

УДК 548.737

**КРИСТАЛЛИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ ТРЕХ СОЛЬВАТОВ  
1,1'-БИНАФТИЛ-2,2'-БИКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ С 2-ПИКОЛИНОМ****Л.Ю. Изотова<sup>1</sup>, Д.М. Ашуров<sup>1</sup>, С.А. Талипов<sup>1</sup>, Б.Т. Ибрагимов<sup>1</sup>, Э. Вебер<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Институт биоорганической химии им. А.С. Садыкова АН РУз, Ташкент, Узбекистан

E-mail: l\_izotova@yahoo.com

<sup>2</sup>Институт органической химии Технического университета горной академии, Фрейберг, Германия

Статья поступила 29 февраля 2012 г.

С доработки — 12 апреля 2012 г.

Из растворов в 2-пиколине (2-метилпиридине) в зависимости от температуры кристаллизации универсальный клатратоген — 1,1'-бинафтил-2,2'-бикарбоновая кислота (ББК) — осаждается в виде кристаллов трех типов различного состава и строения: при обычных условиях (комнатная температура) образуются кристаллы дисольвата ББК с 2-пиколином, при понижении температуры на 20 °С кристаллизуется дигидрат моносолювата, а при повышении температуры на такую же величину — моносолюват, т.е. по мере увеличения температуры кристаллизации количество включаемых гостевых молекул постепенно уменьшается и пространство, в котором они располагаются, становится более замкнутым. В сольвате ББК/2-пиколин/Н<sub>2</sub>О состава 1:1:2 (пр. гр.  $P2_1/n$ ,  $a = 11,991(2)$ ,  $b = 9,317(2)$ ,  $c = 22,283(5)$  Å,  $\beta = 99,77(3)^\circ$ ,  $V = 2453,3(9)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ) карбоксильные группы молекулы ББК при атоме С21 депротонированы и освобожденный протон переходит к атому азота 2-пиколина. Молекулы ББК вместе с молекулами 2-пиколина и воды посредством Н-связей образуют бесконечные цепочки в направлении [111], которые, в свою очередь, сшиваются в бесконечные двухмерные слои, параллельные плоскости (–101). Молекулы 2-пиколина находятся в каналах. В дисольвате ББК/2-пиколин (пр. гр.  $C_2/c$ ,  $a = 11,7523(11)$ ,  $b = 13,8563(13)$ ,  $c = 17,9615(13)$  Å,  $\beta = 108,044(9)^\circ$ ,  $V = 2781,1(4)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ) одна молекула ББК и две молекулы 2-пиколина, связанные через водородную связь, образуют 0-мерный ассоциат типа **G—H—G**. Молекулы растворителя также расположены в каналах. В моносолювате ББК/2-пиколин (пр. гр.  $P2_1/c$ ,  $a = 9,299(5)$ ,  $b = 12,727(5)$ ,  $c = 19,011(5)$  Å,  $\beta = 95,248(5)^\circ$ ,  $V = 2240,5(16)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ) каждая молекула ББК Н-связана с молекулой 2-пиколина, образуя 0-мерный ассоциат типа **H—G**. Гостевые молекулы расположены в закрытых полостях.

**Ключевые слова:** 1,1'-бинафтил-2,2'-бикарбоновая кислота, полиморфизм сольватобразования, 2-пиколин, кристаллическая структура.

**ВВЕДЕНИЕ**

В основу кристаллоинженерии [1—4] положен принцип самоорганизации молекул в кристаллическом состоянии посредством слабых, нековалентных связей. Чаще всего этот процесс образования кристалла происходит через формирование супрамолекулярных синтонов [5] — комплиментарных, устойчивых водородных связей между функциональными группами компонент комплекса. Выяснение закономерностей формирования супрамолекулярных синтонов является ключевым в получении фармацевтических сокристаллов [6], играющих исключительно важную роль в создании лекарств с заданными свойствами.

