Валиуллина Инга (9 класс)

«Исследование явления полиморфизма на примере структур веществ, обладающих биологической активностью»

Работа прошла апробацию на Всероссийском форуме научной молодежи «Шаг в будущее» (г. Москва) и рекомендована для участия в Международной научной и инженерной выставке Regeneron ISEF (США, май 2021 г.).
Научный руководитель: аспирант кафедры неорганической химии Самарского национального исследовательского университета имени академика С.П. Королева, преподаватель химии Лицея № 1 «Спутник» Маринчев Сергей Сергеевич
Научный консультант: кандидат химических наук, доцент Самарского национального исследовательского университета имени академика С.П. Королева Абдульмянов Алексей Рафикович

Введение

Полиморфизм во многом определяет свойства веществ и в различных областях науки и техники это явление активно исследуется. Образование полиморфов одного и того же вещества зависит от условий кристаллизации, химической обстановки, диапазона температур при сушке и т.д. Достаточно большое значение полиморфизм имеет для медицинской практики, поскольку разные формы одного и того же действующего вещества могут оказывать различное влияние на живой организм, что может сказываться на эффективности действия лекарственного препарата. В поиске решения данной проблемы был предложен еще один метод исследования полиморфных модификаций биологически активных веществ.

Актуальность работы заключается в изучении невалентных контактов полиморфных модификаций биологически активных веществ.

Объект исследования: биологически активные вещества на основе орто-аминобензолкарбоновых кислот.

Предмет исследования: полиморфы толфенамовой кислоты и полиморфы двух производных никотиновой кислоты.

Гипотеза: полиморфные модификации одного и того же вещества могут различаться набором невалентных контактов, что может служить критерием для их идентификации.

Целью работы явилось изучение невалентных контактов полиморфных модификаций биологически активных веществ.

Задачами данной работы являлись:

1. Анализ научной литературы по данной проблеме;
2. Определение невалентных контактов в полиморфах;

3. Анализ полученных результатов.

Научная новизна: в данной работе впервые произведена оценка невалентных контактов в полиморфных модификациях толфенамовой и производных никотиновой кислоты.

Практическая ценность: полиморфы биологически активных веществ могут обладать различными физико-химическими свойствами, а также оказывать различное влияние на организм человека. Идентификацию соединений с одинаковым составом, но отличающихся по структуре можно проводить по набору невалентных контактов, который будет характерен только для одной из форм полиморфного соединения.

1. Обзор литературы по теме исследования

Интерес к полиморфизму сохраняется почти два столетия с момента его открытия Эйльгардом Митчерлихом [1–6]. Существуют десятки тысяч кристаллических структур, помеченных как полиморфы в Кембриджском банке структурных данных [7] и в базе данных кристаллических структур неорганических соединений [8]. Постоянное увеличение количества веществ, проявляющих полиморфизм, все больше подтверждает идею его универсальности, заявленную полвека назад Уолтером МакКроуном [9]: «…каждое соединение имеет различные полиморфные модификации и...число модификаций, выявляемых для данного соединения, зависит от времени и средств исследователя».

В последние годы много усилий было вложено в изучение конформационного полиморфизма молекулярных кристаллов, который определяется как существование различных конформеров в структурах разных полиморфных модификаций [10].

Ранее были изучены невалентные контакты в полиморфах флуфенамовой кислоты [11] и (5-метил-2-[(2-нитрофенил)амино]-3-тиофенкарбонитрила) [12]. В ходе данного исследования было показано, что каждый из семи различных полиморфов (5-метил-2-[(2-нитрофенил)амино]-3-тиофенкарбонитрила) и каждый из восьми полиморфов флуфенамовой кислоты характеризуются уникальным набором внутри- и межмолекулярных контактов.

1.1. Сведения об исследуемых соединениях

Кристаллы четырех форм 2-(2-метил-3-хлоранилино)никотиновой кислоты были синтезированы и изучены в работе [13]. В базе данных соединение содержится под рефкодом {BIXGIY}. Структурная формула кислоты представлена на рисунке 1.

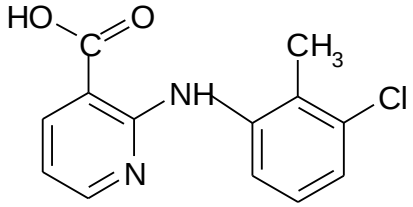


Рис. 1. Структурная формула 2-(2-метил-3-хлоранилино)никотиновой кислоты.

