

УДК 548.73:615.31:541.12.03

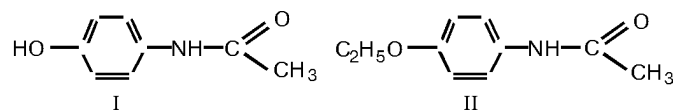
Т.П. ШАХТШНЕЙДЕР, Е.В. БОЛДЫРЕВА, М.А. ВАСИЛЬЧЕНКО, Г. АХСБАХС,
Г. УХТМАН**АНИЗОТРОПИЯ ДЕФОРМАЦИИ КРИСТАЛЛИЧЕСКИХ
СТРУКТУР ОРГАНИЧЕСКИХ МОЛЕКУЛЯРНЫХ КРИСТАЛЛОВ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ПРИ ГИДРОСТАТИЧЕСКОМ СЖАТИИ**

Методом рентгеновской дифрактометрии в алмазных наковальнях исследованы изменения параметров элементарных ячеек парацетамола и фенаcetина как функции гидростатического давления. Повышение давления до 4 ГПа приводит к анизотропному искажению кристаллических структур. Наибольшее сжатие наблюдалось в направлениях, в которых молекулы связаны только ван-дер-ваальсовыми силами. Сжимаемость структур в направлениях водородных связей различна в зависимости от наличия других типов взаимодействия и расположения молекул в кристаллах. В случае парацетамола при интегральном уменьшении объема под давлением в отдельных кристаллографических направлениях наблюдалось растяжение структуры.

Дифракционные исследования при высоких давлениях представляют интерес для различных областей науки: моделирования геохимических процессов, прогнозирования поведения материалов в условиях высоких давлений, получения новых полиморфных модификаций веществ и изучения их структуры. Наиболее часто объектами исследования структур при высоких давлениях являются минералы и простые неорганические вещества [1—8]. В то же время не меньший интерес представляет изучение поведения органических молекулярных кристаллов в условиях даже сравнительно невысоких давлений. Так исследование сжимаемости кристаллов лекарственных веществ представляет интерес для фармации при прогнозировании поведения лекарственных препаратов в условиях высоких давлений. Органические кристаллы проявляют обычно сильную сжимаемость, характеризующуюся анизотропией. Важную роль при анизотропном сжатии кристаллической структуры играют специфические взаимодействия, в частности водородные связи [9—14]. Исследования анизотропии искажения кристаллических структур при гидростатическом сжатии могут быть использованы для лучшего понимания специфических взаимодействий в кристаллах [15—17].

Целью настоящей работы было исследование анизотропии деформации кристаллических структур парацетамола (моноклинной модификации) и фенаcetина при гидростатическом сжатии.

Выбор парацетамола (*n*-гидроксиацетанилид) и фенаcetина (*n*-этоксиацетанилид) в качестве объектов исследования в настоящей работе обусловлен тем, что молекулы данных веществ имеют близкое химическое строение:



Структуры I и II кристаллизуются в одной и той же сингонии — моноклинной. В то же время замена гидроксильной группы в молекулах I на этоксильную в II приводит к существенным изменениям в упаковке молекул и характере межмолекулярных взаимодействий: в кристаллах парацетамола молекулы связаны в слои с помощью двух типов водородных связей: N—H...O и O—H...O [18, 19], в кристаллах фенаcetина водородные связи типа N—H...O объединяют молекулы в цепочки [20].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Эксперименты при высоких давлениях были проведены как для порошковых образцов парацетамола (Курский комбинат лекарственных средств, г. Курск) и фенаcetина (Томский химико-фармацевтический завод, г. Томск), так и монокристаллов парацетамола. Парацетамол и фенаcетин были предварительно перекристаллизованы из этанола и растерты в агатовой ступке. В случае парацетамола для достижения достаточной степени измельчения вещество растиралось в виде суспензии в CCl₄. Монокристаллы парацетамола были выращены из этанола.

