

LATVIJAS UNIVERSITĀTE  
ĶĪMIJAS FAKULTĀTE

**Ksilazīna hidrogēnchlorīda kristāliskās formas un līdzsvars  
starp hidrātu un bezūdens formu**

BAKALAURA DARBS

Autors: **Agris Bērziņš**

Stud. apl. nr.: ab05114

Darba vadītājs: Dr. ķīm., asoc. prof. Andris Actiņš

RĪGA 2009

## KOPSAVILKUMS

Ksilazīna hidrogēnhlorīda kristāliskās formas un līdzsvars starp hidrātu un bezūdens formu. Bērziņš A. Darba vadītājs Dr. ķīm., asoc. prof. Actiņš A. Bakalaura darbs, 74 lappuses, 38 attēli, 16 tabulas, 61 literatūras avots, 5 pielikumi. Latviešu valodā.

Darba literatūras daļā ir dota informācija par ksilazīna hidrogēnhlorīdu, polimorfismu, pulvera rentgendifraktometriju un citām polimorfu pētīšanas metodēm, kvantitatīvo fāžu analīzi ar pulvera rentgendifraktometriju, cieto fāžu kinētiku, hidrāta – bezūdens formas stabilitātes noteikšanu un informācija par difraktogrammu indeksēšanu.

Darbā noteikts, ka ksilazīna hidrogēnhlorīds eksistē kā četras nesolvatētās formas, divi hidrāti un pieci solvāti. Ir noteikts katras fāzes sastāvs un stabilitāte. Ir noteikti līdzsvara apstākļi starp hidrātu H un X formu 5 ° līdz 55 °C temperatūrā. Noteikta X formas hidratācijas entalpija. Ir veikta A, H, X, Z, Y un M formu rentgendifraktogrammu indeksēšana ar dažādām datorprogrammām, iegūtie rezultāti salīdzināti un atbilstošākie režģa parametri optimizēti ar TOPAS.

KSILAZĪNA HIDROGĒNHĻORĪDS, POLIMORFISMS, HIDRĀTS, PULVERA RENTGENDIFRAKTOMETRIJA, FĀŽU DIAGRAMMA, REŽĢA PARAMETRI, DIFRAKTOGRAMMU INDEKSĒŠANA

## ABSTARCT

Crystalline forms of xylazine hydrochloride and phase boundary between hydrate and anhydrous form. Bērziņš A. Supervisor Dr. Chem., assoc. prof. Actiņš A. Bachelor's thesis. 74 pages, 38 figures, 16 tables, 61 reference, 5 appendices. In Latvian.

The theoretical part contains information about xylazine hydrochloride, polymorphism, powder x-ray diffraction and other methods of investigation of polymorphs, quantitative phase analysis with powder x-ray diffraction, solid state kinetics, hydrate – anhydrous form stability determination and information of indexation of diffraction patterns.

It was determined that xylazine hydrochloride exists in the form of four nonsolvated forms, two hydrates and five solvates. Phase composition and stability of each form were determined. Phase boundary between hydrate H and X form was determined at 5 to 55 oC temperature. Hydration enthalpy of X was determined. Indexation of diffraction patterns of xylazine hydrochloride forms A, H, X, Z, Y and M were done by various indexation programs, results were compared and lattice parameters optimized in TOPAS.

XYLAZINE HYDROCHLORIDE, POLYMORPHISM, HYDRATE, POWDER X-RAY DIFFRACTOMETRY, PHASE BOUNDARY, LATTICE PARAMETER, DIFFRACTION PATTERN INDEXATION

## SATURS

Ievads.....	5
1 Literatūras apskats.....	6
1.1 Ksilazīna hidrogēnhlorīds .....	6
1.2 Polimorfisms un pseidopolimorfisms .....	6
1.2.1 Polimorfi.....	7
1.2.2 Solvāti un hidrāti .....	10
1.3 Kristālisko fāžu pētīšanas metodes .....	12
1.3.1 Rentgendifraktometrija.....	12
1.3.2 Termiskā analīze.....	19
1.3.3 Citas metodes.....	20
1.4 Kvantitatīvā noteikšana ar pulvera rentgendifraktometriju .....	21
1.5 Cietās fāzes reakcijas un to kinētika .....	22
1.6 Hidrātu un bezūdens formu līdzsvars un pārejas procesa kinētika.....	24
1.7 Kristāliskā režģa parametri un režģa parametru aprēķināšana, izmantojot pulvera rentgendifraktometriju .....	25
2 Eksperimentālā daļa .....	31
2.1 Izmantotā aparatūra.....	31
2.2 Kristālisko formu iegūšana, kvantitatīvā sastāva noteikšana un to stabilitātes novērtēšana .....	32
2.3 Kvantitatīvā rentgenfāžu analīze.....	33
2.4 Hidrāta – bezūdens formas līdzsvara noteikšana.....	35
2.5 Darbs ar indeksēšanas programmām, un to darbības principi .....	37
2.6 Režģa parametru optimizēšana .....	41
3 Rezultāti un to izvērtējums.....	43
3.1 Kristālisko formu iegūšana un raksturošana.....	43
3.1.1 Jaunu kristālisko formu iegūšanu .....	43
3.1.2 Kristālisko formu kvantitatīvā analīze.....	46
3.1.3 Kristālisko formu stabilitāte .....	47
3.2 H un X maisījumu kalibrēšanas grafiki rentgendifraktometrijā un to pielietošana ...	49
3.3 Hidrāta H un nesolvatētās formas X pārejas kinētika un līdzsvara apstākļi.....	54
3.3.1 H un X aptuvenās stabilitātes noteikšana .....	54
3.3.2 H un X pārejas kinētika .....	56
3.4 Difraktogrammu indeksēšana un režģa parametru aprēķināšana .....	64
3.4.1 Difraktogrammu indeksēšana.....	64
3.4.2 Režģa parametru optimizēšana.....	68
Secinājumi .....	70
Izmantotā literatūra.....	71
1. Pielikums. Cietās fāzes kinētiskie modeļi .....	75
2. Pielikums. Darbs ar indeksēšanas programmām .....	77
3. Pielikums. Ar pilna profila metodi simulētās un eksperimentālās difraktogrammas .....	81
4. Pielikums. Indeksēšanā izmantotās difraktogrammas .....	82
5. Pielikums. Eksperimentālās un no režģa parametriem simulētās difraktogrammas .....	84

## IEVADS

Jau labu laiku pasaules farmācijas industrija pievērš milzīgu uzmanību produkcijas kvalitātei un labai ražošanas praksei, ko iespējams iegūt, vienmēr piegādājot produktus, kas atbilst visām prasībām. Lai gan organiskajā sintēzē kā kvalitāti raksturojošus lielumus min pamatvielas saturu, ūdens un citu šķīdinātāju saturu un neorganisko vielu saturu, farmācijas industrijā ļoti svarīgs faktors ir arī viena pareizā polimorfa esamība paraugā. Arī Latvijā pēdējos desmit gadus farmācijas kompānijas pievērš uzmanību šim pēdējam tīrības faktoram.

Pēc jauna preparāta iegūšanas ir nepieciešams izvērtēt, kura no tā formām ir vispiemērotākā rūpnieciskai ražošanai kā zāļu sastāvā esošā forma. Parasti par komerciālo formu lieto stabilāko no nesolvatētajām formām. Bieži gan savienojumam polimorfisma pētījumi netiek veikti un lietota tiek tā forma, ko iegūst pēc sintēzes un kristalizācijas, ja tās stabilitāte ir pietiekoša. Dažreiz gan nākas meklēt citu formu, jo iegūtā nav pietiekami stabila vai arī to iedarbību raksturojošie faktori – šķīdība, šķīšanas ātrums un biopieejamība nav apmierinoši.

Kā vienu no stabilitāti raksturojošiem faktoriem var aplūkot hidrāta veidošanos vai sadalīšanos, ko nosaka divi faktori – temperatūra un relatīvais gaisa mitrums. Analizējot savienojumu, kam eksistē hidratētā forma, šāda hidrāta – bezūdens formas stabilitāte ir visai nozīmīgs faktors komerciālās formas izvēlē.

Mūsdienās, attīstoties aparatūrai un programmatūrai, ir iespējams aprēķināt savienojumu struktūru no pulvera rentgendifraktogrammām. Savienojuma struktūra bieži dod formu īpašību (savstarpējo pāreju ātruma, formu stabilitātes) izskaidrojumu, tālab tās zināšana ir priekšrocība formu pētījumos. Struktūras noskaidrošanai galvenais kavēklis ir sekmīga difraktogrammu indeksēšana, taču joprojām nav nevienas programmas, kas būtu ideāla šim mērķim.

Par darba **mērķi** izvirzīja ksilazīna hidrogēnhlorīda polimorfo formu iegūšanu un raksturošanu.

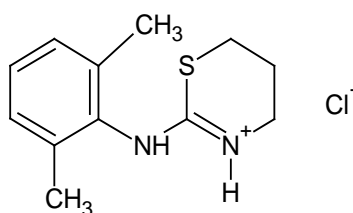
Par darba **uzdevumiem** izvirzīja: 1) ar dažādām metodēm veikt ksilazīna hidrogēnhlorīda polimorfo un pseidopolimorfo formu meklējumus, 2) raksturot jauniegūtās ksilazīna hidrogēnhlorīda kristāliskās formas ar pieejamajām metodēm un noteikt to stabilitāti dažādos apstākļos, 3) noteikt H un X formu līdzsvara ūdens tvaika spiedienu dažādās temperatūrās, 4) aprēķināt iegūto ksilazīna hidrogēnhlorīda formu režģa parametrus, 5) režģa parametru aprēķināšanā lietot pēc iespējas vairāk indeksēšanas programmas, lai salīdzinātu to priekšrocības un trūkumus.

# 1 LITERATŪRAS APSKATS

## 1.1 Ksilazīna hidrogēnhlorīds

Ksilazīna hidrogēnhlorīds ir balta kristāliska viela, kuras kušanas temperatūra ir 165 – 168 °C, tas ļoti labi šķīst ūdenī, metanolā un citos polāros šķīdinātājos, taču ir nešķīstošs nepolārajos šķīdinātājos (piem., heksānā, ēterī) [1].

Ksilazīna hidrogēnhlorīda IUPAC nosaukums ir N-(2,6-dimetilfenil)-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazīn-2-amīna hidrogēnhlorīds. Tā molekulformula ir C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>S, tā struktūrformula parādīta 1.1. attēlā [1].



### 1.1. att. Ksilazīna hidrogēnhlorīda struktūrformula

Ksilazīna hidrogēnhlorīds ir farmaceutiski aktīvā viela, kas iedarbojas uz centrālās un perifērās nervu sistēmas presinaptiskajiem un postsinaptiskajiem receptoriem. To lieto galvenokārt nomierināšanai, anestēzijai, analģēzijai un muskuļu atslābināšanai, taču tam ir arī daudzas citas farmakoloģiskas iedarbības. Vairākums no vēl nepieminētajiem efektiem ir saistīti ar sirdsdarbības palēnināšanos un asinsspiediena pazemināšanos. Ksilazīna hidrogēnhlorīdu izmanto veterinārajā medicīnā galvenokārt suņiem, aitām un liellopiem. To ražo gan kā šķīdumu injekcijām, gan arī cietu tablešu veidā (populārākais šāda medikamenta nosaukums ir *Rompun*, ko ražo farmaceutiskā rūpnīca *Bayer*) [2, 3].

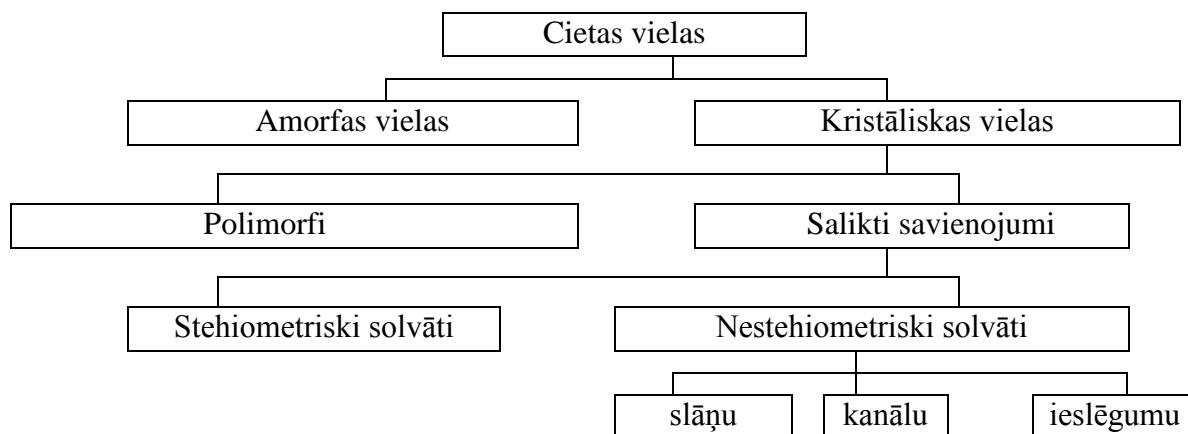
Ksilazīna hidrogēnhlorīdu iegūst, ksilazīnu apstrādājot ar sālsskābi un kristalizējot [4]. Ir zināms, ka tas pastāv stabila monohidrāta veidā, kas pieder pie monoklīnās singonijas [5].

## 1.2 Polimorfisms un pseidopolimorfisms

Par polimorfismu un pseidopolimorfismu runā cietā agregātstāvoklī. Vielas cietā fāzē var eksistēt vai nu amorfā, vai kristāliskā stāvoklī, kuri savā starpā atšķiras ar vielu molekulu izkārtojumu. Ja amorfā stāvoklī molekulas ir izvietojušās bez vispārīgām likumsakarībām, tad kristāliskā stāvoklī tās ir sakārtotas pēc noteiktiem likumiem, un sīkākā atkārtojušās vienība tiek dēvēta par elementāršūnu [6, 7]. Gan amorfā stāvoklī, gan biežāk kristāliskā bez galvenās cieto fāzi veidojošās molekulas jeb „saimnieka” tajā var ietilpt arī tā saucamās „viesa” molekulas, kas parasti ir relatīvi mazmolekulārāki šķīdinātāji. Šādā gadījumā kristālisko vielu dēvē par solvātu. Ja amorfā stāvoklī var eksistēt faktiski tikai nestehiometriskie solvāti, kam nav noteiktas viesas:saimnieka attiecības, tad kristāliskā stāvoklī var eksistēt gan

nestehiometriskie, gan stehiometriskie solvāti, kuriem iepriekš minētā attiecība ir konstanta [6-8].

Parasti vielas cietā fāzē vienkāršoti var iedalīt pēc shēmas, kas redzama 1.2. attēlā. Tajā bez jau iepriekš skaidrotā iedalījuma izdalīti arī iespējamie nestehiometriskie solvātu tipi, kas parasti ir slāņu, kanālu un ieslēgumu tipa solvāti. Dažos citos informācijas avotos bez 1.2. attēlā redzamajiem salikto savienojumu iedalījumiem minēti arī kokristāli un sāļi [7], taču citur šos savienojumus (īpaši jau sāļus) izdala kā citas vielas, jo no tiem nav iespējams atgūt „saimnieka” vielu bez ķīmiskām reakcijām [9].



1.2. att. Cieto vielu klasifikācijas shēma pēc fāzes uzbūves [8]

### 1.2.1 Polimorfi

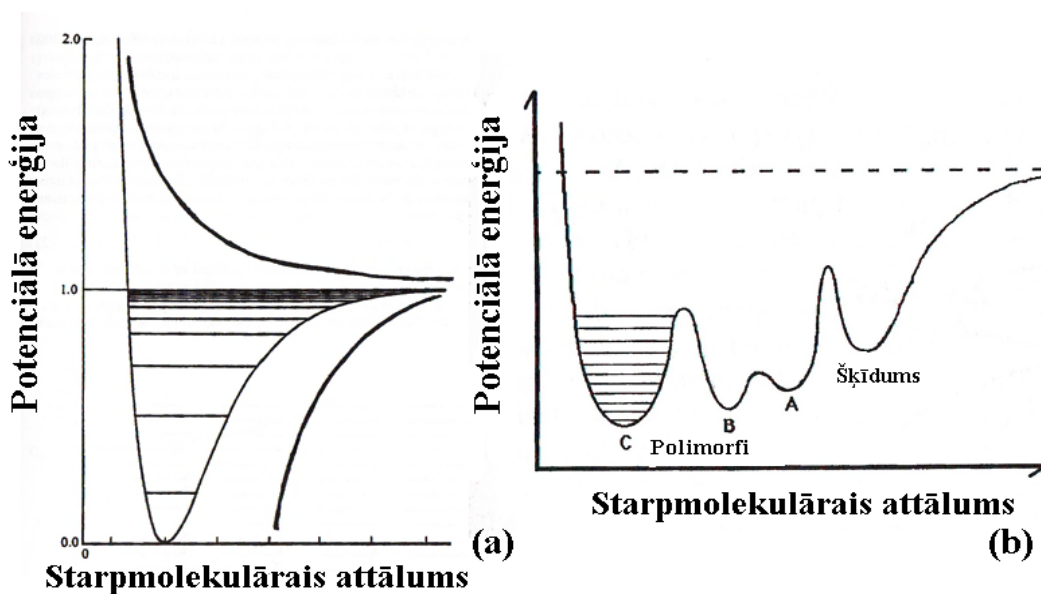
Polimorfismu parasti definē kā vielas spēju eksistēt vienas vai vairāku kristālisko fāžu veidā, kurām ir atšķirīgs molekulu izkārtojums un/vai konformācija kristāliskajā režģī [6,10]. Galvenie polimorfu veidošanās iemesli ir molekulu formas maiņa, ko var izsaukt atšķirīgas rezonanses struktūras dominēšana, molekulas fragmenta rotēšana ap kādu noteiktu saiti vai nelielas atšķirības saišu leņķos un garumos. Nelielās atšķirības molekulu formā rodas polarizācijas efektu dēļ, ko izraisa atšķirīga molekulu mijiedarbība pie dažāda to savstarpējā novietojuma [10]. Parasti ar apzīmējumu polimorfi saprot kristāliskās fāzes, kas satur tikai vienas konkrētas vielas molekulas, taču dažreiz šo terminu vispārina, ar to saprotot arī šīs pašas vielas solvātus un amorfās fāzes [11]. Šāda dažāda molekulu izvietouma dēļ atšķiras vielas elementāršūna, kas nosaka šo fāžu atšķirīgās fizikālās īpašības, ieskaitot ar molekulu pakojumu saistītās īpašības, termodinamiskās, spektroskopiskās, virsmas un mehāniskās īpašības [6,11].

Ka svarīgākās no atšķirīgajām polimorfu īpašībām var minēt šādas īpašības, apkopojot tās šādās grupās: pakojuma īpašības (molārais tilpums, vadītspēja, higroskopiskums u.c.), termodinamiskās (kušanas temperatūra, entalpija, ķīmiskais potenciāls u.c.), spektroskopiskās (elektronu, rotācijas, kodolu spinu u.c. pārejas), kinētiskās (šķīdības, cietās

fāzes reakciju u.c. ātrumi), virsmas (virsmas brīvā enerģija, virsmas spraigums u.c.) un mehāniskās īpašības (cietība, kompakums, tabletēšanās) [6]. Tiesa gan, šādas īpašības ir raksturīgas tikai cietā fāzē; šķīdumā vai šķīdumā visi polimorfi ir identiski.

Teorētiski jebkurai vielai ir iespējamas polimorfās formas, ko pierāda fakts, ka dažām vielām ir ļoti liels polimorfo formu daudzums (piemēram, savienojumam ROY (5-metil-2-[(2-nitrofenil)amino]-3-tiofenekarbonitrilam) ir zināmas septiņas polimorfās formas [12]), tāpat savienojumiem, kas ir ilgstoši ražoti, tiek atklātas jaunas polimorfās formas (piemēram, acetilsalicilskābei [13]). Faktam, ka daži savienojumi ir zināmi tikai vienas polimorfās formas veidā, varētu būt vairāki skaidrojumi – zināmā polimorfā forma visos apstākļos ir visstabilākā un citu iespējamo formu veidošanās aktivācijas enerģija ir nesalīdzināmi lielāka, savienojumiem nav solvāti, kuru sadalīšanās iespējams iegūt jaunas polimorfās formas [6].

Divu molekulu mijiedarbības enerģija neatkarīgi no to agregātvokļa ir atkarīga no to starpmolekulārā attāluma atbilstoši Morsa potenciālās enerģijas līknei, kas parādīta 1.3. attēlā (a). Katrai gāzei, šķīdumam vai polimorfam ir sava raksturīga mijiedarbības enerģija un Morsa līkne. Šī līkne molekulām ir līdzīga plašāk zināmajām līknēm starp diviem atomiem un ir algebriska pievilšanās spēku un atgrūšanās spēku summa. Katram vielas polimorfam ir sava raksturīga Morsa līkne, jo tiem ir atšķirīgs molekulu savstarpējais izkārtojums. Šķīdram stāvoklim ir Morsa līkne ar lielākām starpmolekulāro mijiedarbību vērtībām un lielāku starpmolekulāro distanci. 1.3. attēlā (b) parādīta vienas vielas trīs polimorfu un šķīduma Morsa līknes kombinācija. Ar raustītu līniju šajā attēlā parādīta pilnībā atdalītu molekulu enerģija gāzveida stāvoklī, bet attālums starp abām līnijām ir kristāliskā režģa enerģija [6].

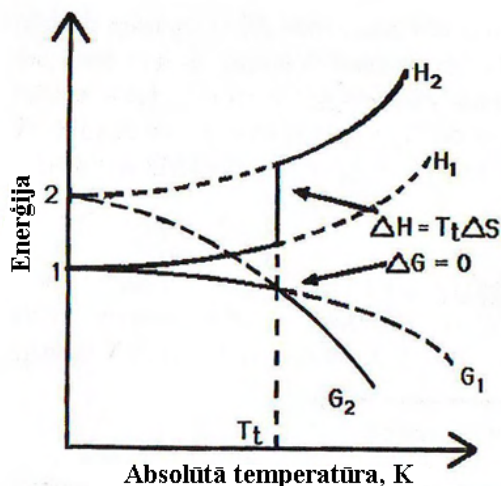


1.3. att. Morsa potenciālās enerģijas līkne divām molekulām (a) un savienojumam ar trim polimorfiem un šķīdros fāzi (b) [6]

Katras polimorfās formas relatīvo stabilitāti var aprakstīt ar vienādojumu (1.1), kurā  $\Delta G$  – Gibbsa enerģijas izmaiņas,  $\Delta H$  – entalpijas izmaiņas,  $T$  – temperatūra, K,  $\Delta S$  – entropijas izmaiņas.

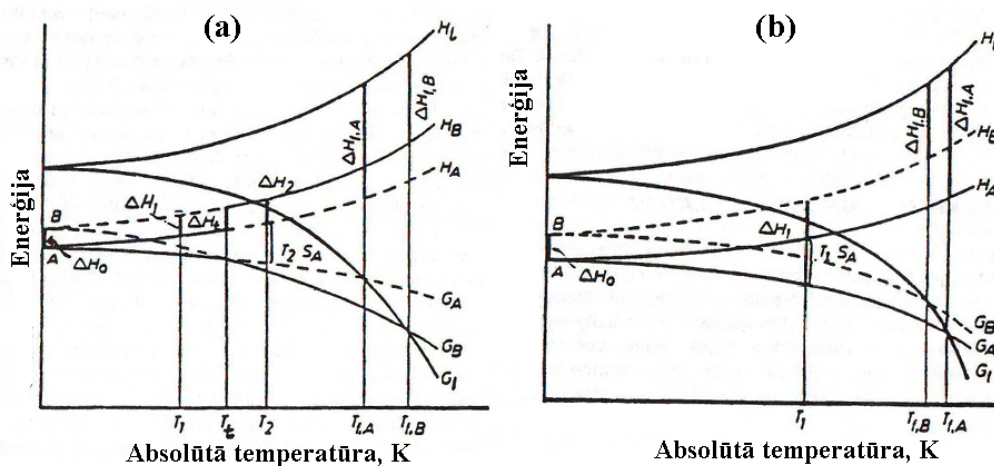
$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad (1.1)$$

1.4. attēlā redzama temperatūras ietekme uz divu polimorfu – 1 un 2 – G un H vērtībām. Šajā attēlā redzama Gibbsa enerģiju krustošanās punktā  $T_t$ , kas ir pārejas temperatūra.



1.4. att. Divu polimorfu Gibbsa enerģijas atkarība no temperatūras [6]

Kā redzams 1.4. attēlā, temperatūrā  $T_t$  mainās polimorfu stabilitāte. Ja šai sistēmai vēl pievieno arī šķidro fāzi, parādās divas iespējas, kā tas redzams 1.5. attēlā. Attēlā (a) redzama enantiotropiska sistēma, kurai pirms kušanas ir polimorfu līdzsvara temperatūra un pārejas process ir apgriezenisks. Attēlā (b) redzams monotropiskas sistēmas piemērs, kad visā temperatūras apgabalā stabils ir tikai viens polimorfs. Polimorfu stabilitātes līknes nekruļojas, tālab var notikt tikai neapgriezeniska nestabilākās formas pāreja par stabilāko [6].



1.5. att. Divu polimorfu un šķidrās fāzes Gibbsa enerģijas izmaiņas atkarībā no temperatūras enantiotropiskā (a) un monotropiskā (b) sistēmā [6]

Ir iespējams, ka laika gaitā no nestabilākās polimorfās formas radīsies stabilākā polimorfā forma (tā, kuras Gibbsa enerģija ir mazāka). Šīs pārvērtības ātrumu nosaka temperatūra, aktivācijas enerģija, kā arī dažādi citi blakusapstākļi. Tieši aktivācijas enerģija ir atbildīga par to, ka dažas nestabilās polimorfās formas viegli pārvēršas par stabilākajām, taču dažas bez stabilākās formas kristālu aizmetņiem tā arī nekad nepārvēršas par stabilākajām. Tā, piemēram, daudzi minerāli eksistē metastabīlo polimorfo formu veidā (dimants, aragonīts), tāpat arī daudzi metāli (cinks, varš, sudrabs, alva), kā arī daudzas farmaceitiski aktīvās vielas. Polimorfo formu savstarpējo pārvēršanās ātrumu ietekmē arī kristālu izmēri [6, 10].

**Polimorfu iegūšana [6].** Praktiski ir zināmas visai daudz polimorfu iegūšanas metodes. Kā populārākās var minēt šādas metodes:

- Sublimācija. Aptuveni divas trešdaļas organisko vielu sildot pāriet no cieta agregātstāvokļa gāzveida stāvoklī un atpakaļ. Diezgan bieži gan šāda desublimācija, kas saistīta ar metodes veiksmīgu izmantošanu, ir iespējama tikai, ja viela desublimējas uz virsmām, kuru temperatūra ir tuva kušanas temperatūrai, taču kristāli neveidojas uz virsmām laboratorijas temperatūrā [14].
- Kristalizācija no viena šķīdinātāja. Šo metodi var izmantot, ja vielas šķīdība ir 5 – 200 mg/L.
- Bināra šķīdinātāju maisījuma iztvaicēšana.
- Tvaiku difūzija.
- Termiska apstrādāšana.
- Kristalizācija no kausējuma.
- Strauja šķīduma pH maiņa.
- Termiska vielas solvāta desolvatācija. Ar šo metodi parasti iespējams iegūt dažādas termodinamiski nestabīlas fāzes, kas citā veidā nav iegūstamas.
- Kristālu audzēšana piedevu klātienē.
- Malšana.

### ***1.2.2 Solvāti un hidrāti***

Literatūrā nereti šie jēdzieni tiek izdalīti atsevišķi, lai gan faktiski hidrāti ir viens no solvātu veidiem. Vienīgā to specifiskā īpašība ir fakts, ka tie ir daudz populārāki un bieži tiek izmantoti, jo ūdens nav kaitīgs, turklāt tas sastopams arī atmosfērā, kas pieļauj hidrātu ilglaicīgu eksistēšanu vai pat veidošanos glabāšanas apstākļos [7].

Šķīdinātājs ar cieto vielu var saistīties dažādos veidos. Kā viens no veidiem ir jāmin adsorbēcija uz virsmas, saistoties ar starpmolekulārajiem pievilkšanās spēkiem. Šāds sorbēcijas process ir apgriezenisks. Otrs veids ir šķīduma ieslēgumi vielas cietajā fāzē. Parasti gan šādi

tiek ieslēgs piesātināts šķīdums, tāpat tas var saturēt arī citas tajā izšķīdušas vielas. Šo abu saistību veids gan parasti nedod vairāk kā 0,5 % šķīdinātāja cietajā fāzē. Lieli šķīdinātāja daudzumi var adsorbēties nesakārtotos cietās fāzes reģionos. Tieši nesakārtotības fenomens un vielu amorfisms ir iemesli lielam atlikušo šķīdinātāju daudzumam vielā (šķīdinātāji, no kā nav iespējams atbrīvoties, vielas žāvēšanas laikā). Visinteresantākais un šajā gadījumā aplūkots veids ir šķīdinātāja kristalizēšanās kopā ar vielu pavisam jaunas fāzes – solvāta – veidā, kur šķīdinātāja molekulas ir daļa no fāzes kristālrežģa. Šāda solvātu veidošanās ir saistīta ar pilnīgu cietās fāzes fizikālo īpašību mainīšanos, kas var radīt problēmas savienojumu ražošanā [7].

Par kristālisko vielu, kas kā otru komponentu satur šķīdinātāju, nomenklatūru pagaidām vēl nav īstas skaidrības, jo pēdējā laikā notiek diskusijas par terminiem „pseudopolimorfisms” un „kokristāli” [7,15]. Šī iemesla dēļ šobrīd solvātus iesaka dēvēt par solvatomorfiem [16] nevis par pseudopolimorfiem, kā tas bija agrāk [10,17]. Tāpat nav arī pilnīgas skaidrības par terminiem solvatācija un hidratācija, jo tie raksturo divas īpašības – organisko vielu solvātu un hidratātu veidošanos [17], kā arī molekulu un jonu saistīšanos ar šķīdinātāja molekulām šķīdumā, veidojot solvatācijas apvalku [18].

Parasti solvāti tiek iedalīti divās daļās – stehiometriskajos un nestehiometriskajos solvātos [10,19]. Šī klasifikācija gan nav ideāla, jo pieļauj gadījumus, kad ir grūti izšķirties starp abām klasēm, taču tā ir saprotama un ērti praktiski lietojama.

Stehiometriskos solvātus uzskata par molekulāriem savienojumiem. Solvāts ir individuāla fāze un binārā fāžu diagramma uzrāda eitektiku un/vai peritektiku ar savienojumu un šķīdinātāju. Savienojuma/šķīdinātāja attiecība ir nemainīga, taču tai nav jābūt veselam skaitlim. Šķīdinātāja molekulas šajos solvātos ir būtiska kristāliskā režģa daļa, kas ir svarīgas molekulu savstarpējai saistībai. Stehiometrisko solvātu desolvatēšana vienmēr noved pie jaunas kristāliskās struktūras vai amorfās struktūras veidošanās [7].

Situācija ar nestehiometriskajiem solvātiem ir nedaudz sarežģītāka, tie ir ieslēguma tipa savienojumi. Nestehiometriskie solvāti var tikt uzskatīti kā starpmezglu cietie šķīdumi vai starpmezglu kokristāli. Kristālu struktūra tikai nedaudz izmainās šķīdinātāja ietekmē, kas parasti izvietojas konkrētos struktūras tukšumos (parasti kanālos) un kalpo kā tukšumu aizpildītājs. Parasti šādas struktūras veido lielas un cieši pakoties nespējīgas molekulas. Pamatsavienojuma/šķīdinātāja attiecība parasti ir atkarīga no šķīdinātāja tvaika spiediena atmosfērā un temperatūrā. Dažreiz, iegūstot solvātus ar dīvainām savienojuma/šķīdinātāja attiecībām (1/4, 4/5, 3/4 [20,21]), ir jāizšķiras starp stehiometriskajiem solvātiem, kuriem šāda attiecība ir reta, bet ne neiespējama, un nestehiometriskajiem solvātiem, kas gan ir biežāka

parādība šādu attiecību gadījumā. Pilnībā atbildēt uz šo jautājumu parasti var, nosakot savienojuma struktūru [7].

Solvātu stabilitāte un veidošanās iespējas glabājot var galēji atšķirties pat vienas vielas dažādiem solvātiem, un šī īpašība ir ļoti nozīmīga savienojumu ražošanā un glabāšanā. Stabilitāte ir atkarīga no temperatūras un šķīdinātāja tvaika spiediena atmosfērā. Vienīgie solvāti, kas tiek stabilizēti gaisā, ir hidratī, ko stabilizē gaisa mitrums. Stehiometrisku solvātu stabilitāti parasti raksturo ar šķīdinātāja parciālā spiediena/fāzes sastāva izotermiskos apstākļos [7]. Savienojumam var eksistēt gan viena, gan vairākas solvatētās formas (dažādas formas pēc molekulu novietojuma kristāliskajā režģī, bet ar vienādu sastāvu). Tāpat var eksistēt arī solvāti ar dažādu kvantitatīvo sastāvu – dažādām savienojuma/šķīdinātājs attiecībām. Šīs savienojuma/šķīdinātāja attiecība var mainīties atkarībā no temperatūras un šķīdinātāja tvaika spiediena atmosfērā [22].

### 1.3 Kristālisko fāžu pētīšanas metodes

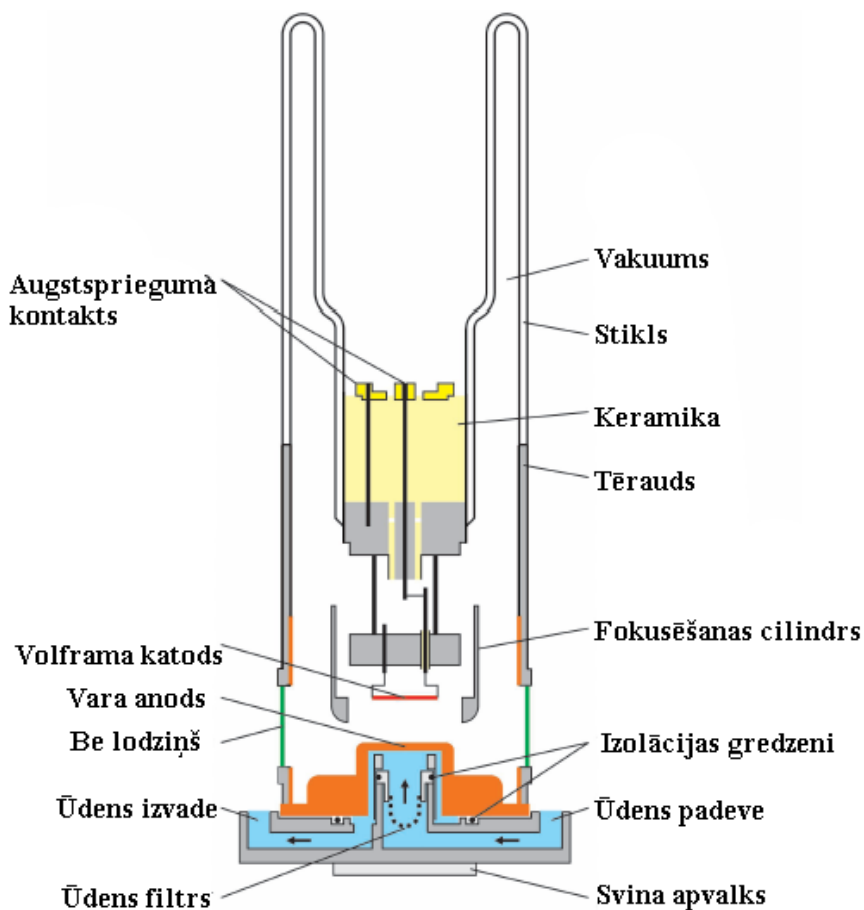
#### 1.3.1 Rentgendifraktometrija.

Rentgendifraktometrija ir nesagraujoša analītiskā metode, kas sniedz informāciju par kristālu struktūru, ķīmisko sastāvu un materiālu fizikālajām īpašībām (dominējošo orientāciju, kristālu izmēriem, starplakņu attālumiem). Tehnikas pamatbūtība ir ar rentgenstariem apstarota parauga izkliedētā starojuma intensitātes mērīšana, kas mainās atkarībā no apstarošanas leņķa, polarizācijas un starojuma enerģijas. Iegūto attēlu sauc par rentgendifraktogrammu.

