



УДК 615.1:546.284'161-32

В. О. Гельмбольдт

ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ СОЕДИНЕНИЙ КРЕМНЕФТОРОВОДОРОДНОЙ КИСЛОТЫ: ВЗАИМОСВЯЗЬ СТРОЕНИЯ И РАСТВОРИМОСТИ

Одесский национальный медицинский университет

Введение

Как известно [1], продукты взаимодействия органических оснований с кремнефтороводородной кислотой (КФК) — «ониевые» гексафторосиликаты предлагаются для использования в составе зубных паст, эликсиров и ополаскивателей полости рта в качестве антикариесных добавок. Фторсодержащие добавки являются источниками фторид-ионов, которые ингибируют катализируемый энзимами (пирофосфатазой, фосфатазой) гидролиз полифосфатов. Кроме того, «ониевые» гексафторосиликаты, как и растворы КФК, отличаются биоцидной активностью и рекомендованы к применению в составе гербицидных и фунгицидных композиций [1].

С другой стороны, соединения КФК с фармацевтическими препаратами различных классов, в частности, сульфамидами [2; 3], представляют интерес в качестве модельных соединений в контексте поиска корреляций структура — свойства, а также в связи с возможностями их прикладного

использования. Так, для комплексов КФК-сульфамид может наблюдаться синергетическое усиление гербицидной активности. Принципиально важная физико-химическая характеристика «ониевых» гексафторосиликатов в плане технологических аспектов синтеза, выделения и очистки, а также медико-биологического использования — растворимость этих соединений в воде [4]. Попытка анализа данных по растворимости «ониевых» гексафторосиликатов в рамках модели групповых чисел Д. Дэвиса [5] показала, что представления [5] не работают в случае солей с функционализированными или пиридиниевыми катионами, содержащими Н-донорные заместители [6]. Было констатировано [6], что для корректного анализа физико-химических характеристик таких соединений принципиально необходим учет эффектов межионных Н-связей.

Цель настоящего сообщения — демонстрация корреляции между характеристиками межионных Н-связей в структурах гексафторосиликатов с

ароматическими катионами — протонированными формами фармацевтических препаратов и родственных биоактивных соединений — и растворимостью солей в воде, а также оценка возможностей практического применения выявленной закономерности.

Материалы и методы исследования

«Ониевые» гексафторосиликаты состава $(\text{LH})_2\text{SiF}_6$ (соединение изониазида имеет состав $(\text{LH}_2)\text{SiF}_6$) синтезировали по общей методике путем взаимодействия метанольного раствора соответствующего лиганда L с 45%-й КФК (мольное соотношение L : КФК = 1 : 3). Реакционный раствор подвергали самопроизвольному испарению при комнатной температуре до начала кристаллизации продукта взаимодействия. Результаты спектральных исследований и рентгеноструктурного анализа (РСА) «ониевых» гексафторосиликатов представлены в работах [3; 6; 7; 9; 10] и цитированных там источниках. Изотермические условия экспериментов по определению раствори-



мости гексафторосиликатов ($t = (25,0 \pm 0,2) \text{ }^\circ\text{C}$) обеспечивали с помощью ультратермостата U15.

Результаты исследования и их обсуждение

Для сравнительной оценки влияния эффектов межионных Н-связей на растворимость «ониевых» гексафторосиликатов в работе [7] предложено использовать параметр h :

$$h = n/d(D \cdots A)_{\text{cp}}, \quad (1)$$

где n — число коротких межионных контактов ($D \cdots A \leq 3,2 \text{ \AA}$, сильные и средние Н-связи по классификации [8]);

$d(D \cdots A)_{\text{cp}}$ — среднее расстояние донор-акцептор в структуре комплекса.

Следует подчеркнуть, что анион SiF_6^{2-} , хотя и уступает по своей Н-акцепторной способности фторид-иону, однако является более сильным акцептором по сравнению с такими фтороанионами, как BF_4^- и PF_6^- [8], и в связи с этим «ониевые» гексафторосиликаты — это удобные модели для выяснения влияния эффектов Н-связей на физико-химические характеристики комплексов [6].

В таблице приведены значения растворимости (C) гексафторосиликатов с ароматическими (N-содержащими гетероциклическими, фениламинийными) катионами и величины параметра h , рассчитанные из данных PCA. Как следует из таблицы и отмечалось ранее [6; 7; 9], функционализация пиридиниевого катиона путем введения одной или двух гидрофильных групп $-\text{COOH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHNH}_2$, $-\text{CSNH}_2$ не сопровождается ожидаемым в рамках представлений [5] увеличением растворимости соответствующей соли. Напомним, что модель [5] учитывает вклады гидрофильных и липофильных групп в гидрофильно-липофильный баланс

Растворимость гексафторосиликатов ароматических катионов в воде и значения параметра h