При съемке порошковых образцов однородное гидростатическое давление создавалось в алмазных наковальнях конструкции Национального Бюро Стандартов США [21]. Дифракционная картина регистрировалась на фотоплёнке в технике Дебая—Шерера. Использовалось MoK_β- ($\lambda = 0,6323 \text{ \AA}$) и MoK_α- ($\lambda = 0,71069 \text{ \AA}$) излучение для съемки парацетамола и фенаcетина соответственно, при этом время экспозиции составляло 40 и 30 ч.

В качестве передающей давление жидкости использовали смесь пентан—изопентан в соотношении 1:1. Давление оценивали с точностью 0,05 ГПа по сдвигу полосы флуоресценции рубина [22]. Каждое значение давления контролировалось дважды: до начала дифракционного эксперимента и после его завершения. Дифракционная картина как функция давления исследовалась сначала при повышении, а затем при понижении давления.

Индексирование порошковых дифрактограмм основывалось на структурных данных для нормального давления [19]. При индексировании контролировали плавность и монотонность изменения межплоскостных расстояний с давлением. Параметры элементарной ячейки, соответствующие набору межплоскостных расстояний, рассчитывали по программе ULM [23].

В монокристалльном эксперименте давление создавалось в алмазных наковальнях конструкции Меррил—Бэссета [24], модифицированных Мао и Беллом [25]. Ячейка описана в работе [26]. Рентгенодифракционный эксперимент проводили на дифрактометре STOE (Германия) с применением MoK_α-излучения. Для съемки использовали кристалл, выколотый в виде пластинки размером 0,1×0,2×0,01 мм. Кристалл был предварительно ориентирован и выставлен плоскостью (010) перпендикулярно пучку. Для сбора данных в монокристалльном эксперименте использовали компьютерную программу управления дифрактометром MDIF4 [27]. Параметры элементарной ячейки рассчитывали по программе CRYMIS [28].

Для расчета тензоров деформации использовали программу TENSOR Y. Ohashi [1]. Линейная деформация в избранных кристаллографических направлениях рассчитывалась при помощи программы ENVIRON [29].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На рис. 1 представлены изменения параметров и объема элементарной ячейки парацетамола в зависимости от величины гидростатического давления. Ячейка