Šādā veidā iespējams analizēt parauga kristalogrāfisko sastāvu, kristālu izmērus un kristālu dominējošo orientāciju paraugā. Visbiežāk rentgendifraktometriju izmanto nezināmu kristālisku vielu identificēšanā, salīdzinot iegūtās difraktogrammas ar datu bāzē esošajām vielu difraktogrammām. Tāpat šo metodi izmanto, lai raksturotu heterogēnus cietu vielu maisījumus, lai noteiktu katras vielas daudzumu paraugā, kā arī izmantot iegūtās difraktogrammas optimizēšanu, lai iegūtu informāciju par kristāliskās vielas struktūras īpašībām. Vēl rentgendifraktometrija ir ļoti noderīga tieši kristālisko vielu polimorfo formu analīzē [6].

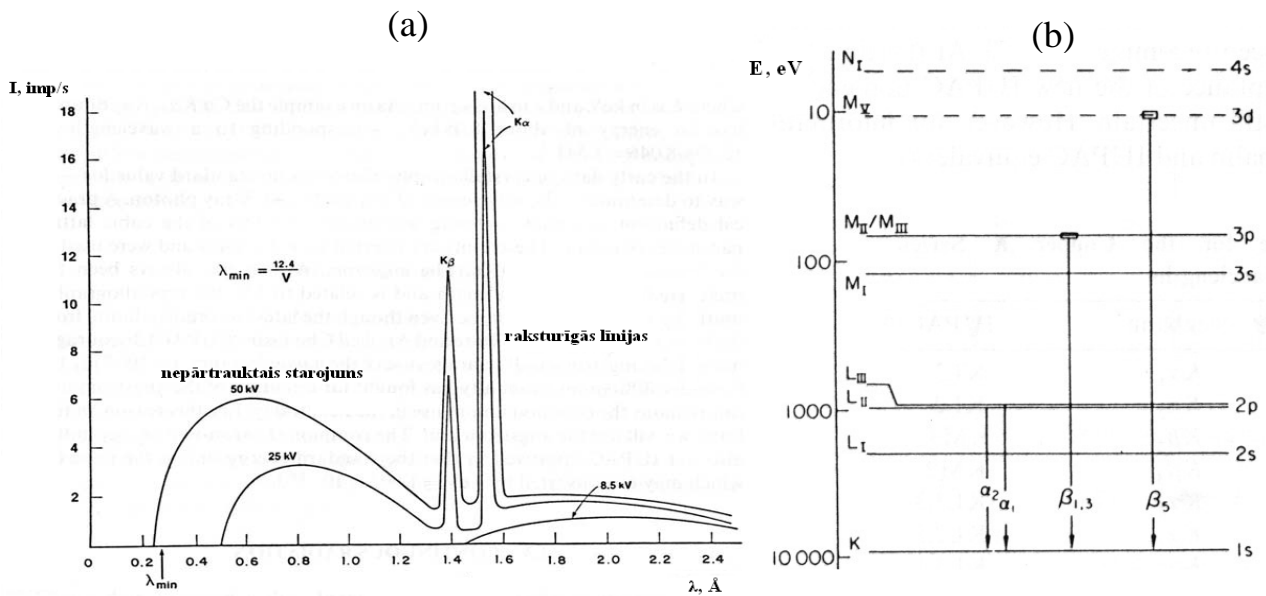
**Rentgenstarojuma avoti.** Lai iegūtu precīzu rentgendifraktogrammu, ir nepieciešams rentgenstarojums, kas pēc iespējas ir tuvāks monohromatiskam. Rentgenstaru lampas un ar to saistītās aparatūras funkcija ir ierobežotas enerģijas augstas intensitātes rentgenstarojuma radīšana. Rentgenstaru lampā iegūto nemonohromatisko rentgenstarojumu var laist caur dažādām iekārtām (filtriem, monohromatoriem, speciāli uzlabotiem detektoriem), lai atdalītu nepārtraukto starojumu un nevajadzīgās raksturīgās līnijas.

Par lampas anodu difraktometrijā var izmantot tādus metālus kā Cu, Mo, Fe un Cr. Rentgenlampas dzesēšanai izmanto ūdeni, kura temperatūrai jābūt zem 20 °C. Parasti rentgenlampai tiek pielikta 25-40 mA liela strāva un 30-40 kV liels spriegums. Rentgenstari no lampas izkļūst caur plānu vieglā elementa (parasti berilija) lodziņu, kas ir rentgenstaru caurlaidīgs [23,24].



1.6. att. Tipiskas rentgenlampas uzbūve [26]

**Nepārtrauktais starojums.** Rentgenstari rodas, kad kādu vielu apstaro ar augstas enerģijas lādētām daļiņām vai fotoniem. Šādā stara un cietā materiāla mijiedarbībā notiek enerģijas zaudēšana. Tā kā darbojas enerģijas nezūdamības likums, tiek izstarots rentgenstarojums (fotoni ar rentgenstariem raksturīgu enerģiju), kuru enerģija ir vienāda ar enerģijas zudumu sadursmē. Šādā procesā rodas plata josla ar nepārtraukto starojumu (baltais starojums). Vara rentgenstarojuma enerģijas sadalījums (nepārtrauktais starojums un raksturīgās līnijas) ir attēlots 1.7. attēlā (a).



1.7. att. Rentgenstarojuma intensitāte atkarībā no enerģijas (a) un raksturīgā starojuma rašanās (b) [23,25]

Jāpiezīmē, ka katram uzdotam anoda potenciālam atbilst savs minimālais rentgenstaru viļņu garums. Minimālais viļņu garums atbilst rentgenstariem ar enerģiju, kas vienāda ar anoda potenciālu. Nepārtrauktais starojums sasniedz savu maksimumu pie  $1,5 - 2 \lambda_{\min}$ . Zīmējumā redzamās raksturīgās līnijas rodas tikai virs noteikta anoda potenciāla, ko sauc par ierosināšanas potenciālu.

Raksturīgo līniju rašanās skaidrojama ar gadījumu, kad augstas enerģijas elektroni vai fotoni no anoda materiāla izsit šī metāla iekšējo orbitāļu elektronus. Ja atoma elektronu izkārtojumā rodas šāds iztrūkums, elektroni no augstākiem enerģijas līmeņiem pāries uz brīvo vietu, tādā veidā izstarojot fotonus ar enerģiju, kas vienāda ar pāriešanas enerģiju. Tāpat kā jebkuru citu fotonu tā enerģijas saistību ar viļņa garumu apraksta vienādojums 1.2. Shematiski šis process ir attēlots 1.7. attēlā (b), kur redzamas iespējamās elektronu pārejas atomam ar no K līmeņa izsistu elektronu.

$$E = \frac{hc}{\lambda} \quad (1.2)$$

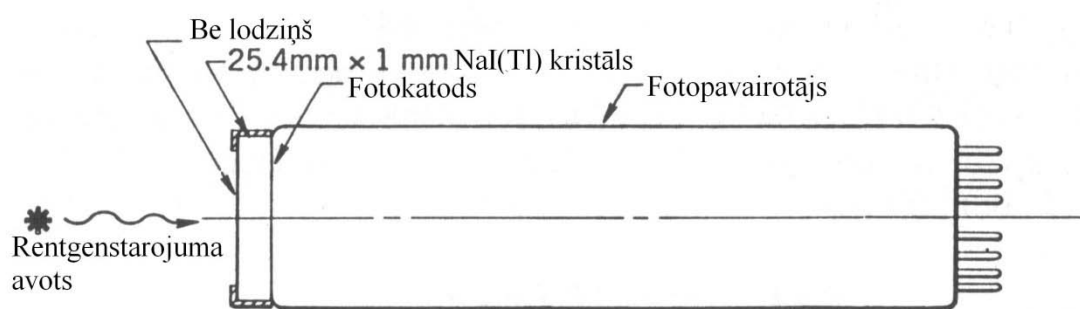
Vara anodam pārejā L-K tiek izstaroti divi veida starojumi –  $K_{\alpha 1}$  ( $1,5406 \text{ \AA}$ ) un  $K_{\alpha 2}$  ( $1,5444 \text{ \AA}$ ). Starojuma intensitāte ir tieši proporcionāla pāreju biežumam, tālab  $K_{\alpha 1}$  līnija ir divas reizes intensīvāka par  $K_{\alpha 2}$  līniju, jo pirmā pāreja notiek divreiz biežāk, kas saistīts ar to, ka  $L_{III}$  līmenī ir divas reizes vairāk elektronu kā  $L_{II}$  līmenī (skatīt 1.7. att. (a)). Lai gan ir iespējamas trīs M-K pārejas,  $K_{\beta 1}$  un  $K_{\beta 3}$  faktiski ir monohromatiski ( $1,3922 \text{ \AA}$ ), bet  $K_{\beta 5}$  pāreja ir pietiekami vāja, lai to ignorētu. Kopumā  $K_{\beta}$  pārejas notiek retāk nekā  $K_{\alpha}$  pārejas.

Tiesa gan, nav vienkārša veida, kā atbrīvoties no  $K_{\alpha 2}$  līnijām difrakcijas starā. Difraktogrammā pie maziem leņķiem šīs līnijas neatdalās, bet parādās kā refleksu asimetrija

(abas līnijas nav vienādi intensīvas), bet pie lieliem leņķiem parādās divi refleksi. No tiem var atbrīvoties ar kvarca monohromatoru, taču tādejādi tiek zaudēta refleksu intensitāte [24,26].

**Detektors.** Rentgendifraktometrijā pazīstamākie detektoru veidi ir gāzes skaitītāja detektors, scintilācijas detektors un cietās fāzes detektors (populārākais – Si(Li) detektors). Piemērotākais vara rentgenstarojumam ir scintilācijas detektors. Pēdējā laikā arvien populārāks kļūst pozīcijas jutīgais detektors, kas pēc būtības ir līdzīgs gāzes skaitītāja detektoram, taču tas spēj uztvert datus no leņķa intervāla vienlaicīgi, kas ievērojami paātrina difraktogrammas uzņemšanu.

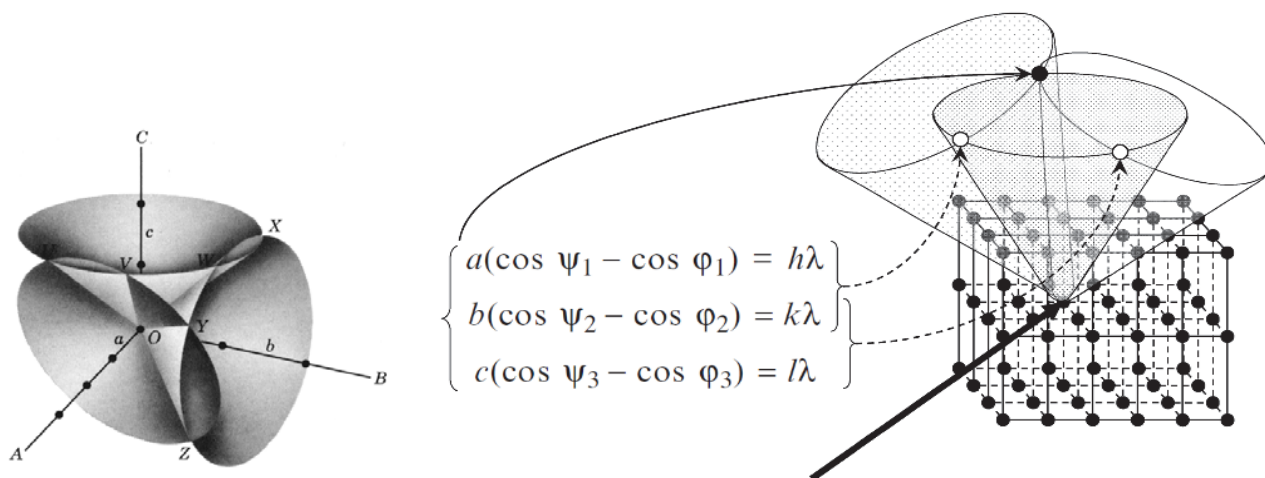
Scintilācijas detektora shēmu var redzēt 1.8. attēlā. Šajā detektorā rentgenstarojuma enerģijas pārvēršana strāvā ir divstadiju process. Pirmajā stadijā rentgenstarojuma fotoni tiek pārvērsti zilajā gaismā ar luminoforu jeb scintilatoru palīdzību, kas ir vielas, kas spējīgas uztvert starojumu ar noteiktu viļņa garumu, bet izstarot starojumu ar garāku viļņa garumu. Rentgenstarojuma pārvēršanai parasti lieto ar talliju piesātinātu nātrija jodīdu. Otrais process ir zilās gaismas pārvēršana strāvā ar fotopavairotāju palīdzību. Šajā stadijā zilās gaismas fotoni krīt uz antimona/cēzija fotokatoda, katrs radot elektronu plūsmu, kas tālāk tiek novirzīti uz 10 pēc kārtas izveidotām fotovirsmām, sauktām par dinodēm. Katrai no dinodēm ir paaugstināts potenciāls, tādejādi katrā dinodē radītie elektroni tiek paātrināti ceļā uz nākošo dinodi, kālab nākošanā dinodē tiek izstaroti vairāki elektroni uz paātrinājumā iegūtās kinētiskās enerģijas rēķina. Šādā veidā pēc katras dinodes novērojams eksponencionāls elektronu skaita pieaugums. Pēc pēdējās dinodes elektroni tiek savākti uz anoda un izveidots strāvas signāls. No tā izriet, ka scintilācijas detektors ir enerģijas proporcionālais detektors. Scintilācijas detektora trūkums ir mazā enerģijas izšķiršanas spēja [23,26].



1.8. att. Scintilācijas detektora uzbūve [23]

**Rentgenstaru difrakcija un Brega vienādojums [24,25].** Difrakcijas virzienus trīsdimensionālam atomu izkārtojumam var aprakstīt ar trīs dažādos virzienos vēršiem konusiem, kā tas parādīts 1.9. attēlā pa kreisi. Katrs šāds konuss veidos divas difrakcijas līnijas, krustojoties ar katru no atlikušajiem diviem konusiem, kopā veidojot sešas difrakcijas līnijas, attēlotas kā OU un OV (a-c), OY un OZ (a-b), OW un OX (b-c). Lai notiktu difrakcija

(konstruktīva interference), trīs difrakcijas līnijām OV, OW un OY ir jābūt identiskām, tas ir, visiem konusiem ir jākrustojas vienā punktā, kā tas redzams 1.5 attēlā pa labi. Tie apmierina sekojošos Laue vienādojumus 1.3, 1.4., 1.5 tikai tad, kad difrakcijas leņķi  $\bar{v}_1$ ,  $\bar{v}_2$  un  $\bar{v}_3$  ir noteiktā lielumā.



1.9. att. Difrakcijas konusi no trīsdimensionālas atomu kopas [24,25]

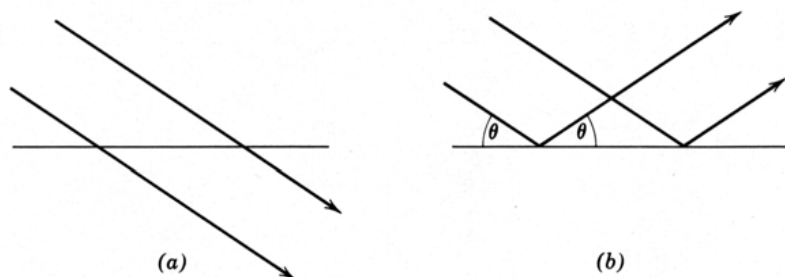
$$a(\cos \bar{v}_1 - \cos \bar{\mu}_1) = \pm h\lambda \quad (1.3)$$

$$b(\cos \bar{v}_2 - \cos \bar{\mu}_2) = \pm k\lambda \quad (1.4)$$

$$c(\cos \bar{v}_3 - \cos \bar{\mu}_3) = \pm l\lambda \quad (1.5)$$

Šajos vienādojumos  $\bar{\mu}$  ir krītošā stara leņķis,  $\lambda$  ir viļņu garums, bet  $h$ ,  $k$  un  $l$  ir Millera indeksi (veseli skaitļi, kas norāda, kādu daļu no režģa atšķēļ aplūkotā kristalogrāfiskā plaknē). Tā kā virzieni  $a$ ,  $b$  un  $c$  ir noteikti, atstarotā leņķa lielums ir atkarīgs no krītošā stara leņķa un viļņa garuma. Tādejādi analīzi var veikt, mainot vai nu apstarošanas leņķi vai viļņu garumu.

Lai saglabātu to pašu ceļa garumu un neatšķirtos fāzē, rentgenstariem vai nu jāiziet cauri plaknei (1.10. att., a), vai jāatstarojas leņķī, kas vienāds ar krišanas leņķi (1.10. att., b).



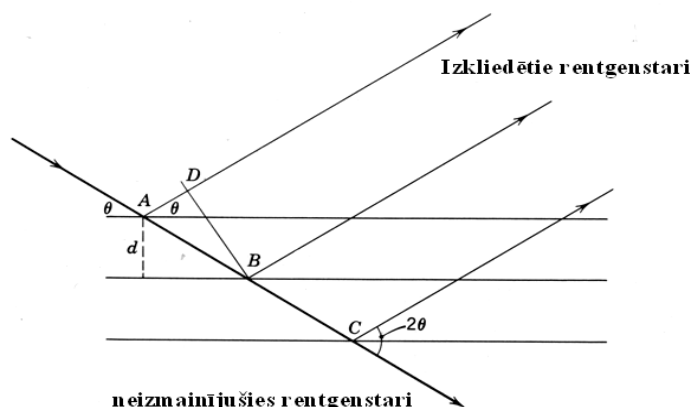
1.10. att. Paralēlu staru kūlis, kuru noietā ceļa garumi neatšķiras [24]

Tā kā kristālais režģis ir trīsdimensionāls un jebkurš režģa punkts var kalpot kā sākumpunkts (O), kāda konkrēta Millera indeksu kombinācija  $hkl$  definē bezgalīgu daudzumu paralēlas plaknes, kas vienlaikus dos difrakciju. Tādā gadījumā var definēt šādu sakarību: difrakcijas virziens, ko definē  $h$ -tās kārtas konuss ap  $a$  asi,  $k$ -tās kārtas konuss ap  $b$  asi un  $l$ -tās

kārtas konuss ap  $c$  asi ir, ģeometriski ekvivalents oriģinālā starojuma atstarojumam no  $(hkl)$  plaknes, kas attiecinātas uz šīm asīm. Šī ģeometriskā sakarība nosaka Brega difrakcijas likumību.

1.11. attēlā ir redzami paralēlu rentgenstaru kūļi, kas atstaroti no plaknēm ar attālumu  $d$  starp tām, no starojuma, kas kritis leņķī  $\Theta$ . Katra no plaknēm atstaro daļu no uz tās krītošā rentgenstarojuma. Atstarotie rentgenstari kopā dod difrakcijas staru, ja tie atšķiras fāzē par veselu viļņa garumu, kā tas redzams vienādojumā 1.6, kur  $n$  – vesels skaitlis.

$$AB - AD = n\lambda \quad (1.6)$$



### 1.11.att. Rentgenstarojuma difrakcijas nosacījumi

1.11. attēlā  $\triangle ADB$  ir spēkā 1.7 un 1.8 vienādojumi.

$$AB = \frac{d}{\sin \Theta} \quad (1.7)$$

$$AD = AB \cdot \cos 2\Theta = \frac{d}{\sin \Theta} \cdot \cos 2\Theta \quad (1.8)$$

Savietojot vienādojumus 1.6 un 1.8, iegūst vienādojumus 1.9 un 1.10.

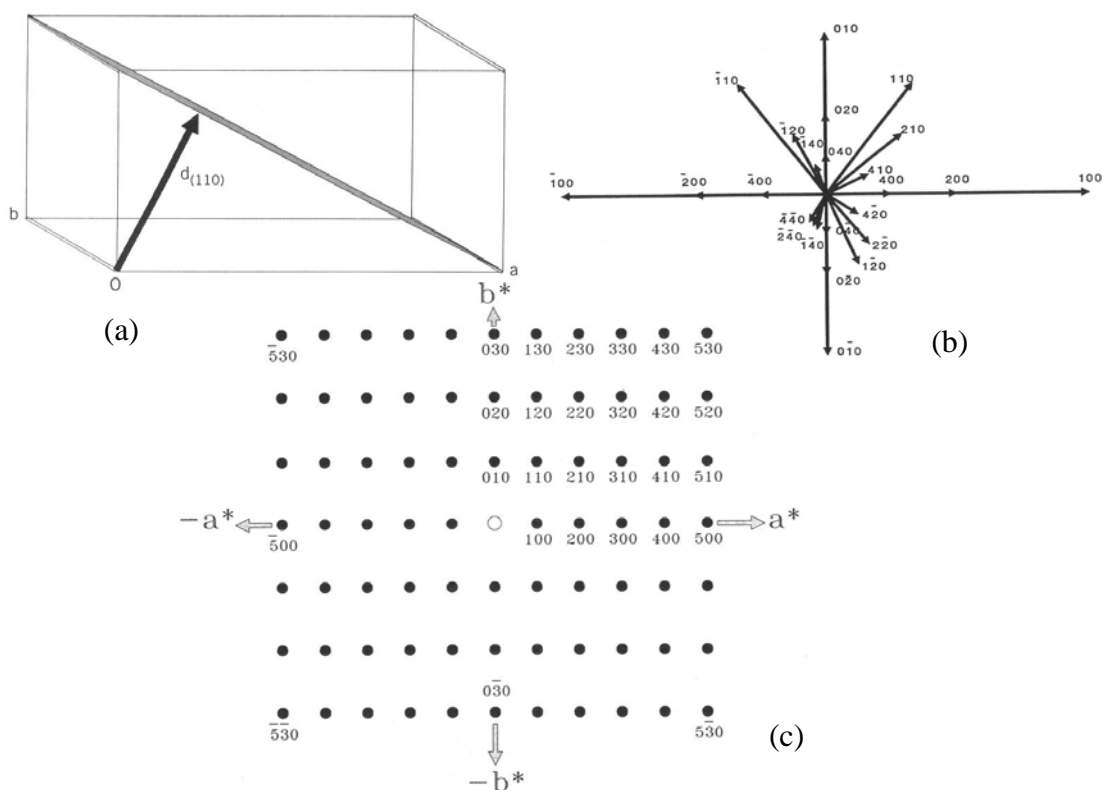
$$n\lambda = AB - AD = \frac{d}{\sin \Theta} - \frac{d}{\sin \Theta} \cdot \cos 2\Theta = \frac{d}{\sin \Theta} (1 - \cos 2\Theta) = \frac{d}{\sin \Theta} \cdot 2 \sin^2 \Theta \quad (1.9)$$

$$n\lambda = 2d \sin \Theta \quad (1.10)$$

Vienādojumu 1.10 literatūrā pazīst kā Brega vienādojumu, un tas ir pulvera rentgendifraktometrijas pamatvienādojums.

**Inversais režģis.** Visnoderīgākā metode difrakcijas aprakstīšanai ir visai sarežģīts nosaukums „inversais režģis”. Šī metode lieto starpplakņu attāluma  $d_{hkl}$  apgriezto lielumu, lai iegūtu ģeometrisku konstrukciju, kas kalpo kā efektīvs līdzeklis difrakcijas efekta izprašanai. Problēmas būtība ir fakts, ka difragējošās plaknes ir izvietotas trīs dimensijās. Dimensiju var aizstāt, katru plakni uzdodot kā vektoru  $d_{hkl}$ , ko definē kā perpendikulāru attālumu plaknei no koordinātu sākumpunkta. Šādu vienu vektoru  $d_{110}$  var redzēt 1.12 attēlā (a). Lai gan šāda

operācija novērš problēmu ar dimensijām, 1.12. attēlā (b) redzamajā plakņu vektoru sakopojumā redzams, ka tuvu koordinātu sākumpunktam ir ļoti daudz vektoru un šāds attēls joprojām nav īpaši izprotams.



1.12. att. Starplakņu attāluma dhkl attēlojums tiešajā telpā (a), vektoru telpā (b) un apgrieztajā telpā (c) [23,24]

Lai uzskatāmi parādītu plaknes, pēc vienādojuma 1.11 definē apgrieztos vektorus. 1.12. attēlā (c) var redzēt šo apgrieztos vektoru attēlojumu  $hk0$  plaknē. Šajā attēlā attālums ir apgrieztais attālums, kas uzdots apgrieztajos angstrēmos. Ir redzams, ka punkti šajā mērogā atkārtojas pēc noteikta attāluma, izveidojot tā saukto inverso režģi. Atkārtojošies translācijas vektori šajā režģī tiek dēvēti  $a^*$ ,  $b^*$  un  $c^*$ , bet starpas (jeb apgrieztie) leņķi  $\alpha^*$ ,  $\beta^*$  un  $\gamma^*$ , kur apgrieztais leņķis tiek definēts kā  $180^\circ$  mīnus reālais leņķis. Šādā veidā tiek iegūts trīsdimensionāls režģis, kura katrs punkts definē trīsdimensionālu formu, kas ir tieši saistīta ar reālo elementāršūnu. Tādējādi reālā režģa simetrija tiek ievērota arī inversajā režģī. Katrs šī režģa vektors apzīmē kādu plakni, kuru definē vienādojums 1.12.

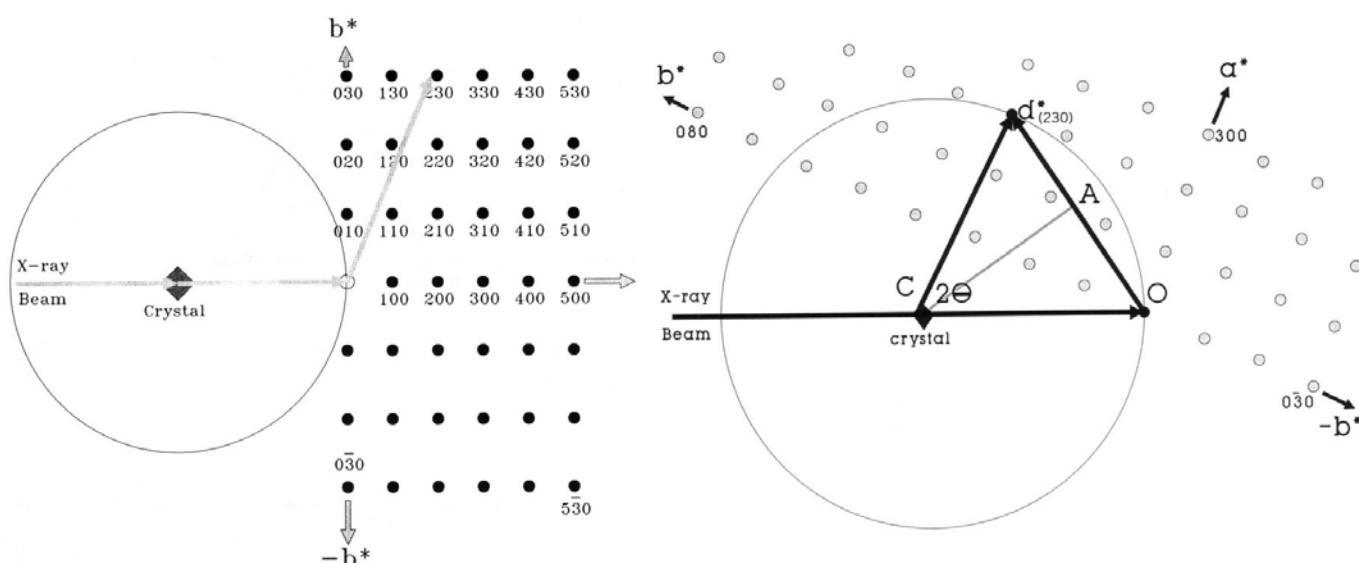
$$d_{hkl}^* = \frac{1}{d_{hkl}} \quad (1.11)$$

$$d_{hkl}^* = ha^* + kb^* + lc^* \quad (1.12)$$

Ortogonalajās sistēmās parametri  $a^*$ ,  $b^*$  un  $c^*$  ir apgrieztie lielumi režģa parametriem, bet mazāk simetriskās sistēmās (triklīnajā, monoklīnajā un heksagonālajā) tie ir apgrieztie režģa parametru lielumi, reizināti ar no leņķiem atkarīgiem parametriem.

Lai pilnībā izskaidrotu difrakciju, nepieciešams attēlot tā saucamo Ēvalda sfēru, kas ir iedomāta sfēra ar rādiusu  $1/\lambda$  ar tās centrā novietotu kristālu. Inversais režģis, kas saistīts ar kristālu, tiek attēlots kā pieskare sfērai punktos, kur tajā ieiet un iziet rentgenstarojums, kā tas redzams 1.13. attēlā pa kreisi. Ja kristālu rotēs, rotēs arī tā reālais un inversais režģis. Šādu daļēji pagrieztā kristāla stāvokli laikā var redzēt 1.13. attēlā pa labi, kad kontaktā ar sfēru ir nonācis punkts (230). No sfēras rādiusa izriet, ka  $CO = 1/\lambda$ , bet  $OA = 0,5 \cdot d_{(hkl)}^*$ , no kā var iegūt vienādojumu 1.13, taču, ievērojot apgrieztā vektora definīciju (vienādojums 1.11), iegūst jau iepriekš doto Brega vienādojumu (1.10).

$$\sin \Theta = \frac{OA}{CO} = \frac{d_{(230)}^* \cdot \lambda}{2} \quad (1.13)$$



1.13. att. Taisns un pagriezts Ēvalda sfēras attēlojums [24]

Kā izprotams no zīmējuma, jebkuram inversā režģa punktam, kas saskarsies ar sfēru, izpildīsies tā difrakcijas nosacījumi un notiks difrakcija. Šādā veidā ir daudz ērtāk skaidrot un attēlot difrakciju no dažādām plaknēm, nekā tas redzams 1.11. attēlā.

### 1.3.2 Termiskā analīze

Termiskās analīzes metodes ir vienas no izplatītākajām polimorfu pētīšanas metodēm gan to identificēšanai, gan raksturošanai. Kā populārākās no termiskajām analīzes metodēm zināmas diferenciālā skanējošā kalorimetrija (DSK), diferenciālā termiskā analīze (DTA) un termogravimetrija (TG). Tāpat mūsdienās praksē tiek ieviestas dažādas modificētas un konkrētiem šauriem mērķiem paredzētas metodes [6, 7].

**Diferenciālā termiskā analīze.** Šī metode balstās uz temperatūras starpības novērošanu starp paraugu un salīdzināšanas kausiņu kā temperatūras funkciju. Parauga un salīdzināšanas kausiņa temperatūras atšķirības novērojamas, kad notiek process, kas patērē vai izdala siltumu. Tipiskākie šādi gadījumi cietās fāzes pārmaiņās ir fāžu pārejas, struktūras izmaiņas,

vielas sadalīšanās vai desolvatēšanās procesi. Teorētiski DTA metodi var lietot arī kā kvantitatīvu metodi, taču tas prasa rūpīgu un intensīvu kalibrēšanu un precīzu datu interpretāciju. Parasti gan DTA metodi izmanto kvalitatīvām analīzēm – termisko pārvērtību temperatūras noteikšanā. Biežākais izmantošanas mērķis ir kušanas temperatūras noteikšana, taču problēmas var radīt sistēmas, kur iespējamās struktūras izmaiņas karsēšanas procesā, no kā jācenšas izvairīties. DTA līkni ietekmē dažādi faktori – instrumenta parametri (apkārtējā atmosfēra, parauga turētāja materiāls un forma, termopāris un tā atrašanās vieta, karsēšanas ātrums) un paraugs (daļiņu izmēri, siltumvadītspēja, siltumkapacitāte, vielas blīvums, parauga masa, kristāliskuma pakāpe) [6].

**Diferenciālā skanējošā kalorimetrija.** Šī metode faktiski ir līdzīga DTA, jo tiek iegūta identiska informācija, taču tā ir piemērota kvantitatīvām analīzēm, tālab tiek izmantota daudz biežāk. Šajā metodē gan paraugs, gan salīdzināšanas kausiņš tiek izturēti identiskā temperatūrā, bet mērīts tiek siltuma daudzums, kas nepieciešams šīs temperatūras uzturēšanai. Šī iemesla dēļ tiek iegūtas diferenciālās karsēšanas ātruma līknes atkarībā no temperatūras, un iegūtās līknes signāla laukums ir tieši proporcionāls absorbētajam vai izdalītajam siltumam, tālab šo signālu laukums dod reakcijas siltumefektu [6].

**Termogravimetrija.** Šajā metodē tiek mērītas termiski izraisītas parauga masas izmaiņas kā temperatūras funkcija. Kā saprotams, šī metode ir derīga pārejām, kas saistītas ar masas izmaiņām, populārākās no kurām ir desolvatācijas procesi un savienojuma sadalīšanās. Šī metode ir noderīga solvātu stehiometrijas noteikšanai, un hidrātu gadījumā tā var tikt lietota kopā ar Karla-Fišera titrēšanu. Parasti TG netiek lietota kā atsevišķa metode, bet apvienojumā ar DTA vai DSC, tādējādi vieglāk ļaujot identificēt pārejas šajās līknēs, jo uzreiz var atšķirt struktūras izmaiņas vai kušanas procesus no sadalīšanās vai desolvatācijas procesiem [6].

### **1.3.3 Citas metodes**

**Vibrācijas spektroskopija.** Pie šo metožu klāsta pieder tādas metodes kā infrasarkanā starojuma spektroskopija (IS) un Ramana spektroskopija. Lai iegūtu pietiekamu izšķiršanu starp polimorfem, jālieto jaunākās Furjē pārveidojumu metodes. Ar šīm metodēm polimorfem iegūst dažādus spektrus, ko nosaka atšķirīgās svārstības katram molekulu izkārtojuma. Arī šīs metodes lieto gan kvalitatīvai, gan kvantitatīvai polimorfo formu noteikšanai paraugā. No saišu svārstību frekvencēm var spriest par struktūras aspektiem katrā no polimorfajām formām [6, 10].

**Cietās fāzes KMR spektroskopija.** Ar šo metodi var iegūt ļoti plašu informāciju par savienojuma fizikālajām un ķīmiskajām īpašībām cietajā fāzē. Galvenokārt izmanto <sup>13</sup>C-KMR spektroskopiju. Šo metodi var izmantot gan polimorfo formu identificēšanai, gan formu

daudzuma noteikšanai. Tāpat ir iespējams noteikt sastāvu amorfās formas – kristāliskās formas maisījumam, jo amorfās formas signāli ir izplūduši, bet kristālisko formu – asi. Ir iespējami arī uzņemt <sup>1</sup>H-KMR spektrus, taču to uzņemšanā cietajā fāzē iespējama vienīgi ar vidēju izšķiršanu, tāpat ir dažādi papildus traucējumi [6, 7, 10].

#### 1.4 Kvantitatīvā noteikšana ar pulvera rentgendifraktometriju [23,24]

Lai sekmīgi veiktu kvantitatīvo noteikšanu, ir jāievēro ļoti precīza un identiska parauga sagatavošana, kas nozīmē vienādu parauga beršanas ilgumu, vienādu biezumu un uzņemšanas režīmu. Izmantojot mūsdienu modernākās kvantitatīvās pulvera difraktometrijas noteikšanas metodes (Rietvelda metodi), ir nepieciešams paraugs, kas satur ļoti daudz haotiski izkārtotu vienāda izmēra kristālus. Vislabākie eksperimentālie rezultāti tiek iegūti daļiņām ar izmēriem 1 – 5 μm, taču lielāku kļūdu ievieš fakts, ka paraugs nesastāv tikai no vienas fāzes, tālab paraugam, kurā nav noteikts tikai viens daļiņu izmērs un kurš sastāv no vairākām fāzēm, intensitāšu kļūdas tikai šo iemeslu dēļ ir ±5% galvenajām paraugā esošajām fāzēm. Divu tīru fāžu maisījumam iespējamās arī mazākas kļūdas.

