

УДК 54.057:542.951.1:547.831.9:615.28:616.441

КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ МОДИФИКАЦИИ ПАРА-МЕТОКСИАНИЛИДА 6-ГИДРОКСИ-4-ОКСО-2,4-ДИГИДРО-1H-ПИРРОЛО[3,2,1-*ij*]ХИНОЛИН-5-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ – ГЕМИСОЛЬВАТ С ДИОКСАНОМ

И.В.Украинец, Н.Ю.Голик, В.В.Гриненко

Национальный фармацевтический университет
61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53. E-mail: uiv@kharkov.ua

Ключевые слова: 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамиды; пирроло[3,2,1-*ij*]-хинолины; сольваты; рентгеноструктурный анализ; полиморфизм

С помощью рентгеноструктурного анализа однозначно доказано, что пара-метоксианилид 6-гидрокси-4-оксо-2,4-дигидро-1H-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-5-карбоновой кислоты при кристаллизации из диоксана образует гемисольват, на основании чего сделан вывод о нецелесообразности использования этого растворителя в производстве указанной субстанции.

CRYSTAL MODIFICATIONS OF 6-HYDROXY-4-OXO-2,4-DIHYDRO-1H-PYRROLO[3,2,1-*ij*]QUINOLINE-5-CARBOXYLIC ACID PARA-METHOXYANILIDE – HEMISOLVATE WITH DIOXANE
I.V.Ukrainets, M. Yu.Golik, V.V.Grinenko

It has been definitively proven by X-ray diffraction analysis that para-methoxyanilide of 6-hydroxy-4-oxo-2,4-dihydro-1H-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline-5-carboxylic acid forms hemisolvate when crystallizing from dioxane, therefrom the conclusion has been made about inexpediency of using this solvent in manufacture of the given substance.

КРИСТАЛІЧНІ МОДИФІКАЦІЇ ПАРА-МЕТОКСІАНИЛІДУ 6-ГІДРОКСИ-4-ОКСО-2,4-ДИГІДРО-1H-ПІРОЛО[3,2,1-*ij*]ХІНОЛІН-5-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ – ГЕМСОЛЬВАТ З ДІОКСАНОМ
I.V.Українець, М.Ю.Голік, В.В.Гриненко

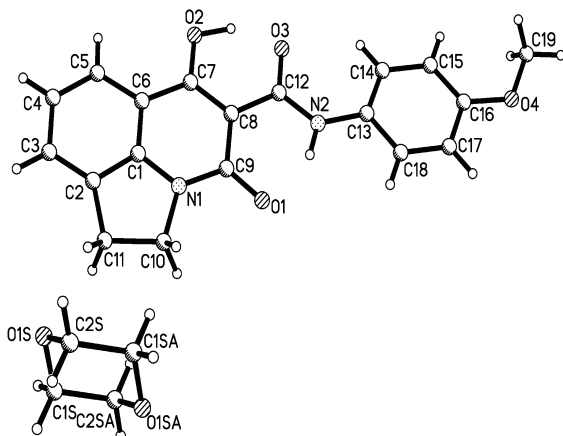
За допомогою рентгеноструктурного аналізу однозначно доведено, що пара-метоксианілід 6-гідрокси-4-оксо-2,4-дигідро-1H-піроло[3,2,1-*ij*]хінолін-5-карбонової кислоти при кристалізації з діоксану утворює гемісольват, на підставі чого зроблено висновок про недоцільність використання цього розчинника у виробництві зазначеної субстанції.

Кристаллизация является одной из наиболее важных и ответственных операций при промышленном производстве большинства лекарственных препаратов. Причин тому несколько. Во-первых, это, безусловно, самый распространенный и надежный способ обеспечения необходимой степени чистоты кристаллических соединений. Во-вторых, кристаллизация даже при незначительных изменениях условий может существенно влиять на внутреннее кристаллическое строение вещества, приводя к образованию самых разнообразных его полиморфных модификаций или их смесей. Как следствие, физико-химические свойства субстанций могут резко и непредсказуемо меняться, а получаемые на их основе лекарственные препараты начинают проявлять различную, часто невоспроизводимую биологическую активность, биодоступность, стабильность и т.д. [1-6]. Именно поэтому в настоящее время многие лекарства получают нормативное утверждение только для определенной кристаллической формы исходного вещества, а ведущие фармацев-

тические компании очень внимательно и скрупулезно изучают полиморфизм производимых ими лекарственных субстанций и вспомогательных материалов, активно разрабатывая при этом новые автоматические и кристаллизационные методы для обнаружения их наиболее стабильных модификаций [1].

