

LATVIJAS UNIVERSITĀTE
ĶĪMIJAS FAKULTĀTE

**4-(ACETILAMINO)BENZOSKĀBES UN
SLĀPEKLI SATUROŠU HETEROCIKLISKU
SAVIENOJUMU KOKRISTĀLI**

BAKALaura DARBS

Autors: **Mārtiņš Balodis**

stud. apl. nr. mb10061

Darba vadītājs: vadošais pētnieks Dr. chem. Liāna Orola

RĪGA

2013

ANOTĀCIJA

4-(Acetilamino)benzoscābes un slāpekli saturošu heterociklisku savienojumu kokristāli. Balodis M., darba vadītājs Dr. chem., vadošais pētnieks Orola L. Bakalaura darbs, 71 lappuse, 37 attēli, 13 tabulas, 59 literatūras avoti, 14 pielikumi. Latviešu valodā.

Darbā ir iegūti, analizēti un raksturoti 4-(acetilamino)benzoscābes kokristāli ar fenantridīnu, 4,4'-dipiridilu un akridīnu. Akridīna kokristālu gadījumā ir iegūtas divas polimorfās formas un monohidrāts. Kā analīzes metodes ir izmantotas: infrasarkanā spektroskopija, pulvera un monokristāla rentgendifraktometrija, diferenciāli termiskā analīze, diferenciāli skenējošā kalorimetrija un termogravimetriskā analīze. Akridīna kokristālu infrasarkanā spektru raksturošanai ir izmantotas molekulārās modelēšanas metodes.

4-(ACETILAMINO)BENZOSKĀBE, KOKRISTĀLI, KRISTALOGRĀFIJA, MOLEKULĀRĀ MODELĒŠANA, INFRASARKANĀ SPEKTROSKOPIJA.

ABSTRACT

Cocrystals of 4-(acetilamino)benzoic acid and nitrogen containing heterocyclic compounds. Balodis M., supervisor leading researcher Orola L. Bachelor's thesis, 71 pages, 37 figures, 13 tables, 59 literature references, 14 appendices. In Latvian.

Cocrystals of 4-(acetilamino)benzoic acid with phenanthridine, 4,4'-dipyridine and acridine have been obtained, analyzed and characterized in this work. Two polymorphic forms and monohydrate form have been obtained for the acridine cocrystals. Following methods of analysis have been used: infrared spectroscopy, powder and monocrystal X-ray diffraction, differential thermal analysis, differential calorimetric analysis and thermogravimetric analysis. Methods of molecular modeling have been applied to characterize infrared spectra of acridine cocrystals.

4-(ACETILAMINO)BENZOIC ACID, COCRYSTALS, CRYSTALLOGRAPHY, MOLECULAR MODELING, INFRARED SPECTROSCOPY.

SATURS

Apzīmējumu saraksts.....	5
Ievads.....	6
1. Literatūras apskats	8
1.1. Kokristālu raksturojums.....	8
1.2. Kokristālu modelēšana	10
1.3. Kokristālu iegūšanas metodes	12
1.4. Kokristālu analīzes metodes	15
1.5. Molekulārā modelēšana	17
1.6. 4-(Acetilamino)benzoscābe	18
2. Eksperimentālā daļa.....	20
2.1. 4-(Acetilamino)benzoscābes kokristālu iegūšana.....	20
2.2. 4-(Acetilamino)benzoscābes kokristālu analīze.....	21
3. Rezultāti un to izvērtējums.....	23
3.1. 4-AABS·fenantridīna kokristāls.....	23
3.2. 4-AABS·4,4'-dipiridila kokristāls.....	29
3.3. 4-AABS·akridīna kokristāls un tā kristāliskās formas.....	34
3.4. 4-AABS kokristālu ar slāpekli saturošiem heterocikliem strukturālie aspekti	46
Secinājumi	49
Izmantotā literatūra.....	50
Pielikumi.....	55

APZĪMĒJUMU SARAKSTS

4-AABS	4-(Acetilamino)benzoscābe
FAV	Farmaceutiski aktīvā viela
DTA	Diferenciāli termiskā analīze
TGA	Termogravimetriskā analīze
DSK	Diferenciāli skenējošā kalorimetrija
MRDA	Monokristāla rentgendifraktometrija
PRDA	Pulvera rentgendifraktometrija
RDA	Rentgendifrakcijas aina
KSD	Kembridžas struktūru datubāze

IEVADS

Farmācijā regulāri ir jāsastopas ar problēmu, ka savienojumam, kurš atbilst potenciālā zāļu kandidāta kritērijiem, ir nepiemērota šķīdība, biopieejamība, stabilitāte un citi fizikālķīmiskie raksturlielumi. Minēto raksturlielumu uzlabošanai biežāk izmantotās metodes ir sāļu un solvātu izveide, bet diemžēl ir limitēts savienojumu daudzums, ko iespējams ar tām iegūt. Pēdējās desmitgadēs, pateicoties kristālu inženierijas konceptu ieviešanai farmācijā, parādījusies alternatīva pieeja – kokristalizācija. Atšķirība no sāļu izveides, tai nav obligāts priekšnosacījums, ka farmaceitiski aktīvajai vielai jāsaturs viegli jonizēties spējīgas grupas un pastāv liels bioloģiski piemērotu molekulu skaits, kuras pielietojamas kokristālu izveidē.

4-(Acetilamino)benzoscābes molekula vienkopus sevī ietver divus funkcionālos elementus – karbonskābes un amīda grupu. Tām abām piemīt gan ūdeņraža saišu donora, gan akceptora īpašības. Tās ir iesaistītas ūdeņraža saišu veidošanā olbaltumvielās, nukleīnskābēs un citās bioloģiski svarīgās makromolekulās. Tāpēc šiem funkcionālajiem elementiem ir īpaša nozīme farmakoloģiskajā ķīmijā. 4-(Acetilamino)benzoscābe ir farmakoloģiski atzīts savienojums un, līdz ar to, piemērots kā kokristalizācijas partneris farmaceitiski aktīvajām vielām. Tā kā līdz šim datu bāzēs nav sastopams neviens kokristalizācijas mēģinājums ar 4-(acetilamino)benzoscābi, tad paveras iespēja jaunu kokristālu izveidei un iepriekš minēto funkcionālo grupu līdzās pastāvošo starpmolekulāro mijiedarbību pētījumiem.

Darba mērķis: iegūt 4-(acetilamino)benzoscābes un slāpekli saturošu aromātisko heterociklu kokristālus, analizēt un raksturot to struktūras, kā arī strukturālās līdzības un atšķirības iegūto kokristālu un izejvielu starpā.

Darba uzdevumi:

1. iegūt 4-(acetilamino)benzoscābes un fenantridīna kokristālus un noteikt to kristālisko un molekulāro struktūru;
2. iegūt 4-(acetilamino)benzoscābes un 4,4'-dipiridila kokristālus un noteikt to kristālisko un molekulāro struktūru;

3. iegūt 4-(acetilamino)benzoscābes un akridīna kokristālus un to kristāliskās formas kā arī noteikt to kristāliskās un molekulārās struktūras;
4. salīdzināt iegūto kokristālu struktūras un aprakstīt tajās sastopamās sakarības;
5. izmantojot molekulārās modelēšanas metodes, prognozēt 4-(acetilamino)benzoscābes un akridīna II polimorfās formas kristāliskajā struktūrā starpmolekulārās mijiedarbības.

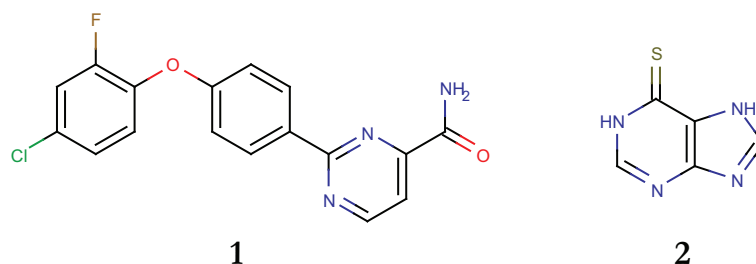
1. LITERATŪRAS APSKATS

1.1. Kokristālu raksturojums

Kokristāli ir strukturāli homogēni kristāliski savienojumi, kas satur divus vai vairāk neitrālus komponentus (kuri ir cietvielas laboratorijas apstākļos) stehiometriskos daudzumos un tie savā starpā ir saistīti ar nekovalentajām mijiedarbībām [1]. Tā ir tikai viena no vairākām šo kristālisko vielu definīcijām, jo vienprātība, ko saukt vai nesaukt par kokristālu, joprojām nav panākta. Pat tajā, kurš no terminiem ir piemērotāks – „kokristāls”, „ko-kristāls” vai arī „molekulārais komplekss” [2, 3]. Neskatoties uz to, iepriekš minētā definīcija sevī sekmīgi ietver to, ar ko terminu „kokristāls” pašlaik saprot lielākā zinātnieku daļa [4, 5].

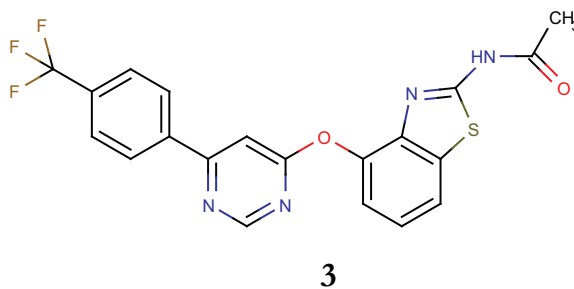
Kokristalizācijas nozīmība ir tajā, ka ar tās palīdzību var modificēt savienojuma fizikāli ķīmiskās īpašības, nesaraujot tā kovalentās saites un līdz ar to arī neizmainot tā ķīmisko reaģētspēju. Lielākā kokristālu pētījumu daļa notiek farmācijas ķīmijas jomā [1]. Farmaceutiski aktīvo vielu (FAV) biežākās problēmas ir saistītas ar šķīdību, šķīšanas ātrumu, biopieejamību un stabilitāti. Kokristāli veiksmīgi papildina līdz šim izmantotās iepriekš minēto problēmu risināšanas metodes – FAV pārvēršanu sāls, amorfajā vai tās polimorfajā formā [6, 7]. Tie arī ir parādījuši potenciālu atdalīt enantiomēru maisījumus, uzlabot vielu kristāliskumu un samazināt to higroskopiskumu [8-10].

Šķīdība un šķīšanas ātrums ir vieni no svarīgākajiem faktoriem, kuri nosaka zāļu efektivitāti un aktivitāti [7]. Piemēram, potenciālā zāļu kandidāta 2-(4-(4-hlor-2-fluorfenoksi))fenilpirimidīna-4-karboksamīda (**1**) (1.1. att.) kokristālam ar glutārskābi bija 18 reizes lielāks šķīšanas ātrums salīdzinājumā ar pašu zāļu kandidātu. Kokristalizācija veiksmīgi atrisināja 2-(4-(4-hlor-2-fluorfenoksi))fenilpirimidīna-4-karboksamīda (**1**) zemās orālās biopieejamības problēmu [11]. Tādai pašai problēmai risinājumu deva FAV 6-merkaptopurīna (**2**) (1.1. att.) kokristalizācija ar 4-hidroksibenzoskābi un 2,4-dihidrobenzoskābi. Kokristālu relatīvās šķīdības attiecībā pret 6-merkaptopurīna (**2**) šķīdību bija vidēji 1,8 reizes lielākas [12].



1.1. att. 2-(4-(4-Hlor-2-fluorfenoksi))fenilpirimidīna-4-karboksamīda (1) un 6-merkaptopurīna (2) stuktūrformulas

Ir veikti pētījumi [13-15], kuros meklēta korelācija starp kokristālu kušanas temperatūru un šķīdību. Vienā no tiem [14] FAV AMG-517 (3) (1.2. att.) kokristalizēja ar 10 dažādām karbonskābēm. Korelācija starp kokristālu veidotāja un kokristāla kušanas temperatūrām sasniedza 78% un korelācija starp kokristālu kušanas temperatūrām un to šķīdības konstantes logaritmiem bija nedaudz mazāka, 55%. Veicot līdzīgu pētījumu [13] ar 15 kokristāliem, kurus veidoja AMG-517 (3) (1.2. att.) ar dažādu funkcionālu grupu pārstāvošiem kokristalizācijas partneriem, šīs korelācijas bija vājas vai vispār netika novērotas.



1.2. att. AMG-517 struktūrformula

Līdz ar to var secināt, ka saistība starp kokristāla veidotāja un kokristāla kušanas temperatūrām pastāv, bet tā nav pietiekama, lai pilnībā varētu paļauties uz to izmantošanu savienojuma īpašību prognozēšanai. Lai šī korelācija izpildītos, ir būtiski, lai savienojumiem būtu vienādas funkcionālās grupas.

N. Schulteiss un *A. Newman* izpētīja [15] līdz tam brīdim publicēto literatūru un konstatēja, ka 26/50 (52%) kokristāliem kušanas temperatūras bija starp abu komponentu kušanas temperatūrām, 19/50 (38%) tās bija zemākas par abu komponentu kušanas temperatūrām un tikai 5/50 (10%) kušanas temperatūra bija tāda pati vai augstāka [15]. No tā var secināt, ka lielākajā daļā gadījumu kokristāla kušanas temperatūra būs zemāka vai starp abu komponentu kušanas temperatūrām.

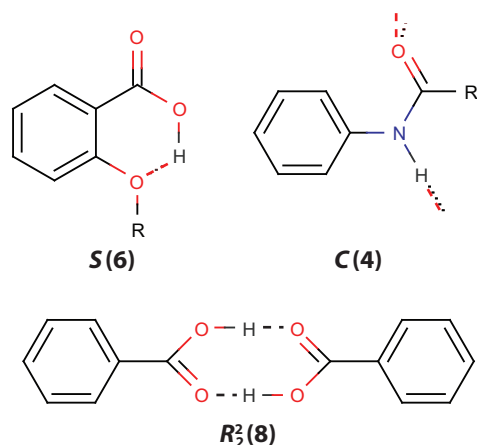
Kokristāli, tāpat kā citas kristāliskās cietvielas, var pastāvēt polimorfajās formās. Polimorfismu definē kā elementa vai savienojuma spēju kristalizēties vairāk nekā vienā atšķirīgā kristāliskā struktūrā [16, 1 lpp.]. Viens no polimorfo sistēmu iedalīšanas veidiem, ir to relatīvā termodinamiskā stabilitāte. Ja pastāv fāžu pārejas punkts, kurā divas polimorfās formas atrodas atgriezeniskā līdzsvarā, tad to starpā ir enantiotropa saistība. Ja šāds punkts nepastāv līdz abu formu kušanas temperatūrām, tad saistība ir monotropa [16, 25 lpp.]. Lai noteiktu, kuram saistības veidam pieder sistēma, var izmantot *A. Burger* un *R. Ramberger* ieteiktos likumus [17].

1.2. Kokristālu modelēšana

1990. gadā *M. C. Etter* nāca klajā ar 3 empīriskām likumībām kokristālu struktūras paredzēšanā:

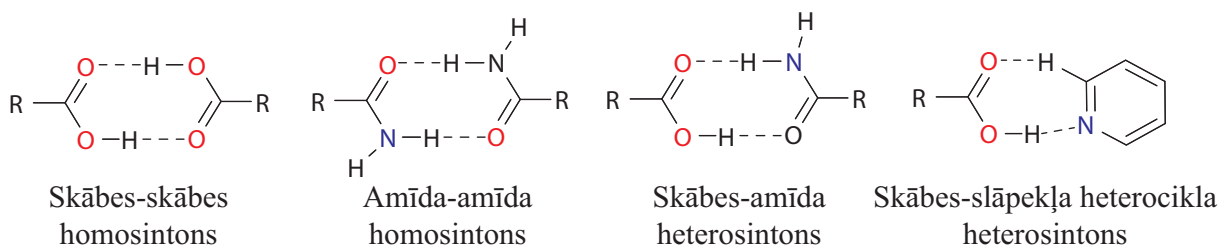
- 1) ūdeņraža saišu veidošanā iesaistās visi stiprie protonu donori un akceptori;
- 2) ja ūdeņraža saites var izveidot iekšmolekulāru gredzenveida sešlocekļu sistēmu, tad tām būs priekšroka attiecībā pret starpmolekulārajām ūdeņraža saitēm;
- 3) labākie protonu akceptori un donori, kas paliks pēc iekšmolekulāro ūdeņraža saišu izveidošanās, veidos starpmolekulārās ūdeņraža saites savā starpā.

Autore arī ieviesa ūdeņraža saišu motīvu apzīmējumu sistēmu. Vispārīgā pieraksta formula ir $G_d^a(n)$. G vietā var būt: C - ķēdes, R – gredzeni, D - dimēri vai citi diskrēti fragmenti, S - iekšmolekulārā ūdeņraža saite. Pakāpes rādītāja atrodas ūdeņraža akceptoru atomu skaits (a) un indeksā - ūdeņraža donoru atomu skaits (d). Aiz tiem iekavās ievieto kopējo iesaistīto atomu skaitu motīvā. Daži piemēri ir redzami 1.3. attēlā [18].



1.3. att. Ūdeņraža saišu motīvu apzīmējumu piemēri

1995. gadā G. R. Desiraju ieviesa apzīmējumu „supramolekulārais sintons”, kurš ātri vien guva vispārēju atzinību. Pēc viņa vārdiem tas ir „struktūrvienība supermolekulās (organisko savienojumu kristālos), kuru var izveidot ar zināmām vai iedomājamām sintēzes operācijām, iesaistot starpmolekulārās mijiedarbības”. 1.4. attēlā ir doti visbiežāk sastopamo supramolekulāro sintonu piemēri [19].

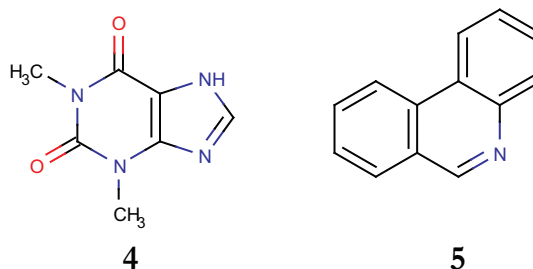


1.4. att. Biežāk sastopamo supramolekulāro sintonu piemēri

Ar molekulārās modelēšanas metodēm ir iegūtas supramolekulāro sintonu starpmolekulārās mijiedarbības enerģiju vērtības [20, 21]. Šie rezultāti ir izmantojami un papildina no kristalogrāfiskajām datu bāzēm iegūtos datus, lai paredzētu, kuri donori un akceptori veidos savā starpā ūdeņraža saites [22].

Svarīgs faktors kokristālu modelēšanā ir ΔpK_a (pK_{aH} (bāze) – pK_a (skābe)) starp reaģentiem. Neskatoties uz to, ka formāli pK_a neattiecas uz cieto fāzi, tas sniedz iespēju prognozēt kokristāls vai sāls veidošanos. Farmaceutiskajā industrijā $\Delta pK_a > 3$ izmanto kā kritēriju izvēloties pretjonu sāls izveidei [23]. Līdzīgi, ja $\Delta pK_a < 0$, ir sagaidāma kokristāla izveidošanās. $0 < \Delta pK_a < 3$ pastāv varbūtība gan sāls, gan kokristāla, gan jauktās formas

izveidei. Piemēram, teofilīna (4) (1.5. att.) kompleksu gadījumā, kad $0 < \Delta pK_a < 2,5$, novēroja 16 sāļus, 2 kokristālus un 2 jauktās formas [24].



1.5. att. Teofilīna (4) un fenantridīna (5) struktūrformulas

Latvijas Universitātes Ķīmijas fakultātes veiktajā pētījumā [25], fenantridīnam (5) (1.5. att.) ieguva 4 kokristālus ar 3 dažādām dikarbonskābēm, ja $\Delta pK_a < 2,56$ un 2 sāļus, ja $\Delta pK_a > 3,66$

Lai noteiktu, ir radies sāls vai kokristāls, var izmantot infrasarkanā spektroskopiju, neitronu difraktometriju, cietā stāvokļa kodolmagnētisko rezonansi vai arī analizēt saišu garumus un leņķus, kuri iegūti no monokristāla rentgendifraktometrijas datiem [26]. Piemēram, karbonskābes-piridīna tipa savienojumos saišu garumus un leņķus var izmantot sekojoši: kokristālos skābes karboksilgrupas C–O un C=O saišu garumu attiecība ir vidēji 1,08 un C–N–C leņķis piridīna aromātiskajā sistēmā ir vidēji $119,6^\circ$. Sāļos šie lielumi ir vidēji 1,02 un $122,2^\circ$ [27]. Literatūrā ir sastopami arī mēģinājumi paredzēt protona atrašanās vietu ar datormodelēšanas metožu palīdzību [28].

Izvērtējot iepriekš minēto var teikt, ka iespējas modelēt kokristālus ir plašas un ir iespējams prognozēt potenciālās starpmolekulārās mijiedarbības, izvēlēties atbilstošus kokristalizācijas partnerus un izvairīties no potenciāli neveiksmīgiem eksperimentiem.

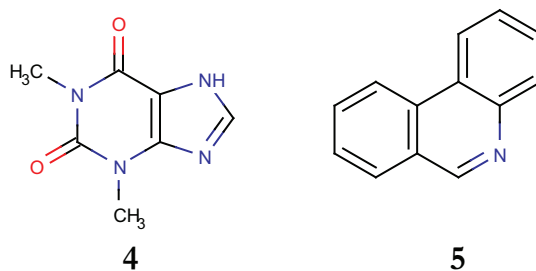
1.3. Kokristālu iegūšanas metodes

Klasiskākais kokristālu iegūšanas veids ir kristalizācija no šķīduma. Šādā veidā var iegūt kristālus, kuri ir piemēroti kristāliskās struktūras noteikšanai ar monokristāla rentgendifraktometrijas metodi. Parasti izmanto divas metodes. Pirmā – šķīdinātājā vai šķīdinātāju maisījumā izšķīdina abas izejvielas stehiometriskos daudzumos. Tā ir lietojama, ja abām vielām ir līdzīga šķīdība. Otrā – vielas izšķīdina nestehiometriskos daudzumos,

pamatojoties uz to atšķirīgo šķīdību. Abos gadījumos ir vairāki paņēmieni kā var veikt kristalizācijas procesu. Var ietvaicēt šķīdumu konstantā temperatūrā, izgulsnēt atdzesējot (ātri vai lēni) vai arī pievienot citu šķīdinātāju, kurā produkts nešķīst [6, 29]. Lai izlīdzinātu kokristālu veidojošo vielu šķīdības, kā arī, lai izvairītos no solvātu veidošanās, iesaka izmantot šķīdinātāju maisījumus [30].

