

УДК 615.322.074

ТЕРМИЧЕСКИЙ И ИК-СПЕКТРАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ 1,6-ДИБРОМ-1,6-ДИДЕЗОКСИМАННИТА

© 2005 г. Г.Г. Сироткина, Д.Л. Котова, А.И. Сливкин, В.Ф. Селеменев, О.В. Воищева

Воронежский государственный университет

Методами термического и ИК-спектрального анализов субстанции противоопухолевого препарата 1,6-дибром-1,6-дидезоксиманнита (ДБМ) установлено, что под влиянием повышенных температур происходит разложение с отщеплением одной молекулы бромистого водорода и образованием несимметричной структуры с ангидроциклом по 1,4- или 3,6-положениям. Начало разложения ДБМ осуществляется при температуре 155 °С, в связи с чем температура плавления не может быть использована как показатель качества субстанции ДБМ.

ВВЕДЕНИЕ

1,6-дибром-1,6-дидезоксиманнит (миелобромол) широко применяется в медицинской практике как цитостатик алкилирующего типа, ингибирующий опухолевый рост миелоидной ткани при лечении миелоидной лейкемии, гипертромбоцитоза и лейкоцитоза [1]. В отличие от миелосана, миелобромол эффективен не только в развернутой фазе хронического миелолейкоза, но и в состоянии преобластного обострения, дает терапевтический эффект при остеосклерозе и первичном миелофиброзе [2].

Важнейшим критерием чистоты вещества для кристаллических физиологически активных соединений является температура плавления [3]. В литературе имеются сведения о получении 1,6-дибром-1,6-дидезоксиманнита (ДМБ) с т.пл. 176-178 °С [4] и 181-182 °С [5]. Однако, в Британской фармакопее данные о температуре плавления субстанции ДМБ не приведены [6].

Настоящая работа посвящена изучению ДМБ методами термического и ИК спектрального анализов с целью установления структурных изменений под влиянием повышенных температур, а также возможности использования критерия температура плавления для идентификации субстанции ДМБ.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использованы образцы ДМБ перекристаллизованные из различных растворителей: изопропанола (1), воды (2), этанола (3) и образец, полученный из таблеток миелобромола (4). Все образцы представляли собой белые кристаллические порошки с содержанием основного вещества, определяемым по методу Вольгарда, не менее чем 98,5% и потерей влаги при высушивании не более 1% [6].

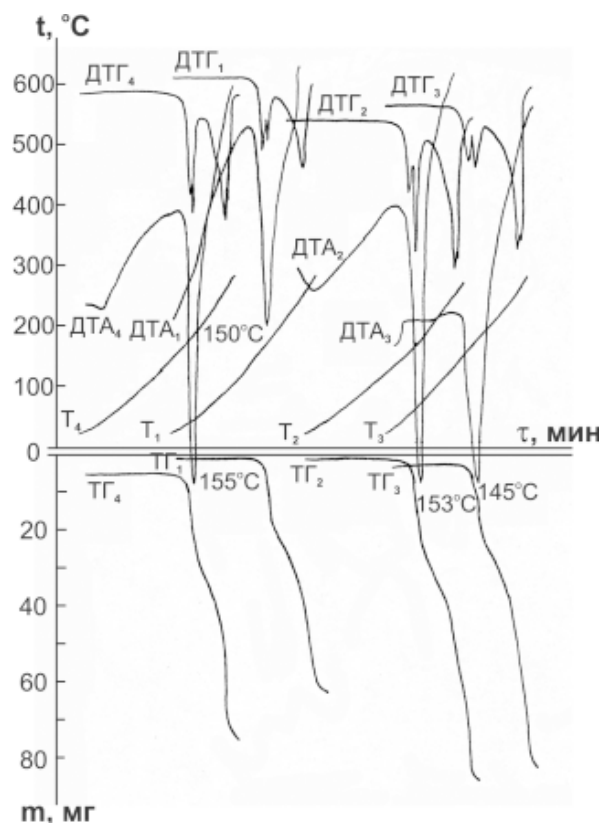


Рис. 1. Дериватограммы (1), (2), (3), (4) образцов ДМБ

Изучение термических свойств ДМБ проводили методами термического анализа на дериватографе «Паулик, Паулик, Эрдеи» [7, 8]. Для одной и той же навески образца одновременно регистрировали интегральную (Т) и дифференциальную (ДТА) кривые изменения температуры, интегральную (ТГ) и дифференциальную (ДТГ) кривые изменения массы (рис.1). Исследуемые образцы нагревали на воздухе при атмосферном давлении до 250 °С в платино-

вом тигле. Эталонном служил прокаленный до 1100°C оксид алюминия. Навески вещества не превышали 100 мг. Скорость нагревания 2,5 °С/мин. Чувствительность ДТА – 1,1, ДТГ – 1/10. Доверительный интервал в определении температуры эффекта с надежностью 95% составляет ± 2,5°C. Эта величина лежит в пределах ошибки прибора для шкалы 500°C, по которой проводили отсчет температур. Ошибка определения массы по кривой ТГ – 1%.