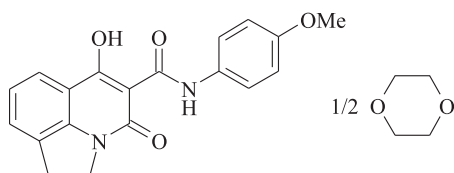
Руководствуясь этой информацией, в настоящем исследовании мы изучили возможность применения для очистки пара-метоксианилида 6-гидрокси-4-оксо-2,4-дигидро-1H-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-5-карбоновой кислоты (1), представляющего интерес в качестве нового перспективного диуретика [7], одного из распространенных и широко используемых растворителей – диоксана. При этом во внимание принималась как его достаточно высокая растворяющая способность, так и токсикологические характеристики. Следует отметить, что наличие остаточных количеств диоксана в лекарственных субстанциях хоть и регламентируется довольно строго [8], но не запрещено и даже не внесено в список растворите-

Таблиця 1

Рис. 1. Структура молекул аніліда **1** і сольватного діоксана з нумерацією атомів.

лей, використання яких при виробництві лікарств слід уникати.

Проведені нами експерименти показали, що пара-метоксианілід 6-гідрокси-4-оксо-2,4-дигідро-1*H*-пірроло[3,2,1-*ij*]хінолін-5-карбонової кислоти дійсно добре розчиним в киплячому діоксані. При цьому в відміння від ДМФА [9] сильно окрашені розчини в присутстві активованого вугля не утворюються, а при остиганні розчину формуються великокристалічні світло-жовті триклинні кристали, не викликаючи проблем при фільтруванні. Однак прийняте рентгеноструктурне дослідження дозволило однозначно визначити, що піддається очищенню речовина утворює з розчинителем гемісольват формули:



Молекула діоксана знаходиться в частині в центрі симетрії і має конформацію *кресло* (параметри складчатості [10]: $S = 1.20$, $\theta = 0.0^\circ$, $\psi = 0.2^\circ$). Відхилення атомів кисню від середньквадратичної площини решти атомів циклу становлять ± 0.66 Å (рис. 1, табл. 1 і 2).

Трициклічний пірролохіноліновий фрагмент, атоми O(1), O(2) і карбамідна група основного речовини лежать в одній площині з точністю 0.03 Å, що, по-видимому, обумовлено наявністю двох сильних внутримолекулярних водородних зв'язків O(2)-H(20)...O(3) [H...O 1.51 Å, O-H...O 148°] і N(2)-H(2N)...O(1) [H...O 1.81 Å, N-H...O 149°]. Утворення водородних зв'язків призводить також до значительного подовження зв'язків O(1)-C(9) 1.249(1) Å і O(3)-C(12) 1.264(2) Å по

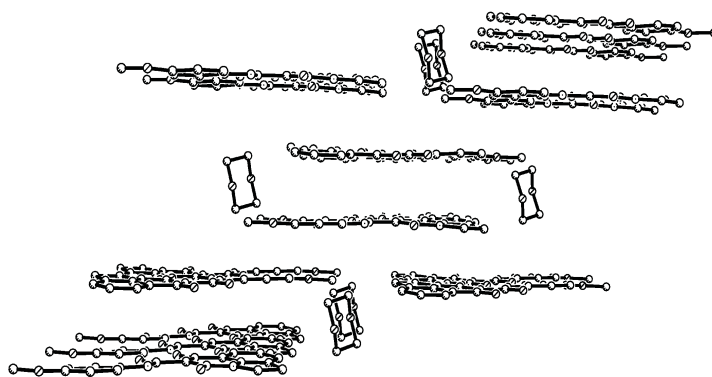
Длины связей (Å) в структуре сольвата аниліда **1** с диоксаном

