

УДК: 547.821:539.261

КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ПРОИЗВОДНЫХ 3-ГИДРОКСИ-6-МЕТИЛ-3-ЭТИЛПИРИДИНА И ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ

Сурвило В.Л., Кипнис А.М., Григорян Г.О., Трухачева Т.В.

РУП «Белмедпрепараты», г. Минск

Препараты на основе производных 3-гидрокси-6-метил-2-этил-пиридина нашли широкое применение в клинической практике. Эти соединения относятся к группе 3-гидроксипиридинов – структурных аналогов витамина В6. Производные 6-метил-2-этил-3-гидроксипиридина (эмоксипин, мексидол) являются выраженными антиоксидантами и мембранопротекторами, а также проявляют антигипоксантную активность.

Производное 6-метил-2-этил-3-гидроксипиридина и янтарной кислоты, известное под коммерческими названиями Мексидол и Мексibel, используются в клинической практике в качестве ноотропных [1] и кардиопротекторных препаратов [2]. Причем янтарная кислота является не только компонентом, обеспечивающим хорошую растворимость препарата в воде, но и веществом, которое потенцирует антигипоксический эффект производных 3-гидроксипиридина [3].

Различия в форме, строении и составе фармацевтических субстанций влияют на их физико-химические свойства (температура плавления, растворимость, способность к прессованию) и, в конечном счете, определяют биодоступность и другие характеристики лекарственного средства [4]. Известно, что янтарная кислота может образовывать с производными пиридина различные кристаллические формы, как солеобразные, так и мультикомпонентные системы, содержащие кислоту и основание в нейтральной форме, так называемые, сокристаллы [2,5]. Однако данные о кристаллическом строении производных 3-гидрокси-6-метил-2-этилпиридина и янтарной кислоты до настоящего времени оставались неизвестными (Cambridge Structural Database (CSD), версия 5.32, 2010).

С целью изучения строения таких производных нами были получены бис(3-гидрокси-6-метил-2-этилпиридина) сукцинат – янтарная кислота (I) и 3-гидрокси-6-метил-2-этилпиридина гемисукцинат (II), содержащие 3-гидрокси-6-метил-2-этилпиридин и янтарную кислоту в молярном соотношении 1:1.(рис. 1). Их строение было установлено с помощью рентгеноструктурного анализа [6].

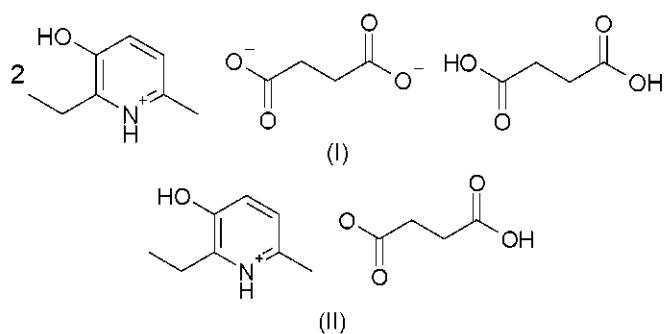


Рисунок 1 – Структурные формулы производных 3-гидрокси-6-метил-2-этилпиридина и янтарной кислоты

Таблица 1 – Значения 2θ углов для рентгеновских дифрактограмм порошков соединений (I) и (II)

Соединение (I)		Соединение (II)	
2θ , град	I (%)	2θ , град	I (%)
7.89	22	7.71	29
11.17	100	10.48	17
12.41	76	11.97	96
14.16	40	13.89	45
15.81	40	17.18	49
17.04	20	19.08	41
19.32	18	20.35	100
21.07	20	20.62	31
21.86	91	21.04	56
22.54	28	22.51	43
23.13	22	23.63	19
23.41	38	24.00	32
25.60	42	24.07	94
26.73	61	24.94	58
26.92	47	27.36	23
28.26	17	28.97	25
30.40	17	29.67	40
34.10	21	36.42	15