Pirmā publikācija [31], kurā ir aprakstīta mērķtiecīga kokristālu sintēze, samaļot kopā abus reaģentus, parādījās tikai 1985. gadā. Tajā pētīja hinhidrona lādiņa pārnese kompleksus. Metodes vērtība ir tajā, ka salīdzinājumā ar kristalizāciju no šķīduma – tā ir ātra, neveidojas nevēlami solvāti un, pateicoties šķīdinātāja neizmantošanai, tā ir videi draudzīga. Trūkumi ir tādi, ka nevar iegūt monokristālu, galaprodukts var saturēt piemaisījumus un malšanas laikā var notikt amorfās formas veidošanās vai fāžu pāreja, kas var izmainīt vielas fizikālķīmiskās īpašības. Lai veiksmīgi norisinātos kokristālu veidošanās malšanas procesā, ir jāievēro divi priekšnoteikumi: vismaz vienai no izejvielām eksperimenta veikšanas temperatūrā ir jābūt kaut nedaudz gaistošai un produktu veidotajām starpmolekulārajām ūdeņraža saitēm jābūt stiprākām nekā izejvielās esošajām ūdeņraža saitēm [32].

2002. gadā *N. Shan* ar līdzstrādniekiem [33] atklāja, ka pievienojot nelielu šķīdinātāja daudzumu malšanas procesa laikā, ievērojami uzlabojas kokristālu veidošanās kinētika. Piemēram, cikloheksān-1,3,5-trikarbonskābi (**6**) (1.6. att.) maļot 1 h kopā ar 4,4'-dipiridilu (**7**) (1.6. att.), kokristalizācijas reakcija notika tikai daļēji.

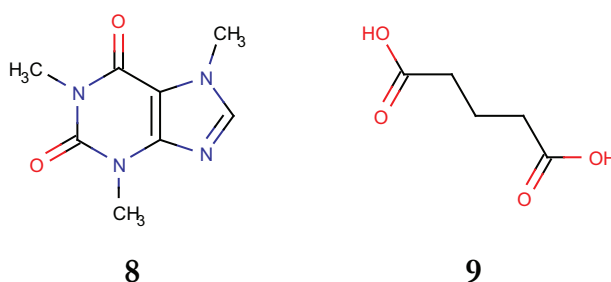


1.6. att. Cikloheksān-1,3,5-trikarbonskābes (6**) un 4,4'-dipiridila (**7**)
struktūrformulas**

Kad reakciju atkārtoja neliela metanola daudzuma klātienē, izejvielas jau 20 minūšu laikā pilnībā pārvērtās produktā. Šo atklājumu mēģināja skaidrot sekojoši: palielinās molekulu brīvības pakāpju skaits un molekulu sadursmju biežums, kā arī šķīdinātājs sekmē

jaunu kristālu aizmetņu rašanos. Autori arī secināja, ka ir svarīgi, lai vismaz viena no izejvielām būtu kaut daļēji šķīstoša izmantotajā šķīdinātājā [33].

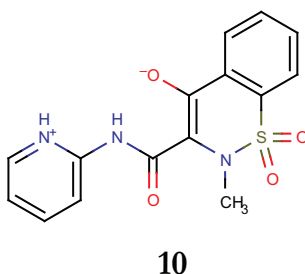
Šķīdinātāja izmantošana malšanas procesā var palīdzēt kontrolēt kokristālu polimorfo formu rašanos. To labi ilustrē kofeīna (8) un glutārskābes (9) (1.7. att.) 1:1 molekulārā kompleksa veidošanās.



1.7. att. Kofeīna (8) un glutārskābes (9) struktūrformulas

Ja izejvielas kristalizē no acetonitrila istabas temperatūrā, tad iegūst kokristāla divu polimorfo formu (I un II) maisījumu. Savukārt samalot izejvielas lodīšu dzirnavās bez šķīdinātāja, iegūst polimorfo formu I. Samalšanu veicot nepolārā šķīdinātāja, piemēram, heksāna klātienē, arī iegūst polimorfo formu I, bet to pašu izdarot polārāka šķīdinātāja, piemēram, acetonitrila klātienē, iegūst polimorfo formu II [34].

K. Fucke ar līdzautoriem [35] salīdzināja dažādas kokristālu iegūšanas metodes. Kā kokristālus veidojošu FAV izvēlējās pretiekaisuma ārstēšanā lietoto piroksikamu (10) (1.8. att.).



1.8. att. Piroksikama struktūrformula

No 540 veiktajiem kokristalizācijas eksperimentiem, kurus veica ar sakausēšanas, ietvaicēšanas, ātrās atdzesēšanas, lēnās atdzesēšanas, izgulsnēšanas un samalšanas

šķīdinātājā klātienē metodēm, apmēram puse rezultējās kristāliskas vielas ieguvē. 25% no iegūtajiem kristāliem bija kokkristāli. Pašas veiksmīgākās bija sakausēšanas un samalšanas šķīdinātāja klātienē metodes, kuras deva attiecīgi 88% un 66% kokkristālu. Ietvaicēšana no šķīdinātāja deva mazāk nekā 50% [35]. Jāņem vērā, ka dotais pētījums bija veikts tikai vienai konkrētai vielai un citu savienojumu gadījumā var iegūt atšķirīgu rezultātu.

1.4. Kokkristālu analīzes metodes

Biežāk izmantotās metodes kokkristālu analizēšanai ir rentgendifraktometrija, infrasarkanā un Ramana spektroskopija, termiskā analīze, mikroskopija un cietā stāvokļa kodolmagnētiskā rezonanse. Apsvērumi analītiskās metodes izvēlē parasti balstās uz metožu pieejamību, nepieciešamo informāciju, pieejamo analizējamās vielas daudzumu un analīzes veikšanai nepieciešamo vielas daudzumu [26].

Rentgendifraktometrija. Rentgendifraktometrija viennozīmīgi ir svarīgākā cietvielas struktūras noteikšanas metode. Tā ir balstīta uz monohromatisko rentgenstaru konstruktīvo interferenci, atstarojoties no kristālu veidojošo atomu elektroniem. Katoda lampā ar augstspriegumu (30–60 kV) paātrināti elektroni triecas pret tīra metāla (visbiežāk Cu vai Mo) anodu un izsit metālu sastādošajos atomos zemāko enerģijas līmeņu elektronus. To vietā pāriet elektroni no augstākiem enerģijas līmeņiem, emitējot vilni ar noteikta garuma starojumu. Lai radītu monohromatisku vilni, radīto starojumu filtrē ar monohromatoru un virza tālāk uz paraugu. Ja monohromatiskais rentgenstarojuma kūlis ar viļņa garumu λ krīt uz kristāla atomu plaknēm un atstarojoties staru intensitātes summējas, veidojas difrakcijas refleksi, kuri apmierina Brega (*Bragg*) vienādojumu (1.1):

$$n\lambda = 2d \sin \theta, \quad (1.1)$$

kur d – starpplakņu attālums, nm;

λ – rentgenstarojuma viļņa garums, nm;

θ – difrakcijas leņķis, °;

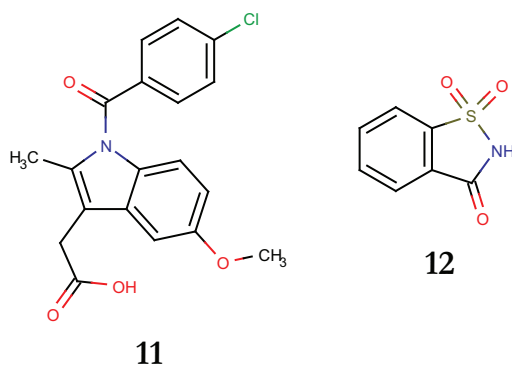
n – naturāls skaitlis [26, 36].

Rentgendifraktometrija dalās monokristāla un pulvera. Monokristāla rentgendifraktometrijā analizē savienojuma monokristālu un iegūst informāciju par tā kristālisko uzbūvi, tai skaitā par elementāršūnas izmēriem, atomiem, to izvietojumu telpā, savstarpējo saišu garumiem un leņķiem, kā arī starpmolekulārajām un iekšmolekulārajām mijiedarbībām. Difrakcijas aina tiek uztverta trijās dimensijās, atšķirībā no pulvera rentgendifraktometrijas, kurā informāciju iegūst tikai vienā dimensijā [26].

Pulvera rentgendifraktometrijā (PRDA) iegūto refleksu intensitātes tiek attēlotas kā funkcija no 2θ vai d . Rentgendifraktometriju pielieto kvalitatīvajai un kvantitatīvai analīzei, piemēram, fāžu pāreju noteikšanai, vielas tīrības pārbaudei un vielas identitātes noteikšanai. Lai noteiktu identitāti, parasti ir pietiekami, ja 10 stiprākie refleksi sakrīt ar precizitāti $\pm 0,10$ vai $\pm 0,20$ 2θ , °. PRDA priekšrocības ir tādas, ka analīze notiek samērā ātri, metode ir nesagraujoša un paraugs ir viegli sagatavojams. Metodes trūkumi ir sekojoši – nepieciešams relatīvi liels parauga daudzums, piemaisījumu detektēšanas limits ir $\sim 2\%$, kā arī analizējot vielas, var notikt refleksu pārklāšanās, kas ir raksturīga pie lielām 2θ vērtībām [37, 333-339].

Termiskā analīze. Plašāk pielietotās termiskās analīzes metodes ir diferenciāli termiskā analīze (DTA), diferenciāli skenējošā kalorimetrija (DSK) un termogravimetriskā analīze (TGA) [26].

DTA mēra temperatūras atšķirības izmaiņu atkarībā no laika dT/dt starp pētāmo paraugu un references materiālu. Abus paraugus pakļauj vienādam temperatūras režīmam, un tos silda vai atdzesē ar attiecīgu ātrumu. Līdzīgi darbojas DSK, tikai dT/dt vietā tiek mērīta pievadītā siltuma daudzuma izmaiņas atkarībā no laika dq/dt [26]. Ar tām var noteikt kušanas, sadalīšanās, sublimācijas un kristalizācijas temperatūras un fāžu pārejas. Piemērs DSK izmantošanai ir indometacīna (**11**) un saharīna (**12**) (1.9. att.) kokristāla veidošanās mehānisma pētīšana samalšanas iespaidā. Tā ļāva sekot līdzī reakcijas norisei un procesa entalpijas izmaiņām [38].



1.9. att. Indometacīna (11) un saharīna (12) struktūrformulas

Termogravimetrijā nosaka masas izmaiņu atkarībā no temperatūras. Ar šo metodi var kvantitatīvi noteikt gaistošus komponentus. Termogravimetriju parasti kombinē ar kādu no abām iepriekš aprakstītajām metodēm [26].

Infrasarkanā spektroskopija. Infrasarkanajā spektroskopijā pēta molekulu vibrāciju kustības, kuras izraisa infrasarkanā apgabala elektromagnētiskā starojuma absorbcija. Tā ir ātra, nesagraujoša, atļauj izmantot mazus vielas daudzumus un ir jutīga pret starpmolekulāro saišu un konformācijas izmaiņām [39]. Kokristāliem infrasarkanā spektroskopiju pielieto, lai noteiktu jaunu fāžu rašanos, identificētu funkcionālās grupas individuāliem komponentiem un raksturotu protona pārnesei [26]. Piemēram, par protona pārnesei skābi saturošos savienojumos ļauj spriest skābes karbonilgrupas svārstības radītās frekvences nobīde [40].

1.5. Molekulārā modelēšana

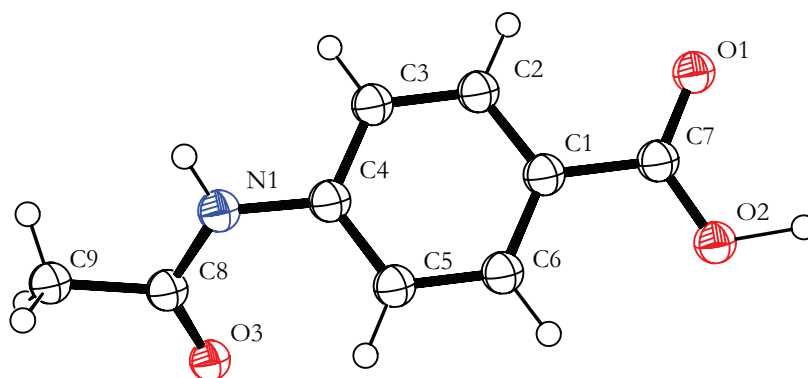
Molekulārā modelēšana ir tehniku kopums, kas, ar datora palīdzību, ļauj teorētiski pētīt ķīmiskās sistēmas. Molekulāro modelēšanu izmanto, lai aprēķinātu molekulāro ģeometriju, molekulu enerģijas un pārejas stāvokļus, reaģētspēju, lai simulētu kodolmagnētiskās rezonanses, infrasarkanās spektroskopijas un ultravioletos spektrus, kā arī, lai iegūtu vai paredzētu informāciju par citām pētāmās sistēmas fizikālķīmiskajām īpašībām [41].

Molekulārā modelēšana atvieglo cietvielu infrasarkanā spektru interpretāciju [42, 43]. Ir sarežģīti un dažkārt pat neiespējami eksperimentālajā infrasarkanajā spektrā piešķirt visām absorbcijas joslām konkrētu saišu vai saišu grupu vibrācijas. Toties, ar datorprogrammu aprēķinātajos un simulētajos infrasarkanajos spektros, katrai adsorbcijas

joslai ir skaidri zināma to radošā saites vai saišu grupas vibrācija. Līdz ar to molekulārās modelēšanās rezultāti sekmīgi papildina eksperimentālos rezultātus. Kā arī, no simulācijas iegūtās zināšanas ļauj ne tikai aprakstīt savienojumus ar jau zināmu struktūru, bet arī paredzēt kādas starpmolekulārās mijiedarbības veidosies vēl nenoskaidrotā struktūrā [42]. Infrasarkanā spektru simulēšanā visbiežāk izmantotās metodes, kuras sevī ietver teorijas līmeni (B3LYP) un bāzes funkciju komplektu (piemēram, 6-31G(d)), ir B3LYP/6-31G(d) [39, 42], B3LYP/6-31G(d,p) [44] un B3LYP/6-311+G(d) [39, 45]. s

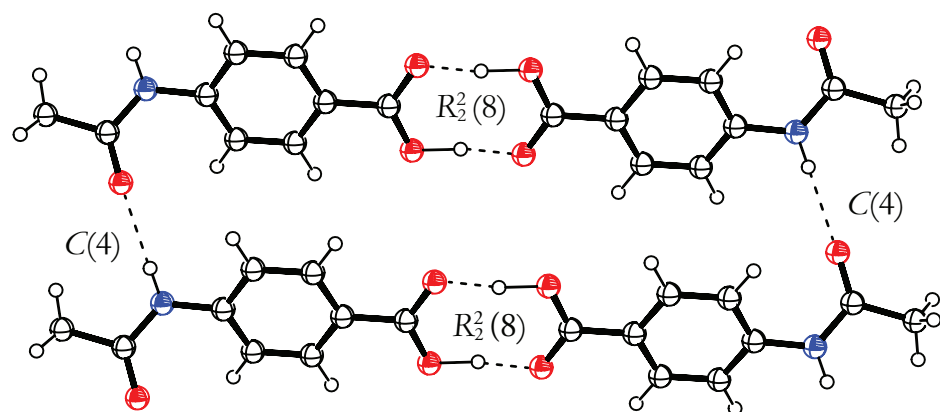
1.6. 4-(Acetilamino)benzoscābe

4-(Acetilamino)benzoscābe (4-AABS) (1.10. att.) ir farmakoloģiski atzīta viela, kura sekmīgi izmantota bakteriālo infekciju ārstēšanai un profilaksei [46, 47].



1.10. att. 4-(Acetilamino)benzoscābes molekulārā struktūra

4-AABS (**13**) ir noteikta [48, 49] molekulārā un kristāliskā struktūra. 4-AABS (**13**) struktūrā sastopamie supramolekulārie sintoni ir sekojošie – $R_2^2(8)$ karbonskābju gredzenveida homosintons un lineārs $C(4)$ amīda–amīda homosintons (1.11. att.). Šo sintonu kombinācija izveido lentveida sakārtojumu. Kristāliskā stāvoklī 4-AABS pastāv slāņainas struktūras veidā [49].



1.11. att. Supramolekulāro sintonu veidošanās 4-AABS struktūrā

4-AABS ir vāja skābe ar pK_a (25 °C, H₂O) = 4,30 [50]. Tās kušanas temperatūra ir 259–262 °C [51] un šķīdība ūdenī (21 °C) <0,1 g uz 100 mL ūdens [52].

Šobrīd pieejamās literatūras analīze neuzrāda datus par 4-AABS kokristālu esamību.

2. EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA

2.1. 4-(Acetilamino)benzoscābes kokristālu iegūšana

Lai iegūtu kokristālus, izmantoja sekojošās izejvielas un šķīdinātājus: 4-(acetilamino)benzoscābi (Реахим, ч), fenantridīnu (Sigma-Aldrich, 98% tīrs), 4,4-dipiridilu (Sigma-Aldrich, 98% tīrs), akridīnu (Реахим, ч), etanolu (Jaunpagasts Plus, 96% tīrs), acetonu (piegādātājs – Enola, >99,8% analītiski tīrs), acetonitrilu (piegādātājs – Enola, >99,7% analītiski tīrs), ūdeni (dejonizēts laboratorijā ar iekārtu CRYSTAL 5).

Kokristālu iegūšana, kristalizējot no šķīduma. 4-AABS un attiecīgo kokristalizācijas partneri (fenantridīns, 4,4'-dipiridils, akridīns) nosvēra uz analītiskajiem svāriem (KERN ALS 220-4N, precizitāte $\pm 0,1$ mg) 1:1 stehiometriskā daudzumu attiecībā un sildot izšķīdināja šķīdinātājā vai šķīdinātāju maisījumā. Izejvielu iesvari un izmantotie šķīdinātāji norādīti 2.1. tabulā. Iegūto šķīdumu nofiltrēja un ļāva lēnām iztvaikot 20 °C temperatūrā. Kad šķīdumā bija parādījušies kristāli, tos nofiltrēja un izžāvēja. Ja bija radušies pēc morfoloģijas atšķirīgi kristāli, tad tos iespēju robežās atdalīja un atlasīja paraugus monokristālu rentgendifraktometriskajai analīzei.

2.1. tabula

Izmantotie izejvielu iesvari un šķīdinātāji kokristalizācijai no šķīduma

Nr. p. k.	Izejvielas	Masa, mg	Šķīdinātājs	Tilpums, mL
1.	4-AABS	60,0	Etanols	4
	Fenantridīns	60,0	Acetonitrils	1
2.	4-AABS	100,0	Acetons	10
	4,4'-Dipiridils	87,1	Etanols	2
3.	4-AABS	60,0	Etanols	5
	Akridīns	60,0		

Kokristālu iegūšana samālot lodīšu dzirnavās. 4-AABS un attiecīgo kokristalizācijas partneri (fenantridīns, 4,4'-dipiridils, akridīns) nosvēra uz analītiskajiem svāriem (KERN ALS 220-4N, precizitāte $\pm 0,1$ mg) 1:1 vai 2:1 stehiometriskā daudzumu attiecībā. Nosvērtās vielas ievietoja malšanas 5 mL cilindrā, pievienoja 2 lodītes, ar

diametru 0,7 cm, 0,1 mL etanola un samala lodīšu dzirnavās MM301 Retsch. Izejvielu iesvari, malšanas laiks un malšanas frekvence norādīti 2.2. tabulā.

2.2. tabula.

Izejvielu iesvari, malšanas laiks un malšanas frekvence kokkristalizācijai samāļot lodīšu dzirnavās

Nr. p. k.	Izejvielas	Masa, mg	Malšanas laiks, min	Malšanas frekvence, Hz
1.	4-AABS Fenantridīns	200,0 200,0	40	25
2.	4-AABS 4,4'-Dipiridīns (1:1)	100,0 87,1	20	25
3.	4-AABS 4,4'-Dipiridīns (2:1)	200,0 87,1	40	25
4.	4-AABS Akridīns	200,0 200,0	20	25

2.2. 4-(Acetilamino)benzoscābes kokristālu analīze

Pulvera rentgendifraktometriskā analīze. Analizējamo paraugu saberza ahāta piestā un iepresēja stikla kivetē. Rentgendifraktogrammas uzņemšanai izmantoja pulvera rentgendifraktometru D8 ADVANCE (Bruker, 2005). Aparāta darba režīms: starojums Cu-K_α, anodspriegums 40 kV, anodstrāva 40 mA, 0,02 mm biezs Ni-K_β filtrs, spraugas: diverģences – 0,6 mm; pretizkliedes – 8 mm; pozīcijas jutīgais detektors LynxEye. Rentgendifraktogrammas uzņēma 2θ leņķu intervālā 3–35 ° ar soli 0,02 ° un skaitīšanas laiku 0,1 s uz soli.

Monokristālu rentgendifraktometriskā analīze. Kokristālu kristāliskās struktūras noteica ar monokristāla rentgendifraktometrisko metodi. Difrakcijas refleksu intensitāšu mērījumus kokristāliem veica sadarbībā ar Latvijas Organiskās sintēzes institūtu (Mg. chem. I. Sarceviča) ar automātisko monokristāla rentgendifraktometru Bruker Nonius KappaCCD (Mo K_α starojums, λ=0,71073 Å, 60 kV, 30 mA, φ un ω skenēšanas režīms). Izmantoto monokristālu izmēri un uzņemšanas temperatūra ir doti 2.3. tabulā.

Rentgenstruktūranalīzei izmantota monokristāla izmērs un mērījumu veikšanas temperatūra

Savienojums	Monokristāla izmērs, mm	Temperatūra, K
4-AABS·fenantridīns	0,5×0,2×0,2	173
4-AABS·4,4'-dipiridīls	0,7×0,5×0,2	173
4-AABS·akridīns	0,4×0,3×0,2	173
4-AABS·akridīns·H ₂ O	0,5×0,5×0,5	173

Datu apstrādei lietoja DENZO/SCALEPACK [53] datorprogrammu. Difrakcijas refleksu intensitātēm veica korekciju ar Lorenci un polarizācijas faktoriem. Monokristālu struktūras noteica ar tiešo metodi, izmantojot skaitļošanas programmu Sir2004 [54]. Visu savienojumu struktūras precizēja pēc mazāko kvadrātu metodes ar skaitļošanas programmas CRYSTALS [55] palīdzību.

Infrasarkanā spektroskopija. Nosvēra 30–40 mg 1 h 400 °C temperatūrā izkarsēta kālija bromīda un apmēram 1 mg analizējamās vielas. Kālija bromīdu un analizējamo vielu saberza piestā un saspieda tabletē. Ar Perkin Elmer FT-IR/FIR spektrometru izmērija absorbciju tukšam gaisam un tabletei 4000-400 cm⁻¹ reģionā.

Diferenciāli termiskā analīze/termogravimetrija. Analīzi veica ar iekārtām Seiko Exstar6000 TG/DTA6300 un DTG-60 (sadarbībā ar LU CFI, doc. G. Vaivars). Vielas paraugu ar masu 3–6 mg iesvēra alumīnija kausiņā un karsēja gaisa atmosfērā, temperatūras intervālā 25-300 °C, ar karsēšanas ātrumu 10 ° · min⁻¹.

