

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ СТРУКТУРЫ ЛИДОКАИНА В СК-CO<sub>2</sub> МЕТОДОМ 2D NOESY

**К.В. Белов** — Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН, Иваново, Россия. ORCID: 0000-0001-5690-340X. Эл. почта: kvb@isc-ras.ru

**А.А. Дышин** — Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН, Иваново, Россия. ORCID: 0000-0002-0263-642X. Эл. почта: aad@isc-ras.ru

**М.Г. Киселев** — Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН, Иваново, Россия. ORCID: 0000-0003-1189-3679. Эл. почта: mgk@isc-ras.ru

**М.А. Крестьянинов** — Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН, Иваново, Россия. ORCID: 0000-0001-7834-6763. Эл. почта: mak@isc-ras.ru

**В.В. Соборнова** — Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН, Иваново, Россия; Ивановский государственный химико-технологический университет, Иваново, Россия. ORCID: 0000-0001-9505-0518. Эл. почта: sobornova2000@gmail.com

**И.А. Ходов** — Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН, Иваново, Россия. ORCID: 0000-0003-2439-9290. Эл. почта: \*iakh@isc-ras.ru (для переписки)

©2021. Поступила в редакцию 21.06.2021 г. Прошла рецензирование 05.07.2021 г.  
Принята к публикации 05.07.2021 г.

В данной работе проведен анализ пространственной структуры лидокаина в СК-CO<sub>2</sub>. При помощи двумерного подхода спектроскопии ядерного эффекта Оверхаузера (2D NOESY) и квантово-химических расчетов (DFT) были определены преобладающие конформеры лидокаина в растворе СК-CO<sub>2</sub> (70 °С, 20 МПа). Полученные в работе данные могут быть использованы для расчета оптимальных параметров процессов микронизации с помощью метода RESS.

К л ю ч е в ы е с л о в а: ЯМР с контролем давления, лидокаин, 2D NOESY, малые молекулы, DFT, пространственная структура.

### ВВЕДЕНИЕ

Лидокаин — распространенный местный анестетик, широко используемый как антиаритмическое средство при лечении болезней сердца. Как было показано в работе [1], данное соединение является перспективным при создании материалов медицинского назначения с использованием микрочастиц, полученных методом PGSS (англ. — Particles from Gas Saturated Solutions) из газонасыщенных растворов лидокаина в сверхкритическом флюиде. Среди доступных сверхкритических флюидов обычно предпочтение отдается СК-CO<sub>2</sub> из-за его особых свойств, таких как низкая вязкость, нетоксичность, умеренные критические параметры состояния и низкая цена [2, 3]. Производство микро/наночастиц фармацевтических субстанций с помощью сверхкритических флюидных технологий широко освещалось в предыдущих исследованиях [3–6]. Конформационный анализ лидокаина в форме свободного основания был проведен Ла Планшем [7] и Мак-Мастером [8] в CCl<sub>4</sub>, как в растворителе с низкой диэлектрической проницаемостью и слабой способностью к связыванию. Несмотря на это, в работах отмечалось, что, используя анализ химических сдвигов ЯМР невозможно выделить какую-либо одну

конформационную форму молекулы лидокаина в связи с быстрым во временной шкале ЯМР-химическим обменом.

Цель данной работы — определение пространственной структуры и наиболее вероятной молекулярной конформации лидокаина [(2-диэтиламино)-N-(2,6-диметилфенил)ацетамида] в растворе СК-СО<sub>2</sub> при 70 °С и 20 МПа с использованием методов ядерного эффекта Оверхаузера и квантово-химического расчета структуры молекул [10—23]. Выбор параметров состояния был приближен к условиям проведенных экспериментов PGSS [1]. Применяемый здесь подход конформационного анализа [24] и метод регистрации спектров ЯМР с контролем давления [25] были подробно описаны ранее. Сравнения межъядерных расстояний молекулы лидокаина, полученных из эксперимента в растворе СК-СО<sub>2</sub>, а также определенных из квантово-химических расчетов, позволили установить распределение конформеров в растворе.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для проведения экспериментов были выбраны вещества: лидокаин, или (2-диэтиламино)-N-(2,6-диметилфенил)ацетамид, фирмы «Sigma Aldrich» (CAS 137-58-6) и диоксид углерода марки осч, ГОСТ 8050—85 (СО<sub>2</sub> — 99,995 %, Н<sub>2</sub>О — <0,001 %) производства ОАО БКЗ (г. Балашиха, Московская обл., ОАО «Линде Газ Рус», the Linde Group). Эксперименты с данными веществами проводились без дополнительной очистки. Давление создавали и поддерживали с точностью 0,5 МПа при помощи системы вентилях высокого давления и ручного пресса производства фирмы HiP (High Pressure Equipment Company, PA, USA), позволяющей регистрировать ЯМР-спектры веществ при давлениях до 30 МПа и температурах до 90 °С. Вещество предварительно помещали в специальную ячейку, выполненную из монокристалла сапфира, которую подключали к системе высокого давления. Запаянный капилляр с D<sub>2</sub>O предварительно помещали в ячейку с образцом [26] в качестве внешнего стандарта, который был необходим для корректной настройки однородности магнитного поля.

Все эксперименты ЯМР проводили на спектрометре Bruker Avance III 500, рабочие частоты на ядрах <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C составляют 500,17 и 125,77 МГц соответственно. Регулирование температуры осуществляли с помощью блока температурного контроля Bruker (BVT-2000) в сочетании с блоком охлаждения Bruker (BCU 05). Эксперименты проводили при 343,15 К (70 °С) и 20 МПа. Выбор параметров состояния растворителя обусловлен характеристиками проведения процесса PGSS, применяемого для получения наноразмерных частиц лидокаина с использованием СК-СО<sub>2</sub> [1]. Поэтому необходимо иметь представление о конформационном составе, который напрямую влияет на кристаллическую форму микронизированных частиц при тех же параметрах состояния растворителя, что и при проведении процесса PGSS.