ИК спектры снимали на спектрометре ИКС-29 в тонкой пленке (взвесь в вазелиновом масле) при температуре 20-22°C. Исследуемые образцы подвергали термической обработке в интервале температур 120-160°C, затем вакуумировали при остаточном давлении 0,5-1 мм рт. ст.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

На рис. 1 представлены дериватограммы для всех исследуемых образцов. В области температур 100-170°C на кривой ДТА наблюдается эндотермический эффект, сопровождающийся изменением массы (кривая ТГ) и минимумами на кривой ДТГ. Отмечаемый эффект соответствует разложению ДМБ с выделением газообразных продуктов. Изменение массы на кривой ТГ в этом температурном интервале определяет количество выделившегося газообразного продукта при разложении. Следует отметить, что изменение массы исследуемых образцов начинается с температуры 120°C, что указывает на отсутствие воды и растворителей в анализируемых образцах в пределах ошибки метода.

Согласно расчетным данным, отщепление одной молекулы бромистого водорода при разложении одной молекулы ДМБ сопровождается потерей массы 26,3%. Экспериментальные данные о потере массы образцов ДМБ, представленные в таблице, совпадают с расчетными данными и свидетельствуют об отщеплении одной молекулы бромистого водорода на первом этапе разложения ДМБ.

В температурном интервале 100-170°C на кривой ДТГ характерно появление двух минимумов, незна-

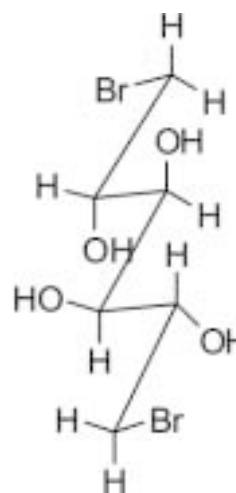


Рис. 2. Планарный зигзагообразный конформер ДМБ

чительно отличающихся по температуре, что указывает на ступенчатый характер процесса разложения ДМБ. Учитывая тот факт, что в структурах C_2H_5Br и C_2H_5OH прочность связи C-Br ($E_{св.} = 69$ ккал/моль) значительно ниже прочности связи O-H ($E_{св.} = 91,5$ ккал/моль) [9], можно предположить, что в начале происходит разрушение связи C-Br, а затем связи O-H. В пользу этого предположения также может свидетельствовать специфичность пространственной структуры ДМБ, представленная на рис. 2, влияющая на процесс терморазложения [10].

Установлено, что температуры эндоэффектов для образцов (4) и (2) близки и составляют соответственно 155 и 153°C. Температуры эндоэффектов для образцов (1) и (3) несколько ниже, что может быть обусловлено некоторым количеством примесей в исследуемых образцах. В пользу этого говорят и данные изменения массы, представленные в таблице.

В области температур 170-230°C на кривой ДТГ наблюдается второй интенсивный минимум, сопровождающийся изменением массы на кривой ТГ, что обусловлено дальнейшим разложением исследуемых образцов с образованием газообразных продуктов.

Изменение структуры ДМБ под влиянием повышенных температур изучали ИК спектральным мето-

Таблица

Потеря массы и температура начала разложения ДМБ

№ образца	Навеска, ДМБ, мг	Температура от t_1 до t_2 °С	Потеря массы, %	Температура от t_3 до t_4 °С	Потеря массы, %	Температура начала разложения, °С
1	76,8	130-170	30,0	170-200	62,8	147
2	81,3	125-170	27,2	170-200	59,7	153
3	61,8	125-160	24,5	160-200	63,5	145
4	83,5	125-165	26,8	150-200	60,5	155

