

УДК 548.737:548.33

КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ДВУХ ПОЛИМОРФНЫХ МОДИФИКАЦИЙ ПАРАЦЕТАМОЛА ПРИ 20 К: ПОИСК ВЗАИМОСВЯЗИ "СТРУКТУРА—СВОЙСТВО"**Д.А. Дружбин^{1,2}, Т.Н. Дребущак^{1,2}, В.С. Миньков^{1,2}, Е.В. Болдырева^{1,2}**¹*Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН, Новосибирск, Россия*

E-mail: tanya@xray.nsu.ru

²*Новосибирский государственный университет, Научно-образовательный центр "Молекулярный дизайн и экологически безопасные технологии", Новосибирск, Россия**Статья поступила 22 апреля 2014 г.*

При температуре 20 К методом монокристалльной рентгеновской дифракции определены кристаллические структуры двух полиморфных модификаций парацетамола, моноклинной (форма I, ПГС $P2_1/n$) и ромбической (форма II, ПГС $Pbca$), и проведен сравнительный анализ геометрических характеристик внутри- и межмолекулярных взаимодействий. Полиморфных превращений при охлаждении до этой температуры не наблюдалось. Показано, что водородные связи в форме II остаются длиннее, чем в форме I вплоть до температуры 20 К, а плотность метастабильной формы II остается более высокой, чем стабильной формы I; в то же время тепловые параметры атомов азота и кислорода в форме II остаются более высокими, чем в форме I. Особенности, которые наблюдались в поведении теплоемкости двух форм при температурах ниже 100 К, не связаны напрямую с изменением геометрии водородных связей. Ориентация метильной группы, определяемая по разностному синтезу электронной плотности, не изменяется по сравнению с более высокими температурами в обеих модификациях. Таким образом, изменения в КР спектрах, наблюдаемые ниже 100 К в ромбической форме парацетамола, не связаны с изменением среднестатистической ориентации метильной группы, определяемой методом рентгеновской дифракции, а объясняются особенностями ее динамики.

Ключевые слова: полиморфизм, парацетамол, рентгеноструктурный анализ, водородные связи, низкие температуры.

ВВЕДЕНИЕ

Важную роль в формировании кристаллических структур молекулярных кристаллов играют слабые межмолекулярные взаимодействия, в том числе и водородные связи. Информация о таких взаимодействиях необходима для понимания свойств молекулярных кристаллов. С практической точки зрения знание взаимосвязи "структура—свойства" позволяет контролируемо создавать новые лекарственные формы с улучшенными свойствами. Удобными объектами для изучения роли разных видов слабых межмолекулярных взаимодействий в проявлении тех или иных свойств являются соединения, кристаллизующиеся в разных полиморфных модификациях.

Парацетамол (N-(4-гидроксифенил)ацетамид, ацетаминофен, панадол) — жаропонижающий и болеутоляющий лекарственный препарат, в твердом состоянии имеет несколько полиморфных модификаций [1—3]. Широко изучены две формы парацетамола: стабильная моноклинная (форма I, ПГС $P2_1/n$) и метастабильная ромбическая (форма II, ПГС $Pbca$). Литература по этим двум формам обширна и разнообразна (например, см. работы, посвященные кристаллоструктурным исследованиям [4—13]). Особый интерес в изучении именно этих двух форм