Толфенамовая кислота в базе данных содержится под рефкодом {KAXXAI}. Структуры конформационных полиморфов данного соединения изучены в работах [14] и [15]. Структурная формула толфенамовой кислоты изображена на рисунке 2.

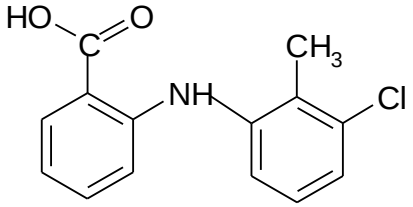


Рис. 2. Структурная формула толфенамовой кислоты.

Согласно [14], толфенамовая кислота является очень мощным противовоспалительным препаратом, который подавляет биосинтез простагландинов, липидных физиологически активных веществ, образующихся в организме ферментативным путём из некоторых незаменимых жирных кислот. Отмечено, что кислота проявляет противовоспалительные свойства при достаточно низких концентрациях вещества.

Третье исследуемое нами соединение – 2-(фениламино)никотиновая кислота – в базе данных находится под рефкодом {TOKSAO}. Авторами работы [16] получены четыре различные структуры этой кислоты. Структурная формула 2-(фениламино)никотиновой кислоты изображена на рисунке 3.

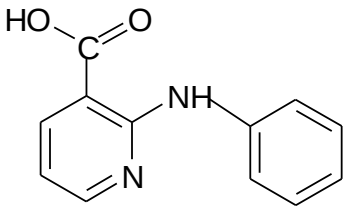


Рис. 3. Структурная формула 2-(фениламино)никотиновой кислоты.

Согласно данным [16] структуры трех вышеназванных форм были получены сравнительно просто и в количествах, достаточных для проведения рентгеноструктурного, рентгенофазового и термического анализов. Кристаллы формы 3, несмотря на большое количество попыток, были получены только один раз, в ничтожно малых количествах.

2. Экспериментальная часть

2.1. Используемые программы

- ConQuest 1.20 – расширенный 3D-поиск структур в Кембриджском банке структурных данных;
- Комплекс структурно-топологических программ TOPOS-InterMol [17];
- Microsoft Office Excel 2007.

2.2. Методика эксперимента

Кристаллоструктурные сведения о полиморфных модификациях толфенамовой, 2-(Фениламино)никотиновой и 2-(2-метил-3-хлороанилино)никотиновой кислот были извлечены из Кембриджского банка структурных данных [18] при помощи компьютерной программы ConQuest 1.20. Используя комплекс программ TOPOS-InterMol, были рассчитаны все невалентные контакты, которые присутствуют в структурах в виде межмолекулярных и внутримолекулярных контактов. Были рассчитаны вклады каждого контакта в общее количество всех межмолекулярных и внутримолекулярных контактов, и на основе этого были построены диаграммы с помощью Microsoft Office Excel 2007.

3. Обсуждение результатов

В ходе исследования полиморфных модификаций трех соединений было определено, что для каждого ряда полиморфов есть контакты, которые встречаются во всех формах, а есть те, что присутствуют только у некоторых из них. Такие невалентные контакты были названы характеристическими.

Изучая межмолекулярные контакты толфенамовой кислоты (Приложение 1), можно заметить, что в случае форм 3 и 4 по данным контактам эти полиморфы отличить сложно, поскольку набор характеристических межмолекулярных контактов одинаков, поэтому стоит рассмотреть также характеристические внутримолекулярные контакты. Из диаграммы и таблицы (Приложение 2) видно, что в данном случае полиморф

3 не содержит контакты C/Cl в отличие от полиморфа 4. В случае форм 1 и 2 они схожи между собой по набору характеристических внутримолекулярных контактов и отличаются набором характеристических межмолекулярных контактов, причем как друг от друга, так и от форм 3 и 4.

В полиморфных модификациях 2-(Фениламино)никотиновой кислоты характеристическим межмолекулярным контактом является контакт O/O (Приложение 3), который присутствует в формах 1 и 2, имея различные вклады, и полностью отсутствует в формах 3 и 4. При рассмотрении характеристических внутримолекулярных контактов этих соединений (Приложение 4) видно, что в первом полиморфе полностью отсутствует контакт C/N, а в остальных формах контакт отличается только вкладами в общее количество всех внутримолекулярных контактов в данной форме. Поэтому в данном случае также стоит в комплексе рассматривать межмолекулярные и внутримолекулярные контакты. Из таблицы (Приложение 3 и 4) так же видно, что формы 3 и 4 почти ничем не отличаются друг от друга. Однако нужно учесть, что существование формы 3 требует более убедительного доказательства. В целом, каждая из трех форм: 1, 2 и 4 – обладает своим индивидуальным набором невалентных взаимодействий.

