

RĪGAS TEHNISKĀ UNIVERSITĀTE
Materiālzinātnes un lietišķās ķīmijas fakultāte

Liāna OROLA

Fizikālās ķīmijas doktora programmas doktorante

**DAŽU FARMACEITISKI AKTĪVO
VIELU KRISTĀLISKO FORMU
IEGŪŠANA, STRUKTŪRA UN
ĪPAŠĪBAS**

Promocijas darbs

Zinātniskie vadītāji
Dr. habil. ķīm., profesors
M. V. VEIDIS
Dr. ķīm., asoc. profesors
A. ACTIŅŠ

Rīga 2010

ANOTĀCIJA

Promocijas darbs veltīts dažu farmaceitiski aktīvo vielu (FAV) kristālisko formu iegūšanas, struktūras un īpašību izpētei. Promocijas darba pētījuma izklāsts veido trīs nodaļas.

Darba pirmajā nodaļā analizēta literatūra par FAV kristālisko formu (polimorfo, pseidopolimorfo formu un kokristālu) iegūšanu, strukturāliem aspektiem, termodinamiku un raksturošanu. Dots pētīto FAV (ftorafūra, droperidola, sigetīna, atipamezola un ksilazīna hidrohlorīda) un bioloģiski aktīvo vielu kā FAV modeļvielu (nikotīnamīda un 1,10-fenantrolīna) raksturojums, kā arī aplūkoti monokristāla rentgenstruktūranalīzes pamatprincipi.

Otrajā nodaļā dots darbā izmantoto eksperimentālo metožu apraksts.

Darba trešā nodaļa veltīta iegūto rezultātu izvērtējumam. Analizēta ftorafūra polimorfo formu iegūšana, ϵ polimorfās formas kristāliskā struktūra, kā arī noskaidroti ftorafūra polimorfisma cēloņi. Aprakstīta ksilazīna hidrohlorīda monohidrāta, droperidola hemihidrāta un sigetīna dihidrāta kristāliskā struktūra, noskaidrotas likumsakarības starp hidrāta kristālisko struktūru un īpašībām. Konstruēta sigetīna fāžu diagramma un noteikti sigetīna dihidrāta/bezūdens formas termodinamiskās stabilitātes apgabali. Iegūti un aprakstīti 1,10-fenantrolīna–hidrohinona un nikotīnamīda–fumārskābes kokristāli ar dažādu stehiometriju. Noteikta kristāliskā struktūra atipamezoram un atipamezola hidrohlorīdam, kā arī veikti abu savienojumu polimorfo un pseidopolimorfo formu meklējumi.

Promocijas darba galvenie rezultāti ir atspoguļoti 7 zinātniskajās publikācijās un ir prezentēti 2 starptautiskajās konferencēs.

Promocijas darbs satur 170 lpp., 83 attēlus, 26 tabulas, 27 pielikumus, 169 literatūras avotus.

ABSTRACT

The doctor's dissertation presents a study of the synthesis, structure, and properties of some active pharmaceutical ingredients (APIs). The dissertation is structured in three chapters.

In the first chapter of the dissertation the literature about synthesis, structural aspect, thermodynamic and characterization of APIs is analyzed. A review of studied the APIs (ftorafur, droperidol, sygethin, atipamezole and xylazine hydrochloride) and biologically active compounds such as the APIs model compound (nicotinamide and 1,10-phenanthroline) is presented. Fundamentals of single crystal X-ray structure analysis are discussed.

In the second chapter the applied experimental methods are described.

The third chapter presents the experimental results and a discussion of the results. Syntheses of polymorphic forms of ftorafur are described, the crystal structure of the ϵ polymorphic form was analyzed, and the cause of ftorafur polymorphism is suggested. The crystal structures of xylazine hydrochloride monohydrate, droperidol hemihydrate and sygethin dehydrate are described, relationships between hydrates and their properties were established. The phase diagram of sygethin is constructed and the regions of the thermodynamic stability of sygethin dihydrate/anhydrous sygethin are determined. 1,10-Phenanthroline–hydroquinone and nicotinamide–fumaric acid cocrystals with different stoichiometry were obtained and described. The crystal structures of atipamezole and atipamezole hydrochloride have been determined and screening for polymorphic and pseudopolymorphic forms of both compounds was performed.

The main results of the dissertation have been published in seven publications and presented at two international conferences.

The doctor's dissertation contains 170 pages, 83 figures, 26 tables, 27 appendixes and 169 literature references.

SATURA RĀDĪTĀJS

Izmantotie saīsinājumi	6
IEVADS	7
1. LITERATŪRAS APSKATS	10
1.1. Polimorfās formas	10
1.1.1. Polimorfo formu termodinamika	10
1.1.2. Polimorfo formu strukturālie aspekti	14
1.1.3. Polimorfo formu meklējumi un prognozēšana	16
1.1.4. Polimorfo formu pētīšanas metodes	18
1.2. Pseudopolimorfās formas (hidrāti)	21
1.2.1. Pseudopolimorfo formu (hidrātu) termodinamika	21
1.2.2. Pseudopolimorfo formu (hidrātu) strukturālie aspekti	22
1.2.3. Pseudopolimorfo formu (hidrātu) iegūšanas metodes	25
1.2.4. Pseudopolimorfo formu (hidrātu) pētīšanas metodes	26
1.3. Kokristāli	29
1.3.1. Kokristālu termodinamika	29
1.3.2. Kokristālu strukturālie aspekti	31
1.3.3. Kokristālu konstruēšana un iegūšanas metodes	32
1.4. Monokristāla rentgenstruktūranalīze	36
1.5. Ftorafūra, droperidola, sigetīna, atipamezola, ksilazīna hidrohlorīda monohidrāta, nikotīnamīda, 1,10-fenantrolīna un to kristālisko formu vispārīgais raksturojums	41
1.5.1. Droperidols	41
1.5.2. Ksilazīna hidrohlorīda monohidrāts	44
1.5.3. Sigetīns	46
1.5.4. Ftorafūrs	46
1.5.5. Atipamezols	49
1.5.6. Nikotīnamīds	50
1.5.7. 1,10-Fenantrolīns	51
2. EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA	52
2.1. FAV kristālisko formu iegūšana	52

2.2. FAV kristālisko formu kristāliskās struktūras noteikšana	56
2.3. FAV kristālisko formu fizikāli ķīmiskā raksturošana	59
2.4. Ftorafūra kvantu ķīmiskie aprēķini	61
3. REZULTĀTI UN TO IZVĒRTĒJUMS	63
3.1. Ftorafūra polimorfisms	63
3.1.1. Ftorafūra polimorfo formu iegūšana	63
3.1.2. Ftorafūra ϵ polimorfās formas kristāliskā un molekulārā struktūra	65
3.1.3. Ftorafūra molekulas ģeometrijas un konformācijas kvantu ķīmiskā analīze	68
3.1.4. Ftorafūra polimorfo formu raksturojums	70
3.2. Ksilazīna hidrohlorīda, droperidola un sigetīna pseidopolimorfisms	73
3.2.1. Ksilazīna hidrohlorīda monohidrāta, droperidola hemihidrāta un sigetīna dihidrāta kristāliskā un molekulārā struktūra	73
3.2.2. Ksilazīna hidrohlorīda monohidrāta, droperidola hemihidrāta un sigetīna dihidrāta struktūras saistība ar fizikāli ķīmiskajām īpašībām	81
3.3. Nikotīnamīda un 1,10-fenantrolīna kokristāli	92
3.3.1. Nikotīnamīda–fumārskābes kokristāli	92
3.3.2. 1,10-Fenantrolīna–hidrohinona kokristāli	101
3.4. Atipamezols un atipamezola hidrohlorīds	105
3.4.1. Atipamezola un atipamezola hidrohlorīda kristālisko formu meklējumi	105
3.4.2. Atipamezola un atipamezola hidrohlorīda kristāliskā un molekulārā struktūra	106
3.4.3. Atipamezola un atipamezola hidrohlorīda raksturošana	111
SECINĀJUMI	114
PUBLIKĀCIJU SARAKSTS	116
PIELIKUMI	117
LITERATŪRA	155

IZMANTOTIE SAĪSINĀJUMI

cKMR	Cietvielu kodolu magnētiskā rezonanse
DMF	Dimetilformamīds
DSK	Diferenciālā skenējošā kalorimetrija
DTA	Diferenciālā termiskā analīze
FAV	Farmaceutiski aktīvas vielas
IS	Infrasarkanā spektroskopija
KSD	Kembridžas struktūru datubāze
PRDA	Pulvera rentgendifraktometriskā analīze
TG	Termogravimetrija

IEVADS

Lielākā daļa ārstniecisko līdzekļu tiek ražota perorālo formu (tabletes, kapsulas) veidā, kuru sastāvā esošās farmaceitiski aktīvas vielas (FAV) ir cietā stāvoklī. Šādām FAV ir vairākas priekšrocības: kristalizējot tās viegli izdalīt no reakcijas vides un atbrīvot no piemaisījumiem; cietvielām ir laba fizikāli ķīmiskā stabilitāte. Problēmas, kas rodas, izmantojot cietās FAV ārstniecisko līdzekļu ražošanā, parasti tiek saistītas ar sliktu šķīdību, biopieejamību, kā arī spēju pastāvēt vairākās kristāliskās formās. Pievēršanās FAV kristālisko formu pētījumiem galvenokārt ir saistīta ar nemitīgo prasību palielināšanos farmācijas uzņēmumu produkcijai (zālēm un zāļu vielām). Apmēram pirms 20 vai vairāk gadiem daudzām FAV patentēšanās brīdī vispār netika izvirzītas nekādas prasības par polimorfismu. Tagad šādas prasības pastāv un jāveic papildus pētījumi patentbrīvajām FAV, lai uzsāktu ražošanu un veiktu to reģistrāciju. Citu kristālisko formu meklējumi tiek veikti, lai uzlabotu zāļu biopieejamību, kas var izpausties gan kā nepieciešamība palielināt FAV šķīdību, gan gluži otrādi – to samazināt. Tāpat dažādām kristāliskajām formām piemīt atšķirīgas tehnoloģiskās īpašības (saberšanas blīvums, sapresējamība), kas ir svarīgas tablešu izgatavošanai un iepildīšanai kapsulās.

FAV tradicionāli izšķir trīs kristāliskās formas: sāļus, polimorfās un pseidopolimorfās formas. Kristālu inženierijas sniegtās iespējas konstruēt molekulārās cietvielas kļuva par attīstības iemeslu ceturtajai kristāliskai formai – kokristāliem (molekulāriem kompleksiem). Vairākums FAV ir sarežģītas uzbūves molekulārās vielas, kas satur dažādas funkcionālās grupas. Funkcionālo grupu esamība FAV molekulā nosaka ne tikai bioloģisko aktivitāti, bet arī spēju molekulām saistīties supramolekulārās struktūrās pašām ar sevi, ar šķīdinātāja molekulām vai ar citu cietvielu molekulām, tādējādi veidojot dažādas polimorfās, pseidopolimorfās formas un kokristālus. Līdz ar to rodas jautājums par likumsakarībām starp FAV kristālisko struktūru un fizikāli ķīmiskajām īpašībām, izejot no starpmolekulāro saišu, kā arī molekulu konformācijas veida šajās struktūrās.

Promocijas darba **mērķis** ir izpētīt dažu FAV (ftorafūra, droperidola, sigetīna, atipamezola un ksilazīna hidrohlorīda) un bioloģiski aktīvo vielu kā FAV modeļvielu (nikotīnamīda un 1,10-fenantrolīna) kristālisko formu veidošanos iespējamību un fizikāli ķīmiskās īpašības saistībā ar to kristālisko struktūru.

Kā darba **uzdevumi** tika izvirzīti:

1. iegūt un novērtēt iegūšanas apstākļus ftorafūra polimorfajām formām, noteikt kristālisko un molekulāro struktūru ftorafūra ϵ polimorfajai formai, kā arī noteikt ftorafūra polimorfisma cēloņus;
2. iegūt ksilazīna hidrohlorīda, droperidola un sigetīna pseidopolimorfās formas (hidrātus), noteikt tām kristālisko un molekulāro struktūru, rast likumsakarības starp savienojuma kristālisko struktūru un fizikāli ķīmiskajām īpašībām;
3. konstruēt sigetīna fāžu diagrammu un noteikt sigetīna dihidrāta/bezūdens formas termodinamiskās stabilitātes apgabalus;
4. veikt nikotīnamīda un 1,10-fenantrolīna kokristālu meklējumus, noteikt kristālisko struktūru un fizikāli ķīmiskās īpašības iegūtajiem savienojumiem;
5. noteikt atipamezola un atipamezola hidrohlorīda kristālisko un molekulāro struktūru, veikt abu savienojumu polimorfo un pseidopolimorfo formu meklējumus.

Darba **zinātniskā novitāte**. Šajā darbā ir aprakstītas līdz šim nezināmas ftorafūra ϵ formas, droperidola hemihidrāta, sigetīta dihidrāta, ksilazīna hidrohlorīda monohidrāta, atipamezola, atipamezola hidrohlorīda, 1,10-fenantrolīna–hidrohinona, nikotīnamīda–fumārskābes ar stehiometriju 1:1 un 2:1 kristāliskās un molekulārās struktūras. Savienojumu kristalogrāfiskie dati ir reģistrēti Kembridžas kristalogrāfisko datu centrā un iekļauti Kembridžas struktūru datubāzē (KSD). Kristalogrāfiskiem datiem ir liela fundamentālā nozīme, jo tie satur informāciju par iekšmolekulāro ģeometriju, iekšmolekulārām un starpmolekulārām mijiedarbībām, kas ļauj tos izmantot, lai skaidrotu vielas fizikālās, ķīmiskās un bioloģiskās īpašības. Pirmo reizi ir iegūta un aprakstīta ftorafūra ϵ polimorfā forma. Izvirzīta hipotēze, kas skaidro ftorafūra ϵ un β polimorfo formu selektīvo kristalizāciju, kā arī noskaidroti ftorafūra polimorfisma cēloņi. Izmantojot iegūtos datus par ksilazīna hidrohlorīda, droperidola un sigetīna hidrātu kristāliskās struktūras un starpmolekulāro mijiedarbību īpatnībām, rasts skaidrojums to fizikāli ķīmiskajām īpašībām. Ir iegūti jauni un līdz šim neaprakstīti nikotīnamīda–fumārskābes kokristāli ar dažādu stehiometriju un atšķirīgu fumārskābes konformāciju, kā arī 1,10-fenantrolīna–hidrohinona kokristāls ar stehiometriju 2:1. Parādīta vienlīdz efektīva FAV relatīvās masas un fāžu pārejas ātrumu izmantošanas iespēja hidrāta/bezūdens formas stabilitātes apgabalu noteikšanā.

Darba **praktiskā nozīme**. Jaunu FAV kristālisko formu iegūšana paplašina zāļu ražotāja izvēles iespējas, vadoties pēc labākām fizikāli ķīmiskām un farmaceitiskām īpašībām.

Savlaicīga ϵ formas iegūšana un izpēte ir devusi iespēju to ātri un veiksmīgi identificēt kā nevēlamo piemaisījumu uzņēmuma produkcijā un izdarīt korekcijas tehnoloģiskajā reglamentā, nosakot kā nepieļaujamu kristalizācijas procesa ilgstošu pārtraukšanu bez reaktora satura apmaisīšanas.

Uz ksilazīna hidrohlorīda, droperidola, sigetīna un atipamezola hidrohlorīda noteikto kristālisko struktūru pamata veiktā pulvera rengendifraktogrammu datorsimulācija dod iespēju viennozīmīgi interpretēt eksperimentāli iegūtās pulvera rentgendifrakcijas ainas, izslēdzot piemaisījumu vai citu polimorfo vai pseidopolimorfo formu refleksus. Šie rezultāti tiek izmantoti uzņēmumu produkcijas kvalitātes kontrolē un kontroles metožu izstrādē.

Veicot maisījumu kvantitatīvo rentgenfāžu analīzi ar pilna profila (Ritvelda) metodi, FAV kristāliskās struktūras dati ir nepieciešami, lai izslēgtu kristālu dominējošās orientācijas, parauga caurspīdīguma u.c. kļūdas.

Sigetīna un tā dihidrāta stabilitātes apstākļu noteikšana dod iespēju precīzāk noteikt šo formu glabāšanas apstākļus bez fāžu pārejas riska.

1. LITERATŪRAS APSKATS

1.1. Polimorfās formas

Polimorfisms ir vielas spēja kristalizēties vairāk nekā vienā kristāliskajā formā ar atšķirīgu molekulu sakārtojumu un/vai konformāciju. Šīs atšķirīgās kristāliskās formas sauc par polimorfajām formām [1].

1.1.1. Polimorfo formu termodinamika

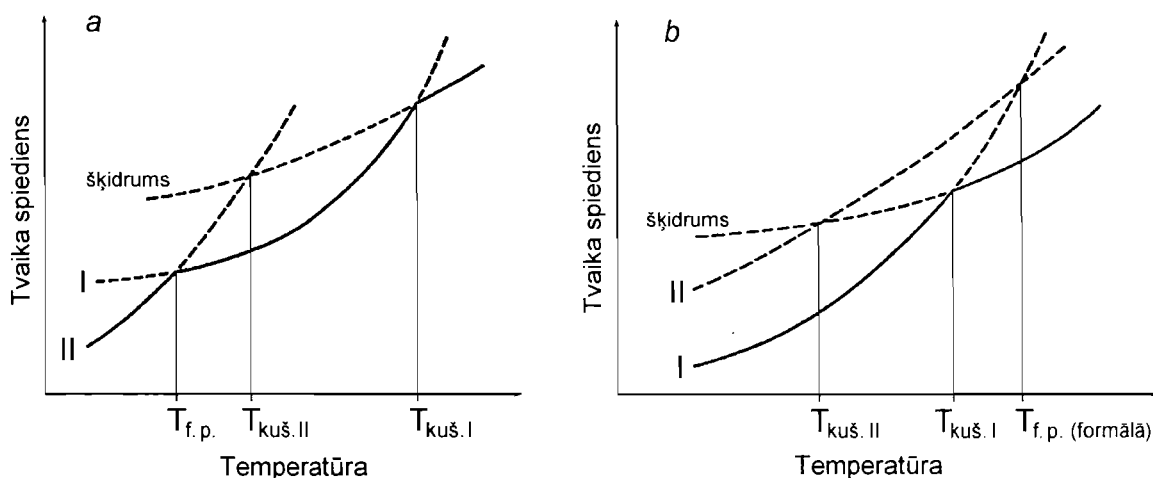
Cietvielu polimorfo formu relatīvo termodinamisko stabilitāti konstantā temperatūrā un spiedienā raksturo Gibbsa enerģijas izmaiņa:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S, \quad (1.1)$$

kur entalpijas izmaiņa starp divām formām ΔH atspoguļo kristālrežģa enerģijas izmaiņu, bet entropijas izmaiņa ΔS – struktūras nesakārtotību un kristālrežģa vibrācijas. Gibbsa enerģijas izmaiņa var būt:

1. negatīva ($\Delta G < 0$), kas norāda uz patvaļīgo fāžu pārejas iespējamību;
2. pozitīva ($\Delta G > 0$), kas nosaka, ka dotajos apstākļos fāžu pārejas patvaļīga norise nav iespējama;
3. vienāda ar nulli ($\Delta G = 0$), kad sistēma atrodas termodinamiskā līdzsvara stāvoklī [2].

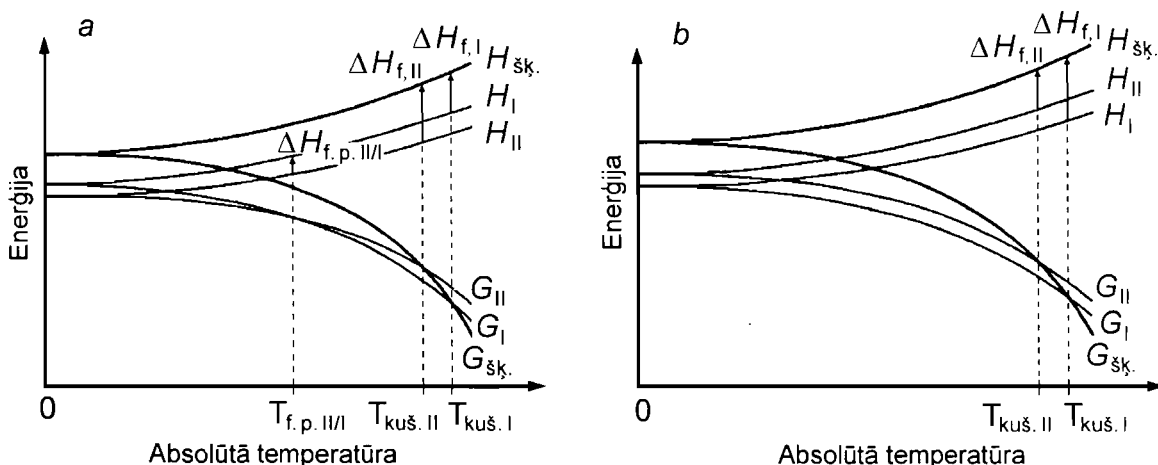
Pamatojoties uz atšķirībām termodinamiskajās īpašībās, polimorfo formu sistēmas iedala enantiotropās un monotropās atkarībā no tā, vai dotā polimorfā forma spēj atgriezeniski pāriet citā formā, vai nē. Atšķirību starp enantiotropo un monotropo polimorfo formu sistēmām var izskaidrot, izmantojot katras fāzes līdzsvara tvaika spiediena līknes atkarību no temperatūras (1.1. att.).



1.1. att. Tvaika spiediena – temperatūras diagramma enantiotropai (a) un monotropai (b) sistēmai (ar laužto līniju attēloti apgabali, kuros dotā polimorfā forma nav termodinamiski stabila) [3]

Enantiotropajā sistēmā tvaika spiediena līkņu krustošanās punkts atradīsies zem divu polimorfo formu kušanas temperatūras $T_{kuš.I}$ un $T_{kuš.II}$ punktiem (1.1.a. att.). Turpretim monotropās sistēmas gadījumā (1.1.b. att.) abu polimorfo formu tvaika spiediena līknes krustosies virs to kušanas temperatūras punktiem [2–4]. Abu līkņu krustošanās punkts atbilst polimorfo formu fāžu pārejas temperatūrai $T_{f.p.}$. Tādējādi atšķirību starp šīm divām sistēmām nosaka kušanas un fāžu pārejas temperatūras punktu atrašanās vieta. Enantiotropajā sistēmā divas polimorfās formas fāžu pārejas temperatūras punktā atrodas līdzsvarā un fāžu pāreja var norisināties abos virzienos, t.i., atgriezeniski atkarībā no temperatūras (1.1.a. att.). Monotropās sistēmas gadījumā fāžu pārejas temperatūras punkts ir formāls. Lai gan termodinamiski nosakāms, parasti šis punkts eksperimentāli nav konstatējams, jo atrodas virs abu polimorfo formu kušanas temperatūrām. Rezultātā polimorfo formu fāžu pāreja var notikt tikai vienā virzienā no termodinamiski nestabila uz stabila formu (1.1.b. att.).

Lai labāk izprastu polimorfo formu termodinamiskās stabilitātes kopsakarības, ir lietderīgāk apskatīt enantiotropās un monotropās sistēmas enerģijas–temperatūras diagrammu (1.2. att.). Tā atspoguļo vismaz divu cietvielu (polimorfo formu) un šķidrums Gibbsa enerģijas G un entalpijas H izobāru savstarpējo atkarību. Noteiktā temperatūrā termodinamiski stabilai polimorfajai formai būs viszemākā Gibbsa enerģija [3].



1.2. att. Enerģijas–temperatūras diagramma enantiotropai (a) un monotropai (b) sistēmai [5]

1.2.a. attēlā ir parādīta polimorfo formu I un II enantiotropā sistēma. Kā redzams, fāžu pārejas temperatūras punktā $T_{f.p. II/I}$ abām formām ir vienāda Gibbsa enerģija ($G_I = G_{II}$), proti, tās atrodas termodinamiskā līdzsvarā. Apgabalā no 0 K līdz fāžu pārejas temperatūrai stabila būs forma II, jo tai Gibbsa enerģija ir zemāka nekā formai I. Rezultātā šajā temperatūras intervālā polimorfā forma I var spontāni un eksotermiski pāriet polimorfajā formā II. Apgabalā virs fāžu pārejas temperatūras termodinamiski stabila būs forma I, kurai Gibbsa enerģija ir zemāka. Līdz ar to šajā temperatūras intervālā ir iespējama polimorfās formas II spontāni endotermiskā pāreja polimorfajā formā I.

Monotropajā sistēmā (1.2.b. att.) formas I Gibbsa enerģija būs zemāka par formas II Gibbsa enerģiju temperatūras intervālā no 0 K līdz formas I kušanas temperatūrai $T_{kuš.I}$. Tādējādi polimorfā forma II var spontāni un eksotermiski pāriet polimorfajā formā I un šī pāreja ir iespējama jebkurā temperatūrā un tā nav atgriezeniska. Neskatoties uz to, cietviela–cietviela fāžu pāreja kinētisku apsvērumu dēļ var arī nenotikt. Tā ir iespējama tikai tādā temperatūrā, kas nodrošina sistēmu ar pietiekošu daudzumu siltumenerģijas, lai pārvarētu aktivācijas enerģijas barjeru [1].

Lai noteiktu polimorfo formu relatīvo termodinamisko stabilitāti, kā arī šo formu piederību pie enantiotropās vai monotropās sistēmas, 1979. gadā Burgers (Burger) un Rambergs (Ramberg) formulēja vairākus likumus, no kuriem svarīgāki ir trīs: fāžu pārejas, kušanas siltuma un blīvuma likumi.

Fāžu pārejas likums.

Ja endotermiskā fāžu pāreja starp divām polimorfajām formām notiek kādā noteiktā temperatūrā (eksperimentālā vai kinētiskā fāžu pārejas temperatūrā), tad termodinamiskais fāžu pārejas punkts atrodas zem šīs temperatūras, un dotas polimorfās formas ir enantiotropās. Gadījumā, kad eksotermiskā fāžu pāreja ir novērota kādā temperatūrā (eksperimentālā vai kinētiskā fāžu pārejas temperatūrā), tad termodinamiskais fāžu pārejas punkts neatrodas zem šīs temperatūras un sistēma var būt gan monotropā, gan enantiotropā, t.i., atkarībā no tā vai termodinamiskais fāžu pārejas punkts atradīsies virs vai zem abu polimorfo formu kušanas temperatūrām [1, 2].

Likuma pielietojumu enantiotropai sistēmai labi apraksta sulfamerazīna (4-amino-N-(metilpirimidīn-2-il)benzosulfonamīds, $C_{11}H_{12}N_4O_2S$) [6] gadījums. Sulfamerazīnam ir zināmas divas polimorfās formas: forma I un forma II. Stabilitātes pētījumos tika noteikts termodinamiskās fāžu pārejas punkts (51–54 °C), bet abu formu fāžu pāreja II→I noris 175 °C ($\Delta H_{f.p.}=3,12 \text{ kJ mol}^{-1}$). Atbilstoši fāžu pārejas likumam sulfamerazīna polimorfās formas ir enantiotropi saistītas.

Kušanas siltuma likums.

Bieži vien polimorfo formu fāžu pārejas ātrums ir tik niecīgs, ka precīzi pārejas siltumu izmērīt nav iespējams. Tādā gadījumā polimorfās sistēmas raksturošanai izmanto kušanas siltuma likumu. Enantiotropajā sistēmā polimorfajai formai ar augstāko kušanas temperatūru būs mazākais kušanas siltums, bet monotropajā sistēmā polimorfajai formai ar augstāko kušanas temperatūru kušanas siltums būs lielāks. Ja polimorfo formu kušanas temperatūra atšķiras vairāk nekā par 30 °C, šis likums var arī nebūt spēkā un enantiotropajā sistēmā forma ar augstāko kušanas temperatūru būs ar lielāko kušanas siltumu [1, 2].

Likumu var ilustrēt, aplūkojot atomoksetīna hidrochlorīdu ((3R)-N-metil-3-(2-metilfenoksi)-3-fenilpropān-1-amīna hlorīds, $C_{17}H_{21}NO$), kurš pastāv divu polimorfo formu veidā. Saskaņā ar Stefensona (Stephenson) un Lianga (Liang) datiem [7] augstāk kūstošai formai I (167,98 °C) tika konstatēts lielākais izdalītais siltums ($38,9 \text{ kJ mol}^{-1}$) salīdzinājumā ar formu II, kurai kušanas temperatūra ir 164,38 °C un kušanas entalpija $36,8 \text{ kJ mol}^{-1}$. Līdz ar to atbilstoši kušanas siltuma likumam polimorfā forma I ir stabilāka par formu II jebkurā temperatūrā, t.i., šī sistēma ir monotropa.

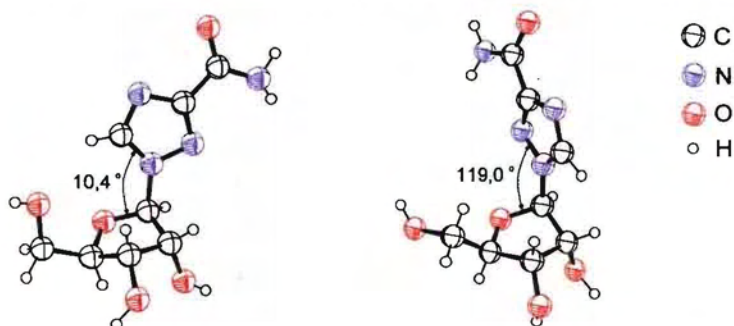
Blīvuma likums.

Organiskajās cietvielās molekulas parasti sakārtojās tā, lai to savstarpējā starpmolekulārā mijiedarbība būtu maksimāli izdevīga. Blīvuma likums, kas pamatojas uz Kitajgorodska (Kitaigorodsky) principu par molekulāro kristālu blīvo sakārtojumu [8], nosaka, ka ūdeņraža saišu neveidojošā sistēmā 0 K temperatūrā stabilākai polimorfajai formai būs vislielākais blīvums stipro starpmolekulāro van der Vālsa saišu dēļ. Tādējādi kristāliskajai struktūrai ar blīvāko sakārtojumu piemīt zemāka Gibbsa enerģija [1, 2]. Piemēram, flurbiprofēnam ((RS)-2-(2-fluorbifenil-4-il)propānskābe, $C_{15}H_{13}FO_2$) [3] ir zināmas divas polimorfās formas I un II, kuru blīvums ir attiecīgi 1,279 un 1,231 $g\ cm^{-3}$. Balstoties uz šo likumu, forma II ar mazāko blīvumu ir termodinamiski nestabilāka par blīvāko formu I. Tomēr šis likums ne vienmēr piemērojams, jo, neskaitot van der Vālsa saites, daudzās organiskajās cietvielās pastāv arī starpmolekulārās ūdeņraža saites. Gadījumos, kad starpmolekulārās ūdeņraža saites ir enerģētiski izdevīgākas par van der Vālsa saitēm, stabilākās var būt polimorfās formas ar zemāko blīvumu [1]. To apliecina ritonavira ((1,3-tiazol-5-ilmetil-N-[(2S,3S,5S)-3-hidroksi-5-[(2S)-3-metil-2-{[metil({[2-propān-2-il]-1,3-tiazol-4-il]metil})karbamoil]amino}butānamido]-1,6-difenilheksān-2-il]karbamāts), $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$) [9] un piroksikama ((8E)-8-[hidroksi-(piridīn-2-ilamino)metildien]-9-metil-10,10-diokso-10 λ^6 -tia-9-azabicyklo[4.4.0]deka-1,3,5-trien-7-ons, $C_{15}H_{13}N_3O_4S$) [10] pētījumi, kuru metastabilas polimorfās formas starpmolekulāro ūdeņraža saišu dēļ ir ar blīvāku sakārtojumu un attiecīgi lielāku blīvumu.

1.1.2. Polimorfo formu strukturālie aspekti

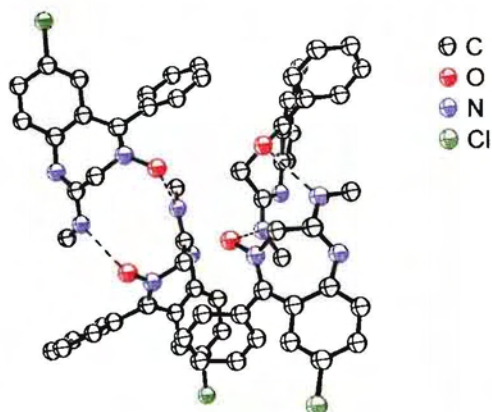
Organisko savienojumu polimorfo formu dažādības cēlonis ir strukturālās atšķirības kristāliskajā režģī un līdz ar to var izšķirt divu veidu polimorfismu: sakārtojuma un konformācijas. Sakārtojuma polimorfisms ir veids, kā nemainīgas konformācijas molekulas var sakārtoties dažādās trīsdimensiju struktūrās. Konformācijas polimorfisms ir veids, kā konformacionāli elastīgas molekulas, pateicoties to spējai pieņemt atšķirīgus apveidus, izveido dažādas trīsdimensiju struktūras. Lai gan šāds polimorfisma iedalījums pastāv, tomēr lielākoties atšķirības starp sakārtojumu un konformācijas polimorfismu nav skaidri iezīmētas. Ir zināmi tikai daži konformācijas polimorfisma piemēri, kad molekulas pastāv

dažādās konformācijās, saglabājot nemainīgu kristālrežģi vai sakārtojumu [1]. Viens no tiem ir virazols (1-[(2R,3R,4R,5R)-3,4-dihidroksi-5-(hidroksimetil)oksolān-2-il]-1,2,4-triazol-3-karboksamīds, $C_8H_{12}N_4O_5$) [11]. Virazolam ir zināmas divas polimorfās formas: V1 un V2, kuras kristalizējās ortorombiskā $P2_12_12_1$ telpiskā grupā. Konformācijas ziņā abām formām ir būtiskas atšķirības, kuras nosaka torsijas leņķis ap C–N saiti (1.3. att.).



1.3. att. Virazola V1 (pa kreisi) un V2 (pa labi) polimorfo formu konformācija, izmantojot KSD [12] datus

Polimorfās formas V1 gadījumā šīs torsijas leņķis ir $10,4^\circ$, bet V2 gadījumā tas ir $119,0^\circ$. Līdzīgi ir ar sakārtojuma polimorfismu: tādu organisko savienojumu, kur molekulu sakārtojuma veids atšķiras, bet to konformācija paliek nemainīga, ir diezgan maz. Kā piemēru var minēt hlordiazepoksīdu (7-hloro-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepīn-4-oksīds, $C_{16}H_{14}ClN_3O$), kuram ir zināmas divas polimorfās formas: I [13] un II [14]. Cietā kristāliskā stāvoklī šī savienojuma abas formas pastāv dimēru veidā. Polimorfās formas I gadījumā divu dimēru pāri ir novietoti paralēli viens otram (1.4. att.).



1.4. att. Hlordiazepoksīda polimorfās formas I molekulārās struktūras sakārtojums, izmantojot KSD [12] datus

Turpretim polimorfai formai II viens dimēru pāris ir nobīdīts uz augšu par aptuveni 1/2 daļu attiecībā pret otru dimēru pāri. Abu polimorfo formu konformācijas analīze neuzrāda vērā ņemamas atšķirības.

Kopumā atšķirības sakārtojumā praktiski vienmēr ietekmēs molekulu ģeometriju, bet tā savukārt gandrīz vienmēr iespaidos molekulu sakārtojumu telpā. Rezultātā lielākai daļai organisko savienojumu polimorfismam ir jaukts raksturs un tas apvieno sevī atšķirības gan molekulu konformācijā, gan to sakārtojumā [1].

1.1.3. Polimorfo formu meklējumi un prognozēšana

Polimorfo formu meklējumus var veikt gan eksperimentāli [15, 16], gan ar skaitļošanas metožu palīdzību [17, 18].

Lai eksperimentāli noteiktu FAV spēju pastāvēt vairākās polimorfās formās, visbiežāk izmanto dažādas kristalizācijas metodes (1.1. tab.).

1.1. tabula

FAV polimorfo formu kristalizācijas metodes [1]

Metode	Brīvības pakāpes
Kristalizācija, dzesējot šķīdumu	Šķīdinātājs vai šķīdinātāju maisījuma veids, dzesēšanas apstākļi, sākuma temperatūra, beigu temperatūra, koncentrācija
Šķīdinātāja iztvaicēšana	Šķīdinātājs vai šķīdinātāju maisījuma veids, sākotnējā koncentrācija, iztvaicēšanas ātrums, temperatūra, spiediens, apkārtesošais relatīvais mitrums, iztvaicēšanai lietotā trauka virsmas laukums
Izgulsnēšana (šķīdinātāja maiņas metode)	Šķīdinātājs, pretšķīdinātājs, pievienošanas ātrums, maisīšanas ātrums, temperatūra
Tvaika difūzija	Šķīdinātājs, difūzijas ātrums un lielums, temperatūra, koncentrācija
Suspendēšana	Šķīdinātājs vai šķīdinātāju maisījuma veids, temperatūra, šķīdinātāja daudzuma attiecība pret cietvielu, šķīdība, sajaukšanas ātrums, nogaidīšanas laiks
Kristalizācija caur kušanu	Temperatūra (minimālā, maksimālā, gradients)
Siltuma izraisītas pārvērtības	Temperatūras apstākļi
Sublimācija	Aukstās puses temperatūra, karstās puses temperatūra, temperatūras gradients, spiediens, virsmas veids

Metode	Brīvības pakāpes
Solvātu desolvācija	a) sausā atmosfērā: temperatūra, spiediens; b) suspensijā: šķīdinātājs vai šķīdinātāju maisījuma veids, temperatūra, šķīdinātāja daudzuma attiecība pret cietvielu, šķīdība, sajaukšanas ātrums, nogaidīšanas laiks
Izsālīšana	Sāls veids, daudzums un pievienošanas ātrums, temperatūra, šķīdinātājs vai šķīdinātāju maisījuma veids, koncentrācija
pH maiņa	Temperatūra, pH maiņas ātrums, skābes/bāzes attiecība, skābes/bāzes pievienošana kā šķīdumu vai gāzveida
Liofilizācija	Šķīdinātājs, sākotnējā koncentrācija, temperatūra, spiediens

Ja kristalizācijā tiek izmantots šķīdinātājs, ir svarīgi izvēlēties nevis vienu noteiktu šķīdinātāju, bet gan dažādu šķīdinātāju grupu. Ir novērots [19–21], ka noteikta polimorfā forma kristalizējas tikai no noteiktā šķīdinātāja vai šķīdinātāju maisījuma, it sevišķi, ja netiek veikta kristālu pievienošana. Šo fenomenu var skaidrot ar kontrolēto šķīdinātāja–izšķīdinātās vielas mijiedarbības ietekmi uz kristāldīgļu veidošanos, to augšanu, kā arī ar polimorfo formu pāreju šķīdinātāja klātienē. Pie tam polimorfo formu rašanos un kristalizācijas kinētiku var iespaidot šķīdinātāja–izšķīdinātās vielas mijiedarbība molekulārajā līmenī un paša šķīdinātāja fizikāli ķīmiskās īpašības (viskozitāte, virsmas spraigums u.c.) [16]. Tādējādi, veicot kristalizāciju ar atšķirīgas dabas šķīdinātājiem, ir iespējams daudz ātrāk un efektīvāk noteikt vielas spēju kristalizēties vairāk nekā vienā polimorfā formā.

Šķīdinātāju īpašības var aprakstīt, izmantojot gan to molekulāro raksturojumu (ūdeņraža saišu protonu donoru vai akceptorās spējas), gan fizikāli ķīmiskās īpašības. Parasti vielas šķīdība ir ļoti atkarīga no izvēlēta šķīdinātāja. Tradicionāli tiek uzskatīts, kā līdzīgs šķīst līdzīgā, un izdala trīs galvenās šķīdinātāju grupas. Pirmā grupā ir šķīdinātāji ar izteiktām ūdeņraža saišu protonu donoru īpašībām, piemēram, ūdens, etanols un citi polārie šķīdinātāji. Šīs grupas šķīdinātājus apzīmē par dipolāriem protoniem šķīdinātājiem. Otrā grupā veido dipolārie aprotonie šķīdinātāji, kas ir polāri, bet neveido ūdeņraža saites, piemēram, acetonitrils, nitrobenzols. Pēdējā grupā ir apkopotu nepolārie (aprotonie) šķīdinātāji kā benzols un heksāns [22]. Gu (Gu) un līdzautori [16] analizēja 96 dažādus šķīdinātājus, pamatojoties uz to ūdeņraža saišu protonu donoru vai akceptorām spējām, polaritāti/dipolaritāti, dipolmomentu, dielektrisko konstanti, viskozitāti, virsmas spraigumu,

saistīšanas enerģijas blīvumu (vienāds ar Hildebranda–Skota (Hildebrand–Scott) šķīdības parametru kvadrātā) un sadalīja tos vēl 15 grupās. Šāds dalījums grupās, pēc autoru domām, var kalpot kā vispārēja vadlīnija šķīdinātāju izvēlē, sākotnējos polimorfo formu meklējumos.

Polimorfo formu meklējumi ar skaitļošanas programmu palīdzību pārsvara balstās uz metodēm, kas neņem vērā entropijas ietekmi un molekulas svārstības (0 K temperatūrā). Bez tam visstabilākajai polimorfai formai jāatrodas elementāršūnas globālajā enerģijas minimumā, bet metastabilai formai – lokālajā minimumā [17, 18]. Izmantojot šādu pieeju, ir iespējams apstiprināt jau esošo polimorfo formu pastāvēšanu [23–26], gan to varbūtējo veidošanās iespējamību [27].

Alternatīvā iespēja, kā meklēt FAV polimorfās formas ar skaitļošanas programmu palīdzību, ir konformācijas pielāgošana. Tās pamatā ir pieņēmums, ka atsevišķas molekulas izejas konformācija nav ideāla un modelēšanas procesa rezultātā iegūst tuvāko optimālo struktūras ģeometriju. Par molekulas izejas konformāciju visbiežāk lieto jau zināmu (kristalogrāfiski noteiktu) polimorfās formas konformāciju [17]. Salīdzinot iegūto modeli ar kristalogrāfiski iegūtajiem datiem (ja tādi ir), var arī būt atšķirības, jo parasti modelēšanu veic gāzes fāzē, kur molekulai nav mijiedarbības ar citām molekulām. Konformacionāli elastīgām molekulām salīdzinājumā ar konformacionāli nemainīgām (stabilām) molekulām brīvības pakāpju skaits ir daudz lielāks, kas būtiski palielina polimorfo formu rašanas iespējamību.

1.1.4. Polimorfo formu pētīšanas metodes

Tā kā polimorfo formu atšķirības kristāliskajā un molekulārajā struktūrā nosaka fizikālo un ķīmisko īpašību atšķirības, tad, lai raksturotu šo formu īpatnības un līdzības, var tikt lietota jebkura cietvielu pētīšanas metode.

Ja tiek atklāta FAV jauna kristāliskā forma, to piederību pie polimorfās formas var noteikt ar dažādām analītiskajām metodēm. Visapprakstošākā no tām ir monokristāla rentgendifraktometrija, jo tā spēj konstatēt atšķirības molekulu konformācijā un sakārtojumā. Turklāt metode dod izsmeļošu informāciju par savienojuma molekulāro un kristālisko struktūru – saišu garumiem, leņķiem, starpmolekulārām, intramolekulārām

mijiedarbībām un tiek uzskatīta par visprecīzāko struktūras noteikšanas metodi [28]. Metodes trūkums ir iespējamās grūtības iegūt labas kvalitātes un piemērota izmēra monokristālu. Šādā gadījumā var noderēt pulvera rentgendifraktometriskā analīze (PRDA), kas ļauj noteikt savienojuma molekulāro un kristālisko struktūru no pulvera rentgendifrakcijas datiem, iepriekš precīzi zinot vielas sastāvu un struktūrformulu [29–31]. Līdztekus FAV polimorfo formu kvalitatīvai raksturošanai metodi plaši izmanto arī kvantitatīvajā analīzē [32–36] un kristāliskuma pakāpes noteikšanā [37]. Izmantojot PRDA polimorfo formu analīzē, uzmanība jāpievērš paraugu sagatavošanai. Lielāko problēmu paraugu sagatavošanā sagādā dominējošā orientācija (tekstūra). Lai no tās izvairītos, paraugu presēšanai iesaka izmantot nedaudz raupju virsmu.

Lai gan rentgendifraktometrija ir visizplatītākā polimorfo formu pētīšanas metode, svārstību spektroskopija kļūst arvien populārāka, pateicoties analīzes ātrumam, paraugu sagatavošanas vienkāršībai un piemērotībai lietošanai tiešsaistē (internetā). Svārstību spektroskopija iekļauj sevī infrasarkano spektroskopiju (IS), Ramana spektroskopiju, kā arī teraherca impulsa spektroskopiju. IS var iedalīt tālā ($100\text{--}400\text{ cm}^{-1}$), vidējā ($400\text{--}4000\text{ cm}^{-1}$) un tuvā ($4000\text{--}14000\text{ cm}^{-1}$). FAV polimorfo formu kvalitatīvajā un kvantitatīvajā analīzē izmanto vidējā [38–40] un tuvā [41–43] apgabala IS. Tuvā apgabala IS salīdzinājumā ar vidējā apgabala IS ir vairāk trūkumu. Spektra absorbcijas joslas ir platas un bieži pārklājas, maz absorbcijas joslu „pirkstu nospiedumu” apgalbā. Ramana spektroskopija ($10\text{--}400\text{ cm}^{-1}$) nodrošina līdzīgas analīzes iespējas [40, 44–46] kā IS, bet Ramana spektroskopijas būtiskā priekšrocība ir mērījumu veikšana gan cietvielai, gan šķīdumam vai suspensijai [2]. Pēdējo gadu laikā strauji attīstījās cita svārstību spektroskopijas metode – teraherca impulsa spektroskopija ($3,3\text{--}100\text{ cm}^{-1}$). Metodes izmantošanas lietderību FAV polimorfo formu analīzē lieliski demonstrē Stračanas (Strachan) un līdzautoru pētījums [47]. Pētījumā uz karbamazepīna (5H-dibenzo[b,f]azipīn-5-karboksamīds, $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$), enalaprila maleāta ((S)-1-[N-[1-(etoksikarbonil)-3-fenilpropil-L-alanil]-L-prolīna maleāts, $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_9$) un indometacīna (2-{1-[(4-hlorfenil)karbonil]-5-metoksi-2-metil-1H-indol-3-il}etiķskābe, $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClNO}_4$) piemēra tika parādīta iespēja, lietojot polimorfo formu atšķirīgus teraherca spektrus, noteikt to kvantitatīvo sastāvu maisījumā, kā arī parauga kristāliskuma pakāpi amorfo vielu gadījumā. Tā kā metode ir jauna, grūtības var sagādāt rezultātu interpretācija.

Līdztekus svārstību spektroskopijai lielu nozīmi polimorfo formu pētīšanā ieņem cietvielu kodolu magnētiskās rezonanses (cKMR) spektroskopija. Ar cKMR spektroskopiju var ne tikai atšķirt dažādas kristāliskās formas, bet arī pietiekoši sīki izpētīt katras formas strukturālos aspektus. Tas ir sevišķi svarīgi tādām FAV, kas neveido monokristāla rentgenstruktūranalīzei piemērotus monokristālus [38]. Metode ir visefektīvākā konformacionālā polimorfisma strukturālo īpatnību pētījumos. Visbiežāk polimorfo formu analīzē izmanto ^{13}C [38, 39, 48, 49] un ^{15}N [50, 51] cKMR spektroskopiju. Salīdzinājumā ar iepriekšminētām spektroskopijas metodēm, cKMR nereti izmanto savienojumā ar citām analītiskajām metodēm. Harpers (Harper) un līdzautori savā pētījumā [52] ziņoja par veiksmīgu cKMR izmantošanu kopā ar PRDA, kas ļāva noskaidrot paklitaksela ((2 α ,4 α ,5 β ,7 β ,10 β ,13 α)-4,10-bis(acetiloksi)-13-[(2R,3S)-3-(benzoilamino)-2-hidroksi-3-fenilpropanoilo]oksi)-1,7-dihidroksi-9-okso-5,20-epoksitaks-11-ēn-2-ilbenzoāts, $\text{C}_{47}\text{H}_{51}\text{NO}_{14}$) stabilas polimorfās formas kristāla režģa uzbūves detaļas. Dažās publikācijās [48, 53] ir aprakstīta ^{13}C cKMR lietošana FAV polimorfo formu kvantitatīvajā analīzē. Lai panāktu spektra labāko izšķirtspēju, kas ir ļoti būtiski kvalitatīvajā analīzē, izmanto šķērspolarizācijas/griešanās zem maģiskā leņķa (cross polarization/magic angle spinning) metodi [54].

Pie populārām polimorfo formu pētīšanas metodēm var pieskaitīt arī termisko analīzi, kas tradicionāli sevī ietver diferenciālo termisko analīzi (DTA), diferenciālo skenējošo kalorimetriju (DSK) un termogravimetriju (TG). Analīzes pamatā ir procesa izdalītā vai patērētā siltuma mērījumi, kas ļauj noteikt savienojuma fizikālās un ķīmiskās īpašības. DTA balstās uz temperatūras starpības mērījumiem starp paraugu un references materiālu kā funkciju no laika vai temperatūras. Parasti šo mērījumu mērķis ir entalpijas (siltuma) izmaiņas noteikšana, bet vairāku parametru aprēķināšanas grūtību dēļ ar DTA bieži vien nevar iegūt precīzus entalpijas datus. Metodi parasti izmanto tikai FAV polimorfo formu kvalitatīvajā analīzē [55]. Daudz precīzāk entalpijas mērījumus ir iespējams veikt ar DSK metodi, nosakot siltuma daudzuma starpību starp paraugu un references materiālu kā funkciju no laika (temperatūras). No iegūtiem datiem var arī spriest par savienojuma kušanas temperatūru, kušanas siltumu, siltumietilpību, savienojuma tīrību, kā arī polimorfo formu fāžu pārejām, ja šīs fāžu pārejas notiek zem polimorfo formu kušanas temperatūrām. DSK ir pamatmetode FAV polimorfo formu savstarpējo stabilitātes

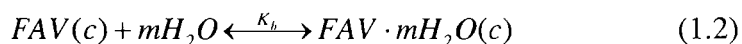
saistību raksturošanai balstoties uz Burgera un Ramberga fāžu pārejas un kušanas siltuma likumiem [3, 56]. Tomēr DSK var arī maldināt, sevišķi, ja ir novērota parauga sadalīšanās sildīšanas laikā. Sadalīšanas produkti var rekrystalizēties vai ietekmēt tīra savienojuma kušanas temperatūru. Šādā gadījumā lietderīgāk būtu izmantot TG, kas pamatojas uz parauga masas mērījumiem atkarībā no temperatūras. Ar TG var daudz efektīvāk noteikt parauga sadalīšanos, kura notiek ar gaistošo produktu iztvaikošanu, tādējādi padarot šo metodi būtisku un plaši izplatītu savienojuma sadalīšanas iespējamības novērtēšanai [2].

1.2. Pseudopolimorfās formas (hidrāti)

1.2.1. Pseudopolimorfo formu (hidrātu) termodinamika

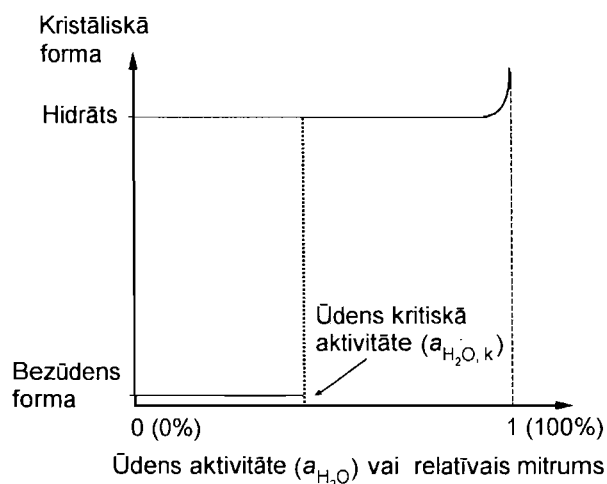
Ir izpētīts, ka aptuveni 1/3 no visām FAV var kristalizēties hidratu formā. Ūdens molekulas sava mazā izmēra dēļ viegli aizpilda strukturālos (starpmolekulu) tukšumus, kā arī pateicoties spējai veidot plašu ūdeņraža saišu tīklu, viegli saista daudzas FAV molekulas stabilajā kristāliskajā struktūrā. Neskatoties uz to, ūdens klātbūtne kristalizācijas procesā ne vienmēr garantē hidratu veidošanos, pat ja viela ir ūdenī šķīstoša. Termodinamiski stabila hidrāta veidošanā noteicošā loma ir ūdens aktivitātei [2, 4].

Līdzsvaru starp FAV hidratu formā $FAV \cdot mH_2O$ un FAV bezūdens formu (vai daļēji hidratētu) FAV var aprakstīt ar sekojošo sakarību (1.2):



kur, K_h – hidratācijas līdzsvara konstante.

Līdzsvara apstākļos pastāv noteikta ūdens kritiskā aktivitāte ($a_{H_2O,k}$), kad hidratam un bezūdens formai ir vienāda termodinamiskā stabilitāte (1.5. att.). Ja ūdens aktivitāte a_{H_2O} ir lielāka par $a_{H_2O,k}$, izveidojas termodinamiski stabila hidrāta forma un otrādi [57].



1.5. att. Hidrāta termodinamiskās stabilitātes fāžu diagramma [57]

Hidrātu veidošanos var ietekmēt arī kinētiskie apstākļi. Piemēram, dažiem savrupiem hidrātiem hidratācijas process var būt ļoti lēns, pat ja ūdens aktivitāte ir virs tās hidrāta veidošanas kritiskās robežas. To var izskaidrot ar šajā procesā iesaistīto aktivācijas enerģiju, kas šo hidrātu veidošanās gadījumā varētu būt ievērojami lielāka nekā dehidratācijas procesa aktivācijas enerģija. Aktivācijas enerģijas lielums var būt atkarīgs no daudziem faktoriem: savienojumu tīrības, kristāldīgļu esamības u.c. [58].

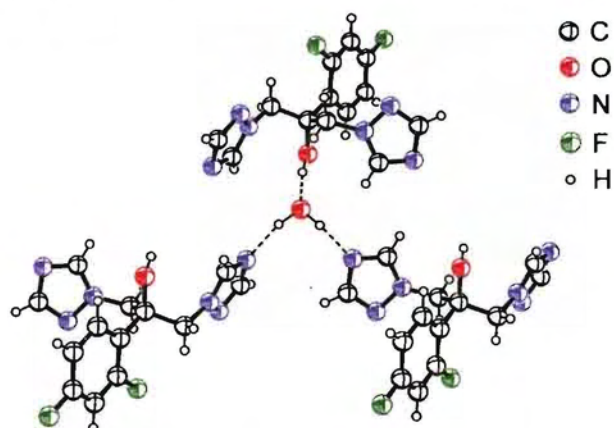
1.2.2. Pseudopolimorfo formu (hidrātu) strukturālie aspekti

Visus hidrātus var iedalīt divās lielās grupās: stehiometriskos un nestehiometriskos hidrātos. Stehiometriskie hidrāti satur noteiktu ūdens daudzumu kristāliskajā struktūrā un tos var uzskatīt kā molekulāros savienojumus. Nestehiometriskie hidrāti ir ieslēguma tipa savienojumi ar mainīgu ūdens daudzumu bez ievērojamām izmaiņām kristāliskajā struktūrā. Ūdens daudzums nestehiometriskos savienojumos ir atkarīgs no ūdens tvaika parciālā spiediena (relatīvā mitruma) un temperatūras [1].

Hidrātus, balstoties uz to kristāliskās struktūras īpatnībām, iedala trijās grupās [2, 4, 59]:

1. savrupie hidrāti;
2. kanālveida hidrāti;
3. jonu koordinācijas hidrāti.

Savrupie hidrāti ir hidrāti, kuros FAV molekulas nošķir ūdens molekulas no tiešas ūdeņraža saites veidošanās ar citu ūdens molekulu [4]. Piemēram, flukonazolam (2-(2,4-difluorfenil)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-il)propān-2-ols, $C_{13}H_{12}F_2N_6O$) ir zināmas vairākas pseidopolimorfās formas, no kurām viena ir monohidrāts [60]. Veiktā monokristāla rentgenstruktūranalīze rāda, kā flukonazola monohidrāta struktūrā katra ūdens molekula ar starpmolekulārām ūdeņraža saitēm saista trīs flukonazola molekulas. Rezultātā ūdens molekulas nonāk izolētā vietā (īsākais O...O attālums ir 5,48 Å) (1.6. att.).

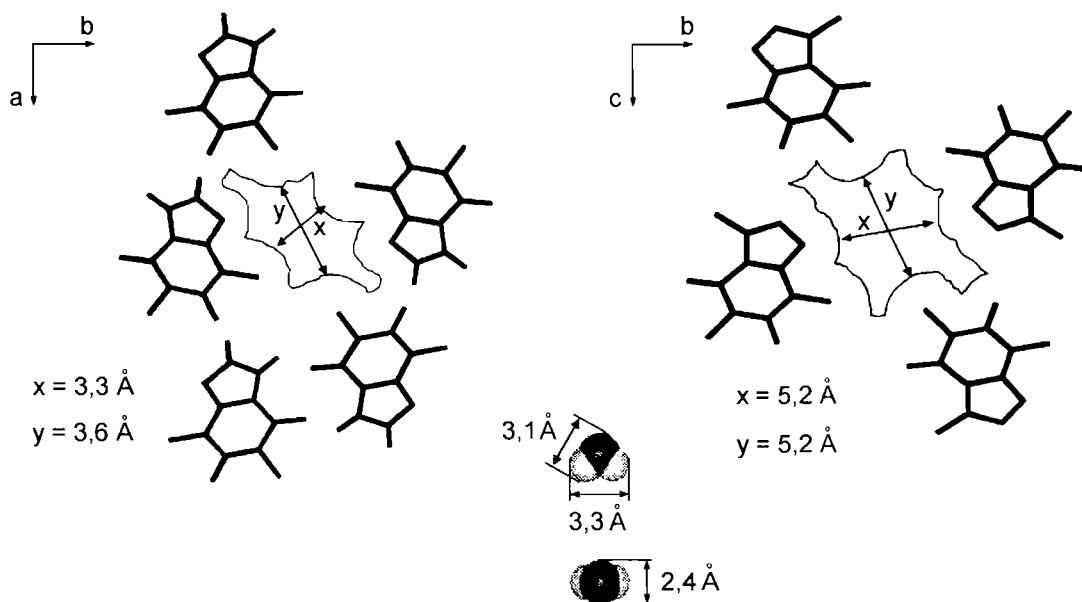


1.6. att. Starpmolekulāro ūdeņraža saišu veidošanās starp ūdens un flukonazola molekulām flukonazola monohidrāta kristāliskajā struktūrā, izmantojot KSD [12] datus

Hidrāti, kuros ūdens molekula ir nošķirta ar FAV molekulu no tiešās ūdeņraža saites veidošanās ar citu ūdens molekulu, ir stehiometriski.

Kanālveida hidrātos atšķirībā no savrupiem hidrātiem ūdens molekulas atrodas blakus viena otrai kanālos, kuri stiepjas visas kristalogrāfiskās ass garumā [4]. Kanāla diametrs parasti svārstās no 5 līdz 10 Å [61]. Ūdens molekulas var būt gan lokalizētas (saistītas ar ūdeņraža saitēm ar FAV molekulu) [62], gan nesakārtotas [63]. Kanālveida hidrātu raksturīgākā īpašība ir no temperatūras un spiediena atkarīga atgriezeniskā hidratācija–dehidratācija, saglabājoties kristāliskajai struktūrai. Tas norāda uz kanālveida hidrātu piederību pie nestehiometriskiem savienojumiem [61]. Pētot šāda tipa hidrātus, Alkvists (Ahlgvist) un Teilors (Taylor) [64] mēģināja atrast likumsakarības starp ūdens molekulu kustīgumu kanālu iekšienē un strukturāliem parametriem. Par pētījuma objektiem tika izvēlēti sekojošie kanālveida hidrāti – teofilīna (1,3-dimetil-7H-purīn-2,6-dions, $C_7H_8N_4O_2$) monohidrāts un kofeīna (1,3,7-trimetil-1H-purīn-2,6(3H,7H)-dions,

$C_8H_{10}N_4O_2$) 4/5 hidrāts. Izmantojot ūdeņraža/deiterija (H/D) apmaiņas analīzes metodi, autori konstatēja, ka H/D apmaiņas ātrums abos hidrātos ir ļoti atkarīgs no kanālu izmēriem. Pie tam H/D apmaiņas ātrums teofilīna monohidrātā ir daudz lēnāks, nekā kofeīna 4/5 hidrātā, kas ir skaidrojams ar tā kanālu mazo izmēru attiecībā pret ūdens molekulas izmēru (1.7. att.).



1.7. att. Teofilīna monohidrāta (pa kreisi) un kofeīna 4/5 hidrāta (pa labi) kristāliskā struktūra ar iezīmētu iekšienē kanālu un ūdens molekulu tā salīdzināšanai [64]

Jonu koordinācijas hidrāti ir hidrāti, kuros metāla jons ir koordinēts ar ūdens molekulu [4]. Tie var būt gan stehiometriski [65], gan nestehiometriski [65, 66]. Ūdens stehiometrijas loma to strukturālās atšķirībās ir apskatīta Stefensona (Stephenson) un Disirouda (Diserod) pētījumā [65] par kromolīna (5-[3-(2-karboksi-4-oksohromēn-6-il)oksi-2-hidroksipropoksi]-4-oksohromēn-2-karbonskābe, $C_{23}H_{16}O_{11}$), cefazolīna ((6R,7R)-3-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tio]metil}-8-okso-7-[(1H-tetrazol-1-ilacetil)amino]-5-tia-1-azabiciklo[4.2.0]okt-2-ēn-2-karbonskābe, $C_{14}H_{14}N_8O_4S_3$) un fenoprofēna (2-(3-fenoksifenil)propānskābe, $C_{15}H_{14}O_3$) nātrija sāļu hidrātiem. Nātrija kromolīna heptahidrātā un nātrija cefazolīna pentahidrātā daļa ūdens molekulu veido koordinatīvo saiti ar nātrija jonu, bet daļa atrodas lielos eliptiskās formas kanālos, norādot uz abu savienojumu piederību pie nestehiometriskiem hidrātiem. Nātrija fenoprofēna dihidrāta gadījumā abas ūdens molekulas veido ciešo starpmolekulāro ūdeņraža saiti ar

fenoprofēna molekulu un koordinatīvo saiti ar nātrija jonu, kā rezultātā savienojums ir stehiometrisks.

1.2.3. Pseudopolimorfo formu (hidrātu) iegūšanas metodes

Lielākā daļa hidrātu galvenokārt tiek iegūta netīši, t.i., kristalizējot savienojumus no ūdens vai to saturošiem organiskajiem šķīdinātājiem, attīrot izejvielas vai izdalot monokristālus kristāliskās struktūras noteikšanai. Mūsdienās FAV pētījumos hidrāta, kā alternatīvās kristāliskās formas iegūšana ļauj risināt problēmas, kuras saistītas ar stabilitāti, šķīdību un zāļu vielu formulēšanu.

Hidrātu iegūšanai izmanto gan tradicionālās polimorfo formu iegūšanas metodes (kristalizācija no šķīdinātāja, kristalizācija, izmantojot pretšķīdinātāju, suspendēšana ūdenī), gan metodes, kas der tikai hidrātu gadījumā, piemēram, dinamisko ūdens tvaika sorbciju/desorbciju.

Suspendēšana ūdenī ir viens no visplašāk pielietotiem veidiem kā tiek pārbaudīta FAV hidrātu veidošanās. Vairumā gadījumu bezūdens vielas izšķīst, veidojot piesātinātu ūdens šķīdumu. Hidrāts no piesātinātā šķīduma varēs izgulsnēties tikai tad, ja tā šķīdība ūdenī būs mazāka nekā izejvielai. Šī metode ir sevišķi derīga ūdenī šķīstošo savienojumu hidrātu iegūšanai. Ūdenī mazšķīstošiem savienojumiem lēnā šķīšanas kinētika var kavēt bezūdens forma→hidrāts fāžu pārejas procesu un hidrātu veidošanās var arī nenotikt. Palielināt fāžu pārejas ātrumu var palīdzēt metode, kur nešķīstošā savienojuma ūdens suspensiju silda un tad dzesē, atkārtojot sildīšanas–dzesēšanas ciklus vairākas reizes.

Cita pieeja hidrātu iegūšanai ir kristalizācija, izmantojot šķīdinātāja maiņas metodi. Metodes pamatā ir savstarpēji neierobežoti šķīstošo šķīdinātāju pāra atlase, kur vienā šķīdinātājā dotā bezūdens forma šķīst, bet otrā – nešķīst. Metode ir vairāk piemērota ūdenī nešķīstošo savienojumu hidrātu iegūšanai. Savienojumiem ar lielu šķīdību ūdenī ūdens aktivitāte šķīdumā var būt pārāk maza, lai izveidotos stabils hidrāts.

Pēdējā laikā populāra ir dinamiskā ūdens tvaika sorbcijas/desorbcijas metode, kura balstās uz sorbcijas/desorbcijas izoterma noteikšanu savienojumam atkarībā no relatīvā mitruma. Metode ir vienkārša un neprasa daudz laika, lai gan līdzsvara laiks, kas atvēlēts

katram relatīva mitruma posmam ir samēra mazs (parasti mazāk par 3 stundām) un var izrādīties nepietiekošs pilnīgai fāžu pārejai [1, 58].

1.2.4. Pseudopolimorfo formu (hidrātu) pētīšanas metodes

Hidrāti, kā FAV kristāliskā forma, ir ļoti izplatīti savas stabilitātes dēļ, bet, neskatoties uz to, ir svarīgi novērtēt arī bezūdens formu vai citas hidratācijas pakāpes hidrātu rašanas iespējamību un to stabilitāti. Neapšaubāmi bezūdens forma–hidrāts fāžu pārejas ir ļoti nozīmīgas FAV ražošanas posmā no izejvielas līdz tabletei, jo fāžu pārejas būtiski var ietekmēt gatava produkta kvalitāti [67].

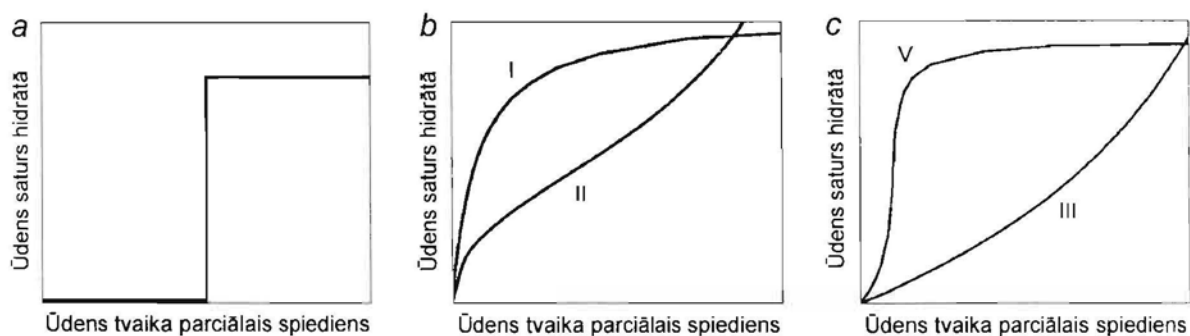
Hidrātu raksturošanai izmanto vairākas analītiskās metodes, piemēram, rentgendifraktometriju struktūras noteikšanai, termālo analīzi termodinamisko parametru aprēķināšanai, sorbcijas–desorbcijas izoterma hidratācijas/dehidratācijas mērījumos un citas metodes. Salīdzinājumā ar polimorfo formu analīzi, hidrātu gadījumā bieži ir nepieciešams izmantot plašāko metožu klāstu, kā arī nestandarta apstākļus (sausu atmosfēru, noteiktu relatīvo mitrumu, augstu vai zemu temperatūru), jo dehidratācija var būt iespējama arī parastos apstākļos.

Rentgendifraktometriskās analīzes metodes izmanto hidrātu kristāliskās un molekulārās struktūras noteikšanā. Iegūtas zināšanas par ūdens lomu savienojumu struktūrā palīdz daudz labāk izprast fizikāli ķīmiskās īpašības, sevišķi nestehiometrisko hidrātu gadījumā [65, 66, 68]. PRDA lieto hidrātu stabilitātes [69] un hidratācijas/dehidratācijas kinētikas pētījumos [70–72]. Iespēja izmantot ar regulējamu temperatūras kamerām aprīkottus rentgendifraktometrus krietni atvieglo mērījumu veikšanu un uzlabo rezultātu kvalitāti, īpaši ļoti higroskopisku savienojumu gadījumā.

Nereti hidrātu pētījumos izmanto spektroskopiskās analīzes metodes: IS un cKMR spektroskopiju. Kristalizācijas ūdeni var noteikt infrasarkanajā spektra O–H grupas svārstību rajonā, kā šauru joslu pie lielākās absorbcijas nekā O–H funkcionālās grupas gadījumā [38, 39]. Ar cKMR spektroskopiju hidrātu raksturošana ir iespējama, jo ūdeņraža saites veidošanās starp FAV un ūdens molekulu ietekmē kodolam apkārtesošus elektronus, kas savukārt iespaido ķīmisko nobīdi. Tas ļauj metodi izmantot hidrātu strukturālos

pētījumos [61, 73, 74], sevišķi, ja nav iespējams noteikt pētāmo vielu struktūru ar monokristāla rentgendifraktometrisko analīzi.

Hidratācijas/dehidratācijas pētījumi tiek veikti, izmantojot sorbcijas un desorbcijas izotermu mērījumus. FAV hidratu sorbcijas izotermu termodinamika sīkāk tiek apskatīta Autelina (Authelin) [59] un Sačeti (Sacchetti) [75] publikācijās. Atkarībā no tā, vai hidrat ir vai nav stehiometrisks, ūdens var sorbēties/desorbēties ar vai bez fāžu izmaiņām. Stehiometriskiem hidratētiem ūdens sorbcija noteiktā ūdens tvaika parciālajā spiedienā (relatīvā mitrumā) norit diezgan strauji (1.8.a att.), kas ir sagaidāms pie pirmā veida fāžu pārejas [76].



