

## КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 547.022.1

СТРОЕНИЕ СОЛИ  
3,5-ДИМЕТИЛ-1-АДАМАНТАМИНА-2,4,6-ТРИИЗОПРОПИЛБЕНЗОСУЛЬФОНАТА В КРИСТАЛЛЕВ.В. Ткачёв<sup>1,2</sup>, Н.С. Ткачёва<sup>2</sup>, В.П. Казаченко<sup>1</sup><sup>1</sup>Институт физиологически активных веществ РАН, Черноголовка, Россия

E-mail: vatka@icp.ac.ru

<sup>2</sup>Институт проблем химической физики РАН, Черноголовка, Россия

Статья поступила 21 апреля 2016 г.

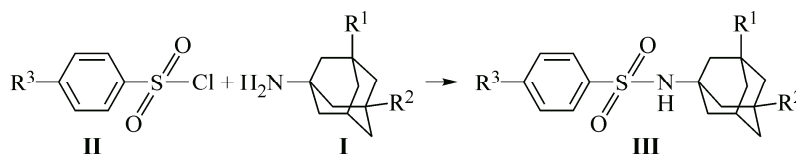
С доработки — 27 сентября 2016 г.

При синтезе аналога мемантинсодержащего сульфаниламида получены монокристаллы побочного продукта в виде соли, результаты исследования строения которых методом РСА представлены в данной работе.

DOI: 10.15372/JSC20170327

**Ключевые слова:** сульфаниламиды, рентгеноструктурный анализ.

Сульфаниламиды обладают терапевтическими свойствами [ 1 ] и многими видами биологической активности, как, например, антибактериальная [ 2 ], мочегонная [ 3 ] и антиглаукомная [ 4, 5 ]. В последнее время зарегистрировано много новых арильных сульфаниламидов с противоопухолевой активностью [ 6—9 ]. Сочетание сульфаниламидного каркаса с адамантаном приводит к улучшению фармакологической активности, например, для гипогликемической сульфонилмочевины [ 10 ], за счет повышения липофильности и стабильности лекарственных средств, тем самым улучшая их фармакокинетику. Недавно [ 11 ] описаны кристаллические структуры шести адамантан — производных сульфаниламидов, установленных методом РСА, в том числе трех, в которых адамантан дополнен двумя СН<sub>3</sub>-группами и, тем самым, присутствует в виде мемантинового фрагмента, проанализированы молекулярные конформационные состояния, упаковки, архитектура и сети водородных связей, а также конформационная гибкость моста, соединяющего фенильное кольцо и фрагмент адамантана.