Квантово-химические расчеты проведены в пакете программ Gaussian. Расчеты осуществляли с использованием теории функционала плотности (DFT) с функционалом APFD, учитывающим дисперсионные взаимодействия, и базисным набором 6-311++g(2d, 2p), включающим поляризационные и диффузионные функции. Стабильность полученных структур подтверждена отсутствием мнимых частот.

Методом квантово-химических расчетов в рамках теории функционала плотности были получены наиболее энергетически стабильные конформеры молекулы лидокаина. Для определения химической структуры молекулы лидокаина в СК-СО<sub>2</sub> было проведено отнесение резонансных сигналов в спектрах <sup>1</sup>H, которые были зарегистрированы с использованием импульсной программы «zg», входящей в комплект программного обеспечения спектрометра TopSpin 3.6.1. Для регистрации <sup>1</sup>H ЯМР-спектра было достаточно одного скана, спектральный диапазон составляет 7500,00 Гц, мощность на предусилителе RG = 25,4, количество точек TD = 32768 [27].

Для регистрации 2D NOESY ЯМР-спектров была использована импульсная программа «poesygrprhr». Время смешивания для экспериментов NOESY составляет: d8 = 0,2 — 0,9 с. Количество сканирований составляет NS = 2; спектральный диапазон 7653,06 Гц по обеим осям; время релаксации было выбрано в соответствии с рекомендациями по проведению эксперимента ЯМР (5\* $T_1$ ) и составило 1,3 с [28—31].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ и отнесение резонансных сигналов к структурным фрагментам молекулы лидокаина в <sup>1</sup>H ЯМР-спектре проводили при помощи комплексного подхода с использованием современных 2D методов ЯМР-спектроскопии (<sup>1</sup>H—<sup>13</sup>C HSQC, <sup>1</sup>H—<sup>13</sup>C HMQC, <sup>1</sup>H—<sup>1</sup>H TOCSY с различными параметрами спин-лока). Кросс-пики в 2D ЯМР-спектрах позволили однозначно установить все возможные гомо- (<sup>1</sup>H—<sup>1</sup>H) и гетероядерные (<sup>1</sup>H—<sup>13</sup>C) взаимодействия через одну и более химические связи. На полученном <sup>1</sup>H ЯМР-спектре было зарегистрировано шесть характеристических сигналов [32] (рис. 1а). В слабом поле наблюдаются сигналы для протонов NH-группы и замещенного фенильного кольца [H6 (9,23 ppm, синглет (s), H2/3/4 (7,15 ppm, мультиплет (m)]. Наблюдаемые в спектре четыре сигнала CH<sub>3</sub>-групп относятся к ароматическим и алифатическим фрагментам, и значения их химических сдвигов

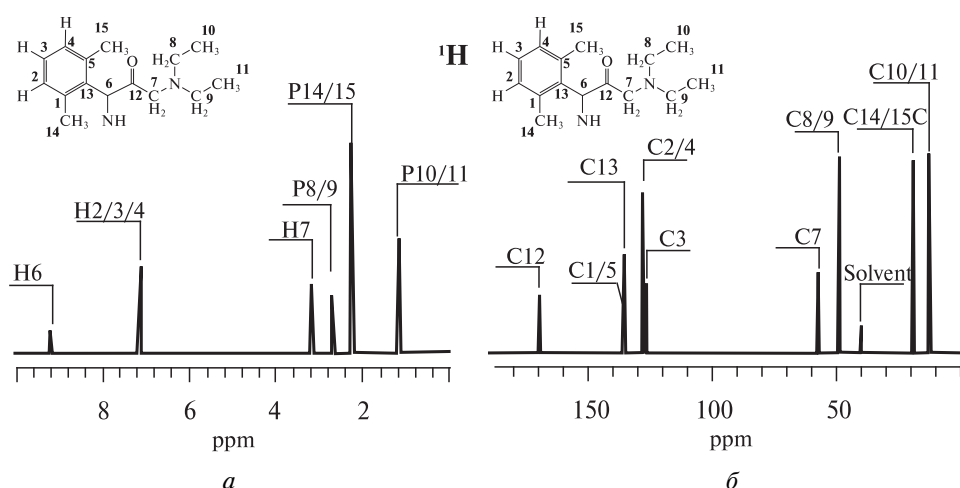
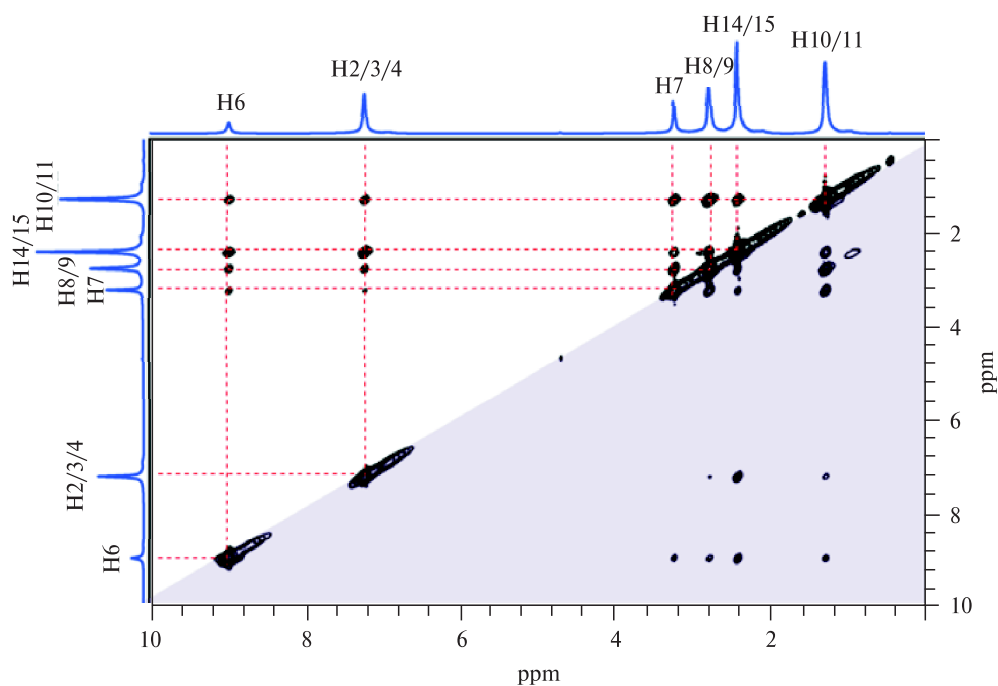


