

На кафедрах органической химии и оборудования пищевых производств ФГБОУ ВПО КНИТУ много лет ведётся целенаправленный поиск биологически активных соединений с целью разработки рациональной технологии и организации промышленного производства отечественных лекарственных субстанций [1-3]. К числу важных препаратов принадлежат лекарственные средства, стимулирующие метаболические процессы. Это имеет большое значение в медицине и ветеринарии. Гепатозы животных и птиц различной этиологии наносят большой урон мясной отрасли сельского хозяйства. Попадание в корма токсикантов техногенного и природного происхождения вызывает тяжёлые поражения печени, что отрицательно сказывается на их продуктивности [4]. Для нейтрализации указанных негативных факторов достаточно широко используют различного рода адсорбенты и гепатопротекторы, одним из которых является диизопропиламмония дихлорацетат (дипромоний) [5], который нашёл широкое применение в медицинской практике. Его применяют при хронических гепатитах и жировой дистрофии печени, облитерирующем эндартериите и атеросклерозе сосудов мозга, хронических заболеваниях лёгких, а также для уменьшения побочных реакций, связанных с применением противотуберкулёзных препаратов [5, 6]. В связи с требованиями перехода производства лекарственных препаратов на GMP особое значение приобретает качество выпускаемой продукции, поскольку примеси, даже в незначительных количествах, могут вызывать в организме нежелательные процессы. При производстве ветеринарных препаратов существенное значение имеет факт образования ими кристаллогидратов и сесквисолей. Причём, на структуру получаемого соединения влияет метод их получения. Для использования в медицинской и ветеринарной практике с применением механохимической технологии нами синтезирован кристаллический диизопропиламмония дихлорацетат, производство которого в настоящее время в Российской Федерации отсутствует. С целью расширения областей применения дипромония, в частности, в ветеринарии, изучена его кристаллическая структура методом монокристалльного рентгеноструктурного анализа (РСА). Бесцветные пластинчатые монокристаллы диизопропиламмония дихлорацетата были получены из раствора в термостатированных условиях при 200С, с точностью до 0,10С при медленном испарении. Рентгеноструктурный анализ монокристаллов дипромония проведён в Отделении рентгеноструктурных исследований Центра коллективного пользования ЦКП САЦ на базе Лаборатории дифракционных методов исследований ИОФХ им. А.Е.Арбузова КазНЦ РАН. Кристаллографические характеристики соединения, параметры экспериментов и уточнения структур приведены в табл. 1. Эксперимент выполнен на автоматическом рентгеновском дифрактометре Bruker Smart Apex II CCD (MoK α , графитовый монохроматор, λ 0.71073 Å, 293 K). Структура была расшифрована с использованием программы SHELXS [8] и уточнена методом наименьших

квадратов с использованием программы SHELXL [9]. Все неводородные атомы уточнены в анизотропном приближении. Координаты атомов водорода (за исключением атомов водорода аминогруппы) рассчитаны на основе стереохимических критериев и уточнены по соответствующим моделям «наездника». Координаты атомов водорода аминогруппы выявлены из разностных карт электронной плотности и уточнены на заключительных стадиях в изотропном приближении. Сбор, редактирование данных и уточнение параметров элементарной ячейки выполнены с использованием пакета программ APEX2 [10]. Все расчеты произведены с использованием пакета программ WinGX [11]. Анализ межмолекулярных взаимодействий проведен с использованием программы PLATON [12]. Программа Mercury [13] использовалась для выполнения рисунков. Геометрия соединения показана на рисунке 1, а некоторые геометрические характеристики молекул приведены в таблице 2. Соединение кристаллизуется в виде соли, при этом диизопропиламинный катион, имея собственную симметрию C₂, теряет ее в кристалле, так что анион и катион находятся в общих положениях моноклинной ячейки. Метинные атомы водорода диизопропиламина отклонены от плоскости C-N-C фрагмента в разные стороны. Длины связей и валентные углы в молекуле соединения в пределах экспериментальных погрешностей близки к соответствующим стандартным значениям. Таблица 1 - Параметры кристаллов дипромония и условия рентгеноструктурного эксперимента