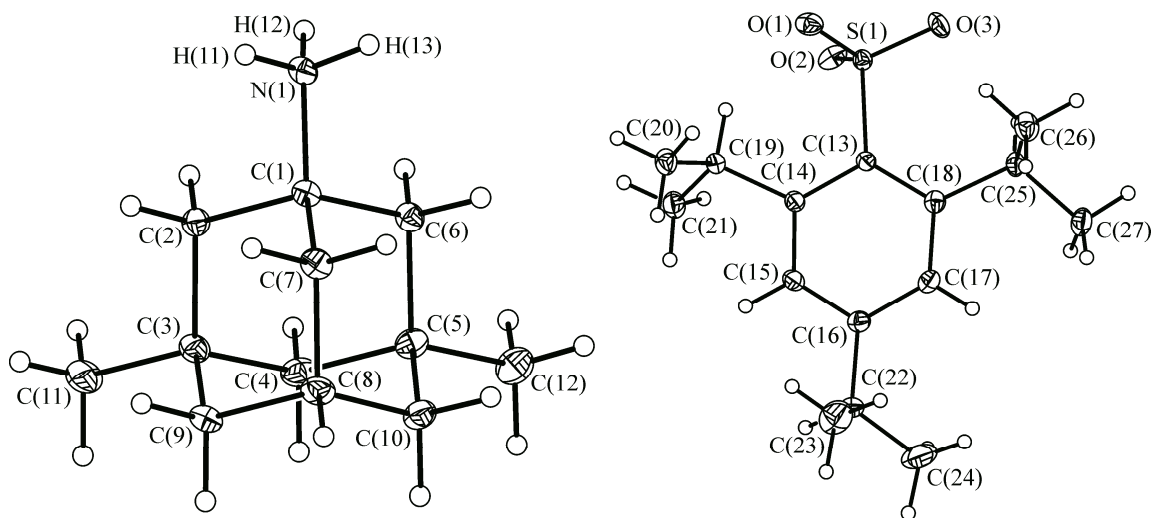
**Экспериментальная часть.** При синтезе аналога мемантинсодержащего сульфаниламида, имеющего изопропильные радикалы в положениях 2, 4 и 6 фенильного кольца по описанной в [ 11 ] схеме реакции выросли монокристаллы побочного продукта, результаты исследования строения которых методом РСА представлены в данной работе. Параметры элементарной ячейки и интенсивности отражений измерены на автодифрактометре Xcalibur, Eos (MoK<sub>α</sub>-излучение, графитовый монохроматор) при 150 К. Бесцветные кристаллы соединения (брутто-формула C<sub>27</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>3</sub>S, M = 463,70) моноклинные: a = 16,4454(3), b = 28,7738(4), c = 12,0373(3) Å, β = 108,019(2)°, V = 5416,64(18) Å<sup>3</sup>, пространственная группа P2<sub>1</sub>/c, Z = 8, d<sub>выч</sub> = 1,137 г/см<sup>3</sup>.

Интенсивности 50181 рефлекса измерены в интервале углов ( $2\theta \leq 68,14^\circ$ ) методом  $\omega$ -сканирования с монокристалла размерами  $0,32 \times 0,28 \times 0,25$  мм. Проведен эмпирический учет поглощения по процедуре Multiscan. После исключения систематически погашенных рефлексов и усреднения интенсивностей эквивалентных рефлексов рабочий массив измеренных  $F^2(hkl)$  и  $\sigma(F^2)$  составил 22172 независимых рефлекса, из которых 14180 с  $F^2 > 2\sigma(F^2)$ . Структура расшифрована прямым методом и уточнена полноматричным методом наименьших квадратов (МНК) по  $F^2$  по программе SHELXTL [12] в анизотропном приближении для неводородных атомов. Атомы водорода локализованы в разностном синтезе и уточнены с использованием модели наездника [12], кроме позиций атомов водорода протонированной аминогруппы, которые уточнялись изотропно. В последнем цикле полноматричного уточнения абсолютные сдвиги всех 593 варьируемых параметров структуры были меньше  $0,001\sigma$ . Конечные параметры уточнения:  $R_1 = 0,0535$ ,  $R_w = 0,116$ ; GOOF = 1,003 по наблюдаемым отражениям. После завершения уточнения максимальное и минимальное значения разностной электронной плотности  $\rho(\max)$  0,556 и  $\rho(\min)$   $-0,364$  e/Å<sup>3</sup>. Способ получения экспериментальных данных, определения структуры и сопутствующие данные депонированы в CCDC в виде CIF-файла под номером 1475607, откуда могут быть свободно получены по запросу на интернет-сайте: [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).

**Результаты и их обсуждение.** Оказалось, что кристалл состоит из ионов 3,5-диметил-1-адамантанамина, заряженных положительно за счет третьего атома водорода при атоме азота, и отрицательно заряженных ионов 3-изопропилбензолсульфоната с тремя атомами кислорода при атоме серы и представляет собой соль. В независимой части элементарной ячейки присутствуют две пары указанного состава, одна из них показана на рисунке (атомы водорода обозначены только у атома N(1)), эквивалентные атомы второй пары пронумерованы аналогично с увеличенными на тридцать номерами атомов.