Рис. 1. <sup>1</sup>H ЯМР-спектр (а) и <sup>13</sup>C ЯМР-спектр (б) молекулы лидокаина в СК-СО<sub>2</sub> при 343,15 К (70 °С) и 20 МПа

Вкладка к статье К.В. Белова, А.А. Дышина, М.Г. Киселева,  
М.А. Крестьянинова, В.В. Соборновой, И.А. Ходова «Определение  
пространственной структуры лидокаина в СК-СО<sub>2</sub> методом 2D NOESY»



**Рис. 2.** <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H NOESY-спектр (время смешивания 0,9 с) лидокаина в СК-СО<sub>2</sub> при 343,15 К (70 °С) и 20 МПа

Вкладка к статье К.В. Белова, А.А. Дышина, М.Г. Киселева,  
М.А. Крестьянинова, В.В. Соборновой, И.А. Ходова «Определение  
пространственной структуры лидокаина в СК-CO<sub>2</sub> методом 2D NOESY»

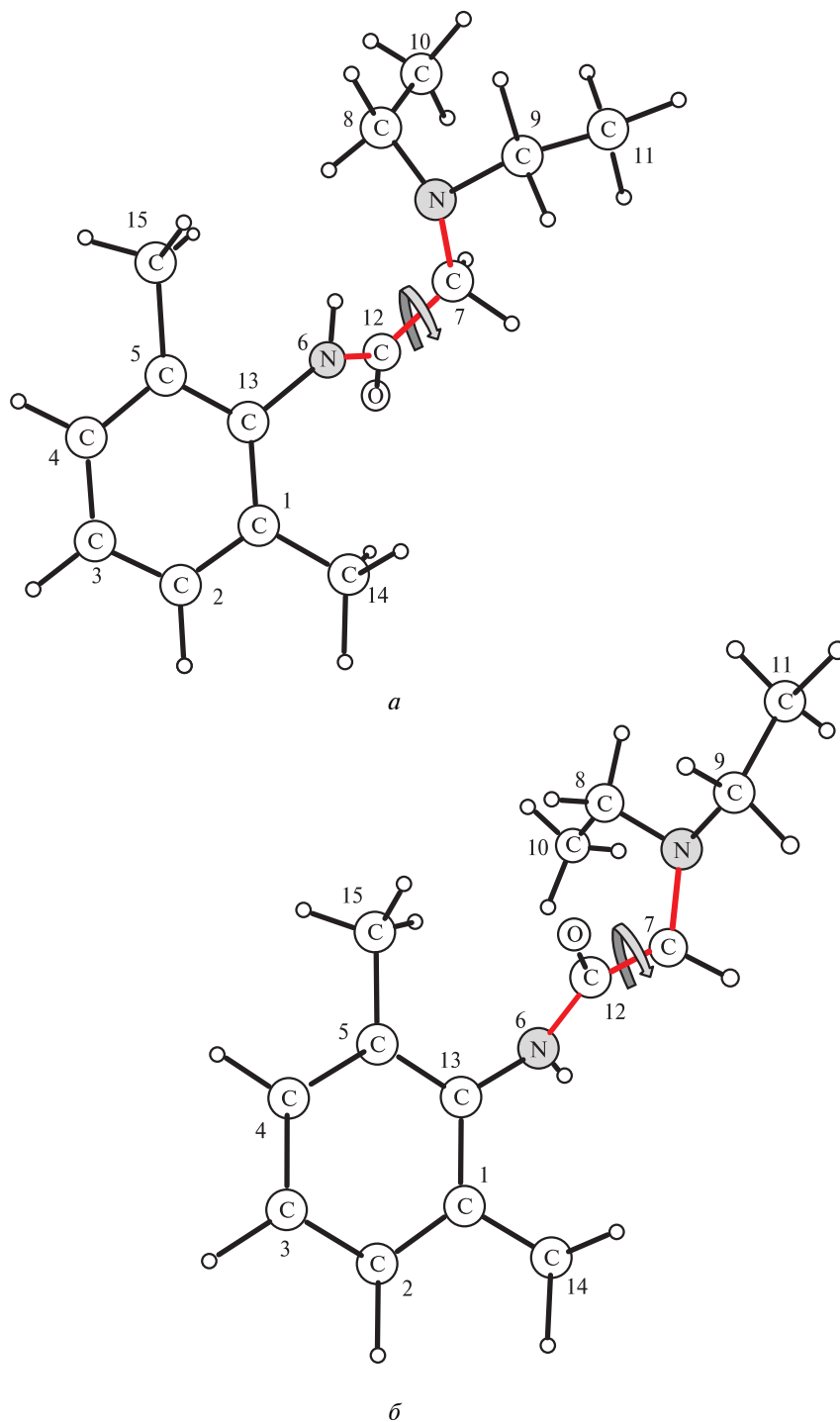


Рис. 3. Транс- (а) и цис- (б) конфигурации химической структуры молекулы лидокаина