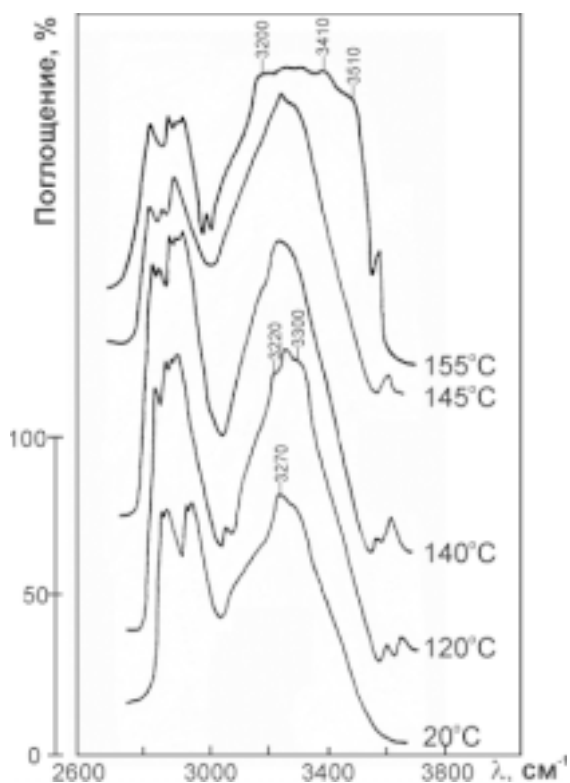


Рис. 3. ИК спектры ДБМ при различной температуре в области 3700-2600 см^{-1} .

дом. ИК спектры рассматривали в двух областях: высокочастотной 3700-2600 см^{-1} (рис.3) и низкочастотной 1300-500 см^{-1} (рис.4). Для всех образцов получены идентичные результаты. Высокочастотная область ИК спектров ДБМ (рис.3, температура 20°C)

содержит валентные колебания гидроксильных групп, дающих интенсивную уширенную полосу с максимумом 3270 см^{-1} , характеризующую водородные ассоциаты с Н-связями ($-\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}-$; $-\text{Br}\cdots\text{H}-\text{O}-$) [11,12].

Влияние воздействия температурного фактора на стабильность изучаемой молекулы до 145°C имеет некоторые особенности, отраженные в колебательных спектрах. При нагревании до 120°C (рис.3) происходит усиление порога 3300 см^{-1} и появление слабо разрешенного максимума 3220 см^{-1} , что свидетельствует об изменении прочности существующих при 20°C водородных ассоциатов с Н-связями. Нагревание от 120 до 145°C приводит к уменьшению полос поглощения 3220 и 3300 см^{-1} , что свидетельствует об уменьшении количества выше упомянутых ассоциатов. Дальнейшее нагревание до 155°C приводит к значительному изменению картины поглощения в области валентных колебаний гидроксильных групп. Характер спектра ДБМ после термообработки при 155°C свидетельствует об образовании новых ассоциатов с различной энергией связи.

Происходит значительное уширение полосы в диапазоне 3190-3410 см^{-1} , что может быть вызвано усилением водородных связей между ОН-группами

типа $-\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}-$ и частичным ослаблением связи $-\text{Br}\cdots\text{H}-\text{O}-$.

