11. Santilli A.A., Morris R.L. // J. Heterocycl. Chem. – 1979. – **16**, N 6. – P. 1197.
12. Souron J.-P., Quarton M., Robert F. et al. // Acta Crystallor. Sec. C. – 1995. – **51**. – P. 2179.
13. Galić N., Perić B., Kojić-Prodić B. et al. // J. Mol. Struct. – 2001. – **559**, N 1-3. – P. 187.
14. Sreeja P.B., Sreekanth A., Nayar C. R. et al. // J. Mol. Struct. – 2003. – **645**, N 2-3. – P. 221.
15. Sheldrick G.M., SADABS, 1997, Bruker AXS Inc., Madison, WI-53719, USA.
16. Altomare A., Casciarano G., Giacovazzo C. et al. // Acta Crystallogr. Sec. A. – 1991. – **47**, N 4. – P. 744.
17. Sheldrick G.M., SHELX-97. Programs for crystal structure analysis (Release 97-2) – Germany: University of Gottingen. 1997. – V. 1, 2.
18. Farrugia L.J. // J. Appl. Crystallogr. – 1999. – **32**. – P. 837.
19. APEX2 (Version 2.1), SAINTPlus. Data Reduction and Correction Program (Version 7.31A, Bruker Advanced X-ray Solutions, BrukerAXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, 2006.
20. Spek A.L. // Acta Crystallogr. Sec. A. – 1990. – **46**, N 1. – P. 34.
21. Farrugia L.J. // J. Appl. Crystallogr. – 1997. – **30**. – P. 565.
22. Cambridge Structural Database. Version 5.32. University of Cambridge, UK.
23. Wang Y.-T., Tang G.-M., Yu J.-C. et al. // Acta Crystallogr. Sec. E. – 2007. – **63**, N 12. – P. o4655.
24. Nie A., Ghosh S., Huang Z. // Acta Crystallogr. E. – 2006. – **62**, N 5. – P. o1824.
25. Sankar C., Pandiarajan K., Thiruvalluvar A. et al. // Acta Crystallogr. Sec. E. – 2010. – **66**, N 11. – P. o2841.
26. Андреева О.В., Шарипова Р.Р., Стробыкина И.Ю., Лодочникова О.А., Добрынин А.Б., Бабаев В.М., Честнова Р.В., Миронов В.Ф., Катаев В.Е. // Журн. общ. химии. – 2011. – **81**, № 8. – С. 1298.