отличаются на 2–3 ppm: Н7 (3,22 ppm, s), Н8/9 (2,72 ppm, квартет (q)); Н14/15 (2,26 ppm, s), Н10/11 (1,18 ppm, триплет (t)).

На основе полученных данных об отнесении резонансных сигналов в  $^1\text{H}$  ЯМР-спектре удалось провести однозначную идентификацию кросс-пиков в спектре NOESY (рис. 2 на цв. вкладке). По данным спектроскопии ядерного эффекта Оверхаузера удалось идентифицировать 14 внутримолекулярных пространственных корреляций, обусловленных диполь-дипольным взаимодействием (Н6–Н7, Н6–Н8/9, Н6–Н14/15, Н6–Н10/11, Н2/3/4–Н7, Н2/3/4–Н8/9, Н2/3/4–Н14/15, Н2/3/4–Н10/11, Н7–Н8/9, Н7–Н14/15, Н7–Н10/11, Н8/9–Н14/15, Н8/9–Н10/11, Н14/15–Н10/11).

Методом квантово-химических расчетов были получены пространственные структуры 46 конформеров молекулы лидокаина, которые отличаются положением NH-группы и могут быть охарактеризованы изменением двугранного угла  $\tau$  ( $\text{C}_{13}\text{—N}_6\text{—C}_{12}\text{—C}_7$ ) (рис. 3 на цв. вкладке). Среди всех наблюдаемых в эксперименте NOESY-корреляций между атомами водорода для расчетов долей конформеров молекулы лидокаина в СК-СО<sub>2</sub> в качестве референсного расстояния было выбрано Н6–Н14/15, а также конформационно-определяемое расстояние Н6–Н7. На основании расчетных данных было показано, что референсное расстояние практически не зависит от конформации молекулы и его значение варьируется в пределах  $3,18 \pm 0,02 \text{ \AA}$ . По значениям расстояния Н6–Н7 можно выделить *транс*- и *цис*-конформеры с расстояниями  $3,09 \pm 0,02$  и  $2,35 \pm 0,02 \text{ \AA}$  соответственно.

На основе данных NOESY были построены графики зависимостей усредненных интегральных интенсивностей кросс-пиков (см. формулу 1), соответствующих референсному и конформационно-определяемому расстояниям от времени смешивания (рис. 4), и определены скорости кросс-релаксации  $\sigma$ , которые составили  $3,40 \cdot 10^{-3} \pm 1,71 \cdot 10^{-4}$  и  $4,76 \cdot 10^{-3} \pm 1,21 \cdot 10^{-4}$  для расстояний Н6–Н14/15 и Н6–Н7 соответственно:

$$\bar{I}(\tau_m) = \frac{1}{2} \left( \frac{1}{n_j} \frac{|a_{ij}(\tau_m)|}{|a_{ii}(\tau_m)|} + \frac{1}{n_i} \frac{|a_{ji}(\tau_m)|}{|a_{jj}(\tau_m)|} \right), \quad (1)$$

где  $n_j$ ,  $n_i$  — параметры, указывающие на количество протонов, входящих в состав определяемой группы,  $a_{ij}$ ,  $a_{ji}$  — параметры, определяющие интенсивность кросс-пиков в спектрах 2D NOESY,  $a_{ii}$ ,  $a_{jj}$  — параметры, определяющие интенсивность диагональных сигналов в спектрах 2D NOESY.

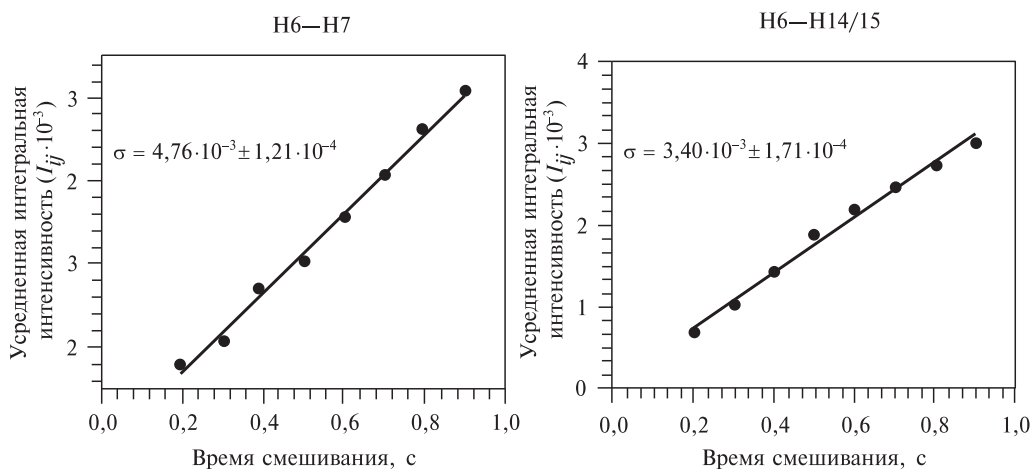
В рамках модели изолированной спиновой пары согласно уравнению (2) [33–35] было определено экспериментальное конформационно-определяемое расстояние, которое составило  $3,01 \pm 0,03 \text{ \AA}$ :

$$r_{\text{exp}} = r_0 \left( \frac{\sigma_0}{\sigma_{\text{exp}}} \right)^{\frac{1}{6}}, \quad (2)$$

где  $r_0$  — референсное расстояние, полученное из квантово-химических расчетов,  $\sigma$  — скорость кросс-релаксации для референсного расстояния,  $\sigma_{\text{exp}}$  — скорость кросс-релаксации конформационно-определяемого расстояния.