**Absorbcijas-difrakcijas metode.** Absorbcijas-difrakcijas metodes pamatvienādojums ir 1.14.

$$\frac{I_{(hkl)\alpha}}{I^0_{(hkl)\alpha}} = \frac{(\mu/\rho)_\alpha}{(\mu/\rho)_s} X_\alpha \quad (1.14)$$

1.14 vienādojumā  $I^0_{(hkl)\alpha}$  ir tīras fāzes refleksa intensitāte,  $I_{(hkl)\alpha}$  ir šī paša refleksa intensitāte maisījumā  $(\mu/\rho)_\alpha$ , – tīras formas masas absorbcijas koeficients,  $(\mu/\rho)_s$  – parauga masas absorbcijas koeficients,  $X_\alpha$  –  $\alpha$  fāzes masas daļa maisījumā. Ja masas absorbcijas koeficienti tīrai fāzei un maisījumam ir vienādi (kā tas ir polimorfēm) vai ļoti tuvi, vienādojumu 1.14 var vienkāršot par vienādojumu 1.15:

$$\frac{I_{(hkl)\alpha}}{I^0_{(hkl)\alpha}} = X_\alpha \quad (1.15)$$

Ja masas absorbcijas koeficients netiek izslēgts no aprēķiniem, lai iegūtu kādas fāzes masas daļu paraugā lieto 1.16 vienādojumu:

$$X_\alpha = \frac{(I_{(hkl)\alpha} / I^0_{(hkl)\alpha})(\mu/\rho)_\beta}{(\mu/\rho)_\alpha - (I_{(hkl)\alpha} / I^0_{(hkl)\alpha})(\mu/\rho)_\alpha - (\mu/\rho)_\beta} \quad (1.16)$$

Masas absorbcijas koeficientu maisījumam aprēķina pēc 1.17 vienādojuma:

$$\left(\frac{\mu}{\rho}\right)_s = \sum_j \left(\frac{\mu}{\rho}\right)_j X_j \quad (1.17)$$

**Standartpiedevu metodes.** Šīs metodes balstās uz zināma daudzuma fāzes  $\beta$  pievienošanu nezināmam maisījumam. Šo metodi plaši lieto rentgenspektrometrijā, taču

sarežģītās parauga sagatavošanas un kļūdu dēļ mazu koncentrāciju apgabalā tā salīdzinoši reti tiek lietota difraktometrijā. Rentgendifraktometrijā pazīstamas tādas metodes kā iekšējā standarta un standarta intensitātes attiecības metode.

**Pilna profila analīze – Rietvelda metode.** Pateicoties pēdējo trīsdesmit gadu laikā radītās datortehnoloģijas jaudai, ir iespēja analizēt ne tikai dažus difraktogrammas refleksus, bet visu difraktogrammu kopumā. Pamatā šī metode balstās uz visu maisījumā esošo fāžu identifikāciju, ko veic cilvēks. Tālāk katrai no fāzēm ir jāievada informācija par tās struktūru, ļaujot datorprogrammai atrast labāko sakritību starp eksperimentālo un simulēto difraktogrammu intensitātēm.

## 1.5 Cietās fāzes reakcijas un to kinētika

Reakcijas cietā fāzē uzrāda ievērojamas atšķirības no tām, kas notiek šķīdumā vai gāzveida stāvoklī. Molekulu svārstības cietā fāzē ierobežo kristāliskā struktūra. Reakcijas, kas saistītas ar viena vai vairāku atomu migrēšanu viennozīmīgi labāk notiks šķīdumā vai gāzes fāzē. Pēc būtības cietās fāzes reakcijas var iedalīt trīs daļās: a) cietu vielu-cietu vielu reakcijas, b) cietu vielu-gāzes reakciju, c) cietas vielas pārveidošanās reakcijas (polimorfu pārejas, pārgrupēšanās reakcijas, fāžu pārejas un sadalīšanās).

Šeit sīkāk der aplūkot polimorfu pārejas reakcijas, kuras var pierakstīt vienādojuma 1.18 veidā.

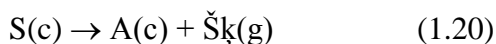
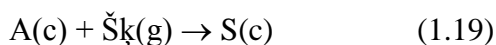


Šī pāreja saistīta ar katras fāzes brīvo enerģiju. Attiecīgajā temperatūrā un spiedienā stabilākā ir fāze ar zemāko Gibbsa enerģiju. Lai gan polimorfu pārejas īsti nav ķīmiska reakcija, polimorfēm ir atšķirīga ķīmiskā un fizikālā stabilitāte, tālab ir svarīgi noteikt, kura polimorfā forma ir paraugā. Polimorfo formu pārejas parasti saistītas ar salīdzinoši nelielām kristāliskās struktūras un simetrijas izmaiņām, un tās notiek daudz ātrāk nekā citas cietās fāzes reakcijas [27].

Polimorfo formu pāreja var notikt gan termiski karsējot paraugu, gan to beržot, gan arī saskarē ar šķīdinātāju, kad pārvēršas šķīdinātājā iešķīdusī daļa, kristalizējoties jaunas – stabilākas – polimorfās formas veidā vielas suspensijā [17].

Pie līdzīgām reakcijām var pieskaitīt arī solvātu veidošanos un sadalīšanu, kas tāpat kā polimorfo formu pāreja nav ķīmiska reakcija, jo nenotiek izmaiņas vielas struktūrā, taču tāpat kā iepriekš minētā parādība, tā maina vielas fizikālo un ķīmisko stabilitāti. Solvāti var veidoties divos veidos: a) kristalizējot vielu no šī šķīdinātāja, ar kuru veidojas solvāts, kas nav cietās fāzes reakcija, un b) vielai saistot šķīdinātāja tvaikus no atmosfēras, kas var tikt

uzskatīta par cietās fāzes reakciju. Šādu solvāta veidošanos apraksta vienādojums 1.19, bet sadalīšanos – vienādojums 1.20.



Gan solvatācijas, gan desolvatācijas reakcijas ietekmē dažādi faktori, populārākie no kuriem ir temperatūra, atmosfēras sastāvs, materiāla kristalogrāfiskās īpašības, kristālu defekti un citi [17].

Cietās fāzes reakciju kinētika un kinētikas modeļi joprojām nav pilnībā izprasti un izskaidroti. Šajās reakcijās bieži ir sarežģīts ātruma raksturs, ko ne vienmēr var izskaidrot ar vienu kinētikas modeli. Visai labi ir izpētītas farmaceitiski aktīvo vielu cietās fāzes sadalīšanās reakcijas. Lielākajā daļā pētījumu mērķis bija iegūt vienādojumu, kas labi aprakstītu eksperimentālos punktus koordinātēs produktu daudzums atkarībā no laika [17].

Vispārīgā gadījumā reakcijas pārvēršanās ātrumu var aprakstīt ar vienādojumu 1.21.

$$\frac{d\alpha}{dt} = k\alpha^m(1-\alpha)^n(-\ln(1-\alpha))^p \quad (1.21)$$

Vienādojumā 1.21  $\alpha$  ir pārvēršanās pakāpe ( $n_{\text{pār}}/n_{\text{kop}}$ ), bet  $m$ ,  $n$  un  $p$  ir empīriski iegūtas konstantes, vienai no kurām jebkurā gadījumā jābūt nullei. Vienādojumu 1.21 var pierakstīt arī vienkāršotā formā, apzīmējot no  $\alpha$  un empīriskajām konstantēm atkarīgo daļu ar  $f(\alpha)$ , tādējādi iegūstot vienādojumu 1.22. Ja vienādojumu 1.22 integrē, iegūst vienādojumu 1.23, kas izsaka ar pārvēršanās pakāpi saistītos lielumus vienā vienādojuma pusē, bet laiku un ātruma konstanti – otrā [28,29].

$$\frac{d\alpha}{dt} = k \cdot f(\alpha) \quad (1.22)$$

$$g(\alpha) = \int_0^{\alpha} \frac{d\alpha}{f(\alpha)} = k \cdot t \quad (1.23)$$

Zināmos kinētikas vienādojumus var iedalīt pēc to mehānisma būtības, tādējādi iegūstot vairākas vienādojumu grupas. Pie plašāk izdalītajām grupām minamas šādas:

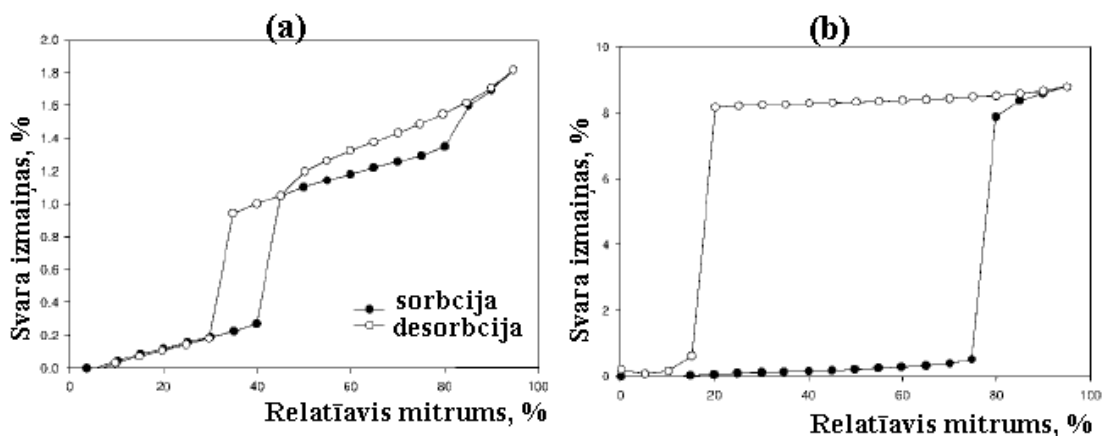
1. Kristalizācijas centru augšanas modeļi – balstās uz kristālu augšanu aktīvajos centros un ņem vērā šo kristālu augšanas ātrumu.
2. Fāžu robežvirsmas modeļi – notiek gadījumos, kad difūzija caur produkta slāni ir tik strauja, ka reaģenti reakcijas vietā nevar sakombinēties tik ātri, lai izveidotu līdzsvaru.
3. Difūzijas modeļi – reakcijas ātrumu kontrolē difūzijas ātrums.
4. Pakāpes vienādojumi.
5. Citi vienādojumi.

Visus plašāk lietotos cietās fāzes kinētiskos vienādojumus var redzēt 1. pielikuma 1. tabulā [17,28-30].

### 1.6 Hidrātu un bezūdens formu līdzsvars un pārejas procesa kinētika

Hidrāta un bezūdens formas termodinamisko līdzsvaru nosaka divi faktori – temperatūra un relatīvais gaisa mitrums, tālab šo formu līdzsvara apstākļu atrašana ir sarežģītāka nekā polimorfo formu līdzsvara atrašana, kuru pamatā farmaceutiski aktīvām vielām nosaka tikai temperatūra [31]. Līdzsvara apstākļu atrašana ir nepieciešama farmaceutiski aktīvo savienojumu stabilitātes izvērtējumā, lai izvēlētos ražošanai piemērotāko formu. Tāpat, sagatavojot precīzu hidrāta un bezūdens formas maisījumu, ir jāizvēlas piemērots gaisa mitrums, lai nenotiktu formu savstarpējā pāreja.

Aptuveni līdzsvara tvaika spiedienu dažos gadījumos var noteikt, izmantojot mūsdienās visai ērti iegūstamās ūdens sorbcijas-desorbcijas diagrammas hidrātam un attiecīgajai bezūdens formai, tomēr šādi iespējams iegūt tikai ļoti aptuvenas līdzsvara ūdens tvaika spiediena vērtības, ja tas vispār iespējams. Kā redzams no 1.14. attēla, diagrammā (a) ir iespējams noteikt aptuvenu līdzsvara tvaika spiediena vērtību, taču diagrammā (b) tas nav iespējams [7].



1.14. att. Ūdens tvaika sorbcijas-desorbcijas diagramma bez histerēzes (pa kreisi) un ar histerēzi (pa labi)

Literatūrā ir aplūkotas vairākas metodes, kā iespējams noteikt līdzsvara mitruma apstākļus kādā noteiktā temperatūrā. Visās metodēs tiek lietota konstanta mitruma uzturēšana slēgtā kamerā ar dažādām tehnikām – ar noteiktu sausa slāpekļa un ar ūdens tvaiku piesātināta slāpekļa maisījuma palīdzību [32,33], ar piesātinātu sāļu šķīdumiem [31,34] vai izmantojot noteiktas koncentrācijas sērskābes šķīdumus [35]. Katrai no šīm metodēm ir savas priekšrocības un trūkumi. Mitruma kontrolēšanu, izmantojot slāpekli, ir ērti izmantot TG aparatūrā, taču tam nepieciešami divi slāpekļa veidi un precīza gāzu sajaukšanas tehnika, piesātinātu sāļu šķīdumu izmantošana nodrošina precīzu mitruma uzturēšanu, taču tiem ir

noteiktas relatīvā mitruma vērtības, kas nenosedz visu relatīvā mitruma diapazonu. Sērskābes šķīdumi paaugstinātā temperatūrā ar laiku maina savu koncentrāciju un līdz ar to arī relatīvā mitruma vērtību virs tā, taču tos var pagatavot ar nepieciešamo relatīvā mitruma vērtībām.

Tāpat literatūrā ir atrodamas vairākas metodes, lai noteiktu hidrāta-bezūdens formas līdzsvara mitrumu. Kā populārāko var minēt daudz eksperimentus līdzsvara mitruma tuvumā [36]. Citas populāras metodes ir reakcijas ātruma konstantes analizēšana – dehidratēšanās ātruma konstanšu noteikšana un ekstrapolācija uz ātruma konstanti nulle [37], hidrāta un bezūdens formas maisījuma pagatavošana un maisījuma fāžu sastāva izmaiņu reģistrēšana ar pulvera rentgendifraktometriju [35] vai tuvo IS spektroskopiju [31], tālāk, balstoties uz pārejas ātrumu un virzienu pie dažādiem mitrumiem, nosakot precīzu līdzsvara relatīvā mitruma vērtību. Reakcijas ātruma konstanšu atkarībai no ūdens tvaika spiediena var būt vai nu lineāra, kā tas redzams vienādojumā 1.24 [37], vai nelineāra sakarība, ko var aprakstīt ar 1.25 – 1.28 vienādojumiem [35].

$$k = k_o \left( 1 - \frac{p}{p_t} \right) \quad (1.24)$$

$$k = a(p - p_o)^3 |p - p_o|^n \quad (1.25)$$

$$k = b \left[ e^{-\alpha(p-p_o)} - e^{\beta(p-p_o)} \right] \quad (1.26)$$

$$k = A(p - p_o) + C(p - p_o)^3 \quad (1.27)$$

$$k = A(p - p_o) + B(p - p_o)^2 + C(p - p_o)^3 \quad (1.28)$$

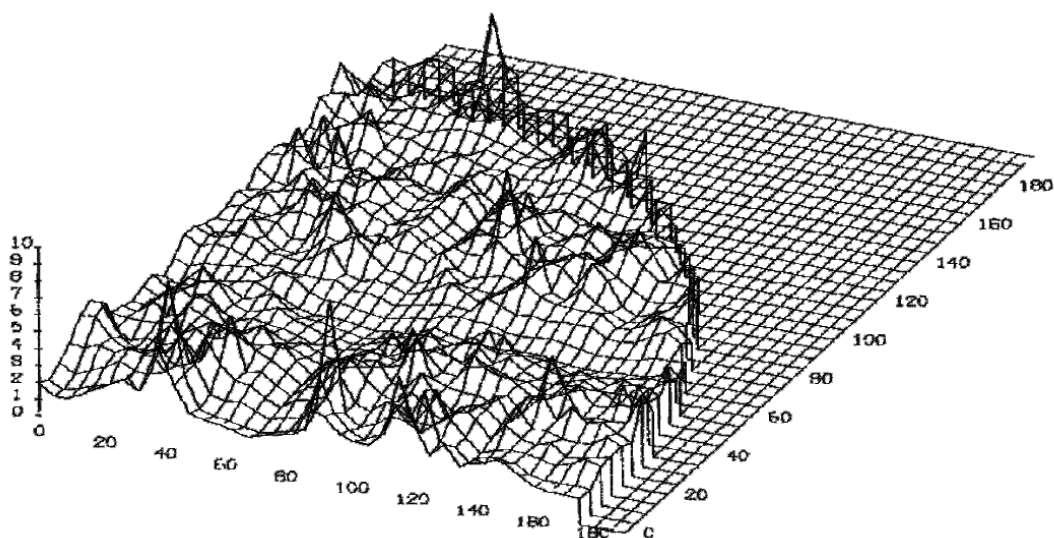
Vienādojumos 1.25 – 1.28  $k$  ir reakcijas ātruma konstante,  $\text{min}^{-1}$ ,  $p$  – ūdens tvaika spiediens,  $\text{tor}$ ,  $p_o$  – līdzsvara ūdens tvaika spiediens,  $\text{tor}$ ,  $k_o$  – reakcijas ātruma konstante pie  $p = 0$   $\text{tor}$ ,  $a$ ,  $b$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $A$ ,  $B$  un  $C$  – empīriskas vienādojuma konstantes. Vienādojums 1.24 ir taisnes vienādojums lineāras ātruma konstanšu maiņas gadījumā, bet vienādojumi 1.25 – 1.28 ir izveidoti empīriski, lai aprakstītu katrā gadījumā iegūtos eksperimentālos punktus.

## 1.7 Kristāliskā režģa parametri un režģa parametru aprēķināšana, izmantojot pulvera rentgendifraktometriju

Mūsdienās, izmantojot modernās datu apstrādes metodes, ir iespējams aprēķināt kristālisko vielu struktūru, izmantojot pulvera rentgendifraktometrijas datus, un pēdējā laikā tas tiek izmantots arvien plašāk vielām, kam nav iespējams iegūt monokristālus vai tie nav iegūstami monokristālu rentgendifraktometrijai piemērotā formā [38,39].

Struktūras noskaidrošanai ir jāveic šādi sekojoši soļi: 1) elementāršūnas identifikācija (jeb indeksēšana), 2) telpiskās grupas noteikšana, 3) struktūras atrisināšana (aptuvena modeļa iegūšana), 4) struktūras optimizēšana (iegūstot precīzu struktūru). Ja 2., 3. un 4. solis ir visai viegli atrisināmi, tad ar pirmā soļa izpildi pagaidām vēl ir visai lielas problēmas, kas traucē ātru un efektīvu struktūras aprēķināšanu no pulvera rentgendifraktogrammas datiem [38,39].

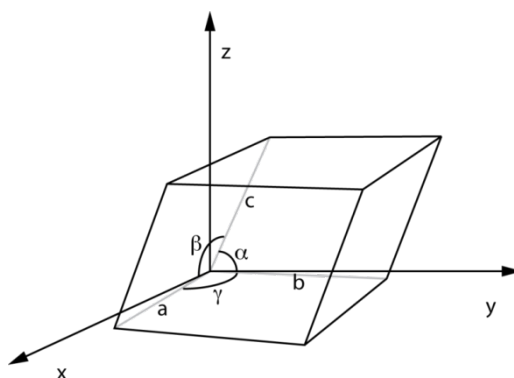
Difraktogrammas indeksēšana ir attiecīgo Millera indeksu piemeklēšana katram refleksam. Kā kristāliskās fāzes indeksēšanas rezultātu raksturojošus lielumus var uzdot režģa parametrus un dažādus datu sakritību raksturojošus lielumus. Indeksēšanā traucē arī fakts, ka, piemēram, triklīnajai singonijai mainot tikai divus režģa parametrus, FOM indeksa vērtības (sīkāk skatīt 29. lpp) mainās ļoti dažādi un tām ir neskaitāmi maksimumi, kā tas redzams 1.15. attēlā [40].



1.15. att. Divu režģa parametru maiņas ietekme uz FOM indeksu triklīnajā singonijā [40]

Indeksācijā problēmas visai bieži rada eksperimentālie dati – refleksu izplūšana, refleksu nobīdes pa  $2\Theta$  asi. Tāpat vienmēr problēmas rada arī daži rentgendifrakcijas fundamentāli lielumi – daudz mazintensīvi refleksi pie lielākām leņķu vērtībām, kas rada problēmas refleksu pozīciju noteikšanā, tāpat sistemātiskā un gadījuma rakstura refleksu dzēšanās un dominējošā orientācija [38,39].

Elementāršūnu var aprakstīt ar režģa parametriem, kas sevī ietver elementāršūnas malu garumus  $a$ ,  $b$  un  $c$ , kā arī leņķus starp šīm malām  $\alpha$ ,  $\beta$  un  $\gamma$ . Attēlā 1.16. var redzēt vispārīgu elementāršūnas attēlojumu ar attiecīgi parādītām leņķu atrašanās vietām.



1.16. att. Vispārīga elementāršūna un to raksturojošie parametri [23]

Atkarībā no režģa parametriem izdala septiņas singonijas (jeb kristālu sistēmas). Dažām no singonijām iespējami arī tā sauktie apakšrežģi – primitīvais režģis, kas sastopams katrai no singonijām, skaldnē centrēts kristālrežģis, tilpumā centrēts kristālrežģis un bāzē centrēts kristālrežģis. No visām iespējamajām singoniju un apakšrežģu kombinācijām iegūst četrpadsmit tā sauktos Bravē režģus [41].

Katrai no singonijām ir iespēja aprēķināt refleksu pozīcijas, izteiktas starplakņu attālumos (angstrēmos), zinot režģa parametra vērtības un meklējamā refleksa Millera indeksu vērtības. Vispārīgā gadījumā šo lielumu var izteikt kā šādu funkciju:  $d_{hkl} = f(h,k,l,a,b,c,\alpha,\beta,\gamma)$ . Katrai singonijai raksturīgos režģa parametrus un refleksu pozīcijas aprēķināšanas formulas redzamas 1.1. tabulā [26]. Lai iegūtu refleksa pozīcijas  $2\Theta^\circ$  no starplakņu attālumiem, jālieto vienādojums 1.10.

1.1. tabula

Refleksa pozīcijas atkarība no Millera indeksiem un režģa parametriem [26,41]

Singonija	a,b,c	$\alpha$	$\beta$	$\gamma$	$d_{hkl} = f(h,k,l,a,b,c,\alpha,\beta,\gamma)$
Kubiskā	a=b=c	90°	90°	90°	$\frac{1}{d^2} = \frac{h^2 + k^2 + l^2}{a^2}$
Tetragonālā	a=b≠c	90°	90°	90°	$\frac{1}{d^2} = \frac{h^2 + k^2}{a^2} + \frac{l^2}{c^2}$
Rombiskā	a≠b≠c	90°	90°	90°	$\frac{1}{d^2} = \frac{h^2}{a^2} + \frac{k^2}{b^2} + \frac{l^2}{c^2}$
Heksagonālā	a=b≠c	90°	90°	120°	$\frac{1}{d^2} = \frac{4}{3} \cdot \left( \frac{h^2 + kh + k^2}{a^2} \right) + \frac{l^2}{c^2}$
Trigonālā <sup>1</sup>	a=b=c	≠90°	≠90°	≠90°	$\frac{1}{d^2} = \frac{4}{3} \cdot \left( \frac{h^2 + kh + k^2}{a^2} \right) + \frac{l^2}{c^2}$
Monoklīnā	a≠b≠c	90°	≠90°	90°	$\frac{1}{d^2} = \frac{h^2}{(a \cdot \sin \beta)^2} + \frac{k^2}{b^2} + \frac{l^2}{(c \cdot \sin \beta)^2} - \frac{2 \cdot hl \cdot \cos \beta}{ac \cdot \sin \beta}$
Triklīnā	a≠b≠c	≠90°	≠90°	≠90°	$\frac{1}{d^2} = \frac{\left( \frac{h \cdot \sin \alpha}{a} \right)^2 + \left( \frac{k \cdot \sin \beta}{b} \right)^2 + \left( \frac{l \cdot \sin \gamma}{c} \right)^2 + 2A}{1 + 2 \cos \alpha \cdot \cos \beta \cdot \cos \gamma - \cos^2 \alpha - \cos^2 \beta - \cos^2 \gamma}$ $A = \frac{hl}{ac} (\cos \alpha \cdot \cos \gamma - \cos \beta) + \frac{hk}{ab} (\cos \alpha \cdot \cos \beta - \cos \gamma) + \frac{kl}{bc} (\cos \beta \cdot \cos \gamma - \cos \alpha)$

<sup>1</sup> – ar heksagonālās singonijas uzstādījumu.

Pulvera rentgendifraktogrammas indeksēšanā kā pamatvienādojumu izmanto kvadrātvienādojumu 1.29, kas iegūts, reizinot inversā režģa vektorus (vienādojums 1.30).

$$Q_i = h_i^2 Q_A + k_i^2 Q_B + l_i^2 Q_C + h_i k_i Q_D + k_i l_i Q_E + l_i h_i Q_F \quad (1.29)$$

$$d^* (= ha^* + kb^* + lc^*) \quad (1.30)$$

Vienādojumos 1.29 un 1.30  $Q$  ir konstantes, kas apzīmē sekojošus lielumus -  $Q_i = 1/d^2$ ,  $Q_A = (a^*)^2$ ,  $Q_B = (b^*)^2$ ,  $Q_C = (c^*)^2$ ,  $Q_D = 2a^* \cdot b^*$ ,  $Q_E = 2b^* \cdot c^*$ ,  $Q_F = 2c^* \cdot a^*$ , savukārt  $d_i$  – starpplakņu attālums,  $h_i$ ,  $k_i$  un  $l_i$  – Millera indeksi,  $a^*$ ,  $b^*$  un  $c^*$  – nezināmie inversā režģa vektori. Šo vienādojumu nav iespējams aprēķināt ar klasiskās algebras palīdzību [25,42].

Vienādojuma 1.29 risināšanai ir zināmas vairākas matemātiskas metodes. Zināmās metodes, to raksturojums un populārākās datorprogrammas ir redzamas 1.2. tabulā. Katrai no metodēm ir savas priekšrocības un trūkumi. Kā redzams, tad dažām metodēm ir vairākas datorprogrammas, taču citām programmu vēl nav. Kā klasiskas un populārākās no programmām jāmin *DICVOL91*, *TREOR90* un *ITO*, kas pazīstamas jau aptuveni divdesmit gadus, taču dažas programmas ieviestas tikai nesen (*McMaille* un *TOPAS*). Par darbā izmantotajām programmām un to darbības principiem sīkāka informācija atrodama 2.5 nodaļā.

1.2. tabula

*Indeksēšanas metodes, to raksturojums un šīs metodes izmantojošās datorprogrammas [42]*

Metode	Telpa <sup>1</sup>	Vispusība <sup>2</sup>	Statuss	Datorprogrammas
Zonu indeksēšana	Parametru	Nē	Attīstīta	<i>ITO, FJZN</i>
Dominējošo zonu indeksēšana	Parametru	Daļēja	Daļēji attīstīta	<i>LZON, LOSH, Mmap</i>
Pilna profila metode	Parametru	Nē	Attīstās	<i>McMaille</i>
Pozīcijas – profila metode	Parametru	Līdz monoklīnajai	Attīstās	<i>EFLECH/INDEX</i>
Iespējamākā indeksēšana	Indeksu	Nē	Attīstīta	<i>TREOR, TMO</i>
Permutāciju indeksēšana	Indeksu	Jā	Attīstīta	<i>POWDER</i>
Veiksmīgā dihotomija	Parametru	Jā	Daļēji attīstīta	<i>DICVOL, X-Cell</i>
Režģa meklēšana	Parametru	Jā	Daļēji attīstīta	<i>SCANIX, MMap</i>
Ģenētiskais algoritms	Parametru	Nē	Attīstītās	<i>AUTOX, MRIA</i>
Monte Karlo metode	Parametru	Nē	Attīstās	<i>McMaille, TOPAS</i>

Simulētā meklēšana	Parametru	Nē	Nav mēģināta	Nav
Difūzijas vienādojums	Parametru	Nē	Nav mēģināta	Nav

<sup>1</sup> – Meklējot parametru telpā, tiek mainīti reālie režģa parametri, bet indeksu telpā – Millera indeksi.

<sup>2</sup> – Metodes vispusība apraksta to, vai tiek aplūkoti visi iespējamie risinājumi, vai nē.

Iegūto datu sakritību ar eksperimentālajiem var izvērtēt, salīdzinot aprēķināto un eksperimentālo refleksu pozīcijas, kā arī aplūkojot statistisku to raksturojumu – Šmita-Šnaidera FOM (figure of merits) kritēriju, ko aprēķina pēc vienādojuma 1.31:

$$F_N = \frac{1}{|\Delta 2\theta|} \frac{N}{N_{iesp}} = \frac{N^2}{N_{iesp} \cdot \sum_{i=1}^N (2\theta_i^{nov} - 2\theta_i^{apr})} \quad (1.31)$$

Vienādojumā 1.31  $F_N$  – FOM indekss,  $N$  – eksperimentālo līniju skaits,  $\Delta 2\theta$  - vidējā kļūda, °,  $N_{iesp}$  – teorētiski iespējamo līniju skaits, ņemot vērā telpisko grupu. Šī indeksa skaitliskā vērtība raksturo teorētiski aprēķināto rezultātu atbilstību eksperimentālajiem datiem. Ja šis indekss ir robežās starp 80 un 150, var uzskatīt, ka datu sakritība ir ļoti laba, taču, ja indeksa vērtība ir zem 20, tad ir vai nu ļoti nekvalitatīvi izejas dati, vai arī aprēķinātās vērtības nav precīzas. Šīs vērtības uzdotas gadījumam, kad tiek analizēti pirmie 20 refleksi, taču, ja indeksēšanai tiek izmantoti vairāk kā 20 refleksi, kvalitatīvus datus raksturo zemākas FOM indeksa vērtības [39].

Tāpat datu sakritību raksturo arī Volfa FOM tests, ko aprēķina pēc vienādojuma 1.32, kur  $N_{20}$  ir dažādu pēc 1.29 aprēķināto  $Q$  līdz  $Q_{20}$  skaits,  $Q_{20}$  ir divdesmitās novērotās un indeksētās līnijas  $Q$  vērtība,  $\langle Q \rangle$  ir vidējā  $Q$  vērtību nesakritība šajās 20 līnijās. Ja neindeksēto līniju skaits  $Q_{20}$  ir zem 2, tad, ja  $M_{20} > 10$ , aprēķinātie rezultāti visticamāk ir korekti [39].

$$M_{20} = \frac{Q_{20}}{2 \cdot \langle Q \rangle \cdot N_{20}} \quad (1.32)$$

Izsšķirties par risinājumiem ar dažādām FOM vērtībām ir iespējams, ja ir viens rezultāts ar ievērojami augstāku indeksa vērtību nekā pārējie, bet ja visi iegūtie rezultāti ir ar zemām FOM vērtībām (piem.,  $M_{20}$  visiem risinājumiem ir ap 5-6), tad, visticamāk, neviens no risinājumiem nav pareizs. Tāpat nav iespējams salīdzināt FOM indeksus starp divu dažādu difraktogrammu indeksēšanu, pat ja tiek indeksēts vienāds refleksu skaits [25,42].

Kā jau minēts, gan FOM kritērija aprēķināšanai, gan tālākai režģa parametru precizēšanai un struktūras aprēķināšanai ir jāatrod simetrijas grupa, pie kuras pieder aplūkotā fāze. Simetrijas grupa ir kristāla simetrijas operācijas raksturojošs iedalījums. Simetrijas

grupa nosaka, kuri no teorētiski aprēķinātajiem refleksiem parādīsies eksperimentālajā difraktogrammā, bet kuri neparādīsies. Ja simetrijas grupas rezultātā neparādās kāds teorētiski aprēķināts reflekss, šo parādību dēvē par refleksa dzēšanos, taču iespējama arī gadījuma rakstura dzēšanās, kad neparādās tāds reflekss, kam pēc dzēšanās likumiem nevajadzētu dzēsties [25,43].

Šādu dzēšanās likumi ir jo vairāk, jo augstāka ir kristālu simetrija. Zemākajām simetrijām dzēšanās likumu skaits ir pietiekami mazs, lai varētu izvēlēties kādu no likumiem, aplūkojot iegūtos rezultātus. Triklīnajai singonijai dzēšanās likumu nav. Ja novērojama kāda refleksa neesamība difraktogrammā, tas skaidrojams ar gadījuma rakstura dzēšanos, taču monoklīnajai singonijai ir zināmi vairāki dzēšanās likumi, kas redzami 1.3. tabulā. Vienīgā problēma ar ko jāsaskaras, nosakot simetrijas grupu pēc dzēšanās likumiem, ir fakts, ka vienam un tam pašam dzēšanās likumam dažos gadījumos ir piesaistītas vairākas simetrijas grupas, kas neļauj izvēlēties pareizo grupu. 1.3. tabulā apvilktie Millera indeksi attiecīgajā kombinācijā dzēšas, ja tie ir nepāra skaitļi, savukārt neapvilktie Millera indeksi norāda kombinācijas, kurās attiecīgais reflekss dzēšas, ja tiem ir pāra vērtība [25,43].

1.3. tabula

Dzēšanās likumi monoklīnajā singonijā [43]

Nr. p. k.	Dzēšanas likums			Telpiskā grupa
	$hkl$	$h0l$	$0k0$	
1.	-	-	-	P2/m, P2, Pm
2.	-	-	$k$	P2 <sub>1</sub> /m, P2 <sub>1</sub>
3.	-	$l$	-	P2/c, Pc
4.	-	$l$	$k$	P2 <sub>1</sub> /c
5.	$h+k$	$h$	$k$	C2/m, C2, Cm
6.	$h+k$	$h$ $l$	$k$	C2/c, Cc

Kad ir atrasta simetrijas grupa, tālāku režģa parametru optimizāciju iespējams veikt divējādi – izmantojot režģa parametru optimizāciju refleksiem ar skaidri zināmām Millera indeksa vērtībām, vai izmantojot kādu no datorprogrammām, piemēram, *TOPAS4*, kas lieto Le Baila vai Paulija optimizācijas metodes [44].

## 2 EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA

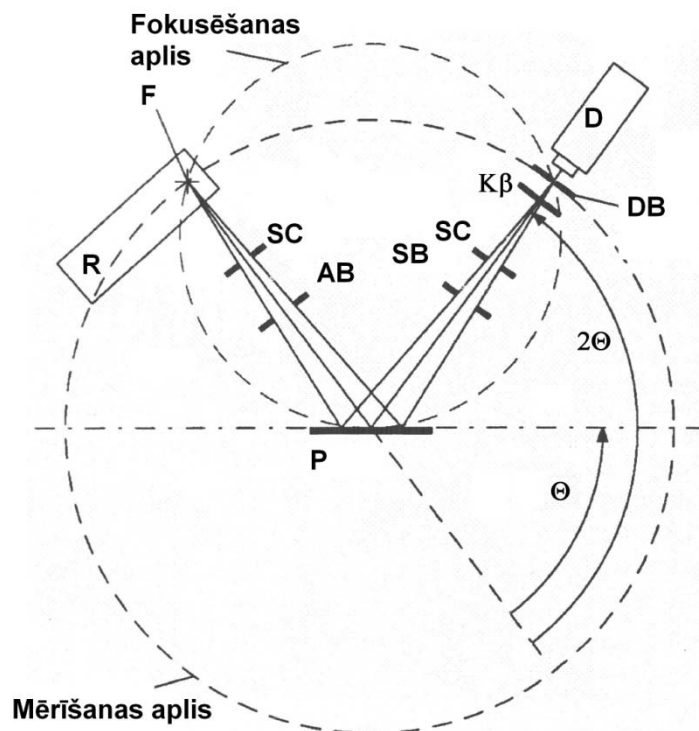
### 2.1 Izmantotā aparatūra.

Rentgendifraktogrammu iegūšanai izmanto rentgendifraktometru *Bruker D8 Advance*. Tas redzams 2.1. attēlā, tā optiskā shēma attēlota 2.2 attēlā un darbības režīms izklāstīts zemāk:

Starojums (rentgenlampas anods):	CuK <sub>α</sub>
Anodspriegums :	40 kV
Anodstrāva:	40 mA
K <sub>β</sub> filtrs:	0,02 mm Ni folija
Spraugas: Diverģences:	1 mm
Pretizkļiedes:	1 mm
Detektora:	0,6 mm
Mērījuma solis:	0,02°
Skaitīšanas laiks uz soli:	1 sek.
Rentgendifraktogrammu uzņem no 7° līdz 30°.	



2.1. att. Bruker D8 Advance [45]



2.2. att. Brega-Brentano tipa difraktometra optiskā shēma [45]

Šajā attēlā  $\Theta$  – krītošā starojuma leņķis,  $2\Theta$  – difrakcijas leņķis, AB – diverģences sprauga, D – detektors, DB – detektora sprauga, F – fokuss, K<sub>β</sub> – K<sub>β</sub> līniju filtrs, P – paraugs, R – rentgenstaru lampa, SB – pretizkļiedes sprauga, SC – sollera kolimators.

Paraugu karsēšanai lieto gaisa termostatus *Memmert Universal Oven UFB-500* ( $\pm 0,5$  °C) un *SNOL 7,2/1100* ( $\pm 1$  °C).

Paraugu svēršanai izmanto tehniskos svarus *KERN 440-33N* (maks. = 200 g, d = 0,01 g) un analītiskos svarus *BPB-31* (maks. = 210 g, d = 0,1 mg).