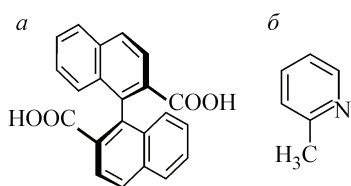


Рис. 1. 1,1'-Бинафтил-2,2'-бикарбоновая кислота (а) и 2-пиколин (б)

1,1'-Бинафтил-2,2'-бикарбоновая кислота (ББК) [7—9] в течение последних двух десятилетий служит модельным соединением для изучения закономерностей формирования супрамолекулярных комплексов с гостевыми молекулами, принадлежащими к различным классам [10—15] (рис. 1). Кроме того, уникальная геометрия молекулы, а именно ее конформационная подвижность, обуславливает другое свойство данного соединения — проявлять полиморфизм сольватобразования. Одна и та же пара хозяин—гость способна формировать различные кристаллические структуры с различной стехиометрией в зависимости от условий кристаллизации. Данная закономерность была первоначально сформулирована в [16] и развита в работе [17] как "правило Ибрагимова": "чем выше температура образования модификации, тем в более закрытом пространстве будут располагаться гостевые молекулы и тем меньше будет их содержание, стремясь к нулю по мере приближения к температуре кипения раствора".

В настоящей работе в рамках продолжения изучения полиморфизма сольватобразования представляются три сольвата ББК с 2-пиколином (2-метилпиридином), полученных при различной температуре кристаллизации.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Синтез ББК осуществляли по методике, описанной в работе [18].

Все кристаллические формы были получены путем медленного испарения раствора ББК в 2-пиколине (15 мг вещества в 1 мл растворителя) в термостате при пошаговом (5 °С) изменении температуры от 5 до 40 °С. Соединение **I** получено при 5 °С, в холодильнике. По прошествии трех недель на дне посуды появились прозрачные кристаллы призматической формы. Для рентгеноструктурного эксперимента был отобран кристалл размером 0,4×0,1×0,1 мм. Соединения **II** и **III** получены при температурах кристаллизации 20 °С и 40 °С соответственно. Кристаллы, отобранные для РСА, имели размеры 0,3×0,2×0,1 (**I**) и 0,3×0,15×0,1 мм (**II**). Для предотвращения разложения все исследуемые кристаллы покрывались пленкой эпоксидной смолы.

Сбор массива отражений проводили на CCD-дифрактометре Xcalibur, Oxford Diffraction (CuK $\alpha$ -излучение,  $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$  от острофокусной трубки "Enhance (Cu) X-ray Source"), графитовый монохроматор, при комнатной температуре. Параметры элементарной ячейки были определены методом наименьших квадратов на основе 1210 (соединение **I**), 1752 (соединение **II**), 980 (соединение **III**) отражений (табл. 1). Стратегию сбора экспериментальных данных осуществляли с помощью программы CrysAlisPro [19]. Интегральные интенсивности были измерены методом  $\omega$ -сканирования, монохроматизированного отражением от графитового кристалла. После усреднения эквивалентных и удаления слабых отражений с  $I < 2\sigma(I)$  получен рабочий массив, состоящий из 3722, 1546 и 1360 отражений для соединений **I**, **II**, **III** соответственно. Поправку на поглощение осуществляли методом multi-scan в пакете программ CrysAlisPro [19]. Структуры расшифрованы прямым методом с помощью комплекса программ SHELXS-97 [20] и уточняли полноматричным методом наименьших квадратов программой SHELXL-97 [21]. Все неводородные атомы уточнялись анизотропно. Атомы водорода, не задействованные в водородных связях, были рассчитаны на основе стереохимических критериев и уточнялись по модели наездника. Атомы водорода, участвующие в водородных связях (кроме атома HN при атоме азота N28 в структуре **I**), хотя и устанавливались из разностного синтеза, но уточнялись также по "модели наездника". Поэтому в таблице водородных связей не приводятся погрешности величин углов и расстояний (табл. 2). Фактор расходимости после окончательного этапа уточнения позиционных и анизотропных тепловых параметров составил  $R = 0,046, 0,08$  и  $0,057$  для структур **I**, **II** и **III** соответственно. Построение молекулярной графики осуществляли программой XP в пакете программ SHELXTL-Plus [22].