1.8. att. Sorbcijas izotermu veidi stehiometriskiem (a) un nestehiometriskiem (b), (c) hidratētiem [59]

Nestehiometriskiem hidratētiem ūdens sorbcija, pieaugot ūdens tvaika parciālam spiedienam (relatīvam mitrumam), notiek pakāpeniski (1.8.b un c) un bez būtiskām fāžu izmaiņām [76]. Izotermu veids var būt dažāds (I, II, III, V) un to nosaka virsmas poru izmērs, adsorbcijas siltums un citi apstākļi. Ja hidratācijas un dehidratācijas kinētika ir dažāda, novēro histerēzi. Histerēze tiek saistīta ar kapilāro kondensāciju virsmas porās: kapilārā iztvaikošana norit zemākā relatīvā spiedienā nekā kapilārā kondensācija [77]. FAV hidratu pētījumos sorbcijas izoterms var sniegt informāciju par iespējamām fāžu pārejām un termodinamisko stabilitāti atkarībā no relatīvā mitruma un temperatūras. Pateicoties nātrija naproksēna (nātrija (+)-(S)-2-(6-metoksinaftalēn-2-il)propanāts, $C_{14}H_{13}NaO_3$) bezūdens formas sorbcijas pētījumam [78], bez jau zināmā dihidrāta, tika atklāta savienojuma jauna hidratētā forma – tetrahidrāts. Tetrahidrātu iegūst, izturot nātrija naproksēna bezūdens formu relatīvā mitrumā lielākā par 75%. PRDA dati rāda, ka gan

dihidrāts, gan tetrahidrāts ir stabili istabas un 43 °C temperatūrā. FAV hidratu sorbcijas un desorbcijas izotermu mērījumu pielietošana stabilitātes un kinētikas pētījumos ir apskatīta arī citās publikācijās [61, 62, 77, 79, 80].

Hidratu pētījumos izmanto arī termiskās analīzes metodēs: DSK un TG. Hidrāta tipiskā DSK aina ietilpst sevī endotermisko signālu, kas atbilst ūdens zudumam un tam sekojošu endotermisko signālu vēl augstākā temperatūrā, kas liecina par bezūdens formas kušanu. Temperatūra, kurā notiek ūdens zudums atkarībā no hidratāta veida, var ievērojami atšķirties. Savrupiem hidratātiem dehidratācijas temperatūra ir relatīvi augsta. Dehidratējoties kanālveida hidratāti vienmēr zaudē ūdeni zemākā temperatūrā nekā savrupie hidratāti. Visaugstākā dehidratācijas temperatūra parasti ir jonu koordinācijas hidratātiem, jo starp metāla jonu un ūdens molekulu pastāv stipras koordinatīvas saites. Ja DSK galvenokārt izmanto hidratu dehidratācijas kvalitatīvai raksturošanai (dehidratācijas temperatūra, siltums), tad TG lieto, lai šo procesu raksturotu kvantitatīvi, proti, cik daudz ūdens tiek zaudēts. TG metode ļauj noteikt hidratāta stehiometriju un kvantitatīvo sastāvu divu fāžu maisījumā [81].

Gan hidratāta, gan bezūdens formas stabilitāte ir atkarīga no temperatūras un ūdens tvaika parciālā spiediena (relatīvā mitruma), tāpēc abu kristālisko formu noteikšanai un raksturošanai ir lietderīgi izmantot fāžu robežas diagrammu. Tās konstruēšanai visbiežāk izmanto fāžu pārejas kinētikas datus kā funkciju no ūdens tvaika parciālā spiediena un temperatūras. Fāžu pārejas kinētikas datus var iegūt ar dažādām analītiskām metodēm piemēram, PRDA [71] un tuvo IS [82].

Analizējot gan pseidopolimorfās, gan polimorfās formas, ir ieteicams izmantot vismaz divas analītiskās metodes, lai iegūtais rezultāts būtu ticams. Tas bieži vien prasa daudz laika un papildus vielas daudzumus. Izeja var būt tādu analīzes metožu radīšana un izmantošana, kuras viena mērījuma laikā dot divus vai vairākus atšķirīgus analītiskus signālus.

1.3. Kokristāli

FAV kristāliskās formas tradicionāli aprobežojas ar sāļiem, polimorfām un pseidopolimorfām (hidrāti, solvāti) formām. Katrai no tām ir savas priekšrocības, ko nosaka atšķirības fizikāli ķīmiskajās īpašībās un iegūšanas metodes.

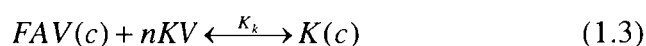
Straujš progress kristālu inženierijā un supramolekulārajā ķīmijā motivēja zinātniekus no jauna pievērst savu uzmanību citai, ne tik plaši atzītai, kristāliskajai formai – kokristālam [83–85].

Literatūrā nav vienprātības par kokristāla definīciju [86–88]. Tomēr lielākoties par kokristāliem definē kristāliskās vielas, kuras sastāv no divu vai vairāku normālos apstākļos cietu vielu neitrālām molekulām un kuras savā starpā nav saistītas ar kovalentām saitēm [89–91].

FAV kokristāli veidojas, FAV kristalizējoties ar kādu citu kristālisko vielu, ko parasti sauc par kokristāla veidotāju. Ja FAV kokristāli tiek iegūti kā potenciālas ārstnieciskās vielas, par kokristāla veidotāju izvēlās nekaitīgas vielas, kuras ir apkopotas „plaši atzītas kā drošas” (Generally Recognized as Safe) vai līdzīgā sarakstā [89].

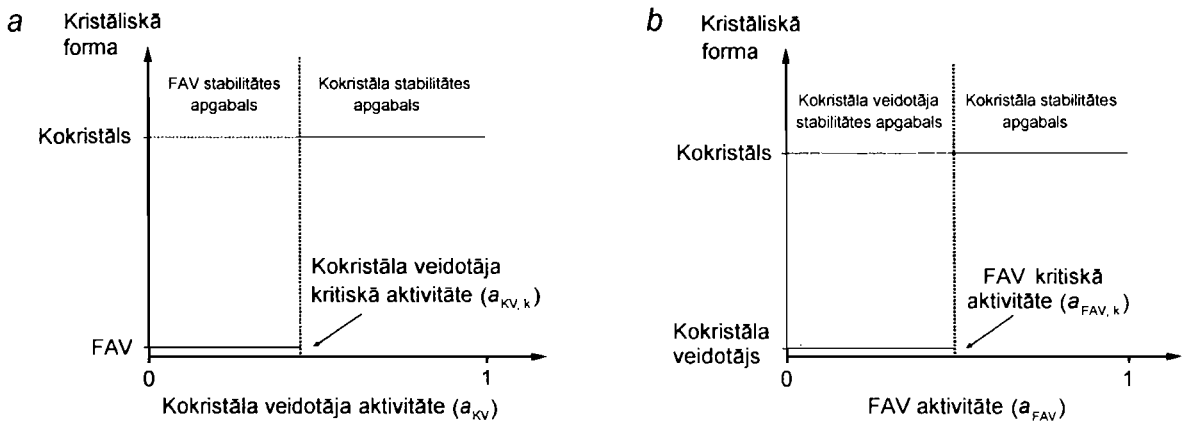
1.3.1. Kokristālu termodinamika

Līdzsvaru starp FAV, kokristāla veidotāju KV un kokristālu K var aprakstīt ar sekojošo sakarību (1.3):



kur, K_k – kokristāla veidošanas līdzsvara konstante.

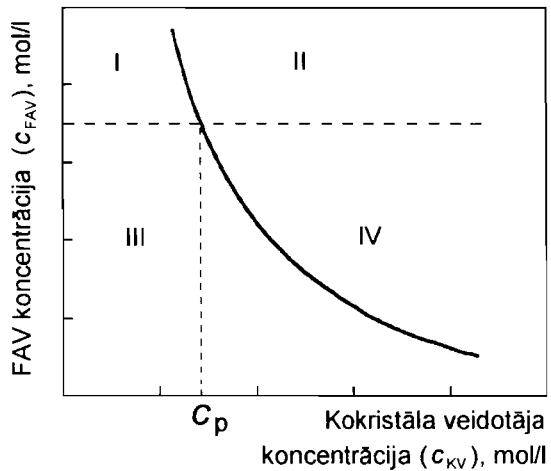
Līdzsvara apstākļos starp FAV un kokristālu pastāv tāda kokristāla veidotāja kritiskā aktivitāte ($a_{KV,k}$), kad abām kristāliskām formām ir vienāda termodinamiskā stabilitāte. Ja kokristāla veidotāja aktivitāte a_{KV} ir lielāka par $a_{KV,k}$, izveidotais kokristāls ir termodinamiski stabilāks par FAV un otrādi, ja $a_{KV} < a_{KV,k}$, tad termodinamiski stabila būs FAV (1.9.a att.).



1.9. att. Kokristāla termodinamiskās stabilitātes fāžu diagramma attiecībā pret kokristāla veidotāja (a) un FAV (b) aktivitāti [57]

a_{KV} ir vienāda ar kokristāla veidotāja koncentrāciju šķīdumā attiecībā pret to šķīdību, vai arī ar tvaika spiedienu attiecībā pret piesātinātā tvaika spiedienu. Līdzīgā veidā kokristāla termodinamisko stabilitāti var apskatīt attiecībā pret tīras FAV aktivitāti a_{FAV} (1.9.b att.) [57].

Rodríguez-Hornedo (Rodríguez-Hornedo) un līdzstrādnieki [82–94] piedāvā stabilitātes noteikšanai starp FAV un kokristālu izmantot fāzes diagrammu (1.10. att.), kura sastāv no tīras FAV un kokristāla šķīdības līknes, kā arī četriem apgabaliem (I, II, III, IV), kuri attēlo kinētiskās un termodinamiskās kontroles apgabalus par fāžu šķīšanu vai kristalizāciju.

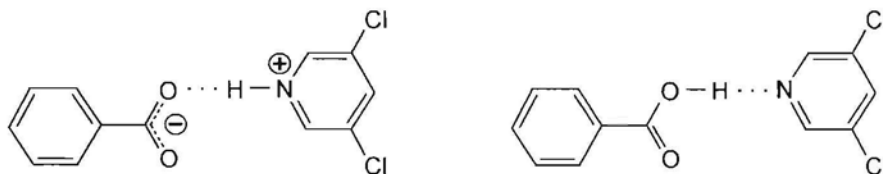


1.10. att. Kokristāla (sarkanā nepārtrauktā līnija) un tīras FAV (zilā pārtrauktā līnija) šķīdības diagramma [94]

Fāzes diagrammas apgabalā I šķīdums ir pārsātināts attiecībā pret FAV un nepiesātināts attiecībā pret kokristālu. Gan FAV, gan kokristāla šķīdumi ir pārsātināti apgabalā II un nepārsātināti apgabalā III. Turpretim apgabalā IV šķīdums ir pārsātināts attiecībā pret kokristālu un nepiesātināts attiecībā pret FAV. FAV un kokristāla šķīdības līknes krustojas punktā c_p (pārejas koncentrācija), kurā abu fāžu (FAV un kokristāla) šķīdība ir vienāda. Šāda fāzes diagramma ļauj noteikt kokristālu termodinamiskās stabilitātes apgabalus, kas ir svarīgi, lai izstrādātu kokristālu kristalizēšanas metodes un kontrolētu kristalizācijas procesu.

1.3.2. Kokristālu strukturālie aspekti

Lielākā daļa FAV ir heterocikliskie savienojumi. Līdz ar to FAV kokristāli tiek iegūti, veidojoties ūdeņraža saitei starp karbonskābi un slāpekli saturošo heterociklisko savienojumu kā akceptoru [84, 95, 96]. Pastāv iespēja, ka reakcijā var notikt protona pārnese no skābes uz bāzi un rezultātā izveidojas sāls (1.11. att.).



1.11. att. Sāls (pa kreisi) un kokristāls (pa labi) [97]

Savienojuma neitrālo vai jonu struktūras dabu parasti pierāda ar monokristāla rentgenstruktūranalīzi, ņemot vērā protona atrašanās vietu Furjē starpības kartē. Ja protona atrašanās vieta ir neskaidra, tad nav iespējams viennozīmīgi pateikt, vai iegūtais savienojums ir kokristāls vai sāls. Šādus gadījumus bieži novēro, ja molekulārā struktūrā konstatē protona nesakārtotību ar daļējo izvietojumu. Nesakārtotības rezultātā protons ir „izsmērēts” vai delokalizēts telpā un nevar pārliecinoši noteikt to piederību skābei vai bāzei [98]. Cita pieeja kristāliskās formas noskaidrošanai no monokristāla rentgenstruktūranalīzes datiem balstās uz funkcionālo grupu saišu garumu un leņķu vērtībām atkarībā no savienojuma jonizācijas pakāpes. Piemēram, ir novērots, ka piridīna gredzenu saturošās

neitrālās molekulas C–N–C leņķa vērtība svārstās no 117,7 līdz 118,5°, bet protonētas molekulas gadījumā šī leņķa vērtība pārsniedz 120° [97].

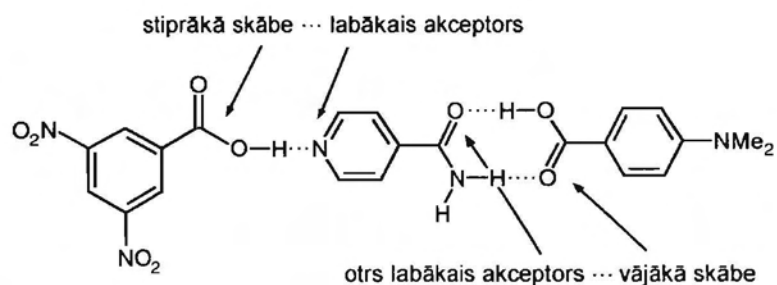
Protona pāreju vai ūdeņraža saites izveidošanos var arī noteikt, izmantojot spektroskopiskās metodes. Šim mērķim visbiežāk lieto IS un cKMR spektroskopiju. Akeröj (Akeröy) un līdzautori [96] izmantojot IS, veica slāpekli saturošo bāžu un skābju kokkristalizācijas produktu raksturošanu. Platu absorbcijas joslu esamība 2500 un 1900 cm⁻¹ rajonā, kas raksturo O–H...N ūdeņraža saiti, tika uzskatīta par kokkristāla iegūšanas pierādījumu. Slāpekli saturošas heterocikliskās FAV protonu pārejas iespējamību nosaka ar cKMR, izmantojot ¹⁵N ķīmisko nobīdi. Pētot FAV mijiedarbību ar dikarbonskābēm, Li (Li) un līdzautori [95] konstatēja, ka, ja neprotonētam heterocikliskam slāpeklim signāls nobīdās uz stiprākiem laukiem (80 vai vairāk m.d.), ir notikusi protonu pāreja no skābes uz bāzi, savukārt nobīde no 20 līdz 40 m.d. liecina par starpmolekulārās ūdeņraža saites izveidošanos starp skābi un bāzi. Autoru secinājums ir: jo lielāka signāla nobīde uz stiprākiem laukiem, jo stiprāka ir ūdeņraža saite. Atšķirības ¹⁵N ķīmiskajās nobīdēs ļoti labi korelē ar rentgendifraktometriski noteiktajiem ūdeņraža saišu parametriem.

1.3.3. Kokkristālu konstruēšana un iegūšanas metodes

Kokkristālu iegūšanā izšķir divas dažādas pieejas: empīriskā (mēģinājumu un kļūdu) pieeja un kokkristālu konstruēšana. Empīriskā pieeja balstās uz kokkristalizāciju, izmantojot dažādas kokkristālu veidotāju kombinācijas. Taču šāda pieeja nav sevišķi racionāla. Tā ir darbietilpīga, jo veikto eksperimentu skaits ir liels plaša potenciālo kokkristālu veidotāju un iegūšanas metožu klāsta dēļ. Daudz lietderīgāka ir mūsdienās izmantotā pieeja – kokkristālu konstruēšana [90, 99–101]. Tās pamatā ir kokkristāla veidotāju molekulu atlase, izmantojot katra komponenta molekulas strukturālās īpatnības. Strukturālās īpatnības nosaka ūdeņraža saišu veidošanā iesaistīto molekulu funkcionālo grupu veids, to skaits un izvietojums, kā arī pašu molekulu spēja pastāvēt dažādās konformācijās (konformacionālais elastīgums).

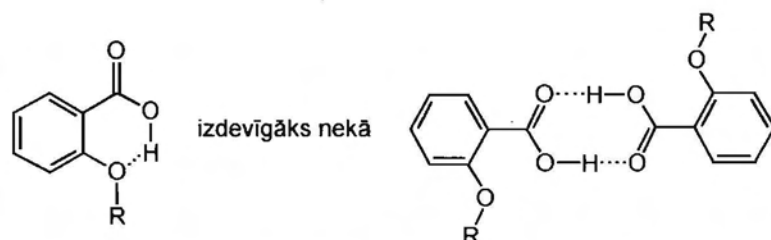
Analizējot ūdeņraža saišu veidus daudzām organiskajām vielām, kurām ir zināma kristāliskā struktūra, Etere (Etter) [102] piedāvāja sekojošas vadlīnijas, kas atvieglo saišu prognozēšanu cietvielās:

1) ūdeņraža saišu veidošanā piedalās visi stiprie protonu donori un akceptoru (1.12. att.);



1.12. att. Ūdeņraža saišu veidošanās trīskomponentu sistēmā

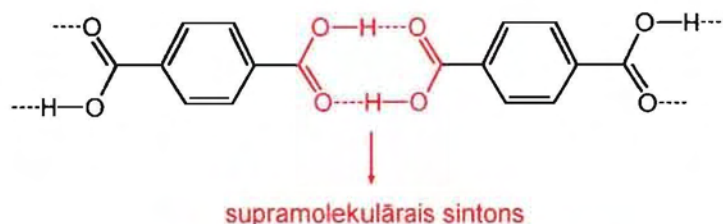
2) iekšmolekulārās ūdeņraža saites sešlocekļu gredzens ir izdevīgāks nekā starpmolekulārās ūdeņraža saites (1.13. att.);



1.13. att. Iekšmolekulārā (pa kreisi) un starpmolekulārās (pa labi) ūdeņraža saites

3) visi atlikušie stiprie protonu donori un akceptori piedalās starpmolekulāro ūdeņraža saišu veidošanā.

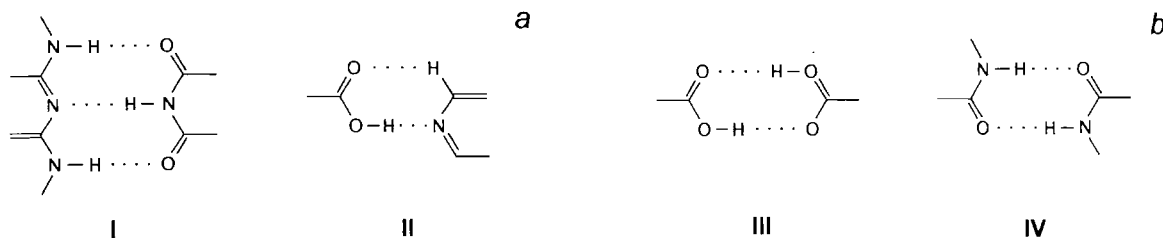
Ja apskata vielas kristālisko struktūru kopumā, tad protonu donoru un akceptoru mijiedarbības rezultātā izveidojas ūdeņraža saišu motīvs – supramolekulārais sintons (1.14. att.).



1.14. att. Supramolekulārais sintons

Pētot Kembridžas struktūru datubāzē (Cambridge Structural Database, KSD) atrodamās organisko vielu kristāliskās struktūras, Allens (Allen) un līdzautori [103] atrada 75 dažāda veidu N–H...N, N–H...O, O–H...N un O–H...O sintonu veidošanās iespējamību

starp divām molekulām. Novērots, ka starp savienojumiem ar dažāda veida funkcionālām grupām (piemēram, 1,3,5-triazīn-2,4,6-triamīns–barbitāls I, skābe–piridīns II) (1.15.a att.) sintonu veidošanās iespēja ir daudz lielāka nekā starp viena veida savienojumiem ar identiskām funkcionālām grupām (piemēram, skābes dimēri III, amīda dimēri IV) (1.15.b att.).



1.15. att. Supramolekulāro sintonu veidošanos starp skābēm un bāzēm:

- a) heterosintons, kā ūdeņraža saišu motīvs starp skābi un bāzi;
- b) homosintons, kā ūdeņraža saišu motīvs starp skābi un skābi, vai bāzi un bāzi

Ab initio aprēķini arī apstiprina pētījuma rezultātus, proti, II veida sintons ir enerģētiski izdevīgāks nekā III veida sintons [104]. Visi novērojumi ir nozīmīgi kokristālu konstruēšanai, jo spēja prognozēt supramolekulāro sintonu veidošanos ir samēra drošs un racionāls veids ceļā uz kokristālu iegūšanu.

Kokristālu iegūšanas metodes nedaudz atšķiras no metodēm, kuras izmanto citu kristālisko formu, piemēram, polimorfo formu iegūšanai. Kokristālu veidošana ir saistīta ar divu vai vairāku savienojumu piedalīšanos kokristalizācijas procesā, kurā jāņem vērā katra savienojuma īpašības.

Viena no plaši izplatītajām kokristālu iegūšanas metodēm ir attiecīgo komponentu saturošā šķīduma iztvaicēšana vai dzesēšana līdz izveidojas kristāliskās nogulsnes. Lai šī metode dotu vēlamu rezultātu, visām kokristālu veidojošām vielām vienlīdz labi jāšķīst izvēlētajā šķīdinātājā. Ja kokristālu iegūst šķīdinātāja iztvaicēšanas ceļā, ir ļoti svarīgi ievērot izejvielu stehiometriju. Kokristālus sintezējot, šķīdumu dzesēšanās ceļā, šī prasība nav tik būtiska [89]. Neskatoties uz to, ka šķīdumu dzesēšana un/vai iztvaicēšana ir viena no laikietilpīgākām metodēm, tai ir būtiskās priekšrocības. Kristalizācija no šķīduma mēdz dod pareizas formas monokristālus, kuriem ir iespējams veikt morfoloģisko analīzi, bet galvenais – ir iespējams precīzi noteikt iegūtā savienojuma kristālisko un molekulāro

struktūru. Bez tam kristalizācija vienlaikus var tikt izmantota kā efektīva iegūtās vielas attīrīšanas metode [105].

Vairāki pētījumi [105–107] pierādīja, ka kokristālus iespējams iegūt, izejvielas saberžot. Tas nozīmē, ka grūti kontrolējama šķīdinātāja efekts un kokkristalizācijas apstākļi neietekmē udeņraža saišu spēju izveidot stabilu sintonu. Tomēr ir novēroti izņēmumi. Piemēram, veicot imīdu kokkristalizāciju ar dažādām kokkristāla veidotāja molekulām, tika novērots, ka viena daļa kokkristālu bija iegūta gan no šķīduma, gan saberšanas rezultātā, bet tādi kokkristāli kā diacetamīds (N-acetilacetamīds, $C_4H_7NO_2$) ar acetamīdu (etānamīds, C_2H_5NO), benzamīdu (C_7H_7NO) un 3,4-dinitrobenzoscābe ($C_7H_4N_2O_6$) stehiometriskā attiecībā 1:1 tika iegūti tikai saberžot. Atkārtotie mēģinājumi deva identiskus rezultātus. Turpretim 9-etilguanīna (2-amino-9-etil-3H-purīn-6-ons, $C_7H_9N_5O$) un 1-metilcitozīna (4-amino-1-metilpirimidīn-2-ons, $C_5H_7N_3O$) kokkristāls veidojas tikai šķīdinātāja iztvaicēšanās rezultātā [89]. Grūtības iegūt kokkristālu ar saberšanas palīdzību ir iespējams skaidrot ar nespēju vielu molekulām izveidot stabilu sintonu. Ja kokkristālu sekmīgi izdodas sintezēt, iztvaicējot šķīdinātāju nevis saberžot, tas var norādīt arī uz iespējamo šķīdinātāja molekulas klātni kristāliskajā režģī, kas stabilizē iegūto savienojumu. Saberšanas metodes galvenā priekšrocība ir atteikšanās no šķīdinātāja izmantošanas kokkristālu iegūšanas procesā, kas padara šo kokkristālu sintēzes metodi atbilstošu „zaļās” ķīmijas prasībām.

Pēdējo gadu laikā arvien populārāka kļūst kokkristālu iegūšanas metode, kuras pamatā ir izejvielu saberšana neliela šķīdinātāja daudzuma klātienē [105, 108–111]. Šai metodei ir vairākas būtiskās priekšrocības salīdzinājumā ar citām kokkristālu iegūšanas metodēm. Pamatojoties uz Šana (Shan) un līdzautoru pētījumu [108], kokkristalizācija šķīdinātāja klātienē noris daudz ātrāk nekā bez tā. To apliecina arī Basavoju (Basavoju) un līdzautoru [110] indometacīna–saharīna kokkristāla pētījumi. Autoru rezultāti norāda, ka beržot istabas temperatūrā indometacīna un saharīna (1,1-diokso-1,2-benzotiazol-3-ons, $C_7H_5NO_3S$) stehiometriskus daudzumus 15 min, pilnīgu izejvielu kokkristalizāciju novēro tikai pēc 1 stundas. Turpretim piepilinot šķīdinātāju, kurā viens kokkristāla komponents vai abi ir šķīstoši, pilnīga kokkristalizācija notiek 15 min laikā. Šis apstākļi ļauj iegūšanas metodi izmantot kā ekspresmetodi kokkristālu veidošanas iespējamības novērtēšanai. Bez tam izejvielu saberšana šķīdinātāja klātienē ļauj arī kontrolēt kokkristālu polimorfo formu

rašanās iespējamību [112]. Metodes priekšrocības papildina vēl viena būtiskā – izvairīšanās no liela šķīdinātāja daudzuma izmantošanas sintēzes gaitā. Tāpat kā saberšanu bez šķīdinātāja klātienē, saberšana šķīdinātāja klātienē var uzskatīt par videi draudzīgu un „zaļās” ķīmijas prasībām atbilstošu iegūšanas metodi [113].

1.4. Monokristāla rentgenstruktūranalīze

Monokristāla rentgenstruktūranalīze ir viena no svarīgākām kristālisko vielu struktūras pētīšanas metodēm. Tā sniedz plašu informāciju par vielas telpisko uzbūvi, ieskaitot atomu izvietojumu telpā, saišu garumu, valences leņķu lielumu, molekulu konformāciju, kā arī informāciju par starpmolekulārām mijiedarbībām. Turklāt no monokristāla rentgenstruktūranalīzes datiem var spriest par savienojuma stehiometriju, blīvumu, simetriju un trīsdimensionālo atomu sakārtojumu telpā.

Ideāls kristāliskās organiskās vielas monokristāls sastāv no liela skaita vienādām molekulām. Molekulas ir izvietotas stingri noteiktā ģeometriskā secībā, kas atkārtojas visos virzienos, veidojot sakārtotu struktūru – kristālrežģi. Kristālrežģa mazākais telpiskais uzbūves elements jeb vienība ir elementāršūnas. Katru elementāršūnu raksturo seši parametri: trīs elementāršūnas šķautņu garumi jeb īsākās translācijas a , b un c , kas atbilst trīsasu koordinācijas sistēmas attiecīgi x , y un z asu virzieniem, un trīs leņķi α , β un γ starp šīm šķautnēm. Balstoties uz punktsimetrijas elementu kombinācijām kristāliskās vielas var sadalīt 32 simetrijas klasēs jeb punktgrupās. Katras punktgrupas monokristāla elementāršūna raksturojas ar dažādiem lineāriem un leņķiskiem parametriem. Rezultātā iegūst 7 kristāliskās sistēmas jeb singonijas (triklīno, monoklīno, ortorombisko, tetragonālo, kubisko, trigonālo un heksagonālo). Ņemot vērā kristālrežģa translācijas simetriju un punktgrupas simetriju, kristāliskās vielas var sadalīt vēl sīkāk – 230 kombinācijās jeb telpiskās grupās [114, 115].

Ja monohromatiskais rentgenstaru kūlis ar viļņa garumu λ (apmēram 1 Å) krīt uz monokristālā atomu plaknēm un atstarojoties staru intensitātes summējas, veidojas difrakcijas refleksi, kas apmierina Brega (Bragg) vienādojumu (1.4):

$$n \lambda = 2 d \sin \theta, \quad (1.4)$$

kur λ – rentgenstaru viļņu garums, Å;

θ – difrakcija leņķis, °;

d – atomu starpplakņu attālums, Å;

n – atstarošanas kārtā.

Katram difrakcijas refleksam var piešķirt Millera indeksu (hkl) – triju veselu skaitļu kombināciju. Millera indekss (hkl) raksturo kristāla atomu plaknes orientāciju attiecībā pret izvēlēto koordinātu sistēmu. Tā kā katrai kristāla atomu plaknei atbilst attiecīgi difrakcijas refleksi, refleksu apzīmēšanai pieņemts izmantot tos pašus Millera indeksus (hkl).

Jebkuras vielas rentgendifrakcijas aina atšķiras ne tikai ar difrakcijas refleksu skaitu, bet arī ar to intensitātēm. Faktiski, tikai difrakcijas refleksu intensitāšu analīze dod iespēju pilnīgi noteikt vielas kristālisko un molekulāro struktūru.

Visu elementāršūnas atomu ieguldījumu katra refleksa kopējā intensitātē apraksta struktūrfaktors F_{hkl} :

$$F_{hkl} = \sum_{j=1}^n f_j e^{2\pi i(hx_j + ky_j + lz_j)}, \quad (1.5)$$

kur n – atomu skaits šūnā;

f_j – j atoma izkļiedes faktors;

hkl – Millera indekss;

x_j, y_j, z_j – j atoma koordinātes.

Ja elementāršūnu uzskata kā nepārtrauktu elektronu blīvuma sadalījumu, tad summēšanu vienādojumā (1.5) var nomainīt uz integrēšanu pa visu elementāršūnas tilpumu, bet atoma izkļiedes faktoru f_j – uz blīvuma izkļiedes faktoru bezgalīgi mazā tilpumā dV . Tā kā struktūrfaktoru izsaka elektronu vienībās, tā lielums ir vienāds ar $\rho(x,y,z)dV$, kur $\rho(x,y,z)$ ir elektronu blīvums punktā x, y, z . Rezultātā iegūst vienādojumu (1.6):

$$F_{hkl} = \int_V \rho(x, y, z) e^{2\pi i(hx + ky + lz)} dV \quad (1.6)$$

Vienādojumu (1.6) var pārvērst, izmantojot Furjē sintēzi. Šim nolūkam jāatceras, ka elektrona blīvuma sadalījums atkārtojas katrā elementāršūnā visās trijās dimensijās. Līdz ar to Furjē sintēze izskatīsies trīskāršās Furjē rindas veidā:

$$\rho(x, y, z) = \frac{1}{V} \sum_h \sum_k \sum_l F_{hkl} e^{-2\pi i(hx + ky + lz)}, \quad (1.7)$$

kur V – elementāršūnas tilpums, Å³.

Ja ir zināmi visi izkļiedēto rentgenstaru intensitāšu struktūrfaktori, tad jebkurā elementāršūnas punktā ir iespējams atrast elektronu blīvuma vērtību un līdz ar to arī elektronu blīvuma sadalījumu visā elementāršūnā. Taču struktūrfaktors iekļauj sevī arī fāzi φ_{hkl} :

$$F_{hkl} = |F_{hkl}| e^{i\varphi_{hkl}}, \quad (1.8)$$

kur $|F_{hkl}|$ – struktūrfaktora amplitūda;

φ_{hkl} – struktūrfaktora fāze, °.

Rezultātā elektronu blīvuma izvērstā formula iegūst šādu izskatu:

$$\rho(x, y, z) = \frac{1}{V} \sum_h \sum_k \sum_l |F_{hkl}| e^{i\varphi_{hkl}} e^{-i2\pi(hx + ky + lz)}, \quad (1.9)$$

vai arī ņemot vērā Fridela (Friedel) likumu ($I_{hkl} = I_{\bar{h}\bar{k}\bar{l}}$):

$$\rho(xyz) = \frac{1}{V} \sum_h \sum_k \sum_l |F_{hkl}| \cos[2\pi(hx + ky + lz) - \varphi_{hkl}] \quad (1.10)$$

No eksperimentāliem datiem mēs varam iegūt tikai struktūrfaktoru amplitūdas $|F_{hkl}|$ vērtības, bet ne fāzes φ_{hkl} vērtības. Fāzes φ_{hkl} vērtības organiskajām vielām parasti nosaka ar tiešo metodi. Ar tiešo metodi struktūrfaktoru fāzes iegūst tieši no novērotām amplitūdām, izmantojot matemātiskās likumsakarības. 1952. gadā Sejrs (Sayer) un vēlāk arī Karls (Karl) un Hauptmans (Hauptmann) izveda vienādojumu (1.11), kas jebkurā struktūrā saista kopā visu refleksu struktūrfaktorus F_{hkl} :

$$F_{hkl} = \phi_{hkl} \sum_{h'} \sum_{k'} \sum_{l'} F_{h'k'l'} F_{h-h', k-k', l-l'}, \quad (1.11)$$

kur ϕ_{hkl} – mēroga faktors.

Parasti struktūrfaktoru fāzes φ_{hkl} ir atkarīgas no koordinātu sākumpunkta izvēles, bet ir iespējamas arī tādas fāžu kombinācijas, kuras no tā nav atkarīgas. Tos sauc par fāžu invariantiem. Starp visiem fāžu invariantiem visnozīmīgākie ir triju spēcīgu refleksu fāžu summas jeb tripleti Φ_3 . Ja tripleta refleksi ir spēcīgi, tad ir liela varbūtība, ka fāžu summa Φ_3 būs vienāda ar nulli [114, 115]:

$$\Phi_3 = \varphi_{h_1} + \varphi_{h_2} + \varphi_{h_1+h_2} = 0 \quad (1.12)$$

Šajā gadījumā Sejra vienādojumu (1.11) var uzrakstīt kā:

$$S_{hkl} \approx S_{h'k'l'} S_{h-h',k-k',l-l'} \quad (1.13)$$

kur S_{hkl} ir attiecīgā struktūrfaktora zīme.

Vienādojums (1.13) ir sevišķi noderīgs centrosimetriskās struktūras gadījumā, jo tad fāzēm var būt tikai divas vērtības: 0 vai 180° (π), kas attiecīgi atbilst struktūrfaktoru zīmēm: $S_{hkl} = "+"$ vai $S_{hkl} = "-"$. Kad fāzes ir piešķirtas, ar Furjē sintēzes palīdzību tiek aprēķināta elektronu blīvuma karte, lai pārbaudītu iegūtā modeļa ticamību.

Tā kā eksperimentālās struktūrfaktoru vērtības ir atkarīgas no izkliedes leņķa θ , struktūrfaktoru F_{hkl} vietā tiešā metodē izmanto normētos struktūrfaktorus E_{hkl} :

$$E_{hkl}^2 = \frac{U_{hkl}^2}{U_{hkl}^2} \quad (1.14)$$

Ar U_{hkl} vienādojumā (1.14) apzīmē vienoto struktūrfaktoru, ko definē kā:

$$U_{hkl} = \frac{F_{hkl}}{\sum_j^n f_j} \quad (1.15)$$

Praksē normētos struktūrfaktorus E_{hkl} aprēķina pēc vienādojuma (1.16):

$$E_{hkl}^2 = \frac{F_{hkl}^2}{\varepsilon \sum_j^n f_j^2}, \quad (1.16)$$

kur ε – vesels skaitlis (visbiežāk 1), kas atkarīgs no telpiskās grupas.

Daudz komplicētāka ir tiešā metode necentrosimetriskām struktūrām. Necentrosimetriskām struktūrām fāžu vērtības var būt diapazonā no 0 līdz 360° . Lai aprēķinātu fāzes, izmanto tangensa pieeju. Sākumā līdzīgi kā centrosimetriskās struktūras gadījumā izvēlās triju spēcīgu refleksu fāžu summas Φ_3 :

$$\varphi_{hkl} + \varphi_{h'k'l'} + \varphi_{h-h',k-k',l-l'} = \Phi_3 \approx 0 \quad (1.17)$$

Tad fāzes tiek precizētas, izmantojot vienādojumu (1.18):

$$\operatorname{tg} \varphi_{hkl} \approx \frac{\sum_{hkl} |E_{hkl} - E_{h-h', k-k', l-l'}| \sin(\varphi_{hkl} + \varphi_{h-h', k-k', l-l'})}{\sum_{hkl} |E_{hkl} - E_{h-h', k-k', l-l'}| \cos(\varphi_{hkl} + \varphi_{h-h', k-k', l-l'})}, \quad (1.18)$$

Kad struktūra ir atrisināta, ir jāpārbauda vai visi neūdeņraža atomi ir atrasti. Turpmākais solis ir visu neūdeņraža atomu atrašanas vietu precizēšana, ūdeņraža atomu atrašanas vietu noteikšana un siltumkustību veidošana kristālā [115, 116, 117].

Visizplatītākā metode trūkstošo atomu atrašanai balstās uz ΔF sintēzi:

$$\Delta \rho = \frac{1}{V} \sum_h \sum_k \sum_l \left(|F_{hkl}^{eksp}| - |F_{hkl}^{apr}| \right) e^{i\varphi_{apr}} e^{-2\pi i(hx+ky+lz)}, \quad (1.19)$$

kur $|F_{hkl}^{eksp}|$ – eksperimentāli noteiktā struktūrfaktora amplitūda;

$|F_{hkl}^{apr}|$ – teorētiski aprēķinātā struktūrfaktora amplitūda.

Iegūtās struktūras precizēšanu veic, izmantojot mazāko kvadrātu metodi. Metodes pamatā ir funkcijas (1.20) minimizēšana, lai iegūtu vislabāko sakritību starp teorētiski aprēķinātām struktūrfaktoru amplitūdām un eksperimentāli noteiktajām struktūrfaktoru amplitūdām:

$$Q = \sum_{hkl} w \left(|F_{hkl}^{eksp}| - |F_{hkl}^{apr}| \right)^2 = \min, \quad (1.20)$$

kur w – svars, ko piešķir katram difrakcijas refleksam.

Svarīgs jautājums, kas rodas precizējot struktūru, ir iegūtā modeļa pareizība. Lai to novērtētu, izmanto sakritības faktoru R (R indekss):

$$R = \frac{\sum_{hkl} \left(\left| |F_{hkl}^{eksp}| - |F_{hkl}^{apr}| \right| \right)}{\sum_{hkl} |F_{hkl}^{eksp}|} \quad (1.21)$$

Faktora skaitliskā vērtība norāda uz sakritības lielumu starp teorētiski aprēķināto modeli un eksperimentāli noteiktu. R indeksa lielums ir atkarīgs no difrakcijas refleksu intensitāšu kvalitātes un atrisinātās struktūras modeļa piemērotību. Struktūrai ar labas kvalitātes refleksu intensitātēm un bez sevišķām strukturālas dabas problēmām R indekss ir mazāks par 0,05.

Cits iegūtas struktūras kvalitātes novērtēšanas kritērijs ir atbilstības rādītājs $GooF$:

$$GooF = \sqrt{\frac{\sum_{hkl} w \left(|F_{hkl}^{eksp}| - |F_{hkl}^{apr}| \right)^2}{m - n}}, \quad (1.22)$$

kur m – kopējais refleksu skaits, ko izmanto struktūras precizēšanai;

n – precizējamo parametru skaits.

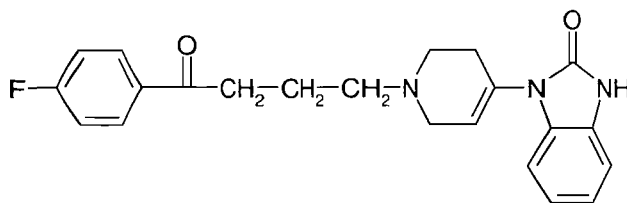
Pareizi atrisinātai struktūrai tam jābūt tuvu 1. Ja atbilstības rādītājs $GooF$ ir lielāks par 1, tad tas liecina par eksperimenta sistemātiskām kļūdām, kas palielina starpību $|F_{hkl}^{eksp} - F_{hkl}^{apr}|$ [115, 117].

Tā kā monokristāla rentgenstruktūranalīzes aprēķini ir sarežģīti un darbietilpīgi, to veikšanai plaši izmanto skaitļošanas programmas: *SHELX* [118], *CRYSTALS* [119], *SIR* [120–123].

1.5. Ftorafūra, droperidola, sigetīna, atipamezola, ksilazīna hidrohlorīda monohidrāta, nikotīnamīda, 1,10-fenantrolīna un to kristālisko formu vispārīgais raksturojums

1.5.1. Droperidols

Droperidols (1-(1-(3-p-fluorbenzoil)propil)-1,2,3,6-tetrahydro-4-piridil)-2-benzimidazolinons, $C_{22}H_{22}FN_3O_2$ (1.16. att.) ir balta vai gaiši dzeltenbrūna kristāliska viela ar izteiktu neiroleptisko iedarbību.



1.16. att. Droperidola struktūrformula

Savienojuma IS, ¹H KMR, UV un masspektri ir aprakstīti literatūras avotā [124].

Droperidolam ir pazīstamas trīs polimorfās formas: I, II, III [125], kā arī dihidrāts [125, 126] un etanola kristālsolvāts [127]. I, II un III formu kušanas temperatūras ir atbilstoši 151, 145 un 124 °C. Šo triju polimorfo formu pulvera rentgendifrakcijas ainu apraksts ir dots 1.2. tabulā [125].

1.2. tabula

Droperidola I, II, III polimorfo formu un dihidrāta pulvera rentgendifrakcijas ainas apraksts

Polimorfā forma I		Polimorfā forma II		Polimorfā forma III		Dihidrāts	
<i>d</i> , Å	<i>I</i> I ₀	<i>d</i> , Å	<i>I</i> I ₀	<i>d</i> , Å	<i>I</i> I ₀	<i>d</i> , Å	<i>I</i> I ₀
9,30	8	9,93	23	9,93	23	10,09	21
8,44	26	7,02	44	7,02	44	9,56	53
8,13	19	6,47	73	6,47	73	9,33	36
6,25	28	6,37	86	6,37	86	8,09	33
5,52	66	5,66	36	5,66	36	7,19	5
5,34	16	5,88	17	5,88	17	7,09	7
4,94	21	5,78	35	5,78	35	6,06	14
4,76	75	5,62	58	5,62	58	5,71	18
4,56	50	5,07	36	5,07	36	5,49	78
4,48	35	4,97	10	4,97	10	5,43	18
4,36	18	4,61	100	4,61	100	5,07	38
4,01	100	4,47	19	4,47	19	4,78	100
3,96	19	4,20	68	4,20	68	4,72	81
3,90	11	3,96	23	3,96	23	4,66	81
3,57	40	3,81	55	3,81	55	4,60	74
3,34	56	3,74	77	3,74	77	4,49	48
3,11	7	3,69	49	3,69	49	4,43	45
3,03	27	3,60	30	3,60	30	4,36	32
2,98	28	3,51	60	3,51	60	4,22	77
2,89	12	3,42	8	3,42	8	4,13	65
-	-	3,35	62	3,35	62	4,04	37
-	-	3,29	36	3,29	36	3,88	44
-	-	3,24	29	3,24	29	3,79	32
-	-	3,16	29	3,16	29	3,70	69
-	-	3,08	12	3,08	12	3,49	63
-	-	3,02	34	3,02	34	3,45	25
-	-	2,94	10	2,94	10	3,41	32
-	-	2,82	5	2,82	5	3,32	61
-	-	2,73	18	2,73	18	3,24	23
-	-	2,69	10	2,69	10	3,19	41
-	-	-	-	-	-	3,14	59

Polimorfā forma I		Polimorfā forma II		Polimorfā forma III		Dihidrāts	
$d, \text{Å}$	hkl_0	$d, \text{Å}$	hkl_0	$d, \text{Å}$	hkl_0	$d, \text{Å}$	hkl_0
-	-	-	-	-	-	3,10	39
-	-	-	-	-	-	3,05	16
-	-	-	-	-	-	2,94	43
-	-	-	-	-	-	2,89	30
-	-	-	-	-	-	2,85	20
-	-	-	-	-	-	2,76	29
-	-	-	-	-	-	2,69	25
-	-	-	-	-	-	2,47	22
-	-	-	-	-	-	2,39	20
-	-	-	-	-	-	2,14	34

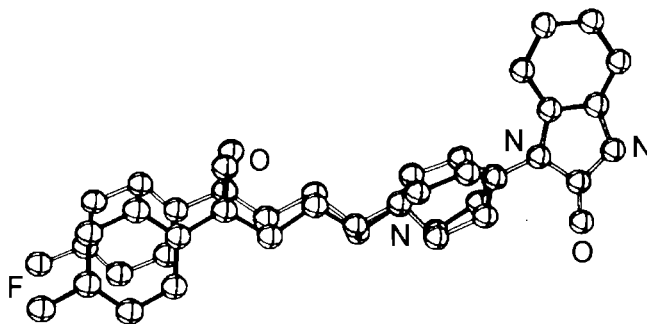
No visām četrām pazīstamajām droperidola kristāliskajām formām kristāliskā struktūra ir noteikta un publicēta tikai droperidola dihidrātam [126] un etanola kristālsolvātam [127]. To kristalogrāfiskie dati doti 1.3. tabulā.

1.3. tabula

Droperidola dihidrāta un etanola kristālsolvāta kristalogrāfiskie dati

Raksturojums	Droperidola dihidrāts	Droperidola etanola kristālsolvāts
Empīriskā formula	$C_{22}H_{22}FN_3O_2 \cdot 2H_2O$	$C_{22}H_{22}FN_3O_2 \cdot C_2H_6O$
Formulas masa, $g \text{ mol}^{-1}$	415,45	426,3
Singonija	Monoklīnā	Triklīnā
Telpiskā grupa	$P2_1/n$	$P\bar{1}$
Režģa parametri:		
$a, \text{Å}$	9,693(2)	6,083(3)
$b, \text{Å}$	10,811(3)	10,296(1)
$c, \text{Å}$	20,442(5)	16,018(2)
$\alpha, ^\circ$	90	100,93(1)
$\beta, ^\circ$	76,16(2)	97,72(2)
$\gamma, ^\circ$	90	96,27(2)
Elementāršūnas tilpums, $V, \text{Å}^3$	2104(1)	976,7
Molekulu skaits elementāršūnā, Z	4	2
Blīvums, $d, g \text{ cm}^{-3}$	1,31	1,45
Izmantotais starojums	Cu K_α ($\lambda=1,5418 \text{ Å}$)	Mo K_α ($\lambda=0,71073 \text{ Å}$)
Lineārais absorbcijas koeficients, μ	$0,82 \text{ mm}^{-1}$	$0,97 \text{ cm}^{-1}$
R indekss	0,062	0,046

Abu savienojumu molekulārā struktūra ir līdzīga, bet ir novērotas nelielas atšķirības tetrahidropiridila gredzena un oksobutilvirtnes torsijas leņķos (1.17. att.).



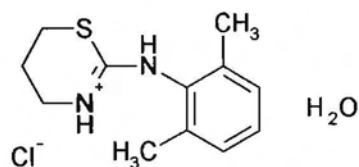
1.17. att. Droperidola etanola kristālsolvātā molekulārā struktūra (molekula ar baltām saitēm) salīdzinājumā ar droperidola dihidrātā struktūru (molekula ar melnām saitēm) [127]

Benzimidazola gredzens droperidola dihidrātā un etanola kristālsolvātā ir planārs un veido ar iedomājamo tetrahidropiridila gredzena plakni attiecīgi 48,1 un 52,8° leņķi.

Droperidola etanola kristālsolvātam ir raksturīga tikai divu N–H...O starpmolekulāro ūdeņraža saišu veidošanās starp divām droperidola molekulām. Turpretim droperidola dihidrāta kristālisko struktūru stabilizē plašs ūdeņraža saišu tīkls. Pirmās ūdens molekulas skābekļa atoms, veidojot ūdeņraža saiti, izturas gan kā donors (ūdeņraža saite starp karbonilgrupas skābekli un starp otras droperidola molekulas slāpekli), gan kā akceptors (ūdeņraža saite starp otras ūdens molekulas skābekli un starp benzimidazola gredzena slāpekli). Otra ūdens molekula veido ūdeņraža saiti ar pirmās molekulas skābekli un ar benzimidazola gredzena skābekli.

1.5.2. Ksilazīna hidrohlorīda monohidrāts

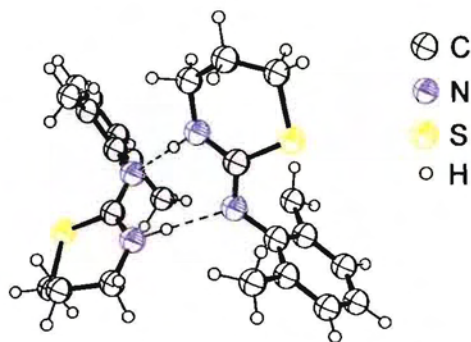
Ksilazīna hidrohlorīda monohidrāts ((N-(2,6-dimetilfenil)-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazīn-2-amīna hidrohlorīda monohidrāts, C₁₂H₁₉N₂OSCl) (1.18. att.) ir balta kristāliska viela ar izteiktām sedatīvām un pretsāpju īpašībām.



1.18. Ksilazīna hidrohlorīda monohidrāta struktūrformula

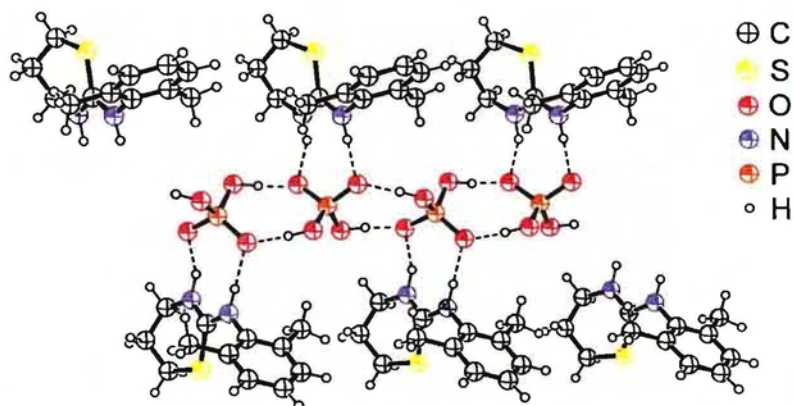
Līdz šim literatūrā ir aprakstīts ksilazīns (bāze) [128] un ksilazīna fosfāts [129], kas atšķirībā no ksilazīna hidrohlorīda nav hidratēts.

Ksilazīna struktūra sastāv no divām neatkarīgām molekulām: *A* un *B*. Abas molekulas atšķiras ar konformāciju. Ksilazīna *B* molekulā tiazīna gredzenam ir puskrēsla konformācija, bet *A* molekulā – tvista-krēsla konformācija. Cietā kristāliskā stāvoklī ksilazīna *A* un *B* molekulas savstarpēji saistītas ar N–H···N starpmolekulārām ūdeņraža saitēm, veidojot dimērus (1.19. att.).



1.19. att. Starpmolekulāro ūdeņraža saišu veidošanās ksilazīnā, izmantojot KSD [12] datus

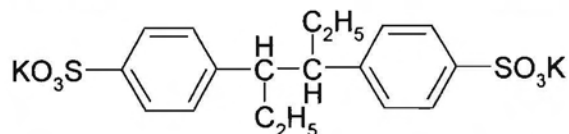
Ksilazīna fosfātam tiazīna gredzena konformācija tāpat kā ksilazīna *B* molekulā ir puskrēsla. Fosfātionam piemīt spēja būt gan protona donoram, gan protona akceptoram, tāpēc ksilazīna fosfāta struktūrā izveidojas plašs starpmolekulāro ūdeņraža saišu tīkls (1.20. att.).



1.20. att. Starpmolekulāro ūdeņraža saišu veidošanās ksilazīna fosfātā, izmantojot KSD [12] datus

1.5.3. Sigetīns

Sigetīns (dikālija 4-[4-(4-sulfonatofenil)heksān-3-il]benzosulfonāts, $C_{18}H_{20}K_2O_6S_2$) (1.21. att.) ir balta kristāliska viela, ar estrogēnam līdzīgu struktūru, kurai nepiemīt estrogēniem līdzīga iedarbība.

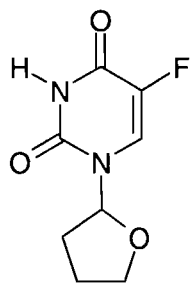


1.21. att. Sigetīna struktūrformula

Savienojums var pastāvēt divās kristāliskās formās: bezūdens un dihidrāta. Saskaroties ar mitru gaisu, sigetīna bezūdens forma 20-30 stundu laikā pievieno divas ūdens molekulas un veido dihidrātu. Sigetīns labi šķīst karstā ūdenī, bet nešķīst acetonā, ēterī un spirtos [130].

1.5.4. Ftorafūrs

Ftorafūrs jeb tegafūrs (1-(2-tetrahidrofuril)-5-fluoruracils, $C_8H_9FN_2O_3$) (1.22. att.) ir balta nehigroskopiska kristāliska viela, kas pieder pie antimetabolītisko pretvēža preparātu grupas.



1.22. att. Ftorafūra struktūrformula

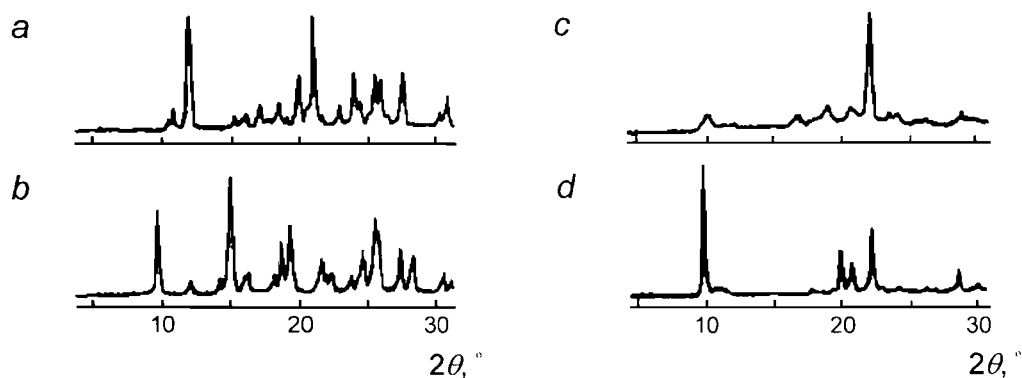
Savienojuma UV un ^1H KMR spektru dati doti literatūras avotā [131].

Ftorafūram ir pazīstamas četras polimorfās formas: α , β , γ un δ [132]. To blīvuma, kušanas temperatūras dati un pulvera rentgendifrakcijas ainas ir dotas attiecīgi 1.4. tabulā un 1.23. attēlā.

1.4. tabula

Ftorafūra polimorfo formu blīvums un kušanas temperatūra

Polimorfā forma	Blīvums, g/cm^3	Kušanas temperatūra, $^{\circ}\text{C}$
α	1,52	162
β	1,54	115
γ	1,52	175
δ	1,53	165



1.23. att. Ftorafūra α polimorfās formas (a), β polimorfās formas (b), γ polimorfās formas (c) un δ polimorfās formas (d) pulvera rentgendifrakcijas aina

No visām četrām pazīstamajām ftorafūra polimorfajām formām kristāliskā struktūra ir noteikta tikai divām: α [133] un β [134] formām. Abu polimorfo formu kristalogrāfiskie dati doti 1.5. tabulā.

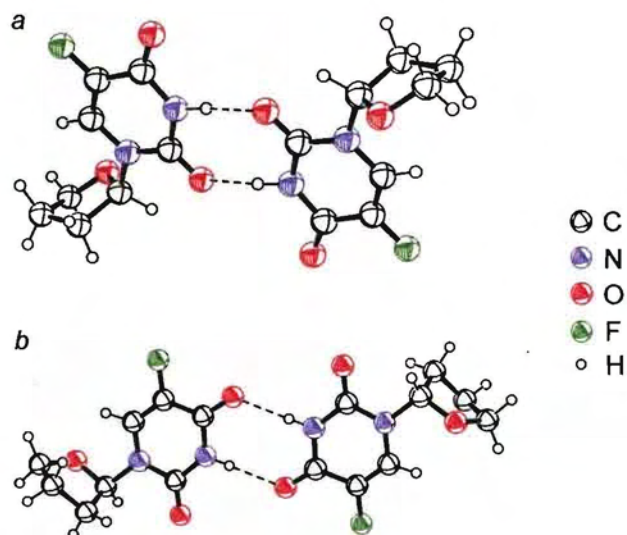
1.5. tabula

Ftorafūra α un β polimorfo formu kristalogrāfiskie dati

Raksturojums	α polimorfā forma	β polimorfā forma
Empīriskā formula	$C_8H_9FN_2O_3$	
Formulas masa, $g\ mol^{-1}$	200,17	
Singonija	Triklīnā	Monoklīnā
Telpiskā grupa	$P\bar{1}$	$P2_1/c$
Režģa parametri:		
$a, \text{Å}$	8,994	11,891
$b, \text{Å}$	16,612	14,556
$c, \text{Å}$	5,981	5,062
$\alpha, ^\circ$	86,40	90,00
$\beta, ^\circ$	94,06	99,05
$\gamma, ^\circ$	80,29	90,00
Elementāršūnas tilpums, $V, \text{Å}^3$	876,0	865,3
Molekulu skaits elementāršūnā, Z	4	4
Blīvums, $d, g\ cm^{-3}$	1,51	1,54
Izmantotais starojums	Cu K_α ($\lambda=1,5418\ \text{Å}$)	Mo K_α ($\lambda=0,7107\ \text{Å}$)
Lineārais absorbcijas koeficients, μ, cm^{-1}	11,52	1,43
R indekss	0,056	0,055

Ftorafūra α polimorfās formas struktūra sastāv no divām neatkarīgām molekulām (A un B), turpretim β polimorfās formas struktūru veido tikai viena veida molekulas. Abām α polimorfās formas ftorafūra molekulām ir atšķirīga konformācija, kuru galvenokārt nosaka torsijas leņķis $C4-N1-C5-O3$ ap $C-N$ saiti (šī saite savieno abus molekulas gredzenus), kas A molekulas gadījumā ir $52,6^\circ$ un B molekulas gadījumā tā vērtība ir $-17,3^\circ$. Ftorafūra β polimorfās formas konformācija ir līdzīga α formas B molekulas konformācijai ($C4-N1-C5-O3$ torsijas leņķa vērtība ir $-20,0^\circ$).

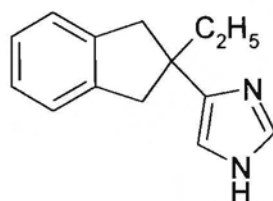
Cietā kristāliskā stāvoklī abi savienojumi pastāv dimēru veidā, ko nodrošina starpmolekulāro ūdeņraža saišu veidošanās starp ftorafūra molekulām ar vienādu konformāciju. Ūdeņraža saišu garums, kā arī veidošanās vieta α un β formām ir atšķirīgas (1.24. att.) un rezultātā arī atšķiras molekulu izvietojums kristāliskajā struktūrā.



1.24. att. Starpmolekulāro ūdeņraža saišu veidošanās starp α polimorfās formas molekulām (a) un starp β polimorfās formas molekulām (b), izmantojot KSD [12] datus

1.5.5. Atipamezols

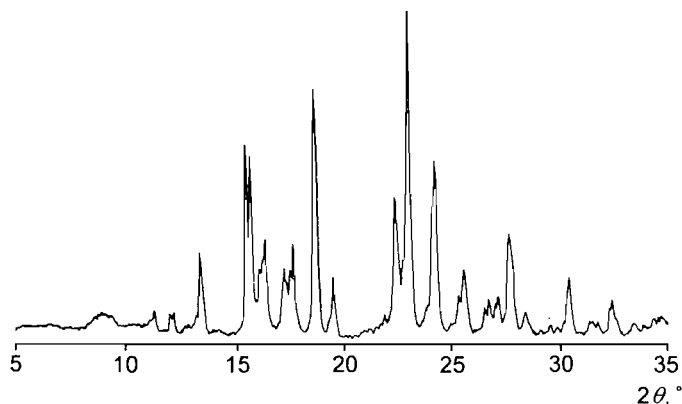
Atipamezols (4-(2-etil-2,3-dihidro-1H-indēn-2-il)-1H-imidazols, $C_{14}H_{16}N_2$) (1.25. att.) ir specifisks alfa-2 adrenoceptoru antagonists.



1.25. att. Atipamezola struktūrformula

Atipamezolam bāzes formā šķīdība ūdenī ir ļoti maza. Kā aktīvo vielu medicīnā plaši izmanto tā sāli – atipamezola hidrohlorīdu.

Atipamezola hidrohlorīds ir balta kristāliskā viela ar labu šķīdību ūdenī, etanolā un metanolā. Savienojuma fizikāli ķīmiskās īpašības, kā arī pulvera rentgendifrakcijas ainu apraksts (1.26. att.) ir apskatītas Laines (Laine) un līdzautoru pētījumā [135].

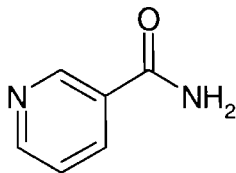


1.26. att. Atipamezola hidrochlorīda pulvera rentgendifrakcijas aina

Pētījumā ir konstatēts, ka savienojums pastāv tikai vienā kristāliskajā formā.

1.5.6. Nikotīnamīds

Nicotīnamīds (piridīn-3-karbonsamīds, $C_6H_6N_2O$) (1.27. att.) ir balta kristāliska viela, kas pieder pie B grupas vitamīniem.



1.27. att. Nikotīnamīda struktūrformula

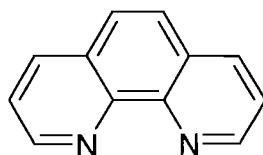
Nicotīnamīdam ir noteiktas [136] četras polimorfās formas: I, II, III un IV ar kušanas temperatūru attiecīgi 126–128, 112–117, 107–111 un 101–103 °C. Visstabilākā ir polimorfā forma I, kuru sildot un pārkristalizējot, tā pārvēršas par metastabilām formām II, III un IV.

Kristāliskā un molekulārā struktūra ir noteikta tikai visstabilākajai polimorfai formai I [137]. Rentgenstruktūranalīzes dati rāda, ka nicotīnamīda molekulas ir saistītas slāņos ar N–H...O un N–H...N starpmolekulārām ūdeņraža saitēm.

Literatūrā nikotīnamīda izmantošana kā kokristāla veidotāju ir plaši apskatīta [100, 138–140]. Nikotīnamīda molekulā esošās protonu donorās un akceptorās vietas savienojumam ļauj veidot dažādus heterosintonus gan ar bāzēm, gan ar skābēm.

1.5.7. 1,10-Fenantrolīns

1,10-Fenantrolīns ($C_{12}H_8N_2$) (1.28. att.) ir baltā kristāliska viela, kas labi pazīstama kā bidentāts ligands koordinācijas ķīmijā.



1.28. att. 1,10-Fenantrolīna struktūrformula

Pēdējo gadu laikā pētnieki pievērsās 1,10-fenantrolīna un to komplekso savienojumu izmantošanai dažādu slimību ārstēšanai. Ir pierādīta 1,10-fenantrolīna un to komplekso savienojumu *in vitro* pretvēža aktivitāte, izmantojot cilvēka vēža šūnas [141], kā arī pretsēnīšu aktivitāte, izmantojot *Candida albicans* sēnīti [142].

1,10-Fenantrolīna UV un 1H KMR spektru dati doti literatūras avotā [143], bet kristāliskā un molekulārā struktūra ir aprakstīta literatūras avotā [144].

No kristāliskām formām 1,10-fenantrolīnam ir zināma viena pseidopolimorfā forma – monohidrāts [145] un kokristāli ar karbonskābēm [146, 147], 5,5-dietilbarbitūrskābi [148], 1,3,5-trinitrobenzolu [149] un fenoliem [150, 151]. Kokristālu daudzveidību nosaka slāpekļa atoma spēja iesaistīties ūdeņraža saites veidošanā ar dažāda veida akceptorām grupām.

2. EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA

2.1. FAV kristālisko formu iegūšana

Lai iegūtu vielu kokristālus, polimorfās un pseidopolimorfās formas un tās fizikāli ķīmiski raksturotu, ir izmantoti a/s “Grindeks” ražoti sigetīna dihidrāts, ksilazīna hidrohlorīda monohidrāts, droperidola α polimorfā forma (atbilst literatūrā [125] minētajai formai II), ftorafūra α polimorfā forma, ftorafūra β polimorfā forma, pimobendāns, piroksikams, sulpirīds un atipamezola hidrohlorīds. Nikotīnamīds (98% tīrs), fenazīns (98% tīrs) un citozīns (99% tīrs) ir iegādāti no *Sigma-Aldrich*. Paracetamols un fumārskābe ir pārkristalizēti no ūdens. Hidrohinons un 1,10-fenantrolīns ir pārkristalizēti no etanola. Darbā izmantotie šķīdinātāji: etanols, propanols, butanols, heptanols, acetons, acetonitrils, hloroforms un DMF ir analītiski tīri.

Sigetīna kristālisko formu iegūšana

Sigetīna bezūdens formu iegūst, dihidrātu karsējot gaisa termostatā 30 min 100 °C temperatūrā. Lai iegūtu sigetīna dihidrāta monokristālus, tā pulveri šķīdina 60 °C karstā ūdenī līdz izveidojas piesātināts šķīdums. To nofiltrē un filtrātam pievieno vēl ūdeni: 1/2 daļu no sākotnēja tilpuma. Iegūto šķīdumu ielej Petri trauciņā un iztvaicē gaisā 20 °C temperatūrā.

Ksilazīna hidrohlorīda kristālisko formu iegūšana

Kā izejvielu izmanto ksilazīna hidrohlorīda monohidrāta pulveri. Lai iegūtu bezūdens formu, monohidrātu karsē gaisa termostatā 2 stundas 120 °C temperatūrā. Ksilazīna hidrohlorīda monohidrāta monokristālus iegūst, iztvaicējot tā nepiesātinātu etanola šķīdumu gaisā 20 °C temperatūrā.

Atipamezola hidrohlorīda kristālisko formu iegūšana

Lai iegūtu atipamezola hidrohlorīda monokristālus, gaisā 20 °C temperatūrā iztvaicē tā nepiesātinātu etanola šķīdumu.

Iespējamo polimorfo un pseidopolimorfo formu meklējumus veic atipamezola hidrohlorīdu pārkristalizējot no dažādiem šķīdinātājiem (izmanto šķīdinātāja iztvaicēšanas un šķīdinātāja maiņas metodi), saberžot šķīdinātāja klātienē un izturot dažādos relatīvos mitrumos. Pārkristalizējot ar šķīdinātāja iztvaicēšanas metodi, no atipamezola hidrohlorīda pagatavo nepiesātinātu ūdens, metanola vai DMF šķīdumu un iztvaicē gaisā 5, 20 un 50 °C temperatūrā. Izmantojot šķīdinātāja maiņas metodi, iepriekšminētajos šķīdinātājos izšķīdina izejvielu līdz izveidojas piesātināts šķīdums. To nofiltrē, pievieno acetonu attiecībā 1:1 un kristalizē slēgtā traukā 5, 20 un 50 °C temperatūrā. Atipamezola hidrohlorīda pseidopolimorfo (hidrātu un solvātu) formu veidošanās tika pārbaudīta savienojumu saberžot šķīdinātāja (ūdens, propanola, butanola, heptanola) klātienē. Saberšanu veic ahāta pietā ar tādu šķīdinātāja daudzumu, lai izveidotos pasta. Tad liekajam šķīdinātājam ļauj iztvaikot un procesu atkārti vēlreiz. Mēģinājumi iegūt polimorfās un pseidopolimorfās formas tika veikti, izturot atipamezola hidrohlorīda pulveri 7 dienas 11, 29, 51, 58, 69, 79 un 90% relatīvā mitrumā 20 °C temperatūrā.

Atipamezola kristālisko formu iegūšana

Atipamezolu iegūst, nepārtraukti maisot atipamezola hidrohlorīda ūdens šķīdumu un lēnām pievienojot 1M NaOH šķīdumu līdz izveidojas nogulsnes. Iegūtās nogulsnes mazgā ar ūdeni līdz filtrāta pH=7. Monokristālu iegūšanai atipamezolu 20 °C temperatūrā izšķīdina etanolā līdz izveidojas piesātināts šķīdums, tad to nofiltrē un pielej klāt ūdeni attiecībā 1:1. Iegūto šķīdumu ielej kolbā ar aizbāzni un atstāj gaisa termostatā 5 °C temperatūrā līdz izveidojas gari blokveida kristāli.

Lai iegūtu iespējamās atipamezola polimorfās un pseidopolimorfās, veic to pārkristalizāciju no etanola, acetona, DMF un hloroforma. Pagatavo savienojuma nepiesātināto šķīdumu un iztvaicē 5, 20 un 50 °C temperatūrā.

Droperidola kristālisko formu iegūšana

Droperidola hemihidrātu iegūst, izmantojot šķīdinātāja maiņas metodi. Droperidola z modifikāciju 20 °C temperatūrā izšķīdina acetonā līdz izveidojas piesātināts šķīdums. Šķīdumu nofiltrē un pielej klāt ūdeni attiecībā 1:1. Iegūto šķīdumu kristalizē slēgtā traukā gaisa termostatā 50 °C temperatūrā līdz izveidojas prizmveida kristāli.

Ftorafūra kristālisko formu iegūšana

Iespējamo ftorafūra polimorfo formu iegūšanai savienojuma pārkristalizāciju veic no etanola, acetona, acetonitrila un ūdens. Pagatavo dotā savienojuma nepiesātināto šķīdumu un iztvaicē 5 un 20 °C temperatūrā.

Ftorafūra ϵ polimorfās formas monokristālus iegūst no α formas, 20 °C temperatūrā pagatavojot piesātinātu ūdens šķīdumu, to nofiltrējot un filtrātam pievienojot vēl 1/10 daļu ūdens no sākotnējā tilpuma. Iegūto šķīdumu ielej Petri trauciņos 0,3 cm biezā slānī un iztvaicē gaisa termostatā 5 °C temperatūrā.

Ftorafūra γ polimorfo formu iegūst, karsējot β formu gaisa termostatā 140 °C temperatūrā 15 min.

Nikotīnamīda kokristālu iegūšana

Lai iegūtu nikotīnamīda–fumārskābes kokristālu monokristālus, izmanto divas metodes: kristalizāciju no šķīduma, to dzesējot, vai šķīdumu pilnīgi iztvaicējot.

Nikotīnamīda–fumārskābes monokristālu iegūšana, ar šķīduma dzesēšanas paņēmieni. Nikotīnamīda–fumārskābes (1:1) monokristālus iegūst izšķīdinot 0,122 g (1,000 mmol) nikotīnamīda un 0,116 g (1,000 mmol) fumārskābes 5 ml virstošā etanolā, tad nofiltrējot un kristalizējot 5 un 20 °C temperatūrā. Nikotīnamīda–fumārskābes (2:1) monokristālus iegūst, izšķīdinot 0,244 g (2,000 mmol) nikotīnamīda un 0,116 g (1,000 mmol) fumārskābes 5 ml virstošā etanolā. Šķīdumu nofiltrē un kristalizē 5 un 20 °C temperatūrā.

Nikotīnamīda–fumārskābes monokristālu iegūšana, ar šķīdinātāja pilnīgas iztvaicēšanas paņēmieni. Nikotīnamīda–fumārskābes (1:1) monokristālus iegūst 20 °C temperatūrā, izšķīdinot 20 ml etanolā 0,041 g (0,336 mmol) nikotīnamīda un 0,039 g (0,336 mmol) fumārskābes, tad nofiltrējot un iztvaicējot 5 un 20 °C temperatūrā. Nikotīnamīda–fumārskābi (2:1) iegūst, izšķīdinot 0,070 g (0,573 mmol) nikotīnamīda un 0,033 g (0,284 mmol) fumārskābes 20 ml etanolā, 20 °C temperatūrā. Iegūto šķīdumu nofiltrē un iztvaicē 5 un 20 °C temperatūrā.

