

LATVIJAS UNIVERSITĀTE
ĶĪMIJAS FAKULTĀTE

**2-METIL-4-NITROBENZOSKĀBES UN 2-FLUOR-4-
NITROBENZOSKĀBES SOLVĀTU UN POLIMORFU
IEGŪŠANA UN RAKSTUROŠANA**
BAKALaura DARBS

Autors: **Arkādijs Jarmuts**

Studenta apliecības Nr.: **aj15034**

Darba vadītājs: Dr. chem. **Agris Bērziņš**

RĪGA

2018

ANOTĀCIJA

2-metil-4-nitrobenzoscābes un 2-fluor-4-nitrobenzoscābes solvātu un polimorfu iegūšana un raksturošana. Jarmuts A., darba vadītājs vadošais pētnieks Dr. chem. Agris Bērziņš. Bakalaura darbs. 73 lappuses, 66 attēli, 8 tabulas, 3 pielikumi, 50 literatūras avoti. Latviešu valodā.

Bakalaura darbā ir aprakstīti divi nitrobenzoscābes izomēri: 2-metil-4-nitrobenzoscābe un 2-fluor-4-nitrobenzoscābe. Tika atrasta un apkopota informācija par pētītajām vielām, cietvielu kristāliskām formām, polimorfismu un solvātiem. Darbā tika izmantotās šādas fizikālās pētīšanas metodes: pulvera rentgendifraktometrija, diferenciālā skenējošā kalorimetrija (DSK), termogravimetrija (TG), kodolmagnētiskās rezonanses spektroskopija un augsttemperatūras rentgendifraktometrija.

Eksperimentālajā daļā tika sintizēta 2-fluor-4-nitrobenzoscābe no 2-fluor-4-nitrotoluola, iegūtā viela (kopā ar 2-metil-4-nitrobenzoscābi) bija pārkristalizēta no vairākiem šķīdinātājiem. Iegūtās kristāliskās formas identificētas ar pulvera rentgendifraktometru un analizētas, izmantojot iepriekšminētās fizikālās pētīšanas metodes. Izmantojot eksperimentāli iegūtos pulvera rentgendifraktometrijas datus tika noteiktas kristālisko režģu parametri un 2-metil-4-nitrobenzoscābes polimorfu I un II kristāliskā struktūra.

2-METIL-4-NITROBENZOSKĀBE, SOLVĀTI, 2-FLUOR-4-NITROBENZOSKĀBE,
SOLVATĀCIJA, KOFORMĒRI, POLIMORFISMS, STRUKTŪRFORMULU
NOTEIKŠANA

ABSTRACT

Preparation and characterization of 2-methyl-4-nitrobenzoic and 2-fluor-4-nitrobenzoic acid solvates and polymorphs. Jarmuts A, supervisor senior researcher Dr. Chem. Agris Bērziņš. Term paper consists of 73 pages, 66 pictures, 8 tables, 50 literature references. Written in latvian.

This bachelor thesis contains information about two nitrobenzoic acid isomers: 2-methyl-4-nitrobenzoic acid and 2-fluor-4-nitrobenzoic acid. The information about crystalline polymorphism and solvates was found and gathered. The following physical research methods were used in the work: X-ray powder diffraction, differential scanning calorimetry (DSC), thermogravimetry (TG), solid-state nuclear magnetic resonance spectroscopy, and high-temperature chamber.

Experimental part involves the synthesis of 2-fluor-4-nitrobenzoic acid from 2-fluoro-4-nitrotoluene. The resulting substance (as well as 2-methyl-4-nitrobenzoic acid) was recrystallized from several solvents. The obtained crystalline forms were identified by X-ray powder diffraction and analyzed using the above-mentioned methods. Using experimentally obtained X-ray powder diffraction data, crystalline lattice parameters and 2-methyl-4-benzoic acid I un II polymorph forms crystal structure were determined.

2-METHYL-4-NITROBENZOIC, SOLVATES, 2-FLUOR-4-NITROBENZOIC
ACID, SOLVATION, CONFORMERS, POLYMORFISM, STRUCTURE
DETERMINATION

SATURS

APZĪMĒJUMA SARAKSTS	6
IEVADS.....	7
1. LITERATŪRAS APSKATS	8
1.1. Cietvielu formas	8
1.2. Polimorfisms.....	9
1.3. Solvatācija, solvāti un solvatācijas enerģija	11
1.4. Fizikālās pētīšanas metodes.....	14
1.5. Kristālisko formu struktūras un simetrijas noteikšana	16
1.6. Nitrobenzoscābes izomēru visparīgs raksturojums	21
1.7. Starpmolekulārās mijiedarbības un to enerģijas aprakstīšana	22
2. EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA	24
2.1. Izmantotā aparatūra un reaģenti	24
2.2. 2-metil-4-nitrobenzoscābes un 2-fluor-4-nitrobenzoscābes polimorfo formu meklējumi	26
2.3. 2-fluor-4-nitrobenzoscābes sintēze no 2-fluor-4-nitrotoluola	27
2.4. Pulvera rentgendifraktometriskā analīze	27
2.5. Termiskā analīze.....	27
2.6. Cietvielu kodolmagnētiskās rezonanses spektroskopija.....	27
2.7. PXRD mērījumi paaugstinātā temperatūrā (VT-PXRD).....	28
2.8. 2-metil-4-nitrobenzoscābes I un II formas kristālisko struktūru noteikšana un analīze	28
2.9. Starpmolekulāro mijiedarbību enerģijas noteikšana.....	29
3. REZULTĀTI UN TO IZVĒRTĒJUMS	30
3.1. 2-metil-4-nitrobenzoscābes un 2-fluor-4-nitrobenzoscābes šķīdības pārbaude, izmantojot speciālo darbības secības diagrammu.....	30
3.2. 2-metil-4-nitrobenzoscābes polimorfo formu un solvātu meklējumi.....	33
3.2.1. Rezultātu kopsavilkums.....	33

3.2.2. Izejas parauga kristāliskās fāzes raksturošana.....	35
3.2.3. Kristalizācijas, kurās iegūta 2-metil-4-nitrobenzoscābes I polimorfā forma	36
3.2.4. Kristalizācijas, kurās iegūta 2-metil-4-nitrobenzoscābes I un II polimorfās formas maisījums.....	37
3.2.5. Kristalizācijas, kurās iegūta 2-metil-4-nitrobenzoscābes II polimorfā forma.....	41
3.2.6. Kristalizācijas, kurās iegūti 2-metil-4-nitrobenzoscābes solvāti.....	45
3.2.7. 2-metil-4-nitrobenzoscābes polimorfo formu meklējumi paaugstinātā temperatūrā	49
3.2.8. 2-metil-4-nitrobenzoscābes IV polimorfā forma.....	52
3.2.9. 2-metil-4-nitrobenzoscābes V polimorfā forma	55
3.3. 2-metil-4-nitrobenzoscābes I un II formas kristālisko struktūru noteikšana	57
3.4. 2-metil-4-nitrobenzoscābes I un II formas starpmolekulāro mijiedarbību enerģijas aprēķināšana	60
3.5. 2-fluor-4-nitrobenzoscābes sintēzes izvērtējums	62
3.6. 2-fluor-4-nitrobenzoscābes polimorfo formu un solvātu meklējumi	62
3.6.1. Rezultātu kopsavilkums.....	62
3.6.2. Izejas parauga kristāliskās fāzes identificēšana.....	63
3.6.3. Kristalizācijas, kurās iegūta 2-fluor-4-nitrobenzoscābes I polimorfā forma.....	65
3.6.4. Kristalizācijas, kurās iegūta 2-fluor-4-nitrobenzoscābes II polimorfā forma	67
SECINĀJUMI	69
IZMANTOTĀ LITERATŪRA	70
PIELIKUMI.....	74
1. pielikums.....	74
2. pielikums.....	75
3. pielikums.....	77

APZĪMĒJUMA SARAKSTS

2CH₃4NBA – 2-metil-4-nitrobenzoscābe (no angļu valodas 2-methyl-4-nitrobenzoic acid)

2F4NBA – 2-fluor--nitrobenzoscābe (no angļu valodas 2-fluoro-4-nitrobenzoic acid)

ACN – acetonitrils

EtOH – etanols

NMP - 1-metil-2-pirolidons

AFV – farmaceitiski aktīvā viela

DMA – dimetilacetamīds

DMF – dimetilformamīds

DSK – diferenciālā skenējošā kalorimetrija

MeOH – metanols

KMR – kodolmagnētiskā rezonanse

PXRD – pulvera rentgendifraktometrija

THF – tetrahidrofurāns

TG – termogravimetrija

XRD – rentgendifraktometrija

¹H – KMR, PMR – protonu kodolmagnētiskā rezonanse

IEVADS

Mūsdienas ir pieaugusi interese par aktīvo farmaceitisko vielu fizikāli ķīmisko īpašību maiņu, kas orientēts uz zāļu efektivitātes paaugstināšanu. Daudzas aktīvās farmaceitiskās vielas, kā arī izejvielas var eksistēt vairākās polimorfajās jeb kristāliskajās formās. Zinot tās dabu: vielas šķīdību, kušanas temperatūru un kristāliskās formas stabilitāti, ir iespējams iegūt informāciju par līdz šim nezināmām parādībām, paredzēt zāļu vielu izmaiņas, noteikt vielas uzglabāšanas termiņu, kā rezultātā uzlabot zāles efektivitāti un drošumu.

Pēdējos gados gan literatūrā, gan Latvijas Universitātes ietvaros [34] ir pētītas 2-hlor-4-nitrobenzoscābes (CNBA) kristāliskās formas, kā arī tiek meklētas likumsakarības starp dažādām strukturāli līdzīgām molekulām, kas nosaka dažādu kristālisko fāžu, t.sk. polimorfu un solvātu, veidošanos. CNBA izvēle šādam pētījumam ir saistīts ar relatīvi vienkāršo CNBA uzbūvi, līdz ar to tā izvēlēta fundamentāliem pētījumiem par molekulu struktūras ietekmi uz solvātu daudzveidību un polimorfo formu. Kā pētāmo objektu izvēlējas tieši 2-metil-4-nitrobenzoscābi un 2-fluor-4-nitrobenzoscābi, kas pēc uzbūves ir līdzīgas 2-hlor-4-nitrobenzoscābes molekulai.

Izmantojot pulvera rentgendifraktometriju, diferenciālā skenējošā kalorimetriju (DSK) un termogravimetriju (TG), ir iespējamas atrast 2-metil-4-nitrobenzoscābes un 2-fluor-4-nitrobenzoscābes polimorfās un pseidopolimorfās formas, kā arī hidrātus un solvātus.

Gandrīz visos iepriekšējos pētījumos nitrobenzoscābes izomēriem tika konstatēts polimorfisms. Šī parādība ir ļoti svarīgs farmaceitisko preparātu ārstnieciskā efekta nosakošs faktors, tātad ir svarīgi zināt visas iespējamās nitrobenzoscābes izomēru kristāliskās fāzēs un fāžu pārejas, kā arī likumsakarību starp nitrobenzoscābes izomēriem.

Darba mērķis: izmantojot dažādus šķīdinātājus veikt 2-metil-4-nitrobenzoscābes un 2-fluor-4-nitrobenzoscābes polimorfu meklējumus, kā arī raksturot iegūtās kristāliskās formas.

Darba mērķa sasniegšana tika izvirzīti sekojoši **darba uzdevumi:**

- Veikt 2-metil-4-nitrobenzoscābes un 2-fluor-4-nitrobenzoscābes pārkristalizāciju, izmantojot dažādus šķīdinātājus ar atšķirīgām fizikālķīmiskajām īpašībām;
- Veikt 2-fluor-4-nitrobenzoscābes sintēzi no komerciāli pieejamā 2-fluor-4-nitrotoluola;
- Izmantojot rentgendifraktometriskās un termiskās analīzes metodes, izpētīt iegūto solvātu desolvatācijas procesus;
- Identificēt un aprakstīt iegūtās 2-metil-4-nitrobenzoscābes un 2-fluor-4-nitrobenzoscābes kristāliskās fāzes;
- Veikt kristāliskā režģa parametru un kristāliskās struktūras noteikšanu 2-metil-4-nitrobenzoscābes I un II kristāliskajai fāzei.

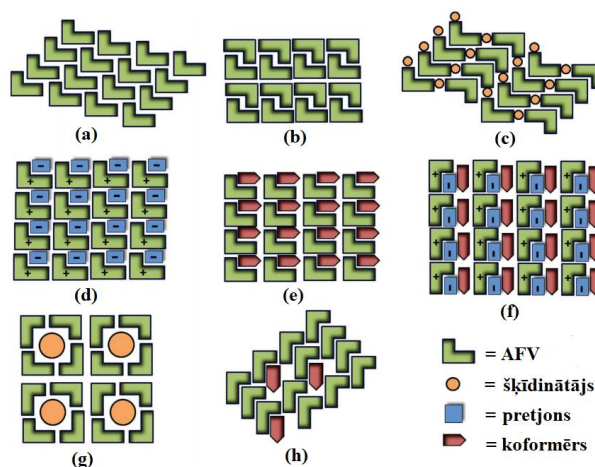
1. LITERATŪRAS APSKATS

1.1. Cietvielu formas

Atkarībā no tā, kā cietvielās sakārtoti atomi vai molekulas, tās iedala – kristāliskās un amorfās vielās. Cietvielu formas savā starpā atšķiras ar vielas molekulu izkārtojumu.

Amorfā stāvoklī molekulas izvietojušās bez noteiktām likumsakarībām. Raksturīga amorfo vielu īpašība ir to izotropija, t. i. vielas īpašību neatkarība no fizikāliem parametriem (mehāniskiem, optiskiem un citiem). Amorfo ķermeņu struktūra ir ļoti līdzīga šķidrums struktūrai. Karsējot amorfo vielu, līdz ar temperatūras paaugstināšanos tā pakāpeniski kļūst mīksta, un tās fizikālās īpašības nepārtraukti mainās. [1]

Kristāliskā stāvoklī vielas ir izkārtotas telpā noteiktā kārtībā. Ja kristālā ir tālā kārtība, tad ir iespējams norobežot tādu minimālo kristāliskās vielas tilpuma elementu, kurā atomu izvietojums atspoguļo vielas kristāliskajai struktūrai raksturīgās īpašības. Mazākā struktūrvienība, kas atkārtojas, tiek dēvēta par elementāršūnu. Vielas kristālrežģi var veidot, izmantojot elementāršūnas paralēlo pārneši (translāciju) visos virzienos. [2]



1.1. att. Iespējamās kristāliskās formas: (a) un (b) polimorfī; (c) solvāts / hidrāts; (d) sāls; (e) kokristāls; (f) joniskais kokristāls; (g) nestehiometriskie savienojumi; (h) cietie šķīdumi (jaukti kristāli) [3].

Kristāliskā stāvoklī viela var eksistēt vairākās fāzēs (sk. 1.1. att.), kas ietver polimorfus (cietas tā paša savienojuma kristāliskās fāzes ar dažāds molekulu izkārtojumu un/vai konformāciju, kas rezultējas atšķirīgā kristāliskajā struktūrā), solvātus (savienojuma cietās kristāliskās fāzes, kurās kristāla struktūrā ir iekļautas arī šķīdinātāja molekulas), kokristālus (cietās kristāliskās fāzes, kas sastāv no vismaz divām cietām neitrālām sastāvdaļām, kas atrodas noteiktos stehiometriskos daudzumos) sāļus (molekulu kompleksi, kas satur joniskas un neitrālas molekulas). [3]

1.2. Polimorfisms

Polimorfisms kristalogrāfijā ir stāvoklis, kad cietais ķīmiskais savienojums pastāv vairāk nekā vienā kristāliskā formā; formas zināmā mērā atšķiras, kā arī tiem piemīt atšķirīgas fizikālās un dažreiz arī ķīmiskās īpašības, lai gan to šķīduma un tvaika fāze ir identiska.

Ķīmisko elementu spēja būt divu vai vairāku vienkāršu vielu formā tiek saukta par allotropiju, lai gan tiek ierosināts, ka allotropijas nozīmi būtu jāierobežo ar dažādu elementu molekulārajām formām, tādām kā skābeklis (O_2) un ozons (O_3). [1]

Tipisks polimorfu formu piemērs – oglekļa, dimanta un lonsdaleīta modifikācijas, kur atomus apvieno kovalentās saites. Polimorfu modifikācijas savā starpā stipri atšķiras. Piemēram, molekulārajos kristālos (organiskās vielas) polimorfisms ir atšķirīgs molekulu sapakojums, kur ir tāda pati strukturālā formula. Pāreja no vienas modifikācijas uz otru notiek bez kovalentās saites sabrukšanas (mainās tikai molekulu konformācija). Šo parādību sauc par konformāciju polimorfismu.

Dažkārt izdala arī tādas polimorfās modifikācijas, kas atšķiras pēc sakārtotības pakāpes. Piemēram, pie augstām temperatūrām ($> -11\text{ }^\circ\text{C}$) benzotiofēna kristāliskā struktūrā esošas molekulas ir orientētas četros dažādos veidos, bet pie zemām temperatūrām benzotiofēna kristāliskā struktūrā visas molekulas ir orientētas vienā konkrētā veidā (pakojuma polimorfisms).

Vēl viens polimorfismu veids ir saistīts ar molekulu vai atomu grupas brīvo rotāciju. NH_4NO_3 kristālos pie $84\text{ }^\circ\text{C}$ notiek polimorfās formas pāreja, ko izraisa NO_3^- jonu rotācija ap trešās kārtas asi. Diapazonā no $125\text{ }^\circ\text{C}$ līdz kušanas temperatūrai NO_3^- un NH_4^+ joni rotē ap masas centru, iegūstot sfērisku formu. [4]

Īpašs polimorfisma veids ir politipija. Politipijas modifikācijas ir identisku divdimensiju strukturālo fragmentu pārklāšanās varianti, kur divi režģa parametri netiek izmainīti, bet trešais dalās bez atlikuma ar konstanti n . [5]

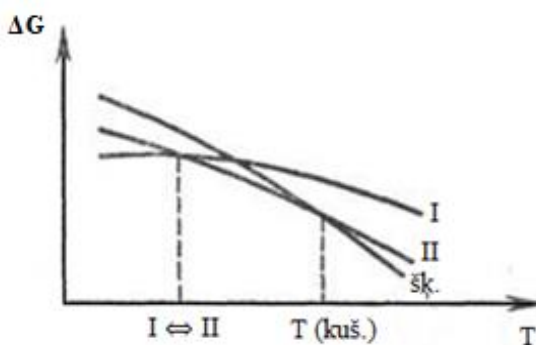
No termodinamikas viedokļa polimorfās modifikācijas parasti sauc par fāzēm. Tiek izdalīti divi polimorfismu veidi. Ja katra no abām polimorfajām formām ir stabila noteiktā temperatūras un spiediena diapazonā, tad šīs polimorfu formas sauc par enantiotropisku sistēmu. Enantiotropas transformācijas bieži notiek tik lēni, ka metastabila forma var pastāvēt bezgalīgi ilgi. Ja viena no divām polimorfajām formām ir termodinamiski nestabila visā temperatūras apgabala zem kušanas temperatūras, tad šīs divas polimorfās formas sauc par monotropisku sistēmu (piemēram, propilbenzola polimorfās formas). Šajā gadījumā ir

iespējama tikai vienpusēja metastabilās formas pāreja uz stabilo. Šai piemērā metastabilu formu var iegūt tikai no pārdzesēta šķīduma vai tvaikiem (resublimācija). [6]

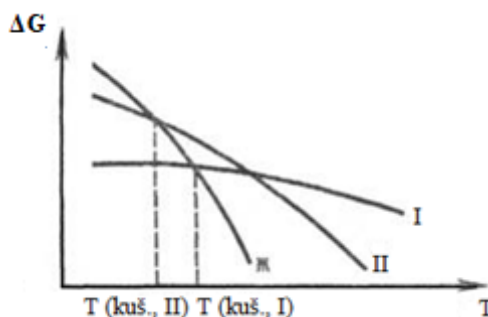
Enantiotropiskā sistēmā katrai kristāliskai fāzei fāžu diagrammā atbilst noteikts stabilitātes apgabals, bet monotropiskā sistēmā šāds apgabals pastāv tikai stabilajai modifikācijai. Šādu fāžu stāvokļa diagrammas interpretācija tiek veikta, izmantojot sakarību starp Gībsa enerģiju G un temperatūru T (nemainīgā spiedienā p).

Kā var redzēt 1.2. un 1.3. att., jebkurā temperatūrā T fāze ar minimālu enerģiju G ir stabila, respektīvi, 1.2. att. ir parādīta enantiotropiska sistēma starp I un II kristālisko fāzi, bet 1.3. att. ir parādīta monotropiska sistēma starp I un II kristālisko fāzi. [8]

Termodinamikā eksistē pirmās un otrās kārtas polimorfu pārejas. Otrās kārtas polimorfu pārejas (atšķirībā no pirmās kārtas) nav saistītas ar stiprām entropijas izmaiņām, kā arī īpatnējā siltumietilpība tādā pārejas punktā iet caur augstu un asu maksimumu. Otrās kārtas polimorfu pārejai ir raksturīgas tikai nelielas kristāliskās struktūras izmaiņas, bet dažos gadījumos šādas izmaiņas pat vispār nav.



1.2. att. Brīvās enerģijas izmaiņas (G) atkarībā no temperatūras (T) I un II kristāliskai fāzei un šķīdram fāzei: attēlā parādīta enantiotropiskā sistēma starp I un II kristālisko fāzi [7]



1.3. att. Brīvās enerģijas izmaiņas (G) atkarībā no temperatūras (T) I un II kristāliskai fāzei un šķīdram fāzei: attēlā parādīta monotropiskā sistēma starp I un II kristālisko fāzi [7]

Saskaņā ar Ostvalda likumu, pārkristalizējot molekulu no kāda šķīdinātāja, vispirms veidosies metastabilā fāze, jo tā ir vistuvāk šķīdumam brīvas enerģijas ziņā. Augstākas brīvās enerģijas dēļ, metastabilā stāvoklī vielai ir paaugstināta šķīdība. [9]

Tā kā šķīdināšana ir limitējošā stadija aktīvās vielas uzsūkšanās procesā no kuņģa-zarnu trakta, metastabilai fāzei bieži ir lielākā nozīme bioloģiskās pieejamības ziņā nekā stabilai fāzei un tā ir piemērotākas aktīvo farmaceitisko vielu pagatavošanai gadījumā, kad vielas šķīdība ir maza.

1.3. Solvatācija, solvāti un solvatācijas enerģija

Daudzos rūpnieciskās pārstrādes posmos, piemēram, vielu atdalīšanai vai attīrīšanai, vielu pārkristalizē no dažādiem šķīdinātājiem vai šķīdinātāja tvaikiem. Šajos procesos molekulas vai joni var saistīties ar šķīdinātāja molekulām, veidojot savienojumus, ko sauc par solvātiem (no latīņu valodas - izšķīdināt). Šo procesu sauc par solvatāciju. Īpašos gadījumos, kad kā šķīdinātāju izmanto ūdeni, šos savienojumus sauc par hidrātiem, un to veidošanās process ir hidratācija. [10]

Organisko šķīdinātāju īpašība veidot solvātus ar cietvielas molekulām ir atkarīga no šķīdinātāju spējas veidot vairākas vidēji stipras un vājas ūdeņraža saites starp cietvielas un šķīdinātāja molekulām. Tādā veidā šķīdinātājs stabilizē vielas kristālisko struktūru. [46]

Eksistē trīs visbiežāk izmantotās metodes solvātu iegūšanai, kas ir līdzīgas tīru polimorfu formu iegūšanas metodēm:

- kristalizācija no šķīdinātāja;
- kristalizācija no šķīdinātāju maisījuma;
- kristalizācija ar tvaiku difūzijas metodi

Solvāta ķīmiskās un fizikālās īpašības ir atkarīgas no šķīdinātāja molekulu mijiedarbības. Piemēram, ātras kristalizācijas gadījumā, šķīdinātāja molekulas nesaistās ar pamatvielu, bet tiek ieslēgtas kristālā. Protams, plašāko pētniecisko interesi izraisa solvāti, kur tika iegūtas pilnīgi jaunas vai ievērojami atšķirīgas kristāliskās struktūras. [47]

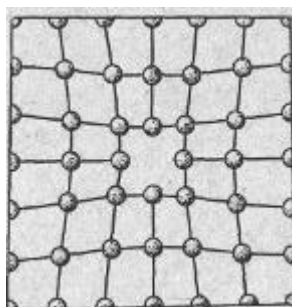
Atkarībā no tā, kā šķīdinātāja molekulas iesaistās kristāliskajā režģī (vai nu sakārtotā, vai nesakārtotā veidā), kad viela pāriet no cietās fāzes uz šķīdumu, veidojas stehiometriskie un nestehiometriskie solvāti. Stehiometriskos solvātos šķīdinātāja molekulu un pamatvielu attiecība ir konstanta (vesels skaitlis). Visizplatītākā stehiometrija organisko vielu hidrātu gadījumā ir 1:1 (monohidrāts).

Desolvatējot stehiometriskos solvātus, pastāv diezgan liela iespēja, ka izveidosies viena no vielas polimorfajām formām vai amorfā fāze. Nestehiometriskajos solvātos pastāv iespēja, ka izveidoties mijiedarbībai starp pamatvielas molekulām un dažādām šķīdinātāja molekulām, protams ja šķīdinātāja molekulu izmēri un vielas kristāliskā struktūra to pieļauj. [49]

Par izostrukturālo desolvātu sauc kristālisko formu, kuras struktūra ir līdzīga attiecīgajai solvāta struktūrai un kas iegūstama desolvatējot attiecīgo solvātu. Desolvāts ātri tiecas saistīt atpakaļ šķīdinātāja molekulas, kā rezultātā ir iespēja iegūt solvātu ar līdzīgu pamatvielas kristālisko struktūru. Šādus solvātus definē par izomorfiem solvātiem. [48]

Solvatācijas process ir termodinamiski efektīvs tikai tad, ja šķīduma kopējā Gibbsa enerģija ir mazāka nekā atsevišķa šķīdinātāja vai cietvielas Gibbsa enerģija (sk. 1.5. att.). Tomēr ir svarīgi atcerēties, ka negatīvā Gibbsa enerģija norāda uz patvaļīgu procesu, bet nesniedz informāciju par šķīšanas ātrumu. [11]

Solvatācija ietver vairākus posmus ar dažādām enerģijas pārejām. Pirmkārt, lai izveidotu izšķīdušās vielas molekulāro dispersiju šķīdinātājā (veiktu pamatvielas izmaiņas), šķīdinātājam jāsameklē brīvas vietas pamatvielas kristālrežģī, ko mēdz dēvēt par “caurumiem” (sk. 1.4. att.).



1.4. att. Brīva vieta pamatvielas kristālrežģī, “caurums” [50]

Ja “caurumu” skaits ir liels, tad sistēmā samazinās mijiedarbība un palielinās šķīdinātāja sakārtotība. No tā var secināt, ka stipra mijiedarbība starp šķīdinātāja molekulām apgrūtina “cauruma” veidošanu.

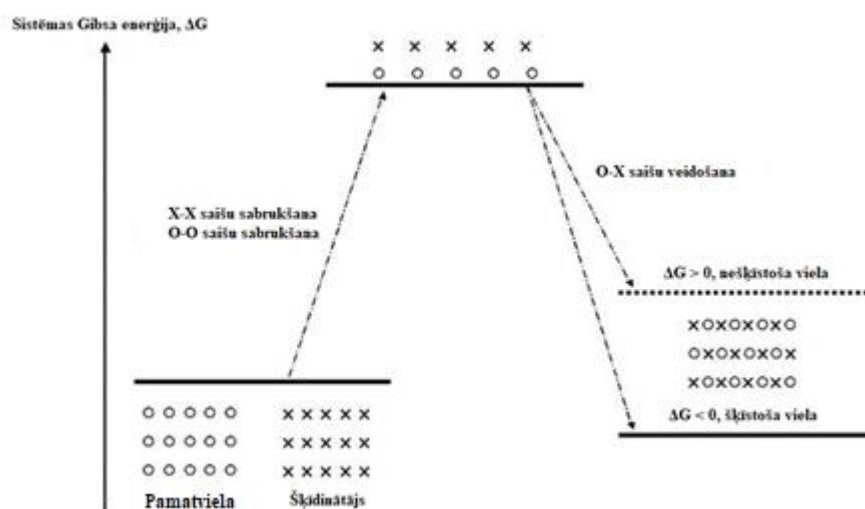
Otrkārt, izšķīdinātai daļai ir jāatdalās no kopējās masas. Sākumā sistēmas mijiedarbība samazinās un līdz ar to samazinās arī sistēmas entropija, bet, kad izšķīdināta daļiņa nonāk “caurumā”, rodas entropijas pieaugums. Šķīduma sistēmas entalpija vai entropija ir šķīduma entalpija (entalpija), no kuras atņem atsevišķu pamatvielas entalpiju (entalpiju). [12]

$$\Delta H^\circ \text{ sist.} = \sum(n_{\Delta} H^\circ) \text{ šķ.} - \sum(n_{\Delta} H^\circ) \text{ pamatviela.} \quad (1.1.)$$

$$\Delta S^\circ \text{ sist.} = \sum(n_{\Delta} S^\circ) \text{ šķ.} - \sum(n_{\Delta} S^\circ) \text{ pamatviela.} \quad (1.2.)$$

Summārās entalpijas un entropijas izmaiņas (ΔH° , ΔS°) sauc par solvatācijas enerģiju. Spēcīga šķīdinātāja-pamatvielu mijiedarbība padara solvatācijas procesu efektīvāku. [14]

Solvatācijas entalpija var palīdzēt izskaidrot, kāpēc solvatācija notiek ne ar visiem pamatvielas kristālrežģiem. Kopējā šķīduma entalpija (reakcijas siltumefekts), kas ir mazāka par 0, atbilst jonam, kas varētu izšķīst, bet liela pozitīva vērtība nozīmē, ka solvatācija nenotiks (sk. 1.4..att.).



1.5. att. Gībsa enerģijas izmaiņas solvatācijas procesā

Atkarībā no šķīdinātāja-pamatvielas mijiedarbības, solvāti var rasties dažādos ceļos:

- **Jonu-dipola mijiedarbība**

Izšķīdinot vielas ar jonu struktūru, šķīdinātāja molekulas saistītas pie joniem elektrostatiskās pievilkšanās rezultātā.

- **Donoru-akceptoru mijiedarbība**

Izšķīdušās vielas joni parasti darbojas kā akceptori, bet šķīdinātāja molekulas kalpo kā elektronu pāru donori. Šāda mijiedarbība var būt saistīta tikai ar šķīdinātājiem, kuru molekulās ir nedalīti elektronu pāri.

- **Dipola-dipola mijiedarbība**

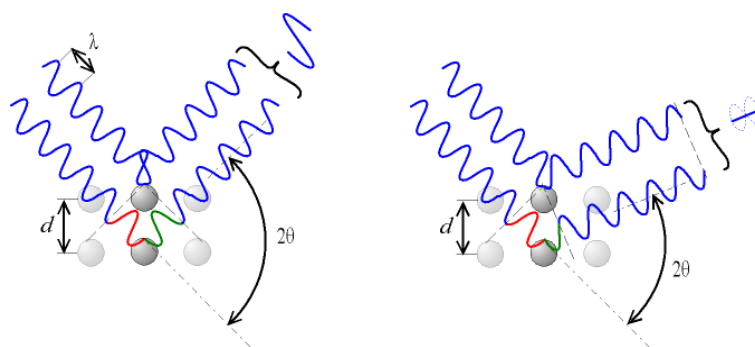
Izšķīdinot vielas ar molekulāro struktūru, solvāti veidojas dipola-dipola mijiedarbības dēļ.

1.4. Fizikālās pētīšanas metodes

Pulvera rentgendifraktometrija

Pulvera rentgendifraktometriju ir ātra, efektīva un nesagraujoša metode cietu pulverveida paraugu fāžu identificēšanai un kvantificēšanai. Metodi izmanto kristālisko materiālu fāžu identificēšanai, kā arī ar šo metodi ir iespējams arī iegūt informāciju par daļiņu izmēriem un daļiņu izmēru sadalījumu.

Pulvera rentgendifraktometrijā paraugu apstaro ar rentgenstariem un mēra caurgājušā vai atstarotā starojuma intensitāti atkarībā no atstarošanas leņķa. Leņķus starp rentgenstarojuma avotu, paraugu un starojuma detektoru mēra ar goniometru. [23]



1.6. att. Brega likuma grafisks attēlojums[23]

Rentgenstaru fotons, ietriecoties vielas atomā, izraisa sekundāro emisiju ar tādu pašu frekvenci (elastīgā izkliede (dispersija)). Sekundāri izstarotie viļņi interferē cits ar citu, veidojot difrakcijas ainu. Rentgenstaru viļņu garumi ir salīdzināmi ar starpatomu attālumiem kristālos (~150 pm). Interferences iedarbībā izkliedētā starojuma intensitāte pastiprinās, ja fāžu nobīde ir proporcionāla 2π .

Šo nosacījumu apraksta Brega likums, kas aprakstīts vienādojumā (1.3.):

$$n\lambda = 2d\sin\theta \quad (1.3.)$$

kur:

- n – veseli, pozitīvi skaitļi (1, 2, 3...)
- λ – rentgenstaru viļņa garums, Å
- d – kristāla starpplākšņu attālums, Å
- θ - leņķis starp krītošo starojumu un kristālrežģa plakni, °

Atkarībā no 2θ leņķa, fāžu nobīde izraisa intensitātes palielināšanos 1.6. att. (pa kreisi), vai atstarotā starojuma dzēšanu (pa labi).

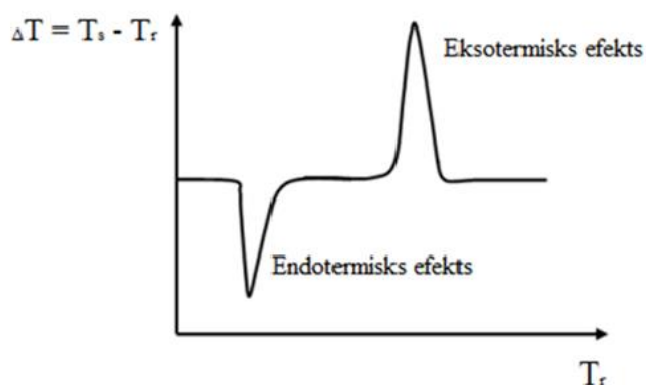
Diferenciālā skenējošā kalorimetrija (DSK) un termogravimetrija (TG)

DSK/TG ļauj noteikt kritiskos jebkuras vielas uzglabāšanas apstākļus, iespējamās fāžu pārejas karsēšanas vai dzesēšanas laikā, vielā sorbēto mitruma vai citu gaistošu komponentu (piemēram, organisko šķīdinātāju) daudzumu. [29]

Ar šo metodi ir iespējams izmērīt sekojošos termiskos efektus:

- kušanu;
- kristalizācijas fāžu pārejas;
- rekristalizāciju;
- sublimāciju;
- dehidratāciju;
- desolvatāciju.