Т а б л и ц а 1

## Кристаллоструктурные данные и характеристики РСА экспериментов

Соединение	I	II	III
Брутто-формула	$C_{22}H_{13}O_4^-, C_6H_8N^+, 2(H_2O)$	$C_{22}H_{14}O_4, 2(C_6H_7N)$	$C_{22}H_{13}O_4^-, C_6H_8N^+$
$M$	471,49	528,58	435,46
Сингония	Моноклинная	Моноклинная	Моноклинная
Пространственная группа	$P2_1/n$ (№ 14)	$C_2/c$ (№ 15)	$P2_1/c$ (№ 14)
Параметры элементарных ячеек $a, b, c, \text{Å}$ ; $\beta$ , град.	11,991(2), 9,3169(19), 22,283(5); 99,77(3)	11,7523(11), 13,8563(13), 17,9615(13); 108,044(9)	9,299(5), 12,727(5), 19,011(5); 95,248(5)
$V, \text{Å}^3$	2453,3(9)	2781,1(4)	2240,5(16)
$Z$	4	4	4
Плотность $\rho$ , г/см <sup>3</sup>	1,276	1,262	1,291
Область сканирования $\theta$ (min, max), град.	3,9, 75,7	5,1, 75,8	4,2, 77,1
Диапазон индексов $h, k, l$	$-13 \leq k \leq 14, -10 \leq l \leq 11, -27 \leq l \leq 27$	$-14 \leq h \leq 14, -17 \leq k \leq 17, -21 \leq l \leq 22$	$-11 \leq h \leq 11, -15 \leq k \leq 9, -19 \leq l \leq 23$
$I_{hkl}$ изм. / независ. / $R_{int}$	32108 / 5024 / 0,036	7825 / 2879 / 0,033	7219 / 4230 / 0,095
Наблюдаемые отражения [ $I > 2,0\sigma(I)$ ]	3722	1546	1360
$N_{ref}, N_{par}$	5024, 378	2879, 181	4230, 300
$R, wR2, S$	0,0462, 0,1486, 1,08	0,0802, 0,2749, 1,09	0,0571, 0,1824, 0,79
Остаточные экстремумы, $e/\text{Å}^3$	-0,24, 0,53	-0,32, 0,55	-0,24, 0,22

Т а б л и ц а 2

## Геометрия водородных связей в изученных структурах: расстояния (Å) и углы (град.)

Связь	D—H	H...A	D...A	D—H...A	Операция симметрии для атома А
<b>I (ББК/2-пиколин/Н<sub>2</sub>О, 1:1:2)</b>					
O4—H4В...O2*	0,8200	1,7000	2,511(2)	172,00	-1/2+x, 1/2-y, -1/2+z
N28—HN...O1	1,00(4)	1,63(4)	2,607(3)	168(3)	
O1W—H1W...O1	1,0200	1,7700	2,784(2)	174,00	
O1W—H2W...O2W	1,0500	1,6600	2,701(3)	168,00	
O2W—H3W...O3	0,8900	1,9400	2,792(3)	158,00	
O2W—H4W...O1W	0,7000	2,1400	2,750(3)	146,00	
<b>II (ББК/2-пиколин, 1:2)</b>					
O2—H2A...N1В	0,8200	1,8100	2,606(4)	163,00	-x, y, 1/2-z
<b>III (ББК/ 2-пиколин, 1:1)</b>					
O2—H2A...O4*	0,8200	1,7100	2,520(4)	171,00	
N1—H1A...O3	0,8600	1,7900	2,631(5)	167,00	

\* Внутримолекулярная водородная связь.