Diferenciāli kalorimetriskā analīze. Analīzi veica sadarbībā ar RTU (A. Grigaloviča) ar diferenciāli skenējošo kalorimetru Mettler Toledo DSC1/200W. Karsēšanas ātrums 5 ° · min⁻¹, temperatūras intervāls 30–200 °C

Fāžu stabilitātes pārbaude 4-AABS·akridīna monohidrātam. 4-AABS·akridīna monohidrātu ievietoja gaisa termostatā un 1 h karsēja 105 °C un 120 °C temperatūrās.

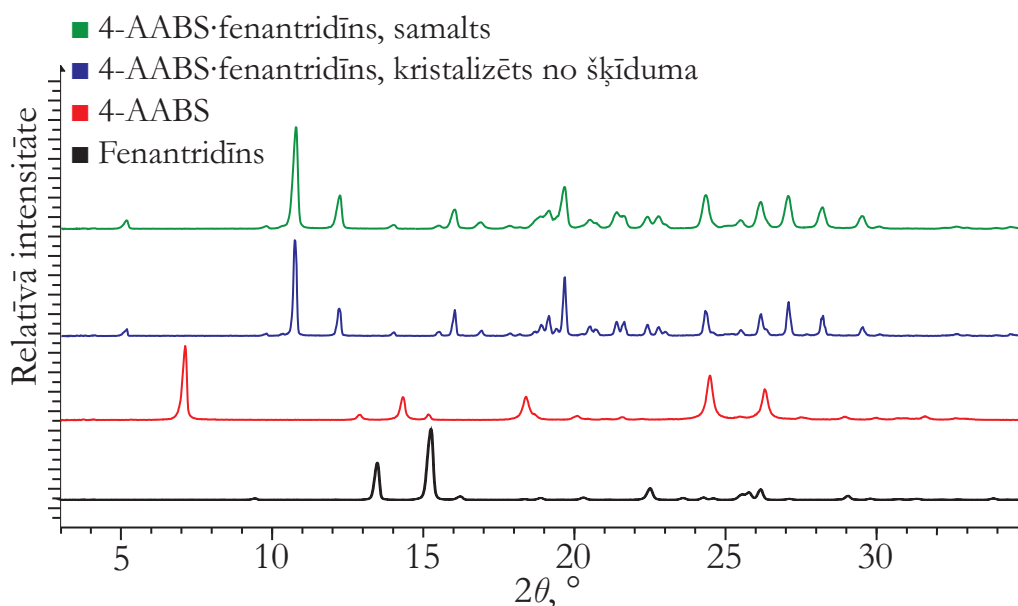
Molekulārā modelēšana. Visus aprēķinus veica sadarbībā ar Latvijas Organiskās sintēzes institūtu, Mg. chem. Arti Kinēnu, izmantojot GAUSSIAN 09 programmas pakotni [56]. Aprēķinos lietoja B3LYP apmaiņas korelācijas funkcionāli ar 6-31G(d) bāzes funkciju komplektu. Sākotnējai ģeometrijas optimizācijai kā izejas datus ņēma no monokristāla rentgendifraktometrijas iegūtās struktūras koordinātes. Struktūras optimizēja un simulēja to infrasarkanos spektrus. Iegūtos spektrus normalizēja, reizinot iegūto frekvenču vērtības ar 0,9614 [57]. Absorbciiju joslas raksturoja, izmantojot GAUSSIAN 09 programmas pakotnē ietverto vizualizācijas funkciju.

3. REZULTĀTI UN TO IZVĒRTĒJUMS

Kokristalizācijas partneru izvēlē lietoja sekojošos kritērijus: partnerim bija jābūt cietvielai laboratorijas apstākļos; ΔpK_a starp 4-AABS un kokristalizācijas partneri nedrīkstēja būt lielāks par 3; kokristalizācijas partnerim bija vismaz viens protonu akceptors (slāpekļis) aromātiskajā sistēmā. Pamatojoties uz šiem kritērijiem, izvēlējās šādus kokristalizācijas partnerus: 4,4'-dipiridilu, 2,2'-dipiridilu, akridīnu, kofeīnu, teofilīnu, fenantridīnu, nikotīnamīdu, 1,10-fenantrolīnu, benz(h)hinolīnu, pīrazīnkarboksamīdu, izoniazīdu, 2-etoksibenzamīdu, 2-aminopirimidīnu un fenazīnu. Kokristālus ieguva izmantojot divas metodes – kristalizāciju no šķīdinātāja un samalšanu lodīšu dzirnavās šķīdinātāja klātienē. Produktu rentgendifrakcijas ainas (RDA) salīdzināja ar izejvielu RDA, un no izejvielu refleksiem atšķirīgu produkta refleksu esamība kalpoja par kritēriju pētījumu tālākai veikšanai. Konstatēja, ka no visām izejvielām 4-AABS veidoja kokristālus ar fenantridīnu, akridīnu un 4,4'-dipiridilu, kurus tālāk izmantoja detalizētāku pētījumu veikšanai.

3.1. 4-AABS·fenantridīna kokristāls

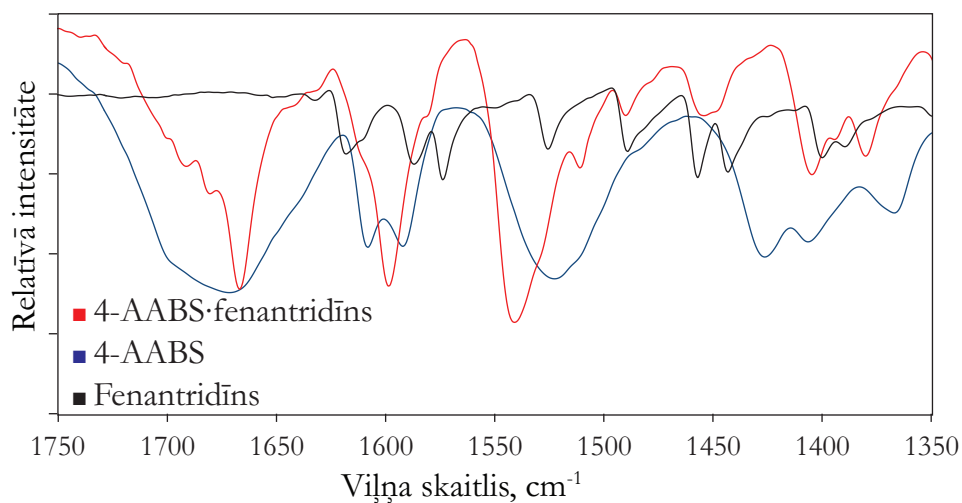
4-AABS·fenantridīna kokristāli iegūti, izejvielas 1:1 attiecībā kokristalizējot no šķīduma, kā arī samaļot lodīšu dzirnavās etanola klātienē. Veicot pulvera rentgendifrakcijas analīzi iegūtajiem produktiem un salīdzinot produktu un izejvielu rentgendifrakcijas ainas (3.1. att.), netika konstatēti izejvielu refleksi (4-AABS raksturīgākie refleksi pie 2θ leņķiem: 7,18 un 18,42 °, fenantridīna raksturīgākie refleksi pie 2θ leņķiem: 13,47 un 15,32 °). Tas liecina, ka, izmantojot abas sintēzes metodes, ir radies jauns savienojums.



3.1. att. RDA 4-AABS·fenantridīnam kristalizētam no šķīduma un samaltam lodīšu dzirnavās etanola klātbūtnē, fenantridīnam un 4-AABS

Produktam un to veidojošajām izejvielām veikta infrasarkanās spektrometrijas analīze.

3.2. attēlā ir redzamas attiecīgās spektrogrammas, kuras uzskatāmības nolūkos ir attēlotas 1750–1350 cm^{-1} intervālā.

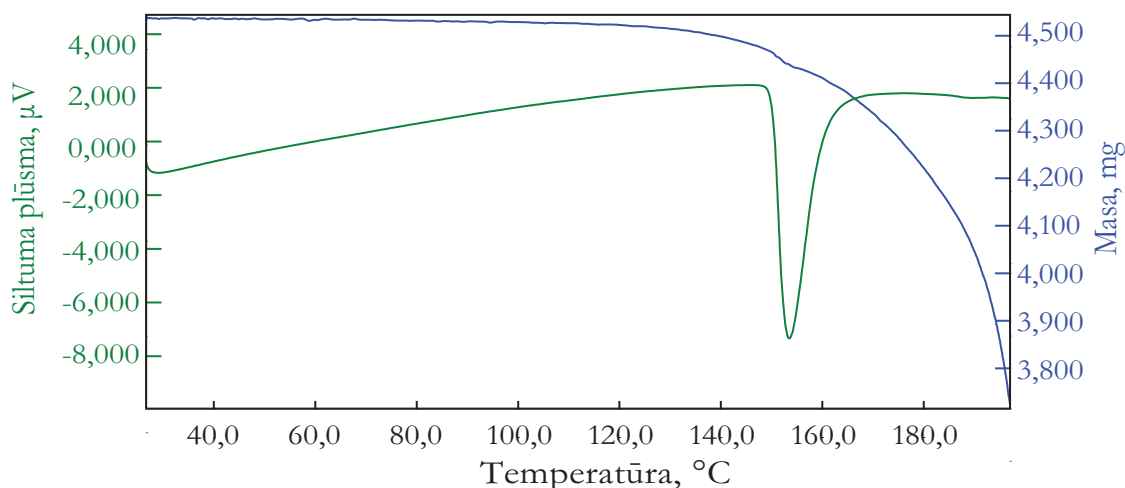


3.2. att. 4-AABS·fenantridīna, fenantridīna un 4-AABS infrasarkanie spektri

Aplūkojot spektrogrammas, var redzēt, ka produkta spektrs atšķiras no izejvielu spektriem. Tas apstiprina jauna savienojuma rašanos. Skābes karbonilgrupas vibrācijai atbilstošās absorbcijas maksimuma nobīde no 1672 cm^{-1} 4-AABS spektrā uz 1667 cm^{-1} produkta spektrā liecina par izmaiņām karboksilgrupas konformācijā un/vai ūdeņraža

saitēs. Fakts, ka absorbcijas maksimums nav pārvirzījies uz $\sim 1650\text{ cm}^{-1}$ liecina, ka produkts nav sāls.

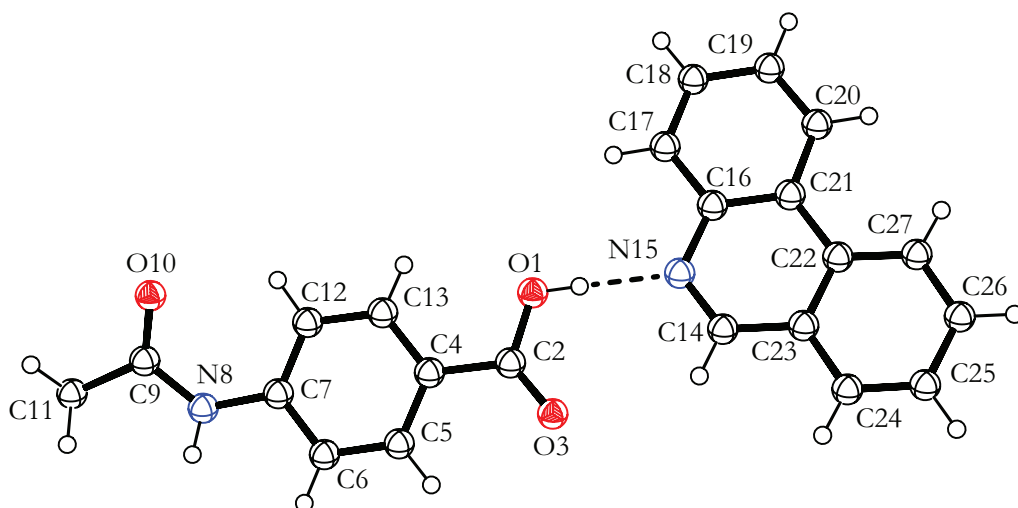
Izmantojot DTA/TGA analīzi, noteikts, ka kokristāla struktūra nesatur šķīdinātāju un tā kušanas temperatūras maksimums ir $153,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ (3.3. att.).



3.3. att. 4-AABS·fenantridīnam DTA/TGA līknes

Vienmērīgo masas zudums līdz endotermiskā efekta sākumam var skaidrot ar uz virsmas absorbētā ūdens zaudēšanu. Līdz ar endotermiskā efekta sākumu novēro izteiktu masas zudumu, ko rada izejvielas (fenantridīna, $T_{\text{kuš}} = 107\text{ }^{\circ}\text{C}$) iztvaikošana.

Produkta monokristāla rentgenstruktūranalīze apliecina, ka iegūts savienojums ar stehiometriju 1:1. No MRDA datiem simulētā pulvera RDA atbilst eksperimentāli iegūtajai. 4-AABS·fenantridīns kristalizējas ortorombiskajā singonijā $P2_12_12_1$ telpiskajā grupā ar vienu 4-AABS un vienu fenantridīna kristalogrāfiski neatkarīgām molekulām asimetriskajā vienībā (3.4. att.).



3.4. att. 4-AABS·fenantridīna molekulārā struktūra

Savienojuma kristalogrāfiskie dati ir doti 3.1. tabulā. Atomu koordinātes, saišu garumi un leņķu vērtības ir dotas 1., 2. un 3. pielikumā.

3.1. tabula

4-AABS·fenantridīna kristalogrāfiskie dati un struktūras precizēšanas parametri

Raksturojums	Vērtība
Empīriskā formula	C ₂₂ H ₁₈ N ₂ O ₃
Formulas masa, g mol ⁻¹	358,40
Singonija	Ortorombiskā
Telpiskā grupa	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Elementāršūnas parametri:	
<i>a</i> , Å	5,469(1)
<i>b</i> , Å	9,269(1)
<i>c</i> , Å	33,893(1)
<i>α</i> , °	90
<i>β</i> , °	90
<i>γ</i> , °	90
Elementāršūnas tilpums, <i>V</i> , Å ³	1718,1(4)
Molekulu skaits elementāršūnā, <i>Z</i>	4
Blīvums, <i>ρ_c</i> , g · cm ⁻³	1,385
Lineārais absorbcijas koeficients, <i>μ</i> , mm ⁻¹	0,093
<i>F</i> (000)	752
<i>θ</i> intensitāšu mērīšanas intervāls, °	1,202–27,868
Izmērīto refleksu skaits	4013
Neatkarīgo refleksu skaits	2385
Refleksu skaits ar intensitāti <i>I</i> > 3σ(<i>I</i>)	1569

Precizēto parametru skaits	244
GOF	0,9455
R1 indekss ($I > 3\sigma(I)$)	0,0403
R1 indekss (visiem datiem)	0,0741

Lai pārlicinātos par iegūtās vielas identitāti, analizēti 4-AABS·fenantridīna C–N–C saites leņķi fenantridīna molekulā, kā arī C2–O3 un C2–O1 saišu garumu attiecība 4-AABS molekulā. KSD datu bāzē (5.34 versija) [58] atrodams C–N–C saites leņķu vērtības 7 fenantridīna kokristāliem ar karbonskābēm ir robežās 117,74–119,62 °. Turpat atrodams leņķu C–N–C saites vērtības 3 fenantridīna protonētajām formām 121,62–122,86 °. Apskatot leņķa un saišu garumu attiecības vērtības 4-AABS·fenantridīnā, konstatēts, ka C–N–C leņķis ir 118,38 °, C2–O3 un C2–O1 saišu garumu attiecība ir 1,10, kas norāda, ka iegūtais savienojums ir kokristāls.

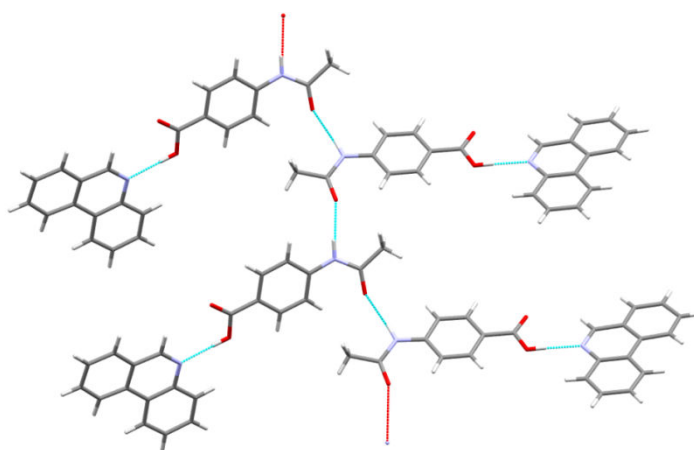
4-AABS molekulas konformāciju raksturo karboksilgrupas un amīdgrupas novietojums attiecībā pret aromātisko benzola sistēmu. 4-AABS·fenantridīnā 4-AABS skābes grupas un aromātiskās sistēmas C13–C4–C2–O1 diedrālais leņķis ir 6,14 ° (izejvielā: 5,04 °). Abu leņķu vērtības ir tuvas, tātad ūdeņraža saišu izmaiņas skābes grupas konformāciju nav būtiski ietekmējušas. 4-AABS amīda grupas un aromātiskās sistēmas diedrālais C9–N8–C7–C12 leņķis produktā ir 19,18 ° un izejvielā – 41,27 °. Atšķirību rada tas, ka gan izejvielā, gan produktā 4-AABS molekulas savā starpā saista viena veida ūdeņraža saites, bet dažāds ir 4-AABS molekulu izvietojums. Pie tam, amīda grupas konformācijas maiņa ļauj izveidoties iekšmolekulārai ūdeņraža saitei C12–H121…O10, kas dod papildus enerģijas ieguvumu. Ūdeņraža saišu raksturojošie parametri ir doti 3.2. tabulā.

3.2. tabula

4-AABS·fenantridīna ūdeņraža saišu parametri

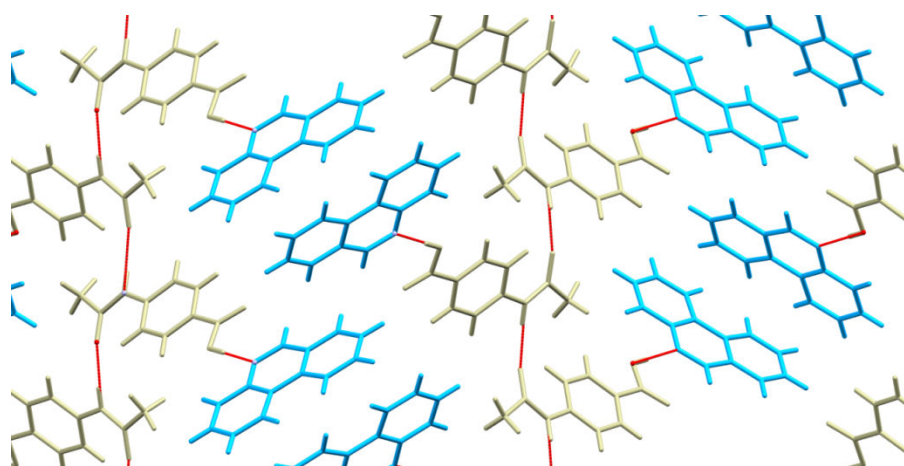
Nr.	Ūdeņraža saite D–H…A	Garums, Å			Leņķis, ° D–H…A	Simetrijas kods
		D–H	H…A	D…A		
1.	O1–H1…N15	0,86	1,83	2,687(4)	175	-1+x, y, z
2.	N8–H81…O10	0,89	2,07	2,949(4)	174	2-x, 1/2+y, 1/2-z
3.	C12–H121…O10	0,96	2,32	2,869(5)	116	iekšmolekulāra
4.	C13–H131…O1	0,95	2,40	2,751(5)	101	iekšmolekulāra
5.	C25–H251…O3	0,97	2,47	3,175(5)	129	1/2+x, 3/2-y, 1-z

4-AABS-fenantridīna kristāliskās struktūras pamatā ir 4-AABS un fenantridīna veidotais skābes–piridīna heterosintons ($D(2)$). To veido vidēji stipra $O1-H1\cdots N15$ ūdeņraža saite, kuru papildus stabilizē vāja $C13-H131\cdots O1$ iekšmolekulārā ūdeņraža saite 4-AABS molekulā. Otrs būtisks struktūras elements ir amīda–amīda homosintons ($C(4)$), kuru veido vidēji stipra $N8-H81\cdots O10$ ūdeņraža saite starp 4-AABS molekulām. Šī saite satur kopā bezgalīgas 4-AABS ķēdes, kuru sānos ir novietojušās fenantridīna molekulas (3.5. att.).



3.5. att. Ūdeņraža saišu veidošanās 4-AABS-fenantridīna struktūrā

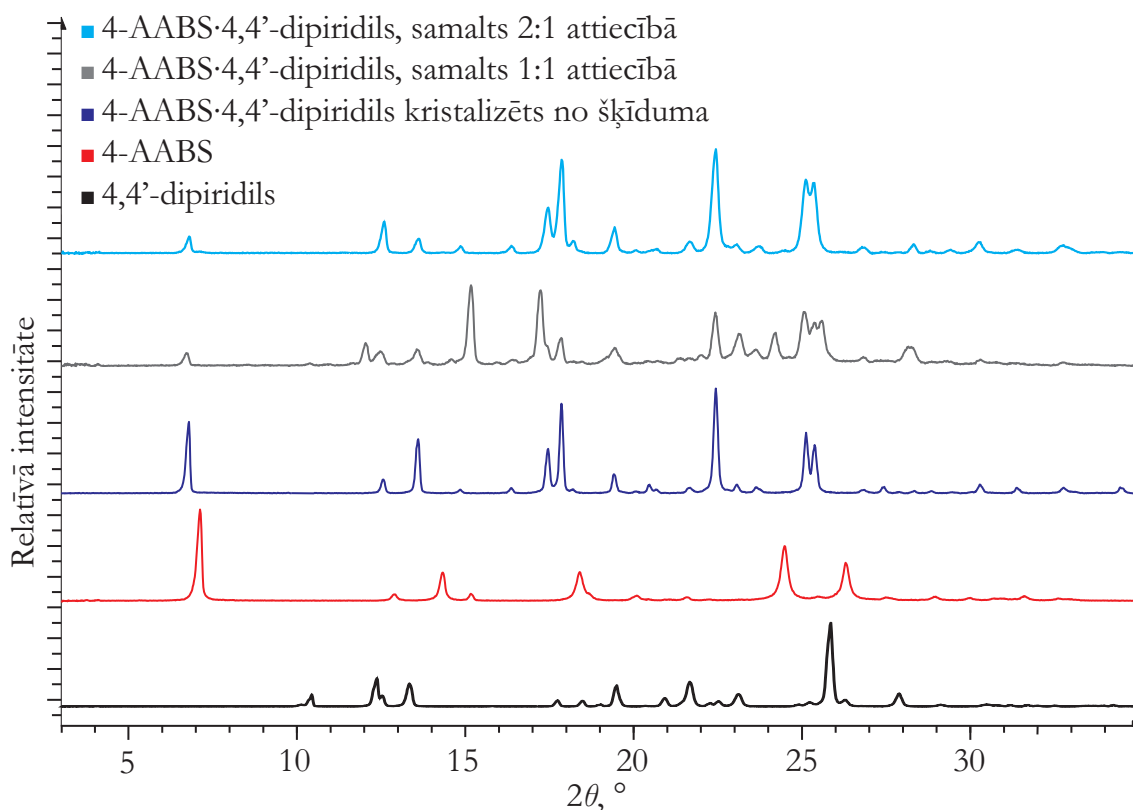
Bezgalīgās ķēdes, perpendikulāri a kristalogrāfiskajai asij, savā starpā savietojas paralēli, ar vienu pret otru pavērstām fenantridīna molekulām (3.6. att.).