Каждая пара ионов в монокристалле образует самостоятельные бесконечные цепочки вдоль оси  $a$  за счет водородных связей N—H...O, для первой пары расстояние N(1)—H(11) равно 0,878(15), H(11)...O(1') = 1,94(3), N(1)...O(1') = 2,817(3) Å, угол N(1)—H(11)...O(1) = 173(3)°; N(1)—H(12) = 0,870(14), H(12)...O(1) = 1,92(3), N(1)...O(1) = 2,765(3) Å, угол N(1)—H(12)...O(1) = 164(3)°; N(1)—H(13) = 0,918(15), H(13)...O(1) = 1,81(3), N(1)...O(1'') = 2,721(3) Å, угол N(1)—H(13)...O(1'') = 171(3)°; для второй пары соответственно аналогичные значения 0,923(15), 1,91(3), 2,817(3) Å, 165(3)°; 0,923(15), 1,87(3), 2,792(3) Å, 174(3)° и 0,923(15), 1,89(3), 2,805(3) Å, 166(3)°.

При этом все шесть значений величин расстояний S—O лежат в интервале 1,451—1,458 Å, что не способствует выделению двух формально двойных связей типа S=O из трех и позволяет



Первая пара ионов исследованной соли

предположить их делокализацию по трем связям сера—кислород. Отдельно отметим, что сами цепочки имеют различия, проявляющиеся в деталях ориентации составляющих их элементов относительно оси *b*.

При совмещении двух независимых молекул 2,4,6-триизопропилбензолсульфоната по атомам фенильного кольца проявляются некоторые различия в ориентации изопропильных групп и разворота SO<sub>3</sub>-групп относительно плоскости кольца.

Отметим, что расстояния S—O в ранее исследованных [ 11 ] адамантан-производных сульфаниламидов и в исследованном в данной работе соединении близки по величине, в то время как расстояния S—C в [ 11 ] близки к 1,775, в отличие от S(1)—C(13) = 1,795(1) и S(31)—C(43) = 1,799(1) Å в исследованном соединении. Аналогично расстояния N(1)—C(1) увеличены до 1,498(1) и N(31)—C(31) = 1,501(1) по сравнению с 1,480—1,486 Å в [ 11 ].

При проведении синтеза по многократно проверенной реакции неожиданно получилось соединение в виде соли. Возможные причины этого выясняются.

Авторы выражают благодарность А.Н. Прошину за предоставление монокристаллов и О.А. Раевскому за внимание к работе.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Owa T., Nagasu T. // Expert Opin. Ther. Pat. – 2000. – **10**. – P. 1725.
2. Drews J. // Science. – 2000. – **287**. – P. 1960.
3. Supuran C.T., Scozzafava A. // Expert Opin. Ther. Pat. – 2000. – **10**. – P. 575.
4. Supuran C.T., Scozzafava A. // Curr. Med. Chem.: Immunol., Endocr. Metab. Agents. – 2001. – **1**. – P. 61.
5. Kasimogullari R., Bulbul M., Gunhan H., Guleryuz H. // Bioorg. Med. Chem. – 2009. – **17**. – P. 3295.
6. Abbate F., Casini A., Owa T., Scozzafava A., Supuran C.T. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2004. – **14**. – P. 217.
7. Ismail M.M.F., Ghorab M.M., Noaman E., Ammar Y.A., Heiba H.I., Sayed M.Y. // Arzneim. Forsch. – 2006. – **56**. – P. 301.
8. Supuran C.T., Scozzafava A. // Expert Opin. Ther. Pat. – 2000. – **10**. – P. 575.
9. Rosatelli E. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2014. – **24**. – P. 3422.
10. Gerzon K., Krumalns E.V., Brindle R.L., Marshall F.J., Root M.A. // J. Med. Chem. – 1963. – **6**. – P. 760.
11. Perlovich G.L., Ryzhakov A.M., Tkachev V.V., Proshin A.N. // CrystEngComm. – 2015. – **17**. – P. 753.
12. Sheldrick G.M. SHELXTL v. 6.14, Structure Determination Software Suite, Bruker AXS. – Madison (Wisconsin, USA), 2000.