Nikotīnamīda–fumārskābes kokristālu iegūšana ar saberšanas metodi šķīdinātāja klātienē. Nikotīnamīda un fumārskābes spēja veidot kokristālus tika pārbaudīta ar saberšanas metodi šķīdinātāja klātienē. Izejvielu stehiometriskus daudzumus saberž ahāta

piestā kopā ar tādu šķīdinātāja (etanola) daudzumu, lai izveidotos pasta. Liekajam etanolam ļauj iztvaikot un sabersānu etanola klātienē atkārtu vēlreiz.

Tika veikta arī nikotīnamīda kokristalizācija ar citozīnu, fenazīnu, piroksikamu, pimobendānu, atipamezolu, droperidolu, paracetamolu un sulpirīdu, izmantojot šķīduma dzesēšanas paņēmieni (sintēzes detaļas ir dotas 2.1. tabulā).

2.1. tabula

Nikotīnamīda kokristālu iegūšana un raksturošana ar PRDA

Nr.	Izejvielas	Šķīdinātājs	Izejvielu un šķīdinātāja daudzums	Fāžu sastāvs (noteikts ar PRDA)
1.	Nikotīnamīds un piroksikāms	Etanols	0,031g:0,083g un 10ml	Piroksikama polimorfā forma II
2.	Nikotīnamīds un pimobendāns	Etanols	0,041g:0,111g un 10ml	Pimobendāns
3.	Nikotīnamīds un atipamezols	Etanols	0,061g:0,106g un 15ml	Atipamezols
4.	Nikotīnamīds un droperidols	Acetons	0,020g:0,063g un 15ml	Maisījums
5.	Nikotīnamīds un citozīns	Etanols/H ₂ O (1:1)	0,061g:0,056g un 10ml	Citozīns
6.	Nikotīnamīds un paracetamols	Etanols	0,122g:0,151g un 5ml	Paracetamols
7.	Nikotīnamīds un fenazīns	Etanols	0,061g:0,090g un 10ml	Fenazīns
8.	Nikotīnamīds un sulpirīds	Etanols	0,031g:0,085g un 10ml	Sulpirīds

Visu uzrādītu 2.1. tabulā kristālisko nogulšņu PRDA neapstiprināja kokristālu iegūšanu.

1,10-Fenantrolīna kokristālu iegūšana

1,10-Fenantrolīna–hidrohinona (2:1) monokristālu iegūšana, ar šķīduma dzesēšanas paņēmieni. Savienojuma monokristālus iegūst, izšķīdinot 0,396 g (1,998 mmol) 1,10-fenantrolīna monohidrāta un 0,110 g (1,000 mmol) hidrohinona 10 ml virstošā etanolā. Šķīdumu nofiltrē un kristalizē 5 un 20 °C temperatūrā. Lai iegūtu 10-fenantrolīna–hidrohinona kokristālus ar stehiometriju 1:1, 0,198 g (0,999 mmol) 1,10-fenantrolīna

monohidrāta un 0,110 g (1,000 mmol) hidrohinona izšķīdina 5 ml virstošā etanolā. Šķīdumu nofiltrē un kristalizē 5 un 20 °C temperatūrā.

1,10-Fenantrolīna–hidrohinona kokristālu iegūšana ar saberšanas metodi šķīdinātāja klātienē. 1,10-Fenantrolīna–hidrohinona kokristālu veidošanās tika pārbaudīta ar saberšanas metodi šķīdinātāja klātienē. Izejvielu stehiometriskus daudzumus saberž ahāta piestā kopā ar tādu šķīdinātāja (etanola) daudzumu, lai izveidotos pasta. Liekajam etanolam ļauj iztvaikot un saberšanu etanola klātienē atkārto vēlreiz.

Tika veikta arī 1,10-fenantrolīna kokristālu iegūšana ar piroksikamu, pimobendānu, atipamezolu, droperidolu, ftorafūru un sulpirīdu, izmantojot šķīduma dzesēšanas paņēmieni (sintēzes detaļas ir dotas 2.2. tabulā).

2.2. tabula

1,10-Fenantrolīna kokristālu iegūšana un raksturošana ar PRDA

Nr.	Izejvielas	Šķīdinātājs	Izejvielu un šķīdinātāja daudzums	Fāžu sastāvs (noteikts ar PRDA)
1.	1,10-fenantrolīns monohidrāts un piroksikāms	Etanols	0,050g:0,083g un 10ml	Piroksikama polimorfā forma II
2.	1,10-fenantrolīns monohidrāts un pimobendāns	Etanols	0,057g:0,111g un 10ml	Pimobendāns
3.	1,10-fenantrolīns monohidrāts un sulpirīds	Etanols	0,050g:0,085g un 10ml	Sulpirīds
4.	1,10-fenantrolīns monohidrāts un atipamezols	Etanols	0,099g:0,106g un 20ml	Atipamezols
5.	1,10-fenantrolīns monohidrāts un droperidols	Acetons	0,033g:0,063g un 15ml	Maisījums
6.	1,10-fenantrolīns monohidrāts un ftorafūrs	Etanols	0,099g:0,100g un 20ml	Maisījums

Visu uzrādītu 2.2. tabulā kristālisko nogulšņu PRDA neapstiprināja kokristālu iegūšanu.

2.2. FAV kristālisko formu kristāliskās struktūras noteikšana

Kristāliskās struktūras noteikšanai ar rentgendifraktometrisko metodi izmanto attiecīgās vielas monokristālu ar izmēriem, kas ir norādīti 2.3. tabulā.

Rentgenstruktūranalīzei izmantota monokristāla izmērs, mērījumu veikšanas temperatūra un savienojuma kristalogrāfisko datu reģistrācijas numurs

Savienojums	Monokristāla izmērs, mm	Temperatūra, K	CCDC numurs
Ftorafūra ϵ forma	0,42×0,40×0,06	298	239891
Droperidola hemihidrāts	0,20×0,20×0,20	298	608110
Sigetīta dihidrāts	0,27×0,19×0,14	298	676310
Ksilazīna hidrohlorīda monohidrāts	0,44×0,25×0,14	100	667774
Atipamezols	0,30×0,20×0,10	123	689590
Atipamezola hidrohlorīds	0,30×0,20×0,20	198	689589
1,10-Fenantrolīns–hidrohinons	0,18×0,25×0,29	293	726893
Nikotīnamīds–fumārskābe (1:1)	0,30×0,20×0,20	293	689435
Nikotīnamīds–fumārskābe (2:1)	0,22×0,22×0,07	295	686162

Savienojumu difrakcijas refleksu intensitāšu mērījumi tika veikti istabas temperatūrā (293–298 K), izņemot ksilazīna hidrohlorīda monohidrātu un atipamezolu, kuriem mērījumi tika veikti attiecīgi 100 un 123 K (2.3. tab.). Tas saistīts ar šo vielu atomu lielām termiskām svārstībām (nesakārtotību) temperatūras ietekmē, kas neļauj precizēt atomu atrašanas vietu. Lai novērstu šo parādību, difrakcijas refleksu intensitāšu mērījumus veic zemā temperatūrā. Ftorafūra ϵ formas, droperidola hemihidrāta, sigetīta dihidrāta, ksilazīna hidrohlorīda monohidrāta, atipamezola, atipamezola hidrohlorīda, 1,10-fenantrolīna–hidrohinona, nikotīnamīda–fumārskābes ar stehiometriju 1:1 un 2:1 kristalogrāfiskie dati ir reģistrēti Kembridžas kristalogrāfisko datu centrā. Reģistrācijas numuri CCDC ir doti 2.3. tabulā.

Difrakcijas refleksu intensitāšu mērījumi ftorafūra ϵ formai un sigetīna dihidrātam tika veikti sadarbībā ar Latvijas Organiskās sintēzes institūtu (Dr. phys. S. Beļakovs) ar automātisko monokristāla rentgendifraktometru *Bruker Nonius KappaCCD* (Mo K_{α} starojums, $\lambda=0,71073$ Å, 60 kV un 30 mA φ un ω skenēšanas režīms). Datu apstrādei lietota *DENZO/SCALEPACK* [152] datorprogramma. Difrakcijas refleksu intensitātēm veica korekciju ar Lorenca un polarizācijas faktoriem. Ftorafūra ϵ formas un sigetīna dihidrāta struktūra noteikta ar tiešo metodi. Ftorafūra gadījumā izmantoja skaitļošanas programmu *SIR97* [121], bet sigetīna dihidrāta gadījumā – *SIR92* [120] skaitļošanas programmu. Abu savienojumu struktūra precizēta pēc mazāko kvadrātu metodes ar skaitļošanas programmu *SHELXL97* [118] (ftorafūra ϵ formai) un *CRYSTALS* [119] (sigetīna dihidrātam) palīdzību.

Ksilazīna hidrohlorīda monohidrāta difrakcijas refleksu intensitātes tika mērītas sadarbībā ar Oxford Diffraction Ltd. ar automātisko monokristāla rentgendifraktometru *Oxford Diffraction Xcalibur Nova* (Cu K_α starojums, $\lambda=1,5418 \text{ \AA}$, 50 kV un 25 mA, φ un ω skenēšanas režīms). Datu apstrādi veica ar *CrysAlis RED* [154] datorprogrammu. Difrakcijas refleksu intensitātes tika koriģētas ar Lorencu un polarizācijas faktoriem. Savienojuma struktūras atrisināta ar tiešo metodi, izmantojot *SIR92* [120] datorprogrammu un precizēta ar mazāko kvadrātu metodi ar datorprogrammu *CRYSTALS* [119] palīdzību.

Difrakcijas refleksu intensitāšu mērījumi, lai noteiktu atipamezola kristālisko struktūru, tika veikti sadarbībā ar Helsinku Universitāti (Ph.D. I. Mutikainen) ar automātisko monokristāla rentgendifraktometru *Bruker Nonius KappaCCD* (Mo K_α starojums, $\lambda=0,71073 \text{ \AA}$, φ un ω skenēšanas režīms). Datu apstrādei izmantoja *COLLECT/EVAL* [155] datorprogrammu. Difrakcijas refleksu intensitātes tika koriģētas ar Lorencu un polarizācijas faktoriem, kā arī uz absorbciju (multi-skenēšanas metode, *SADABS* [156] skaitļošanas programma). Savienojuma struktūra atrisināta ar tiešo metodi, izmantojot *SHELXS86* [118] datorprogrammu un precizēta ar mazāko kvadrātu metodi ar datorprogrammu *CRYSTALS* [119] palīdzību.

Droperidola hemihidrāta, atipamezola hidrohlorīda, 1,10-fenantrolīna–hidrohinona, nikotīnamīda–fumārskābes ar stehiometriju 1:1 un 2:1 difrakcijas refleksu intensitāšu mērījumi tika veikti LU Ķīmijas fakultātē ar automātisko monokristāla rentgendifraktometru *Enraf Nonius CAD4* (Cu K_α starojums, $\lambda=1,5418 \text{ \AA}$, 45 kV un 20 mA, ω - 2θ skenēšanas režīms). Šo savienojumu elementāršūnas parametrus aprēķināja ar mazāko kvadrātu metodi. Droperidola hemihidrāta elementāršūnas parametru aprēķinos, izmantoja 23 refleksus, bet atipamezola hidrohlorīda, 1,10-fenantrolīna–hidrohinona, nikotīnamīda–fumārskābes ar stehiometriju 1:1 un 2:1 gadījumā izmantoja 25 refleksus. Katra savienojuma difrakcijas intensitāšu mērīšanas laikā diviem izvēlētiem kontrolrefleksiem būtiskas izmaiņas intensitātē netika konstatētas. Datu apstrādei lietota *XCAD4* [153] datorprogramma. Difrakcijas refleksu intensitātēm veica korekciju ar Lorencu un polarizācijas faktoriem. Doto savienojumu struktūra atrisināta ar tiešo metodi. Šīm mērķim izmantoja sekojošas datorprogrammas: *SIR2002* [122] (droperidola hemihidrātam), *SHELXS86* [118] (atipamezola hidrohlorīdam) un *SIR2004* [123] (1,10-fenantrolīna–hidrohinonam, nikotīnamīda–fumārskābei ar stehiometriju 1:1 un 2:1). Iegūtais struktūras

modelis tika precizēts ar mazāko kvadrātu metodi ar datorprogrammas *CRYSTALS* [119] palīdzību.

FAV kristālisko formu kristāliskās un molekulārās struktūras grafisku materiālu sagatavošanai izmantotas *ORTEP-3* [157] un *Mercury* [158] datorprogrammas.

2.3. FAV kristālisko formu fizikāli ķīmiskā raksturošana

FAV kristālisko formu termiskā analīze

DTA/TG analīze veikta LU Ķīmijas fakultātē ar Seiko Exstar6000 TG/DTA6300 aparāturu. Vielas paraugs ar masu 5–10 mg sildīts gaisa atmosfērā ar ātrumu $10\text{ }^\circ\text{ min}^{-1}$. Noteica sekojošus parametrus: kušanas temperatūru un masas zudumus.

DSK analīze veikta sadarbībā ar a/s „Grindeks” ar Mettler Toledo DSC 823e aparāturu. Vielas paraugu ar masu 2–5 mg silda gaisa atmosfērā ar ātrumu $10\text{ }^\circ\text{ min}^{-1}$. Noteica sekojošus parametrus: dehidratācijas, kušanas temperatūru, kušanas un fāžu pārejas siltumu.

FAV kristālisko formu PRDA

PRDA veikta LU Ķīmijas fakultātē ar rentgendifraktometru *Bruker AXS D8 Advance* (Cu K_α starojums, $\lambda=1,5418\text{ \AA}$, 40 kV un 40 mA, Brega-Brentano ģeometrija, difrakcijas refleksu pozīcijas precizitāte $\pm 0,001^\circ$). Rentgendifrakcijas ainas uzņemtas istabas temperatūrā ar goniometra griešanas ātrumu 0,5 un 1 sekundes uz soli un soli $0,02^\circ$.

FAV kristālisko formu teorētiskā pulvera rentgendifrakcijas aina tika simulēta no monokristāla rentgenstruktūranalīzes datiem ar *Mercury* [158] datorprogrammas palīdzību.

Nikotīnamīda–fumārskābes kokristālu stabilitātes noteikšana

Nikotīnamīda–fumārskābes kokristālu stabilitāte tika noteikta $25\text{ }^\circ\text{C}$ temperatūrā. Sabarztus paraugus iepresēja stikla kivetēs un ievietoja eksikatoros ar 6 un 90% relatīvo mitrumu. Relatīvā mitruma nodrošināšanai izmantoti attiecīgi $\text{LiBr}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ un $\text{BaCl}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ piesātinātie šķīdumi. Viena mēneša laikā paraugi tika periodiski pārbaudīti ar pulvera rentgendifraktometrisko metodi.

FAV bezūdens formas/hidrāta ūdens tvaika sorbcijas/desorbcijas izotermu noteikšana

Ūdens tvaika sorbcijas/desorbcijas izoterma tika noteikta sigētina dihidrātam, ksilazīna hidrohlorīda monohidrātam un droperidola hemihidrātam 25 °C temperatūrā. Tās uzņemšanai iepriekš saberzto paraugu (bezūdens formu/hidrātu) iesver uz analītiskiem svāriem (*Boeco*, precizitāte $\pm 0,0001$ g) svērglāzītēs apmēram 200 mg porcijās un ievieto eksikatoros ar noteiktu relatīvo mitrumu. Paraugi tika periodiski svērti līdz svārs nemainījās. Noteikta relatīvā mitruma nodrošināšanai izmantoti piesātinātie sāļu šķīdumi (2.4. tab.).

2.4. tabula

Izmantotie relatīvie mitrumi ūdens tvaika sorbcijas/desorbcija izotermu uzņemšanai [159]

Sāls	Relatīvais mitrums, %
LiBr·2H ₂ O	6
LiCl·H ₂ O	11
CH ₃ COOK	22
CaCl ₂ ·6H ₂ O	29
NaI·2H ₂ O	38
Ca(NO ₃) ₂ ·4H ₂ O	51
NaBr·2H ₂ O	58
KI	69
NH ₄ Cl	79
BaCl ₂ ·2H ₂ O	90

Sigetīna fāžu diagrammas noteikšana

Lai noteiktu fāžu līdzsvāra apstākļus, tika pagatavots sigētina dihidrāta un bezūdens formu maisījums attiecībā 1:1 jau no iepriekš saberztajām formām. Pagatavoto maisījumu vēlreiz 1 min berž ahāta piestā, tad sadala porcijās apmēram pa 180 mg. Iegūtos paraugus ievieto iepriekš nosvērtās svērglāzītēs ar vāciņu. Visas svērglāzītes ar paraugiem nosver uz analītiskiem svāriem (*Boeco*, precizitāte $\pm 0,0001$ g) un vienlaicīgi ievieto eksikatoros ar dažādu gaisa mitrumu un temperatūru. Svērglāzītes ar paraugiem ik pēc noteikta laika nosver. Svēršanu turpina līdz konstantas masas sasniegšanai. Eksperimenti veikti 10, 20 un 30 °C temperatūrā. Lai nodrošinātu noteiktu gaisa mitrumu, izmantoti dažādas koncentrācijas sērskābes šķīdumi [160] (2.5. tab.).

Sigetīna fāzes robežas noteikšanas eksperimentu apstākļi

H ₂ SO ₄ koncentrācija, %	Relatīvais mitrums, %		
	Temperatūra, °C		
	10	20	30
54,8	–	–	26,3
55,4	22,8	24,3	25,0
56,3	21,3	22,6	23,5
57,2	19,7	21,0	21,8
58,2	18,1	19,2	–
60,0	15,2	–	–

Lai procentuāli noteiktu masas izmaiņas atkarībā no izturēšanas laika katrā relatīvā mitrumā, izmanto vienādojumu (2.1):

$$\Delta m = \frac{(m_2 - m_1)}{m} 100, \quad (2.1)$$

kur: Δm – relatīvās masas izmaiņas, %;

m – sigetīna maisījuma iesvars, g;

m_1 – sverglāzītes masa kopā ar maisījuma iesvaru pirms ievietošanas eksikatorā, g;

m_2 – sverglāzītes masa kopā ar maisījuma iesvaru pēc noteikta laika, g.

Ja fāžu pāreja notiek bezūdens formas virzienā, tad $\Delta m < 0$, bet ja dihidrāta virzienā, tad $\Delta m > 0$.

2.4. Ftorafūra kvantu ķīmiskie aprēķini

Ftorafūra kvantu ķīmiskie aprēķini tika veikti ar *HyperChem* [161] datorprogrammu pakotni, kas satur molekulārās mehānikas, daļēji empīriskas (AM1, PM3), *ab initio* un blīvuma funkciju modelēšanas metodes.

Ftorafūra molekulas pilnā ģeometrija optimizēta, izmantojot daļēji empīriskās AM1 un PM3 metodes [161]. Ģeometrijas optimizācija veikta, izmantojot Polak-Ribiere algoritmu līdz RMS gradienta (vidējā kvadrātiskā gradienta) vērtība ir mazāka par 0,001 kcal Å⁻¹ mol⁻¹. RMS gradients norāda uz aprēķināta modeļa novirzēm no optimālās ģeometrijas.

Ftorafūra molekulas C6–N1–C1'–O5' torsijas leņķa relatīvās enerģijas līkne tika aprēķināta ar *ab initio* metodi, izmantojot vidējo (RHF/6–31G*) bāzes komplektu [161].

3. REZULTĀTI UN TO IZVĒRTĒJUMS

Eiropas farmakopejas analīze [162] uzrāda, kā vairāk nekā 59% no tajā iekļautajiem FAV pastāv vairākās kristāliskajās formās. No tām 38% FAV veido polimorfās formas, 30% – hidrātus un 12% – solvātus. Kokristāli atšķirībā no iepriekšminētajām kristāliskajām formām pašlaik atrodas attīstības stadijā un ir tikai daži veiksmīgi piemēri [163, 164] to iespējamai izmantošanai ārstniecisko līdzekļu ražošanā. Tā kā FAV klāsts ir ļoti plašs, tika izvēlētas vielas (ftorafūrs, droperidols, sigetīns, ksilazīna hidrohlorīds), kurām jau iepriekš tika konstatēta polimorfo vai pseidopolimorfo formu veidošanās, kā arī tādas FAV (atipamezols un atipamezola hidrohlorīds), kurām iepriekš netika konstatēta augstāk minēto kristālisko formu veidošana. Kokristāla kā alternatīvas kristāliskās formas izmantošanas iespēja tika apskatīta, pētot tādas bioloģiski aktīvās vielas (FAV modeļvielas) kā nikotīnamīds un 1,10-fenantrolīns.

3.1. Ftorafūra polimorfisms

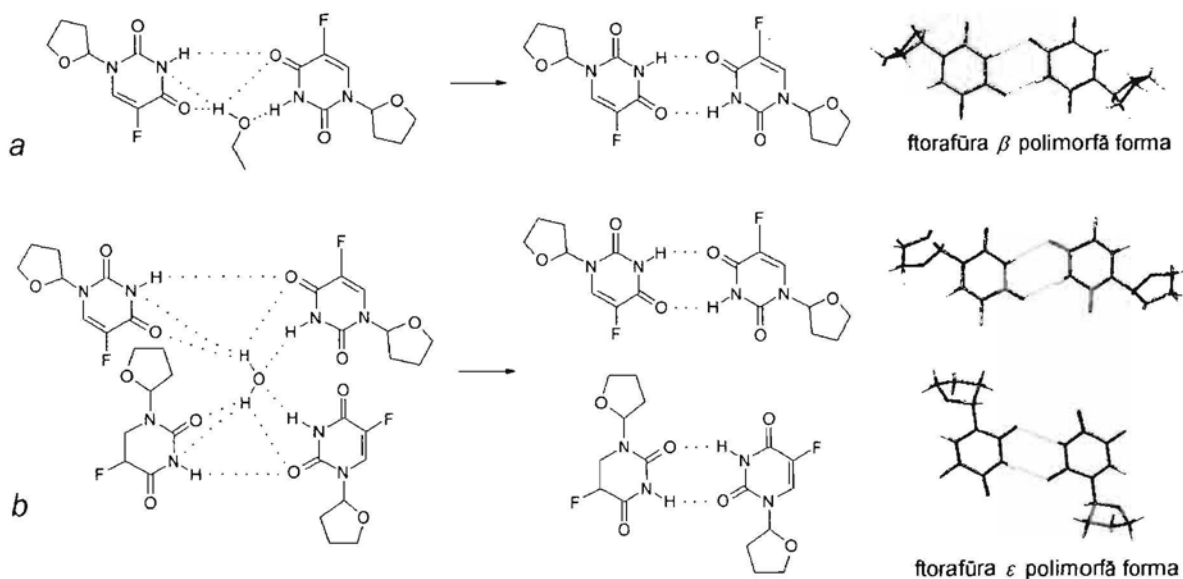
3.1.1. Ftorafūra polimorfo formu iegūšana

Ftorafūru kristalizējot istabas temperatūrā, atkarībā no izvēlēta šķīdinātāja, parasti iegūst α vai β polimorfo formu. Darbā ir novērots, ka α formai ir tieksme kristalizēties no dipolāriem aprotoniem šķīdinātājiem – acetona, acetonitrila, bet β formai – no dipolāriem protoniem šķīdinātājiem (metanols, etanols). Ja ftorafūru istabas temperatūrā kristalizē no ūdens, kas būtībā arī ir dipolārais protonais šķīdinātājs, sagaidāmas termodinamiski stabilas β polimorfās formas vietā bieži vien iegūst ϵ formu ar maziem β un γ piemaisījumiem. Tīru ϵ polimorfo formu ir iespējams iegūt, iztvaicējot ftorafūra ūdens šķīdumu 5 °C temperatūrā. Noteikts, ka tīras ϵ formas iegūšana ir atkarīga no ftorafūra šķīduma slāņa biezuma, jo kristālu rašanās notiek uz fāzes šķīdums–gaiss robežvirsmas. Optimālais šķīduma slāņa biezums ir 0,3 cm.

Ja pieņem, ka struktūras veidošanās ir supramolekulārās kopas izveide, ir iespējams izvirzīt hipotētisko mehānismu, kā šķīdinātāja molekulas var veicināt izšķīdinātas vielas molekulārās agregācijas procesu. Šķīdinātāja molekulu ietekmē vielas molekulas,

izmantojot starpmolekulārās ūdeņraža saites, var saistīties dažādos dimēros, katemēros, tā veidojot atšķirīgas struktūras.

Izmantojot šādu pieeju ftorafūram, ir izveidots uz starpmolekulāro ūdeņraža saišu pamata balstīts pašorganizēšanās hipotētiskais pārejas stāvoklis, kristalizējot izejvielu no etanola un ūdens (3.1. att.).



3.1. att. Uz starpmolekulāro ūdeņraža saišu pamata balstīts pašorganizēšanās hipotētiskais pārejas stāvoklis, kristalizējot ftorafūru no etanola (a) un ūdens (b)

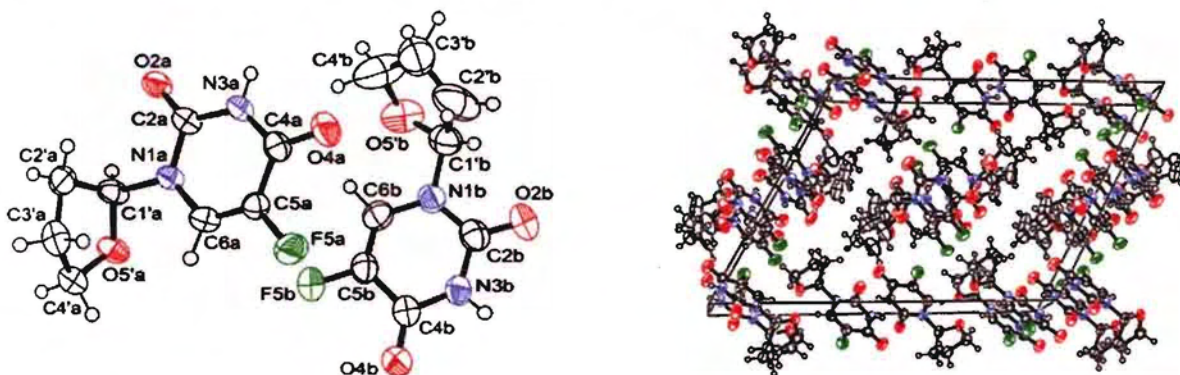
Abos hipotētiskā pārejas stāvokļa gadījumos etanola un ūdens molekulas iesaistīšanās starpmolekulārās ūdeņraža saites veidošanā starp ftorafūra molekulām stabilizē solvatēto starpstāvokli, lai izveidotos noturīgs dimērs. Ūdens molekulai atšķirībā no etanola molekulas ir divi ūdeņraža atomi, kuri var piedalīties jauno ūdeņraža saišu veidošanā arī ar citu ftorafūra molekulu pāri. Rezultātā iegūst divus dažādus supramolekulārus dimērus.

Ftorafūram pastāv arī viena augsttemperatūras polimorfā forma γ , ko iegūst, β formu karsējot virs 120 °C temperatūras. Teorētiski tīru γ polimorfo formu ir iespējams iegūt arī no α formas, bet praktiski to realizēt ir samērā grūti, jo $\alpha \rightarrow \gamma$ fāžu pārejas temperatūra (167 °C) atrodas ļoti tuvu γ formas kušanas temperatūrai (174 °C). Iegūstot šo polimorfo formu no β formas, $\beta \rightarrow \gamma$ fāžu pārejas temperatūra (116 °C) atrodas krietni zem γ

formas kušanas temperatūras (174 °C). Tas ļauj ērti visā plašajā temperatūras intervālā, iegūt γ polimorfo formu.

3.1.2. Ftorafūra ϵ polimorfās formas kristāliskā un molekulārā struktūra

Ftorafūra ϵ polimorfā forma kristalizējas monoklīnajā $P2_1/c$ telpiskajā grupā ar divām kristalogrāfiski neatkarīgām molekulām (a un b) asimetriskajā vienībā (3.2. att.).



3.2. att. Ftorafūra ϵ polimorfās formas molekulārā struktūra (pa kreisi) un kristāliskās struktūras pakojums (pa labi)

Pārējie kristalogrāfiskie dati doti 3.1. tabulā, bet atomu koordinātes, saišu garumi un leņķu vērtības ir dotas 1., 2. un 3. pielikumā.

3.1. tabula

Ftorafūra ϵ polimorfās formas kristalogrāfiskie dati un struktūras precizēšanas parametri

Raksturojums	Vērtība
Empīriskā formula	$C_8H_9FN_2O_3$
Formulas masa, $g\ mol^{-1}$	200,17
Singonija	Monoklīnā
Telpiskā grupa	$P2_1/c$
Elementāršūnas parametri:	
a , Å	16,0305(5)
b , Å	5,7361(2)
c , Å	21,2969(7)
β , °	119,1741(14)
Elementāršūnas tilpums, V , Å ³	1709,88(10)
Molekulu skaits elementāršūnā, Z	8

Raksturojums	Vērtība
Blīvums, d , g cm^{-3}	1,555
Lineārais absorbcijas koeficients, μ , cm^{-1}	1,34
$F(000)$	832
Izmērīto refleksu skaits	7230
Neatkarīgo refleksu skaits	4724
Refleksu skaits ar intensitāti $I > 2\sigma(I)$	2925
Precizēto parametru skaits	325
$Goof$	1,05
$R1$ indekss [$I > 2\sigma(I)$]	0,0619
$R1$ indekss (visiem datiem)	0,1117

Abām savienojuma molekulām tetrahidrofurāna gredzenam ir aploksnes konformācija. Pie tam *a* molekulai aploksnes atloks, ko veido C2', C3' un C4' atomi, ir pacelts augstāks attiecībā pret pašas aploksnes (C2', C1', O5' un C4' atomi) plakni, nekā *b* molekulas gadījumā. Šīs atšķirības var skaidrot ar dažādām C2'–C3'–C4'–O5' un C1'–C2'–C3'–C4' torsijas leņķa vērtībām (3.2. tab.).

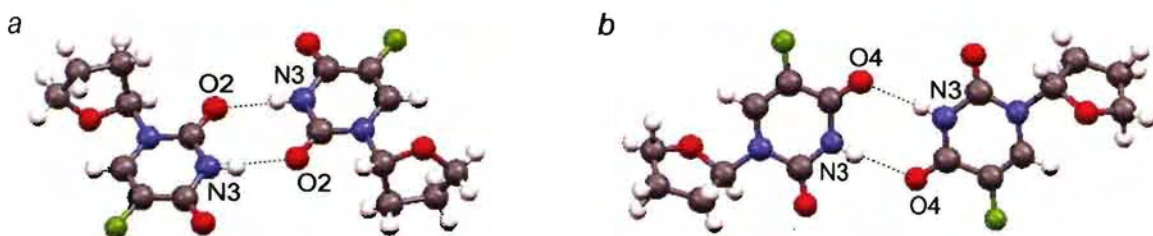
3.2. tabula

Ftorafūra ϵ polimorfās formas *a* un *b* molekulu tetrahidrofurāna gredzena torsijas leņķu vērtības

Torsijas leņķis	Vērtība, °	
	<i>a</i> molekula	<i>b</i> molekula
C2'–C3'–C4'–O5'	29,40	–14,68
C1'–C2'–C3'–C4'	–35,41	10,88

Apskatot ftorafūra molekulāro struktūru, ir redzams, ka ap N1–C1' saiti var notikt rotācija, kuras rezultātā abi molekulas cikli var brīvi pagriezties viens attiecībā pret otru. Ftorafūra α [133] un β [134] polimorfo formu dati liecina, ka torsijas leņķa C6–N1–C1'–O5' skaitliskās vērtības var būtiski atšķirties. α formai *a* molekulai šī torsijas leņķa vērtība ir 52,6°, bet *b* molekulai ir –17,3°. β formas gadījumā šī vērtība ir –20,0°. Mūsu rezultāti rāda, ka starp *a* un *b* molekulām atšķirībā no α formas literatūras datiem, lielas starpības starp C6–N1–C1'–O5' torsijas leņķa vērtībām nepastāv: –21,65° (*a* molekulai) un –19,10° (*b* molekulai). C6–N1–C1'–O5' torsijas leņķa vērtības ϵ formai ir diezgan tuvu β formai, turpretim būtiski atšķiras no α formas datiem.

Cietā kristāliskā stāvoklī ftorafūra ϵ polimorfā forma pastāv divu dimēru veidā (3.3. att.), ko nodrošina N–H \cdots O starpmolekulārās ūdeņraža saites.



3.3. att. Starpmolekulāro ūdeņraža saišu veidošanās ftorafūra ϵ polimorfajā formā starp divām a molekulām (a) un starp divām b molekulām (b)

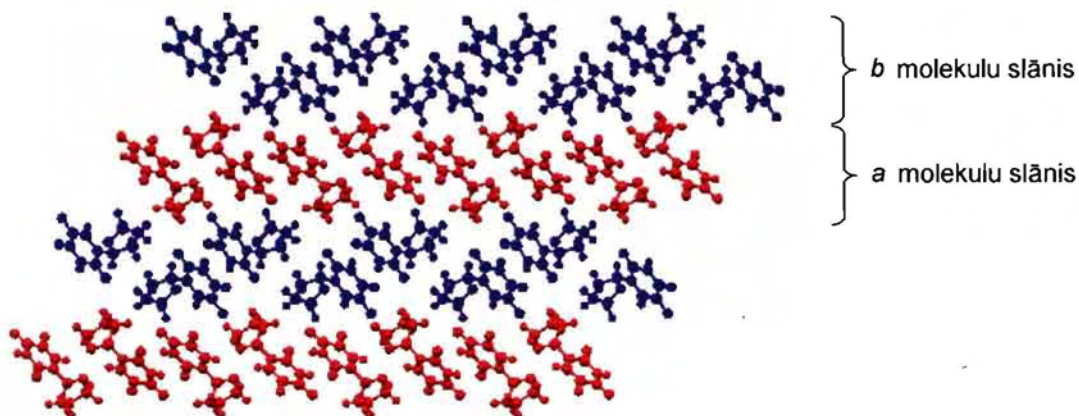
Ūdeņražu saišu veidošanās vieta a un b molekulu gadījumā atšķiras. a molekulas šo saiti izveido starp N3 un skābekļa atomu O2, kas atrodas *orto* pozīcijā attiecībā pret N1 atomu. Turpretim b molekulas veido ūdeņraža saiti starp N3 un skābekļa atomu O4, kas atrodas *para* pozīcijā attiecībā pret N1 atomu. Salīdzinot šos rezultātus ar jau literatūrā aprakstīto α [133] un β [134] polimorfo formu ūdeņraža saišu datiem, var secināt, ka starp a molekulām saišu veidošanas veids ir raksturīgs ftorafūra α polimorfajai formai, bet starp b molekulām ūdeņraža saites pastāv ftorafūra β polimorfajā formā. Rezultātā ϵ polimorfā forma apvieno sevī gan α polimorfās formas, gan β polimorfās formas ūdeņraža saišu veidošanas veidu. Ftorafūra ϵ polimorfās formas a un b molekulu starpmolekulārās ūdeņraža saites parametri ir apkopoti 3.3. tabulā.

3.3. tabula

Ftorafūra ϵ polimorfās formas a un b molekulu starpmolekulārās ūdeņraža saites parametri

Ūdeņraža saite D–H \cdots A	Garums, Å			Leņķis, ° D–H \cdots A
	D–H	H \cdots A	D \cdots A	
N3 a –H3 a \cdots O2 a	0,85(3)	2,03(3)	2,870(2)	173(2)
N3 b –H3 b \cdots O4 b	0,81(3)	2,08(3)	2,890(2)	175(3)

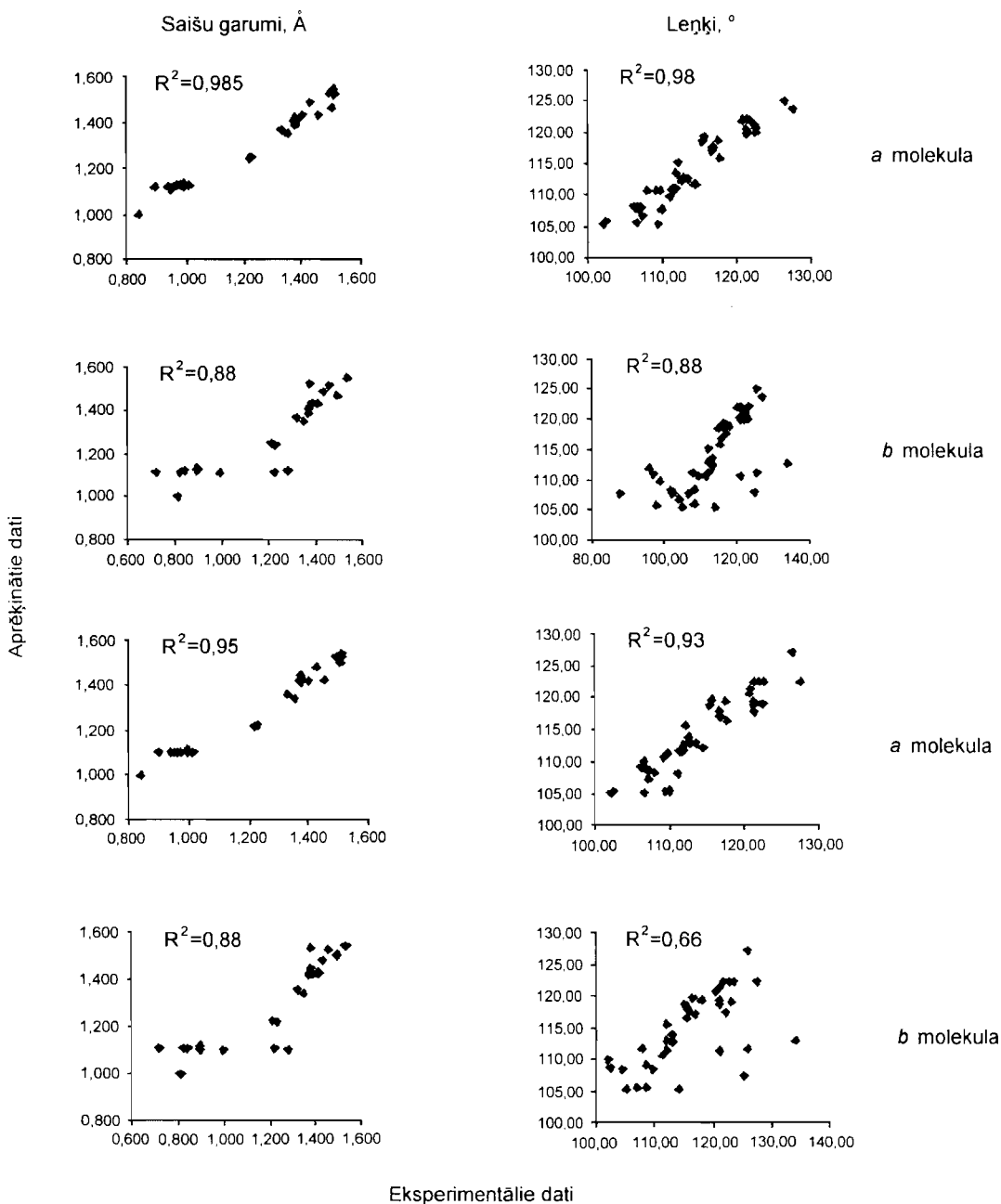
Izveidojušies a un b molekulu dimēri cietā kristāliskā stāvoklī veido slāņveida struktūru (3.4. att.), kas sastāv no atsevišķiem a un b molekulu slāņiem, nesaistītiem ar ūdeņraža saitēm.



3.4. att. Ftorafūra ϵ polimorfās formas kristāliskās struktūras sakārtojums, skatoties uz *ac* plakni

3.1.3. Ftorafūra molekulas ģeometrijas un konformācijas kvantu ķīmiskā analīze

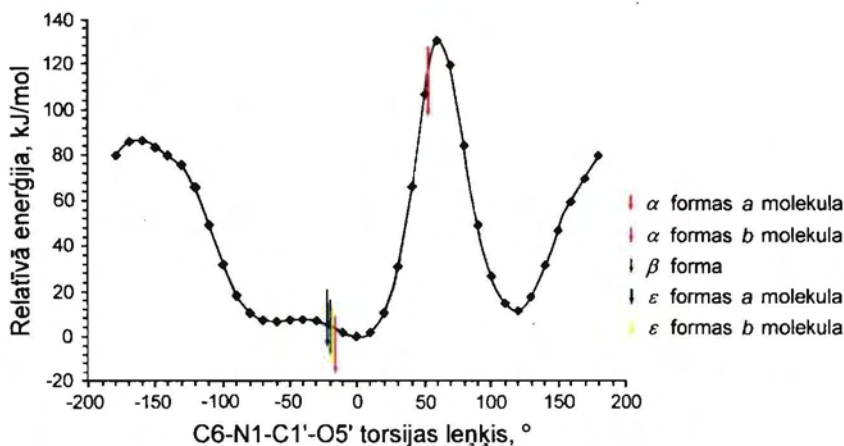
Lai salīdzinātu eksperimentāli noteikto ftorafūra ϵ polimorfās formas molekulāro struktūru ar teorētiski aprēķināto struktūru, savienojuma molekulas ģeometrija tika optimizēta ar daļēji empīriskām AM1 un PM3 metodēm [161]. Kā redzams 3.5. attēlā, eksperimentāli noteiktie un teorētiski aprēķinātie saišu garumu un leņķu vērtības atkarībā no pielietotās metodes korelē atšķirīgi.



3.5. att. Eksperimentāli noteiktu ftorafūra ϵ polimorfās formas saišu garumu un leņķu vērtību salīdzinājums ar teorētiski aprēķinātām vērtībām

Vislabākā korelācija ir sasniegta, izmantojot AM1 metodi. Nelielas atšķirības, kas pastāv, salīdzinot eksperimentālus un teorētiskus datus, var skaidrot ar daļēji empīrisko aprēķinu veikšanu gāzes fāzē, neņemot vērā starpmolekulārās mijiedarbības.

Tā kā ftorafūra molekulā ap C–N saiti, kas savieno abus gredzenus, ir iespējama rotācija, tika veikta C6–N1–C1'–O5' torsijas leņķa relatīvās enerģijas līknes aprēķināšana. Šim mērķim izmantota *ab initio* metode, jo tā dod precīzākus rezultātus nekā daļēji empīriskās metodes. Kā redzams, relatīvās enerģijas līknē (3.6. att.) enerģijas globālais minimums atrodas intervālā ap 0°, savukārt lielākā potenciālās enerģijas barjera vērojama pie 60° leņķa.



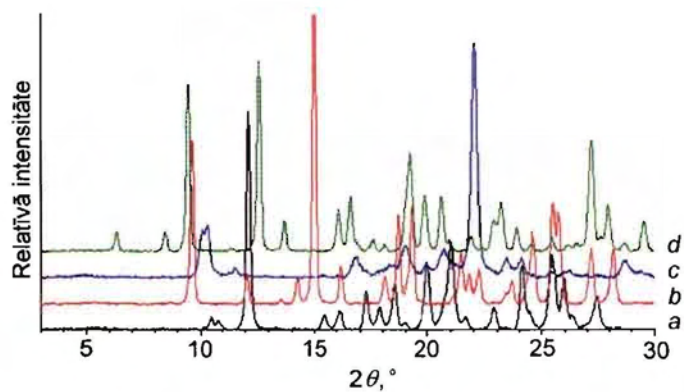
3.6. att. C6–N1–C1'–O5' torsijas leņķa relatīvās enerģijas līkne

No relatīvās enerģijas līknes datiem var secināt, ka abi molekulas gredzeni var brīvi pagriezties viens attiecībā pret otru maksimāli par 90–100°.

Ftorafūra α formas b molekulas, β formas, ϵ formas a un b molekulu konformācijas atrašanās tuvu globālajam enerģētiskajam minimumam norāda, ka savienojumi ar šādu konformāciju ir daudz stabilāki nekā savienojumi ar α formas a molekulas konformāciju.

3.1.4. Ftorafūra polimorfo formu raksturojums

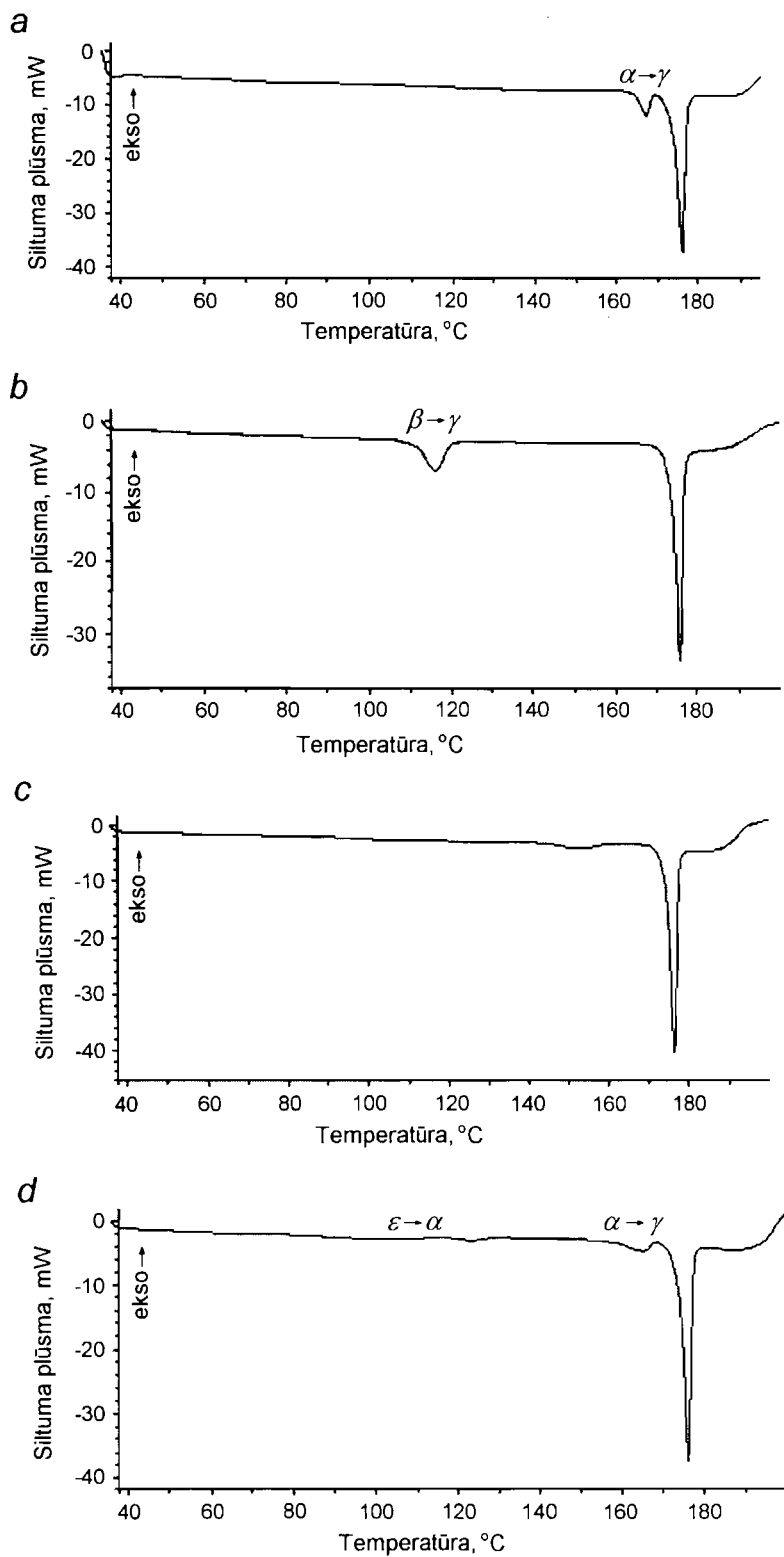
PRDA ļauj atšķirt četras ftorafūra polimorfās formas (3.7. att.) un pēc vairākiem refleksiem identificēt katras formas klātni citās formas maisījumā. Ftorafūra α polimorfās formas identificēšanai izmanto raksturīgākos rentgendifrakcijas refleksus ar leņķiem $2\theta = 10,79; 15,45; 17,27$ un $27,46^\circ$, bet β polimorfās formas identificēšanai – ar leņķiem $2\theta = 9,60; 14,23; 15,01$ un $28,21^\circ$. ϵ formai raksturīgākie rentgendifrakcijas refleksi atrodas pie leņķiem $2\theta = 6,29; 8,41; 9,45$ un $12,64^\circ$, bet γ formai – pie leņķiem $2\theta = 10,04; 10,23$ un $11,51^\circ$.



3.7. att. Ftorafūra α polimorfās formas (a), β polimorfās formas (b), γ polimorfās formas (c) un ϵ polimorfās formas (d) pulvera rentgendifrakcijas aina

Ftorafūra α , β un γ polimorfo formu rentgendifrakcijas ainas sakrīt ar jau literatūrā [132] aprakstītām šo formu difrakcijas ainām. ϵ polimorfajai formai pulvera rentgendifrakcijas aina atbilst aprēķinātai, izmantojot monokristāla datus.

Analizējot ftorafūra polimorfās formas ar DSK analīzi (3.8. att.), ir redzams, ka karsējot, tās pāriet par augsttemperatūras γ formu, kas izkūst 174 °C temperatūrā.



3.8. att. Ftorafūra DSK līkne a) α polimorfajai formai (a), β polimorfajai formai (b), γ polimorfajai formai (c) un ϵ polimorfajai formai (d)

Ftorafūra α formas kušana ar fāžu pāreju $\alpha \rightarrow \gamma$ notiek 167–168 °C temperatūrā ($\Delta H_{f.p.} = -2,92 \text{ kJ mol}^{-1}$), turpretim β forma kūst daudz zemākā temperatūrā (116–120 °C, $\Delta H_{f.p.} = -7,92 \text{ kJ mol}^{-1}$) ar fāžu pāreju $\beta \rightarrow \gamma$. Iegūtas kušanas un fāžu pārejas temperatūras labi atbilst Učida (Uchida) un līdzautoru pētījuma [132] datiem. Iepriekš literatūrā neaprašītās ftorafūra ε formas DSK līknē ir redzamas divas endoterma, neskaitot γ formas kušanu 174 °C temperatūrā. Pirmā endoterma temperatūras apgabalā no 80 līdz 115 °C ir ar ļoti mazu siltumu, ko praktiski nevarēja kvantitatīvi izmērīt, un atbilst ε formas kušanai ar fāžu pāreju $\varepsilon \rightarrow \alpha$. Lai pārlicinātos, ka dotā fāžu pāreja liecina par $\varepsilon \rightarrow \alpha$ pāreju, ε forma tika karsēta 115 °C temperatūrā 30 min. Karsētā parauga uzņemtajā rentgendifrakcijas ainā novēro rentgendifrakcijas refleksus, kuri atbilst α formai. Otrā endoterma 165–167 °C temperatūrā norāda uz α formas kušanu ar fāžu pāreju $\alpha \rightarrow \gamma$.

Atšķirīgas ftorafūra polimorfo formu DSK līknes ļauj šo metodi, tāpat kā PRDA, izmantot kristālisko formu kvalitatīvajai noteikšanai.

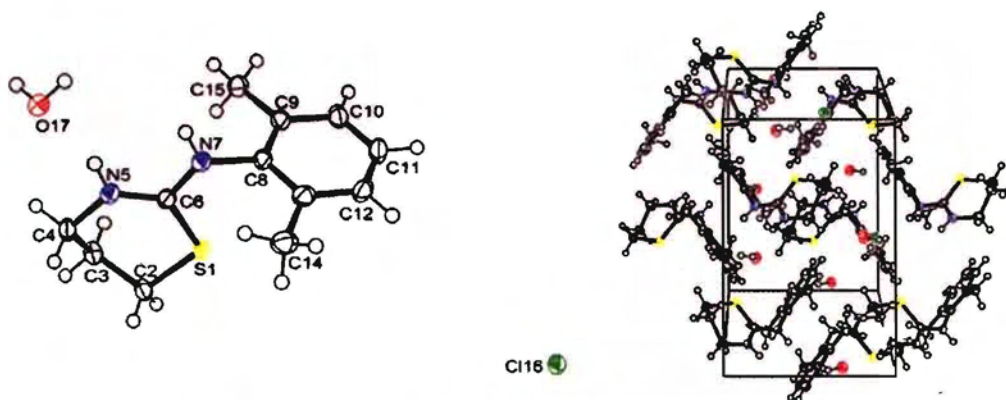
3.2. Ksilazīna hidrohlorīda, droperidola un sigetīna pseidopolimorfisms

Kristalizējot FAV no ūdens vai to saturošajiem organiskajiem šķīdinātājiem, ir iespējama pseidopolimorfo formu (hidrātu) veidošanās. Tā kristalizējot sigetīnu no ūdens 20 °C temperatūrā, veidojas sigetīna dihidrāts. Ksilazīna hidrohlorīda kristalizācijas procesā no 95% etanola 20 °C temperatūrā, var iegūt ksilazīna hidrohlorīda monohidrātu. Ja 50 °C temperatūrā no ūdens un acetona maisījuma attiecībā 1:1 kristalizē droperidolu, tad izveidojas droperidola hemihidrāts.

3.2.1. Ksilazīna hidrohlorīda monohidrāta, droperidola hemihidrāta un sigetīna dihidrāta kristāliskā un molekulārā struktūra

Ksilazīna hidrohlorīda monohidrāta kristāliskā un molekulārā struktūra

Ksilazīna hidrohlorīda monohidrāts kristalizējas monoklīnajā $P2_1/c$ telpiskajā simetrijas grupā ar četrām molekulām elementāršūnā (3.9. att.).



3.9. att. Ksilazīna hidrohlorīda monohidrāta molekulārā struktūra (pa kreisi) un kristāliskās struktūras sakārtojums (pa labi)

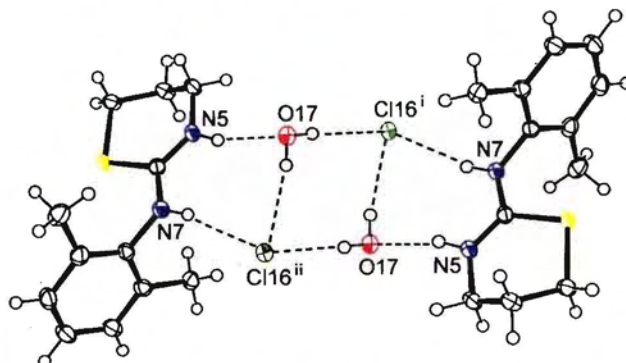
Pārējie kristalogrāfiskie dati doti 3.4. tabulā, bet atomu koordinātes, saišu garumi un leņķu vērtības ir dotas 4., 5. un 6. pielikumā.

3.4. tabula

Ksilazīna hidrohlorīda monohidrāta kristalogrāfiskie dati un struktūras precizēšanas parametri

Raksturojums	Vērtība
Empīriskā formula	$C_{12}H_{17}N_2SCl \cdot H_2O$
Formulas masa, $g \text{ mol}^{-1}$	274,81
Singonija	Monoklīnā
Telpiskā grupa	$P2_1/c$
Elementāršūnas parametri:	
a , Å	13,4546(2)
b , Å	8,6547(1)
c , Å	12,7732(2)
β , °	109,210(2)
Elementāršūnas tilpums, V , Å ³	1404,56(4)
Molekulu skaits elementāršūnā, Z	4
Blīvums, d , $g \text{ cm}^{-3}$	1,300
Lineārais absorbcijas koeficients, μ , mm^{-1}	3,69
$F(000)$	584
2θ intensitāšu mērīšanas intervāls, °	3,5–74,6
Izmērīto refleksu skaits	19046
Neatkarīgo refleksu skaits	2747
Refleksu skaits ar intensitāti $I > 2\sigma(I)$	2509
Precizēto parametru skaits	154
$Goof$	1,01
$R1$ indekss [$I > 2\sigma(I)$]	0,0325
$R1$ indekss (visiem datiem)	0,0347

Savienojuma molekulā tiazīna gredzenam ir puskrēsla konformācija. Dimetilfenila gredzens ir planārs un veido ar iedomājamo tiazīna gredzena S1, C6 un N5 atomu plakni $83,24(14)^\circ$ leņķi. Izmantojot O–H...Cl, N–H...O un N–H...Cl starpmolekulāro ūdeņraža saišu veidošanos, cietā kristāliskā stāvoklī ksilazīna hidrohlorīda monohidrāts pastāv kā centrosimetrisks seškomponentu klasteris (3.10. att.).



3.10. att. Starpmolekulāro ūdeņraža saišu veidošanās ksilazīna hidrohlorīda monohidrātā

Klastera centrālā daļā divi hlora joni un divas ūdens molekulas ar O–H...Cl ūdeņraža saišu palīdzību izveido pareizu paralelogramu, kas sniedz izveidotajam klasteram papildus stabilitāti. Starpmolekulāro ūdeņraža saišu parametri ir doti 3.5. tabulā.

3.5. tabula

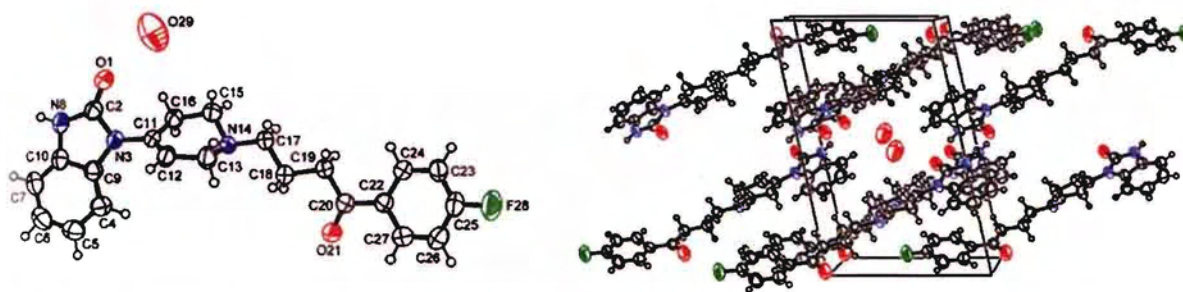
Ksilazīna hidrohlorīda monohidrāta starpmolekulārās ūdeņraža saišu parametri

Ūdeņraža saite D–H...A	Garums, Å			Leņķis, °
	D–H	H...A	D...A	D–H...A
N5–H5...O17	0,87	1,97	2,815(2)	163
O17–H171...Cl16 ⁱ	0,82	2,36	3,158(1)	164
N7–H7... Cl16 ⁱ	0,87	2,37	3,204(1)	162
O17–H172...Cl16 ⁱⁱ	0,83	2,35	3,171(1)	173

Simetrijas kods: (i) $-x+1, y+\frac{1}{2}, -z+\frac{1}{2}$; (ii) $x+1, -y+\frac{1}{2}, z-\frac{1}{2}$.

Droperidola hemihidrāta kristāliskā un molekulārā struktūra

Droperidola hemihidrāts kristalizējas triklīnajā *P*1 telpiskajā grupā ar divām molekulām elementāršūnā (3.11. att.).



3.11. att. Droperidola hemihidrāta molekulārā struktūra (pa kreisi) un kristāliskās struktūras sakārtojums (pa labi)

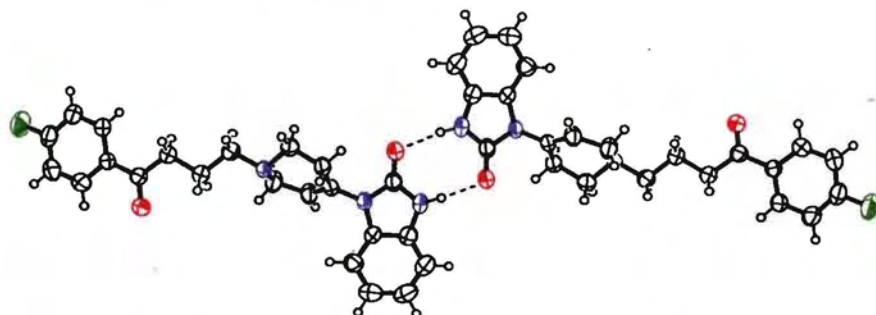
Pārējie kristalogrāfiskie dati doti 3.6. tabulā, bet atomu koordinātes, saišu garumi un leņķu vērtības ir dotas 7., 8. un 9. pielikumā.

3.6. tabula

Droperidola hemihidrāta kristalogrāfiskie dati un struktūras precizēšanas parametri

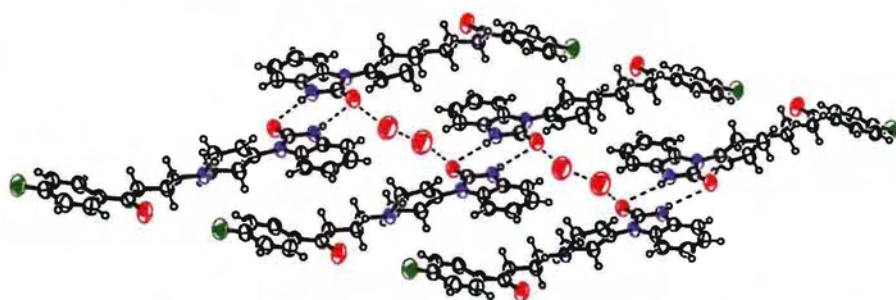
Raksturojums	Vērtība
Empīriskā formula	$C_{22}H_{22}FN_3O_2 \cdot 0,5H_2O$
Formulas masa, $g\ mol^{-1}$	388,44
Singonija	Triklīnā
Telpiskā grupa	$P\bar{1}$
Raksturojums	Vērtība
Elementāršūnas parametri:	
$a, \text{Å}$	6,2842(15)
$b, \text{Å}$	10,1473(8)
$c, \text{Å}$	16,1850(2)
$\alpha, ^\circ$	102,554(9)
$\beta, ^\circ$	91,917(14)
$\gamma, ^\circ$	99,316(12)
Elementāršūnas tilpums, $V, \text{Å}^3$	991,6(3)
Molekulu skaits elementāršūnā, Z	2
Blīvums, $d, g\ cm^{-3}$	1,300
Lineārais absorbcijas koeficients, μ, mm^{-1}	0,76
$F(000)$	408
2θ intensitāšu mērīšanas intervāls, $^\circ$	4,5–66,9
Izmērīto refleksu skaits	3577
Neatkarīgo refleksu skaits	3434
Refleksu skaits ar intensitāti $I > 2\sigma(I)$	2007
Precizēto parametru skaits	263
$Goof$	1,10
$R1$ indekss [$I > 2\sigma(I)$]	0,0509
$R1$ indekss (visiem datiem)	0,1171

Savienojuma molekulā benzimidazola gredzens ir planārs un tas veido ar iedomājamo tetrahidropiridila gredzena plakni $50,8^\circ$ leņķi. Droperidola dihidrātam un etanola solvātam leņķis ir atbilstoši $48,1$ [126] un $52,8^\circ$ [127]. Cietā kristāliskā stāvoklī savienojumam ir raksturīga N–H \cdots O starpmolekulārās ūdeņraža saites veidošanās starp divām droperidola molekulām (3.12. att.).



3.12. att. Starpmolekulāro ūdeņraža saišu veidošanās starp divām droperidola molekulām droperidola hemihidrāta struktūrā

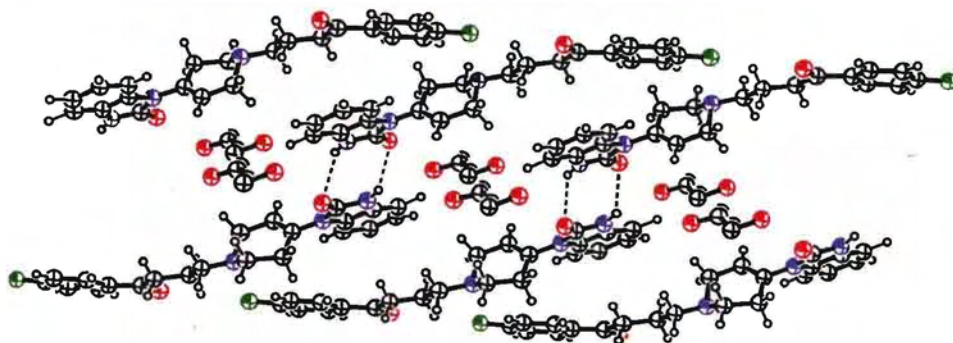
Ūdeņraža saites atbilstošie raksturlielumi ir N8 \cdots O1 $2,812(3)$ Å, N8–H $0,89(3)$ Å, O1 \cdots H $1,94(3)$ Å, N8–H \cdots O1 $167,8^\circ$. Līdzīgā veidā ūdeņraža saites veidošanās ir novērota arī droperidola etanola solvātā [127], bet dihidrāta [126] gadījumā šāda saite starp divām droperidola molekulām nepastāv. Bez tam tālākā droperidola hemihidrāta struktūras izpēte atklāja iespējamo O \cdots O \cdots O \cdots O ūdeņraža saiti, kas saista divas droperidola molekulas ar divu ūdens molekulu starpniecību (3.13. att.).



3.13. att. Starpmolekulāro ūdeņraža saišu veidošanās starp droperidola un ūdens molekulām droperidola hemihidrāta struktūrā

Droperidols–ūdens O \cdots O un ūdens–ūdens O \cdots O ūdeņraža saites garums attiecīgi ir $2,85$ un $2,76$ Å, bet droperidols–ūdens–ūdens O \cdots O \cdots O leņķis ir $110,86^\circ$. Droperidola

hemihidrāta kristāliskajā struktūrā ūdens molekulas atrodas kanālos, kas stiepjas visas kristalogrāfiskās b ass garumā. Kanāli ir apļveida formas ar izmēriem $6,3 \times 6,6$ Å. Līdzīga kanālveida struktūra ir droperidola etanola solvātam [127], kur lokalizēto ūdens molekulu vietā kanālus aizpilda nesakārtotas etanola molekulas (3.14. att.).

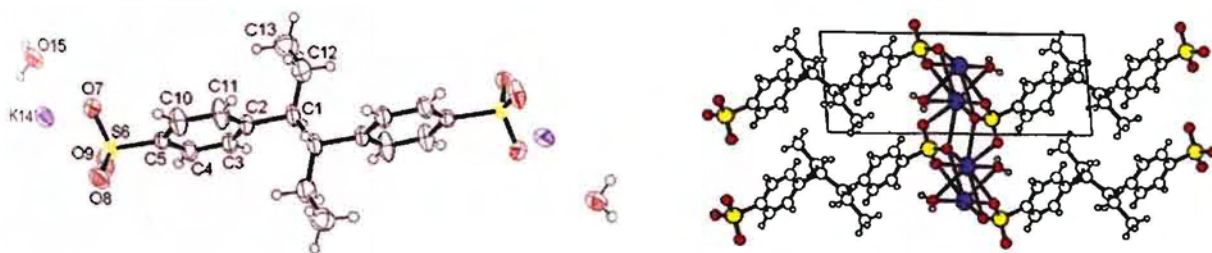


3.14. att. Droperidola etanola solvāta kristāliskās struktūras sakārtojums, izmantojot KSD [12] datus

Etanola molekulas lielāka izmēra dēļ salīdzinājumā ar ūdens molekulu, droperidola etanola solvātā kanāli ir eliptiskās formas ar izmēriem $6,2 \times 7,1$ Å. Droperidola hemihidrāta strukturālā līdzība ar droperidola etanola solvātu norāda uz iespēju, ka abas pseidopolimorfās formas ir izostrukturālas.

Sigetīna dihidrāta kristāliskā un molekulārā struktūra

Sigetīna dihidrāts pieder pie triklīnas $P\bar{1}$ telpiskas grupas. Elementāršūna satur vienu sigetīna anjonu $(C_{18}H_{20}O_6S_2)^{2-}$, kas atrodas simetrijas centrā, divus kālija katjonus un divas ūdens molekulas (3.15. att.).



3.15. att. Sigetīna dihidrāta molekulārā struktūra (pa kreisi) un kristāliskās struktūras sakārtojums (pa labi)

Pārējie kristalogrāfiskie dati doti 3.7. tabulā, bet atomu koordinātes, saišu garumi un leņķu vērtības ir dotas 10., 11. un 12. pielikumā.

3.7. tabula

Sīgetīna dihidrāta kristalogrāfiskie dati un struktūras precizēšanas parametri

Raksturojums	Vērtība
Empīriskā formula	$C_{18}H_{20}K_2O_6S_2 \cdot 2H_2O$
Formulas masa, $g\ mol^{-1}$	255,36
Singonija	Triklīnā
Telpiskā grupa	$P\bar{1}$
Elementāršūnas parametri:	
$a, \text{Å}$	5,8741(5)
$b, \text{Å}$	6,5684(5)
$c, \text{Å}$	15,2335(14)
$\alpha, ^\circ$	84,272(4)
$\beta, ^\circ$	83,768(5)
$\gamma, ^\circ$	76,522(6)
Elementāršūnas tilpums, $V, \text{Å}^3$	566,51(8)
Molekulu skaits elementāršūnā, Z	1
Blīvums, $\rho_c, g\ cm^{-3}$	1,497
Lineārais absorbcijas koeficients, μ, mm^{-1}	0,64
$F(000)$	266
2θ intensitāšu mērīšanas intervāls, $^\circ$	1,4–27,4
Izmērīto refleksu skaits	4330
Neatkarīgo refleksu skaits	2576
Refleksu skaits ar intensitāti $I > 2\sigma(I)$	1918
Precizēto parametru skaits	137
$Goof$	0,89
$R1$ indekss [$I > 2\sigma(I)$]	0,0513
$R1$ indekss (visiem datiem)	0,0720

Savienojumā kālija katjons koordinēts ar 8 skābekļa atomiem, t.i., ar diviem viena molekulārā anjona skābekļa atomiem, ar diviem otra molekulārā anjona skābekļa atomiem un ar vienu trešā un ceturtā molekulārā anjona skābekļa atomu, kā arī ar divu ūdens molekulu skābekļa atomiem (3.15. att.). Rezultātā kālijam ir deformēta kubiskās koordinācijas ģeometrija. K–O saites garumi ir doti 3.8. tabulā.

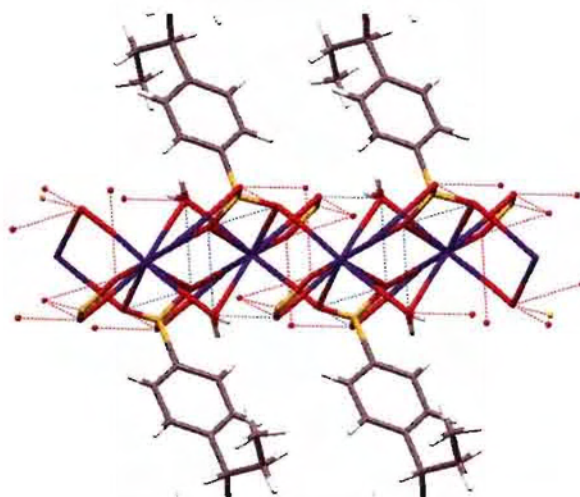
K–O saites garumi sigetīna dihidrāta molekulā

Saite	Garums, Å	Saite	Garums, Å
K14–O9 ⁱ	2,733(3)	K14–O9	2,934(3)
K14–O7 ⁱⁱ	2,736(3)	K14–O15 (ūdens)	2,937(3)
K14–O15 ⁱⁱ (ūdens)	2,816(3)	K14–O8 ⁱⁱⁱ	2,970(3)
K14–O7 ⁱⁱⁱ	2,834(3)	K14–O7	3,211(3)

Simetrijas kods: (i) $-x+1, -y+1, -z+1$; (ii) $-x+1, -y, -z+1$; (iii) $x+1, y, z$.