Fāžu pāreja atbilst endotermiskam vai eksotermiskam procesam, kas derivatogrammā parādās kā termiskais efekts pozitīvā vai negatīvā virzienā (1.7. att.).



1.7. att. Endotermiskie un eksotermiskie efekti, kas ir redzami DSK līknē. T_s – analizējamā parauga temperatūra, T_r – references parauga temperatūra, ΔT – temperatūras starpība starp analizējamo un references paraugu (pielāgots no literatūras [30]).

Visiem diferenciāli skenējošajiem kalorimetriem ir divas mērījumu šūnas: viena ir domāta tīģelim ar analizējamo paraugu, bet otrajā – salīdzināšanas šūnā – kurā ievieto vai nu tukšu tīģeli, vai arī tīģeli ar salīdzināšanas paraugu – etalonu. [28]

Kodolmagnētiskās rezonanses spektroskopija

Kodolu magnētisko rezonansi izmanto vielas uzbūves un molekulārās struktūras pētīšanā (it sevišķi organiskajā ķīmijā) kā ļoti informatīvu spektroskopijas metodi. Uzņemot KMR spektrus, var mainīt vai nu spēcīga (parasti supravadoša) elektromagnēta viendabīga magnētiskā lauka intensitāti pie pastāvīga radioviļņu garuma, vai arī izmantot pastāvīgo magnētu un mainīt radioviļņu garumu. [15]

KMR signāls ir atkarīgs arī no katra konkrētā kodolu veida atrašanās vietas molekulā, jo pārējie molekulas atomi un ķīmiskās saites var samazināt magnētiskā lauka iedarbību uz atomu (ko sauc par signāla ķīmisko nobīdi). KMR spektroskopijas metode ne tikai ļauj novērot dažādu specifisku elementu kodolus, bet arī ļauj identificēt atšķirīgas funkcionālās grupas molekulā, balstoties uz ķīmiskajām nobīdēm. [27]

1.5. Kristālisko formu struktūras un simetrijas noteikšana

Lai identificētu atkārtojošās molekulu daļas un vienkāršotu gan datu vākšanu, gan pārējos aprēķinus, kristālogrāfijā kristālu raksturošanai izmanto simetriju. Objekts tiek uzskatīts kā simetrisks attiecībā uz transformāciju, ja objekts, pēc transformācijas ir identisks sākotnējam stāvoklim.

Kristālogrāfijā lielāko daļu simetrijas veidu var aprakstīt kā vienkāršas objekta kustības, piemēram, rotācija vai translācija. Šādu kustību sauc par simetrijas operāciju. Simetrijas operācijas var pārvest kristālrežģi jaunā stāvoklī, pie tam jaunais stāvoklis būs ekvivalents iepriekšējam. Simetrijas operācija ir saistīta ar noteiktu ģeometriskais elementu – simetrijas elementu. Simetrijas pamatelementi ir simetrijas plakne, simetrijas ass un simetrijas vai inversijas centrs. [16]

Simetrijas ass atbilst simetrijas operācijai – pagriešanai un/vai rotācijai. Pagriešanas leņķi var aprēķināt pēc formulas (1.4.):

$$\phi = \frac{2\pi}{n} \quad (1.4.)$$

kur:

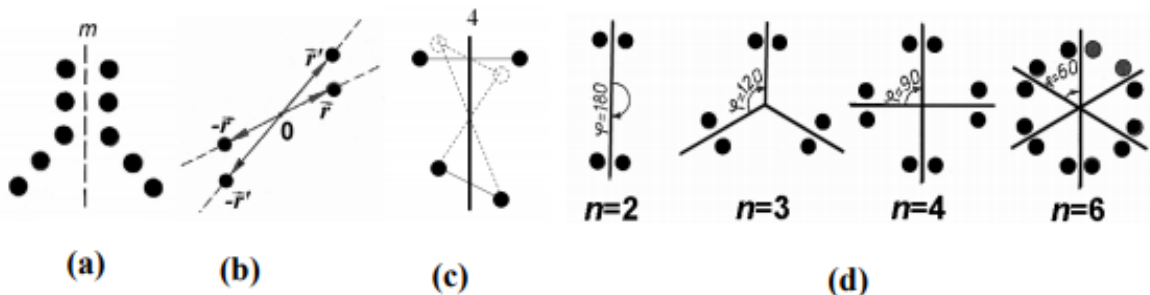
- n ir veseli, pozitīvi skaitļi (2, 3, 4 vai 6) - simetrijas ass kārtā;
- ϕ - pagriešanas leņķis.

Punktu kopa vai ķermenis atgriežas sākumstāvoklī, ja $n = 1$ un $\phi = 360^\circ$.

Simetrijas plaknes operācija - atspoguļošanas simetrijas operācija, respektīvi, viena punktu kopa ir otras punktu kopas attēls plakanā spogulī. Simetrijas plakni apzīmē ar burtu m .

Punkts ap kuru var savienot ar taisnēm visus citus punktus pa pāriem sauc par simetrijas centru. Simetrijas centru parasti apzīmē ar burtu i .

Parastais kristāls sastāv no atomiem, kas izvietoti noteiktā kārtībā, kas periodiski atkārtojas. Šī iemesla dēļ kristālu uzskata par bezgalīgu atomu kopu periodiski novietotu telpā. Atomu kopa satur papildus simetrijas elementus: slīdplaknes, skrūves asis un translācijas asis (sk.1.8.att.). [17]



1.8. att. Simetrijas elementi: (a) simetrijas plakne m ; (b) simetrijas centrs; (c) ceturtās kārtas inversijas ass; (d) I, II, IV un VI kārtas simetrijas ass (pielāgots no literatūras[17]).

Translācijas ass simetrijas operācija ir translācijai, kuru uzdot translācijas vektori. Translāciju par mazāko kādā virzienā iespējamo attālumu sauc par elementāro translāciju un attiecīgo vektoru – par elementārās translācijas vektoru. Vektora moduli sauc par translācijas periodu. Katrā kristāliskā režģī ir trīs translācijas vektori: a , b un c . Translējot trīs translācijas vektorus visos trijos virzienos, var iegūt paralēlskaldni, ko nosaka šie vektori. Tādu režģi sauc par Bravē režģi, bet minēto paralēlskaldni – par elementāro šūnu (sk. 1.9. att.). [18]

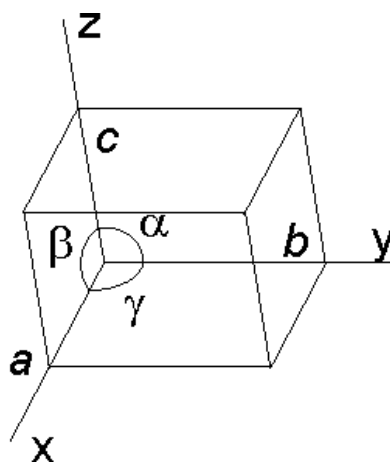
Elementāro šūnu izvēlas ar sekojošiem nosacījumiem:

- 1) taisniem leņķiem starp šūnas šķautnēm jābūt pēc iespējas vairāk;
- 2) šūnas simetrijai jāsakrīt ar režģa simetriju;
- 3) šūnas tilpumam jābūt minimālam.

Skrūves ass ir simetrijas elements, kam atbilst pagriešana pa leņķi $360^\circ/n$ (n ir veseli, pozitīvi skaitļi = 2, 3, 4, 6) ap kādu asi un vienlaikus arī pārvietošana šīs ass virzienā. Skrūves asi apzīmē ar cipariem 2, 3, 4, 6 un indeksu, kas parāda pārvietojumu ass virzienā vienībās T/n , kur T ir identitātes jeb atkārtotāšanās periods. [19]

Piemēram, apzīmējums 2_1 nozīmē, ka reizē ar pagriešanu par $360^\circ/2 = 180^\circ$ ($n=2$) notiek translācija par $1/2$ no identitātes perioda. [20]

Slīdplaknei jeb slīdošās atstarošanās plaknei atbilst salikta simetrijas operācija, kas sastāv no atspoguļošanās kādā plaknē un translācijas paralēli spoguļplaknei. Slīdošās atstarošanās plaknes apzīmē ar burtiem a , b , c (atkarībā no translācijas virziena). Ja pārnese notiek kādā no šūnas skaldņu diagonāļu virzieniem tad slīdplakni apzīmē ar burtu d (ja pārnese notiek par $1/4$ no diagonāles garuma) un ar burtu n (ja pārnese notiek par $1/2$ no diagonāles garuma). [21]



1.9. att. *Kristālrežģa elementāršūna*

Režģu tipus var sadalīt uz 7 singonijām ar sekojošiem simetrijas elementiem:

- triklīnā singonija – simetrijas asu un plakņu nav, iespējams simetrijas centrs;
- monoklīnā singonija – viena otrās kārtas ass vai simetrijas plakne (vai arī abas vienlaikus);
- ortorombiskā singonija – vairākas otrās kārtas asis vai plaknes;
- trigonālā jeb romboedriskā singonija – viena trešās kārtas simetrijas vai inversijas ass;
- tetragonālā singonija – viena ceturtais kārtas simetrijas vai inversijas ass;
- heksagonālā singonija – viena sestās kārtas simetrijas vai inversijas ass;
- kubiskā singonija – trīs savstarpēji perpendikulāras ceturtais kārtas simetrijas vai inversijas asis, kā arī četrās trešās kārtas asis. [22]

Katrā singonijā ir primitīvs režģis ar primitīvu šūnu (P) – paralēlskaldni, kura formu nosaka attiecīgā simetrijas elementu kombinācija. Dažās singonijās arī iespējami salikti režģi ar saliktu šūnu. [24]

Visi kristāli, kuriem raksturīga viena un tā pati simetrijas elementu kombinācija, pieder pie vienas simetrijas klases jeb kristālu klases. [25]

Iedalot kristālus klasēs, tiek izmantotas simetrijas elementu kombinācijas, bet simetrijas elementi tiek piesaistīti vienam punktam. Tāpēc, ka kristālam ir periodiskā struktūra, ir nepieciešams ņemt vērā arī pārvietošanas simetrijas elementus. Tad visu simetrijas elementu kombinācijas skaits būs daudz lielāks par klašu skaitu un tās kombinācijas veido telpisko grupu.

Telpisko grupu apzīmē ar lielo burtu, kas norāda uz režģa tipu (P, A, F un citi), pēc tam seko punktgrupu simbols, kurā rotācijas un atstarošanas elementi ir pagarināti, iekļaujot skrūves asi un slīdplakni. [26]

Kristālisko vielu telpiskās grupas ^[31]

Singonija	Laue kristālu klase	Telpiskās grupas
Triklīnā singonija	<i>1</i>	<i>P1, P-1</i>
Monoklīnā singonija	<i>2/m</i>	<i>P2, P2₁, C2, Pm, Pc, Cm, Cc, P2/m, P2₁/m, C2/m, P2/c, P2₁/c, C2/c</i>
Rombiskā singonija	<i>mmm</i>	<i>P222, P222₁, P2₁2₁2, P2₁2₁2₁, C222₁, C222, F222, I222, I2₁2₁2₁, Pm m2, Pmc2₁, Pcc2, Pma2, Pca2₁, Pnc2, Pmn2₁, Pba2, Pna2₁, Pnn2, C mm2, Cmc2₁, Ccc2, Amm2, Aem2, Ama2, Aea2, Fmm2, Fdd2, Imm2, Iba2, Ima2, Pmmm, Pnnn, Pccm, Pban, Pmma, Pnna, Pmna, Pcca, Pbam, Pecn, Pbcm, Pnnm, Pmmn, Pbcn, Pbca, Pnma, Cmcm, Cmc e, Cmmm, Cccm, Cmme, Ccce, Fmmm, Fddd, Immm, Ibam, Ibaa, I mma</i>
Trigonālā jeb romboedriskā singonija	<i>3</i>	<i>P3, P3₁, P3₂, R3, P3, R3</i>
	<i>3m</i>	<i>P312, P321, P3₁12, P3₁21, P3₂12, P3₂21, R32, P3m1, P31m, P3c1, P 31c, R3m, R3c, P31m, P31c, P3m1, P3c1, R3m, R3c</i>
Tetragonālā singonija	<i>4/m</i>	<i>P4, P4₁, P4₂, P4₃, I4, I4₁, P4, I4, P4/m, P4₂/m, P4/n, P4₂/n, I4/m, I4₁ /a</i>
	<i>4/mmm</i>	<i>P422, P4₂12, P4₁22, P4₁2₁2, P4₂22, P4₂2₁2, P4₃22, P4₃2₁2, I422, I4₁ 22, P4mm, P4bm, P4₂cm, P4₂nm, P4cc, P4nc, P4₂mc, P4₂bc, I4mm, I 4cm, I4₁md, I4₁cd, P42m, P42c, P4₂m, P4₂c, P4₂m2, P4c2, P4b2, P 4n2, I4m2, I4c2, I42m, I42d, P4/mmm, P4/mcc, P4/nbm, P4/nnc, P4/ mbm, P4/mnc, P4/nmm, P4/mcc, P4₂/mmc, P4₂/mcm, P4₂/nbc, P4₂/ nnm, P4₂/mbc, P4₂/mnm, P4₂/nmc, P4₂/ncm, I4/mmm, I4/mcm, I4/a md, I4₁acd</i>
Heksagonālā singonija	<i>6/m</i>	<i>P6, P6₁, P6₅, P6₂, P6₄, P6₃, P6, P6/m, P6₃/m</i>
	<i>6/mmm</i>	<i>P622, P6₁22, P6₅22, P6₂22, P6₄22, P6₃22, P6mm, P6cc, P6₃cm, P6₃ mc, P6m2, P6c2, P62m, P62c, P6/mmm, P6/mcc, P6₃/mcm, P6₃/mm c</i>
Kubiskā singonija	<i>m3</i>	<i>P23, F23, I23, P2₁3, I2₁3, Pm3, Pn3, Fm3, Fd3, Im3, Pa3, Ia3</i>
	<i>m3m</i>	<i>P432, P4₃2, F432, F4₃2, I432, P4₃2, P4₃2, I4₃2, P43m, F43m, I 43m, P43n, F43c, I43d, Pm3m, Pn3m, Pm3m, Pn3m, Fm3m, Fm3c, Fd3m, Fd3c, Im3m, Ia3d</i>

Ritvelda metodes pamatvienādojums

Tā kā pulvera difrakcijas ainas ir atsevišķu signālu kopa, kura savstarpēji pārklājas uz vienmērīga fona, tad ir jāatrod metodes un piegājieni, lai formulēt un precizēt atomu novietojuma sākotnējo tuvinājumu, kā arī secīgi precizēt kristālisko struktūru.

Sākuma modelis, kas ir nepieciešams, lai palaistu pirmo ciklu, sastāv no vielas struktūras un kristāliskā fāzes difrakcijas ainām. Šī procesa laikā katram signālam eksperimentāli uzņemtajā rentgendifraktogrammā tiek piešķirti Millera indeksi (h, k un l).

Lai precizētu kristālisko struktūru, izmantojot Ritvelda metodi, tika izmantotas kristāliskās fāzes difrakcijas ainas. Ja 2θ vietā izmanto speciālu indeksu i , tad var ievest sekojošu vienādojumu:

$$2\theta_i = 2\theta_0 + i \cdot \Delta 2\theta, \text{ kur } i \in [0, \dots, N - 1], \quad (1.5.)$$

kur:

- $2\theta_0$ – mērījuma sākuma leņķis;
- $\Delta 2\theta$ - mērījuma solis;
- i – norādītā rentgendifraktogrammas punkta numurs;
- N - rentgendifraktogrammas punktu kopējais skaits;

Tad izmērīta punktā i intensitāte y sastāv no divām komponentēm:

$$y_i (\text{eksp.}) = y s_i (\text{eksp.}) + y b_i (\text{eksp.}), \quad (1.6.)$$

kur:

- $y_i (\text{eksp.})$ - novērojamā intensitāte punktā i ;
- $y s_i (\text{eksp.})$ - intensitāte, ko nosāka kristāliskās fāze struktūra punktā i ;
- $y b_i (\text{eksp.})$ - fona intensitāte punktā i ;

Tad N atsevišķas intensitātes vērtības tiek aprakstītas, izmantojot noteiktu modeļa funkciju ar precizēšanas parametru skaitu M ($M \ll N$). Tā ir definēta samērā sarežģītā veidā, kā arī ir atkarīga no kristāliskas struktūras un iekārtas parametriem. [45]

Šī modeļa komponenti, kas ietekmē aprēķināto intensitāti y_{ci} rentgendifraktogrammas punktā i , faktiski veido pamatvienādojumu struktūras uzlabošanai ar Ritvelda metodi:

$$y_{ci} = s \sum_{hkl} LP(2\theta_{hkl}) M_{hkl} |F_{hkl}|^2 F_{prof}(2\theta_i - 2\theta_{hkl}) P_{hkl} A + y_{bi}, \quad (1.7.)$$

kur:

- s - mēroga koeficients;
- $LP(2\theta_{hkl})$ – Lorenca faktors;
- M_{hkl} – plaknes multiplicitātes faktors;
- F_{prof} - hkl refleksa profila funkcija punktā i ;
- $|F_{hkl}|^2$ – hkl refleksa strukturālais faktors;

P_{hkl} - tekstūras plaknes parametrs;

A - absorbcijas koeficients;

y_{bi} - fona intensitāte punktā i .

Ritvelda metodes būtībā ir mazāko kvadrātu metode, kurā aprēķinātā difrakcijas aina tiek pieskaņota eksperimentāli nomērītai. [44]

Struktūras noteikšanu sāk ar elementāršūnas parametru noteikšanu (a , b , c , α , β un γ), analizējot refleksu pozīcijas pulvera parauga rentgendifraktogrammā, ko sauc par indeksēšanu.

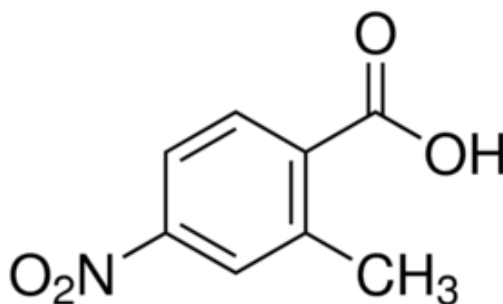
Atkarībā no stratēģijas, kas ir piemērota pulvera rentgendifraktoqrammas sniegtās informācijas indeksēšanai, ņem vērā nomērītās signālu maksimumu pirmajiem 20-30 rentgendifrakcijas signāliem pie mazākajiem difrakcijas 2θ leņķiem.

Nākamais posms (pēc elementāršūnas noteikšanas) ir informācijas sagatavošana telpiskās grupas noteikšanas un struktūras atrisināšanai, izmantojot profila pielāgošanas metodes, piemēram, Pauli vai Le Baila metodi. Zinot elementāršūnas tilpumu un telpiskās grupas kopu, var aprēķināt asimetriskās vienības saturu.

Kā rezultātā, Ritvelda metodes mērķis ir atrast kristālisko struktūru, kas atbilstu pēc iespējas zemākajam R-faktoram, kā arī būtu ekvivalenta, pētot $R(G)$, lai atrastu globālo minimumu, kur G apzīmē mainīgo lielumu kopu, kas aprasta struktūru. [43]

1.6. Pētīto nitrobenzskābes izomēru vispārīgs raksturojums

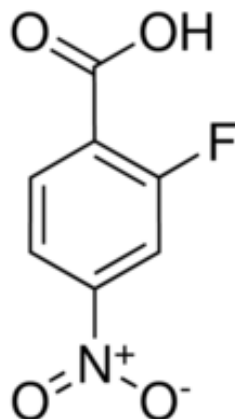
2-metil-4-nitrobenzskābe



1.10. att. 2-metil-4-nitrobenzskābes struktūrformula [33]

2-metil-4-nitrobenzoscābe ir viens no benzoscābes atvasinājumiem, kas līdz šim nav plaši aprakstīts literatūrā. Tā ir dzeltenīga, kristāliska viela ar molmasu 181,15 g/mol. [32] Labi šķīst DMSO, dioksānā un DMF. Mēreni šķīst DMA, metanolā, etanolā, i-propanolā, THF, hloroformā, 3-pentanonā, ACN, acetonā, acetofenonā, skudrskābē, NMP, etilacetātā, etiķskābē, un n-propanolā. Mazšķīstoša vai praktiski nešķīstoša 2-metil-4-nitrobenzoscābe ir toluolā un ksilolā. [34]

2-fluor-4-nitrobenzoscābe



1.11. att. 2-fluor-4-nitrobenzoscābes struktūrformula [36]

2-fluor-4-nitrobenzoscābe ir viens no benzoscābes atvasinājumiem, kas līdz šim nav plaši aprakstīts literatūrā. Tā ir balta, kristāliska viela ar molmasu 185,11 g/mol. [35]

2-fluor-4-nitrobenzoscābe labi šķīst DMSO un DMF. Mēreni šķīst DMA, metanolā, etanolā, i-propanolā, ACN, acetonā un etilacetātā. Mazšķīstoša vai praktiski nešķīstoša 2-metil-4-nitrobenzoscābe ir toluolā, n-propanolā un 3-pentanonā.

1.7. Starpmolekulārās mijiedarbības un to enerģijas aprakstīšana

PIXEL metode ir algoritms, lai aprēķinātu starpmolekulārās mijiedarbības enerģiju. Metode ir balstīta uz daļēji empīrisku aprēķinu procedūru, kurā tiek ņemts vērā viss molekulas elektronu lādiņa blīvums, nevis tikai atsevišķi kodoli un punktu kopas.

Aprēķinos ir iekļauti elektrostatiskie un atgrūšanas spēki, kā arī dispersijas un polarizācijas spēki, jo metode galvenokārt paredzēta organisko molekulu pētīšanai. PIXEL aprēķini spēj veikt arī vairākus citus uzdevumus, tostarp pakojuma analīzi un kristālā esošā pakojuma paredzēšanu. PIXEL metode aprēķina Kulona, polarizācijas, dispersijas un atgrūšanas enerģiju starp ļoti sīkām atsevišķām daļiņām – molekulām (atomiem, joniem). Mijiedarbojošās molekulas šajos aprēķinos tiek apzīmētas ar lādiņu blīvuma sadalījumu, ko parasti aprēķina, izmantojot programmu Gaussian 09. Katru elementārā blīvuma tilpumu ar savu lādiņu definē kā pikseli.

Gaussian 09 elektronu blīvums tiek kodēta masīvā, kas satur miljonu vai vairāk pikseļu, un, lai samazinātu nākamo aprēķinu izpildes laiku, tie tiek "kondensēti" lielākos pikseļos, iegūstot masīvu, kurā ir apmēram 10 līdz 20000 vērtības. Kondensācijas līmeni var kontrolēt lietotājs. Jāizveido arī mijiedarbojošo molekulu komplekta modelis: tas varētu būt vienkāršs dimērs vai lielais molekulu klāsts, kas tiks iegūts, izmantojot kristalogrāfisko informāciju. Mijiedarbojošo molekulu komplektā būs fundamentālā mijiedarbība un pārklāšana starp nedeformētiem blīvumiem, un mijiedarbības enerģija tiek atspoguļota kā Kulona, polarizācijas, dispersijas un atgrūšanas enerģija; atgrūšana ir proporcionāla kopējam integrālim starp lādiņu blīvumiem.

Kopējā enerģija ir šo četru locekļu summa. Lai aprēķinātu dispersijas, polarizācijas un atgrūšanas enerģiju, nepieciešami četri empīriski parametri, kuri ir iekļauti programmā kā standartvērtības, bet lietotājs tos nepieciešamības gadījumā var patstāvīgi nomainīt.

Divi moduļi veido PIXEL aprēķinu veikšanas iespējas. Tos sauc par PIXELD un PIXELC, un to izmantošana ir atkarīga no analizējamās problēmas veida:

- PIXELD lieto kopām, kas sastāv no jebkura molekulu skaita, bet tikai no divām molekulas veidiem. Katras klastera molekulas stāvokli iegūst, pārveidojot oriģinālās koordinātas kodoliem un pikseļiem ar orientācijas matricu, kas izveidota no trim Eilera leņķiem ar pārvietošanas vektoru. Tie ir izteikti tajā pašā koordinātu sistēmā, kura tiek izmantota GAUSSIAN aprēķinā.
- PIXELC lieto kopām, kas sastāv no jebkura molekulu skaita, bet tikai no klasteri viena molekulas veida. Molekulu stāvoklis, kas attēlo kristāla struktūru, tiek ģenerēts automātiski, izmantojot elementāršūnas parametrus, singoniju un simetrijas grupu matricas un maksimālo attāluma vērtību starp centrālo un apkārtējo molekulu masas centriem. [42]

2. EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA

2.1. Izmantotā aparatūra un reāģenti

Izmantotā aparatūra un programmas:

- Pulvera rentgendifraktometrs Bruker D8 Advance (Cu-K α starojums, $\lambda=1,5418 \text{ \AA}$) aprīkots ar pozīcijas jutīgo detektoru LynxEye.

Iekārtas darba režīms: anodspriegums 40 kV; anodstrāva 40 mA; 0,02 mm biezs Ni-K β filtrs; spraugas: diverģences – 0,6 mm un pretizkliedes – 8,0 mm. Rentgendifrakcijas ainas uzņem 2 θ leņķu intervālā 3 – 35° ar izvēršes soli 0,02° un skaitīšanas laiku 0,2 s vai 0,5 uz soli;

- Pulvera rentgendifraktometrs BRUKER D8 Discover (Cu-K α starojums, $\lambda=1,5418 \text{ \AA}$) aprīkots ar pozīcijas jutīgo detektoru LynxEye, un lietots ar MRI augsttemperatūras kameru (no –190 °C līdz 450 °C) vai caurejošo kapilāra parauga konfigurāciju

Iekārtas darba režīms: anodspriegums 40 kV; anodstrāva 40 mA; 0,02 mm biezs Ni-K β filtrs; spraugas: diverģences – 0,6 mm un pretizkliedes – 8,0 mm. Rentgendifrakcijas ainas uzņem 2 θ leņķu intervālā 3 – 35° ar izvēršes soli 0,02° un skaitīšanas laiku 0,2 s vai 0,5 s uz soli, kapilāra parauga analīzē 2 θ leņķu intervālā 5 – 70° ar izvēršes soli 0,01° un skaitīšanas laiku 24 s vai 36 s uz soli;

- Analītiskie svāri KERN ALS 220-4N ($\pm 0,1 \text{ mg}$);
- Tehniskie svāri KERN 440 – 33N, maksimālā masa 220 g, precizitāte $\pm 0,01 \text{ g}$;
- Derivatogrāfs Mettler Toledo TGA/DSK 2, DSK/TG analīzēm.

Izmantoti 100 μL alumīnija kausiņi. Mērījumas veica slāpekļa plūsmā (100 mL \cdot min $^{-1}$), kurā tika izvēlēts karsēšanas režīms no 30 līdz 260 °C temperatūrai (ātrums 10 °C/min) vai no 120 līdz 180 °C temperatūrai (ātrums 1 °C/min). Derivatogrammu uzņemšanai, kā arī iegūto datu apstrādei lietoja programmu STARe Software v13.00;

- Gaisa termostats Memmert U-100 ($\pm 0,5 \text{ °C}$);
- Gaisa termostats Eiron (minimālā temperatūra –10,0; $\pm 0,1 \text{ °C}$);
- REC digitāla elektriskā plītiņa (termiskā jauda 800 W, max. temp. 25 līdz 550 °C);
- Rotācijas ietvaicētājs BUCHI Rotavapor R-300 ar vakuumsūkni PC 620 NT (1,5 mbar; 230 V; 50/60 Hz; 3,0 A);
- Datorprogramma EXPO 2014, izmantojot pulvera difrakcijas datus, tika veikta profilu pielāgošana, Ritvelda precizēšana, telpiskās grupas un kristāliskās struktūras noteikšana.

- Datorprogramma Mercury (versija 3.7.), izmantoja 3D krisāliskās struktūras vizualizācijai, molekulas pakojuma izpētei.
- Datorprogramma MestReNova (versija 11.0.4.), izmantoja ^1H – KMR spektru apstrādei.

Izmantotie reaģenti (drošības un bīstamības apzīmējumi apkopoti 2. pielikumā.):

Izejvielas:

- 2-metil-4-nitrobenzoscābe, Alfa Aesar, 97 %;
- 2-fluor-4-nitrotoluols, Alfa Aesar, 98 %;

2-fluor-4-nitrobenzoscābes sintēzei no 2-fluor-4-nitrotoluola:

- terc-butanols, Sigma-Aldrich, ≥ 99.5 %;
- tetrabutilamonija hidroksīds Sigma-Aldrich $\sim 40\%$ ūdens šķīdumā;
- kālija permanganāts Sigma-Aldrich, ≥ 99.0 %;
- sāļsskābe Sigma-Aldrich, 36.5-38.0 %;

Šķīdinātāji:

- Izopropanols (i – PrOH), Merck, 99,0 %;
- Etanols (EtOH), Acros Organics, 99,9 %;
- Hloroforms, Acros Organiks, 99 %;
- Metanols, Alfa Aesar, 99,8 %;
- Tetrahidrofurāns, SIA Enola, 99 %;
- 1,4-dioksāns, Alfa Aesar, 99 %;
- Acetonitrils, Fisher Scientific, 99,8 %;
- Dimetilsulfoksīds, Реахим, х.ч.;
- Acetofenons, Реахим, х.ч.;
- Dimetilformamīds, Alfa Aesar, 99,9 %;
- o-ksilols, Alfa Aesar, 99 %;
- 3-pentanons, Merck, 99 %;
- n-propanols, SIA Enola, analītiski tīrs;
- Toluols, Penta, analītiski tīrs;
- Acetons, SIA Enola, 99,9 %;
- Dimetilacetamīds, Alfa Aesar, 99,9 %;
- 1-metil-2-pirolidons, Sigma-Aldrich, 99,5 %;
- Skudrskābe, Sigma-Aldrich, 88 %;
- Etilacetāts; Sigma-Aldrich, 99,5 %;
- Etiķskābe, Sigma-Aldrich, 99,8 %;

2.2. 2-metil-4-nitrobenzoscābes un 2-fluor-4-nitrobenzoscābes polimorfo formu meklējumi

Sākumā izejvielas tika homogenizēti pietā, lai iegūtu tos pulverveida formā. Tālāk tika sagatavoti 22 aptuveni vienādi iesvari ($\approx 0,1000$ g) ar 2-metil-4-nitrobenzoscābi un 14 aptuveni iesvari ($\approx 0,1000$ g) ar 2-fluor-4-nitrobenzoscābi. Katrs iesvars tika izšķīdināts savā attiecīgajā šķīdinātāja: vispirms pievienoja $\sim 0,5$ mL šķīdinātāja, ja neizdevās izšķīdināt, tad pievienoja vēl porcijas pa 0,5 mL (kamēr viela neizšķīst). Ja bija nepieciešamība, tad izmantoja termostatu, kur iesvaru šķīdināja paaugstinātā temperatūrā. Iegūtie piesātinātie šķīdumi tika ievietoti gaisa termostatā, kur tika atdzēsti līdz -10 °C.

2-metil-4-nitrobenzoscābes un 2-fluor-4-nitrobenzoscābes šķīdības pārbaudes rezultāti ir apkopoti 3.1. un 3.2. tabulā.

Ja pārkristalizācijas rezultāts bija sekmīgs (izveidojas adatiņu vai kristāliskas formas nogulsnes), tad paraugu filtrēja caur kroku filtru ($0,22$ μm), atstāja izžūt gaisā un uzņēma rentgendifraktoqrammas (sk. 2.4. nodaļu).

Ja pārkristalizācijas rezultāts nebija sekmīgs (netika novērotas nogulsnes), tad piesātinātu šķīdumu atstāja gaisā ietvaicēties (piemēram, DMSO, DMA un DMF gadījumā) vai ietvaicēja uz plītiņas (piemēram, skudrskābes un etiķskābes gadījumā).

Kristalizācijas ceļā tika iegūtas arī 2-metil-4-nitrobenzoscābes un 2-fluor-4-nitrobenzoscābes kristāliskās solvātu formas. Lai noskaidrotu, kāda no 2-metil-4-nitrobenzoscābes vai 2-fluor-4-nitrobenzoscābes polimorfajām formām radīsies, solvātu paraugus karsēja virs šķīdinātāja viršanas temperatūras. Iegūtajiem solvātiem tika veikta arī DSK/TG analīze (sk. 2.5. nodaļu), kā arī atkārtoti pēc karsēšanas virs šķīdinātāja viršanas temperatūras uzņēma rentgendifraktoqrammas (sk. 2.4. nodaļu), lai varētu izvērtēt solvātu fāžu pārejas.

2-metil-4-nitrobenzoscābei un 2-fluor-4-nitrobenzoscābei mēģināja iegūt arī hidrātus. Sākumā vielu izšķīdināja acetonā un šķīdumu sadalīja 2 daļās:

- Vienu daļu pievienoja klāt pie ≈ 40 mL H_2O , novēroja pārsļveida nogulsnes. Šo šķīdumu definēja par ūdens/acetona maisījumu;
- Otrai daļai pievienoja klāt ≈ 40 mL H_2O , novēroja receklainas nogulsnes. Šo šķīdumu definēja par acetona/ūdens maisījumu.

Iegūtie šķīdumi tika filtrēti caur kroku filtru ($0,22$ μm), atstāti izžūt gaisā. Tālāk tika uzņemti rentgendifraktoqrammas (sk. 2.4. nodaļu).

2.3. 2-fluor-4-nitrobenzoscābes sintēze no 2-fluor-4-nitrotoluola

Terc-butanola/ūdens maisījumam (85 mL, v:v = 2:3) pievienoja 2-fluor-4-nitrotoluolu (2,5 g; 16,12 mmol), tetrabutilamonija hidroksīdu (0,21 g; 0,90 mmol) un kālija permanganātu (12,77 g; 0,08 mol). Iegūto šķīdumu maisīja un karsēja 8 stundas 180 °C temperatūrā. Produktu nofiltrēja pazeminātā spiedienā, iegūto filtrātu paskābināja ar 1M HCl līdz pH = 1 un trīs reizes ekstrahēja ar etilacetātu. Organiskajā slānī rotācijas ietvaicētājā pazeminātā spiedienā (400 mbar) atbrīvojas no etilacetāta un atlikušo vielu atstāja izžūt rotācijas ietvaicētājā (5-10 mbar). Iegūto vielu pārkristalizēja no toluola. 2-fluor-4-nitrobenzoscābes iznākums 1,88 g jeb 75 %.