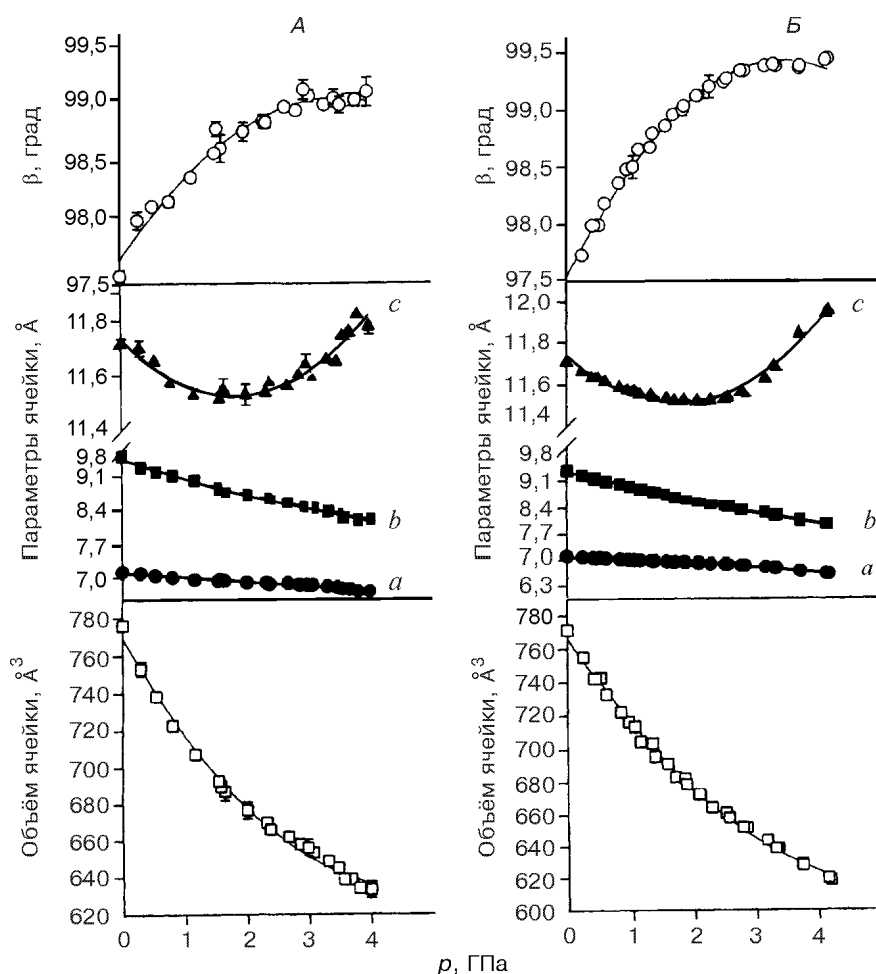


Рис. 1. Изменение параметров и объема элементарной ячейки парацетамола как функция давления при съемке порошковых образцов (А) и монокристалльной съемке (Б)

выбрана в установке: пр. гр. $P 2_1/n$, параметры элементарной ячейки при атмосферном давлении: $a = 7,0939(6)$, $b = 9,2625(8)$, $c = 11,657(1)$ Å, $\beta = 97,672(1)^\circ$, $V = 759,09$ Å³, $Z = 4$. Как можно видеть из сравнения рис. 1, a и b , результаты, полученные при съемке порошковых и монокристалльных образцов парацетамола, идентичны и позволяют сделать однозначный вывод о прохождении зависимости параметра c от давления через минимум, в то время как параметры a и b и объем элементарной ячейки с ростом давления монотонно уменьшаются. Во всех экспериментах при снятии нагрузки не наблюдалось никаких явлений гистерезиса. В ходе монокристалльной съемки происходило уширение некоторых рефлексов в результате напряжений, возникающих в кристалле, однако после снятия нагрузки система возвращалась в исходное состояние.

На кривых зависимостей параметров и объема элементарной ячейки фенацетина от давления не наблюдалось никаких особенностей (рис. 2). С повышением давления параметры кристаллической решетки и объем ячейки монотонно уменьшались. Ячейка выбрана в установке: пр. гр. $P 2_1/c$, параметры элементарной ячейки при атмосферном давлении: $a = 13,331(2)$, $b = 9,623(1)$, $c = 7,745(1)$ Å, $\beta = 104,04(1)^\circ$, $V = 974,83(1,82)$ Å³, $Z = 4$.

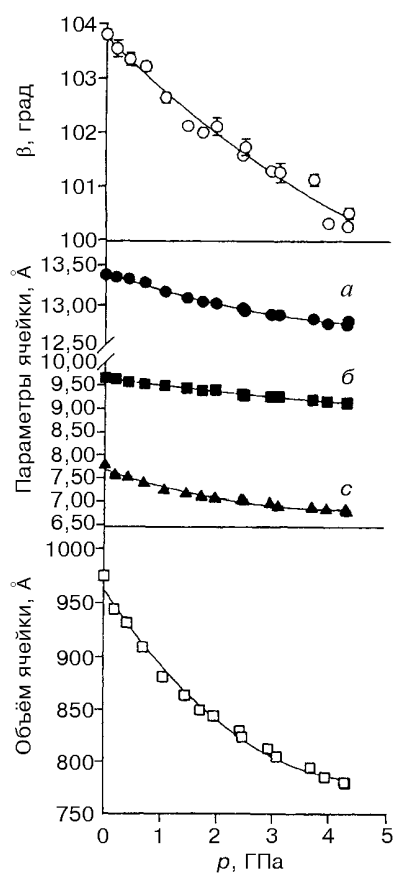


Рис. 2. Изменение параметров и объема элементарной ячейки фенацетина как функция давления при съемке порошковых образцов

Обе структуры довольно сжимаемы. Так, относительные изменения объема V/V_0 при давлении 2 ГПа составляли $-12,9$ и $-17,4$ % для парацетамола и фенацетина соответственно, что сравнимо со значениями для других твердых тел, традиционно считающихся заметно сжимаемыми [30].