Sigetīna K–O saites garumu vērtības tika salīdzinātas ar KSD esošo struktūru K–O saites garumu vērtībām, izmantojot *MOGUL* [165] datorprogrammu. Salīdzināšanu veica atsevišķi saitei starp kāliju un ūdens molekulas skābekli un saitei starp kāliju un molekulārā anjonā skābekli. Ar *MOGUL* atrasta K–O saites (ūdens) vidējā vērtība ir 2,866 Å ($\sigma=0,168$ Å, 54 struktūras), bet K–O saites (molekulārais anjons) vidējā vērtība – 2,861 Å ($\sigma=0,170$ Å, 61 struktūra). Salīdzinot iegūtos rezultātus no datubāzes ar sigetīna datiem 3.8. tabulā, nav novērojamas būtiskas novirzes.

Sigetīna molekulārais anjons ar divām ūdens molekulām veido arī O15–H5...O8 starpmolekulāro ūdeņraža saiti (3.16. att.) ar sekojošiem parametriem: O15–H5 0,84 Å, H5...O10 2,00 Å, O15...O8 2,790(2) Å, O15–H5...O8 156 °.



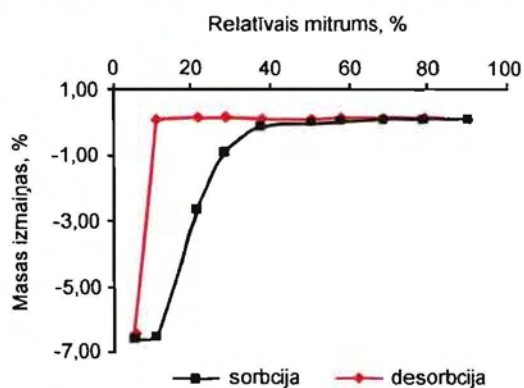
3.16. att. Koordinatīvās un ūdeņraža saites veidošanās sigetīna dihidrāta molekulā

3.2.2. Ksilazīna hidrohlorīda monohidrāta, droperidola hemihidrāta un sigetīna dihidrāta struktūras saistība ar fizikāli ķīmiskajām īpašībām

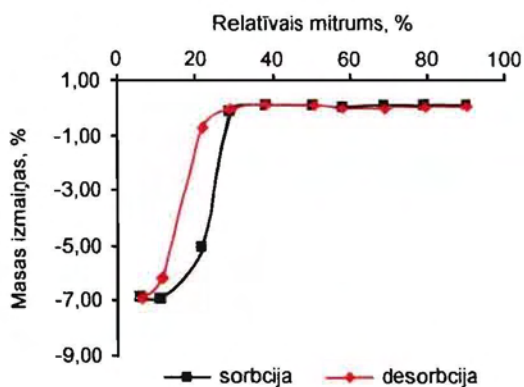
Ksilazīna hidrohlorīda monohidrāta, droperidola hemihidrāta un sigetīna dihidrāta raksturošana ar ūdens tvaika sorbcijas un desorbcijas izotermām, termisko analīzi un PRDA

Hidrātu raksturošana ar sorbcijas/desorbcijas izotermām ir metode, ar kuru ir iespējams noteikt ne tikai hidrātu stehiometriju un citu hidrātu veidošanās iespējamību, bet arī izprast ūdens lomu kristāliskajā struktūrā, papildus izmantojot rentgenstruktūranalīzes datus.

Ksilazīna hidrohlorīda monohidrāta un sigetīna dihidrāta izotermām ir stāvs lēcieni (3.17. un 3.18. att.), kas raksturo ātru fāžu pāreju no bezūdens formas uz hidratēto formu sorbcijas gadījumā un no hidratētās formas uz bezūdens formu desorbcijas gadījumā.



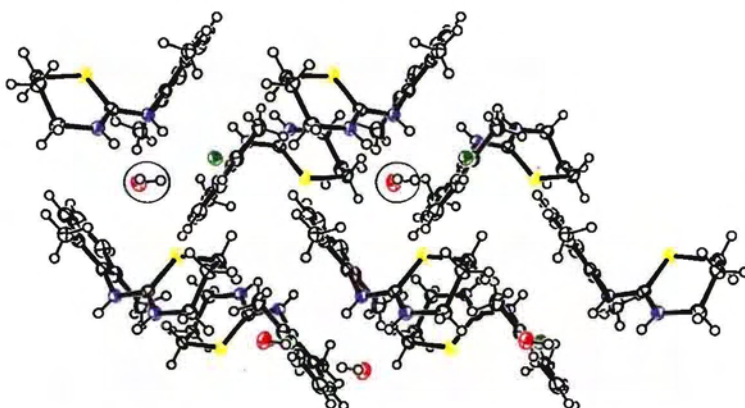
3.17. att. Ksilazīna hidrohlorīda monohidrāta ūdens tvaika sorbcijas/desorbcijas izoterma 25 °C temperatūrā



3.18. att. Sigetīna dihidrāta ūdens tvaika sorbcijas/desorbcijas izoterma 25 °C temperatūrā

Rezultātā abus savienojumus var uzskatīt kā stehiometriskos hidratātus.

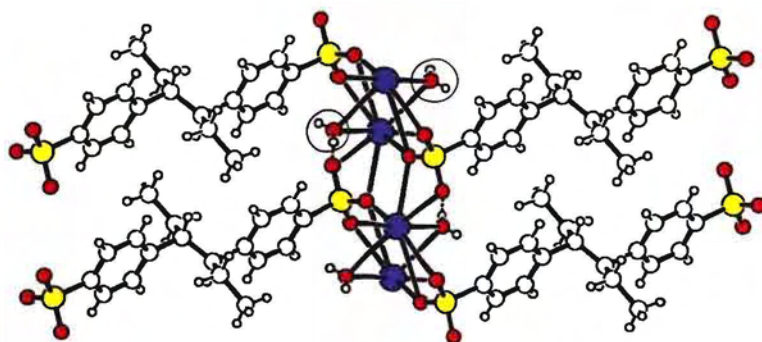
Ksilazīna hidrohlorīda monohidrātam ūdens molekula atrodas savrupā pozīcijā un neveido tiešo ūdeņraža saiti ar citu ūdens molekulu (3.19. att.).



3.19. att. Ūdens molekulu izvietojums ksilazīna hidrohlorīda monohidrāta kristāliskajā struktūrā

Savienojumu var pieskaitīt savrupiem hidratātiem un tie vienmēr ir stehiometriski.

Sigetīna dihidrātam katra ūdens molekula veido ciešo saiti ar sigetīna molekulu un kālija jonu (3.20. att.). Šāds sakārtojums apstiprina savienojuma piederību stehiometriskiem jonu koordinācijas hidratātiem.

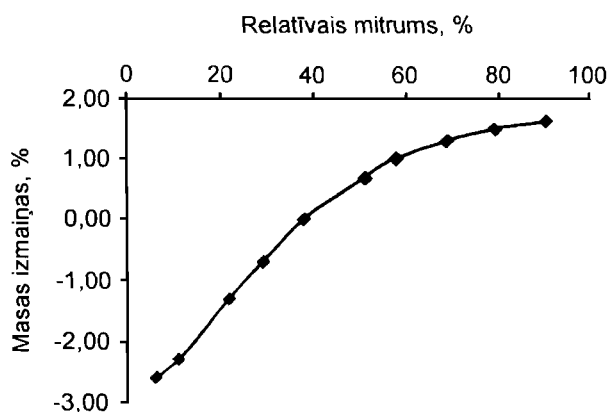


3.20. att. Ūdens molekulu izvietojums sigetīna dihidrāta kristāliskajā struktūrā

Izmantojot ūdens tvaika sorbcijas/desorbcijas izotermas, ir iespējams novērtēt savienojumu stabilitāti plašā relatīvā mitruma apgabalā. 25 °C temperatūrā ksilazīna hidrohlorīda monohidrātam ūdens saturs praktiski nemainās no 40 līdz 90% relatīvā mitrumā. Savienojuma pilnīga dehidratācija notiek zem 10% relatīvā mitruma.

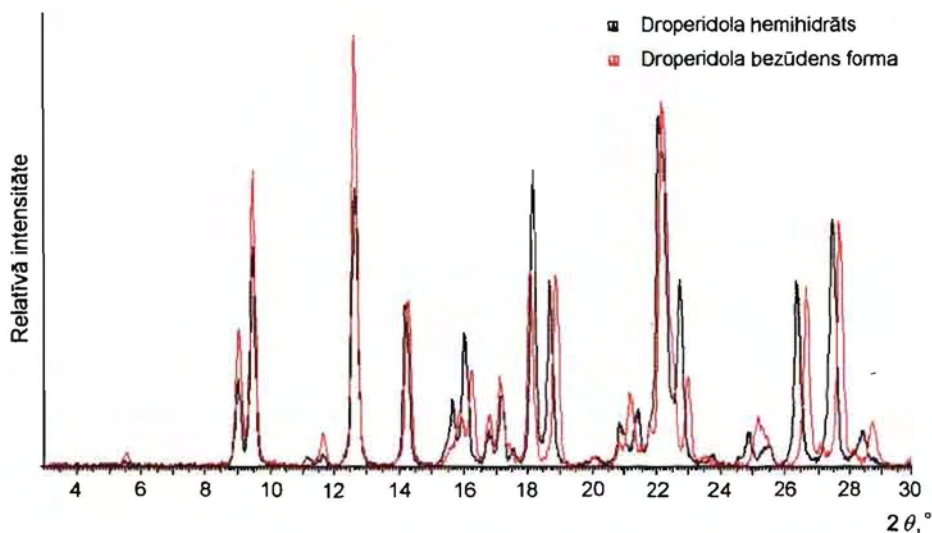
Sigetīna dihidrāts pēc ūdens tvaika sorbcijas/desorbcijas izoterma datiem uzrāda stabilitāti virs 30% relatīvā mitrumā. Savienojuma dehidratācija noris zem 15-20% relatīvā mitruma. Rezultātā var secināt, ka 25 °C temperatūrā gan ksilazīna hidrohlorīda monohidrāts, gan sigetīna dihidrāts ir stabili. Šī stabilitātes novērtēšanas metode nav tik precīza, kā fāžu diagrammas noteikšanas metode, bet tomēr dod ieskatu, lai spriestu par kristāliskās formas stabilitāti.

Droperidolam hemihidrātam noteikta tikai desorbcijas izoterma (3.21. att.), bet tas ir pietiekami, lai šo hidratu raksturotu kā nestehiometrisku.



3.21. att. Droperidola hemihidrāta ūdens tvaika desorbcijas izoterma 25 °C temperatūrā

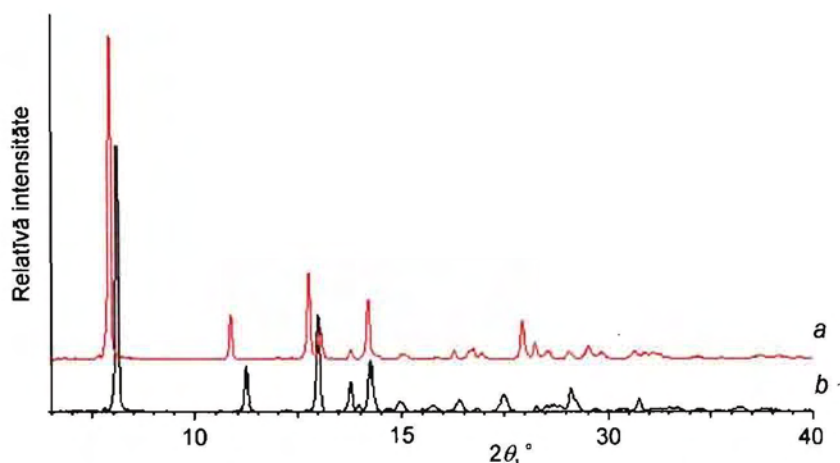
Atšķirībā no ksilazīna hidrohlorīda monohidrāta un sigetīna dihidrāta desorbcijas izoterma, droperidola hemihidrātam izoterma līkne ir daudz lēzenāka. Tas norāda ne tikai uz pakāpenisko ūdens masas zaudēšanu, bet arī uz masas pieaugumu dotajā relatīvā mitruma intervālā. Pieaugot relatīvam mitrumam, sākot ar 40%, droperidola hemihidrāts pakāpeniski uzņem ūdeni un 90% relatīvā mitrumā pārvēršas par monohidrātu. Papildus droperidola hemihidrāta piederību pie nestehiometriskiem hidratu apstiprina arī PRDA. Atūdeņotā un hidratētā hemihidrāta difrakcijas ainas ir līdzīgas un atšķiras tikai ar nelielu reflektu nobīdi (3.22. att.).



3.22. att. Droperidola hemihidrāta un tā bezūdens formas pulvera rentgendifrakcijas aina

Difrakcijas refleksi nobīdās gan uz mazākiem, gan uz lielākiem leņķiem, kas attiecīgi norāda uz nelielu starpplakņu attālumu palielināšanos un samazināšanos kristāliskajā struktūrā. Kā jau iepriekš bija norādīts (skat. 3.2.1. apakšnodaļu), ūdens molekulas droperidola hemihidrātā atrodas apļveida formas kanālos, kas izstiepušies visas kristalogrāfiskās b ass garumā. Dažādu apkārtējās vides apstākļu (relatīvā mitruma, temperatūras) dēļ ūdens molekulas var brīvi pārvietoties no kanāla iekšienes uz ārpusi vai arī otrādi bez būtiskām izmaiņām kristāliskajā struktūrā. Tas arī rada nestehiometrijas efektu, kas ir raksturīgs kanālveida tipa hidratētiem.

Ksilazīna hidrohlorīda monohidrātu un sigetīna dihidrātu raksturojošās pulvera rentgendifrakcijas ainas ir dotas 3.23. attēlā, savukārt droperidola hemihidrāta pulvera rentgendifrakcijas aina ir apskatīta iepriekš 3.22. attēlā.



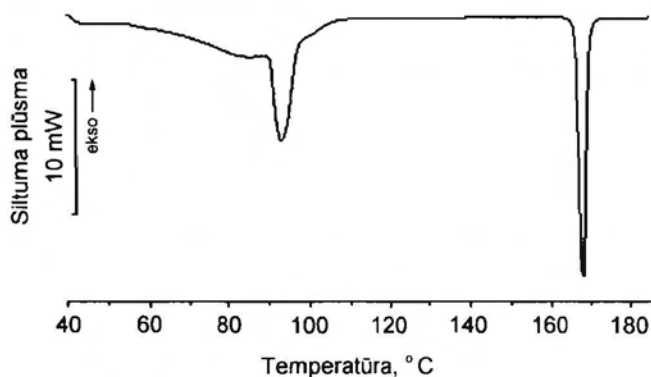
3.23. att. Sigetīna dihidrāta (a) un ksilazīna hidrohlorīda monohidrāta (b) pulvera rentgendifrakcijas aina

Salīdzinot savienojumu pulvera rentgendifrakcijas ainu ar difrakcijas ainu iegūtu no monokristāla datiem, nav konstatētas būtiskas atšķirības.

Analizējot dotās FAV ar termālās analīzes metodēm (DTA/TG, DSK), liela uzmanība tika pievērsta dehidratācijas procesam.

Ksilazīna hidrohlorīdam monohidrātam un sigetīna dihidrātam dehidratējoties ar TG noteiktie masas zudumi 6,5 un 7,1% atbilst teorētiskajam ūdens daudzumam attiecīgi 6,5 un 7,1%, tādējādi apstiprinot, ka ksilazīna hidrohlorīda hidrāts satur vienu ūdens molekulu, bet sigetīna hidrāts satur divas ūdens molekulas.

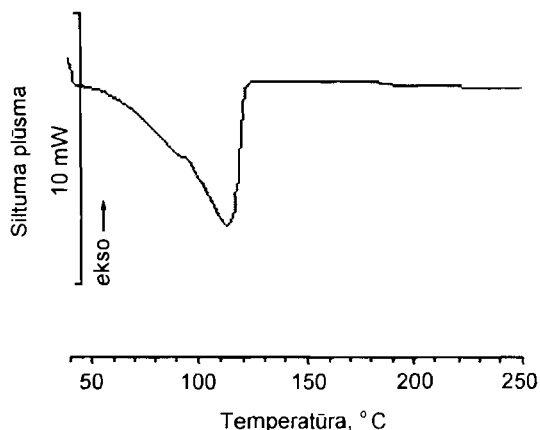
Ksilazīna hidrohlorīda monohidrāta DSK analīze uzrāda divas endotermiskās pārejas (3.24. att.).



3.24. att. Ksilazīna hidrohlorīda monohidrāta DSK līkne

Pirmā pāreja ar temperatūras maksimumu 93,2 °C atbilst dehidratācijai. Procesa entalpija ir diezgan liela ($-47,02 \text{ kJ mol}^{-1}$), kas liecina par samēra stiprām starpmolekulārām ūdeņraža saitēm (N–H···O 2,807 Å; O–H···Cl 3,148 Å) savienojumā. Otrā endotermiskā pāreja ar temperatūras maksimumu 168,3 °C attiecas uz dehidratētā ksilazīna hidrohlorīda kušanu. Kušanas procesa entalpija ir $-19,99 \text{ kJ mol}^{-1}$.

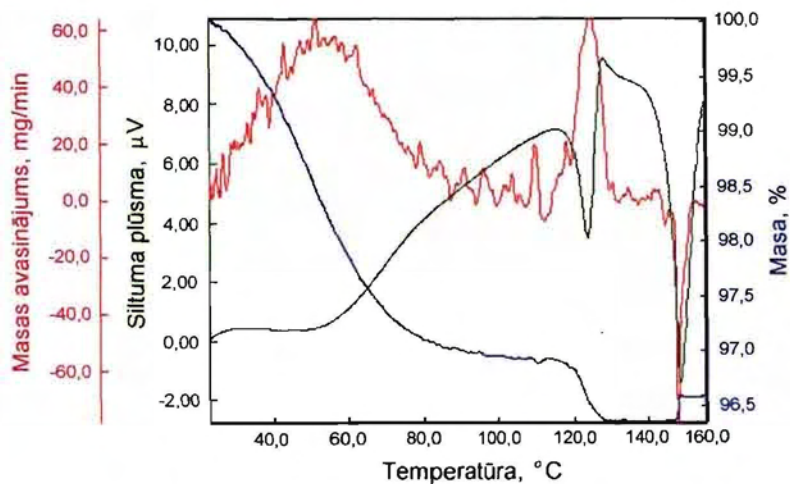
Sigetīna dihidrātam kā jonu koordinācijas hidrātam saskaņā ar DSK datiem (3.25. att.) dehidratācija noris augstākā temperatūrā (temperatūras maksimums ir 113,7 °C) nekā ksilazīna hidrohlorīda monohidrātam.



3.25. att. Sigetīna dihidrāta DSK līkne

Stipras koordinatīvās saites, kas pastāv starp kālija jonu un ūdens molekulām, cieši saista ūdens molekulas. Stipro saišu rezultātā sigetīns dehidratējas virs 100 °C temperatūras. Abu sigetīna dihidrāta ūdens molekulu zaudēšana noris vienā stadijā. Šo novērojumu iespējams skaidrot, izmantojot kristālisko struktūru. Sigetīna dihidrātā ūdens molekulas atrodas simetriski saistītajās pozīcijās (3.20. att.), kas dehidratācijas gadījumā nesniedz priekšroku vienai vai otrai molekulai. Dehidratēto sigetīnu turpinot sildīt, 450 °C temperatūrā novēro eksotermu, kas liecina par iespējamo ķīmisko reakciju.

Droperidola hemihidrātam, kas pieder pie kanālveida hidrātiem, dehidratācijas endoterma nav tik krasi izteikta (3.26. att.) kā ksilazīna hidrohlorīda monohidrāta un sigetīna dihidrāta gadījumā.



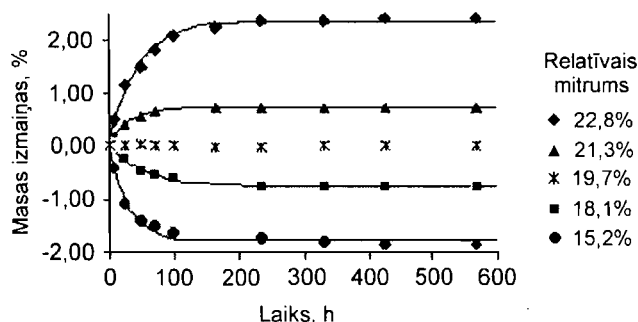
3.26. att. Droperidola hemihidrāta DTA/TG līkne

Droperidola hemihidrāta dehidratācija notiek tiklīdz sāk karsēšanu (20 °C) un turpinās līdz 100 °C temperatūrai. Lielākais ūdens zudums novērots 40–70 °C temperatūras robežās.

Sigetīna fāžu diagramma

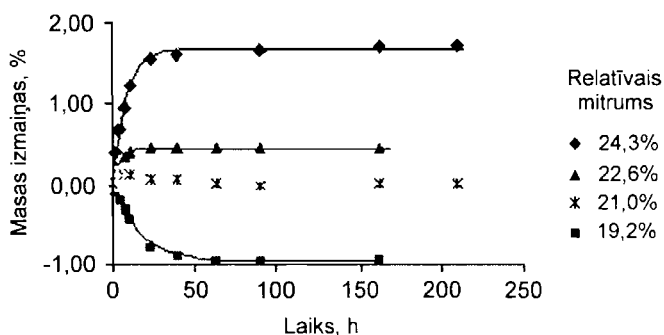
Sigetīns var pastāvēt divās kristāliskajās formās: dihidrāta un bezūdens formā. Jebkuras divfāžu hidrāta/bezūdens formas sistēmas termodinamiskās stabilitātes apgabalu noteikšana pamatojas uz šīs sistēmas fāžu diagrammas konstruēšanu, kas izsaka sistēmas stāvokļa atkarību no apkārtējās vides apstākļiem (spiediena, temperatūras). Lai konstruētu fāžu diagrammu, ir jāzina sistēmas starpfāžu līdzsvara apstākļi (ūdens tvaika spiediens un temperatūra). Līdzsvara apstākļu noskaidrošana noteiktā temperatūrā balstās uz fāžu pāreju ātrumu noteikšanu dažādos relatīvos mitrumos. Līdzsvara apstākļos fāžu pāreju ātrums ir nulle.

Veicot eksperimentus abu formu līdzsvara apstākļu noteikšanai 10 °C temperatūrā (3.27. att.), ir konstatēts, ka fāžu pāreja bezūdens formas virzienā norisinās 18,1 un 15,2% relatīvā mitrumā, bet dihidrāta virzienā 22,8 un 21,3% relatīvā mitrumā. Abu formu stāvoklis, kas atrodas tuvu līdzsvaram tika sasniegts 19,7% relatīvā mitrumā.



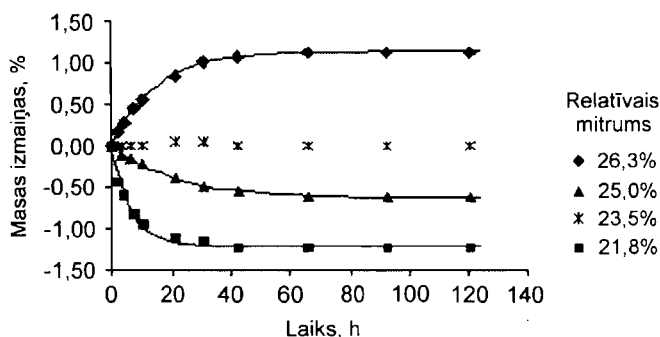
3.27. att. Sigetīna dihidrāta un bezūdens formas pāreju kinētiskās līknes 10 °C temperatūrā pie dažādiem relatīviem mitrumiem

Pētījumos 20 °C temperatūrā (3.28. att.) 19,2% relatīvā mitrumā konstatēta fāžu pāreja bezūdens formas virzienā, bet 22,6 un 24,3% relatīvā mitrumā fāžu pāreja ir dihidrāta virzienā. 21,0% relatīvā mitrumā abas fāzes atrodas tuvu līdzsvara stāvoklim.



3.28. att. Sigetīna dihidrāta un bezūdens formas pāreju kinētiskās līknes 20 °C temperatūrā pie dažādiem relatīviem mitrumiem

30 °C temperatūrā (3.29. att.) 21,8 un 23,5% relatīvā mitrumā pārvērtības notiek bezūdens formas virzienā, bet 26,3% relatīvā mitrumā – dihidrāta virzienā. 25,0% relatīvā mitrumā būtiskas masas izmaiņas netika novērotas, kas liecina par atrašanos tuvu līdzsvaram.



3.29. att. Sigetīna dihidrāta un bezūdens formas pāreju kinētiskās līknes 30 °C temperatūrā pie dažādiem relatīviem mitrumiem

Sigetīna vienas formas pārejas kinētika par otro formu izvēlētajās temperatūrās dažādos relatīvos mitrumos ir dažāda (3.27., 3.28. un 3.29. att.) un šo pāreju kinētiskās līknes var aprakstīt ar eksponentfunkciju (3.1):

$$\Delta m = W - (W - W_0)e^{-kt}, \quad (3.1)$$

kur: Δm – relatīvās masas izmaiņas, %;

W – relatīvā masa, kad sistēma atrodas tuvu līdzsvara stāvoklim;

W_0 – relatīvā masa, kad $t=0$;

k – koeficients, kas raksturo fāžu pārejas ātrumu, h^{-1} ;

t – laiks, h.

Izmantojot *Excel Solver* datorprogrammu, kuras pamatā ir mazāko kvadrātu metode, tika nodrošināta teorētisko relatīvās masas izmaiņu atbilstība eksperimentālām relatīvās masas izmaiņām, veicot optimizāciju mērķfunkcijai (3.2):

$$S^2 = \sum (\Delta m_{\text{eksp.}} - \Delta m_{\text{teor.}})^2 \quad (3.2)$$

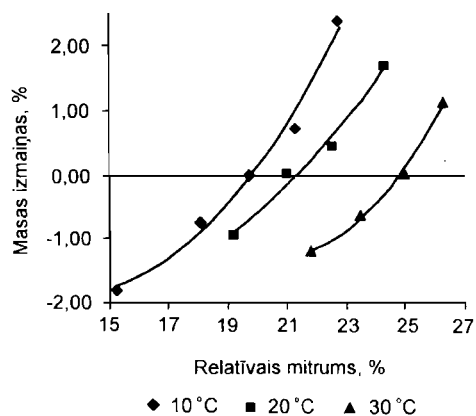
Risinot šo optimizācijas uzdevumu, tika noteikti k , W , kā arī W_0 vērtības. k un W skaitliskās vērtības tālāk izmanto fāžu pārejas ātruma konstantes k' aprēķināšanai 10, 20 un 30 °C temperatūrā pēc vienādojuma (3.3):

$$k' = k(W - W_0), \quad (3.3)$$

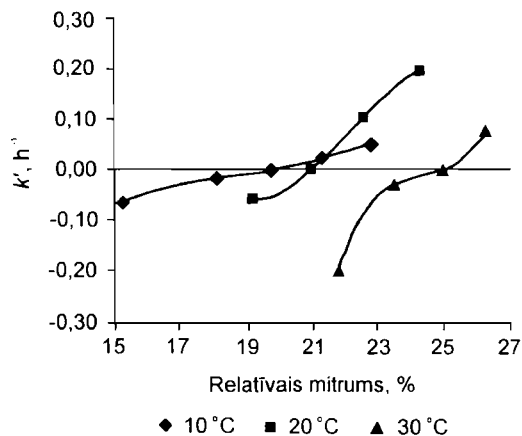
W_0 tika noteikts, lai konstatētu iespējamā sākumstāvokļa izmaiņas paraugu sagatavošanās gaitā.

Sigetīna stāvokļa diagrammas konstruēšanai ir nepieciešams zināt relatīvā mitruma skaitliskās vērtības atbilstošās temperatūrās, pie kurām divas sistēmas fāzes ir līdzsvarā.

Šajā gadījumā skaitliskās vērtības var noteikt divējādi, t.i., izmantojot vielas relatīvās masas izmaiņas (3.30. att.) vai fāžu pārejas ātrumu (3.31. att.) atkarību no relatīvā mitruma.

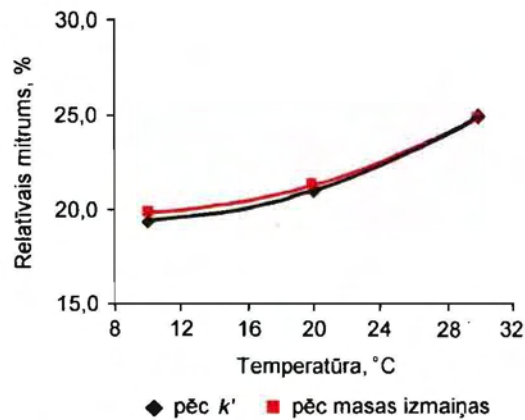


3.30. att. Līdzsvara relatīvā mitruma noteikšana trijās temperatūrās, izmantojot sigētīna relatīvās masas izmaiņas



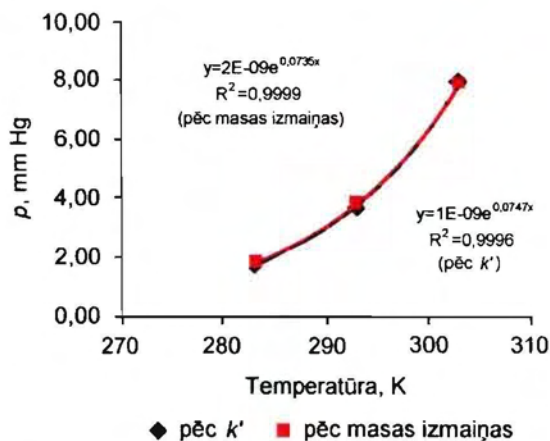
3.31. att. Līdzsvara relatīvā mitruma noteikšana trijās temperatūrās, izmantojot sigētīna fāžu pārejas ātrumus (k)

Sigētīna fāžu diagramma, kas iegūta, izmantojot grafiski noteiktus līdzsvara relatīvos mitrumus abos gadījumos ir redzama 3.32. attēlā.



3.32. att. Sigetīna stāvokļa diagramma kā temperatūras atkarība no relatīvā mitruma

Vielas relatīvās masas izmaiņas un fāžu pārejas ātrumu izmantošana līdzsvara relatīvā mitruma noteikšanai dod līdzīgus rezultātus. Šāds rezultāts norāda par rezultātu pareizību, kā arī par abu paņēmieni lietojamību. Iegūta fāzes robežas līkne skaidri parāda relatīvā mitruma vāju atkarību no temperatūras. Lai labāk izprastu sigetīna abu formu stabilitātes kopsakarības, noderīgāk būtu izmantot fāžu diagrammu ūdens tvaika parciālā spiediena–temperatūras koordinātēs (3.33. att.).



3.33. att. Sigetīna stāvokļa diagramma kā temperatūras atkarība no ūdens tvaika parciālā spiediena (p)

Šajās koordinātēs iegūto fāzes robežas līkni var aprakstīt ar vienādojumu (3.4):

$$p_0 = Ae^{\alpha T}, \quad (3.4)$$

kur: p_0 – līdzsvara ūdens tvaika parciālais spiediens, mm Hg staba;

A – pirmsekspontes reizinātājs, mm Hg staba;

α – konstante, K^{-1} ;

T – temperatūra, K.

Augstā korelācija ar eksponentfunkciju ļauj ar piesardzību izdarīt ekstrapolāciju arī ārpus eksperimenta apstākļiem.

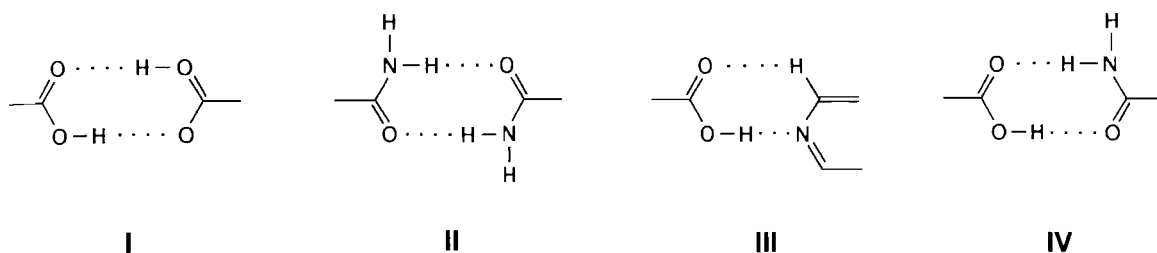
No sigetīna stāvokļa diagrammas var secināt, ka temperatūras intervālā no 10 līdz 20 °C ūdens tvaika parciālā spiediena ietekme uz sigetīna bezūdens formas stabilitāti ir mazāka, nekā temperatūras intervālā no 20 līdz 30 °C. Stāvokļa diagrammā apstākļos virs fāzes robežas līnijas termodinamiski stabils būs sigetīna dihidrāts, bet zem tās – bezūdens forma. Sigetīna hidratētā forma ir stabila 25 °C temperatūrā un pārvēršas par bezūdens formu pie relatīvā mitruma zemāka par 20%.

3.3. Nikotīnamīda un 1,10-fenantrolīna kokristāli

FAV kokristālu iegūšana balstās uz supramolekulārā sintona un kristālu inženierijas koncepcijas izmantošanu, kas nosaka, ka ūdeņraža saišu veidošanā piedalās visi stiprie protonu donori un akceptori. Izvēloties kokristāla veidotāja molekulu ar dažādām funkcionālajām grupām, kas būtībā ir protonu donori vai akceptori, ir iespējams veidot vēlamo savienojumu ar atbilstošām īpašībām. Lai parādītu šīs koncepcijas lietojamību, tika izvēlētas tādas bioloģiski aktīvās vielas (FAV modeļvielas) kā nikotīnamīds un 1,10-fenantrolīns.

3.3.1. Nikotīnamīda–fumārskābes kokristāli

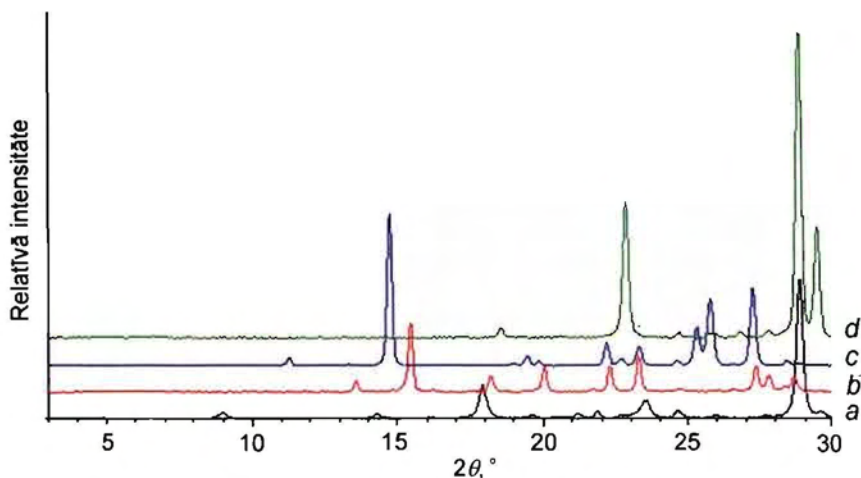
Karboksilgrupa, amīdgrupa un piridīna gredzens ir trīs no visplašāk izmantotām funkcionālām grupām kristālu inženierijā, jo tās spēj veidot stabilas supramolekulārās struktūras ar O–H...O un N–H...O starpmolekulāro ūdeņraža saišu palīdzību. Kā rāda KDS (versija 5.30.) [166] esošo struktūru analīze, skābe–piridīns heterosintonu satur 49% struktūru, bet skābe–amīds heterosintonu – 48% struktūru. Nikotīnamīda–karbonskābes molekulārajā sistēmā O–H...O un N–H...O starpmolekulāro ūdeņraža saišu dažāda kombinācija var sekmēt vismaz četrus dažāda veida sintonu veidošanos (3.34. att.).



3.34. att. Iespējamo supramolekulāro sintonu (I – skābe–skābe; II – amīds–amīds; III – skābe–piridīns; IV – skābe–amīds) veidošanās nikotīnamīda–karbonskābē

Sakārtojot šos sintonus, sākot ar enerģētiski visizdevīgāko (pamatojoties uz *ab initio* aprēķiniem [104]), iegūst šādu rindu: skābe–piridīns (III) > skābe–amīds (IV) > amīds–amīds (II) > skābe–skābe (I). Tomēr šāda secība var arī nebūt spēkā. Pašu molekulu strukturālās īpatnības (konformacionālais elastīgums), stēriskie faktori, kristalizācijas apstākļi, kā arī mazas starpības udeņraža saišu enerģijā var būt par iemeslu šīs rindas kārtības maiņai, kuras dēļ enerģētiski mazāk izdevīgākais sintons var būt stabilas supramolekulārās struktūras pamatā.

Tā kā nikotīnamīda–fumārskābe molekulārajā sistēmā ir iespējama dažāda veida sintonu veidošanas kombinācija, veicot kokristalizāciju, izejvielas (nikotīnamīdu un fumārskābi) izmantoja divās stehiometriskās attiecībās: 1:1 un 2:1. Mainot kristalizācijas metodi un apstākļus, ieguva divus jaunus savienojumus, kuri savā starpā atšķiras gan morfoloģiski, gan strukturāli. Nikotīnamīda–fumārskābes (1:1) kristāliem ir kolonveida prizmu forma, turpretim nikotīnamīda–fumārskābe (2:1) kristalizējas plākšņveida prizmu formā. Atšķirības pulvera rentgendifrakcijas ainā (3.35. att.) norāda uz kokristālu iegūšanu ar dažādu kristālisko struktūru.



3.35. att. Nikotīnamīda–fumārskābes (1:1) kokristāla (a), nikotīnamīda–fumārskābes (2:1) kokristāla (b), nikotīnamīda (c) un fumārskābes (d) pulvera rentgendifrakcijas aina

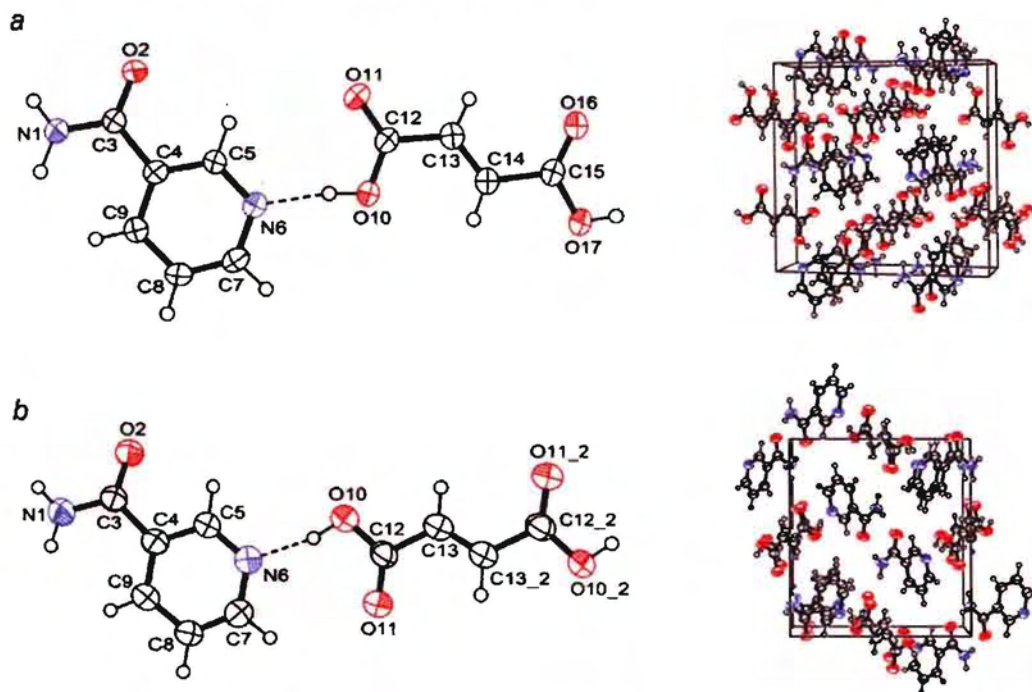
Nicotīnamīdam, fumārskābei vai vienam no kokristāliem nepiederošu difrakcijas refleksu esamība norāda uz jauna savienojuma nevis vielu maisījuma iegūšanu.

Sintezējot nikotīnamīda–fumārskābes kokristālus ar dažādu stehiometriju, liela nozīme ir kristalizācijas apstākļiem. Kokristāls ar stehiometriju 1:1 veidojas, to kristalizējot no šķīduma (etanola) līdz rodas kristāli, kā arī šķīdumu pilnībā iztvaicējot divās dažādās temperatūrās: 5 un 20 °C. Mēģinot iegūt nikotīnamīda–fumārskābes (2:1) kokristālu ar tādām pašām metodēm, izņemot šķīduma pilnīgu iztvaicēšanu 5 °C temperatūrā, tā vietā kristalizējas kokristāls ar stehiometriju 1:1. Tikai šķīduma pilnīga iztvaicēšana 5 °C temperatūrā deva abu savienojumu kristālu maisījumu. Pateicoties nikotīnamīda–fumārskābes kokristālu izteiktajām morfoloģiskajām atšķirībām, tie tika atlasīti un sagrupēti tālākajai izpētei. Prioritārā nikotīnamīda–fumārskābes (1:1) kristalizācija (sevišķi 20 °C temperatūrā) var būt skaidrojama ar relatīvi ātru iztvaikošanu, līdz ar to arī šķīdības samazināšanos, kā dēļ tiek sasniegta lielāka pārsātinājuma pakāpe. Rezultātā noteicošā būs kokristāla kristāldīgļu veidošanās ar vismazāko stehiometrisko attiecību (1:1). Abu kokristālu maisījuma iegūšanas gadījumā iespējams izšķirošais faktors bija tāda koncentrācijas apgabala sasniegšana 5 °C temperatūrā, kurā vienlaicīgi var augt abu savienojumu kristāli. Pastāv varbūtība, ka, pazeminot temperatūru, koncentrācijai samazinoties, iespējams iegūt tikai nikotīnamīda–fumārskābes kristālus ar stehiometriju

2:1. Grūtības iegūt kokristālu ar stehiometriju 2:1 var arī būt saistītas ar enerģētiski mazāk izdevīgu sintonu veidošanos salīdzinājumā ar kokristālu, kurā stehiometrija ir 1:1.

Tāpat tika izmēģināta cita kokristālu iegūšanas metode, kas balstās uz stehiometrisko izejvielu daudzumu saberšanu šķīdinātāja (etanola) klātienē. Abos gadījumos saberžot nikotīnamīdu un fumārskābi attiecībā 1:1 un 2:1, tika iegūti sagaidāmi savienojumi, ko apstiprināja pulvera rentgendifrakcijas dati.

Nikotīnamīda–fumārskābes kokristāli ar stehiometriju 1:1 un 2:1 kristalizējas monoklīnajā telpiskajā grupā attiecīgi $P2_1/c$ un $P2_1/n$ (3.36. att.).



3.36. att. Molekulārā struktūra (pa kreisi) un kristāliskās struktūras sakārtojums (pa labi) nikotīnamīda–fumārskābes kokristālam ar stehiometriju 1:1 (a) un 2:1 (b)

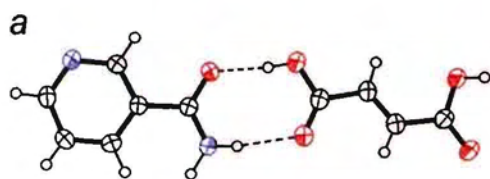
Pārējie kristalogrāfiskie dati doti 3.9. tabulā, bet atomu koordinātes, saišu garumi un leņķu vērtības ir dotas 13., 14., 15. un 16., 17., 18. pielikumā.

Nikotīnamīda–fumārskābes kokristālu ar stehiometriju 1:1 un 2:1 kristalogrāfiskie dati un struktūras precizēšanas parametri

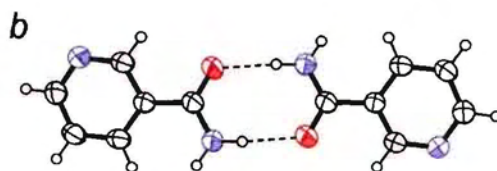
Raksturojums	Nikotīnamīds– fumārskābe (1:1)	Nikotīnamīds– fumārskābe (2:1)
Empīriskā formula	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₅	C ₈ H ₈ N ₂ O ₃
Formulas masa, g mol ⁻¹	238,20	180,16
Singonija	Monoklīnā	Monoklīnā
Telpiskā grupa	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>
Elementāršūnas parametri:		
<i>a</i> , Å	5,550(1)	5,592(3)
<i>b</i> , Å	13,792(1)	12,044(1)
<i>c</i> , Å	14,360(2)	13,131(5)
β , °	93,41(1)	96,00(5)
Elementāršūnas tilpums, V, Å ³	1097,2(3)	879,5(6)
Molekulu skaits elementāršūnā, Z	4	4
Blīvums, ρ_c , g cm ⁻³	1,442	1,361
Lineārais absorbcijas koeficients, μ , mm ⁻¹	1,010	0,902
<i>F</i> (000)	496	376
2 θ intensitāšu mērīšanas intervāls, °	4,4–67,9	5,0–67,9
Izmērīto refleksu skaits	2247	1604
Neatkarīgo refleksu skaits	1931	1587
Refleksu skaits ar intensitāti $I > 3\sigma(I)$	1634	1386
Precizēto parametru skaits	155	119
<i>Goof</i>	1,05	1,10
<i>R</i> 1 indekss [$I > 3\sigma(I)$]	0,0329	0,0527
<i>R</i> 1 indekss (visiem datiem)	0,0394	0,0580

Abu savienojumu kristalogrāfiskā analīze neuzrāda protona pāreju no fumārskābes karboksilgrupas uz nikotīnamīda piridīna gredzena slāpekli, ņemot vērā ūdeņraža atrašanās vietu Furjē starpības kartē. Piridīna gredzena C–N–C leņķa vērtība 118,36 (nikotīnamīda–fumārskābei (1:1)) un 118,56 ° (nikotīnamīda–fumārskābei (2:1)) arī neliecina uz iespējamo protonēšanu. Līdz ar to var uzskatīt, ka iegūtie savienojumi ir kokristāli.

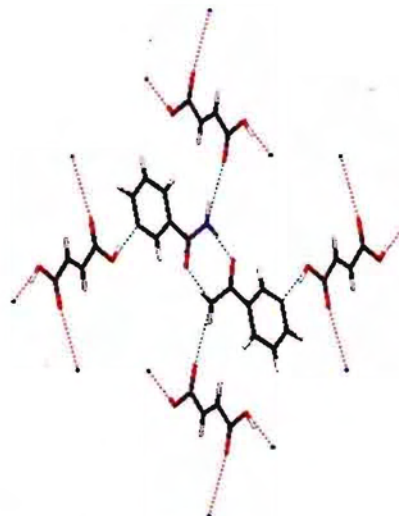
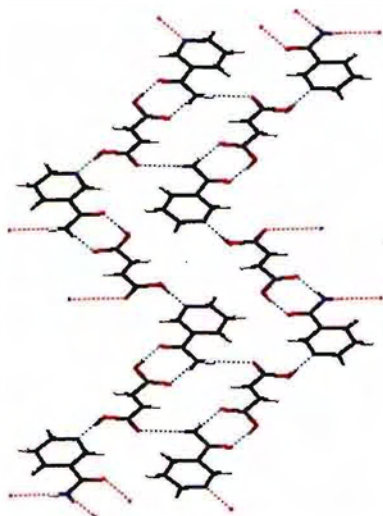
Atšķirības kokristālu stehiometrijā nenoliedzami ietekmē arī molekulu sakārtojumu kristāliskajā struktūrā. Rezultātā (3.37. att.) izveidojas divi riņķveida ūdeņraža saišu motīvi: amīda–skābes heterosintons nikotīnamīda–fumārskābes (1:1) gadījumā un amīda–amīda homosintons nikotīnamīda–fumārskābes (2:1) gadījumā.



amīds-skābe heterosintons

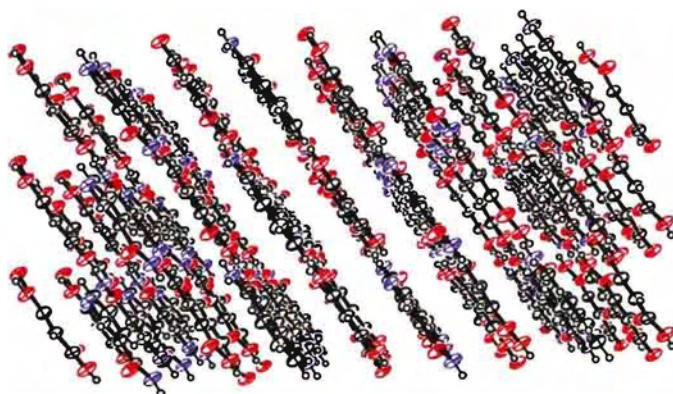


amīds-amīds homosintons



3.37. att. Supramolekulāra sintona veidošanās nikotīnamīda–fumārskābes (1:1) kokristālā (a) un nikotīnamīda–fumārskābes (2:1) kokristālā (b)

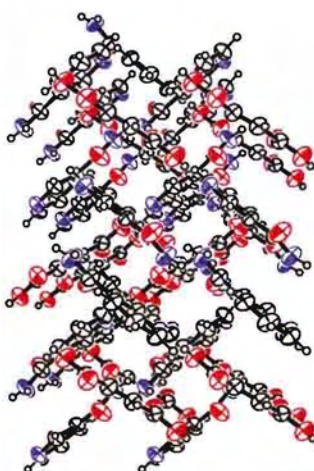
Nikotīnamīda–fumārskābes (1:1) amīda–skābes heterosintonu veidošanā piedalās N–H \cdots O un O–H \cdots O ūdeņraža saites ar attiecīgi sekojošiem parametriem: N \cdots O 2,882(2) Å, N–H 0,87 Å, O \cdots H 2,02 Å, N–H \cdots O 170 ° un O \cdots O 2,618(2) Å, O–H 0,86 Å, O \cdots H 1,77 Å, O–H \cdots O 171 °. Kristāliskajā struktūrā riņķveida heterosintoni savā starpā ir saistīti ar N–H \cdots O (N \cdots O 2,590(2) Å, N–H 0,87 Å, O \cdots H 1,73 Å, N–H \cdots O 171 °) ūdeņraža saiti, kas rodas starp nikotīnamīda piridīna gredzena slāpekli un fumārskābes karboksilgrupu. Tādā veidā pēc kārtas mainoties skābes un amīda molekulai, izveidojas garas zigzagveida ķēdes. Ķēdēm saistoties kopā ar N–H \cdots O (N \cdots O 3,049(2) Å, N–H 1,00 Å, O \cdots H 2,08 Å, N–H \cdots O 163 °) ūdeņraža saitēm, molekulas tiek sakārtotas slāņveida struktūrā (3.38. att.).



3.38. att. Nikotīnamīda–fumārskābes (1:1) kristāliskās struktūras sakārtojums, skatoties uz *ac* plakni

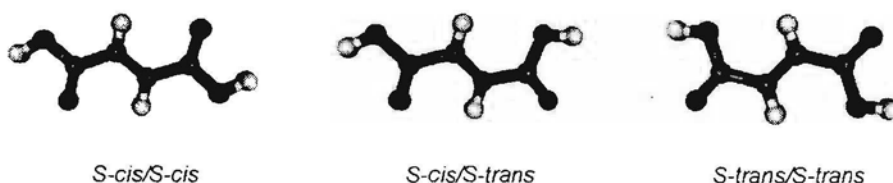
Slāņu saistīšanās savā starpā ar starpmolekulārām ūdeņraža saitēm nav novērota. Attālums starp slāņiem ir 3,081 Å.

Nikotīnamīda–fumārskābes (2:1) kristāliskās struktūras pamatā ir amīda–amīda homosintona veidošanās ar šādiem N–H⋯O ūdeņraža saites parametriem: N⋯O 2,885(3) Å, N–H 0,90 Å, O⋯H 1,99 Å, N–H⋯O 172 °. Bez tam amīda–amīda homosintons ar apkārt tam esošām četrām fumārskābes molekulām veido divas O–H⋯N un divas N–H⋯O ūdeņraža saites ar attiecīgi sekojošiem parametriem: O⋯N 2,561(2) Å, O–H 0,88 Å, N⋯H 1,70 Å, O–H⋯N 165 ° un O⋯N 2,940(2) Å, N–H 0,90 Å, O⋯H 2,06 Å, N–H⋯O 165 °. Atšķirība no nikotīnamīda–fumārskābes (1:1) šajā savienojumā molekulas sakārtotas nevis slāņveida, bet krusteniski (3.39. att.).



3.39. att. Nikotīnamīda–fumārskābes (2:1) kristāliskās struktūras sakārtojums, skatoties uz *ab* plakni

Abu kokristālu gadījumā fumārskābes molekulai ir atšķirīga konformācija. Kopumā fumārskābei ir iespējamās trīs konformācijas [167, 168] ar relatīvi mazu konformācijas enerģiju ($\Delta E < 5 \text{ kJ mol}^{-1}$). Konformācijas savā starpā atšķiras ar abu karboksilgrupu orientāciju attiecībā pret C=C saiti (3.40. att.).



3.40. att. Iespējamās fumārskābes konformācijas [167]

Kā rāda aprēķini [167], ar *s-trans* C=C–C=O izvietojuma skaitu pieaugumu molekulā katra konformēra enerģija palielinās par 2,3 kJ mol⁻¹. Visstabilākajai fumārskābes molekulai būs *S-cis/S-cis* konformācija, bet visnestabilākajai fumārskābes molekulai būs *S-trans/S-trans* konformācija. Abu iegūto kokristālu gadījumā fumārskābes molekulai ir divas stabilākās konformācijas: nikotīnamīda–fumārskābē (1:1) fumārskābes molekulai ir *S-cis/S-trans* konformācija, savukārt nikotīnamīda–fumārskābē (2:1) tai ir *S-cis/S-cis* konformācija. Pamatojoties uz šiem novērojumiem, var secināt, ka konformācijas maiņa ir viens no pamatiemesliem dažāda veida sintonu izveidei, kā rezultātā ir iespējams iegūt nikotīnamīda–fumārskābes kokristālus ar atšķirīgu stehiometriju.

Abos savienojumos nikotīnamīda konformācijā arī ir novērojama neliela atšķirība. Nikotīnamīda–fumārskābē (1:1) N1–C3–C4–C5 torsijas leņķa vērtība ir 176,39 °, bet kokristālā ar stehiometriju 2:1 šī leņķa vērtība atbilst -165,27 °. Analizējot dotā torsijas leņķa datus ar KSD pieejamām nikotīnamīda un to kokristālu struktūru datiem (3.10. tabula), ir novērojama tendence nikotīnamīdam ar torsijas leņķa vērtībām apmēram no 155 līdz 152 ° kristāliskā stāvoklī veidot dimērus.

3.10. tabula

N–C–C–C torsijas leņķa vērtība nikotīnamīdā un to kokristālos, kuru kristāliskā struktūra ir pieejama KSD

Savienojums	KSD kods	N–C–C–C torsijas leņķa vērtība, °	Dimēru veidošana
Nikotīnamīds–benzo-18-krauns	CIPHAL	10,08	neveido
Nikotīnamīds–margarīnskābe	FIFLAI	155,05	veido

Savienojums	KSD kods	N–C–C–C torsijas leņķa vērtība, °	Dimēru veidošana
Nikotīnamīds–indol-3-etiķskābe	IACNCA	152,01	veido
Nikotīnamīds–palmitīnskābe	JEMDIP	154,32	veido
Nikotīnamīds–D-mandēļskābe	JILZOU	143,03	veido
Nikotīnamīds	NICOAM	25,51	neveido
Nikotīnamīds–stearīnskābe	PEQBES	155,03	veido
Nikotīnamīds–laurskābe	UCOTUC	154,44	veido
Nikotīnamīds–karbamazepīns	UNEZES	25,86	neveido
Nikotīnamīds–celekoksibs	VIGDAR	16,51	veido
Nikotīnamīds–3,5-dinitrobenzoscābe– 3-(dimetilamino)-benzoscābe	XAQPUB	-167,48	neveido
Nikotīnamīds–3-hidroksibenzoscābe	XAQQIQ	9,58	veido

Nikotīnamīda molekulai, kas neiesaistās dimēru veidošanā ar citu nikotīnamīda molekulu, N–C–C–C torsijas leņķa vērtība lielākoties ir krietni mazāka – apmēram no 10 līdz 26°. Mūsu gadījumā abu kokristālu nikotīnamīda molekulas dotais torsijas leņķis atšķiras no KSD datiem. To var skaidrot ar fumārskābes un tās konformacionālā elastīguma noteicošās lomas supramolekulārās struktūras stabilitātē.

Nikotīnamīda–fumārskābes kokristālu raksturošanai izmantotas vairākas analītiskās metodes, pirmkārt PRDA. Abu savienojumu strukturālās atšķirības ir iemesls atšķirībām difrakcijas ainā (3.35. att.). Tāpēc šo analītisko metodi var izmantot kokristālu ar dažādu stehiometriju kvalitatīvai raksturošanai, kā arī, lai pārlicinātos par kokristāla iegūšanu ar vajadzīgo stehiometriju.

Mainoties kokristāla stehiometrijai, mainās arī tā kristāliskā struktūra, kas rezultātā var ietekmēt savienojuma fizikāli ķīmiskās īpašības. No DTA/TG datiem ir noteikts, ka nikotīnamīda–fumārskābes (1:1) kušanas temperatūra (175–177 °C) ir augstāka par nikotīnamīda–fumārskābes (2:1) kušanas temperatūru (169–171 °C).

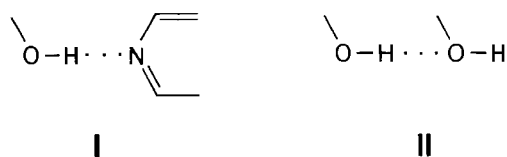
Kušanas temperatūras atšķirības var skaidrot ar daudz stabilākā amīda–skābes heterosintona veidošanos. Šis secinājums saskan arī ar *ab initio* aprēķiniem [104], kas rāda, ka amīda–skābes heterosintons ir enerģētiski izdevīgāks nekā amīda–amīda homosintons. Abu kokristālu DTA/TG dati arī norāda, ka iegūtie savienojumi nav solvatēti.

Abu nikotīnamīda–fumārskābes kokristālu stabilitāte tika pārbaudīta, izturot paraugus vienu mēnesi 6 un 90% relatīvā mitrumā 25 °C temperatūrā. Izturēšanas laikā

netika novērota polimorfo vai pseidopolimorfo formu veidošanās, vai savienojuma sadalīšanās. Dotajos apstākļos abi kokristāli ir stabili.

3.3.2. 1,10-Fenantrolīna–hidrohinona kokristāli

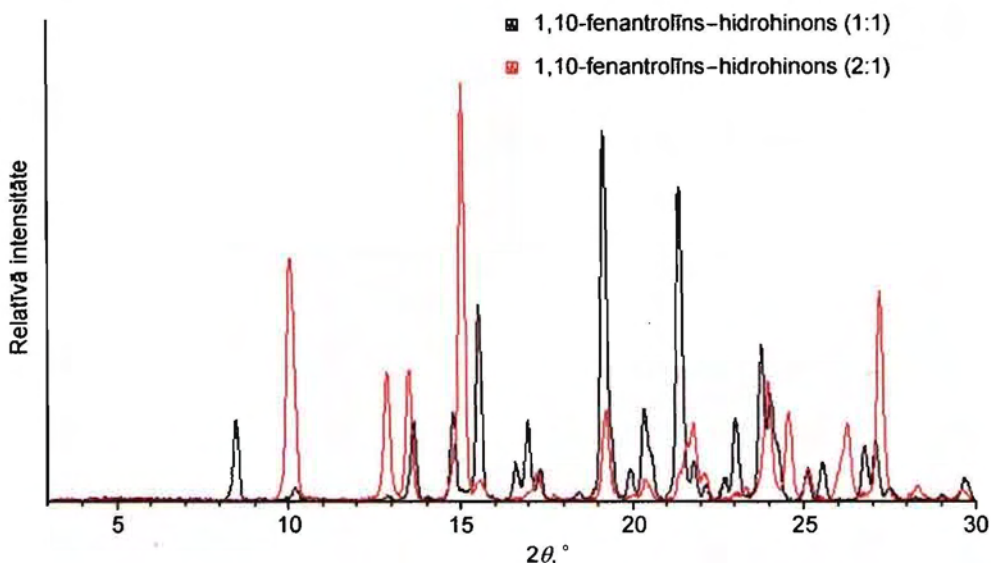
Konstruējot 1,10-fenantrolīna un hidrohinona supramolekulāro sistēmu, ir iespējama vismaz divu sintonu veidošanās: hidroksilgrupa–piridīns (I) un hidroksilgrupa–hidroksilgrupa (II) (3.41. att.).



3.41. att. Iespējamo supramolekulāro sintonu (I – hidroksilgrupa–piridīns; II – hidroksilgrupa–hidroksilgrupa) veidošanās 1,10-fenantrolīna–hidrohinonā

Pārbaudot KSD (versija 5.30.), ir atrasts, ka hidroksilgrupa–piridīna heterosintonu veido 49% struktūru, bet hidroksilgrupa–hidroksilgrupa homosintona veidošana ir raksturīga 24% struktūru. No tā izriet, ka piridīna gredzenu un hidroksilgrupu saturošā supramolekulārā sistēmā hidroksilgrupa–piridīna heterosintona veidošana ir izdevīgāka par hidroksilgrupa–hidroksilgrupa homosintonu.

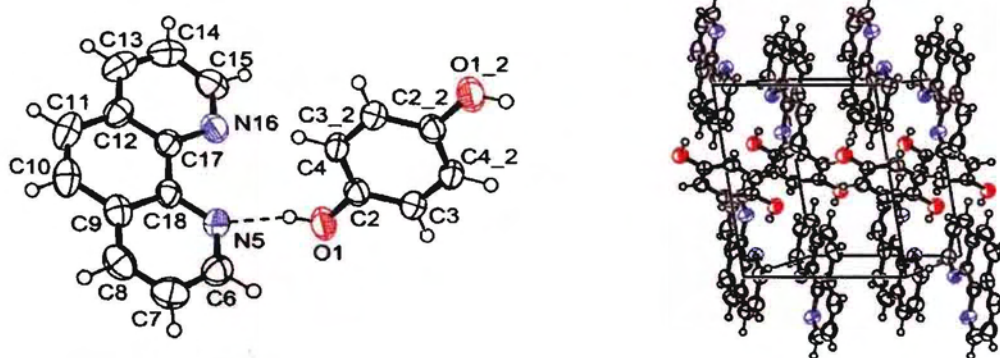
Veicot kokristalizāciju, 1,10-fenantrolīnu un hidrohinonu izmantoja divās stehiometriskās attiecībās: 1:1 un 2:1. Kokristalizējot stehiometriskā attiecībā 1:1, tika pieļauts, ka kristāliskā stāvoklī savienojuma struktūra sastāvēs no garām supramolekulārām ķēdēm, abām izejvielu molekulām mijoties viena ar otru. Turpretim ņemot izejvielas stehiometriskā attiecībā 2:1, kokristāla struktūra varētu sastāvēt no centrosimetriskā trimēra – 1,10-fenantrolīns–hidrohinons–1,10-fenantrolīns. Tomēr PRDA un monokristāla rentgenstruktūranalīze parāda, ka kokristalizējot 1,10-fenantrolīnu un hidrohinonu stehiometriskās attiecībās 1:1 un 2:1 5 un 20 °C temperatūrā, abos gadījumos veidojas kokristāls ar stehiometriju 2:1. Sabaržot 1,10-fenantrolīnu un hidrohinonu attiecībā 2:1 etanola klātienē, novērota 1,10-fenantrolīna–hidrohinona (2:1) kokristāla veidošanās. To apstiprina PRDA dati (3.42. att.), kas arī atbilst rentgendifrakcijas ainai simulētai no monokristāla datiem.



3.42. att. Pulvera rentgendifrakcijas aina, saberžot 1,10-fenantrolīnu un hidrohinonu attiecībā 1:1 un 2:1 etanola klātienē

Ja 1,10-fenantrolīnu un hidrohinonu saberž stehiometriskā attiecībā 1:1, pulvera rentgendifrakcijas ainā (3.42. att.) novēro jaunas fāzes difrakcijas refleksus pie leņķiem $2\theta = 8,47; 13,63; 14,83; 17,00; 23,81; 25,59; 26,78^\circ$. Difrakcijas refleksi nepieder izejvielām un 1,10-fenantrolīna–hidrohinona (2:1) kokristālam. Iespējams, ka jaunā fāze ir 1,10-fenantrolīna–hidrohinona kokristāls ar stehiometriju 1:1.

1,10-Fenantrolīna–hidrohinons (2:1) (3.43. att.) kristalizējas triklīnajā $P\bar{1}$ telpiskajā grupā.



3.43 att. 1,10-Fenantrolīna–hidrohinona (2:1) molekulārā struktūra (pa kreisi) un kristāliskās struktūras sakārtojums (pa labi)

Savienojuma asimetriskā vienība satur vienu 1,10-fenantrolīna molekulu un pusi hidrohinona molekulas. Hidrohinona molekula atrodas simetrijas centrā. Savienojuma galvenie kristalogrāfiskie dati doti 3.11. tabulā, bet atomu koordinātes, saišu garumi un leņķu vērtības ir dotas 19., 20. un 21. pielikumā.

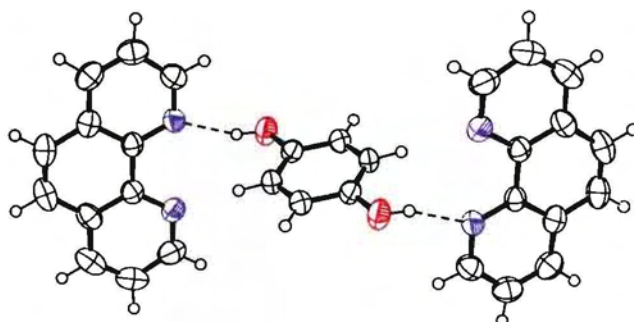
3.11. tabula

1,10-Fenantrolīna–hidrohinona (2:1) kristalogrāfiskie dati un struktūras precizēšanas parametri

Raksturojums	Vērtība
Empīriskā formula	C ₁₅ H ₁₁ N ₂ O
Formulas masa, g mol ⁻¹	235,27
Singonija	Triklīnā
Telpiskā grupa	<i>P</i> $\bar{1}$
Elementāršūnas parametri:	
<i>a</i> , Å	7,489(2)
<i>b</i> , Å	8,943(3)
<i>c</i> , Å	9,382(2)
α , °	92,47(3)
β , °	111,54(2)
γ , °	98,92(3)
Elementāršūnas tilpums, <i>V</i> , Å ³	574,0(3)
Molekulu skaits elementāršūnā, <i>Z</i>	2
Blīvums, ρ_c , g cm ⁻³	1,362
Lineārais absorbcijas koeficients, μ , mm ⁻¹	0,699
<i>F</i> (000)	246
2 θ intensitāšu mērīšanas intervāls, °	5,04–67,98
Izmērīto refleksu skaits	2251
Neatkarīgo refleksu skaits	2081
Refleksu skaits ar intensitāti <i>I</i> >3 σ (<i>I</i>)	1855
Precizēto parametru skaits	164
<i>Goof</i>	0,92
<i>R</i> 1 indekss [<i>I</i> >3 σ (<i>I</i>)]	0,0357
<i>R</i> 1 indekss (visiem datiem)	0,0386

Savienojuma kristalogrāfiskā analīze neuzrāda protona pāreju no hidrohinona hidroksilgrupas uz 1,10-fenantrolīna piridīna gredzenu slāpekli, ņemot vērā ūdeņraža atrašanās vietu Furjē starpības kartē. Piridīna gredzena C–N–C leņķa vērtība 117,70 un 117,38 ° arī neliecina uz iespējamo protonēšanu. No iegūtiem rezultātiem var uzskatīt, ka 1,10-fenantrolīna–hidrohinons (2:1) ir kokristāls.

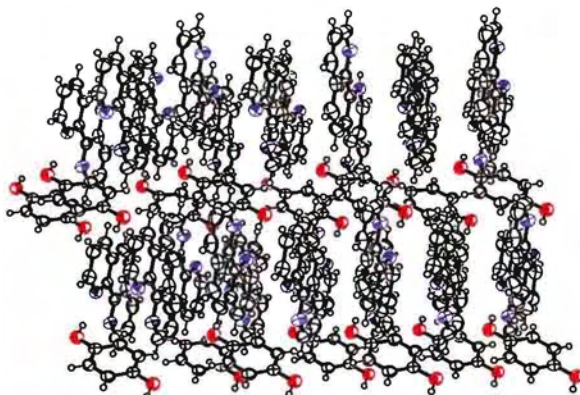
Cietā stāvoklī savienojums pastāv kā centrosimetriskais trimērs: divas 1,10-fenantrolīna molekulas ar starpmolekulāro O–H⋯N ūdeņraža saiti saista vienu hidrohinona molekulu (3.44. att.).



3.44. att. Starpmolekulāro ūdeņraža saišu veidošanās 1,10-fenantrolīna–hidrohinonā (2:1)

O–H⋯N ūdeņraža saites parametri: O⋯N 2,796(2) Å, O–H 0,86 Å, N⋯H 1,98 Å, O–H⋯N 158 °.

Kokristālam ir raksturīga slāņaina struktūra. Slāņainu struktūru veido 1,10-fenantrolīna un hidrohinona molekulu slāņi (3.45. att.).



3.45. att. 1,10-Fenantrolīna–hidrohinona (2:1) kristāliskās struktūras sakārtojums, skatoties uz ab plakni

1,10-Fenantrolīna slānī starp molekulām pastāv π – π mijiedarbība. 1,10-Fenantrolīna molekulas izvietotas ar gredzeniem viena pret otru un attālums starp gredzeniem ir 3,642 Å.

No 1,10-fenantrolīna–hidrohinona (2:1) kristāliskās struktūras datiem var secināt, ka savienojuma kristalizēšanās ar stehiometriju 2:1 ir izdevīgākā nekā 1:1, jo struktūru stabilizē ne tikai starpmolekulārā ūdeņraža saite starp vienu hidrohinona un divām 1,10-

fenantrolīna molekulām, bet arī ciešā π - π mijiedarbība. Ja 1,10-fenantrolīna–hidrohinons kristalizētos ar stehiometriju 1:1, tad noteicoša mijiedarbība iespējams būtu plašā ūdeņraža saišu tīkla veidā. Tā kā 1,10-fenantrolīnam ir liela dipola polarizējamība ($23,56 \text{ \AA}^3$ [169]), tas sekmē ciešu π - π mijiedarbību. Līdz ar to delokalizēto elektronu mijiedarbībai varētu būt enerģētiski lielākā priekšrocība par ūdeņraža saitēm. Iespējams tādēļ kristalizējot 1,10-fenantrolīna–hidrohinonu, iegūst savienojumu ar stehiometrisko attiecību 2:1.