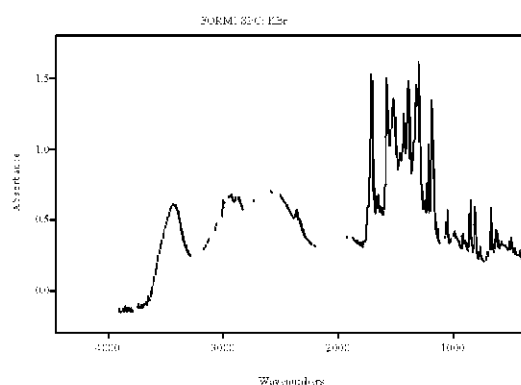


Рисунок 2а – ИК-спектр соединения (I)

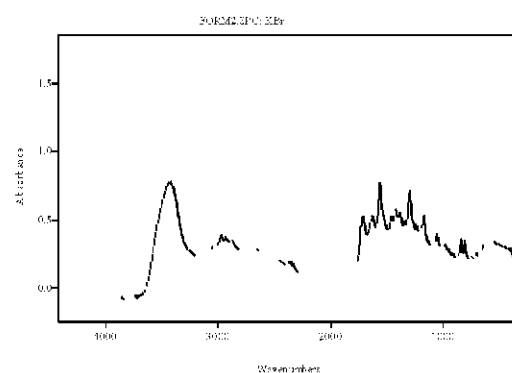


Рисунок 2б – ИК-спектр соединения (II)

Соединение (I) представляет собой продукт совместной кристаллизации янтарной кислоты и бис(3-гидрокси-6-метил-2-этилпиридина) сукцината. В структуре производного (I) на два катиона 3-гидрокси-6-метил-2-этилпиридиния приходится один дианион янтарной кислоты и одна молекула янтарной кислоты в протонированной форме. Следует отметить, что такого рода смешанные соли янтарной кислоты и производных пиридина описаны ранее [7]. Соединение (I) имеет т.пл. 113⁰С и характеризуется наличием полос поглощения в ИК-спектре при 1708, 1574, 1516, 1425, 1387, 1320, 1303, 1219, 1185 и 1176 см⁻¹ (рис. 2а).

Соединение (II), в котором на один катион 3-гидрокси-6-метил-2-этилпиридиния приходится один моноанион янтарной кислоты, обладает т.пл. 119 – 120⁰С и характеризуется наличием полос поглощения в ИК-спектре при 1719, 1629, 1565, 1297, 1173, 1055 см⁻¹ (рис. 2б).

Наряду с отличиями в ИК-спектрах соединения (I) и (II) обладают существенно различающимися значениями 2θ углов в рентгеновских дифрактограммах их порошков (табл. 1).

Литература:

1. Воронина, Т.А. Фарматека. 2009, 6, с. 28-31.
2. Сидоренко, Г.И., Комиссарова, С.М., Золотухина, С.Ф., Петровская М.Е. Кардиология. 2011, 51(6), С. 44-48.
3. Глушков Р.Г., Южаков С.Д., Алексеев М.В., Дронова Л.Н., Салин Е.Н., Андреева Н.И., Аснина В.В.. Хим.-фарм. журнал. 2011, 45(3), С. 3-8.
4. M. Saifee, N. Inamdar, D. L. Dhamecha, A.A. Rathi. Int. J. Helth Res. 2009, 2(4), p.291-306.
5. D.A. Haynes, W. Jones, W.D.S. Motherwell. CrysEngComm, 2006, 8, p. 830-840.
6. A.S. Lyakhov, L.S. Ivashkevich, V.L. Survilo, T.V. Trukhachova. Acta Cryst. 2012, C. 68.
7. O. Büyükgüngör, M. Odabasoglu. Acta Cryst. 2002, C. 58.

STRUCTURE OF DERIVATIVES OF 2-ETHYL-6-METHYL-3-HYDROXYPYRIDINE AND SUCCINIC ACID

Survilo V.L., Kipnis A.M., Grygoryan H.O., Trukhachova T.V.

Two derivatives of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine and succinic acid: bis(2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine)-succinate succinic acid ($2C_8H_{12}NO^+ \cdot C_4H_4O_4^{2-} \cdot C_4H_6O_4$) and 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine hemisuccinate ($C_8H_{12}NO^+ \cdot C_4H_4O_4$) were characterized by its IR- and XPRD spectra.