



STRUKTURA KRystaliczna NOWYCH POCHODNYCH 6-FENOKSYPIKOLINOAMIDRAZONU O AKTYWNOŚCI TUBERKULOSTATYCZNEJ

Katarzyna Gobis¹, Dagmara Ziembicka¹, Małgorzata Szczesio²

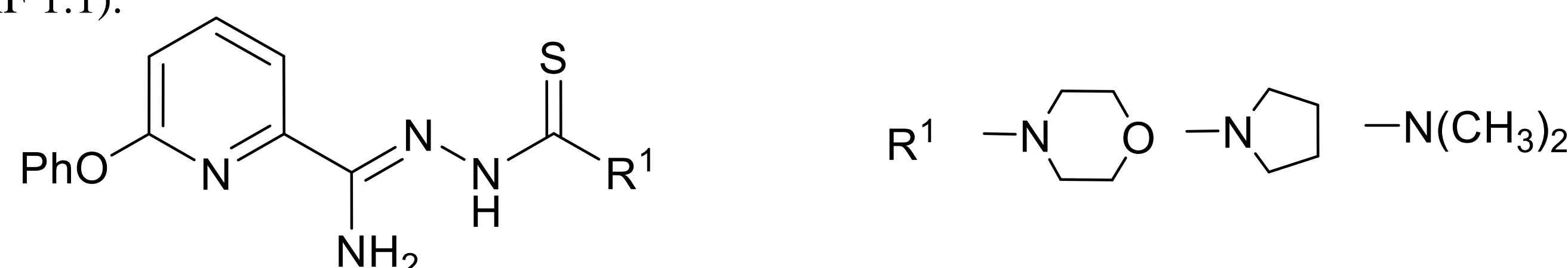
¹Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny

²Instytut Chemii Ogólnej i Ekologicznej, Wydział Chemiczny, Politechnika Łódzka



Coraz częściej występująca lekooporność szczepów *Mycobacterium tuberculosis* wobec stosowanych obecnie leków przeciwgruźliczych spowodowała wzrost zainteresowania poszukiwaniem nowych związków tuberkulostatycznych [1,2]. W kręgu zainteresowań znalazły się pochodne i analogii najbardziej efektywnego leku przeciwgruźliczego – izoniazydu. W ramach tych poszukiwań przeprowadzono syntezę nowych pochodnych 6-fenoksypikolinoamidrazonu o budowie tiosemikarbazydowej **1-3**. Związki te w badaniach *in vitro* wykazały wysoką aktywność tuberkulostatyczną (MIC 4-16 µg/ml). Podjęto zatem próbę rozwiązania ich struktury krystalograficznej, aby sprawdzić, czy powiązanie pomiędzy budową przestrzenną a aktywnością tuberkulostatyczną tych związków koreluje z przyjętą wcześniej hipotezą [3].

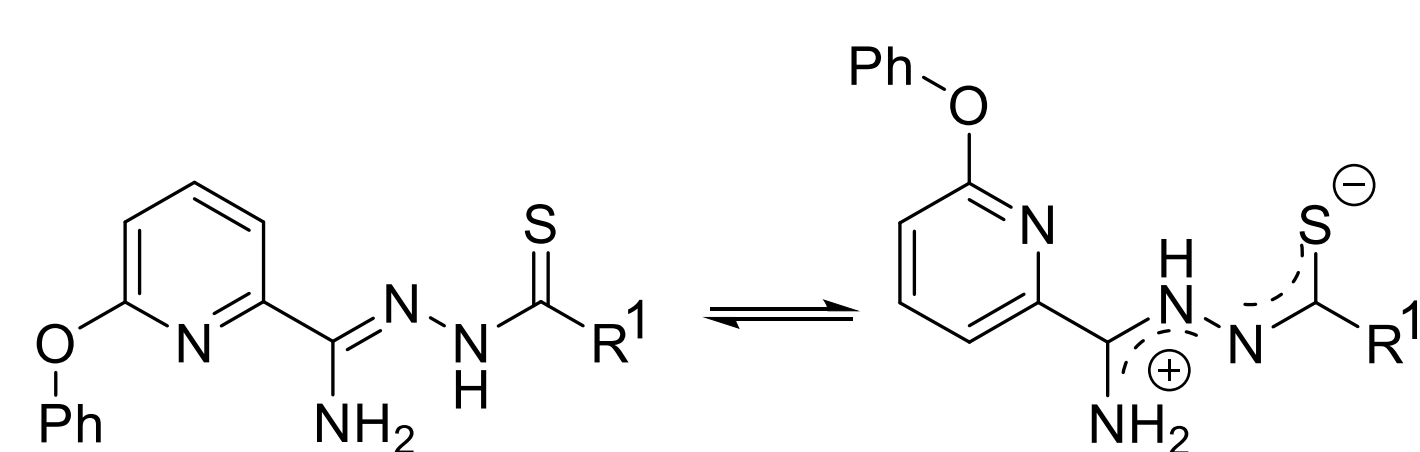
Określono strukturę przestrzenną trzech pochodnych tiosemikarbazydowych. Kryształy zsyntezowanych związków zostały otrzymane metodą powolnego odparowania rozpuszczalnika (EtOH:DMF 1:1).