Поскольку, как можно видеть из рис. 1 и 2, деформация обеих структур под давлением носит резко анизотропный характер, простого описания деформации кристаллической решетки через одно только изменение интегрального объема явно недостаточно. По измеренным изменениям параметров элементарной ячейки рассчитаны тензоры деформации структур обоих соединений при различных давлениях. На рис. 3 представлена линейная деформация структур в направлениях главных осей тензоров деформации, а на рис. 4 — ориентация этих осей относительно кристаллографических осей и фрагментов кристаллических структур.

В структуре парацетамола с увеличением давления вплоть до 4,2 ГПа направление оси 3 тензора деформации (направление максимального сжатия) оставалось неизменным, в то время как ориентация осей 1 и 2 изменялась: при давлении 4,2 ГПа поворот осей 1 и 2 составил около 30° (табл. 1). Это означает, что характер деформации структур с давлением несколько изменялся. В структуре фенацетина с увеличением давления до 4,3 ГПа направление оси 2 эллипсоида деформации оставалось неизменным, в то время как поворот осей 1 и 3 при давлении 4,3 ГПа составил около 10° (табл. 2). Значения давления в табл. 1 и 2 даны в порядке, соответствующем порядку проведения экспериментов.

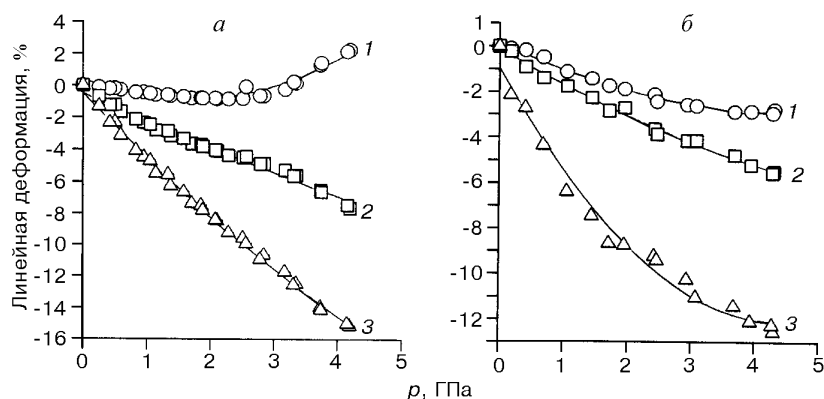


Рис. 3. Линейная деформация структуры в направлениях главных осей эллипсоида деформации при гидростатическом сжатии парацетамола (а) и фенацетина (б)