3.6. att. 4-AABS-fenantridīna kristāliskās struktūras sakārtojums. Ar pelēko krāsu attēlotas 4-AABS molekulas, ar zilo krāsu attēlotas fenantridīna molekulas

3.2. 4-AABS·4,4'-dipiridila kokristāls

4-AABS·4,4'-dipiridila kokristāls iegūts, realizējot kokristalizāciju no šķīduma ar izejvielu attiecību 1:1. Veicot iegūtā produkta raksturošanu ar PRDA un salīdzinot izejvielu (4-AABS raksturīgākie refleksi pie 2θ leņķiem: 7,18 un 18,42 °; 4,4'-dipiridila raksturīgākie refleksi pie 2θ leņķiem: 21,70 un 25,97 °) un produkta RDA, noteikts, ka iegūts jauns savienojums (3.7. att.).

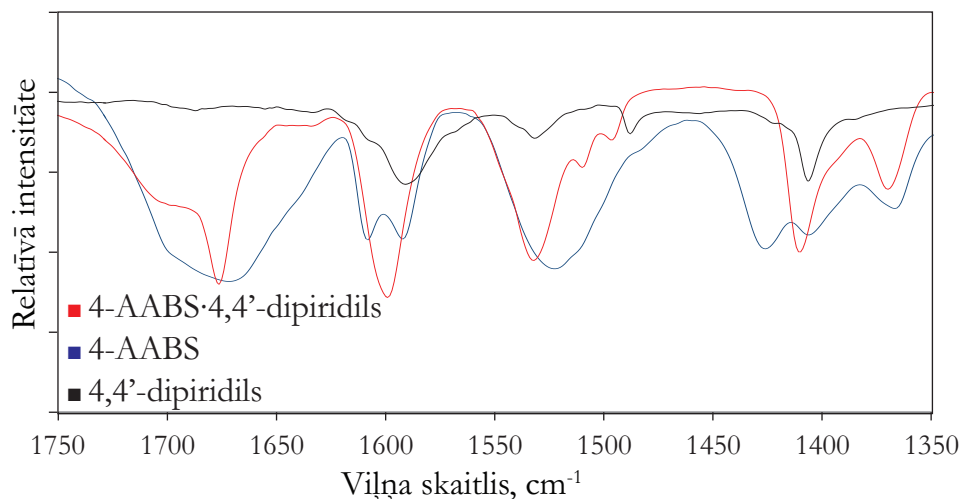


3.7. att. RDA 4-AABS, 4,4'-dipiridilam, 4-AABS·4,4'-dipiridilam, kas iegūts kristalizējot no šķīduma, kā arī samaļot 1:1 un 2:1 attiecībā

4,4'-Dipirils ir simetriska molekula, kurai abos galos atrodas slāpekļa atoms. No tā izriet pieņēmums, ka viena 4,4'-dipirila molekula var veidot ūdeņraža saites ar divām skābes molekulām, tādējādi radot savienojumu ar stehiometriju 2:1. Samaļot 4-AABS un 4,4'-dipiridilu 1:1 attiecībā lodīšu dzirnavās (pievienojot etanolu) iegūst vielu, kuras RDA (3.7. att.) redzams 4,4'-dipiridila, 4-AABS·4,4'-dipiridila (2:1) un nezināmas fāzes maisījums. Nezināmo fāzi iegūt tīrā veidā un identificēt neizdevās. Iespējams, ka tā ir 4-AABS·4,4'-dipiridila kokristāls ar stehiometriju 1:1, jo pastāv varbūtība, ka tikai viens

4,4'-dipiridila molekulas slāpekļis piedalās starpmolekulārās ūdeņraža saites veidošanā ar vienu skābes molekulu. Samaļot izejvielas 2:1 attiecībā (4-AABS pārākumā), iegūst vielu, kuras RDA atbilst no šķīduma kristalizētā 4-AABS·4,4'-dipiridila RDA (3.7. att.). Tas norāda, ka iepriekš izvirzītā hipotēze par 2:1 stehiometriju ir ticama.

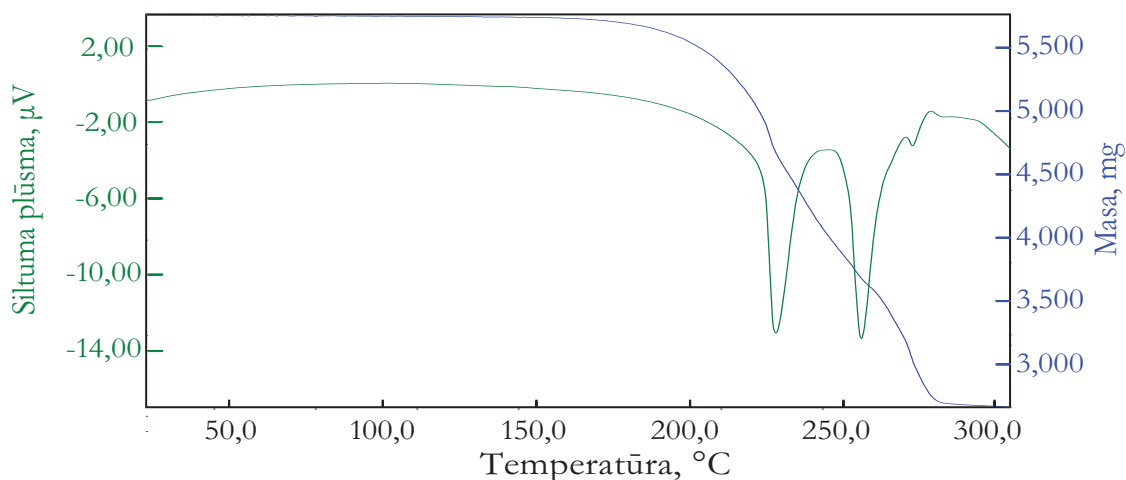
3.8. attēlā redzami 4-AABS·4,4'-dipiridila un to veidojošo izejvielu infrasarkanie spektri.



3.8. att. 4-AABS·4,4'-dipiridila, 4,4'-dipiridila un 4-AABS infrasarkanie spektri

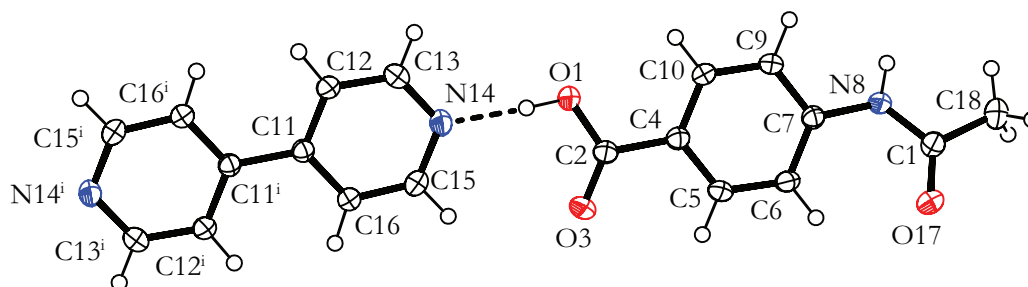
Izejvielu un produkta spektri atšķiras, līdz ar to ir pamats apgalvot, ka izveidojies jauns savienojums. Skābes karbonilgrupai raksturīgā absorbcijas josla produkta spektrā ir pārvirzījusies pa kreisi – no 1672 cm^{-1} uz 1686 cm^{-1} . Tā ir pazīme, ka šis savienojums ir kokristāls [59].

No DTA/TGA līknēm (3.9. att.) redzams, ka kūstot 228,2 °C temperatūrā 4-AABS·4,4'-dipiridils sadalās. Nākamā endoterma 255,5 °C temperatūrā norāda uz skābes kušanu sadaloties.



3.9. att. 4-AABS·4,4'-dipiridila DTA/TGA līkne

Lai apstiprinātu, ka iegūts kokristāls ar stehiometriju 2:1, tika veikta savienojuma monokristāla rentgenstruktūranalīze. No MRDA datiem simulētā pulvera RDA atbilst eksperimentāli iegūtajai. 4-AABS·4,4'-dipiridils kristalizējas monoklīnajā singonijā $P2_1/a$ telpiskajā grupā ar vienu 4-AABS un pusi 4,4'-dipiridila kristalogrāfiski neatkarīgām molekulām asimetriskajā vienībā (3.10. att.).



3.10. att. 4-AABS·4,4'-dipiridila molekulārā struktūra

Savienojuma kristalogrāfiskie dati ir apkopoti 3.3. tabulā. Atomu koordinātes, saišu garumi un leņķu vērtības ir dotas 4., 5. un 6. pielikumā.

3.3. tabula

4-AABS·4,4'-dipiridila kristalogrāfiskie dati un struktūras precizēšanas parametri

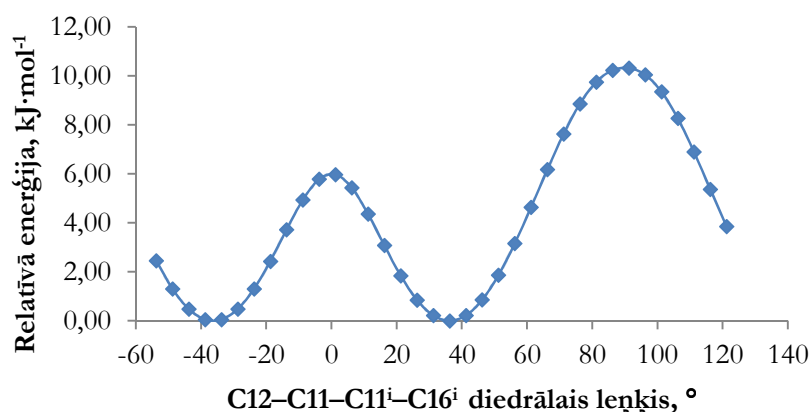
Raksturojums	Vērtība
Empīriskā formula	$C_{14}H_{13}N_2O_3$
Formulas masa, $g \cdot mol^{-1}$	257,27
Singonija	Monoklīnā
Telpiskā grupa	$P2_1/a$
Elementāršūnas parametri:	
a , Å	10,141(1)
b , Å	9,736(1)
c , Å	12,895(1)
α , °	90
β , °	98,104(10)
γ , °	90
Elementāršūnas tilpums, V , Å ³	1260,4(2)
Molekulu skaits elementāršūnā, Z	4
Blīvums, ρ_c , $g \cdot cm^{-3}$	1,356
Lineārais absorbcijas koeficients, μ , mm^{-1}	0,097
$F(000)$	540
θ intensitāšu mērīšanas intervāls, °	2,631–27,481

Izmērīto refleksu skaits	4719
Neatkarīgo refleksu skaits	2873
Refleksu skaits ar intensitāti $I > 3\sigma(I)$	2038
Precizēto parametru skaits	172
<i>GOF</i>	0,9782
R1 indekss ($I > 3\sigma(I)$)	0,0431
R1 indekss (visiem datiem)	0,0660

Protona pāreju no skābes uz bāzi dotajā savienojuma nenovēro. Par to liecina C–N–C leņķa vērtība 4,4'-dipiridila molekulā, kas ir 116,2 °. KSD datu bāzē (5.34 versija) [58] atrodamās 4,4'-dipiridila kokristālu C–N–C leņķu vērtības ir 115,77–117,12 °, sāļu C–N–C leņķu vērtības – 121,71–122,43 °. Par to, ka dotā viela ir kokristāls liecina arī skābes grupas C2–O3 un C2–O1 saišu attiecība (1,08).

4-AABS·4,4'-dipiridila konformāciju raksturo 4-AABS molekulas diedrālie leņķi un 4,4'-dipiridila ciklu novietojums vienam attiecībā pret otru. 4-AABS skābes grupas un aromātiskās sistēmas C10–C4–C2–O1 diedrālais leņķis ir 1,35 °, kas no attiecīgajā izejvielā esošā diedrālā leņķa (5,04 °) būtiski neatšķiras. Toties 4-AABS amīda grupas un aromātiskās sistēmas diedrālais C1–N8–C7–C6 leņķis ir 21,21 °, kas atšķiras no izejvielas (4-AABS) diedrālā leņķa (41,27 °) par 20,06 °. To skaidro tāpat kā 4-AABS·fenantridīna kokristāla gadījumā – produktā un izejvielā ir dažāds 4-AABS molekulu izkārtojums, kurš ļauj ieņemt enerģētiski izdevīgāku konformāciju.

4-AABS·4,4'-dipiridila kokristālā 4,4'-dipiridila molekula ir praktiski planāra (diedrālā leņķa C12–C11–C11ⁱ–C16ⁱ vērtība 0,45 °). KSD datu bāze atrodamās diedrālo leņķu vērtības 4,4'-dipiridila kokristālos un solvātos ir 18–34 ° (11 no 14 apskatītajām struktūrām) vai ~0 ° (3 no apskatītajām 14 struktūrām). Lai pārlicinātos, kura leņķa vērtība atbilst stabilākajai molekulas konformācijai, ar B3LYP/6-31G(d) metodi aprēķināta 4,4'-dipiridila C12–C11–C11ⁱ–C16ⁱ diedrālā leņķa relatīvās enerģijas līkne (3.11. att.).



3.11. att. 4,4'-dipiridila molekulas C12-C11-C11ⁱ-C16ⁱ diedrālā leņķa relatīvās enerģijas līkne

No līknes redzams, ka stabilākā konformācija atbilst diedrālā leņķa vērtībai 36 °. Tā arī ir saskaņā ar iepriekš minētajām datu bāzes leņķu vērtībām. Aprēķini rāda, ka molekulas planārā konformācija, ar leņķa vērtību 0 °, atrodas potenciālās enerģijas lokālajā maksimumā. Attiecinot veiktos aprēķinus uz 4,4'-dipiridilu kokristālā, izriet, ka tas ir ieņēmis enerģētiski neizdevīgu konformāciju. Šajā konformācijā to notur vājas C12-H121...O3 un C16-H161...O3 ūdeņraža saites (3.4. tab.). Tās ierobežo ciklu rotāciju ap C11-C11ⁱ saiti un ļauj pārvarēt nelielo enerģijas barjeru (~6 kJ · mol⁻¹).

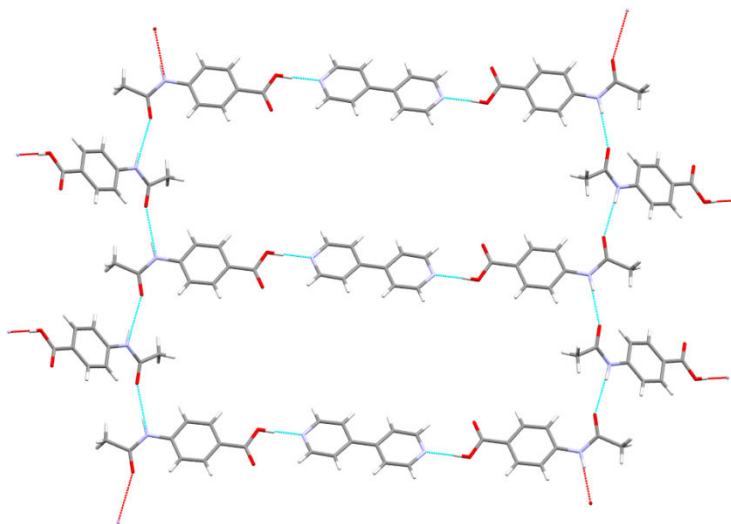
3.4. tabula

4-AABS·4,4'-dipiridila ūdeņraža saišu parametri

Nr.	Ūdeņraža saite D-H...A	Garums, Å			Leņķis, ° D-H...A	Simetrijas kods
		D-H	H...A	D...A		
1.	O1-H12...N14	0,88	1,74	2,616(2)	177	
2.	N8-H81...O17	0,88	2,16	3,010(2)	164	-1/2+x, 3/2-y, z
3.	C5-H51...O1	0,95	2,55	3,197(2)	125	1/2+x, 1/2-y, z
4.	C6-H61...O17	0,95	2,34	2,903(2)	118	iekšmolekulāra
5.	C12-H121...O3	0,95	2,34	3,273(2)	166	1/2+x, 1/2-y, z
6.	C16-H161...O3	0,95	2,48	3,421(2)	168	1/2-x, 1/2+y, -z

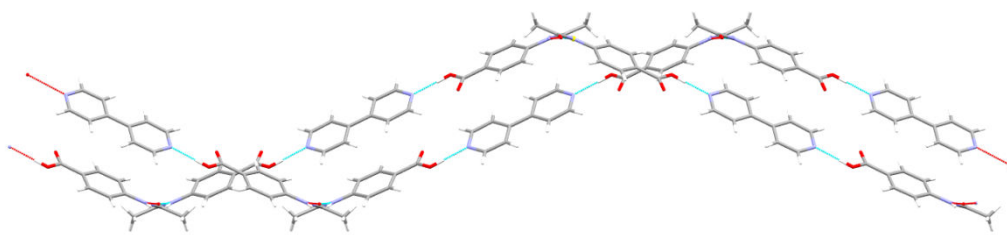
4-AABS·4,4'-dipiridila struktūru veido 4-AABS un 4,4'-dipiridila radītais skābes-piridīna heterosintons (*D*(2)), kā arī 4-AABS molekulu radītais amīda-amīda homosintons (*C*(4)). Skābes-piridīna heterosintonu veido vidēji stipra O1-H12...N14

ūdeņraža saite. To papildus stabilizē trīs vājas C5-H51...O1, C12-H121...O3, C16-H161...O3 ūdeņraža saites. Vidēji stipra N8-H81...O17 ūdeņraža saite starp skābes molekulām veido amīda-amīda homosintonu. Tas rada bezgalīgas ķēdes, kuras savā starpā ir savienotas ar 4,4'-dipiridila molekulām (3.12. att.).



3.12. att. Ūdeņraža saišu veidošanās 4-AABS·4,4'-dipiridila struktūrā

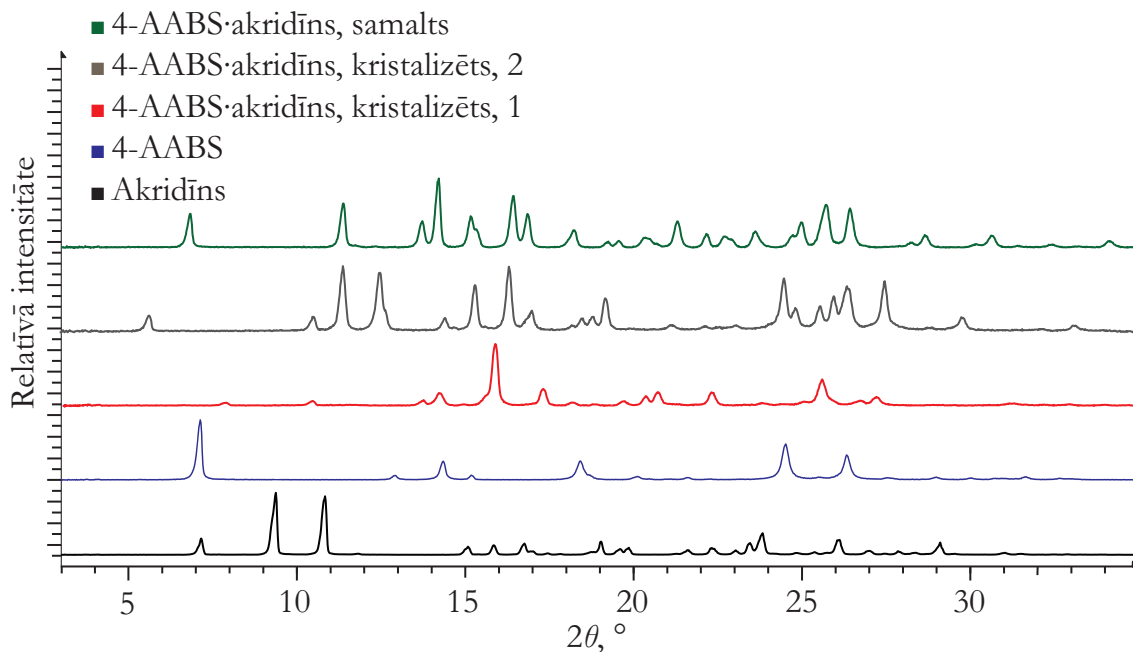
Rezultātā 4-AABS·4,4'-dipiridila kristāliskā struktūra sastāv no zigzagveida slāņiem (3.13. att.).



3.13. att. 4-AABS·4,4'-dipiridila zigzagveida struktūras sakārtojums

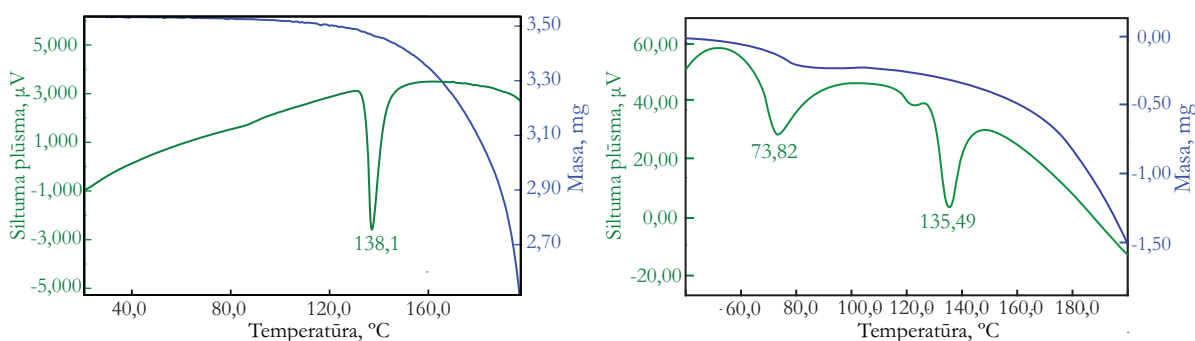
3.3. 4-AABS·akridīna kokristāls un tā kristāliskās formas

Kokristalizējot 4-AABS un akridīnu 1:1 attiecībā no etanola šķīduma, iespējams iegūt divas atšķirīgas kristāliskās formas kuru RDA parādītas 3.14. attēlā. Kā redzams, jauniegūtās formas nesatur izejvielu piemaisījumus (4-AABS raksturīgākie refleksi pie 2θ leņķiem: 7,18 un 18,42 °, akridīna raksturīgākie refleksi pie 2θ leņķiem: 9,34 un 10,87 °).