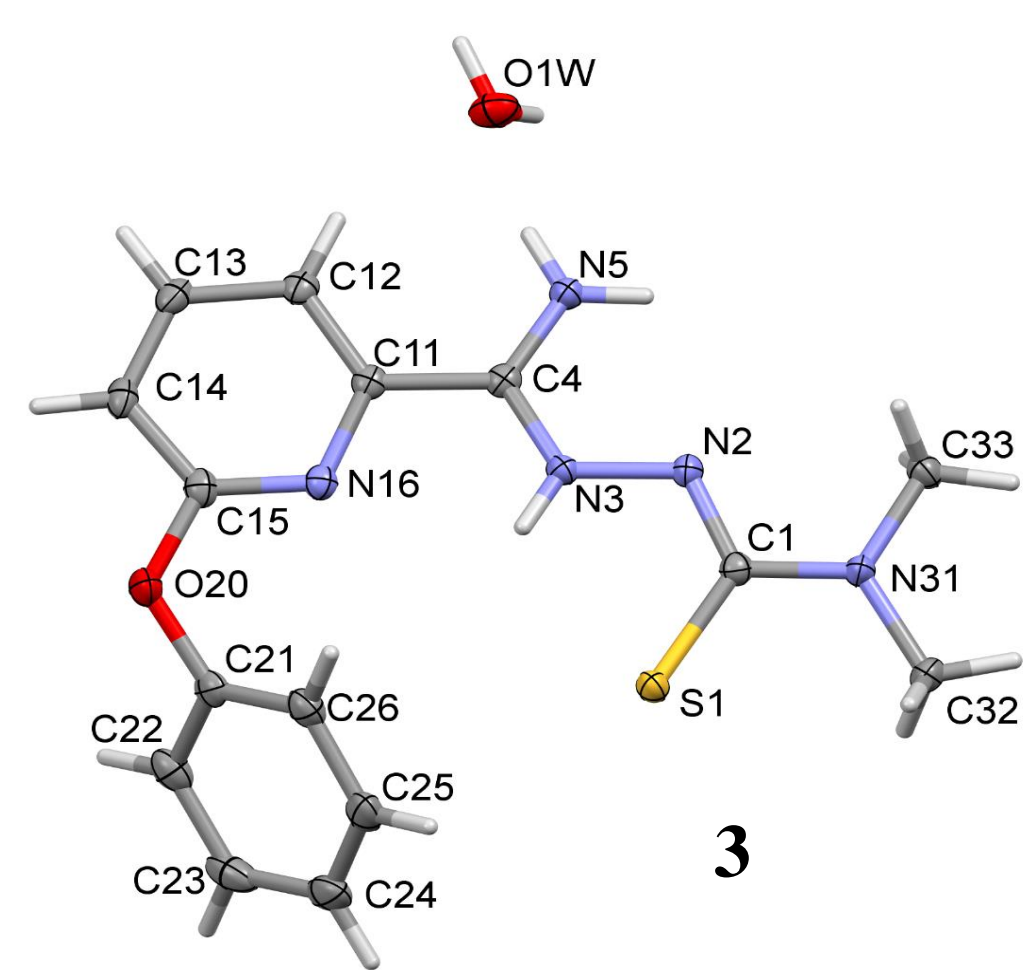
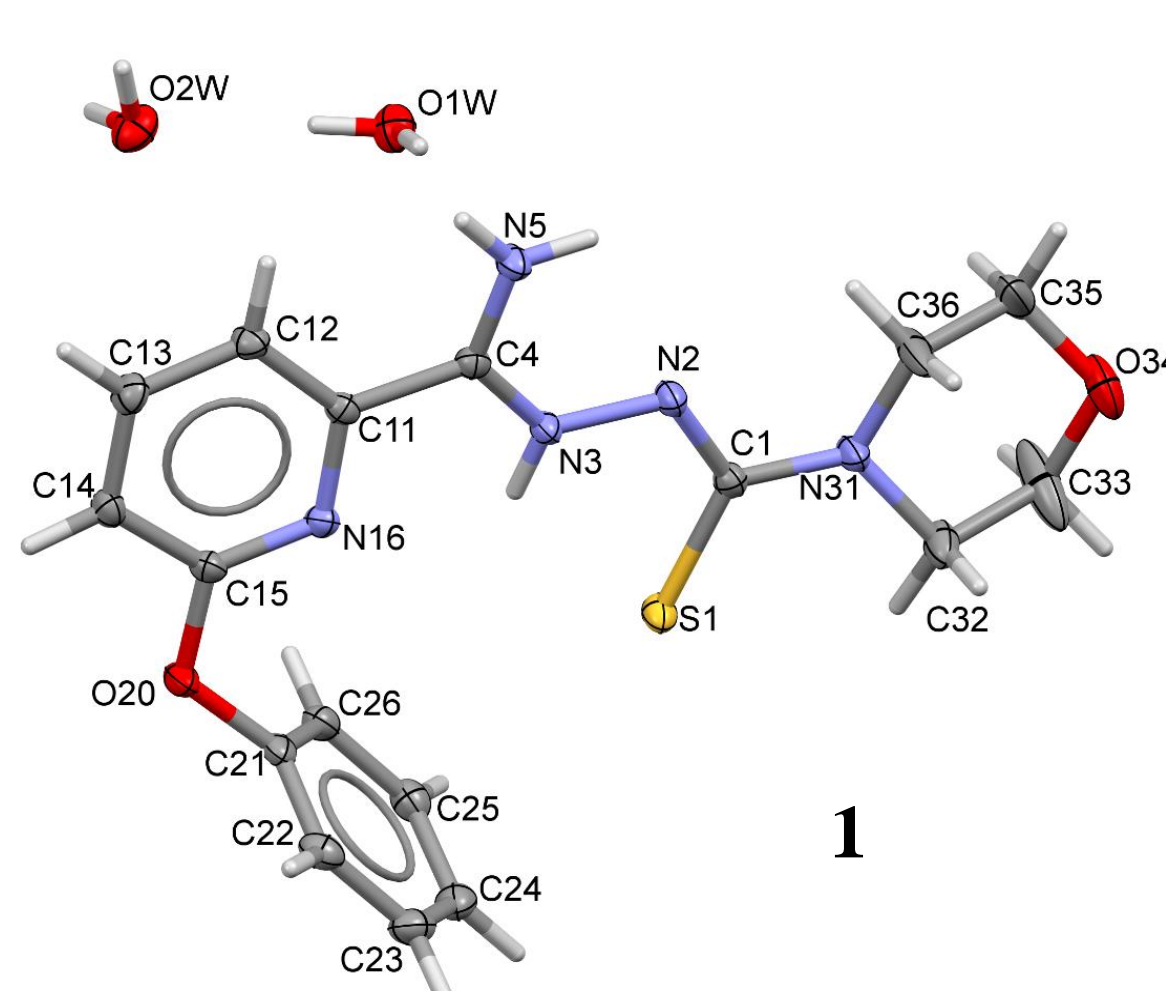
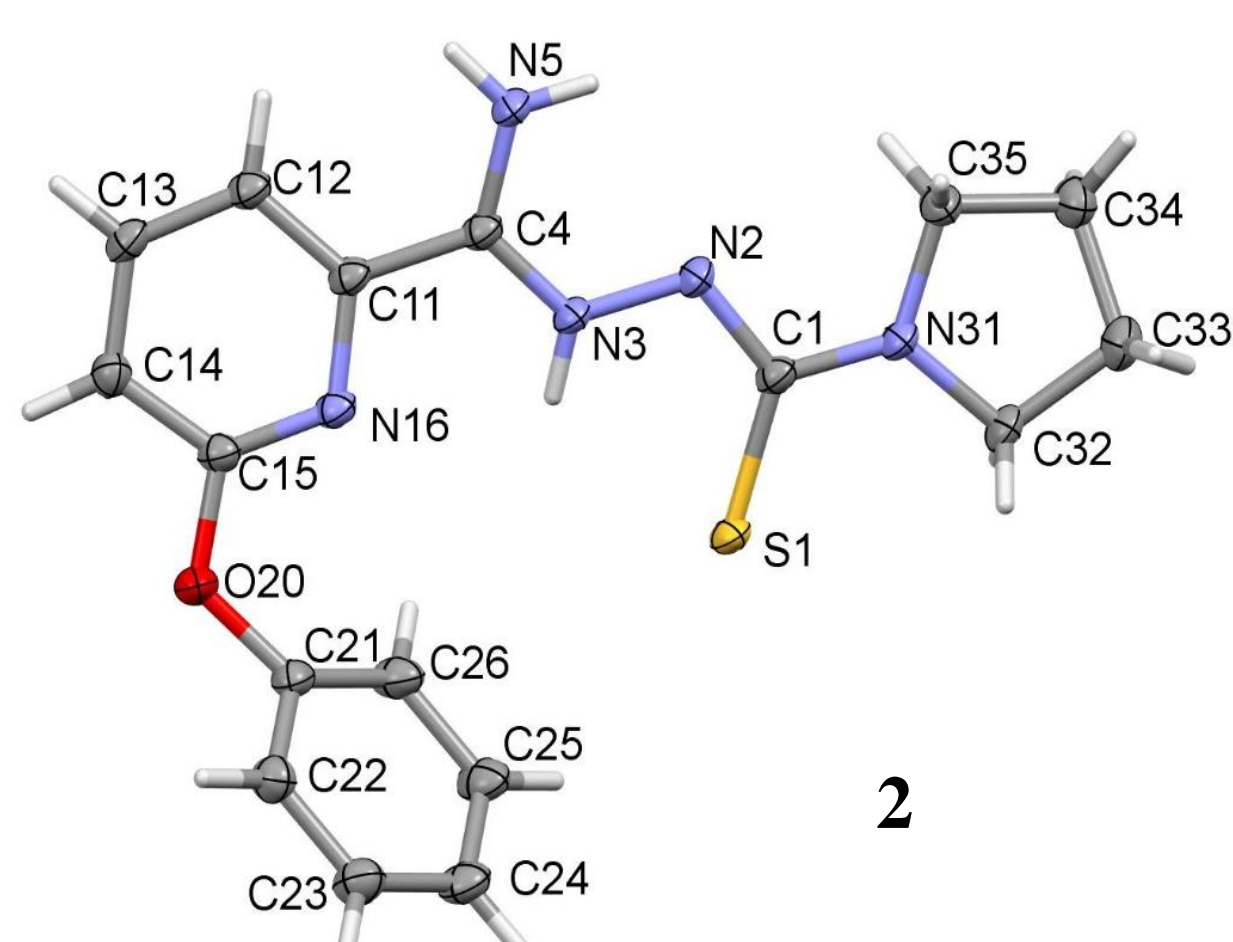
Pomiary monokryształów wykonane zostały na dyfraktometrze Rigaku XtaLAB Synergy-S w temperaturze 100K. Podstawowe parametry krystalograficzne uzyskanych struktur zestawiono w tabeli. Struktury związków zostały rozwiązane i udokładnione za pomocą oprogramowania SHELXT 2014/5, SHELXL2018/3 [4].