В случае 2-(2-метил-3-хлороанилин)никотиновой кислоты и набор межмолекулярных контактов (Приложение 5), и набор внутримолекулярных контактов (Приложение 6) у всех полиморфов различается.

Заключение

1. Проведен анализ литературных данных, который показал, что определение полиморфных модификаций имеет большое значение в области медицины.
2. Проведен анализ невалентных контактов в структурах полиморфных модификаций толфенамовой и производных никотиновой кислоты.
3. Определено, что все рассмотренные нами полиморфные модификации можно различить на основе анализа характеристических межмолекулярных и внутримолекулярных контактов.

Таким образом, выдвинутая ранее гипотеза о том, что полиморфные модификации одного и того же вещества могут отличаться набором невалентных контактов, подтвердилась. Действительно набор невалентных контактов может служить критерием определения полиморфов.

В перспективе развития данной темы и практического применения результатов работы, планируется анализ невалентных контактов в структурах других биологически активных веществ для расширения теоретической базы.

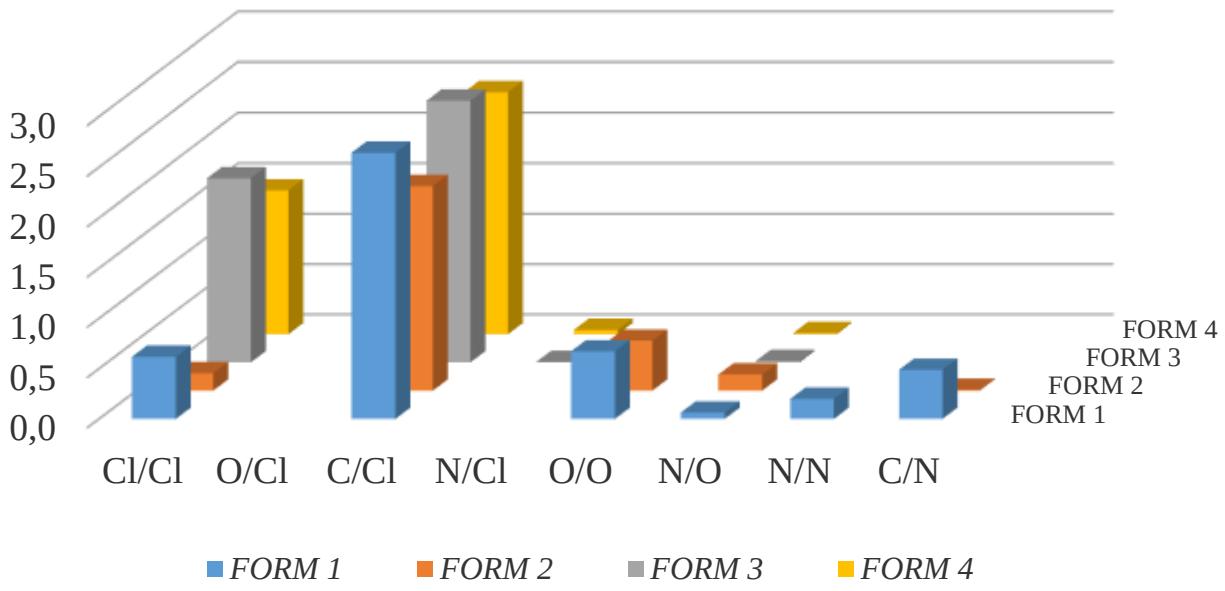
Список литературы

1. Bernstein J. Polymorphism in Molecular Crystals. Oxford University Press: New York. 2002.
2. McKinnon J. J., Fabbiani F. P. A., Spackman M. A. // Cryst. Growth Des. 2007. V. 7. № 4. pp. 755-769.

