УДК 547.243.2: 615
Пакусина А. П., д.х.н., Фастовец О. А., ДальГАУ,
Шарутин В. В., д.х.н., профессор, Сенчурин В. С., к.х.н., БГПУ,
Калинина С.Ф., Баталова Т.А., к.х.н., доцент, Пластинин М.Л., к.м.н.,
Сергиевич А.А., к.б.н., АГМА
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В ФАРМАКОЛОГИИ ХЛОРАТА ТЕТРАФЕНИЛСУРЬМЫ

Взаимодействием хлорида тетрафенилсурьмы с хлоратом калия синтезирован хлорат тетрафенилсурьмы с выходом 87 %. По данным рентгеноструктурного анализа кристаллы состоят из тетраэдрических катионов тетрафенилстибония и анионов [ClO<sub>3</sub>]. Длины связей Sb-C в комплексе близки к сумме ковалентных радиусов атомов Sb и C. Расстояния Cl-O соответствуют кратным связям. При рассмотрении возможного влияния хлората тетрафенилсурьмы на микрофлору толстого кишечника у экспериментальных животных показано, что в дозе 0,05 мг/кг указанное соединение не оказывает отрицательного эффекта на нормофлору кишечника.

Pakusina A.P, Doc.Chem.Sci., Fastovets O.A, FESAU, Sharutin V.V., Doc.Chem.Sci., professor, Senchurin B.C., Cand.Chem.Sci., SPUB, Kalinina C.F., Batalova T.A., Cand.Chem.Sci., senior lecturer, Plastinin M.L., Cand.Med.Sci., Sergievich A.A., Cand.Bio.Sci, ASMA CHLORATE OF STIBIUM-TETRAPHENYL. PROSPECTS OF USE IN PHARMACOLOGY

By Interaction of chloride stibium-tetraphenyl with Potassium chlorate we synthesized chlorate of stibium-tetraphenyl with an output of 87 %. According to X-ray crystal analysis the crystals consist of tetrahedral cations of stibium-tetraphenyl and anions  $[ClO_3]$ . Lengths of connections Sb-C in a complex are close to the sum of covalent radiuses of Sb and C atoms. The Cl-O lengths correspond to divisible connections. At the consideration of possible influence of stibium-tetraphenyl chlorate on microflora of thick intestines at experimental animals it was shown, that in a dose of 0,05 mg/kg the specified compound does not exert a negative effect on normoflora of intestines.

Известно, что органические производные пятивалентной сурьмы общей формулы Ph<sub>4</sub>SbX, где X электроотрицательный заместитель, могут быть получены по реакции замещения из тетрафенилсурьмы галогенида И щелочных металлов, из пентафенилсурьмы и кислоты, по реакции перераспределения пентафенилсурьмы лигандов ИЗ сурьмы симметричного производных строения Ph<sub>3</sub>SbX<sub>2</sub> [1-3]. В зависимости от заместителя координация атома сурьмы быть тетраэдрической может октаэдрической [2],тригональнобипирамидальной [6]. Тетраэдрическая координация атома сурьмы наблюдается в молекулах. Вклад ионных ионной В Sb-X составляющей характер связи природой лиганда определяется частности его способностью делокализовать отрицательный заряд. В случае эффективной делокализации образуются устойчивый анион  $X^-$  и устойчивый катион  $[Ph_4Sb]^+$ ; связь в соединении Ph<sub>4</sub>SbX приобретает ионный характер. Примерами соединений с ионной связью могут служить перхлорат

тетрафенилсурьмы [4], 4-метилбензолсульфонат тетра-*n*.-толилсурьмы [5].

В настоящее время в медицинской практике препараты, в состав которых входит сурьма, применяются как отхаркивающее и рвотное средство [7]. За рубежом имеет место широкое применение соединения, называемое «рвотным камнем» CHOH-CHOH-COOSbO). Наиболее используют в клинической деятельности органические соединения сурьмы, химиотерапевтические средства. Токсичность органических соединений сурьмы меньшая, чем токсичность неорганических соединений этого элемента [7].