Соединение	C, мол. %, 25 °C	h , Å ⁻¹	Источник литературы
$[\text{C}_5\text{H}_5\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	19,60	—	[9]
$[2\text{-CH}_3\text{C}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6^*$	11,60	0,71	[9]
$[2\text{-HO(O)CC}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6^*$	5,33	0,76	[9]
$[3\text{-HO(O)CC}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6^*$	3,33	1,09	[9]
$[4\text{-HO(O)CC}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6^*$	0,80	1,08	[9]
$[2,5\text{-(HOOC)}_2\text{C}_5\text{H}_3\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	0,07	—	[9]
$[2,6\text{-(HOOC)}_2\text{C}_5\text{H}_3\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	0,02	—	[9]
$[2\text{-H}_2\text{NC}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6^*$	5,60	1,38	[7]
$[3\text{-H}_2\text{NC}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	1,86	—	[7]
$[2,6\text{-(H}_2\text{N)}_2\text{C}_5\text{H}_3\text{NH}]_2\text{SiF}_6^*$	0,06	2,35	[7]
$[3\text{-H}_2\text{N(O)CC}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	0,39	—	[9]
$[4\text{-H}_3\text{NHN(O)CC}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6^*$	0,87	1,80	[9]
$[2\text{-C}_2\text{H}_5\text{-4-H}_2\text{N(S)CC}_5\text{H}_3\text{NH}]_2\text{SiF}_6^*$	0,10	1,56	[10]
$[2\text{-C}_3\text{H}_7\text{-4-H}_2\text{N(S)CC}_5\text{H}_3\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	0,18	—	[10]
$[\text{C}_2\text{H}_6\text{N}_5]_2\text{SiF}_6^*$	0,28	1,78	[9]
$[4\text{-H}_2\text{N(O)}_2\text{SC}_6\text{H}_4\text{NH}_3]_2\text{SiF}_6^*$	0,06	2,10	[3]
$[4\text{-C}_3\text{SNH}_3\text{N(O)}_2\text{SC}_6\text{H}_4\text{NH}_3]_2\text{SiF}_6^*$	0,10	2,03	[3]
$[2\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{NH}_3]_2\text{SiF}_6$	0,12	—	[6]
$[4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{NH}_3]_2\text{SiF}_6^*$	0,02	2,02	[6]

Примечание. * — структурно охарактеризованные соединения; $[\text{C}_2\text{H}_6\text{N}_5]^+$ — 3,5-диамино-1,2,4-триазолий-катион; $[4\text{-C}_3\text{SNH}_3\text{NO}_2\text{SC}_6\text{H}_4\text{NH}_3]^+$ — сульфат-триазолий-катион.

молекулы (комплекса). Напротив, наблюдается обратный эффект, что, по нашему мнению, является следствием увеличения числа межионных Н-связей, стабилизирующих структуру солей, за счет функционирования указанных групп в качестве Н-доноров. Последнее подтверждается многочисленными данными PCA [3; 6; 7; 9; 10]. Взаимосвязь величин C и h имеет антибатный характер: увеличение значения h , отражающее рост интенсивности межионных Н-взаимодействий, приводит к экспоненциальному уменьшению растворимости соответствующих гексафторосиликатов (рисунок).

На первый взгляд кажутся аномально низкими значения растворимости соединений $[2\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{NH}_3]_2\text{SiF}_6$ и $[4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{NH}_3]_2\text{SiF}_6$, катионы которых не содержат дополнительных Н-донорных групп (по данным PCA [6],

потенциально Н-акцепторная группа $-\text{NO}_2$ в системе межионных Н-связей соли $[4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{NH}_3]_2\text{SiF}_6$ участия

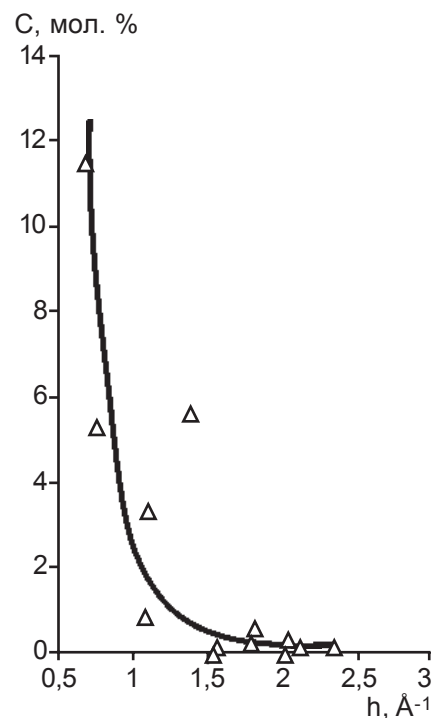


Рисунок. Взаимосвязь значений растворимости C и параметра h



не принимает). Однако низкая основность 2- и 4-нитроанилина ($pK_a = -0,29, 1,02$) и, соответственно, высокая Н-донорная способность катионов 2- и 4-нитроанилина обеспечивают возможность реализации прочных Н-связей $NH \cdots F$ в структурах вышеуказанных солей. Так, структура $[4-O_2NC_6H_4NH_3]_2SiF_6$ стабилизирована семью Н-связями $NH \cdots F$ ($N \cdots F$ 2,823(5) — 3,205(7) Å).