Iespējamo 1,10-fenantrolīna–hidrohinona iegūšanu ar stehiometriju 1:1, beržot šķīdinātāja klātienē var skaidrot ar to, ka šajā gadījumā reakcijas ātrums uz fāžu sadalījuma robežas ir daudz lielāks par izšķīdinātu izejvielu reakcijas ātrumu šķīdumā. Mehāniski apstrādājot heterogēno sistēmu, uz radušās fāžu sadalījuma robežas izveidojas apstākļi, kas atvieglo masas apmaiņu starp izejvielu daļiņām. Rezultātā ir iespējams iegūt savienojumus, kuri neveidojas klasiskās kristalizācijas procesā.

3.4. Atipamezols un atipamezola hidrohlorīds

3.4.1. Atipamezola un atipamezola hidrohlorīda kristālisko formu meklējumi

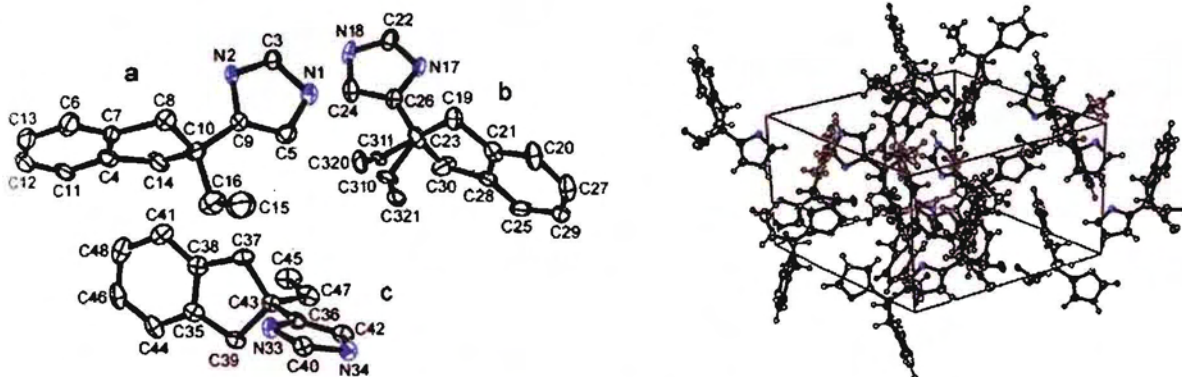
Neskatoties uz Laines un līdzautoru pētījumā [135] apgalvoto, ka atipamezola hidrohlorīds pastāv tikai vienā kristāliskajā formā, novērotās atšķirības starp šajā darbā un pētījuma autoru aprakstīto pulvera rentgendifrakcijas ainā ierosināja veikt dotā savienojuma polimorfo formu meklējumus.

Kristalizējot atipamezola hidrohlorīdu, kā arī atipamezolu no dažādiem šķīdinātājiem dažādās temperatūrās, netika konstatēta polimorfo un pseidopolimorfo formu rašanās. Līdzīgu rezultātu deva arī atipamezola hidrohlorīda izturēšana istabas temperatūrā ($20 \text{ }^\circ\text{C}$) dažādos relatīvos mitrumos. Neskatoties uz iespējamo saites rotāciju, kas savieno imidazola un 2,3-dihidroindēna grupu, eksperimentālie dati rāda, ka abi savienojumi ir konformacionāli stabili un neveido polimorfās un pseidopolimorfās formas.

3.4.2. Atipamezola un atipamezola hidrohlorīda kristāliskā un molekulārā struktūra

Atipamezola kristāliskā un molekulārā struktūra

Atipamezols kristalizējas monoklīnajā $P21$ telpiskajā grupā ar trim kristalogrāfiski neatkarīgām molekulām (a , b un c) asimetriskajā vienībā (3.46. att.).



3.46. att. Atipamezola molekulārā struktūra (pa kreisi; skaidrības labad ūdeņraža atomi nav attēloti) un kristāliskās struktūras sakārtojums (pa labi)

Atipamezola b molekulā novērotas nesakārtotības dēļ abi etilgrupas oglekļa atomi sadalīti, izmantojot *CRYSTALS* [119] datorprogrammu un katrai atomu daļai (C310, C311, C320 un C321) piešķirts aizpildījuma faktors 0,5.

Pārējie kristalogrāfiskie dati doti 3.12. tabulā, bet atomu koordinātes, saišu garumi un leņķu vērtības ir dotas 22., 23. un 24. pielikumā.

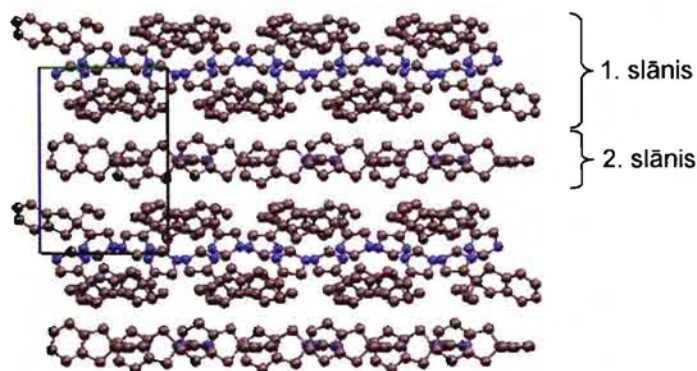
3.12. tabula

Atipamezola kristalogrāfiskie dati un struktūras precizēšanas parametri

Raksturojums	Vērtība
Empīriskā formula	$C_{14}H_{16}N_2$
Formulas masa, $g\ mol^{-1}$	212,30
Singonija	Monoklīnā
Telpiskā grupa	$P21$

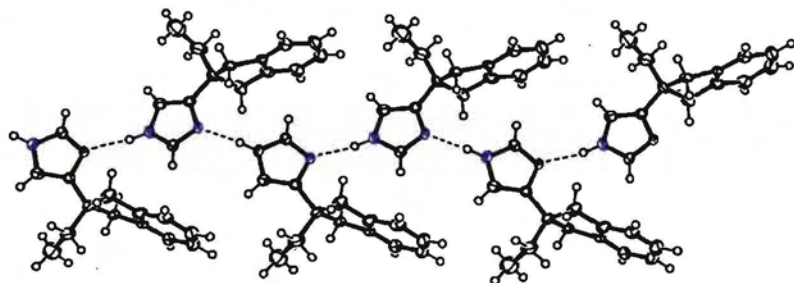
Raksturojums	Vērtība
Elementāršūnas parametri:	
a , Å	13,238(4)
b , Å	9,747(4)
c , Å	14,609(5)
β , °	107,75(4)
Elementāršūnas tilpums, V , Å ³	1795,3(1)
Molekulu skaits elementāršūnā, Z	6
Blīvums, ρ_c , g cm ⁻³	1,169
Lineārais absorbcijas koeficients, μ , mm ⁻¹	0,070
$F(000)$	674
2θ intensitāšu mērīšanas intervāls, °	2,49–27,58
Izmērīto refleksu skaits	33125
Neatkarīgo refleksu skaits	8139
Refleksu skaits ar intensitāti $I > 2\sigma(I)$	5135
Precizēto parametru skaits	452
$Goof$	0,98
$R1$ indekss [$I > 2\sigma(I)$]	0,0543
$R1$ indekss (visiem datiem)	0,0938

Atipamezola molekulas imidazola gredzens ir planāras, savukārt ciklopentāna gredzenam ir tipiskā aploksnes veida konformācija. Torsijas leņķis starp imidazola un 2,3-dihidroindēna grupu plaknēm (C–C saite) visu triju kristalogrāfiski neatkarīgu molekulu gadījuma ir bez vērā ņemamām atšķirībām: a molekulai – 83,89°, b – 84,72° un c – 88,04°. Cietā kristāliskā stāvoklī atipamezola molekulas veido slāņainu struktūru (3.47. att.).



3.47. att. Atipamezola kristāliskās struktūras sakārtojums, skatoties uz bc plakni (skaidrības labad ūdeņraža atomi nav attēloti)

Kristāliskajā struktūrā molekulas sakārtotas divos dažādos slāņos (3.44. att.). Pirmo slāni veido atipamezola *a* un *b* molekulas, bet otro slāni – tikai *c* molekulas. Ar ūdeņraža saitēm savā starpā slāņi nav saistīti, bet katrā slānī esošas viena veida kristalogrāfiski neatkarīgas molekulas ar starpmolekulāro N–H...N ūdeņraža saišu palīdzību veido supramolekulārās lineārās ķēdes (3.48. att.).



3.48. att. Starpmolekulāro ūdeņraža saišu veidošanās atipamezolā

Starpmolekulāro ūdeņraža saišu parametri ir doti 3.13. tabulā.

3.13. tabula

Atipamezola starpmolekulāras ūdeņraža saites parametri

Molekula	Ūdeņraža saite D–H...A	Garums, Å			Leņķis, ° D–H...A
		D–H	H...A	D...A	
<i>a</i>	N1–H11...N2	0,88	2,02	2,888(2)	167
<i>b</i>	N18–H18...N17	0,88	2,01	2,881(2)	167
<i>c</i>	N34–H341...N33	0,89	1,96	2,823(2)	164

Atipamezola struktūras analīze norādīja arī uz iekšmolekulārās ūdeņraža saites esamību starp ciklopentāna gredzena oglekļa atomu un imidazola gredzena slāpekli (3.14. tab.).

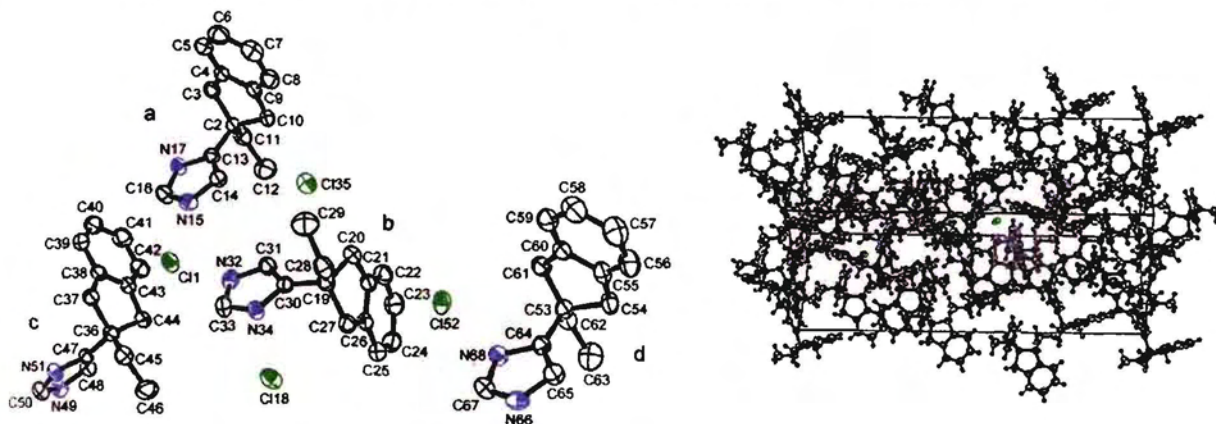
3.14. tabula

Atipamezola iekšmolekulāras ūdeņraža saites parametri

Molekula	Ūdeņraža saite D–H...A	Garums, Å			Leņķis, ° D–H...A
		D–H	H...A	D...A	
<i>a</i>	C8–H81...N2	0,99	2,47	2,989(2)	112
<i>b</i>	C19–H40...N17	0,99	2,49	2,989(2)	110
<i>c</i>	C37–H19...N33	0,99	2,58	3,026(2)	108

Atipamezola hidrohlorīda kristāliskā un molekulārā struktūra

Atipamezola hidrohlorīds kristalizējās monoklīnajā Cc telpiskajā grupā ar četrām kristalogrāfiski neatkarīgām molekulām (a , b , c un d) asimetriskajā vienībā (3.49. att.).



3.49. att. Atipamezola hidrohlorīda molekulārā struktūra (pa kreisi; skaidrības labad ūdeņraža atomi nav attēloti) un kristāliskās struktūras sakārtojums (pa labi)

Pārējie kristalogrāfiskie dati doti 3.15. tabulā, bet atomu koordinātes, saišu garumi un leņķu vērtības ir dotas 25., 26. un 27. pielikumā.

3.15. tabula

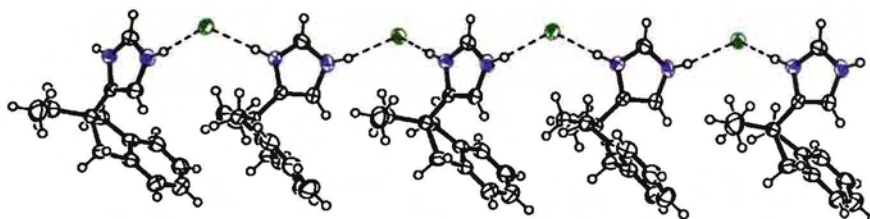
Atipamezola hidrohlorīda kristalogrāfiskie dati un struktūras precizēšanas parametri

Raksturojums	Vērtība
Empīriskā formula	$C_{14}H_{16}ClN_2$
Formulas masa, $g\ mol^{-1}$	248,76
Singonija	Monoklīnā
Telpiskā grupa	Cc
Elementāršūnas parametri:	
a , Å	12,052(1)
b , Å	32,561(9)
c , Å	13,668(5)
β , °	102,64(1)
Elementāršūnas tilpums, V , Å ³	5233(2)
Molekulu skaits elementāršūnā, Z	16
Blīvums, ρ_c , $g\ cm^{-3}$	1,263
Lineārais absorbcijas koeficients, μ , mm^{-1}	2,402
$F(000)$	2112
2θ intensitāšu mērīšanas intervāls, °	2,71–67,95
Izmērīto refleksu skaits	10021
Neatkarīgo refleksu skaits	5013

Raksturojums	Vērtība
Refleksu skaits ar intensitāti $I > 3\sigma(I)$	4433
Precizēto parametru skaits	614
<i>Goof</i>	0,99
<i>R1</i> indekss [$I > 3\sigma(I)$]	0,0302
<i>R1</i> indekss (visiem datiem)	0,0330

Tapāt kā atipamezola gadījumā atipamezola hidrohlorīdam imidazola gredzens ir planārs, bet ciklopentāna gredzenam ir aploksnes veida konformācija. Torsijas leņķis starp imidazola un 2,3-dihidroindēna grupu plaknēm (C–C saite) visu četru kristalogrāfiski neatkarīgu molekulu gadījuma salīdzinājumā ar atipamezola datiem būtiski neatšķiras: *a* molekulai – 84,95°, *b* – 86,12°, *c* – 85,77° un *d* – 87,79°.

Atipamezola hidrohlorīda struktūras analīze uzrāda starpmolekulāro ūdeņraža saišu veidošanos savienojumā kristāliskajā struktūrā. Garas supramolekulārās ķēdes veidojas, pateicoties N–H...Cl ūdeņraža saitēm, kas saista divas *d* molekulas un hlora jonu (3.50. att.).



3.50. att. Supramolekulārās lineārās ķēdes veida ūdeņraža saišu motīvs atipamezola hidrohlorīda struktūrā starp *d* molekulām un hlora jonu

Turpretim *a*, *b*, *c* molekulas un hlora joni saistoties ar N–H...Cl ūdeņraža saišu palīdzību, izveido cita veida garas lineārās ķēdes (3.51. att.).



3.51. att. Supramolekulārās lineārās ķēdes ūdeņraža saišu motīvs atipamezola hidrohlorīda struktūrā starp *a*, *b*, *c* molekulām un hlora jonu

Starpmolekulāro ūdeņraža saišu parametri ir doti 3.16. tabulā.

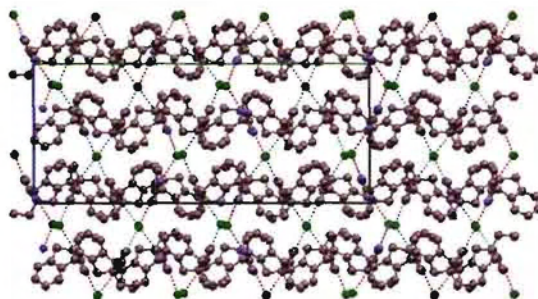
3.16. tabula

Atipamezola hidrohlorīda starpmolekulāro ūdeņraža saišu parametri

Molekula	Ūdeņraža saite D–H...A	Garums, Å			Leņķis, °
		D–H	H...A	D...A	D–H...A
<i>a</i>	N15–H15...Cl1	0,86	2,20	3,061(2)	173
	N17–H17...Cl35 ^I	0,87	2,29	3,136(2)	164
<i>b</i>	N32–H32...Cl1	0,88	2,15	3,025(2)	173
	N34–H34...Cl8	0,86	2,26	3,104(2)	171
<i>c</i>	N49–H49...Cl18 ^{II}	0,86	2,20	3,056(2)	169
	N51–H51...Cl35 ^{III}	0,84	2,33	3,144(2)	164
<i>d</i>	N66–H66...Cl52 ^{IV}	0,86	2,24	3,082(2)	167
	N68–H68...Cl52	0,87	2,20	3,054(2)	169

Simetrijas kods: (i) $\frac{1}{2}+x, \frac{1}{2}-y, \frac{1}{2}+z$; (ii) $1+x, y, 1+z$; (iii) $1+x, y, z$; (iv) $x, -y, -1/2+z$

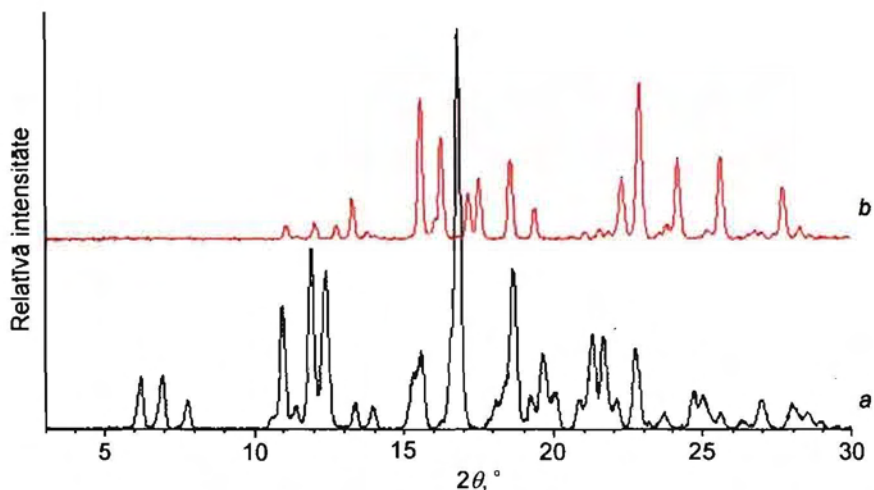
Cietam savienojumam ir slāņaina struktūra, kas sastāv no atsevišķiem atipamezola molekulu un hlora jonu slāņiem. Slāņi savā starpā saistīti ar N–H...Cl starpmolekulārām ūdeņraža saitēm (3.52. att.).



3.52. att. Atipamezola hidrohlorīda kristāliskās struktūras sakārtojums, skatoties uz *bc* plakni (skaidrības labad ūdeņraža atomi nav attēloti)

3.4.3. Atipamezola un atipamezola hidrohlorīda raksturošana

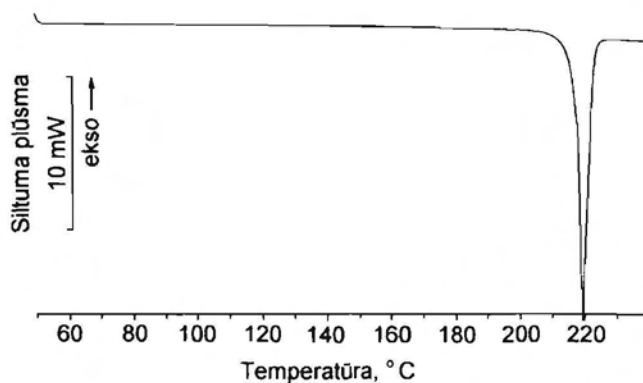
Atipamezola un atipamezola hidrohlorīda pulvera rentgendifrakcijas aina ir dota 3.53. attēlā.



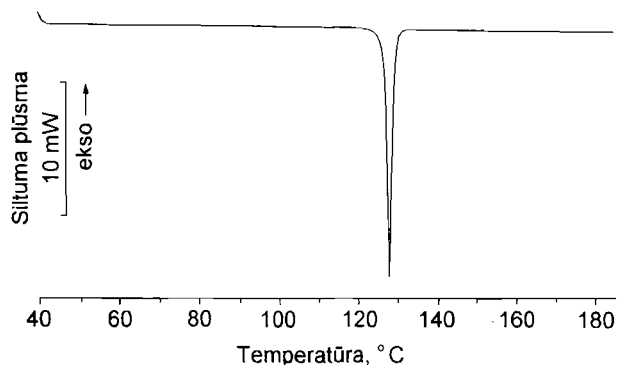
3.53. att. Atipamezola (a) un atipamezola hidrohlorīda (b) pulvera rentgendifrakcijas aina

Abu savienojumu pulvera rentgendifrakcijas aina atbilst teorētiskai difrakcijas ainai, kuru iegūst no monokristāla datiem. No šīm vielām literatūrā [135] ir aprakstīta tikai atipamezola hidrohlorīda pulvera rentgendifrakcijas aina. Salīdzinot literatūrā aprakstīto (1.26. att.) ar darba ietvaros iegūtiem difrakcijas datiem, ir novērojamas nesakritības. Tika pieļauts, ka literatūrā dotajam atipamezola hidrohlorīda paraugam atšķirības datus varēja rasties paraugu nepilnīgas saberšanas rezultātā vai kādas vielas piemaisījuma dēļ.

Atipamezola un atipamezola hidrohlorīda DSK dati (3.54. un 3.55. att.) neliecina par fāžu pārejām, kas norādītu uz polimorfo formu esamību.



3.54. att. Atipamezola hidrohlorīda DSK līkne



3.55. att. Atipamezola DSK līkne

Atipamezola hidrochlorīda kušanas temperatūra (219,16 °C), atbilstoši jonu tipa savienojumam, ir augstāka nekā atipamezolam (127,83 °C). Attiecīgi kušanas siltums sāļim ir lielāks ($-40,00 \text{ kJ mol}^{-1}$), salīdzinot ar bāzes kušanas siltumu ($-19,74 \text{ kJ mol}^{-1}$). Var atzīmēt, ka atipamezola hidrochlorīda kušanas temperatūra labi sakrīt ar literatūrā [135] norādīto temperatūru (219,8 °C).

Tādējādi veiktais pētījums parāda cik dažādas var būt FAV kristāliskās formas, to iegūšana, struktūra un īpašības. Dziļas zināšanas šajā jomā ļaus ne tikai samazināt šīm pētījumiem patērēto laiku, bet jau arī spert pirmos soļus FAV termodinamisko, kinētisko un strukturālo īpatnību prognozēšanai.

SECINĀJUMI

1. Ftorafūra polimorfismu nosaka molekulas konformacionālais elastīgums un sakārtojuma atšķirības, kuru pamatā ir divi starpmolekulāro ūdeņraža saišu veidošanas veidi. *Ab initio* aprēķini rāda, ka stabilākā ir ftorafūra α formas b molekulas, β formas, ϵ formas a un b molekulu konformācija, kuras atrodas tuvu globālajam enerģētiskajam minimumam. Izvirzīta hipotēze par pārejas stāvokļa veidošanos divos šķīdinātājos – etanolā un ūdenī, kas sekmē attiecīgi ftorafūra β un ϵ polimorfo formu kristalizāciju.
2. Ksilazīna hidrochlorīda monohidrāts pieder pie savrupo hidratu grupas. Savienojuma kristālisko struktūru veido centrosimetriskis seškomponentu klasteris, kas piešķir savienojumam stabilitāti. Ksilazīna hidrochlorīda monohidrāts 25 °C temperatūrā dehidratējas relatīvā mitrumā mazākā par 10%.
3. Droperidola hemihidrāts ir nestehiometriskais kanālveida hidratāts, kurā struktūrā ūdens molekulas atrodas apļveida kanālos paralēli b kristalogrāfiskajai asij. Ūdens saturs droperidolā ir atkarīgs no gaisa relatīvā mitruma.
4. Sigetīns pastāv divās kristāliskajās formās: bezūdens un stehiometriskajā dihidrātā, kas pieder pie jonu koordinācijas hidratu grupas. Abu sigetīna formu fāžu savstarpējās pārejas ātrums ir atkarīgs no temperatūras un relatīvā mitruma, un šīs pārejas kinētiskās līknes apraksta eksponentfunkcija. Konstruētā fāžu diagramma parāda, ka 25 °C temperatūrā sigetīna dihidrāts ir stabils un dehidratējas zem 20% relatīvā mitruma, kas skaidrojams ar stiprām koordinatīvām saitēm starp kālija jonu un ūdens molekulām.
5. Kokristalizējot nikotīnamīdu ar fumārskābi, ir iespējams iegūt kokristālus ar dažādu stehiometriju. Atšķirības stehiometrijā nosaka amīda–skābes heterosintona veidošanās nikotīnamīda–fumārskābes (1:1) kokristālā un amīda–amīda homosintona veidošanās kokristālā ar stehiometriju 2:1, kā arī dažāda fumārskābes konformācija savienojumos. Kokristāls ar stehiometriju 1:1 ir termiski stabilāks, jo struktūras pamatā enerģētiski izdevīgākais amīda–skābes heterosintons.
6. 1,10-Fenantrolīna un hidrohinona kokristalizācijas rezultātā iegūts 1,10-fenantrolīna–hidrohinona kokristāls ar stehiometriju 2:1, kas kristāliskā stāvoklī pastāv centrosimetriskā trimēra veidā. Sabaržot 1,10-fenantrolīnu un hidrohinonu attiecībā 1:1

etanola klātienē, ir novērota jaunās fāzes veidošanās, kas iespējams var būt 1,10-fenantrolīna–hidrohinona kokristāls ar stehiometriju 1:1.

7. Gan atipamezols, gan atipamezole hidrohlorīds pastāv vienā kristāliskajā formā. Abiem savienojumiem ir raksturīga slāņveida kristāliskā struktūra, kurā molekulas saistītas supramolekulārās lineārās ķēdēs.

PUBLIKĀCIJU SARAKSTS

Zinātniskās publikācijas:

1. *A. Actiņš, S. Beļakovs, L. Orola, M. V. Veidis.* The molecular and crystal structure of a novel form of tegafur. *Latvijas Ķīmijas Žurnāls*, 2006, Nr. 2, 120–124.
2. *A. Actins, R. Arajs, S. Belakovs, L. Orola, M. V. Veidis.* The crystal and molecular structure of a polymorph and a pseudo-polymorph of droperidol. *Journal of Chemical Crystallography*, 2008, **38**, 169–174.
3. *L. Orola, M. V. Veidis, S. Belyakov, A. Actins.* Dipotassium 4,4'-(hexane-3,4-diyl)bis(benzenesulfonate) dihydrate. *Acta Crystallographica*, 2008, **E64**, m1027.
4. *M. V. Veidis, L. Orola, R. Arajs.* *N*-(2,6-Dimethylanilino)-5,6-dihydro-4*H*-1,3-thiazin-3-ium chloride monohydrate. *Acta Crystallographica*, 2008, **E64**, o1062.
5. *L. Orola, M. V. Veidis.* Nicotinamide fumaric acid supramolecular cocrystals: diversity of stoichiometry. *CrystEngComm*, 2009, **11**, 415–417.
6. *L. Orola, M. V. Veidis, A. Actins.* A Study of the Phase Boundary of Sygethin. *Latvijas Ķīmijas Žurnāls*, 2009, Nr. 2, 111–118.
7. *L. Orola, M. V. Veidis, I. Mutikainen, R. Arajs.* The crystal and molecular structure of atipamezole base and atipamezole hydrochloride. *Journal of Chemical Crystallography*, 2010, **40**, 302–305.

Konferenču tēzes:

1. *Andris Actiņš, Reinis Arājs, Liāna Orola and Miķelis V. Veidis.* The crystal and molecular structure of a pseudo-polymorph of droperidol. 19th Nordic Structural Chemistry Meeting, Spatind Hoyfjellshotell, Norway, January 8–11, 2007,
2. *L. Orola, M. V. Veidis, A. Actins, R. Arajs.* A Study of the Phase Boundary of Sygethin. 19th International symposium on Pharmaceutical & Biomedical Analysis, Gdansk, Poland, June 8–12, 2008,

PIELIKUMI

Ftorafūra ε polimorfās formas atomu (izņemot ūdeņraža atomus) koordinātes (x , y , z) un ekvivalentais izotropiskais temperatūrfaktors (U_{eq})

Atoms	x	y	z	$U_{eq}, \text{Å}^2$
N1a	-0,0240(1)	0,1691(3)	0,8580(1)	0,038(1)
C2a	-0,0144(1)	0,3082(4)	0,9138(1)	0,039(1)
O2a	-0,0621(1)	0,4859(3)	0,9036(1)	0,049(1)
N3a	0,0521(1)	0,2346(3)	0,9812(1)	0,041(1)
C4a	0,1064(1)	0,0329(4)	0,9993(1)	0,041(1)
O4a	0,1605(1)	-0,0182(3)	1,0618(1)	0,059(1)
C5a	0,0905(2)	-0,0981(3)	0,9372(1)	0,040(1)
F5a	0,1412(1)	-0,2975(2)	0,9492(1)	0,057(1)
C6a	0,0286(2)	-0,0320(4)	0,8706(1)	0,039(1)
C1'a	-0,0983(2)	0,2381(4)	0,7831(1)	0,042(1)
C2'a	-0,1973(2)	0,1619(5)	0,7664(1)	0,053(1)
C3'a	-,02029(2)	-0,0820(5)	0,7372(1)	0,054(1)
C4'a	-0,1478(2)	-0,0584(4)	0,6974(1)	0,049(1)
O5'a	-0,0771(1)	0,1238(3)	0,7343(1)	0,045(1)
N1b	0,4223(1)	0,1013(4)	1,0733(1)	0,053(1)
C2b	0,4917(2)	-0,0675(4)	1,0923(1)	0,053(1)
O2b	0,5618(1)	-0,0774(4)	1,1512(1)	0,077(1)
N3b	0,4765(1)	-0,2246(4)	1,0389(1)	0,046(1)
C4b	0,3978(2)	-0,2415(4)	0,9717(1)	0,045(1)
O4b	0,3888(1)	-0,3995(3)	0,9299(1)	0,060(1)
C5b	0,3312(2)	-0,0551(4)	0,9576(1)	0,048(1)
F5b	0,2538(1)	-0,0475(3)	0,8913(1)	0,067(1)
C6b	0,3437(2)	0,1053(5)	1,0061(1)	0,053(1)
C1'b	0,4360(2)	0,2823(6)	1,1281(2)	0,065(1)
C2'b	0,4022(6)	0,2021(9)	1,1809(3)	0,107(2)
C3'b	0,3305(3)	0,3727(11)	1,1735(2)	0,105(2)
C4'b	0,3086(4)	0,5099(8)	1,1143(3)	0,112(2)
O5'b	0,3794(2)	0,4756(3)	1,0939(1)	0,078(1)

Ftorafūra ϵ polimorfās formas saišu garumi

Saite	Garums, Å	Saite	Garums, Å
N1a – C6a	1,375(3)	N1b – C6b	1,371(3)
N1a – C2a	1,376(2)	N1b – C2b	1,378(3)
N1a – C1'a	1,507(2)	N1b – C1'b	1,497(3)
C2a – O2a	1,228(2)	C2b – O2b	1,211(3)
C2a – N3a	1,372(3)	C2b – N3b	1,376(3)
N3a – C4a	1,385(3)	N3b – C4b	1,375(3)
N3a – H3a	0,84(3)	N3b – H3b	0,81(3)
C4a – O4a	1,219(2)	C4b – O4b	1,228(3)
C4a – C5a	1,432(3)	C4b – C5b	1,436(3)
C5a – C6a	1,330(3)	C5b – C6b	1,323(3)
C5a – F5a	1,353(2)	C5b – F5b	1,352(2)
C6a – H6a	0,95(2)	C6b – H6b	0,99(2)
C1'a – O5'a	1,402(2)	C1'b – O5'b	1,393(4)
C1'a – C2'a	1,512(3)	C1'b – C2'b	1,537(6)
C1'a – H1a	0,99(2)	C1'b – H1b	0,89(3)
C2'a – C3'a	1,515(4)	C2'b – C3'b	1,458(7)
C2'a – H21a	0,94(2)	C2'a – H21b	0,72(5)
C2'a – H22a	0,96(3)	C2'b – H22b	0,84(2)
C3'a – C4'a	1,497(3)	C3'b – C4'b	1,379(6)
C3'a – H31a	0,99(3)	C3'b – H31b	0,82(5)
C3'a – H32a	0,90(3)	C3'b – H32b	1,22(7)
C4'a – O5'a	1,458(3)	C4'b – O5'b	1,414(4)
C4'a – H41a	0,97(3)	C4'b – H41b	1,89(5)
C4'a – H42a	1,01(3)	C4'b – H42b	1,28(10)

Ftorafūra ϵ polimorfās formas saišu leņķi

Leņķis	Vērtība, °	Leņķis	Vērtība, °
C6a – N1a – C2a	121,24(17)	C6b – N1b – C2b	121,2(2)
C6a – N1a – C1'a	121,30(16)	C6b – N1b – C1'b	120,9(2)
C2a – N1a – C1'a	117,37(16)	C2b – N1b – C1'b	117,9(2)
O2a – C2a – N3a	122,61(18)	O2b – C2b – N3b	123,1(2)
O2a – C2a – N1a	122,10(18)	O2b – C2b – N1b	121,8(2)
N3a – C2a – N1a	115,29(18)	N3b – C2b – N1b	115,1(2)
C2a – N3a – C4a	127,63(18)	C2b – N3b – C4b	127,5(2)
C2a – N3a – H3a	116,6(17)	C2b – N3b – H3b	115,69(19)
C4a – N3a – H3a	115,7(17)	C4b – N3b – H3b	116,6(19)
O4a – C4a – N3a	121,4(2)	O4b – C4b – N3b	122,0(2)
O4a – C4a – C5a	126,5(2)	O4b – C4b – C5b	125,8(2)
N3a – C4a – C5a	112,11(17)	N3b – C4b – C5b	112,1(2)
C6a – C5a – F5a	120,64(18)	C6b – C5b – F5b	120,4(2)
C6a – C5a – C4a	122,66(19)	C6b – C5b – C4b	122,7(2)
F5a – C5a – C4a	116,69(17)	F5b – C5b – C4b	116,9(2)
C5a – C6a – N1a	120,98(19)	C5b – C6b – N1b	121,0(2)
C5a – C6a – H6a	121,4(13)	C5b – C6b – H6b	123,5(14)
N1a – C6a – H6a	117,6(13)	N1b – C6b – H6b	115,4(14)
O5'a – C1'a – N1a	108,03(16)	O5'b – C1'b – N1b	109,5(2)
O5'a – C1'a – C2'a	107,22(18)	O5'b – C1'b – C2'b	104,4(3)
N1a – C1'a – C2'a	111,73(17)	N1b – C1'b – C2'b	113,1(3)
O5'a – C1'a – H1a	109,5(13)	O5'b – C1'b – H1b	114(2)
N1a – C1'a – H1a	106,8(13)	N1b – C1'b – H1b	102,5(19)
C2'a – C1'a – H1a	113,4(13)	C2'b – C1'b – H1b	113,1(19)
C1'a – C2'a – C3'a	102,05(19)	C1'b – C2'b – C3'b	105,1(3)
C1'a – C2'a – H21a	106,5(14)	C1'b – C2'b – H21b	102(4)
C3'a – C2'a – H21a	111,5(15)	C3'b – C2'b – H21b	112(4)
C1'a – C2'a – H22a	112,5(16)	C1'b – C2'b – H22b	134,1(18)
C3'a – C2'a – H22a	114,4(16)	C3'b – C2'b – H22b	96(2)
H21a – C2'a – H22a	110(2)	H21b – C2'b – H22b	107(4)
C4'a – C3'a – C2'a	102,4(2)	C4'b – C3'b – C2'b	108,5(3)
C4'a – C3'a – H31a	109,8(14)	C4'b – C3'b – H31b	121(3)
C2'a – C3'a – H31a	111,3(15)	C2'b – C3'b – H31b	126(4)
C4'a – C3'a – H32a	111,7(18)	C4'b – C3'b – H32b	97(3)
C2'a – C3'a – H32a	111,8(18)	C2'b – C3'b – H32b	108(3)
H31a – C3'a – H32a	110(2)	H31b – C3'b – H32b	88(4)
O5'a – C4'a – C3'a	106,12(18)	O5'b – C4'b – C3'b	108,5(4)
O5'a – C4'a – H41a	107,1(14)	O5'b – C4'b – H41b	125(3)
C3'a – C4'a – H41a	112,6(15)	C3'b – C4'b – H41b	113(3)
O5'a – C4'a – H42a	106,5(15)	O5'b – C4'b – H42b	98(4)
C3'a – C4'a – H42a	112,9(14)	C3'b – C4'b – H42b	112(4)

3. pielikuma turpinājums

Leņķis	Vērtība, °	Leņķis	Vērtība, °
H41a – C4'a – H42a	111(2)	H41b – C4'b – H42b	99(5)
C1'a – O5'a – C4'a	109,20(16)	C1'b – O5'b – C4'b	111,4(3)

Ksilazīna hidrochlorīda monohidrāta atomu (izņemot ūdeņraža atomus) koordinātes (x , y , z)
un ekvivalentais izotropiskais temperatūrfaktors (U_{eq})

Atoms	x	y	z	$U_{eq}, \text{Å}^2$
S1	0,72343(3)	0,06408(5)	0,19253(3)	0,0234
C2	0,79732(14)	-0,11421(19)	0,19970(14)	0,0244
C3	0,90751(14)	-0,0827(2)	0,19854(14)	0,0252
C4	0,90283(13)	-0,0099(2)	0,08935(14)	0,0244
N5	0,84522(11)	0,13793(17)	0,06888(12)	0,0225
C6	0,76970(12)	0,17936(19)	0,10687(13)	0,0199
N7	0,72435(11)	0,31807(16)	0,08222(11)	0,0217
C8	0,65460(13)	0,37922(18)	0,13689(14)	0,0210
C9	0,69975(13)	0,4718(2)	0,23077(14)	0,0224
C10	0,63438(14)	0,5346(2)	0,28445(15)	0,0278
C11	0,52719(15)	0,5046(2)	0,24466(17)	0,0319
C12	0,48404(14)	0,4128(2)	0,15214(17)	0,0300
C13	0,54694(13)	0,3482(2)	0,09525(15)	0,255
C14	0,49879(15)	0,2481(2)	-0,00495(16)	0,0319
C15	0,81647(13)	0,4980(2)	0,27462(14)	0,0249
Cl16	0,18401(3)	0,10294(5)	0,51765(3)	0,0238
O17	0,94136(9)	0,31268(14)	-0,05720(10)	0,0272

Ksilazīna hidrohlorīda monohidrāta saišu garumi

Saite	Garums, Å
S1-C2	1,8215(17)
S1-C6	1,7403(16)
C2-C3	1,512(2)
C2-H21	0,959
C2-H22	0,964
C3-C4	1,513(2)
C3-H31	0,971
C3-H32	0,952
C4-N5	1,474(2)
C4-H41	0,977
C4-H42	0,961
N5-C6	1,312(2)
N5-H5	0,866
C6-N7	1,336(2)
N7-C8	1,442(2)
N7-C7	0,870
C8-C9	1,404(2)
C8-C13	1,395(2)
C9-C10	1,391(2)
C9-C15	1,501(2)
C10-C11	1,387(3)
C10-H10	0,936
C11-C12	1,383(3)
C11-H11	0,950
C12-C13	1,401(3)
C12-H12	0,942
C13-C14	1,504(3)
C14-H141	0,964
C14-H142	0,961
C14-H143	0,966
C15-H151	0,963
C15-H152	0,957
C15-H153	0,967
O17-H171	0,825
O17-H172	0,829

Ksilazīna hidrohlorīda monohidrāta saišu leņķi

Leņķis	Vērtība, °	Leņķis	Vērtība, °
C2-S1-C6	102,42(8)	C9-C8-C13	122,61(15)
S1-C2-C3	111,57(12)	C8-C9-C10	118,55(16)
S1-C2-H21	107,2	C8-C9-C15	120,71(15)
C3-C2-H21	109,3	C10-C9-C15	120,71(16)
S1-C2-H22	109,2	C9-C10-C11	119,76(17)
C3-C2-H22	109,9	C9-C10-H10	119,4
H21-C2-H22	109,7	C11-C10-H10	120,8
C2-C3-C4	109,91(14)	C10-C11-C12	120,93(16)
C2-C3-H31	108,6	C10-C11-H11	118,6
C4-C3-H31	108,9	C12-C11-H11	120,5
C2-C3-H32	110,3	C11-C12-C13	121,14(16)
C4-C3-H32	109,0	C11-C12-H12	120,4
H31-C3-H32	110,2	C13-C12-H12	118,5
C3-C4-N5	112,65(13)	C12-C13-C8	117,01(16)
C3-C4-H41	108,4	C12-C13-C14	120,45(16)
N5-C4-H41	108,0	C8-C13-C14	122,53(16)
C3-C4-H42	109,2	C13-C14-H141	110,2
N5-C4-H42	109,1	C13-C14-H142	112,1
H41-C4-H42	109,3	H141-C14-H142	108,5
C4-N5-C6	126,70(14)	C13-C14-H143	109,2
C4-N5-H5	116,2	H141-C14-H143	108,5
C6-N5-H5	116,9	H142-C14-H143	108,3
S1-C6-N5	123,83(13)	C9-C15-H151	109,9
S1-C6-N7	115,66(12)	C9-C15-H152	110,8
N5-C6-N7	120,50(15)	H151-C15-H152	108,8
C6-N7-C8	122,35(13)	C9-C15-H153	109,3
C6-N7-H7	118,9	H151-C15-H153	108,8
C8-N7-H7	117,6	H152-C15-H153	109,3
N7-C8-C9	117,10(14)	H171-O17-H172	106,9
N7-C8-C13	120,28(15)		

Droperidola hemihidrāta atomu (izņemot ūdeņraža atomus) koordinātes (x , y , z) un ekvivalents izotropiskais temperatūrfaktors (U_{eq})

Atoms	x	y	z	$U_{eq}, \text{Å}^2$
O1	0,0068(3)	0,18289(18)	0,56232(12)	0,0622
C2	-0,1583(4)	0,1158(3)	0,58191(17)	0,0514
N3	-0,3081(3)	0,1689(2)	0,63432(13)	0,0498
C4	-0,6623(4)	0,0610(3)	0,68120(17)	0,0588
C5	-0,7938(5)	-0,0658(3)	0,6734(2)	0,0704
C6	-0,7386(5)	-0,1837(3)	0,6255(2)	0,0746
C7	-0,5531(5)	-0,1821(3)	0,58347(19)	0,0658
N8	-0,2280(4)	-0,0209(2)	0,55705(14)	0,0574
C9	-0,4763(4)	0,0623(2)	0,63937(15)	0,0498
C10	-0,4222(4)	-0,0576(3)	0,59054(17)	0,0533
C11	-0,2944(4)	0,3113(2)	0,67257(16)	0,0459
C12	-0,4554(4)	0,3747(3)	0,66006(17)	0,0567
C13	-0,4557(4)	0,5209(3)	0,7013(2)	0,0627
N14	-0,2890(3)	0,57558(19)	0,77030(14)	0,0492
C15	-0,0832(4)	0,5356(3)	0,7459(2)	0,0604
C16	-0,0980(4)	0,3816(2)	0,72823(18)	0,0558
C17	-0,2658(4)	0,7250(2)	0,79675(19)	0,0571
C18	-0,4620(4)	0,7717(2)	0,83863(18)	0,0547
C19	-0,4409(4)	0,9260(2)	0,85970(17)	0,0517
C20	-0,6291(4)	0,9770(3)	0,90207(16)	0,0506
O21	-0,7633(3)	0,89842(19)	0,92830(15)	0,0775
C22	-0,6557(4)	1,1229(2)	0,91161(15)	0,0479
C23	-0,5081(5)	1,2200(3)	0,88623(18)	0,0581
C24	-0,5422(5)	1,3528(3)	0,89261(19)	0,0653
C25	-0,7269(5)	1,3860(3)	0,92627(19)	0,0633
C26	-0,8775(5)	1,2957(3)	0,9541(2)	0,0692
C27	-0,8409(4)	1,1638(3)	0,94631(18)	0,0600
F28	-0,7657(3)	1,51557(17)	0,93118(13)	0,0923
O29	0,1675(13)	0,4380(6)	0,5208(5)	0,1491

Droperidola hemihidrāta saišu garumi

Saite	Garums, Å	Saite	Garums, Å
O1-C2	1,236(3)	N8-C10	1,380(3)
N14-C17	1,465(3)	N8-H8	0,864
N14-C15	1,459(3)	C23-C24	1,380(4)
N14-C13	1,455(3)	C23-H23	0,939
N3-C11	1,431(3)	C9-C10	1,398(3)
N3-C2	1,384(3)	C9-C4	1,370(4)
N3-C9	1,402(3)	C12-C13	1,489(3)
C20-C22	1,493(4)	C12-H12	0,940
C20-C19	1,495(3)	C15-H151	0,978
C20-C21	1,216(3)	C15-H152	0,985
C18-C18	1,511(3)	C13-H132	0,979
C18-C17	1,520(3)	C13-H131	0,970
C18-H182	0,981	C10-C7	1,372(4)
C18-H181	0,974	C4-C5	1,391(4)
F28-C25	1,362(3)	C4-H4	0,952
C22-C23	1,380(3)	C25-C26	1,366(4)
C22-C27	1,393(4)	C25-C24	1,359(4)
C19-H191	0,978	C7-C6	1,369(4)
C19-H192	0,962	C7-H7	0,936
C17-H171	0,968	C26-C27	1,374(4)
C17-H172	0,994	C26-H26	0,939
C11-C16	1,485(4)	C24-H24	0,949
C11-C12	1,315(4)	C27-H27	0,952
C16-C15	1,513(4)	C5-C6	1,379(4)
C16-H161	0,977	C5-H5	0,943
C16-H162	0,972	C6-H6	0,942
N8-C2	1,352(3)		

Droperidola hemihidrāta saišu leņķi

Leņķis	Vērtība, °	Leņķis	Vērtība, °
C17-N14-C15	110,6(2)	C24-C23-H23	118,9
C17-N14-C13	111,0(2)	N3-C9-C10	106,3(2)
C15-N14-C13	110,8(2)	N3-C9-C4	132,0(2)
C11-N3-C2	124,2(2)	C10-C9-C4	121,7(2)
C11-N3-C9	126,68(19)	C11-C12-C13	122,7(2)
C2-N3-C9	109,00(19)	C11-C12-H12	119,1
C22-C2-C19	120,7(2)	C13-C12-H12	118,2
C22-C20-O21	119,6(2)	C16-C15-N14	111,2(2)
C19-C20-O21	119,7(2)	C16-C15-H151	110,8
C19-C18-C17	111,9(2)	N14-C15-H151	108,9
C19-C18-H182	109,0	C16-C15-H152	109,1
C17-C18-H182	108,6	N14-C15-H152	107,6
C19-C18-H181	108,9	H151-C15-H152	109,1
C17-C18-H181	109,4	C12-C13-N14	113,1(2)
H182-C18-H181	108,9	C12-C13-H132	109,5
C20-C22-C23	123,5(2)	N14-C13-H132	109,2
C20-C22-C27	118,7(2)	C12-C13-H131	108,8
C23-C22-C27	117,7(2)	N14-C13-H131	107,0
C18-C19-C20	113,9(2)	H132-C13H131	109,2
C18-C19-H191	110,1	C9-C10-N8	107,2(2)
C20-C19-H191	107,8	C9-C10-C7	121,0(3)
C18-C19-H192	110,5	N8-C10-C7	131,8(2)
C20-C19-H192	107,8	C9-C4-C5	116,7(3)
H191-C19-H192	106,5	C9-C4-H4	121,1
C18-C17-N14	112,9(2)	C5-C4-H4	122,3
C18-C17-H171	108,8	F28-C25-C26	118,2(3)
N14-C17-H171	108,7	F28-C25-C24	118,2(3)
C18-C17-H172	108,7	C26-C25-C24	123,5(3)
N14-C17-H172	109,8	C10-C7-C6	117,3(3)
H171-C17-H172	107,8	C10-C7-H7	120,8
N3-C11-C16	117,7(2)	C6-C7-H7	121,9
N3-C11-C12	120,1(2)	C25-C26-C27	117,9(3)
C16-C11-C12	122,2(2)	C25-C26-H26	120,6
C11-C16-C15	110,8(2)	C27-C26-H26	121,4
C11-C16-H161	109,7	C23-C24-C25	117,4(3)
C15-C16-H161	108,4	C23-C24-H24	121,5
C11-C16-H162	109,1	C25-C24-H24	121,1
C15-C16-H162	109,0	C22-C27-C26	121,3(3)
H161-C16-H162	109,8	C22-C27-H27	118,8
C2-N8-C10	110,5(2)	C26-C27-H27	119,9
C2-N8-H8	125,4	C4-C5-C6	121,2(3)

9. pielikuma turpinājums

Leņķis	Vērtība, °	Leņķis	Vērtība, °
C10-N8-H8	124,1	C4-C5-H5	118,5
N3-C2-N8	107,0(2)	C6-C5-H5	120,3
N3-C2-O1	125,5(2)	C5-C6-C7	122,0(3)
N8-C2-O1	127,5(2)	C5-C6-H6	118,2
C22-C23-C24	122,0(3)	C7-C6-H6	119,7
C22-C23-H23	119,0		

Sigētīna dihidrāta atomu (izņemot ūdeņraža atomus) koordinātes (x , y , z) un ekvivalentais izotropiskais temperatūrfaktors (U_{eq})

Atoms	x	y	z	$U_{eq}, \text{Å}^2$
C1	0,5804(7)	-0,0364(6)	0,0370(2)	0,0454
C2	0,4756(6)	0,0667(5)	0,1221(2)	0,0398
C3	0,5685(7)	0,2183(5)	0,1527(2)	0,0455
C4	0,4714(7)	0,3172(5)	0,2292(2)	0,0431
C5	0,2797(5)	0,2595(5)	0,27676(19)	0,0324
S6	0,15644(14)	0,37197(12)	0,37713(5)	0,0329
O7	0,1593(5)	0,1938(4)	0,44237(15)	0,0503
O8	-0,0830(4)	0,4813(4)	0,36269(17)	0,0476
O9	0,3068(5)	0,5041(5)	0,39615(18)	0,0554
C10	0,1865(7)	0,1054(7)	0,2483(2)	0,0490
C11	0,2858(7)	0,0092(8)	0,1721(3)	0,0564
C12	0,6723(9)	-0,2695(7)	0,0533(3)	0,0589
C13	0,8749(8)	-0,3309(7)	0,1140(3)	0,0603
K14	0,67561(14)	0,20792(11)	0,48854(5)	0,0427
O15	0,3244(5)	0,1011(4)	0,62693(19)	0,0594

Sīgetīna dihidrāta saišu garumi

Saite	Garums, Å
C1-C1	1,518(7)
C1-C2	1,525(4)
C1-C12	1,505(6)
C1-H11	0,993
C2-C3	1,382(5)
C2-C11	1,386(5)
C3-C4	1,393(4)
C3-H31	0,938
C4-C5	1,380(5)
C4-H41	0,961
C5-S6	1,773(3)
C5-C10	1,382(5)
S6-O7	1,456(3)
S6-O8	1,452(2)
S6-O9	1,442(3)
C10-C11	1,383(5)
C10-H101	0,952
C11-H111	0,952
C12-C13	1,542(6)
C12-H121	0,980
C12-H122	0,982
C13-H131	0,975
C13-H132	0,972
C13-H133	0,971
O15-H5	0,844
O15-H13	0,832
K14-O9	2,733(3)
K14-O7	2,736(3)
K14-O15	2,816(3)
K14-O7	2,834(3)
K14-O9	2,934(3)
K14-O15	2,937(3)
K14-O8	2,970(3)
K14-O7	3,211(3)

Sīgetīna dihidrāta saišu leņķi

Leņķis	Vērtība, °	Leņķis	Vērtība, °
C1-C1-C2	111,4(4)	O7-S6-O9	112,47(18)
C1-C1-C12	116,9(4)	O8-S6-O9	114,94(17)
C2-C1-C12	112,1(3)	C5-C10-C11	119,9(3)
C1-C1-H11	104,1	C5-C10-H101	119,6
C2-C1-H11	104,9	C11-C10-H101	120,5
C12-C1-H11	106,2	C2-C11-C10	121,4(3)
C1-C2-C3	121,3(3)	C2-C11-H111	119,0
C1-C2-C11	121,1(3)	C10-C11-H111	119,6
C3-C2-C11	117,6(3)	C1-C12-C13	114,2(4)
C2-C3-C4	121,9(3)	C1-C12-H121	109,5
C2-C3-H31	117,9	C13-C12-H121	108,1
C4-C3-H31	120,2	C1-C12-H122	106,9
C3-C4-C5	119,1(3)	C13-C12-H122	107,6
C3-C4-H41	121,1	H121-C12-H122	110,5
C5-C4-H41	119,8	C12-C13-H131	106,9
C4-C5-S6	121,1(2)	C12-C13-H132	109,2
C4-C5-C10	120,0(3)	H131-C13-H132	109,6
S6-C5-C10	118,9(3)	C12-C13-H133	109,4
C5-S6-O7	104,86(14)	H131-C13-H133	111,4
C5-S6-O8	106,39(14)	H132-C13-H133	110,4
O7-S6-O8	110,82(17)	H5-O15-H13	106,5
C5-S6-O9	106,55(15)		

Nikotīnamīda–fumārskābes (1:1) atomu (izņemot ūdeņraža atomus) koordinātes (x , y , z) un ekvivalents izotropiskais temperatūrfaktors (U_{eq})

Atoms	x	y	z	$U_{eq}, \text{Å}^2$
N1	-0,4225(3)	1,00610(10)	0,63409(10)	0,0506
O2	-0,3150(2)	0,85973(7)	0,69005(9)	0,0496
C3	-0,2788(3)	0,94805(11)	0,68502(10)	0,0370
C4	-0,0681(3)	0,99211(10)	0,73919(10)	0,0351
C5	0,0913(3)	0,93145(11)	0,78856(11)	0,0399
N6	0,2834(2)	0,96426(9)	0,83971(9)	0,0434
C7	0,3227(3)	1,05956(12)	0,84267(12)	0,0465
C8	0,1742(3)	1,12509(11)	0,79597(13)	0,0497
C9	-0,0255(3)	1,09084(11)	0,74334(12)	0,0444
O17	1,3306(2)	0,73961(8)	1,10821(9)	0,0554
O11	0,4328(2)	0,72704(8)	0,87189(9)	0,0532
C12	0,5996(3)	0,76769(11)	0,91452(11)	0,0398
C13	0,7997(3)	0,71157(12)	0,96203(12)	0,0437
C14	0,9865(3)	0,75074(11)	1,00742(11)	0,0413
C15	1,1737(3)	0,68893(12)	1,05573(11)	0,0411
O16	1,1796(2)	0,60219(9)	1,04808(9)	0,0574
O10	0,6197(2)	0,86101(8)	0,92398(9)	0,0517

Nikotīnamīda–fumārskābes (1:1) saišu garumi

Saite	Garums, Å
N1–C3	1,3200(19)
N1–H1	1,000
O2–C3	1,2374(18)
C3–C4	1,495(2)
C4–C5	1,382(2)
C4–C9	1,383(2)
C5–N6	1,3369(19)
C5–H5	0,966
N6–C7	1,333(2)
C7–C8	1,371(2)
C8–C9	1,387(2)
O17–C15	1,3177(19)
O11–C12	1,2163(18)
C12–C13	1,486(2)
C12–O10	1,2983(19)
C13–C14	1,308(2)
C14–C15	1,484(2)
C15–O16	1,2020(19)
H2–N1	0,874
H7–C7	0,947
H8–C8	0,936
H9–C9	0,954
H17–O17	0,857
H13–C13	0,937
H14–C14	0,928
H10–O10	0,870

Nikotīnamīda–fumārskābes (1:1) saišu leņķi

Leņķis	Vērtība, °
H2–N1–C3	117,0
H2–N1–H1	121,4
C3–N1–H1	121,6
N1–C3–O2	122,31(14)
N1–C3–C4	118,04(13)
O2–C3–C4	119,64(13)
C3–C4–C5	118,56(13)
C3–C4–C9	123,32(14)
C5–C4–C9	118,12(14)
C4–C5–N6	122,83(14)
C4–C5–H5	120,2
N6–C5–H5	117,0
C5–N6–C7	118,36(13)
H7–C7–N6	116,0
H7–C7–C8	121,2
N6–C7–C8	122,83(14)
H8–C8–C7	120,2
H8–C8–C9	121,1
C7–C8–C9	118,66(14)
H9–C9–C8	119,7
H9–C9–C4	121,1
C8–C9–C4	119,21(14)
H17–O17–C15	111,1
O11–C12–C13	121,13(15)
O11–C12–O10	124,57(15)
C13–C12–O10	114,29(13)
C12–C13–H13	119,2
C12–C13–C14	124,21(15)
H13–C13–C14	116,6
H14–C14–C13	122,1
H14–C14–C15	117,3
C13–C14–C15	120,53(14)
C14–C15–O17	112,53(13)
C14–C15–O16	123,44(14)
O17–C15–O16	124,03(15)
H10–O10–C12	110,4

Nikotīnamīda-fumārskābes (2:1) atomu (izņemot ūdeņraža atomus) koordinātes (x , y , z) un ekvivalentais izotropiskais temperatūrfaktors (U_{eq})

Atoms	x	y	z	$U_{eq}, \text{Å}^2$
O11	0,2701(2)	0,05773(10)	0,64942(8)	0,0599
O10	0,0734(2)	0,13499(10)	0,51146(8)	0,0610
O2	-0,7515(2)	0,41112(11)	0,48895(9)	0,0680
N6	-0,1955(2)	0,23210(11)	0,63037(10)	0,0546
N1	-0,8444(3)	0,49175(13)	0,63406(11)	0,0636
C4	-0,5293(3)	0,35315(11)	0,64177(11)	0,0460
C9	-0,5167(3)	0,33311(13)	0,74646(11)	0,0537
C3	-0,7178(3)	0,42192(12)	0,58239(11)	0,0517
C13	0,4022(3)	0,02650(13)	0,48485(11)	0,0518
C7	-0,1867(3)	0,21269(13)	0,73081(13)	0,0568
C12	0,2426(3)	0,07389(12)	0,55789(11)	0,0473
C5	-0,3625(3)	0,30083(13)	0,58767(11)	0,0521
C8	-0,3439(3)	0,26141(14)	0,79134(12)	0,0593

Nikotīnamīda–fumārskābes (2:1) saišu garumi

Saite	Garums, Å
O11–C12	1,2114(18)
O10–C12	1,2993(18)
O10–H10	0,880
O2–C3	1,2286(19)
N6–C7	1,335(2)
N6–C5	1,327(2)
N1–C3	1,330(2)
N1–H1	0,899
N1–H2	0,898
C4–C9	1,390(2)
C4–C3	1,495(2)
C4–C5	1,382(2)
C9–C8	1,381(2)
C9–H9	0,949
C13–C13	1,293(3)
C13–C12	1,490(2)
C13–H13	0,969
C7–C8	1,377(3)
C7–H7	0,957
C5–H5	0,965
C8–H8	0,966

Nikotīnamīda–fumārskābes (2:1) saišu leņķi

Leņķis	Vērtība, °
C12–O10–H10	104,8
C7–N6–C5	118,56(13)
C3–N1–H1	119,8
C3–N1–H2	117,7
H1–N1–H2	122,4
C9–C4–C3	124,90(14)
C9–C4–C5	117,51(14)
C3–C4–C5	117,50(14)
C4–C9–C8	119,44(14)
C4–C9–H9	120,8
C8–C9–H9	119,8
C4–C3–N1	117,92(14)
C4–C3–O2	119,23(14)
N1–C3–O2	122,84(14)
C13–C13–C12	122,37(18)
C13–C13–H13	118,6
C12–C13–H13	119,0
N6–C7–C8	122,39(15)
N6–C7–H7	117,5
C8–C7–H7	120,1
C13–C12–O10	111,76(13)
C13–C12–O11	123,67(14)
O10–C12–O11	124,57(14)
C4–C5–N6	123,37(14)
C4–C5–H5	116,9
N6–C5–H5	119,8
C9–C8–C7	118,73(15)
C9–C8–H8	120,2
C7–C8–H8	121,0

1,10-Fenantrolīna–hidrohinona (2:1) atomu (izņemot ūdeņraža atomus) koordinātes (x , y , z)un ekvivalentais izotropiskais temperatūrfaktors (U_{eq})

Atoms	x	y	z	$U_{eq}, \text{Å}^2$
O1	0,20088(12)	0,35640(9)	0,85707(10)	0,0569
N5	-0,04083(13)	0,08039(10)	0,70472(10)	0,0462
C18	-0,17885(14)	0,02101(12)	0,56566(12)	0,0412
C9	-0,25778(17)	-0,13594(13)	0,53180(14)	0,0486
N16	-0,16832(15)	0,27313(11)	0,48382(11)	0,0531
C2	0,09851(15)	0,42698(11)	0,92557(12)	0,0427
C12	-0,38891(16)	0,06087(15)	0,30376(13)	0,0513
C17	-0,24576(16)	0,12218(12)	0,44910(12)	0,0438
C4	-0,10352(16)	0,40602(11)	0,86474(12)	0,0455
C3	0,20111(16)	0,52238(12)	1,06075(12)	0,0470
C6	0,01675(18)	-0,01384(14)	0,81021(14)	0,0540
C7	-0,0537(2)	-0,17025(15)	0,78774(16)	0,0605
C8	-0,19072(19)	-0,23044(14)	0,64783(16)	0,0583
C13	-0,45072(18)	0,16241(18)	0,19295(15)	0,0643
C14	-0,3717(2)	0,31313(18)	0,22798(16)	0,0669
C10	-0,40075(19)	-0,19246(15)	0,38190(15)	0,0609
C15	-0,2314(2)	0,36295(15)	0,37474(16)	0,0631
C11	-0,46310(18)	-0,09924(16)	0,27373(15)	0,0627
H41	-0,1760	0,3438	0,7704	0,0498
H31	0,3409	0,5375	1,1064	0,0508
H61	0,1163	0,0337	0,9075	0,0624
H71	-0,0043	-0,2305	0,8712	0,0727
H81	-0,2395	-0,3394	0,6302	0,0716
H131	-0,5482	0,1220	0,0960	0,0752
H141	-0,4108	0,3858	0,1534	0,0789
H101	-0,4505	-0,2985	0,3601	0,0677
H151	-0,1730	0,4714	0,4009	0,0761
H111	-0,5599	-0,1413	0,1755	0,0685
H11	0,1218	0,2841	0,7887	0,0782

1,10-Fenantrolīna–hidrohinona (2:1) saišu garumi

Saite	Garums, Å
O1–C2	1,3695(12)
O1–H11	0,864
N5–C18	1,3535(14)
N5–C6	1,3213(15)
C18–C9	1,4092(16)
C18–C17	1,4450(16)
C9–C8	1,4000(17)
C9–C10	1,4298(17)
N16–C17	1,3580(15)
N16–C15	1,3222(16)
C2–C4	1,3854(16)
C2–C3	1,3834(15)
C12–C17	1,4102(16)
C12–C13	1,4061(18)
C12–C11	1,4285(18)
C4–C3	1,3835(15)
C4–H41	0,948
C3–H31	0,959
C6–C7	1,3937(18)
C6–H61	0,968
C7–C8	1,3578(19)
C7–H71	0,962
C8–H81	0,970
C13–C14	1,359(2)
C13–H131	0,945
C14–C15	1,392(2)
C14–H141	0,972
C10–C11	1,3371(19)
C10–H101	0,947
C15–H151	0,980
C11–H111	0,955

1,10-Fenantrolīna–hidrohinona (2:1) saišu leņķi

Leņķis	Vērtība, °	Leņķis	Vērtība, °
C2–O1–H11	109,3	N5–C6–C7	124,51(11)
C18–N5–C6	117,71(10)	N5–C6–H61	114,7
N5–C18–C9	121,86(10)	C7–C6–H61	120,7
N5–C18–C17	118,68(9)	C6–C7–C8	117,93(11)
C9–C18–C17	119,46(10)	C6–C7–H71	119,1
C18–C9–C8	117,92(11)	C8–C7–H71	123,0
C18–C9–C10	119,34(11)	C9–C8–C7	120,06(11)
C8–C9–C10	122,74(11)	C9–C8–H81	121,2
C17–N16–C15	117,38(11)	C7–C8–H81	118,8
O1–C2–C4	122,46(9)	C12–C13–C14	119,83(12)
O1–C2–C3	118,62(9)	C12–C13–H131	117,7
C4–C2–C3	118,93(10)	C14–C13–H131	122,4
C17–C12–C13	117,49(12)	C13–C14–C15	118,49(12)
C17–C12–C11	119,74(11)	C13–C14–H141	121,6
C13–C12–C11	122,76(11)	C15–C14–H141	119,9
C18–C17–C12	118,93(10)	C9–C10–C11	121,39(11)
C18–C17–N16	118,65(10)	C9–C10–H101	118,4
C12–C17–N16	122,41(11)	C11–C10–H101	120,2
C2–C4–C3	120,50(10)	C14–C15–N16	124,40(13)
C2–C4–H41	120,1	C14–C15–H151	119,1
C3–C4–H41	119,4	N16–C15–H151	116,5
C4–C3–C2	120,56(10)	C12–C11–C10	121,12(11)
C4–C3–H31	118,7	C12–C11–H111	120,1
C2–C3–H31	120,7	C10–C11–H111	118,8

Atipamezola atomu (izņemot ūdeņraža atomus) koordinātes (x , y , z) un ekvivalentais izotropiskais temperatūrfaktors (U_{eq})

Atoms	x	y	z	$U_{eq}, \text{Å}^2$
N1	-0,50424(19)	-0,4365(3)	-0,03728(18)	0,0258
N2	-0,47354(18)	-0,6606(2)	-0,02643(17)	0,0205
C3	-0,5078(2)	-0,5549(3)	0,0111(2)	0,0230
C4	-0,4243(3)	-0,9431(4)	-0,2154(2)	0,0304
C5	-0,4647(2)	-0,4719(3)	-0,1114(2)	0,0279
C6	-0,2543(3)	-1,0430(4)	-0,1308(3)	0,0351
C7	-0,3238(2)	-0,9325(3)	-0,1487(2)	0,0230
C8	-0,3105(2)	-0,7945(4)	-0,1003(2)	0,0255
C9	-0,4450(2)	-0,6097(4)	-0,1041(2)	0,0219
C10	-0,4014(2)	-0,7066(3)	-0,1649(2)	0,0265
C11	-0,4558(3)	-1,0664(4)	-0,2648(2)	0,0347
C12	-0,3856(3)	-1,1761(4)	-0,2476(3)	0,0421
C13	-0,2858(3)	-1,1638(4)	-0,1810(3)	0,0389
C14	-0,4858(3)	-0,8141(4)	-0,2180(2)	0,0324
C15	-0,2739(4)	-0,5433(5)	-0,2139(3)	0,0593
C16	-0,3682(3)	-0,6298(5)	-0,2434(3)	0,0453
N17	-0,9717(2)	-0,1434(3)	-0,0256(2)	0,0276
N18	-0,9975(2)	-0,3674(3)	-0,0314(2)	0,0313
C19	-0,7959(2)	-0,0091(3)	-0,0810(2)	0,0277
C20	-0,7440(2)	0,2404(4)	-0,1119(3)	0,0356
C21	-0,8088(2)	0,1273(4)	-0,1319(2)	0,0273
C22	-1,0101(3)	-0,2503(4)	0,0099(3)	0,0322
C23	-0,9314(2)	-0,1994(4)	-0,0936(2)	0,0241
C24	-0,9468(2)	-0,3368(4)	-0,0977(3)	0,0322
C25	-0,9342(3)	0,2503(4)	-0,2595(2)	0,0380
C26	-0,8798(2)	-0,1071(4)	-0,1499(2)	0,0326
C27	-0,7740(3)	0,3601(4)	-0,1650(3)	0,0384
C28	-0,9039(3)	0,1325(3)	-0,2070(2)	0,0288
C29	-0,8686(3)	0,3654(4)	-0,2382(2)	0,0336
C30	-0,9616(3)	-0,0050(4)	-0,2128(3)	0,0459
N33	-0,53993(18)	-0,4077(3)	-0,49183(17)	0,0246
N34	-0,52013(17)	-0,1831(3)	-0,49767(17)	0,0240
C35	-0,7881(2)	-0,6564(3)	-0,5639(2)	0,0247
C36	-0,6344(2)	-0,3442(3)	-0,4945(2)	0,0217
C37	-0,7062(2)	-0,5394(3)	-0,4162(2)	0,0258
C38	-0,75546(19)	-0,6697(3)	-0,4641(2)	0,0233
C39	-0,7637(2)	-0,5156(4)	-0,5933(2)	0,0258
C40	-0,4744(2)	-0,3064(3)	-0,4942(2)	0,0241
C41	-0,7662(2)	-0,7952(4)	-0,4213(2)	0,0308
C42	-0,6220(2)	-0,2069(3)	-0,4980(2)	0,0262

22. pielikuma turpinājums

Atoms	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	$U_{eq}, \text{Å}^2$
C43	-0,7301(2)	-0,4292(3)	-0,4982(2)	0,0222
C44	-0,8312(2)	-0,7679(3)	-0,6222(2)	0,0307
C45	-0,9237(2)	-0,4036(4)	-0,4950(2)	0,0362
C46	-0,8419(2)	-0,8930(3)	-0,5798(3)	0,0353
C47	-0,8198(2)	-0,3337(4)	-0,4932(2)	0,0301
C48	-0,8093(2)	-0,9070(4)	-0,4807(3)	0,0366
C320	-0,7537(6)	-0,2610(8)	-0,1963(5)	0,0354
C321	-0,7459(6)	-0,1323(7)	-0,2486(4)	0,0351
C310	-0,8494(7)	-0,1711(9)	-0,2359(5)	0,0330
C311	-0,8140(6)	-0,2082(7)	-0,1944(5)	0,0206