Derivatogrāfijai izmantota iekārta *SII Exstar6000 TG/DTA6300*, tās darbības režīms aprakstīts 2.2. nodaļā.

## **2.2 Kristālisko formu iegūšana, kvantitatīvā sastāva noteikšana un to stabilitātes novērtēšana**

Veica jaunu polimorfo formu meklēšanu. LU ĶF jau pirms šiem pētījumiem bija veikta ksilazīna hidrogēnhlorīda polimorfisma analīze un noteikts, ka tas eksistē bezūdens formas A un hidrāta H veidā. Bija noskaidrots arī tas, ka H ir ksilazīna hidrogēnhlorīda monohidrāts.

Jaunu polimorfo un pseidopolimorfo formu meklējumiem tika veikti zemāk minētie eksperimenti, visas izmaiņas paraugu sastāvā tiek konstatētas, tiem uzņemot rentgendifraktogrammas.

- Hidrāta H karsēšana 40, 50, 60, 70, 80, 100, 110 °C temperatūrā gaisa termostatos.
- A karsēšana 100 un 140 °C temperatūrā gaisa termostatā.
- H un A formu izturēšana kontrolētā spiedienā 60 un 70 °C temperatūrā. Konstantu ūdens tvaika spiedienu uztur ar dažādas koncentrācijas sērskābes šķīdumiem Tos pagatavo no 95% analītiski tīras sērskābes, *PPH Stanlab*). Relatīvā ūdens tvaika spiediena atkarība no sērskābes šķīduma koncentrācijas šajās temperatūrās dota 2.1. tabulā. Sērskābes koncentrāciju kontrolēja, mērot tās blīvumu ar kalibrētu Mora pipeti.
- H un A formu apstrāde ar acetonu un etilacetātu 25 un 50 °C temperatūrā.
- Bezūdens formas apstrāde ar etanolu, acetonu, metanolu, izopropanolu (visi 99,9%, piemēroti augstefektīvajai šķīduma hromatogrāfijai, *ACROS*) metilēnhlorīdu, hloroformu, tetrahloroglekli, dihlorētānu un tetrahlorētānu (visi 99,5%, analītiski tīri, *PENTA*) sausā gaisā. Izejas formas tiek apstrādātas ar šķīdinātāju, izveidojot suspensiju vai šķīdumu. Organiskais šķīdinātājs tiek iztvaicēts, paraugs saberzts, un iegūtais paraugs tiek analizēts ar rentgendifraktometriju.
- Jauniegūto formu stabilitātes izvērtējuma laikā tiek uzņemtas rentgendifraktogrammas, sekojot, vai neveidojas vēl citas formas.

Jauniegūto polimorfo un pseidopolimorfo formu stabilitāte tiek izvērtēta, karsējot tās 110 °C temperatūrā, izturot laboratorijas temperatūrā sausā gaisā un laboratorijas ūdens tvaika spiedienā. Ik pēc laika paraugiem tiek uzņemtas rentgendifraktogrammas, kontrolējot izmaiņas.

Iegūto kristālisko fāžu saturu nosaka, tām kontrolējot svāra izmaiņas karsēšanas laikā līdz 150 °C temperatūrai ar divām gravimetrijas metodēm – derivatogrāfiju un paraugu svēršanu.

Paraugu svēršanā sverglāzītē ar precīzi noteiktu masu ievieto precīzi nosvērtu tīru, sausu jaunās fāzes paraugu ar aptuvenu masu 200 mg un to karsē 110 °C gaisa termostātā, kontrolējot parauga masu, līdz tā vairs nemainās. Derivatogrāfijai lieto iekārtu *SII Exstar6000 TG/DTA6300*. Aptuveni 10 mg tīra, sausa parauga novieto uz svaru kausiņa alumīnija trauciņā. Uz salīdzināšanas kausiņa novieto tieši tādu pašu tukšu alumīnija trauciņu. Uzņem derivatogrammu no 30 – 150 °C temperatūrai ar ātrumu 10 °C/min, masas izmaiņas nolasa no iegūtā grafika – termogravimetrijas līknes. Izvērtē ar abām metodēm iegūtos rezultātus un nosaka iegūtās fāzes kvantitatīvo sastāvu.

2.1 tabula

*Relatīvais ūdens tvaika spiediens atkarībā no temperatūras un sērskābes koncentrācijas [46]*

Sērskābes masas daļa, %	5 °C	25 °C	35 °C	45 °C	55 °C	60 °C	70 °C
40	3,5	12,9	23,2	40,4	67,5	-	-
45	2,9	10,6	19,2	33,8	57,0	-	-
50	2,0	8,2	15,0	26,4	45,1	-	-
55	1,5	6,0	11,1	19,5	33,6	-	70,3
56	-	-	-	-	-	42,7	65,8
57	-	-	-	-	-	39,7	61,3
58	-	-	-	-	-	36,7	56,9
60	1,0	3,9	7,2	12,9	22,4	30,6	47,9
62	-	-	-	-	-	25,9	40,6
63	-	-	-	-	-	-	36,9
65	0,5	2,2	4,3	7,9	13,7	-	21,5
68	-	-	-	-	-	-	29,6
70	0,3	1,2	2,3	4,2	7,4	-	-
75	0,1	0,4	0,9	1,7	3,1	-	-
80	-	0,2	0,3	0,5	1,0	-	-

### 2.3 Kvantitatīvā rentgenfāžu analīze

**Kalibrēšanas paraugu sagatavošana.** Lai veiktu kvantitatīvo sastāva noteikšanu no rentgendifraktometrijas datiem, ir jāveic kalibrēšana, iegūstot kalibrēšanas grafiku paraugiem

ar zināmu sastāvu. Šim nolūkam pagatavo H un X formu maisījumus ar aptuvenu X formas saturu 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 un 90%. Katru maisījumu pagatavo divas reizes. Maisījumus pagatavo, precīzi sasverot katru no iepriekš saberztām tīrajām formām, un iegūto paraugu homogenizē boksā ar līdzsvara ūdens tvaika spiedienu, ko nodrošina 61 – 63% sērskābes šķīdums (līdzsvara apstākļu noteikšana aprakstīta 3.3. nodaļā). Vienu no aptuveni vienādi pagatavotajiem maisījumiem krata sverglāzītē 3 minūtes, bet otru 6 minūtes. Paraugu homogenizēšanu neveic beržot, jo nav pietiekamu pierādījumu, ka beržot kaut minimāli nenotiek formu pāreja. Katram no šādi pagatavotajiem paraugiem, kā arī tīrajām formām uzņem rentgendifraktogrammas intervālā no  $9,5^\circ$  līdz  $20,5^\circ$  ar soļa ilgumu 1 s, kas ir pietiekams šo divu formu analīzēm. Visi paraugi uzņemšanas laikā tiek pārsegti ar 10  $\mu\text{m}$  polietilēna plēvi, lai nenotiktu X formas hidratācija.

**Paraugu sastāvu noteikšana.** Paraugu sastāvu noteikšanai izmanto divas metodes. Pirmā no tām ir individuālo refleksu analīze. Uzņemtajai rentgendifraktogrammai atskaita fonu, izmantojot datorprogrammu Eval2. Tālāk ar šo pašu datorprogrammu nosaka izvēlēto refleksu intensitātes. Katras fāzes saturu maisījumā no refleksu intensitātēm aprēķina pēc 1.15 vienādojuma, neņemot vērā masas absorbcijas koeficientus, kas pamatots 3.2 nodaļā. Lai iegūtu maisījuma sastāvu, aprēķinātās katras fāzes masas daļas normalizē. Otra metode fāžu sastāva noteikšanai ir izveidotā datorprogramma *Microsoft Excel* veidnē. Iegūto rentgendifraktogrammu ar programmu *Raw File Exchange* pārveido \*.uxd formātā, kurā ir redzama katra uzņemtās rentgendifraktogrammas soļa intensitāte. Ievadot šos informāciju par tīrām fāzēm, pēc formulas 2.1 var atrast maisījuma refleksu intensitātes atkarībā no to sastāva [23].

$$I_{\text{mais}} = Q \cdot (I_I \cdot w_I + I_{II} \cdot (1 - w_I)) \quad (2.1)$$

Vienādojumā 2.1. Q ir normalizācijas koeficients, I – attiecīgās fāzes intensitāte noteiktā punktā, bet  $w_I$  – I fāzes masas daļa paraugā. Lai atrastu lielumus  $w_I$  un Q, izmanto *Ms Excel* pievienojumprogrammu *Solver*, kurā minimizē parametru  $\sum (I_{\text{eksp}} - I_{\text{teor}})^2$ , ņemot vērā parauga nobīdi pa  $2\Theta$  asi par veselām soļa vērtībām.

**Datu statistiskā apstrāde.** Datu statistiskajai apstrādei izmanto *Ms Excel* piedāvātās datu apstrādes funkcijas – *Trendline* (pieejama grafika noformēšanas stadijā) un *LINEST* (pieejama kā viena no funkcijām). Abas šīs funkcijas balstās uz mazāko kvadrātu metodi, *Trendline* ir vienkāršāka, bet tā nedod papildus statistisko informāciju – ar to iespējams uzzināt taisnes vienādojuma koeficientus un korelācijas koeficienta  $R^2$  vērtību. Izmantojot funkciju *LINEST*, iegūst taisnes koeficientu un tā kļūdu, kas nosaka taisnes koeficienta zīmīgo ciparu skaitu, korelācijas koeficientu  $R^2$ , standartnovirzi, Fišera kritēriju un dažus citus statistiskos datus.

Analogi *LINEST* funkcijai ir *Regression* funkcija, kas *Ms Excel 2003* ir pieejama *Tools – Data analysis – Regression*. Tā izdod to pašu informāciju ko *LINEST*, kā arī dažu papildus statistiskos rādītājus, pie tam datu ievades logā ir iespējas mainīt drošības pakāpi un dažus citus lielumus, kas nav pieejams *LINEST* funkcijā. Darbā izmanto 95% drošības līmeni, kas ir kā noklusējums *Regression* un *LINEST* funkcijām [47].

## 2.4 Hidrāta – bezūdens formas līdzsvara noteikšana

**Stabilākās formas noteikšana.** Lai noskaidrotu, kura no formām attiecīgajā temperatūrā ir stabilāka katrā izvēlētajā relatīvajā mitrumā, pagatavoja bezūdens formas un hidrāta H maisījumu ar aptuvenu masu attiecību 1:1. Kā bezūdens formu neizvēlas A, jo ir pārbaudīts, ka tā hidratējas daudz lēnāk nekā notiek H formas dehidratācija. Salīdzinoši daudz ātrāk hidratācija notiek jauniegūtai polimorfajai formai X, turklāt, kā tas aprakstīts 3.1 nodaļā, H formas dehidratācijā rodas X forma, kas ir galvenais iemesls pētījumiem izvēlēties H un X formas. Pagatavoto H un X formu maisījumu iepresē kivetēs, uzņem rentgendifraktogrammu un ievieto kontrolētos apstākļos. Pēc laika paraugu izņem no konstantās atmosfēras, pārsedz ar polietilēna plēvi un uzņem tam rentgendifraktogrammu, lai noteiktu tā sastāvu. Šādā veidā iegūst informāciju par to, kuros apstākļos stabilāka ir H forma, kuros X forma, bet kuros tās ir līdzsvarā.

**Pārejas kinētikas mērījumi.** Kad zināma stabilākā forma katros apstākļos, uzņem kinētisko līkni nestabilākās formas pārejai par stabilāko. Lai to iegūtu, pārejas laikā ir jānosaka parauga sastāva atkarība no laika. Hidrāta-bezūdens formas pārejai to iespējams noteikt divos veidos: gravimetriski un ar rentgendifraktometriju. 3.2 nodaļā izvērtēts, ka šajā konkrētajā gadījumā pētījumiem piemērotāka ir gravimetrijas metode, tālab sverglāzītē ar zināmu masu iesver nestabilāko formu ar aptuvenu masu 200 mg. Sverglāzīti ievieto izvēlētajos apstākļos un ik pēc noteikta laika to izņem ārā, un nosver. Svēršanas intervāls ir atkarīgs no aplūkotās temperatūras un gaisa mitruma, tas katriem apstākļiem tiek izvēlēts tā, lai iegūtu pietiekamu daudzumu eksperimentālos punktus.

Šādi iegūst parauga masas atkarību no laika. Lai veiktu tālākos kinētiskos aprēķinus, katrā laika momentā jāatrod pārvēršanās pakāpe  $\alpha$ , ko reakcijas vienādojumam 1.20 atrod pēc vienādojuma 2.2, bet reakcijas vienādojumam 1.19 pēc vienādojuma 2.3:

$$\alpha = \frac{n_A}{n_S + n_A} \quad (2.2)$$

$$\alpha = \frac{n_S}{n_S + n_A} \quad (2.3)$$

Var redzēt, ka vienādojumi 2.2 un 2.3 ir gandrīz analogi un tajos parādās tikai cietās fāzes produktu daudzums. Lai to aprēķinātu, nepieciešams atrast izveidojušos produktu masas laikā. Hidratācijas procesā iegūtā hidrāta masu var aprēķināt pēc vienādojuma 2.4 un pārvēršanās pakāpi  $\alpha$  – pēc vienādojuma 2.5, bet dehidratācijas procesā iegūtās bezūdens formas masu var aprēķināt pēc vienādojuma 2.6, bet pārvēršanās pakāpi – pēc vienādojuma 2.7.

$$m_H = \frac{m_t - m_{X^o}}{w_{deh}} \quad (2.4)$$

$$\alpha_{hid} = \frac{m_H}{m_{X^o}} \cdot \left( \frac{1}{1 + w_{hidr}} \right) \quad (2.5)$$

$$m_X = \frac{m_{H^o} - m_t}{w_{hidr}} \quad (2.6)$$

$$\alpha_{deh} = \frac{m_X}{m_{H^o}} \cdot (1 + w_{hidr}) \quad (2.7)$$

Vienādojumos 2.4 – 2.7  $m_H$  – hidrāta masa reakcijas laikā,  $m_X$  – X formas masa reakcijas laikā,  $\alpha$  – pārvēršanās pakāpe,  $m_t$  – kopējā parauga masa reakcijas laikā,  $m_{X^o}$  – sākotnējā parauga (X formas) masa,  $m_{H^o}$  – sākotnējā parauga (H formas) masa,  $w_{hidr}$  – relatīvās masas pieaugums pilnīgā hidratācijā,  $w_{deh}$  – relatīvās masas samazinājums pilnīgā dehidratācijā.

**Kinētikas vienādojuma un reakcijas ātruma konstantes atrašana.** Iegūtās pārvēršanās pakāpes atliekot atkarībā no laika, iegūst reakcijas kinētisko līkni. Ar to gan vēl nepietiek, lai noteiktu reakcijas ātruma konstanti. Tam nepieciešams izvēlēties atbilstošāko reakcijas kinētikas mehānismu. Lai to paveiktu, izmantoti 1. pielikumā 1. tabulā redzami cietās fāzes mehānismi. Katram mehānismam eksperimentāli iegūtās pārvēršanās pakāpes tika atliktas koordinātēs  $g(\alpha) - t$  (skatīt 1.23 vienādojumu). Šādās koordinātēs iespējams noteikt pareizo mehānismu, jo tādā gadījumā šai sakarībai jābūt lineārai. Šādi mehānisms katrā temperatūrā tika meklēts gan hidratācijas, gan dehidratācijas procesiem.

Kad ir atrasts piemērots kinētikas mehānisms, ātruma konstanti iespējams noteikt divos veidos – no 1.23 vienādojuma un no kinētiskās līknes koordinātēs  $\alpha - t$ . Pēdējā gadījumā bez eksperimentālajiem punktiem atliek arī teorētisko līkni, kurī  $\alpha$  vērtības aprēķina pēc izvēlētā mehānisma, un, optimizējot ātruma konstanti, visiem  $n$  konkrētā eksperimenta punktiem 2.8 vienādojumā redzamo lielumu  $S$  tuvina nullei. Pēdējais veids ir uzskatāms par pilnīgāku, jo bez šiem lielumiem iespējams optimizēt arī aizkaves un iesākšanās laikus, par kuru vajadzību un pareizību var pārliecināties gan matemātiski, gan vizuāli pēc eksperimentālo un teorētisko

punktu sakritības. Optimizāciju veic ar datorprogrammas *Microsoft Excel* pievienojumprogrammu *Solver*.

$$S = \sum_{i=1}^n (\alpha_{i,eksp} - \alpha_{i,teor})^2 \quad (2.8)$$

Šajā gadījumā ar aizkaves laiku saprot laiku, kas nepieciešams procesa uzsākšanai vai atsākšanai, kad paraugs pēc svēršanas tiek ievietots atpakaļ kontrolētajos apstākļos, bet iesākšanās laiks ir laiks, kas nepieciešams procesa uzsākšanai, kamēr paraugā nav stabilākās formas aizmetņu.

**Līdzsvara ūdens spiediena noteikšana un fāžu diagrammas.** Lai noteiktu līdzsvara ūdens tvaika spiedienu, vienā temperatūrā iegūtās ātruma konstantes atliek vienā grafikā koordinātēs  $k - p$  un eksperimentālajiem punktiem cenšas piemērot vienu no literatūrā atrastajiem vienādojumiem 1.24 – 1.28. Piemērošanu veic ar datorprogrammas *Microsoft Excel* pievienojumprogrammu *Solver* palīdzību, brīvi optimizējot visas vienādojuma konstantes. Vienādojumos konstante  $p_0$  ir līdzsvara ūdens tvaika spiediens, kas ir svarīgākā un vienīgā tālāk izmantojamā konstante. Kad katrā temperatūrā atrasts līdzsvara tvaika spiediens, to var atlikt trīs veidu fāžu diagrammās koordinātēs  $p - t$ ,  $p/p_s - t$  un  $\ln p - 1/T$ . Lielumu  $p/p_s$  aprēķina, dalot līdzsvara spiedienu ar piesātināta tvaika spiedienu attiecīgajā temperatūrā. Ja fāžu diagrammu attēlo koordinātēs  $p - t$ , to var aprakstīt ar parastu eksponenciālu vienādojumu, taču tāpat iespējams to aprakstīt arī ar Gibsa-Helmholca vienādojumu 2.9, ko var linearizēt iepriekšminētajās koordinātēs  $\ln p - T$ . Šajās koordinātēs iegūtās taisnes koeficients ir hidratācijas entalpijas dalījums ar gāzu universālkonstanti [48].

$$p = a \cdot e^{\frac{-\Delta H(\text{proc})}{RT}} \quad (2.9)$$

## 2.5 Darbs ar indeksēšanas programmām, un to darbības principi

Darbā tika izmantotas vairākas programmas, kas veic pulvera rentgendifraktogrammu indeksēšanu. Pulvera rentgendifraktogrammu apstrādāšanā kā iesācējiem noderīgākās un saprotamākās var minēt divas programmu pakas: *Fullprof* [49] un *Crysfire* [50]. *Fullprof* ir programmu paka, kas pamatā paredzēta fāžu analīzes veikšanai un struktūras noteikšanai, sevī ietverot indeksēšanas programmas *DICVOL04*, *TREOR90* un *ITO15*. Tāpat tā iekļauj programmu *Winplotr*, kas paredzēta difraktogrammu apstrādāšanai. Ar šo programmu iespējams veikt refleksu meklēšanu un saglabāšanu indeksēšanai iepriekšminētajās programmās un programmā *McMaille*. Difraktogrammas apstrādi programmā *Winplotr* var redzēt 2. pielikuma 1. attēlā, atrasto refleksu saglabāšanu darbam programmās *DICVOL04*,

*ITO15*, *TREOR90* un *McMaille* var redzēt 2. pielikuma 2. attēlā, bet ievades fails šim programmām – 2. pielikumā 3. attēlā.

*CRISFYRE* ir programmu paka, kas iekļauj vairākindeksēšanas programmas nekā Fullprof, taču pamatā tās ir vecākas: *TREOR90*, *ITO12*, *DICVOL91*, *TAUP*, *KOHL*, *Fjzn*, *LZON*, *LOSHFZRF* un *MMAP*. Šī programma neiekļauj grafisku difraktogrammu apstrādi, tālab refleksu pozīcijas jānosaka pirms tam. Pēc indeksēšanas programma sagatavo failus tālākai struktūras noteikšanai ar citu programmu paku *LMGP*.

Vēl darbā tika veikta difraktogrammu indeksēšana ar programmām *McMaille4*, *TOPAS4* un *EXPO2004*. Indeksēšanas programma *McMaile4* ir brīvi pieejama internetā [51]. *EXPO2004* ir akadēmiskām vajadzībām brīvi lietojama programma, kas indeksēšanu veic ar uzlabotu *TREOR* versiju *NTREOR* [52]. *TOPAS4* ir komerciāla programma, kuras ražotājs un izplatītājs ir Bruker un kur indeksēšanai piedāvā divas metodes: *LSI* jeb *SVD* indeksēšanu un *LP-Search (LP-S)*.

Programmā *DICVOL* vienādojuma 1.29 atrisināšanai tiek lietota sekmīgā dihotomijas metode, kuras principi ir aprakstīti literatūrā [53]. Metode balstās uz elementāršūnas malu garumu un leņķu starp tiem meklēšanu tiešajā režģī galīgos lielumos, palielinot meklēšanas precizitāti, ja attiecīgajā apgabalā ir atrodami reāli rezultāti. Kā piemēru ņemot kubisko singoniju, tiek meklēts malas garums  $a$  intervālā no  $a_0$  līdz  $a_M$ . Par mainīgo soli meklēšanā izvēlas  $p = 0,5\text{Å}$ . Šādā gadījumā katru malu pārbauda dažādos intervālos no  $[a_0 + np]$  līdz  $[a_0 + (n+1)p]$ , līdz tiek sasniegts lielums  $a_M$ . Katrā intervālā  $Q$  tiek ierobežots kā  $hkl$  funkcija no vienādojuma 2.10 līdz 2.11, un šajā intervālā tiek meklēta novērotā  $Q_{nov}$  vērtība, kā tas redzams vienādojumā 2.12.

$$Q_{-(hkl)} = \frac{h^2 + k^2 + l^2}{a_0 + (n+1) \cdot p} \quad (2.10)$$

$$Q_{+(hkl)} = \frac{h^2 + k^2 + l^2}{a_0 + n \cdot p} \quad (2.11)$$

$$Q_{-(hkl)} \leq Q_{nov} \leq Q_{+(hkl)} \quad (2.12)$$

Sekmīga risinājuma gadījumā programma nākošajā solī intervālu no  $[a_0 + np]$  līdz  $[a_0 + (n+1)p]$  sadala divās vienādās daļās, un procedūra tiek atkārtota. Tā šāda sadalīšana notiek sešas reizes, tālab pēdējā soļa garums ir  $p/2^6 = 78 \cdot 10^{-6} \text{Å}$ . Meklēšanas stratēģija ir šādā veidā meklēt no augstākās simetrijas uz zemāko, un par vienu soli lieto elementāršūnas tilpumu  $400 \text{Å}$ . Ar šo metodi iespējams iegūt pareizus rezultātus, ja tiek pieļauta neprecīza pirmo refleksu pozīcijas noteikšana, kā tas nav ar citām programmām. Lai raksturotu rezultātus, tiek izmantoti abi F kritēriji:  $M_N$  un  $F_N$ .

Tāpat jāpiemin, ka ar šo metodi tiek meklēts risinājums ar mazāko elementāršūnas tilpumu, kas ir saskaņā ar vispārīgo kristalogrāfijas likumu par elementāršūnu kā mazāko atkārtojušos režģa vienību [39,53]. Atšķirības starp *DICVOL91* un *DICVOL04* ir papildus iespējas ņemt vērā visas difraktogrammas sistemātisku nobīdi, piemaisījumu refleksus un dažus citus faktorus.

Datorprogramma *ITO* izmanto citu pieeju datu analīzei – tā saucamo zonu indeksēšanas metodi. Ja tiek aplūkota inversā režģa viena plakne  $hk0$ , tad šādu zonu var aprakstīt ar vienādojumu 2.13.

$$Q_{hk0} = h^2 a_{11} + k^2 a_{22} + hka_{12} \quad (2.13)$$

Jebkuri inversā režģa vienas plaknes punkti, ja tie neatrodas uz vienas taisnes, var definēt šo plakni  $hk0$ . Programmas *ITO* darbība balstās uz novēroto  $Q$  vērtību sistemātisku analīzi, meklējot pēc iespējas vairāk punktus katrā zonā. Tiek izvēlētas divas  $Q$  vērtības –  $Q'$  un  $Q''$  un ar tām definē divus inversā režģa vektorus  $a^*$  un  $b^*$  ( $Q' = Q_{100}$  un  $Q'' = Q_{010}$ ). Vektoru garumus var uzdot kā  $1/d'$  un  $1/d''$ . Tālāk seko, ka jebkuru punktu aplūkotajā zonā var aprakstīt ar vienādojumu 2.14:

$$\frac{1}{d^2} = \left(\frac{h}{d'}\right)^2 + \left(\frac{k}{d''}\right)^2 + 2\left(\frac{h}{d'}\right)\left(\frac{k}{d''}\right)\cos\gamma^* \quad (2.14)$$

Šajā vienādojumā  $d$  ir inversā režģa vektors, bet  $\gamma^*$  ir leņķis starp vektoriem  $a^*$  un  $b^*$ . No šīs informācijas izriet vienādojums 2.15, kurā pēdējo locekli 2.16 apzīmē ar  $R$ , ko tad var izteikt kā vienādojumā 2.17:

$$Q_{hk0} = h^2 Q_{100} + k^2 Q_{010} + 2hk(Q_{010} \cdot Q_{100})^{1/2} \cdot \cos\gamma^* \quad (2.15)$$

$$R = 2(Q_{010} \cdot Q_{100})^{1/2} \cdot \cos\gamma^* \quad (2.16)$$

$$R = \frac{-(h^2 Q_{100} + k^2 Q_{010} - Q_{hk0})}{hk} \quad (2.17)$$

Šādi programma atrod ļoti daudz  $|R|$  vērtības, daudzas no kurām pieļaujamās kļūdas robežās ir vienādas. No atrastajām  $R$  vērtībām izvēlas vispārliciecināko apgabalu un aprēķina zonas leņķi  $\gamma^*$ . Noderīga *ITO* funkcija ir tas, ka zonas pārbauda ar garumiem  $a^*$  un  $b^*$ , bet pēc tam šie garumi tiek samazināti. Tāpat programmai ir kompleksa un labi izstrādāta nulles punkta korekcija [39,54].

Trešā populārākā indeksēšanas programma ir *TREOR90*, kas darbojas pēc tā sauktās atlasēšanas metodes. Tā meklē atrisinājumu indeksu telpā, mainot Millera indeksus. Šī programma ir klasificēta kā pusizsmērīga. Lai gan atlasēšanas metodes principi ir visai vienkārši, metodes panākumi ir atkarīgi ne tikai no datu kvalitātes, bet arī no programmā pieņemtajiem

kristalogrāfiskajiem lēmumiem. Programma sāk meklēt ar kubisko singoniju un pāriet uz zemāku simetriju. Atrisinājumi, pirmkārt, tiek sarindoti, sākot ar tiem, kas izmanto visvairāk eksperimentālo līniju, un, otrkārt, pēc mazākajiem elementāršūnu tilpumiem. Uzlabota šīs programmas versija ir *NTREOR*, kas pieejama programmā *EXPO2004* [39,52].

Programma *McMaille* izmanto Monte Karlo indeksēšanas metodi. Monte Karlo metode būtībā ir vispārīgi izmantots datorprogrammas algoritms, kad balstās uz nejaušu nezināmo izvēli un datu aprēķināšanu. Aprēķiniem tiek izmantota idealizēta difraktogramma, kas tiek uzdots kā bez fona esoši pilnīgi pacēlumi refleksu augstumā taisnstūra formā. Datu sakritību raksturo ar  $R$  vērtībām, ko nosaka, izmantojot aprēķināto un eksperimentālo refleksu pārklāšanos – jo mazāka  $R$  vērtība, jo labāka ir datu sakritība. Metodes panākumi izriet no fakta, ka tā, mainot vienu brīvi izvēlētu parametru, darbojas šādi:

- a) šūnai veic papildus izmeklēšanu, ja  $R$  ir mazāks kā definētais lielums (parasti 50%);
- b) tāpat papildus izmeklē šūnas, kurām tiek izskaidroti visi  $N$  refleksi neatkarīgi no  $R$ ;
- c) tālāka izmeklēšana nozīmē, ka, izpildoties a vai b punktiem, režģa parametri tiek pielāgoti ar Monte Karlo metodi, izmeklējot nejaušas 200 (kubiskajai) līdz 6000 (triklīnajai) parametru izmaiņas. Šādi  $R$  var samazināt no sākotnējās vērtības līdz vērtībai, kas mazāka par 10%;
- d) jaunie parametri tiek paturēti atmiņā, ja  $R$  samazinās 85% gadījumu (lai izvairītos no viltus minimumiem) [38,55].

Crysfire sistēmā ietilpstošā programma *LZON* darbojas pēc ļoti līdzīga mehānisma kā *ITO*, jo tāpat tiek veikta zonu indeksēšana, tikai tas tiek veikts pēc nedaudz savādāka mehānisma [50].

Datorprogramma *Topas4* piedāvā divus indeksēšanas veidus. Pirmais no tiem ir tā saucamā *LSI* (mazāko kvadrātu iterācijas) jeb *SVD* indeksēšana. Tāpat kā iepriekšējās programmas, arī šī metode lieto vienādojumu 1.29, ko var uzrakstīt arī matricu formā, kā tas redzams vienādojumā 2.18:

$$HX = D \quad (2.18)$$

Šajā vienādojumā  $H$  satur  $N$  rindas un  $n$  kolonnas,  $D$  ir kolonnas vektors no  $N$  elementiem, kas satur novērotās  $1/d_o^2$  vērtības, bet  $X$  ir kolonnas vektors ar garumu  $n$ , kas satur nezināmos  $Q_n$  parametrus no vienādojuma 1.29. Vienādojumu 2.18 atrisina, lietojot īpašo vērtību sadalīšanu. *SVD* metode ir paredzēta gadījumiem, kad ir vairāk mainīgo nekā vienādojumu [56]. Šajā metodē programmā *TOPAS4*, lai noteiktu pareizos hkl novērotajam refleksam  $d_o$ , lieto *LSI* metodi iteratīvā veidā – no rezultātā iegūtā  $Q_n$  aprēķina teorētisko starpplakņu attālumu un pārbauda, vai izmantotais attālums  $d_o$  ir vistuvākais atrisinājuma

iegūšanai izmantotajam  $d_{hkl}$ . Šādi rīkojas ar katru refleksu  $d$ . Kā pārbaudes metodi lieto de Volfa FOM kritēriju  $M_N$ . Šādā veidā, sākot no dažādiem  $hkl$ , pēc Monte Karlo principa tiek atrasti dažādi režģa parametri. LSI indeksēšanas metodē tiek ievērota sistemātiskā refleksu dzēšanās, kas ļauj noteikt simetrijas grupu [44,56].

Strādājot ar šo metodi, sākumā jāveic refleksu meklēšana (2. pielikums 4. attēls), attiecīgo refleksu indeksēšana un atrasto režģa parametru izvēle (2. pielikums 5. attēls), jau ņemot vērā simetrijas grupu. Beigās veic režģa parametru optimizēšanu ar Le Baila vai Paulija metodēm (2. pielikums 6. attēls) [44].

Otra programmā *TOPAS* iespējamā indeksēšanas metode ir tā saucamā *LP-Search* (Režģa parametru meklēšana), kas balstās nevis uz starpplakņu attālumu indeksēšanu, kā tas līdz šim bija visās programmās, bet gan uz visas difrakcijas ainas modelēšanu no režģa parametriem, minimizējot vienādojumu 2.19, kur  $N_p$  ir aprēķināto refleksu skaits,  $2\Theta_p$  ir aprēķinātā refleksa pozīcija,  $Y_o(2\Theta)$  ir novērotā intensitāte pie leņķa  $2\Theta$ ,  $V$  – elementāršūnas tilpums,  $n$  ir  $2/3$  trīsklīnajai singonijai,  $1/2$  - monoklīnajai, bet  $1/3$  pārējām singonijām.

$$FOM = V^n \sum_{p=1}^{N_p} \left[ \int_{(2\Theta_p+2\Theta_{p+1})/2}^{2\Theta_p} (2\Theta - 2\Theta_p) Y_o(2\Theta) d2\Theta \right] + \left[ \int_{2\Theta_p}^{(2\Theta_p+2\Theta_{p+1})/2} (2\Theta - 2\Theta_p) Y_o(2\Theta) d2\Theta \right] \quad (2.19)$$

Šo vienādojumu risina, izmantojot iterāciju mehānismu. Malu garumi šādi tiek mainīti par  $\pm 50\%$ , bet leņķi – par  $\pm 10\%$ . Tālāk režģa parametri tiek minimizēti, izmantojot vai nu Paulija, vai LeBaila optimizāciju. Kā saprotams, šai metodei nepieciešams ievadīt vismaz aptuvenus režģa parametrus, pretējā gadījumā sekmīgs rezultāts nav sasniedzams, kā arī jāievada simetrijas grupa, ko parasti uzdod kā zemāko aplūkotajā singonijā [44,57].

Šai metodē nepieciešama tikai uzņemtā difraktogramma, režģa parametru un elementāršūnas tilpuma robežas, kā arī kādi sākotnēji režģa parametri [44].

## 2.6 Režģa parametru optimizēšana

Viens no veidiem, kā iespējams veikt režģa parametru optimizēšanu, ir programmas *MsExcel* datnē, atrodot visus difraktogrammas refleksus, kuriem skaidri zināmas Millera indeksu vērtības, un pēc šīm vērtībām un sākotnējām režģa parametru vērtībām aprēķinot teorētisko starpplakņu attālumu. Tāpat no difraktogrammas refleksu pozīcijām pēc Brega vienādojuma 1.8 aprēķina eksperimentālos starpplakņu attālumus. Minimizējot mazāko kvadrātu summu, ko aprēķina pēc vienādojuma 2.20, kā optimizējamus parametrus izvēlas režģa parametrus. Šādā veidā tiek iegūtas precīzākas režģa parametru vērtības. Šajos aprēķinos iespējams ņemt vērā arī sistemātiskās kļūdas, pie kurām pieskaitāms parauga caurspīdīgums, sistemātiska nobīde pa  $2\Theta$  asi vai parauga izliekums/ieliekums. Vienādojumā

2.20 tiek ņemta starpība starp starpplakņu attālumiem, nevis leņķi, jo tas atspoguļo refleksu pozīcijas noteikšanas precizitāti.

$$\Delta = \sum_{i=1}^n (d_{i \text{ eksp}} - d_{i \text{ apr}})^2 \quad (2.20)$$

Programmā *TOPAS4*, savukārt, optimizēšanai izmanto Paulija piemērošanu, kas bez refleksu pozīcijas ņem vērā arī refleksu intensitāšu aprēķināšanu, neizmantojot struktūras datus. Šī metode veic optimizāciju pēc mazāko kvadrātu metodes, veicot refleksu pozīciju un formas optimizāciju. Šeit katra difraktogrammas punktu matemātiski apraksta ar vienādojumu 2.21.

$$M_i = fons_i + \sum_{k(i)} A_k q_k(i) \quad (2.21)$$

Šajā vienādojumā  $A_k = j_k |F_k|^2$  ir kopējā intensitāte ( $j_k$  un  $|F_k|$  ir refleksa multiplicitāte un struktūras faktora nozīmīgums), bet  $q_k(i) = c_k(i) H_k(i)$ , kur  $c_k(i)$  ir Lorenca polarizāciju, absorbciju un pavājinājuma faktoros aptverošs koeficients, bet  $H_k(i)$  ir normalizēta k-tā refleksa forma. Optimizēts tiek pēc vienādojuma 2.22 aprēķinātā svērtā starpība<sup>2</sup> starp eksperimentāli novērotajiem ( $y_i$ ) un matemātiski modelētajiem ( $M_i$ ) punktiem, kur  $\sigma_i$  ir no refleksa intensitātes atkarīga relatīvā standartnovirze.

