

Caracterización cristalográfica y determinación precisa de los parámetros del Tranilast ($C_{18}H_{17}NO_5$)

A. PANEQUE*

*Departamento de Análisis, Centro de Química Farmacéutica
Apartado Postal 6990, Ciudad de la Habana, Cuba*

J. DUQUE Y R. POMÉS

*Laboratorio de Rayos-X, Centro Nacional de Investigaciones Científicas
Apartado Postal 6990, Ciudad de la Habana, Cuba*

Recibido el 6 de mayo de 1992; aceptado el 15 de julio de 1992

RESUMEN. Se reportan la caracterización cristalográfica y la determinación precisa de los parámetros de la celda unidad del Tranilast ($C_{18}H_{17}NO_5$). Este fármaco cristaliza en el sistema triclínico, grupo espacial $P\bar{1}$, $Z = 2$, $d_{cal} = 1.33 \text{ g/cm}^3$, $d_{exp} = 1.30 \text{ g/cm}^3$, y parámetros $a = 8.449(4) \text{ \AA}$; $b = 12.295(8) \text{ \AA}$; $c = 8.019(9) \text{ \AA}$; $\alpha = 94.23(3)^\circ$; $\beta = 98.76(3)^\circ$; $\gamma = 94.78(3)^\circ$ y $V = 817.39(2) \text{ \AA}^3$. El procesamiento de los datos fue realizado con auxilio de los programas TREOR90 para la adjudicación automática de los índices de Miller a las reflexiones de un diagrama de polvos obtenidos por difracción de rayos X, y el programa PARAMETROS para el cálculo preciso de los parámetros de la celda unidad.

ABSTRACT. The crystallographic characterization and precise lattice determination of the Tranilast ($C_{18}H_{17}NO_5$) are reported. This drug crystallizes in the triclinic system, space group $P\bar{1}$, $Z = 2$, x-ray density = 1.30 g/cm^3 , pycnometric density = 1.33 gm/cm^3 , and parameters $a = 8.449(4) \text{ \AA}$; $b = 12.295(8) \text{ \AA}$; $c = 8.019(9) \text{ \AA}$; $\alpha = 94.23(3)^\circ$; $\beta = 98.76(3)^\circ$; $\gamma = 94.78(3)^\circ$ y $V = 817.39(2) \text{ \AA}^3$. The data were processed by means of the TREOR90 programs for automatic assignment of Miller indices for the reflections obtained in powder patterns and of the PARAMETROS program for precise parameter measurements in the unit cell.

PACS: 61.65.+d; 61.10.-i

1. INTRODUCCIÓN

El Tranilast ($C_{18}H_{17}NO_5$) [nombre según la IUPAC, ácido N(3-4-dimetoxicinamoil) antranílico] es un fármaco antialérgico de acción preventiva, indicado para el tratamiento del asma bronquial, rinitis alérgica y dermatitis atópica [1].

En la literatura científica se reporta la estructura cristalina, determinada por métodos directos del Tranilast monosolvatado, con una molécula de cloroformo en su red cristalina [2]. Estudios recientes muestran que el Tranilast existe en varias formas polimórficas dependiendo éstas del método y los solventes empleados durante su recristalización [3]; sin embargo, no se han reportado las estructuras cristalinas de estos polimorfos. Es por

*A quien debe dirigirse la correspondencia.

ello que el objetivo de nuestro trabajo está dirigido a caracterizar cristalográficamente al Tranilast no solvatado como paso previo a su determinación estructural.

La adjudicación de los índices de Miller a las reflexiones de los rayos X en los planos cristalográficos y la determinación precisa de los parámetros de la celda unidad, pueden llevarse a cabo mediante el método de polvos. Esta tarea se hace con relativa facilidad cuando el sistema cristalino al que pertenece la muestra es de alta simetría, pero es muy tedioso y complejo cuando la simetría disminuye.

Gracias al desarrollo ascendente de las técnicas de computación y la mayor disponibilidad de programas matemáticos, las posibilidades de este método en cuanto a caracterización cristalográfica se han incrementado notablemente, disminuyendo el tiempo de cálculo y haciendo la labor más sencilla [4,5].

El programa TREOR90 es un método matemático de prueba y error que nos permite a partir de un patrón de difracción por el método de polvos, obtener los parámetros lineales y angulares de la celda unidad así como los índices de cada reflexión [4].