Связь	<i>l</i> , Å	Связь	<i>l</i> , Å
O(1S)-C(1S)	1.423(2)	O(1S)-C(2S)	1.424(2)
C(1S)-C(2S)#1	1.504(2)	C(2S)-C(1S)#1	1.504(2)
N(1)-C(9)	1.356(2)	N(1)-C(1)	1.374(2)
N(1)-C(10)	1.476(2)	N(2)-C(12)	1.337(2)
N(2)-C(13)	1.412(2)	O(1)-C(9)	1.249(1)
O(2)-C(7)	1.329(2)	O(3)-C(12)	1.264(2)
O(4)-C(16)	1.365(2)	O(4)-C(19)	1.427(2)
C(1)-C(6)	1.386(2)	C(1)-C(2)	1.386(2)
C(2)-C(3)	1.371(2)	C(2)-C(11)	1.519(2)
C(3)-C(4)	1.416(2)	C(4)-C(5)	1.366(2)
C(5)-C(6)	1.410(2)	C(6)-C(7)	1.432(2)
C(7)-C(8)	1.394(2)	C(8)-C(9)	1.464(2)
C(8)-C(12)	1.470(2)	C(10)-C(11)	1.550(2)
C(13)-C(14)	1.384(2)	C(13)-C(18)	1.399(2)
C(14)-C(15)	1.397(2)	C(15)-C(16)	1.383(2)
C(16)-C(17)	1.388(2)	C(17)-C(18)	1.378(2)

Таблиця 2

Валентные углы (град.) в структуре сольвата аниліда **1** с диоксаном

Валентный угол	ω , град.	Валентный угол	ω , град.
C(1S)-O(1S)-C(2S)	109.2(1)	O(1S)-C(1S)-C(2S)#1	109.9(1)
O(1S)-C(2S)-C(1S)#1	110.7(1)	C(9)-N(1)-C(1)	123.6(1)
C(9)-N(1)-C(10)	125.5(1)	C(1)-N(1)-C(10)	111.0(1)
C(12)-N(2)-C(13)	129.5(1)	C(16)-O(4)-C(19)	117.0(1)
N(1)-C(1)-C(6)	123.1(1)	N(1)-C(1)-C(2)	111.9(1)
C(6)-C(1)-C(2)	125.0(1)	C(3)-C(2)-C(1)	117.9(1)
C(3)-C(2)-C(11)	133.5(1)	C(1)-C(2)-C(11)	108.6(1)
C(2)-C(3)-C(4)	118.6(1)	C(5)-C(4)-C(3)	122.7(1)
C(4)-C(5)-C(6)	119.4(1)	C(1)-C(6)-C(5)	116.4(1)
C(1)-C(6)-C(7)	116.1(1)	C(5)-C(6)-C(7)	127.6(1)
O(2)-C(7)-C(8)	121.7(1)	O(2)-C(7)-C(6)	117.7(1)
C(8)-C(7)-C(6)	120.6(1)	C(7)-C(8)-C(9)	121.1(1)
C(7)-C(8)-C(12)	117.9(1)	C(9)-C(8)-C(12)	121.0(1)
O(1)-C(9)-N(1)	119.4(1)	O(1)-C(9)-C(8)	125.1(1)
N(1)-C(9)-C(8)	115.5(1)	N(1)-C(10)-C(11)	104.3(1)
C(2)-C(11)-C(10)	104.1(1)	O(3)-C(12)-N(2)	122.3(1)
O(3)-C(12)-C(8)	120.6(1)	N(2)-C(12)-C(8)	117.1(1)
C(14)-C(13)-C(18)	119.1(1)	C(14)-C(13)-N(2)	125.1(1)
C(18)-C(13)-N(2)	115.8(1)	C(13)-C(14)-C(15)	120.0(1)
C(16)-C(15)-C(14)	120.4(1)	O(4)-C(16)-C(15)	124.7(1)
O(4)-C(16)-C(17)	115.7(1)	C(15)-C(16)-C(17)	119.7(1)
C(18)-C(17)-C(16)	120.0(1)	C(17)-C(18)-C(13)	120.8(1)

Рис. 2. Упаковка молекул анилида **1** и сольватного диоксана в кристалле.