Vielas identificēšanai tika izmantota kodolmagnētiskās rezonanses spektroskopija, ¹HKMR spektri ir apkopoti 3. pielikumā.

2.4. Pulvera rentgendifraktometriskā analīze

Produkti, kas tika iegūti pēc 2-metil-4-nitrobenzoscābes un 2-fluor-4-nitrobenzoscābes pārkristalizācijas no vairākiem šķīdinātājiem, tika analizēti, izmantojot pulvera rentgendifraktometrisko metodi ar skaitīšanas laiku 0,2 s vai 0,5 s uz soli.

Pulvera rentgendifraktometrisko metode tika arī izmantota 2-metil-4-nitrobenzoscābes un 2-fluor-4-nitrobenzoscābes kristālisko formu meklējumos.

Lai uzņemtu rentgendifrakcijas ainu, malšanas produkti tika homogenizēti pietā un tad iepresēti stikla kivetē ar stikliņa palīdzību.

2.5. Termiskā analīze

2-metil-4-nitrobenzoscābes un 2-fluor-4-nitrobenzoscābes solvātiem un kristāliskajām fāzēm tika veikta DSK/TG analīze alumīnija kausiņos, kuros iesvēra 8–10 mg vielas. Karsēšanu veica temperatūras intervālā no 25 līdz 220 °C ar ātrumu 1 vai 10 °C /min slāpekļa atmosfērā. Tāpat karsēšanu DSK/TG analīzes apstākļos izmantoja, lai iegūtu 2-metil-4-nitrobenzoscābes III kristālisko fāzi.

2.6. Cietvielu kodolmagnētiskās rezonanses spektroskopija

Kā jau minēts iepriekš, 2-fluor-4-nitrobenzoscābes identificēšanai tika izmantota kodolmagnētiskās rezonanses spektroskopija. Kā šķīdinātāju izmantoja DMSO-d₆ (kā iekšējo standartu tika izmantots heksametilidisiloksāns).

2.7. PXRD mērijumi paaugstinātā temperatūrā (VT-PXRD)

2-metil-4-nitrobenzoscābes IV un V formas identificēšanai tikai izmantoti VT-PXRD mērijumi. Izejvielas paraugs tika sasmalcināts un tad iepresēts speciālā kivetē ar stikliņa palīdzību.

IV formas identificēšanai izmantoja sekojošu VT-PXRD karsēšanas metodi: uzņēma rentgendifraktogrammas ar skaitīšanas 0,5 s uz soli pie 30 °C, 120 °C, 130 °C, 135 °C, 140 °C, 142 °C, 144 °C, 144 °C, 140 °C, 135 °C, 130 °C, 120 °C, 100 °C un 30 °C ar karsēšanas/dzesēšanas ātrumu 10 °C/min.

V formas identificēšanai izmantoja sekojošu VT-PXRD karsēšanas metodi: uzņēma rentgendifraktogrammas ar skaitīšanas 0,5 s uz soli pie 30 °C, 120 °C, 130 °C, 135 °C, 140 °C, 142 °C, 144 °C, 146 °C, 148 °C, 151 °C, 151 °C, 151 °C, 151 °C, 146 °C, 141 °C, 136 °C, 131 °C, 126 °C, 121 °C, 100 °C un 30 °C ar karsēšanas/dzesēšanas ātrumu 10 °C/min.

2.8. 2-metil-4-nitrobenzoscābes I un II formas kristālisko struktūru noteikšana un analīze

Sasmalcināts I un II formas 2-metil-4-nitrobenzoscābes paraugs tika iepresēts borsilikāta stikla kapilārā ($d = 0,5$ mm), kas tika aizkausēts. Izmantojot specializētu goniometrisko kapilāra turētāju, kapilārā esošais paraugs tika iecentrēts un tika uzņemti rentgendifraktogrammas caurejošā režīmā izmantojot Gobela spoguļus intervālā no 4,5 līdz 70° ar skenēšanas ātrumu 24 vai 35 s/0,01° (kapilāra rotēšanas ātrums analīzes laikā ir 60 apg./min.).

Eksperimentāli iegūtās PXRD ainas failu pārveidoja no .raw formāta uz programmām nepieciešamo .dat formātu. Sākumā difrakcijas ainas tika indeksētas, izmantojot EXPO2014 programmā integrēto NTREOR indeksēšanas algoritmu: tika izvēlēti un izmantoti pirmie ~20 (I un II polimorfās formas) refleksi. Pēc tam tika veikta telpiskās grupas noteikšana, izmantojot sistemātiskās dzēšanās statistisko novērtējumu, kā arī attiecīgās telpiskās grupas izplatību CSD datubāzē. Izmantojot iegūtos režģa parametrus un telpisko grupu, kā arī 2-metil-4-nitrobenzoscābi ar ģeometriju, kas iegūta modificējot 2-metil-4-nitrobenzoscābes kristāliskajā struktūrā novēroto ģeometriju, programmā EXPO2014 tika iegūti izomēru struktūru atrisinājumi (pielietojot MonteCarlo simulētās atdzišanas algoritmu).

2.9. Starpmolekulāro mijiedarbību enerģijas noteikšana

Pēc struktūras noteikšanas datorprogrammā Quantum ESPRESSO optimizēja struktūras ģeometriju un aprēķināja enerģiju, lietoja PBE funkcionāli, izmantojot ultramīkstos pseidopotenciālus ar 44 Ry apgriezuma enerģiju. Lietoja 2x2x2 *k*-punktu režģi.

Sākumā sagatavo kristāliskās fāzes .cif failu ar x, y uz z koordinātēm, kuru tālāk datorprogramma pārveido par .oih un .oeh failu (izmantojot komandu: `runretcif NAME` un `runretcor NAME`, kur NAME.cif ir ievades fails, NAME.oih un NAME.oeh ir izejas faili). Pēc tam izmantojot iegūtu .oeh failu, aprēķina lādiņa blīvuma sadalījumu molekulai ar attiecīgo ģeometriju, izmantojot programmu Gaussian 09. No Gaussian 09 programmā noteiktā lādiņu blīvuma tiek rēķinātas Kulona, dispersijas, polarizācijas un atgrūšanas enerģijas, kas kopā sasummējot veido kopējā enerģiju.

3. REZULTĀTI UN TO IZVĒRTĒJUMS

3.1. 2-metil-4-nitrobenzoscābes un 2-fluor-4-nitrobenzoscābes šķīdības pārbaude, izmantojot speciālo darbības secības diagrammu

Lai sekmīgi veiktu 2-metil-4-nitrobenzoscābes un 2-fluor-4-nitrobenzoscābes pārkristalizāciju no vairākiem šķīdinātājiem, sākumā bija nepieciešamība pārbaudīt izejvielas šķīdību. Izmantojot speciālo darbības secības diagrammu (sk. 1. pielikumu)³⁷, visi šķīdinātāji tika sakārtoti un sadalīti trijās grupās:

- Šķīdinātājs, kur nitrobenzoscābes izomērs ir labi šķīstoša viela.

Tas nozīmē, ka 20 °C temperatūrā vairāk nekā 100 mg vielas spēj izšķīst 1 mL šķīdinātāja.

- Šķīdinātājs, kur nitrobenzoscābes izomērs ir mēreni šķīstoša viela.

Tas nozīmē, ka 20 °C temperatūrā vairāk nekā 100 mg vielas spēj izšķīst < 10 mL šķīdinātāja.

- Šķīdinātājs, kur nitrobenzoscābes izomērs ir mazšķīstoša vai praktiski nešķīstoša viela.

Tas nozīmē, ka 20 °C temperatūrā vairāk nekā 100 mg vielas spēj izšķīst < 25 mL šķīdinātāja.

Šķīdinātāji, kur nitrobenzoscābes izomērs ir mēreni šķīstoša viela, ir vispiemērotākie vielas pārkristalizācijai un jaunu kristālisko formu iegūšanai, jo kristalizācijas procesa pamatā ir izšķīdinātās vielas pāreja kristāliskā stāvoklī, atdziestot piesātinātam šķīdumam. Tas nozīmē, ka, izmantojot nelielu šķīdinātāja tilpumu (\approx 5-8 mL), izejvielu var viegli izšķīdināt paaugstinātā temperatūrā.

Izvēloties karsēšanās temperatūru šķīdumiem, balstās uz literatūras datiem par šķīdinātāja viršanas temperatūru. Piemēram, ja etanola viršanas temperatūra ir 78,4 °C, tad karsēšanās temperatūrai jābūt tuvu etanola viršanas temperatūrai – 77,0 °C.

Šķīdinātājus, kur nitrobenzoscābes izomērs labi šķīst, ietvaicēja gaisā vai karsēja uz plītiņas. Acīmredzams, ka gaisā ietvaicēja šķīdinātājus, kas viegli iztvaiko istabas temperatūrā. Atlikušos šķīdinātājus karsēja uz plītiņas virs šķīdinātāja viršanas temperatūras. Piemēram, etanola šķīdumiem izmantoja 80,0 °C, jo etanola viršanas temperatūra ir 78,4 °C.

Galū galā, šķīdinātājus, kur nitrobenzoscābes izomērs ir mazšķīstoša vai praktiski nešķīstoša viela, izmantoja, lai izveidot suspensiju (formas stabilitātes pārbaude).

2-metil-4-nitrobenzoscābes un 2-fluor-4-nitrobenzoscābes šķīdības pārbaudes rezultāti ir apkopoti 3.1. un 3.2. tabulā.

2-metil-4-nitrobenzoksābes šķīdības pārbaude 22 šķīdinātājos

Nr.p.k.	Šķīdinātājs	Iesvars, mg	Šķīdinātāja tilpums, mL	Šķīdība, mg/mL
1.	DMSO	99.9	0.5	200.0
2.	Dioksāns	101.4	1.0	101.5
3.	DMF	99.9	1.0	100.0
4.	DMA	101.6	1.5	68.0
5.	Metanols	101.0	1.5	67.5
6.	Etanols	100.5	1.5	67.0
7.	i-Propanols	100.8	2.0	50.5
8.	THF	100.8	2.0	50.5
9.	Hloroforms	100.1	2.0	50.0
10.	3-pentanons	99.6	2.0	50.0
11.	ACN	99.1	2.0	50.0
12.	Acetons	99.5	3.0	33.0
13.	Acetofenons	100.0	3.5	29.0
14.	Skurskābe	99.9	4.0	25.0
15.	NMP	99.3	5.5	18.0
16.	Etilacetāts	101.9	6.0	17.0
17.	Etiķskābe	100.8	7.0	14.0
18.	Acetons/Ūdens	-	-	N/A
19.	n-Propanols	99.5	7.0	14.0
20.	Ūdens/Acetons	-	-	N/A
21.	Ksilols	100.4	11.0	9.0
22.	Toluols	99.6	11.0	9.0

Apskatot 3.1. tabulu, var secināt, ka 2-metil-4-nitrobenzoksābe labi šķīst DMSO, dioksānā un DMF. Mēreni šķīst DMA, metanolā, etanolā, i-propanolā, THF, hloroformā, 3-pentanonā, ACN, acetonā, acetofenonā, skudrskābē, NMP, etilacetātā, etiķskābē, un n-propanolā. Mazšķīstoša vai praktiski nešķīstoša 2-metil-4-nitrobenzoksābe ir toluolā un ksilolā.

2-fluor-4-nitrobenzoscābes šķīdības pārbaude 12 šķīdinātājos

Nr.p.k.	Šķīdinātājs	Iesvars, mg	Šķīdinātāja tilpums, mL	Šķīdība, mg/mL
1.	DMSO	101.8	0.5	204.0
2.	DMF	102.0	1.0	102.0
3.	DMA	100.7	1.5	67.0
4.	Metanols	100.9	3.0	34.0
5.	Etanols	100.8	5.0	20.0
6.	i-Propanols	100.0	7.0	14.0
7.	Etilacetāts	99.9	7.0	14.0
8.	ACN	101.4	8.0	13.0
9.	Acetons	100.6	8.0	13.0
10.	Acetons/Ūdens	-	-	N/A
11.	Ūdens/Acetons	-	-	N/A
12.	Toluols	100.8	11.0	9.0
13.	N-propanols	100.9	11,0	9.0
14.	3-pentanons	101.3	11,0	9.0

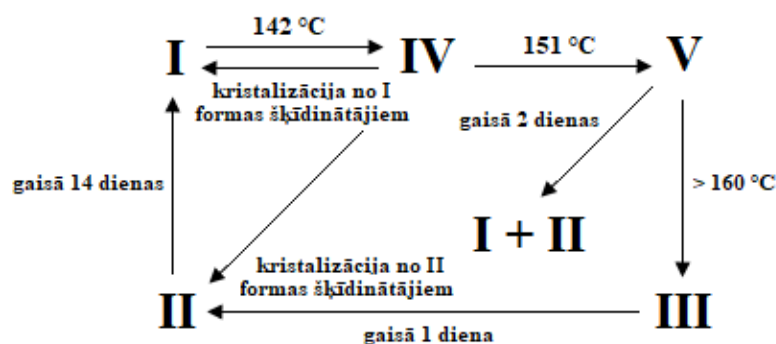
Apskatot 3.2. tabulu, var secināt, ka 2-fluor-4-nitrobenzoscābe labi šķīst DMSO un DMF. Mēreni šķīst DMA, metanolā, etanolā, i-propanolā, ACN, acetonā un etilacetātā. Mazšķīstoša vai praktiski nešķīstoša 2-metil-4-nitrobenzoscābe ir toluolā, n-propanolā un 3-pentanonā.

3.2. 2-metil-4-nitrobenzoscābes polimorfo formu un solvātu meklējumi

3.2.1. Rezultātu kopsavilkums

Veicot 2-metil-4-nitrobenzoscābes polimorfu meklējumus tika atrastas 5 nesolvatētās kristāliskās fāzes (visas fāžu pārejas shematiski ir apkopotas 3.1.att.):

- I kristāliskā fāze ir pieejama komerciālajā 2-metil-4-nitrobenzoscābes paraugā;
- II kristāliskā fāze tika iegūta, pārkristalizējot izejas paraugu, piemēram, no acetona;
- III kristāliskā fāze tika iegūta, ātri karsējot izejas paraugu virs 160 °C;
- IV kristāliskā fāze tika iegūta, vidēji ātri karsējot izejas paraugu līdz ≈ 142 °C;
- V kristāliskā fāze tika iegūta, vidēji ātri karsējot izejas paraugu līdz ≈ 151 °C;



3.1. att. 2-metil-4-nitrobenzoscābes polimorfās formas (no I līdz V)

Kā var redzēt 3.1.att., istabas temperatūrā 2-metil-4-nitrobenzoscābei ir tikai divas laboratorijas apstākļos iegūstamas un gana stabilas kristāliskās fāzes – I un II, kur II forma ir metastabila forma un, atkarībā no tā, kā II forma ir tikusi iegūta, var pastāvēt no 14 dienām (piemēram, dzesējot III formu) līdz ilgam (> 4 mēneši) laikam (piemēram, pārkristalizējot izejas paraugu no acetona).

IV kristāliskā fāze veido enantiotropisku sistēmu ar I kristālisko fāzi, kur metastabilā I kristāliskā fāze pāriet uz stabilo IV pie 142 °C. Ja izmainīt attiecīgus apstākļus, respektīvi, atdzesēt IV kristālisko fāzi līdz istabas temperatūrai, tad (pēc pārkristalizācijas no attiecīgā šķīdinātāja) ir iespēja iegūt I vai II kristālisko fāzi. Atstājot IV kristālisko fāzi gaisā, ir iespēja iegūt tikai I kristālisko fāzi.

Līdzīgi kā ar IV kristālisko fāzi, V kristāliskā fāze veido enantiotropisku sistēmu gan ar I, gan ar II kristālisko fāzi, kas nozīmē, ka, atdzesējot IV kristālisko fāzi līdz istabas temperatūrai, ir iespēja iegūt I un II kristāliskās fāzes maisījumu.

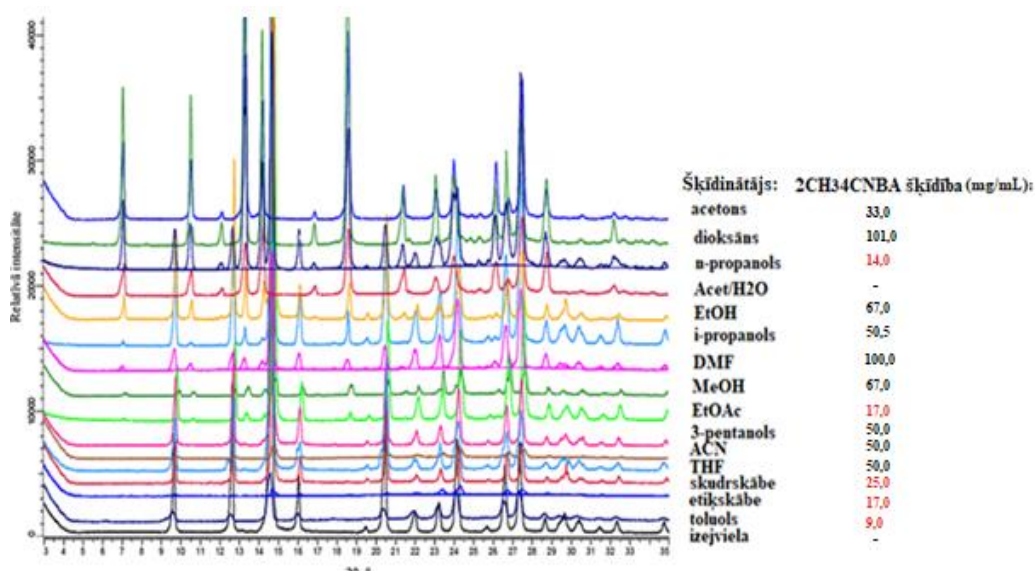
III kristāliskās fāzes gadījumā, dzesējot paraugu 24 stundas gaisā, izveidojās II kristāliskā fāze, kas tālāk (pēc 14 dienām) pārgāja uz I kristālisko fāzi.

No visiem iepriekšminētajiem nosacījumiem, var spriest, ka I kristāliskā fāze, iespējams, ir vairāk strukturāli saistīta ar IV kristālisko fāzi, respektīvi, IV kristāliskās fāzes signāli (bez šķīdinātāja izmantošanas) izmainīsies tikai uz I kristāliskās fāzes signāliem. Pēc analogijas var spriest, ka iespējams:

- II kristāliskā fāze ir vairāk saistīta ar III kristālisko fāzi;
- V kristāliskā fāze ir vairāk saistīta gan ar I, gan II kristālisko fāzi.

Veicot DSK/TG analīzi, tika novērots, ka 2-metil-4-nitrobenzoksābes I formai ir divi signāli tās DSK līknēs: pie 144 °C un pie 153 °C (sk. 3.4. att.).

Ja III, IV vai V kristālisko fāzi veidošanos nodrošina tikai temperatūra, tad I vai II formas iegūšanu kristalizējot nosaka šķīdinātājs, tāpēc visas iegūtās pulvera rentgendifrakcijas ainas tika sakārtotas no tīras I formas difrakcijas signāliem (izejas parauga signāli) līdz II formas difrakcijas signāliem (pārkristalizējot izejas paraugu no acetona) un blakus visiem šķīdinātājiem ir uzrakstīta 2-metil-4-nitrobenzoksābes šķīdība attiecīgā šķīdinātājā (sk. 3.2. att.).



3.2. att. Pulvera rentgendifrakcijas ainas 2-metil-4-nitrobenzoksābei I un II formai

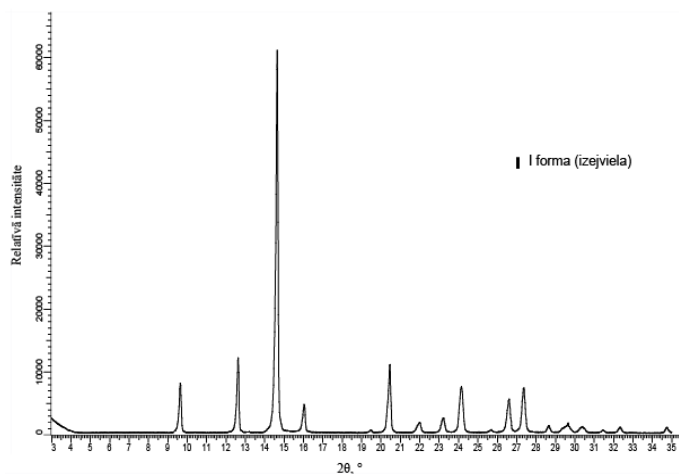
Kā var redzēt 3.2. att., 2-metil-4-nitrobenzoksābes šķīdība attiecīgā šķīdinātājā var izskaidrot I vai II formas veidošanu. Tā kā istabas temperatūrā I un II kristāliskā fāze veido sistēmu, kur II forma ir metastabila forma, tad II formu izdevās iegūt no šķīdinātājiem, kur 2-metil-4-nitrobenzoksābe ir labi vai mēreni šķīstoša viela, jo II forma ir vistuvāk šķīdumam brīvas enerģijas ziņā.

Divus izņēmumus: n-propanolu un etilacetātu, var izskaidrot ar to, ka abos gadījumos veidojas I un II formas maisījums, kas liek domāt, ka tīra II forma eksistē šķīdumā, bet ļoti neilgu laiku un 2-metil-4-nitrobenzoscābes šķīdība, notiekot kristalizācijai, ātri samazinās.

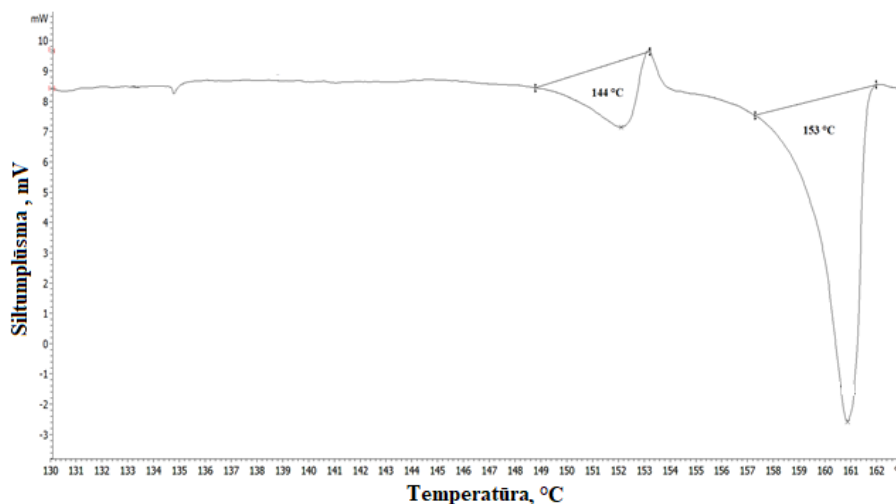
2-metil-4-nitrobenzoscābes veidotās kristāliskās fāzes tika salīdzinātas ar 2-hlor-4-nitrobenzoscābes kristāliskām fāzēm (divi polimorfi, monohidrāts un solvāti ar DMSO, ksilolu, 1,4-dioksānu, acetofenonu, DMF, DMA, benzilspirtu un N-metil-2-pirolidonu). Balstoties uz rentgendifrakcijas ainām netika identificēta līdzība astarp nevienu no abu vielu veidotajām fāzēm.

3.2.2. Komerčiāli pieejamā parauga kristāliskās fāzes raksturošana

Lai veiktu 2-metil-4-nitrobenzoscābes polimorfo formu un solvātu meklējumus, sākumā nepieciešams veikt izejas parauga rentgendifraktometrisko analīzi, kā arī noteikt izejvielas kušanas temperatūru, izmantojot DSK/TG analīzi.



3.3. att. Pulvera rentgendifrakcijas ainas izejas 2-metil-4-nitrobenzoscābei



3.4. att. Izejas 2-metil-4-nitrobenzoscābes DSC līkne, kura parāda 2-metil-4-nitrobenzoscābes kušanu 144 °C un 153 °C temperatūrā

Kā redzams 3.4. attēlā, 2-metil-4-nitrobenzoscābe eksistē vismaz divās dažādās kristāliskajās formās ar kušanas temperatūru 144 un 153 °C attiecīgi.

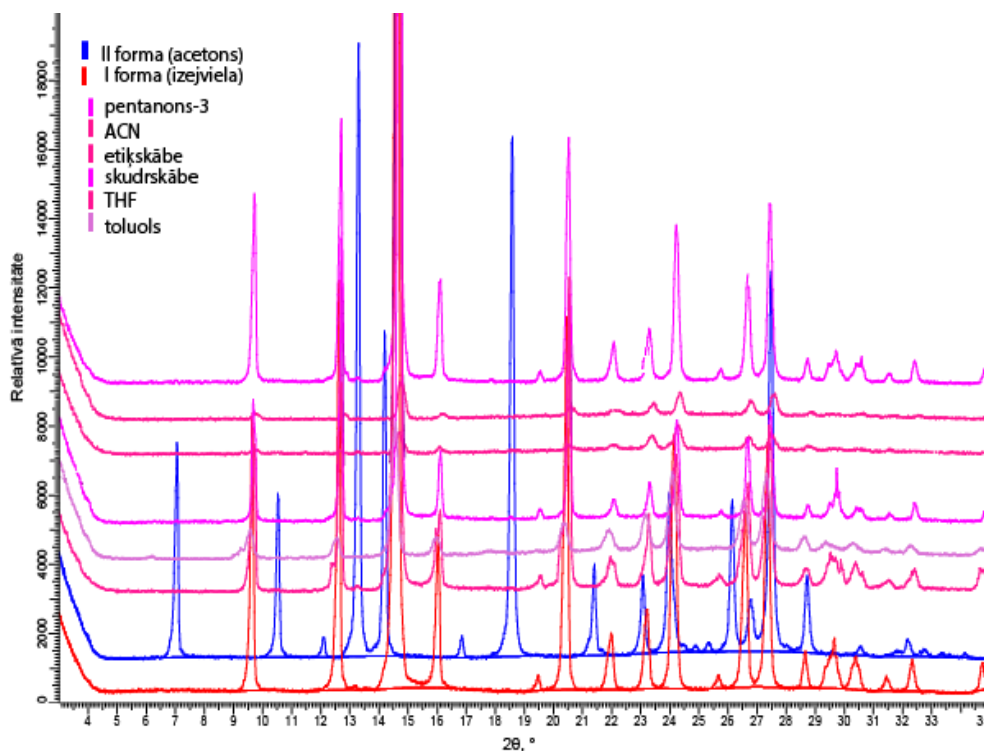
Pārkristalizējot 2-metil-4-nitrobenzoscābi no vairākiem šķīdinātājiem, tika iegūta I vai II kristāliskā fāze, kā arī daži solvāti.

3.2.3. Kristalizācijas, kurās iegūta 2-metil-4-nitrobenzoscābes I polimorfā forma

Kā jau minēts iepriekš, 2-metil-4-nitrobenzoscābe bija pārkristalizēta no 22 šķīdinātājiem, kā rezultātā 2-metil-4-nitrobenzoscābes I formu izdevās iegūt no ACN, skudrskābes, THF, etiķskābes, 3-pentanona un toluola.

Visas iegūtās I formas rentgendifraktogrammas bija salīdzināti ar izejvielas rentgendifraktogrammu, lai pārlicināties, vai visas I formas difrakcijas refleksi sakrīt ar 2-metil-4-nitrobenzoscābes difrakcijas refleksiem.

Kā rezultātā, kristalizējot 2-metil-4-nitrobenzoscābi no ACN, skudrskābes, THF, etiķskābes, 3-pentanona un toluola, ieguva difrakcijas signālus, kuri sakrīt un pārklājas ar 2-metil-4-nitrobenzoscābes izejas paraugu (sk. 3.5. att.), kas nozīmē, ka ir iegūta I polimorfā forma.

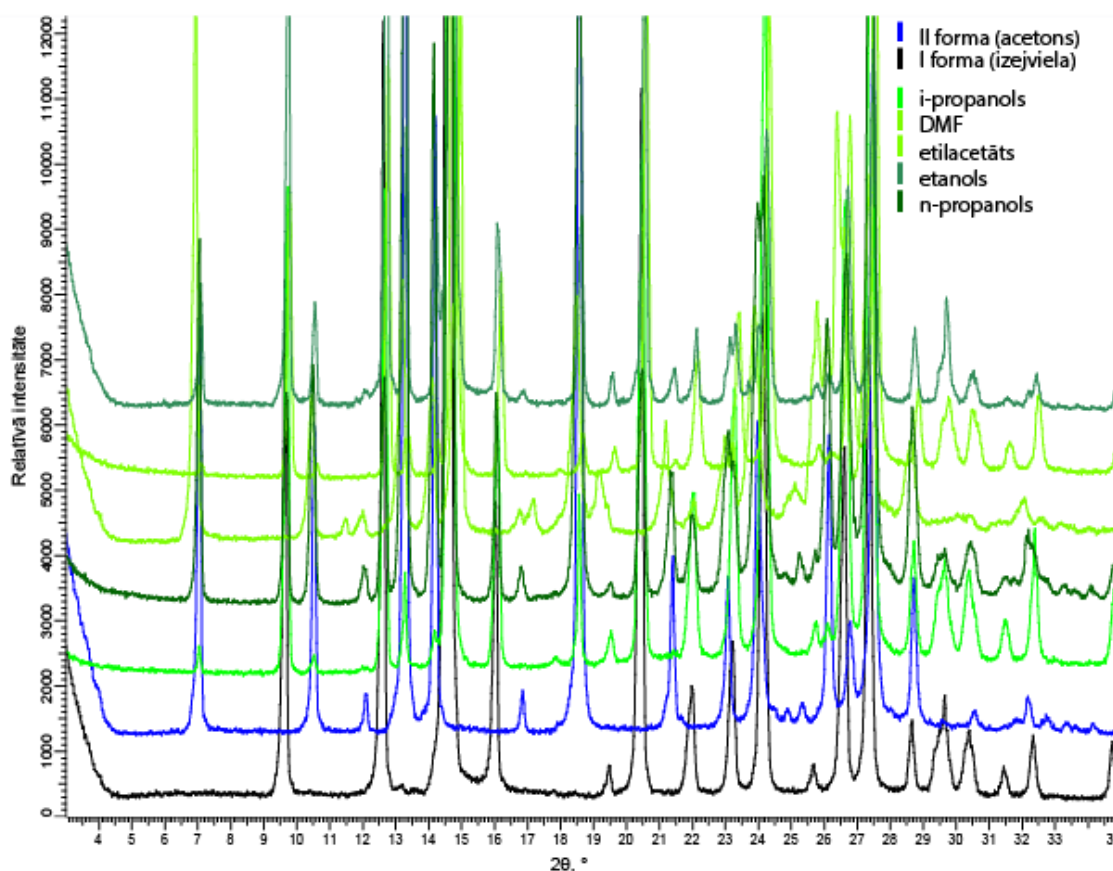


3.5. att. Pulvera rentgendifrakcijas ainas produktam, kas iegūts kristalizējot 2-metil-4-nitrobenzoscābi no ACN, skudrskābes, THF, etiķskābes, 3-pentanona un toluola

3.2.4. Kristalizācijas, kurās iegūta 2-metil-4-nitrobenzoscābes I un II polimorfās formas maisījums

2-metil-4-nitrobenzoscābes I un II formas maisījumu izdevās iegūt no DMF, etanola, n-propanola, i-propanola un etilacetāta.

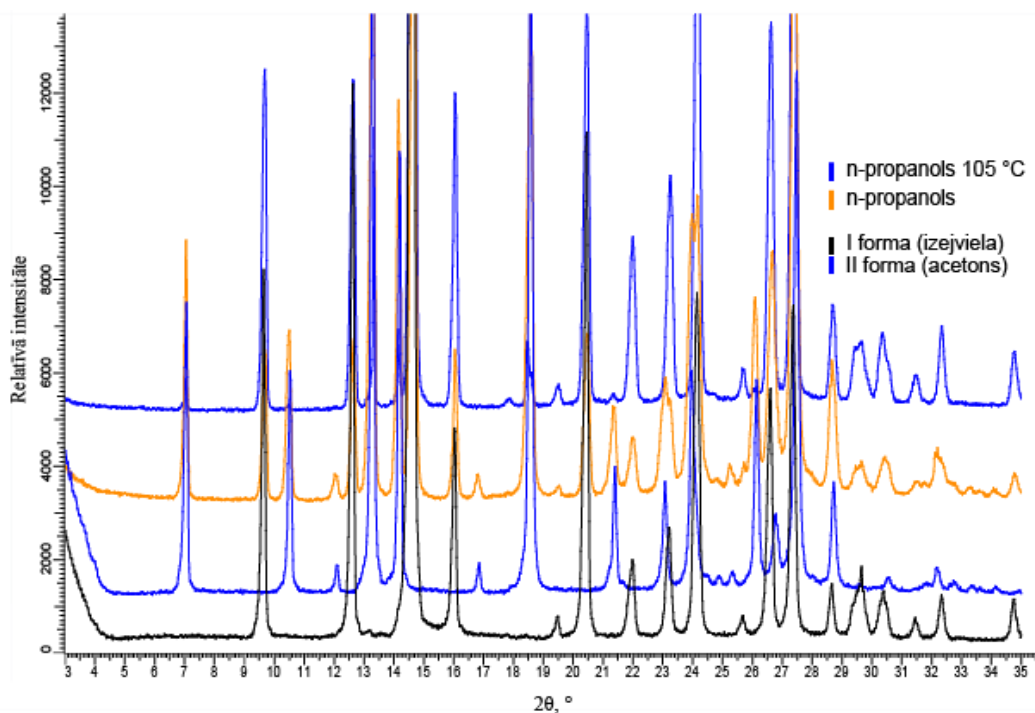
Visas iegūtās I un II formas maisījumu rentgendifraktogrammas bija salīdzināti ar izejvielas rentgendifraktogrammu un ar difrakcijas signāliem, kuri bija iegūti pārkristalizējot 2-metil-4-nitrobenzoscābi no acetona (II kristāliskās fāze standartu), lai pārlicināties, ka visas I un II formas difrakcijas refleksi sakrīt un pārklājas vai ar 2-metil-4-nitrobenzoscābes difrakcijas refleksiem, vai ar izejvielas rentgendifraktogrammu (sk. 3.6. att.).