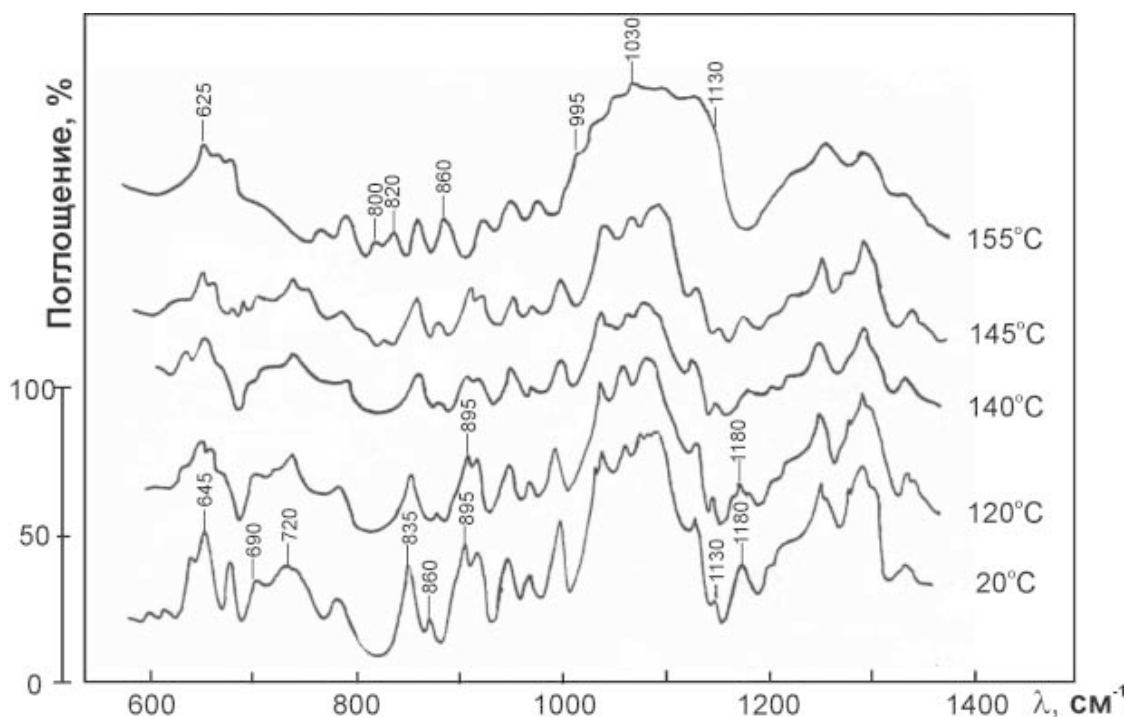


Рис. 4. ИК спектры ДБМ при различной температуре в области 1800-500 см^{-1} .

Уширение полосы в диапазоне $3410-3510\text{ см}^{-1}$, вероятно, характеризует колебания между ОН-группами ($-\text{O}\dots\text{H}-\text{O}-$), а также между ОН-группами и атомом кислорода ангидроцикла ($\overset{\text{O}}{\text{C}}\dots\text{H}-\text{O}-$), возникающего в результате термического отщепления брома и водорода от молекулы ДБМ [11, 12]. Заметных изменений в характере поглощения валентных колебаний связей С–Н не выявлено.

Низкочастотная область спектра, являющаяся наиболее информативной при изучении структуры углеводовных молекул [11], содержит полосы поглощения веерных, ножничных, пульсационных колебаний С–Н связей в циклических структурах и ациклических скелетах исследуемых молекул. Методами ИК и ЯМР спектроскопии установлено, что молекула ДБМ существует преимущественно в виде ациклического зигзагообразного конформера (рис.2) без син-аксиальных взаимодействий с некоторой складчатостью по связи C_2-C_3 [13].

Влияние термообработки на структуру образцов ДБМ в интервале температур $20-155^\circ\text{C}$ в ИК спектрах низкочастотной области $1300-500\text{ см}^{-1}$ проявляется в изменении интенсивности, смещении, исчезновении или появлении новых полос. При этом, наиболее отчетливые изменения в характере поглощения видны лишь после термообработки при 155°C (рис.4).

В ИК спектре ДБМ при температуре 20°C присутствуют полосы поглощения в области $1180-1130\text{ см}^{-1}$ характерные для ациклических производных углеводов. При температуре 155°C значительно уменьшается интенсивность полосы поглощения 1180 см^{-1} см, характерной для зигзагообразных конформаций ДБМ и возрастает интенсивность полосы в интервале $1130-1030\text{ см}^{-1}$, характерном для поглощения группы С–О–С циклических эфиров фуранозного типа. Уширение всех полос в интервале $1120-995\text{ см}^{-1}$ не позволяет осуществить их отнесение с достаточной точностью.

При нагревании до 155°C исчезает значительный по интенсивности максимум при 895 см^{-1} , характеризующий поглощение, возникающее в результате влияния атомов брома на внеплоскостные колебания С–Н групп, что может свидетельствовать об отщеплении брома при указанной температуре.

Наиболее характерное отличие идентифицируется в интервале частот $840-690\text{ см}^{-1}$. ИК спектр этой области при температуре 155°C характеризуется появлением полос поглощения с максимумами 820 и 800 см^{-1} , относящимися к ангидроциклам, сочлененным с остовом молекулы. Они возникают в результате пульсационных колебаний С–Н связей в этих циклах [11]. Отсутствие указанных полос в ИК спектрах образцов ДБМ до температуры 155°C

(рис.4) подтверждает предположение об образовании при термообработке ангидроцикла по 1,4- или 3,6-положениям углеродного скелета исследуемой структуры. Способность молекулы ДБМ образовывать ангидроциклы подобного типа под воздействием повышенных температур известна из литературных данных [14].