представляет тот факт, что метастабильная форма II более плотная, чем стабильная форма I. Структурные исследования при разных температурах показали, что несмотря на то, что упаковка остается более плотной, водородные связи в форме II длиннее, чем в форме I, а тепловые параметры атомов азота и кислорода выше [8, 10, 13]. Эти выводы были сделаны на основании исследования структур в области температур 360—100 К. Выяснилось, однако, что ниже 100 К происходят некоторые изменения в термодинамических свойствах этих двух форм, а также в характеристиках водородных связей и поведении метильной группы [14, 15]. Так, исследование методом адиабатической калориметрии показали, что при температуре ниже 100 К, теплоемкость ромбической формы парацетамола становится меньше, чем моноклинной, а вблизи 50 К наблюдается пик разности теплоемкостей двух форм, природа которого нуждается в дальнейшем изучении [14]. Изучение поляризованных КР спектров обеих форм парацетамола в зависимости от температуры показало, что ниже 100 К появляются изменения в спектрах, интерпретация которых связана с положением протонов, участвующих в водородных связях (разупорядочением водородных связей) и с динамикой метильной группы (переходом части молекул в другую конформацию) [15]. Таким образом, ниже 100 К по данным калориметрии и КР спектроскопии происходят изменения в свойствах, которые хотелось бы связать с кристаллической структурой. Структура моноклинной формы I была изучена вплоть до 20 К по дифракции нейтронов [6—8]. Для ромбического парацетамола структурные данные были получены в температурном интервале 360—100 К [10, 13]. Ниже 100 К данных по кристаллической структуре ромбической формы II до настоящей работы не было.

Цель данной работы — определение методом монокристаллической рентгеновской дифракции кристаллических структур ромбической и моноклинной модификаций парацетамола при 20 К (температура была выбрана для удобства сравнения с ранее полученными данными для формы I) и сравнительный анализ структур двух форм для того, чтобы выяснить, связаны ли особенности поведения теплоемкости в этой области температур с особенностями изменения геометрических характеристик внутри- и межмолекулярных взаимодействий и есть ли корреляция определения положения атомов водорода рентгеновскими методами с теми выводами, которые были сделаны по изменениям в КР спектрах.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Образцы моноклинного парацетамола были получены методом медленного испарения из спиртового раствора. Кристаллы ромбического парацетамола были выращены М.А. Михайленко по методике, описанной в работе [16].

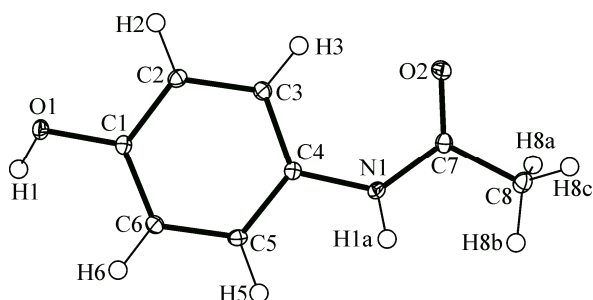
Так как при температуре 20 К структура моноклинного парацетамола была определена только по нейтронной дифракции, то для удобства сравнения рентгеновский эксперимент решено было проводить для обеих модификаций. Эксперимент проводили на монокристаллическом дифрактометре Oxford Diffraction Gemini R Ultra с каппа-геометрией гониометра (MoK_α -излучение, $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$, графитовый монохроматор, CCD-детектор). Для охлаждения образцов до 20 К использовали поток гелия, регулируемый при помощи системы контроля температуры Oxford Helijet Instruments. Температура потока гелия на выходе была задана 20 К. С учетом расстояния от кончика сопла охлаждающей системы до образца, температура образца составляла $23 \pm 2 \text{ К}$. Основная проблема столь низких температур — это оседание на образце кристаллических фаз из воздуха. Для предотвращения "обмерзания" предусмотрены дополнительные оболочки обдува гелием. Несмотря на это не удалось полностью избежать образования ледяной "шапки" на образцах, что привело к появлению дополнительных шумовых рефлексов от кристаллических фаз из воздуха на некоторых фреймах. Для кристалла парацетамола формы II пришлось часть фреймов исключить из обработки, что ухудшило показатель полноты сбора данных до 0,97. Сбор и обработку данных проводили в программном пакете CrysAlis^{Pro} [17]. Структуры решены прямым методом и уточнены полноматричным МНК по F^2 с помощью программных пакетов Olex2 [18] и SHELX [19]. Некоторые кристаллографические характеристики и детали эксперимента представлены в табл. 1.