3.6. att. Pulvera rentgendifrakcijas ainas produktam, kas iegūts kristalizējot 2-metil-4-nitrobenzoscābi no DMF, etanola, n-propanola, i-propanola un etilacetāta

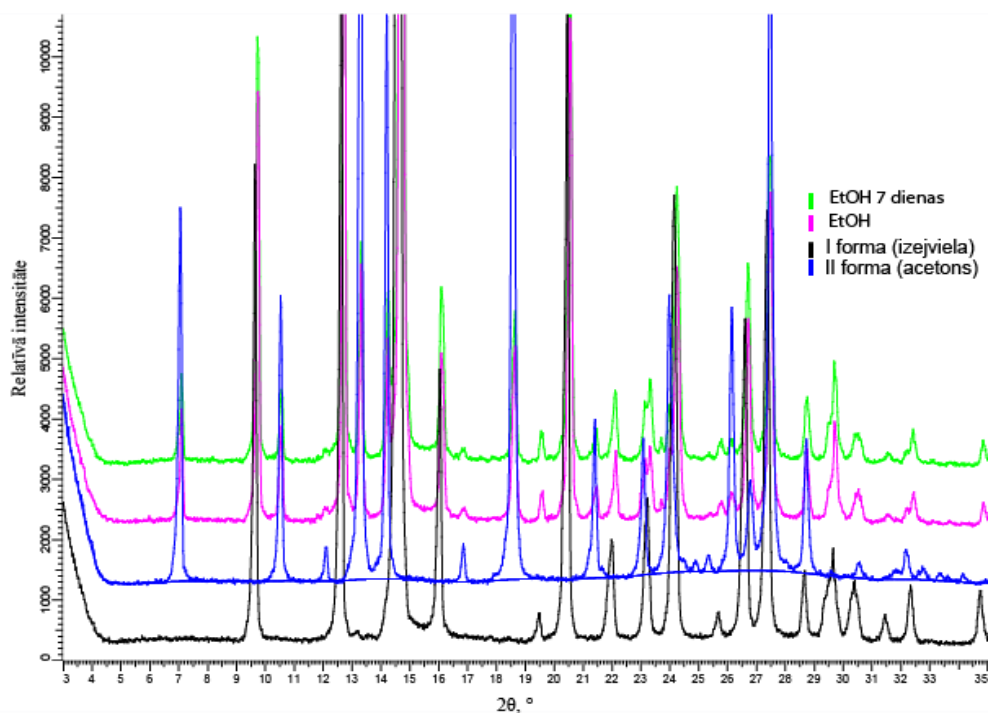
Produktu, kas iegūts kristalizējot 2-metil-4-nitrobenzoscābi no n-propanola, karsēja 24 stundas žāvskapī 105 °C, lai pārlicinātos, ka iegūtais kristāliskās fāzes maisījums ir stabils. Izrādījās, ka 105 °C paraugs pāriet no II kristāliskās fāzes uz I kristālisko fāzi (sk. 3.7. att.).

Tas pierāda, ka 2-metil-4-nitrobenzoscābes I kristāliskā fāze ir stabilāka par II kristālisko fāzi 105 °C.



3.7. att. Pulvera rentgendifrakcijas ainas produktam, kas iegūts kristalizējot 2-metil-4-nitrobenzoscābi no n-propanola

Produktu, kas iegūts kristalizējot 2-metil-4-nitrobenzoscābi no etanola, turēja gaisā 7 dienas (istabas temperatūrā), lai pārlicināties, ka iegūtais kristāliskās fāzes maisījums ir stabils. Izrādījās, ka pēc 7 dienām parauga II kristāliskās fāzes signāli pazūd un paraugs veido tikai I kristālisko fāzi (sk. 3.8. att.).



3.8. att. Pulvera rentgendifrakcijas ainas produktam, kas iegūts kristalizējot 2-metil-4-nitrobenzoscābi no etanola

Tas nozīmē, ka, izveidojoties 2-metil-4-nitrobenzoscābes I un II kristāliskās fāzes maisījumam, (gan istabas temperatūrā, gan paaugstinātā temperatūrā) I kristāliskās fāze ir stabilāka nekā II kristāliskā fāze. Tabulā 3.3. ir apkopoti visi nosacījumi, lai, izmantojot citus šķīdinātājus, no I un II kristāliskās fāzes maisījumam iegūt tikai I kristālisko fāzi.

3.3. tabula

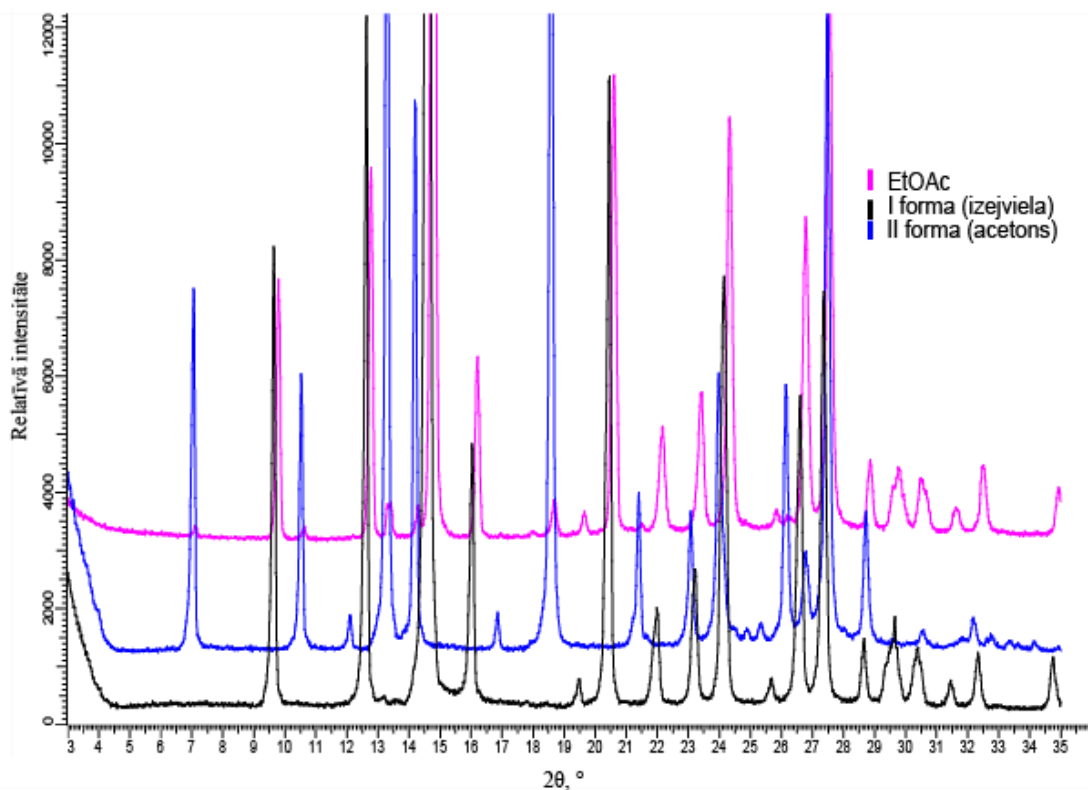
I un II kristāliskās fāzes maisījuma stabilitātes apstākļi

Šķīdinātājs	<i>Laiks, kas ir nepieciešams, lai notiktu fāžu pāreja istabas temperatūrā</i>	<i>Laiks un temperatūra, kas ir nepieciešami, lai notiktu fāžu pāreja paaugstinātā temperatūrā</i>
n-propanols	24 st.	105 °C / 24 st.
etilacetāts	48 st.	50 °C / 6 st.
etanols	168 st.	50 °C / 24 st.
DMF	> 168 st.	50 °C / 120 st.
i-propanols	> 168 st.	50 °C / < 120 st.

No 3.3. tabulas var secināt, ka fāžu pārejas ātrums (istabas temperatūrā) ir saistīts ar 2-metil-4-nitrobenzoscābes šķīdību attiecīgā šķīdinātājā. Augstākas brīvās enerģijas dēļ, metastabilā stāvoklī vielai ir paaugstināta šķīdība: ja pieņem, ka II forma ir metastabilā kristāliskā fāze istabas temperatūrā, tad, pārkristalizējot 2-metil-4-nitrobenzoscābi no šķīdinātāja ar relatīvi zemu šķīdību, ir iespēja iegūt pavisam nelielu II kristāliskās fāzes, kas samazinās laiku, kas ir nepieciešams, lai notiktu fāžu pāreja istabas temperatūrā.

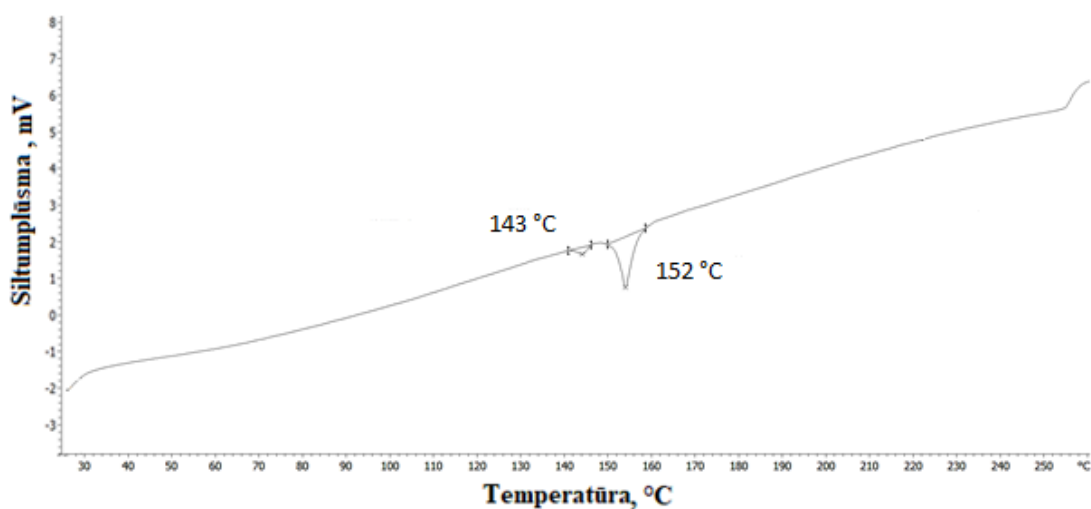
Piemēram, pārkristalizējot 2-metil-4-nitrobenzoscābi no etilacetātā (ar šķīdību 17,0 mg/mL) izveidojās gan I, gan II kristāliskā fāze, kuras difrakcijas signāli sakrīt un pārklājas ar 2-metil-4-nitrobenzoscābes izejas paraugu un ar II formas difrakcijas signāliem (sk. 3.9. att.)

Acīmredzams, ka I formas difrakcijas signāli ir ar krietni lielāku intensitāti. Kā rezultātā, II formas difrakcijas signāli ir nestabili un ātri pazūd gaisā pēc 2 dienām.



3.9. att. Pulvera rentgendifrakcijas ainas produktam, kas iegūts kristalizējot 2-metil-4-nitrobenzoksābi no etilacetāta

I un II kristāliskās fāzes maisījumam tika veikta DSK/TG noteikt produkta kušanas temperatūru. DSK/TG analīze tika uzņemta produktam, kas iegūts kristalizējot 2-metil-4-nitrobenzoksābi no DMF, jo, kā jau bija minēts iepriekš, paraugā ir visvairāk II kristāliskās fāzes (2-metil-4-nitrobenzoksābes šķīdība DMF ir 100,0 mg/mL). Kā rezultātā, nebija novērotas lielas izmaiņas salīdzinājumā ar izejas paraugu (sk. 3.4. att.).



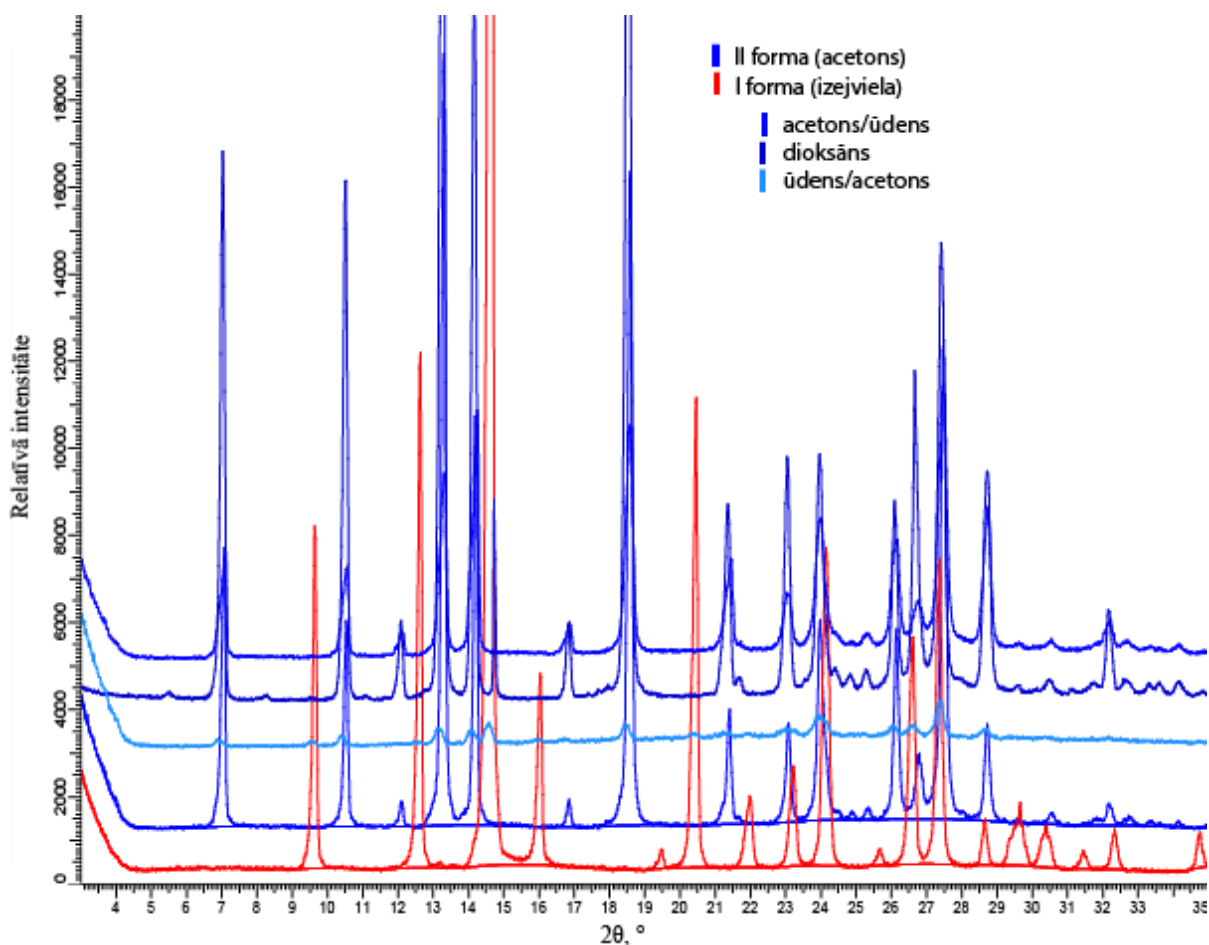
3.10. att. DSC līkne produktam, kas iegūts kristalizējot 2-metil-4-nitrobenzoksābi no DMF, kura parāda 2-metil-4-nitrobenzoksābes kušanu 143 °C un 152 °C temperatūrā

3.2.5. Kristalizācijas, kurās iegūta 2-metil-4-nitrobenzoscābes II polimorfā forma

2-metil-4-nitrobenzoscābes II polimorfu formu izdevās iegūt no dioksāna, acetona, acetona/H₂O, H₂O/acetona maisījumiem un metanola.

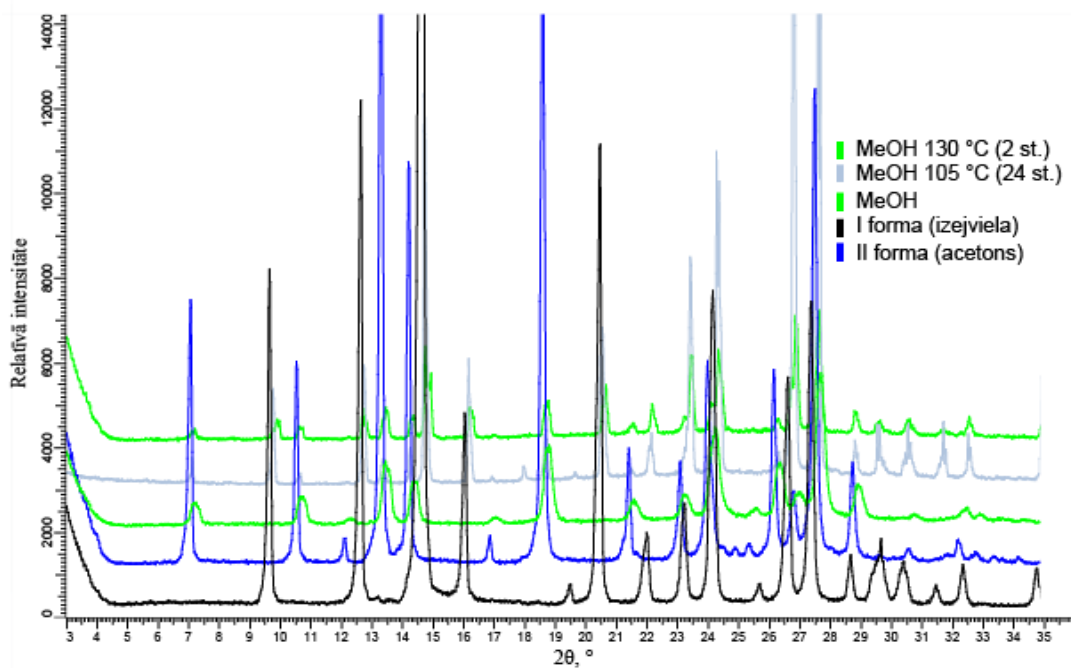
Kā II formas standartu izmantoja paraugu, kurš bija iegūts pārkristalizējot 2-metil-4-nitrobenzoscābi no acetona, jo pēc pārkristalizācijas tika iegūts lielākais iznākums.

Visas iegūtās II formas rentgendifraktogrammas bija salīdzināti ar izejvielas rentgendifraktogrammu un ar difrakcijas signāliem, kuri bija iegūti pārkristalizējot 2-metil-4-nitrobenzoscābi no acetona (II kristāliskās fāze standartu), lai pārlicināties, ka visas II formas difrakcijas refleksi nesakrīt ar 2-metil-4-nitrobenzoscābes difrakcijas refleksiem (sk. 3.11. att.).



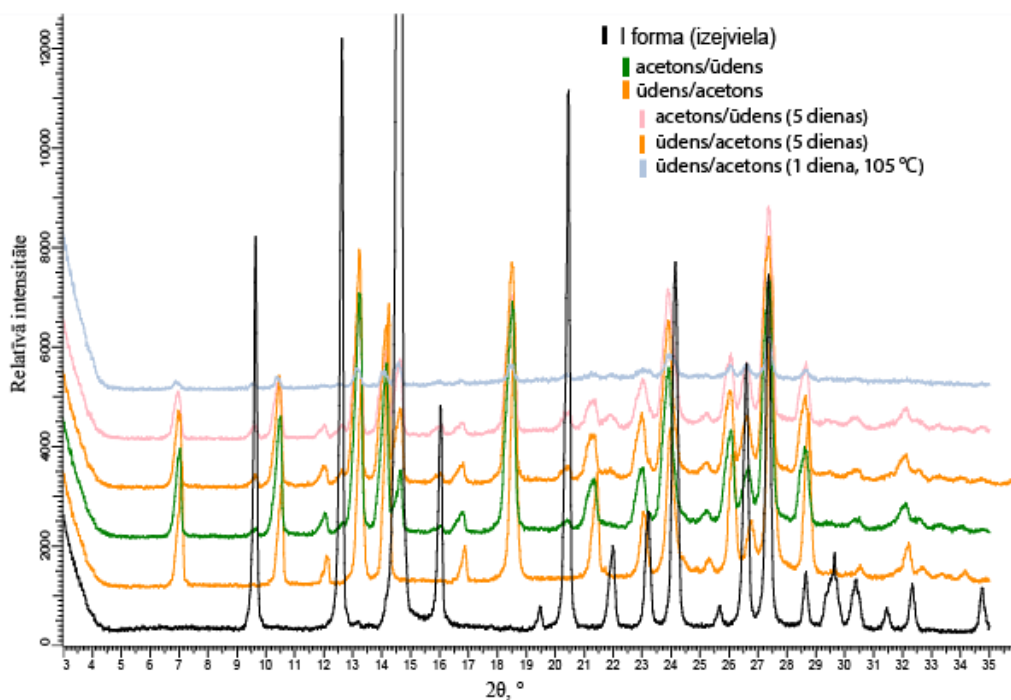
3.11. att. Pulvera rentgendifrakcijas ainas produktam, kas iegūts kristalizējot 2-metil-4-nitrobenzoscābi no dioksāna, acetona, acetona/H₂O, H₂O/acetona maisījumiem un metanola

Produktu, kas iegūts kristalizējot 2-metil-4-nitrobenzoscābi no metanola, karsēja 24 stundas žāvskapī 105 °C un pēc tam vēl 2 stundas 130 °C, lai pārlicināties, ka iegūtā kristāliskā fāze ir stabila. Izrādījās, ka 105 °C paraugs pāriet no II kristāliskās fāzes uz I kristālisko fāzi (sk. 3.12. att.).



3.12. att. Pulvera rentgendifrakcijas ainas produktam, kas iegūts kristalizējot 2-metil-4-nitrobenzoscābi no metanola

Produktu, kas iegūts kristalizējot 2-metil-4-nitrobenzoscābi no acetona/H₂O, H₂O/acetona maisījumiem sadalīja 2 daļās: vienu daļu karsēja 24 stundas žāvskapī 105 °C, bet otro turēja gaisā 5 dienas lai uzzinātu, vai notiksies fāžu pāreja starp I un II formu. Kā rezultātā, iegūtās formas ir stabilas gan gaisā, gan karsējot (sk. 3.13. att.).



3.13. att. Pulvera rentgendifrakcijas ainas produktam, kas iegūts kristalizējot 2-metil-4-nitrobenzoscābi no maisījuma ūdens/acetons un acetons/ūdens

Tas nozīmē, ka, izveidojoties 2-metil-4-nitrobenzoscābes II kristāliskai fāzei, istabas temperatūrā nenotiek nekādas fāžu pārejas, bet paaugstinātā temperatūrā II kristāliskā fāze var pāriet uz I kristālisko fāzi. Tabulā 3.4. ir apkopoti visi nosacījumi, lai, izmantojot citus šķīdinātājus, no II kristāliskās fāzes maisījumam iegūt tikai I kristālisko fāzi.

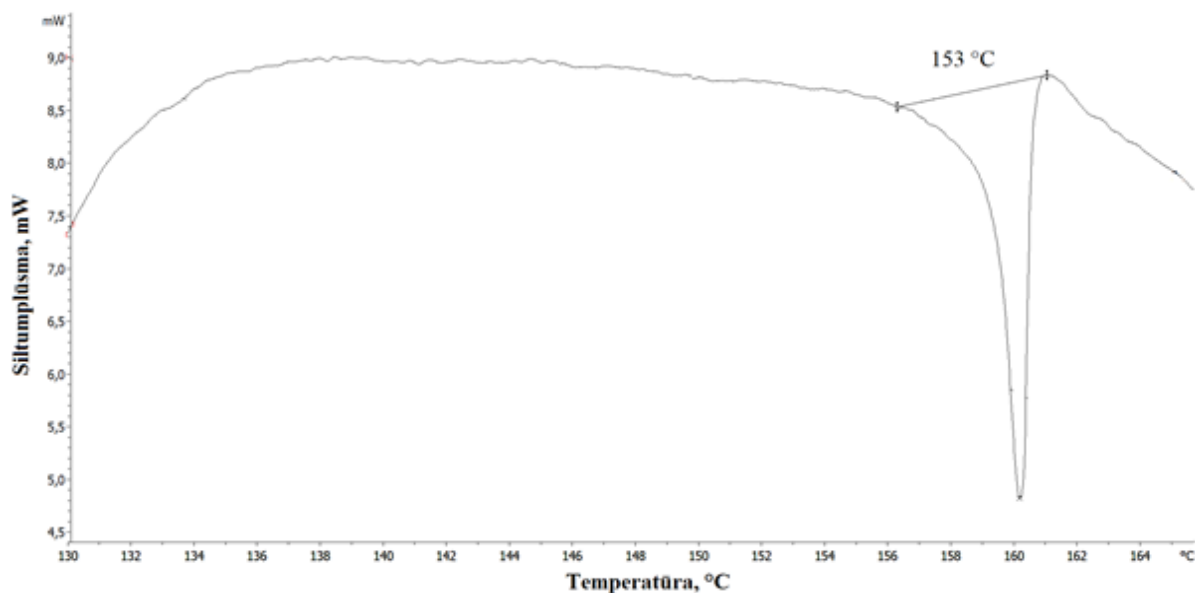
3.4. tabula

II kristāliskās fāzes stabilitātes apstākļi

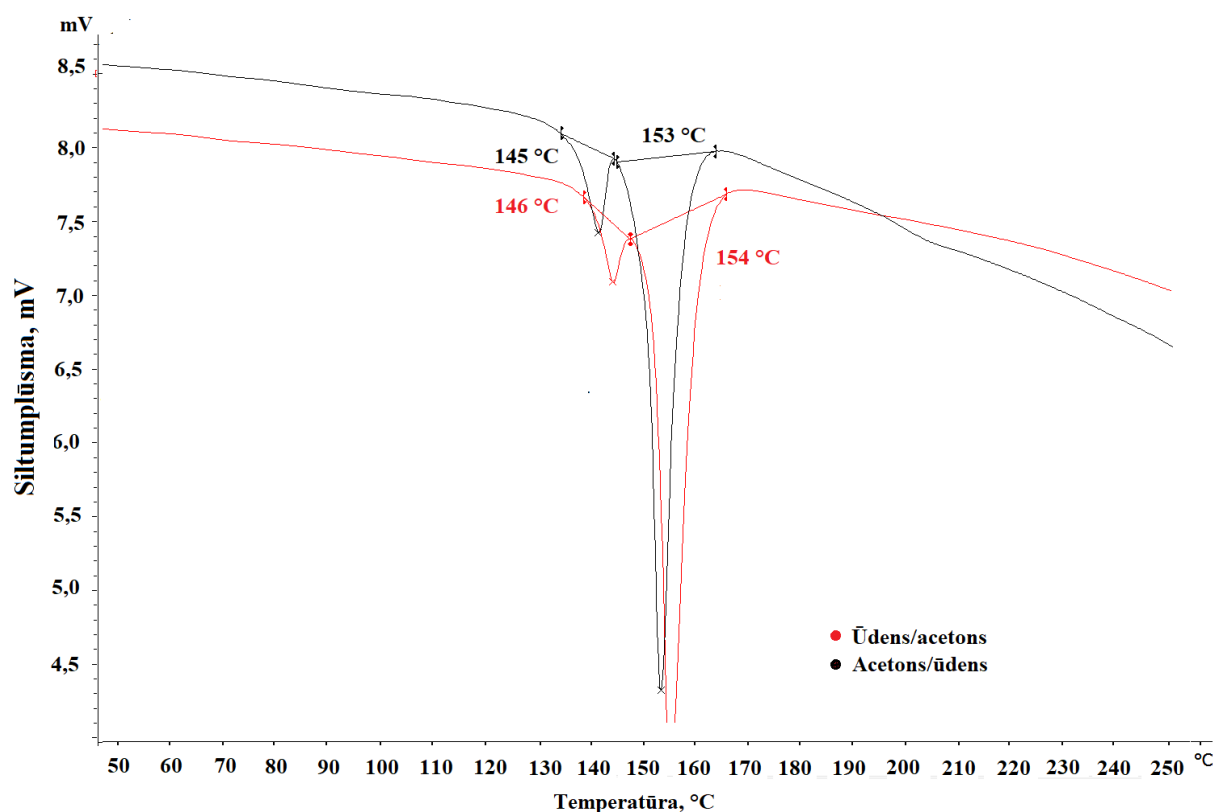
Šķīdinātājs	<i>Laiks, kas ir nepieciešams, lai notiktu fāžu pāreja istabas temperatūrā</i>	<i>Laiks un temperatūra, kas ir nepieciešami, lai notiktu fāžu pāreja paaugstinātā temperatūrā</i>
metanols	4 mēnešu laikā netiek novērota fāžu pāreja starp I un II formu	130 °C / 2 st.
ūdens/acetons	4 mēnešu laikā netiek novērota fāžu pāreja starp I un II formu	4 mēnešu laikā netiek novērota fāžu pāreja starp I un II formu
acetons/ūdens	4 mēnešu laikā netiek novērota fāžu pāreja starp I un II formu	4 mēnešu laikā netiek novērota fāžu pāreja starp I un II formu
dioksāns	4 mēnešu laikā netiek novērota fāžu pāreja starp I un II formu	105 °C / 24 st.
acetons	4 mēnešu laikā netiek novērota fāžu pāreja starp I un II formu	4 mēnešu laikā netiek novērota fāžu pāreja starp I un II formu

II kristāliskai fāzei tika veikta DSK/TG (sk. 3.14. att.), lai noteikt produkta kušanas temperatūru. DSK/TG analīze tika uzņemta produktam, kas iegūts kristalizējot 2-metil-4-nitrobenzoscābi no acetona.

Kā rezultātā, bija novērotas izmaiņas salīdzinājumā ar izejas paraugu (sk. 3.4. att.), iespējams, paraugā joprojām nelielā daudzumā ir arī izejvielas I forma. Visticamāk, II kristāliskā fāze tomēr lēnām pārvēršas par I kristālisko fāzi. Pārvēršanās ātrums ir atkarīgs no šķīdinātāja, piemēram, pārkristalizējot 2-metil-4-nitrobenzoscābi no H₂O/acetons un acetons/H₂O maisījumiem process notiek ātrāk (nekā ar tīra acetona), ko pierāda DSC līkne (sk. 3.15. att.), bet, 4 mēnešu laikā, pulvera rentgendifrakcijas ainās netiek novērota fāžu pāreja starp I un II formu (istabas temperatūrā).



3.14. att. DSC līkne produktam, kas iegūts kristalizējot kristalizējot 2-metil-4-nitrobenzoksābi no acetona, kura parāda 2-metil-4-nitrobenzoksābes kušanu un 153 °C temperatūrā



3.15. att. DSC līkne produktam, kas iegūts kristalizējot 2-metil-4-nitrobenzoksābi no H₂O/acetons un acetons/H₂O maisījumiem, kura parāda 2-metil-4-nitrobenzoksābes kušanu pie 145-146 °C un 153-154 °C temperatūrā

3.2.6. Kristalizācijas, kurās iegūti 2-metil-4-nitrobenzoksābes solvāti

Kopā izdevās iegūt četrus 2-metil-4-nitrobenzoksābes solvātus: no DMSO, DMA, ksilola un acetofenona.

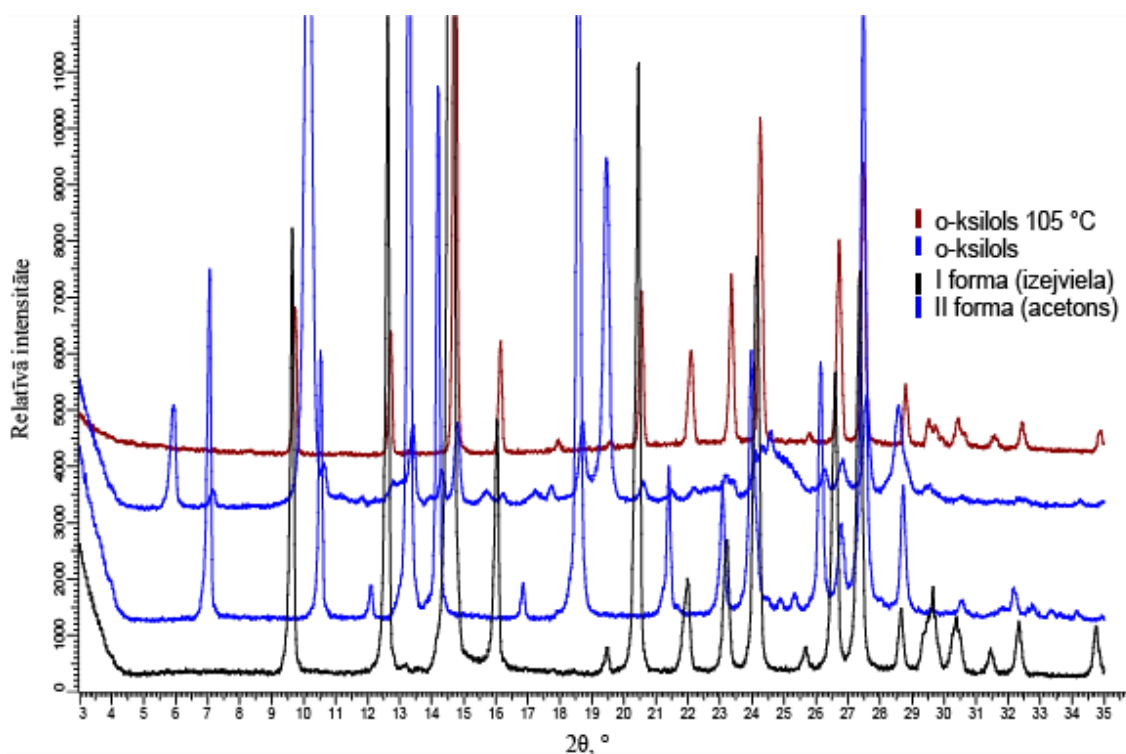
Visiem iegūtajiem solvātiem tika pārbaudīta stabilitāte gaisā un karsējot virs šķīdinātāja viršanas temperatūras, kā arī salīdzināti ar izejvielas rentgendifraktogrammu un ar difrakcijas signāliem, kuri bija iegūti pārkristalizējot 2-metil-4-nitrobenzoksābi no acetona (II kristāliskās fāze standarta), lai pārliecināties, ka solvātu difrakcijas refleksi nesakrīt ne ar 2-metil-4-nitrobenzoksābes difrakcijas refleksiem, ne ar II formas signāliem.

2-metil-4-nitrobenzoksābes kristalizācija no ksilola

Kristalizējot 2-metil-4-nitrobenzoksābi no ksilola, ieguva produktu, kura difrakcijas signāli nesakrīt un nepārklājas ne ar 2-metil-4-nitrobenzoksābes izejas paraugu, ne ar II formas difrakcijas signāliem, kas liek domāt, ka iegūtā fāze varētu būt solvāts. Eksperimentu izdevās atkārtot vairākas reizes.