3.14. att. RDA kokristālam, kas kristalizēts no šķīduma etanolā 1. un 2. reizi un samalts etanola klātbūtnē, kā arī izejvielām: akridīnam un 4-AABS

Abas no šķīduma iegūtās formas analizētas ar DTA/TG (3.15. att.).

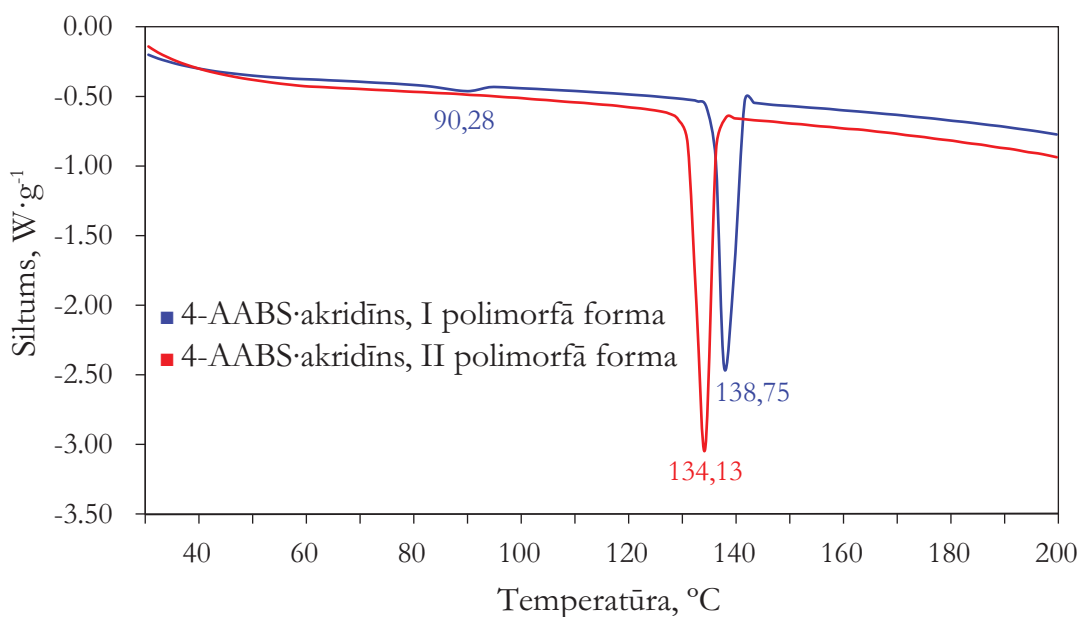


3.15. att. DTA/TG līknes 4-AABS·akridīnam iegūtam pirmajā (pa kreisi) un otrajā (pa labi) kristalizācijas reizē

Anaīžu rezultāti rāda, ka pirmās kristalizācijas laikā iegūtā forma nesatur šķīdinātāju un tās kušanas temperatūra ir 138,1 °C. Otrās kristalizācijas reizē iegūtā 4-AABS·akridīna DTA līknē redzamais pirmais endotermiskais efekts (ar maksimumu 73,82 °C) norāda uz šķīdinātāja esamību struktūrā. Par to liecina masas zudums TG līknē (5,53%) šīs endoterms apgabalā. Vēlāk veiktās MRDA dati apstiprina šķīdinātāja esamību struktūrā un no tiem izriet, ka otrajā kristalizācijas reizē iegūtā forma ir 4-AABS·akridīna

monohidrāts. Bezūdens/hidratētās formu rašanos var skaidrot ar gaisa relatīvā mitruma atšķirībām abu sintēžu norises laika periodā (pirmajā reizē: $\approx 20\%$, otrajā reizē: $\approx 35\%$). Otrās endotermas (ar maksimumu $122,66\text{ }^{\circ}\text{C}$) identitāte pagaidām nav noskaidrota. To, iespējams, rada piemaisījums. Trešo endotermu (ar maksimumu $135,49\text{ }^{\circ}\text{C}$) rada dehidratācijas rezultātā iegūtās formas kušana un sadalīšanās.

Ja izejvielas samalī lodīšu dzirnavās, iegūst 4-AABS·akridīna trešo kristālisko formu, kuras RDA atšķiras no iepriekš aprakstītajām formu RDA (3.14. att.). Veicot DSK analīzi (3.16. att.) samaltajai un pirmo reizi no etanola šķīduma kristalizētajām formām, konstatēts, ka šo savienojumu kušanas temperatūras ir atšķirīgas. Samaltās formas kušanas temperatūras maksimums ir $138,75\text{ }^{\circ}\text{C}$, bet kristalizētās formas kušanas temperatūras maksimums ir $134,13\text{ }^{\circ}\text{C}$.

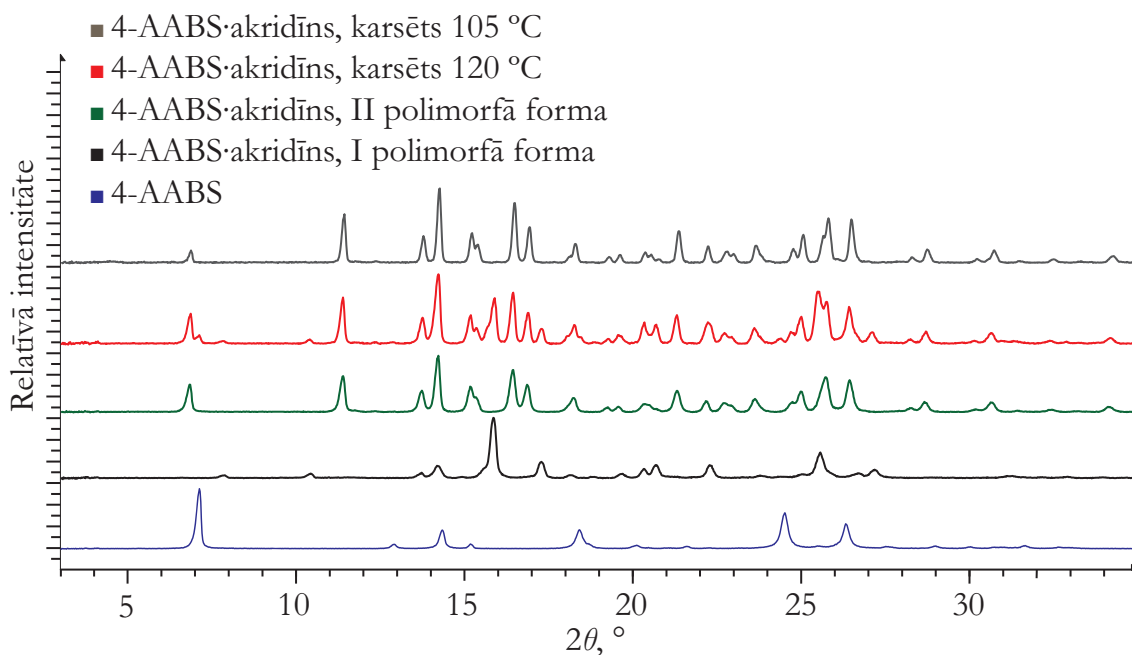


3.16. att. DSK līknes 4-AABS·akridīna I un II polimorfajām formām

No tā izriet, ka 4-AABS·akridīns spēj pastāvēt vismaz divās polimorfajās formās un monohidrātā formā. Polimorfās formas tālāk apzīmētas sekojoši: forma, kura iegūta pirmo reizi kristalizējot no šķīduma – polimorfā forma I, un forma, kura iegūta izejvielas samalot – polimorfā forma II. I polimorfās formas DSK līknē, ar maksimumu $90,28\text{ }^{\circ}\text{C}$, redzams vēl viens endotermiskais efekts. To, iespējams, rada fāžu pāreja. Diemžēl

atkārtojot sintēzi ar mērķi iegūt tīru polimorfo formu I, tas neizdevās, līdz ar to nav iespējams precīzi noskaidrot kāda polimorfā forma veidojas šīs fāžu pārejas rezultātā.

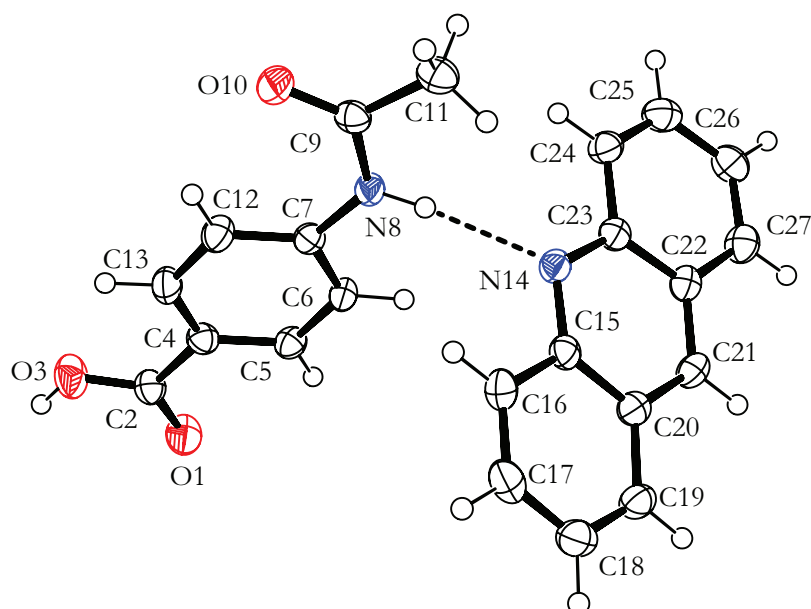
Veikta 4-AABS·akridīna monohidrāta dehidratācija, karsējot paraugu 105 °C temperatūrā 1 h. Pēc 0,5 h novēro savienojuma pilnīgu pārvēršanos II polimorfajā formā. Toties monohidrāta karsēšanu veicot 120 °C, pēc 1 h iegūst I un II polimorfo formu maisījumu ar 4-AABS. Abos gadījumos tālākas karsēšanas rezultātā pārmaiņas nenovēro.



3.17. att. 4-AABS·akridīna monohidrāta RDA pirms un pēc karsēšanas 105 un 120 °C temperatūrā

Tā kā atšķirībā no 4-AABS·akridīna polimorfās formas II, pārējās savienojuma kristāliskās formas (polimorfā forma I un monohidrāts) kristalizējas monokristālu veidā, tiem tika noteikta molekulārā un kristāliskā struktūra.

4-AABS·akridīna polimorfā forma I kristalizējas monoklīnajā singonijā $P2_1/n$ telpiskajā grupā ar vienu 4-AABS un vienu akridīna kristalogrāfiski neatkarīgām molekulām asimetriskajā vienībā (3.18. att.).



3.18. att. 4-AABS·akridīna polimorfās formas I molekulārā struktūra

Savienojuma kristalogrāfiskie dati doti 3.5. tabulā. Atomu koordinātes, saišu garumi un leņķu vērtības dotas 7., 8. un 9. pielikumā.

3.5. tabula

4-AABS·akridīna polimorfās formas I kristalogrāfiskie dati un struktūras precizēšanas parametri

Raksturojums	Vērtība
Empīriskā formula	C ₂₂ H ₁₈ N ₂ O ₃
Formulas masa, g · mol ⁻¹	358,40
Singonija	Monoklīnā
Telpiskā grupa	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>
Elementāršūnas parametri:	
<i>a</i> , Å	6,324(1)
<i>b</i> , Å	12,599(1)
<i>c</i> , Å	22,157(1)
<i>α</i> , °	90
<i>β</i> , °	95,492(10)
<i>γ</i> , °	90
Elementāršūnas tilpums, <i>V</i> , Å ³	1757,3(3)
Molekulu skaits elementāršūnā, <i>Z</i>	4
Blīvums, <i>ρ_c</i> , g · cm ⁻³	1,355
Līnējais absorbcijas koeficients, <i>μ</i> , mm ⁻¹	0,091
<i>F</i> (000)	752

θ intensitāšu mērīšanas intervāls, °	1,861–27,484
Izmērīto refleksu skaits	7025
Neatkarīgo refleksu skaits	4013
Refleksu skaits ar intensitāti $I > 0\sigma(I)$	1195
Precizēto parametru skaits	244
<i>GOF</i>	1,0332
R1 indekss ($I > 0\sigma(I)$)	0,0492
R1 indekss (visiem datiem)	0,1280

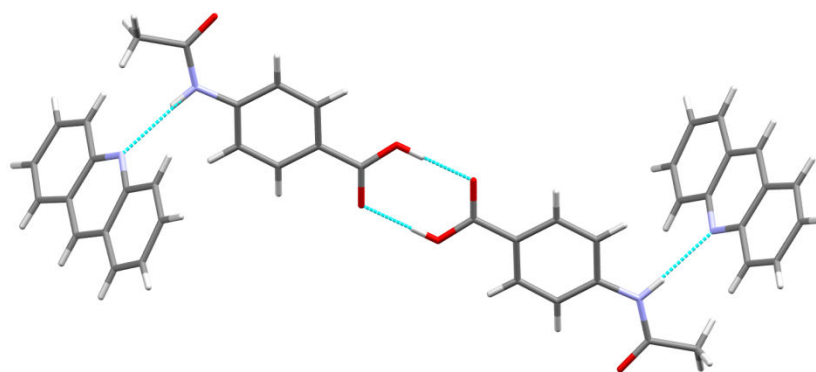
4-AABS·akridīna karbonskābes molekulu raksturojošie diedrālie karbonskābes un amīda grupas leņķi ar benzola aromātisko sistēmu ir sekojošie: 3,96 ° (O3–C2–C4–C13) (izejvielā: 5,05 °) un 11,90 ° (C12–C7–N8–C9) (izejvielā: 41,27 °). Karbonskābes grupas leņķis būtiski neatšķiras, bet amīda grupas leņķa vērtības atšķirība ir vērā ņemama (29,37 °). Apsvērumi šai atšķirībai ir minēti jau iepriekš (sk. 3.1. un 3.2. apakšnodaļas). 4-AABS·akridīna ūdeņraža saišu parametri ir doti 3.6. tabulā.

3.6. tabula

4-AABS·akridīna polimorfās formas I ūdeņraža saišu parametri

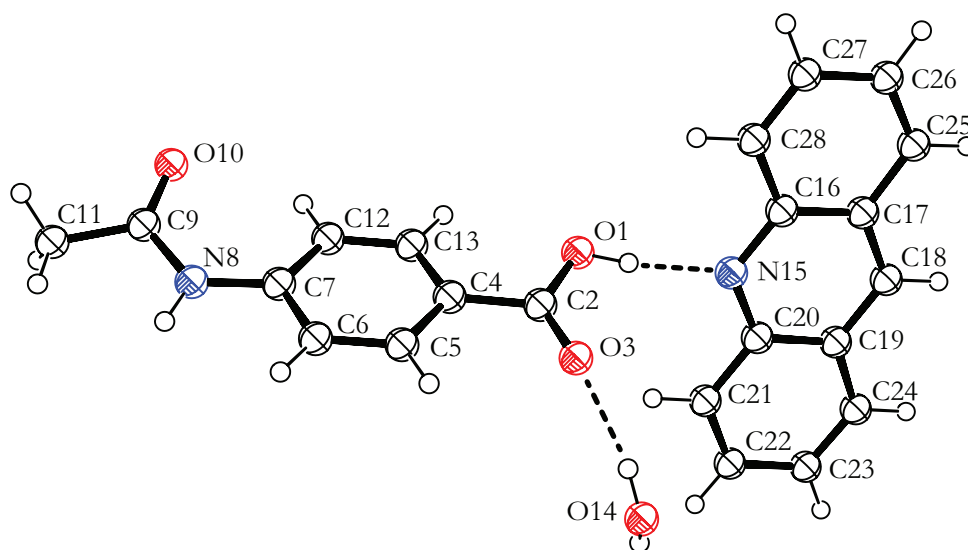
Nr.	Ūdeņraža saite D–H...A	Garums, Å			Leņķis, ° D–H...A	Simetrijas kods
		D–H	H...A	D...A		
1.	O3–H31...O1	0,84	1,78	2,617(4)	176	3-x, 1-y, 1-z
2.	N8–H81...N14	0,87	2,15	3,015(3)	173	
3.	C12–H121...O10	0,95	2,24	2,856(4)	122	

4-AABS·akridīna struktūras pamatā ir 4-AABS molekulu veidotais gredzenveida skābes–skābes homosintons ($R_2^2(8)$) un 4-AABS un akridīna veidotais amīda–piridīna heterosintons ($D(2)$). Skābes–skābes homosintonu veido divas vidēji stipras O3–H31...O1 ūdeņraža saites. Amīda–piridīna heterosintonu veido vidēji stipra N8–H81...N14 ūdeņraža saite. Kombinējoties abām aprakstītajām starpmolekulārajām mijiedarbībām, rodas tetramērs, kurš sastāv no divām 4-AABS un divām akridīna molekulām (3.19. att.).



3.19. att. Tetamēra veidošanās 4-AABS·akridīna polimorfās formas I struktūrā

4-AABS·akridīna monohidrāts kristalizējas triklīnajā singonijā $P\bar{1}$ telpiskajā grupā ar vienu 4-AABS, vienu akridīna un vienu ūdens kristalogrāfiski neatkarīgām molekulām asimetriskajā vienībā (3.20. att.). No PRDA datiem simulētā savienojuma pulvera RDA atbilst eksperimentāli iegūtajai.



3.20. att. 4-AABS·akridīna monohidrāta molekulārā struktūra

4-AABS·akridīna monohidrāta kristalogrāfiskie dati apkopoti 3.7. tabulā. Atomu koordinātes, saišu garumi un leņķu vērtības dotas 10., 11. un 12. pielikumā.

4-AABS·akridīna monohidrāta kristalogrāfiskie dati un struktūras precizēšanas parametri

Raksturojums	Vērtība
Empīriskā formula	C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₄
Formulas masa, g · mol ⁻¹	376,41
Singonija	Triklīnā
Telpiskā grupa	P $\bar{1}$
Elementāršūnas parametri:	
<i>a</i> , Å	6,208(1)
<i>b</i> , Å	8,294(1)
<i>c</i> , Å	15,669(1)
α , °	95,403(10)
β , °	99,160(10)
γ , °	92,689(10)
Elementāršūnas tilpums, <i>V</i> , Å ³	918,86(18)
Molekulu skaits elementāršūnā, <i>Z</i>	2
Blīvums, ρ_c , g · cm ⁻³	1,360
Lineārais absorbcijas koeficients, μ , mm ⁻¹	0,095
<i>F</i> (000)	396
θ intensitāšu mērīšanas intervāls, °	2,472–27,858
Izmērīto refleksu skaits	6577
Neatkarīgo refleksu skaits	4307
Refleksu skaits ar intensitāti $I > 3\sigma(I)$	2756
Precizēto parametru skaits	253
<i>GOF</i>	0,9835
R1 indekss ($I > 3\sigma(I)$)	0,0509
R1 indekss (visiem datiem)	0,0848

Lai pārlicinātos par savienojuma neitrālo vai jonu struktūras dabu, analizēti C2–O1 un C2–O3 saišu garumi. Starpība starp abiem saišu garumiem ir 0,083 Å un to attiecība ir 1,07, kas atbilst neitrālai karbonskābei [27] un norāda, ka izveidojies kokristāls.

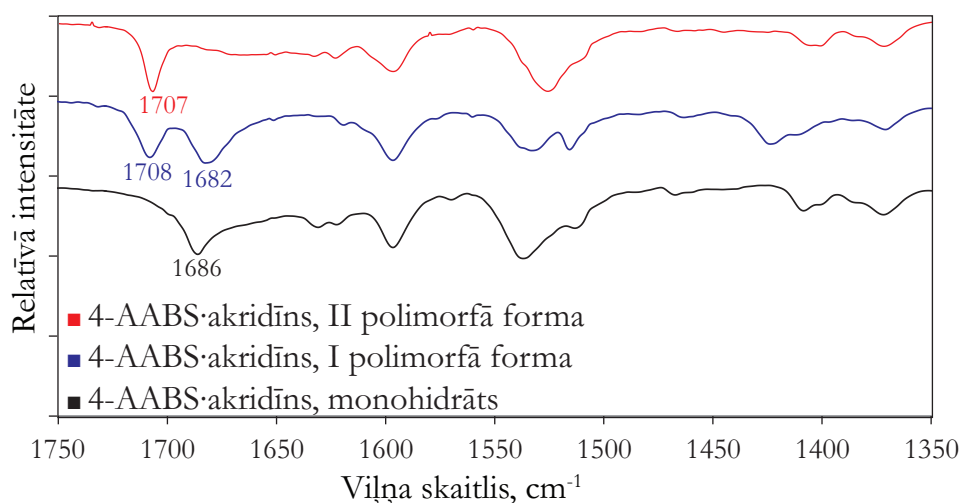
Diedrālie leņķi 4-AABS·akridīna monohidrāta 4-AABS molekulā ir sekojošie: skābes grupas O3–C2–C4–C5 – 7,30 ° (izejvielā: 5,05 °) un amīda C12–C7–N8–C9 – 17,55 ° (izejvielā: 41,27 °). Arī šajā struktūrā amīda grupas diedrālais leņķis ir mainījies. 4-AABS·akridīna monohidrāta ūdeņraža saišu parametri ir doti 3.8. tabulā.

4-AABS·akridīna monohidrāta ūdeņraža saišu parametri

Nr.	Ūdeņraža saite D–H···A	Garums, Å			Leņķis, ° D–H···A	Simetrijas kods
		D–H	H···A	D···A		
1.	O1–H11···N15	0,84	1,76	2,608(2)	169	
2.	N8–H81···O14	0,89	2,00	2,876(3)	168	$x, -1+y, -1+z$
3.	O14–H141···O3	0,83	1,97	2,794(3)	170	$-x, 2-y, -z$
4.	O14–H142···O10	0,82	2,17	2,982(3)	170	$-1-x, 1-y, -z$
5.	C12–H121···O10	0,96	2,31	2,887(3)	118	Iekšmolekulārā
6.	C22–H221···O10	0,95	2,58	3,358(3)	139	$1+x, 1+y, z$
7.	C23–H231···O10	0,96	2,56	3,386(3)	144	$x, 1+y, z$

Struktūras centrālais elements ir vidēji stipra O1–H11···N15 ūdeņraža saite, kas veido skābes–piridīna heterosintonu ($D(2)$). Ne mazāk svarīgas ir arī trīs vidēji stiprās ūdeņraža saites (N8–H81···O14, O14–H141···O3 un O14–H142···O10) starp ūdens molekulu un trim 4-AABS molekulām. Ūdens molekulas savā starpā nav saistītas ar ūdeņraža saitēm, līdz ar to šo hidrātu var pieskaitīt pie savrupo hidrātu grupas.

Tā kā visi mēģinājumi iegūt II polimorfās formas monokristālu izrādījās nesekmīgi, tika izvirzīts mērķis potenciālās mijiedarbības kokristālā prognozēt. Prognozēšana veikta, izmantojot infrasarkanās spektroskopijas datus un molekulārās modelēšanas sniegtās iespējas. Eksperimentālie infrasarkanie spektri iegūtajām formām redzami 3.21. attēlā.