Para el cálculo, se introducen los valores de las distancias interplanares o 2θ con sus correspondientes intensidades relativas de las primeras 25 líneas exactamente medidas y bien definidas en el difractograma. Si se encuentra una solución, el programa finaliza con los datos correspondientes a los índices para cada reflexión, una celda reducida y una convencional, los cuales son almacenados en los archivos de salida [5]. Un algoritmo para adjudicar índices de Miller no puede ser establecido rigurosamente debido a la distribución impredecible de las líneas no observadas y los errores asociados con la medición. Para solucionar estos aspectos se recomienda [5-9]:

1. El intervalo angular entre puntos sucesivos debe ser igual o inferior a 0.02° .
2. No se deben aceptar soluciones donde existan líneas sin índices al menos que este hecho pueda ser explicado.
3. Probar volúmenes menores aun si se ha probado una solución con figura de mérito aceptable.
4. Es importante realizar los cálculos de mayor a menor simetría.
5. Si la figura de mérito $M(20)$ es menor que 10 y al menos una de las primeras 20 líneas no tiene índices, el resultado no debe considerarse confiable [8].
6. Si es posible, se debe usar la densidad y masa molecular para comprobar que la celda unidad contiene un número entero de unidades fórmulas.
7. No se deben utilizar en los cálculos líneas no bien definidas, éstas pueden ser incluidas posteriormente en otros programas de refinamiento [9].

Una vez que el patrón de polvos ha sido correctamente indizado, se puede proceder al cálculo preciso de los parámetros de la celda unidad y sus respectivos errores. Las trazas isomórficas presentes en los cristales de muchas sustancias naturales y sintéticas influyen notablemente en sus propiedades y provocan tensiones internas, dislocaciones, etc., que unidas a factores físicos, geométricos e instrumentales, causan pequeñas desviaciones de los parámetros de la celda que en trabajos de alta precisión deben ser corregidas [10].

La determinación exacta de estos parámetros depende en gran medida de la selección adecuada de los índices de Miller empleados en el cálculo [11]. Una de las recomendaciones para tal selección es reportada en los trabajos de Afonina, Filatov y Frank-Kamenetskii [12,16].

Por otra parte se deben considerar los errores sistemáticos y casuales tales como la absorción [13,14], la refracción [15], la variación de la temperatura [16], la dispersión longitudinal y vertical del haz incidente [16], errores casuales [17], así como los particulares del trabajo con el difractómetro [18]. Los errores en la determinación de los parámetros se calculan mediante las fórmulas reportadas en las Refs. [12,19].

Existen múltiples algoritmos matemáticos para realizar estos cálculos. En este trabajo se emplea el programa PARAMETRO [20], los datos de entrada incluyen los índices de Miller de las reflexiones seleccionadas, sus correspondientes valores angulares y un conjunto de constantes que permiten realizar el cálculo preciso de los parámetros directos y recíprocos de la celda unidad y sus desviaciones medias [4].

2. PARTE EXPERIMENTAL

La muestra policristalina de Tranilast fue sintetizada partiendo de cloruro de 3,4-dimetoxicinamoilo el cual se obtiene mediante tratamiento del ácido correspondiente con cloruro de tionilo. El cloruro del ácido así obtenido es tratado con ácido antranílico en cloroformo seco con riguroso control de la temperatura para la obtención del ácido N-(3-4 dimetoxicinamoil) antranílico, el cual es recristalizado de etanol con punto de fusión 211 a 213°C [21]. El análisis calculado en porcentaje para $C_{18}H_{17}NO_5$ es C (66.05); H (5.19); N (4.28) y el obtenido es C (65.94); H (5.10); N (4.27).

El difractograma fue obtenido en un difractómetro TURM-62 HZ6-4 por el método punto a punto en un intervalo en 2θ de 4° a 100° con intervalos angulares de medición de 0.02° y tiempo de conteo de 5 segundos. La radiación utilizada fue CuK_{α} ($\lambda = 1.54178\text{\AA}$) empleándose como monocromador (secundario) un cristal de cuarzo orientado en la dirección cristalográfica (111). Los cálculos se realizaron en una IBM PC con procesador 80486.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la Tabla I se reportan las distancias interplanares correspondientes a los valores de 2θ de las 25 líneas seleccionadas del difractograma, sus correspondientes intensidades relativas, así como los resultados del TREOR90, con un criterio de Wolff de $M = 10$, lo que indica que la asignación de los índices al patrón fue satisfactoria.

Para el cálculo preciso de los parámetros y sus errores se seleccionaron las reflexiones 400, 120, $2\bar{2}5$, $0\bar{2}2$, $2\bar{1}4$, $2\bar{2}1$ y se encontraron los máximos de los picos, midiendo cada uno de ellos con un intervalo de 0.005° y 10 segundos de tiempo de conteo empleándose el silicio como estándar externo. Los resultados aparecen en la Tabla II.

TABLA I. Patrón de difracción del Tranilast.