Paraugu sadalīja 2 daļās: vienu daļu karsēja 24 stundas žāvskapī 105 °C, bet otru turēja gaisā 7 dienas lai uzzinātu, vai notiksies fāžu pāreja.

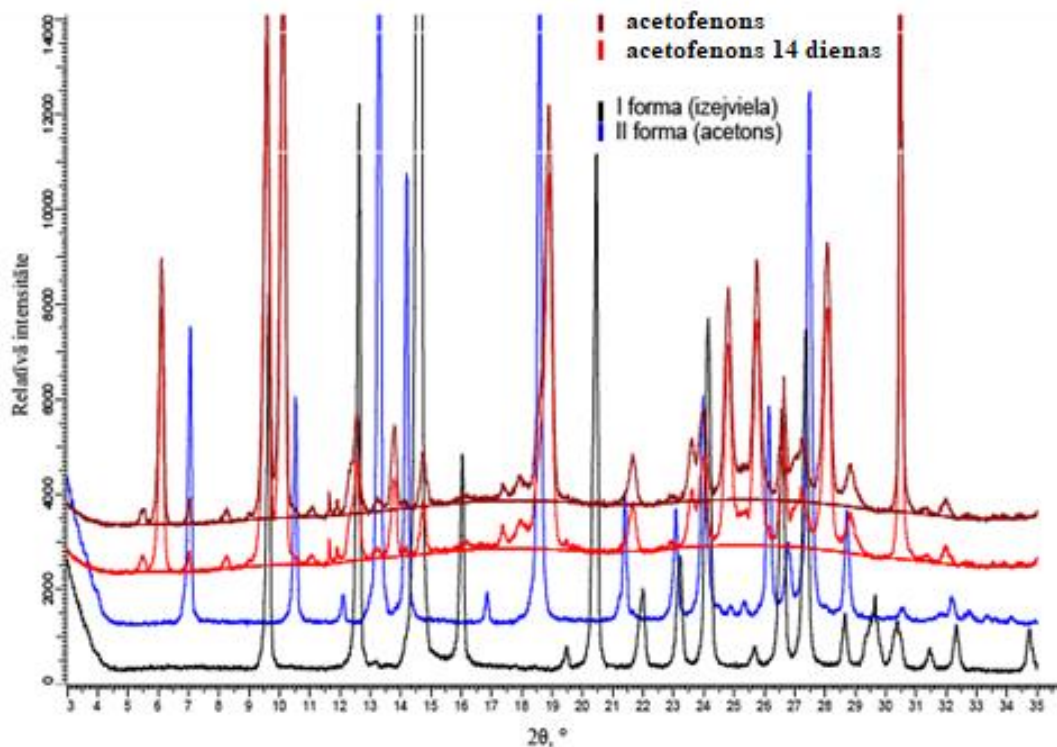
Kā rezultātā, turējot paraugu 7 dienas gaisā, nebija novērotas nekādas izmaiņas, bet, karsējot 24 stundas žāvskapī 105 °C, tika iegūta I kristāliskā fāze (sk. 3.16. att.).



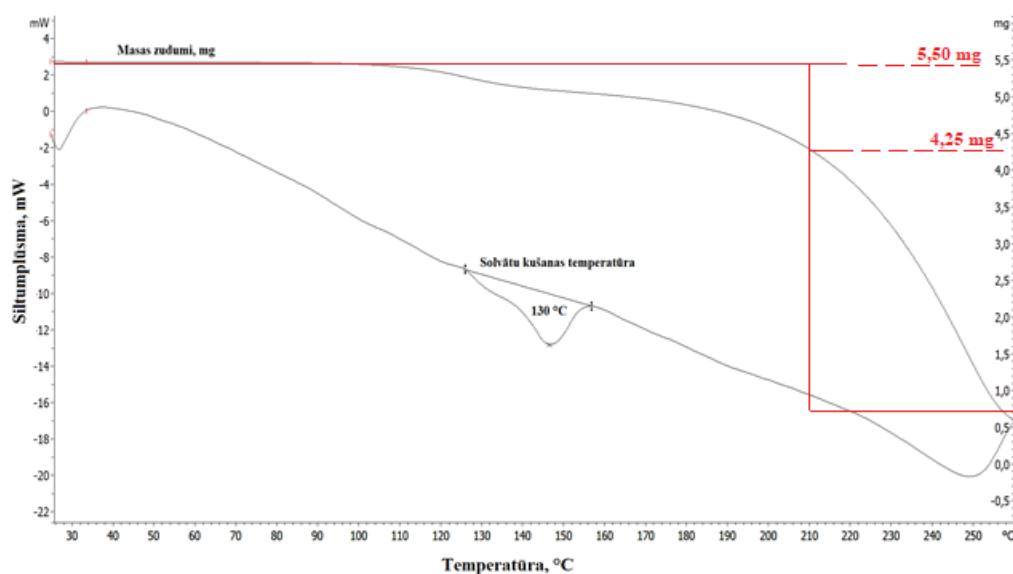
3.16. att. Pulvera rentgendifrakcijas ainas produktam, kas iegūts kristalizējot 2-metil-4-nitrobenzoksābi no ksilola

2-metil-4-nitrobenzoscābes kristalizācija no acetofenona

Kristalizējot 2-metil-4-nitrobenzoscābi no acetofenona, ieguva produktu, kura difrakcijas signāli nesakrīt un nepārklājas ne ar 2-metil-4-nitrobenzoscābes izejas paraugu, ne ar II formas difrakcijas signāliem (sk. 3.17. att.), kas liek domāt, ka iegūtā fāze varētu būt solvāts.



3.17. att. Pulvera rentgendifrakcijas ainas produktam, kas iegūts kristalizējot 2-metil-4-nitrobenzoscābi no acetofenona



3.18. att. DSC līkne produktam, kas iegūts kristalizējot 2-metil-4-nitrobenzoscābi no acetofenona, kura parāda kušanu 130 °C temperatūrā un solvāta masas zudumus $\approx 23\%$

Kā var redzēt 3.17. att., paraugu turēja gaisā 14 dienas lai uzzinātu, vai notiks fāžu pāreja. Kā rezultātā, iegūtā forma ir stabila gaisā. Iegūto formu nevar desolvēt karsējot, jo jau 50 °C paraugs pārvēršas par eļļu (šķidru vielu).

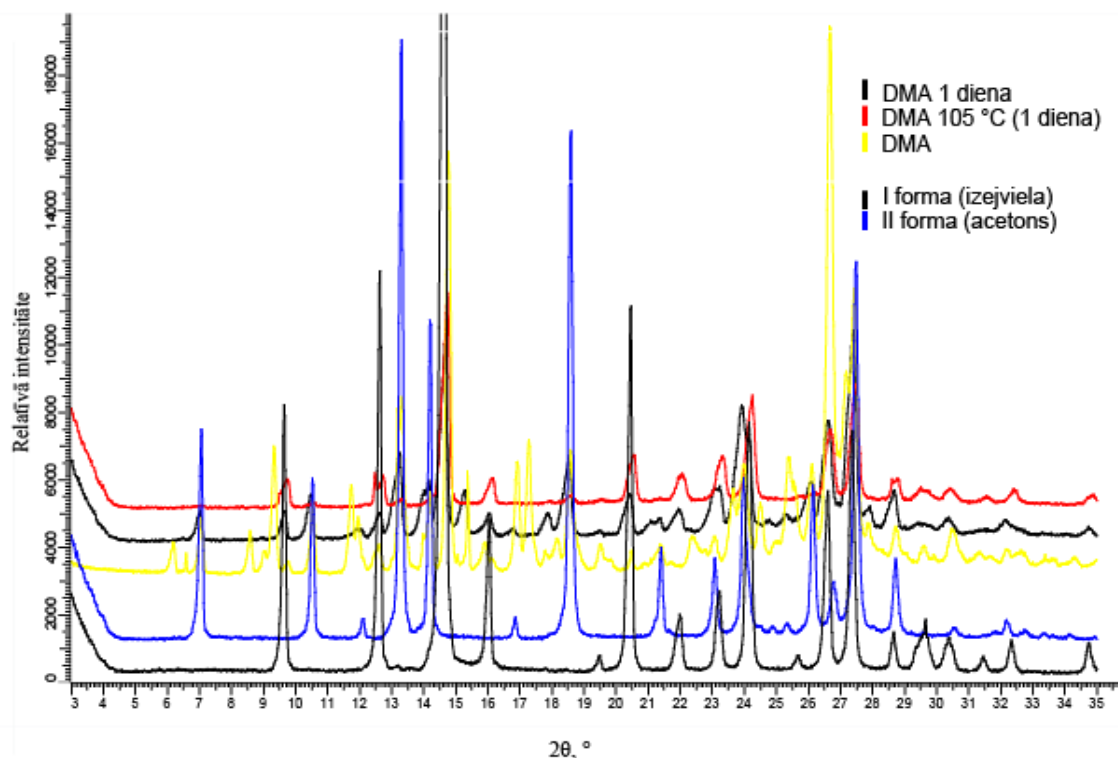
Kā var redzēt DSC līknē (3.18. att.), paraugos nelielā daudzumā ir arī izejvielas I forma, kā arī pēc 202 °C (acetofenona viršanas temperatūra) var novērot masas zudumus ≈ 23 %, kas liek domāt, ka iegūtā fāze varētu būt solvāts.

2-metil-4-nitrobenzoscābes kristalizācija no DMA

Kristalizējot 2-metil-4-nitrobenzoscābi no DMA, ieguva produktu, kura difrakcijas signāli nesakrīt un nepārklājas ne ar 2-metil-4-nitrobenzoscābes izejas paraugu, ne ar II formas difrakcijas signāliem (kā standartu izmantoja difrakcijas signālus, kuri bija iegūti pārkristalizējot 2-metil-4-nitrobenzoscābi no acetona, sk. 3.19. att.), kas liek domāt, ka iegūtā fāze varētu būt solvāts. Eksperimentu izdevās atkārtot vairākas reizes.

Kā var redzēt 3.19. att., paraugu sadalīja 2 daļās: vienu daļu karsēja 24 stundas žāvskapī 105 °C, bet otru turēja gaisā 1 dienu lai uzzinātu, vai notiks fāžu pāreja.

Kā rezultātā, iegūtā forma gan gaisā, gan karsējot pārvēršas par I kristālisko formu.



3.19. att. Pulvera rentgendifrakcijas ainas produktam, kas iegūts kristalizējot 2-metil-4-nitrobenzoscābi no DMA

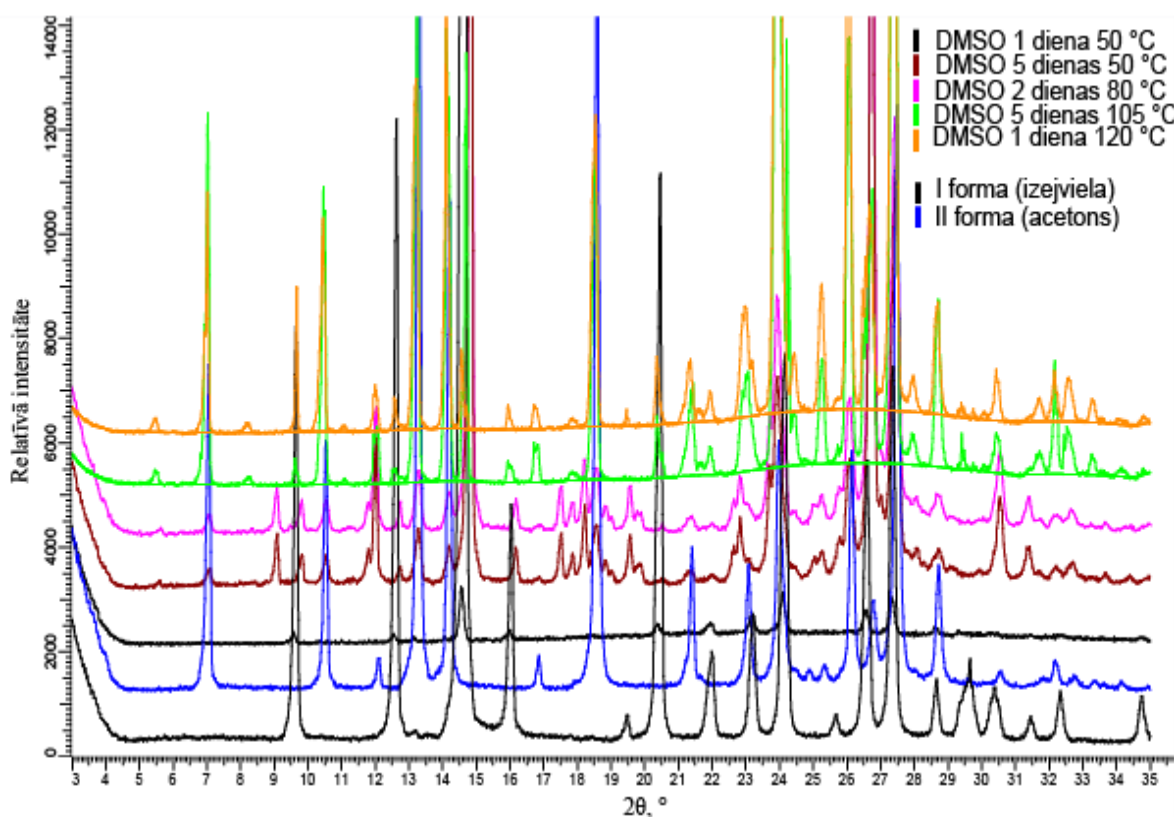
2-metil-4-nitrobenzoscābes kristalizācija no DMSO

Kristalizējot 2-metil-4-nitrobenzoscābi no DMSO, ieguva produktu, kura difrakcijas signāli nesakrīt un nepārklājas ne ar 2-metil-4-nitrobenzoscābes izejas paraugu, ne ar II formas difrakcijas signāliem (kā standartu izmantoja difrakcijas signālus, kuri bija iegūti pārkristalizējot 2-metil-4-nitrobenzoscābi no acetona, sk. 3.20. un 3.21. att.), kas liek domāt, ka iegūtā fāze varētu būt solvāts. Eksperimentu izdevās atkārtot vairākas reizes.

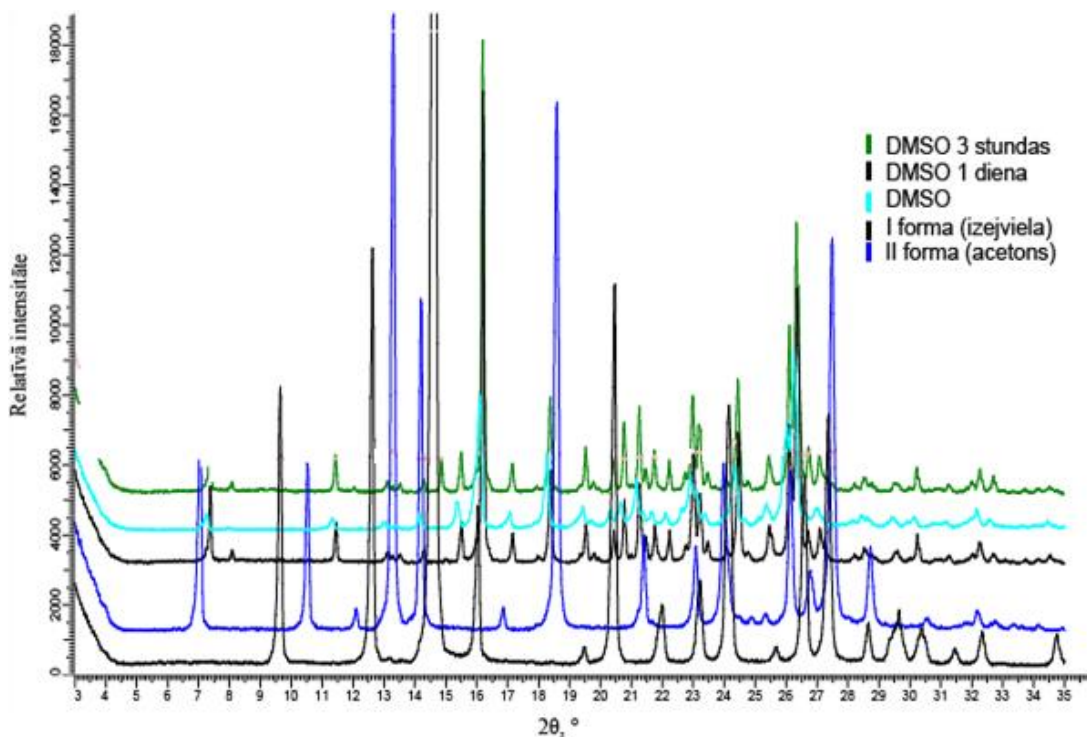
Kā var redzēt 3.20. un 3.21. att., paraugu sadalīja 2 daļās: vienu daļu karsēja 5 dienas žāvskapī 50 °C, 2 dienas 80 °C, 5 dienas 105 °C un 1 dienu 120 °C, bet otru turēja gaisā 3 dienas lai uzzinātu, vai notiksies fāžu pāreja.

Kā rezultātā, turot paraugu 3 dienas gaisā, nebija novērotas nekādas izmaiņas, bet, karsējot paraugu žāvskapī 105 °C, notika fāžu pāreja (sk. 3.20. att.).

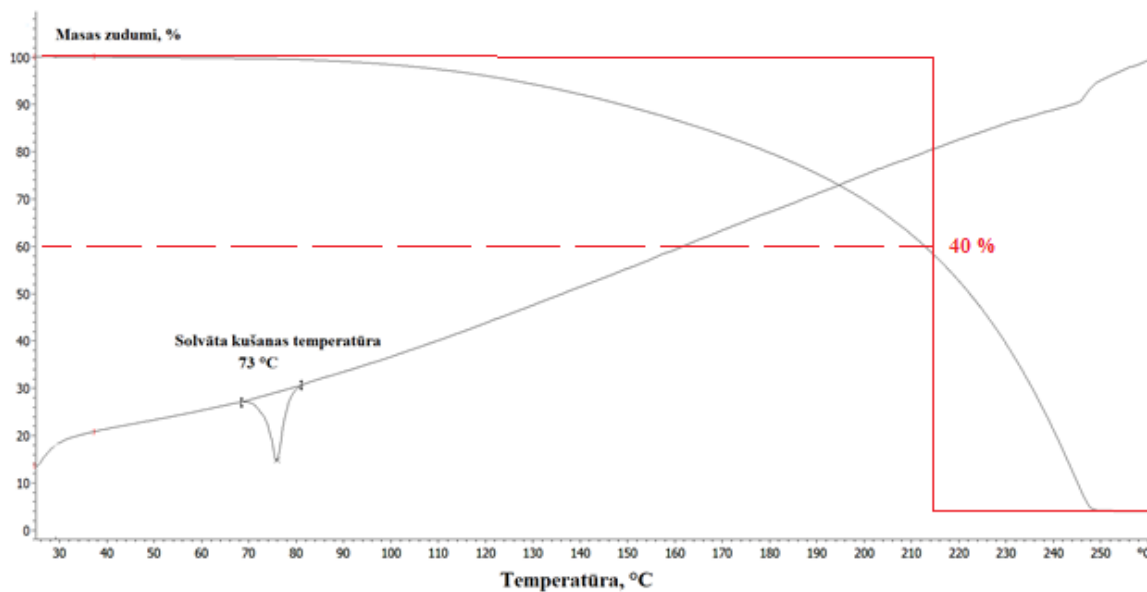
Kā var redzēt DSK/TG līknē (3.22. att.), kristāliskās fāzes kušanas temperatūra ir 73 °C, kā arī pēc 189 °C (DMSO viršanas temperatūra) var novērot masas zudumu $\approx 40\%$, s, kas liek domāt, ka iegūtā fāze visticamāk ir solvāts.



3.20. att. Pulvera rentgendifrakcijas ainas produktam, kas iegūts kristalizējot 2-metil-4-nitrobenzoscābi no DMSO (termiskā stabilitāte)



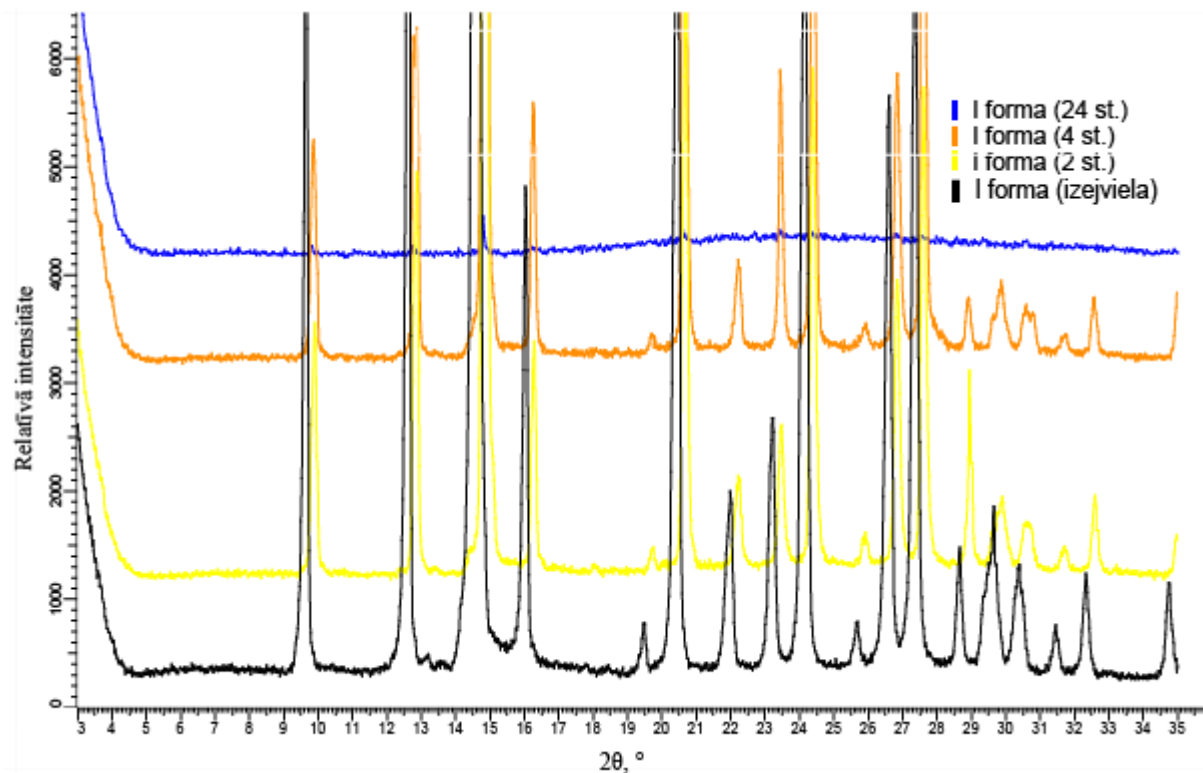
3.21. att. Pulvera rentgendifrakcijas ainās produktam, kas iegūts kristalizējot 2-metil-4-nitrobenzoscābi no DMSO (stabilitāte gaisā)



3.22. att. DSC līkne produktam, kas iegūts kristalizējot 2-metil-4-nitrobenzoscābi no DMSO, kura parāda kušanu 73 °C temperatūrā un solvāta masas zudumus $\approx 40\%$

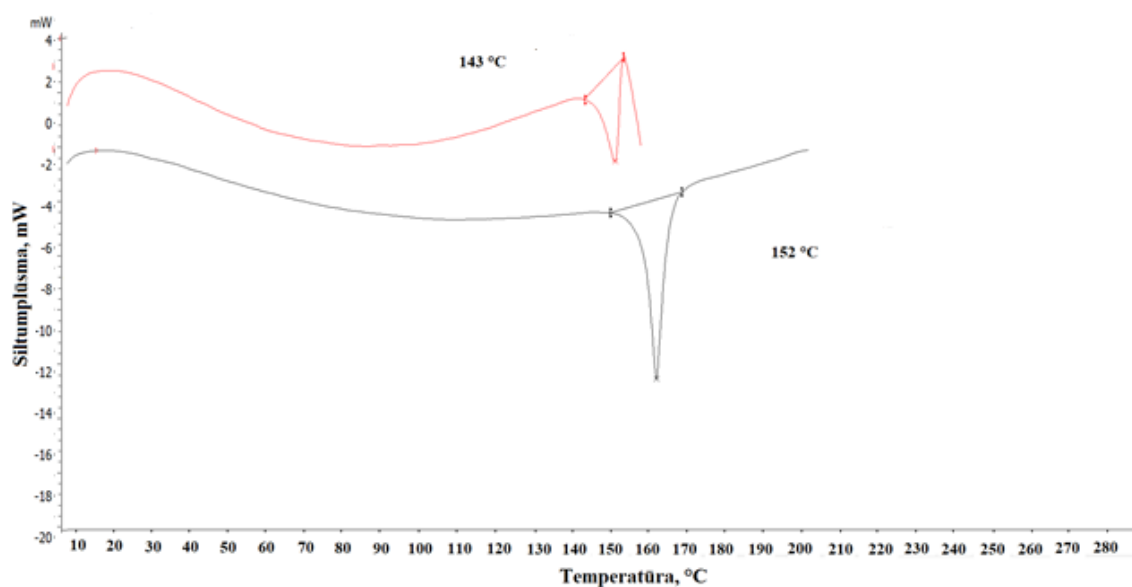
3.2.7. 2-metil-4-nitrobenzoscābes polimorfo formu meklējumi paaugstinātā temperatūrā

Veicot izejas parauga termisko analīzi, tika secināts, ka paraugs eksistē vismaz divās dažādās kristāliskas formas ar kušanas temperatūru 144 un 153 °C attiecīgi, bet, pārkristalizējot izejas paraugu no 22 šķīdinātājiem, netika iegūta skaidrība par iespējamajām augsttemperatūras formām, tādēļ sākumā (žāvkapī) līdz 150 °C tika izkarsēts izejas paraugs (sk. 3.23. att.).



3.23. att. Pulvera rentgendifrakcijas ainas izejas 2-metil-4-nitrobenzoscābei (150 °C)

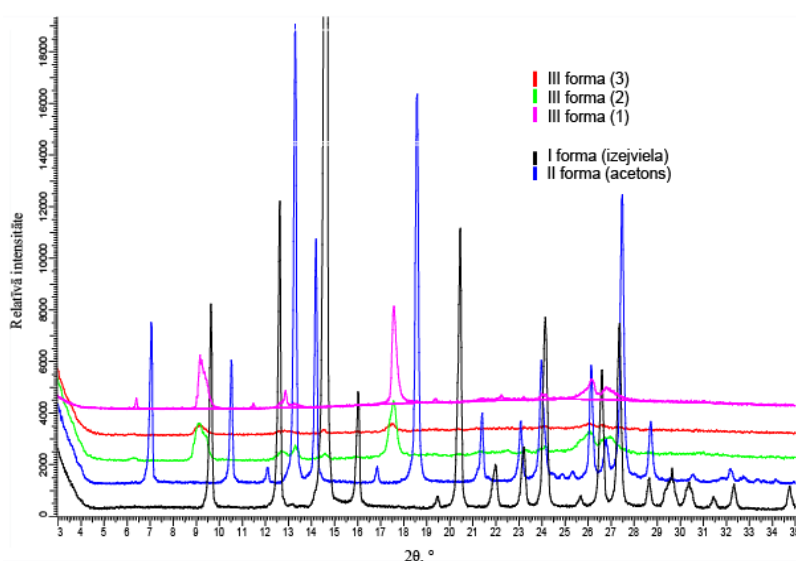
Kā redzams 3.23. attēlā, 2-metil-4-nitrobenzoscābes izejas paraugs neizmainījās 24 stundu laikā. Tālāk izejas paraugam tika veikta DSK/TG analīze, kuru apturēja pie 150 °C, lai izkustu tikai 2-metil-4-nitrobenzoscābes kristālisko fāzi ar kušanas temperatūru 143 °C un tika veikta pulvera rentgendifraktometriskā analīze tikai atlikušajai kristāliskajai fāzei ar kušanas temperatūru 152 °C (sk. 3.24. att.). Tomēr rezultātā, tika novēroti tikai I kristāliskās fāzes signāli.



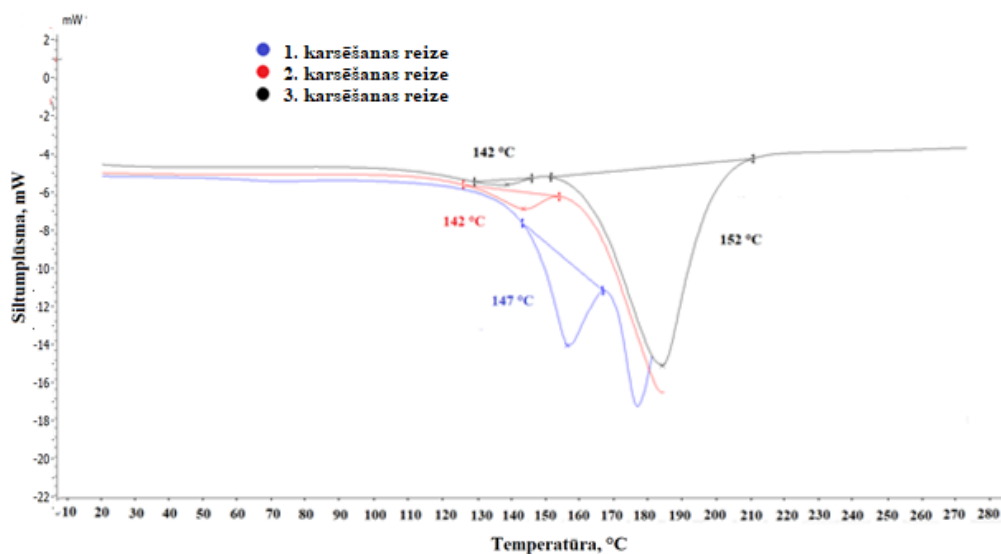
3.24. att. 2-metil-4-nitrobenzoscābes DSC līkne, kura parāda izejas parauga kušanu 143 °C un 152 °C temperatūrā

Atlikušai kristāliskai fāzei pēc DSK/TG analīzes (sk. 3.24. att.) atkārtoti veica vēl vienu DSK/TG analīzi, kur atbrīvojas arī no 2-metil-4-nitrobenzoscābes kristāliskās fāzes ar kušanas temperatūru 152 °C. Atlikušām produktam arī tika veikta pulvera rentgendifraktoģmetriskā analīze (sk. 3.25. att.).

Kā var redzēt, izveidojās difrakcijas signāli, kuri nesakrīt un nepārklājas ne ar 2-metil-4-nitrobenzoscābes izejas paraugu, ne ar II formas difrakcijas signāliem (kā standartu izmantoja difrakcijas signālus, kuri bija iegūti pārkristalizējot 2-metil-4-nitrobenzoscābi no acetona) kas liek domāt, ka ir iegūtā vēl viena polimorfā forma (III kristāliskā fāze). Eksperimentu atkārtoja vēl trīs reizes (DSC līknes sk. 3.26. att.), kā rezultātā, tika iegūti identiski rezultāti, kuri ir apkopoti 3.25. att.:

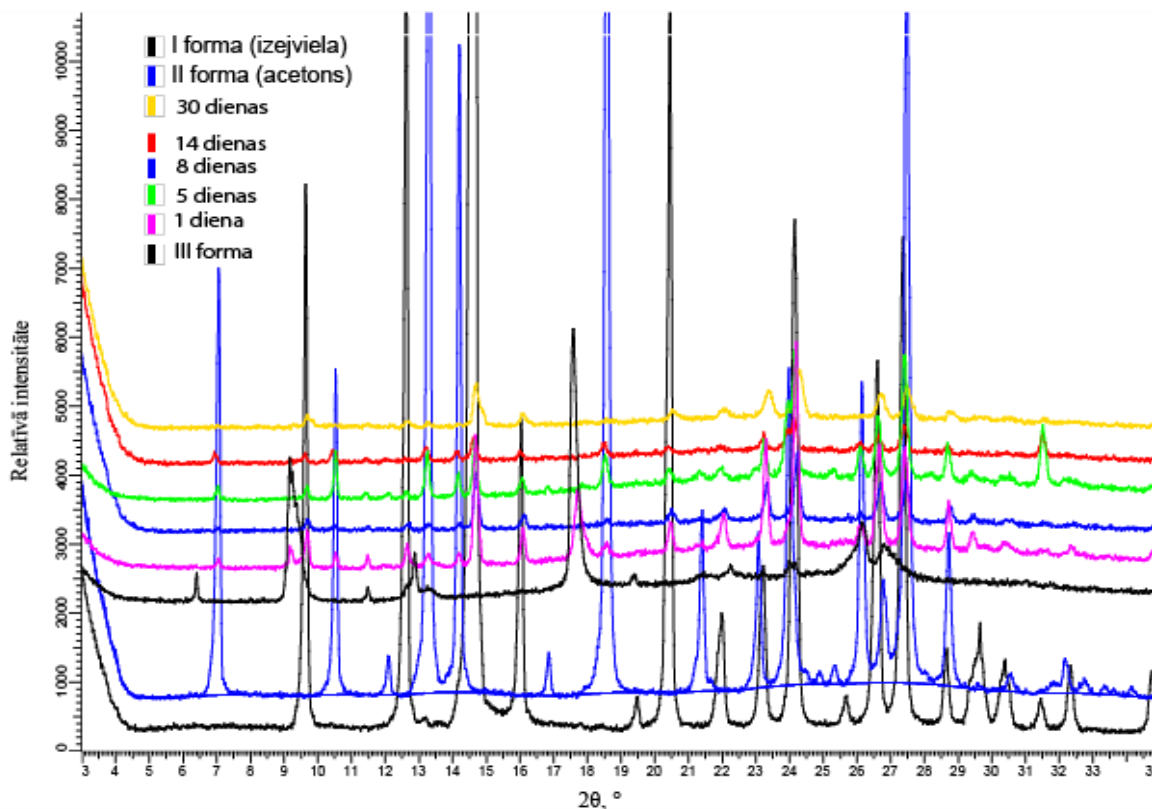


3.25. att. Pulvera rentgendifrakcijas ainas 2-metil-4-nitrobenzoscābei (III kristāliskā fāze)



3.26. att. DSC līknes, kuras parāda 2-metil-4-nitrobenzoscābes kušanu 142 °C - 147 °C un 152 °C temperatūrā (III kristāliska fāze)

Kā var redzēt 3.27. att., III kristālisko fāzi turēja gaisā 30 dienas, lai uzzinātu, vai notiks tālāka fāžu pāreja. Kā rezultātā, iegūtā forma gaisā pēc 1 dienas istabas temperatūrā pārvēršas par II kristālisko formu, bet pēc tam (14 dienas) no II kristāliskas formas tālāk uz I kristālisko formu.