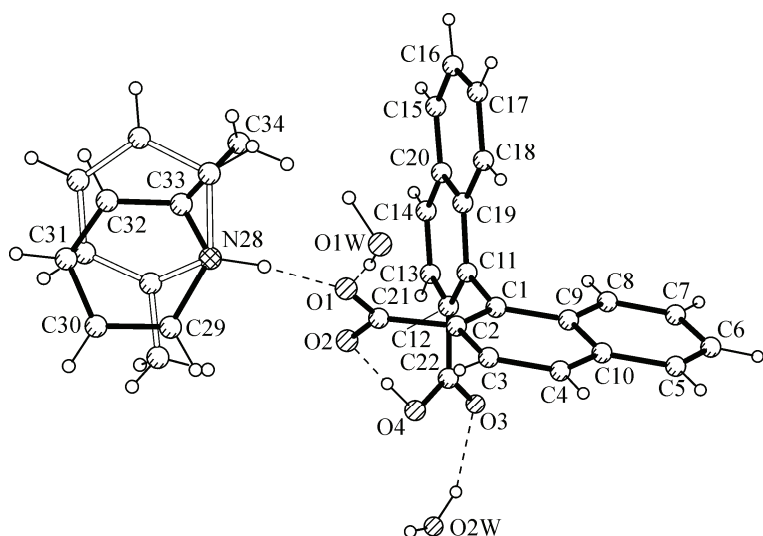


Рис. 2. Независимая часть элементарной ячейки сольвата I ББК с 2-пиколином с нумерацией атомов. Штриховыми линиями показаны водородные связи

CIF-файлы, содержащие полную информацию по исследованным структурам, были депонированы под номерами 867709 (I), 867707 (II), 867708 (III) в Кембриджский банк структурных данных, откуда могут быть свободно получены по запросу на следующем интернет сайте: [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Независимая часть элементарной ячейки с нумерацией атомов сольвата I ББК с 2-пиколином представлена на рис. 2. Как видно из рисунка, в ней присутствуют одна молекула ББК, одна молекула 2-пиколина и две молекулы воды.

В молекуле ББК наблюдается внутримолекулярная водородная связь O4—H...O2 длиной 2,51 Å и углом 172° (см. табл. 2). Подобная внутримолекулярная связь среди многочисленных сольватов ББК была зафиксирована лишь в смешанном сольвате ББК с диоксаном и водой [23]. Диэдральный угол между плоскостями нафтильных ядер молекулы ББК составляет 86,4°. Карбоксильная группа молекулы ББК при атоме C21 депротонирована и приобрела отрицательный заряд. Освободившийся протон перешел к атому азота 2-пиколина и потому гостевая молекула положительно заряжена. Сама молекула 2-пиколина разупорядочена по двум положениям относительно атома азота с равной степенью заселенности. Молекула ББК вместе с молекулами 2-пиколина и воды посредством водородных связей (см. табл. 2) образует бесконечную цепочку в направлении [111] (рис. 3). При этом молекулы воды объединяются в кластеры с помощью гомодромных водородных связей [24] O1W—H2W...O2W (2,701(3) Å, 168,00°, -1/2+x, 1/2-y, -1/2+z) и O2W—H4W...O1W (2,750(3) Å, 146,00°, 3/2-x, 1/2+y, 1/2-z). Данные цепочки через водородные связи O1W—H1W...O1 и O2W—H3W...O3 сшиваются в бесконечные двумерные слои параллельные плоскости (-101) (рис. 4). Данную структуру можно отнести к интеркалатному (слоевому) типу строения.