Związek	R ¹	Grupa przestrzenna	Parametry komórki elementarnej [Å, °]	R1 [%]
1		Pcnn	38,0219(5), 12,3665(2), 7,9201(2)	4,0
2		P2 ₁ /c	5,0283(1), 22,5544(3), 14,5985(2) 97,451(1)	4,0
3	-N(CH ₃) ₂	Ia	7,9681(2), 10,9473(2), 18,4774(3) 96,245(2)	2,5

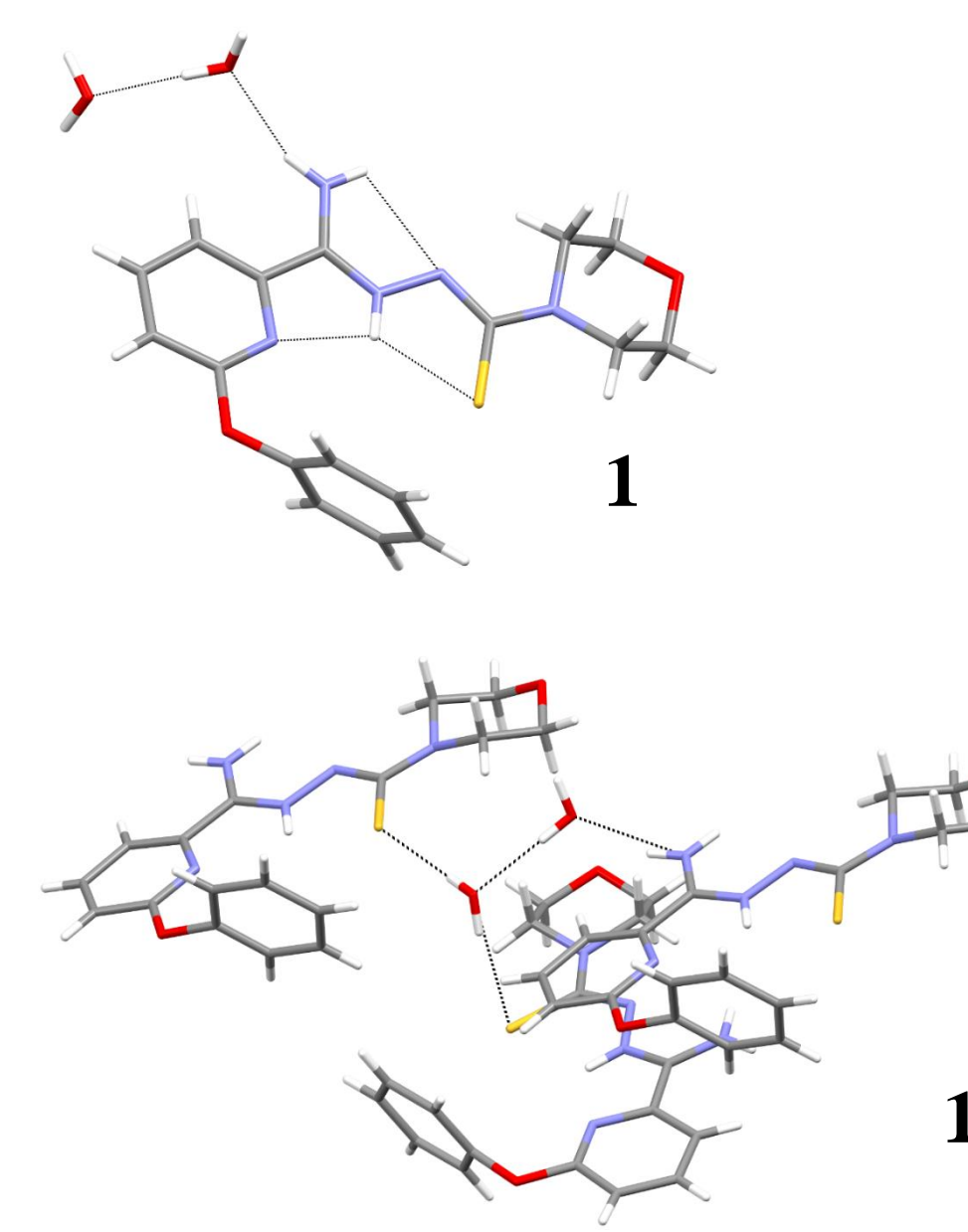
Typowym dla badanych związków jest występowanie w różnych odmianach tautomerycznych. Wszystkie zbadane związki wykryły w odmianie zwitterjonowej.