сравнению с их средним значением [11] 1.210 Å и укорочению связи O(2)-C(7) 1.329(2) Å (среднее значение 1.362 Å). Связь C(7)-C(8) удлинена до 1.394(2) Å (среднее значение 1.326 Å), что характерно для хинолоновых соединений.

Пара-метоксифенильный заместитель находится в *ар*-конформации относительно связи C(8)-C(12) и копланарен плоскости карбамидного фрагмента [торсионные углы C(13)-N(2)-C(12)-C(8) 180.0(1)°, C(12)-N(2)-C(13)-C(14) -3.7(2)°]. На взаимное расположение карбамидной группы и ароматического цикла влияют два противоположно направленных фактора: внутримолекулярная водородная связь C(14)-H(14)...O(3) [H...O 2.28 Å C-H...O 121°], стабилизирующая копланарное расположение фрагментов, и отталкивание между атомами водорода H(18)...H(2N) 2.30 Å (сумма ван-дер-ваальсовых радиусов [12] 2.34 Å), способствующее развороту фрагментов друг относительно друга. Можно предположить, что копланарность карбамидной группы и ароматического цикла определяется более сильным влиянием водородной связи.

Метоксигруппа также практически копланарна плоскости ароматического цикла, несмотря на достаточно сильное отталкивание между атомами цикла и метильной группой [укороченные внутримолекулярные контакты H(15)...C(19) 2.50 Å (2.87 Å), H(15)...H(19b) 2.28 Å (2.34 Å), H(15)...H(19a) 2.29 Å (2.34 Å), H(19a)...C(15) 2.76 Å (2.87 Å) и H(19b)...C(15) 2.71 Å (2.87 Å)].

В кристалле молекулы пара-метоксианилида 6-гидрокси-4-оксо-2,4-дигидро-1*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-5-карбоновой кислоты (**1**) образуют слои, параллельные кристаллографической плоскости [0 -1 1]. Молекулы соседних слоев расположены друг относительно друга по типу «голова к хвосту», а степень их перекрывания и расстояние между слоями (3.3 Å) позволяют предположить существование стэкинг-взаимодействия. Сольватные молекулы диоксана находятся между слоями (рис. 2).

В заключение следует отметить, что гемисольват пара-метоксианилида 6-гидрокси-4-оксо-2,4-

дигидро-1*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]-хинолин-5-карбоновой кислоты с диоксаном не отличается высокой устойчивостью – медленное разложение наблюдается уже при комнатной температуре. По этой причине рентгеноструктурный анализ удалось провести только в условиях сильного охлаждения изучаемого кристалла жидким азотом. При нагреве этот процесс заметно ускоряется и, возможно, применение вакуум-сушильных установок позволит удалить сольватный диоксан из конечного продукта до нормативных [8] показателей. Тем не менее, по нашему мнению, данный растворитель использовать в промышленном производстве пара-метоксианилида 6-гидрокси-4-оксо-2,4-дигидро-1*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]-хинолин-5-карбоновой кислоты не следует, поскольку в большой массе препарата избавляться от него будет чрезвычайно сложно. Еще одним важным аргументом в пользу такого вывода послужила хорошо известная химикам чрезвычайно высокая склонность диоксана к образованию взрывоопасных пероксидов. Поэтому лучше по возможности заменить его более простым и безопасным в обращении растворителем.

Экспериментальная часть

Исходный пара-метоксианилид 6-гидрокси-4-оксо-2,4-дигидро-1*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-5-карбоновой кислоты (**1**) синтезирован по методике работы [13]. Его гемисольват с диоксаном получен при обычной перекристаллизации в нормальных условиях.