Atipamezola saišu garumi

Saite	Garums, Å	Saite	Garums, Å	Saite	Garums, Å
N1-C3	1,361(4)	N17-C22	1,331(4)	C35-C38	1,395(4)
N1-C5	1,382(4)	N17-C23	1,376(4)	C35-C39	1,502(5)
N1-H11	0,885	N18-C22	1,325(4)	C35-C44	1,391(4)
N2-C3	1,311(4)	N18-C24	1,369(4)	C36-C42	1,351(4)
N2-C9	1,392(4)	N18-H181	0,862	C36-C43	1,500(4)
C3-H31	0,942	C19-C21	1,507(5)	C37-C38	1,500(4)
C4-C7	1,393(5)	C19-C26	1,573(4)	C37-C43	1,568(4)
C4-C11	1,398(5)	C19-H192	0,970	C37-H19	0,965
C4-C14	1,493(5)	C19-H40	0,985	C37-H57	0,969
C5-C9	1,366(5)	C20-C21	1,372(5)	C38-C41	1,400(5)
C5-H482	0,939	C20-C27	1,391(5)	C39-C43	1,568(4)
C6-C7	1,388(5)	C20-H201	0,944	C39-H391	0,968
C6-C13	1,383(5)	C21-C28	1,396(4)	C39-H392	0,974
C6-H61	0,946	C22-H221	0,943	C40-H401	0,932
C7-C8	1,505(5)	C23-C24	1,353(5)	C41-C48	1,401(5)
C8-C10	1,544(4)	C23-C26	1,515(5)	C41-H411	0,940
C8-H81	0,986	C24-H241	0,937	C42-H421	0,940
C8-H82	0,984	C25-C28	1,371(5)	C43-C47	1,527(4)
C9-C10	1,526(4)	C25-C29	1,394(5)	C44-C46	1,394(5)
C10-C14	1,555(5)	C25-H251	0,918	C44-H441	0,934
C10-C16	1,541(5)	C26-C30	1,550(6)	C45-C47	1,529(4)
C11-C12	1,387(5)	C26-C310	1,562(8)	C45-H451	0,977
C11-H111	0,937	C26-C311	1,580(8)	C45-H452	0,970
C12-C13	1,387(6)	C27-C29	1,377(5)	C45-H453	0,974
C12-H121	0,953	C27-H271	0,940	C46-C48	1,386(5)
C13-H131	0,968	C28-C30	1,532(5)	C46-H461	0,922
C14-H141	0,967	C29-H291	0,941	C47-H471	0,977
C14-H142	0,991	C30-H301	0,992	C47-H472	0,970
C15-C16	1,458(7)	C30-H302	0,983	C48-H481	0,935
C15-H151	1,003	N33-C36	1,385(4)	C320-C321	1,489(10)
C15-H152	0,981	N33-C40	1,321(4)	C320-C310	1,503(11)
C15-H153	0,994	N34-C40	1,339(4)	C320-C311	0,957(9)
C16-H161	0,996	N34-C42	1,367(4)	C321-C310	1,486(10)
C16-H162	0,980	N34-H341	0,850	C321-C311	1,556(8)

Atipamezola saišu leņķi

Leņķis	Vērtība, °	Leņķis	Vērtība, °
C3-N1-C5	106,1(3)	C6-C13-H131	120,1
C3-N1-H11	127,0	C10-C14-C4	104,6(3)
C5-N1-H11	126,8	C10-C14-H141	109,2
C3-N2-C9	106,0(3)	C4-C14-H141	110,9
N1-C3-N2	112,2(3)	C10-C14-H142	111,0
N1-C3-H31	123,3	C4-C14-H142	111,4
N2-C3-H31	124,4	H141-C14-H142	109,7
C7-C4-C11	119,7(3)	C16-C15-H151	111,9
C7-C4-C14	110,6(3)	C16-C15-H152	108,3
C11-C4-C14	129,6(3)	H151-C15-H152	108,6
N1-C5-C9	107,0(3)	C16-C15-H153	108,9
N1-C5-H482	124,4	H151-C15-H153	111,5
C9-C5-H482	128,6	H152-C15-H153	107,6
C7-C6-C13	119,0(3)	C10-C16-C15	118,3(4)
C7-C6-H61	121,3	C10-C16-H161	107,8
C13-C6-H61	119,7	C15-C16-H161	102,8
C4-C7-C6	120,7(3)	C10-C16-H162	109,2
C4-C7-C8	110,2(3)	C15-C16-H162	107,3
C6-C7-C8	128,9(3)	H161-C16-H162	111,3
C7-C8-C10	104,5(2)	C22-N17-C23	104,4(3)
C7-C8-H81	110,1	C22-N18-C24	107,0(3)
C10-C8-H81	109,7	C22-N18-H181	127,2
C7-C8-H82	112,9	C24-N18-H181	125,8
C10-C8-H82	110,8	C21-C19-C26	105,6(3)
H81-C8-H82	108,7	C21-C19-H192	111,3
N2-C9-C5	108,7(3)	C26-C19-H192	110,4
N2-C9-C10	119,9(3)	C21-C19-H40	110,0
C5-C9-C10	131,3(3)	C26-C19-H40	108,9
C8-C10-C9	110,5(3)	H192-C19-H40	110,6
C8-C10-C14	103,8(3)	C21-C20-C27	120,1(3)
C9-C10-C14	111,4(2)	C21C20-H201	120,0
C8-C10-C16	112,2(3)	C27-C20-H201	119,9
C9-C10-C16	112,1(3)	C19-C21-C20	129,4(3)
C14-C10-C16	106,3(3)	C19-C21-C28	111,0(3)
C4-C11-C12	119,4(3)	C20-C21-C28	119,6(3)
C4-C11-H111	121,9	N17-C22-N18	112,4(3)
C12-C11-H111	118,7	N17-C22-H221	123,2
C11-C12-C13	120,1(4)	N18-C22-H221	124,4
C11-C12-H121	119,5	N17-C23-C24	109,8(3)
C13-C12-H121	120,4	N17-C23-C26	119,6(3)
C12-C13-C6	121,0(3)	C24-C23-C26	130,6(3)

24. pielikuma turpinājums

Leņķis	Vērtība, °	Leņķis	Vērtība, °
C12-C13-H131	118,9	N18-C24-C23	106,5(3)
N18-C24-H241	124,6	C43-C37-H57	110,7
C23-C24-H241	128,9	H19-C37-H57	108,7
C28-C25-C29	119,5(3)	C37-C38-C35	111,2(3)
C28-C25-H251	119,3	C37-C38-C41	128,3(3)
C29-C25-H251	121,2	C35-C38-C41	120,4(3)
C23-C26-C19	111,2(3)	C35-C39-C43	105,4(2)
C23-C26-C30	110,(3)	C35-C39-H391	112,1
C19-C26-C30	102,6(3)	C43-C39-H391	111,0
C23-C26-C310	118,0(4)	C35-C39-H392	109,6
C19-C26-C310	116,9(4)	C43-C39-H392	111,1
C30-C26-C310	94,8(4)	H391-C39-H392	107,6
C23-C26-C311	104,5(4)	N34-C40-N33	112,3(2)
C19-C26-C311	105,8(3)	N34-C40-H401	123,2
C30-C26-C311	121,9(4)	N33-C40-H401	124,6
C310-C26-C311	27,1(3)	C38-C41-C48	118,7(3)
C20-C27-C29	120,1(3)	C38-C41-H411	119,9
C20-C27-H271	119,9	C48-C41-H411	121,4
C29-C27-H271	120,0	N34-C42-C36	107,4(3)
C21-C28-C25	120,6(3)	N34-C42-H421	123,4
C21-C28-C30	109,0(3)	C36-C42-H421	129,2
C25-C28-C30	130,3(3)	C39-C43-C37	104,2(2)
C25-C29-C27	120,1(4)	C39-C43-C36	109,7(2)
C25-C29-H291	119,9	C37-C43-C36	112,3(2)
C27-C29-H291	120,1	C39-C43-C47	110,8(2)
C28-C30-C26	106,4(3)	C37-C43-C47	111,1(2)
C28-C30-H301	109,7	C36-C43-C47	108,8(2)
C26-C30-H301	109,9	C35-C44-C46	119,3(3)
C28-C30-H302	110,7	C35-C44-H441	119,6
C26-C30-H302	108,8	C46-C44-H441	121,1
H301-C30-H302	111,3	C47-C45-H451	110,5
C36-N33-C40	105,1(2)	C47-C45-H452	109,8
C40-N34-C42	106,4(2)	H451-C45-H452	109,2
C40-N34-H341	127,1	C47-C45-H453	110,4
C42-N34-H341	126,5	H451-C45-H453	110,1
C38-C35-C39	111,0(3)	H452-C45-H453	106,8
C38-C35-C44	120,4(3)	C44-C46-C48	120,6(3)
C39-C35-C44	128,5(3)	C44-C46-H461	119,0
N33-C36-C42	108,9(3)	C48-C46-H461	120,4
N33-C36-C43	120,0(3)	C45-C47-C43	115,9(3)
C42-C36-C43	131,0(3)	C45-C47-H471	110,2
C38-C37-C43	105,4(2)	C43-C47-H471	109,0

24. pielikuma turpinājums

Leņķis	Vērtība, °	Leņķis	Vērtība, °
C38–C37–H19	109,3	C45–C47–H472	107,5
C43–C37–H19	110,6	C43–C47–H472	107,7
C38–C37–H57	112,1	H471–C47–H472	105,9
C41–C48–C46	120,6(3)	C310–C321C311	27,9(3)
C41–C48–H481	120,3	C26–C310–C320	108,4(6)
C46–C48–H481	119,2	C26–C310–C321	118,2(6)
C321–C320C310	59,6(5)	C320–C310C321	59,8(5)
C321–C320C311	75,6(7)	C321–C311–C26	113,0(5)
C310–C320C311	23,9(5)	C321–C311C320	67,9(6)
C320–C321C310	60,7(5)	C26–C311–C320	156,4(8)
C320–C321C311	36,5(4)		

Atipamezola hidrochlorīda atomu (izņemot ūdeņraža atomus) koordinātes (x , y , z) un ekvivalentais izotropiskais temperatūrfaktors (U_{eq})

Atoms	x	y	z	$U_{eq}, \text{Å}^2$
C11	0,83937(8)	0,18712(3)	0,66854(7)	0,0438
C135	0,37819(8)	0,18844(3)	0,66166(7)	0,0438
C2	0,5569(2)	0,26453(9)	0,9904(2)	0,0333
C3	0,5620(3)	0,31189(9)	1,0001(2)	0,0374
C4	0,4906(2)	0,32666(9)	0,9025(2)	0,0352
C5	0,4875(3)	0,36446(11)	0,8558(3)	0,0442
C6	0,4126(3)	0,37074(12)	0,7646(3)	0,0505
C7	0,3415(3)	0,33954(12)	0,7204(3)	0,0509
C8	0,3442(3)	0,30157(12)	0,7664(3)	0,0458
C9	0,4188(2)	0,29501(10)	0,8573(2)	0,0366
C10	0,4384(3)	0,25720(10)	0,9216(2)	0,0391
C11	0,5701(3)	0,24340(11)	1,0928(2)	0,0449
C12	0,5569(4)	0,19710(13)	1,0857(3)	0,0631
C13	0,6481(2)	0,24984(9)	0,9387(2)	0,0295
C14	0,6439(3)	0,22953(10)	0,8514(2)	0,0359
N15	0,7541(2)	0,22298(8)	0,84312(19)	0,0399
C16	0,8237(3)	0,23878(11)	0,9220(2)	0,0410
N17	0,7626(2)	0,25519(8)	0,98098(18)	0,0369
Cl18	0,61428(8)	0,07344(2)	0,15902(6)	0,0431
C19	0,3981(3)	0,11420(9)	0,3351(2)	0,0336
C20	0,3123(3)	0,11892(10)	0,4035(2)	0,0391
C21	0,3245(3)	0,07971(10)	0,4626(2)	0,0375
C22	0,2933(3)	0,07082(12)	0,5516(3)	0,0455
C23	0,3134(3)	0,03186(12)	0,5925(3)	0,0512
C24	0,3651(3)	0,00238(12)	0,5460(3)	0,0499
C25	0,3957(3)	0,01066(11)	0,4560(3)	0,0444
C26	0,3751(2)	0,04957(9)	0,4144(2)	0,0352
C27	0,4010(3)	0,06666(10)	0,3191(2)	0,0366
C28	0,3623(3)	0,13762(11)	0,2352(2)	0,0430
C29	0,3525(4)	0,18366(12)	0,2488(3)	0,0621
C30	0,5142(2)	0,12799(9)	0,3903(2)	0,0297
C31	0,5519(3)	0,14654(10)	0,4798(2)	0,0356
N32	0,6675(2)	0,15252(8)	0,49174(18)	0,0382
C33	0,6990(3)	0,13811(10)	0,4124(2)	0,0396
N34	0,6092(2)	0,12323(8)	0,34989(18)	0,0344
C36	1,1501(3)	0,13821(9)	0,8358(2)	0,0319
C37	1,1445(3)	0,18574(9)	0,8282(2)	0,0351
C38	1,1201(3)	0,19861(9)	0,9276(2)	0,0343
C39	1,1349(3)	0,23627(10)	0,9756(3)	0,0444
C40	1,1046(3)	0,24064(12)	1,0674(3)	0,0503

25. pielikuma turpinājums

Atoms	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	$U_{eq}, \text{\AA}^2$
C41	1,0599(3)	0,20777(13)	1,1101(3)	0,0546
C42	1,0465(3)	0,16959(12)	1,0630(2)	0,0459
C43	1,0761(3)	0,16546(10)	0,9717(2)	0,0362
C44	1,0682(3)	0,12839(9)	0,9052(2)	0,0369
C45	1,1149(3)	0,11748(10)	0,7323(2)	0,0402
C46	1,1110(4)	0,07104(12)	0,7385(3)	0,0574
C47	1,2697(2)	0,12545(9)	0,8865(2)	0,0300
C48	1,3124(3)	0,10606(10)	0,9736(2)	0,0388
N49	1,4281(2)	0,10179(8)	0,98210(19)	0,0406
C50	1,4546(3)	0,11807(11)	0,9021(3)	0,0440
N51	1,3611(2)	0,13233(8)	0,84304(19)	0,0378
Cl52	0,11315(8)	0,05555(3)	0,14952(6)	0,0432
C53	-0,1850(3)	0,00820(10)	-0,0211(2)	0,0327
C54	-0,3041(3)	-0,00042(10)	-0,0879(3)	0,0408
C55	-0,3283(3)	0,03700(10)	-0,1531(2)	0,0385
C56	-0,4059(3)	0,04242(13)	-0,2434(3)	0,0507
C57	-0,4134(4)	0,08042(14)	-0,2893(3)	0,0587
C58	-0,3454(3)	0,11257(13)	-0,2474(3)	0,0545
C59	-0,2680(3)	0,10741(11)	-0,1573(3)	0,0468
C60	-0,2595(3)	0,06983(10)	-0,1099(2)	0,0362
C61	-0,1842(3)	0,05574(10)	-0,0123(2)	0,0372
C62	-0,1671(3)	-0,01307(12)	0,0817(2)	0,0427
C63	-0,1771(4)	-0,05909(14)	0,0764(3)	0,0628
C64	-0,0948(2)	-0,00466(9)	-0,0752(2)	0,0303
C65	-0,0991(3)	-0,02331(10)	-0,1638(2)	0,0382
N66	0,0111(2)	-0,02684(8)	-0,17667(18)	0,0393
C67	0,0806(3)	-0,01092(10)	-0,0975(2)	0,0406
N68	0,0195(2)	0,00260(8)	-0,03565(19)	0,0367

Atipamezola hidrohlorīda saišu garumi

Saite	Garums, Å	Saite	Garums, Å
H49-N49	0,865	H282-C28	0,962
H65-C65	0,942	H271-C27	0,968
H66-N66	0,857	H272-C27	0,967
H67-C67	0,931	H22-C22	0,937
H68-N68	0,866	H23-C23	0,956
H631-C63	0,962	H24-C24	0,931
H632-C63	0,973	H25-C25	0,940
H633-C63	0,980	H201-C20	0,980
H621-C62	0,974	H202-C20	0,976
H622-C62	0,974	H14-C14	0,945
H611-C61	0,960	H15-N15	0,863
H612-C61	0,965	H16-C16	0,933
H56-C56	0,924	H17-N17	0,871
H57-C57	0,952	H121-C12	0,963
H58-C58	0,925	H122-C12	0,970
H59-C59	0,941	H123-C12	0,976
H541-C54	0,972	H111-C11	0,956
H542-C54	0,989	H112-C11	0,973
H48-C48	0,941	H101-C10	0,985
H50-C50	0,925	H102-C10	0,976
H51-N51	0,842	H5-C5	0,941
H461-C46	0,982	H6-C6	0,934
H462-C46	0,978	H7-C7	0,945
H463-C46	0,970	H8-C8	0,937
H451-C45	0,975	H630-C3	0,974
H452-C45	0,982	H634-C3	0,959
H441-C44	0,975	C2-C3	1,548(4)
H442-C44	0,981	C2-C10	1,546(4)
H39-C39	0,947	C2-C11	1,537(4)
H40-C40	0,934	C2-C13	1,508(4)
H41-C41	0,950	C3-C4	1,499(4)
H42-C42	0,949	C4-C5	1,383(5)
H371-C37	0,971	C4-C9	1,400(4)
H372-C37	0,959	C5-C6	1,385(5)
H31-C31	0,948	C6-C7	1,381(6)
H32-N32	0,878	C7-C8	1,384(5)
H33-C33	0,929	C8-C9	1,381(4)
H34-N34	0,857	C9-C10	1,501(4)
H291-C29	0,954	C11-C12	1,517(5)
H292-C29	0,971	C13-C14	1,355(4)
H293-C29	0,974	C13-N17	1,386(4)

26. pielikuma turpinājums

Saite	Garums, Å	Saite	Garums, Å
H281-C28	0,979	C14-N15	1,374(4)
N15-C16	1,317(4)	C40-C41	1,383(6)
C16-N17	1,318(4)	C41-C42	1,393(5)
C19-C20	1,546(4)	C42-C43	1,377(4)
C19-C27	1,565(4)	C43-C44	1,501(4)
C19-C28	1,540(4)	C45-C46	1,516(5)
C19-C30	1,506(4)	C47-C48	1,346(4)
C20-C21	1,501(5)	C47-N51	1,380(4)
C21-C22	1,380(4)	C48-N49	1,381(4)
C21-C26	1,395(4)	N49-C50	1,316(4)
C22-C23	1,386(5)	C50-N51	1,319(4)
C23-C24	1,374(6)	C53-C54	1,549(4)
C24-C25	1,385(5)	C53-C61	1,552(4)
C25-C26	1,389(5)	C53-C62	1,539(4)
C26-C27	1,510(4)	C53-C64	1,501(4)
C28-C29	1,518(6)	C54-C55	1,500(4)
C30-C31	1,350(4)	C55-C56	1,386(5)
C30-N34	1,384(4)	C55-C60	1,402(4)
C31-N32	1,381(4)	C56-C57	1,381(6)
N32-C33	1,311(4)	C57-C58	1,374(6)
C33-N34	1,316(4)	C58-C59	1,383(5)
C36-C37	1,552(4)	C59-C60	1,378(5)
C36-C44	1,545(4)	C60-C61	1,511(4)
C36-C45	1,541(4)	C62-C63	1,504(6)
C36-C47	1,514(4)	C64-C65	1,346(4)
C37-C38	1,511(4)	C64-N68	1,386(4)
C38-C39	1,383(5)	C65-N66	1,382(4)
C38-C43	1,397(4)	N66-C67	1,321(4)
C39-C40	1,390(5)	C67-N68	1,312(4)

Atipamezola hidrohlorīda saišu leņķi

Leņķis	Vērtība, °	Leņķis	Vērtība, °
C3-C2-C10	102,7(2)	C11-C12-H123	109,3
C3-C2-C11	111,9(3)	C11-C12-H122	109,2
C10-C2-C11	112,5(3)	H123-C12-H122	108,9
C3-C2-C13	109,7(2)	C11-C12-H121	108,6
C10-C2-C13	109,7(2)	H123-C12-H121	110,7
C11-C2-C13	110,1(3)	H122-C12-H121	110,1
C2-C3-H630	110,1	C2-C13-C14	132,6(3)
C2-C3-H634	109,0	C2-C13-N17	121,7(2)
H630-C3-H634	108,8	C14-C13-N17	105,7(3)
C2-C3-C4	103,8(2)	H14-C14-C13	127,4
H630-C3-C4	111,6	H14-C14-N15	125,3
H634-C3-C4	113,4	C13-C14-N15	107,3(3)
C3-C4-C5	130,4(3)	C14-N15-H15	125,3
C3-C4-C9	109,6(3)	C14-N15-C16	109,0(3)
C5-C4-C9	120,0(3)	H15-N15-C16	125,6
H5-C5-C4	120,9	H16-C16-N15	124,9
H5-C5-C6	119,6	H16-C16-N17	126,6
C4-C5-C6	119,5(3)	N15-C16-N17	108,5(3)
C5-C6-H6	120,0	C13-N17-H17	125,4
C5-C6-C7	120,4(3)	C13-N17-C16	109,4(3)
H6-C6-C7	119,6	H17-N17-C16	125,2
H7-C7-C6	118,7	C20-C19-C27	102,7(2)
H7-C7-C8	120,8	C20-C19-C28	113,1(3)
C6-C7-C8	120,5(3)	C27-C19-C28	112,2(2)
H8-C8-C7	119,0	C20-C19-C30	109,8(2)
H8-C8-C9	121,4	C27-C19-C30	108,6(2)
C7-C8-C9	119,6(3)	C28-C19-C30	110,3(3)
C4-C9-C8	120,1(3)	C19-C20-H201	111,2
C4-C9-C10	110,0(3)	C19-C20-H202	109,4
C8-C9-C10	129,9(3)	H201-C20-H202	109,3
C2-C10-C9	103,6(2)	C19-C20-C21	104,0(2)
C2-C10-H101	108,9	H201-C20-C21	111,9
C9-C10-H101	112,7	H202-C20-C21	111,0
C2-C10-H102	110,3	C20-C21-C22	129,7(3)
C9-C10-H102	112,5	C20-C21-C26	110,2(3)
H101-C10-H102	108,6	C22-C21-C26	120,0(3)
C2-C11-H112	108,7	H22-C22-C21	120,0
C2-C11-H111	106,5	H22-C22-C23	120,6
H112-C11-H111	108,9	C21-C22-C23	119,3(3)
C2-C11-C12	113,4(3)	H23-C23-C22	120,2
H112-C11-C12	110,5	H23-C23-C24	119,1

27. pielikuma turpinājums

Leņķis	Vērtība, °	Leņķis	Vērtība, °
H111-C11-C12	108,7	C22-C23-C24	120,7(3)
H24-C24-C23	119,2	C44-C36-C45	112,9(3)
H24-C24-C25	120,1	C37-C36-C47	109,1(2)
C23-C24-C25	120,7(4)	C44-C36-C47	109,6(2)
H25-C25-C24	120,0	C45-C36-C47	110,1(2)
H25-C25-C26	121,2	C36-C37-H371	108,6
C24-C25-C26	118,9(3)	C36-C37-H372	109,8
C21-C26-C25	120,4(3)	H371-C37-H372	110,5
C21-C26-C27	110,0(3)	C36-C37-C38	103,3(2)
C25-C26-C27	129,6(3)	H371-C37-C38	113,0
C19-C27-C26	103,3(2)	H372-C37-C38	111,3
C19-C27-H271	109,1	C37-C38-C39	129,9(3)
C26-C27-H271	112,3	C37-C38-C43	109,9(3)
C19-C27-H272	109,4	C39-C38-C43	120,2(3)
C26-C27-H272	111,5	H39-C39-C38	120,2
H271-C27-H272	111,0	H39-C39-C40	120,6
C19-C28-H281	109,5	C38-C39-C40	119,1(3)
C19-C28-H282	107,1	C39-C40-H40	119,8
H281-C28-H282	108,2	C39-C40-C41	120,4(3)
C19-C28-C29	113,2(3)	H40-C40-C41	119,9
H281-C28-C29	109,7	H41-C41-C40	119,8
H282-C28-C29	109,0	H41-C41-C42	119,4
C28-C29-H293	108,7	C40-C41-C42	120,8(3)
C28-C29-H292	110,2	H42-C42-C41	121,0
H293-C29-H292	108,2	H42-C42-C43	120,3
C28-C29-H291	110,5	C41-C42-C43	118,7(3)
H293-C29-H291	109,5	C38-C43-C42	120,9(3)
H292-C29-H291	109,8	C38-C43-C44	109,9(3)
C19-C30-C31	132,7(3)	C42-C43-C44	129,2(3)
C19-C30-N34	121,7(2)	C36-C44-C43	103,9(2)
C31-C30-N34	105,5(3)	C36-C44-H442	109,1
H31-C31-C30	128,6	C43-C44-H442	111,7
H31-C31-N32	123,9	C36-C44-H441	110,8
C30-C31-N32	107,5(3)	C43-C44-H441	112,0
C31-N32-H32	125,5	H442-C44-H441	109,3
C31-N32-C33	108,6(3)	C36-C45-H452	109,8
H32-N32-C33	125,8	C36-C45-H451	107,0
H33-C33-N32	125,1	H452-C45-H451	109,2
H33-C33-N34	126,1	C36-C45-C46	113,1(3)
N32-C33-N34	108,8(3)	H452-C45-C46	110,3
C30-N34-C33	109,5(2)	H451-C45-C46	107,4
C30-N34-H34	124,5	C45-C46-H461	107,5

27. pielikuma turpinājums

Leņķis	Vērtība, °	Leņķis	Vērtība, °
C33-N34-H34	125,9	C45-C46-H462	108,6
C37-C36-C44	102,9(2)	H461-C46-H462	110,1
C37-C36-C45	112,1(2)	C45-C46-H463	110,2
H461-C46-H463	109,9	C57-C58-C59	120,2(4)
H462-C46-H463	110,4	H59-C59-C58	119,5
C36-C47-C48	132,4(3)	H59-C59-C60	121,0
C36-C47-N51	121,9(2)	C58-C59-C60	119,5(3)
C48-C47-N51	105,7(3)	C55-C60-C59	120,2(3)
H48-C48-C47	126,8	C55-C60-C61	109,0(3)
H48-C48-N49	125,3	C59-C60-C61	130,8(3)
C47-C48-N49	107,8(3)	C53-C61-C60	104,0(2)
C48-N49-H49	125,0	C53-C61-H612	107,7
C48-N49-C50	108,3(3)	C60-C61-H612	113,5
H49-N49-C50	126,7	C53-C61-H611	109,2
H50-C50-N49	126,0	C60-C61-H611	111,2
H50-C50-N51	125,4	H612-C61-H611	111,0
N49-C50-N51	108,7(3)	C53-C62-H621	108,3
C47-N51-C50	109,6(3)	C53-C62-H622	107,1
C47-N51-H51	125,4	H621-C62-H622	108,1
C50-N51-H51	125,0	C53-C62-C63	114,3(3)
C54-C53-C61	102,4(2)	H621-C62-C63	109,6
C54-C53-C62	112,5(3)	H622-C62-C63	109,3
C61-C53-C62	112,4(2)	C62-C63-H633	109,5
C54-C53-C64	109,7(2)	C62-C63-H632	110,0
C61-C53-C64	108,9(2)	H633-C63-H632	108,1
C62-C53-C64	110,6(3)	C62-C63-H631	110,4
C53-C54-H542	108,7	H633-C63-H631	109,4
C53-C54-H541	110,7	H632-C63-H631	109,4
H542-C54-H541	109,6	C53-C64-C65	132,8(3)
C53-C54-C55	103,7(3)	C53-C64-N68	121,7(2)
H542-C54-C55	111,8	C65-C64-N68	105,5(3)
H541-C54-C55	112,1	H65-C65-C64	127,7
C54-C55-C56	129,6(3)	H65-C65-N66	124,6
C54-C55-C60	110,4(3)	C64-C65-N66	107,7(3)
C56-C55-C60	120,0(3)	C65-N66-H66	125,3
C55-C56-H56	120,8	C65-N66-C67	108,5(3)
C55-C56-C57	118,8(4)	H66-N66-C67	126,1
H56-C56-C57	120,4	H67-C67-N66	125,6
H57-C57-C56	119,3	H67-C67-N68	126,1
H57-C57-C58	119,4	N66-C67-N68	108,3(3)
C56-C57-C58	121,3(4)	C64-N68-H68	125,1
H58-C58-C57	119,8	C64-N68-C67	110,0(3)

27. pielikuma turpinājums

Leņķis	Vērtība, °	Leņķis	Vērtība, °
H58-C58-C59	120,1	H68-N68-C67	124,9

LITERATŪRA

1. Polymorphism in the pharmaceutical industry. Hilfiker R. (Ed.). - Weinheim: Wiley-VCH, 2006. - 414 p.
2. Rodríguez-Sponga B., Priceb C. P., Jayasankara A., Matzgerb A. J., Rodríguez-Hornedo N. General principles of pharmaceutical solid polymorphism: a supramolecular perspective// *Adv. Drug Deliv. Rev.* - 2004. - 56. - 241–274.
3. Henck J. O., Kuhnert-Brandstatter M. Demonstration of the terms enantiotropy and monotropy in polymorphism research exemplified by flurbiprofen// *J. Pharm. Sci.* - 1999. - 88. - 103–108.
4. Vippaguntaa S. R., Brittainb H. G., Grant D. J. W. Crystalline solids// *Adv. Drug Deliv. Rev.* - 2001. - 48. - 3–26.
5. Bernstein J. Polymorphism in molecular crystals.- Oxford: Oxford University Press, 2002. - 410 p.
6. Zhang G. G. Z., Gu C., Zell M. T., Burkhardt R. T., Munson E. J., Grant D. J. W.. Crystallization and transitions of sulfamerazine polymorphs// *J. Pharm. Sci.* - 2002. - 91. - 1089–1100.
7. Stephenson G. A., Liang C. Structural determination of the stable and meta-stable forms of atomoxetine HCl using single crystal and powder x-ray diffraction methods// *J. Pharm. Sci.* - 2006. - 95. - 1677–1683.
8. Kitaigorodsky A. I. Molecular crystals and molecules. - New York: Academic Press, 1973. - 553 p.
9. Bauer J., Spanton S., Henry R., Quick J., Dziki W., Porter W., Morris J. Ritonavir: an extraordinary example of conformational polymorphism, *Pharm. Res.*, 2001, 18, 859–866.
10. Vrečer F., Vrbinc M., Meden A. Characterization of piroxicam crystal modifications// *Int. J. Pharm.* - 2003. - 256. - 3–15.
11. Prusiner P., Sundaralingam M. The crystal and molecular structures of two polymorphic crystalline forms of virazole (1-β-D-ribofuranisyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide). A new synthetic broad spectrum antiviral agent// *Acta Cryst.* - 1976. - B32. - 419–426.

12. Bruno I. J., Cole J. C., Edgington P. R., Kessler M., Macrae C. F., McCabe P., Pearson J. Taylor R. New software for searching the Cambridge Structural Database and visualising crystal structures// *Acta Cryst.* - 2002. - B58 - 389–397.
13. Bertolasi V., Sacerdoti M., Gilli G., Borea P. A. Structure of 7-chloro-2-methylamino-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepine 4-oxide (chlordiazepoxide)// *Acta Cryst.* - 1982. - B38. - 1768–1772.
14. Singh D., Marshall P. V., Shields L., York P. Solid-State Characterization of Chlordiazepoxide Polymorph// *J. Pharm. Sci.* - 1998. - 87. - 655–662.
15. Gu C., Young V. Jr., Grant D. J. W. Polymorph screening: Influence of solvents on the rate of solvent-mediated polymorph transitions// *J. Pharm. Sci.* - 2001. - 90. - 1878–1890.
16. Gu C., Li H., Gandhi R. B., Raghavan K. Grouping solvents by statistical analysis of solvent property parameters: implication to polymorph screening// *Int. J. Pharm.* - 2004. - 283. - 117–125.
17. Young P. H., Ando H. Y. Analysis of known crystals to design polymorph prediction strategies// *J. Pharm. Sci.* - 2007. - 96. - 1203–1236.
18. Price S. L. The computational prediction of pharmaceutical crystal structures and polymorphism// *Adv. Drug Deliv. Rev.* - 2004. - 56. - 301–319.
19. Khoshkhoo S., Anwar J. Crystallization of polymorphs: the effect of solvent// *J. Phys. D: Appl. Phys.* - 1993. - 26. - B90–B93.
20. Weissbuch I., Torbeev V. Y., Leiserowitz L., Lahav M. Solvent effect on crystal polymorphism: why addition of methanol or ethanol to aqueous solutions induces precipitation of the least stable β form of glycine// *Angew. Chem. Int. Ed.* - 2005. - 117. - 3290–3293.
21. Lu J., Wang X. J., Yang X., Ching C. B. Characterization and Selective Crystallization of Famotidine Polymorphs// *J. Pharm. Sci.* - 2007. - 96. - 2457–2465.
22. Mirmehrabi M., Rohani S. An Approach to Solvent Screening for Crystallization of Polymorphic Pharmaceuticals and Fine Chemicals// *J. Pharm. Sci.* - 2005. - 94. - 1560–1576.
23. Payne R. S., Roberts R. J., Rowe R. C., Docherty R. Examples of successful crystal structure prediction: polymorphs of primidone and progesterone// *Int. J. Pharm.* - 1999. - 177. - 231–245.

24. McArdle P., Gilligan K., Cunningham D., Dark R., Mahon M. A method for the prediction of the crystal structure of ionic organic compounds – the crystal structures of o-toluidinium chloride and bromide and polymorphism of bicifadine hydrochloride// *CrystEngComm*. - 2004. - 6. - 303–309.
25. Buttar D., Charlton M. H., Docherty R., Starbuck J. Theoretical investigations of conformational aspects of polymorphism. Part 1: o-acetamidobenzamide// *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*. - 1998. - 763–772.
26. Chisholm J. A., Motherwell S., Tulip P. R., Parsons S., Clark S. J. An ab initio study of observed and hypothetical polymorphs of glycine// *Cryst. Growth Des.* - 2005. - 5. - 1437–1442.
27. Payne R.S., Rowe R. C., Roberts R. J., Charlton M. H., Docherty R. Potential Polymorphs of Aspirin// *J. Comput. Chem.* - 1999. - 20. - 262–273.
28. Ladd M. F. C., Palmer R. A. *Structure Determination by X-ray Crystallography*. - New York: Plenum Press, 1994. - 586 p.
29. Stephenson G. A., Liang C. Structural determination of the stable and meta-stable forms of atomoxetine HCl using single crystal and powder x-ray diffraction methods// *J. Pharm. Sci.* - 2006. - 95. - 1677–1683.
30. Fernandes P., Shankland K., Florence A. J., Shankland N., Johnston A. Solving Molecular Crystal Structures from X-ray Powder Diffraction Data: The Challenges Posed by γ -Carbamazepine and Chlorothiazide N,N-Dimethylformamide (1/2) Solvate// *J. Pharm. Sci.* - 2007. - 96. - 1192–1202.
31. Stephenson G. A. Structure Determination from Conventional Powder Diffraction Data: Application to Hydrates, Hydrochloride Salts, and Metastable Polymorphs// *J. Pharm. Sci.* - 2000. - 86. - 958–966.
32. Sheikhzadeh M., Rohani S., Jutan A., Manifar T. Quantitative and Molecular Analysis of Bupirone Hydrochloride Polymorphs// *J. Pharm. Sci.* - 2007. - 96. - 569–583.
33. Suda M., Takayama K., Otsuka M. An accurate Quantitative analysis of Polymorphic Content by Chemometric X-ray Powder Diffraction// *Anal. Sci.* - 2008. - 24. - 451–457.
34. Uvarov V., Popov I. Development and metrological characterization of quantitative X-ray diffraction phase analysis for the mixtures of clopidogrel bisulphate polymorphs// *J. Pharm. Biomed. Anal.* - 2008. - 46. - 676–682.

35. Okumura T., Otsuka M. A Novel Standard Sample Powder Preparation Method for Quantitative Analysis of Polymorphs// *J. Pharm. Sci.* - 2005. - 94. - 1013–1023.
36. Német Z, Kis G. C., Pokol G., Demeter A. Quantitative determination of famotidine polymorphs: X-ray powder diffractometric and Raman spectrometric study// *J. Pharm. Biomed. Anal.* - 2009. - 49. - 338–346.
37. Clas S. D., Faizer R., O'Connor R. E., Vadas E. B. Quantification of crystallinity in blends of lyophilized and crystalline MK-0591 using x-ray powder diffraction// *Int. J. Pharm.* - 1995. - 121. - 73–79.
38. Bugay D. E. Characterization of the solid-state: spectroscopic techniques// *Adv. Drug Deliv. Rev.* - 2001. - 48. - 43–65.
39. Lu J., Wang X. J., Yang X., Ching C. B. Characterization and Selective Crystallization of Famotidine Polymorphs// *J. Pharm. Sci.* - 2007. - 96. - 2457–2465.
40. Wartewig S., Neubert R. H. H. Pharmaceutical applications of Mid-IR and Raman spectroscopy// *Adv. Drug Deliv. Rev.* - 2005. - 57. - 1144–1170.
41. Blanco M., Villar A. Polymorphic analysis of a pharmaceutical preparation by NIR spectroscopy// *Analyst.* - 2000. - 125. - 2311–2314.
42. Luypaert J., Massart D. L., Vander Heyden Y. Near-infrared spectroscopy applications in pharmaceutical analysis// *Talanta.* - 2007. - 72. - 865–883.
43. Blanco M., Coello J., Iturriaga H., MasPOCH S., de la Pezuela C. Near-infrared spectroscopy in the pharmaceutical industry// *Analyst.* - 1998. - 123. - 135R–150R.
44. Fini G. Application of Raman spectroscopy to pharmacy// *J. Raman Spectrosc.* - 2004. - 35. - 335–337.
45. Gamberini M. C., Baraldi C., Tinti A., Rustichelli C., Ferioli V., Gamberini G. Solid state characterization of chloramphenicol palmitate. Raman spectroscopy applied to pharmaceutical polymorphs// *J. Mol. Struct.* - 2006. - 785. - 216–224.
46. Strachan C. J., Pratiwi D., Gordon K. C., Rades T. Quantitative analysis of polymorphic mixtures by Raman spectroscopy and principal components analysis// *J. Raman Spectrosc.* - 2004. - 35. - 347–352.
47. Strachan C. J., Taday P. F., Newnham D. A., Gordon K. C., Zeitler J. A., Pepper M., Rades T. Using Terahertz Pulsed Spectroscopy to Quantify Pharmaceutical Polymorphism and Crystallinity// *J. Pharm. Sci.* - 2005. - 94. - 837–846.

48. Vickery R. D., Nemeth G. A., Maurin M. B. Solid-state carbon NMR characterization of the polymorphs of roxifiban// *J. Pharm. Biomed. Anal.* - 2002. - 30. - 125–129.
49. Novoselsky A., Glaser R. Solid-state CP/MAS ^{13}C NMR studies on conformational polymorphism in sertraline hydrochloride, an antidepressant drug// *Magn. Reson. Chem.* - 2002. - 40. - 723–728.
50. Griesser U. J., Jetti R. K. R., Haddow M. F., Brehmer T., Apperley D. C., King A., Harris R. K. Conformational Polymorphism in Oxybuprocaine Hydrochloride// *Cryst. Growth Des.* - 2008. - 8. - 44–56.
51. Portieri A., Harris R. K., Fletton R. A., Lancaster R. W., Threlfall T. L. Effects of polymorphic differences for sulfanilamide, as seen through ^{13}C and ^{15}N solid-state NMR, together with shielding calculations// *Magn. Reson. Chem.* - 2004. - 42. - 313–320.
52. Harper J. K., Barich D. H., Heider E. M., Grant D. M., Franke R. R., Johnson J. H. A., Zhang Y., Lee P. L., Von Dreele R. B., Scott B., Williams D., Ansell G. B. A Combined Solid-State NMR and X-ray Powder Diffraction Study of a Stable Polymorph of Paclitaxel// *Cryst. Growth Des.* - 2005. - 5. - 1737–1742.
53. Tozuka Y., Ito A., Seki H., Oguchi T., Yamamoto K. Characterization and Quantitation of Clarithromycin Polymorphs by Powder X-Ray Diffractometry and Solid-State NMR Spectroscopy// *Chem. Pharm. Bull.* - 2002. - 50. - 1128–1130.
54. Stephenson G. A., Forbes R. A., Reutzel-Edens S. M. Characterization of the solid state: quantitative issues// *J. Pharm. Biomed. Anal.* - 2001. - 48. - 67–90.
55. Hiramatsu Y., Suzuki H., Kuchiki A., Nakagawa H., Fujii S. X-ray Structural Studies of Lomeridine Dihydrochloride Polymorphs// *J. Pharm. Sci.* - 1996. - 85. - 761–766.
56. Kawakami K. Reversibility of Enantiotropically Related Polymorphic Transformations from a Practical Viewpoint: Thermal Analysis of Kinetically Reversible/Irreversible Polymorphic Transformations// *J. Pharm. Sci.* - 2007. - 96. - 982–989.
57. Zhang G. G. Z., Henry R. F., Borchardt T. B., Lou X. Efficient Co-crystal Screening Using Solution-Mediated Phase Transformation// *J. Pharm. Sci.* - 2007. - 96. - 990–995.
58. Cui Y., Yao E. Evaluation of hydrate-screening methods// *J. Pharm. Sci.* - 2008. - 97. - 2730–2744.
59. Authelin J. Thermodynamics of non-stoichiometric pharmaceutical hydrates// *Int. J. Pharm.* - 2005. - 303. - 37–53.

60. Caira M. R., Alkhamis K. A., Obaidat R. M. Preparation and Crystal Characterization of a Polymorph, a Monohydrate, and an Ethyl Acetate Solvate of the Antifungal Fluconazole// *J. Pharm. Sci.* - 2004. - 93. - 601–611.
61. Vogt F. G., Dell’Orco P. C., Diederich A. M., Su M. Q., Wood J. L., Zuber G. E., Katrincic L. M., Mueller R. L., Busby D. J., DeBrosse C. W. A study of variable hydration states in topotecan hydrochloride// *J. Pharm. Biomed. Anal.* - 2006. - 40. - 1080–1088.
62. Chen X., Carillo M., Haltiwanger R. C., Bradley P. Solid State Characterization of Mometasone Furoate Anhydrous and Monohydrate Forms// *J. Pharm. Sci.* - 2005. - 94. - 2496–2509.
63. Redman-Furey N., Dicks M., Bigalow-Kern A., Cambron R. T., Lubey G., Lester C., Vaughn D. Structural and Analytical Characterization of Three Hydrates and an Anhydrate Form of Risedronate// *J. Pharm. Sci.* - 2005. - 94. - 893–911.
64. Ahlqvist M. U. A., Taylor L. S. Water dynamics in channel hydrates investigated using H/D Exchange// *Int. J. Pharm.* - 2002. - 241. - 253–261.
65. Stephenson G. A., Diseroad B. A. Structural relationship and desolvation behavior of cromolyn, cefazolin and fenoprofen sodium hydrates// *Int. J. Pharm.* - 2000. - 198. - 167–177.
66. Chen L. R., Young Jr. V. G., Lechuga-Ballesteros D., Grant D. J. W. Solid-State Behavior of Cromolyn Sodium Hydrates// *J. Pharm. Sci.* - 1999. - 88. - 1191–1200.
67. Kenneth R. Morris K. R., Griesser U. J., Eckhardt C. J., Stowell J. G. Theoretical approaches to physical transformations of active pharmaceutical ingredients during manufacturing processes// *Adv. Drug Deliv. Rev.* - 2001. - 48. - 91–114.
68. Stephenson G. A., Groleau E. G., Kleemann R. L., Xu W., Rigsbee D. R. Formation of Isomorphic Desolvates: Creating a Molecular Vacuum// *J. Pharm. Sci.* - 1998. - 87. - 536–542.
69. Sacchetti M. Determining the relative physical stability of anhydrous and hydrous crystal forms of GW2016// *Int. J. Pharm.* - 2004. - 273. - 195–202.
70. Zhu H., Xu J., Varlashkin P., Long S., Kidd C. Dehydration, Hydration Behavior, and Structural Analysis of Fenoprofen Calcium// *J. Pharm. Sci.* - 2001. - 90. - 845–859.

71. Kitamura S., Tada T., Okamoto Y., Yasuda T. Kinetic study of the transformation from tetrahydrate to monohydrate of a new antiallergic, sodium 5-(4-oxo-phenoxy-4H-quinolizine-3-carboxamide)-tetrazolate// *Pharm. Res.* - 1992. - 9. - 138–142.
72. Otsuka M., Teraoka R., Matsuda Y. Physicochemical stability of nitrofurantion anhydrate and monohydrate under various temperature and humidity conditions// *Pharm. Res.* - 1991. - 8. - 1066–1068.
73. Apperley, D. C., Basford P. A., Dallman C. I., Harris R. K., Kinns M., Marshall P. V., Swanson A. G. Nuclear Magnetic Resonance Investigation of the Interaction of Water Vapor with Sildenafil Citrate in the Solid State// *J. Pharm. Sci.* - 2005. - 94. - 516–523.
74. Chen L. R., Padden B. E., Vippagunta S. R., Munson E. J., Grant D. J. W. Nuclear Magnetic Resonance and Infrared Spectroscopic Analysis of Nedocromil Hydrates// *Pharm. Res.* - 2000. - 17. - 619–624.
75. Sacchetti M. Thermodynamic Analysis of Moisture Sorption Isotherms// *J. Pharm. Sci.* - 1998. - 87. - 982–986.
76. Newman A. W., Reutzel-Edens S. M., Zografis G. Characterization of the “hygroscopic” properties of active pharmaceutical ingredients// *J. Pharm. Sci.* - 2008. - 97. - 1047–1059.
77. Airaksinen S., Karjalainen M., Shevchenko A., Westermarck S., Leppänen E., Rantanen J., Yliruusi J. Role of water in the physical stability of solid dosage formulations// *J. Pharm. Sci.* - 2005. - 94. - 2147–2165.
78. Martino P. D., Barthélémy C., Joiris E., Capsoni D., Masic A., Massarotti V., Gobetto R., Bini N., Martelli S. A New Tetrahydrated Form of Sodium Naproxen// *J. Pharm. Sci.* - 2007. - 96. - 156–167.
79. Chongcharoen W., Byrn S. R., Sutanthavibul N. Solid State Interconversion between Anhydrous Norfloxacin and its Hydrates// *J. Pharm. Sci.* - 2008. - 97. - 473–489.
80. Mimura H., Gato K., Kitamura S., Kitagawa T., Kohda S. Effect of Water Content on the Solid-State Stability in Two Isomorphic Clathrates of Cephalosporin: Cefazolin Sodium Pentahydrate (α Form) and FK041 Hydrate// *Chem. Pharm. Bull.* - 2002. - 50. - 766–770.
81. Reddy V. R., M. Rajmohana M. A., Shilpa R. L., Raut D. M., Naveenkumar L., Suryanarayana M. V., Mathad V. T. A novel quantification method of pantaprazole sodium monohydrate in sesquihydrate by thermogravimetric analyzer// *J. Pharm. Biomed. Anal.* - 2007. - 43. - 1836–1841.

82. Krzyzaniak J. F., Williams G. R., Ni N. Identification of phase boundaries in anhydrate/hydrate systems// *J. Pharm. Sci.* - 2007. - 96. - 1270–1281.
83. Childs S. L., Chyall L. J., Dunlap J. T., Smolenskaya V. N., Stahly B. C., Stahly G. P. Crystal Engineering Approach To Forming Cocrystals of Amine Hydrochlorides with Organic Acids. Molecular Complexes of Fluoxetine Hydrochloride with Benzoic, Succinic, and Fumaric Acids// *J. Am. Chem. Soc.* - 2004. - 126. - 13335–13342.
84. Remenar J. F., Morissette S. L., Peterson M. L., Moulton B., MacPhee J. M., Guzmán H. R., Almarsson Ö. Crystal Engineering of Novel Cocrystals of a Triazole Drug with 1,4-Dicarboxylic Acids// *J. Am. Chem. Soc.* - 2003. - 125. - 8456–8457.
85. Bailey Walsh R. D., Bradner M. W., Fleischman S., Morales L. A., Moulton B., Rodríguez-Hornedo N., Zaworotko M. J. Crystal engineering of the composition of pharmaceutical phases// *Chem. Comm.* - 2003. - 186–187.
86. Desiraju G. R. Crystal and co-crystal// *CrystEngComm.* - 2003. - 5. - 466–467.
87. Dunitz J. D. Crystal and co-crystal: a second opinion// *CrystEngComm.* - 2003. - 5. - 506.
88. Zukerman-Schpector J., Tiekink E. R. T. What is a co-crystal?// *Z. Kristallogr.* - 2008. - 223. - 233–234.
89. Stahly G. P. Diversity in Single- and Multiple-Component Crystals. The Search for and Prevalence of Polymorphs and Cocrystals// *Cryst. Growth Des.* - 2007. - 7. - 1007–1026.
90. Blagden N., de Matas M., Gavan P. T., York P. Crystal engineering of active pharmaceutical ingredients to improve solubility and dissolution rates// *Adv. Drug Deliv. Rev.* - 2007. - 59. - 617–630.
91. Vishweshwar P., McMahon J. A., Bis J. A., Zaworotko M. J. Pharmaceutical Co-Crystals// *J. Pharm. Sci.* - 2006. - 95. - 499–516.
92. Rodríguez-Hornedo N., Nehm S. J., Seefeldt K. F., Pagán-Torres Y., Falkiewicz C. J. Reaction Crystallization of Pharmaceutical Molecular Complexes// *Mol. Pharm.* - 2006. - 3. - 362–367.
93. Nehm S. J., Rodríguez-Spong B., Rodríguez-Hornedo N. Phase Solubility Diagrams of Cocrystals Are Explained by Solubility Product and Solution Complexation// *Cryst. Growth Des.* - 2006. - 6. - 592–600.

94. Jayasankar A., Good D. J., Rodríguez-Hornedo N. Mechanisms by Which Moisture Generates Cocrystals// *Mol. Pharm.* - 2007. - 4. - 360–372.
95. Li Z. J., Abramov Y., Bordner J., Leonard J., Medek A., Trask A. V. Solid-State Acid-Base Interactions in Complexes of Heterocyclic Bases with Dicarboxylic Acids: Crystallography, Hydrogen Bond Analysis, and ^{15}N NMR Spectroscopy// *J. Am. Chem. Soc.* - 2006. - 128. - 8199–8210.
96. Aakeröy C. B., Desper J., Fasulo M. E. Improving success rate of hydrogen-bond driven synthesis of co-crystals// *CrystEngComm.* - 2006. - 8. - 586–588.
97. Aakeröy C. B., Fasulo M. E., Desper J. Cocrystal or Salt: Does It Really Matter?// *Mol. Pharm.* - 2007. - 4. - 317–322.
98. Childs S. L., Stahly G. P., Park A. The Salt-Cocrystal Continuum: The Influence of Crystal Structure on Ionization State// *Mol. Pharm.* - 2007. - 4. - 323–338.
99. Almarsson Ö., Zaworotko M. J. Crystal engineering of the composition of pharmaceutical phases. Do pharmaceutical co-crystals represent a new path to improved medicines?// *Chem. Comm.* - 2004. - 1889–1896.
100. Fleischman S. G., Kuduva S. S., McMahon J. A., Moulton B., Walsh R. D. B., Rodríguez-Hornedo N., Zaworotko M. J. Crystal Engineering of the Composition of Pharmaceutical Phases: Multiple-Component Crystalline Solids Involving Carbamazepine// *Cryst. Growth Des.* - 2003. - 3. - 909–919.
101. Aakeröy C. B., Salmon D. J. Building co-crystals with molecular sense and supramolecular sensibility// *CrystEngComm.* - 2005. - 72. - 439–448.
102. Etter M. C. Encoding and Decoding Hydrogen-Bond Patterns of Organic Compounds// *Acc. Chem. Res.* - 1990. - 23. - 120–126.
103. Allen F. H., Motherwell W. D. S., Raithby, P. R., Shields G. P., Taylor R. Systematic analysis of the probabilities of formation of bimolecular hydrogen-bonded ring motifs in organic crystal structures// *New J. Chem.* - 1999. - 23. - 25–34.
104. 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.
105. Trask A. V., Jones W. Crystal Engineering of Organic Cocrystals by the Solid-State Grinding Approach// *Top. Curr. Chem.* - 2005. - 254. - 41–70.

106. Caira M. R., Nassimbeni L. R., Wildervanck A. F. Selective formation of hydrogen bonded cocrystals between a sulfonamide and aromatic carboxylic acids in the solid state// *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* - 1995. - 2213–2216.
107. Trask A. V., Motherwell W. D. S., Jones W. Physical stability enhancement of theophylline via cocrystallization// *Int. J. Pharm.* - 2006. - 320. - 114–123.
108. Shan N., Toda F., Jones W. Mechanochemistry and co-crystal formation: effect of solvent on reaction kinetics// *Chem. Comm.* - 2002. - 2372–2373.
109. Childs S. L., Hardcastle K. I. Cocrystals of chlorzoxazone with carboxylic acids// *CrystEngComm.* - 2007. - 9. - 364–367.
110. Basavoju S., Boström D., Velaga S. P. Indomethacin–Saccharin Cocrystal: Design, Synthesis and Preliminary Pharmaceutical Characterization// *Pharm. Res.* - 2008. - 25. - 530–541.
111. Childs S. L., Hardcastle K. I. Cocrystals of Piroxicam with Carboxylic Acids// *Cryst. Growth Des.* - 2007. - 7. - 1291–1304.
112. Trask A. V., Motherwell W. D. S., Jones W. Solvent-drop grinding: green polymorph control of cocrystallisation// *Chem. Comm.* - 2004. - 890–891.
113. Shan N., Jones W. A green chemistry approach to the synthesis of a crystalline organic inclusion compound// *Green Chem.* - 2003. - 5. - 728–730.
114. Kručāns J. Kristālu struktūranalīzes pamati. - Rīga: Zvaigzne, 1977. - 219 lpp.
115. Порай-Кошиц М. А. Основы структурного анализа химических соединений. - Москва: Высшая школа, 1989. - 192 с.
116. Jones W. Organic molecular solids: properties and application. - Boca Raton: CRC Press, 1998. - 102–109 p.
117. Massa W. Crystal Structure Determination. - Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 2004. - 210 p.
118. Sheldrick G. M. A short history of SHELX// *Acta Cryst.* - 2008. - A64. - 112–122.
119. 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. Cryst.* - 2003. - 36. - 1487.

120. Altomare A., Cascarano G., Giacobazzo C., Guagliardi A., Burla M. C., Polidori G., Camalli M. SIR92 – a program for automatic solution of crystal structures by direct methods// *J. Appl. Cryst.* - 1994. - 27. - 435.
121. Altomare A., Burla M. C., Camalli M., Cascarano G. L., Giacobazzo C., Guagliardi A., Moliterni A. G., Polidori G., Spagna R. SIR97: a new tool for crystal structure determination and refinement// *J. Appl. Cryst.* - 1999. - 32. - 115–119.
122. Burla M. C., Camalli M., Carrozzini B., Cascarano G. L., Giacobazzo C., Polidori G., Spagna R., SIR2002: the program// *J. Appl. Cryst.* - 2003. - 36. - 1103.
123. Burla M. C., Caliandro R., Camalli M., Carrozzini B., Cascarano G. L., De Caro L., Giacobazzo C., Polidori G., Spagna R. SIR2004: an improved tool for crystal structure determination and refinement// *J. Appl. Cryst.* - 2005. - 38. - 381–388.
124. Janicki C. A., Gilpin R. K. In: *Analytical Profiles of Drug Substances. Vol. 7.* Ed. by Florey K. - Academic Press: San Diego et. al., 1978. - 171–192 p.
125. Azibi M., Draguet-Brughmans M., Bouche R. Polymorphisme des butyrophénones: benpéridol et dropéridol// *Pharm. Acta Helv.* - 1982. - 57. - 182–188.
126. Blaton N. M., Peeters O. M., De Ranter C. J. 1-{1-[4-(4-Fluorophenyl)-4-oxobutyl]-1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridyl}-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one Dihydrate (Dehydrobenzperidol®)// *Acta Cryst.* - 1980. - B36. - 2828–2830.
127. Klein C. L., Welch J., Southall L. Structure of Droperidol-Etanol (1/1)// *Acta Cryst.* - 1989. - C45. - 650–653.
128. Kálmán A., Argay G., Ribár B., Toldy L. X-ray evidence of the imino tautomerism of 2-arylamino(imino)-1,3-thiazines and analogous thiazoli(di)nes: crystal structure of 2-phenylimino-1,3-thiazine// *Tetrahedron Lett.* - 1977. - 18. - 4241–4244.
129. Carpy A., Gadret M., Leger J. M. Phosphate de xylazine: phosphate de N-(diméthyl-2,6-phényl-dihydro-5,6 4H-thiazine-1,3 amine-2)// *Acta Cryst.* - 1979. - B35. - 994–996.
130. Межреспубликанские технические условия на лекарственные средства. Под. ред. А. Н. Обоймаковой. – Москва: Медгиз, 1963. - 295–297.
131. Yasumoto M., Moriyama A., Unemi N., Hashimoto S., Suzue T. Studies of antitumor agents. 1. Resolution of racemic 1-(tetrahydro-2-furanyl)-5-fluorouracil into the R and S isomers and examination of the biological activities of the izomers// *J. Med. Chem.* - 1977. - 20. - 1592–1594.

132. Uchida T., Yonemochi E., Oguchi T., Terada K., Yamamoto K., Nakai Y. Polymorphisms of Tegafur: Physico-chemical Properties of Four Polymorphs// Chem. Pharm. Bull. - 1993. - 41. - 1632–1635.
133. Nakai Y., Yamamoto K., Terada K., Uchida T., Shimizu N., Nishigaki S. The Crystal Structure of Ftorafur// Chem. Pharm. Bull. - 1982. - 30. - 2629–2632.
134. Nakai Y., Yamamoto K., Terada K., Uchida T., Yamaguchi K., Shimizu N. The Crystal Structure of Tegafur (β -form): Comparison with α -Form// Chem. Pharm. Bull. - 1986. - 34. - 1242–1248.
135. Laine E., Jalonen H., Vihervaara P., Lahtonen K. Physicochemical characterization of atipamezole hydrochloride// Acta Pharm. Nord. - 1990. - 2. - 349–354.
136. Hino T., Ford J. L., Powell M. W. Assessment of nicotinamide polymorphs by differential scanning calorimetry// Thermochim. Acta. - 2001. - 374. - 85–92.
137. Miwa Y., Mizuno T., Tsuchida K., Taga T., Iwata Y. Experimental charge density and electrostatic potential in nicotinamide// Acta Cryst. - 1999. - B55. - 78–84.
138. Nicoli S., Bilzi S., Santi P., Caira M. R., Li J., Bettini R. Ethyl-Paraben and Nicotinamide Mixtures: Apparent Solubility, Thermal Behavior and X Ray Structure of the 1:1 Co-Crystal// J. Pharm. Sci.. - 2008. - 97. - 4830–4839.
139. Aakeröy C. B., Desper J., Elisabeth E., Helfrich B. A., Levin B., Urbina J. F. Making reversible synthesis stick: competition and cooperation between intermolecular interactions// Z. Kristallogr. - 2005. - 220. - 325–332.
140. McMahon J. A., Bis J. A., Vishweshwar P., Shattock T. R., McLaughlin O. L., Zaworotko M. J. Crystal engineering of the composition of pharmaceutical phases. 3. Primary amide supramolecular heterosynthons and their role in the design of pharmaceutical co-crystals// Z. Kristallogr. - 2005. - 220. - 340–350.
141. Deegan C., McCann M., Devereux M., Coyle B., Egan D. A. In vitro cancer chemotherapeutic activity of 1,10-phenanthroline (phen), $[\text{Ag}_2(\text{phen})_3(\text{mal})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ and $[\text{Mn}(\text{phen})_2(\text{mal})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (malH_2 =malonic acid) using human cancer cells// Cancer Lett. - 2007. - 247. - 224–233.
142. Coyle B., Kavanagh K., McCann M., Devereux M., Geraghty M. Mode of anti-fungal activity of 1,10-phenanthroline and its Cu(II), Mn(II) and Ag(I) complexes// BioMetals. - 2003. - 16. - 321–329.

143. Dimitrov G. D., Atanassova M. S. Synthesis and spectroscopic characterization of a complex of 1,10-phenanthroline with magnesium// *Z. Anorg. Allg. Chem.* - 2003. - 629. - 12–14.
144. Nishigaki S., Yoshioka H., Nakatsu K. The crystal and molecular structure of o-phenanthroline// *Acta Cryst.* - 1978. - B34. - 875–879.
145. Tian Y. P., Duan C. Y., Xu X. X., You X. Z. Screw-chain structure of 1,10-phenanthroline hydrate, $C_{12}H_8N_2 \cdot H_2O$ // *Acta Cryst.* - 1995. - C51. - 2309–2312.
146. Shan N., Bond A. D., Jones W. Supramolecular architectures of cyclohexane-1, 3cis, 5cis-tricarboxylic acid in acid:base complexes// *New J. Chem.* - 2003. - 27. - 365–371.
147. Wang Z. L., Li M. X., Wei L. H., Wang J. P. 1,10-phenanthroline (2R,3R)-tartaric acid trihydrate// *Acta Cryst.* - 2006. - E62. - o2508–o2509.
148. Vishweshwar P., Thaimattam R., Jaskólski N., Desiraju G. R. Supramolecular synthons based on N–H...N and C–H...O hydrogen bonds. Crystal engineering of a helical structure with 5,5-diethylbarbituric acid// *Chem. Comm.* - 2002. - 1830–1831.
149. Thallapally P. K., Katz A. K., Carrell H. L., Desiraju G. R. C–H...O hydrogen bonds in molecular complexes of 1,3,5-trinitrobenzene with some N-heterocycles// *CrystEngComm.* - 2003. - 5. - 87–92.
150. Ferguson G., Glidewell C., Lavander E. S. Crystal engineering using bisphenols and triphenols. Complexes with 1,10-phenanthroline: hydrogen-bonded chains in adduct with 4,4'-biphenol (1/1) and 4,4'-sulfonyldiphenol (2/3), π - π stacked chains in the (1/2) adduct with 4,4'-thiodiphenol, and pairwise-interwoven nets in 1,1,1-tris(4-hydroxyphenyl)ethane-1,10-phenanthroline-methanol (1/1/1)// *Acta Cryst.* - 1999. - B55. - 591–600.
151. Lavander E. S., Gregson R. M., Ferguson G., Glidewell C. 2,2'-Biphenol-1,10-phenanthroline (1/1): a two-dimensional structure built up from three types of hydrogen bond and π - π stacking interactions// *Acta Cryst.* - 1999. - C55. - 751–754.
152. Otwinowski Z., Minor W. In: *Methods in Enzymology*. Vol. 276. *Macromolecular Crystallography*, part A. Ed. by C. W. Carter Jr., R. M. Sweet. - New York: Academic Press, 1997. - 307–326 p.
153. Harms K., Woceldo S. XCAD-4. Program for Processing CAD-4 Diffractometer Data. University of Marburg, Germany. 1995.

154. Oxford Diffraction. CrysAlis CCD and CrysAlis RED. Oxford Diffraction Ltd, Abingdon, Oxfordshire, England. 2007.
155. Nonius. COLLECT. Nonius BV, Delft, The Netherlands. 2002.
156. Sheldrick G. M. SADABS. Program for Empirical Absorption Correction of Area Detector Data. University of Gottingen, Germany. 1996.
157. Farrugia L. J. ORTEP-3 for Windows – a version of ORTEP-III with a Graphical User Interface (GUI)// *J. Appl. Cryst.* - 1997. - 30. - 565.
158. Macrae C. F., Bruno I. J., Chisholm J. A., Edgington P. R., McCabe P., Pidcock E., Rodriguez-Monge L., Taylor R., van de Streek J., Wood P. A. Mercury CSD 2.0 – New Features for the Visualization and Investigation of Crystal Structures// *J. Appl. Cryst.* - 2008. - 41. - 466–470.
159. CRC Handbook of Chemistry and Physics. Lide D. R. (Ed.). - Boca Raton: CRC Press, 2006. - 15–33 p.
160. Справочник химика. Под. ред. Б. П. Никольского. - Москва, Ленинград: Химия, 1964. - 333 с.
161. HyperChem Professional 7.52. Molecular Modeling System. HyperCube, Inc. 2002.
162. Griesser U. J., Braun D. E. Crystal polymorphism in pharmaceuticals: a statistical approach / Internets. - <http://www.eurostar-science.org/conferences/abst9/Griesser.pdf>
163. Hickey M. B., Peterson M. L., Scoppettuolo L. A., Morrisette S. L., Vetter A., Guzmán H., Remenar J. F., Zhang Z., Tawa M. D., Haley S., Zaworotko M. J., Almarsson Ö. Performance comparison of a co-crystal of carbamazepine with marketed product// *Eur. J. Pharm. Biopharm.* - 2007. - 67. - 112–119.
164. Bak A., Gore A., Yanez E., Stanton M., Tufekcic S., Syed R., Akrami A., Rose M., Surapaneni S., Bostick T., King A., Neervannan S., Ostovic D., Koparkar A. The co-crystal approach to improve the exposure of a water-insoluble compound: AMG 517 sorbic acid co-crystal characterization and pharmacokinetics// *J. Pharm. Sci.* - 2008. - 97. - 3942–3956.
165. Bruno I. J., Cole J. C., Kessler M., Jie Luo, Motherwell W. D. S., Purkis, Smith B. R., Taylor R., Cooper R. I., Harris S. E., Orpen A. G. Retrieval of Crystallographically-Derived Molecular Geometry Information// *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* - 2004. - 44. - 2133–2144.

166. Allen F. H. The Cambridge Structural Database: a quarter of a million crystal structures and rising// *Acta Cryst.* - 2002. - B58. - 380–388.
167. Fausto R., Maçôas E. M. S. Photometrical reactivity of matrix-isolated monomeric carboxylic acids// *J. Mol. Struct.* - 2001. - 563–564. - 27–40.
168. Tamilmani V., Daul C. A., Lage Robles J., Bochet C. G., Venuvanalingam P. Hydrogen bond stabilization in Diels–Alder transition states: The cycloaddition of hydroxy-ortho-quinodimethane with fumaric acid and dimethylfumarate// *Chem. Phys. Lett.* - 2005. - 406. - 355–359.
169. Hadanu R., Mastjeh S., Jumina, Mustofa, Sholikhah E. N., Wijayanti M. A., Tahir I. Quantitative structure-activity relationship analysis (QSAR) of antimalarial 1,10-phenanthroline derivatives compounds// *Indo. J. Chem.* - 2007. - 7. - 72–77.

Promocijas darbs izstrādāts Latvijas Universitātes Ķīmijas fakultātes Fizikālās ķīmijas katedrā.

Autors:



Liāna Orola

Zinātniskie vadītāji:

Dr. habil. ķīm., prof. M. V. Veidis



Dr. ķīm., asoc. prof., A. Actiņš

Darbs iesniegts RTU Ķīmijas nozares promocijas padomei

2010. gada 23. augustā

A. Actiņš, S. Beļakovs*,
L. Orola, M.V. Veidis

MOLECULAR AND CRYSTAL STRUCTURE OF NOVEL FORM OF TEGAFUR

Faculty of Chemistry, University of Latvia
*Latvian Institute of Organic Synthesis

The anticancer pharmaceutical Tegafur (also known as iforafur) — 5-fluoro-1-(tetrahydro-2-furyl)uracil, $C_8H_9FN_2O_3$, is known since 1967 [1]. Its four possible racemic mixtures have been identified [2]. The crystal structures of two modifications have been reported [3, 4]. We have investigated crystallization of Tegafur from aqueous solution at temperatures below 20°C. The crystallization of a novel polymorph — the ϵ -modification — was observed.

EXPERIMENTAL

Preparation of single crystal of the ϵ -modification of Tegafur. Single crystals were obtained from an aqueous solution of the α -modification of Tegafur supplied by the Company *Grindex*. Saturated solution of the material was filtered and diluted with 10% of water. The resulting solution was poured into Petrie dishes to depth of 3 mm and allowed to crystallize at 4°C. From the various crystalline forms obtained platelet and chain-like crystals were selected for further study.

X-ray powder diffraction. Initial analysis was carried out using the powder method. Part of the sample selected was finely ground and investigated using a DRON-3 powder diffractometer.

In order to study the thermodynamic stability of the ϵ -modification as compared with the α -modification, 1:1 powder paste of the two modifications in water was prepared. A powder diffraction pattern was recorded. The mixture was then moistened with water, dried and powder diffraction pattern was recorded again. This procedure was repeated a number of times and the changes in the relationship between modifications were evaluated from changes in diffraction peak intensities.

X-ray single crystal diffraction. The molecular and crystal structure of this novel solid-state modification were determined. Data were collected with a Nonius KappaCCD diffractometer, MoK_{α} radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$). The crystals were monoclinic, space group $P2_1/c$. Unit cell parameters: $a = 16.0305(5) \text{ \AA}$, $b = 5.7361(2) \text{ \AA}$, $c = 21.2969(7) \text{ \AA}$; $\beta = 119.174(14)^\circ$, $V = 1709.88(10) \text{ \AA}^3$; $Z = 8$, $\rho_{\text{calc}} = 1.55 \text{ g/cm}^3$. Total 4724 reflections were measured. Reflections with $I > 2.00 \sigma(I)$: 2925. $R = 0.0691$ [$I > 2.00 \sigma(I)$]; R_w (on F^2) = 0.1240 [$I > 2.00 \sigma(I)$]. All diagrams were obtained and calculations were performed using maXus complex of programs (Bruker Nonius, Delft & MacScience, Japan) [5, 6].

RESULTS AND DISCUSSION

The structure consists of two independent molecules. Figure 1 gives the perspective view of the molecules using thermal ellipsoids. For convenience the molecules have been arbitrarily designated as molecule A, and molecule B.

The bond lengths and bond angles are within acceptable limits and their values are comparable with those reported by Nakai *et al* [3]. Table 1 and 2 lists the bond length and bond angle values for the two molecules.

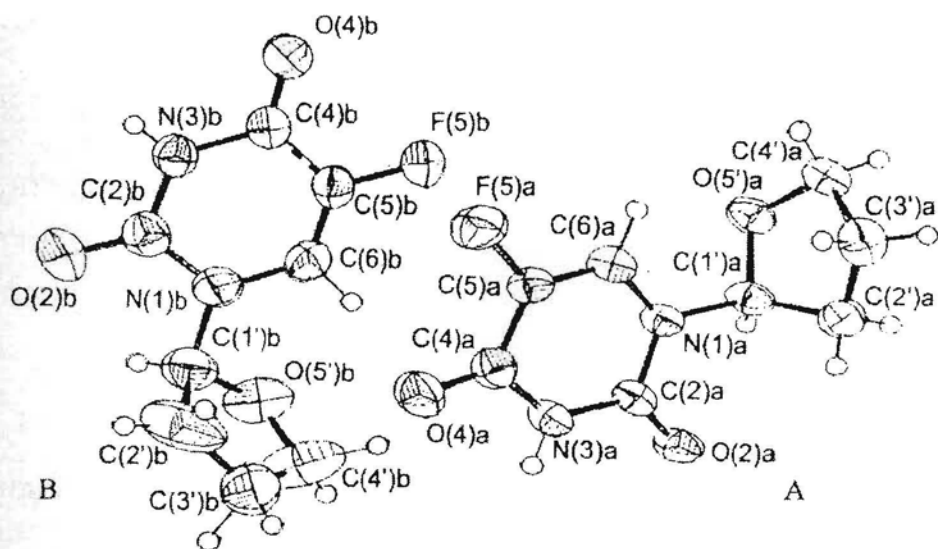


Fig. 1. The asymmetric unit of the structure showing the atom labeling scheme.