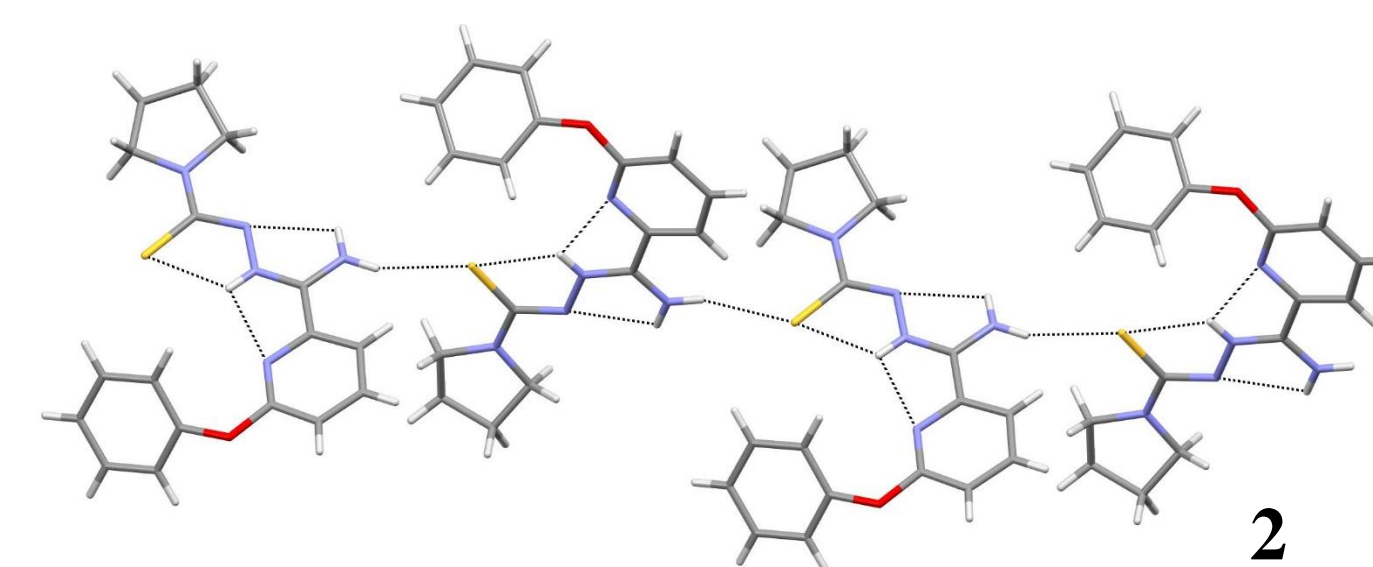
Związek **1** krystalizuje w układzie rombowym, w strukturę wbudowały się dwie cząsteczki wody. Końcowa grupa (układ morfolinowy) ma dużą swobodę i wykazuje nieuporządkowanie. Związek **2** krystalizuje w układzie jednoskośnym w strukturę nie wbudował się rozpuszczalnik. Związek **3** krystalizuje w układzie jednoskośnym w strukturę wbudowała się jedna cząsteczka wody.