3. Dunitz J. D., Bernstein J. // Acc. Chem. Res. 1995. V. 28. № 4. P. 193-200.
4. Sarma J. A. R. P., Desiraju G. R. In Crystal Engineering: The Design and Application of Functional Solids. Seddon K. R., Zaworotko M., Eds. Kluwer Academic: Amsterdam. 1999. pp. 325−356.
5. Kitaigorodskii A. I. Molecular Crystals and Molecules. Academic Press: New York. 1973.
6. Brittain H. G. Ed. Polymorphism in Pharmaceutical Solids, 2nd ed. Informa Healthcare: New York. 2009. 656 p.
7. Allen F. H. // Acta Crystallogr. 2002. V. B58. P. 380-388.
8. Belsky A., Hellenbrandt M., Karen V. L., Luksch P. // Acta Crystallogr. 2002. V. B58. P. 364-369.
9. McCrone W. C. In Physics and Chemistry of the Organic Solid State. Fox D., Labes M. M., Weissberger A. Eds. Wiley-Interscience: New York. 1965. V. 2. pp. 725−767.
10. Cruz-Cabeza A. J., Bernstein J. // Chem. Rev. 2014. V. 114. № 4. P. 2170-2191.
11. Serezhkin V.N., Savchenkov A.V. // Cryst. Growth Des. 2015. V. 15. P. 2878-2882.
12. Chen S., Guzei I. A., Yu L. J. // Am. Chem. Soc. 2005. V. 127. P. 9881.
13. Takasuka M., Nakai H., Shiro M. // J. Chem. Soc. Perkin trans. 1982. II. P. 1061-1067.
14. Lopez-Mejlas V., Kampf J.W., Matzger A.J. // J. Am. Chem. Soc. 2009. V. 131. № 13. P. 4554-4555.
15. Andersen K.V., Larsen S., Alhede B., Gelting N., Buchardt O. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1989. II. P. 1443-1447.
16. Long S., Parkin S., Siegler M. A. et al. // Cryst. Growth Des. 2008. V. 8. № 11. P. 4006-4013.
17. Сережкин В.Н., Медведков Я.А., Сережкина Л.Б., Пушкин Д.В. // Журн. физ. химии. 2015. Т. 89. № 6. С. 978.
18. Cambridge structural database system. Cambridge Crystallographic Data Centre. Cambridge. 2018.

Приложение 1

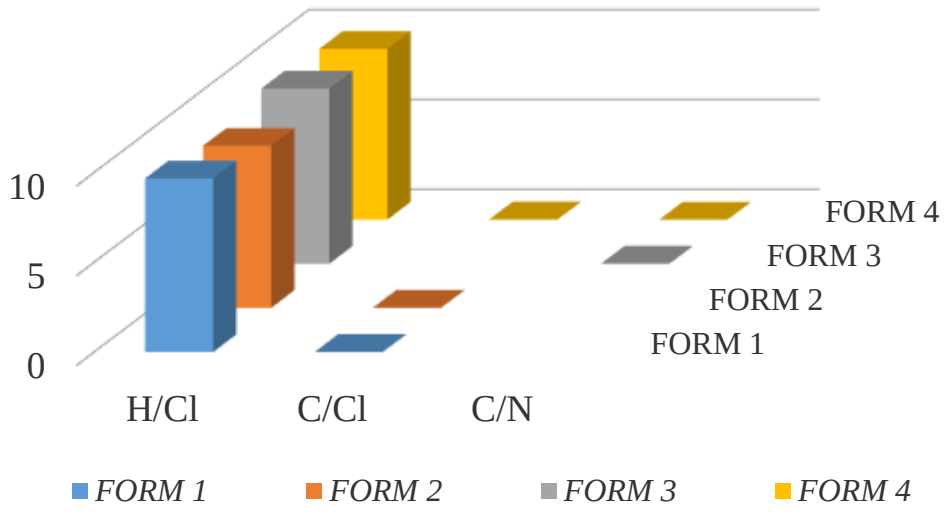
Характеристические межмолекулярные контакты толфенамовой кислоты



Контакты	Cl/Cl	O/Cl	N/Cl	C/Cl	O/O	N/O	N/N	C/N
FORM 1	0,618	0,000	0,000	2,643	0,671	0,062	0,200	0,489
FORM 2	0,174	0,000	0,000	2,034	0,497	0,161	0,000	0,009
FORM 3	1,829	0,000	0,005	2,594	0,000	0,015	0,000	0,000
FORM 4	1,428	0,000	0,042	2,398	0,000	0,010	0,000	0,000