Целью настоящей работы явились синтез и изучение строения хлората тетрафенилсурьмы и рассмотрение возможного влияния этого химического соединения на микрофлору толстого кишечника у экспериментальных животных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Синтез. Смесь 1,00 г (2,15 ммоль) хлорида тетрафенилсурьмы и 0,30 г (2,45 ммоль) хлората калия в 20 мл воды выдерживали в течение 24 ч при 12 °C. Растворитель удаляли. Перекристаллизацией из ацетона получили 0,98 г (89 %) прозрачных игольчатых кристаллов с  $T_{\rm пл}$  = 228 °C (с разл.).

Рентгеноструктурный анализ (РСА) соединения выполнен с монокристаллов естественной огранки на дифрактометре Bruker-Nonius X8Apex. Структура определена прямым методом и уточнена наименьших квадратов методом анизотропном приближении неводородных атомов. Положения атомов водорода рассчитаны геометрически включены уточнение В модели «наездника». Сбор и редактирование данных, уточнение параметров элементарной ячейки проведены по программам SADABS [8], SMART и SAINT Plus [9]. Все расчеты по уточнению определению И структур выполнены по программам SHELXTL/PC Основные кристаллографические [10]. данные и результаты уточнения структур приведены в таблице 1, координаты атомов в таблице 2, основные длины связей и углы в таблице 3.

Биологический анализ. Биологическая часть исследования проведена на 28 белых беспородных крысах массой 150 — 200 г (возраст 9 мес.). Хлорат тетрафенилсурьмы применялся в различных дозах (0,05, 0,10 и 0,15 мг/кг). Животные делились на 4 группы по 7 особей в каждой (одна — контрольная и три — подопытные). Вещество вводилось через зонд в желудок в течение 7 суток. На 8-й день производился забор материала для определения количественного состава микрофлоры.

При определении микрофлоры кишечника пользовались общепринятыми микробиологическими методами. Для микроорганизмов выделения культур следующие использовали питательные лактобактерий: среды: лактагар (производство ΗИЦФ научно исследовательский центр фармакотерапии, г. Санкт-Петербург): энтеробактерий: Левина. Эндо, цитрат Симонса (НИЦФ, г. Санкт-Петербург), Плоскирева, Клиглера (ФГУП «НПО» «Микроген», г. Москва), кровяной агар, висмут-сульфит агар,; энтерококков: кровяной агар, энтерококкагар (НИЦФ, г. Санкт-Петербург). Идентификацию

выделенных культур проводили пο совокупности морфологических, культуральных, тинкториальных биохимических свойств. Для дифференциации энтеробактерий от других грамотрицательных семейств бактерий использовали: тест на цитохромоксидазу, каталазную активность. тест восстановление нитратов в нитриты и OFтест (окислительно-ферментативный тест Хью-Лейфсона) для определения биохимических реакций с углеводами.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью компьютерной лицензионной программы Biostat (версия 5.1) с использованием критерия Стьюдента, предназначенной для медико-биологических исследований.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Хлорат тетрафенилсурьмы, представляющий собой устойчивое на воздухе кристаллические неокрашенное вещество, растворимое в ароматических углеводородах и полярных органических растворителях, получали по разработанной нами методике из хлорида тетрафенилсурьмы и хлората калия:

## $Ph_4SbCl + KClO_3 \rightarrow [Ph_4Sb][ClO_3] + KCl.$

По данным РСА, комплекс имеют ионное строение. Атом сурьмы в катионе обладает практически неискаженной тетраэдрической координацией (рис. 1). Величины углов CSbC принимают значения 109,1(1) или 109,6(1)°, а длины связей Sb-C составляют 2,097(2) Å.