Table 1

Selected bond lengths (Å)
for molecules A and B

Bond	Molecule A	Molecule B
N(1)–C(2)	1.376(2)	1.378(3)
N(1)–C(6)	1.375(3)	1.371(3)
N(1)–C(1')	1.507(2)	1.497(3)
C(2)–O(2)	1.228(2)	1.211(3)
C(2)–N(3)	1.372(3)	1.376(3)
N–C(4)	1.385(3)	1.375(3)
C(4)–O(4)	1.219(2)	1.228(3)
C(4)–C(5)	1.432(3)	1.436(3)
C(5)–F(5)	1.353(2)	1.352(2)
C(5)–C(6)	1.330(3)	1.323(3)
C(1')–C(2')	1.512(3)	1.537(6)
C(1')–O(5')	1.402(2)	1.393(4)
C(2')–C(3')	1.515(4)	1.458(7)
C(3')–C(4')	1.497(3)	1.379(6)
C(4')–O(5')	1.458(3)	1.414(4)

Table 2

Bond angles (°)
for molecules A and B

Angle	Molecule A	Molecule B
C(6)–N(1)–C(2)	121.2(2)	121.2(2)
C(6)–C(1)–C(1')	121.3(2)	120.9(2)
C(2)–N(1)–C(1')	117.4(2)	117.9(2)
N(1)–C(2)–N(3)	115.3(2)	115.1(2)
N(1)–C(2)–O(2)	122.1(2)	123.1(2)
O(2)–C(2)–N(3)	122.6(2)	121.8(2)
C(2)–N(3)–C(4)	127.6(2)	127.5(2)
N(3)–C(4)–O(4)	121.4(2)	122.0(2)
N(3)–C(4)–C(5)	112.1(2)	112.1(2)
O(4)–C(4)–C(5)	126.5(2)	125.8(2)
C(4)–C(5)–F(5)	116.7(2)	116.9(2)
C(4)–C(5)–C(6)	122.7(2)	122.7(2)
F(5)–C(5)–C(6)	120.6(2)	120.4(2)
C(5)–C(6)–N(1)	121.0(2)	121.0(2)
N(1)–C(1')–C(2')	111.7(2)	113.1(3)
N(1)–C(1')–O(5')	108.0(2)	109.5(2)
C(2')–C(1')–O(5')	107.2(2)	104.4(3)
C(1')–C(2')–O(3')	102.0(2)	105.1(3)
C(2')–C(3')–O(4')	102.4(2)	108.5(3)
C(3')–C(4')–O(5')	106.1(2)	108.5(4)
C(4')–C(5')–O(1')	109.2(2)	111.4(3)

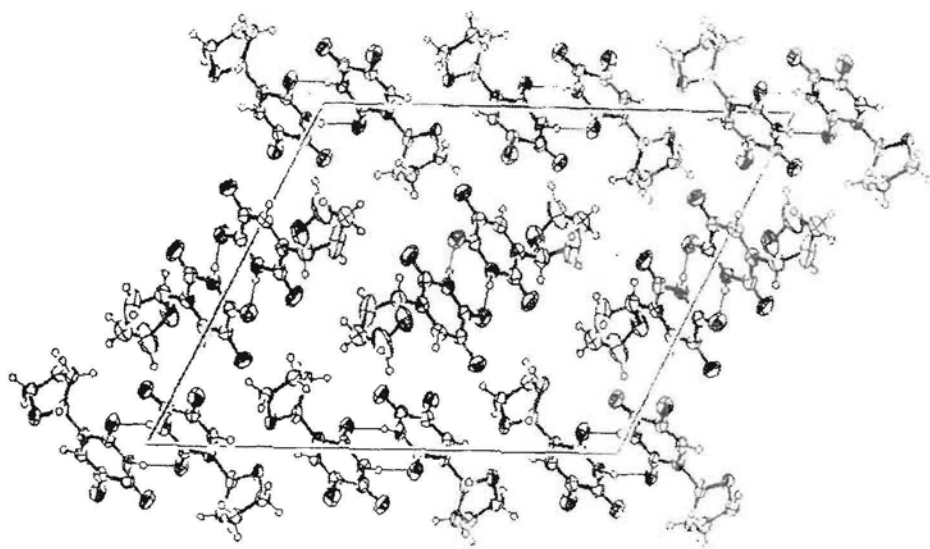


Fig. 2. The arrangement of molecules in the crystal structure.

Figure 2 shows the packing diagram viewed along the y -axis direction. The hydrogen bonding for molecule A corresponds to that for the α -form [3] where bonding takes place between the enantiomers of molecule A; specifically between the nitrogen atom in position 3 (N(3)a) and the oxygen atom (O(2)a) in *ortho* position in relation to N(1)a atom. In molecule B hydrogen bonding between the enantiomers is observed between the nitrogen atom in position 3 (N(3)b) and oxygen (O(4)b) atom that is in *para* position in relation to N(1)b atom as observed for the β -form by Nakai *et al* [3]. Table 3 lists the values of the pertinent hydrogen bonds between enantiomers of molecule A, and molecule B.

Table 3

Hydrogen bond parameters
for molecules A and B

Hydrogen bridge	N...O distance, Å	N-H bond length, Å	O...H bond length, Å	N-H...O angle, deg.
N(3)a-H(3)a...O(2)a	2.870(2)	0.85(3)	2.03(3)	173(2)
N(3)b-H(3)b...O(4)b	2.890(2)	0.81(3)	2.08(3)	175(3)

The torsion angles at the C-O bond of each molecule amount to $108.6(2)^\circ$ respectively for [N(1)a-C(1)a'-O(5)a'-C(4)a'] and $115.7(3)^\circ$ for [N(1)b-C(1)b'-O(5')-C(4')].

The powder diffraction pattern of the ϵ -modification is shown in Figure 3.

The characteristic diffraction peaks which distinguish the ϵ -modification of Tegafur from the other modifications are at 2θ values of 6.3° , 8.4° and 12.6° .

The instability of the ϵ -modification was established by preparing a paste of the α - and ϵ -modifications in water. The ϵ -modification transition to the α -modification was observed.

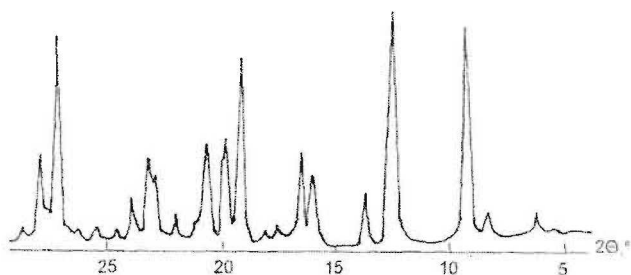


Fig. 3. The powder diffraction pattern of the ϵ -modification of Tegafur.

Conclusions. Taking into account the observed differences in the hydrogen bonding scheme and the different conformation from previously reported [3, 4], we conclude that the ϵ -modification studied is a novel modification of 5-fluoro-1-(tetrahydro-2-furyl)uracil, $C_8H_9FN_2O_3$. The ϵ -modification is metastable and the transition to α -modification is observed.

ACKNOWLEDGEMENT

The authors thank the GRINDEX Company for supplying a Tegafur sample. Part of this work was supported by a scholarship from GRINDEX to L. Orola.

REFERENCES

1. Гуннер С.А., Жук Р.А., Луоак М.Ю. ДАН СССР, 1967, 176, 332.
2. Uchida T., Yonemochi E., Oguchi T., Terada K., Yamamoto K., Nakai Y. Chem. Pharm. Bull., 1993, 41, 9, 1632.
3. Nakai Y., Yamamoto K., Terada K., Uchida T., Shimizu N., Nishigaki S. Chem. Pharm. Bull., 1982, 30, 7, 2629.
4. Nakai Y., Yamamoto K., Terada K., Uchida T., Yamaguchi K., Shimizu N. Chem. Pharm. Bull., 1986, 34, 3, 1242.
5. Mackay S., Gilmore C.J., Edwards C., Stewart N., Shankland K. maXus Computer Program for the Solution and Refinement of Crystal Structures. Bruker Nonius, The Netherlands, MacScience, Japan & The University of Glasgow, 1999.
6. Johnson C.K. ORTEP-II. A Fortran Thermal-Ellipsoid Plot Program. Report ORNL-5138. Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, Tennessee, USA, 1976.

A. Actiņš, S. Beļakovs, L. Orola, M.V. Veidis

TEGAFŪRA JAUNAS MODIFIKĀCIJAS MOLEKULĀRĀ UN KRISTĀLISKĀ STRUKTŪRĀ

KOPSAVILKUMS

Kristalizējot tegafūra α modifikāciju no ūdens šķīduma 4 °C temperatūrā, iegūta ϵ modifikācija. Tās uzbūve noteikta ar rentgenstruktūranalīzes metodi (automātiskais difraktometrs Nonius KappaCCD, MoK_{α} -izstarojums ($\lambda = 0.71073$ Å), 2925 neatkarīgie refleksi ar $I > 2,00 \sigma(I)$, $R = 0,0691$, $R_w = 0,1240$). Visi aprēķini izdarīti, izmantojot skaitļošanas programmu komplektu maXus.

Kristāli pieder pie monoklīnās singonijas; to režģa parametri: $a = 16,0305(5)$ Å, $b = 5,7361(2)$ Å, $c = 21,2969(7)$ Å; $\beta = 119,1741(14)^{\circ}$; $V = 1709,88(10)$ Å³; $Z = 8$; $\rho_{calc} = 1,55$ g/cm³; telp. gr. $P2_1/c$.

Kristālisko struktūru veido divas neatkarīgas molekulas: molekula A un molekula B. Molekulas savā starpā atšķiras ar pieclocēķu cikla torsijas leņķa

N(1)–C(1')–O(5')–C(4') vērtībām. A molekulas gadījumā tā ir $108,6(2)^\circ$, bet B molekulai tā ir $115,7(3)^\circ$.

Cietā kristāliskā stāvoklī ϵ modifikācija pastāv kā divi dažādi dimēri, kas veidoti no A un B molekulu enantiomēriem. Dimēru veidošanos nodrošina starpmolekulārās ūdeņraža saites. A molekulas dimēros tās realizējas starp N(3)a–H un O(2)a atomiem, bet B molekulas dimēros — starp N(3)b–H un O(4)b atomiem.

A. Ацтиньш, С. Беляков, Л. Орола, М.В. Вейдис

МОЛЕКУЛЯРНАЯ И КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА НОВОЙ МОДИФИКАЦИИ ТЕГАФУРА

РЕЗЮМЕ

Кристаллизацией α -модификации тегафура из водного раствора при 4°C , получена ϵ -модификация. Строение ϵ -модификации определено с помощью рентгеноструктурного анализа (автоматический дифрактометр Nonius КарраСССD, MoK_α -излучение ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$), 2925 независимых отражений с $I > 2,00 \sigma(I)$, $R = 0,0691$, $R_w = 0,1240$). Все расчёты выполнены с использованием комплекса программ *maXus*.

Кристаллы принадлежат к моноклинной сингонии: $a = 16,0305(5) \text{ \AA}$, $b = 5,7361(2) \text{ \AA}$, $c = 21,2969(7) \text{ \AA}$; $\beta = 119,1741(14)^\circ$; $V = 1709,88(10) \text{ \AA}^3$; $Z = 8$; $\rho_{\text{расч.}} = 1,55 \text{ г/см}^3$; пр. гр. $P2_1/c$.

Кристаллическая структура построена из двух независимых молекул: молекулы А и молекулы В. Молекулы между собой отличаются торсионным углом N(1)–C(1')–O(5')–C(4') в пятичленном цикле. В случае молекулы А этот угол равен $108,6(2)^\circ$, а в молекуле В $115,7(3)^\circ$.

В твёрдом кристаллическом состоянии ϵ -модификация существует в виде димеров, которые образованы из энантиомеров молекул А и В. Образование димеров обеспечивают межмолекулярные водородные связи. В димерах молекул А они возникают между атомами N(3)a–H и O(2)a, а в димерах молекул В — между атомами N(3)b–H и O(4)b.

Iesniegts 29.06.2004

The Crystal and Molecular Structure of a Polymorph and a Pseudo-Polymorph of Droperidol

Andris Actins · Reinis Arajs · Sergejs Belakovs ·
Liana Orola · Mikelis Valdis Veidis

Received: 21 March 2007 / Accepted: 15 October 2007 / Published online: 6 November 2007
© Springer Science+Business Media, LLC 2007

Abstract Crystals of two crystal modifications of droperidol: a hemihydrate (**1**) and the z polymorph (**2**), have been isolated and their structure determined using X-ray diffraction methods. Droperidol hemihydrate crystallized in the triclinic space group $P\bar{1}$, with unit cell parameters $a = 6.2842(15)$, $b = 10.1473(8)$, $c = 16.1850(2)$ Å; $\alpha = 102.554(9)^\circ$; $\beta = 91.917(14)^\circ$; $\gamma = 99.316(12)^\circ$; $V = 991.6(3)$ Å³, and $Z = 2$. The droperidol z polymorph crystallized in the monoclinic space group $P2_1/c$, with unit cell parameters $a = 20.0406(8)$, $b = 7.4955(4)$, $c = 12.9733(5)$ Å; $\beta = 98.089(2)^\circ$; $V = 1929.39(15)$ Å³, and $Z = 4$. In **1** and **2** two molecules of droperidol are joined by two N–H...O hydrogen bonds. The structure of **1** shows a possible additional hydrogen bond linking the two droperidol molecules via the water molecule.

Keywords Droperidol · Polymorph · Pseudo-polymorph · Crystal structure · Hemihydrate · Hydrogen bonding

Introduction

Since polymorphs and pseudo-polymorphs of the same substance may differ in their physical properties such as

solubility and stability, the study of polymorphism during the development of pharmaceuticals is important. The subject of polymorphism has been extensively reviewed [1].

The neuroleptic pharmaceutical droperidol, *1-[1-[4-(4-Fluorophenyl)-4-oxobutyl]-1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one* is known to crystallize in a number of polymorphs and pseudo-polymorphs [2]. This study reports the structures of the pseudo-polymorph of droperidol hemihydrate (**1**) and a polymorph of droperidol (**2**). The structures of the dihydrate and the ethanol solvate of this neuroleptic pharmaceutical have been reported [3, 4].

During the study of the properties of the title compound, two previously reported crystalline polymorphs [2] were isolated. The polymorphs have been arbitrarily defined as the x (**1**) and the z (**2**) modification. Comparison of the published powder diffraction data indicates that **1** corresponds to Form III and **2** corresponds to Form II [2]. In order to determine the structural differences for the two distinctly different crystalline modifications observed, single crystal structure analyses were undertaken.

Experimental

The material studied was a fine powder of **2** supplied by AS Grindeks.

Crystals of **1** were obtained by preparing a saturated solution in acetone at ambient temperature (20 °C) using the powder of polymorph **2**. After filtration, water was added (1:1) and the closed flask kept at 50 °C until prism shaped crystals formed. Elemental analysis: calculated for C₂₂H₂₂FN₃O₂ · 0.5H₂O: C 68.20, H 5.98, N 10.85; found: C 67.69, H 5.97, N 10.61%.

Electronic supplementary material The online version of this article (doi:10.1007/s10870-007-9283-9) contains supplementary material, which is available to authorized users.

A. Actins · R. Arajs · L. Orola · M. V. Veidis (✉)
Faculty of Chemistry, University of Latvia, Kr. Valdemara 48,
Rīga 1013, Latvia
e-mail: veidis@lu.lv

S. Belakovs
Latvia Institute of Organic Synthesis, Aizkraukies 21, Rīga
1006, Latvia

Suitable crystals of **2** were obtained by preparing a saturated acetone solution of the powder form. The solution was filtered and allowed to crystallize in a Petri dish at ambient temperature. Elemental analysis: calculated for $C_{22}H_{22}FN_3O_2$: C 69.64, H 5.84, N 11.08; found: C 68.78, H 5.78, N 10.92%.

We have observed that **1** will be formed when the water content of the acetone is above 4% by weight.

X-Ray Crystallography

X-ray diffraction data of the polymorph **1** were measured using an Enraf-Nonius CAD-4 diffractometer with $Cu-K\alpha$ radiation. The unit cell parameters were obtained from the setting angles of 23 reflections calculated by a least squares fitting algorithm. Intensity measurements were performed using the $\omega - 2\theta$ scan technique. During the data collection the three reference reflections showed no significant intensity change. The data were corrected for Lorentz and polarization effects, but not for absorption. The structure was solved by direct methods employing the WinGX [5] program package, which includes SHELX, SIR92, and CRYSTALS. The CRYSTALS program was used for structure refinement.

During least squares refinement it became apparent that there was one water molecule in the unit cell, and an occupancy factor of 0.5 was assigned to the oxygen atom.

X-ray diffraction data of **2** were collected using a Nonius Kappa CCD diffractometer with $Mo-K\alpha$ radiation. Data reduction were performed with the maXus complex of programs (Bruker Nonius, Delft & MacScience, Japan) [6], but for structure solution the WinGX [5] program package was employed.

Table 1 gives a summary of the crystallographic diffraction experiments.

Results and Discussion

Figure 1 shows molecule **1** and the scheme used to number the atoms.

Utilizing the same atom numbering scheme applied to **1**, the molecular structure of **2** is illustrated in Fig. 2.

Bond lengths and bond angles of the non-hydrogen atoms for both structures are given in Table 2.

From powder diffraction data modification **1** has been reported to be a polymorph [2]. The present investigation indicates that this is a pseudo-polymorph, viz., a hemihydrate, as seen in Fig. 1.

The packing diagram of **1** is shown in Fig. 3.

Figure 4 illustrates the hydrogen bonding between two droperidol entities in the structure of **1** and in the structure of **2**.

Table 1 X-ray crystallographic data for compounds **1** and **2**

Crystal data	1	2
CCDC no.	608110	626885
Chemical formula	$C_{22}H_{22}FN_3O_2 \cdot 0.5H_2O$	$C_{22}H_{22}FN_3O_2$
Formula weight (g/mol)	388.44	379.43
Temperature (K)	298	298
Crystal system	Triclinic	Monoclinic
Space group	$P - 1$	$P2_1/c$
<i>a</i> (Å)	6.2842(15)	20.0406(8)
<i>b</i> (Å)	10.1473(8)	7.4955(4)
<i>c</i> (Å)	16.1850(2)	12.9733(5)
α (°)	102.554(9)	90
β (°)	91.917(14)	98.089(2)
γ (°)	99.316(12)	90
<i>V</i> (Å ³)	991.6(3)	1929.39(15)
<i>Z</i>	2	4
<i>D_c</i> (g cm ⁻³)	1.300	1.306
<i>R</i>	0.0509	0.0453
<i>wR</i>	0.0540	0.0297

Figure 5 shows hydrogen bonds observed in **1**. These bonds are formed by the water molecule linking droperidol molecules via an O1...O29...O29...O1 linkage.

Hydrogen bonding appears to be very important in the crystalline forms of **1** and **2**. In **1** and **2**, there are two hydrogen bonds linking the benzimidazole terminals through the N8-H...O1 atoms. The respective bond lengths and bond angles are: {N8...O1: 2.812(3) Å; N8-H: 0.89(3) Å; O1...H: 1.94(3) Å; N8-H...O1: 167.8°}, and N8-H...O1 {N8-H: 1.103(3) Å; O1...H: 1.800(3) Å; N8-H...O1: 163(2)°}. The hydrogen bonding between the benzimidazole entities is very similar in **1** and **2**. The presence of two hydrogen bonds linking two droperidol molecules indicates that in the solid state the parent material exists as a dimer when it crystallizes as **1** or as **2**. Further examination of **1** indicates a probable O1...O29...O29...O1 hydrogen bond. The O1...O29 and O29...O29 interatomic distances are 2.85 and 2.76 Å respectively, and the O1...O29...O29 bond angle is 110.86°. Utilizing the water oxygen, O29 to link the O1 of two droperidol entities it appears that O1 links two droperidol entities through two distinct hydrogen bonds.

In the reported structure of the ethanol solvate [4], the ethanol OH group links the droperidol entities through hydrogen bonds. In the reported structure for the droperidol dihydrate [3] two water molecules participate in hydrogen bonding and thus link two droperidol molecules. The results of this study show that in **1** and **2** two droperidol molecules are held together by intermolecular droperidol—droperidol hydrogen bonds, and in the case of the

Fig. 1 The molecular structure of modification 1 with displacement ellipsoids drawn at 50% probability level

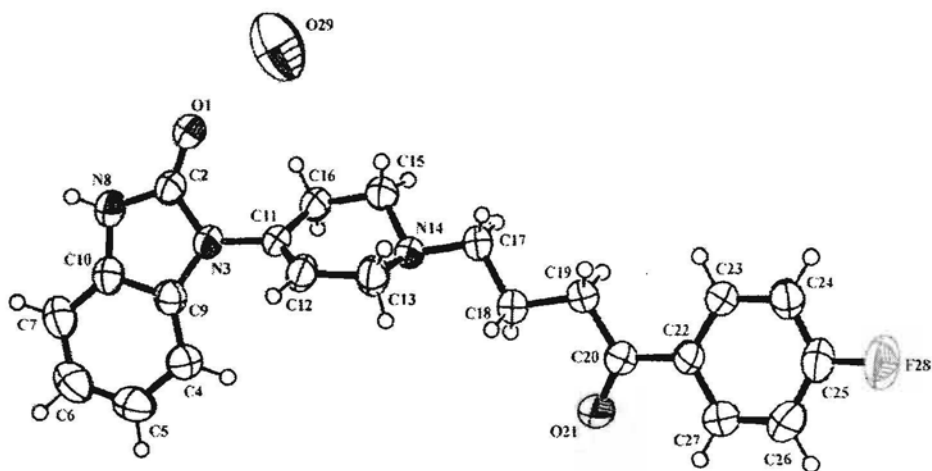


Fig. 2 The molecular structure of 2 with displacement ellipsoids drawn at 50% probability level

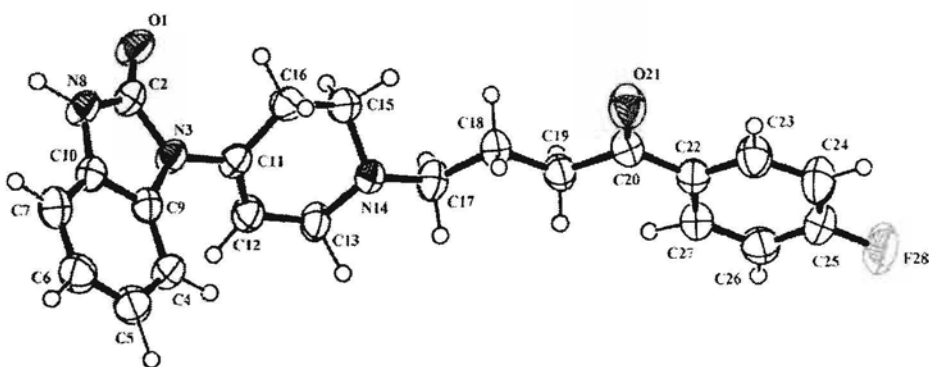


Table 2 Bond lengths (Å) and bond angles (°) of the non-hydrogen atoms for compounds 1 and 2

Bond lengths (Å)	1	2	Bond angles (°)	1	2
O1–C2	1.236(3)	1.231(2)	O1–C2–N8	127.5(2)	127.8(2)
C2–N8	1.352(3)	1.358(2)	O1–C2–N3	125.5(2)	125.4(2)
C2–N3	1.384(3)	1.389(3)	N8–C2–N3	107.0(2)	107.0(2)
N3–C9	1.402(3)	1.404(2)	C2–N3–C9	109.0(2)	109.0(2)
N3–C11	1.431(3)	1.438(2)	C2–N3–C11	124.2(2)	123.4(2)
C4–C9	1.370(4)	1.382(3)	C9–N3–C11	126.7(2)	127.2(2)
C4–C5	1.391(4)	1.384(3)	C9–C4–C5	116.7(3)	117.0(2)
C5–C6	1.379(4)	1.387(3)	C4–C5–C6	121.2(3)	121.6(2)
C6–C7	1.369(4)	1.380(3)	C7–C6–C5	122.0(3)	121.3(2)
C7–C10	1.372(4)	1.380(3)	C6–C7–C10	117.3(3)	117.4(2)
N8–C10	1.380(3)	1.394(3)	C2–N8–C10	110.5(2)	110.1(2)
C9–C10	1.398(3)	1.393(3)	C4–C9–C10	121.7(2)	121.3(2)
C11–C12	1.315(4)	1.320(3)	C4–C9–N3	132.0(2)	132.1(2)
C11–C16	1.485(4)	1.498(3)	C10–C9–N3	106.3(2)	106.7(2)
C12–C13	1.489(3)	1.496(3)	C7–C10–N8	131.8(2)	131.5(2)
C13–N14	1.455(3)	1.464(3)	C7–C10–C9	121.0(3)	121.3(2)
N14–C15	1.459(3)	1.458(3)	N8–C10–C9	107.2(2)	107.2(2)
N14–C17	1.465(3)	1.464(2)	C12–C11–N3	120.1(2)	121.1(2)
C15–C16	1.513(4)	1.517(3)	C12–C11–C16	122.2(2)	122.5(2)
C17–C18	1.520(3)	1.518(3)	N3–C11–C16	117.7(2)	116.3(2)

Table 2 continued

Bond lengths (Å)			Bond angles (°)		
	1	2		1	2
C18–C19	1.511(3)	1.522(3)	C11–C12–I3	122.7(2)	122.0(2)
C19–C20	1.495(3)	1.512(3)	N14–C13–C12	113.1(2)	112.4(2)
C20–O21	1.216(3)	1.220(2)	C15–N14–C17	110.6(2)	112.2(2)
C20–C22	1.493(4)	1.483(3)	C15–N14–C13	110.8(2)	109.5(2)
C22–C23	1.380(3)	1.382(3)	C17–N14–C13	111.0(2)	109.5(2)
C22–C27	1.393(4)	1.389(3)	N14–C15–C16	111.2(2)	110.6(2)
C23–C24	1.380(4)	1.388(3)	C11–C16–C15	110.8(2)	110.5(2)
C24–C25	1.359(4)	1.380(3)	N14–C17–C18	112.9(2)	113.9(2)
C25–F28	1.362(3)	1.367(2)	C17–C18–C19	111.9(2)	110.2(2)
C25–C26	1.366(4)	1.350(3)	C20–C19–C18	113.9(2)	113.9(2)
C26–C27	1.374(4)	1.379(3)	O21–C20–C22	119.6(2)	120.5(2)
			O21–C20–C19	119.7(2)	120.7(2)
			C22–C20–C19	120.7(2)	118.8(2)
			C23–C22–C27	117.7(2)	118.1(2)
			C23–C22–C20	123.5(2)	123.2(2)
			C27–C22–C20	118.7(2)	118.8(2)
			C22–C23–C24	122.0(3)	121.4(2)
			C25–C24–C23	117.4(3)	117.5(3)
			C24–C25–F28	118.2(3)	117.2(3)
			C24–C25–C26	123.5(3)	123.1(2)
			F28–C25–C26	118.2(3)	119.6(2)
			C25–C26–C27	117.9(3)	118.3(2)
			C26–C27–C22	121.3(3)	121.5(2)

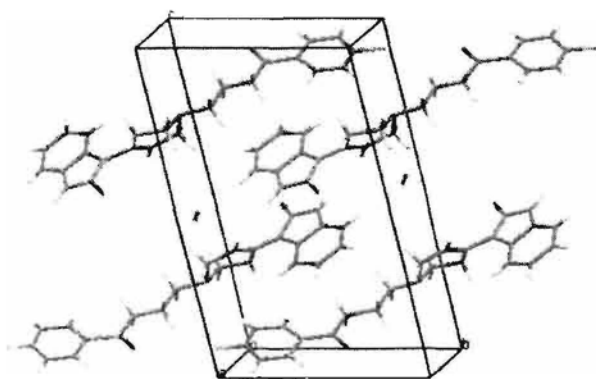


Fig. 3 The packing diagram of 1

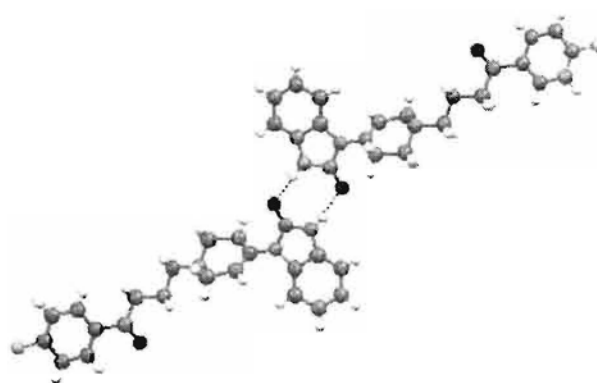


Fig. 4 The hydrogen bonding of 1 and 2

hemihydrate, there is a possible hydrogen bonding scheme involving the water molecule.

The packing diagram for **2**, the droperidol α modification, is illustrated in Fig. 6.

Polymorphism in the studied compounds manifests itself as differences in torsion angles. Torsion angles express differences in the conformation geometry of polymorphs and pseudo-polymorphs, their values have been calculated and are included in Table 3.

The benzimidazole group of the droperidol hemihydrate, as well as the benzimidazole group of the α modification of droperidol, is essentially planar and the torsion angles have been calculated separately. The torsion angles between the benzimidazole group and the mean plane of the tetrahydropyridyl group are, respectively, 50.8° and 54.5° for **1** and **2**. For droperidol dihydrate and for droperidol ethanol solvate this value is, respectively, 48.1° and 52.8° [3, 4].

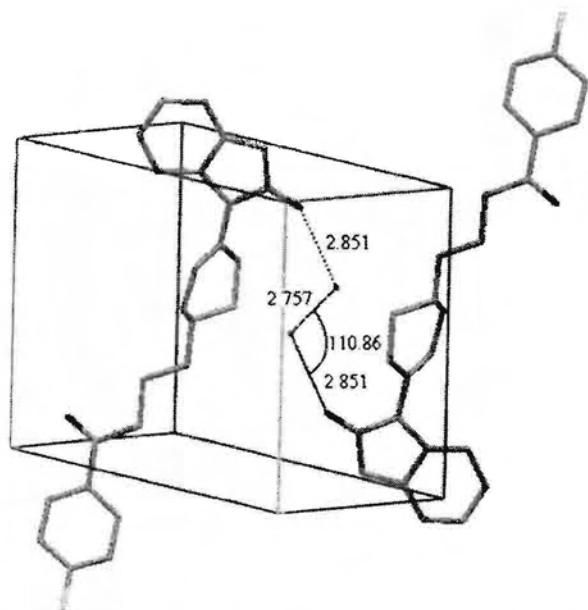


Fig. 5 Hydrogen bonds formed by the water molecule linking droperidol molecules via an O1...O29...O29...O1 linkage

There appears to be a small, but significant difference in the values of the torsion angles of the four distinct conformations.

Table 3 presents the observed torsion angles in this study, as well as previously reported torsion angles, that describe the conformation of the oxobutyl chains of four forms of droperidol: the dihydrate [3], the hemihydrate, the ethanol solvate [4], and the α modification. From the torsion angles, it may be inferred that droperidol crystallizes in different conformations. The torsion angle differences defining the polymorphs are probably due to packing forces and the polymorphs are the result of changes in of crystal packing forces on the benzimidazole group and the tetrahydropyridyl group of each molecule. The particular conformation, polymorph or pseudo-polymorph, formed seems to depend on the specific conditions during the crystallization process and differences in crystal packing requirements upon crystallization.

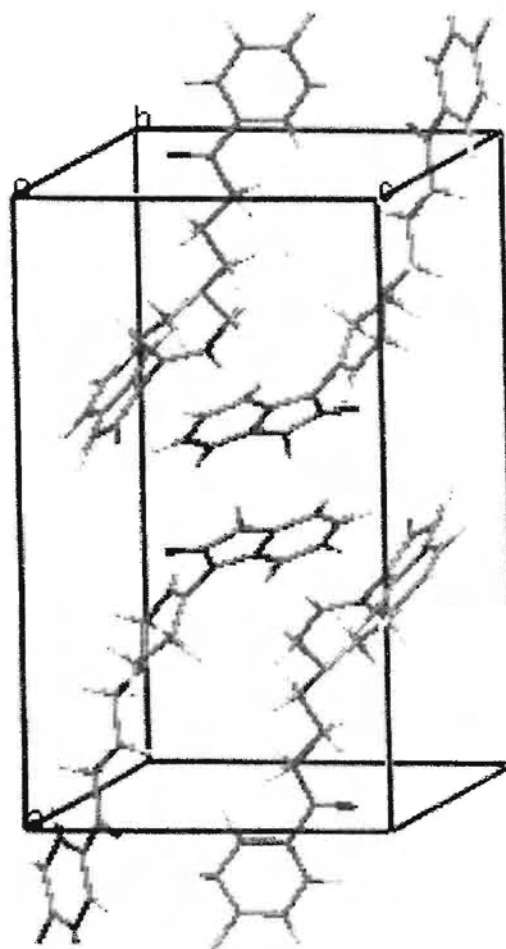


Fig. 6 The molecular packing diagram of 2

Supplementary Material

X-ray crystallographic data reported in this paper is deposited with the Cambridge Crystallographic Data Center as supplementary publication numbers CCDC 608110 (compound 1) and CCDC 626885 (compound 2). Copies of available material can be obtained, free of charge, on application to the Director, CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ, UK.

Table 3 Torsion angles ($^\circ$) of the oxobutyl side chains of four droperidol forms

	Dihydrate [3]	Hemihydrate	Ethanol solvate [4]	α modification
O21–C20–C19–C18	1.0	11.2	9.9	– 9.1
C20–C19–C18–C17	– 169.5	– 179.7	180.0	– 175.8
C19–C18–C17–N14	– 167.3	– 176.2	– 175.4	164.4
C18–C17–N14–C13	– 59.3	– 168.9	– 171.2	– 167.1
C18–C17–N14–C15	179.7	68.3	66.8	70.7

References

1. Hilfiker R (ed) (2006) Polymorphism in the pharmaceutical Industry. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim
2. Azibi M, Draguet-Brughmans M, Bouche R (1982) *Pharm Acta Helv* 57:182
3. Blaton NM, Peeters OM, De Ranter CJ (1980) *Acta Crystallogr* B36:2828
4. Klein CL, Welch J, Southall L (1989) *Acta Crystallogr* C45:650
5. Farrugia LG (1999) *J Appl Crystallogr* 32:837
6. Mackay S, Gilmore CJ, Edwards C, Stewart N, Shankland K (1999) *maXus*. Computer program for the solution and refinement of crystal structures. Bruker Nonius, The Netherlands. MacScience, Japan and The University of Glasgow

Acta Crystallographica Section E

Structure Reports

Online

ISSN 1600-5368

***N*-(2,6-Dimethylanilino)-5,6-dihydro-4*H*-1,3-thiazin-3-ium chloride monohydrate**

Mikelis V. Veidis,* Liana Orola and Reinis Arajs

University of Latvia, Kr. Vaidemara 48, Riga, LV 1013, Latvia

Correspondence e-mail: veidis@lu.lv

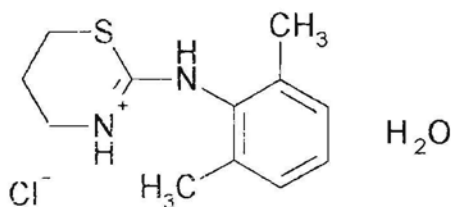
Received 22 April 2008; accepted 8 May 2008

Key indicators: single-crystal X-ray study; *T* = 100 K; mean $\sigma(\text{C}-\text{C})$ = 0.003 Å; *R* factor = 0.033; *wR* factor = 0.089; data-to-parameter ratio = 16.3.

In the title compound, alternatively called xylazine hydrochloride monohydrate, $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{S}^+\cdot\text{Cl}^-\cdot\text{H}_2\text{O}$, the six-membered thiazine ring is in a half-chair conformation. In the crystal structure, six component centrosymmetric clusters are formed via intermolecular $\text{O}-\text{H}\cdots\text{Cl}$, $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$ and $\text{N}-\text{H}\cdots\text{Cl}$ hydrogen bonds involving xylazine cations, chloride anions and water molecules.

Related literature

For related literature see: Carpy *et al.* (1979); Kalman *et al.* (1977).



Experimental

Crystal data

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{S}^+\cdot\text{Cl}^-\cdot\text{H}_2\text{O}$
M_r = 274.81
 Monoclinic, $P2_1/c$
a = 13.4546 (2) Å
b = 8.6547 (1) Å
c = 12.7732 (2) Å
Z = 4 (109.210 (2)°)

V = 1404.56 (4) Å³
Z = 4
 Cu *K*α radiation
 μ = 3.69 mm⁻¹
T = 100 K
 0.44 × 0.25 × 0.14 mm

Data collection

Oxford Diffraction Xcalibur diffractometer
 Absorption correction: numerical (dc Meulnaer & Tompa, 1965)
 $T_{\text{min}} = 0.30$, $T_{\text{max}} = 0.61$
 19046 measured reflections
 2747 independent reflections
 2509 reflections with $I > 2\sigma(I)$
 $R_{\text{int}} = 0.029$

Refinement

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.033$
 $wR(F^2) = 0.088$
 $S = 1.01$
 2509 reflections
 154 parameters
 H-atom parameters constrained
 $\Delta\rho_{\text{max}} = 0.43 \text{ e \AA}^{-3}$
 $\Delta\rho_{\text{min}} = -0.33 \text{ e \AA}^{-3}$

Table 1
 Hydrogen-bond geometry (Å, °).

<i>D</i> - <i>H</i> ⋯ <i>A</i>	<i>D</i> - <i>H</i>	<i>H</i> ⋯ <i>A</i>	<i>D</i> ⋯ <i>A</i>	<i>D</i> - <i>H</i> ⋯ <i>A</i>
N5-H5⋯O17	0.87	1.97	2.815 (2)	163
O17-H171⋯Cl16 ⁱ	0.82	2.36	3.158 (1)	164
N7-H7⋯Cl16 ⁱ	0.87	2.37	3.204 (1)	162
O17-H172⋯Cl16 ⁱⁱ	0.83	2.35	3.171 (1)	173

Symmetry codes: (i) $-x+1, y+\frac{1}{2}, -z+\frac{1}{2}$; (ii) $x+1, -y+\frac{1}{2}, z-\frac{1}{2}$.

Data collection: *CrysAlis CCD* (Oxford Diffraction, 2007); cell refinement: *CrysAlis RED* (Oxford Diffraction, 2007); data reduction: *CrysAlis RED*; program(s) used to solve structure: *SIR92* (Altomare *et al.*, 1994); program(s) used to refine structure: *CRYSTALS* (Betteridge *et al.*, 2003); molecular graphics: *ORTEP-3 for Windows* (Farrugia, 1997); software used to prepare material for publication: *CRYSTALS*.

We thank Oxford Diffraction Ltd for the low-temperature data collection and reduction. Cooperation of the University of Cincinnati Crystallography Centre and the Latvia Institute of Organic Synthesis is acknowledged. Financial aid was provided by Latvia Science Council grant 05.1737.

Supplementary data and figures for this paper are available from the IUCr electronic archives (Reference: LH2620).

References

Altomare, A., Cascarano, G., Giacovazzo, C., Guagliardi, A., Burla, M. C., Polidori, G. & Camalli, M. (1994). *J. Appl. Cryst.* **27**, 435.
 Betteridge, P. W., Carruthers, J. R., Cooper, R. I., Prout, K. & Watkin, D. J. (2003). *J. Appl. Cryst.* **36**, 1487.
 Carpy, A., Gadret, M. & Leger, J. M. (1979). *Acta Cryst.* **B35**, 994-996.
 Farrugia, L. J. (1997). *J. Appl. Cryst.* **30**, 565.
 Kalman, A., Argay, G., Ribar, B. & Toldy, L. (1977). *Tetrahedron Lett.* **18**, 4241-4244.
 Meulnaer, J. de & Tompa, H. (1965). *Acta Cryst.* **A19**, 1014-1018.
 Oxford Diffraction (2007). *CrysAlis CCD* and *CrysAlis RED*. Oxford Diffraction Ltd, Abingdon, Oxfordshire, England.

supplementary materials

Acta Cryst. (2008). E64, o1062 [doi:10.1107/S160053680801372X]

***N*-(2,6-Dimethylanilino)-5,6-dihydro-4*H*-1,3-thiazin-3-ium chloride monohydrate**

M. V. Veidis, L. Orola and R. Arajs

Comment

Xylazine hydrochloride monohydrate is a pharmaceutical used in veterinary medicine as an anesthetic. The substance is an α_2 -agonist with sedative, analgesic, and muscle relaxing properties.

The crystal structure of the title compound has been determined at 100 K. The structure is depicted in Fig. 1. The phenyl ring forms a dihedral angle of 83.24 (14)° with the plane defined by S1, C6 and N5 of the thiazine ring. The six-member thiazine ring assumes the half-chair conformation.

Hydrogen atoms are bonded to both nitrogen atoms forming a cation. Both hydrogen atoms participate in hydrogen bonding. The two xylazine moieties are held together through an extended H-bond network involving the nitrogen, oxygen, and chlorine anions. In the crystal structure, centrosymmetric clusters are formed by N—H \cdots O—H \cdots Cl \cdots H—N hydrogen bond sequence between the two xylazine moieties.

There are H-bonds which do not join the xylazine moieties between oxygen and chlorine (Fig. 2). These may impart additional rigidity in the cluster. As a result of Cl \cdots H—O hydrogen bonding a parallelogram is formed by the Cl—O—Cl—O atoms.

The hydrogen bond lengths are given in the Table 1.

Experimental

The title compound was supplied by Grindeks Company. For crystal structure determination suitable crystals were grown by slow evaporation of an ethanol (96%) solution at room temperature.

Refinement

The hydrogen atoms were located by difference Fourier method. During refinement hydrogen atoms were constrained to the riding mode. $U_{iso}(H) = xU_{eq}(C,N,O)$, where the average values of x are 1.15 for H atoms bonded to the thiazine ring, 1.48 for methyl H atoms, 1.16 for benzene ring H atoms, 1.17 for the H atoms bonded to the nitrogen atoms and 1.44 for the H atoms of the water molecule.

Figures

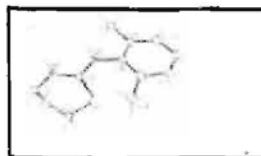


Fig. 1. The molecular structure of the title compound with thermal ellipsoids drawn at the 50% probability level.

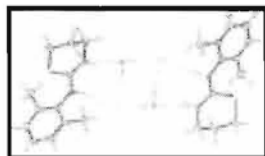


Fig. 2. Intermolecular hydrogen bond formation (dashed lines) in the title compound.

N-(2,6-Dimethylanilino)-5,6-dihydro-4*H*-1,3-thiazin-3-ium chloride monohydrate

Crystal data

$C_{12}H_{17}N_2S^+ \cdot Cl^- \cdot H_2O$

$M_r = 274.81$

Monoclinic, $P2_1/c$

Hall symbol: -P 2ybc

$a = 13.4546$ (2) Å

$b = 8.6547$ (1) Å

$c = 12.7732$ (2) Å

$\beta = 109.210$ (2)°

$V = 1404.56$ (4) Å³

$Z = 4$

$F_{000} = 584$

$D_x = 1.300$ Mg m⁻³

Cu $K\alpha$ radiation

$\lambda = 1.5418$ Å

Cell parameters from 19046 reflections

$\theta = 3.5$ – 74.6 °

$\mu = 3.69$ mm⁻¹

$T = 100$ K

Prism, white

$0.44 \times 0.25 \times 0.14$ mm

Data collection

Oxford Diffraction Xcalibur diffractometer

Radiation source: Enhance (Cu) X-ray Source

Monochromator: graphite

$T = 100$ K

ϕ and ω scans

Absorption correction: numerical (de Meulenaer & Tompa, 1965)

$T_{\min} = 0.30$, $T_{\max} = 0.61$

19046 measured reflections

2747 independent reflections

2509 reflections with $I > 2.0\sigma(I)$

$R_{\text{int}} = 0.029$

$\theta_{\max} = 74.6$ °

$\theta_{\min} = 3.5$ °

$h = -16 \rightarrow 16$

$k = -10 \rightarrow 10$

$l = -15 \rightarrow 15$

Refinement

Refinement on F^2

Least-squares matrix: full

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.033$

$wR(F^2) = 0.088$

$S = 1.02$

2509 reflections

154 parameters

H-atom parameters constrained

$W = [\text{weight}][1 - (\delta F/6\sigma F)^2]^2$

$(\Delta/\sigma)_{\max} = 0.0003$

$\Delta\rho_{\max} = 0.43$ e Å⁻³

$\Delta\rho_{\min} = -0.33$ e Å⁻³

Extinction correction: none

Fractional atomic coordinates and isotropic or equivalent isotropic displacement parameters (\AA^2)

	x	y	z	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$
S1	0.72343 (3)	0.06408 (5)	0.19253 (3)	0.0234
C2	0.79732 (14)	-0.11421 (19)	0.19970 (14)	0.0244
C3	0.90751 (14)	-0.0827 (2)	0.19854 (14)	0.0252
C4	0.90283 (13)	-0.0099 (2)	0.08935 (14)	0.0244
N5	0.84522 (11)	0.13793 (17)	0.06888 (12)	0.0225
C6	0.76970 (12)	0.17936 (19)	0.10687 (13)	0.0199
N7	0.72435 (11)	0.31807 (16)	0.08222 (11)	0.0217
C8	0.65460 (13)	0.37922 (18)	0.13689 (14)	0.0210
C9	0.69975 (13)	0.4718 (2)	0.23077 (14)	0.0224
C10	0.63438 (14)	0.5346 (2)	0.28445 (15)	0.0278
C11	0.52719 (15)	0.5046 (2)	0.24466 (17)	0.0319
C12	0.48404 (14)	0.4128 (2)	0.15214 (17)	0.0300
C13	0.54694 (13)	0.3482 (2)	0.09525 (15)	0.0255
C14	0.49879 (15)	0.2481 (2)	-0.00495 (16)	0.0319
C15	0.81647 (13)	0.4980 (2)	0.27462 (14)	0.0249
C116	0.18401 (3)	0.10294 (5)	0.51765 (3)	0.0238
O17	0.94136 (9)	0.31268 (14)	-0.05720 (10)	0.0272
H21	0.8012	-0.1644	0.2678	0.0280*
H31	0.9450	-0.1803	0.2067	0.0276*
H32	0.9432	-0.0145	0.2573	0.0277*
H41	0.9748	0.0101	0.0908	0.0289*
H42	0.8694	-0.0804	0.0300	0.0289*
H141	0.4312	0.2885	-0.0488	0.0475*
H142	0.5426	0.2414	-0.0510	0.0467*
H143	0.4889	0.1450	0.0189	0.0475*
H151	0.8332	0.5724	0.3339	0.0357*
H152	0.8415	0.5357	0.2174	0.0356*
H153	0.8515	0.4017	0.3030	0.0359*
H171	0.9124	0.3966	-0.0570	0.0391*
H172	1.0056	0.3286	-0.0335	0.0395*
H22	0.7604	-0.1794	0.1379	0.0278*
H5	0.8667	0.2066	0.0318	0.0267*
H7	0.7466	0.3812	0.0417	0.0250*
H10	0.6635	0.5960	0.3474	0.0320*
H11	0.4838	0.5483	0.2825	0.0362*
H12	0.4111	0.3933	0.1255	0.0341*

Atomic displacement parameters (\AA^2)

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}
S1	0.0236 (2)	0.0216 (2)	0.0306 (2)	0.00450 (15)	0.01642 (17)	0.00271 (14)
C2	0.0292 (9)	0.0208 (8)	0.0269 (8)	0.0023 (6)	0.0143 (7)	0.0055 (6)
C3	0.0257 (8)	0.0265 (8)	0.0251 (8)	-0.0001 (7)	0.0109 (7)	0.0059 (7)
C4	0.0227 (8)	0.0262 (9)	0.0274 (8)	-0.0012 (7)	0.0127 (7)	0.0037 (6)

supplementary materials

N5	0.0227 (7)	0.0222 (7)	0.0268 (7)	0.0015 (5)	0.0137 (5)	0.0004 (5)
C6	0.0186 (7)	0.0218 (8)	0.0203 (7)	-0.0012 (6)	0.0076 (6)	-0.0019 (6)
N7	0.0237 (7)	0.0206 (7)	0.0245 (7)	0.0018 (5)	0.0130 (6)	0.0002 (5)
C8	0.0203 (7)	0.0193 (8)	0.0258 (8)	0.0046 (6)	0.0107 (6)	0.0032 (6)
C9	0.0225 (8)	0.0204 (8)	0.0258 (8)	0.0035 (6)	0.0103 (7)	0.0035 (6)
C10	0.0297 (9)	0.0274 (8)	0.0296 (9)	-0.0003 (7)	0.0140 (7)	0.0043 (7)
C11	0.0274 (9)	0.0319 (10)	0.0432 (10)	0.0024 (8)	0.0209 (8)	0.0065 (7)
C12	0.0181 (8)	0.0290 (9)	0.0442 (11)	0.0072 (8)	0.0121 (7)	0.0020 (7)
C13	0.0221 (8)	0.0218 (8)	0.0319 (9)	0.0052 (7)	0.0078 (7)	0.0008 (6)
C14	0.0264 (8)	0.0263 (9)	0.0382 (10)	0.0001 (8)	0.0042 (7)	-0.0029 (7)
C15	0.0224 (8)	0.0254 (9)	0.0259 (8)	0.0012 (7)	0.0065 (7)	0.0007 (6)
C116	0.0232 (2)	0.0239 (2)	0.0266 (2)	0.00033 (14)	0.01150 (16)	0.00127 (14)
O17	0.0244 (6)	0.0248 (6)	0.0351 (7)	-0.0025 (5)	0.0135 (5)	-0.0028 (5)

Geometric parameters (Å, °)

S1—C2	1.8215 (17)	C9—C10	1.391 (2)
S1—C6	1.7403 (16)	C9—C15	1.501 (2)
C2—C3	1.512 (2)	C10—C11	1.387 (3)
C2—H21	0.959	C10—H10	0.936
C2—H22	0.964	C11—C12	1.383 (3)
C3—C4	1.513 (2)	C11—H11	0.950
C3—H31	0.971	C12—C13	1.401 (3)
C3—H32	0.952	C12—H12	0.942
C4—N5	1.474 (2)	C13—C14	1.504 (3)
C4—H41	0.977	C14—H141	0.964
C4—H42	0.961	C14—H142	0.961
N5—C6	1.312 (2)	C14—H143	0.966
N5—H5	0.866	C15—H151	0.963
C6—N7	1.336 (2)	C15—H152	0.957
N7—C8	1.442 (2)	C15—H153	0.967
N7—H7	0.870	O17—H171	0.825
C8—C9	1.404 (2)	O17—H172	0.829
C8—C13	1.395 (2)		
C2—S1—C6	102.42 (8)	C9—C8—C13	122.61 (15)
S1—C2—C3	111.57 (12)	C8—C9—C10	118.55 (16)
S1—C2—H21	107.2	C8—C9—C15	120.71 (15)
C3—C2—H21	109.3	C10—C9—C15	120.71 (16)
S1—C2—H22	109.2	C9—C10—C11	119.76 (17)
C3—C2—H22	109.9	C9—C10—H10	119.4
H21—C2—H22	109.7	C11—C10—H10	120.8
C2—C3—C4	109.91 (14)	C10—C11—C12	120.93 (16)
C2—C3—H31	108.6	C10—C11—H11	118.6
C4—C3—H31	108.9	C12—C11—H11	120.5
C2—C3—H32	110.3	C11—C12—C13	121.14 (16)
C4—C3—H32	109.0	C11—C12—H12	120.4
H31—C3—H32	110.2	C13—C12—H12	118.5
C3—C4—N5	112.65 (13)	C12—C13—C8	117.01 (16)
C3—C4—H41	108.4	C12—C13—C14	120.45 (16)

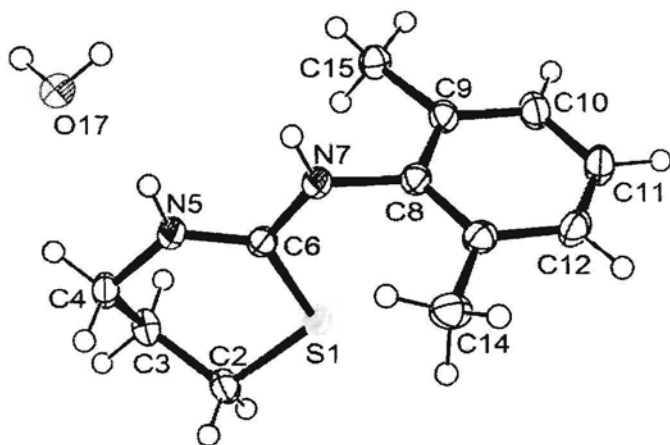
N5—C4—H41	108.0	C8—C13—C14	122.53 (16)
C3—C4—H42	109.2	C13—C14—H141	110.2
N5—C4—H42	109.1	C13—C14—H142	112.1
H41—C4—H42	109.3	H141—C14—H142	108.5
C4—N5—C6	126.70 (14)	C13—C14—H143	109.2
C4—N5—H5	116.2	H141—C14—H143	108.5
C6—N5—H5	116.9	H142—C14—H143	108.3
S1—C6—N5	123.83 (13)	C9—C15—H151	109.9
S1—C6—N7	115.66 (12)	C9—C15—H152	110.8
N5—C6—N7	120.50 (15)	H151—C15—H152	108.8
C6—N7—C8	122.35 (13)	C9—C15—H153	109.3
C6—N7—H7	118.9	H151—C15—H153	108.8
C8—N7—H7	117.6	H152—C15—H153	109.3
N7—C8—C9	117.10 (14)	H171—O17—H172	106.9
N7—C8—C13	120.28 (15)		

Hydrogen-bond geometry (\AA , $^\circ$)

<i>D</i> —H \cdots <i>A</i>	<i>D</i> —H	H \cdots <i>A</i>	<i>D</i> \cdots <i>A</i>	<i>D</i> —H \cdots <i>A</i>
N5—H5 \cdots O17	0.87	1.97	2.815 (2)	163
O17—H171 \cdots C116 ⁱ	0.82	2.36	3.158 (1)	164
N7—H7 \cdots C116 ⁱ	0.87	2.37	3.204 (1)	162
O17—H172 \cdots C116 ⁱⁱ	0.83	2.35	3.171 (1)	173

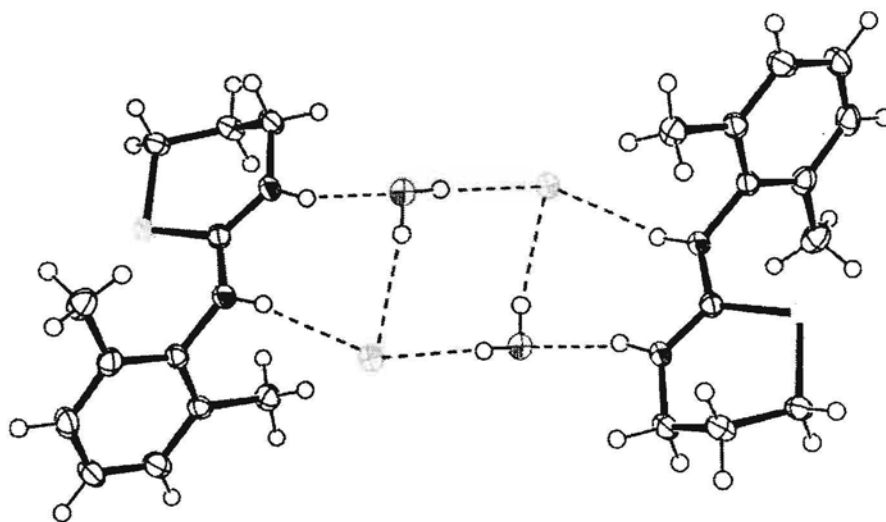
Symmetry codes: (i) $-x+1, y+1/2, -z+1/2$; (ii) $x+1, -y+1/2, z-1/2$.

Fig. 1



C16 

Fig. 2



Acta Crystallographica Section E

Structure Reports

Online

ISSN 1600-5368

Dipotassium 4,4'-(hexane-3,4-diyl)bis-(benzenesulfonate) dihydrate

Liana Orola,^a Mikelis V. Veidis,^{a*} Sergey Belyakov^b and Andris Actins^a^aUniversity of Latvia, Kr. Valdemara 48, Riga, LV 1013, Latvia, and ^bLatvian Institute

of Organic Synthesis, Aizkraukles 21, Riga, LV 1006, Latvia

Correspondence e-mail: veidis@lu.lv

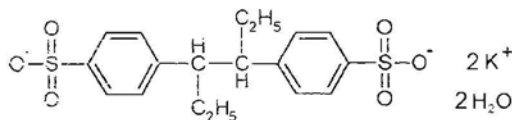
Received 4 July 2008; accepted 8 July 2008

Key indicators: single-crystal X-ray study; $T = 298$ K; mean $\sigma(\text{C}-\text{C}) = 0.005$ Å; R factor = 0.052; wR factor = 0.122; data-to-parameter ratio = 14.0.

The anion of the title compound, also called sygethin dihydrate, $2\text{K}^+\cdot\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{S}_2^{2-}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, has crystallographic inversion symmetry. The K^+ cation is surrounded by eight O atoms in a distorted cubic coordination geometry, forming extended $\text{K}-\text{O}-\text{S}$ networks. There are also $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$ hydrogen bonds.

Related literature

For the synthesis, see: Torf & Khromov-Borisov (1961). For general background, see: Svergun (1979). For a related structure, see: Weeks *et al.* (1973).



Experimental

Crystal data

 $\text{K}^+\cdot\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{S}_2^{2-}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ $M_r = 255.36$ Triclinic, $P\bar{1}$ $a = 5.8741$ (5) Å $b = 6.5684$ (5) Å $c = 15.2335$ (14) Å $\beta = 84.272$ (4)° $V = 83.768$ (5) Å³ $\gamma = 76.522$ (6)° $V = 566.51$ (8) Å³ $Z = 1$ Mo $K\alpha$ radiation $\mu = 0.64$ mm⁻¹ $T = 298$ K $0.27 \times 0.19 \times 0.14$ mm

Data collection

Nonius KappaCCD diffractometer

Absorption correction: none

4330 measured reflections

2576 independent reflections

1918 reflections with $I > 2\sigma(I)$ $R_{\text{int}} = 0.027$

Refinement

 $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.051$ $wR(F^2) = 0.122$ $S = 0.89$

1918 reflections

137 parameters

H-atom parameters constrained

 $\Delta\rho_{\text{max}} = 1.49$ e Å⁻³ $\Delta\rho_{\text{min}} = -0.42$ e Å⁻³

Table 1

Selected bond lengths (Å).

K14—O9 ⁱ	2.733 (3)	K14—O9	2.934 (3)
K14—O7 ⁱⁱ	2.736 (3)	K14—O15	2.937 (3)
K14—O15 ⁱⁱⁱ	2.816 (3)	K14—O8 ⁱⁱⁱ	2.970 (3)
K14—O7 ⁱⁱⁱ	2.834 (3)	K14—O7	3.211 (3)

Symmetry codes: (i) $-x + 1, -y + 1, -z + 1$; (ii) $-x + 1, -y, -z + 1$; (iii) $x + 1, y, z$.

Table 2

Hydrogen-bond geometry (Å, °).

$D-H\cdots A$	$D-H$	$H\cdots A$	$D\cdots A$	$D-H\cdots A$
O15—H5 ^{iv} ···O8 ^{iv}	0.84	2.00	2.790 (2)	156

Symmetry code: (iv) $-x, -y + 1, -z + 1$.

Data collection: *COLLECT* (Nonius, 2001); cell refinement: *DENZO/SCALEPACK* (Otwinowski & Minor, 1997); data reduction: *DENZO/SCALEPACK*; program(s) used to solve structure: *SIR92* (Altomare *et al.*, 1994); program(s) used to refine structure: *CRYSTALS* (Betteridge *et al.*, 2003); molecular graphics: *ORTEP-3 for Windows* (Farrugia, 1997); software used to prepare material for publication: *CRYSTALS*.

Financial aid was provided by Latvia Science Council grant 05.1737.

Supplementary data and figures for this paper are available from the IUCr electronic archives (Reference: CF2208).

References

- Altomare, A., Cascarano, G., Giacovazzo, G., Guagliardi, A., Burla, M. C., Polidori, G. & Camalli, M. (1994). *J. Appl. Cryst.* **27**, 435.
 Betteridge, P. W., Carruthers, J. R., Cooper, R. I., Prout, K. & Watkin, D. J. (2003). *J. Appl. Cryst.* **36**, 1487.
 Farrugia, L. J. (1997). *J. Appl. Cryst.* **30**, 565.
 Nonius (2001). *COLLECT*. Nonius BV, Delft, The Netherlands.
 Otwinowski, Z. & Minor, W. (1997). *Methods in Enzymology*, Vol. 276, *Macromolecular Crystallography, Part A*, edited by C. W. Carter Jr & R. M. Sweet, pp. 307–326. New York: Academic Press.
 Svergun, V. T. (1979). *Biull. Eksp. Biol. Med.* **87**, 151–153.
 Torf, S. F. & Khromov-Borisov, N. V. (1961). *Med. Radiol.* **15**, 13–14.
 Weeks, C. M., Pokrywiczki, S. & Duax, W. (1973). *Acta Cryst.* **B29**, 1729–1731.

supplementary materials

Acta Cryst. (2008). E64, m1027 [doi:10.1107/S160053680802120X]

Dipotassium 4,4'-(hexane-3,4-diyl)bis(benzenesulfonate) dihydrate

L. Orola, M. V. Veidis, S. Belyakov and A. Actins

Comment

The synthesis has been described by Torf & Khromov-Borisov (1961). Replacement of the two OH groups of the estrogen hexestrol molecule with two KSO₃ groups results in the formation of the dipotassium salt of 4,4'-(1,2-diethyl-1,2-ethanediy)bis(benzenesulfonic acid), also known as sygethin. Although the placement of carbon atoms in sygethin is very similar to hexestrol (Weeks *et al.*, 1973) sygethin does not show estrogen-type activity (Svergun, 1979).

The crystal structure of the title compound has been determined. Fig. 1 illustrates the structure. The anion is located on a center of symmetry. The unit cell contains one sygethin anion, two potassium cations and two water molecules.

The packing diagram, Fig. 2, indicates that there are eight oxygen atoms coordinated to the potassium ion in a very distorted cubic geometry: six oxygen atoms are from four sygethin SO₃ ions and two oxygen atoms are from the two water molecules. A hydrogen bond is formed by each water molecule and sygethin.

Experimental

The title compound was supplied by Grindeks Company. To grow crystals suitable for single-crystal diffraction study, the powder form of sygethin dihydrate was dissolved in water at 333 K to obtain a saturated solution. After filtration, the saturated solution was diluted with approximately 50% more water and allowed to crystallize in a petri dish at ambient temperature.

Refinement

The hydrogen atoms were all located in a difference Fourier map. Hydrogen atoms attached to carbon atoms were repositioned geometrically. During refinement, hydrogen atoms were constrained to the riding mode. $U_{iso}(H) = xU_{eq}(C,O)$, where the average values of x are 1.66 for H atoms of the methyl group, 1.2 to 1.29 for H atoms attached to the remaining C atom, and 1.41 for the H atoms of the water molecule.

Figures

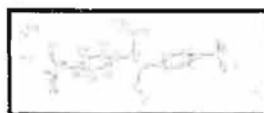


Fig. 1. The structure of the title compound, with displacement ellipsoids at the 50% probability level. [Symmetry code for unlabeled atoms: 1-x, -y, -z.]

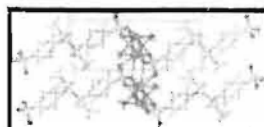
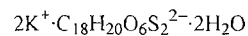


Fig. 2. Packing diagram of the title compound.

supplementary materials

Dipotassium 4,4'-(hexane-3,4-diyl)bis(benzenesulfonate) dihydrate

Crystal data



$M_r = 255.36$

Triclinic, $P\bar{1}$

Hall symbol: -P 1

$a = 5.8741 (5) \text{ \AA}$

$b = 6.5684 (5) \text{ \AA}$

$c = 15.2335 (14) \text{ \AA}$

$\alpha = 84.272 (4)^\circ$

$\beta = 83.768 (5)^\circ$

$\gamma = 76.522 (6)^\circ$

$V = 566.51 (8) \text{ \AA}^3$

$Z = 1$

$F_{000} = 266$

$D_x = 1.497 \text{ Mg m}^{-3}$

$D_m = \text{Mg m}^{-3}$

D_m measured by ?

Mo $K\alpha$ radiation

$\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$

Cell parameters from 2576 reflections

$\theta = 1.4\text{--}27.4^\circ$

$\mu = 0.64 \text{ mm}^{-1}$

$T = 298 \text{ K}$

Prism, colourless

$0.27 \times 0.19 \times 0.14 \text{ mm}$

Data collection

Nonius KappaCCD
diffractometer

Radiation source: Enhance (Mo) X-ray Source

Monochromator: graphite

$T = 298 \text{ K}$

φ and ω scans

Absorption correction: none

4330 measured reflections

2576 independent reflections

1918 reflections with $I > 2\sigma(I)$

$R_{int} = 0.027$

$\theta_{max} = 27.4^\circ$

$\theta_{min} = 1.4^\circ$

$h = -7 \rightarrow 7$

$k = -8 \rightarrow 8$

$l = -18 \rightarrow 19$

Refinement

Refinement on F^2

Least-squares matrix: full

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.051$

$wR(F^2) = 0.122$

$S = 0.89$

1918 reflections

137 parameters

H-atom parameters constrained

$$w = [1 - (F_o - F_c)^2 / 36\sigma^2(F)]^2 / [53.8T_0(x) + 84.3T_1(x) + 51.6T_2(x) + 20.0T_3(x) + 5.48T_4(x)]$$

where T_i are Chebychev polynomials and $x = F_c / F_o$

F_{max}

$(\Delta/\sigma)_{max} = 0.0003$

$\Delta\rho_{max} = 1.49 \text{ e \AA}^{-3}$

$\Delta\rho_{min} = -0.42 \text{ e \AA}^{-3}$

Extinction correction: none

Fractional atomic coordinates and isotropic or equivalent isotropic displacement parameters (\AA^2)

	x	y	z	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$
C1	0.5804 (7)	-0.0364 (6)	0.0370 (2)	0.0454
C2	0.4756 (6)	0.0667 (5)	0.1221 (2)	0.0398
C3	0.5685 (7)	0.2183 (5)	0.1527 (2)	0.0455
C4	0.4714 (7)	0.3172 (5)	0.2292 (2)	0.0431
C5	0.2797 (5)	0.2595 (5)	0.27676 (19)	0.0324
S6	0.15644 (14)	0.37197 (12)	0.37713 (5)	0.0329
O7	0.1593 (5)	0.1938 (4)	0.44237 (15)	0.0503
O8	-0.0830 (4)	0.4813 (4)	0.36269 (17)	0.0476
O9	0.3068 (5)	0.5041 (5)	0.39615 (18)	0.0554
C10	0.1865 (7)	0.1054 (7)	0.2483 (2)	0.0490
C11	0.2858 (7)	0.0092 (8)	0.1721 (3)	0.0564
C12	0.6723 (9)	-0.2695 (7)	0.0533 (3)	0.0589
C13	0.8749 (8)	-0.3309 (7)	0.1140 (3)	0.0603
K14	0.67561 (14)	0.20792 (11)	0.48854 (5)	0.0427
O15	0.3244 (5)	0.1011 (4)	0.62693 (19)	0.0594
H11	0.7195	0.0235	0.0172	0.0592*
H31	0.7003	0.2542	0.1201	0.0587*
H41	0.5361	0.4240	0.2493	0.0543*
H101	0.0552	0.0653	0.2817	0.0628*
H111	0.2199	-0.0957	0.1524	0.0748*
H121	0.7280	-0.3309	-0.0033	0.0684*
H122	0.5410	-0.3272	0.0825	0.0689*
H131	0.9207	-0.4839	0.1192	0.0894*
H132	1.0067	-0.2743	0.0867	0.0891*
H133	0.8213	-0.2757	0.1713	0.0894*
H5	0.2249	0.2110	0.6406	0.0828*
H13	0.4165	0.0717	0.6665	0.0829*

Atomic displacement parameters (\AA^2)

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}
C1	0.053 (2)	0.050 (2)	0.0306 (16)	-0.0163 (14)	0.0018 (14)	-0.0036 (16)
C2	0.0498 (19)	0.0424 (18)	0.0251 (14)	-0.0110 (13)	-0.0015 (12)	-0.0038 (15)
C3	0.066 (2)	0.0375 (17)	0.0340 (16)	-0.0099 (13)	0.0122 (15)	-0.0186 (17)
C4	0.062 (2)	0.0350 (16)	0.0350 (16)	-0.0118 (13)	0.0071 (15)	-0.0172 (16)
C5	0.0360 (15)	0.0342 (15)	0.0247 (13)	-0.0073 (11)	-0.0044 (11)	-0.0006 (13)
S6	0.0364 (4)	0.0328 (4)	0.0272 (4)	-0.0097 (3)	-0.0024 (3)	0.0000 (3)
O7	0.0666 (17)	0.0453 (14)	0.0291 (12)	-0.0015 (10)	0.0008 (11)	0.0045 (13)
O8	0.0413 (14)	0.0446 (14)	0.0498 (14)	-0.0112 (11)	-0.0066 (11)	0.0089 (11)
O9	0.0584 (17)	0.0668 (18)	0.0492 (15)	-0.0335 (13)	0.0058 (12)	-0.0235 (14)
C10	0.0441 (19)	0.068 (2)	0.0424 (18)	-0.0273 (17)	0.0078 (15)	-0.0226 (18)
C11	0.053 (2)	0.080 (3)	0.049 (2)	-0.039 (2)	0.0069 (16)	-0.032 (2)
C12	0.073 (3)	0.055 (2)	0.049 (2)	-0.0125 (18)	0.0002 (19)	-0.014 (2)
C13	0.062 (3)	0.054 (2)	0.066 (3)	-0.005 (2)	-0.016 (2)	-0.010 (2)

supplementary materials

K14	0.0488 (5)	0.0328 (4)	0.0463 (4)	-0.0084 (3)	-0.0041 (3)	-0.0066 (3)
O15	0.0713 (19)	0.0425 (14)	0.0553 (16)	-0.0111 (12)	-0.0175 (14)	0.0138 (13)

Geometric parameters (Å, °)

C1—C1 ⁱ	1.518 (7)	C11—H111	0.952
C1—C2	1.525 (4)	C12—C13	1.542 (6)
C1—C12	1.505 (6)	C12—H121	0.980
C1—H11	0.993	C12—H122	0.982
C2—C3	1.382 (5)	C13—H131	0.975
C2—C11	1.386 (5)	C13—H132	0.972
C3—C4	1.393 (4)	C13—H133	0.971
C3—H31	0.938	O15—H5	0.844
C4—C5	1.380 (5)	O15—H13	0.832
C4—H41	0.961	K14—O9 ⁱⁱ	2.733 (3)
C5—S6	1.773 (3)	K14—O7 ⁱⁱⁱ	2.736 (3)
C5—C10	1.382 (5)	K14—O15 ⁱⁱⁱ	2.816 (3)
S6—O7	1.456 (3)	K14—O7 ^{iv}	2.834 (3)
S6—O8	1.452 (2)	K14—O9	2.934 (3)
S6—O9	1.442 (3)	K14—O15	2.937 (3)
C10—C11	1.383 (5)	K14—O8 ^{iv}	2.970 (3)
C10—H101	0.952	K14—O7	3.211 (3)
C1 ⁱ —C1—C2	111.4 (4)	O7—S6—O9	112.47 (18)
C1 ⁱ —C1—C12	116.9 (4)	O8—S6—O9	114.94 (17)
C2—C1—C12	112.1 (3)	C5—C10—C11	119.9 (3)
C1 ⁱ —C1—H11	104.1	C5—C10—H101	119.6
C2—C1—H11	104.9	C11—C10—H101	120.5
C12—C1—H11	106.2	C2—C11—C10	121.4 (3)
C1—C2—C3	121.3 (3)	C2—C11—H111	119.0
C1—C2—C11	121.1 (3)	C10—C11—H111	119.6
C3—C2—C11	117.6 (3)	C1—C12—C13	114.2 (4)
C2—C3—C4	121.9 (3)	C1—C12—H121	109.5
C2—C3—H31	117.9	C13—C12—H121	108.1
C4—C3—H31	120.2	C1—C12—H122	106.9
C3—C4—C5	119.1 (3)	C13—C12—H122	107.6
C3—C4—H41	121.1	H121—C12—H122	110.5
C5—C4—H41	119.8	C12—C13—H131	106.9
C4—C5—S6	121.1 (2)	C12—C13—H132	109.2
C4—C5—C10	120.0 (3)	H131—C13—H132	109.6
S6—C5—C10	118.9 (3)	C12—C13—H133	109.4
C5—S6—O7	104.86 (14)	H131—C13—H133	111.4
C5—S6—O8	106.39 (14)	H132—C13—H133	110.4
O7—S6—O8	110.82 (17)	H5—O15—H13	106.5
C5—S6—O9	106.55 (15)		

Symmetry codes: (i) $-x+1, -y, -z$; (ii) $-x+1, -y+1, -z+1$; (iii) $-x+1, -y, -z+1$; (iv) $x+1, y, z$.