Кристаллографические данные и детали эксперимента и уточнения структуры
двух полиморфных модификаций парацетамола

Стехиометрическая формула	C ₈ H ₉ NO ₂	
Молекулярный вес	151,16	
Температура, К	20	
Полиморфная модификация	I	II
Сингония	Моноклинная	Ромбическая
Пространственная группа	<i>P2₁/n</i>	<i>Pbca</i>
<i>a, b, c, Å</i>	7,0842(2), 9,1734(3), 11,5470(4)	11,7552(3), 7,13941(11), 17,1714(2)
β , град.	97,988(3)	90
<i>V, Å³</i>	743,11(4)	1441,12(5)
<i>Z</i>	4	8
Плотность (расчетная), г/см ³	1,351	1,393
Коэффициент поглощения, μ , мм ⁻¹	0,098	0,101
<i>F</i> (000)	320	640
Размер кристалла, мм	0,23×0,10×0,02	0,21×0,02×0,01
Число измер. / независ. / наблюдаем. рефлексов ($I \geq 2\sigma(I)$)	11890 / 3420 / 2958	15835 / 2022 / 1845
<i>R</i> _{int}	0,0323	0,0381
Диапазон сбора данных по θ , град.	от 3,19 до 35,63	от 3,47 до 30,03
Число уточняемых параметров	136	102
<i>R1</i> / <i>wR2</i> ($I \geq 2\sigma(I)$)	0,0405 / 0,1033	0,0387 / 0,1030
<i>R1</i> / <i>wR2</i> (все данные)	0,0486 / 0,1086	0,0423 / 0,1060
<i>S</i> (<i>F</i> ²)	1,044	1,032
Макс. / мин. остаточной эл. плотности, $e/\text{Å}^3$	0,673 / -0,239	0,504 / -0,236
Номер CCDC	986046	986437

Вид молекулы парацетамола в форме II при 20 К с нумерацией атомов представлен на рис. 1. Нумерация атомов одинакова для обеих форм. Все неводородные атомы уточнены анизотропно. В ромбической форме II атомы водорода поставлены в геометрически рассчитанные идеализированные позиции и уточнены в модели наездника по стандартной процедуре в изотропном приближении. Ориентация ОН- и СН₃-групп (соответствующие торсионные углы) уточнена с учетом максимизации электронной плотности вблизи позиций атомов водорода. В моноклинной форме I все атомы водорода найдены из разностных синтезов электронной плотности и уточнены в изотропном приближении. Пиков остаточной электронной плотности вблизи метильной группы, которые бы указывали на наличие другой ориентации группы, не наблюдалось. Уточнение структур обеих форм с разупорядоченной СН₃-группой по двум идеальным позициям сильно ухудшало значения *R*-факторов.

Данные по кристаллическим структурам двух форм депонированы в Кембриджском банке



структурных данных (номера указаны в табл. 1) и находятся в свободном доступе на сайте www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

Рис. 1. Вид молекулы парацетамола формы II с нумерацией атомов, с тепловыми эллипсоидами 50%-й вероятности при 20 К.

Атомы водорода изображены произвольным диаметром

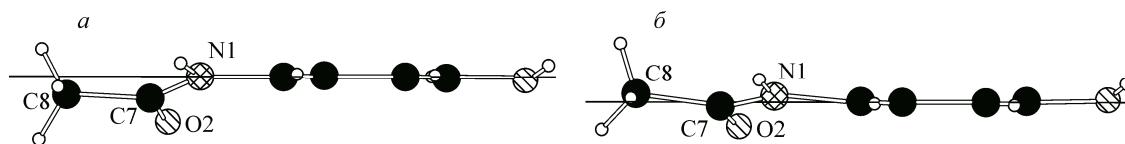


Рис. 2. Вид молекулы парацетамола при 20 К в моноклинной форме I (а) и в ромбической форме II (б) (плоскость фенильного кольца перпендикулярна плоскости рисунка)