Рентгеноструктурное исследование. Кристаллы гемисольвата пара-метоксианилида 6-гидрокси-4-оксо-2,4-дигидро-1*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-5-карбоновой кислоты (**1**) с диоксаном триклинные (диоксан), при -173°C $a = 8.6459(6)$, $b = 8.7573(6)$, $c = 11.8996(9)$ Å, $\alpha = 80.335(6)^\circ$, $\beta = 85.950(6)^\circ$, $\gamma = 77.157(6)^\circ$, $V = 865.5(1)$ Å³, $M_r = 380.39$, $Z = 2$, пространственная группа *P*, $d_{\text{выч}} = 1.460$ г/см³, $\mu(\text{MoK}_\alpha) = 0.105$ мм⁻¹, $F(000) = 400$. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 10038 отражений (5008 независимых, $R_{\text{int}} = 0.033$) изме-

рени на дифрактометре Xcalibur-3 (MoK α излучение, CCD-детектор, графитовый монохроматор, ω -сканирование, $2\theta_{\text{макс}} = 60^\circ$).

Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELXTL [14]. Положения атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены по модели «наездника» с $U_{\text{изо}} = n U_{\text{экв}}$ неводородного атома, связанного с данным водородным ($n = 1.5$ для метильной группы и $n = 1.2$ для остальных атомов водорода). Атомы водорода, участвующие в образовании водородных связей в структуре рацемата, уточнялись в изотропном приближении. Структура уточнена по F^2 полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до $wR_2 = 0.073$ по 4963 отражениям ($R_1 = 0.040$ по 2634 отражениям с $F > 4\sigma(F)$, $S = 0.779$). Полная кристаллографическая ин-

формация о структуре гемисольвата пара-метоксианилида 6-гидрокси-4-оксо-2,4-дигидро-1*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-5-карбоновой кислоты (**1**) с диоксаном депонирована в Кембриджском банке структурных данных – депонент №CCDC 874629. Межатомные расстояния и валентные углы представлены в табл. 1 и 2 соответственно.

Выводы

1. Предпринята попытка использования диоксана для очистки субстанции пара-метоксианилида 6-гидрокси-4-оксо-2,4-дигидро-1*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-5-карбоновой кислоты.

2. Методом рентгеноструктурного анализа установлено, что в процессе кристаллизации растворитель образует с подвергающимся очистке веществом гемисольват, и поэтому его применение в производственном процессе признано нежелательным.

Литература

1. Бернштейн Дж. Полиморфизм молекулярных кристаллов. – М.: Наука, 2007. – 511 с.
2. Леонидов Н.Б., Шабатин В.П., Першин В.И. и др. // Рос. хим. журн. – 1997. – Т. XLI, №5. – С. 37-40.
3. Bonfilio R., Pires S.A., Ferreira L.M. et al. // J. Pharm. Sci. – 2012. – Vol. 101, №2. – P. 794-804.
4. Tothadi S., Bhogala B.R., Gorantla A.R. et al. // Chem. Asian J. – 2012. – Vol. 7, №2. – P. 330-342.
5. Liu R.L., Yang Y.X., Chen D.Y. // Yao Xue Xue Bao. – 2011. – Vol. 46, №11. – P. 1357-1360.
6. De Armas H.N., Peeters O.M., Van den Mooter G., Bleton N. // J. Pharm. Sci. – 2007. – Vol. 96, №5. – P. 1114-1130.
7. Пат. 86883 (2009) Україна // Б.В. – 2009. – №10.
8. European Pharmacopoeia, 6th Ed. – 2008. – Vol. 1. – P. 601-610.
9. Ukrainets I.V., Golik N.Yu., Shemchuk A.L., Kravchenko V.N. // Chem. Heterocycl. Comp. – 2011. – Vol. 47, №9. – P. 1122-1127.
10. Zefirov N.S., Palyulin V.A., Dashevskaya E.E. // J. Phys. Org. Chem. – 1990. – Vol. 3, №3. – P. 147-154.
11. Burgi H.-B., Dunitz J.D. Structure correlation. – Weinheim: VCH, 1994. – Vol. 2. – P. 741-784.
12. Зефиров Ю.В. // Кристаллография. – 1997. – Т. 42, №5. – С. 936-958.
13. Ukrainets I.V., Mospanova E.V., Bereznyakova N.L., Naboka O.I. // Chem. Heterocycl. Comp. – 2007. – Vol. 43, №12. – P. 1532-1539.
14. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr., Sect. A. – 2008. – Vol. A64. – P. 112-122.

Надійшла до редакції 13.04.2012 р.