Соединение, брутто-формула C₆H₁₆N, C₂HCl₂O₂ Молекулярный вес (g/mol) 230.13 Сингония Моноклинная
Пространственная группа P21/c Z, Z' 4, 1 Параметры элементарной ячейки, a = 10.157(1) Å b = 9.076(1) Å c = 13.843(2) Å β = 106.262(1)° Объем, Å³ 1225.2(3)
F(000) 488 Плотность (выч.), г/см³ 1.248 Коэффициент поглощения, см⁻¹ 5.04
Область измерений по углу φ, град 2.72 ≤ φ ≤ 28.44 Измерено отражений 13334
Число наблюдаемых независимых отражений с I > 2σ(I) [R(int)] 2959 [R(int) = 0.0217] restraints / parameters] 6 / 149 Значения факторов расходимости, R1 / wR2 [I > 2σ(I)] 0.0415 / 0.1139 R1 / wR2 (все данные) 0.0629 / 0.1297 Параметр подгонки (goodness of fit on F²) 1.025 Максимальный и минимальный пики, e⁻·Å⁻³ 0.177 / -0.270

Таблица 2 - Длины связей в молекулах дипромония

Связь Длина связи, Å
C8-O1 1.232(2) C8-O2 1.213(2) C8-C7 1.524(2) C1-N1 1.494(2) C1-C3 1.498(3) C1-C2 1.511(3) C4-N1 1.493(2) C4-C6 1.505(3) C4-C5 1.509(3) C7-Cl1B 1.708(5) C7-Cl2A 1.737(5) C7-Cl2B 1.761(4) C7-Cl1A 1.826(4) N1-H12 0.83(2) N1-H11 0.84(2) O(2)-C(8)-O(1) 127.49(15) O(2)-C(8)-C(7) 119.07(14)

Рис. 1 - Строение молекул соединения в кристалле и схема нумерации

Супрамолекулярная структура в кристалле дипромония формируется главным образом за счет реализации классических водородных связей N-H...O типа. Два атома водорода аминогруппы участвуют в одинаковых водородных связях с атомами кислорода карбоксильных групп двух симметрически связанных с ней молекул с образованием зигзагообразных цепочек молекул вдоль кристаллографической оси 0b (рис.2). Параметры

взаимодействия N1-H11..O2' следующие: $d(N1...O2')$ 2.755(2)Å, $d(H11...O2')$ 1.95(2)Å, angle $\angle(N1-H11...O2')$ 162(1)°, (операция симметрии $x, -1+y, z$), взаимодействия N1-H12..O1" следующие: $d(N1...O1")$ 2.795(2)Å, $d(H12...O1")$ 1.97(2)Å, angle $\angle(N1-H12...O1")$ 173(1)°, ($2-x, -1/2+y, 1/2-z$). В этом же направлении действуют и взаимодействия C-H...O типа (показаны на рисунке 2 пунктирами красного цвета) между атомами кислорода и метинным атомом водорода ($d(H1...O1)$ 2.46Å). Рис. 2 - Фрагмент цепочки Н-связанных молекул в кристалле соединения I. Н-связи показаны пунктирными линиями красного (классические) и синего (C-H...O) цвета, вид примерно вдоль оси 0a В целом упаковка молекул соединения в кристалле характеризуется образованием бислоевых супрамолекулярных структур с внутренними гидрофильными фрагментами молекул и внешними гидрофобными сторонами, состоящими из хлорсодержащих фрагментов (рис.3). Причем внутри подобного бислоя Н-связанные цепочки анионов и катионов плотно упаковываются вдоль кристаллографического направления 0с, но существенных межмолекулярных взаимодействий (за исключением обычных Ван-дер-ваальсовых) между цепочками не наблюдается. Рис. 3 - Гофрированный слой Н-связанных молекул в кристалле соединения I. Водородные связи показаны пунктиром Связывание же бислоев между собой осуществляется за счет взаимодействий Н...Cl типа. Интересно отметить, что, в то время как положения атомов кислорода карбоксильной группы достаточно хорошо стабилизированы в кристалле за счет указанных водородных связей, атомы хлора оказываются разупорядоченными по двум положениям с относительными заселенностями 0.48 и 0.52. Тем не менее даже в разупорядоченном их положении наблюдаются взаимодействия Н...Cl типа с расстояниями между взаимодействующими атомами 2.92Å. Каков характер этой разупорядоченности - динамический или статистический - предстоит выяснить с помощью низкотемпературных экспериментов.