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^n \frac{1}{\sigma_i^2} (y(i) - M(i))^2 \quad (2.22)$$

Tā, ka šī metode bez refleksa pozīcijas izmanto arī intensitāšu ievērošanu un koriģējot tiek ņemtas vērā arī telpiskās grupas, ar *Topas4* aprēķinātie režģa parametri ir uzskatāmi par precīzākiem nekā tie, kas iegūti ar vienkāršākām indeksēšanas programmām. Datu kvalitātes raksturošanai šajā programmā lieto pēc 2.23 aprēķināto lielumu  $R_{wp}$  (svērtā atlikuma kļūda).

$$R_{wp} = \sqrt{\frac{\sum w_m (Y_{o,m} - Y_{c,m})^2}{\sum w_m Y_{o,m}^2}} \quad (2.23)$$

2.23 vienādojumā  $Y_{o,m}$  ir punkta  $m$  novērotā intensitāte,  $Y_{c,m}$  ir aprēķinātā  $m$  punkta intensitāte,  $w_m$  ir  $m$  punkta ieguldījums visā difraktogrammā, ko aprēķina pēc 2.24 vienādojuma, kur  $\sigma(Y_{o,m})^2$  – intensitātes mērījuma kļūda punktā  $m$  [39,44].

$$w_m = \frac{1}{\sigma(Y_{o,m})^2} \quad (2.24)$$

### 3 REZULTĀTI UN TO IZVĒRTĒJUMS

#### 3.1 Kristālisko formu iegūšana un raksturošana

##### 3.1.1 Jaunu kristālisko formu iegūšanu

Sākotnēji ksilazīna hidrogēnhlorīda hidrātu H izturēja gaisa termostatos, kad laboratorijā gaisa mitrums bija 50 – 60%, bet temperatūra – 25 °C. Iegūtie rezultāti redzami 3.1. tabulā.

3.1.tabula.

**Ksilazīna hidrogēnhlorīda hidrāta fāžu pārejas, karsējot gaisā**

t, °C	1h	20h	4 d	11d	30d
120	A + mmX	A	A	A	A
100	X+mA	A + mX	A	-	-
80	-	X + A	A+X	A	A
70	X	X	X	A+X	-
60	H+X	X	-	X	-
50	H+mX	-	X+mH	-	X
40	-	H	H	H	H

Šajā tabulā un arī turpmāk ar m apzīmēts, ka attiecīgās formas saturs ir zem 30%, bet ar mm, ka tas ir zem 10%.

Kā redzams no 3.1. tabulas, karsējot hidrātu H, rodas jauna kristāliskā forma X. Gan jau zināmo A un H formu, gan jauniegūtās formas X difraktogrammas redzamas 3.1. attēlā. Ir skaidri redzams, ka hidrāts temperatūrās, kas augstākas par 40 °C šajā gaisa mitrumā sākotnēji pārvēršas par X formu, bet A formu iespējams iegūt no X formas augstākās temperatūrās par 60 °C. Var secināt, ka A formas veidošanās no hidrāta ir salikts process un tā vienmēr notiek caur X formu kā starpproduktu.

Sākotnēji zināmās formas A un H izturēja kontrolētā temperatūrā un ūdens tvaika spiedienā (ūdens tvaika spiediena atkarība no temperatūras un sērskābes šķīduma masas daļas redzama 2.1. tabulā). Iegūtie rezultāti redzami 3.2. tabulā. Kā redzams šajā tabulā, gan 60, gan 70 °C aptuveni virs 56 – 62 % sērskābes šķīduma veidojas jauna ksilazīna hidrogēnhlorīda kristāliskā forma Y, kuras rentgendifraktogrammu var redzēt 3.1. attēlā. Šajā gadījumā nav tik viegli identificēt, vai iegūtā forma ir tīra, jo tās veidošanās notiek ilgstoši un tai var būt gan H formas, gan A formas piejaukumi. Tāpat arī veidošanās intervāls ir visai šaurs, un no iegūtajiem datiem nevar īsti spriest, vai jauniegūtā Y forma šajos apstākļos vispār ir stabila, jeb tā veidojas kā pārejas produkts hidrāta – bezūdens formas pārejā no vienas otrā. Tāpat daži Y refleksi parādījās X paraugam 50 °C temperatūrā virs 60% sērskābes šķīduma, taču

šajos apstākļos refleksi ik pēc laika parādījās un pazuda, kas varētu liecināt par formas gadījuma rakstura veidošanos šajos apstākļos.

3.2. tabula

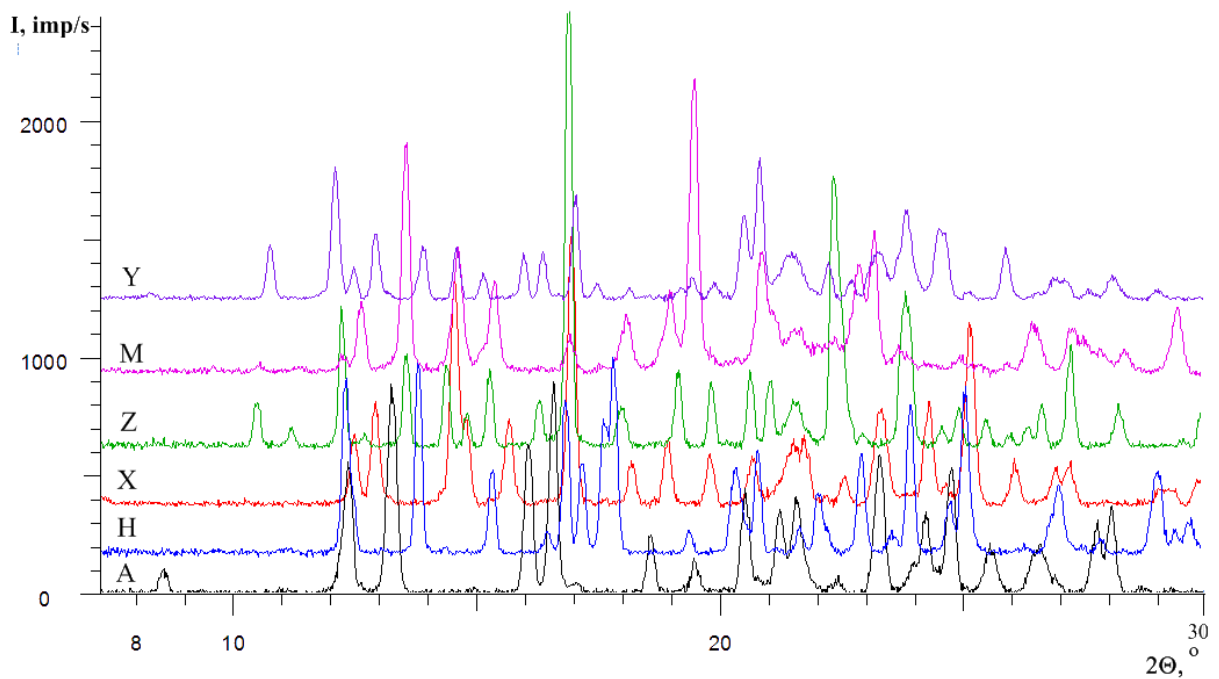
**A un H formu izturēšana kontrolētā temperatūrā virs sērskābes šķīdumiem**

w, %	70 °C						60 °C					
	No H formas			No A forma			No H formas			No A forma		
	24h	3d	16d	24h	5d	6d	3d	10d	38d	3d	10d	12d
55	H	H	H	A+H	H	H						
56	H	H	H	A	Y	Y	H	-	-	H+A	-	-
57	H	H+mmY	Y	A	Y	-	H	H	-	A+mmH	A+H	A+H
58	H+mA	H+A	A	A	A	-	H	H	Y	A+mmH	A+mY	Y
60	A	A	A	A	A	A	H	H	H	A	A	A
62	A	A	A	A	A	A	H+mmA	A+mmY	A+Y	A	A	-
63	X+A	A+mX	A	A	-	A	H+mmA	-	-	A	-	A
68	X	X+A	A	A	A	A						

Apstrādājot ksilazīna hidrogēnhlorīda kristāliskās formas ar acetonu laboratorijas apstākļos (25 °C temperatūrā un 55% relatīvajā gaisa mitrumā) un paaugstinātā temperatūrā, arī iespējams iegūt Y formu, taču arī šādā veidā pārlicinoši un ātri nav iespējams iegūt tīru Y formu. Laboratorijas apstākļos ar acetonu apstrādāja A, X vai šo abu formu maisījumus, taču rezultāti no tā nebija atkarīgi. Ja sausajam paraugam piestā pievienoja tik daudz acetona, lai iegūtu pastu, un šo acetonu iztvaicēja, pastu beržot, pārsvarā radās Y forma, bet, ja acetonu pievienoja vairāk, iegūstot suspensiju, pārsvarā radās H forma. Gala forma un tās daudzums ir atkarīgi no pievienotā acetona daudzuma, temperatūras un gaisa mitruma eksperimenta laikā.

Tāpat tika veikti mēģinājumi iegūt tīru Y formu, paaugstinātā temperatūrā iztvaicējot visu trīs formu A, X un H maisījuma acetona suspensijas sverglāzītes. Šādi 50 °C temperatūrā iegūst tīru Y formu, bet 70 °C – Y un A maisījumu. Ja pēc acetona iztvaikošanas tas dažas reizes (4-5) tiek papildināts, atkal pagatavojot suspensiju, 50 °C temperatūrā iegūst A un Y maisījumu, bet 70 °C – tīru A formu.

Sausā boksā kristalizējot ksilazīna hidrogēnhlorīdu no metanola vai beržot iztvaicējot ksilazīna hidrogēnhlorīda acetona suspensiju, iegūst jaunu kristālisko formu Z, kuras raksturīgā rentgendifraktogramma redzama 3.1 attēlā.



**3.1. att. Ksilazīna hidrogēnhlorīda polimorfo formu A,X, Z un M, hidrāta H un pushidrāta Y rentgendifraktogrammas**

Sausā boksā beržot iztvaicējot ksilazīna hidrogēnhlorīda suspensiju no metilēnhlorīda, iegūst metilēnhlorīda solvātu (SM formu). Šis solvāts, sadaloties sausā atmosfērā (zem 20% relatīvā gaisa mitruma), pārvēršas jaunā kristāliskajā formā – M.

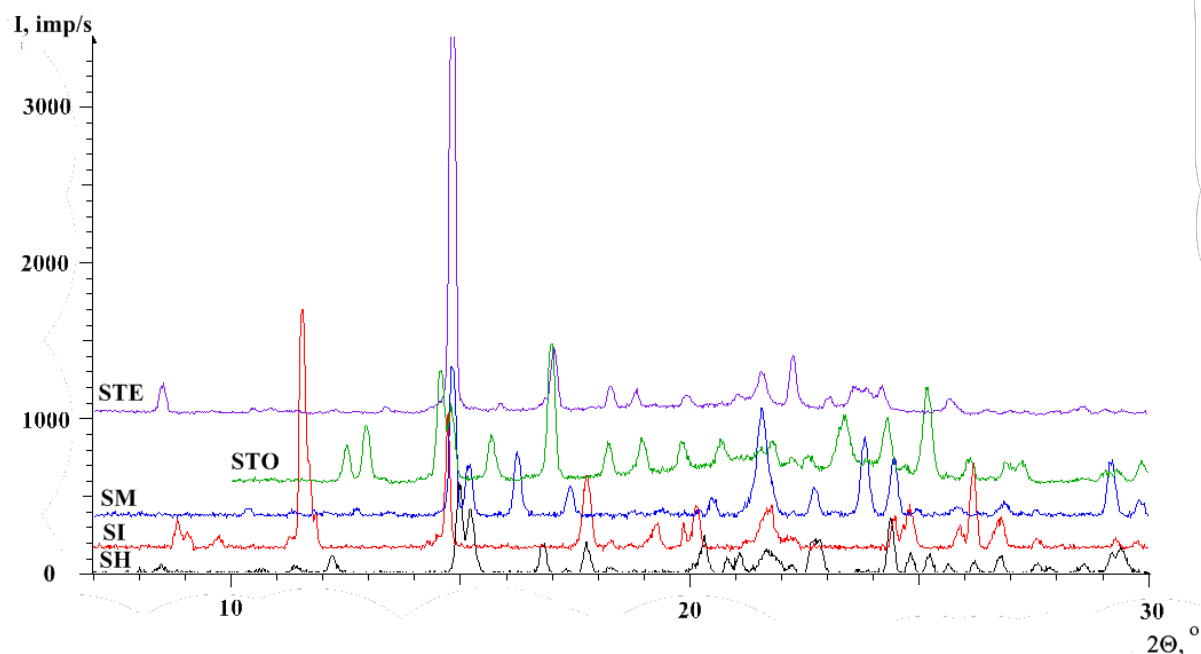
Sausā boksā beržot iztvaicējot ksilazīna hidrogēnhlorīda suspensiju no hloroforma, iegūst hloroforma solvātu (SH formu).

Sausā boksā piestā aptuveni 400 mg ksilazīna hidrogēnhlorīdam pievieno aptuveni 4 mL tetrahloroglekļa, suspendē ksilazīnu šajā šķīdinātājā un ļauj gandrīz visam šķīdinātājam iztvaikot. Kad palikusi bieza pasta, atlikušo tetrahloroglekli paātrināti iztvaicē, pastu beržot. Šādi iegūst tetrahloroglekļa solvātu (STO).

Sausā boksā piestā aptuveni 400 mg ksilazīna hidrogēnhlorīdam pievieno aptuveni 2 mL izopropanola, suspendē ksilazīna hidrogēnhlorīdu šajā šķīdinātājā un ļauj visam šķīdinātājam iztvaikot. Kad viss šķīdinātājs ir iztvaikojis, iegūst izopropanola solvātu (SI).

Sausā boksā ksilazīna hidrogēnhlorīdu izšķīdina mazā daudzumā tetrahloretāna un šķīdinātājam ļauj iztvaikot. Kad viss šķīdinātājs ir iztvaikojis, iegūst sausu paraugu – tetrahloretāna solvātu (STE).

Visu iegūto solvātu rentgendifraktogrammas redzamas 3.2. attēlā.



3.2. att. Ksilazīna hidrogēnchlorīda solvātu rentgendifraktogrammas: SH – hloroforma solvāts, SI – izopropanola solvāts, SM – metilēnchlorīda solvāts, STO – tetrahloroglekļa solvāts un STE – tetrahloretāna solvāts

### 3.1.2 Kristālisko formu kvantitatīvā analīze

Kristālisko formu kvantitatīvo saturu nosaka, izvērtējot masas izmaiņas  $\Delta w\%$  karsēšanas procesā. Karsēšanu veic ar divām metodēm – DTA/TG un karsēšanu sverglāzē. Katras jauniegūtās formas masas zudumi ar abām metodēm, stehiometrijas novērtējums un teorētiskās masas izmaiņas redzamas 3.3. tabulā.

3.3. tabula

Ksilazīna hidrogēnchlorīda kristālisko formu kvantitatīvā sastāva noteikšana

Apzīmējums	$\Delta w\%$ (DTA/TG)	$\Delta w\%$ (svergl.)	Stehiometrija	$\Delta w\%$ (teor.)
X	0,1	0,1	nesolvatēta forma	-
Y	-	3,6	pushidrāts	3,3
Z	0,0	0,5	nesolvatēta forma	-
SM	22,1	25,2	monosolvāts	24,9
M	0,1	0,3	nesolvatēta forma	-
SH	25,9	30,6	monosolvāts	31,7
STO	31,9	33,9	monosolvāts	37,5
SI	18,6	19,2	monosolvāts	18,9
STE	31,3	-	monosolvāts	39,5

Kā redzams no 3.3 tabulas, X, M un Z formas ir nesolvatētas formas jeb ksilazīna hidroģēnhlorīda polimorfās formas, Y ir pushidrāts, bet SM, SH, STO, SI un STE ir jāuzskata par monosolvātiem, lai gan dažos gadījumos to masas izmaiņas karsējot ir nedaudz mazākas nekā teorētiski aprēķinātās, šie solvāti līdz svēršanai vai karsēšanas sākumam jau varētu būt daļēji sadalījušies, vai arī tie ir nepilnīgi izveidojušies, jo nav izslēgta neliela amorfās fāzes piejaukuma iespēja šādos gadījumos.

Tāpat var redzēt, ka visai daudzos gadījumos (SM, SH, STO, STE) ar DTA/TG metodi noteiktais masas zudums ir par dažiem procentiem mazāks, kas norāda uz to, ka līdz karsēšanas un svēršanas sākumam daļa solvāta jau ir sadalījušies. Tam par iemeslu ir ilgāks parauga sagatavošanas process analīzēm un ievērojami mazāka parauga masa, kas paātrina solvāta sadalīšanos.

### 3.1.3 Kristālisko formu stabilitāte

Kristālisko formu stabilitāti izvērtē, izturot iegūtās formas 5 dienas sausā (<5%) un mitrā (50%) gaisā laboratorijas temperatūrā, 5 dienas – 50 °C un 1 dienu – 100 °C temperatūrās. Stabilitātes izvērtēšanas rezultātus var redzēt 3.4. tabulā.

### 3.4. tabula

**Jaunieģūto ksilazīna hidroģēnhlorīda kristālisko formu pārvērtības dažādos apstākļos**

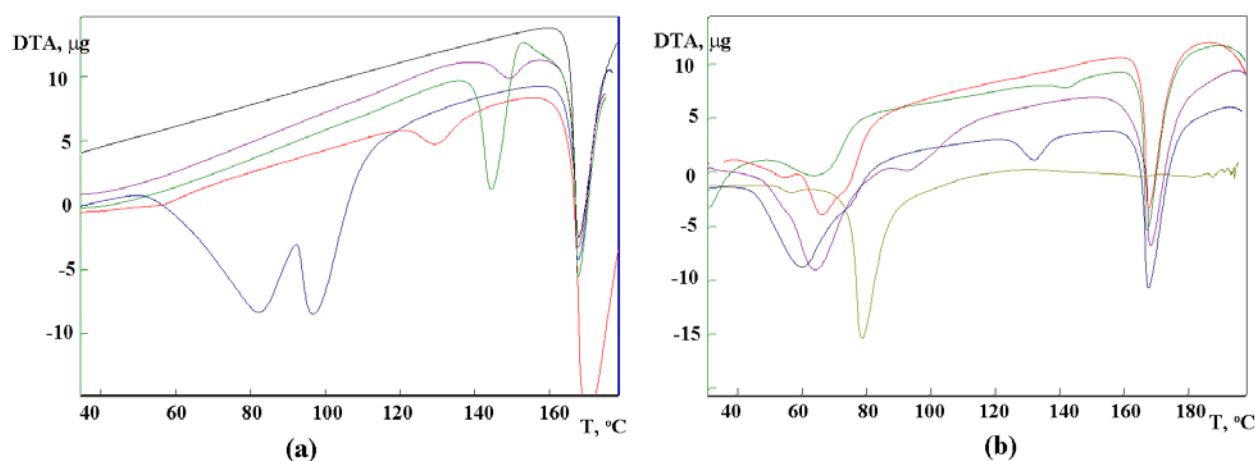
Apzīmējums	Sausā gaisā	Mitrā gaisā	50 °C	110 °C
X	X	H	X	A
Y	A	H	A	A
Z	Z	Z + H	Z	A + Z
SM	M	H	M + X	A + M
M	M	M + H	M	A + M
SH	M	H	M + X	A + M
STO	Z	H	Z + M	A + Z
SI	X+SI	H	X+A	A
STE	Z	H	Z	A

Kā redzams no iegūtajiem rezultātiem, nesolvatētās formas X, Z un M ir stabilas sausā gaisā un 50 °C gaisa termostatā, bet pārvēršas par hidrātu H mitrā gaisā un par A 100 °C temperatūrā, pie tam X forma gan par A, gan H šādi pārvēršas ātrāk nekā M un Z.

Y forma nav stabila nevienā no izvēlētajiem apstākļiem, jo gan paaugstinātā temperatūrā, gan sausā gaisā tā pārvēršas par A formu, bet mitrā gaisā par H formu. Tiesa gan, vidējā gaisa mitrumā (25% – 40%) Y forma, izturot nedēļu, ir stabila.

Neviens no iegūtajiem ksilazīna hidrogēnhlorīda solvātiem nav stabils un atkarībā no izturēšanas apstākļiem sadalās par kādu no ksilazīna hidrogēnhlorīda nesolvatētajām formām vai pārvēršas par hidratu. Mitrā gaisā visi solvāti pārvēršas par H, bet 100 °C temperatūrā ar vai bez starpproduktiem pārvēršas par A formu. Sausā gaisā SM un SH formas pārvēršas par M, SI par X, bet STO un STE par Z. 50 °C temperatūrā SM un SH formas pārvēršas par M un X maisījumu, STO forma par Z un X maisījumu, SI par A un X maisījumu, bet STE – par tīru Z formu. Ir redzams, ka sausā gaisā laboratorijas temperatūrā solvāti pārvēršas par vienu polimorfo formu, bet karsējot – par polimorfo formu maisījumu, pie kam, 50 °C temperatūrā sadaloties solvātiem, maisījumā parādās X forma, kas citādi neveidojas (izņemot hidrāta dehidratēšanas procesu), kas varētu liecināt par mazāku aktivācijas enerģiju pārejā no solvatētajām formām (tostarp hidrāta) uz X formu, salīdzinot ar pāreju uz citām polimorfajām formām.

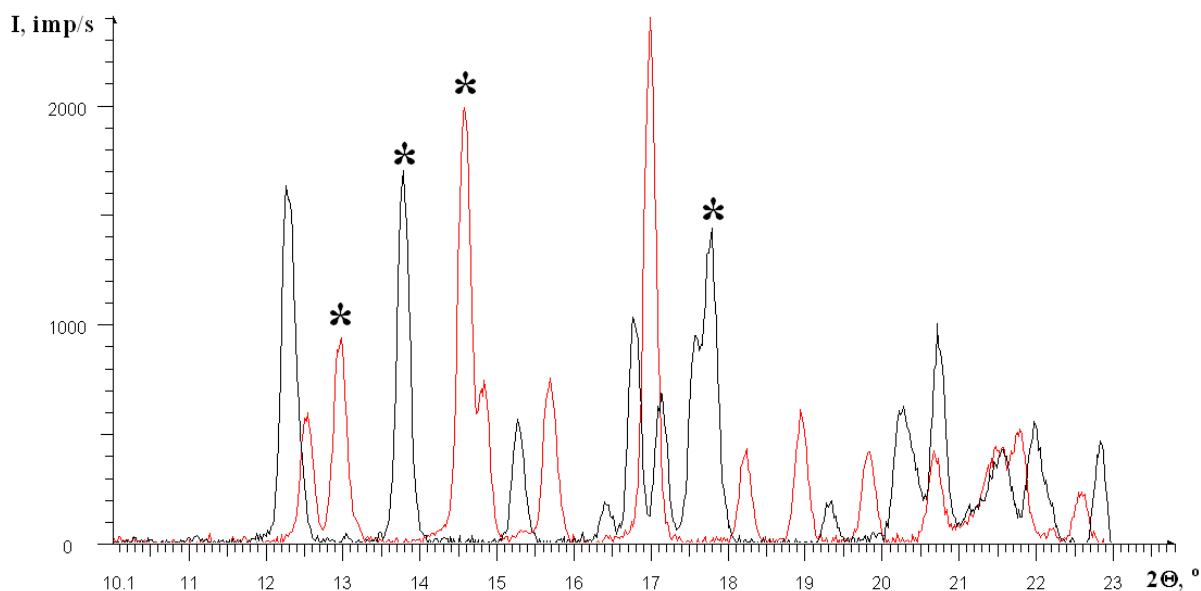
Tāpat katrai no jauniegūtajām formām uzņem DTA līkni, kuras var redzēt 3.3. attēlā. Kā redzams, hidrāta dehidratēšanās notiek kā divstadiju process, lai gan pushidrāta kā starpprodukta rašanās netiek novērota. Redzams, ka stabilākā polimorfā augstā temperatūrā ir A, bet citi polimorfī karsējot pārvēršas par šo formu fāžu pārejas vai rekristalizācijas procesā. Visu solvātu desolvatēšanās notiek temperatūru intervālā 50 – 80 °C, kas liecina par to nevisai lielu stabilitāti. Visi solvāti izņemot THE šādi karsējot pārvēršas par kādu no polimorfīem, bet beigās izmainās par polimorfu A un kūst. THE desolvatēšanās šādos apstākļos ir vienīgais novērotais siltumprocess tā līknē, taču, karsējot to gaisa termostatā 100 °C, iegūst A formu, kas apliecina, ka THE ir solvāts, nevis ķīmiskas reakcijas produkts.



3.3. att. Ksilazīna hidrogēnhlorīda polimorfu un hidratu (a, zilā - H, zaļā - Z, sarkanā - X, violetā - M un melnā - A), un solvātu (b, olīvzaļā - THE, zilā - THO, violetā - SI, sarkanā - SH un zaļā - SM) DTA līknes

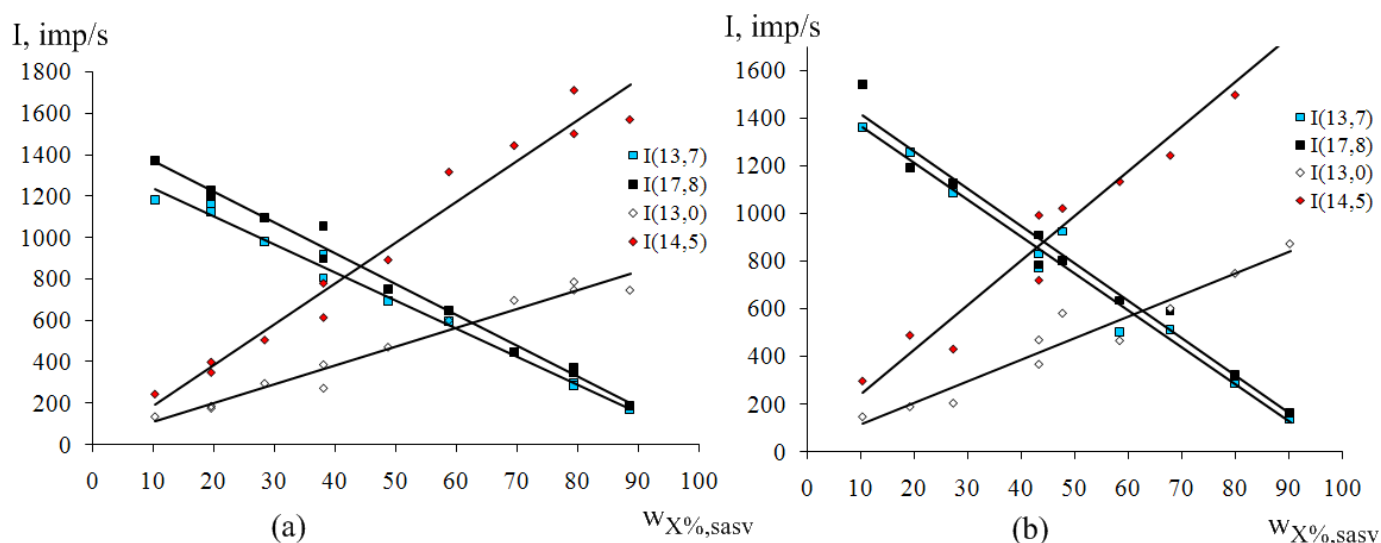
### 3.2 H un X maisījumu kalibrēšanas grafiki rentgendifraktometrijā un to pielietošana

Tīru formu difraktogrammas redzama 3.4. attēlā. Katrai no formām izvēlas divus refleksus, ko izmanto sastāva noteikšanai – pie  $13,7^\circ$  un  $17,8^\circ$  H formai un pie  $13,0^\circ$  un  $14,5^\circ$  X formai (parādīti 3.4 attēlā ar zvaigznītēm). Šos refleksus izvēlas, jo tie ir vieni no intensīvākajiem šīs formas refleksiem un nepārklājas ar otras formas refleksiem.



3.4. att. Tīru H (melnā) un X (sarkanā) formu rentgendifraktogrammas

Šo refleksa intensitāti atkarībā no parauga sastāva var redzēt 3.5. attēlā 6 minūtes kratītiem paraugiem (a) un 3 minūtes kratītiem paraugiem (b). Iegūto taisņu koeficienti un korelācijas koeficienti, kas iegūti, linearizējot punktus ar mazāko kvadrātu metodi datorprogrammā *Excel* ar funkciju *Trendline*, redzami 3.5. tabulā.



3.5. att. H un X formu maisījuma izvēlēto refleksu intensitātes atkarība no sastāva 6 minūtes kratītajos (a) un 3 minūtes kratītajos (b) paraugos

**H un X formu maisījuma izvēlēto refleksu intensitātes sastāva atkarības vienādojumi**

Intensitātes (2 $\Theta$ )	6 minūtes berzts			3 minūtes berzts		
	k	b, imp/s	R <sup>2</sup>	k	b, imp/s	R <sup>2</sup>
I (13,7)	-13,6	1370	0,991	-15,6	1520	0,97
I (17,8)	-14,9	1520	0,990	-15,7	1580	0,97
I (13,0)	9,1	-	0,97	9,1	-	0,93
I (14,5)	19,8	-	0,96	18,8	-	0,96

No šiem datiem var redzēt, ka labāka korelācija ir punktiem, kas izsaka H formas refleksu (pie  $2\Theta = 13,7^\circ$  un  $17,8^\circ$ ) lineāro sakarību, kas izpaužas gan 3 minūtes, gan 6 minūtes kratītajos paraugos. Tāpat skaidri ir redzams arī tas, ka labāki korelācijas koeficienti ir 6 minūtes kratītajiem paraugiem, kas nozīmē, ka 3 minūtes varētu būt nepietiekams kratīšanas laiks.

Lai izvērtētu, vai H un X formu maisījumiem jāņem vērā masas absorbcijas koeficients, aprēķina atšķirību, kāda radīsies, šo koeficientu neievērojot. Ksilazīna hidrogēnhlorīda nesolvatētās formas (X) un hidrāta (H) masas absorbcijas koeficienti, kā arī patiesā un aptuvenā (aprēķināta, neizmantojot masas absorbcijas koeficientu) H formas masas daļa pēc refleksa pie  $2\Theta = 13,7^\circ$  parādīta 3.6. tabulā.

3.6. tabula

**Ksilazīna hidrogēnhlorīda masas absorbcijas koeficienta izmantošanas ietekme uz rezultātu**

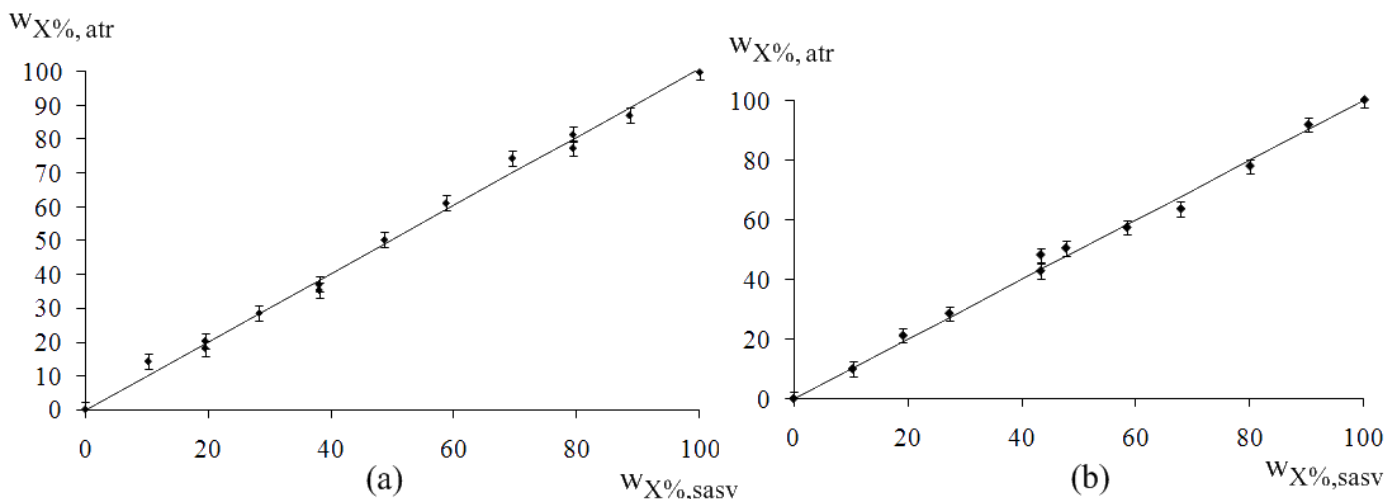
[58]

$(\mu/\rho)_H, \text{cm}^2 \cdot \text{g}^{-1}$	28,564	$I^0_H, \text{imp/s}$	1463,0
$(\mu/\rho)_X, \text{cm}^2 \cdot \text{g}^{-1}$	29,885		
$w\%_H$	$(\mu/\rho)_s, \text{cm}^2 \cdot \text{g}^{-1}$	I, imp/s	$w\%_{\text{apr bez } (\mu/\rho)}$
0,00	29,885	0,0	0,00
10,00	29,753	140,5	9,60
20,00	29,621	282,2	19,29
30,00	29,489	425,1	29,06
40,00	29,357	569,4	38,92
50,00	29,224	715,0	48,87
60,00	29,092	861,9	58,91
70,00	28,960	1010,1	69,04
80,00	28,828	1159,7	79,27
90,00	28,696	1310,6	89,59
100,00	28,564	1463,0	100,00

Kā redzams no 3.6 tabulas, maksimālā kļūda, kas rodas, neievērojot masas absorbcijas koeficientu, ir maisījumā ar 50% katras fāzes, un tā sastāda 1,13%, kas iekļaujas normālās kvantitatīvas rentgendifraktometrijas analīzes pieļaujamajās kļūdas robežās (5%) [23].

Šī iemesla dēļ tālāk masas absorbcijas koeficientu neņem vērā un katra maisījuma sastāvu aprēķina pēc vienādojuma 1.15. No katra refleksa iespējams aprēķināt savu maisījuma sastāvu, un, tā kā maisījuma sastāvs ir tieši proporcionāls refleksa augstumam, šiem rezultātiem ir tieši tāda pat izkliede kā refleksu augstumiem. Taču, ja no šiem četriem sastāviem aprēķina vidējo parauga sastāvu un pievieno punktus 0;0 un 100;100, jo arī tie ir iekļaujami aprēķinos kā X saturs abās tīrajās formās, iegūst 3.6 attēlā redzamās atgūstamības funkcijas 6 minūtes (a) un 3 minūtes (b) kratītiem paraugiem, kuru statistiskie dati jau ir ievērojami labāki. Līniju iegūst, izmantojot *MS Excel* funkciju *LINEST*, kas ļauj aprēķināt lineāru funkciju taisnes koeficientus, to kļūdas un dažus citus statistikas parametrus [47]. Šīs atgūstamības [59] funkcijas vienādojums 6 minūtes kratītiem paraugiem ir  $y = (1,008 \pm 0,011)x$ , jo taisnes brīvais loceklis šajā gadījumā ir nulle, kas izriet no fakta, ka tīra H forma nesatur X piemaisījumus, kā arī to matemātiski pamato, aprēķinot Fišera kritēriju, kā tas redzams 3.1 vienādojumā (QS – noviržu kvadrātu summa vienādojumam  $y = ax$ , QS` – noviržu kvadrātu summa vienādojumam  $y = ax + b$ , n – mērījumu skaits) [60]. Taisnes korelācijas koeficients  $R^2 = 0,9990$ , bet taisnes standartnovirze  $S_n = 2,3$ , taču 3 minūtes kratītiem paraugiem atgūstamības vienādojums ir  $y = (1,000 \pm 0,012)x$ , korelācijas koeficients  $R^2 = 0,998$ , bet standartnovirze  $S_n = 2,4$ .

$$F = \frac{(QS' - QS) \cdot (n - 2)}{QS} \quad (3.1)$$



### 3.6 att. H un X formu atgūstamība no refleksu intensitāšu mērījumiem

Savā starpā salīdzinot 3 un 6 minūtes kratīto paraugu atgūstamības vienādojumus, ir redzams, ka tiem savā starpā nav būtisku atšķirību, jo taisnes virziena koeficients atšķiras tikai par tā pieļaujamo kļūdu un korelācijas koeficienta  $R^2$  vērtība un standartnovirze atšķiras minimāli. No tā var secināt, ka iegūtie rezultāti īpaši nemainās atkarībā no kratīšanas ilguma. Tas ir pretstatā iepriekš redzamajiem grafikiem, kas parāda individuālo refleksu augstuma

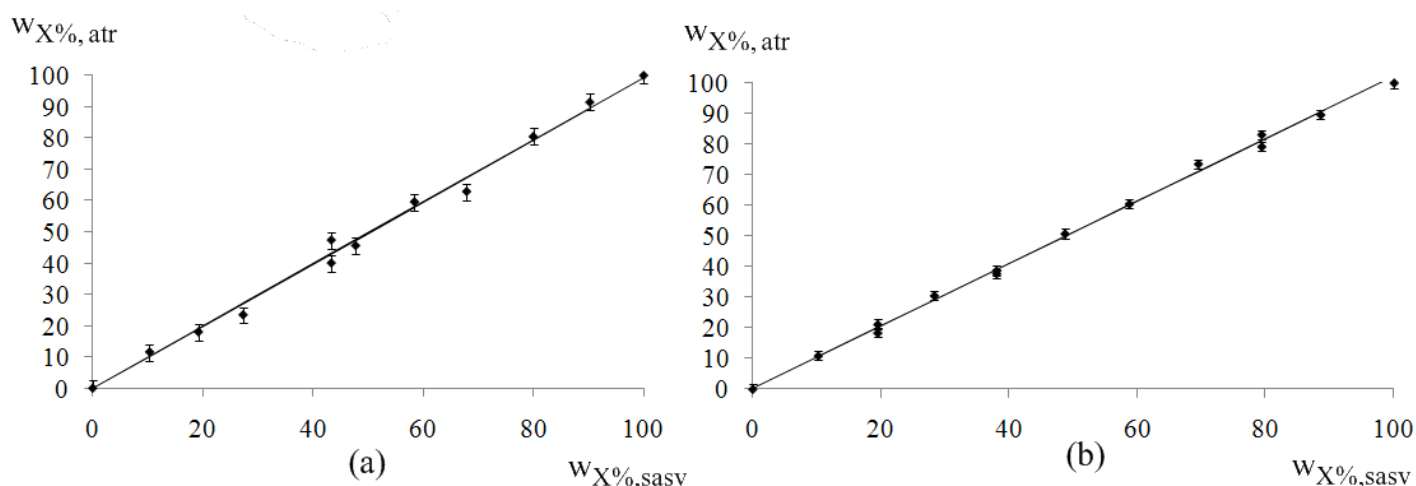
atkarību no parauga sastāva. Tas var nozīmēt, ka šādā veidā rezultāti izlīdzinās. Kā vienu no iespējamajiem iemesliem šādam faktam var minēt mainīgu amorfās fāzes saturu paraugā, kas var mainīt refleksu augstumu, taču nemaina to intensitāšu attiecību, ja pieņem, ka vienlīdz ātri amorfizējas gan H, gan X forma.