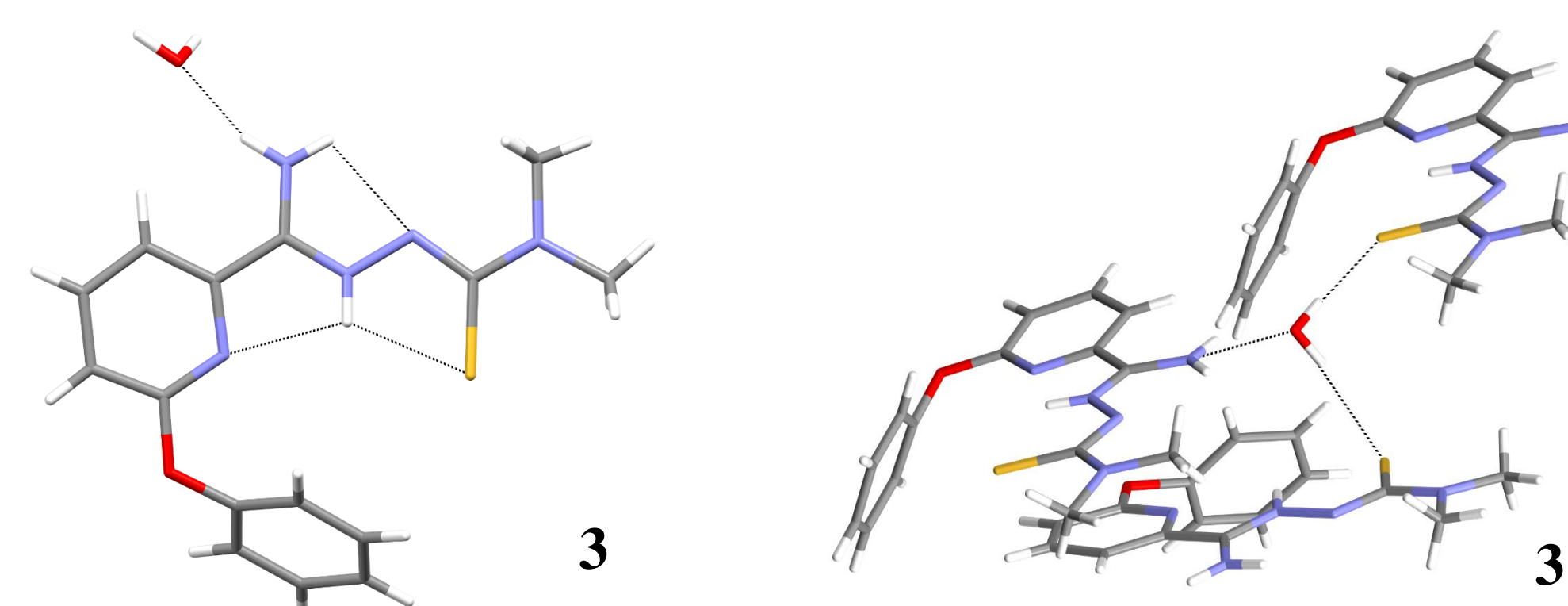
W związku **1** obecna woda uczestniczy w wielu wiązańach wodorowych. Cząsteczka wody O1w łączy wiązaniami wodorowymi cząsteczkę związku przez grupę NH₂ oraz z drugą cząsteczką wody. Natomiast cząsteczka wody O2w jest dwukrotnie donorem wiązania wodorowego z atomami siarki. Dodatkowo ważnym elementem wpływającym na konformację cząsteczki jest obecność wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych, które powodują, że główny fragment cząsteczki jest płaski.