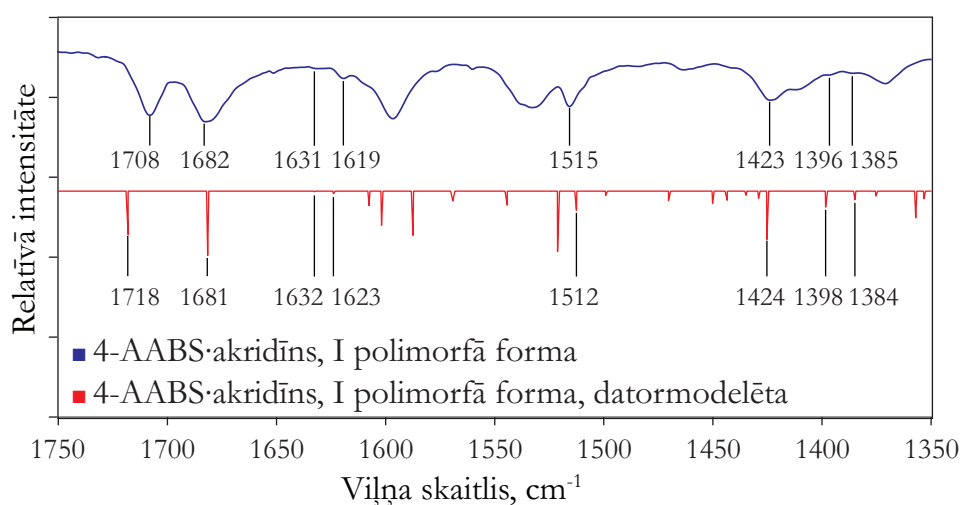


3.21. att. Eksperimentālie infrasarkanie spektri 4-AABS·akridīna I, II polimorfajai formai un monohidrātam

Būtiskākās spektrālās atšķirības starp visām trim formām atrodas karbonilgrupu svārstību izraisīto absorbciju reģionā. 4-AABS·akridīna II formai ir stipra absorbcija ar maksimumu pie 1707 cm^{-1} , 4-AABS·akridīna I formai ir divas stipras absorbcijas pie 1708 un 1682 cm^{-1} un 4-AABS·akridīnam monohidrātam ir stipra absorbcija pie 1686 cm^{-1} . Līdzīgās absorbcijas norāda uz līdzīgo ūdeņraža saišu tipu un/vai līdzīgo konformāciju. Lai noteiktu, kuru funkcionālo grupu svārstības ir šo absorbciju cēlonis, tika optimizēta polimorfās formas I un hidrāta molekulārā struktūra, kam sekoja teorētisko infrasarkanāo spektru aprēķināšana.

Vispirms optimizēts 3.19. attēlā redzamais I formas tetramērs. Optimizētās struktūras koordinātes dotas 13. pielikumā. Būtiskākās atšķirības starp eksperimentāli iegūto un optimizēto struktūru ir sekojošās. 4-AABS·akridīna leņķis starp 4-AABS molekulu un 4,4'-dipiridila aromātiskajām plaknēm optimizētajā struktūrā ir 89,84 ° (eksperimentāli noteiktajā ir 68,39 °); amīda grupas C12–C7–N8–C9 diedrālais leņķis attiecībā pret aromātisko plakni ir 0,14 ° (eksperimentāli noteiktajā ir 11,90 °). Minētās atšķirības skaidro ar to, ka netiek ņemtas vērā molekulu mijiedarbības ar citām molekulām un izvēlētās rēķināšanas metodes nepilnībām. N14...H81 ūdeņraža saites garums (2,08 Å) labi sakrīt ar eksperimentālo (2,15 Å), bet O1...H11 ūdeņraža saites garuma (1,62 Å) sakritība (eksperimentāli: 1,78 Å) ir nedaudz sliktāka. Vērtējot nesakritības saišu garumos, jāņem vērā, ka novirzes molekulārajā ģeometrijā iespaido ūdeņraža saišu garumu vērtības un ka ar rentgenifraktometrijas metodi noteiktās ūdeņraža atrašanās vietas ir tikai aptuvenas.

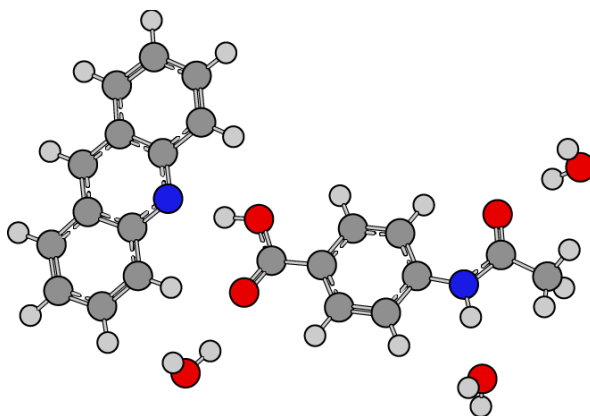
4-AABS·akridīna I polimorfās formas un tās optimizētās struktūras infrasarkanie spektri ir redzami 3.22. attēlā.



3.22. att. 4-AABS·akridīna I formas eksperimentāli iegūtais un teorētiski aprēķinātie infrasarkanie spektri

Optimizētās struktūras spektrā josla ar maksimālo absorbciju pie 1718 cm^{-1} atbilst amīdgrupas C9–O10 svārstībai un josla ar adsorbciju pie 1681 cm^{-1} atbilst skābes grupas O1–C2 svārstībai. Atbilstošās absorbcijas eksperimentālajā spektrā ir 1708 un 1681 cm^{-1} attiecīgi. Īpaši sekmīga sakritība ir vērojama skābes grupas svārstības radītajai absorbcijai (starpība: 1 cm^{-1}), neskatoties uz viduvējo sakritību ūdeņraža saišu garumos. Pārējā reģionā ir vērojamas absorbcijas ar dažādu sakritību, bet iepriekš definētajam mērķim tās nav tik nozīmīgas, tāpēc sīkāk netika analizētas.

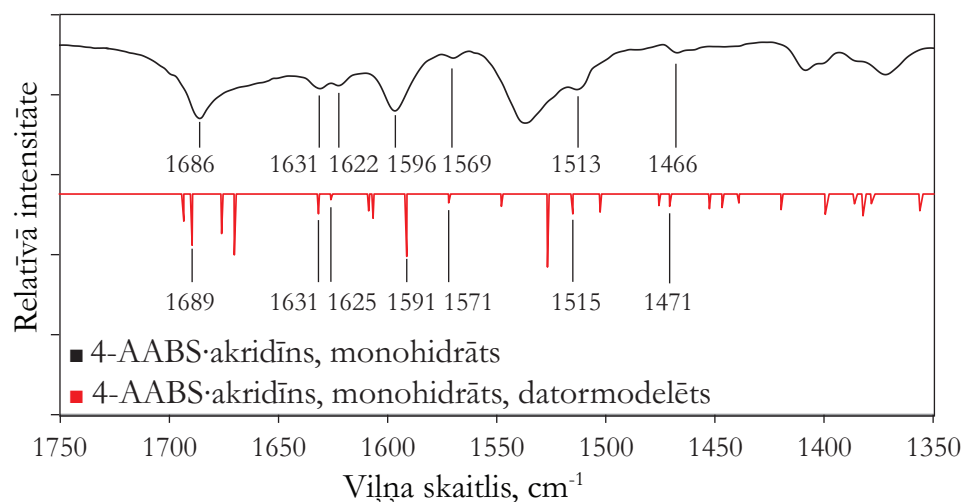
Tālāk, optimizēts 4-AABS·akridīna monohidrāta struktūras fragments (3.23. att.).



3.23. att. Optimizētais 4-AABS·akridīna monohidrāta struktūras fragments

Tajā iekļautas 4-AABS molekula, akridīna molekula un 3 ūdens molekulas, lai radītu pēc iespējas precīzāku apkārtējās vides ietekmi uz 4-AABS un akridīna molekulām. Optimizētās struktūras koordinātes dotas 14. pielikumā. 4-AABS molekula optimizētajā struktūrā atšķirībā no 4-AABS molekulas eksperimentālajā struktūrā ir praktiski planāra. Laba sakritība ir starp eksperimentālo un optimizēto N15···H11 saites garumu ($1,76\text{ Å}$ un $1,79\text{ Å}$ attiecīgi). Sekmīga sakritība ir vērojama arī ar 3 ūdens molekulām veidoto ūdeņraža saišu garumos, kur optimizētajā struktūrā saišu garumi ir $1,96\text{ Å}$ (N8–H81···O14), $1,91\text{ Å}$ (O14–H142···O10) un $1,96\text{ Å}$ (O14–H141···O3). To attiecīgie garumi eksperimentālajā struktūrā ir $2,00\text{ Å}$, $2,17\text{ Å}$ (viduvēja sakritība) un $1,97\text{ Å}$.

3.24. attēlā ir redzami 4-AABS·akridīna monohidrāta eksperimentāli iegūtais un teorētiski aprēķinātais infrasarkanie spektri.



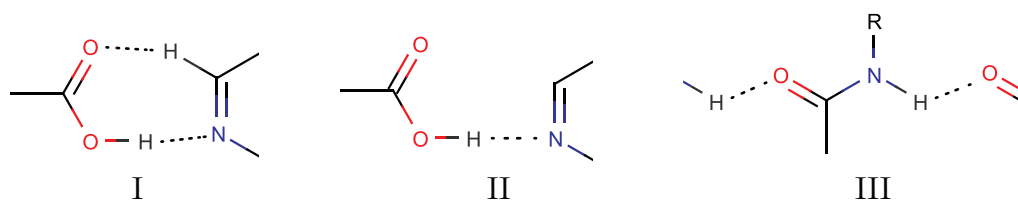
3.24. att. 4-AABS·akridīna monohidrāta eksperimentāli iegūtais un teorētiski aprēķinātais infrasarkanie spektri

Absorbciņa ar viļņa skaitli 1689 cm^{-1} (1686 cm^{-1} eksperimentālajā spektrā) pieder amīdgrupas vibrācijai un turpat blakus esošā absorbciņa ar viļņa skaitli 1693 cm^{-1} atbilst 4-AABS karbonskābes grupas vibrācijai. Pateicoties šo absorbciju tuvajam novietojumam, iespējams, ka eksperimentālajā spektrā tās abas ir saplūdušas kopā. Salīdzinot amīda grupas absorbcijas atrašanās vietu 3.22. att. un 3.24. att. var redzēt, ka tā ir jutīga attiecībā pret starpmolekulāro mijiedarbību maiņu. Optimizēto struktūru spektru nesakritības ar eksperimentāli iegūtajiem var skaidrot ar atšķirībām kristalogrāfiski noteiktajā un optimizētajā struktūrā un to, ka netiek ņemtas vērā visas struktūrā esošās mijiedarbības.

Eksperimentālajos spektros absorbcijas I polimorfajai forma pie 1708 cm^{-1} un II polimorfajai pie 1707 cm^{-1} visdrīzāk norāda uz līdzīgas dabas mijiedarbībām un līdzīgu iesaistīto atomu grupu konformāciju. Līdz ar to, tiek izvirzīta hipotēze, ka II polimorfajā formā amīdgrupas ūdeņradis ir izveidojis ūdeņraža saiti ar akridīna slāpekli, kā arī amīdgrupas skābeklis nepiedalās starpmolekulāru ūdeņraža saišu veidošanā. Par pārējām mijiedarbībām konkrētas hipotēzes pagaidām vēl izvirzīt nevar. Viena no iespējamībām ir, ka 4-AABS skābes molekulas savā starpā ir izveidojušas lineāru $C(4)$ homosintonu.

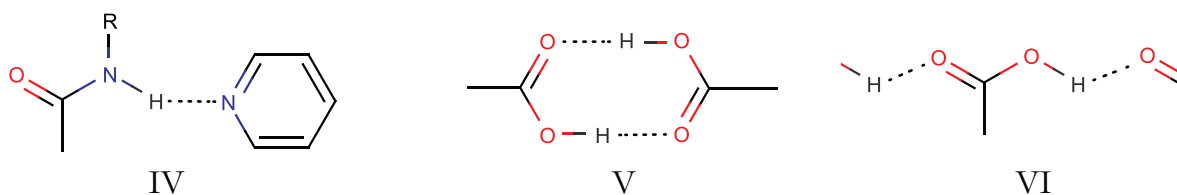
3.4. 4-AABS kokristālu ar slāpekli saturošiem heterocikliem strukturālie aspekti

Potenciālie supramolekulārie sintoni. Apskatot 4-AABS un slāpekli saturošo heterociklu kokristālu strukturālos aspektus, vispirms jāizvērtē tie supramolekulārie sintoni, kuru veidošanās šajā sistēmā ir iespējama. Stiprākais ūdeņraža saišu donors ir 4-AABS molekulas skābes grupas ūdeņradis, un stiprākais akceptors ir heterocikliskā savienojuma slāpekklis. Līdz ar to, vislielākā iespējamība ūdeņraža saitei rasties ir tieši šo atomu starpā. Var veidoties viens no divu veidu heterosintoniem – I vai II (3.25. att.). Pēc minētā heterosintona izveides atlikušie protona donors un akceptors – amīda grupas skābeklis un ūdeņradis var veidot homosintona III (3.25. att.).



3.25. att. Supramolekulārie sintoni I, II un III

Jāizskata arī citas protonu akceptoru un donoru saistīšanās kombinācijas. Otrs stiprākais protonu donors pēc skābes grupas ūdeņraža ir amīda grupas ūdeņradis. Ar aromātisko slāpekli tas var radīt heterosintona IV un brīvā karboksilgrupa tikmēr var iesaistīties V vai VI homosintona veidošanā (3.26. att.).



3.26. att. Supramolekulārie sintoni IV, V un VI

Izejvielu pK_a un kokristālu veidošanās. 3.9. tabulā parādītas pK_a un ΔpK_a vērtības iegūto kokristālu veidojošajām izejvielām. Ja starp izejvielām ΔpK_a atrodas robežās 0–3, ir iespēja izveidoties kokristālam, sālsveida savienojumam vai jauktā tipa savienojumam. 4-AABS un kokristalizācijas partneru – fenantridīna un akridīna gadījumā ΔpK_a vērtības

atrodas intervālā 0–3 un monokristāla rentgenstruktūranalīzes dati norāda, ka iegūtie savienojumi ir kokristāli. Kokristāls iegūts arī 4-AABS reakcijā ar 4,4'-dipiridilu, pēc kuru veidojošo izejvielu negatīvās ΔpK_a vērtības prognozēta tieši kokristāla izveide.

3.9. tabula

pK_a un ΔpK_a vērtības kokristālus veidojošajām izejvielām

Kokristāls	Izejvielu pK_a	ΔpK_a
4-AABS·fenantridīns	4,40; 5,58	1,28
4-AABS·4,4'-dipiridila	4,40; 3,27	-1,03
4-AABS·akridīns	4,40; 5,58	1,28

Supramolekulārie sintoni 4-AABS·fenantridīna, 4-AABS·4,4'-dipiridila un 4-AABS·akridīna kokristālos. Trijās no četrām noteiktajām 4-AABS kokristālu struktūrām veidojas sagaidāmais heterosintons I. Interesanti, ka ceturtajā, 4-AABS·akridīna I polimorfajā formā, aromātiskais slāpekļis veido ūdeņraža saiti ar amīda grupu, kā rezultātā rodas heterosintons IV un skābes–skābes homosintons V. Spriežot pēc literatūrā aprakstītā [5, 21], šāda sintonu izveide ir neraksturīga. Vispirms jau, ja molekulā ir tikai karbonskābes grupa un piridīna aromātiskā sistēma, tad iespēja to starpā izveidoties ūdeņraža saitēm ir >98% (pēc 2008. gada datiem) [5]. Arī molekulārās modelēšanas aprēķini ir parādījuši, ka piridīna–skābes heterosintons ir enerģētiski izdevīgāks par skābes–skābes homosintonu [21]. Šajā sistēmā, protams, atrodas vēl viens ūdeņraža saišu donora/akceptora pāris – amīda grupa, kas ar citām kristāliskajā režģī sastopamajām mijiedarbībām un sakārtošanās veidu spēlē nozīmīgu lomu iepriekš minētās likumsakarības neizpildē. Taču tikai 2 no 213 KSD datu bāzē (5.34 versija) [58] atrodamajām struktūrām, kurās vienkopus sastopama karbonskābes, amīda (ar vismaz vienu N-H saiti) un piridīna tipa funkcionālās grupas, amīda grupas ūdeņradis ir saistījies ar piridīna slāpekli (kodi: EXAQIE, EXAQOK). Turklāt, paralēli ir izveidojies arī piridīna–skābes heterosintons. Toties 4-AABS·akridīna I polimorfajā formā piridīns ir saistījies tikai ar amīda grupas ūdeņradi, kas padara šo struktūru par pagaidām unikālu.

4-AABS konformācija iegūtajos kokristālos. Iepriekš (sk. 3.1., 3.2. un 3.3. apakšnodaļās), katram iegūtajam kokristālam ir atsevišķi analizēti 4-AABS raksturojošie diedrālie leņķi, kas salīdzināti ar izejvielas – 4-AABS diedrālajiem leņķiem. To vērtības 4-AABS un tās kokristāliem ir apkopotas 3.10. tabulā. Tabulā izmantotā atomu numerācija ir no 1.10. attēla.

4-AABS un to saturošo kokristālu diedrālie leņķi

Savienojums	Diedrālais leņķis, °	
	C6–C1–C7–O2	C5–C4–N1–C8
4-AABS	5,04	41,27
4-AABS·fenantridīns	6,04	19,18
4-AABS·4,4'-dipiridils	1,35	20,06
4-AABS·akridīna I polimorfā forma	3,96	11,90
4-AABS·akridīna monohidrāts	7,30	17,55

Visās analizētajās struktūrās, izmaiņas C6–C1–C7–O2 diedrālo leņķu vērtībās ir samērā nelielas, robežās no 1,35–6,04 °. Interesantākas ir C5–C4–N1–C8 diedrālo leņķu vērtības. Redzams, ka 4-AABS·fenantridīnam un 4-AABS·4,4'-dipiridilam tās ir tuvas viena otrai (19,18 ° un 20,06 °) un samērā līdzīga ir arī 4-AABS·akridīna monohidrāta diedrālā leņķa vērtība (17,55 °), bet 4-AABS·akridīnam I polimorfajai formai tā atšķiras (11,90 °). Gan 4-AABS·fenantridīnā, gan 4-AABS·4,4'-dipiridilā ar amīda grupu ir saistītas divas 4-AABS molekulas, kā rezultātā līdzīgi C5–C4–N1–C8 diedrālie leņķi. 4-AABS·akridīna monohidrāta amīda grupa ir saistīta ar divām ūdens molekulām, līdz ar to ir atšķirība no iepriekš minētajiem kokristāliem, bet neliela, jo saglabājas divas ūdeņraža saites. 4-AABS·akridīna I polimorfajā formā amīda grupa ir saistīta tikai ar akridīnu, līdz ar to arī mainās diedrālā leņķa vērtība.

Kušanas temperatūra. Kušanas temperatūras iegūtajos kokristālos pieaug sekojošā secībā: 138,1 °C 4-AABS·akridīna I polimorfajai formai, 153,5 °C 4-AABS·fenantridīnam un 255,5 °C 4-AABS·4,4'-dipiridilam. Visu kokristālu kušanas temperatūra ir zemāka par 4-AABS kušanas temperatūru un augstāka par attiecīgā kokristāla veidotāja kušanas temperatūru. Lai pamatotu kušanas temperatūru atšķirības, mainoties kokristāla veidotājam, analizē kristāliskajā struktūrā sastopamās starpmolekulārās mijiedarbības. 4-AABS·fenantridīna un 4-AABS·akridīna kušanas temperatūras ir tuvas un ļoti atšķirīgas no 4-AABS·4,4'-dipiridila kušanas temperatūras. 4-AABS·fenantridīnā un 4-AABS·akridīnā ir divas vidēji stipras ūdeņraža saites un viena vāja ūdeņraža saite. Turpretim 4-AABS·4,4'-dipiridilā ir papildus divas vājas ūdeņraža saites, kuras piedalās struktūras stabilizācijā, līdz ar to nodrošinot augstāku savienojuma kušanas temperatūru.

SECINĀJUMI

1. 4-AABS un fenantridīna kokristālu ar stehiometriju 1:1 var iegūt gan kokkristalizējot no šķīduma, gan samaļot izejvielas neliela etanola daudzuma klātienē. Noteiktās kristāliskās struktūras pamatā ir skābes-piridīna $D(2)$ heterosintons.
2. Gan no šķīduma, gan samaļot 4-AABS·4,4'-dipiridils kristalizējas iepriekš prognozētajā 2:1 attiecībā. Pateicoties C–H...O ūdeņraža saišu stabilizācijai, 4,4'-dipiridila molekula kristāliskajā struktūrā ieņem planāru konformāciju.
3. Kokkristalizējot 4-AABS ar akridīnu izveidojas kokristāls, kuram pastāv vismaz divas polimorfās formas (I un II) un monohidrāts. 4-AABS·akridīna I polimorfās struktūras pamatā ir enerģētiski mazāk izdevīgie skābes–skābes supramolekulārais homosintons un amīda–piridīna heterosintons.
4. Palielinoties ūdeņražu saišu skaitam kristāliskajās struktūrās, paaugstinās kokristāla kušanas temperatūra. Trīs no četri kokristālu noteikto kristālisko struktūru pamatā ir enerģētiski izdevīgākais skābes-piridīna heterosintons.
5. Ar molekulārās modelēšanas metožu palīdzību ir iespējams prognozēt starpmolekulārās mijiedarbības 4-AABS·akridīna kokristāla II polimorfajai formai.