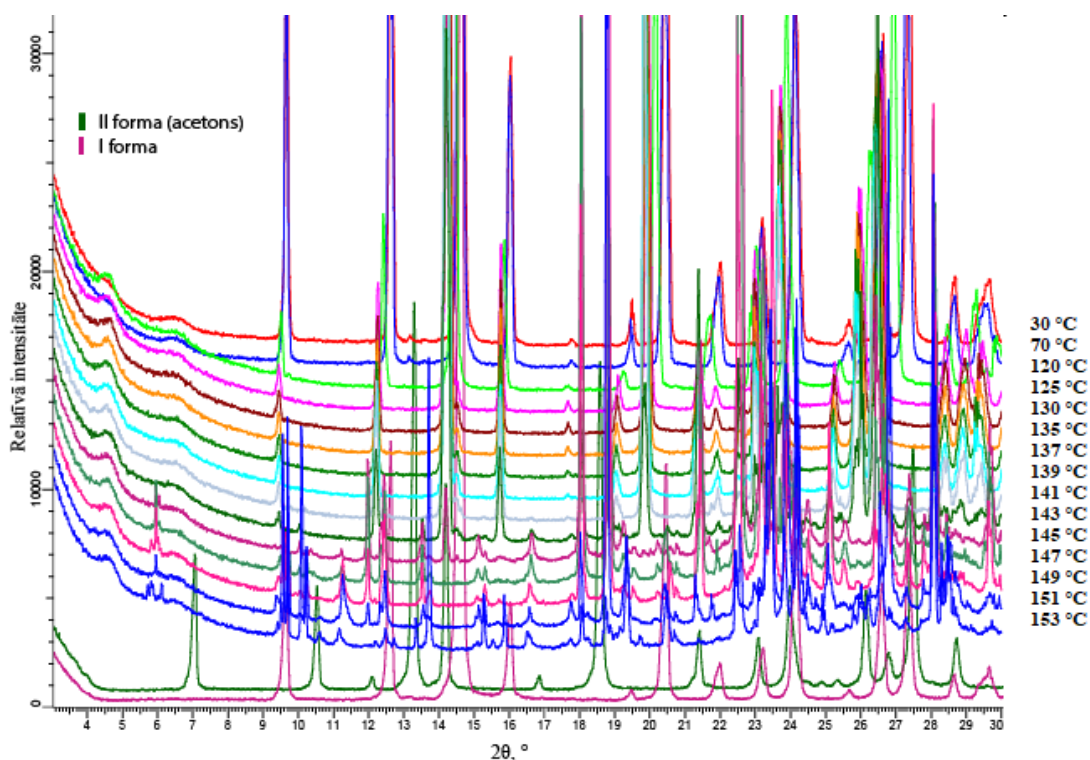
3.27. att. Pulvera rentgendifrakcijas ainās 2-metil-4-nitrobenzoscābei (III kristāliskā fāze) pēc 1, 5, 8, 14 un 30 dienām

Tā kā DSK/TG un fāžu analīzes neradīja skaidrību par iespējamajām augsttemperatūras formām un notiekošajām fāžu pāreām, tālāk tika veikti pētījumi paaugstinātā temperatūrā ar VT-PXRD, kur tika atklātas vēl divas kristāliskās fāzes: IV un V.

3.2.8. 2-metil-4-nitrobenzoscābes IV polimorfā forma

Kā jau minēts iepriekš, veicot DSK/TG analīzi, tika novērots, ka 2-metil-4-nitrobenzoscābe eksistē vismaz divas dažādas kristāliskas fāzes ar kušanas temperatūru ≈ 144 un ≈ 153 °C attiecīgi. Teorētiski, izkarsējot 2-metil-4-nitrobenzoscābi līdz ≈ 143 °C, ir iespēja iegūt vēl vienu kristālisko fāzi, kas eksistē ļoti neilgu laiku un to nevar novērot pēc DSK/TG analīzes.

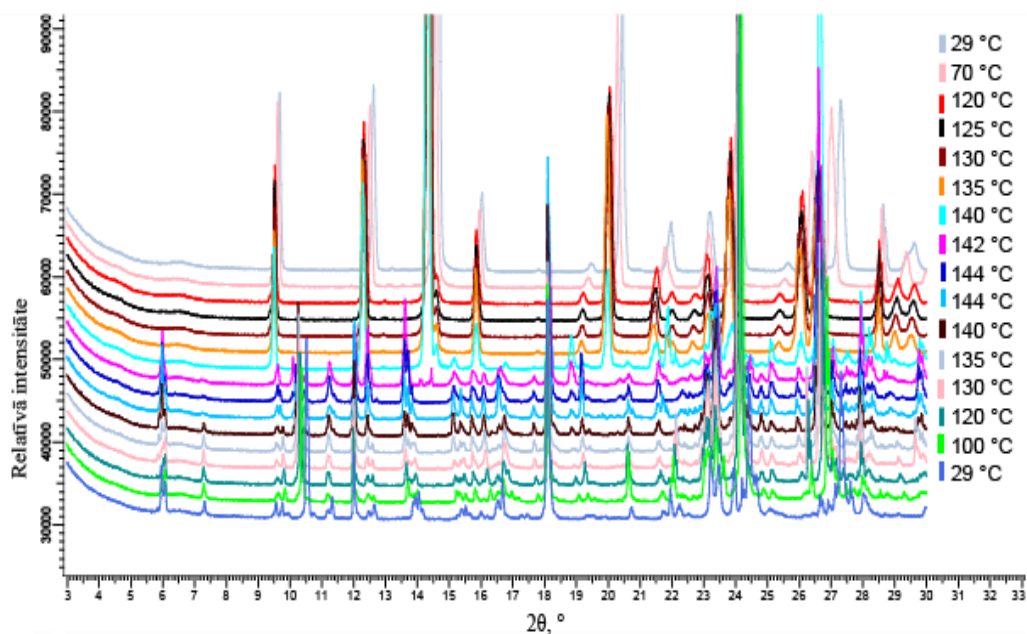
Lai izpētītu šo kristālisko fāzi, izmantoja sekojošu VT-PXRD karsēšanas metodi: sākot no 30 °C paraugu vidēji ātri karsēja līdz 153 °C (sk. 2.7. nodaļu), kā arī paralēli uzņēma rentgendifraktogrammas ar skaitīšanas 0,5 s uz soli (sk. 3.28. att.).



3.28. att. Pulvera rentgendifrakcijas ainas 2-metil-4-nitrobenzoscābei no 30 līdz 153 °C

Kā var redzēt 3.28 att., pie 142 °C izveidojās difrakcijas signāli, kuri nesakrīt un nepārklājas ne ar vienu pirms tam iegūto kristālisko fāzi, kas liek domāt, ka ir iegūtā vēl viena polimorfā forma - IV kristāliskā fāze.

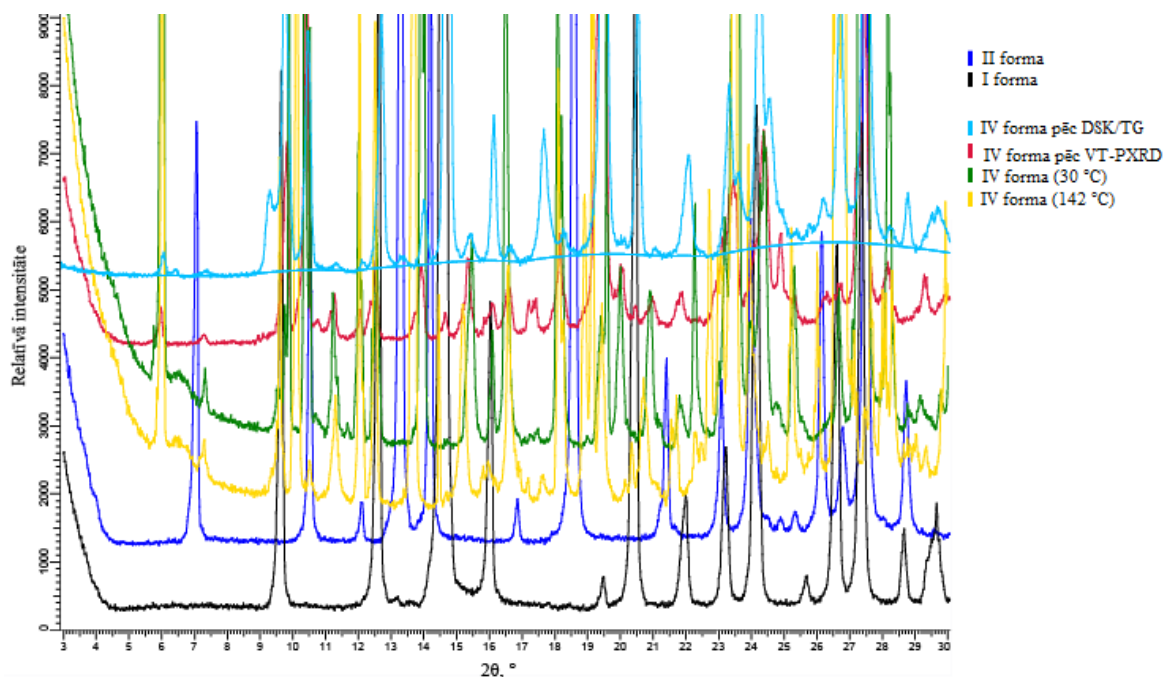
Pie 151 °C IV polimorfā forma pārvēršas par vēl citu (V) polimorfo formu, kuri nesakrīt un nepārklājas ne ar vienu pirms tam iegūto kristālisko fāzi.



3.29. att. Pulvera rentgendifrakcijas ainas 2-metil-4-nitrobenzoscābei no 30 līdz 144 °C un no 144 līdz 30 °C

IV formas detalizētākai stabilitātes pārbaudei arī tika izmantota izmantojama VT-PXRD temperatūras kameru ar sekojošu VT-PXRD karsēšanas metodi: sākot no 30 °C paraugu vidēji ātri karsēja līdz 144 °C (sk. 2.7. nodaļu), kā arī paralēli uzņēma rentgendifraktogrammas ar skaitīšanas 0,5 s uz soli (sk. 3.29. att.), tālāk paraugu dzesēja līdz 30 °C ar dzesēšanas ātrumu 10 °C/min, lai pārlicināties, ka dzesēšanas rezultātā nenotiek nekādas fāžu pārejas.

Pēc tam paraugu izņēma no temperatūras kameras un uzreiz atkārtoti veica pulvera rentgendifraktometrisko analīzi parasti lietotajos apstākļos (sk. 3.30. att.). Salīdzinājumam izmantoja paraugu, ko vēlāk tomēr izdevās iegūt no DSK/TG analīzes (izkarsējot izejas paraugu līdz 155 °C).

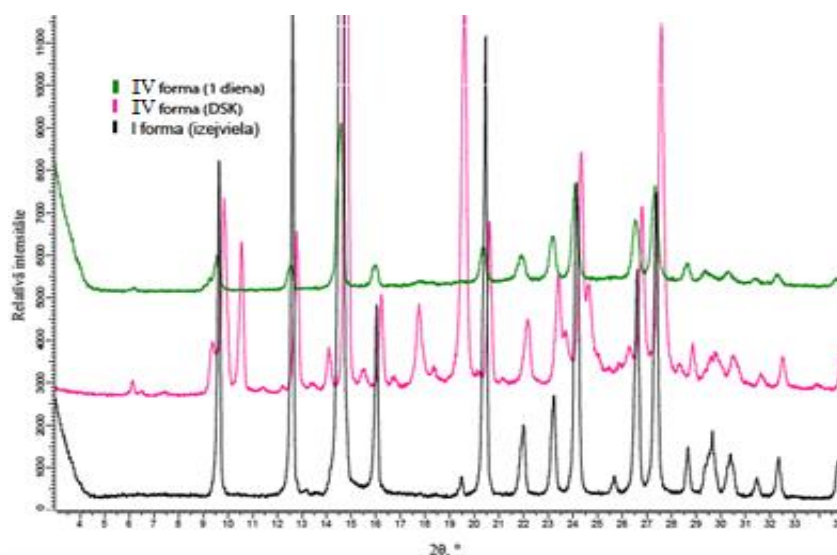


3.30. att. Pulvera rentgendifrakcijas ainas 2-metil-4-nitrobenzoscābes IV kristāliskai fāzei pie 142 °C, 30 °C, kā arī pēc DSC un VT-PXRD analīzes

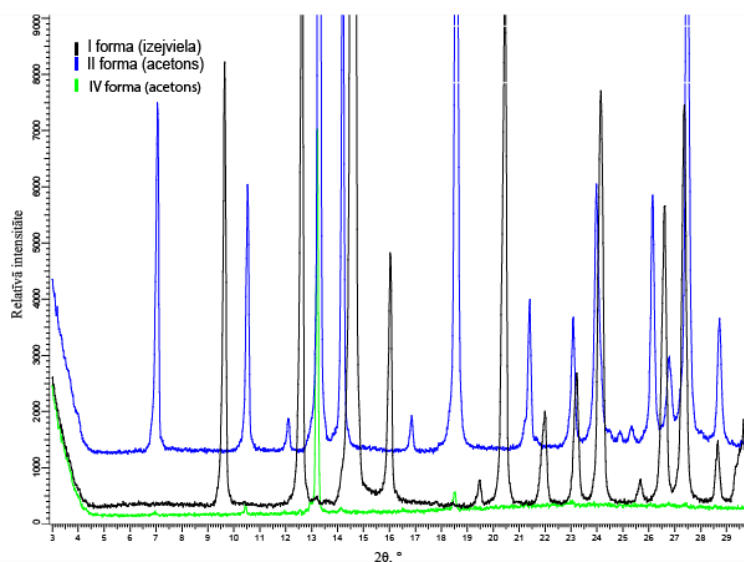
Rezultāts pēc DSC un VT-PXRD analīzes ir identisks: kā var redzēt, izveidojās difrakcijas signāli, kuri nesakrīt un nepārklājas ne ar 2-metil-4-nitrobenzoscābes izejas paraugu, ne ar II formas difrakcijas signāliem, ne ar IV formas difrakcijas signāliem, kas liek domāt, ka ir nepieciešamība veikt tālāko stabilitātes pārbaudi.

Tāpēc paraugu sadalīja 2 daļās: vienu daļu atstāja gaisā, tādējādi iegūstot I kristālisko fāzi (sk. 3.31. att.), bet pārējo pārkristalizēja no acetona, tādējādi iegūstot II kristālisko fāzi (sk. 3.32. att.).

No iepriekšminētiem nosacījumiem, var secināt, ka gaisā IV kristāliskā fāze pāriet uz pirmo kristālisko fāzi, bet, pārkristalizējot IV kristālisko fāzi no attiecīgā šķīdinātāja, ir iespēja iegūt vai nu I, vai nu II kristālisko fāzi.



3.31. att. Pulvera rentgendifrakcijas ainas 2-metil-4-nitrobenzoscābei (IV kristāliskā fāze) pēc 1 dienas



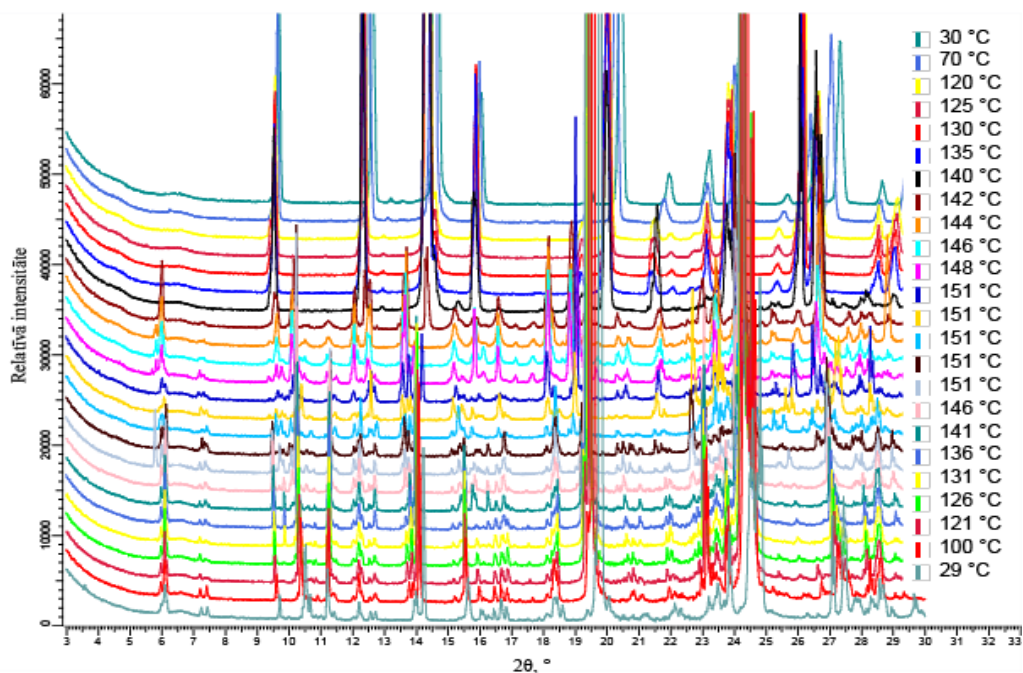
3.32. att. Pulvera rentgendifrakcijas ainas 2-metil-4-nitrobenzoscābei (IV kristāliskā fāze), pārkristalizējot no acetona

3.2.9. 2-metil-4-nitrobenzoscābes V polimorfā forma

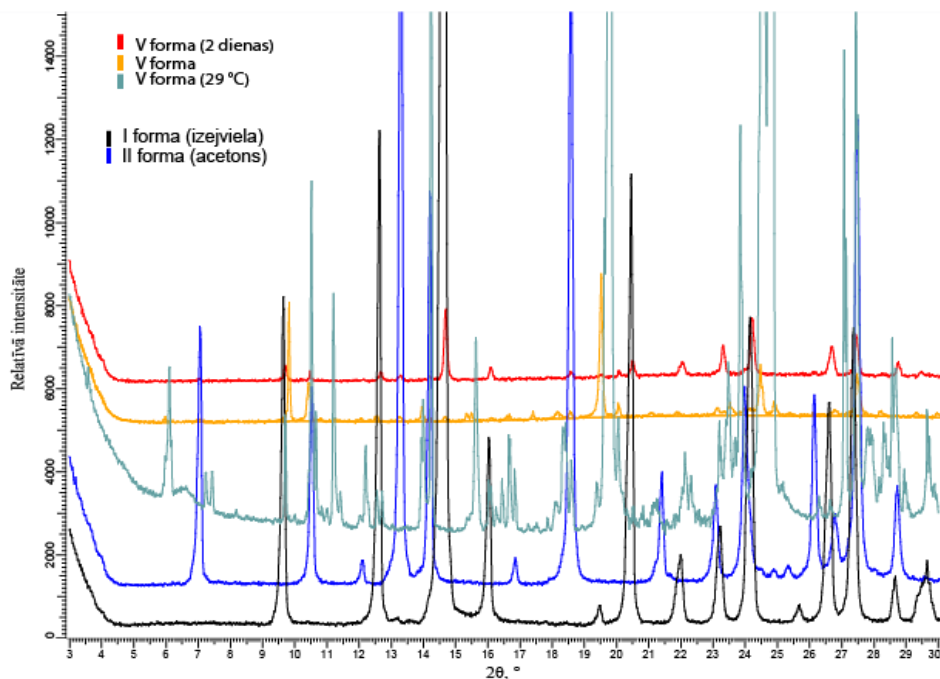
Veicot eksperimentu VT-PXRD temperatūras kamerā, lai iegūtu IV formu tika novērots, ka pie 151 °C IV polimorfā forma pārvēršas par vēl vienu (V) polimorfo formu, kuri nesakrīt un nepārklājas ne ar vienu pirms tam iegūto kristālisko fāzi.

Lai detalizētāk izpētīt V formu, izmantoja sekojošu VT-PXRD karsēšanas metodi: sākot no 30 °C paraugu vidēji ātri karsēja līdz 151 °C (sk. 2.7. nodaļu), pēc tam atkārtoti trīs reizes uzņēma rentgendifraktogrammas ar skaitīšanas 0,5 s uz soli pie 151 °C (sk. 3.33. att.), tālāk paraugu dzesēja līdz 30 °C ar dzesēšanas ātrumu 10 °C/min, lai pārliecinātos, ka dzesēšanas rezultātā nenotiek nekādas fāžu pārejas.

Pēc tam paraugu izņēma ārā un uzreiz atkārtoti uzņēma pulvera rentgendifraktometrisko analīzi. Turot paraugu gaisā 2 dienas, izveidojās I un II kristāliskā fāzes maisījums (sk. 3.34. att.).



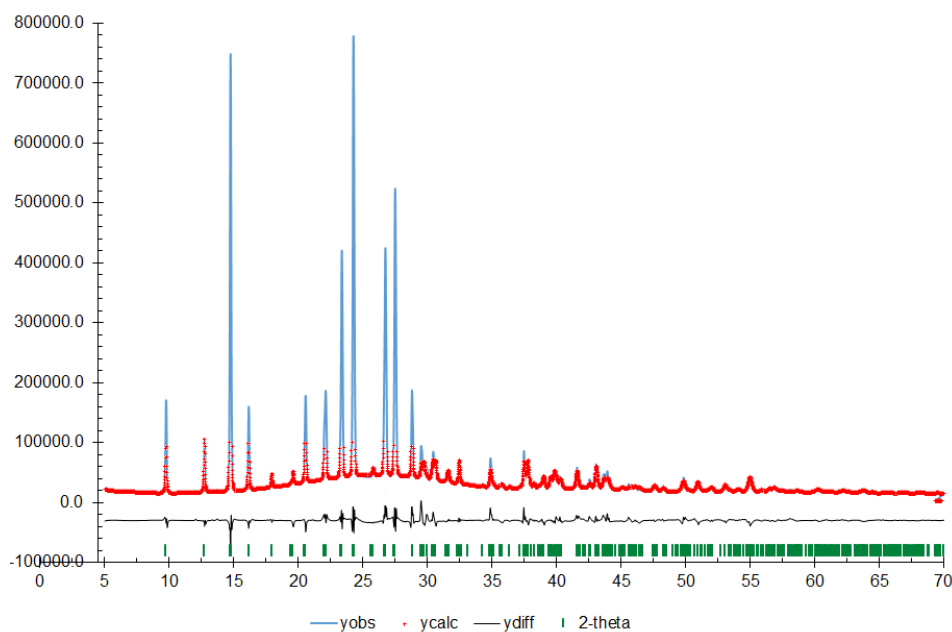
3.33. att. Pulvera rentgendifrakcijas ainas 2-metil-4-nitrobenzoscābei no 30 līdz 151 °C un no 151 līdz 30 °C



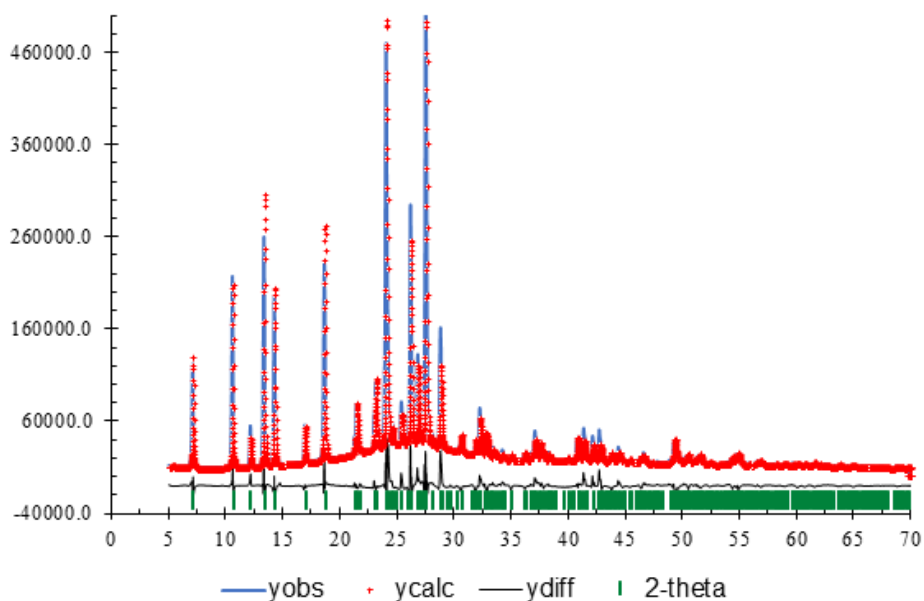
3.34. att. Pulvera rentgendifrakcijas ainas 2-metil-4-nitrobenzoscābes V kristāliskai fāzei pie 29 °C, kā arī pēc VT-PXRD analīzes

3.3. 2-metil-4-nitrobenzoscābes I un II formas kristālisko struktūru noteikšana

Kā jau minēts 3.2.1. nodaļā, istabas temperatūrā 2-metil-4-nitrobenzoscābei ir divas gana stabilas kristāliskās fāzes – I un II, kas nozīmē, ka bez sarežģījumiem noteikt kristālisko struktūru ir iespējams tikai tieši I un II kristāliskajai fāzei.



3.35. att. Ritvelda optimizēšana 2-metil-4-nitrobenzoscābes (I formai) eksperimentālajiem un aprēķinātajiem PXRD datiem



3.36. att. Ritvelda optimizēšana 2-metil-4-nitrobenzoscābes (II formai) eksperimentālajiem un aprēķinātajiem PXRD datiem

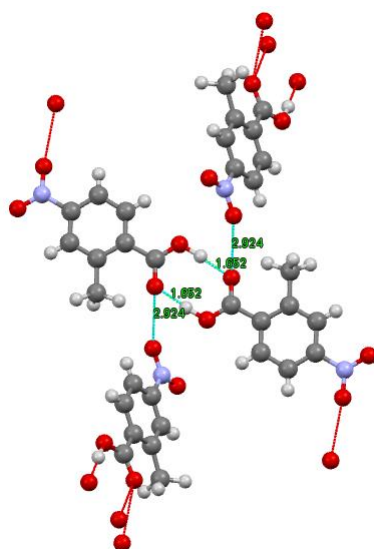
Izmantojot rotējošā kapilārā iepresētu paraugu tika uzņemtas PXRD pulvera rentgendifrakcijas ainas I un II kristāliskajai fāzei. Sākumā pulvera rentgendifraktogrammām veica indeksēšanu, respektīvi, izvēlējās pirmos 15-20 difrakcijas refleksus no I un II kristāliskās fāzes). Pēc tam veica profila pielāgošanu pēc Le Baila metodes un optimizēšanu pēc Ritvelda precizēšanas metodes (sk. 3.35. un 3.36. att.).

Ar sarkaniem krustiņiem attēlos 3.35. un 3.36 tiek parādītas eksperimentāli iegūtās CNBA izomēru PXRD ainas, savukārt, ar zilu krāsu tiek parādītas no struktūras simulētās PXRD ainas, ar melnu - starpība starp aprēķinātajiem un eksperimentāli iegūtajiem difrakcijas refleksiem, un ar zaļām svītrām parāda Millera indeksu pozīcijas. I un II kristāliskās fāzes struktūras atrisinājums tika atrasts, izmantojot programmu EXPO2014 (sk. 3.37. un 3.38. att.).

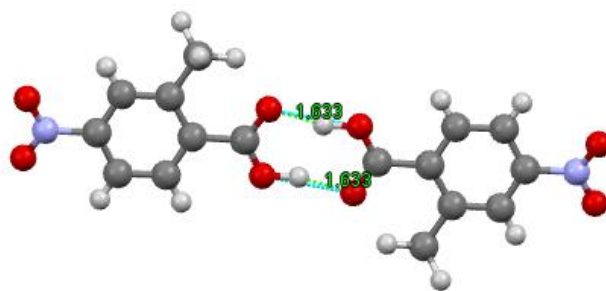
Pēc indeksēšanas un telpiskās grupas noteikšanas tika iegūts, ka 2-metil-4-nitrobenzskābes I kristāliskajai fāzei pieder pie monoklīnās singonijas $P2_1/c$ telpiskās grupas (asimetriskajā vienībā ir tikai viena molekula), bet 2-metil-4-nitrobenzskābes II kristāliskā fāze pieder pie P_{-1} telpiskās grupas, kas nozīmē, ka II kristāliskajai fāzei ir viena molekula asimetriskajā vienībā. Abās struktūrās molekulas veido ūdeņraža saišu dimērus.

Lai detalizētāk raksturotu 2-metil-4-nitrobenzskābes I un II kristāliskās fāzes, tika aprēķināts attālums starp skābekļa atomiem ūdeņraža saitē (sk. 3.37. un 3.38. att.), kā arī tika izvērtēts molekulu pakojums kristāliskajā režģī. (sk. 3.39. un 3.40. att.).

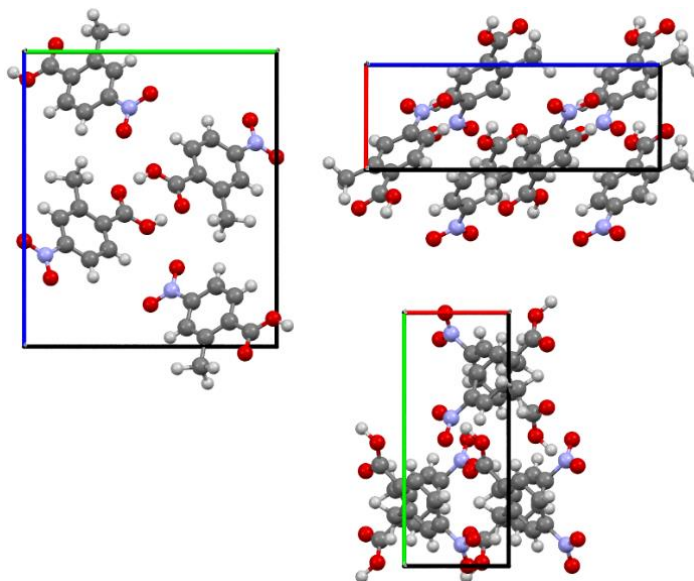
Tāpat tika noteikts, ka molekulas konformācija abos polimorfos ir praktiski vienāda, lai gan tikai II formā NO_2 grupa pret benzola gredzena plakni ir pagriezusies par 20° , kamēr COOH grupa pret gredzena plakni ir pagriezusies par $\sim 10^\circ$ abās formās.



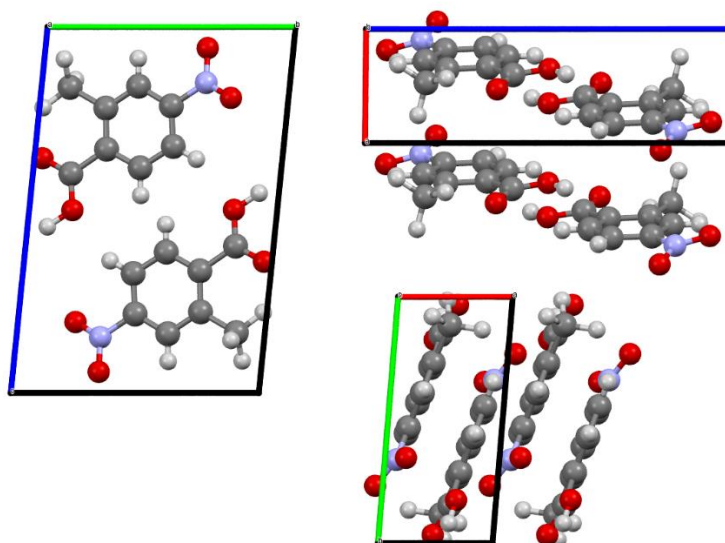
3.37. att. 2-metil-4-nitrobenzskābes (I formas) attālums starp skābekļa atomiem ūdeņraža saitē: 2.924 Å un 1.652 Å



3.38. att. 2-metil-4-nitrobenzoscābes (II formas) attālums starp skābekļa atomiem ūdeņraža saitē: 1.633 Å



3.39. att. 2-metil-4-nitrobenzoscābes (I formas) molekulārā kristāla pakojuma kristalogrāfiskais modelis



3.40. att. 2-metil-4-nitrobenzoscābes (II formas) molekulārā kristāla pakojuma kristalogrāfiskais modelis

2-metil-4-nitrobenzoscābes kristāliskās fāzes struktūras un kristālisko režģu parametri

2CH₃4CNBA	I kristāliskā fāze	II kristāliskā fāze
Telpiskā grupa	P2 ₁ /c	P-1
Singonija	Monoklīnā	Triklīnā
R_p, %	4,666	6,393
R_{p'}, %	14,51	18,134
R_{wp}, %	6,619	8,932
R_{wp'}, %	14,018	18,218
R_e, %	0,532	0,619
R_{e'}, %	1,126	1,263
a, Å	4,93293 ± 0,0002	3,86999 ± 0,0002
b, Å	11,9170 ± 0,0007	8,4040 ± 0,0006
c, Å	13,8706 ± 0,0009	12,4562 ± 0,0009
α, °	90,000	95,711 ± 0,004
β, °	90,294 ± 0,003	90,131 ± 0,005
γ, °	90,000	94,657 ± 0,006
d, g/cm³	1,47	1,5
Elementāršūnas tilpums, Å³	815,38 ± 0,08	401,76 ± 0,05
Formulvienību skaits elementāršūnā Z	4	2

3.4. 2-metil-4-nitrobenzoscābes I un II formas starpmolekulāro mijiedarbību enerģijas aprēķināšana

Lai detalizētāk raksturotu 2-metil-4-nitrobenzoscābes I un II kristāliskās fāzes stabilitāti, tika veikta kristālisko struktūru optimizācija un starpmolekulāro mijiedarbību enerģiju aprēķināšana.

Starpmolekulāro mijiedarbību enerģiju aprēķināšana tika veikta programmā PIXEL (pirms tam tika veikta molekulas struktūras optimizēšana, izmantojot programmu Quantum ESPRESSO).

Kopējā kristāliskā režģa enerģija programmā PIXEL tiek rēķināta kā četru dažādu starpmolekulāro mijiedarbību enerģiju summa, kas sastāv no polarizācijas, dispersijas spēkiem, atgrūšanās spēkiem un elektrostātiskās mijiedarbības.

Kā rezultātā tika iegūtas 2-metil-4-nitrobenzoscābes I un II kristāliskās fāzes kristāliskā režģa enerģija. Visi rezultāti tika apkopoti tabulā 3.5.tabula.