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Кристаллоструктурные данные, полученные при 20 К для обеих форм парацетамола, показали, что каких-либо скачкообразных изменений при охлаждении до этой температуры не наблюдается. Для моноклинной формы I данные совпадают в пределах ошибок с ранее полученными в работе [8]. Для ромбической формы II параметры ячейки и геометрические характеристики внутри- и межмолекулярных связей хорошо ложатся на продолжение зависимостей, полученных ранее в интервале температур 100—360 К [10]. Метастабильная форма II остается более плотной, если судить по расчетной рентгеновской плотности. Этот факт не является тривиальным, так как чаще встречается обратная ситуация: более плотная полиморфная модификация является более стабильной. В случае с парацетамолом во всей исследованной области температур более стабильная моноклинная форма I имеет меньшую плотность. Более того, наши исследования показали, что при понижении температуры эта разница в плотности практически не меняется (при 20 К $\rho_{II}/\rho_I = 1,031$, а при комнатной температуре $\rho_{II}/\rho_I = 1,030$ [4]).

Внутримолекулярные длины связей и значения валентных углов для обеих полиморфных модификаций в пределах ошибок остались практически неизменными относительно более высоких температур. Оптимизированная геометрия свободной молекулы — плоская [20, 21]. В кристаллическом окружении фенильное кольцо и ацетамидная группа уже не лежат в одной плоскости (рис. 2). В ромбической форме II молекула парацетамола более плоская, чем в моноклинной форме I во всем диапазоне температур. Так, при 20 К в форме I расстояние от атома C7 до плоскости, в которой лежит фенильное кольцо, равно 0,40 Å, а в форме II это же расстояние равно 0,09 Å, т.е. C7 лежит практически в одной плоскости с фенильным кольцом. Взаимное расположение фенильного кольца и ацетамидной группы можно охарактеризовать торсионным углом τ (C7—N1—C4—C3). В табл. 2 приведены значения этого торсионного угла при разных температурах (наши данные и данные из других работ). При охлаждении от комнатной температуры до 100 К в работе [10] отмечали тенденцию к уменьшению торсионного угла в ромбической модификации, молекула парацетамола становилась более плоской. В моноклинной модификации, по данным работ [6, 8], тенденция уменьшения торсионного угла наблюдалась, но более слабая, в пределах ошибок. При 20 К торсионные углы практически не изменились по сравнению с температурой 100 К в обеих формах. Таким образом, при охлаждении парацетамола от 200 и до 20 К не наблюдали конформационных изменений молекулы парацетамола как в моноклинной, так и в ромбической модификациях (см. табл. 2).

Т а б л и ц а 2

Торсионный угол τ (C7—N1—C4—C3) в разных модификациях парацетамола при разных температурах

T, К	20	100	200	300
τ в форме I, град.	22,7(1) 22,3(2) [8]	22,61(4) [11] 22,4(2) [6]	22,7(4) [8]	23,5(3) 23,4 [2]
τ в форме II, град.	16,8(2)	16,7(2) [10] 17,0(1) [13]	17,0(3) [10]	18,9(4) [10]

Т а б л и ц а 3

Изотропные параметры атомных смещений
 $U_{\text{экв}}$ (\AA^2) при 20 К

Атом	N1	O1	O2
Форма I	0,0070(1)	0,0091(1)	0,0096(1)
Форма II	0,0082(2)	0,0099(2)	0,0122(2)