Kā jau minēts eksperimentālajā daļā, otra metode ir datorprogrammas *Microsoft Excel* izmantošana sastāva noteikšanā, un tā faktiski ir visa profila izmantošana. Šeit tiek aplūkoti visi difraktogrammas punkti. Optimizēšanai izmanto difraktogrammu intervālā no  $10^\circ$  līdz  $20^\circ$ , kas kopā dod 500 punktus. Šāds punktu skaits ļauj sekmīgi optimizēt vienādojumu 2.1 un noteikt, vai difraktogramma nav nobīdīta. Tālāk tiks izmantota pozitīva nobīde (ar plus zīmi) un negatīva nobīde (ar mīnus zīmi). Par pozitīvu nobīdi uzskata nobīdi, kad eksperimentālā difraktogramma salīdzinājumā ar tīru formu rentgendifraktogrammām ir nobīdījies pa labi uz lielākām grādu vērtībām. Šajos aprēķinos nav nepieciešama fona atdalīšana, jo arī fons raksturo katru no polimorfajām formām un arī fonam ir spēkā 2.1. vienādojumā izteiktās intensitāšu likumības. Vēl viens no šīs metodes plusiem ir iespēja vizuāli un matemātiski kontrolēt rezultātu ticamību, jo ar tās pašas programmas *Ms Excel* palīdzību var uzzīmēt eksperimentālo un simulēto rentgendifraktogrammu, kurā refleksu intensitātes katrā punktā ir iegūtas pēc 2.1 formulas, izmantojot optimizētos vienādojuma parametrus. Tāpat var salīdzināt mazāko kvadrātu summas. Ar šo metodi noteiktie sastāvi, Q vērtības un nobīde 6 minūtes kratītajiem paraugiem redzama 3.7 tabulā, bet atgūstamības funkcija – 3.7 attēlā 6 minūtes (a) un 3 minūtes (b) kratītajiem paraugiem. Daži simulēto un eksperimentālo difraktogrammu piemēri redzami 3. pielikuma 8. – 10. attēlā.

### 3.7. tabula

**Ar pilna profila analīzi atrastais maisījuma sastāvs un koeficients Q 6 min kratītajos paraugos**

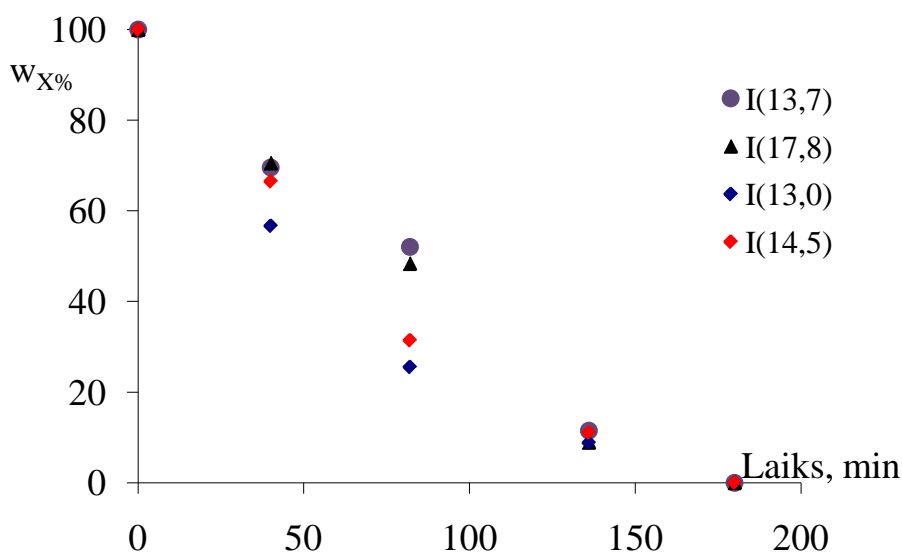
Nr.	w <sub>%,X</sub> sasv.	w <sub>%,X</sub> not.	Q	Nobīde pa X asi, °
1	10,2	10,9	0,971	-0,04
2	19,5	18,4	0,930	-0,02
3	19,5	21,2	0,942	-0,02
4	28,3	30,5	0,986	0,02
5	38,0	37,7	0,950	0,00
6	38,0	38,7	0,895	-0,02
7	48,7	50,8	0,894	0,00
8	58,7	60,5	0,974	0,00
9	69,5	73,6	0,947	-0,02
10	79,4	79,2	1,010	0,00
11	79,4	83,1	1,005	0,00
12	88,6	89,6	0,968	0,00



3.7. att. Ar pilna profila analīzi iegūtās atgūstamības funkcijas 6 minūtes (a) un 3 minūtes (b) kratītajiem X un H maisījumiem

3.7. attēlā (a) zīmējumā redzamo 6 minūtes kratīto paraugu atgūstamības statistiskie parametri ir šādi:  $y = (1,021 \pm 0,007)x$ ,  $R^2 = 0,9994$ ,  $S_n = 1,5$ . Taisnes virziena koeficienta kļūda ir tāda pati, kā pēc refleksiem aprēķinātā, taču korelācijas koeficients un standartnovirze ir mazāka, kas pierāda šīs metodes lielāku precizitāti, salīdzinot ar individuālo refleksu metodi. Savukārt 3.7 attēlā (b) zīmējumā redzamo 3 minūtes kratīto paraugu atgūstamības parametri ir šādi:  $y = (0,993 \pm 0,013)x$ ,  $R^2 = 0,998$ ,  $S_n = 2,6$ . Ir redzams, ka šo paraugu gadījuma kļūdas ir lielākas nekā tas ir 6 minūtes berzto paraugu gadījumā, kas varētu būt skaidrojams ar to, ka abas formas vēl nav pietiekami sajaukušās.

Lai novērtētu sastāva noteikšanas iespējas dinamiskā X un H formas maisījumā, veica X formas pārvēršanu par H formu paaugstinātā mitrumā un temperatūrā, eksperimenta gaitā uzņemot difraktogrammas. Tika noteiktas refleksu intensitātes kalibrēšanā izmantotajiem refleksiem un noteikti sastāvi pēc katra refleksa (turklāt kā tīras formas refleksu augstumu izmantoja sākotnējo X un galā iegūto H, kas palielina metodes precizitāti). Pēc katra no refleksiem noteiktie sastāvi redzami 3.8 attēlā.



### 3.8. att. Sastāva noteikšana pēc individuālo refleksu metodes X pārejā par H

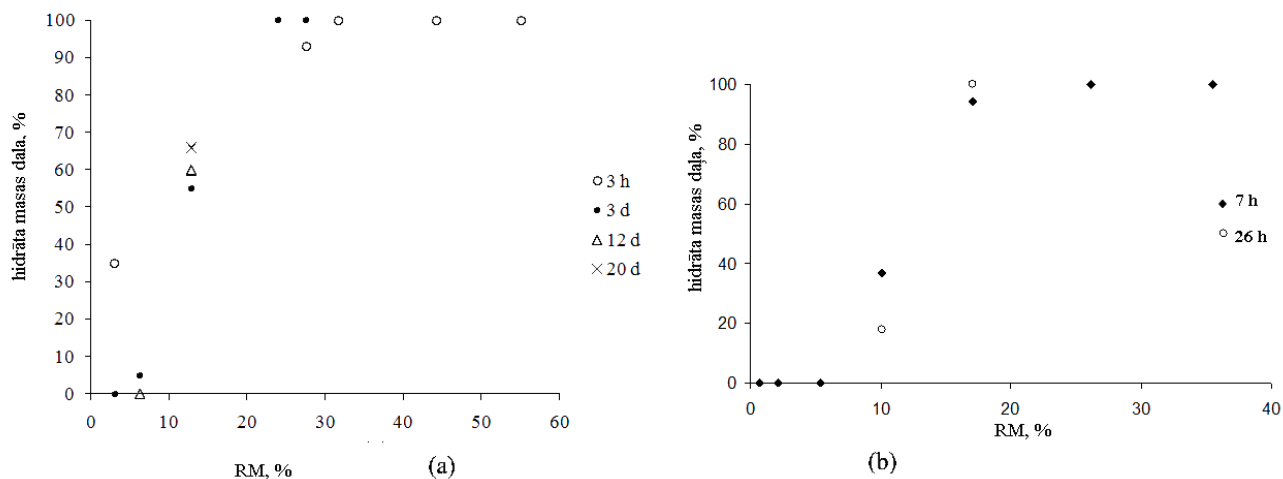
No 3.8. attēla skaidri var redzēt, ka šo metodi izmantot nav vēlams, jo no dažādiem refleksiem var aprēķināt ļoti atšķirīgus parauga sastāvus, piemēram, pēc 82 minūtēm X sastāvu pēc dažādiem refleksiem var aprēķināt kā 25 – 52%, kas ir ļoti lielas atšķirības un kas var rasties fāžu rekristalizācijas dēļ. Tas izpaužas tādejādi, ka, mainoties fāzēm, mainās arī daļiņu izmēri – tie rodas ar daļēju dominējošo orientāciju, kas rada atšķirības daudzumos, kas aprēķināti gan no vienas fāzes dažādiem refleksiem, gan divu fāžu dažādiem refleksiem, kā tas labi redzams 3.8 attēlā.

Tieši šo sastāvu lielās izkliedes dēļ neizmanto paraugu sastāva noteikšanu ar rentgendifraktometriju. Lai gan ar pilna profila analīzi iespējams minimizēt šīs refleksu atšķirības radīto kļūdu, tomēr arī tas nedod pilnīgu pārliecību par rezultātiem, tālab tālākām H un X pārejas analīzēm lieto gravimetrijas metodi.

## 3.3 Hidrāta H un nesolvatētās formas X pārejas kinētika un līdzsvara apstākļi

### 3.3.1 H un X aptuvenās stabilitātes noteikšana

Pirms kinētiskajiem eksperimentiem veica stabilitātes eksperimentus katrā izvēlētajā temperatūrā un relatīvajā gaisa spiedienā. To rezultātus nosacīti var iedalīt divās daļās – eksperimenti pie zemām un augstām temperatūrām. Kā salīdzinoši zemas temperatūras var izdalīt tās, kur aplūkotajā laikā (1 – 2 diennaktis) pārvērtības visos aplūkotajos mitrumos nenorit pilnīgi, bet par augstām – tās, kur pārvērtības notiek pilnīgi vienas diennakts laikā. Šādi iedalot, zemās temperatūras ir 5 °C (3.9. attēls pa kreisi), 25 °C (3.10. attēls, a) un 35 °C (3.9. attēls pa labi), bet augstās – 45 °C un 55 °C (3.10. attēls, b un c). Kā redzams no šiem attēliem, līdzsvara relatīvais tvaika spiediens šajā temperatūru intervālā ir mainījies no aptuveni 10% 5 °C temperatūrā līdz 15% 55 °C temperatūrā.



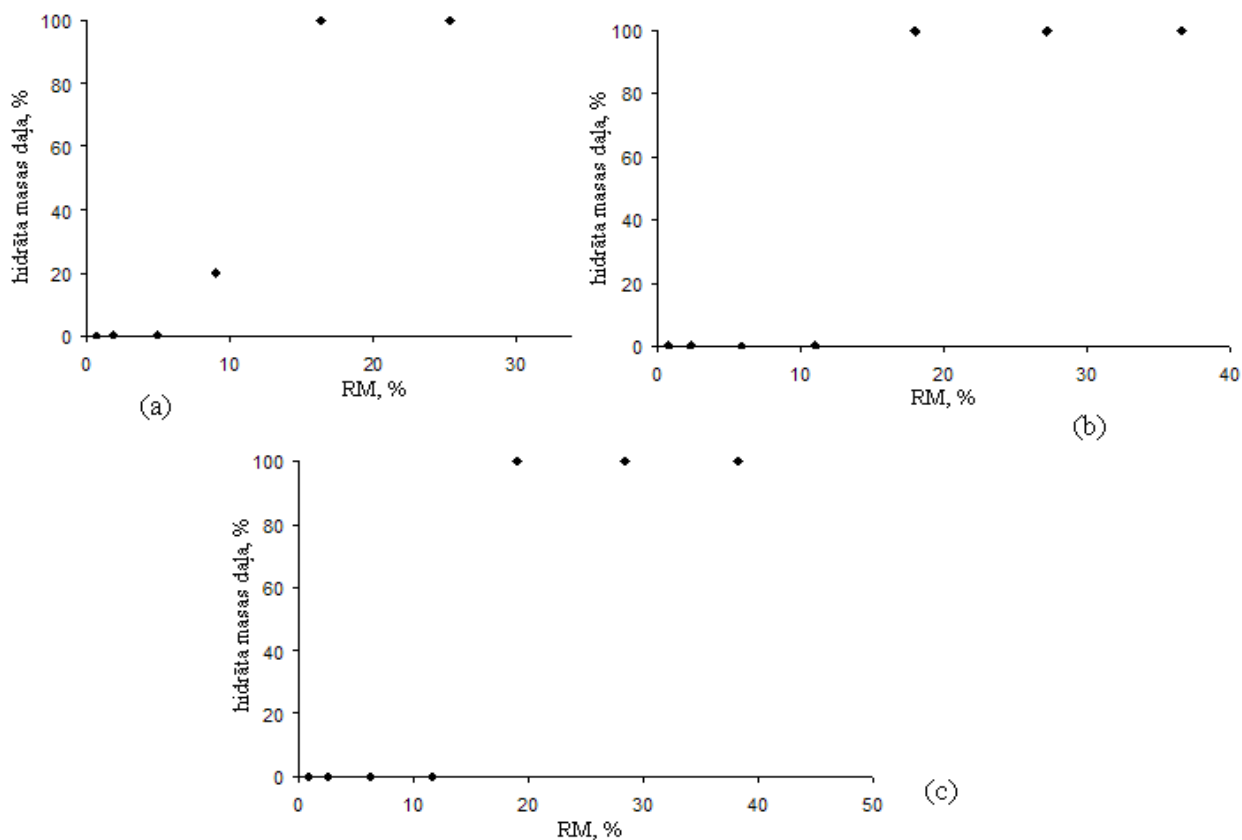
3.9. att. H un X formu maisījuma ar masu attiecību 1:1 sastāva izmaiņas (a) 5°C temperatūrā un (b) 35°C temperatūrā

Kā redzams 3.9. attēlā, 5 °C temperatūrā pēc 3 dienām pilnīga pārvērtība par hidrātu ir notikusi lielākos relatīvā ūdens tvaika spiedienos par aptuveni 20%, bet par X formu tikai zemākajā aplūkotajā spiedienā – 3,1%. Gan pēc 12 dienām, gan 20 dienām pāreja ir notikusi visos aplūkotajos mitrumos, izņemot 12,8 %, kur nedaudz stabilāks ir hidrāts, taču pāreja aplūkotajā laikā nenotiek līdz galam. 35 °C temperatūrā pēc 26 stundām ir notikusi pilnīga pārvērtība par X pie spiedieniem, kas zemāki par aptuveni 6%, bet par hidrātu – pie spiedieniem lielākiem kā 16%. Pie relatīvā mitruma 10% pāreja nav notikusi līdz galam, taču pēc izmaiņu ātruma var spriest, ka šajā ūdens tvaika spiedienā pilnīga pārvērtība notiks daudz ātrāk, nekā tas būs 5 °C temperatūrā.

Kā redzams no 3.10. attēla, 25 °C temperatūrā 44 stundu laikā pāreja nenotiek pilnīgi un pēc šī laika aptuveni 10 % lielā relatīvajā mitrumā ir palikuši vēl nedaudz vairāk kā 20% X formas, taču ir redzams, ka arī šeit pāreja notiks pilnīgi. Turpretī 45 °C un 55 °C temperatūrā pāreja notiek pilnīgi visos aplūkotajos mitrumos jau 24 stundu laikā un līdzsvars starp formām ir paredzams aptuveni starp 11 – 17% un 12 – 18%, attiecīgi.

Kā redzams, šādā veidā ir izdevies noteikt stabilāko formu visos aplūkotajos mitrumos, un jau no šiem eksperimentiem aptuveni var noteikt līdzsvara ūdens tvaika spiedienus. Šajos eksperimentos noteiktās līdzsvara ūdens tvaika spiediena vērtības ir  $\pm 5\%$  relatīvā mitruma vienībās, kas ir visai liela kļūda. Kā jau minēts iepriekš, līdzsvara ūdens tvaika spiedienu iespējams noteikt, veicot daudz eksperimentus tuvu līdzsvaram, taču, kā redzams no attēliem, zemās temperatūrās ksilazīna hidrogēnhlorīda gadījumā līdzsvara tuvumā pāreja notiek lēnu, pie tam no dažiem eksperimentiem pat 60 °C temperatūrā ir redzams, ka relatīvā mitruma intervālā 1-2 % pāreja var nenotikt vispār. Tāpat ir iespējas, ka sērskābes šķīduma

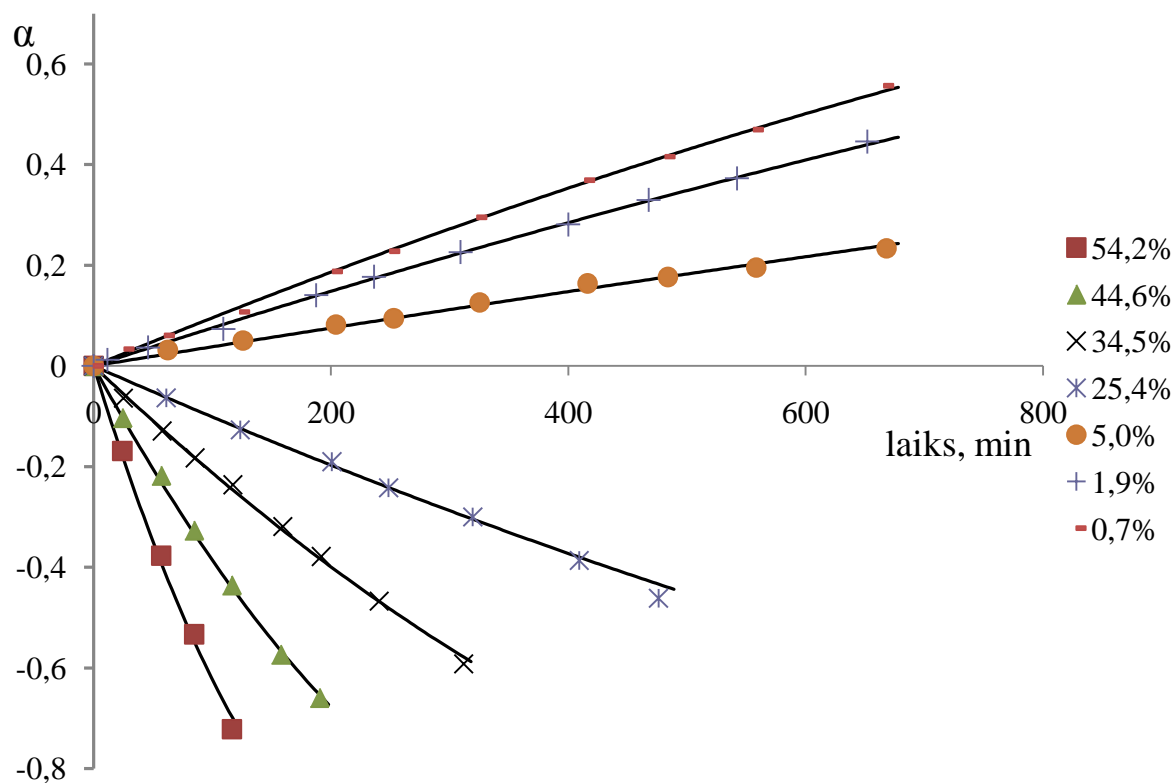
koncentrācija nedaudz mainās laika gaitā, tālab šo metodi neizmantoja precīzākai līdzsvara spiediena noteikšanai.



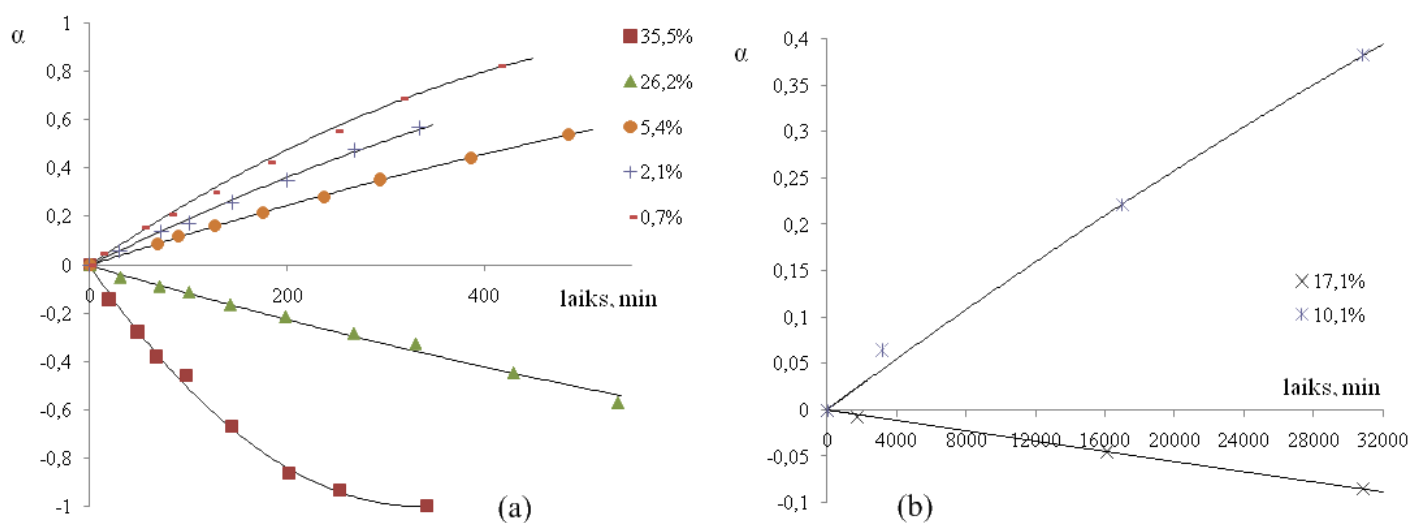
3.10. att. H un X formu maisījuma ar masu attiecību 1:1 sastāva izmaiņas (a) 25 °C temperatūrā 44 stundās, (b) 45 °C temperatūrā 24 stundās un (c) 55 °C temperatūrā 24 stundās

### 3.3.2 H un X pārejas kinētika

Zinot nestabilāko formu katros no apstākļiem, sverot reģistrē nestabilākās formas pārvērtību stabilākajā, un šim procesam cenšas piemērot kādu no literatūrā atrastajiem cietās fāzes kinētiskajiem vienādojumiem. Tālāk aplūkotas nestabilākās formas pārvērtības stabilākajā formā 25 °C un 35 °C temperatūrā 3.11. un 3.12. attēlos. Šajos attēlos parādītas pārvērtības pakāpes atkarībā no laika katrā no aplūkotajiem ūdens tvaika spiedieniem, kas uzdots kā relatīvais mitrums. Tāpat attēlos bez eksperimentālajiem punktiem attēlotas arī teorētiskās līknes, kas iegūtas no tālāk atrastā kinētiskā vienādojuma. Visi punkti (gan eksperimentālie, gan teorētiskie) atlikti kā pozitīvi dehidratācijas procesam, bet kā negatīvi hidratācijas procesam, lai uzskatāmi parādītu katra procesa virzienu.



3.11. att. Kristālisko formu pārvēršanās pakāpe hidratācijas un dehidratācijas procesam 25 °C temperatūrā



3.12. att. Kristālisko formu pārvēršanās pakāpe hidratācijas un dehidratācijas procesam 35 °C temperatūrā tālu no līdzsvara spiediena (a) un tuvu līdzsvara spiedienam (b)

Lai atrastu korekto kinētisko vienādojumu, salīdzināšanai izvēlas literatūrā visplašāk izmantotos cietās fāzes mehānismus, kā tas aplūkots 2.4. nodaļā. Uzskatāmi mehānisma izvēles pamatotībai pietiek attēlot šīs divas temperatūras, katrā no temperatūrām attēlojot vienu mitrumu hidratācijai un vienu dehidratācijai, kā tas redzams 3.8. tabulā.

3.8. tabula

**Hidratācijas un dehidratācijas procesa mehānisma izvēle pēc 1.23 vienādojuma korelācijas koeficientiem katram mehānismam**

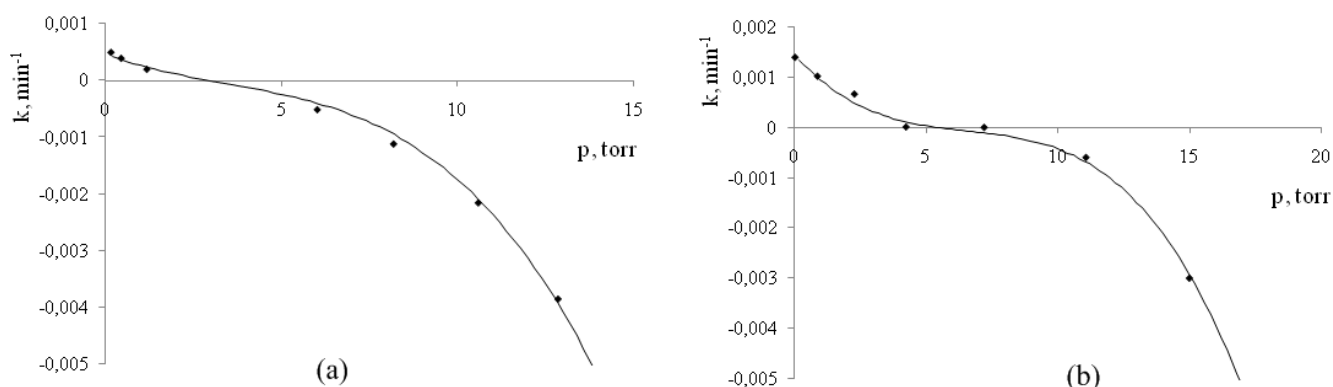
Apzīmējums	R <sup>2</sup>			
	25 °C	35 °C	25 °C	35 °C
	RH	RH	RH	RH
F1	0,93	0,90	0,994	0,98
A2	0,990	0,98	0,95	0,97
A3	0,93	0,92	0,8	0,90
R1	0,98	0,93	0,998	0,993
R2	0,993	0,995	0,9990	0,9990
R3	0,98	0,992	0,998	0,995
D1	0,97	0,97	0,95	0,96
D2	0,94	0,97	0,92	0,93
D3	0,90	0,90	0,90	0,90
D4	0,92	0,96	0,92	0,91

Kā redzams no 3.8. tabulas, visos apstākļos kā labākie minami visi trīs fāžu robežvirsmas modeļi, turklāt visos gadījumos kā labākais jāmin tieši otrās pakāpes fāžu robežvirsmas modelis (R2). Tā kā arī pārējos gadījumos tieši šis mehānisms vislabāk apraksta eksperimentālos punktus, to izvēlas kā īsto hidratācijas un dehidratācijas procesa mehānismu visiem eksperimentiem.

Lai atrastu ātruma konstanti katros apstākļos, izmanto optimizāciju ar *Microsoft Excel* pievienojumprogrammu *Solver*, kā tas aprakstīts 2.4. nodaļā. Gan 3.11., gan 3.12. attēlos, gan arī tālākajās kinētiskajās līknēs uzdoti eksperimentālie punkti ar koriģētu laiku. To veic, optimizējot laiku, kas nepieciešams procesa atsākšanai pēc parauga svēršanas. Parasti šis laiks ir vai nu neliels, vai bieži tāda nav vispār.

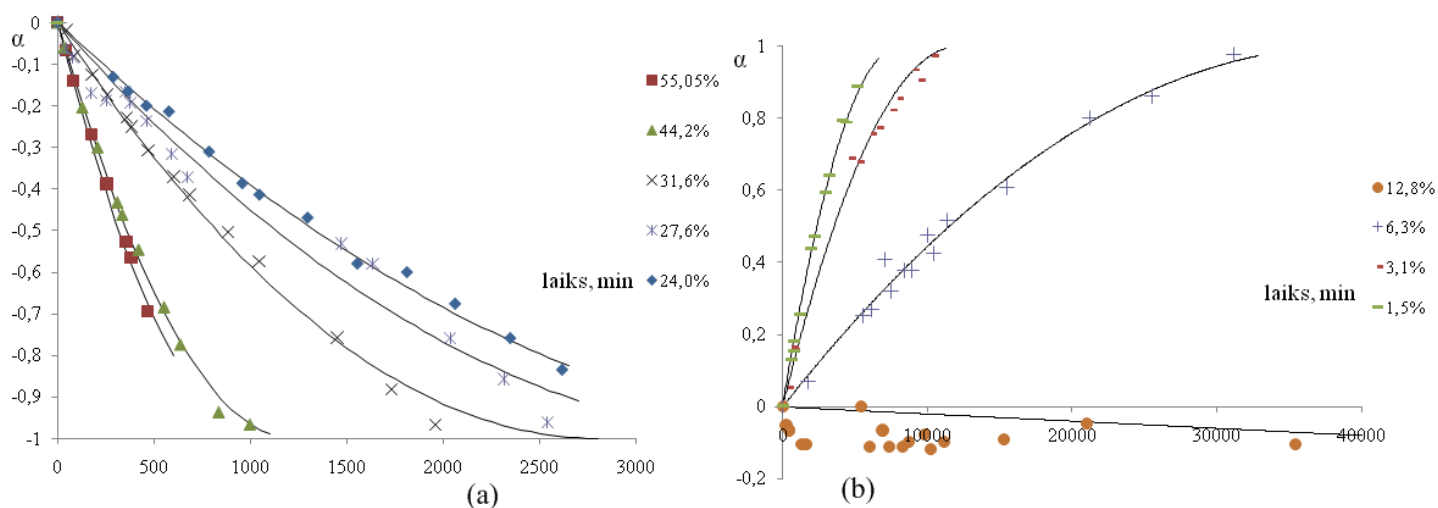
Katros apstākļos iegūtās ātruma konstantes atliek koordinātēs  $k - p$ , kur tām mēģina piemērot kādu matemātisku sakarību, lai iegūtu vienādojumu, ar kura palīdzību būtu iespējams noteikt līdzsvara ūdens tvaika spiediena vērtību. Šādi 3.13. attēlā parādīta kinētikas konstanšu atkarība no ūdens tvaika spiediena 25 ° un 35 °C temperatūrā. Arī šeit dehidratācijas procesam konstantes ir atliktas ar pozitīvām vērtībām, bet hidratācijas procesam – ar negatīvām vērtībām, lai gan šajā mehānismā negatīvas ātruma konstantes

nedod tādu pašu rezultātu kā pozitīvas. Šī iemesla dēļ šādas vērtības nav īsti korektas, taču tas ļauj ērti izprast procesa virzienu katrā punktā un mēģināt piemeklēt vienotu sakarību. Izvērtējot literatūrā pieejamos vienādojumus 1.24 – 1.28, var secināt, ka lineāra sakarība, kā tas ir 1.24 vienādojumā, neizpildās. Izvēloties starp vienādojumiem 1.25 – 1.28, var secināt, ka vienādojumi 1.25 un 1.27 ir simetriski gan pozitīvajā, gan negatīvajā apgabalā, kā tas nav ar eksperimentālajiem punktiem, tālab atliek izvēlēties starp vienādojumiem 1.26 un 1.28. Visos gadījumos izmanto vienādojumu 1.28, jo tas eksperimentālos punktus apraksta nedaudz labāk.

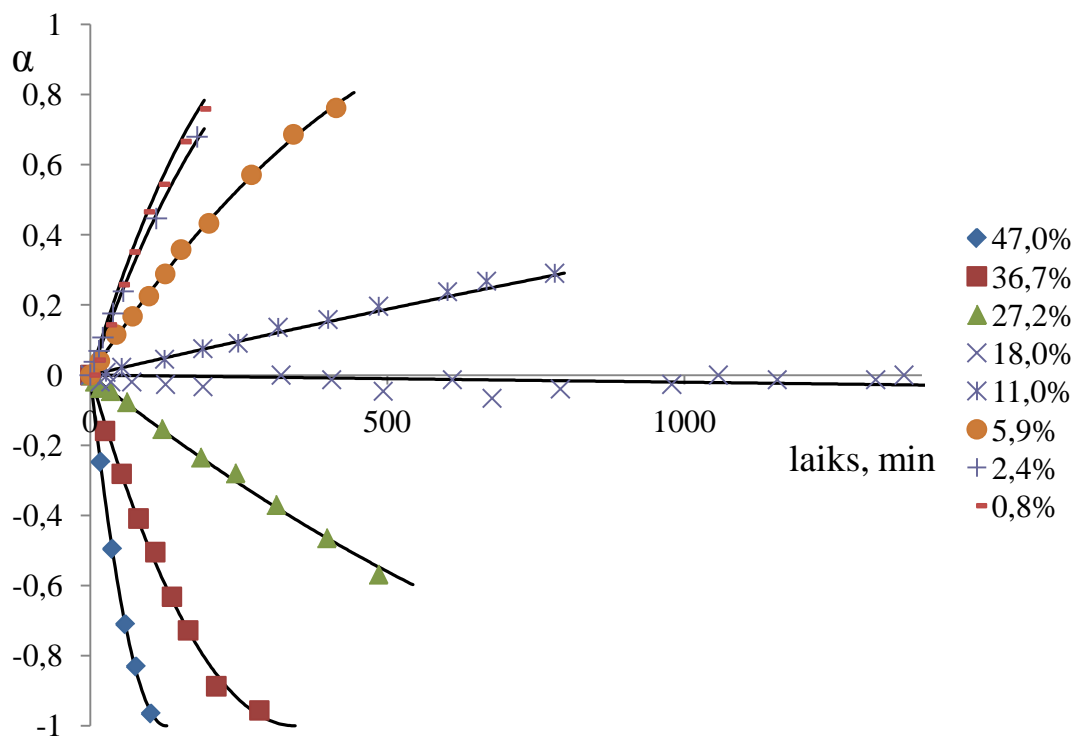


3.13. att. Hidratācijas un dehidratācijas ātruma konstanšu atkarība no ūdens tvaika spiediena 25 °C (a) un 35 °C (b) temperatūrā

Identiski kinētiskās līknes 5 °C, 45 °C un 55 °C temperatūrās var aplūkot 3.14., 3.15. un 3.16. attēlos, bet 3.17. attēlā parādīta ātruma konstantes atkarība no ūdens tvaika spiediena katrā temperatūrā.