IZMANTOTĀ LITERĀTŪRA

1. Shan, N.; Zaworotko, M. J. The role of cocrystals in pharmaceutical science. *Drug Discovery Today*, **2008**, *13*, 440-446.
2. Desiraju, G. R. Crystal and co-crystal. *CrystEngComm*, **2003**, *5*, 466-467.
3. Dunitz, J. D. Crystal and co-crystal: a second opinion. *CrystEngComm*, **2003**, *5*, 506-506.
4. Sekhon, B. S. Pharmaceutical co-crystals - a review. *Ars. Pharm.*, **2009**, *50*, 99-117.
5. Shattock, T. R.; Arora, K. K.; Vishweshwar, P.; Zaworotko, M. J. Hierarchy of Supramolecular Synthons: Persistent Carboxylic Acid···Pyridine Hydrogen Bonds in Cocrystals That also Contain a Hydroxyl Moiety. *Cryst. Growth Des.*, **2008**, *8*, 4533-4545.
6. Qiao, N.; Li, M.; Schlindwein, W.; Malek, N.; Davies, A.; Trappitt, G. Pharmaceutical co-crystals: An overview. *Int. J. Pharm.*, **2011**, *419*, 1-11.
7. Thakuria, R.; Delori, A.; Jones, W.; Lipert, M. P.; Roy, L.; Rodríguez-Hornedo, N. Pharmaceutical cocrystals and poorly soluble drugs. *Int. J. Pharm.*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.10.043>.
8. Chen, A. M.; Ellison, M. E.; Peresykin, A.; Wenslow, R. M.; Variankaval, N.; Savarin, C. G.; Natishan, T. K.; Mathre, D. J.; Dormer, P. G.; Euler, D. H.; Ball, R. G.; Ye, Z.; Wang, Y.; Santos, I. Development of a pharmaceutical cocrystal of a monophosphate salt with phosphoric acid. *Chem. Commun.*, **2007**, 419-421.
9. Trask, A. V.; Motherwell, W. D. S.; Jones, W. Pharmaceutical cocrystallization: engineering a remedy for caffeine hydration. *Cryst. Growth Des.*, **2005**, *5*, 1013-1021.
10. Reuter, K. Co-crystallization process. WO0053283, Sep 14, 2000.
11. Childs, S. L.; Mcnamara, D. P.; Giardano, J.; Iariccio, A.; Cassidy, J.; Shet, M. S.; Mannion, R.; O'donnel, E.; Park, A. Use of a glutaric acid cocrystal to improve oral bioavailability of a low solubility API. *Pharm. Res.*, **2006**, *28*, 1888-1897.
12. Xu, L.-L.; Chen, J.-M.; Yan, Y.; Lu, T.-B. Improving the solubility of 6-mercaptopurine via cocrystals and salts. *Cryst. Growth Des.*, **2012**, *12*, 6004-6011.
13. Stanton, M. K.; Tufekcic, S.; Morgan, C.; Bak, A. Drug substance and former structure property relationships in 15 diverse pharmaceutical co-crystals. *Cryst. Growth Des.*, **2009**, *9*, 1344-1352.

14. Stanton, M. K.; Bak, A. Physicochemical properties of pharmaceutical co-crystals: a case study of ten AMG 517 co-crystals. *Cryst. Growth Des.*, **2008**, *8*, 3856-3862.
15. Schulteiss, N.; Newman, A. Pharmaceutical cocrystals and their physicochemical properties. *Cryst. Growth Des.*, **2009**, *9*, 2950-2967.
16. Hilfiker, R.; Blatter, F.; Raumer, M. Relevance of solid-state properties for pharmaceutical products. In: *Polymorphism in the pharmaceutical industry*; R. Hilfiker, Ed.; Wiley: Weinheim, 2006; pp 414.
17. Burger, A.; Ramberger, R. On the polymorphisms of pharmaceuticals and other molecular crystals. I. *Microchim. Acta I*, **1979**, *72*, 259-271.
18. Etter, M. C. Hydrogen bonds as design element in organic chemistry. *J. Phys. Chem.*, **1991**, *95*, 4601-4610.
19. Desiraju, G. R. Supramolecular synthons in crystal engineering – a new organic synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, *34*, 2311-2327.
20. Dunitz, J. D.; Gavezzotti, A. Supramolecular synthons: Validation and ranking of intermolecular interaction energies. *Cryst. Growth Des.*, **2012**, *12*, 5873-5877.
21. Vishweshwar, P.; Nangia, A.; Lynch, V. M. Molecular Complexes of Homologous Alkanedicarboxylic Acids with Isonicotinamide: X-ray Crystal Structures, Hydrogen Bond Synthons, and Melting Point Alternation. *Cryst. Growth Des.*, **2003**, *3*, 783-790.
22. Galek, P. T. A.; Fabian, L.; Motherwell, S. W. D.; Allen, F. H. Knowledge-based model of hydrogen-bonding propensity in organic crystals. *Acta Crystallogr.*, **2007**, *B63*, 768-782.
23. Weina, D. R.; Shattock, S.; Vishweshwar, P.; Zaworotko, J. M. Synthesis and structural characterization of cocrystals and pharmaceutical cocrystals: mechanochemistry vs slow evaporation from solution. *Cryst. Growth Des.*, **2009**, *9*, 1106-1123.
24. Childs, S. L.; Stahly, G. P.; Park, A. The salt-cocrystal continuum: the influence of crystal structure on ionization state. *Mol. Pharmaceutics*, **2006**, *4*, 323-338.
25. Orola, L.; Veidis, M. L.; Mutikainen, I.; Sarcevic, I. Neutral and ionic supramolecular complexes of phenantridine and some common dicarboxylic acids: hydrogen bond and melting point considerations. *Cryst. Growth Des.*, **2011**, *11*, 4009-4016.
26. Reutzel-Edens, S. M. Analytical techniques and strategies for salt/co-crystal characterization. In: *Pharmaceutical salts and co-crystals*; J. Wouters un L. Quere, Eds.; Royal society of chemistry: 2012; pp 212-246.

27. Aakeroy, C. B.; Rajbanshi, A.; Li, Z. J.; Desper, J. Mapping out the synthetic landscape for re-crystallization, co-crystallization and salt formation. *Cryst. Eng. Comm.*, **2010**, *12*, 4231-4239.
28. Mohamed, S.; Tocher, D. A.; Price, S. L. Computational prediction of salt and cocrystal structures - does a proton position matter? *Int. J. Pharm.*, **2011**, *418*, 187-198.
29. Childs, S. L.; Rodriguez-Hornedo, N.; Reddy, S.; Jayasankar, A.; Maheshwary, C.; Mccausland, L.; Shipplett, R.; Stahly, B. C. Screening strategies based on solubility and solution composition generate pharmaceutically acceptable cocrystals of carbamazepine. *CrystEngComm*, **2008**, *10*, 856-864.
30. Rager, T.; Hilfiker, R. Cocrystal formation from solvent mixtures. *Cryst. Growth Des.*, **2010**, *10*, 3237-3241.
31. Scheffer, J. R.; Wong, Y.-F.; Patil, A. O.; Curtin, D. Y.; Paul, I. C. CPDAS 13C NMR spectra of quinones, hydroquinone, and their complexes. Use of CMR to follow a reaction in the solid state. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 4898-4904.
32. Etter, M. C.; Frankenbach, G. M.; Adsmund, D. A. Using hydrogen bonds to design acentric organic materials for nonlinear optical users. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **1990**, *187*, 25-39.
33. Shan, N.; Toda, F.; Jones, W. Mechanochemistry and co-crystal formation: effect of solvent on reaction kinetics. *Chem. Commun.*, **2002**, *20*, 2372-2373.
34. Trask, A. V.; Motherwell, S. W. D.; Jones, W. Solvent-drop grinding: green polymorph control of cocrystallization. *Chem. Commun.*, **2004**, *7*, 890-891.
35. Fucce, K.; Myz, S. A.; Shakhtshneider, T. P.; Boldyreva, E. V.; Griesser, U. J. How good are the crystallization methods for co-crystals? A comparative study of piroxicam. *New J. Chem.*, **2012**, *36*, 1969-1977.
36. Massa, W. *Crystal structure determination*; Springer: Berlin, Heidelberg, New York, 2004; pp 13-25.
37. Bhattacharya, S.; Brittain, H. G.; Suryanarayanan, R. Thermoanalytical and crystallographic methods. In: *Polymorphism in pharmaceutical solids*; H. G. Brittain, Ed.; Informa healthcare: New York, 2009.
38. Zhang, G.-C.; Lin, H.-L.; Lin, S.-Y. Thermal analysis and FTIR spectral curve-fitting investigation of formation mechanism and stability of indomethacin-saccharin cocrystals via solid-state grinding process. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **2012**, *66*, 162-169.

39. Ali, H. R. H.; Alhalaweh, A.; Mendes, N. F. C.; Ribeiro-Claro, P.; Velaga, S. P. Solid-state vibrational spectroscopic investigation of cocrystals and salt of indomethacin. *CrystEngComm*, **2012**, *14*, 6665-6674.
40. Brittain, H. G. Vibrational Spectroscopic Studies of Cocrystals and Salts. 3. Cocrystal Products Formed by Benzenecarboxylic Acids and Their Sodium Salts. *Cryst. Growth Des.*, **2010**, *10*, 1990-2003.
41. Lewars, E. G. *Computational chemistry. Introduction to the theory and applications of molecular and quantum mechanics.*; Springer: Springer, New York, London, Dordrecht, Heidelberg, 2011; pp 1-5.
42. Nolasco, M. M.; Amado, A. M.; Ribeiro-Claro, P. J. A. Computationally-assisted approach to the vibrational spectra of molecular crystals: study of hydrogen-bonding and pseudo-polymorphism. *Chem. Phys. Chem.*, **2006**, *7*, 2150-2161.
43. Sardo, M.; Amado, A. M.; Ribeiro-Claro, P. J. A. Hydrogen bonding in nitrofurantoin polymorphs: a computation-assisted spectroscopic study. *J. Raman Spectrosc.*, **2009**, *40*, 1956-1965.
44. Ravikumar, N.; Gaddamanugu, G.; Anand Solomon, K. Structural, spectroscopic (FT-IR, FT-Raman) and theoretical studies of the 1:1 cocrystal of isoniazid with p-coumaric acid. *J. Mol. Struct.*, **2013**, *1033*, 272-279.
45. Lemmerer, A.; Esterhuysen, C.; Bernstein, J. Synthesis, characterization, and molecular modeling of a pharmaceutical co-crystal: (2-chloro-4-nitrobenzoic acid):(nicotinamide). *J. Pharm. Sci.*, **2010**, *99*, 4054-4071.
46. Lasslo, A.; Pfeiffer, C. C.; Waller, P. D. Salts of p-acetamidobenzoic acid. *J. Pharm. Sci.*, **1959**, *48*, 345-347.
47. Kovacs, J.; Goya, D. P.; Masur, H.; Allegra, C. Treatment of a microbacterial infection with drugs containing para-acetamidobenzoic acid. WO9200734, Jan. 12, 1992.
48. Kashino, S.; Matsushita, T.; Iwamoto, T.; Yamaguchi, K.; Haisa, M. Structure of N-aromatic amides. II. $\text{XC}_6\text{H}_4\text{NHCOY}^*$. *Acta Crystallogr.*, **1986**, *C42*, 457-462.
49. Feeder, N.; Jones, W. Hydrogen Bonding in Acid-Amides: Influence of Variable Alkyl Chain Length. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **1992**, *211*, 111-124.
50. Rived, F.; Roses, M.; Bosch, E. Dissociation constants of neutral and charged acids in methyl alcohol. The acid strength resolution. *Anal. Chim. Acta*, **1998**, *374*, 309-324.
51. Sigma Aldrich home page. <http://www.sigmaaldrich.com> (skatīts 13.04.2013).

52. Chemical Book home page. <http://www.chemicalbook.com> (skatīts 13.04.2013).
53. Otwinowski, Z.; Minor, W. Macromolecular Crystallography, part A. In: *Methods in Enzymology. Vol. 276*; C. W. Carter Jr. un R. M. Sweet, Eds.; Academic Press: New York, 1997; pp 307–326.
54. Burla, M. C.; Caliendo, R.; Camalli, M.; Carrozzini, B.; Cascarano, G. L.; De Caro, L.; Giacovazzo, C.; Polidori, G.; Spagna, R. SIR2004: an improved tool for crystal structure determination and refinement. *J. Appl. Crystallogr.*, **2005**, *38*, 381-388.
55. Betteridge, P. W.; Carruthers, J. R.; Cooper, R. I.; Prout, K.; Watkin, D. J. CRYSTALS version 12: software for guided crystal structure analysis. *J. Appl. Crystallogr.*, **2003**, *36*, 1487.
56. Gaussian 09, Revision B.01, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J., J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. ver., Gaussian. Inc., Wallingford CT, 2009.
57. Scott, A. P.; Radom, L. Harmonic vibrational frequencies: an evaluation of Hartree–Fock, Møller–Plesset, quadratic configuration interaction, density functional theory, and semiempirical scale factors. *J. Phys. Chem. B*, **1996**, *100*, 16502-16513.
58. Allen, F. H. The Cambridge Structural Database: a quarter of a million crystal structures and rising. *Acta Crystallogr.*, **2002**, *B58*, 380-388.
59. Brittain, H. G. Vibrational spectroscopic studies of cocrystals and salts. 3. Cocrystal products formed by benzenecarboxylic acids and their sodium salts. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *10*, 1990-2003.

PIELIKUMI

1. pielikums

4-AABS-fenantridīna atomu (izņemot ūdeņraža atomu) koordinātes (x , y , z)

Atoms	x	y	z
O1	0,0407(5)	0,5322(3)	0,36387(7)
C2	0,1049(7)	0,6415(4)	0,37409(10)
O3	0,0831(5)	0,7077(3)	0,40490(7)
C4	0,2979(7)	0,6727(4)	0,34441(10)
C5	0,4502(7)	0,7915(4)	0,34962(10)
C6	0,6329(7)	0,8228(4)	0,32281(10)
C7	0,6674(6)	0,7339(4)	0,28996(9)
N8	0,8568(5)	0,7715(3)	0,26347(8)
C9	0,9679(6)	0,6856(4)	0,23620(9)
O10	0,9132(5)	0,5586(3)	0,23101(7)
C11	1,1624(7)	0,7596(4)	0,21227(10)
C12	0,5174(7)	0,6139(4)	0,28445(10)
C13	0,3335(7)	0,5853(4)	0,31160(10)
C14	0,6029(7)	0,5439(4)	0,45041(10)
N15	0,6117(5)	0,4724(3)	0,41746(8)
C16	0,4332(6)	0,3692(3)	0,41032(9)
C17	0,4510(7)	0,2899(4)	0,37502(10)
C18	0,2830(7)	0,1857(4)	0,36620(10)
C19	0,0879(7)	0,1584(4)	0,39204(10)
C20	0,0667(7)	0,2353(4)	0,42674(10)
C21	0,2386(6)	0,3427(3)	0,43677(9)
C22	0,2298(6)	0,4244(3)	0,47308(9)
C23	0,4187(7)	0,5251(3)	0,48026(9)
C24	0,4260(7)	0,6044(4)	0,51554(10)
C25	0,2490(7)	0,5850(4)	0,54360(10)
C26	0,0572(7)	0,4877(4)	0,53653(10)
C27	0,0480(7)	0,4089(4)	0,50208(9)

4-AABS·fenantridīna saišu garumi

Saite	Garums, Å	Saite	Garums, Å
O1 – C2	1,335(4)	C14 – H141	0,950
O1 – H11	0,854	N15 – C16	1,388(4)
C2 – O3	1,217(4)	C16 – C17	1,407(4)
C2 – C4	1,486(5)	C16 – C21	1,413(5)
C4 – C5	1,392(5)	C17 – C18	1,366(5)
C4 – C13	1,389(5)	C17 – H171	0,953
C5 – C6	1,381(5)	C18 – C19	1,404(5)
C5 – H51	0,950	C18 – H181	0,947
C6 – C7	1,398(5)	C19 – C20	1,380(5)
C6 – H61	0,948	C19 – H191	0,949
C7 – N8	1,415(4)	C20 – C21	1,411(5)
C7 – C12	1,395(5)	C20 – H201	0,952
N8 – C9	1,363(4)	C21 – C22	1,446(4)
N8 – H81	0,887	C22 – C23	1,414(5)
C9 – O10	1,227(4)	C22 – C27	1,405(5)
C9 – C11	1,503(5)	C23 – C24	1,404(5)
C11 – H111	0,964	C24 – C25	1,369(5)
C11 – H112	0,968	C24 – H241	0,940
C11 – H113	0,970	C25 – C26	1,404(5)
C12 – C13	1,389(5)	C25 – H251	0,968
C12 – H121	0,960	C26 – C27	1,378(5)
C13 – H131	0,949	C26 – H261	0,965
C14 – N15	1,299(4)	C27 – H271	0,943
C14 – C23	1,438(5)		

4-AABS-fenantridīna saišu leņķi

Leņķis	Vērtība, °	Leņķis	Vērtība, °
C2 – O1 – H11	114,9	C14 – N15 – C16	118,4(3)
O1 – C2 – O3	123,2(3)	N15 – C16 – C17	117,3(3)
O1 – C2 – C4	113,3(3)	N15 – C16 – C21	122,6(3)
O3 – C2 – C4	123,5(3)	C17 – C16 – C21	120,0(3)
C2 – C4 – C5	119,5(3)	C16 – C17 – C18	120,6(3)
C2 – C4 – C13	121,9(3)	C16 – C17 – H171	118,9
C5 – C4 – C13	118,6(3)	C18 – C17 – H171	120,5
C4 – C5 – C6	121,0(3)	C17 – C18 – C19	120,1(3)
C4 – C5 – H51	118,4	C17 – C18 – H181	120,1
C6 – C5 – H51	120,6	C19 – C18 – H181	119,8
C5 – C6 – C7	119,9(3)	C18 – C19 – C20	120,2(3)
C5 – C6 – H61	120,5	C18 – C19 – H191	120,6
C7 – C6 – H61	119,7	C20 – C19 – H191	119,2
C6 – C7 – N8	117,4(3)	C19 – C20 – C21	120,9(3)
C6 – C7 – C12	119,8(3)	C19 – C20 – H201	119,5
N8 – C7 – C12	122,8(3)	C21 – C20 – H201	119,6
C7 – N8 – C9	127,9(3)	C16 – C21 – C20	118,1(3)
C7 – N8 – H81	115,5	C16 – C21 – C22	118,3(3)
C9 – N8 – H81	116,4	C20 – C21 – C22	123,5(3)
N8 – C9 – O10	123,3(3)	C21 – C22 – C23	117,9(3)
N8 – C9 – C11	114,5(3)	C21 – C22 – C27	124,4(3)
O10 – C9 – C11	122,2(3)	C23 – C22 – C27	117,7(3)
C9 – C11 – H111	109,1	C14 – C23 – C22	118,1(3)
C9 – C11 – H112	110,4	C14 – C23 – C24	121,1(3)
H111 – C11 – H112	109,7	C22 – C23 – C24	120,9(3)
C9 – C11 – H113	109,2	C23 – C24 – C25	120,2(3)
H111 – C11 – H113	108,4	C23 – C24 – H241	119,1
H112 – C11 – H113	110	C25 – C24 – H241	120,7
C7 – C12 – C13	119,3(3)	C24 – C25 – C26	119,6(3)
C7 – C12 – H121	121,8	C24 – C25 – H251	120,7
C13 – C12 – H121	118,8	C26 – C25 – H251	119,7
C4 – C13 – C12	121,3(3)	C25 – C26 – C27	120,8(3)
C4 – C13 – H131	117,9	C25 – C26 – H261	118,8
C12 – C13 – H131	120,8	C27 – C26 – H261	120,4
N15 – C14 – C23	124,7(3)	C22 – C27 – C26	120,8(3)
N15 – C14 – H141	117,4	C22 – C27 – H271	120,3
C23 – C14 – H141	117,9	C26 – C27 – H271	118,8

4-AABS·4,4'-dipiridila atomu (izņemot ūdeņraža atomu) koordinātes (*x*, *y*, *z*)

Atoms	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
O1	0,00850(13)	0,06315(14)	0,21816(12)
C2	0,09064(17)	0,14391(19)	0,20159(15)
O3	0,17509(14)	0,11151(15)	0,14798(13)
C4	0,08881(17)	0,28085(19)	0,25307(14)
C5	0,18619(17)	0,37625(19)	0,23776(14)
C6	0,18936(17)	0,50487(19)	0,28295(14)
C7	0,09124(17)	0,54141(19)	0,34379(14)
N8	0,08346(14)	0,67321(16)	0,38833(12)
C9	0,00718(17)	0,4469(2)	0,35918(15)
C10	0,00806(18)	0,3173(2)	0,31479(15)
C11	0,00148(17)	0,56864(18)	0,02544(13)
C12	0,08544(18)	0,59384(19)	0,09962(15)
C13	0,08495(19)	0,7217(2)	0,14587(16)
N14	0,00825(15)	0,82575(16)	0,12316(13)
C15	0,07226(19)	0,8016(2)	0,05166(16)
C16	0,07926(18)	0,67639(19)	0,00195(15)
O17	0,29698(13)	0,74924(15)	0,39286(12)
C18	0,1375(2)	0,9015(2)	0,45219(18)

4-AABS·4,4'-dipiridila saišu garumi

Saite	Garums, Å	Saite	Garums, Å
O1 – H12	0,877	C11 – C11	1,491(3)
O1 – C2	1,317(2)	C11 – C12	1,389(2)
C2 – O3	1,216(2)	C11 – C16	1,390(2)
C2 – C4	1,491(3)	C12 – C13	1,380(3)
C4 – C5	1,390(2)	C12 – H121	0,954
C4 – C10	1,394(2)	C13 – N14	1,335(2)
C5 – C6	1,380(3)	C13 – H131	0,96
C5 – H51	0,952	N14 – C15	1,336(2)
C6 – C7	1,397(2)	C15 – C16	1,384(3)
C6 – H61	0,952	C15 – H151	0,966
C7 – N8	1,413(2)	C16 – H161	0,955
C7 – C9	1,392(2)	O17 – C1	1,228(2)
N8 – C1	1,360(2)	C18 – C1	1,506(3)
N8 – H81	0,876	C18 – H181	0,94
C9 – C10	1,385(3)	C18 – H183	0,949
C9 – H91	0,969	C18 – H182	0,947
C10 – H101	0,954		

4-AABS·4,4'-dipiridila saišu leņķi

Leņķis	Vērtība, °	Leņķis	Vērtība, °
H12 – O1 – C2	111,8	C11 – C11 – C12	120,90(19)
O1 – C2 – O3	123,53(17)	C11 – C11 – C16	122,11(19)
O1 – C2 – C4	113,82(15)	C12 – C11 – C16	116,99(16)
O3 – C2 – C4	122,64(17)	C11 – C12 – C13	119,45(17)
C2 – C4 – C5	118,73(16)	C11 – C12 – H121	120,6
C2 – C4 – C10	122,39(16)	C13 – C12 – H121	120,0
C5 – C4 – C10	118,87(17)	C12 – C13 – N14	123,82(17)
C4 – C5 – C6	121,41(16)	C12 – C13 – H131	119,1
C4 – C5 – H51	118,6	N14 – C13 – H131	117,1
C6 – C5 – H51	120,0	C13 – N14 – C15	116,72(16)
C5 – C6 – C7	119,49(17)	N14 – C15 – C16	123,45(18)
C5 – C6 – H61	120,8	N14 – C15 – H151	116,4
C7 – C6 – H61	119,7	C16 – C15 – H151	120,2
C6 – C7 – N8	123,00(16)	C11 – C16 – C15	119,57(17)
C6 – C7 – C9	119,56(17)	C11 – C16 – H161	120,8
N8 – C7 – C9	117,41(15)	C15 – C16 – H161	119,6
C7 – N8 – C1	128,02(15)	C1 – C18 – H181	111,1
C7 – N8 – H81	114,8	C1 – C18 – H183	111,8
C1 – N8 – H81	117,2	H181 – C18 – H183	108,2
C7 – C9 – C10	120,42(16)	C1 – C18 – H182	109,1
C7 – C9 – H91	118,9	H181 – C18 – H182	108,1
C10 – C9 – H91	120,7	H183 – C18 – H182	108,4
C4 – C10 – C9	120,24(17)	C18 – C1 – N8	114,16(16)
C4 – C10 – H101	119,8	C18 – C1 – O17	122,22(18)
C9 – C10 – H101	120,0	N8 – C1 – O17	123,62(18)