Нагревание образцов ДБМ до 155°C вызывает уменьшение интенсивности полосы поглощения при 720 см^{-1} . Известно [15, 16], что поглощение, характерное для связи С–Br идентифицируется при 500 и $700-720\text{ см}^{-1}$. В ИК спектрах исследуемых образцов ДБМ в области $680-750\text{ см}^{-1}$ имеет место наложение колебаний связи С–Br и маятниковых колебаний CH_2 -групп, что следует из анализа формы полосы поглощения: она значительно уширена, имеет плечо при 690 см^{-1} и максимум при 720 см^{-1} (рис.4, 20°C). Максимум 720 см^{-1} присутствует в ИК спектрах исследуемой структуры в температурном интервале от 20 до 145°C и, по нашему мнению, характеризует поглощение связи С–Br (экваториальное замещение [16]). В термообработанном при 155°C образце ДБМ интенсивность данной полосы резко падает, что свидетельствует об уменьшении содержания атомов брома в структуре молекулы.

Отмеченные особенности в ИК спектрах термообработанных образцов ДБМ подтверждают, что резкое изменение в структуре молекулы идентифицируется лишь при температуре 155°C . Тепловая энергия, соответствующая данной температуре $\sim 1,5\text{ кДж}$, является достаточной для изменения конформации молекулы ДБМ, при этом возможным оказывается образование ангидроцикла по 1,4- или 3,6-положениям скелета исследуемой структуры. ИК спектры и данные термического анализа показывают, что одновременное образование двух ангидроциклов по указанным положениям невозможно по стерическим соображениям. Такое превращение требует благоприятных энергетических и структурных условий: свободная энергия образования двух ангидроциклов $\sim 10\text{ кДж}$, а конформация, при которой такое образование становится возможным, представляет из себя S-образную структуру с искажением валентных углов [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлено, что определение температуры плавления ДБМ визуальными методами, рекомендованными Государственной Фармакопеей [3] не представляется возможным. Температура плавления не может быть использована как показатель качества для субстанции ДБМ в связи с тем, что нагревание выше 155°C приводит

к деструкции молекулы ДБМ с отщеплением на первом этапе одной молекулы бромистого водорода и образованию несимметричной структуры с ангиоциклом по 1,4- или 3,6-положениям.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Машиковский М.Д.* Лекарственные средства: в 2-х т. – М.: Медицина, 1993. – Т.2. – С.513-514.
2. Лекарственные и диагностические средства, применяемые в онкологии. – М.: Медицина, 1982. – С.45-46.
3. Государственная Фармакопея СССР/МЗ РФ. Вып.1,2. – М.: Медицина, 1998. – Вып.2. – С.45-48.
4. Пат. 959407 Великобритания. Chem. Abst. – 1964. – Vol.61 – 5753 e.
5. Пат. 149870 Венгрия. Chem. Abst. – 1964. – Vol.60 – 10776 fg.
6. The British Pharmacopoeia. – London: HMSO, 1988. – Vol.1 – P.379.
7. *Топор Н.Д., Огородова Л.П., Мельчакова Л.В.* Термический анализ минералов и неорганических соединений. – М.: МГУ, 1987. – 187 с.
8. *Павлова С.А., Журавлева И.В., Толчинский Ю.И.* Термический анализ органических и высокомолекулярных соединений. – М.: Химия, 1983. – 118 с.
9. *Гордон А., Форд Р.* Спутник химика. Физические и химические свойства, методики, библиография. – М.: Мир, 1976. – С.134.
- Краткий справочник физико-химических величин. – Л.: Химия, 1967. – С.79.
10. *Ногради М.* Стереохимия. Основные понятия и приложения. – М.: Мир, 1984. – С.141-145.
11. *Жбанков Р.Г.* Инфракрасные спектры и структура углеводов. – Минск: Наука и техника, 1972. – 456 с.
12. *Казичина Л.А., Куплетская Н.Б.* Применение УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопии в органической химии. – М.: Высш. школа, 1971. – 392 с.
13. *Стоддарт Д.* Стереохимия углеводов. – М.: Мир, 1975. – 304 с.
14. *Overend W.A., Montgomery R., Wiggins L. F.* // J. Chem. Soc. – 1948. – Vol.15, №8. – P.2201-2203.
15. *Беллами Л.* Инфракрасные спектры сложных молекул. – М.: Мир, 1963. – С. 165, 471.
16. *Вилков Л.В., Пентин Ю.А.* Физические методы исследования в химии. Структурные методы и оптическая спектроскопия. – М.: Высш. школа, 1987. – 366 с.