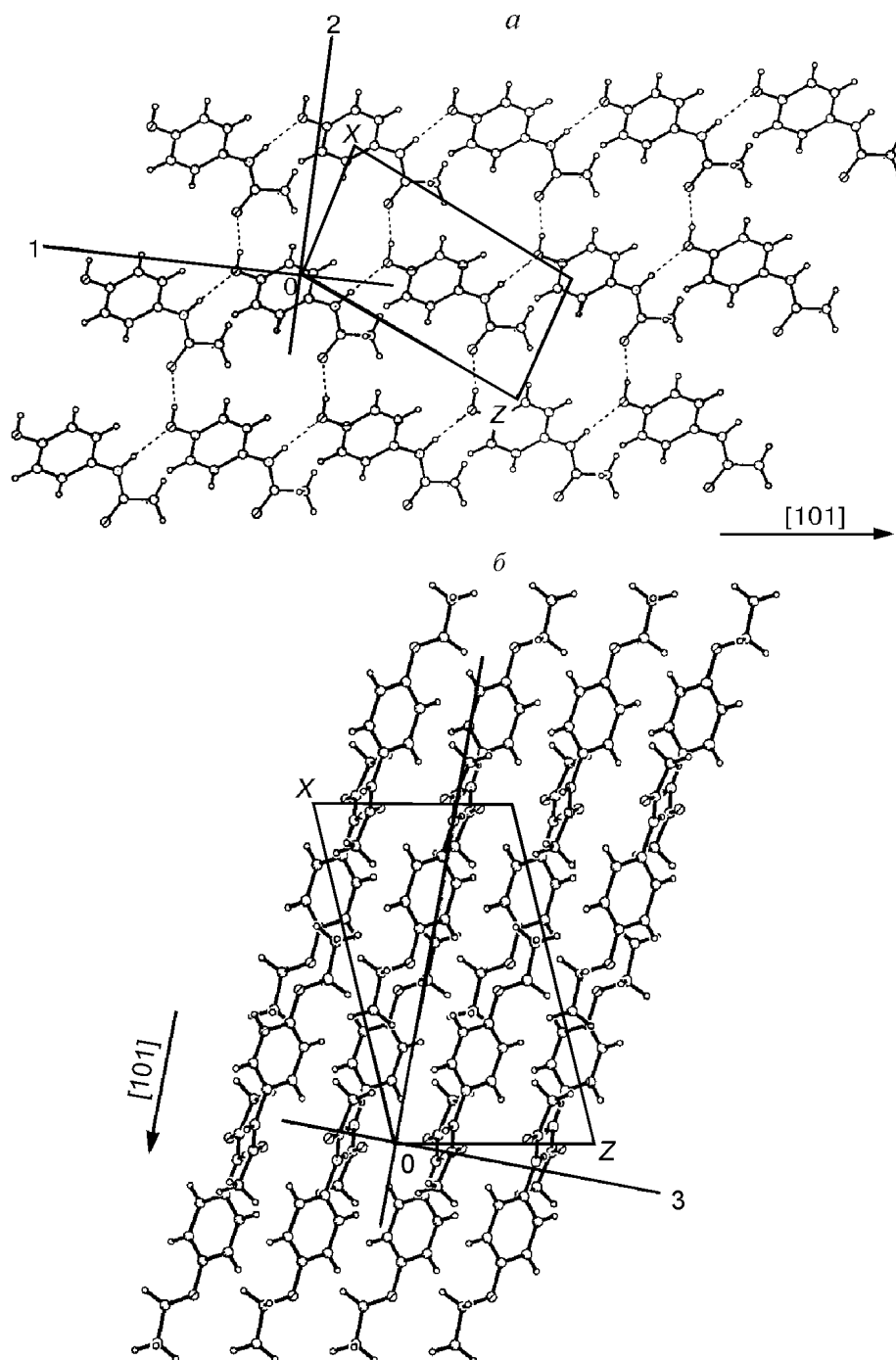


Рис. 4. Ориентация осей тензоров деформации относительно кристаллографических осей и фрагментов кристаллических структур в парацетамоле ($p = 4,2$ ГПа) (а) и фенацетине ($p = 4,3$ ГПа) (б)

Максимальное сжатие структуры парацетамола под давлением (ось 3 тензора деформации) наблюдалось вдоль кристаллографической оси b , перпендикулярно

Т а б л и ц а 1

Ориентация осей тензора деформации относительно кристаллографических осей в структуре парацетамола