Приложение 2

Характеристические внутримолекулярные контакты толфенамовой кислоты

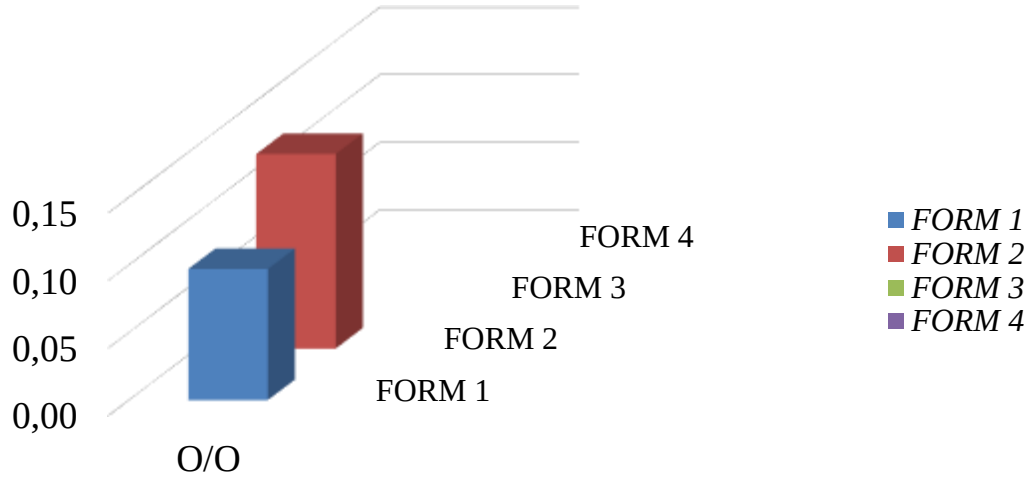


Контакты	H/Cl	C/Cl	C/N
FORM 1	9.667	0,014	0,000
FORM 2	9.034	0,014	0,000
FORM 3	9.766	0,000	0,016
FORM 4	9.520	0,014	0,003