Ориентацию метильной группы можно охарактеризовать торсионными углами O2—C7—C8—H8с и O2—C7—C8—H8а, которые равны 44(1) и $-74(1)^\circ$ в форме I и 37(1) и $-83(1)^\circ$ в форме II. С учетом большой ошибки в определении торсионных углов по рентгеноструктурным данным можно сказать, что ориентация практически одинакова в обеих формах (см. рис. 2). Значения торсионных углов соответствуют среднестатистическим положениям атомов водорода (усредненным по времени и пространству) и никак не отражают величину либрационных колебаний метильной группы и возможность реориентации. Тем не менее, некоторые выводы можно сделать. Во-первых, среднестатистическая ориентация метильной группы в обеих формах занимает промежуточное положение между двумя идеализированными конформациями, "заслоненной" относительно связи C=O (один из торсионных углов должен быть равен 0°) и "заслоненной" относительно связи N—H (оба торсионных угла должны быть одинаковыми по абсолютной величине). Во-вторых, в рамках ошибок определения торсионных углов ориентация метильной группы с ростом температуры практически не меняется в обеих формах. Таким образом, изменения в КР спектрах ниже 100 К не связаны напрямую со сменой усредненной по времени и пространству ориентацией метильной группы, определяемой по рентгеноструктурным данным. Метод локализации атомов водорода по картам остаточной электронной плотности в ходе "обычного" монокристалльного рентгеноструктурного исследования не позволяет выявить те возможные изменения в динамике метильных групп и их разупорядочении, которые проявлялись в ходе КР спектроскопических исследований [15], а также при использовании метода неупругого рассеяния нейтронов [22, 23]. Причины расхождений результатов, полученных разными методами, требуют дополнительного специального исследования. Ранее примеры таких расхождений уже были описаны для других систем и обусловлены тем, что разные методы позволяют регистрировать процессы, имеющие различные характерные времена протекания [24, 25].

При 20 К параметры атомных смещений неводородных атомов, участвующих в образовании водородных связей, характеризующие тепловые колебания, в ромбической модификации выше, чем в моноклинной (табл. 3). Эту тенденцию наблюдали при температуре 100 К и выше [8] и она сохранилась при 20 К. Это как раз соответствует тому, что ромбическая модификация менее стабильна, несмотря на более высокую плотность упаковки.

Гидроксильная группа молекулы парацетамола в обеих модификациях участвует в образовании двух типов водородных связей N—H \cdots O и O—H \cdots O. Обе модификации имеют слоистую структуру. Внутри слоя водородные связи образуют бесконечную двумерную сетку, но соседние молекулы в разных формах расположены по-разному относительно друг друга (рис. 3). Между

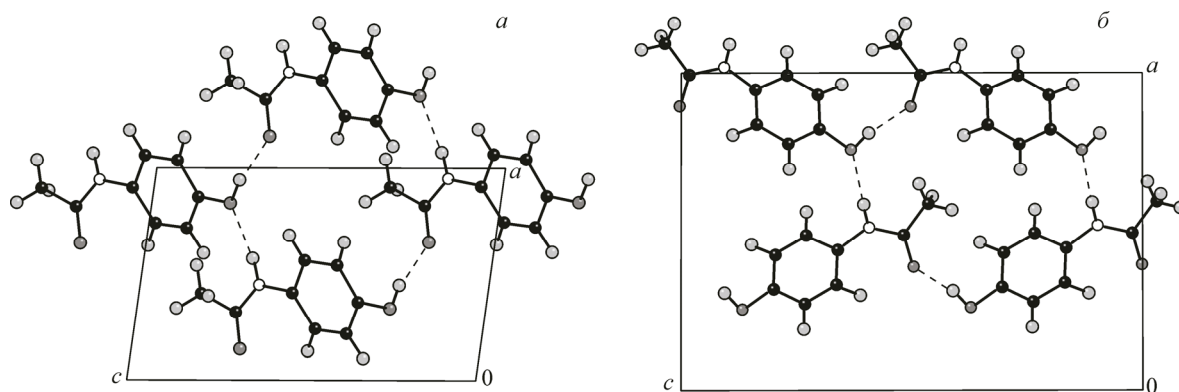


Рис. 3. Фрагмент структуры одного слоя моноклинной модификации (а) и ромбической модификации (б), водородные связи обозначены штрихами