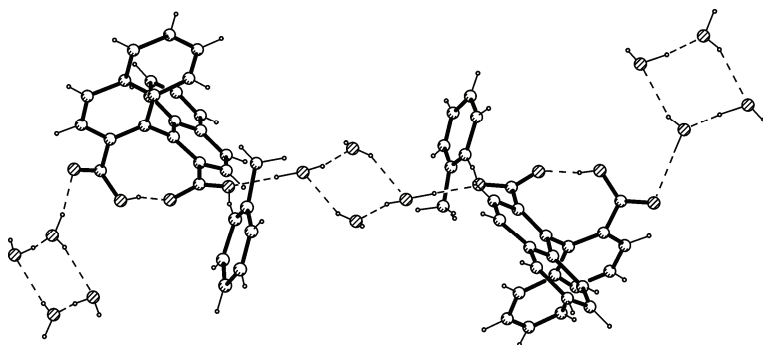


Рис. 3. Формирование бесконечных цепочек ББК/2-пиколин/H<sub>2</sub>O

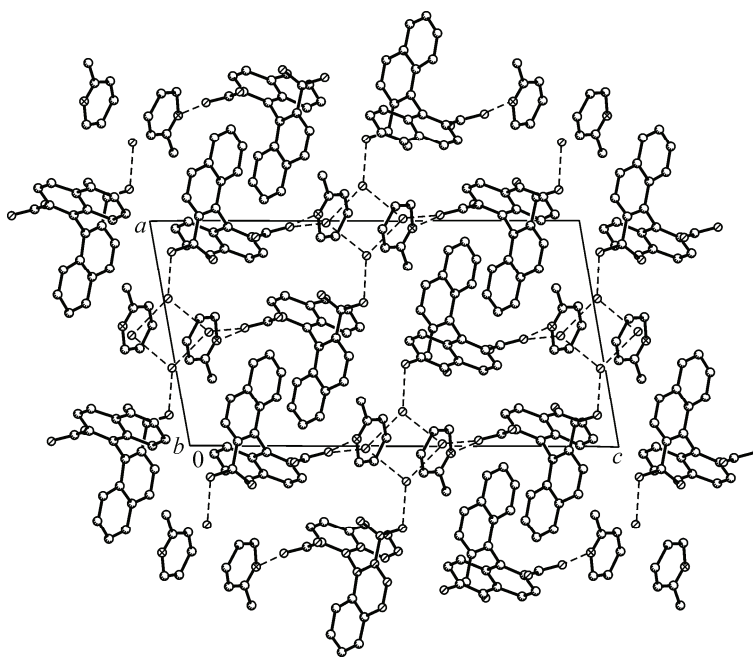


Рис. 4. Кристаллическая структура **I** [ББК/2-пиколин/ $\text{H}_2\text{O}$ , 1:1:2] в проекции на плоскость (010). Атомы водорода не показаны

При повышении температуры кристаллизации до комнатной ( $20\text{ }^\circ\text{C}$ ) ББК образует сольват с 2-пиколином в соотношении 1:2 (**II**). В независимой части элементарной ячейки присутствует половина молекулы ББК (ось симметрии второго порядка проходит через середину связи  $\text{C1}-\text{C1}'$ ) и одна молекула 2-пиколина в общей позиции. Диэдральный угол между плоскостями нафтильных ядер молекулы ББК составляет  $88,3\text{ }^\circ$ . Таким образом, одна молекула ББК и две молекулы 2-пиколина, связанные через водородную связь  $\text{O2}-\text{H2A}\dots\text{N1B}$  ( $2,606(4)\text{ \AA}$ ,  $163,00^\circ$ ,  $-x, y, 1/2-z$ ), образуют 0-мерный ассоциат типа **G—H—G** (от начальных букв английских слов **H**ost и **G**uest), который является структурной единицей при формировании кристаллической структуры сольвата **II** (рис. 5). Стабилизация 0-мерных ассоциатов при формировании кристаллической структуры осуществляется только за счет ван-дер-ваальсовых сил (рис. 6). Топологически данный сольват можно отнести уже к тубулатному (канальному) типу строения, поскольку молекулы ББК формируют каналы в направлении оси  $a$ , где и располагаются водородно связанные молекулы 2-пиколина (см. рис. 6).