Приложение 3

Характеристические межмолекулярные контакты

2-(Фениламино)никотиновой кислоты

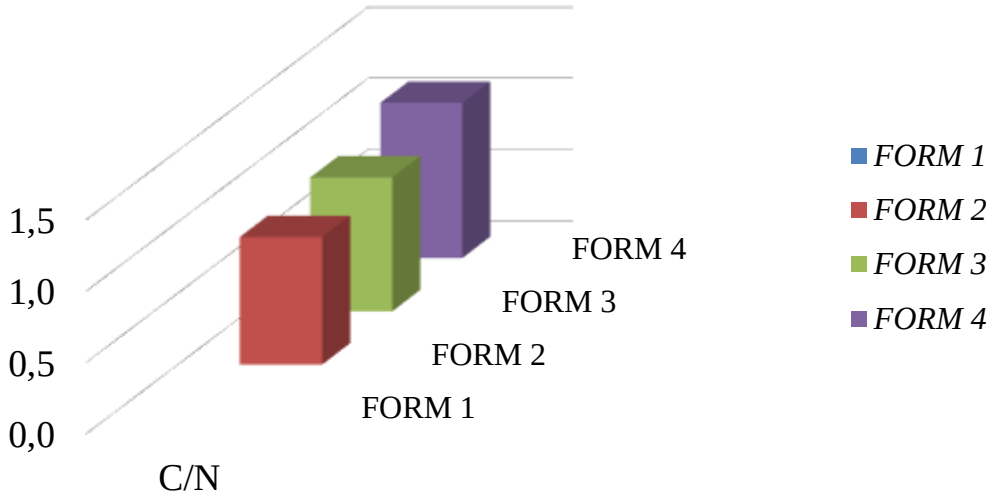


Контакт	O/O
FORM 1	0,097
FORM 2	0,144
FORM 3	0,000
FORM 4	0,000

Приложение 4

Характеристические внутримолекулярные контакты

2-(Фениламино)никотиновой кислоты

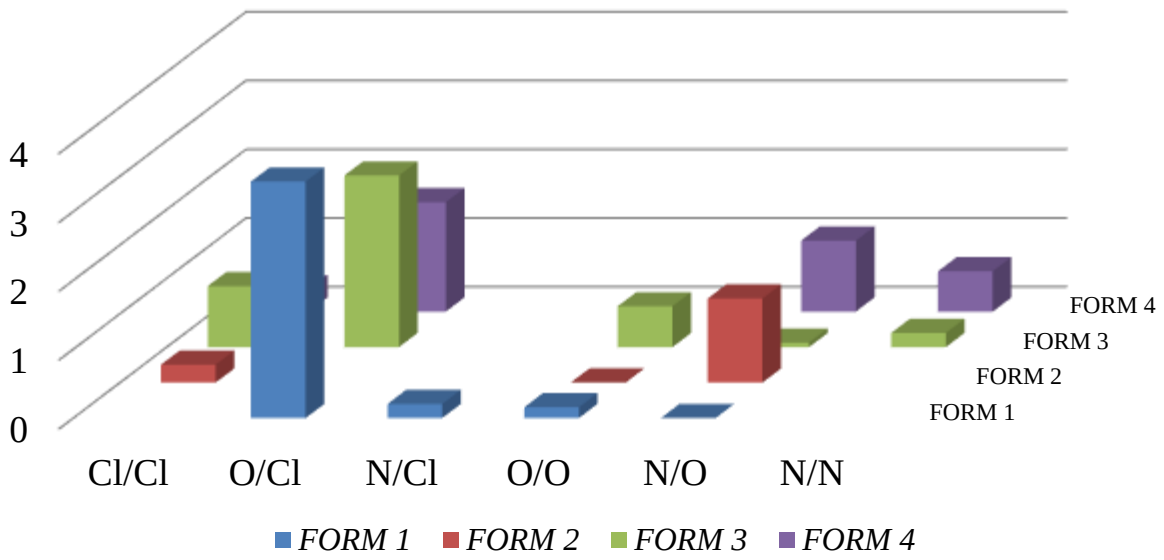


Контакт	C/N
FORM 1	0,000
FORM 2	0,894
FORM 3	0,939
FORM 4	1,089

Приложение 5

Характеристические межмолекулярные контакты

2-(2-метил-3-хлороанилино)никотиновая кислота

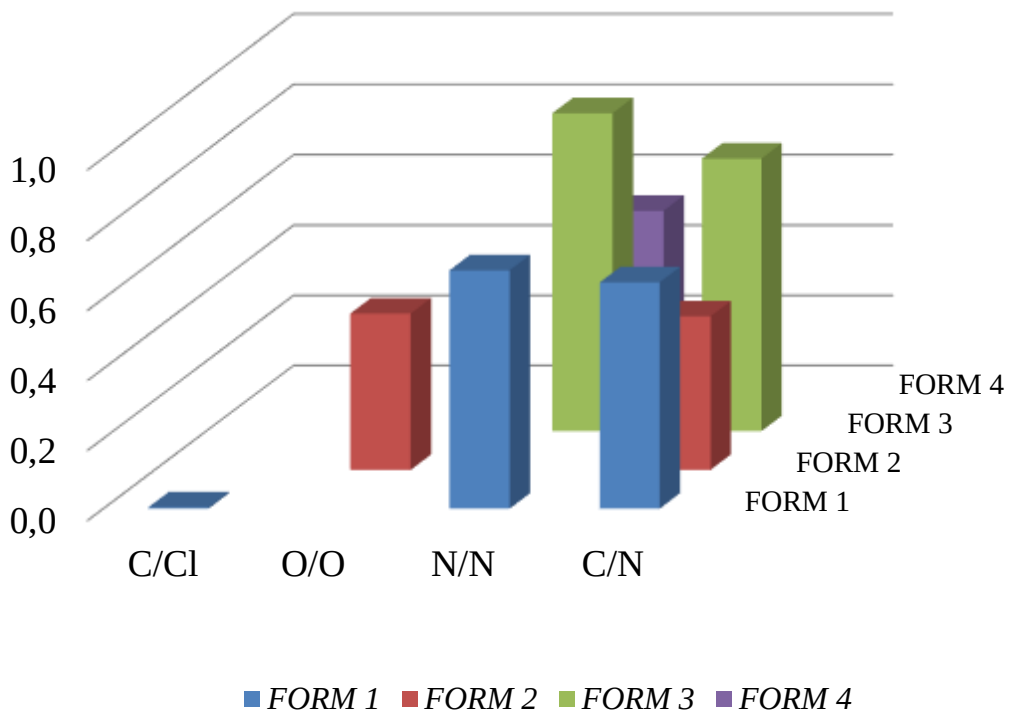


Контакты	Cl/Cl	O/Cl	N/Cl	O/O	N/O	N/N
FORM 1	0,000	3,436	0,206	0,157	0,000	0,000
FORM 2	0,260	0,000	0,000	0,002	1,221	0,000
FORM 3	0,886	2,493	0,000	0,592	0,065	0,207
FORM 4	0,324	1,590	0,000	0,000	1,030	0,587

Приложение 6

Характеристические внутримолекулярные контакты

2-(2-метил-3-хлороанилино)никотиновая кислота



Контакты	C/Cl	O/O	N/N	C/N
FORM 1	0,004	0,000	0,681	0,647
FORM 2	0,000	0,447	0,000	0,439
FORM 3	0,000	0,000	0,906	0,777
FORM 4	0,000	0,000	0,518	0,000