p , ГПа	1, a	1, b	1, c	2, a	2, b	2, c	3, a	3, b	3, c
0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
0,5900	133,8740	90,0000	36,4640	43,8740	90,0000	53,5360	90,0000	0,0000	90,0000
0,9500	132,6880	90,0000	35,2780	42,6880	90,0000	54,7220	90,0000	0,0000	90,0000
1,1400	131,0430	90,0000	33,6330	41,0430	90,0000	56,3670	90,0000	0,0000	90,0000
1,3700	129,7890	90,0000	32,3790	39,7890	90,0000	57,6210	90,0000	0,0000	90,0000
1,7000	128,1250	90,0000	30,7150	38,1250	90,0000	59,2850	90,0000	0,0000	90,0000
2,1000	125,6710	90,0000	28,2610	35,6710	90,0000	61,7390	90,0000	0,0000	90,0000
2,5100	122,5320	90,0000	25,1220	32,5320	90,0000	64,8780	90,0000	0,0000	90,0000
2,8400	118,9260	90,0000	21,5160	28,9260	90,0000	68,4840	90,0000	0,0000	90,0000
3,1700	114,2870	90,0000	16,8770	24,2870	90,0000	73,1230	90,0000	0,0000	90,0000
3,3500	111,2110	90,0000	13,8010	21,2110	90,0000	76,1990	90,0000	0,0000	90,0000
3,7300	105,9410	90,0000	8,5310	15,6840	90,0000	81,4690	90,0000	0,0000	90,0000
4,1900	103,5150	90,0000	6,1050	13,5150	90,0000	83,8950	90,0000	0,0000	90,0000
4,1500	103,7930	90,0000	6,3830	13,7930	90,0000	83,6170	90,0000	0,0000	90,0000
3,7400	105,6840	90,0000	8,2470	15,6840	90,0000	81,7260	90,0000	0,0000	90,0000
3,3100	110,9100	90,0000	13,5000	20,9100	90,0000	76,5000	90,0000	0,0000	90,0000
2,7800	118,8370	90,0000	21,4270	28,8370	90,0000	68,5730	90,0000	0,0000	90,0000
2,5600	116,7950	90,0000	19,3850	26,7950	90,0000	70,6150	90,0000	0,0000	90,0000
2,2800	123,5410	90,0000	26,1310	33,5410	90,0000	63,8690	90,0000	0,0000	90,0000
1,8500	127,7230	90,0000	30,3130	37,7230	90,0000	59,6870	90,0000	0,0000	90,0000
2,0750	125,9230	90,0000	28,5130	35,9230	90,0000	61,4870	90,0000	0,0000	90,0000
1,8750	127,1080	90,0000	29,6980	37,1080	90,0000	60,3020	90,0000	0,0000	90,0000
0,8250	131,9570	90,0000	34,5470	41,9570	90,0000	55,4530	90,0000	0,0000	90,0000

1,3300	130,6260	90,0000	33,2160	40,6260	90,0000	56,7840	90,0000	0,0000	90,0000
1,5750	129,5380	90,0000	32,1280	39,5380	90,0000	57,8720	90,0000	0,0000	90,0000
1,0500	131,6810	90,0000	34,2710	41,6810	90,0000	55,7290	90,0000	0,0000	90,0000
0,5000	135,0550	90,0000	37,6450	45,0550	90,0000	52,3550	90,0000	0,0000	90,0000
0,4200	134,2660	90,0000	36,8560	44,2660	90,0000	53,1440	90,0000	0,0000	90,0000
0,2500	135,3790	90,0000	37,9690	45,3779	90,0000	52,0310	90,0000	0,0000	90,0000

Т а б л и ц а 2

Ориентация осей тензора деформации относительно кристаллографических осей в структуре фенацетина

p , ГПа	1, a	1, b	1, c	2, a	2, b	2, c	3, a	3, b	3, c
0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
1,4400	21,4420	90,0000	82,3580	90,0000	0,0000	90,0000	111,4420	90,0000	7,6420
1,7100	20,4270	90,0000	83,3730	90,0000	0,0000	90,0000	110,4270	90,0000	6,6270
2,4200	23,0430	90,0000	80,7570	90,0000	0,0000	90,0000	113,0430	90,0000	9,2430
2,9300	23,7870	90,0000	80,0130	90,0000	0,0000	90,0000	113,7870	90,0000	9,9870
3,6800	23,1570	90,0000	80,6460	90,0000	0,0000	90,0000	113,1570	90,0000	9,3570
3,9400	26,8840	90,0000	76,9160	90,0000	0,0000	90,0000	116,8840	90,0000	13,0840
4,3000	24,4930	90,0000	79,3070	90,0000	0,0000	90,0000	114,4930	90,0000	10,6930
4,2800	27,0170	90,0000	76,7830	90,0000	0,0000	90,0000	117,0170	90,0000	13,2170
3,0800	22,4640	90,0000	81,3360	90,0000	0,0000	90,0000	112,4640	90,0000	8,6640
2,4600	22,2440	90,0000	81,5560	90,0000	0,0000	90,0000	112,2440	90,0000	8,4440
1,9500	19,6290	90,0000	84,1710	90,0000	0,0000	90,0000	109,6290	90,0000	5,8290
1,0500	17,9210	90,0000	85,8790	90,0000	0,0000	90,0000	107,9210	90,0000	4,1220
0,6900	14,4680	90,0000	89,3320	90,0000	0,0000	90,0000	104,4680	90,0000	0,6680
0,1800	14,4640	90,0000	90,9630	90,0000	0,0000	90,0000	104,4680	90,0000	0,9630
0,4100	12,8370	90,0000	88,3170	90,0000	0,0000	90,0000	102,8370	90,0000	1,6820

гофрированным слоям молекул, лежащим параллельно плоскости (010). В этом направлении молекулы парацетамола связаны только за счет ван-дер-ваальсовых (т.е. наиболее слабых) взаимодействий [18, 19].