Все полученные результаты на основе экспериментов NOESY и квантово-химических расчетов приведены в таблице.

Определение пространственной структуры лидокаина в СК-СО<sub>2</sub> методом 2D NOESY



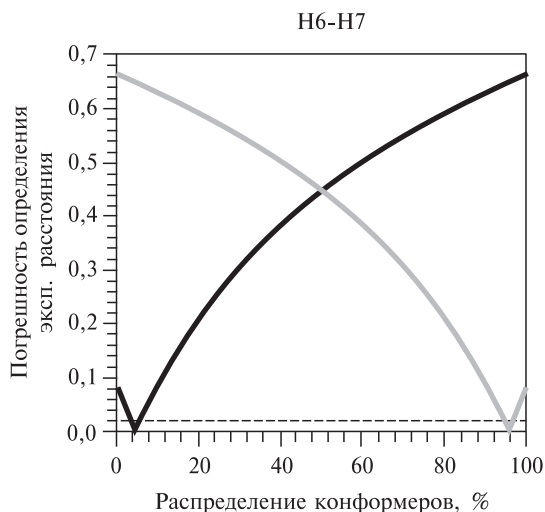
**Рис. 4.** График зависимости от времени смешивания усредненной интегральной интенсивности:

*a* — кросс-пика сигнала, соответствующего группам H6—H7; *б* — кросс-пика сигнала, соответствующего группам H6—H14/15 (*б*)

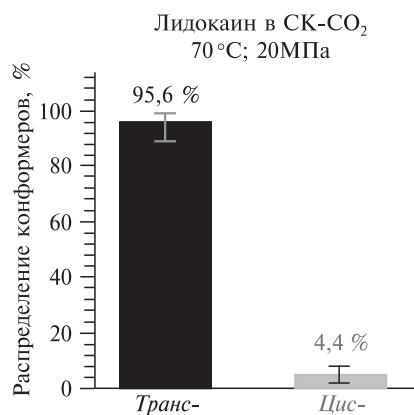
Таблица

**Таблица приведенных интегральных интенсивностей, скоростей кросс-релаксации, расчетных и экспериментальных межатомных расстояний в структуре молекулы лидокаина в СК-СО<sub>2</sub>**

	Значение расчетного расстояния, Å	Расстояние	Время смешивания	Приведенная интегральная интенсивность	Скорость кросс-релаксации	Погрешность	Значение эксперимент. расстояния, Å
Транс- + -цис	3,18	H6—H14/15 (Референс)	0,2	0,0007	3,40 · 10 <sup>-3</sup>	±1,71 · 10 <sup>-4</sup>	3,18
			0,3	0,0010			
			0,4	0,0014			
			0,5	0,0019			
			0,6	0,0022			
			0,7	0,0025			
			0,8	0,0027			
			0,9	0,0030			
Транс- Цис-	3,09	H6—H7	0,2	0,0018	4,76 · 10 <sup>-3</sup>	±1,21 · 10 <sup>-4</sup>	3,01 ± 0,03
			0,3	0,0021			
			0,4	0,0027			
			0,5	0,0031			
	2,35		0,6	0,0036			
			0,7	0,0041			
			0,8	0,0046			
			0,9	0,0051			



**Рис. 5.** График зависимостей разницы между расчетным и экспериментальными значениями конформационно-определяемого расстояния и долей конформеров



**Рис. 6.** Диаграмма распределения *транс*- и *цис*-конформеров для раствора лидокаина в СК-СО<sub>2</sub> на основе экспериментальных данных 2D NOESY

С использованием уравнения двухпозиционного обмена (3) получен график зависимостей разницы между расчетным и экспериментальными значениями конформационно-определяемого расстояния и долей конформеров (серая и черная линии), а также погрешность определения значения экспериментального расстояния (пунктирная линия). Минимумы значений на графиках соответствуют наиболее вероятным значениям долей конформеров, а пересечение прямой погрешности с линиями определяет величину погрешности (рис. 5). Результаты по расчету долей конформеров молекулы лидокаина в СК-СО<sub>2</sub> при 343,15 К (70 °С) и 20 МПа приведены в виде диаграммы на рис. 6.

$$X_1 = \frac{r_2^6 (r_{\text{exp}}^6 - r_1^6)}{r_{\text{exp}}^6 (r_2^6 - r_1^6)}, \quad (3)$$

где  $X_1$  — процентная доля одной из анализируемых групп конформеров,  $r_1$  и  $r_2$  — значения конформационно-определяемых расстояний для анализируемых групп конформеров,  $r_{\text{exp}}$  — значение конформационно-определяемого расстояния, полученное из эксперимента NOESY.