Известно, что хлорат-анион [СІО3] имеет структуру тригональной пирамиды, где длина связей Cl-O изменяется в интервале 1,452-1,507 Å, а угол OClO равен 106° Γ111. Установлено. что анион разупорядочен по четырем положениям. Заселенность позиций атомов кислорода составляет 75% на один атом хлора в частной позиции. Углы OClO равны 96,3(9) и 116,4(5)°, расстояния Cl-O (1,315(6) Å) соответствуют кратным связям хлоркислород. Кристаллическая ячейка объемноцентрированная: катионы расположены в вершинах и в центре тетрагональной ячейки, анионы прямоугольных гранях А и В с атомами сурьмы и хлора, занимающими специальные позиции ( $S_4$  – симметрия) (рис. 2). Таким

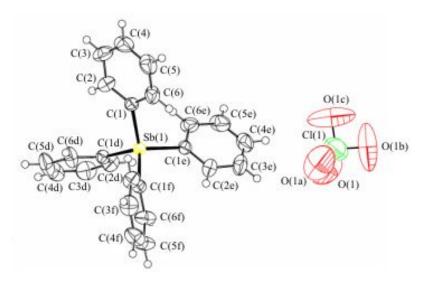


Рис. 1. Строение хлората тетрафенилсурьмы

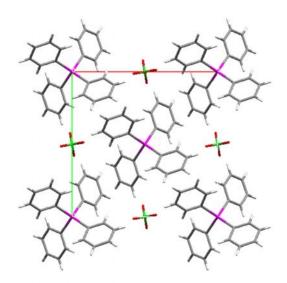


Рис. 2. Упаковка катионов и анионов в кристалле хлората тетрафенилсурьмы (вид вдоль оси с)

Поскольку препараты сурьмы издревле использовались человеком в фармакологической практике и известно, что токсичность органических соединений сурьмы гораздо меньше, чем токсичность неорганических соединений этого элемента [7], то важным этапом данной работы явилось рассмотрение возможного влияния хлората тетрафенилсурьмы на микрофлору толстого кишечника у экспериментальных животных.

Проводился сравнительный анализ с известным препаратом интетрикс, оказывающий положительное влияние на нормофлору кишечника своей R среднетерапевтической Хлорат дозе. тетрафенилсурьмы трех ВЗЯТ В

экспериментальных дозах: 0,05 мг/кг, 0,1мг/кг и 0,15 мг/кг [12, 13].

Результаты показали, что хлорат тетрафенилсурьмы оказывает положительное влияние в самой низкой выбранной дозе -0,05 мг/кг. Удвоенная дозировка приводит к уменьшению количества лактобактерий и энтеробактерий. увеличению Хлорат тетрафенилсурьмы в количестве 0,15 мг/кг угнетает все виды рассматриваемых микроорганизмов, что можно связать с токсичностью вещества. Подробные данные представлены в таблице 4.

Таким образом, хлорат тетрафенилсурьмы в дозе 0,05 мг/кг не оказывает отрицательного эффекта на нормофлору кишечника. Этот факт

необходимо учитывать при дальнейшем исследовании биологических свойств данного соединения как возможного

потенциального средства.

химиотерапевтического

Таблица 1 Кристаллографические данные, параметры эксперимента и уточнения структуры хлората тетрафенилсурьмы