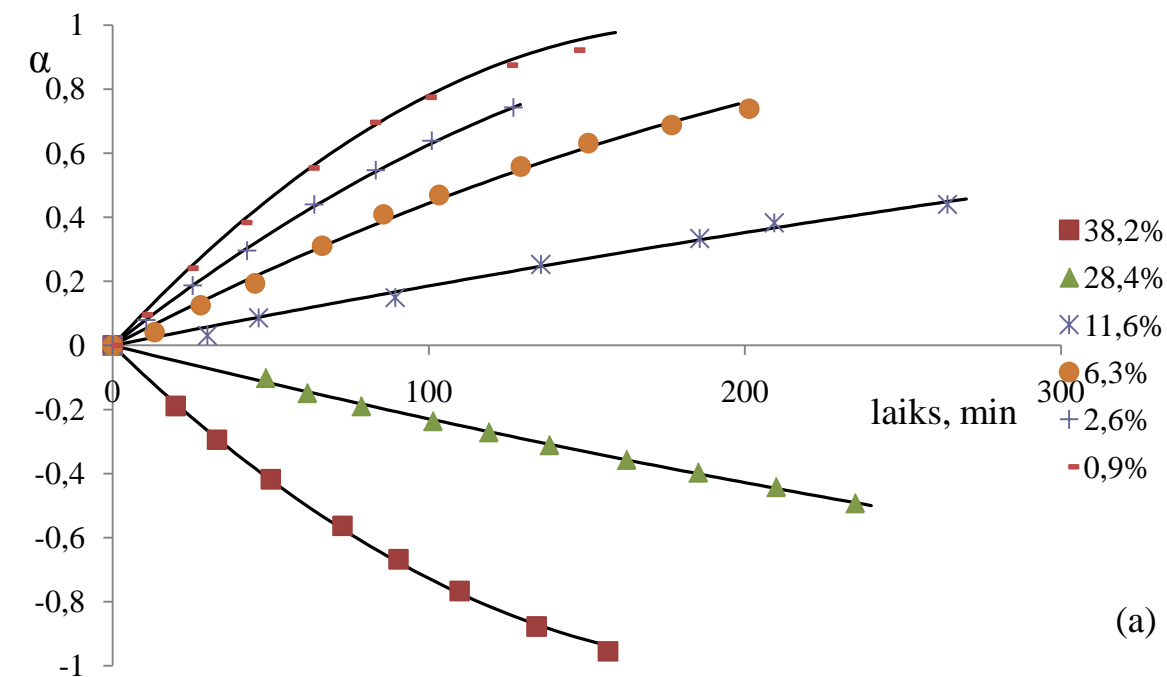


3.14. att. Kristālisko formu pārvēršanās pakāpe hidratācijas (a un b) un dehidratācijas (b) procesam 5 °C temperatūrā

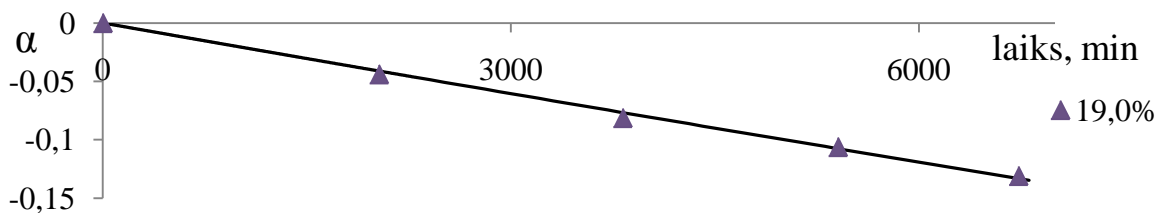


3.15. att. Kristālisko formu pārvēršanās pakāpe hidratācijas un dehidratācijas procesam

45 °C temperatūrā



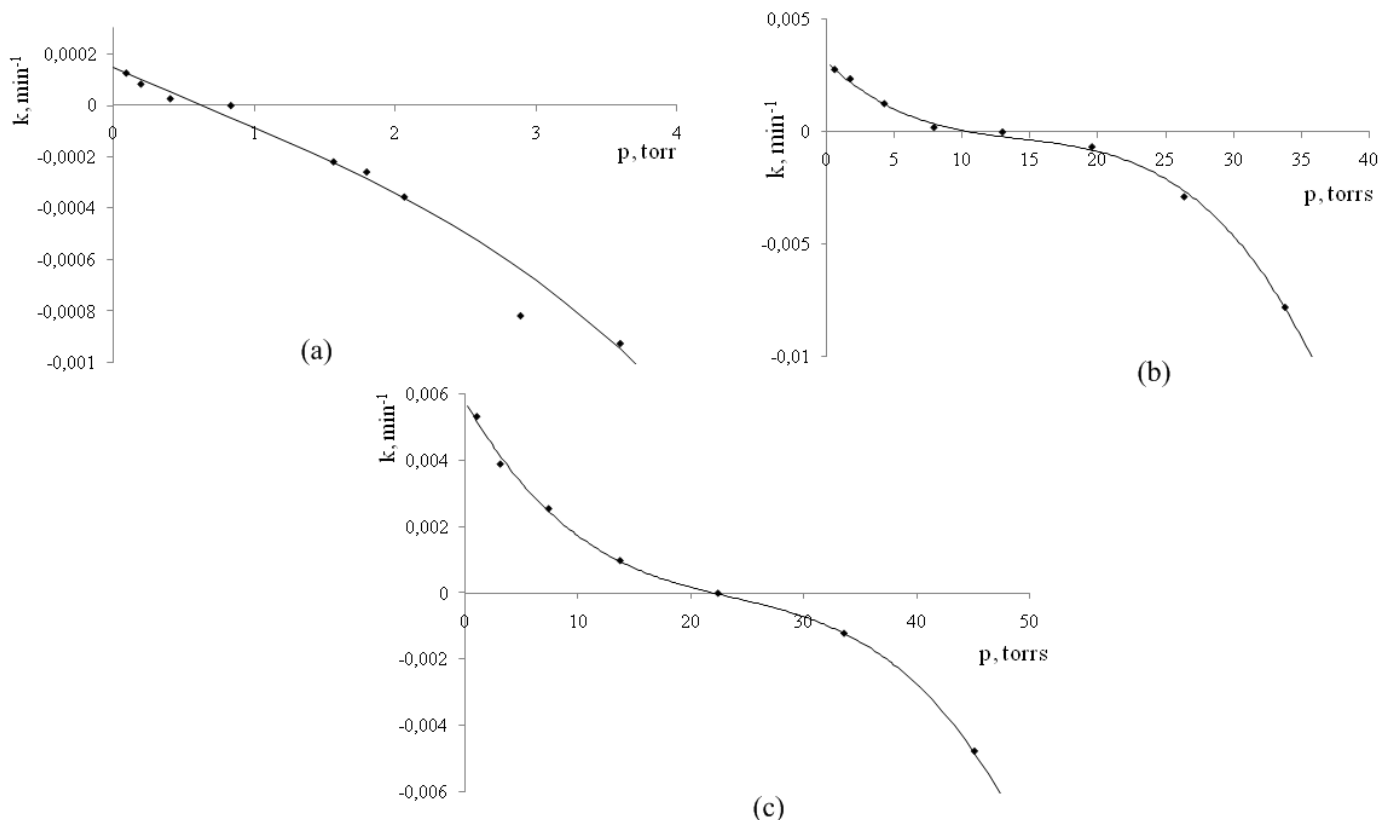
(a)



(b)

3.16. att. Kristālisko formu pārvēršanās pakāpe hidratācijas un dehidratācijas procesam.

55 °C temperatūrā tālu no līdzsvara spiediena (a) un tuvu līdzsvara spiedienam (b)



3.17. att. Hidratācijas un dehidratācijas ātruma konstanšu atkarība no ūdens tvaika spiediena 5 °C (a), 45 °C (b) un 55 °C (c) temperatūrā

Kā redzams no kinētiskajām līknēm 3.11., 3.12. un 3.14 – 3.16. attēlos un ātruma konstantēm 3.13. un 3.17. attēlos, ātrums palielinās gan mitrumam attālinoties no līdzsvara apstākļiem, gan arī palielinoties temperatūrai. Var novērot, ka 35 °C – 55 °C temperatūrā dehidratācija un hidratācija noris aptuveni vienādi ātri, taču zemākās temperatūrās dehidratācijas ātrums ir zemāks nekā hidratācijas. Īpaši labi tas redzams 5 °C temperatūrā, kur pie relatīvā mitruma 24%  $\alpha$  sasniedz 0,5 pēc aptuveni 1500 minūtēm, bet pie relatīvā mitruma 1,5% – pēc 2200 minūtēm. 55 °C temperatūrā process notiek ātrāk pie 0,9% relatīvā mitruma nekā pie 28,4% relatīvā mitruma.

Ja salīdzina temperatūras ietekmi uz ātrumu un kā atskaiti ņem  $\alpha = 0,5$ , tad pie aptuveni 2% relatīvā mitruma šādu pārvēršanos pakāpi 5 °C temperatūrā sasniedz 2200 minūtēs, 25 °C – 750 minūtes, 35 °C – 300 minūtes, 45 °C – 100 minūtes un 55 °C – 70 minūtēs, savukārt pie aptuveni 36% relatīvā mitruma šajās pašās temperatūrās – pēc 1000 minūtēm, 250 minūtēm, 100 minūtēm, 100 minūtēm un 70 minūtēm. Ir redzams, ka Van't Hofa likumība dehidratācijas procesā darbojas intervālā no 5 līdz 45 °C, bet hidratācijai – no 5 līdz 35 °C temperatūrai. Augstākās temperatūrās šis likums īsti neizpildās, kas varētu būt tamdēļ, ka ātrumu ietekmē arī citi faktori bez temperatūra.

3.13. un 3.17. attēlos redzamas ne tikai eksperimentālās ātruma konstantes, bet arī jau teorētiskās līnijas, kuras apraksta vienādojums 1.28, kura konstantes katrā no temperatūrām redzamas 3.9. tabulā. Šajos attēlos var redzēt, ka iegūtās līknes visos gadījumos labi apraksta eksperimentālos punktus, izņemot zemākās temperatūrās tuvu līdzsvara spiedienam vai 5 °C temperatūrā pie 2,9 toru spiediena. No visai sliktās atbilstības pašā līdzsvara ūdens tvaika spiediena tuvumā var secināt, ka arī vienādojums 1.28 nav ideāli piemērots eksperimentālo punktu aprakstīšanai, jo būtu nepieciešams vienādojums, kuram nulles tuvumā būtu lielāks apgabals, kur līkne gandrīz pieskārtos x asij, taču, tā kā literatūrā šāds vienādojums netika atrasts, par pareizu uzskatīja vienādojumu 1.28. Svarīgākā informācija 3.9. tabulā ir konstante  $p_0$ , kuras fizikālā jēga ir līdzsvara ūdens tvaika spiediens.

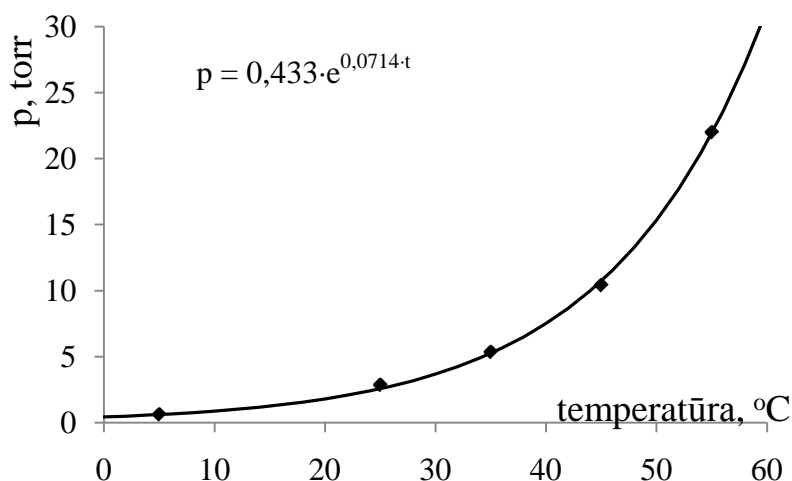
3.9. tabula

Vienādojuma 1.28 konstantes aplūkotajās temperatūrās

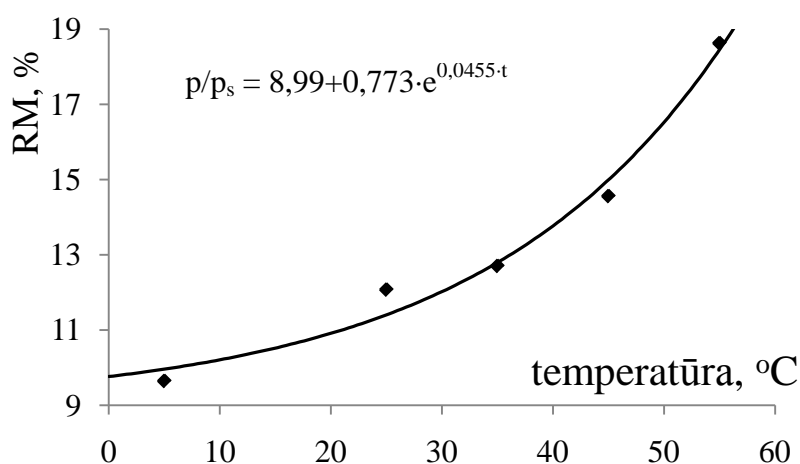
Temperatūra	A	B	C	$p_0$
5	$-2,30 \cdot 10^{-4}$	-	$-1,02 \cdot 10^{-5}$	0,631
25	$-1,15 \cdot 10^{-4}$	$5,93 \cdot 10^{-6}$	$-3,38 \cdot 10^{-6}$	2,87
35	$-7,50 \cdot 10^{-5}$	$1,48 \cdot 10^{-5}$	$-4,00 \cdot 10^{-6}$	5,36
45	$-1,08 \cdot 10^{-4}$	$9,45 \cdot 10^{-6}$	$-8,21 \cdot 10^{-7}$	10,4
55	$-8,20 \cdot 10^{-5}$	$1,55 \cdot 10^{-6}$	$-3,00 \cdot 10^{-7}$	22,0

Iegūtos līdzsvara ūdens tvaika spiedienus var atlikt atkarībā no temperatūras, un šos punktus apraksta eksponenciāls vienādojums, kā tas redzams 3.18. attēlā. Grafika konstantes iegūst, minimizējot starpību kvadrātu summu ar programmu *Excel Solver* identiski kā iepriekšējos gadījumos. Līdzīgi līdzsvara ūdens tvaika spiedienu iespējams izteikt arī relatīvā mitruma (RM) izteiksmē, kā tas redzams 3.19. attēlā. Arī šajā gadījumā punktus apraksta eksponenciāls vienādojums, taču tajā ir par vienu konstanti vairāk, kuras fizikālā jēga ir relatīvais mitrums, zem kura hidrāta pastāvēšana nav termodinamiski izdevīga jebkurā temperatūrā. Šajos vienādojumos  $p$  – līdzsvara ūdens tvaika spiediens, torr,  $p/p_s$  – relatīvais līdzsvara ūdens tvaika spiediens,  $t$  – temperatūra, °C. No abiem vienādojumiem var redzēt, ka koordinātēs  $p - t$  punktus var aprakstīt labāk nekā koordinātēs  $p/p_s - t$ .

Noteiktās līdzsvara relatīvā ūdens tvaika spiediena izmaiņas no 10% līdz 19% 50 °C intervālā ir visai nelielas, salīdzinot ar literatūrā iepriekš aplūkotiem savienojumiem, jo, piemēram, kofeīna hidrātam novērojamas izmaiņas par 20% RM 40 °C intervālā [31], bet zopiklona hidrātam – izmaiņas par 15% RM 30 °C intervālā [35].

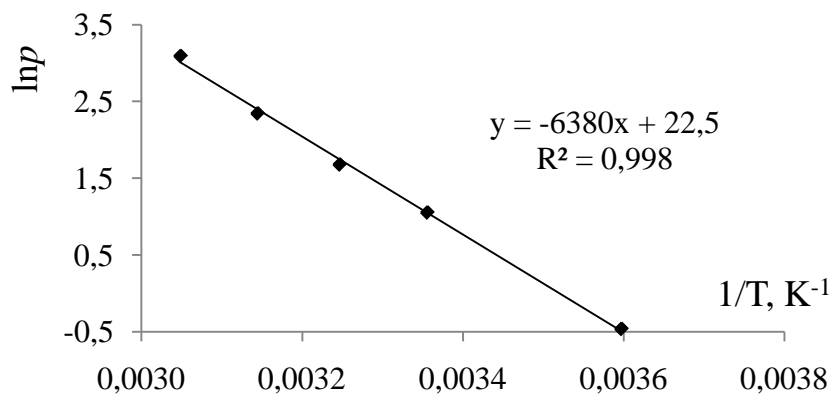


3.18. att. H un X formu līdzsvara tvaika spiediens koordinātēs p – T



3.19. att. H un X formu līdzsvara tvaika spiediens koordinātēs  $p/p_s$  – T

Ņemot vērā faktu, ka līdzsvara ūdens tvaika spiediena atkarību no temperatūras apraksta arī vienādojums 2.9, to var linearizēt koordinātēs  $\ln p - 1/T$  un tādejādi iegūt taisni, ko var redzēt 3.20. attēlā. Šīs taisnes virziena koeficients ir vienāds ar hidratācijas entalpijas dalījumu ar gāzu universālkonstanti, no kā var ērti izrēķināt, ka ksilazīna X formas hidratācijas entalpija ir  $(-53,0 \pm 1,4)$  kJ/mol, kas ir visai tuvs lielums literatūrā iepriekš aplūkotiem hidratācijas entalpijām [35,61].



3.20. att. H un X formu līdzsvara tvaika spiediens koordinātēs  $\ln p - 1/T$

### 3.4 Difraktogrammu indeksēšana un režģa parametru aprēķināšana

#### 3.4.1 Difraktogrammu indeksēšana

Difraktogrammu indeksēšanai izmanto tās datorprogrammas, kuras ir pieejamas un ar kurām iespējams sekmīgi un ērti uzsākt darbu ar pieejamo informācijas daudzumu. Ksilazīna hidroģēnhlorīda A formas indeksēšanai tiek lietotas visas programmas, un ar katru no tām iegūtie rezultāti un aprēķinu ilgumi redzami 3.10. tabulā. Šai indeksēšanai izmantota 4. pielikumā 11. attēlā redzamā difraktogramma.

Kā redzams, izmantojot lielāko daļu no šīm programmām, tiek iegūts viens un tas pats rezultāts: monoklīnā singonija, formulvienību skaits elementāršūnā ( $Z$ ) = 4. Vienīgais izņēmums ir divas no plaši lietotajām datorprogrammām – *ITO16*, kas dod daudz ne pārāk labus rezultātus triklijnā singonijā, un *TREOR90*, kas dod rezultātus monoklīnā singonijā, taču, izvērtējot pēc blīvuma, tas neatbilst ne  $Z = 4$ , ne  $Z = 8$ . Atšķirības pārējo programmu rezultātos galvenokārt saistītas ar elementāršūnas uzstādījumu. Starp šiem rezultātiem īsto izvēlēties var, atrodot tādu uzstādījumu, kuram ir visīsākie translācijas vektori un kuram izpildās kādi no sistemātiskajiem dzēšanās likumiem (skatīt 1.3. tabulu). Izvērtējot visus šos faktorus, var spriest, ka visprecīzāk A formas elementāršūnu apraksta rezultāts, ko iegūst, izmantojot programmas *TAUP*, *McMaill* un *TOPAS LP-S (T4 LP-S)*, savukārt ar programmām *TOPAS4 SVD (T4 SVD)*, *DICVOL* un *EXPO2004* iegūtos rezultātus ir jāpārreķina.

Ja salīdzina to, cik ērts un ātrs ir darbs ar programmām, visvienkāršākais darbs un rezultātu iegūšana ir programmā *Winplotr* pieejamajām programmām *DICVOL04*, *ITO16* un *TREOR90*, tāpat arī ar programmu *McMaill*. Tiesa gan ar *DICVOL04* iegūtos datus ir visērtāk analizēt, jo atsevišķi tiek izveidots rezultātu fails. Tāpat ar šīm 3 programmām iegūtajiem datiem ar datorprogrammu *Winplotr* iespējams noteikt arī simetrijas grupu (šajā gadījumā gan jāuzticas šīs programmas izvēlei, jo vizuāli par atbilstošāko simetrijas grupu pārliecināties nav iespējams) un salīdzināt eksperimentālo un no rezultātiem simulēto difraktogrammu. Darbs programmās *TOPAS4* un *Expo2004* ir grafiski nedaudz vienkāršāks nekā programmā *Winplotr*. Kā programmas *Expo2004* mīnusu var minēt to, ka ir sarežģīti veikt tālāku izvēli pašam, jo to veic dators, pārrakstot failus, ar kuriem būs tālāks darbs (struktūras aprēķināšanai).

## Ksilazīna hidrogēnhlorīda A formas indeksēšanas rezultātā iegūtie režģa parametri

Programma	Rezultāti	Laiks	a, Å	b, Å	c, Å	$\alpha$ , °	$\beta$ , °	$\gamma$ , °	V, Å <sup>3</sup>	M(N)
<i>TAUP</i>	31	30 s	11,5659	14,4317	8,6954	90,00	90,00	111,42	1351,12	19,78
<i>DICVOL04</i>	1	5 s	14,8551	8,7068	11,5788	90,00	115,10	90,00	1356,17	15,1
<i>McMail</i>	15	16 h	11,5704	8,7028	14,8533	90,00	115,11	90,00	1354,34	40,52
<i>CRYSFIRE</i> ( <i>DICVOL91</i> )	3	30 s	14,4300	8,6957	11,5635	90,00	111,41	90,00	1350,84	14,2
<i>ITO16</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>TREOR90</i>	1	6 s	22,3722	7,3920	14,4397	90,00	105,63	90,00	2299,70	8,0
<i>T4 SVD</i>	3000	20 s	14,4450	8,7011	11,6160	90,00	111,11	90,00	1353,89	13,36
<i>T4 LP-S</i>	195	2 h	11,5594	8,7006	14,8559	90,00	115,16	90,00	1352,37	13,62*
<i>EXPO2004</i>	80	30 s	14,4478	8,7036	11,5772	90,00	111,47	90,00	1354,79	19

\* - šeit un 3.11. tabulā *T4 LP-S* lieto nevis M(N), bet gan Rwp (svērtā atlikuma kļūda), tālab, jo mazāka šī vērtība, jo rezultāts labāks.

Darbs ar programmu *TOPAS4* ir ļoti ērts, īpaši ērti ir lietot *LP-S* funkciju, jo tajā nav jāveic refleksu izvēle, taču tas rada problēmas gadījumā, kad difraktogrammā ir kāds lieks reflekss. Salīdzinot tālāko darbību, *LP-S* funkcija ir daudz lēnāka un ar daudz mazāku iespēju izvērtēt rezultātus nekā funkcija *SVD*. Šajā gadījumā no 2 stundās iegūtajiem 195 rezultātiem tikai 8 ir patiesi, tālab iespējams, ka šis laiks ir optimālākais šīs programmas darbībai ar ļoti labas kvalitātes datiem samērā vienkārši indeksējamam gadījumam (tikai 2 no 9 programmām nedod īsto rezultātu). Tāpat šajā metodē jāizvēlas simetrijas grupa, ko monoklīnajai singonijai iesaka izvēlēties kā  $P1$ , kuras rezultāti ne vienmēr pārāk labi sakrīt ar patieso simetrijas grupu. Turpretī ar funkciju *SVD* var atņemt liekos refleksus un 20 sekundēs programma var iegūt 3000 rezultātus, no kuriem ērti var atlasīt rezultātus pēc parametra GOF (*Goodness-of-fit*, sakrīt ar  $M_n$ , vienādojums 1.32), tāpat ļoti ērti ir rezultātu pārvešana tālākai optimizēšanai un rezultātu sašķirošana pēc daudzkrāšiem elementāršūnu tilpumiem. Vienīgā funkcijas *LP-S* priekšrocība pār *SVD* ir tas, ka dati saglabājas teksta formātā vēlāk atveramā failā, kas nav iespējams funkcijā *SVD*.

Salīdzinoši programma *CRYSFIRE* (*DICVOL91* un *TAUP*) nav nekādas datu vizualizācijas iespējas, bet rezultātus var analizēt pašrocīgi un tālāk apstrādāt vizuāli ar speciāli šim nolūkam paredzēto programmu paku *LMGP*.

Salīdzinot ar Monte Karlo metodi darbojošās programmas *McMaille* un *TOPAS4*, *TOPAS4* ir ātrāks un dod vairāk rezultātu izvēles iespējas nekā *McMaille*, kurai nav rezultātu vizualizācijas iespējas.

Tāpat tiek veikta arī indeksēšana citām ksilazīna hidrogēnhlorīda kristāliskajām formām – H, X, Z, M un Y formām, taču šajā gadījumā izvēlēta tikai *Winplotr* paka, *TOPAS4* un H un Z formām arī *Expo2004* – šīs programmas sīkākai izpētei. Šo formu indeksēšanai izmantotās difraktogrammas var redzēt 4. pielikumā 12. un 13. attēlā. Šo kristālisko formu indeksēšanas rezultāti ar dažādām programmām redzami 3.11. tabulā. Arī šeit redzams tas, ka dažos no gadījumiem kāda no populārajām indeksēšanas programmām netiek galā ar difraktogrammas indeksēšanu – H, Z un Y formām tā ir programma *ITO*, bet M formai – *TREOR*. Tāpat arī viena un tā pati elementāršūna tiek uzdota ar dažādiem režģa parametriem, ko tabulā var redzēt kā atšķirīgus parametrus, bet vienādus elementāršūnas tilpumus.

M un Z formām, savukārt, parādās rezultāti, kuriem tilpumi atšķiras apmēram divas reizes – elementāršūnu daudzkrāšņi, starp kuriem jāizvēlas, optimizējot iegūtos rezultātus un piemeklējot katram refleksam īstās Millera indeksu vērtības.

Datorprogramma *TOPAS4* Z un X formām  $\beta$  leņķi uzdod mazāku par  $90^\circ$ , kā to nav pieņemts uzdot, tālab to var pārrēķināt, izmainot monoklīnās singonijas uzstādījumus.

## Ksilazīna hidrogēnchlorīda H, X, Z, M un Y formas indeksēšanas rezultātā iegūtie režģa parametri

Forma	Programma	Rezultāti	Laiks	a, Å	b, Å	c, Å	$\alpha$ , °	$\beta$ , °	$\gamma$ , °	V, Å <sup>3</sup>	M(N)
H	<i>DICVOL</i>	2	3 s	13,5469	8,7108	13,0367	90,00	108,59	90,00	1458,14	18,10
	<i>McMail</i>	20	14,5 h	13,0327	8,7112	13,5548	90,00	108,56	90,00	1458,89	63,53
	<i>TREOR</i>	2	5 s	13,5501	8,7062	13,0531	90,00	108,73	90,00	1458,34	12,00
	<i>T4-SVD</i>	3000	15 s	13,5280	8,7049	13,0341	90,00	108,60	90,00	1454,70	22,74
	<i>T4-LP-S</i>	200	1,5 h	15,4945	8,6960	13,0230	90,00	124,20	90,00	1451,22	11,01
	<i>EXPO2004</i>	15	10 s	13,5455	8,7114	13,0355	90,00	108,59	90,00	1457,97	42,00
X	<i>DICVOL</i>	1	4 s	13,4659	8,3395	12,0407	90,00	94,79	90,00	1347,44	9,00
	<i>McMail</i>	20	9,5 h	12,0303	8,3266	13,4443	90,00	94,87	90,00	1341,88	34,40
	<i>ITO</i>	1	10 s	13,4550	8,3350	12,0420	90,00	94,90	90,00	1345,45	8,30
	<i>TREOR</i>	2	5 s	24,0041	6,1434	14,5592	90,00	93,46	90,00	2143,06	6,00
	<i>T4-SVD</i>	3000	15 s	12,0286	8,3056	13,4576	90,00	85,00	90,00	1339,36	12,55
	<i>T4-LP-S</i>	220	1,5 h	12,0390	8,3241	13,4487	90,00	94,90	90,00	1342,81	16,32
Z	<i>DICVOL</i>	2	5 s	12,4224	11,6007	9,3433	90,00	97,31	90,00	1335,51	17,20
	<i>TREOR</i>	4	5 s	12,4596	11,6403	9,3629	90,00	97,32	90,00	1346,84	15,00
	<i>T4-SVD</i>	3000	15 s	12,4235	11,6040	9,3469	90,00	82,65	90,00	1336,36	18,26
	<i>T4-SVD</i>	3000	15 s	16,4586	11,5968	14,5431	90,00	106,18	90,00	2665,83	13,19
	<i>T4-LP-S</i>	248	2 h	9,3553	11,6148	12,4399	90,00	97,40	90,00	1340,46	10,74
	<i>EXPO2004</i>	50	10 s	12,4662	11,6526	9,3669	90,00	97,40	90,00	1348,62	13,00
M	<i>DICVOL</i>	2 – 10	10 s	15,9221	12,1030	14,1201	90,00	111,22	90,00	2536,60	6,60
	<i>ITO</i>	5	10 s	11,7800	14,8410	8,1500	90,00	101,59	90,00	1395,90	12,50
	<i>McMail</i>	20	16 h	11,7903	14,8720	8,1514	90,00	101,60	90,00	1400,09	15,42
	<i>T4-SVD</i>	3000	15 s	16,9439	8,7689	18,3565	90,00	96,20	90,00	2711,43	19,87
	<i>T4-LP-S</i>	730	9 h	13,6339	13,6960	15,7051	90,00	94,61	90,00	2923,12	5,64
Y	<i>DICVOL</i>	2	5 s	21,3881	8,8813	14,9812	90,00	95,69	90,00	2831,71	13,9
	<i>TREOR</i>	2	5 s	20,1903	21,3411	7,5687	90,00	117,99	90,00	2879,72	6,0
	<i>T4-SVD</i>	3000	15 s	21,4227	8,8904	14,9634	90,00	95,68	90,00	2835,91	9,7
	<i>T4-LP-S</i>	60	30 min	21,4198	8,8955	15,0008	90,00	95,70	90,00	2844,10	6,3

Līdzīgā veidā cenšas aprēķināt režģa parametrus arī solvātiem – SM, SH un THOS, taču tas nav sekmīgi, jo SM un SH ir pārāk nestabili un ātri sadalās, tālab tīrām formām iespējams iegūt tikai nekvalitatīvas difraktogrammas, taču THOS gadījumā difraktogrammā ir maz intensīvu refleksu, un iegūst dažādus rezultātus, kuriem nav iespējams piešķirt vienotu interpretāciju.

### 3.4.2 Režģa parametru optimizēšana

Ar datorprogrammu *TOPAS4* veic iegūto režģa parametru optimizēšanu, izmantojot Paulija metodi (skatīt 2.6 nodaļu), tādejādi pielāgojot iegūtos režģa parametrus eksperimentālajai difraktogrammai, izvērtējot pareizo šūnas uzstādījumu katrā no gadījumiem. Tāpat nonāk pie slēdziena par īsto simetrijas grupu katrā no gadījumiem, izvērtējot gadījuma rakstura dzēšanās esamību vai neesamību. Katrai kristāliskajai formai aprēķinātos režģa parametrus var apskatīt 3.12. tabulā, bet eksperimentālo difraktogrammu sakritību ar aprēķinātajām var redzēt 5. pielikuma 14. – 16. attēlā.

3.12. tabula

Ar programmu Topas4 optimizētie ksilazīna hidrogēnhlorīda kristālisko formu režģa parametri

Forma	a, Å	b, Å	c, Å	$\beta$ , °	V, Å <sup>3</sup>	Z	d	Simetrijas grupa	Rwp
A	11,5693 ±0,0013	8,7059 ±0,0009	14,8579 ±0,0015	115,151 ±0,006	1354,6 ±0,3	4	1,260	P2 <sub>1</sub> /c	10,635
H	13,5229 ±0,0006	8,6971 ±0,0004	13,0223 ±0,0006	108,598 ±0,003	1451,58 ±0,11	4	1,258	P2 <sub>1</sub> /c	8,741
X	12,036 ±0,003	8,3180 ±0,0016	13,449 ±0,002	94,895 ±0,009	1341,5 ±0,5	4	1,272	P2 <sub>1</sub> /c	14,405
Z <sub>1</sub>	12,4341 ±0,0014	11,6095 ±0,0014	9,3503 ±0,0010	97,395 ±0,008	1338,5 ±0,3	4	1,275	P2 <sub>1</sub> /m	8,363
Z <sub>2</sub>	16,497 ±0,002	11,6067 ±0,0018	14,551 ±0,003	106,169 ±0,009	2675,9 ±0,7	8	1,275	P2 <sub>1</sub>	9,374
M	16,945 ±0,006	8,7655 ±0,0019	18,357 ±0,004	96,182 ±0,013	2710,7 ±1,2	8	1,259	Cc	10,096
Y	21,420 ±0,004	8,8965 ±0,0013	15,001 ±0,003	95,693 ±0,009	2844,5 ±0,8	8	1,242	P2 <sub>1</sub> /c	6,376

Kā redzams no 3.12. tabulas, ksilazīna hidrogēnhlorīda A, H un X formas kristalizējas monoklīnās singonijas P2<sub>1</sub>/c simetrijas grupas veidā ar 4 formulvienībām vienā

elementāršūnā. Pēc Rwp vērtībām redzams, ka gan šīm, gan pārējām trim formām vērtības ir atbilstošas tādām, ka rezultātu un eksperimentālo datu sakritība ir laba. Sliktākā Rwp vērtība ir X formai, taču tam skaidrojums ir visai lielais difraktogrammas fons, ko ne pārāk labi apraksta izvēlētajā fona līnija (skatīt 5. pielikumu 14. att. (c)). A un H formām difraktogrammu sakritība ar simulētajiem rezultātiem ir jau labāka (skatīt 5. pielikumu 14. att. (a) un (b)). Ja salīdzina aprēķinātos H formas režģa parametrus un ar monokristālu metodi noteiktos [5], redzamas atšķirības par aptuveni 1% katram parametram, kas skaidrojams ar to, ka literatūrā lietotā temperatūra ir 100K, bet šajā darbā difraktogrammas uzņemtas laboratorijas apstākļos, kad difrakcijas aina mainās atomu siltumkustības rezultātā [25].

Z formai rezultātu izvērtēšana ir sarežģītāka. Tā iespējams kristalizējas monoklīnās singonijas  $P2_1/m$  simetrijas grupas veidā ar 4 formulvienībām vienā elementāršūnā vai arī monoklīnās singonijas  $P2_1$  simetrijas grupas veidā ar 8 formulvienībām vienā elementāršūnā. 5. pielikumā 15. attēlā redzamajās sakritības diagrammās redzams, ka patiesībā neviens no šiem rezultātiem nav ideāls, jo abos gadījumos ir kādas nepilnības. Jāpiebilst gan, ka refleksi pie  $10,8^\circ$ ,  $12,9^\circ$ ,  $13,8^\circ$  un  $15,9^\circ$  ir Y formai piederoši, kas liecina par nelieliem šīs formas piemaisījumiem paraugam. Ja izvēlas rezultātu ar 4 formulvienībām elementāršūnā, netiek skaidrots mazs reflekss pie  $6,2^\circ$ , kas nav pieļaujami. Turpretī, ja izvēlas rezultātu ar 8 formulvienībām elementāršūnā, šis reflekss tiek skaidrots, bet ir gadījuma rakstura dzēšanās Millera indeksiem 100,  $\bar{1}01$  un 011. Šāda gadījuma rakstura dzēšanās trim sākuma indeksiem arī nav izplatīta, kas ļauj apšaubīt arī šo rezultātu.

Līdzīga situācija ir ar M formu, kur arī iespējams aprēķināt divus rezultātus, kuru elementāršūnu tilpumi atšķiras apmēram divas reizes (skatīt tabulu 3.12.), taču šajā gadījumā izšķirties ir vieglāk, jo, ņemot ar *McMaill* aprēķinātos rezultātus, iegūst 5. pielikumā 16. attēlā (a) redzamo sakritības ainu, kurā nav indeksēts visai nozīmīgs reflekss pie  $15,0^\circ$ . Šī iemesla dēļ izvēlas M formu aprakstīt ar monoklīnās singonijas Cc simetrijas grupu ar 8 formulvienībām elementāršūnā (skatīt 5. pielikumu 16. att. (b)).

Y formu apraksta ar 8 formulvienībām elementāršūnā, un par pareizāko izvēlas  $P2_1/c$  simetrijas grupu (skatīt 5. pielikumu 14. att. (a)).