## ВЫВОДЫ

В работе представлены основные результаты анализа пространственной структуры молекулы лидокаина в растворе сверхкритического диоксида углерода. На основе данных 1D и 2D ЯМР-спектроскопии удалось однозначно установить долю преобладающих конформеров. Было выявлено, что при данных параметрах состояния растворителя, *транс*-конформация молекулы лидокаина является преобладающей в растворе СК-СО<sub>2</sub> (95,6 %), в то время как доля *цис*-конформеров составляет лишь 4,4 %. Полученная в ходе работы

информация будет полезна при подборе параметров проведения экспериментов PGSS в СК-СО<sub>2</sub>.

### БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ (контракты № 01201260481 и № 0120095082), Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 18-29-06008 № 20-43-370011) и Совета по грантам Президента Российской Федерации (проект МК-662.2021.1.3). Эксперимент по ЯМР-спектроскопии был проведен на уникальной научной установке (<http://www.ckp-rf.ru/usu/503933/>) Института химии растворов им. Г.А. Крестова РАН (ИХР РАН), г. Иваново, Россия.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. López-Iglesias C., Quílez C., Barros J., Velasco D., Alvarez-Lorenzo C., Jorcano J.L., Monteiro F.J., García-González C.A. // *Pharmaceutics*. 2020. Vol. 12. No 9. P. 1.
2. Ghoreishi S.M., Komeili S. // *J. Supercrit. Fluids* 2009. Vol. 50. No 2. P. 183.
3. Oparin R.D., Vaksler Y.A., Krestyaninov M.A., Idrissi A., Kiselev M.G. // *J. Mol. Liq.* 2021. Vol. 323. Art. No 114630.
4. Oparin R.D., Vaksler Y.A., Krestyaninov M.A., Idrissi A., Kiselev M.G. // *J. Mol. Liq.* 2021. Vol. 330. Art. No 115657.
5. Ustinovich K.B., Ivanov V.V., Tokunov Y.M., Loshkarev A.A., Sapronova N.I., Vorobei A.M., Parenago O.O., Kiselev M.G. // *Molecules*. 2020. Vol. 25. No 18. P. 4061.
6. Dyshin A.A., Bondarenko G.V., Kiselev M.G. // *Russ. J. Phys. Chem. B*. 2019. Vol. 13. No 7. P. 1182.
7. Laplanche L.A., Vanderkooi G., Jasmani H., Suki M.M. // *Magn. Reson. Chem.* 1985. Vol. 23. No 11. P. 945.
8. McMaster P.D., Noris V.J., Stankard C.E., Byrnes E.W., Guzzo P.R. // *Pharm. Res. An Off. J. Am. Assoc. Pharm. Sci.* 1991. Vol. 8. No 8. P. 1013.
9. Khodov I., Efimov S., Krestyaninov M., Kiselev M. // *J. Pharm. Sci.* 2021. Vol. 110. No 4. P. 1533.
10. Jones C.R., Greenhalgh M.D., Bame J.R., Simpson T.J., Cox R. J., Marshall J.W., Butts C.P. // *Chem. Commun.* 2016. Vol. 52. No 14. P. 2920.
11. Butts C.P., Jones C.R., Towers E.C., Flynn J.L., Appleby L., Barron N.J. // *Org. Biomol. Chem.* 2011. Vol. 9. No 1. P. 177.
12. Butts C.P., Jones C.R., Song Z., Simpson T. // *J. Chem. Commun.* 2012. Vol. 48. No 72. P. 9023.
13. Xu H.-C., Hu K., Shi X.-H., Tang J.-W., Li X.-N., Sun H.-D., Puno P.-T. // *Org. Chem. Front.* 2019. Vol. 6. No 10. P. 1619.
14. Selivanov S.I., Wang S., Filatov A.S., Stepakov A.V. // *Appl. Magn. Reson.* 2020. Vol. 51. No 2. P. 165.
15. Bame J., Hoeck C., Carrington M.J., Butts C.P., Jäger C.M., Croft A.K. // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2018. Vol. 20. No 11. P. 7523.
16. Selivanov S.I., Shavva A.G. // *Russ. J. Bioorganic Chem.* 2002. Vol. 28. No 3. P. 194.
17. Selivanov S.I., Solov'ev A.Y., Morozkina S.N., Shavva A.G. // *Russ. J. Bioorganic Chem.* 2007. Vol. 33. No 3. P. 302.
18. Kobchikova P.P., Efimov S.V., Khodov I.A., Klochkov V.V. // *J. Mol. Liq.* 2021. Vol. 336. Art. No 116244.
19. Khodov I.A., Belov K.V., Efimov S.V., Batista De Carvalho L.A.E. // *In AIP Conf. Proc.* 2019. Art. No 040007.
20. Khodov I.A., Kiselev M.G., Efimov S.V., Klochkov V.V. // *J. Magn. Reson.* 2016. Vol. 266. P. 67.
21. Khodov I.A., Efimov S.V., Klochkov V.V., Batista De Carvalho L.A.E., Kiselev M.G. // *J. Mol. Struct.* 2016. Vol. 1106. P. 373.
22. Efimov S.V., Khodov I.A., Ratkova E.L., Kiselev M.G., Berger S., Klochkov V.V. // *J. Mol. Struct.* 2016. Vol. 1104. P. 63.