Сольват ББК с 2-пиколином, полученный при повышенной температуре кристаллизации ( $40\text{ }^\circ\text{C}$ ) (**III**), имеет стехиометрию 1:1 и в независимой части присутствуют по одной молекуле ББК и 2-пиколина. Здесь так же, как и в структуре **I**, одна карбоксильная группа молекулы ББК задействована во внутримолекулярной водородной связи  $\text{O2}-\text{H2A}\dots\text{O4}$  (расстояние  $\text{O}\dots\text{O}$   $2,52\text{ \AA}$ , угол при атоме водорода  $171^\circ$ ), а другая карбоксильная группа имеет водородную связь с молекулой 2-пиколина, и в целом образуется 0-мерный ассоциат типа **H—G** (рис. 7). Од-

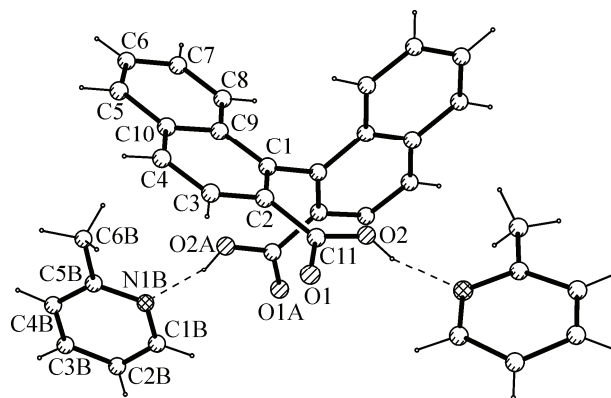


Рис. 5. Независимая часть элементарной ячейки **II** (ББК/2-пиколин, 1:2) с нумерацией атомов. Штриховыми линиями показаны водородные связи

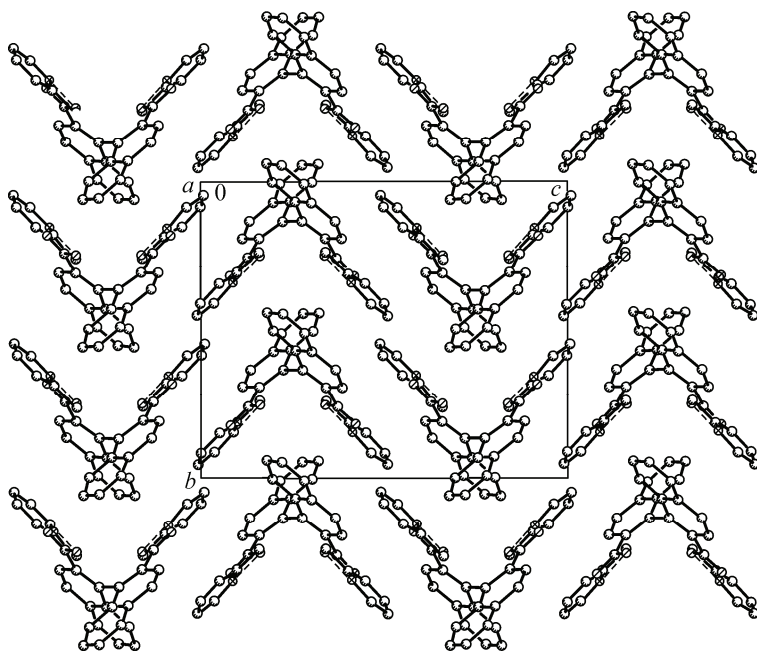


Рис. 6. Кристаллическая структура II в проекции на плоскость (100).