Starpmolekulāro mijiedarbības enerģija I un II kristāliskai fāzei

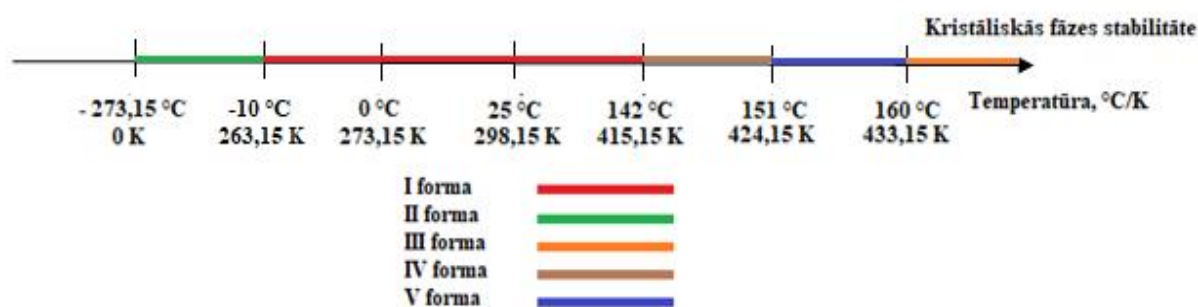
2-metil-4-nitrobenzoscābe	I kristāliskā fāze	II kristāliskā fāze
Kopējā šūnas enerģija, Ry	-986,791	-493,407
E, Ry/molekulu	-246,699	-246,704
ΔE_{rel} , kJ/mol	5,4	0
Režģa enerģija no programmas PIXEL, kJ/mol	-96,0	-99,3

Kā var redzēt 3.5. tabulā, 2-metil-4-nitrobenzoscābes II kristāliskās fāzes kopējā un starpmolekulārā mijiedarbības enerģija ir ir zemāka, nekā I kristāliskai fāzei, kas nozīmē, ka II kristāliskā fāze (enerģijas ziņā) ir stabilāka par I kristālisko fāzi, bet, papildus jāatzīmē, ka šādi noteiktās kopējās enerģijas skaitliskās vērtības vairāk ir attiecināmas uz zemām temperatūrām (jo neņem vērā termiskos efektus, līdz ar ko faktiski reprezentē enerģiju 0 K). Atšķirību starp kopējo un starpmolekulāro mijiedarbības enerģiju starpību I un II formai (5,4 kJ/mol un 3,3 kJ/mol) var izskaidrot ar aprēķinu nenoteiktību, kā arī ar to, ka, rēķinot režģa enerģiju tiek ņemta vērā tikai starpmolekulāro mijiedarbību enerģija (kas neietver iekšmolekulāro enerģiju).

I un II kristāliskās fāzes maisījuma stabilitāte tika pārbaudīta pie -10 °C: I un II vielas maisījumu suspendēja ksilolā (iesvaram pievienoja mazāk šķīdinātāja, nekā nepieciešams, lai izšķīdinātu paraugu) un turēja ledusskapī 24 st., kā rezultātā tika iegūta I kristāliskā fāze.

No iepriekšminētiem nosacījumiem, var secināt, ka II kristāliskā fāze ir stabilāka par I kristālisko fāzi tikai pazeminātā temperatūrā (iespējams līdz -10 °C), bet jau istabas temperatūrā II kristāliskā fāze sāk lēnām tiekties uz I kristālisko fāzi un, atkarība no šķīdinātāja īpašībām, pilnīgi pāriet uz I kristālisko fāzi.

Visas 2-metil-4-nitrobenzoscābes kristāliskās fāzes (no I līdz V) fāžu pārejas un stabilitātes rezultāti shematiski ir apkopoti 3.41.att.:



3.41. att. 2-metil-4-nitrobenzoscābes kristāliskās fāzes (no I līdz V) fāžu pārejas un shematisks stabilitātes rezultātu attēlojums

3.5. 2-fluor-4-nitrobenzoscābes sintēzes izvērtējums

Veicot 2-fluor-4-nitrobenzoscābes sintēzi no 2-fluor-4-nitrotoluola, tika iegūti ¹HKMR spektri vielu identificēšanai (sk. 3. pielikumu).

Atšķirībā no 2-fluor-4-nitrotoluola, 2-fluor-4-nitrobenzoscābei sagaidāmi tikai trīs signāli ar ķīmiskajām nobīdēm: 7,906 ppm (duplets); 7,978 ppm (duplets); 8,336 ppm (duplets), kas atbilst trīs protoniem benzola sešlocekļu gredzenā. 2-fluor-nitrotoluolam ir vēl ceturtais signāls ar ķīmisko nobīdi 2,340 ppm, kas atbilst protonam metilgrupā, kā arī viens no protoniem benzola sešlocekļu gredzenā ir nobīdīts no 7,978 līdz 7,604 ppm (sk. P4 .att.).

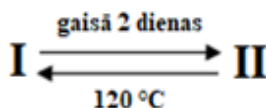
Kā var redzēt P6. att. – sintēzē iegūtais paraugs satur aptuveni 9% no izejvielas, kā arī, iespējams, liekus signālus no tetrabutilamonija hidroksīda, kas sintēzes laikā veic terc-butanolu/ūdens maisījumu un etilacetātu sajaukšanu, tāpēc paraugs tika pārkristalizēts no toluola, acetona un metanola (sk. P2, P3 un P5 .att.). Kā rezultātā labākais rezultāts tika iegūts pārkristalizējot 2-fluor-4-nitrobenzoscābi no toluola: izejvielas saturs paraugā bija zem detektēšanas robežas (< 1 %), kā arī nebija novērojami tetrabutilamonija hidroksīda signāli.

3.6. 2-fluor-4-nitrobenzoscābes polimorfo formu un solvātu meklējumi

3.6.1. Rezultātu kopsavilkums

Veicot 2-fluor-4-nitrobenzoscābes polimorfu meklējumus, tika atrastas 2 kristāliskās fāzes (fāžu pārejas tika apkopotas 3.42. att.):

- I kristāliskā fāze tika iegūta, veicot sintēzē iegūtā parauga kristāliskās fāzes identificēšanu;
- II kristāliskā fāze tika iegūta, pārkristalizējot izejas paraugu no, piemēram, toluola;



3.42. att. 2-fluor-4-nitrobenzoscābes polimorfo formu pārvērtību shēma

Kā var redzēt 3.42. att., 2-fluor-4-nitrobenzoscābes I un II kristāliskā fāze visticamāk veido enantiotropisku sistēmu: pie 120 °C 2-fluor-4-nitrobenzoscābes II kristāliskā fāze pārvēršas par I kristālisko fāzi, bet, pārbaudot I kristāliskās fāzes stabilitāti gaisā, izrādījās, ka pēc divām dienām I kristāliskās fāzes rentgendifrakcijas signāli pārvēršas par II kristāliskās fāzes signāliem.

Veicot DSK/TG analīzi, tika novērots, ka 2-fluor-4-nitrobenzoscābes kušanas temperatūra ir $\approx 152\text{--}158\text{ }^\circ\text{C}$, kas atbilst I kristāliskai fāzei, bet II kristāliskai fāzei papildus parādās kušanas signāls pie 100 – 104 °C.

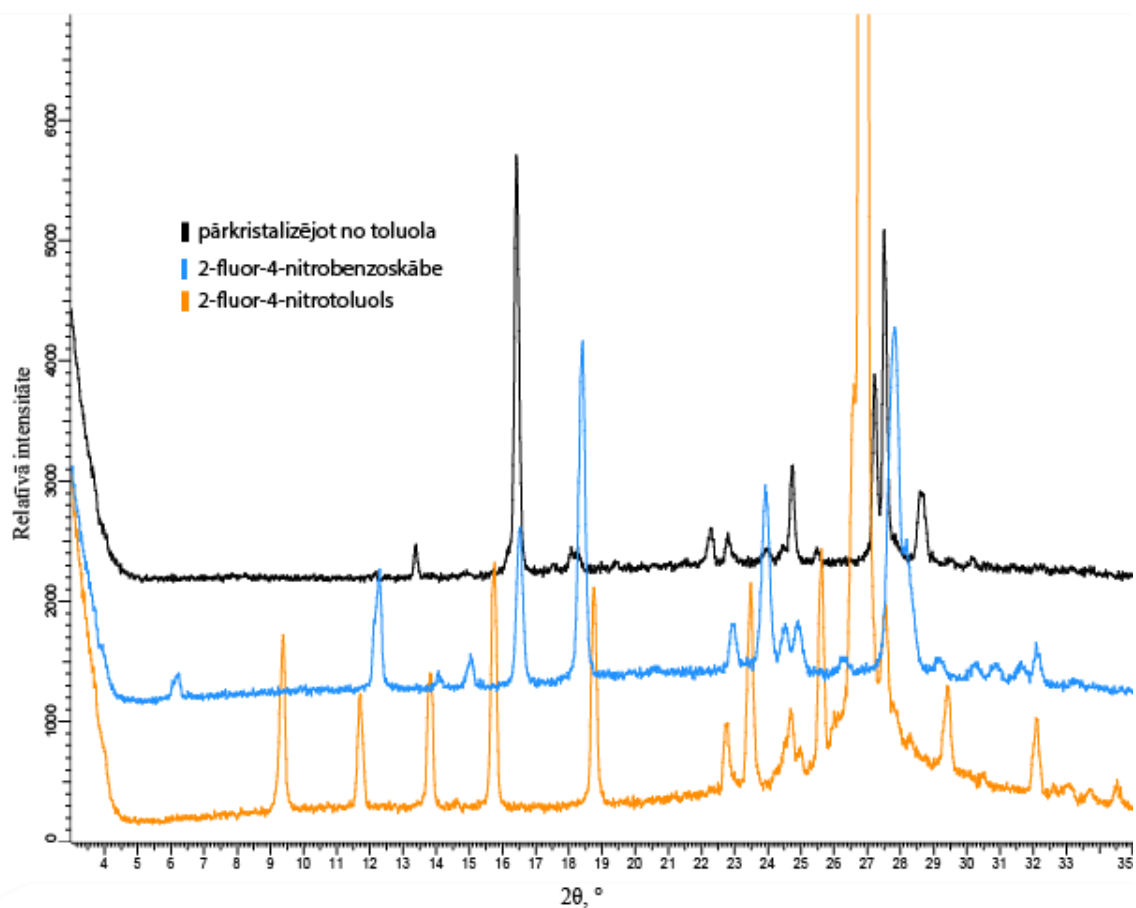
2-fluor-4-nitrobenzoscābes veidotās kristāliskās fāzes tika salīdzinātas ar 2-hlor-4-nitrobenzoscābes kristāliskām fāzēm. Balstoties uz rentgendifrakcijas ainām netika identificēta līdzība astarp nevienu no abu vielu veidotajām fāzēm.

3.6.2. Izejas parauga kristāliskās fāzes identificēšana

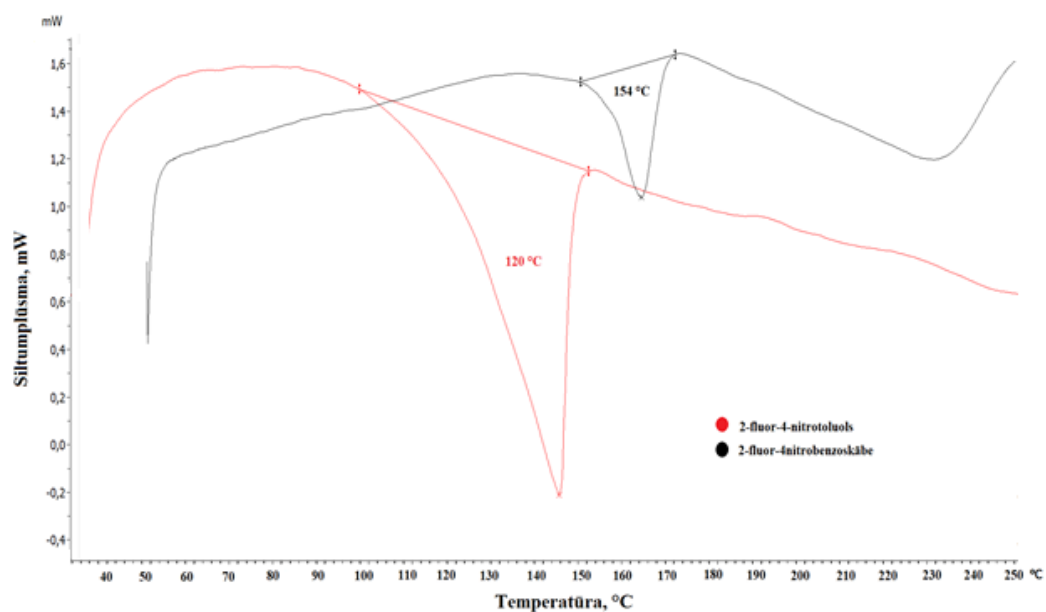
Lai veiktu 2-fluor-4-nitrobenzoscābes polimorfo formu un solvātu meklējumus, sākumā nepieciešams veikt izejas parauga rentgendifraktometrisko analīzi, kā arī noteikt izejvielas kušanas temperatūru, izmantojot DSK/TG analīzi. Izejas paraugs tika salīdzināts pret 2-fluor-4-nitrotoluola difrakcijas refleksiem.

Kā var redzēt 3.43. att., kristalizējot 2-fluor-4-nitrobenzoscābi no toluola, tika iegūti no izejvielas atšķirīgi rentgendifrakcijas signāli, kā arī 2-fluor-4-nitrobenzoscābes signāli nepārklājas ar 2-fluor-4-nitrobenzoscābēs signāliem. Kā jau minēts iepriekš, izejvielas paraugs satur aptuveni 9 % no 2-fluor-4-nitrotoluola, bet rentgendifrakcija ainās netiek detektētas 2-fluor-4-nitrotoluola signāli. Tas nozīmē, ka tika iegūtas divas kristāliskās fāzes: par I kristālisko fāzi tika uzskatīti 2-fluor-4-nitrobenzoscābes rentgendifrakcijas signāli, bet par II - rentgendifrakcijas signāli produktam, kas iegūts kristalizējot 2-metil-4-nitrobenzoscābi no toluola.

Kā redzams 3.44. attēlā, 2-fluor-4-nitrobenzoscābes izejas parauga kušanas temperatūra ir 154 °C, 2-fluor-4-nitrotoluola – 120 °C. Tas nozīmē, ka kristalizējot 2-metil-4-nitrobenzoscābi no vairākiem šķīdinātājiem, ir iespēja iegūt I vai II formu.



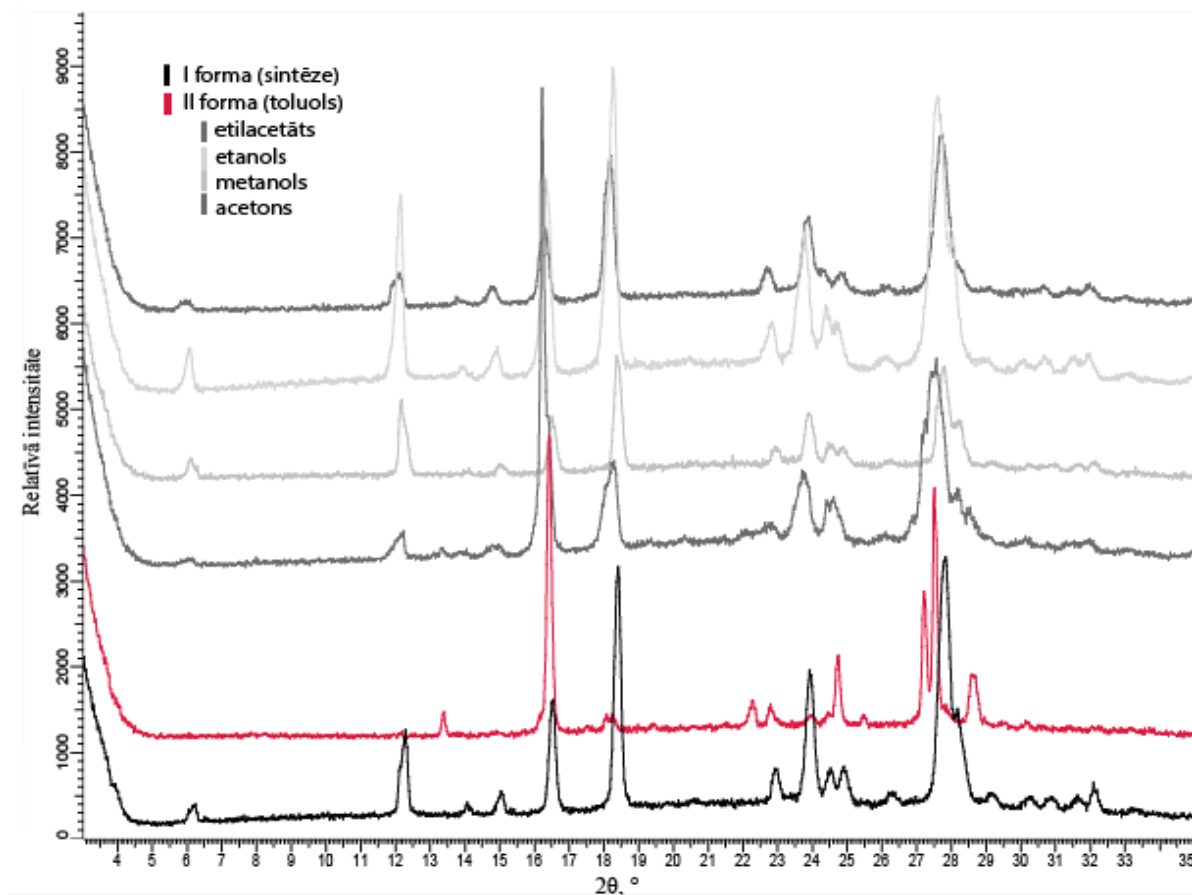
3.43. att. Pulvera rentgendifrakcijas ainas 2-fluor-4-nitrobenzskābei, 2-fluor-4-nitrotoluolam, kā arī produktam, kas iegūts kristalizējot 2-metil-4-nitrobenzskābi no toluola



3.44. att. 2-fluor-4-nitrobenzskābes DSC līkne, kura parāda 2-fluor-4-nitrobenzskābes kušanu 154 °C un 2-fluor-4-nitrotoluola kušanu 120 °C temperatūrā

3.6.3. Kristalizācijas, kurās iegūta 2-fluor-4-nitrobenzoscābes I polimorfā forma

Kā jau minēts, 2-fluor-4-nitrobenzoscābe bija pārkristalizēta no 14 šķīdinātājiem, kā rezultātā 2-fluor-4-nitrobenzoscābes I formu izdevās iegūt no metanola, etanola, etilacetāta un acetona. Visas iegūtās I formas rentgendifraktogrammas bija salīdzināti ar II formas rentgendifraktogrammu, lai pārlicināties, ka I formas difrakcijas refleksi nesakrīt ar II formas difrakcijas refleksiem.

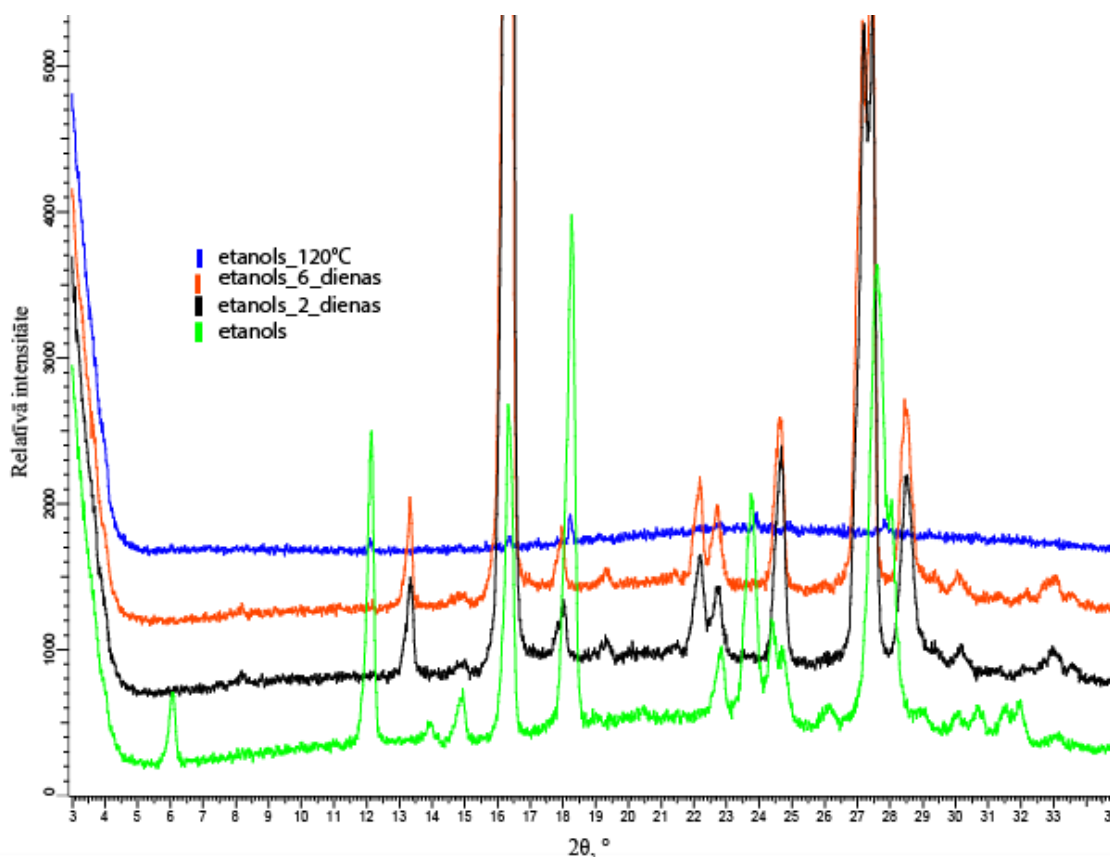


3.45. att. Pulvera rentgendifrakcijas ainas produktam, kas iegūts kristalizējot 2-fluor-4-nitrobenzoscābi no etanola, metanola, etilacetāta un acetona

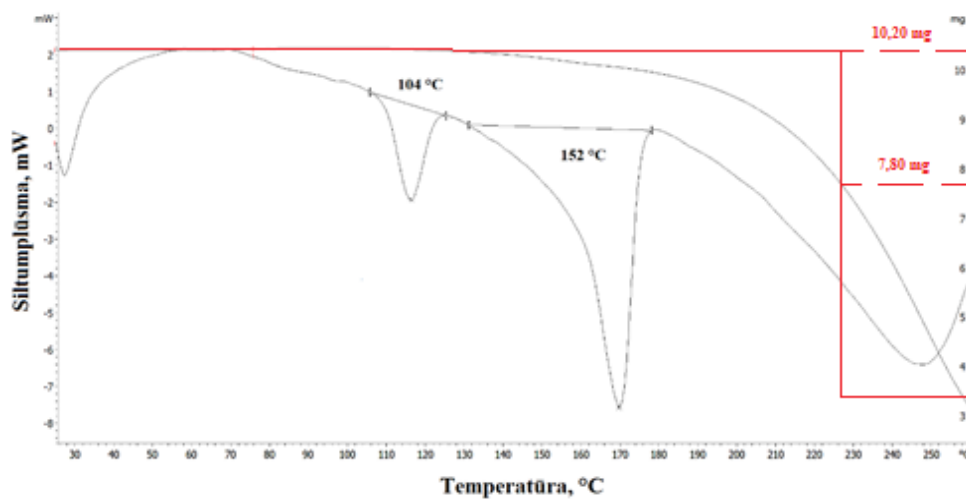
Produktu, kas iegūts kristalizējot 2-fluor-4-nitrobenzoscābi no etanola, turēja gaisā 2 dienas, lai pārlicināties, ka iegūtā kristāliskā fāze ir stabila. Izrādījās, ka pēc 2 dienām parauga I kristāliskās fāzes signāli pazūd un paraugs veido II kristālisko fāzi (sk. 3.46. att.).

Kā var redzēt 3.46. att., paraugu sadalīja 2 daļās: vienu daļu karsēja 5 stundas žāvskapī 120 °C, bet otru turēja gaisā 4 dienas lai uzzinātu, vai notiksies fāžu pāreja.

Kā rezultātā, karsējot iegūtā forma atpakaļ pārvēršas par I kristālisko formu, bet gaisā fāžu pāreja netika novērota.



3.46. att. Pulvera rentgendifrakcijas ainās produktam, kas iegūts kristalizējot 2-fluor-4-nitrobenzoksābi no etanola



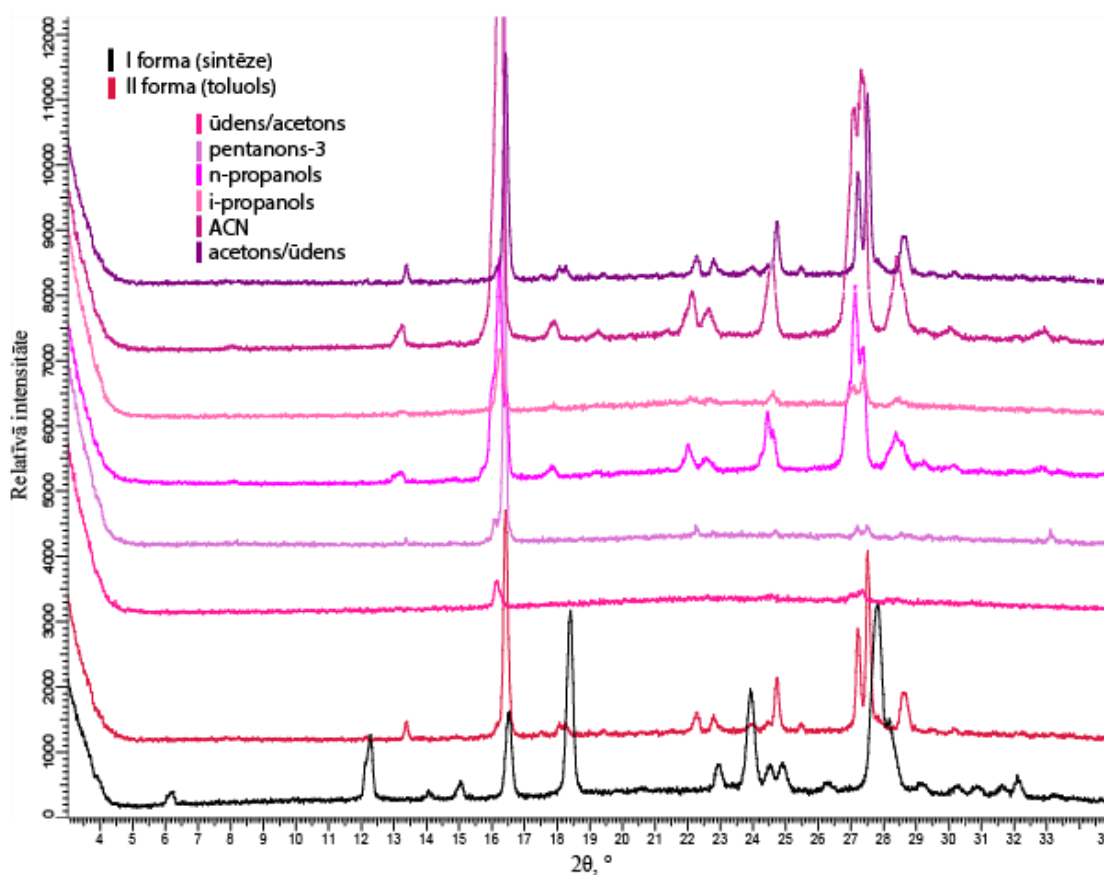
3.47. att. DSC līkne produktam, kas iegūts kristalizējot 2-fluor-4-nitrobenzoksābi no etanola, kura parāda 2-fluor-4-nitrobenzoksābes II formas kušanu pie 104 °C, I formas kušanu pie 152 °C, kā arī masas zudumus – 24 %

Kā var redzēt 3.47. att., veicot DSK/TG analīzi produktam, kas iegūts kristalizējot 2-fluor-4-nitrobenzoksābi no etanola, tika novērots, ka II formas kušanas temperatūra ir 104 °C, I formas kušanas temperatūra ir 152 °C, kā arī tika konstatēti 24 % masas zudumi.

3.6.4. Kristalizācijas, kurās iegūta 2-fluor-4-nitrobenzskābes II polimorfā forma

2-fluor-4-nitrobenzskābes II polimorfu formu izdevās iegūt no i-propanola, n-propanola, 3-pentanona, toluola, ACN un acetona/H₂O, H₂O/acetona maisījumiem.

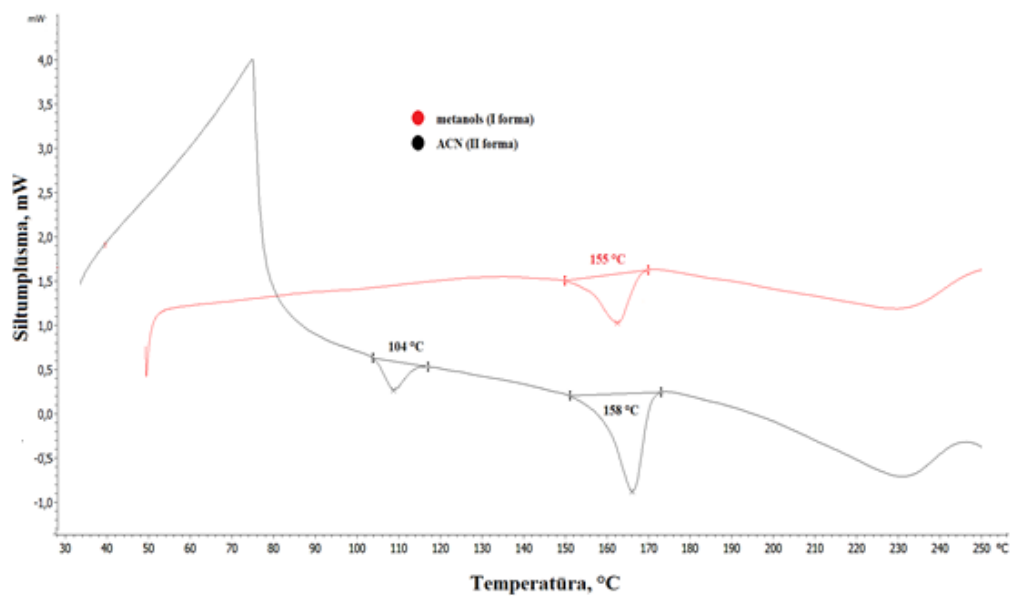
Kā II formas standartu izmantoja paraugu, kurš bija iegūts pārkristalizējot 2-fluor-4-nitrobenzskābi no toluola, jo pēc pārkristalizācijas tika iegūts tīrākais paraugs (sk. 3.48. att.).



3.48. att. Pulvera rentgendifrakcijas ainas produktam, kas iegūts kristalizējot 2-fluor-4-nitrobenzskābi no 3-pentanona, n-propanola, i-propanola, ACN un acetona/H₂O, H₂O/acetona maisījumiem

Kā var redzēt 3.49. att., veicot DSK/TG analīzi produktam, kas iegūts kristalizējot 2-fluor-4-nitrobenzskābi no ACN (II forma) un metanola (I forma), tika novērots, ka II kristāliskai fāzei (atšķirībā no I) papildus parādās kušanas temperatūra pie 100 – 104 °C.

Izkarsējot paraugu (II kristālisko fāzi) žāvskapī pie 120 °C, iegūtā forma atpakaļ pārvēršas par I kristālisko formu.



3.49. att. DSC līkne produktam, kas iegūts kristalizējot 2-fluor-4-nitrobenzoksābi no ACN un metanola, kura parāda 2-fluor-4-nitrobenzoksābes II formas kušanu pie 104 °C, kā arī I formas kušana pie 155 °C un 158 °C

SECINĀJUMI

1. Veicot 2-metil-4-nitrobenzoscābes polimorfu meklējumus tika atrastas piecas polimorfās formas: pārkristalizējot izejas paraugu no dažādiem šķīdinātājiem tika iegūta I un II kristāliskā fāze; III kristāliskā fāze tika iegūta, karsējot izejas paraugu virs 160 °C; IV kristāliskā fāze tika iegūta, karsējot izejas paraugu ≈ 142 °C; V kristāliskā fāze tika iegūta, karsējot izejas paraugu ≈ 151 °C.
2. Pārkristalizējot 2-metil-4-nitrobenzoscābi no 22 šķīdinātājiem, eksperimentāli tika iegūti 4 solvāti no DMSO, DMA, ksilola un acetofenona; no i-propanola, ACN, skudrskābes, THF, etiķskābes, 3-pentanona un toluola izdevās iegūt I kristālisko fāzi; no DMF, etanola, n-propanola un etilacetāta izdevās iegūt I un II kristāliskās fāzes maisījumu; bet no 2-metil-4-nitrobenzoscābes no dioksāna, acetona, acetona/H₂O, H₂O/acetona maisījumiem un metanola izdevās iegūt II kristālisko fāzi.
3. Veicot 2-fluor-4-nitrobenzoscābes polimorfu meklējumus tika atrastas 2 kristāliskās fāzes: pārkristalizējot izejas paraugu no dažādiem šķīdinātājiem tika iegūta I un II kristāliskā fāze.
4. Pārkristalizējot 2-fluor-4-nitrobenzoscābi no 14 šķīdinātājiem, eksperimentāli netika iegūti solvāti, savukārt no metanola, etanola, etilacetāta un acetona izdevās iegūt I kristālisko fāzi; no i-propanola, n-propanola, 3-pentanona, toluola, ACN un acetona/H₂O, H₂O/acetona maisījumiem izdevās iegūt II kristālisko fāzi.
5. 2-metil-4-nitrobenzoscābes III, IV vai V kristālisko fāžu veidošanos nodrošina temperatūra, bet I vai II formu nosaka šķīdinātājs: II formu izdevās iegūt no šķīdinātājiem, kur 2-metil-4-nitrobenzoscābe ir labi vai mēreni šķīstoša.
6. Pēc indeksēšanas un telpiskās grupas noteikšanas tika noskaidrots, ka 2-metil-4-nitrobenzoscābes I kristāliskai fāzei pieder pie monoklīnās singonijas P2₁/c telpiskās grupas (asimetriskajā vienībā ir tikai viena molekula), bet 2-metil-4-nitrobenzoscābes II kristāliskā fāze pieder pie P-1 telpiskās grupas, kas nozīmē, ka II kristāliskai fāzei ir viena molekula asimetriskajā vienībā. Abās struktūrās molekulas veido ūdeņraža saišu dimērus.
7. 2-metil-4-nitrobenzoscābes II kristāliskās fāzes kopējā enerģija un starpmolekulārā mijiedarbības enerģija ir zemāka, nekā I kristāliskai fāzei, kas nozīmē, ka II kristāliskā fāze (enerģijas ziņā) ir stabilāka par I kristālisko fāzi (pie 0 K).
8. tBalstoties uz rentgendifrakcijas ainām netika identificēta līdzība starp nevienu no 2-metil-4-nitrobenzoscābes un 2-fluor-4-nitrobenzoscābes veidotajām kristāliskajām fāzēm un attiecīgajām 2-hlor-4-nitrobenzoscābes veidotajām kristāliskajām fāzēm.

IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. FIZMIX, Vielu fizikālās īpašības. 2014. [atsauce 19.05.2018]. Pieejams Internetā: <https://www.fizmix.lv/fiztemas/vielu-fizikalas-ipasibas-7/cietas-vielas>
2. Šilters E., Kristāliskie un amorfie ķermeņi, 2007. [atsauce 19.05.2018]. Pieejams Internetā: <http://www.ulbrokasvsk.lv/diski/Physicon/Open%20Physics%202.5.%20Part%201/content/chapter3/section/paragraph6/theory.html>
3. Bērziņš A., Farmaceitiski aktīvo cietvielu solvātu veidošanās, stabilitāte un fāžu pārejas, 2015. [atsauce 19.05.2018]. Pieejams Internetā: <https://dspace.lu.lv/dspace/handle/7/28360>
4. [Химическая энциклопедия](http://www.chemport.ru/data/chemipedia/article_2986.html), Полиморфизм. [atsauce 19.05.2018]. Pieejams Internetā: http://www.chemport.ru/data/chemipedia/article_2986.html
5. Верма А., Проблемы физики и химии твердого состояния органических соединений 1968.;
6. Бок и Г. Б., Полиморфизм и политипизм в кристаллах, 1969.;
7. Изюмов Ю. А., Сыромятников В. Н., Кристаллохимия, 1971.;
8. Изюмов Ю. А., Сыромятников В. Н., Фазовые переходы и симметрия кристаллов, 1984.;
9. Thomas, Sajesh P.; Nagarajan, K.; Row, T. N. Guru, 2012. Polymorphism and tautomeric preference in fenobam and the utility of NLO response to detect polymorphic impurities. Chemical Communications. 48: 10559–10561. doi:10.1039/C2CC34912D
10. Britannica, Polymorphism, [atsauce 19.05.2018]. Pieejams Internetā: <https://www.britannica.com/science/polymorphism-crystals>
11. Will Watson, Chemistry for life and health, Crystallization and Polymorphism, [atsauce 19.05.2018]. Pieejams Internetā: <https://www.acs.org/content/acs/en/pressroom/cutting-edge-chemistry/crystallization-and-polymorphism.html>
12. Алхимия-красоты, Коллоидная химия, Гидраты и сольваты, [atsauce 19.05.2018]. Pieejams Internetā: http://алхимия-красоты.рф/views/alchemy/theory/chemistry/colloid-chemistry/hydrates_and_solvate.php
13. Влияние растворителей на протекание органических реакций [atsauce 19.05.2018]. Pieejams Internetā: <http://www.myshared.ru/slide/920663/>

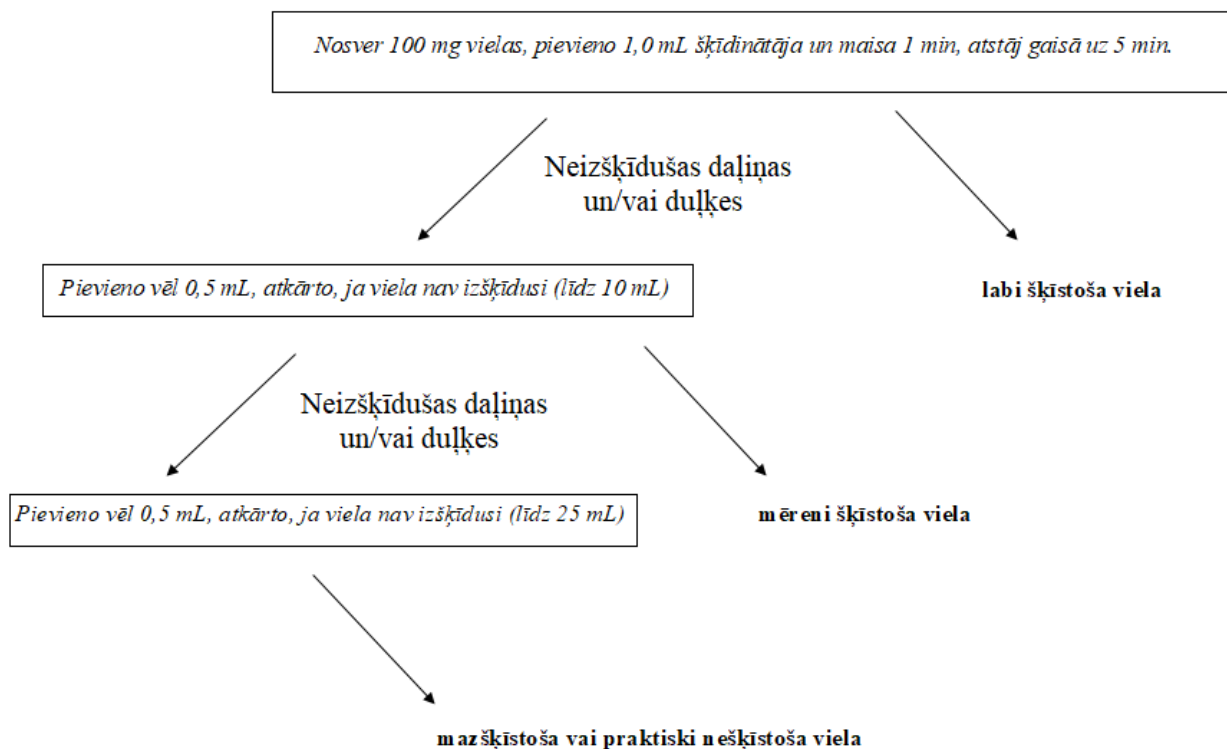
14. Britannica, Hydrate, [atsauce 19.05.2018]. Pieejams Internetā:
<https://www.britannica.com/science/hydrate>
15. Interpreting 1H-NMR Spectra, [atsauce 20.05.2018]. Pieejams Internetā:
<http://www.chem.ucalgary.ca/courses/350/Carey5th/Ch13/ch13-hnmr.html>
16. Основные понятия симметрии кристаллической решетки, [atsauce 20.05.2018].
Pieejams Internetā:
<https://mipt.ru/upload/medialibrary/1a2/Symmetrycrystal%20lattice-Pt2.pdf>
17. Kuzmins A., Lekciju konspekts "Cietvielu struktūra", [atsauce 20.05.2018]. Pieejams
Internetā:https://estudijas.lu.lv/pluginfile.php/78585/mod_resource/content/0/Cietvielu_struktura_2/Cietvielu_struktura_2_2.pdf
18. Department of Chemistry & Biochemistry Chemical Crystallography Laboratory,
Symmetry in Crystallography, [atsauce 20.05.2018]. Pieejams Internetā:
<http://xrayweb.chem.ou.edu/notes/symmetry.html>
19. The symmetry of crystals, [atsauce 20.05.2018]. Pieejams Internetā:
http://www.xtal.iqfr.csic.es/Cristalografia/parte_03-en.html
20. University of Cambridge, Symmetry, [atsauce 20.05.2018]. Pieejams Internetā:
<https://www.doitpoms.ac.uk/tlplib/crystallography3/symmetry.php>
21. Andrew Leslie, LMB Crystallography Course, Crystals, Symmetry and Space Groups,
2013., [atsauce 20.05.2018]. Pieejams Internetā: https://www2.mrc-lmb.cam.ac.uk/download/lectures/lmb_crystallography_course_2013/2_Crystals_Symmetry_and_Space_Groups_-_Andrew_Leslie.pdf
22. Morphology, symmetry operations and crystal classification, [atsauce 20.05.2018].
Pieejams Internetā: <http://www.geo.umass.edu/courses/geo311/Lecture%206.pdf>
23. Kalniņš A., Piesātināto dikarbonskābju molekulāro raksturlielumu ietekme uz to
termiskās kokristalizācijas reakciju norisi ar nikotīnamīdu un izonikotīnamīdu, 2016.,
[atsauce 29.12.2017]. Pieejams Internetā:
<https://dspace.lu.lv/dspace/bitstream/handle/7/32158>
24. Britannica, Rotational symmetry, [atsauce 29.12.2017] Pieejams Internetā:
<https://www.britannica.com/science/rotational-symmetry>
25. Emedicalprep, Crystallography, [atsauce 29.12.2017] Pieejams Internetā:
<https://www.emedicalprep.com/study-material/chemistry/solid-state/crystallography/>
26. Britannica, Symmetry, [atsauce 29.12.2017] Pieejams Internetā:
<https://www.britannica.com/science/symmetry-crystallography>
27. O. Neilands. Organiskā ķīmija. R.: Zvaigzne, 1977, 54.-55. lpp.

28. E.N. Kaufmann (Ed), Characterization of Materials, 2003. [atsauce 29.12.2017].
Pieejams Internetā: <http://nptel.ac.in/courses/103103026/module2/lec14/6.html>
29. LU, Diferenciālā termiskā analīze (DSC) un termogravimetrija (TG), 2015., [atsauce 29.12.2017]. Pieejams Internetā: <http://sadarbiba.lu.lv/kimija/diferenciala-termiska-analize-DSC-un-termogravimetrija-tg>
30. M.E.Brown, Introduction to thermal analysis : Techniques and application , second edition, Springer, 2007., [atsauce 29.12.2017]. Pieejams Internetā: <https://www.springer.com/br/book/9781402002113>
31. A Hypertext Book of Crystallographic Space Group Diagrams and Tables, 1999., [atsauce 29.12.2017]. Pieejams Internetā: <http://img.chem.ucl.ac.uk/sgp/mainmenu.htm>
32. Chemspider, 2-methyl-4-nitrobenzoic acid, [atsauce 29.12.2017]. Pieejams Internetā: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.67359.html>
33. Sigma Aldrich, 2-methyl-4-nitrobenzoic acid, [atsauce 29.12.2017]. Pieejams Internetā: <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/638315?lang=en®ion=LV>
34. Bogdanova Estefanija, 2-hlor-4-nitrobenzoksābes un tās izomēru solvātu un polimorfo formu iegūšana un raksturošana, 2017.g., [atsauce 29.12.2017]. Pieejams Internetā: <https://dspace.lu.lv/dspace/handle/7/35140>
35. Sigma Aldrich, 2-fluoro-4-nitrobenzoic acid, [atsauce 29.12.2017]. Pieejams Internetā: <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/1446572?lang=en®ion=LV>
36. TCI chemicals, 2-fluoro-4-nitrobenzoic acid, [atsauce 29.12.2017]. Pieejams Internetā: <http://www.tcichemicals.com/eshop/en/us/commodity/F0797/>
37. Mozok, Растворимость веществ, ее зависимость от различных факторов, [atsauce 29.12.2017]. Pieejams Internetā: <https://mozok.click/835-rastvorimost-veschestv-ee-zavisimost-ot-razlichnyh-faktorov.html>
38. Roberta Censi and Piera Di Martino, Polymorph Impact on the Bioavailability and Stability of Poorly Soluble Drugs, [atsauce 29.12.2017]. Pieejams Internetā: <onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jps.2600530504/pdf>
39. Safety Data Sheet Information Sheet, 2015., [atsauce 29.12.2017]. Pieejams Internetā: http://www.hsa.ie/eng/Publications_and_Forms/Publications/Information_Sheets/SDS_hazchem_info_sheet.pdf
40. SDS Search and Product Safety Center, 2014., [atsauce 29.12.2017]. Pieejams Internetā: <https://www.sigmaaldrich.com/safety-center.html>
41. Klasifikācija un marķējums, [atsauce 29.12.2017]. Pieejams Internetā: https://www.meteo.lv/fs/CKFinderJava/userfiles/files/Klasifikacija%20un%20marķejums_CLP%20un%20ATP4.pdf

42. International Union of Crystallography, Newsletter No. 7, November 2006, [atsauce 29.12.2017]. Pieejams Internetā: https://www.iucr.org/data/assets/pdf_file/0004/6358/iucrcompcomm_nov2006.pdf
43. James R. Connolly, Introduction to X-Ray Powder Diffraction, Spring 2012, [atsauce 27.05.2017]. Pieejams Internetā: <http://epswww.unm.edu/media/pdf/09-Quant-intro.pdf>
44. Georg Will, Powder Diffraction, The Rietveld Method and the Two Stage Method to Determine and Refine Crystal Structures from Powder Diffraction Data, 2006.
45. Robert E. Dinnebier and Simon J. L. Billinge, Powder Diffraction Theory and Practice, 2008.
46. Hilfiker, R. Polymorphism in the pharmaceutical industry. Weinheim, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, KGaA.; 2006, 414 lpp
47. Authelin, J. Thermodynamics of non-stoichiometric pharmaceutical hydrates. International Journal of Pharmaceutics, 2005, N 303, 1-2, 37.-53. lpp. 6.
48. Stephenson, G.; Groleau, E.; Kleemann, R.; Xu, W.; Rigsbee, D. Formation of isomorphic desolvates: Creating a molecular vacuum. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1998, N 87, 5, 536.-542. lpp.
49. Bernstein, J. Polymorphism in molecular crystals. Oxford, Clarendon Press, 2002, 410 lpp
50. Doklad, Дефекты в кристаллах, , [atsauce 27.05.2017]. Pieejams Internetā: <https://works.doklad.ru/view/h4fEjEIRkQY.html>

PIELIKUMI

1. pielikums



P1.att. Darbību secības diagramma vielu šķīdības pārbaudei

- Šķīdinātājs, kur nitrobenzoscābes izomērs ir labi šķīstoša viela.

Tas nozīmē, ka 20 °C temperatūrā vairāk nekā 100 mg vielas spēj izšķīst 1 mL šķīdinātāja.

- Šķīdinātājs, kur nitrobenzoscābes izomērs ir mēreni šķīstoša viela.

Tas nozīmē, ka 20 °C temperatūrā vairāk nekā 100 mg vielas spēj izšķīst < 10 mL šķīdinātāja.

- Šķīdinātājs, kur nitrobenzoscābes izomērs ir mazšķīstoša vai praktiski nešķīstoša viela.

Tas nozīmē, ka 20 °C temperatūrā vairāk nekā 100 mg vielas spēj izšķīst < 25 mL šķīdinātāja.

Drošības un bīstamības apzīmējumi^{39, 40, 41}

<i>Nosaukums</i>	<i>Drošības un bīstamības apzīmējumi</i>
2-metil-4-nitrobenzoscābe	H315, H318, H335, P305+P351+P338, P261, P280;
2-fluor-4-nitrotoluols	H315, H319, H335, P261, P305+P351+P338;
Terc-butanols	H225, H319, H332, H335, P210, P261, P305+351+338;
Tetrabutilamonija hidroksīds	H302, H319, P210, P261, P281;
Kālija permanganāts	H272, H301, H400, H401
Sālsskābe	H318, H314, H370, H305
Izopropanols	H225, H303, H336, H305, P210, P230, P261, P264
Etanols	H225, H319, P210, P280, P305+P351+P338, P337+P313, P403+P235;
Hloroforms	H302, H315, H319, H331, H336, H351, H361d, H372, P261, P281, P305+P351+P338, P311;
Metanols	H225, H301+H311+H331, H370, P210, P260, P280, P301+P310, P311;
Tetrahidrofurāns	H225, H319, H335, H351, P210, P261, P281, P305+P351+P338;
1,4-dioksāns	H225, H319, H335, H351, P210, P280, P305+P351+P338, P370+P378, P403+P235;
Dimetilsulfoksīds	H226, H312+H332, H319, H360D, P201, P280, P305+P351+P338, P308+P313;
Acetofenons	H302, H319, P305+P351+P338;
Dimetilformamīds	H226, H312+H332, H319, H360D, P201, P280, P305+P351+P338, P308+P313;
o-ksilols	H226, H304, H312+H332, H315, H319, H335, H373, P210, P260, P301+P310, P302+P352, P331;

3-pentanons	H225, H335, H336, P210, P261;
n-propanols	H225, H319, H336, P210, P280, P303+P361+P353, P304+P340, P305+P351+P338, P312;
Toluols	H225, H315, H61d, H336, H373, H304, P210, P301+P310, P331, P302+P352;
Acetons	R11, R36, R66, R67, S2, S16, S26;
Dimetilacetamīds	H312+H332, H360D, P201, P308+P313, P302+P352;
1-metil-2-pirolidons	H302, H319, P305+P351+P338;
Skudrskābe	H226, H302, H301, P210, P233;
Etilacetāts	H225, H319, H336, P210, P261, P305+P351+P338;
Etiķskābe	H226, H302, H340, H301 P210, P233.
Acetonitrils	H225, H302+H313+H332, H319, P10, P280, P305+P351+P338;
Nitrometāns	H226, H302, P210, P233.

H225 – viegli uzliesmojošs šķidrums un tvaiki;

H301 – toksisks, ja norīts;

H302 – kaitīgs, ja norīts;

H311 – toksisks, ja nonāk saskarē ar ādu;

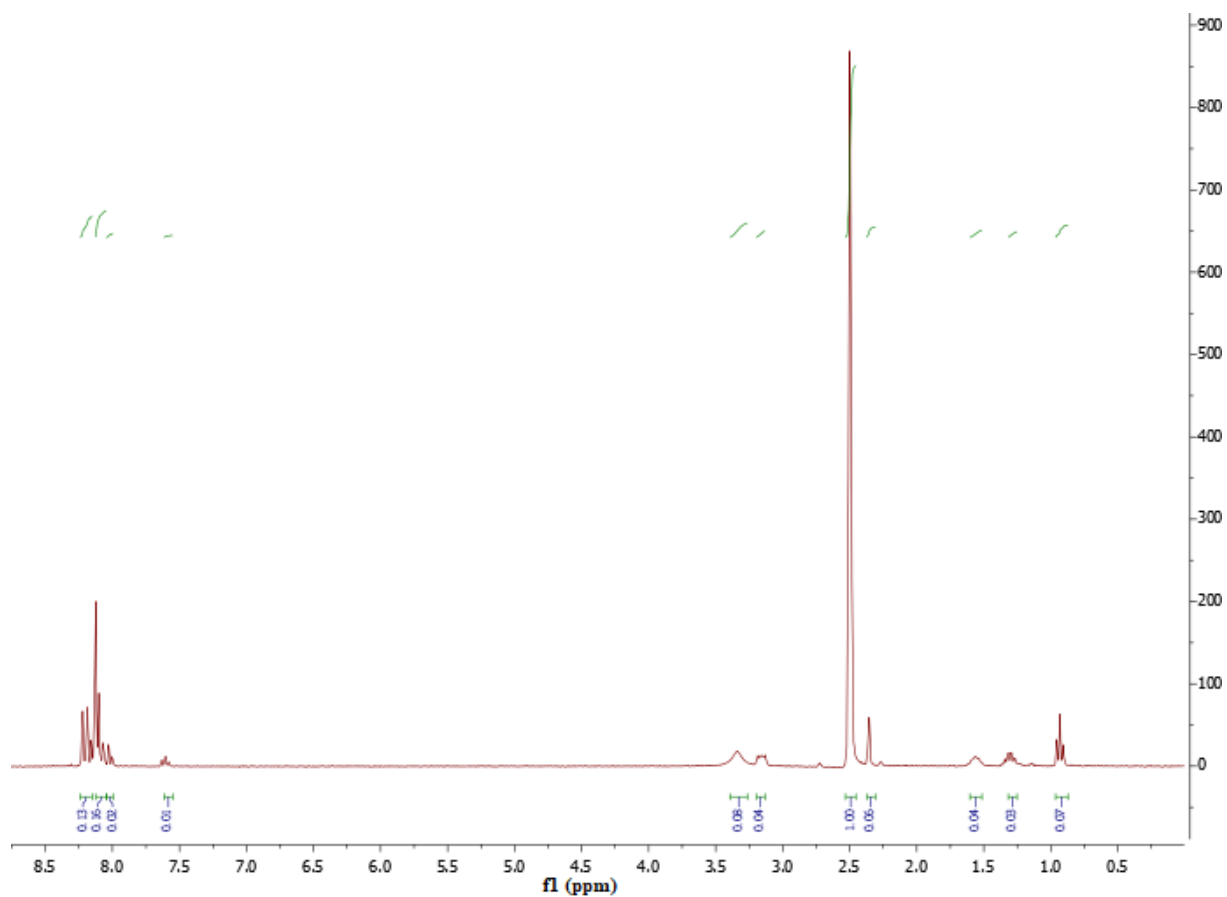
H315 – kairina ādu;

H318 – izraisa nopietnus bojājumus acīm;

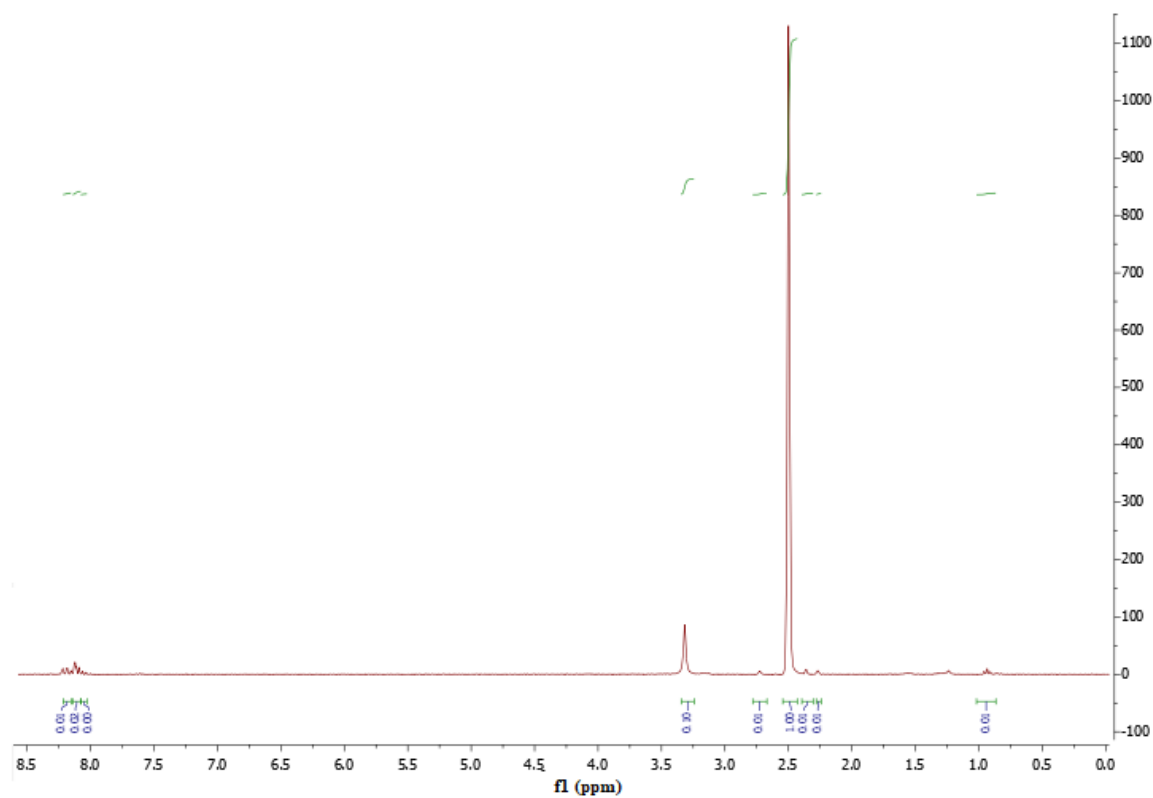
H319 – izraisa nopietnu acu kairinājumu;

H330 – ieelpojot iestājas nāve;

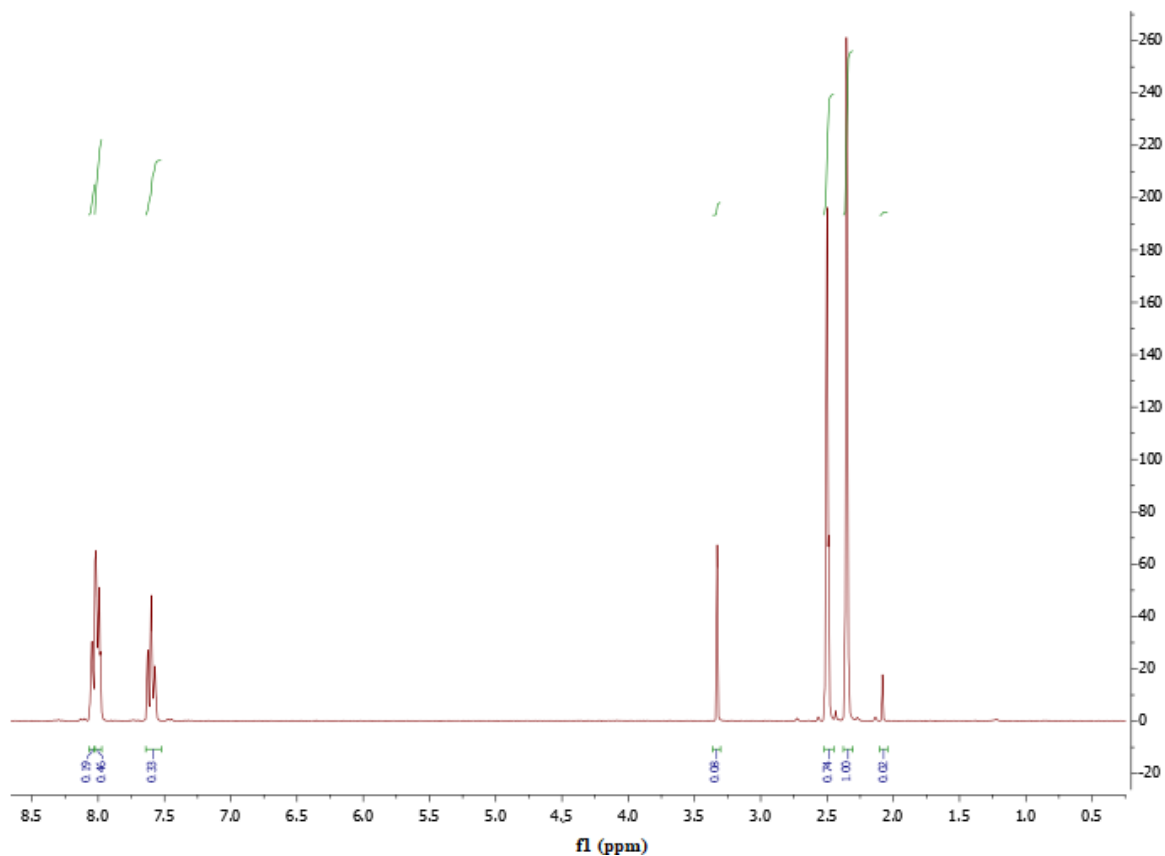
H335 – var izraisīt elpceļu kairinājumu;



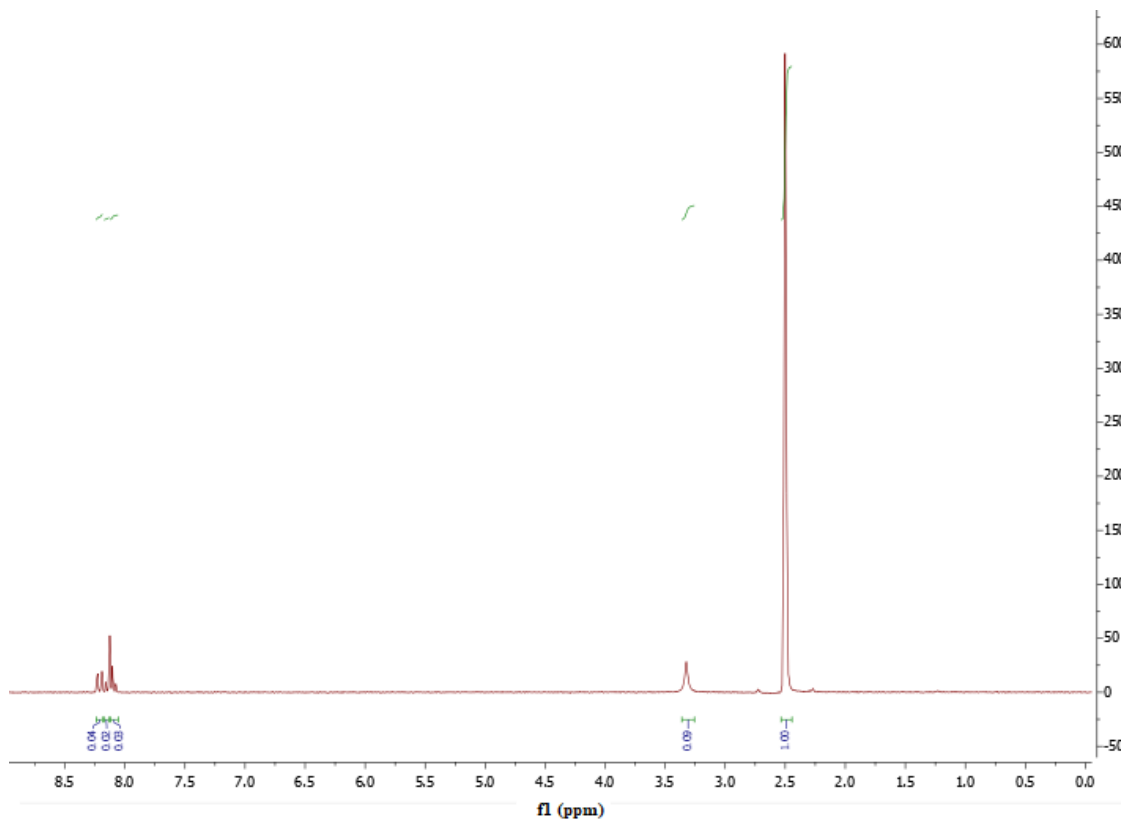
P2.att. 2-fluor-4-nitrobenzoscābes ¹H KMR spektrs (pārkristalizācija no acetona)



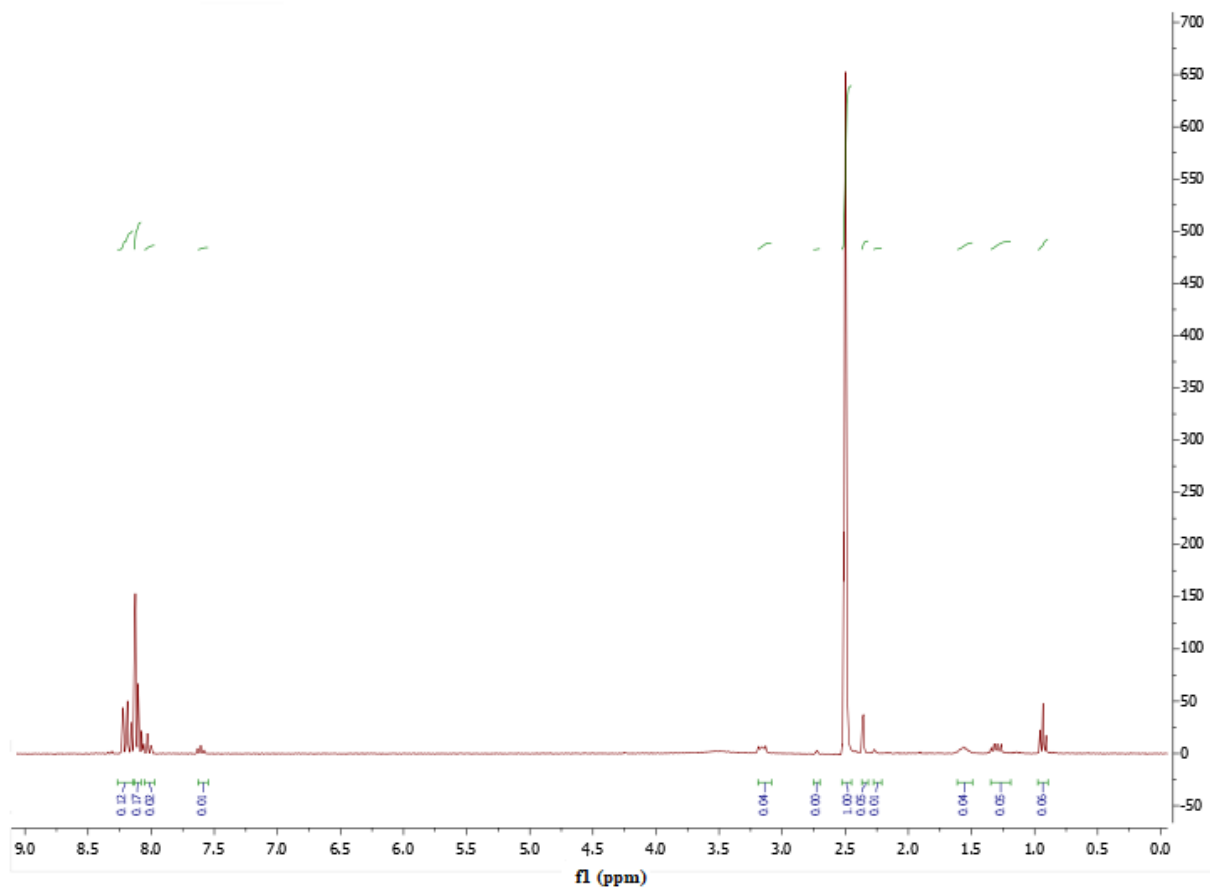
P3.att. 2-fluor-4-nitrobenzskābes ¹H KMR spektrs (pārkristalizācija no metanola)



P4.att. 2-fluor-4-nitrotoluola (izejviela) ¹H KMR spektrs



P5.att. 2-fluor-4-nitrobenzskābes ¹H KMR spektrs (pārkristalizācija no toluola)



P6.att. 2-fluor-4-nitrobenzoscābes ^1H KMR spektrs (sintēze)

Bakalaura darbs „**2-metil-4-nitrobenzoscābes un 2-fluor-4-nitrobenzoscābes solvātu un polimorfu iegūšana un raksturošana**” izstrādāts LU Ķīmijas fakultātē.

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

Autors: _____
(personiskais paraksts) (paraksta atšifrējums)

Rekomendēju/nerekomendēju darbu aizstāvēšanai

Vadītājs Dr. chem. Agris Bērziņš: _____
(personiskais paraksts) (datums)

Recenzents _____: _____
(personiskais paraksts) (datums)

Darbs iesniegts Ķīmijas fakultātē: _____ (datums)

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

Darbs aizstāvēts bakalaura gala pārbaudījuma komisijas sēdē:

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

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