Характеристика	Значение	
Бругто-формула	$C_{24}H_{20}ClO_3Sb$	
M	513,60	
T, K	295(2)	
Сингония	Тетрагональная	
Пр. гр.	I <del>4</del>	
a, Å	12,5675(3)	
b, Å		
c, Å	6,8006(2)	
$\alpha$ , град.	90	
<i>β</i> , град.	90	
у, град.	90	
$\gamma$ , град. $V$ , Å <sup>3</sup>	1074,10(5)	
Z	2	
ρ(выч.), г/см <sup>3</sup>	1,588	
$\mu_{ ext{Mo}}$ , $ ext{MM}^{ ext{-}1}$	1,431	
F(000)	512	
Форма (размер кристалла, мм)	Призма (0,78×0,24×0,24)	
θ, град.	2,29 – 37,51	
Интервалы индексов	$-21 \le h \le 19$ ,	
	$-19 \le k \le 21,$	
	-5 ≤ 1 ≤ 11	
Всего отражений	6640	
Независимых отражений	имых отражений $2642 (R_{int} = 0.0190)$	
Число уточняемых параметров	68	
GOOF	1,111	
$R$ -факторы по $F^2 > 2\sigma(F^2)$	$R_1 = 0.0271, wR_2 = 0.0641$	
R-факторы по всем отражениям	$R_1 = 0,0607, wR_2 = 0,0953$	
Коэффициент экстинкции		
Остаточная электронная плотность		
(min/max), e/A <sup>3</sup>		

Таблица 2 Координаты атомов ( $\times 10^4$ ) и их изотропные эквивалентные температурные параметры ( $\times 10^3$ ) в структуре х пората тетрафенилсурьмы

	в структурс элората теграфенилсурымы					
Атом	X	у	Z	U <sub>экв</sub> , Å		
Sb(1)	0	0	0	29.14(5)		
C(1)	0,07609(16)	-0,11264(15)	0,1787(3)	34,1(3)		
C(2)	0,04347(19)	-0,21785(19)	0,1777(4)	45,5(4)		
C(3)	0,0905(3)	-0,2891(2)	0,3070(5)	60,4(7)		
C(4)	0,1693(3)	-0,2552(3)	0,4315(5)	66,3(9)		
C(5)	0,2039(3)	-0,1522(3)	0,4282(5)	69,5(10)		
C(6)	0,1570(3)	-0,0785(2)	0,3024(4)	53,8(6)		
Cl(1)	0,0000	0,5000	0,7500	102,0(8)		
O(1)*	-0,0768(7)	0,5132(8)	0,6210(12)	205(5)		

<sup>\*</sup> заселенность позиции 0,75

Таблица 3 Основные длины связей и валентные углы в структуре хлората тетрафенилсурьмы

Связь	d, Å	Угол	ω, град.		
Sb(1)-C(1)#1	2.097(2)	C(1)#1Sb(1)C(1)#2	109,64(5)		
Sb(1)-C(1)#2	2.097(2)	C(1)#1Sb(1)C(1)	109,64(5)		
Sb(1)-C(1)	2.097(2)	C(1)#2Sb(1)C(1)	109,13(10)		
Sb(1)-C(1)#3	2.097(2)	C(1)#1Sb(1)C(1)#3	109,13(10)		
Cl(1)-O(1)	1.315(6)	C(1)#2Sb(1)C(1)#3	109,64(5)		
Cl(1)-O(1)#4	1.315(6)	C(1)Sb(1)C(1)#3	109,64(5)		
Cl(1)-O(1)#5	1.315(6)	O(1)Cl(1)O(1)#4	116,4(5)		
Cl(1)-O(1)#6	1.315(6)	O(1)Cl(1)O(1)#5	116,4(5)		
C(1)-C(2)	1.384(3)	O(1)#4Cl(1)O(1)#5	96,3(9)		
C(1)-C(6)	1.388(3)	O(1)Cl(1)O(1)#6	96,3(9)		
C(2)-C(3)	1.388(4)	O(1)#4Cl(1)O(1)#6	116,4(5)		
C(3)-C(4)	1.371(6)	O(1)#5Cl(1)O(1)#6	116,4(5)		
Симметрические преобразования: #1) -х, у, -z; #2) -х, -у, z; #3) х, -у, -z;					
#4) $-x+1/2$ , $y-1/2$ , $-z+3/2$ ; $#5$ ) $x+1/2$ , $-y+1/2$ , $-z+3/2$ ; $#6$ ) $-x$ , $-y+1$ , $z$					

Таблица 4 Количественный состав лактобактерий и энтеробактерий на восьмые сутки от начала введения исследуемого соединения