Таким образом, «ониевые» гексафторосиликаты с биоактивными катионами представляют потенциальный интерес в качестве фармацевтических (биоцидных) препаратов различного назначения. Судя по представленным результатам, эффекты межмолекулярных Н-связей, очевидно, доминируют в общем балансе факторов, обеспечивающих стабилизацию «ониевых» гексафторосиликатов с ароматическими гетероциклическими и арил-аммонийными катионами. Функционализация катиона путем введения в его структуру Н-донорного заместителя (заместителей) оказывается удобным методом направленного

изменения растворимости «ониевых» гексафторосиликатов. Выявленная антибатная корреляция между характеристиками межмолекулярных Н-связей в структурах «ониевых» гексафторосиликатов и растворимостью солей может оказаться полезной для прогнозирования тенденций в изменении растворимости этих соединений. В свою очередь, значения растворимости могут быть использованы в качестве простого теста для качественной оценки степени межмолекулярных Н-взаимодействий в рядах гексафторосиликатов с катионами вышеуказанного строения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гельмбольдт В. О. Возможности практического применения «ониевых» фторосиликатов / В. О. Гельмбольдт, А. А. Эннан // Экотехнологии и ресурсосбережение. — 2007. — № 5. — С. 33–39.
2. Caira M. R. Sulfa drugs as model cocrystal formers / M. R. Caira // Mol. Pharmaceutics. — 2007. — Vol. 4, N 3. — P. 310–316.
3. Interaction of fluorosilicic acid with sulfa drugs. Bis(sulfathiazolium) hexafluorosilicate: spectral data and crystal structure / V. O. Gelmboldt,

Ed. V. Ganin, L. V. Koroeva [et al.] // J. Fluorine Chem. — 2010. — Vol. 131, N 6. — P. 719–723.

4. Головенко Н. Я. Физико-химическая фармакология / Н. Я. Головенко. — Одесса : Астропринт, 2004.

5. Davies J. T. Interfacial Phenomena / J. T. Davies, E. K. Rideal. — 2nd ed. — N. Y. : Academic Press, 1963.

6. Гельмбольдт В. О. Эффекты водородных связей в химии «ониевых» фторосиликатов / В. О. Гельмбольдт // Журнал неорганической химии. — 2009. — Т. 54, № 6. — С. 981–986.

7. Hexafluorosilicates of bis(aminopyridinium). The relationship between H-bonding system and solubility of salts / V. O. Gelmboldt, M. S. Fonari, Ed. V. Ganin [et al.] // J. Fluorine Chem. — 2009. — Vol. 130, N 4. — P. 428–433.

8. Steiner T. The hydrogen bonds in the solid state / T. Steiner // Angew. Chem. Int. Ed. — 2002. — Vol. 41, N 1. — P. 48–76.

9. Hexafluorosilicates of bis(carboxypyridinium) and bis(2-carboxyquinolinium) / V. O. Gelmboldt, L. V. Koroeva, Ed. V. Ganin [et al.] // J. Fluorine Chem. — 2008. — Vol. 129, N 7. — P. 632–636.

10. Гексафторосиликаты бис(2-алкил-4-тиокарбамоил-4-пиридиния) / В. О. Гельмбольдт, Э. В. Ганин, Л. Х. Миначева [и др.] // Журнал неорганической химии. — 2010. — Т. 55, № 8. — С. 1284–1290.

УДК 616.12-008.313-073.7

В. Л. Кулик, Н. И. Яблчанский

ВЛИЯНИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ РАЗЛИЧНЫХ КЛАССОВ НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ КОРРИГИРОВАННОГО ИНТЕРВАЛА QT У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТОЯННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина

Выход продолжительности интервала QT (QT) за пределы физиологического диапазона значений рассматривается как фактор увеличения риска развития угрожающих жизни аритмий и внезапной сердечной смерти (ВСС) [1; 2]. Удлинение продолжительности кор-

ригированного QT (QTc) существенно утяжеляет прогноз фибрилляции предсердий (ФП) [3]. Сочетание нарушений внутрижелудочковой проводимости с ФП усугубляет их течение и прогноз [4; 5].

Различные лекарственные препараты по-разному влияют

на продолжительность QTc — бета-адреноблокаторы (БАБ) приводят к его укорочению [6–8], блокаторы кальциевых каналов (БКК) и амиодарон, напротив, — к удлинению [7–11]. Однако в литературе данных, посвященных их влиянию на продолжительность QTc у па-