Т а б л и ц а 4

Геометрические характеристики водородных связей при 20 К

D—H...A	D—H, Å	H...A, Å	D...A, Å	∠(DNA), град.	Операция симметрии
Моноклинная форма I					
O1—H1...O2	0,89(2)	1,77(2)	2,6501(8)	167(2)	1/2+x, 1,5-y, -1/2+z
N1—H1a...O2	0,90(1)	2,02(1)	2,8950(8)	163(1)	1/2+x, 1,5-y, 1/2+z
Ромбическая форма II					
O1—H1...O2	0,84	1,87	2,7073(10)	173	x, 1/2-y, -1/2+z
N1—H1a...O2	0,88	2,09	2,9255(12)	157	1/2+x, y, 1,5-z

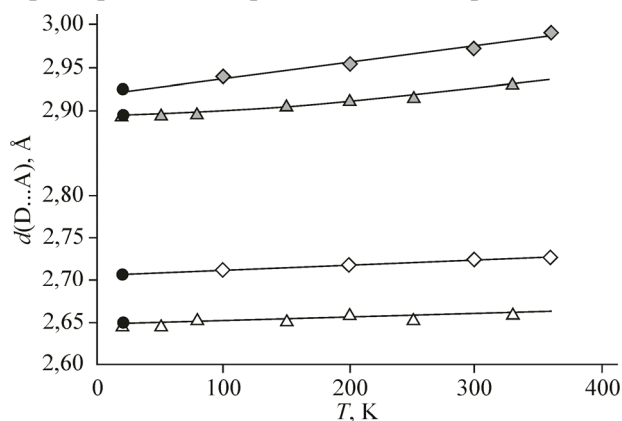
слоями существует только ван-дер-ваальсово взаимодействие. Слои в ромбическом парацетамолу плоские, а в моноклинном имеют зигзагообразное строение, что отражается в различной прессуемости двух форм.

В табл. 4 представлены геометрические характеристики водородных связей N—H...O и O—H...O для двух форм парацетамола при 20 К. Полученные данные для формы I совпадают с ранее опубликованными в [8], а для формы II хорошо ложатся на продолжение кривой, построенной по ранее опубликованным данным [10, 13] (рис. 4). Водородные связи в форме II остаются длиннее, чем в форме I, во всем исследованном температурном диапазоне, несмотря на более плотную упаковку. Таким образом, можно сделать вывод, что особенности, которые наблюдались в поведении теплоемкости двух полиморфных модификаций при низких температурах [14], не связаны напрямую с изменением геометрии водородных связей. Что касается возможного разупорядочения атома водорода на водородных связях, то по рентгеноструктурным данным ни в ромбической, ни в моноклинной модификациях явного разупорядочения нет, все атомы водорода без проблем обнаруживаются из разностного синтеза электронной плотности и уточняются по стандартным процедурам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ кристаллических структур двух форм парацетамола при 20 К по данным монокристаллической рентгеновской дифракции показал, что геометрические характеристики внутри- и межмолекулярных взаимодействий меняются монотонно без каких-либо скачкообразных изменений в обеих формах. Конформация молекулы парацетамола ниже 200 К и вплоть до 20 К практически не меняется. Не меняется также и среднестатистическая ориентация метильной группы. Изменения в КР спектрах, наблюдаемые ниже 100 К в ромбической форме парацетамола, связаны с особенностями динамики метильной группы, которые рентгеновскими рутинными методами не регистрируются. Водородные связи в метастабильной форме II остаются длиннее, чем в стабильной форме I. Особенности поведения теплоемкости ниже 100 К не связаны напрямую с изменением геометрических характеристик водородных связей. При 20 К метастабильная форма II остается более плотной, чем стабильная форма I, при том, что параметры тепловых колебаний неводородных атомов, участвующих в образовании водородных связей, в форме II остаются выше, чем в форме I.