Атомы водорода не показаны

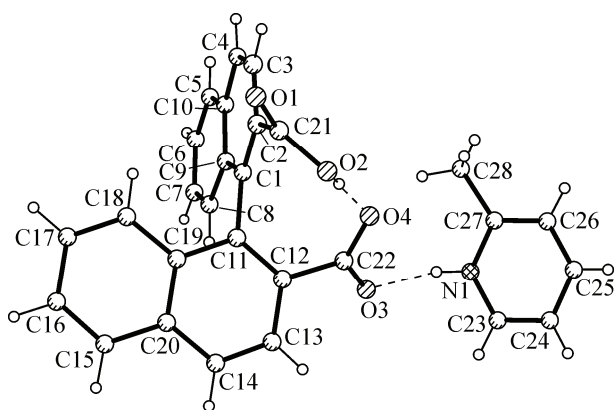


Рис. 7. Независимая часть элементарной ячейки III (ББК/2-пиколин, 1:1) с нумерацией атомов.

Штриховыми линиями обозначены водородные связи

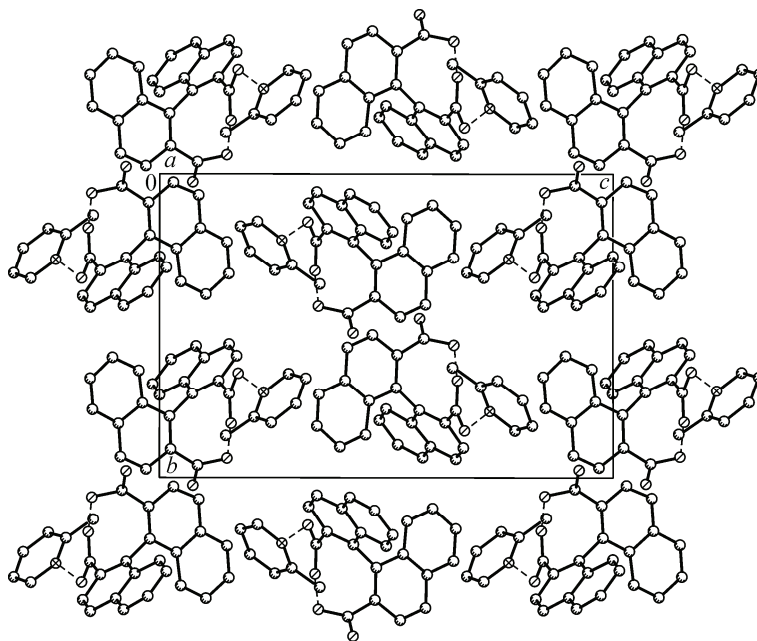


Рис. 8. Кристаллическая структура III в проекции на плоскость (100).

Атомы водорода не показаны

нако стабилизация данного ассоциата в кристаллической структуре осуществляется не только за счет Ван-дер-ваальсовых сил, но и посредством C—H... $\pi$  (C25—H...Cg (где Cg — центроид цикла C5—C10) (расстояние D...A 3,644 Å, H...A 2,72 Å, угол при атоме водорода 175°, операция симметрии  $-1+x$ ,  $1/2-y$ ,  $-1/2+z$ ) и  $\pi$ — $\pi$ -взаимодействия между фенольными циклами C1—C10 двух преобразованных через инверсионный центр молекул ББК (межплоскостное расстояние 3,266 Å, операция симметрии  $-x$ ,  $-y$ ,  $-z$ ) (рис. 8). Топология полостей, образованных молекулами ББК, в данной структуре ближе всего к криптатному (клеточному) типу, внутри которых и располагаются гостевые молекулы 2-пиколина (см. рис. 8). Данная структура характеризуется самым высоким коэффициентом упаковки — 66,9. Для структур I и II коэффициенты упаковки равны 66,1 и 66,3 соответственно.