4-AABS·akridīna I polimorfās formas atomu (izņemot ūdeņraža atomu)

koordinātes (x , y , z)

Atoms	x	y	z
O1	1,3414(4)	0,5508(2)	0,43906(10)
C2	1,2543(5)	0,5875(3)	0,48389(15)
O3	1,3225(4)	0,5694(2)	0,53906(10)
C4	1,0639(5)	0,6549(3)	0,47306(14)
C5	0,9703(5)	0,6721(3)	0,41399(14)
C6	0,7897(5)	0,7339(3)	0,40407(13)
C7	0,6978(5)	0,7796(2)	0,45258(13)
N8	0,5182(4)	0,8435(2)	0,43898(11)
C9	0,3846(5)	0,8846(3)	0,47817(14)
O10	0,4054(3)	0,8686(2)	0,53304(10)
C11	0,2063(5)	0,9488(3)	0,44810(15)
C12	0,7909(5)	0,7631(3)	0,51158(14)
C13	0,9721(5)	0,7016(3)	0,52064(14)
N14	0,4668(4)	0,9205(2)	0,30955(11)
C15	0,6319(5)	0,9774(3)	0,29151(14)
C16	0,7697(5)	1,0302(3)	0,33653(15)
C17	0,9405(5)	1,0854(3)	0,32009(16)
C18	0,9873(5)	1,0902(3)	0,25873(16)
C19	0,8586(5)	1,0424(3)	0,21451(15)
C20	0,6745(5)	0,9853(3)	0,22915(14)
C21	0,5322(5)	0,9376(3)	0,18581(14)
C22	0,3553(5)	0,8828(3)	0,20293(14)
C23	0,3322(5)	0,8748(2)	0,26642(13)
C24	0,1559(5)	0,8161(3)	0,28472(15)
C25	0,0140(5)	0,7695(3)	0,24299(16)
C26	0,0362(5)	0,7787(3)	0,17973(15)
C27	0,2009(5)	0,8343(3)	0,16069(15)

4-AABS·akridīna I polimorfās formas saišu garumi

Saite	Garums, Å	Saite	Garums, Å
O1 – C2	1,268(4)	C15 – C16	1,426(4)
C2 – O3	1,277(4)	C15 – C20	1,436(4)
C2 – C4	1,474(4)	C16 – C17	1,363(5)
O3 – H31	0,840	C16 – H161	0,950
C4 – C5	1,401(4)	C17 – C18	1,420(5)
C4 – C13	1,383(4)	C17 – H171	0,953
C5 – C6	1,382(4)	C18 – C19	1,354(5)
C5 – H51	0,933	C18 – H181	0,954
C6 – C7	1,394(4)	C19 – C20	1,432(4)
C6 – H61	0,960	C19 – H191	0,954
C7 – N8	1,402(4)	C20 – C21	1,389(4)
C7 – C12	1,397(4)	C21 – C22	1,397(4)
N8 – C9	1,370(4)	C21 – H211	0,955
N8 – H81	0,872	C22 – C23	1,432(4)
C9 – O10	1,227(4)	C22 – C27	1,424(4)
C9 – C11	1,493(4)	C23 – C24	1,429(4)
C11 – H111	0,967	C24 – C25	1,358(5)
C11 – H112	0,969	C24 – H241	0,954
C11 – H113	0,973	C25 – C26	1,427(5)
C12 – C13	1,382(4)	C25 – H251	0,946
C12 – H121	0,952	C26 – C27	1,355(5)
C13 – H131	0,953	C26 – H261	0,950
N14 – C15	1,357(4)	C27 – H271	0,934
N14 – C23	1,347(4)		

4-AABS·akridīna I polimorfās formas saišu leņķi

Leņķis	Vērtība, °	Leņķis	Vērtība, °
O1 – C2 – O3	123,5(3)	C16 – C15 – C20	118,8(3)
O1 – C2 – C4	119,5(3)	C15 – C16 – C17	119,9(3)
O3 – C2 – C4	117,0(3)	C15 – C16 – H161	120,2
C2 – O3 – H31	118,8	C17 – C16 – H161	119,9
C2 – C4 – C5	120,5(3)	C16 – C17 – C18	121,4(3)
C2 – C4 – C13	121,1(3)	C16 – C17 – H171	119,2
C5 – C4 – C13	118,4(3)	C18 – C17 – H171	119,4
C4 – C5 – C6	120,3(3)	C17 – C18 – C19	120,5(3)
C4 – C5 – H51	119,3	C17 – C18 – H181	119,8
C6 – C5 – H51	120,4	C19 – C18 – H181	119,7
C5 – C6 – C7	120,6(3)	C18 – C19 – C20	120,4(3)
C5 – C6 – H61	120,3	C18 – C19 – H191	120,6
C7 – C6 – H61	119,1	C20 – C19 – H191	119,0
C6 – C7 – N8	117,4(3)	C15 – C20 – C19	119,0(3)
C6 – C7 – C12	119,4(3)	C15 – C20 – C21	117,8(3)
N8 – C7 – C12	123,2(3)	C19 – C20 – C21	123,2(3)
C7 – N8 – C9	128,1(3)	C20 – C21 – C22	120,6(3)
C7 – N8 – H81	115,5	C20 – C21 – H211	119,9
C9 – N8 – H81	116,3	C22 – C21 – H211	119,6
N8 – C9 – O10	123,5(3)	C21 – C22 – C23	117,5(3)
N8 – C9 – C11	114,0(3)	C21 – C22 – C27	123,4(3)
O10 – C9 – C11	122,4(3)	C23 – C22 – C27	119,2(3)
C9 – C11 – H111	109,3	C22 – C23 – N14	123,4(3)
C9 – C11 – H112	110,1	C22 – C23 – C24	118,1(3)
H111 – C11 – H112	109,8	N14 – C23 – C24	118,5(3)
C9 – C11 – H113	109,2	C23 – C24 – C25	120,9(3)
H111 – C11 – H113	109,0	C23 – C24 – H241	118,6
H112 – C11 – H113	109,4	C25 – C24 – H241	120,5
C7 – C12 – C13	119,2(3)	C24 – C25 – C26	120,9(3)
C7 – C12 – H121	119,1	C24 – C25 – H251	120,3
C13 – C12 – H121	121,6	C26 – C25 – H251	118,8
C4 – C13 – C12	122,1(3)	C25 – C26 – C27	119,9(3)
C4 – C13 – H131	118,6	C25 – C26 – H261	120,4
C12 – C13 – H131	119,3	C27 – C26 – H261	119,7
C15 – N14 – C23	117,9(3)	C22 – C27 – C26	121,1(3)
N14 – C15 – C16	118,4(3)	C22 – C27 – H271	118,5
N14 – C15 – C20	122,7(3)	C26 – C27 – H271	120,5

4-AABS·akridīna monohidrāta atomu (izņemot ūdeņraža atomu)

koordinātes (x , y , z)

Atoms	x	y	z
O1	-0,0776(2)	0,7065(2)	-0,18904(11)
C2	-0,0218(3)	0,6545(3)	-0,26173(15)
O3	0,1348(2)	0,6895(2)	-0,27831(11)
C4	-0,1635(3)	0,5471(3)	-0,32365(14)
C5	-0,1096(3)	0,4704(3)	-0,39753(15)
C6	-0,2367(3)	0,3688(3)	-0,45642(15)
C7	-0,4218(3)	0,3422(3)	-0,44186(13)
N8	-0,5431(3)	0,2381(2)	-0,50543(12)
C9	-0,7114(3)	0,1649(3)	-0,49860(16)
O10	-0,7797(3)	0,1765(2)	-0,43169(12)
C11	-0,8097(4)	0,0652(3)	-0,57982(16)
C12	-0,4781(3)	0,4207(3)	-0,36851(14)
C13	-0,3482(3)	0,5225(3)	-0,30984(14)
O14	-0,3775(3)	1,1086(2)	0,34948(12)
N15	0,1519(2)	0,9180(2)	-0,08502(12)
C16	0,2065(3)	0,8881(3)	-0,00155(14)
C17	0,3007(3)	1,0116(3)	0,06292(14)
C18	0,3338(3)	1,1645(3)	0,03757(15)
C19	0,2793(3)	1,1963(3)	-0,04790(15)
C20	0,1878(3)	1,0665(3)	-0,10931(14)
C21	0,1320(3)	1,0960(3)	-0,19703(15)
C22	0,1656(4)	1,2452(3)	-0,22278(17)
C23	0,2537(4)	1,3747(3)	-0,16233(19)
C24	0,3077(3)	1,3508(3)	-0,07828(18)
C25	0,3554(3)	0,9715(3)	0,14967(15)
C26	0,3168(4)	0,8206(4)	0,17051(17)
C27	0,2225(4)	0,6985(3)	0,10661(17)
C28	0,1687(3)	0,7311(3)	0,02289(16)

4-AABS·akridīna monohidrāta saišu garumi

Saite	Garums, Å	Saite	Garums, Å
O1 – C2	1,310(3)	N15 – C20	1,349(3)
O1 – H11	0,862	C16 – C17	1,433(3)
C2 – O3	1,225(3)	C16 – C28	1,418(3)
C2 – C4	1,488(3)	C17 – C18	1,385(3)
C4 – C5	1,387(3)	C17 – C25	1,428(3)
C4 – C13	1,391(3)	C18 – C19	1,388(3)
C5 – C6	1,383(3)	C18 – H181	0,963
C5 – H51	0,965	C19 – C20	1,434(3)
C6 – C7	1,400(3)	C19 – C24	1,425(3)
C6 – H61	0,952	C20 – C21	1,417(3)
C7 – N8	1,411(3)	C21 – C22	1,360(4)
C7 – C12	1,393(3)	C21 – H211	0,945
N8 – C9	1,355(3)	C22 – C23	1,417(4)
N8 – H81	0,894	C22 – H221	0,951
C9 – O10	1,225(3)	C23 – C24	1,349(4)
C9 – C11	1,505(3)	C23 – H231	0,959
C11 – H112	0,950	C24 – H241	0,958
C11 – H111	0,944	C25 – C26	1,351(4)
C11 – H113	0,952	C25 – H251	0,944
C12 – C13	1,393(3)	C26 – C27	1,420(4)
C12 – H121	0,960	C26 – H261	0,958
C13 – H131	0,966	C27 – C28	1,363(4)
O14 – H141	0,831	C27 – H271	0,969
O14 – H142	0,823	C28 – H281	0,975
N15 – C16	1,354(3)		

4-AABS·akridīna monohidrāta saišu leņķi

Leņķis	Vērtība, °	Leņķis	Vērtība, °
C2 – O1 – H11	109,2	C17 – C16 – C28	119,1(2)
O1 – C2 – O3	123,4(2)	C16 – C17 – C18	117,9(2)
O1 – C2 – C4	114,75(19)	C16 – C17 – C25	118,7(2)
O3 – C2 – C4	121,8(2)	C18 – C17 – C25	123,4(2)
C2 – C4 – C5	118,8(2)	C17 – C18 – C19	121,0(2)
C2 – C4 – C13	122,0(2)	C17 – C18 – H181	119,2
C5 – C4 – C13	119,2(2)	C19 – C18 – H181	119,8
C4 – C5 – C6	120,7(2)	C18 – C19 – C20	118,2(2)
C4 – C5 – H51	119,3	C18 – C19 – C24	123,9(2)
C6 – C5 – H51	120,0	C20 – C19 – C24	117,9(2)
C5 – C6 – C7	120,1(2)	C19 – C20 – N15	121,4(2)
C5 – C6 – H61	120,6	C19 – C20 – C21	119,1(2)
C7 – C6 – H61	119,3	N15 – C20 – C21	119,5(2)
C6 – C7 – N8	116,59(19)	C20 – C21 – C22	120,5(2)
C6 – C7 – C12	119,7(2)	C20 – C21 – H211	119,5
N8 – C7 – C12	123,7(2)	C22 – C21 – H211	120,0
C7 – N8 – C9	128,0(2)	C21 – C22 – C23	120,8(2)
C7 – N8 – H81	115,9	C21 – C22 – H221	119,2
C9 – N8 – H81	115,8	C23 – C22 – H221	120,0
N8 – C9 – O10	123,3(2)	C22 – C23 – C24	120,2(2)
N8 – C9 – C11	114,9(2)	C22 – C23 – H231	120,0
O10 – C9 – C11	121,7(2)	C24 – C23 – H231	119,8
C9 – C11 – H112	110,8	C19 – C24 – C23	121,5(2)
C9 – C11 – H111	108,7	C19 – C24 – H241	118,4
H112 – C11 – H111	107,9	C23 – C24 – H241	120,1
C9 – C11 – H113	111,4	C17 – C25 – C26	120,5(2)
H112 – C11 – H113	109,9	C17 – C25 – H251	119,6
H111 – C11 – H113	108,0	C26 – C25 – H251	119,9
C7 – C12 – C13	119,4(2)	C25 – C26 – C27	120,7(2)
C7 – C12 – H121	119,4	C25 – C26 – H261	120,1
C13 – C12 – H121	121,2	C27 – C26 – H261	119,2
C12 – C13 – C4	120,9(2)	C26 – C27 – C28	120,8(3)
C12 – C13 – H131	119,6	C26 – C27 – H271	118,8
C4 – C13 – H131	119,5	C28 – C27 – H271	120,4
H141 – O14 – H142	116,7	C16 – C28 – C27	120,2(2)
C16 – N15 – C20	119,94(18)	C16 – C28 – H281	118,8
N15 – C16 – C17	121,6(2)	C27 – C28 – H281	121,0
N15 – C16 – C28	119,3(2)		

Atomu koordinātes optimizētajai 4-AABS·akridīna I polimorfajai formai

Nr. p. k.	Atoma skaitlis	Koordinātes, Å		
		X	Y	Z
1	8	-1,5324	0,5838	0,0004
2	6	-1,8078	0,6248	0,0029
3	8	-0,8946	1,5800	0,0038
4	6	-3,2074	1,1048	0,0053
5	6	-4,2503	0,1668	0,0033
6	6	-5,5709	0,5849	0,0058
7	6	-5,8868	1,9587	0,0107
8	7	-7,2495	2,3001	-0,0136
9	6	-7,8108	3,5617	-0,0215
10	8	-7,1713	4,6048	-0,0235
11	6	-9,3329	3,5710	-0,0337
12	6	-4,8451	2,9045	-0,0126
13	6	-3,5241	2,4702	-0,0099
14	1	-4,0034	0,8892	0,0003
15	1	-6,3745	0,1453	-0,0042
16	1	-9,6688	4,0747	-0,9449
17	1	-9,7824	2,5773	0,0145
18	1	-9,6813	4,1702	0,8119
19	1	-5,0876	3,9568	-0,0162
20	1	-2,7212	3,1987	-0,0114
21	1	-7,8987	1,5083	-0,0100
22	1	0,0311	1,1796	-0,0021
23	7	-9,2129	0,0971	0,0034
24	6	-9,6661	0,617	-1,1544
25	6	-9,1893	0,0792	-2,3895
26	6	-9,6305	0,5845	-3,5844
27	6	-10,5727	1,6537	-3,6257
28	6	-11,0533	2,1967	-2,4642
29	6	-10,6191	1,7011	-1,197
30	6	-11,0729	2,2157	0,0204
31	6	-10,6095	1,6902	1,2294
32	6	-9,6569	0,6064	1,1695
33	6	-9,1707	0,0572	2,3958
34	6	-9,6024	0,5516	3,5987
35	6	-10,544	1,6206	3,6571
36	6	-11,0336	2,1742	2,5044
37	1	-8,4713	0,7331	-2,3506
38	1	-9,2592	0,1688	-4,5162
39	1	-10,9052	2,0350	-4,5861
40	1	-11,7705	3,0128	-2,4856
41	1	-1,5324	0,5838	-0,0004
42	1	-1,8078	0,6248	-0,0029
43	1	-0,8946	1,5800	-0,0038
44	1	-10,8689	-1,9931	4,6236

13. pielikuma turpinājums

Nr. p. k.	Atoma skaitlis	Koordinātes, Å		
		X	Y	Z
45	1	-11,7505	2,9901	2,5389
46	8	1,5323	0,5838	-0,0004
47	6	1,8078	0,6248	-0,0027
48	8	0,8945	1,5800	-0,0036
49	6	3,2073	1,1048	-0,0050
50	6	4,2503	0,1668	-0,003
51	6	5,5708	0,5849	-0,0055
52	6	5,8868	1,9587	-0,0101
53	7	7,2494	2,3000	-0,0129
54	6	7,8108	3,5617	-0,0204
55	8	7,1712	4,6048	-0,0224
56	6	9,3329	3,5709	-0,0320
57	6	4,845	2,9044	-0,0120
58	6	3,5241	2,4702	-0,0094
59	1	4,0034	0,8892	0,0003
60	1	6,3745	0,1454	-0,0039
61	1	9,6810	4,1692	0,8143
62	1	9,7823	2,5772	0,0154
63	1	9,6692	4,0756	-0,9425
64	1	5,0876	3,9568	-0,0154
65	1	2,7211	3,1987	-0,0108
66	1	7,8987	1,5083	-0,0094
67	1	-0,0311	1,1796	-0,0020
68	7	9,2128	0,0972	0,0035
69	6	9,6570	0,6069	1,1693
70	6	9,1707	0,0583	2,3959
71	6	9,6026	0,5532	3,5985
72	6	10,5443	1,6220	3,6565
73	6	11,0339	2,1752	2,5035
74	6	10,6097	1,6906	1,2288
75	6	11,0730	2,2156	0,0195
76	6	10,6191	1,7005	-1,1977
77	6	9,6660	0,6165	-1,1546
78	6	9,1891	0,0782	-2,3894
79	6	9,6303	0,5830	-3,5845
80	6	10,5725	1,6521	-3,6263
81	6	11,0533	2,1956	-2,4651
82	1	8,4531	0,7536	2,3444
83	1	9,2242	0,1293	4,5238
84	1	10,8693	1,9949	4,6227
85	1	11,7509	2,9910	2,5376
86	1	11,7917	3,0323	0,0256
87	1	8,4711	0,7341	-2,3501
88	1	9,2589	0,1669	-4,5161
89	1	10,9050	2,0329	-4,5869
90	1	11,7705	3,0116	-2,4869

Atomu koordinātes optimizētajam 4-AABS·akridīna monohidrātam

Nr. p. k.	Atoma skaitlis	Koordinātes, Å		
		X	Y	Z
1	8	-4,1568	0,2271	0,8263
2	6	-3,7905	1,2953	0,3240
3	8	-4,6542	2,2565	0,0010
4	6	-2,3796	1,6224	0,0408
5	6	-1,3947	0,6445	0,2576
6	6	-0,0628	0,9263	0,0007
7	6	0,3258	2,1953	-0,4747
8	7	1,6959	2,3990	-0,7054
9	6	2,3211	3,5382	-1,1756
10	8	1,7417	4,5753	-1,4672
11	6	3,8328	3,4146	-1,3110
12	6	-0,6577	3,1780	-0,6949
13	6	-1,9914	2,8824	-0,4394
14	1	-1,6841	-0,3411	0,6084
15	1	0,6929	0,1634	0,1645
16	1	4,1073	3,6354	-2,3474
17	1	4,3021	4,1797	-0,6840
18	1	4,2245	2,4325	-1,0347
19	1	-0,3626	4,1503	-1,0617
20	1	-2,7477	3,6404	-0,6123
21	1	2,2986	1,5975	-0,4946
22	7	3,5272	-0,0205	-0,0326
23	6	4,0735	-0,1242	1,1951
24	6	3,8019	0,8913	2,1631
25	6	4,3433	0,8171	3,4201
26	6	5,1876	-0,2700	3,7923
27	6	5,4709	-1,2640	2,8937
28	6	4,9269	-1,2260	1,5737
29	6	5,1793	-2,2110	0,6151
30	6	4,6177	-2,1199	-0,6612
31	6	3,7785	-0,9796	-0,9455
32	6	3,1950	-0,8695	-2,2453
33	6	3,4298	-1,8276	-3,1968
34	6	4,2591	-2,9528	-2,9156
35	6	4,8368	-3,0946	-1,6819
36	1	3,1557	1,7142	1,8743
37	1	4,1275	1,5944	4,1478
38	1	5,6031	-0,3041	4,7952
39	1	6,1122	-2,0979	3,1684
40	1	5,8178	-3,0564	0,8650
41	1	2,5629	-0,0116	-2,4518
42	1	2,9786	-1,7338	-4,1806
43	1	4,4283	-3,6977	-3,6878

14. pielikuma turpinājums

Nr. p. k.	Atoma skaitlis	Koordinātes, Å		
		X	Y	Z
44	1	5,4698	-3,9497	-1,4576
45	6	-7,0786	-0,0120	0,3381
46	8	-7,1883	1,1896	0,5027
47	6	-7,5297	-1,0413	1,3486
48	1	-7,9755	-0,5389	2,2071
49	1	-8,2571	-1,7275	0,9005
50	1	-6,6674	-1,6325	1,6769
51	8	-6,5446	-0,4821	-0,8029
52	1	-6,2226	-1,3984	-0,6855
53	6	-3,5740	-3,1826	-0,0377
54	8	-2,4227	-2,9177	0,2292
55	6	-4,0716	-4,5284	-0,5091
56	1	-4,8472	-4,9027	0,1674
57	1	-4,5209	-4,4348	-1,5038
58	1	-3,2404	-5,2328	-0,5462
59	8	-4,5782	-2,2790	0,0580
60	1	-4,2072	-1,4018	0,3596
61	1	-5,5806	1,9348	0,1563

Bakalaura darbs „4-(Acetilamino)benzoscābes un slāpekli saturošu heterociklisku savienojumu kokristāli” izstrādāts LU Ķīmijas fakultātē.

Ar savu parakstu apliecinu, ka pētījums veikts patstāvīgi, izmantoti tikai tajā norādītie informācijas avoti un iesniegtā darba elektroniskā kopija atbilst izdrukai.

Autors: _____
(personiskais paraksts) _____
(paraksta atšifrējums)

Rekomendēju/nerekomendēju darbu aizstāvēšanai

Vadītāja vadošais pētnieks, Dr. chem. Liāna Orola:

(personiskais paraksts) _____
(datums)

Recenzents vadošais pētnieks, Dr. Phys. Sergejs Beļakovs:

(personiskais paraksts) _____
(datums)

Darbs iesniegts Ķīmijas fakultātē: _____ (datums)

Dekāna pilnvarotā persona, metodiķe: _____ Vija Gutāne
(personiskais paraksts)

Darbs aizstāvēts bakalaura gala pārbaudījuma komisijas sēdē:

_____ protokols Nr. _____ (ieraksta sekretārs)
(datums) (protokola Nr.)

Komisijas sekretāre, lektore: _____
(personiskais paraksts) _____
(paraksta atšifrējums)