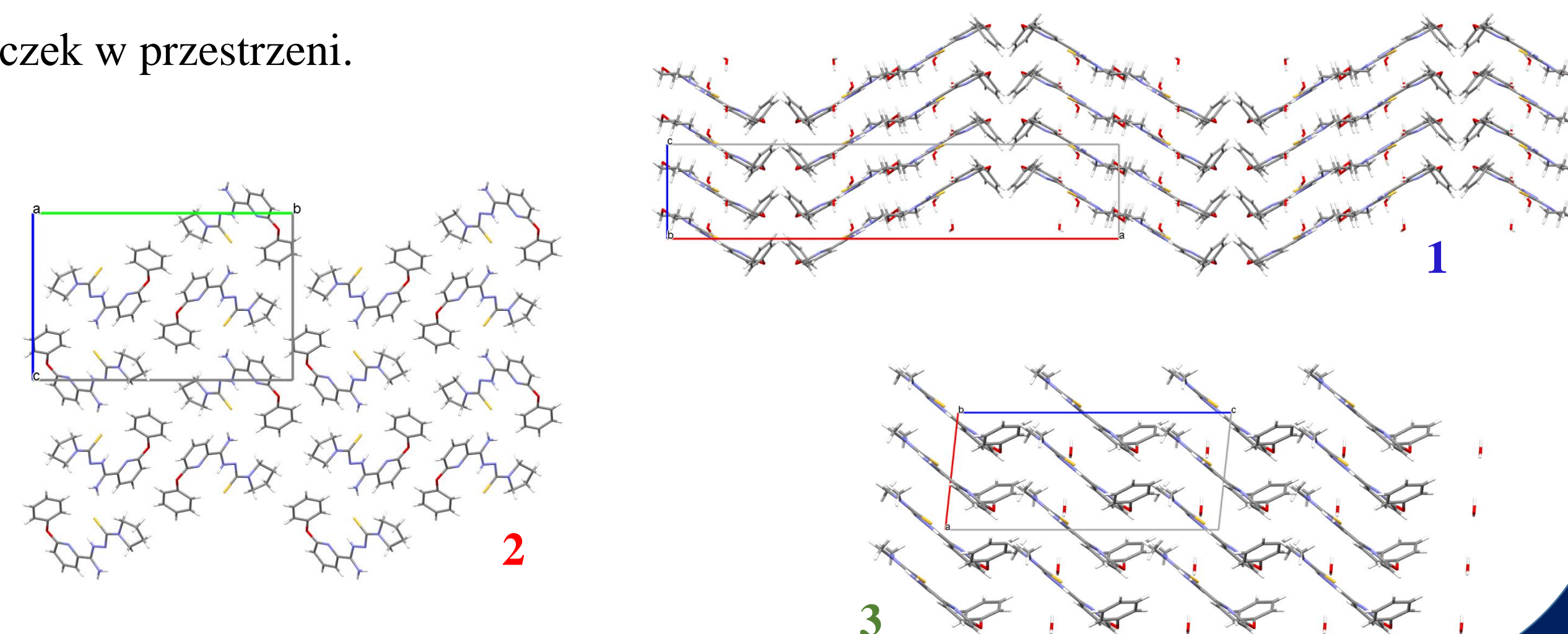
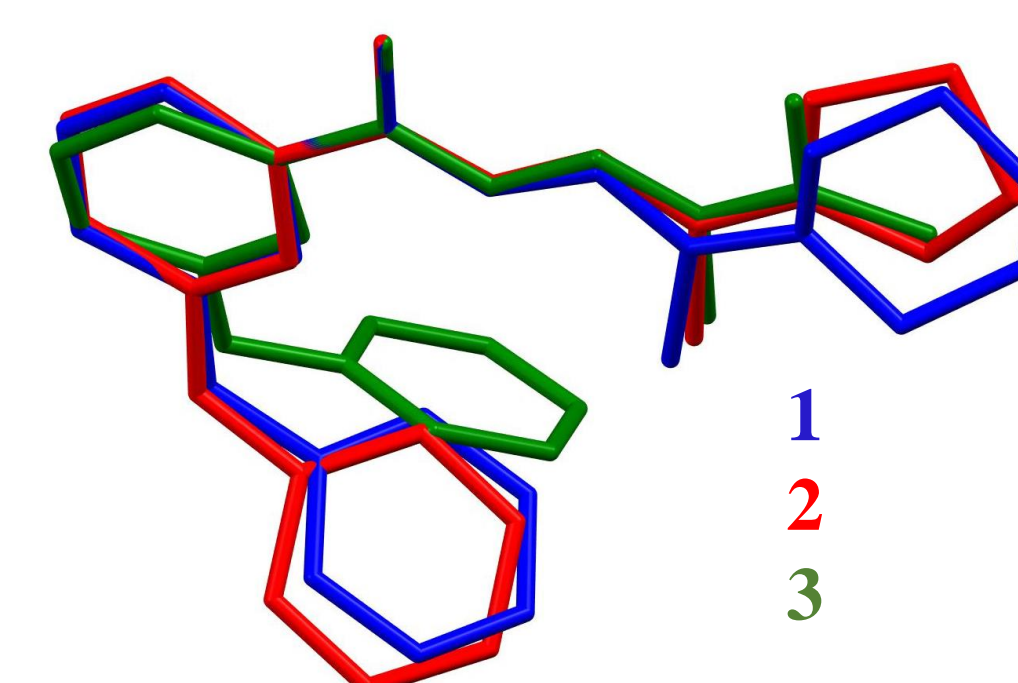
W związku **2** występują międzycząsteczkowe, łańcuchowe wiązania wodorowe N5-H...S. Dodatkowo wiązania wewnątrzcząsteczkowe stabilizują płaską formę cząsteczki.