Препарат	Количество лактобактерий	Количество
	(КОЕ/г)	энтеробактерий (КОЕ/г)
Контроль	7,5±0,3	8,3±0,07
Интетрикс	7,9±0,8	7,1±0,09
Хлорат тетрафенилсурьмы (0,05 мг/кг)	7,2±0,7	8,6±0,01
Хлорат тетрафенилсурьмы (0,10 мг/кг)	6,3±0,4	10,4±0,02
Хлорат тетрафенилсурьмы (0,15 мг/кг)	2,1±0,7	3,5±0,09

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Ruther R. Synthesis of tetraphenylstibonium alkyl- and arylsulfonates. Crystal structure of tetraphenylstibonium benzenesulfonate hydrate. / R. Ruther, F. Huber, H. Preut // J. Organomet. Chem.- 1985.- V. 295.- N. 1.- P. 21-27.
- 2 Шарутин В.В. Синтез и строение γ-фенил- и γ-тиобутил-ацетилацетонатов тетрафенилсурьмы. / В.В. Шарутин, А.П. Пакусина, И.В. Егорова, О.К. Шарутина, Г.К. Фукин // Коорд.химия.- 2008.- Т. 34.- № 3.- С. 259-263.
- 3. Шаругин В.В. Способ получения солей тетрафенилстибония общей формулы  $Ph_4SbX$  [X=Cl, Br, OC(O)Ph, SCN]. / В.В. Шаругин, В.С. Сенчурин, О.К. Шаругина, А.П. Пакусина, Л.П. Панова // ЖОХ.- 1996.- Т. 66, вып. 10.- С. 1755-1756.
- 4. Ferguson G. Effect of the Counterion on the structures of tetraphenylantimony (V)- stibonium compounds: crystal and moleculars Structures of tetraphenylantimony (V) bromide, perchlorate and tetraphenylborate. / G. Ferguson, C. Glidewell, D. Lloyd, S. Metcalfe // J. Chem. Soc., Perkin Trans. II.- 1988.- P. 731-735.
- 5. Шарутин В.В. Синтез и строение 4-метилбензолсульфоната тетра-п- толилсурьмы / В.В. Шарутин, А.П. Пакусина, И.В.Егорова, Т.К. Иваненко, А.В. Герасименко, А.С. Сергиенко. // Коорд. химия.- 2003.- Т. 29.- № 5.- С. 336-340.
- 6. Bone S.P. The crystal structures of tetraphenylantimony acetate and its acetic acid adduct. / S.P. Bone, D.B. Sower // Phosphorus, Sulfur, Silicon. Relat. Elem.- 1989.- V. 45.- N. 1-2.- P. 23-29.
- 7. Крамаренко, В.Ф.. Токсикологическая химия: электронный ресурс. Режим доступа: http://www.XиМиК.ru/. -2007.
  - 8. Sheldrick G.M. SADABS, Program for empirical X-ray absorption correction, Bruker-Nonius, 1990-2004.
- 9. Bruker (1998). SMART and SAINT-Plus. Versions 5.0. Data Collection and Processing Software for the SMART Sistem. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.
  - 10. Sheldrick G.M. (2000). SHELXTL/PC. Versions 6.12. Structure Determination Software Suite. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.
  - 11. Химическая энциклопедия. Т. 3/Под. Ред. Зефирова Н.С. М.: Большая рос. энциклопедия, 1992. С. 497.
- 12. Булаев В.М. Руководство по экспериментальному изучению новых фармакологических веществ / В.М. Булаев, Н.В. Коробков // Москва. 2000 г. 176 с.
- 13. Беленький М.Л., Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М.Л. Беленький // Медгиз, Ленинград. 1963 г. 98 с.

Авторы благодарят Е.В. Пересыпкину (институт неорганической химии СО РАН г. Новосибирск) за рентгеноструктурный анализ хлората тетрафенилсурьмы