Hydrogen-bond geometry (\AA , $^\circ$)

$D-H\cdots A$	$D-H$	$H\cdots A$	$D\cdots A$	$D-H\cdots A$
$O15-H5\cdots O8^v$	0.84	2.00	2.790 (2)	156

Symmetry codes: (v) $-x, -y+1, -z+1$.

Fig. 1

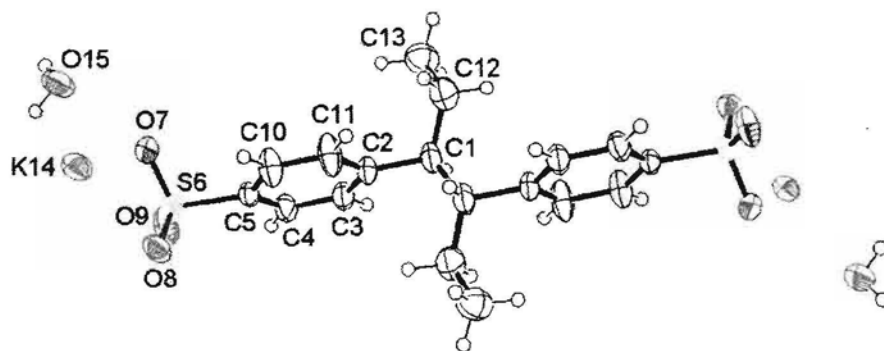
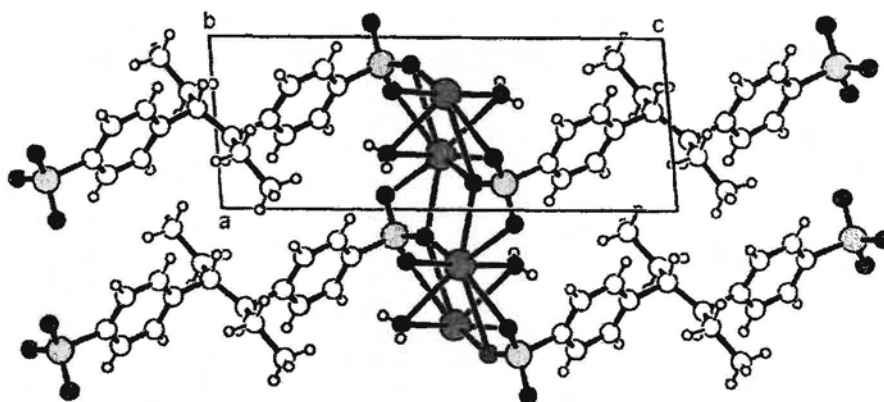


Fig. 2



L. Orola, M.V. Veidis, A. Actins

STUDY OF THE PHASE DIAGRAM OF SYGETHIN

University of Latvia

According to Morris et al. [1] during processing the active pharmaceutical ingredient may undergo phase changes. An important phase transition is the solid–solid transition between anhydrous material and hydrate in humid environment.

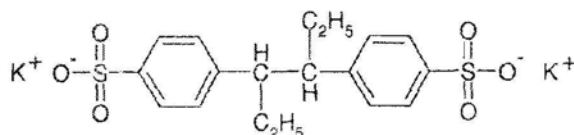
The transition from the anhydrous form to hydrate and *vice versa* can influence production during the powder mixing and the compacting process and also affect the quality of the final product. Knowledge of the transition process can ensure selection of the best conditions for compacting and storage of the target product to maintain its pharmaceutical effectiveness. Therefore a study of behaviour and stability continues to be an active field of research [2, 3].

When considering an anhydrous state – hydrate system, transition between phases may depend on the temperature and partial pressure of water vapour, i.e. relative humidity. Attainment of equilibrium of the transition is a function of time, and the hydration – dehydration process at a given temperature and humidity is rate-dependent. As a general rule, the content of hydrated form in the sample decreases along with the increase of the temperature, but it increases along with the increase of the partial pressure of water vapour. To exercise control over the process, ideally the phase diagram of the sample constituents is required. However, because conditions of the working environment are limited, the phase boundary diagram at moderate temperatures and relative humidity may be sufficient.

Krzyzaniak et al. [4] have offered a method to determine the phase boundary utilizing near infrared spectrometry.

In the present study, a relatively simple, but effective method for the determination of the phase diagram has been applied. The method uses gravimetric determinations of the mass change as a function of time at set temperature and relative humidity (RH).

Sygethin was selected for this investigation because it has been reported to crystallize in two distinct crystalline forms: anhydrous form and dihydrate. The anhydrous form will form the dihydrate on exposure to the atmosphere within 20 to 30 hours [5]. Sygethin (4,4'-(1,2-diethyl-1,2-ethanediyl)bisbenzenesulfonic acid dipotassium salt) is a pharmaceutically active substance analogous



to estrogen hexestrol, but sygethin apparently does not exhibit estrogen-like biological activity [6].

EXPERIMENTAL

Materials. Sygethin dihydrate, supplied by the company *AS Grindex*, was used in this investigation. Anhydrous sygethin was prepared by heating the dihydrate form at 100 °C for 30 min in an air oven. The integrity of both forms, the anhydrous and the dihydrate, was checked using X-ray powder diffraction.

The rate of transition between the anhydrous form and the dihydrate form was measured at given RH and temperature. Various concentrations of sulfuric acid were used to control humidity. Sulfuric acid (98%, reagent grade) was diluted to concentrations for which the relative humidity (RH) values are known. RH was checked with thermohygrometer.

Characterization of sygethin forms. X-ray powder diffraction (XRPD) patterns of sygethin dihydrate and anhydrous sygethin were determined using a *Bruker AXS D8 Advance* powder diffractometer with Cu K α radiation ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$). Data were collected at room temperature from $2\theta = 3^\circ$ to 40° , with a step of 0.02° and scan speed of $1^\circ/\text{min}$.

Thermogravimetric analysis (TGA) was performed using *Seiko Exstar 6000 TG/DTA6300* equipment. The sample (approximately 6 mg) was heated in open aluminum pans at rate of $10^\circ\text{C}/\text{min}$ in air.

Differential scanning calorimetry (DSC) was carried out on a *Mettler Toledo DSC 823e* instrument. Approximately 5 mg of the sample were heated at rate of $10^\circ\text{C}/\text{min}$ in air.

Determination of the phase diagram. For a two-component system the determination of the stability region can be based on a diagram which relates the components such as RH and temperature, to the environment of the system.

In order to determine the phase boundary where the anhydrous and the hydrated crystal forms are in equilibrium, 1:1 (by mass) mixture of the two forms of sygethin was prepared from the powder samples. To ensure the thorough mixing, the sample was ground for 1 minute using a mortar and pestle. The mixture was divided in 180 mg (approximately) portions which were placed in tared weighing bottles and weighed. The samples were simultaneously placed in desiccators which served as humidity chambers, at temperatures of 10, 20, and 30 °C. Constant humidity was maintained by charging the desiccators with selected concentrations of sulfuric acid. To follow the changes in composition, the samples were weighed at set time intervals. Weighing was discontinued when the mass of the material was constant.

RESULTS AND DISCUSSION

Figure 1 is the TGA result of sygethin dihydrate. From the diagram it may be concluded that the material loses 7.1 per cent of its mass on heating and is dihydrate. The theoretical mass of water in dihydrate is 7.05 per cent.

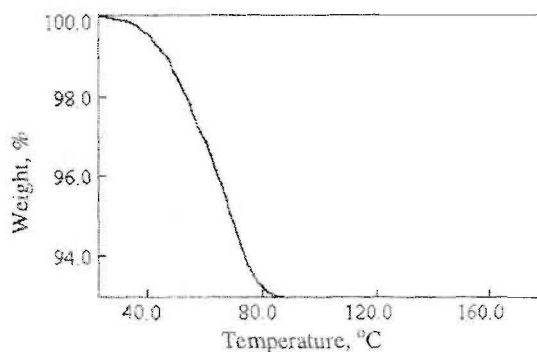


Fig. 1. TGA plot of sygethin dihydrate.

The smooth DSC plot (Fig. 2) and the smooth TGA plot indicate that sygethin dihydrate has lost probably the two water molecules in one step.

Figure 3 shows the observed powder diffraction patterns of the anhydrous form of sygethin and dihydrate. The differences in 2θ values suggest that the samples are distinct compounds and there is a change in crystal packing as a result of hydration or dehydration. Crystal properties of the material appear to be maintained when dihydrate is dehydrated by the loss of two water molecules.

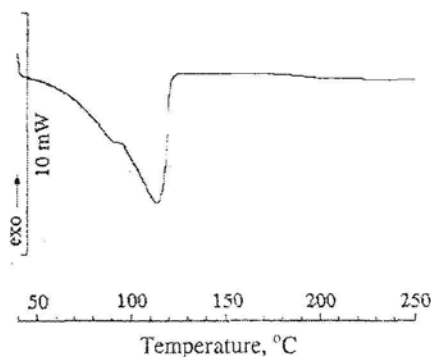


Fig. 2. DSC plot of sygethin dihydrate.

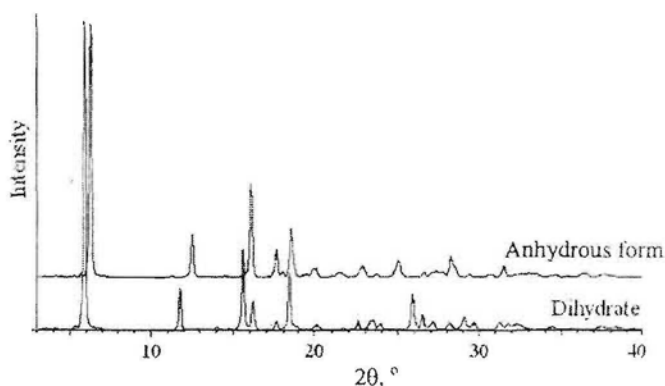


Fig. 3. The powder diffraction pattern of sygethin.

To construct the phase diagram, it is necessary to determine the conditions for equilibrium between phases. Equilibrium conditions may be determined from the rate of phase transition at a definite temperature and RH. When the system is at equilibrium, the phase transition rate is zero and there is no change in the sample mass.

The phase transitions of sygethin were investigated using the sample mass change as a function of time the sample was held at constant temperature and constant RH. Equation (1) was used to calculate the mass change (%):

$$\Delta m = \frac{(m_2 - m_1)}{m} 100, \quad (1)$$

where Δm is the relative change in mass (%);

m is mass (g) of sygethin mixture in the sample;

m_1 is initial mass (g) of weighing bottle and sygethin mixture;

m_2 is mass (g) of weighing bottle and sygethin mixture after fixed time at constant RH and temperature.

When $\Delta m < 0$ the transition is a dehydration process. When $\Delta m > 0$, hydration takes place.

Changes in the sample mass (%) as a function of time at various values of RH and fixed temperature are presented in Figure 4, 5, and 6.

As can be seen from Figure 4, at 10 °C and RH of 18.1 and 15.2% the phase transition lays in the direction of the anhydrous sygethin, but at RH of 22.8 and 21.3% the transition is in the direction of dihydrate. At RH of 19.7% the two phases appear to be close to equilibrium.

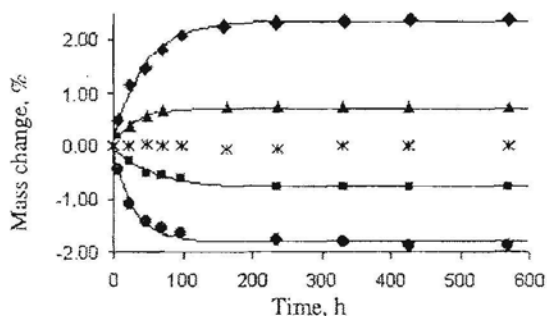


Fig. 4. Plot of per cent mass change as a function of time, at 10 °C:
 ◆ - 22.8% RH, ▲ - 21.3% RH, ✖ - 19.7% RH, ■ - 18.1% RH, ● - 15.2% RH.

At 20 °C (Fig. 5), the phase transition from the dihydrate to the anhydrous sygethin takes place at RH value of 19.2%. Hydration process was observed to proceed at RH of 22.6% and 24.3%. The anhydrous sygethin and dihydrate are close to equilibrium at RH of 21.0%, and at this RH further significant interchange takes place over time.

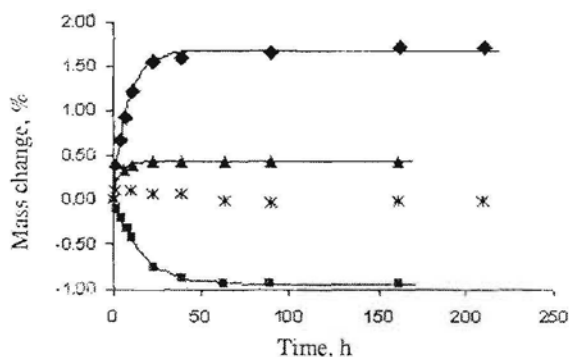


Fig. 5. Plot of per cent mass change as a function of time, at 20 °C:
 ◆ - 24.3% RH, ▲ - 22.6% RH, ✖ - 21.0% RH, ■ - 19.2% RH.

From Figure 6 it can be deduced that at 30 °C and RH of 21.8% and 23.5%, the transition from dihydrate form to the anhydrous form takes place. At RH of 26.3% hydration takes place. No significant changes in the mass of the sample were observed at RH of 25.0%, and equilibrium has been established apparently.

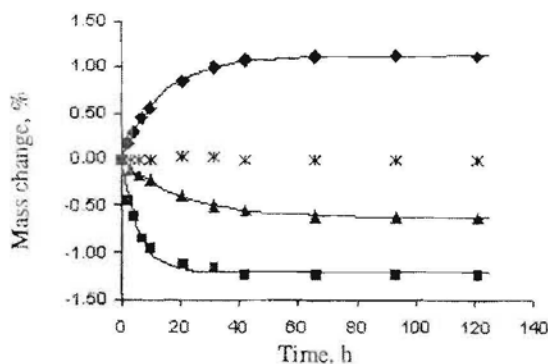


Fig. 6. Plot of per cent mass change as a function of time, at 30 °C:
 ◆ - 26.3% RH, ✖ - 25.0% RH, ▲ - 23.5% RH, ■ - 21.8% RH.

As can be seen from the curves (Figure 4, 5, and 6), the kinetics of transition differs at various RH. The mass change–time curve can be best described by an exponential function of the form (2):

$$\Delta m = W - (W - W_0)e^{-kt} \quad (2)$$

where Δm is the relative change in mass, %;

W is the mass change (relative to the initial mass m , %) when the system has attained a steady state, i.e. the curve is essentially a horizontal line;

k is the rate coefficient, h^{-1} ;

t is the time, h;

W_0 is the mass change of the initial mass (W_0 at $t = 0$, %). If no conversion takes place, $W_0 = 0.0\%$ is expected. Our data show that there is approximately 0.02 per cent conversion at $t = 0$.

The least squares curve fitting procedure from the *Microsoft Excel Solver* program was utilized to optimize the function $S^2 = \sum(\Delta m_{\text{exp}} - \Delta m_{\text{theor}})^2$, and to calculate values of W , W_0 and k , at various temperatures and RH.

The obtained numerical values were then used to determine the rate of phase transition, k' at 10, 20, and 30 °C using the following equation (3):

$$k' = k(W - W_0) \quad (3)$$

To construct the phase diagram, the RH values at each temperature setting were determined when the system was at equilibrium. In this case two approaches were employed to accomplish this.

The first approach uses the relative change in mass, W , as a function of RH at the selected temperature as illustrated in Figure 7. The second approach uses the rate of phase transition, k' , plotted against the RH as illustrated in Figure 8. The curves in Figure 7 and Figure 8 were obtained by least squares method.

Two phase diagrams were constructed. The first diagram was constructed by plotting RH values at equilibrium as a function of the rate of phase transition (k') from Figure 8. The second diagram was constructed by plotting the RH values at equilibrium as function of mass change (%) from Figure 7. In the both instances the data may be fitted to a second order polynomial.

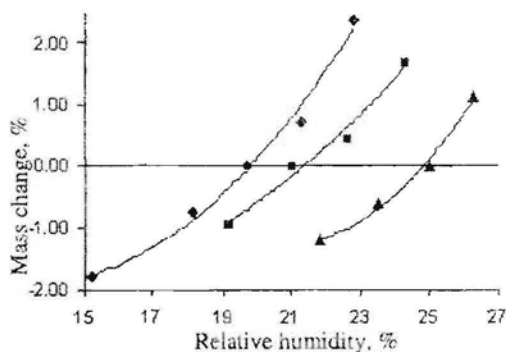


Fig. 8. Determination of the RH at equilibrium based on relative mass changes: ◆ – 10 °C; ■ – 20 °C; ▲ – 30 °C.

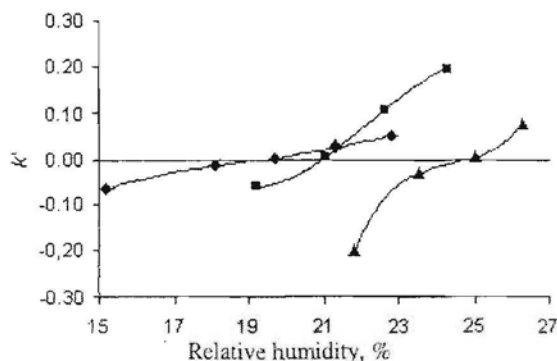


Fig. 8. Determination of the RH at equilibrium based on the rate of phase transition:
 ◆ - 10 °C, ■ - 20 °C; ▲ - 30 °C.

The close resemblance of the two curves (Fig. 9) indicates that either approach may be used to determine the phase diagram.

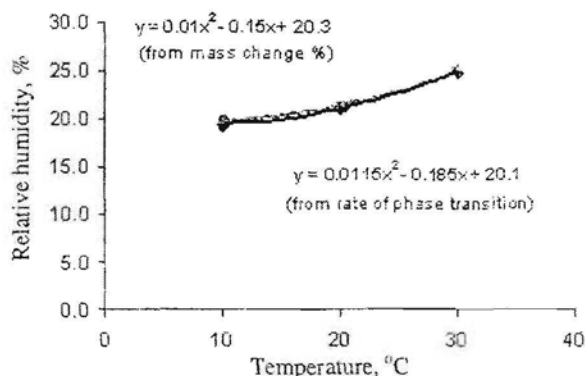


Fig. 9. The relationship between RH and temperature at the phase diagram:
 ◆ - from rate of phase transition, ○ - from mass change %.

The relationship between temperature and moisture at the phase diagram is better illustrated by plotting the partial pressure of water vapour (p_0) against temperature at equilibrium as shown in Figure 10.

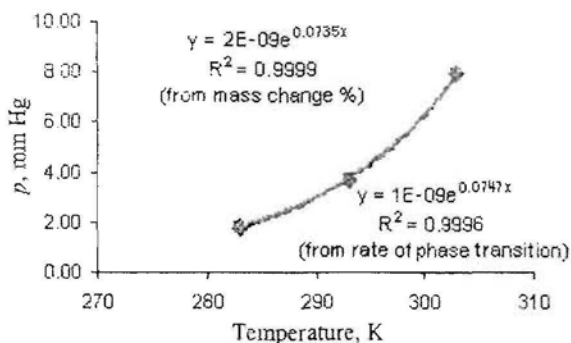


Fig. 10. The relationship between the partial pressure of water and temperature:
 ◆ - from rate of phase transition, ■ - from mass change %.

The curve in Figure 10 may be described by the expression (4):

$$p_0 = Ae^{\alpha T}, \quad (4)$$

where p_0 is the partial pressure of water vapour, mm Hg;
 A is a constant, mm Hg;
 α is a constant, K^{-1} ;
 T is temperature, K.

Cautious extrapolation of the curve past the experimentally determined limits may be done to extend the phase diagram.

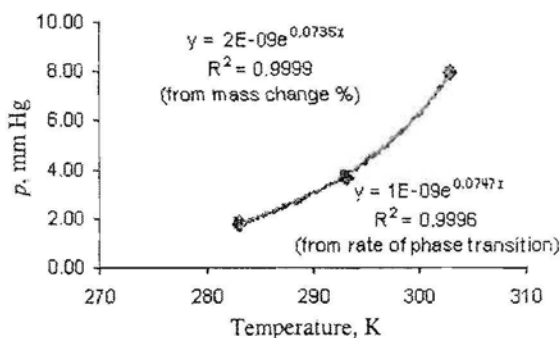


Fig. 10. The relationship between the partial pressure of water and temperature:
 ◆ – from rate of phase transition, ◻ – from mass change, %.

As follows from the phase diagram (Fig. 10), the effect of the partial pressure of water vapour is smaller in the 10° to 20 °C temperature range compared to the 20° to 30 °C region. These observations indicate that as the temperature increases, so does the effect of the partial pressure of water vapour. As may be concluded from the phase diagram, in the area above the curve (Fig. 10) the dihydrate form is stable. Below this curve the anhydrous form is stable.

The crystal structure of sygethin dihydrate has been determined [7]. Sygethin dihydrate crystallizes in the triclinic space group $P1$ with one molecule per unit cell. The potassium ion is coordinated by eight oxygen atoms from sygethin ions and water molecules.

Each water molecule forms one hydrogen bond with the sygethin unit. Due to the hydrogen bonds formed by the water molecule between sygethin molecules and coordination of potassium ions by the water molecules, the dihydrate is relatively stable, but converts to the anhydrous state below 20 per cent relative humidity at room temperature.

Conclusions. A relatively simple effective method for the determination of the phase diagram of pharmaceutical anhydrous sygethin/sygethin dihydrate system has been studied. Comparison of the results at 10, 20 and 30 °C indicates that the rate of phase transition increases along with temperature increase.

The phase diagram of sygethin has been determined. The stability of sygethin anhydrous form and dihydrate depends on the temperature and on the partial pressure of water especially in the 20–30 °C temperature region. The data of the phase diagram show, that sygethin dihydrate at room temperature is quite stable and transforms to anhydrous form when relative humidity is below 20%.

From the crystallographic study [7] it may be concluded that the water molecules are located in equivalent bonding environments and removal of one water molecule in preference of another symmetrically related molecule is unlikely. Hence both water molecules are probably removed simultaneously.

The structure results [7] considered in conjunction with the smooth DSC and TGA data plots for the dihydrate indicate an one-step dehydration process.

Acknowledgement. This work was supported by a grant from the Latvia Science Council, grant 05.1735.

REFERENCES

1. Morris K.R., Griesser U.J., Eckhardt C.J., Stowell J.G. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2001, **48**, 1, 91.
2. Airaksinen S., Karjalainen M., Shevchenko A., Westermarck S., Leppänen E., Rantanen J., Yliruusi J. *J. Pharm. Sci.*, 2005, **94**, 10, 2147.
3. Guguta C., Meeke H., Gelder de R. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2007, **46**, 4, 617.
4. Krzyżaniak J. F., Williams G. R., Ni N. *J. Pharm. Sci.*, 2007, **96**, 5, 1270.
5. Межреспубликанские технические условия на лекарственные средства. Под ред. А. Н. Обоймаковой. Медгиз. М., 1963, 295–297.
6. Svergun V. T. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 1979, **87**, 2, 151.
7. Orola L., Veidis M.V., Actins A. *Acta Crystallogr.*, 2008, **E64**, 1027.

L. Orola, M.V. Veidis, A. Actiņš

SIGETĪNA FĀŽU DIAGRAMMAS NOTEIKŠANA

KOPSAVILKUMS

Izmantojot gravimetrisko metodi, noteikta sigetīna fāzes diagramma. Atrasts, ka sigetīna bezūdens formas un dihidrāta fāžu savstarpējās pārejas kinētika ir atkarīga no temperatūras un relatīvā mitruma, un šīs pārejas kinētiskās līknes var aprakstīt ar eksponentfunkciju. Masas relatīvo izmaiņu un fāžu pārejas ātrumu izmantošana līdzsvara relatīvā mitruma noteikšanai dod līdzīgus rezultātus, kas norāda uz abu paņēmienu lietojamību.

Л. Орола, М.В. Вейдис, А. Ацтиньш

ИССЛЕДОВАНИЕ ДИАГРАММЫ ФАЗОВОГО РАВНОВЕСИЯ СИГЕТИНА

РЕЗЮМЕ

Используя гравиметрический метод, определена диаграмма фазового равновесия сигетина. Установлено, что кинетика взаимного фазового перехода безводной формы сигетина и его дигидрата зависит от температуры и относительной влажности, и его кинетические кривые можно описать показательной функцией. По относительному изменению массы и по скорости фазового перехода получены схожие результаты равновесной относительной влажности, что указывает на применимость обоих методов.

Iesniegts 25.09.2008

Nicotinamide fumaric acid supramolecular cocrystals: diversity of stoichiometry†

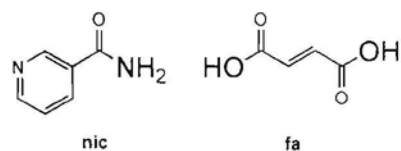
Liana Orola and Mikelis V. Veidis*

Received 21st October 2008, Accepted 12th January 2009

First published as an Advance Article on the web 30th January 2009

DOI: 10.1039/b818667g

Synthesis of nicotinamide and fumaric acid supramolecular cocrystals with 1 : 1 and 2 : 1 amide to acid stoichiometries results in the formation of an amide–acid heterosynthon (1 : 1 stoichiometry) and an amide–amide homosynthon (2 : 1 stoichiometry) and different conformations of the fumaric acid moieties.



Scheme 1

It has been suggested that cocrystal formation between organic bases and organic acids^{1–3} presents an opportunity to change the physical properties of participating compounds, design new compounds,^{4–7} to investigate host–guest⁸ and NLO⁹ chemistry. To prepare cocrystals various methods have been described such as slow evaporation of solutions and solvent-drop grinding.^{10,11} Cocrystal synthesis may be achieved using stoichiometric amounts of the cocrystal formers. Producing a cocrystal with two or more different stoichiometries is possible, but not common.^{12,13}

The study of nicotinamide (**nic**, Scheme 1) and fumaric acid (**fa**, Scheme 1) cocrystals with two different stoichiometries was undertaken to determine possible differences in the resulting structures.

nic-fa (1 : 1) cocrystals were obtained by slow evaporation of an 1 : 1 **nic-fa** ethanol solution at room temperature as colorless needles. **nic-fa** (2 : 1) cocrystals were crystallized by slow evaporation of a 2 : 1 ethanol solution at low temperature (5 °C) as colorless lath shaped prisms. Both cocrystals were isolated and characterized by X-ray powder diffraction (PXRD) and DTA/TG. PXRD (Fig. 1) shows that **nic-fa** (1 : 1) and **nic-fa** (2 : 1) have each a unique powder pattern, which can be used for qualitative characterization and to assure that formation of cocrystals with appropriate stoichiometries has occurred.

Single crystal X-ray diffraction studies of **nic-fa** (1 : 1) and **nic-fa** (2 : 1) cocrystals show that they crystallize in the monoclinic space groups $P2_1/c$ and $P2_1/n$, respectively.† Fig. 2 shows the numbering scheme used for the **nic-fa** (1 : 1) and **nic-fa** (2 : 1).

The structures of **nic-fa** (1 : 1) and **nic-fa** (2 : 1) do not show that proton transfer from the carboxylic acid group to nitrogen of nicotinamide occurs and the compounds are cocrystals. As a result of the observed differences in stoichiometry, there is a variation of the arrangement of molecules in the crystal structures (Fig. 3).

From Fig. 3 it can be seen that hydrogen bonding is responsible for synthon formation and depending on the stoichiometry of the cocrystal, there are two different hydrogen-bonded ring motifs between

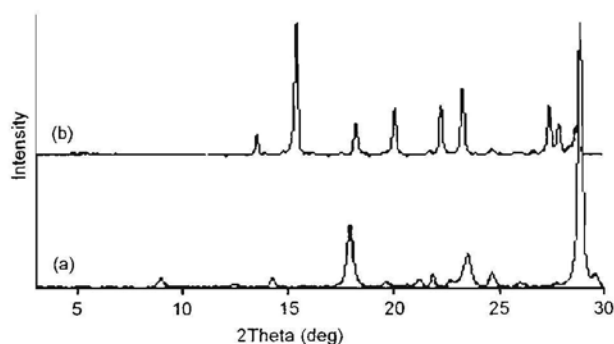


Fig. 1 XPRD patterns of (a) **nic-fa** (1 : 1) and (b) **nic-fa** (2 : 1).

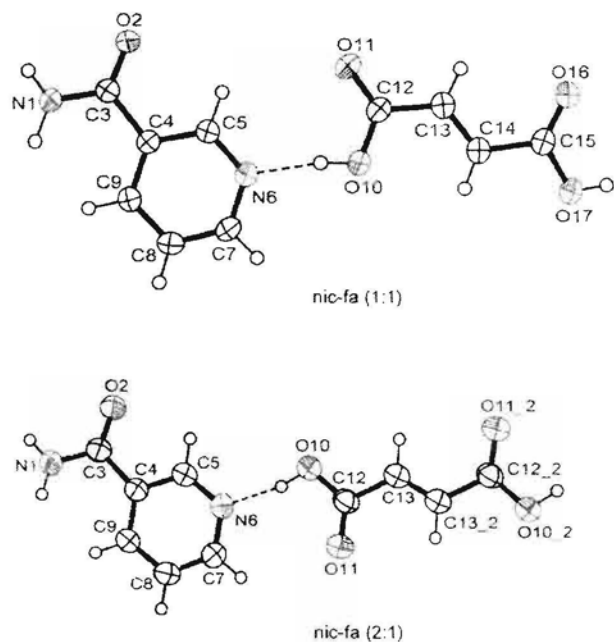


Fig. 2 The molecular structure of **nic-fa** (1 : 1) and **nic-fa** (2 : 1) with displacement ellipsoids drawn at 50% probability level.

Faculty of Chemistry, University of Latvia, Kr. Valdemara 48, Riga, Latvia, LV-1613. E-mail: veidis@lu.lv; Fax: +371 6737 8736; Tel: +371 6737 8718

† Electronic supplementary information (ESI) available: PXRD pattern of ethanol solvent-drop grinding results and DTA/TG curves for **nic-fa** (1 : 1) and **nic-fa** (2 : 1). CCDC reference numbers 686162 and 689435. For ESI and crystallographic data in CIF or other electronic format see DOI: 10.1039/b818667g

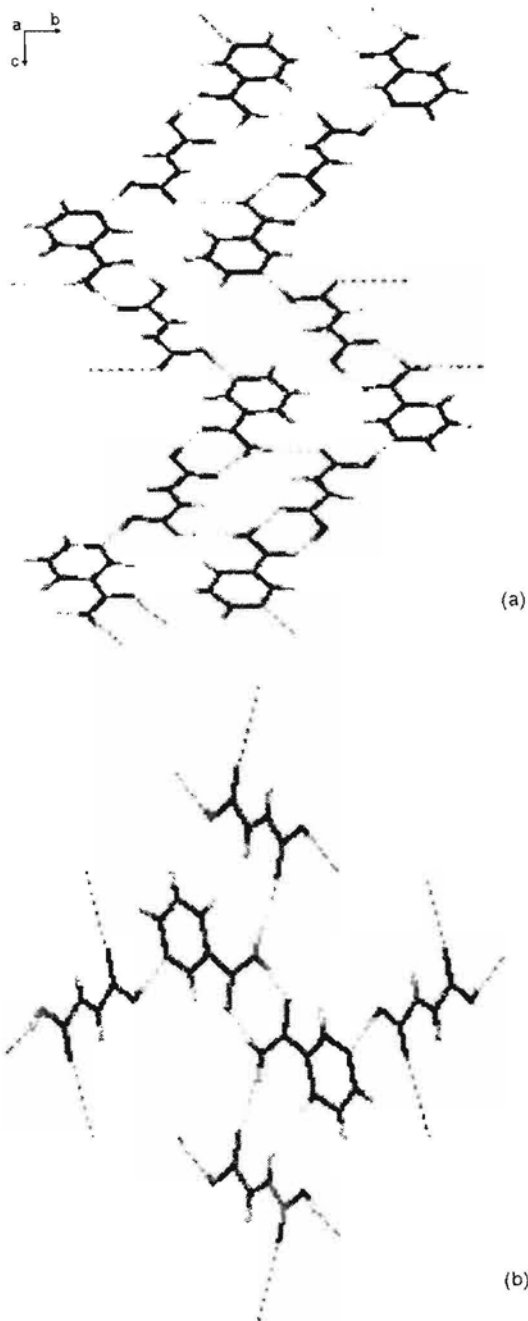


Fig. 3 Arrangement of molecules in the crystal structure of (a) **nic-fa** (1 : 1) and (b) **nic-fa** (2 : 1).

nicotinamide and fumaric acid molecules. The hydrogen bonds are summarized in Table 1.

nic-fa (1 : 1) forms a supramolecular heterosynthon between **nic** and **fa** involving O–H...O and N–H...O hydrogen bonds between **nic** and **fa** moieties. In **nic-fa** (1 : 1) cocrystal the molecules are arranged in planar layers and the layers are not connected by hydrogen bonds. The distance between layers is 3.081 Å. In each layer the molecules form a continuous-sheet hydrogen-bonded network. This sheet consists of zigzag chains, which are connected through D...H–N hydrogen bonds.

Table 1 Intermolecular hydrogen bond in crystal structures **nic-fa** (1 : 1) and **nic-fa** (2 : 1)

Structure	D–H...A/Å	D...A/Å	D–H/A	H...A/Å	D–H...A ^b	Symmetry code
nic-fa (1 : 1)	N1–H1...O11	3.049(2)	1.00	2.08	163	$-x, 1/2 + y, 1/2 - z$
	N1–H2...O16	2.882(2)	0.87	2.02	170	$-2 + x, 1/2 - y, -1/2 + z$
	O10–H10...N6	2.590(2)	0.87	1.73	171	$2 + x, 1/2 - y, 1/2 + z$
	O17–H17...O2	2.618(2)	0.86	1.77	171	$-x, 1/2 + y, 1/2 - z$
	C8–H8...O2	3.332(2)	0.94	2.40	177	$-x, 1/2 + y, 1/2 - z$
nic-fa (2 : 1)	C9–H9...O11	3.306(2)	0.95	2.36	171	$-1/2 - x, 1/2 + y, 1/2 - z$
	N1–H1...O11	2.940(2)	0.90	2.06	165	$-2 - x, 1 - y, 1 - z$
	N1–H2...O2	2.885(3)	0.90	1.99	172	$1/2 + x, 1/2 - y, 1/2 + z$
	O10–H10...N6	2.561(2)	0.88	1.70	165	$-1/2 + x, 1/2 - y, 1/2 + z$
	C8–H8...O2	3.322(3)	0.97	2.53	139	$-1/2 + x, 1/2 - y, 1/2 + z$
	C8–H8...O10	3.226(3)	0.97	2.50	132	$-1/2 - x, 1/2 + y, 1/2 - z$
	C9–H9...O11	3.406(3)	0.95	2.58	146	$-1/2 - x, 1/2 + y, 1/2 - z$

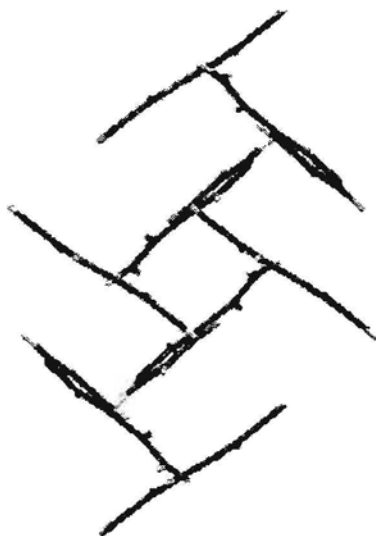


Fig. 4 The packing diagram of **nic-fa** (2 : 1) along the *c* axis.

The structure of **nic-fa** (2 : 1) shows supramolecular homosynthon formation between two **nic** moieties by N–H...O hydrogen bonding. The **fa** moiety lies on an inversion center. The structure of **nic-fa** (2 : 1) exhibits a cross-linked arrangement of **nic** and **fa** molecules (Fig. 4): there are hydrogen bonds between nicotinamide dimer homosynthons and the fumaric acid moieties.

The **fa** moiety in each compound has a different conformation: in **nic-fa** (1 : 1) fumaric acid is in the *S-cis/S-trans*, while in **nic-fa** (2 : 1) fumaric acid has the *S-cis/S-cis* conformation. Packing requirements of different stoichiometries and differences between homosynthon and heterosynthon hydrogen bonding requirements may result in the difference of the conformation of the dicarboxylic acid.

As a result of differences in crystal packing and the formation of heterosynthons or homosynthons, cocrystals with different stoichiometries can have different physical properties. For example, the melting point of **nic-fa** (1 : 1) is higher than **nic-fa** (2 : 1).§ From the results of *ab initio* calculations¹³ an acid–amide heterosynthon is energetically favored over acid–acid homosynthon and the **nic-fa** (1 : 1) heterosynthon would be expected to be thermally more stable.

Comparing the PXRD results with the powder patterns generated using the single crystal data confirms that preparation of **nic-fa** (1 : 1) and **nic-fa** (2 : 1) by ethanol solvent-drop grinding produced the expected stoichiometric forms. DTA/TG confirms that cocrystals are not solvated.

This work was supported by a Latvia Science Council grant 05.1735.

Notes and references

‡ Crystal data: **nic-fa** (1 : 1). C₁₀H₁₀N₂O₅, *M* = 238.20, monoclinic, *a* = 5.550(1), *b* = 13.792(1), *c* = 14.360(2) Å, β = 93.41(1)°, *U* = 1097.2(3) Å³, *T* = 293 K, space group *P*2₁/*c* (no. 14), *Z* = 4, 2247 reflections measured, 1931 unique. The final *wR*(*F*²) was 0.0579 (all data). CCDC 689435. **nic-fa** (2 : 1). C₈H₈N₂O₃, *M* = 180.16, monoclinic, *a* = 5.592(3), *b* = 12.044(1), *c* = 13.131(5) Å, β = 96.00(5)°, *U* = 879.5(6) Å³, *T* = 295 K, space group *P*2₁/*n* (no. 14), *Z* = 4, 1604 reflections measured, 1386 unique. The final *wR*(*F*²) was 0.0673 (all data). CCDC 686162.

§ Melting points (°C): **nic-fa** (1 : 1): 175–177; **nic-fa** (2 : 1): 169–171.

- C. B. Aakeröy, J. Desper, B. Leonard and J. F. Urbina, *Cryst. Growth Des.*, 2005, **5**, 865–873.
- Z. J. Li, Y. Abramov, J. Bordner, J. Leonard, A. Medek and A. V. Trask, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 8199–8210.
- C. B. Aakeröy, J. Desper and M. E. Fasulo, *CrysEngComm*, 2006, **8**, 586–588.
- S. Basavoju, D. Boström and S. P. Velaga, *Pharm. Res.*, 2008, **25**, 530–541.
- D. P. McNamara, S. L. Childs, J. Giordano, A. Iarriccio, J. Cassidy, M. S. Shet, R. Mannion, E. O'Donnell and A. Park, *Pharm. Res.*, 2006, **23**, 1888–1897.
- A. V. Trask, W. D. S. Motherwell and W. Jones, *Int. J. Pharm.*, 2006, **320**, 114–123.
- N. Shan and M. J. Zaworotko, *Drug Discov. Today*, 2008, **13**, 440–446.
- C. C. Evans, M. Bagieu-Beucher, R. Masse and J. F. Nicoud, *Chem. Mater.*, 1998, **10**, 847–854.
- J. J. Kane, T. Nguyen, J. Xiao, F. W. Fowler and J. W. Lauher, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, 2001, **356**, 449–458.
- A. V. Trask, W. D. S. Motherwell and W. Jones, *Chem. Commun.*, 2004, 890–891.
- N. Shan, F. Toda and W. Jones, *Chem. Commun.*, 2002, 2372–2373.
- A. V. Trask, J. van de Streek, W. D. S. Motherwell and W. Jones, *Cryst. Growth Des.*, 2005, **5**, 2233–2241.
- P. Vishweshwar, A. Nangia and V. M. Lynch, *Cryst. Growth Des.*, 2003, **3**, 783–790.

The Crystal and Molecular Structure of Atipamezole Base and Atipamezole Hydrochloride

Liana Orola · Mikelis V. Veidis · Ilpo Mutikainen · Reinis Arajs

Received: 8 November 2008 / Accepted: 16 October 2009 / Published online: 27 October 2009
© Springer Science+Business Media, LLC 2009

Abstract Crystal structures of α_2 -adrenergic antagonist atipamezole base (**1**) and its hydrochloric acid salt (**2**) have been determined using X-ray diffraction methods. Atipamezole base crystallized in the monoclinic space group $P2_1$, with unit cell parameters $a = 13.238(4)$, $b = 9.747(4)$, $c = 14.609(5)$ Å, $\beta = 107.75(4)^\circ$, $V = 1,795.3(12)$ Å³ and $Z = 6$ (three independent molecules of **1**). Atipamezole hydrochloride crystallized in the monoclinic space group Cc , with unit cell parameters $a = 12.052(1)$, $b = 32.561(9)$, $c = 13.668(5)$ Å, $\beta = 102.64(1)^\circ$, $V = 5,233(2)$ Å³ and $Z = 16$ (four independent molecules of **2**). Each of the three atipamezole moieties in **1** has an intramolecular C–H...N H-bond. In both structures the molecules are H-bonded to form extended chains.

Keywords Atipamezole · Crystal structure · Hydrogen bonding

Introduction

Atipamezole (4-(2-ethyl-1,3-dihydroinden-2-yl)-3H-imidazole, Fig. 1) is a selective and specific α_2 -adrenergic antagonist. It is able to antagonize the sedative, hypothermic and neurochemical effects of two potent α_2 -agonists, detomidine and medetomidine [1]. Compared with other α_2 -adrenergic antagonists, such as yohimbine and

idazoxan it is more specific and α_2 -selective [2]. Physical and chemical properties of atipamezole hydrochloride have been studied. The reported powder X-ray diffraction results and differential scanning calorimeter measurements indicate that it exists only as one crystalline modification [3]. In the present study the crystal structures of the free base (**1**) and the hydrochloride (**2**) were determined by X-ray diffraction.

Experimental

Compound **2** was supplied by AS Grindeks. For crystal structure determination suitable crystals of **2** were grown by slow evaporation of an ethanol solution at 20 °C.

Compound **1** was prepared by alkalizing an aqueous solution of **2** with 1 M NaOH. The product was dissolved in ethanol and an equal volume of water added to this solution. The solution was kept in a closed flask at 5 °C until large block-shaped crystals formed.

X-Ray diffraction data of **1** were collected using a Nonius Kappa CCD diffractometer with Mo-K α radiation (0.71073 Å). In order to avoid unacceptable disorder observed at room temperature, data were collected at 123 K. Data reduction was performed with the COLLECT/EVAL program [4]. The intensity data were corrected for Lorentz and polarization effects. Multi-scan absorption correction was applied using the SADABS program [5].

X-Ray diffraction data of **2** were measured using an Enraf–Nonius CAD-4 diffractometer with Cu-K α radiation (1.54184 Å) at room temperature. The unit cell parameters were obtained from the setting angles of 25 reflections calculated by a least squares fitting algorithm. Intensity measurements were performed using the ω – 2θ scan technique. Data reduction was carried out by the XCAD4

L. Orola · M. V. Veidis (✉) · R. Arajs
Faculty of Chemistry, University of Latvia,
Kr. Valdemara 48, Riga 1013, Latvia
e-mail: veidis@lu.lv

I. Mutikainen
Laboratory of Inorganic Chemistry, Department of Chemistry,
University of Helsinki, 00014 Helsinki, Finland

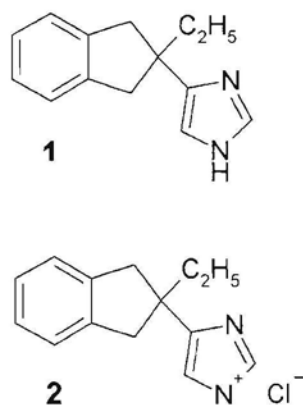


Fig. 1 Chemical structure of **1** and **2**

program [6]. The data were corrected for Lorentz and polarization effects but not for absorption.

Both structures were solved by direct methods employing the WinGX [7] program package, which includes SHELXS, SIR92, and CRYSTALS. The CRYSTALS program was used for structure refinement.

Table 1 gives a summary of the crystallographic diffraction experiments.

Results and Discussion

Figure 2 shows **1** and the scheme used to number the atoms and distinguish the atipamezole moieties.

Figure 3 illustrates **2** and the scheme used to number the atoms and distinguish the atipamezole moieties.

Compound **1** crystallizes in the monoclinic space group $P2_1$ with three crystallographically independent molecules in the asymmetric unit. As a result of disorder of the ethyl carbon atoms of molecule **1b** the two carbon atoms were divided using CRYSTALS and each part (C 310, C311, C320 and C321) was assigned an occupancy factor of 0.5. Compound **2** crystallizes in the monoclinic space group Cc with four crystallographically independent molecules in the asymmetric unit.

The angles between the least square planes of the imidazole ring and the 2,3-dihydroindene entity of the molecule at the C–C bond joining the rings of **1** are: molecule **a**, 83.89°; molecule **b**, 84.72°; molecule **c** 88.04°. The angles of **2** are: molecule **a**, 84.95°; molecule **b**, 86.12°; molecule **c**, 85.77°; molecule **d** 87.79°.

The atipamezole entities in **1** and **2** are held in place by hydrogen bonds.

The packing diagram of **1** indicates that there are hydrogen bonds between the imidazole rings of respective crystallographically independent atipamezole moieties forming an extended chain as illustrated in Fig. 4.

Table 1 X-Ray crystallographic data for compounds **1** and **2**

Crystal data	1	2
CCDC no.	689590	689589
Chemical formula	$C_{14}H_{16}N_2$	$C_{14}H_{17}ClN_2$
Formula weight (g/mol)	212.30	248.76
Temperature (K)	123	298
Crystal system	Monoclinic	Monoclinic
Space group	$P2_1$	Cc
a (Å)	13.238(4)	12.052(1)
b (Å)	9.747(4)	32.561(9)
c (Å)	14.609(5)	13.668(5)
α (°)	90	90
β (°)	107.75(4)	102.64(1)
γ (°)	90	90
V (Å ³)	1,795.3(1)	5,233(2)
Z	6	16
D_c (mg/m ³)	1.169	1.263
μ (mm ⁻¹)	0.070	2.402
$F(000)$	674	2112
Theta range for data collection (°)	2.49–27.58	2.71–67.95
Reflections collected	33,125	10,021
Independent reflections	8,139	5,013
Observed reflections	5,135 [$I > 2\sigma(I)$]	4,433 [$I > 3\sigma(I)$]
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2	
Data/restraints/parameters	5,135/1/452	4,433/2/614
Goodness-of-fit on F^2	0.9835	0.9891
Final R indices (observation)	$R_1 = 0.0543$	$R_1 = 0.0302$
	$wR_2 = 0.1075$	$wR_2 = 0.0829$
R indices (all data)	$R_1 = 0.0938$	$R_1 = 0.0330$
	$wR_2 = 0.1208$	$wR_2 = 0.0855$
Largest diff. peak and hole (e/Å ³)	0.92 and –0.47	0.44 and –0.24

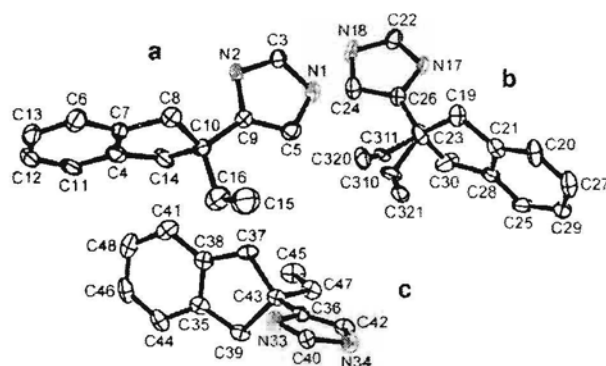


Fig. 2 The asymmetric unit of **1** with displacement ellipsoids drawn at 50% probability level (hydrogen atoms omitted for clarity); **a**, **b**, and **c** identify the three atipamezole molecules of the asymmetric unit

Fig. 3 The asymmetric unit of **2** with displacement ellipsoids drawn at 50% probability level (hydrogen atoms omitted for clarity); **a**, **b**, **c** and **d** identify the four atipamezole molecules of the asymmetric unit

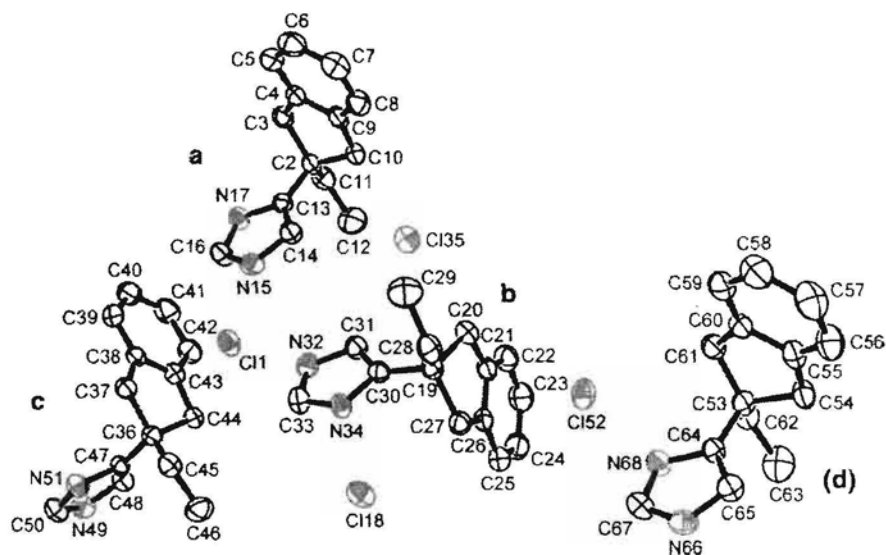


Fig. 4 Extended chain hydrogen bonding motif in the structure of **1**

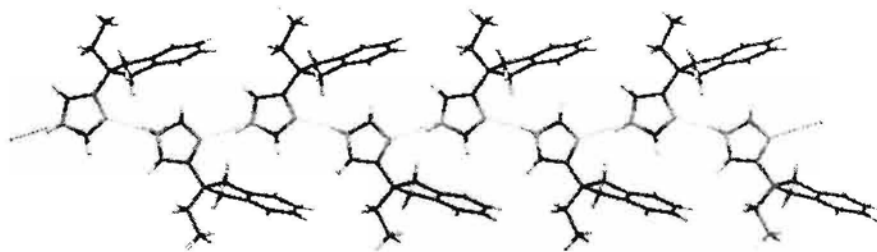
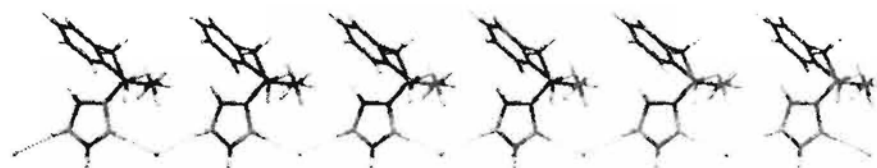


Table 2 Hydrogen bonding geometry (Å, °) for **1**

	D–H...A	d(D–H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
Molecule					
1a	N1–H11...N2 ⁱ	0.88	2.02	2.888(2)	167
1b	N18–H181...N17 ⁱⁱ	0.88	2.01	2.881(2)	167
1c	N34–H341...N33 ⁱⁱⁱ	0.89	1.96	2.823(2)	164
Intramolecular					
1a	C8–H81...N2	0.99	2.47	2.989(2)	112
1b	C19–H40...N17	0.99	2.49	2.989(2)	110
1c	C37–H19...N33	0.99	2.58	3.026(2)	108

Symmetry codes: (i) $-1-x, \frac{1}{2}+y, -z$; (ii) $-2-x, -\frac{1}{2}+y, -z$; (iii) $-1-x, \frac{1}{2}+y, -1-z$

Fig. 5 Linear chain H-bonding motif in the structure of **2** involving **a** atipamezole cations and chloride anions



The N–H...N bond lengths are given in Table 2.

An intramolecular hydrogen bond from the carbon on the cyclopentane ring to the nitrogen on the imidazole ring of each atipamezole moiety is also observed (Table 2).

The packing diagram of **2** shows two different hydrogen bonding schemes. The H-bonding schemes are linear chain when looking down the *b* axis. A linear chain (Fig. 5) is

formed between two **2d** cations and one chloride ion through N68–H...Cl52 and N66–H...Cl52 atoms.

The respective bond lengths are given in Table 3.

A linear H-bond chain (Fig. 6) is formed by **2a**, **2b**, and **2c** atipamezole cations and chloride anions via intermolecular N–H...Cl hydrogen bonds as indicated in Table 3.

Table 3 Hydrogen bonding geometry (Å, °) for **2**

Molecule	D–H...A	d(D–H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
2a	N15–H15...Cl1	0.86	2.20	3.061(2)	173
	N17–H17...Cl35 ⁱ	0.87	2.29	3.136(2)	164
2b	N32–H32...Cl1	0.88	2.15	3.025(2)	173
	N34–H34...Cl8	0.86	2.26	3.104(2)	171
2c	N49–H49...Cl8 ⁱⁱ	0.86	2.20	3.056(2)	169
	N51–H51...Cl35 ⁱⁱⁱ	0.84	2.33	3.144(2)	164
2d	N66–H66...Cl52 ^{iv}	0.86	2.24	3.082(2)	167
	N68–H68...Cl52	0.87	2.20	3.054(2)	169

Symmetry codes: (i) $\frac{1}{2} + x, \frac{1}{2} - y, \frac{1}{2} + z$; (ii) $1 + x, y, 1 + z$; (iii) $1 + x, y, z$; (iv) $x, -y, -\frac{1}{2} + z$

Fig. 6 Linear chain H-bonding motif in the structure of **2** involving **b**, **c**, and **d** atipamezole moieties and chloride anions

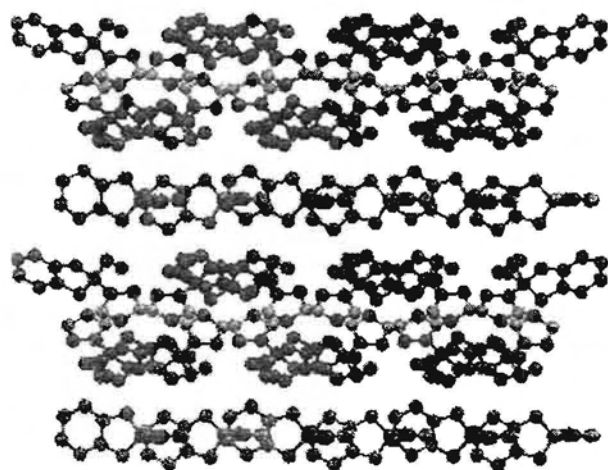
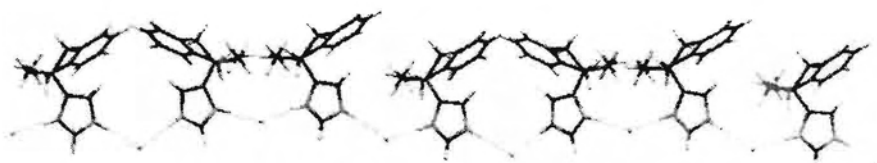


Fig. 7 The packing diagram of **1** along the *a* axis (hydrogen atoms omitted for clarity)

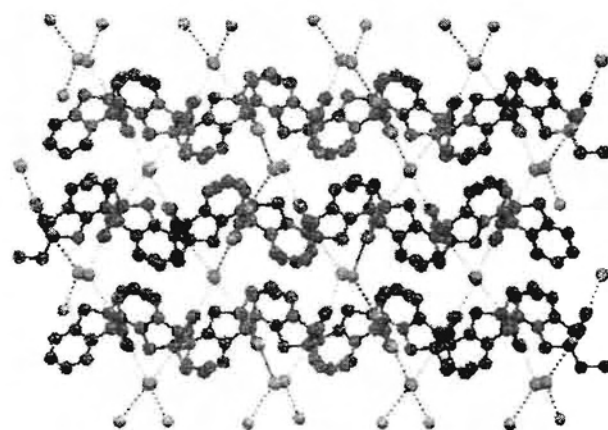


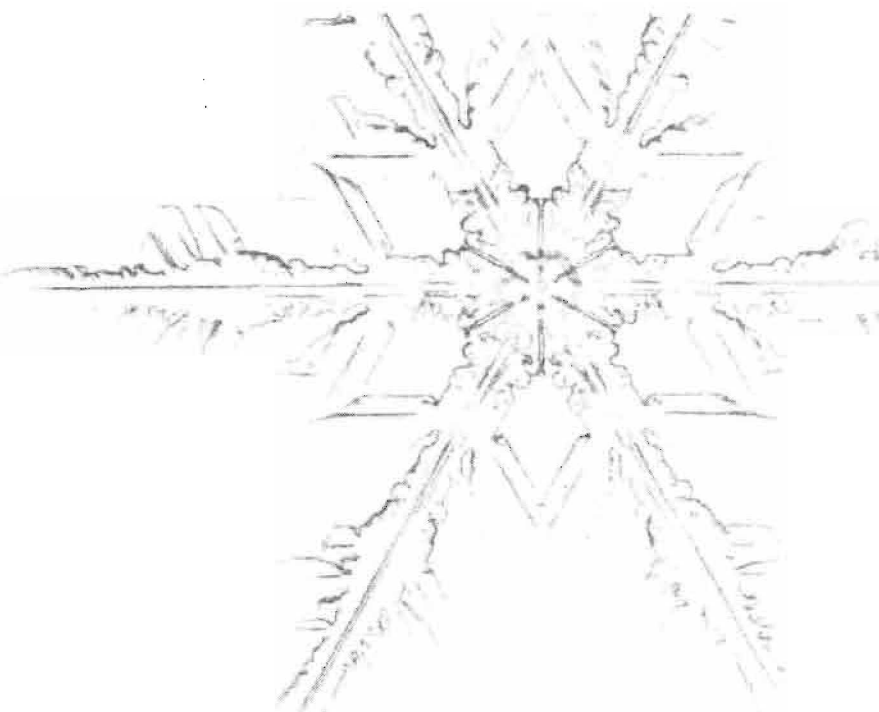
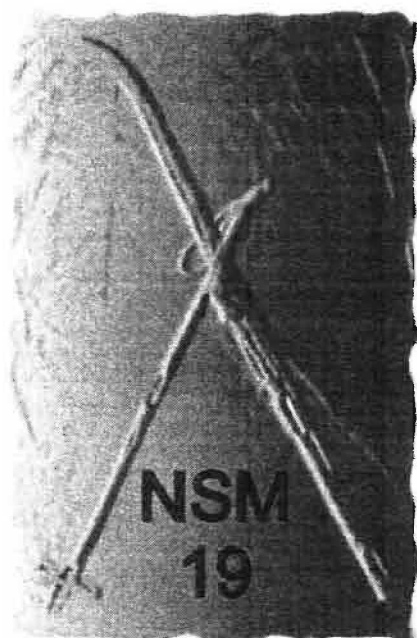
Fig. 8 The packing diagram of **2** along the *a* axis (hydrogen atoms omitted for clarity)

The crystal structures of both **1** and **2** show that the molecules form layered structures in the solid state. In **1** the molecules are arranged in two different layers (Fig. 7): **1c** molecules form the first layer, but the second layer consists of **1a** and **1b** molecules. There is no hydrogen bonding between the layers.

Crystal structure of **2** shows alternate layers of atipamezole moieties and chloride ions (Fig. 8). N–H...Cl hydrogen bonds connect both layers.

References

- Scheinin H, MacDonald E, Scheinin M (1988) Eur J Pharmacol 151:35
- Virtanen R, Savola JM, Saano V (1989) Arch Int Pharmacodyn Ther 297:190
- Laine E, Jalonen H, Vihervaara P, Lahtonen K (1990) Acta Pharm Nord 2:349
- Nonius (2002) COLLECT. Nonius BV, Delft, The Netherlands
- Sheldrick GM (1996) SADABS. University of Gottingen, Germany
- Harms K, Wocadlo S (1995) XCAD-4, Program for processing CAD-4 diffractometer data, University of Marburg, Germany, 1995
- Farrugia LG (1999) J Appl Crystallogr 32:837



19th Nordic Structural Chemistry Meeting

**JANUARY 8 – 11, 2007
SPÅTIND HØYFJELLSHOTELL, NORWAY**

PROGRAMME AND ABSTRACTS



Organised by

The Department of Chemistry
The Department of Physics
University of Oslo
and
The Physics Department
Institute for Energy Technology

The crystal and molecular structure of a pseudo-polymorph of droperidol

Andris Actiņš, Reinis Arājs, Liāna Orola and Mikelis V. Veidis*
 University of Latvia, Faculty of Chemistry, Kr. Valdemara 48, Riga Latvia LV-1013
 *e-mail address veidis@lu.lv

During the study of the properties of the neuroleptic pharmaceutical Droperidol, 1-[1-[4-Fluorophenyl]-4-oxobutyl]-1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridyl}-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one, two previously reported crystalline pseudo-polymorphs were isolated, a dihydrate¹ and an ethanol solvate².

Recrystallizing the parent material using a solvent exchange method (acetone/water), suitable crystals for diffraction study were isolated. The polymorph obtained was arbitrarily defines as the *x* modification. Comparison of the published and measured powder diffraction data suggest that *x* corresponds to Form III³. A single crystal structure analysis was undertaken in order to determine the structure of the *x* modification.

From the structure analysis we conclude that the *x* modification is a monohydrate: a pseudo-polymorph of the parent compound.

The structure indicates that the *x* modification crystallizes as a dimer hydrogen-bonded *via* the imidazole ring groups (Fig. 1).

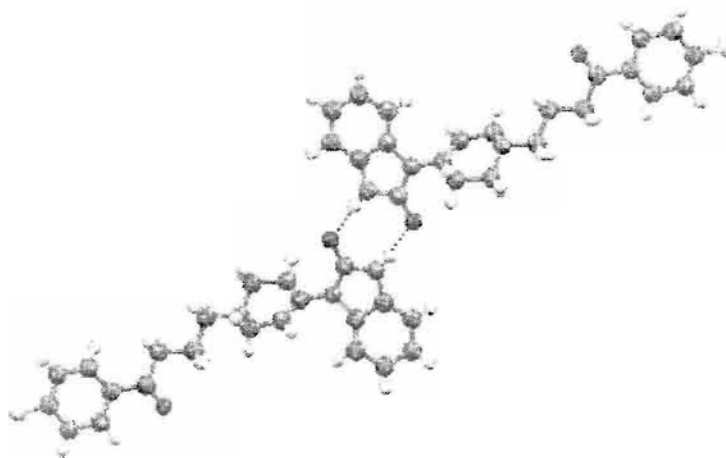


Figure 1. The hydrogen bonding of the droperidol *x* modification.

References:

1. Blaton, N. M.; Peeters, O. M.; De Ranter, C. J. *Acta Cryst.* **1980**, B36, 2828.
2. Klein, C. L.; Welch, J.; Southall, L. *Acta Cryst.* **1989**, C45, 650.
3. Azibi, M.; Draguet-Brughmans, M.; Bouche, R. *Pharm. Acta Helv.* **1982**, 57, 182.



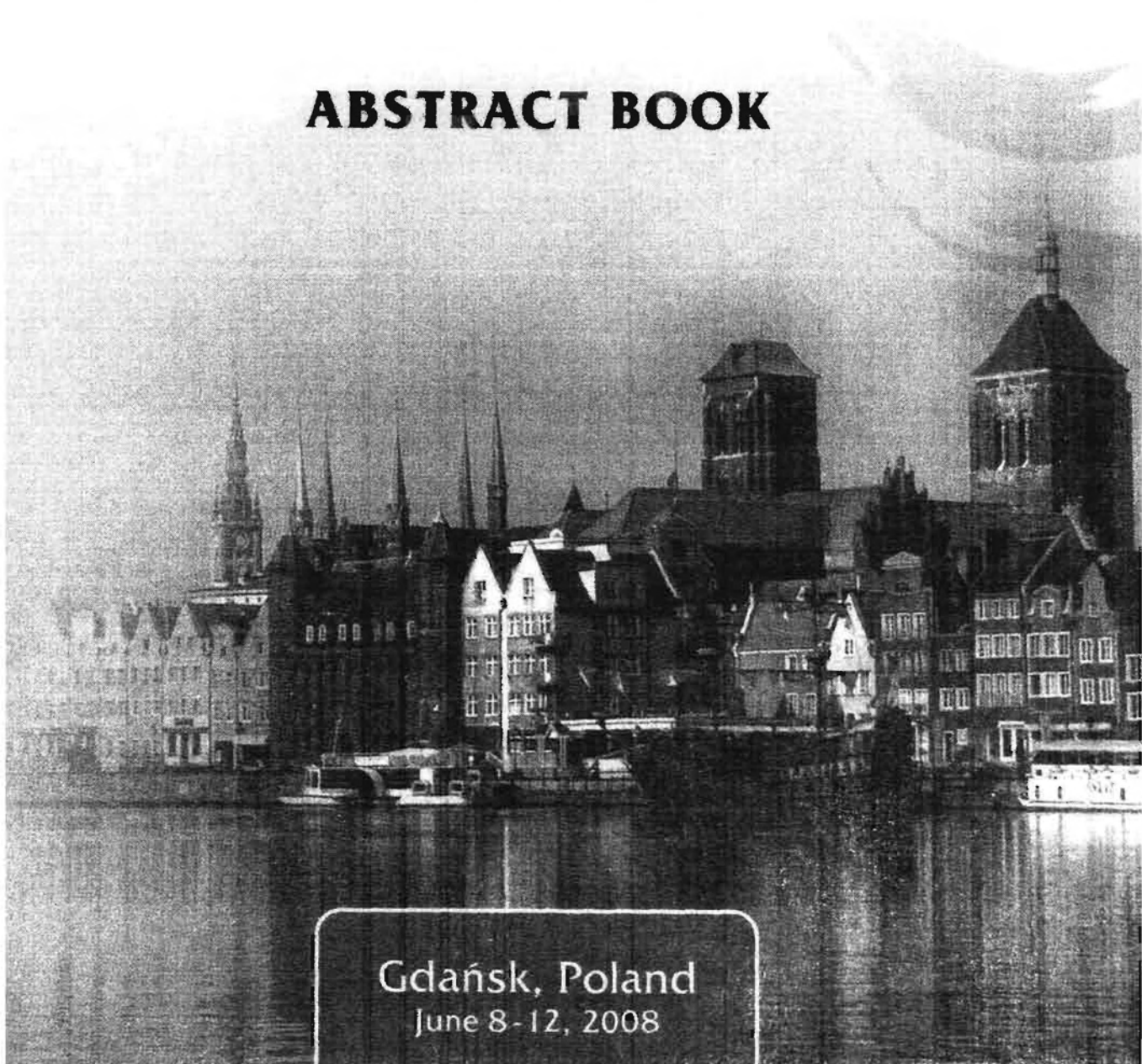
PBA 2008

19th International Symposium
on Pharmaceutical & Biomedical Analysis

SYMPOSIUM CHAIR:

Roman Kaliszan
Medical University of Gdańsk, Poland
Henk Lingeman
Free University Amsterdam, The Netherlands

ABSTRACT BOOK



Gdańsk, Poland
June 8-12, 2008

A STUDY OF THE PHASE BOUNDARY OF SYGETHIN

Liana Orola, Mikelis Veidis, Andris Actins, Reinis Arajs

Faculty of Chemistry, University of Latvia, Riga, Latvia

Approximately one third of all pharmaceutically active substances apparently crystallize as hydrates. Even though the hydrated forms are stable entities, it is advantageous to be able to determine the possibility of loss of moisture and the formation of the anhydrous form of the substance as well as the stability of the hydrate at varying temperature and humidity. The phase transition from hydrate to the anhydrous form and the reverse of this process is quite important in the manufacture of the final product when it is compacted into pill form. The change from one form to the other can in some cases essentially affect the quality of the product. Because the stability of the anhydrous and hydrous phases are temperature and humidity dependant the phase boundary at suitable temperatures and relative humidity, or partial pressure of water vapour, can be used to determine optimal manufacturing condition [1, 2]. In this study the gravimetric approach has been used to determine the equilibrium between hydrate and anhydrous form at various temperatures (10, 20 30°C) and relative humidity. It was determined that the kinetics of phase transition can differ and may be described by an exponential function. Sygethin (dipotassium salt of 4,4'-(1,2-diethyl-1,2-ethanediyl)bisbenzenesulfonic acid) is an analogue of hexestrol devoid of estrogenic effect, can exist as an anhydride or a dihydrate, and was therefore selected for this investigation. A diagram of the phase boundary for sygethin was determined. The phase boundary diagram of sygethin was constructed by plotting partial pressure of water at equilibrium as a function of the rate of transformation, as well as the partial pressure of water at equilibrium as function of mass change. The phase boundary diagram indicates that the effect of the partial pressure of water at equilibrium depend on the temperature of the system.

References

1. S.R. Vippagunta, H.G. Brittain, D.J.W. Grant: Crystalline solids. *Adv Drug Deliv Rev* 2001, 48: 3–26.
2. J.F. Krzyzaniak, G.R. Williams, N. Ni: Identification of phase boundaries in anhydrate/hydrate systems. *J Pharm Sci* 2007, 96: 1270–1281.