Ось тензора 1 поворачивалась около направления [101], вдоль которого молекулы связаны водородными связями N—H...O. Вдоль этого направления структура парацетамола почти не сжималась, а при давлении выше 2,5 ГПа даже растягивалась. Направление [101] характеризуется тем, что является наиболее плотно упакованным в кристалле.

Ось тензора 2 в структуре парацетамола оставалась около направления, вдоль которого при атмосферном давлении молекулы парацетамола связаны между собой водородными связями O—H...O. Известно [31], что водородные связи O—H...O, как правило, прочнее, чем водородные связи N—H...O. Можно было бы предположить, что это справедливо и для структуры парацетамола. Тем не менее структура парацетамола в направлении O—H...O-связей оказалась более сжимаемой, чем в направлении N—H...O-связей. Это может быть связано с тем, что кристаллическая структура в этом направлении является довольно "рыхлой" и, следовательно, нет стерических препятствий для сокращения межмолекулярных расстояний. Возможно, в результате действия приложенной нагрузки происходит также изменение угла между соседними молекулами внутри гофрированного слоя и/или торсионного угла самой молекулы парацетамола. Как известно, изменение угла между молекулами и/или молекулярными фрагментами часто осуществляется более легко, чем изменение длин связей. Для проверки этого предположения и лучшего понимания анизотропии сжатия структуры парацетамола необходимо полное рентгеноструктурное исследование кристаллов парацетамола при повышенных давлениях.

В кристаллах фенаcetина молекулы удерживаются вместе за счет водородных связей и ван-дер-ваальсовых взаимодействий (см. рис. 4, б) [20]. Наиболее сжимаемое направление в структуре фенаcetина (ось тензора 3) было близко к направлению [001]. В этом направлении между молекулами действуют слабые ван-дер-ваальсовые силы. Вдоль оси *b*, с направлением которой совпадает ось 2 тензора деформации, структура проявляет меньшую сжимаемость. Вдоль этого направления молекулы связаны водородными связями N—H...O. Наименее сжимаемым направлением в структуре фенаcetина (ось 1 тензора деформации) оказалось направление [101], совпадающее с плотноупакованным рядом молекул. Наличие стерических препятствий приводит к "жесткости" структуры в этом направлении.

ВЫВОДЫ

Исследование влияния гидростатического давления на деформацию структур парацетамола и фенаcetина позволило выявить ее резко анизотропный характер, связанный с наличием ван-дер-ваальсовых и водородных связей различных типов в кристаллах этих веществ. Сжимаемость структур в направлениях водородных связей находилась в зависимости от наличия других типов взаимодействий и расположения молекул в кристаллах. В случае парацетамола при интегральном уменьшении объема под давлением в отдельных кристаллографических направлениях наблюдалось растяжение структуры.

Авторы выражают благодарность В.В. Болдыреву за постановку задачи и постоянный интерес к работе.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундамен-