W związku **3** cząsteczka wody tworzy trzy wiązania wodorowe z badanym związkiem, dwa jako donor z atomami siarki oraz jeden jako akceptor z grupą NH₂. Także w tym związku mamy trzy wewnątrzcząsteczkowe wiązania wodorowe, które decydują o konformacji i odmianie tautomerycznej.



Związek **3** najbardziej różni się konformacyjnie, jest to także związek o niższej aktywności (poster – D. Ziembicka). Mimo braku wbudowanego rozpuszczalnika dla związku **2** nie widzimy różnic konformacyjnych. Brak rozpuszczalnika w strukturze skutkuje innym upakowaniem cząsteczek w przestrzeni.



PIŚMIENICTWO:

- [1] T. Jagielski, E. Augustynowicz-Kopeć, Z. Zwolska, „Epidemiologia gruźlicy w perspektywie świata, Europy i Polski”, *Wiadomości lekarskie* 2010, LXIII, 3; 230-246.
- [2] Global Tuberculosis Report 2019 Geneva, World Health Organization, 2019. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf?ua=1>.
- [3] M. L. Główka, D. Martynowski, A. Olczak, C. Orlewska, H. Foks, J. Bojarska, M. Szczesio, J. Gołka, “Planarity of *N'*-(amino-2-pyridylmethylene)-hydrazide carbodithioic acid frame and crystal structure of its methyl ester dihydrate”, *Journal of Chemical Crystallography* 2005, 35, 477-480.
- [4] G. M. Sheldrick, „Crystal Structure Refinement with SHELXL.” *Acta Cryst.* 2015, C71, 3-8