Таким образом, на примере представленных трех сольватов ББК с 2-пиколином вновь подтверждается установленная ранее закономерность сольватобразования [16, 17] — с ростом температуры кристаллизации количество включенной в кристаллическую структуру гостевой компоненты уменьшается, а сама полость становится более замкнутой. Кроме того, в данных структурах наблюдаются два типа ассоциаций хозяин—гость — двухмерная и 0-мерные. Ни в одном типе ассоциаций не наблюдается формирование типичных для карбоновых кислот центросимметричных димеров. В структуре I, полученной при пониженной температуре кристаллизации, так же как и в структуре ББК/диоксан/вода [23], наблюдается депротонирование карбоксильной группы молекулы ББК и включение в кристаллическую структуру помимо молекул растворителя также и молекул воды.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Desiraju G.R.* Crystal Engineering: The Design of Organic Solids. — Amsterdam: Elsevier, 1989.
2. *Etter M.C.* // J. Amer. Chem. Soc. — 1982. — **104**. — P. 1095 — 1096.
3. *Moulton B., Zaworotko M.* // J. Chem. Rev. — 2001. — **101**. — P. 1629 — 1658.
4. *Zaworotko M.* // J. Cryst. Growth Des. — 2007. — **7**. — P. 4 — 9.
5. *Desiraju G.R.* // Angew. Chem., Int. Ed. — 1995. — **34**. — P. 2311 — 2327.
6. *Special issue on Pharmaceutical cocrystals.* // Mol. Pharmaceutics. — 2007. — **4**. — P. 299 — 486.
7. *Weber E., Czugler M.* In Molecular Inclusion and Molecular Recognition — Clathrates II (Topics in Current Chemistry, Vol. 149) / Ed. E. Weber. — Berlin—Heidelberg: Springer—Verlag, 1988, p. 45.
8. *Weber E.* In: Inclusion Compounds / Eds. J.L. Atwood, J.E.D. Davies, D.D. MacNicol. — Oxford: Oxford University Press, 1991. — Vol. 4, p. 188.
9. *Weber E.* In Comprehensive Supramolecular Chemistry / Eds. MacNicol D.D., Toda F., Bishop R. — Oxford: Elsevier, 1996, Vol. 6, p. 535.
10. *Czugler M., Angyan J., Naray-Szabo G., Weber E.* // J. Amer. Chem. Soc. — 1986. — **108**. — P. 1275 — 1281.
11. *Csoregh I., Czugler M., Weber E., Sjogren A., Cserzo M.* // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2. — 1986. — P. 507 — 513.
12. *Csoregh I., Czugler M., Weber E., Ahrendt J.* // J. Incl. Phenom. — 1990. — **8**. — P. 309 — 322.
13. *Czugler M., Weber E.* // J. Incl. Phenom. — 1991. — **10**. — P. 355 — 366.
14. *Czugler M., Kalman A., Weber E., Ahrendt J.* // Supramol. Chem. — 1993. — **1**. — P. 163 — 170.
15. *Gallardo O., Csoregh I., Weber E.* // J. Chem. Crystallogr. — 1995. — **25**. — P. 769 — 776.
16. *Ibragimov B.* // J. Incl. Phenom. — 1999. — **34**. — P. 345 — 353.
17. *Ibragimov B.T.* // CrystEngComm. — 2007. — **9**. — P. 111 — 118.
18. *Weber E., Csoregh I., Stensland B., Czugler M.* // J. Amer. Chem. Soc. — 1984. — **106**. — P. 3297 — 3306.
19. CrysAlisPro, Version 1.171.33.40, 2007. Oxford Diffraction, UK.
20. *Sheldrick G.M.* // Acta Crystallogr. — 1990. — **A46**. — P. 467 — 473.
21. *Sheldrick G.M.* SHELXL-97. Program for the Refinement of Crystal Structures. — University of Gottingen, Germany, 1997.
22. *Siemens, XP.* Molecular Graphics Program. Version 5.03. Siemens Analytical X-Ray Instruments Inc. — Madison, Wisconsin, USA, 1994.
23. *Izotova L., Ibragimov B., Ashurov J., Talipov S., Weber E.* // J. Cryst. Growth Des. — 2006. — **6**. — P. 2523 — 2529.
24. *Saenger W., Lindner K.* // Angew. Chem., Int. Ed. — 1980. — **19**. — P. 398 — 399.