<i>h</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	<i>d</i> (Å)	<i>I</i> / <i>I</i> ₀
0	1	0	7.8890	9
1	0	0	7.1968	11
0	1	1	6.9060	10
0	-1	1	6.3744	27
1	-1	1	5.3088	14
-1	0	1	5.1552	19
0	1	2	5.0458	9
1	0	3	4.7187	27
1	1	3	4.3530	3
2	0	2	4.1520	4
2	1	2	3.9445	16
0	2	1	3.8556	10
1	2	0	3.5954	100
0	2	2	3.4530	3
2	1	4	3.2430	4
0	-2	2	3.1872	6
2	2	2	3.1242	7
-2	-1	1	2.9020	3
2	-1	4	2.8663	28
-1	-1	3	2.7421	3
2	-2	1	2.6660	3
3	-1	2	2.5010	3
2	-2	5	2.1109	3
4	0	0	1.7992	19
1	-1	8	1.6007	6

TABLA II. Parámetros cristalográficos del Tranilast (entre paréntesis aparecen las desviaciones estándar).

$a = 8.449(4) \text{ \AA}$	$b = 12.295(8) \text{ \AA}$	$c = 8.019(9) \text{ \AA}$
$\alpha = 94.23(3)^\circ$	$\beta = 98.76(3)^\circ$	$\gamma = 94.78(3)^\circ$
Grupo Espacial: $P\bar{1}$	Volumen de la celda = $817.39(2) \text{ \AA}^3$	
$d_{\text{exp}} = 1.305 \text{ g/cm}^3$	$d_{\text{calc}} = 1.330 \text{ g/cm}^3$	$Z = 2$

4. CONCLUSIONES

Se caracterizó cristalográficamente el Tranilast ($C_{18}H_{17}NO_5$), teniendo éste singonia triclínica, grupo espacial $P\bar{1}$, $Z = 2$ y parámetros cristalográficos $a = 8.449(4) \text{ \AA}$; $b = 12.295(8) \text{ \AA}$; $c = 8.019(9) \text{ \AA}$; $\alpha = 94.23(3)^\circ$; $\beta = 98.76(3)^\circ$; $\gamma = 94.78(3)^\circ$ y $V = 817.39(2) \text{ \AA}^3$.

Se utilizaron con efectividad en una microcomputadora IBM los programas TREOR90 y PARAMETROS para la adjudicación automática de los índices de Miller, el cálculo preciso de los parámetros de la celda unidad y sus errores.

REFERENCIAS

1. T. Nishigaki, Y. Momose and T. Nagata, *Arzneim.-Forsch. Drug Res.* **40** (1990) 272.
2. A. Vila, A. Manfredotti y C. Guastini, *Cryst. Struct. Commun.* **8** (1979) 457.
3. Y. Kawashima, T. Niwa, H. Takeuchi, T. Hina, Y. Itah y S. Furuyama, *Journal of Pharmaceutical Sciences* **80** (1991) 472.
4. O. Durruthy, F. Fajardo y R. Pomés, *Rev. Cub. Fís.* **1** (1981) 79.
5. E.P. Werner, L. Eriksson y M. Westdahl, *J. Appl. Crystallogr.* **18** (1985) 367.
6. E.P. Werner, *Z.f. Krist.* **120** (1964) 375.
7. E.P. Werner, *Arki. Kemi* **31** (1969) 513.
8. P.M. de Wolff, *J. Appl. Crystallogr.* **1** (1968) 108.
9. A.D. Mighell y A. Santoro, *J. Appl. Crystallogr.* **8** (1975) 372.
10. O. Durruthy, F. Fajardo y R. Pomés, *Rev. Cub. Fís.* **5** (1985) 71.
11. M. Cernohorsky, *Ceskosl. Akad. Ved. Bruenski Zaklad Prace.* **31** (1959) 2.
12. G.G. Afonina, K.S. Filatov, V.A. Frank-Kamenesskii, *Kristallog.* **17** (1972) 1.
13. A. Hadding, *Mins. Zentrall. Min. Geol. Paleont.* **20** (1920) 631.
14. M.E. Straumonis, *Acta Cryst.* **13** (1960) 10.
15. I.L. Mirkin, *Spravochnik po Rentgenostrukturnogo Analiza Polikrist. Izd. Fis-Mat.* Moskva (1961).
16. V.A. Frank-Kamenetskii, *Rukovodstvo po Rentgenovskomy issle dovanii Mineralov.* Nedra, Leningrad (1975).
17. N.O. Kassandrova, V.V. Levedov, *Obrabotka Resultatov Nabljudenii. Izd. Fiz-Mat.*, Moskva (1970).
18. M.D. Jeiker, S.L. Zevin, *Rentgenovskaia Difraktometrija. Izd. Fiz-Mat.*, Moskva (1963).
19. K.S. Filatov, V.A. Frank-Kamenetskii, *Kristallografia*, **14** (1969) 6.
20. A. Serra y F. Cruz, Universidad de la Habana, Comunicación personal (1989).
21. Patente 21724 (1985) Cuba.