Рис. 4. Расстояние донор—акцептор в водородных связях в зависимости от температуры (серые символы — связь N—H...O, белые — связь O—H...O, ромбы — в форме I [8], треугольники — в форме II [10], черными кружками отмечены точки, полученные в настоящей работе)



Выражаем благодарность М.А. Михайленко за предоставленный кристалл ромбического парацетамола.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Haisa M., Kashino S., Maeda H. // Acta Crystallogr. – 1974. – **B30**. – P. 2510.
2. Haisa M., Kashino S., Kawai R., Maeda H. // Acta Crystallogr. – 1976. – **B32**. – P. 1283.
3. Perrin M.-A., Neumann M.A., Elmaleh H., Zasko L. // Chem. Commun. – 2009. – **22**. – P. 3181.
4. Nichols G., Frampton C.S. // J. Pharm. Sci. – 1998. – **87**. – P. 684.
5. Шахтинейдер Т.П., Болдырева Е.В., Васильченко М.А. и др. // Журн. структур. химии. – 1999. – **40**, № 6. – С. 1101.
6. Wilson C.C. // J. Mol. Struct. – 1997. – **405**. – P. 207.
7. Johnson M.R., Prager M., Grimm H. et al. // Chem. Phys. – 1999. – **244** (1). – P. 49.
8. Wilson C.C. // Z. Kristallogr. – 2000. – **215**. – S. 693.
9. Boldyreva E.V., Shakhshneider T.P., Vasilchenko M.A. et al. // Acta Crystallogr. – 2000. – **B56**. – P. 299.
10. Drebuschak T.N., Boldyreva E.V. // Z. Kristallogr. – 2004. – **219**. – S. 506.
11. Bouhaida N., Bonhomme F., Guillot B. et al. // Acta Crystallogr. – 2009. – **B65**. – P. 363.
12. Bał J.M., Dominiak P.M., Wilson C.C., Wozniak K. // Acta Crystallogr.: Foundations of Crystallography. – 2009. – **A65**. – P. 490.
13. Дружбин Д.А., Дребущак Т.Н., Болдырева Е.В. // Вестн. НГУ. Сер. Физика. – 2013. – **8**, № 2. – С. 109.
14. Boldyreva E.V., Drebuschak V.A., Paukov I.E. et al. // J. Therm. Anal. Cal. – 2004. – **77**. – P. 607.
15. Kolesov B.A., Mikhailenko M.A., Boldyreva E.V. // Phys. Chem. Chem. Phys. – 2011. – **13**. – P. 14243.
16. Mikhailenko M.A. // J. Cryst. Growth. – 2004. – **264**. – P. 616.
17. Oxford Diffraction. CrysAlis^{Pro}. – Oxford Diffraction Ltd., Abingdon, England, 2010.
18. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J. et al. // J. Appl. Crystallogr. – 2009. – **42**. – P. 339.
19. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. – 2008. – **A64**. – P. 112.
20. Binev I.G., Vassileva-Boyadjieva P., Binev Y.I. // J. Mol. Struct. – 1998. – **447** (3). – P. 235.
21. Бургина Е.Б., Балтахинов В.П., Болдырева Е.В., Шахтинейдер Т.П. // Журн. структур. химии. – 2004. – **45**, № 1. – С. 67.
22. Tsapatsaris N., Landsgesell S., Koza M.M. et al. // Chem. Phys. – 2013. – **427**. – P. 124.
23. Tsapatsaris N., Kolesov B.A., Fischer J. et al. // Mol. Pharmaceutics. – 2014. – **11** (3). – P. 1032.
24. Bordallo H.N., Boldyreva E.V., Fischer J. et al. // Biophys. Chem. – 2010. – **148**. – P. 34.
25. Bordallo H.N., Zakharov B.A., Boldyreva E.V. et al. // Mol. Pharmaceutics. – 2012. – **9** (9). – P. 2434.