тальных исследований (грант № 96-03-32981), немецкого Министерства науки (№ RUS-131-97, Госкомвуза РФ (ЗН-34-94).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hazen R., Finger L. Comparative crystal chemistry. Temperature, pressure, composition and the variation of crystal structure. – N. Y.: Wiley, 1982.
2. Ahsbahs H. // Rev. Sci. Instrum. – 1984. – **55**. – P. 99 – 102.
3. Ahsbahs H. // Prog. Cryst. Growth. Charact. – 1987. – **14**. – P. 263 – 302.
4. Fujihisa H., Fugie H., Tatemura K., Shimamura K. // J. Phys. Chem. Sol. – 1995. – **56**. – P. 1439 – 1444.
5. Fujii Y. // Proc. XVII Congress intern. union of crystallogr. – Seattle, USA., 1996. – KY.NT.02, C-1.
6. Nishi M., Fujita O., Akimitsu J. et al. // Phys. Rev. – 1995. – **B52**. – P. 6959 – 6966.
7. Rauw W., Ahsbahs H., Hitchman M.A. et al. // Inorg. Chem. – 1996. – **35**, N 7. – P. 1902 – 1911.
8. Holzapfel W.B. // Proc. ECM-17. – Lisboa, Portugal, 1997. – P. 6.
9. Katrusiak A., Nelmes R.J. // J. Phys. C: Sol. St. Phys. – 1986. – **19**. – P. L765 – L772.
10. Katrusiak A. // Acta Crystallogr. – 1990. – **B46**. – P. 246 – 256.
11. Katrusiak A. // High Pressure Research. – 1991. – **6**. – P. 155 – 167.
12. Katrusiak A. // Ibid. – P. 265 – 275.
13. Katrusiak A. // Cryst. Res. Technol. – 1991. – **26**, N 5. – P. 523 – 531.
14. Katrusiak A. // Acta Crystallogr. – 1995. – **B51**. – P. 873 – 879.
15. Boldyreva E.V., Ahsbahs H., Naumov D.Yu. // Z. Krist. Suppl. Issue. – 1996. – **11**. – P. 76.
16. Болдырева Е.В., Наумов Д.Ю., Ахсбахс Г. // Журн. структур. химии. – 1998. – **39**, № 3. – С. 431 – 445.
17. Boldyreva E.V., Naumov D.Yu., Ahsbahs H. // Acta Crystallogr. – 1998. – **B54**. – P. 798 – 808.
18. Haisa M., Kashino S., Kawai R., Maeda H. // Ibid. – 1976. – **B32**. – P. 1283 – 1285.
19. Naumov D.Yu., Vasilchenko M.A., Howard J.A.K. // Ibid. – 1998. – **C54**. – P. 1283 – 1285.
20. Patel U., Patel T.C., Singh T.D. // Ibid. – 1983. – **C39**. – P. 1445 – 1447.
21. Weir C.E., Block S., Piermarini G.J. // J. Res. Nat. Bur. Stand. – 1965. – **69C**. – P. 275 – 281.
22. Forman R.A., Piermarini G.J., Barnett J.D., Block S. // Science. – 1972. – **176**. – P. 284 – 285.
23. Brüggemann R., Müller B., Debaerdemaeker T. et al. Programm complex for X-ray crystallography ULM. – Ulm (Germany): Universität Ulm, 1992.
24. Merrill L., Bassett W.A. // Rev. Sci. Instrum. – 1974. – **45**. – P. 290 – 294.
25. Mao K.H., Beel P.M. // Carnegie Inst. Yearbook. – 1980. – **79**. – P. 409 – 411.
26. Ahsbahs H., Dorwarth R., Holzer K., Kuhs W.F. // Z. Krist. Suppl. – 1993. – **7**. – P. 3 – 4.
27. Kutoglu A. // MDIF4. A program for high-pressure data collection with STOE four-circle diffractometer. – Marburg: Universität Marburg, 1997.
28. Kutoglu A. // CRYMIS. A Fortran Program System. Internal Report of the Institute für Mineralogie, Petrologie und Kristallographie. – Marburg: Universität Marburg, 1995.
29. Наумов Д.Ю. ENVIRON — компьютерная программа для анализа кристаллических структур. – Новосибирск: НГУ, 1994.
30. Yagi T. // J. Phys. Chem. Sol. – 1978. – **39**. – P. 563 – 571.
31. Jeffrey A., Saenger W. Hydrogen Bonding in Biological Structures. – Berlin: Springer—Verlag, 1991.

Институт химии твердого тела
и механохимии СО РАН
Новосибирск
Новосибирский государственный
университет
Марбургский университет
Марбурге (Германия)
E-mail: elena@solid.nsc.ru

Статья поступила
28 июля 1998 г.