23. *Khodov I.A., Efimov S.V., Nikiforov M.Y., Klochkov V.V., Georgi N.J.* // Pharm. Sci. 2014. Vol. 103. No 2. P. 392.
  24. *Gamov G.A., Khodov I.A., Belov K.V., Zavalishin M.N., Kiselev A.N., Usacheva T.R., Sharnin V.A.* // J. Mol. Liq. 2019. Vol. 283. P. 825.
  25. *Khodov I., Dyshin A., Efimov S., Ivlev D., Kiselev M.* // J. Mol. Liq. 2020. Vol. 309. Art. No 113113.
  26. *Опарин Р.Д., Белов К.В., Ходов И.А., Дышин А.А., Киселев М.Г.* // Сверхкритические Флюиды: Теория и Практика. 2021. Т. 15. № 3. С. 49.
  27. *Liu M., Mao X.A., Ye C., Huang H., Nicholson J.K., Lindon J.C.* // J. Magn. Reson. 1998. Vol. 132. No 1. P. 125.
  28. *Kessler H., Oschkinat H., Griesinger C., Bermel W.* // J. Magn. Reson. 1986. Vol. 70. No 1. P. 106.
  29. *Stonehouse J., Adell P., Shaka A.J., Keeler J.* // J. Am. Chem. Soc. 1994. Vol. 116. No 13. P. 6037.
  30. *Stott K., Keeler J., Hwang T.L., Shaka A.J., Stonehouse J.* // J. Am. Chem. Soc. 1995. Vol. 117. No 14. P. 4199.
  31. *Thrippleton M. J., Keeler J.* // Angew. Chemie. Int. Ed. 2003. Vol. 42. No 33. P. 3938.
  32. *Badawi H.M., Förner W., Ali S.A.* // Spectrochim. Acta. Part A. Mol. Biomol. Spectrosc. 2015. Vol. 142. P. 382.
  33. *Khodov I.A., Nikiforov M.Y., Alper G.A., Blokhin D.S., Efimov S.V., Klochkov V.V., Georgi N.* // J. Mol. Struct. 2013. Vol. 1035. P. 358.
  34. *Khodov I.A., Efimov S.V., Klochkov V.V., Alper G.A., Batista De Carvalho L.A.E.* // Eur. J. Pharm. Sci. 2014. Vol. 65. P. 65.
  35. *Белов К.В., Еремеев И.Е., Соборнова В.В., Клочков В.В., Ходов И.А.* // Макрогетероциклы. 2020. Т. 13. № 1. С. 44.
- 
- 

## THE DETERMINATION OF THE SPATIAL STRUCTURE OF LIDOCAINE IN SC-CO<sub>2</sub> BY THE 2D NOESY METHOD

**K.V. Belov** — G.A. Krestov Institute of Solution Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Ivanovo, Russia. ORCID: 0000-0001-5690-340X. E-mail: kvb@isc-ras.ru  
**A.A. Dyshin** — G.A. Krestov Institute of Solution Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Ivanovo, Russia. ORCID: 0000-0002-0263-642X. E-mail: aad@isc-ras.ru  
**M.G. Kiselev** — G.A. Krestov Institute of Solution Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Ivanovo, Russia. ORCID: 0000-0003-1189-3679. E-mail: mgk@isc-ras.ru  
**M.A. Krestyaninov** — G.A. Krestov Institute of Solution Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Ivanovo, Russia. ORCID: 0000-0001-7834-6763. E-mail: mak@isc-ras.ru  
**V.V. Sobornova** — G.A. Krestov Institute of Solution Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Ivanovo, Russia; Ivanovo State University of Chemistry and Technology, Ivanovo, Russia. ORCID: 0000-0001-9505-0518. E-mail: Эл. почта: sobornova2000@gmail.com  
**I.A. Khodov** — G.A. Krestov Institute of Solution Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Ivanovo, Russia. ORCID: 0000-0003-2439-9290. E-mail: iakh@isc-ras.ru  
(for correspondence)

---

---

The main goal of our research was to obtain information on the spatial structure of lidocaine in SC-CO<sub>2</sub>. The preferred conformations of this compound in SC-CO<sub>2</sub> (at 70 °C, 20.0 MPa) were determined by two dimensional technique nuclear Overhauser effect spectroscopy (2D NOESY) and quantum chemistry calculation (DFT). This data can be used to calculation of parameters of state for micronization processing by RESS.

**Key words:** high-pressure NMR, lidocaine, 2D NOESY, small molecules, DFT, spatial structure.

---

---

## ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Russia (contracts No 01201260481 and No 0120095082), by the Russian Foundation for Basic Research (MK., grant No 18-29-06008 No 20-43-370011) and Council for Grants of the President of the Russian Federation, Russia (IK, project MK-662.2021.1.3). The NMR spectroscopy experiment was performed using the molecular fluid spectroscopy facility (<http://www.ckp-rf.ru/usu/503933/>) of G.A. Krestov Institute of Solution Chemistry of the Russian Academy of Sciences (ISC RAS) (Russia).

## REFERENCES

1. López-Iglesias C., Quílez C., Barros J., Velasco D., Alvarez-Lorenzo C., Jorcano J.L., Monteiro F.J., García-González C.A. // *Pharmaceutics*. 2020. Vol. 12. No 9. P. 1.
2. Ghoreishi S.M., Komeili S. // *J. Supercrit. Fluids* 2009. Vol. 50. No 2. P. 183.
3. Oparin R.D., Vaksler Y.A., Krestyaninov M.A., Idrissi A., Kiselev M.G. // *J. Mol. Liq.* 2021. Vol. 323. Art. No 114630.
4. Oparin R.D., Vaksler Y.A., Krestyaninov M.A., Idrissi A., Kiselev M.G. // *J. Mol. Liq.* 2021. Vol. 330. Art. No 115657.
5. Ustinovich K.B., Ivanov V.V., Tokunov Y.M., Loshkarev A.A., Sapronova N.I., Vorobei A.M., Parenago O.O., Kiselev M.G. // *Molecules*. 2020. Vol. 25. No 18. C. P. 4061.
6. Dyshin A.A., Bondarenko G.V., Kiselev M.G. // *Russ. J. Phys. Chem. B*. 2019. Vol. 13. No 7. P. 1182.
7. Laplanche L.A., Vanderkooi G., Jasmani H., Suki M.M. // *Magn. Reson. Chem.* 1985. Vol. 23. No 11. P. 945.
8. McMaster P.D., Noris V.J., Stankard C.E., Byrnes E.W., Guzzo P.R. // *Pharm. Res. An Off. J. Am. Assoc. Pharm. Sci.* 1991. Vol. 8. No 8. P. 1013.
9. Khodov I., Efimov S., Krestyaninov M., Kiselev M. // *J. Pharm. Sci.* 2021. Vol. 110. No 4. P. 1533.
10. Jones C.R., Greenhalgh M.D., Bame J.R., Simpson T.J., Cox R. J., Marshall J.W., Butts C.P. // *Chem. Commun.* 2016. Vol. 52. No 14. P. 2920.
11. Butts C.P., Jones C.R., Towers E.C., Flynn J.L., Appleby L., Barron N.J. // *Org. Biomol. Chem.* 2011. Vol. 9. No 1. P. 177.
12. Butts C.P., Jones C.R., Song Z., Simpson T. // *J. Chem. Commun.* 2012. Vol. 48. No 72. P. 9023.
13. Xu H.-C., Hu K., Shi X.-H., Tang J.-W., Li X.-N., Sun H.-D., Puno P.-T. // *Org. Chem. Front.* 2019. Vol. 6. No 10. P. 1619.
14. Selivanov S.I., Wang S., Filatov A.S., Stepanov A.V. // *Appl. Magn. Reson.* 2020. Vol. 51. No 2. P. 165.
15. Bame J., Hoeck C., Carrington M.J., Butts C.P., Jäger C.M., Croft A.K. // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2018. Vol. 20. No 11. P. 7523.
16. Selivanov S.I., Shavva A.G. Russ. // *J. Bioorganic Chem.* 2002. Vol. 28. No 3. P. 194.
17. Selivanov S.I., Solov'ev A.Y., Morozkina S.N., Shavva A.G. // *Russ. J. Bioorganic Chem.* 2007. Vol. 33. No 3. P. 302.
18. Kobchikova P.P., Efimov S.V., Khodov I.A., Klochkov V. V. // *J. Mol. Liq.* 2021. Vol. 336. Art. No 116244.
19. Khodov I.A., Belov K.V., Efimov S.V., Batista De Carvalho L.A.E. // in *AIP Conf. Proc.*, 2019. Art. No 040007.
20. Khodov I.A., Kiselev M.G., Efimov S.V., Klochkov V.V. // *J. Magn. Reson.* 2016. Vol. 266. P. 67.
21. Khodov I.A., Efimov S.V., Klochkov V.V., Batista De Carvalho L.A.E., Kiselev M.G. // *J. Mol. Struct.* 2016. Vol. 1106. P. 373.
22. Efimov S.V., Khodov I.A., Ratkova E.L., Kiselev M.G., Berger S., Klochkov V.V. // *J. Mol. Struct.* 2016. Vol. 1104. P. 63.
23. Khodov I.A., Efimov S.V., Nikiforov M.Y., Klochkov V.V., Georgi N.J. // *Pharm. Sci.* 2014. Vol. 103. No 2. P. 392.

24. Gamov G.A., Khodov I.A., Belov K.V., Zavalishin M.N., Kiselev A.N., Usacheva T.R., Sharnin V.A. // J. Mol. Liq. 2019. Vol. 283. P. 825.
  25. Khodov I., Dyshin A., Efimov S., Ivlev D., Kiselev M. // J. Mol. Liq. 2020. Vol. 309. Art. No 113113.
  26. Oparin R.D., Belov K.V., Khodov I.A., Dishin A.A., Kiselev M.G. // Sverkhkriticheskie Flyuidy: Teoriya i Praktika. 2020. V. 15. No 3. P. 49 (In Russ).
  27. Liu M., Mao X.A., Ye C., Huang H., Nicholson J.K., Lindon J.C. // J. Magn. Reson. 1998. Vol. 132. No 1. P. 125.
  28. Kessler H., Oschkinat H., Griesinger C., Bermel W. // J. Magn. Reson. 1986. Vol. 70. No 1. P. 106.
  29. Stonehouse J., Adell P., Shaka A.J., Keeler J. // J. Am. Chem. Soc. 1994. Vol. 116. No 13. P. 6037.
  30. Stott K., Keeler J., Hwang T.L., Shaka A.J., Stonehouse J. // J. Am. Chem. Soc. 1995. Vol. 117. No 14. P. 4199.
  31. Thrippleton M.J., Keeler J. // Angew. Chemie. Int. Ed. 2003. Vol. 42. No 33. P. 3938.
  32. Badawi H.M., Förner W., Ali S.A. // Spectrochim. Acta. Part A. Mol. Biomol. Spectrosc. 2015. Vol. 142. P. 382.
  33. Khodov I.A., Nikiforov M.Y., Alper G.A., Blokhin D.S., Efimov S.V., Klochkov V.V., Georgi N. // J. Mol. Struct. 2013. Vol. 1035. P. 358.
  34. Khodov I.A., Efimov S.V., Klochkov V.V., Alper G.A., Batista De Carvalho L.A.E. // Eur. J. Pharm. Sci. 2014. Vol. 65. P. 65.
  35. Belov K.V., Ereemeev I.E., Sobornova V.V., Klochkov V.V., Khodov I.A. // Macroheterocycles. 2020. Vol. 13. No 1. P. 44.
- 
-