## SECINĀJUMI

1. Ksilazīna hidrogēnhlorīds eksistē četrus nesolvarēto formu A, X, M un Z veidā, monohidrāta H, pushidrāta Y un solvātu ar metilēnhlorīdu (SM), hloroformu (SH), tetrahloroglekli (THOS), tetrahloretāna (THS) un izopropanolu (SI) veidā.
2. Visas četras ksilazīna hidrogēnhlorīda nesolvatētās formas ir stabilas sausā gaisā laboratorijas temperatūrā, H forma ir stabila laboratorijas temperatūrā gaisā ar lielāku relatīvo mitrumu par 15%, pushidrāts īslaicīgi ir stabils laboratorijas apstākļos, taču neviens no solvātiem nav stabils ne sausā gaisā, ne laboratorijas gaisa mitrumā.
3. X un H formu savstarpējo pārvērtību dēļ šis pāris ir vienīgais, kur var aplūkot hidrāta – bezūdens formas līdzsvaru.
4. H un X formu kalibrēšanas grafiks, izmantojot rentgendifraktometriju, ir lineārs, taču reālā fāžu pārejā refleksu augstumu izmaiņas nav lineāras maisījuma sastāvam un slikti korelē savā starpā.
5. X un H formu līdzsvara ūdens tvaika spiediens 5 – 55 °C intervālā noteikts kā  $p = 0,433 \cdot e^{0,0714 \cdot t}$  jeb  $p/ps = 8,99 + 0,773 \cdot e^{0,0455 \cdot t}$ .
6. No H – X līdzsvara noteikta ksilazīna hidrogēnhlorīda hidratācijas entalpija ( $-53,0 \pm 1,4$ ) kJ/mol.
7. Visas sešas sekmīgi indeksētās ksilazīna hidrogēnhlorīda kristāliskās formas A, H, X, Z, M un Y pieder pie monoklinās singonijas. A, H un X kristalizējas  $P2_1/c$  simetrijas grupas veidā ar  $Z = 4$ . Z, Y un M elementāršūnā  $Z = 8$ , bet simetrijas grupa ir  $P2_1/c$ ,  $P2_1$  un Cc, attiecīgi.
8. Režģa parametru un simetrijas grupas noteikšanai un tālākai struktūras aprēķināšanai visērtākā ir maksas datorprogramma *TOPAS4*, ar kuru iegūtie rezultāti visos gadījumos ir pieņemami.

## IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. European pharmacopoeia, 4<sup>th</sup> edition. Council of Europe, Strasbourg, **2001**, pp. 2152-2153.
2. **Soback, R.** Residues of some veterinary drugs in animals and foods. *FAO Food and Nutrition Papers*, 1997, N **41**, 9, 149 p.
3. **Mikota S.K., Plumb D.C.** Xylazine HCl. Pieejams internetā: <http://www.elephantcare.org/Drugs> [atsauce 03.06.2008].
4. **Tikalova J.** Zpusob cistení monohydratu hydrochloridu 2-(2,6-dimethylphenylamino)-4H-5,6dihydro-1,3-thiazinu. CZ Pat. 255184. C.A., 1989; **111**, 15, 134176f.
5. **Veidis, M. V.; Orola, L.; Arajs, R.** N-(2,6-Dimethylanilino)-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazin-3-ium chloride monohydrate. *Acta Cryst.* 2008, N **E64**, o1062.
6. **Brittain, H.G.** *Polymorphism in pharmaceutical solids*. Basel : Marcel Dekker, Inc. 1999. 427 p.
7. **Hilfiker, R.** *Polymorphism: in the Pharmaceutical Industry*. Weinheim : Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, KGaA. 2006. 414 p.
8. **Haleblian, J.K.** Characterization of habits and crystalline modifications of solids and their pharmaceutical applications. *J Pharm Sci*, 1975, N **64**, 1269-1288.
9. **Rodríguez-Hornedo, N.** Cocrystals: Molecular Design of Pharmaceutical Materials. *Mol Pharmaceutics*. 2007, N **4**, 3, 299–300.
10. **Haleblian, J., Mccrone, W.** Pharmaceutical Application of Polymorphism. *J Pharm Sci*. 1969, N **58**, 911-929.
11. **Raw, A.S., Furness, M.S., Gill, D.S., Adams, R.C., Holcombe, F.O., Jr., Yu, L.X.** Regulatory considerations of pharmaceutical solid polymorphism in Abbreviated New Drug Applications (ANDAs). *Adv Drug Deliv Rev*, 2004, N **56**, 3, 397-414.
12. **Chen, S., Guzei, I.A., Yu, L.** New polymorphs of ROY and new record for coexisting polymorphs of solved structures. *J Am Chem Soc*, 2005, N **127**, 9881-9885.
13. **Bond, A.D., Boese, R., Desiraju, G.R.** On the polymorphism of aspirin: crystalline aspirin as intergrowths of two "polymorphic" domains. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2007, N **46**, 618-622.
14. **Kuhnert-Brandstätter, M.** Thermomicroscopy in the analysis of pharmaceuticals. Pergamon Press, Oxford, 1971, 420 p.

15. **Bernstein, J.** And another comment on pseudopolymorphism. *Cryst Growth Design* 2005, N **5**, 1661–1662.
16. **Brittain, H. G.** Polymorphism and solvatomorphsim 2005. *J Pharm Sci*, 2007, N **96**, 4, 705-728.
17. **Byrn, S.R., Pfeiffer, R.R., Stowell, J.G.** Solid-State Chemistry of Drugs. SSCI, West Lafayette, IN. 1999, 574 p.
18. **Reichardt, C.** Solvents and Solvent effect in in Organic Chemistry, 3rd edition, Wiley-VCH, Weinheim, 2002, 630 p.
19. **Vippagunta, S.R., Brittain H.G., Grant, D.J.W.** Crystalline solids. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, N **48**, 1, 3-26.
20. **Stoltz, M., Lötter, A. P., van der Watt, J.G.** Physical characterization of two oxyphenbutazone pseudopolymorphs. *J Pharm Sci*, 1988, N **77**,12, 1047–1049.
21. **Gerdil, R., Marsh, R. E.** On the arrangement of water molecules in the crystal structure of caffeine. *Acta Crystallogr, Sect. C*, 1960, N **13**, 166–167.
22. **Khankari, R.K.; Grant, D.J.W.** Pharmaceutical hydrates. *Thermochim Acta*, 1995, N **248**, 61-79.
23. **Jenkins R., Snyder R.L.** *Introduction to X-ray Powder Diffractometry*, New York : John Willey & Sons, inc., 1996, 404 p.
24. **Connolly J.R.** Introduction to X-ray Powder Diffraction, The University of Texas [atsauce 25.05.2008.]. Pieejams: <http://epswww.unm.edu>
25. **Pecharsky, V.K., Zavalij, P.Y.** Fundamentals of Powder Diffraction and Structural Characterization of Materials, Springer, New York, 2009, 741 p.
26. Dinnebier, R.E., Billinge, S.J.L. Powder Diffraction Theory and Practice. The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2008, 582 p.
27. **Monkhouse, D.C., van Campen, L.** Solid state reactions – theoretical and experimental aspects. *Drug Dev Ind Pharm*, 1984, N **10**, 8&9, 1175-1276.
28. **Šestak, G., Berrgren, G.** Study of the kinetics of the mechanism of solid-state reactions at increasing temperature. *Thermochim Acta*, 1971, N **3**, 1-12.
29. **Vlaev, L.T., Nikolova, M.M., Gospodinov, G.G.** Non-isothermal kinetics of dehydration of some selenite hexahydrates. *J Solid State Chem*, 2004, N **177**, 2663-2669.
30. **Hulbert, S.F.** Models for solid-state reactions in powdered compacts: a review. *J Br Ceram Soc*, 1969, N **6**, 11-20.

31. **Krzyzaniak, J.F., Williams, G.R., Ni, N.** Identification of phase boundaries in Anhydrate/Hydrate Systems, *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2007, N **5**, 1270-1281.
32. **Kitaoka, H., Ohya, K., Hokusui, H.** Thermal dehydration of Nafargel hydrochloride hydrate at controlled water vapor partial pressures, *Chem. Pharm. Bull.* 1995, N **43**, 1744 – 1750.
33. **Han, J., Suryanarayanan, R.** A method for the rapid evaluation of the physical stability of pharmaceutical hydrates, *Thermochimica Acta*. 1999, N **329**, 163 – 170.
34. **Greenspan, L.** Humidity fixed points of binary saturated aqueous solutions, *J. Res. Nat Bureau Stand*, 1977, N **81A**, 89-96.
35. **Blumberga, A., Actiņš, A.** Zopiklona kristālisko modifikāciju termodinamiskā stabilitāte. *Latvijas Ķīmijas žurnāls*. 2005, N **2**, 150-158.
36. **Ticehurst, M.D., Storey, R.A., Watt, C.** Application of slurry bridging experiments at controlled water activities to predict solid state conversion between anhydrous and hydrated forms using theophylline as a model drug, *Int J Pharm*, 2002, N **247**, 1 - 10.
37. **Han, J., Suryanarayanan, R.** Influence of environmental conditions on the kinetics and mechanism of dehydration of carbamazepine dehydrate, *Pharm Dev Technol* 1998, N **3**, 587 – 596.
38. **Bergmann, J., Le Bail, A., Shirley, R., Zlokazol, V.** Renewed interest in powder diffraction data indexing. *Z Kristallogr*, 2004, N **219**, 783-790.
39. **David, W.I.F., Shankland, K., McCusker, L.B., Baerlocher, Ch.** Structure determination from powder diffraction data. Oxford University Press, New York, 2006, 337 p.
40. **Shirley, R.** Progress in Automatic Powder Indexing. Seventh European Powder Diffraction Conference (EPDIC-7), Barcelona, Spain, 2000.
41. **Sedmalis, U., Šperberga, I.** Kristalogrāfija un kristālķīmija. RTU izdevniecība, Rīga, 2006, 214 lpp.
42. **Shirley, R.** Overview of powder-indexing program algorithms (history and strengths and weaknesses). Commission on Crystallographic Computing, Newsletter, 2003, N **2**, 48-54.
43. **Миркин Л.И.** Рентгеноструктурный анализ, индексирование рентгенограмм, Москва : Наука, ,1981, 496 стр.
44. *Diffra plus TOPAS Version 4.0 Tutorial*. Karlsruhe, Germany : Bruker advanced x-ray solutions. 2008, 118 p.

45. *D8 Advance D8 Discover Series 2 x-ray diffractometer, user's manual*. Karlsruhe, Germany : Bruker advanced x-ray solutions. 2005, 2/3 p.
46. *Lange's Handbook of Chemistry, 15th edition*, Dean, J.A. New York : McGraw-Hill Professional, 1999. 1466 p.
47. **de Levie R.** How to use Excel® in analytical chemistry and in general scientific data analysis. Cambridge, Cambridge University press, 2004, 500p.
48. **Atkins P., de Paula J.** *Atkins' Physical chemistry, 8th edition*, Oxford : Oxford University press, 2008, 1640 p.
49. Computer program suite Fullprof. :Rodriguez-Carvajal, J. [Atsauce 14.05.2009.] Pieejama internetā: <http://www.ill.eu/sites/>
50. CRYSFIRE: Powder Indexing System for DOS/Windows. Shirley, R. Et al. [Atsauce 14.05.2009.] Pieejams internetā: <http://www.ccp14.ac.uk/tutorial/crys/>
51. Computer program McMaile v4.00. Le Bail, A. GNU. [Atsauce 14.05.2009.] Pieejams internetā: <http://www.cristal.org/>
52. Computer program Expo2004. Institutio de Crystallografia, Italy. [Atsauce 14.05.2009.] Pieejams internetā: <http://www.ic.cnr.it/>
53. **Boultif, A., Louër, D.** Powder pattern indexing with the dichotomy method. *J Allp Cryst*, 2004, N **37**, 724-731.
54. **Roisnel, T., Rodríguez-Carvajal, J.** WinPLOTTR: WinPLOTTR: a Windows tool for powder diffraction patterns analysis. Pieejams programmā Winplotr.
55. **Le Bail, A.** Monte Carlo indexing with McMaille. *Powder Diffraction*, 2004, N **19**, 3, 249-254.
56. **Coelho, A.A.** Indexing of powder diffraction patterns by iterative use of singular value decomposition. *J Allp Cryst*, 2003, N **36**, 86-95.
57. **Coelho, A., Kern, A.** Discussion of the indexing algorithms within TOPAS. CPD Newsletter, 2005, N **32**, 43-45.
58. *Handbook of chemistry and physics, 59th edition*, Boca Raton, Florida : CRC Press, , 1979, E146-E147
59. **Burns, T.B., Danzer, K., Townshend, A.** Use of terms „recovery” and „apparent recovery” in analytical procedures. *Pure Appl Chem*, 2002, N **74**, 2201-2205.
60. **Takeris, S.** Eksperimentālo rezultātu matemātiskā apstrāde, Latvijas universitāte, Rīga, 2005, 50 lpp.
61. **Veldre, K.** Moderno datu apstrādes metožu pielietošana detomidīna un medetomidīna kristālisko formu pētījumos : maģistra darbs. LU Ķīmijas fakultāte. Rīga : Latvijas Universitāte, 2008. 64 lpp.

# 1. Pielikums. Cietās fāzes kinētiskie modeļi

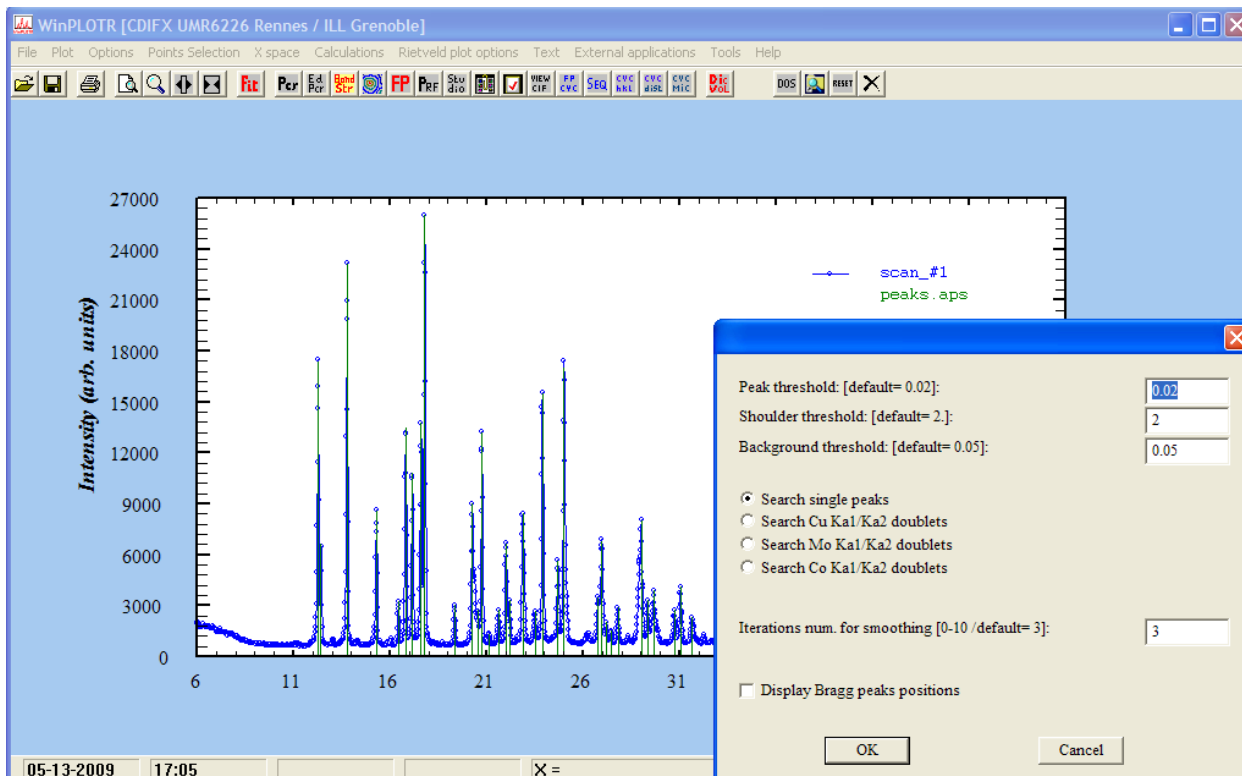
1. tabula

## Cietās fāzes reakciju kinētiskie modeļi

Simbols	$f(\alpha)$	$g(\alpha)$	Mehānisms
Kristalizācijas centru augšanas modeļi			
$A_1, F_1$	$1 - \alpha$	$-\ln(1 - \alpha)$	Pirmās pakāpes mehānisms
$A_{3/2}$	$(1 - \alpha)[- \ln(1 - \alpha)]^{1/3}$	$\frac{3}{2}[- \ln(1 - \alpha)]^{2/3}$	Avrami-Jerofējeva vienādojums ( $n = 1,5$ )
$A_2$	$(1 - \alpha)[- \ln(1 - \alpha)]^{1/2}$	$2[- \ln(1 - \alpha)]^{1/2}$	Divdimensionāls kristālu augšanas mehānisms (Avrami v-jums)
$A_3$	$(1 - \alpha)[- \ln(1 - \alpha)]^{2/3}$	$3[- \ln(1 - \alpha)]^{1/3}$	Trīsdimensionāls kristālu augšanas mehānisms (Avrami v-jums)
$A_4$	$(1 - \alpha)[- \ln(1 - \alpha)]^{3/4}$	$4[- \ln(1 - \alpha)]^{1/4}$	Avrami-Jerofējeva vienādojums ( $n = 4$ )
$A_u$	$\alpha(1 - \alpha)$	$\ln\left[\frac{\alpha}{1 - \alpha}\right]$	Prouta-Tompkinsa vienādojums
Fāžu robežvirsmas modeļi			
$R_1$	$(1 - \alpha)^0$	$\alpha$	Nulltās pakāpes mehānisms
$R_2$	$(1 - \alpha)^{1/2}$	$2\left[1 - (1 - \alpha)^{1/2}\right]$	Divdimensionāls fāžu robežvirsmas mehānisms
$R_3$	$(1 - \alpha)^{2/3}$	$3\left[1 - (1 - \alpha)^{1/3}\right]$	Trīsdimensionāls fāžu robežvirsmas mehānisms
Difūzijas modeļi			
$D_1$	$\frac{1}{\alpha}$	$\frac{\alpha^2}{2}$	Viendimensionāls difūzijas mehānisms
$D_2$	$\frac{1}{-\ln(1 - \alpha)}$	$\alpha + (1 - \alpha)\ln(1 - \alpha)$	Divdimensionāls difūzijas mehānisms
$D_3$	$\frac{(1 - \alpha)^{2/3}}{1 - (1 - \alpha)^{1/3}}$	$\frac{3}{2}\left[1 - (1 - \alpha)^{1/3}\right]^2$	Trīsdimensionāls difūzijas mehānisms (Jandera v-jums)
$D_4$	$\frac{(1 - \alpha)^{1/3}}{1 - (1 - \alpha)^{1/3}}$	$\frac{3}{2}\left[1 - \frac{2}{3}\alpha - (1 - \alpha)^{2/3}\right]$	Trīsdimensionāls difūzijas mehānisms (Ginstilinga-Brenšteina v-jums)
$D_5$	$\frac{(1 - \alpha)^{5/3}}{1 - (1 - \alpha)^{1/3}}$	$\frac{3}{2}\left[(1 - \alpha)^{-1/3} - 1\right]^2$	Zuravļeva-Lesokhina-Tempelmana vienādojums
$D_6$	$\frac{(1 + \alpha)^{2/3}}{(1 + \alpha)^{1/3} - 1}$	$\frac{3}{2}\left[(1 + \alpha)^{1/3} - 1\right]^2$	Komatsu-Uemura jeb anti-Jandera vienādojums

Simbols	$f(\alpha)$	$g(\alpha)$	Mehānisms
Pakāpes vienādojumi			
$P_{3/2}$	$\alpha^{-1/2}$	$\frac{2}{3}\alpha^{3/2}$	Pakāpes modelis
$P_2$	$\alpha^{1/2}$	$2\alpha^{1/2}$	Pakāpes modelis
$P_3$	$\alpha^{2/3}$	$3\alpha^{1/3}$	Pakāpes modelis
$P_4$	$\alpha^{3/4}$	$4\alpha^{1/4}$	Pakāpes modelis
$\mathcal{D}_5$	$\alpha$	$\ln\alpha$	Eksponenciālais modelis
Citi vienādojumi			
$F_{3/2}$	$(1-\alpha)^{3/2}$	$2\left[(1-\alpha)^{-1/2}-1\right]$	Vienarpuspakāpes kinētika
$F_2$	$(1-\alpha)^2$	$\frac{\alpha}{(1-\alpha)}$	Otrās pakāpes kinētika
$F_n$	$(1-\alpha)^n$	$\frac{1-(1-\alpha)^{1-n}}{1-n}$	$n$ -tās pakāpes kinētika

## 2. Pielikums. Darbs ar indeksēšanas programmām



### 1. att. Darbs ar programmu Winplotr

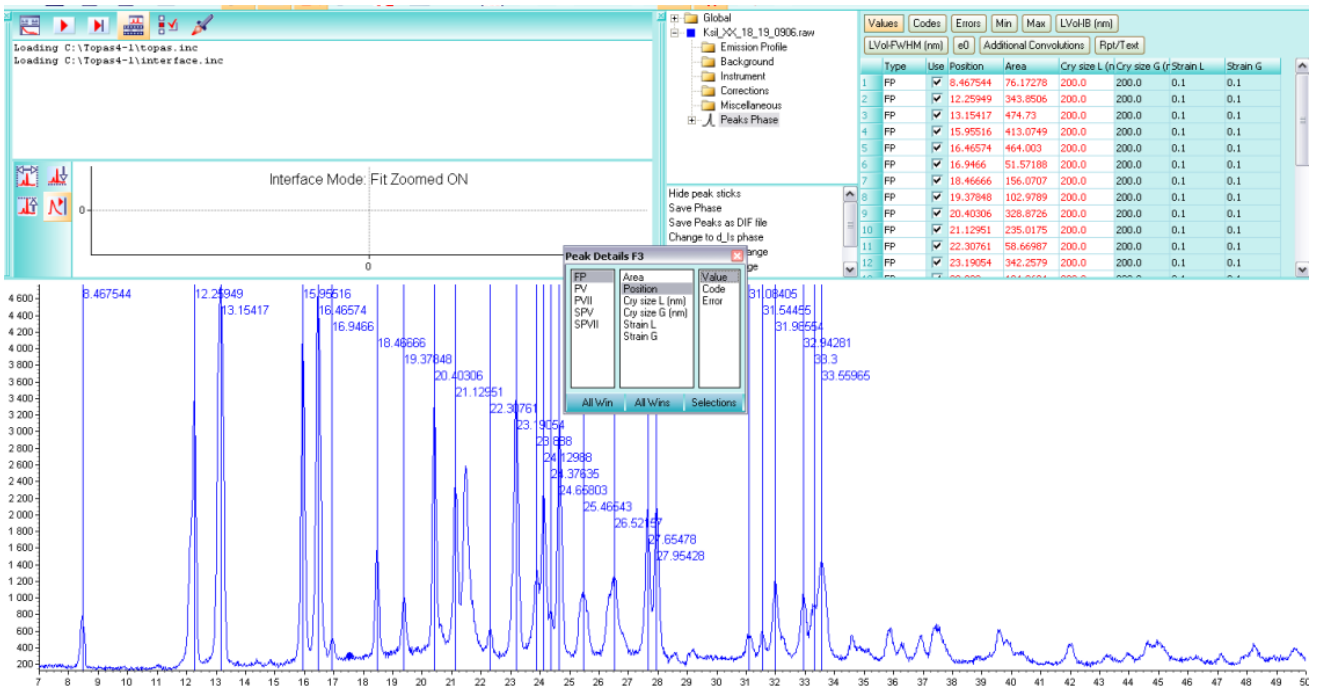
This block contains three screenshots of software input parameter dialog boxes:

- Input parameters for DICVOL:**
  - Title: H\_forma, Nosaukums
  - NUMBER OF LINES USED: 26, Izmantoto līniju skaits
  - SPACING DATA: 2-theta angle in degrees (selected), Refleksu uzdošanas veids
  - TESTED CRYSTAL SYMMETRY: monoclinic (checked), Aplūkotās singonijas
  - UNIT CELL LIMITS: Režģa parametru robežas, Amax (Å): 25, Bmax (Å): 25, Cmax (Å): 25, BEmin (°): 90, BEmax (°): 125
  - EXPERIMENTAL PARAMETERS: Eksperimentālie parametri, Wavelength (Å): 1.54180, Mol. weight (g): 0, Density (g/cm3): 0, Density error: 0
  - DICVOL PARAMETERS: Augstākā pieļaujamākļūda, Zemākais pieļaujamais F(N) indekss, Data absolute error (EPS): 0.03, Lower figure of merit (FOM): 5
  - Max. number of impurity lines (eg 3 or -3): 0, Maksimālais pieļaujamais neindeksēto līniju skaits
  - Zero shift refinement (checked), Nobīdes pa X asi
- Input parameters for TREOR:**
  - Title: H\_forma, Nosaukums
  - Spacing data type: 2-theta angle in degrees (selected), Refleksu uzdošanas veids
  - Unit cell limits: Režģa parametru robežas, VOLmax (Å3): 2500, BETAmax (°): 125, Cell edge max (Å): 25
  - Experimental parameters: Eksperimentālie parametri, Wavelength (Å): 1.54180, zero\_shift: 0
  - Figure of merit as stop limit: MERIT: 10, Zemākais pieļaujamais F(N) indekss
- Input parameters for McMaille:**
  - Title: Nosaukums
  - EXPERIMENTAL PARAMETERS: Wavelength (Å): 1.54059994, zero\_shift: 0
  - Eksperimentālie parametri

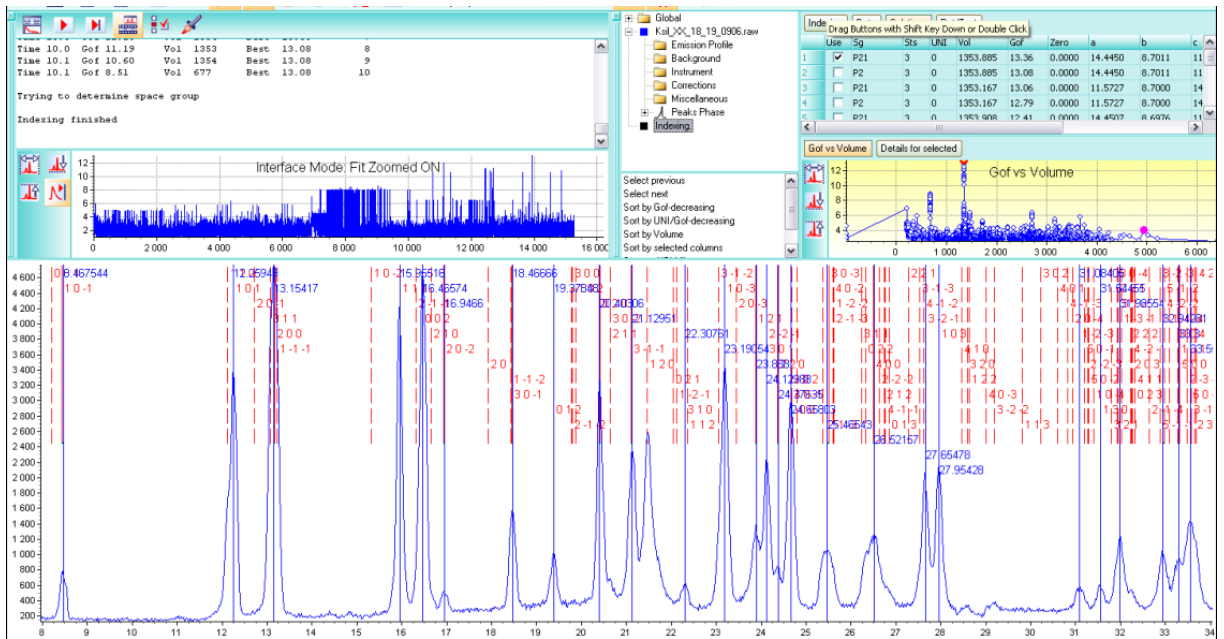
### 2. att. Refleksu saglabāšana programmām DICVOL, ITO, TREOR, McMaille



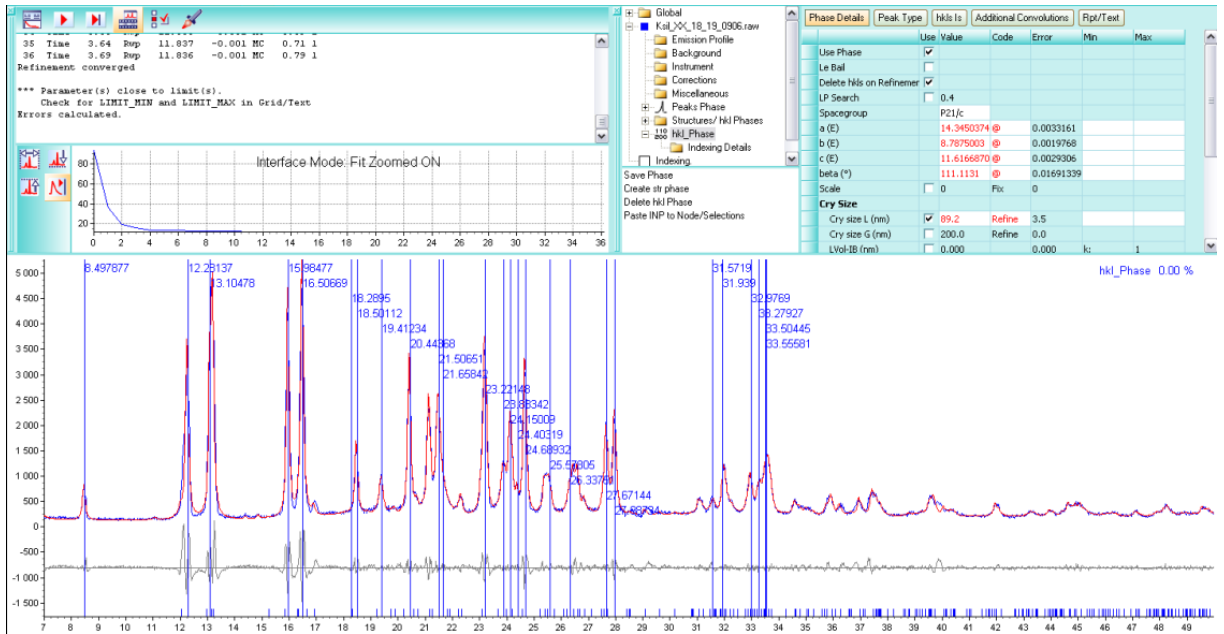
### 3. att. Programmu DICVOL, ITO, TREOR, McMaille ievades faili



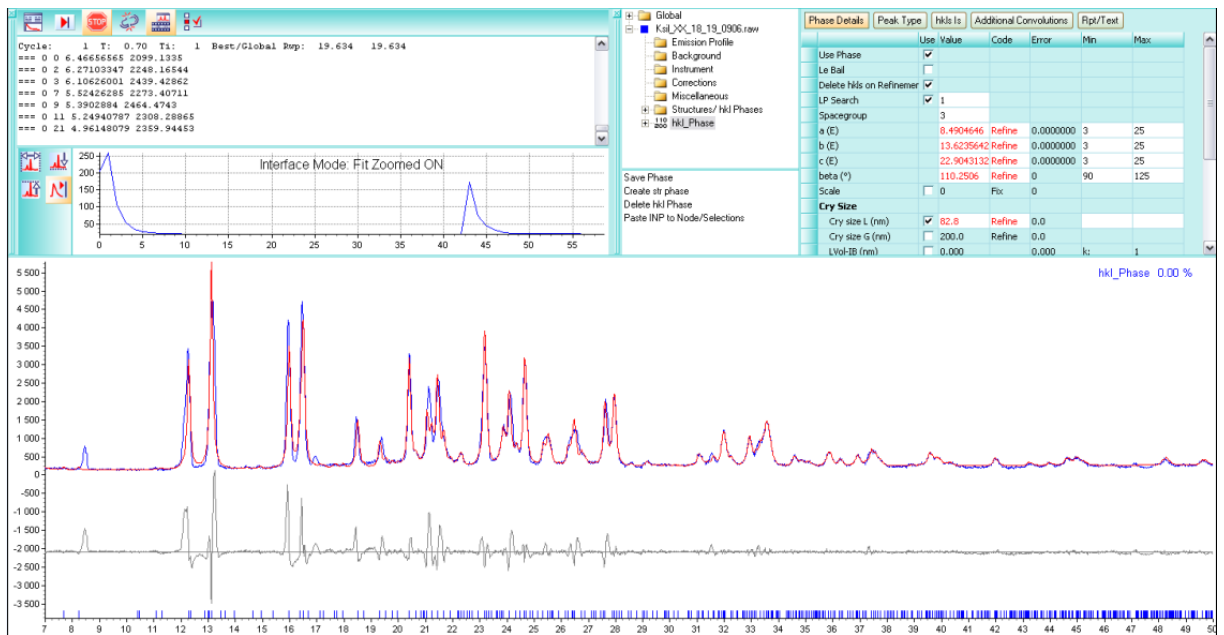
### 4. att. Refleksu meklēšana un papildus refleksu ievadīšana programmā TOPAS4



5. att. Režģa parametru izvēle programmā TOPAS4

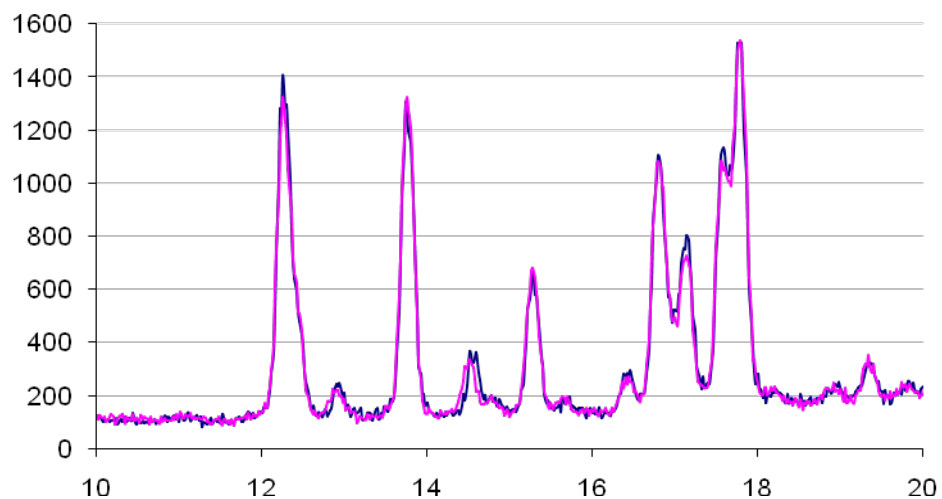


6. att. Režģa parametru optimizēšana programmā TOPAS4

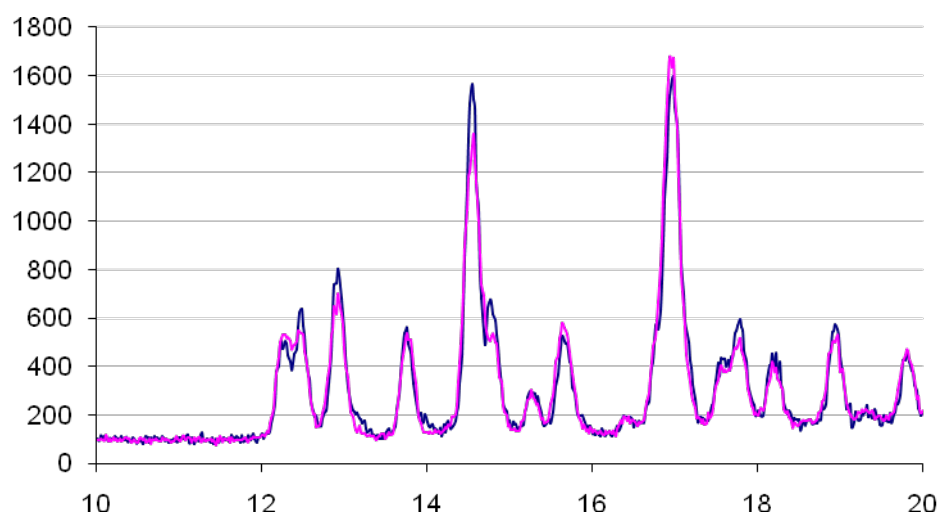


7. att. Režģa parametru meklēšana programmā TOPAS4 ar LP-S funkciju

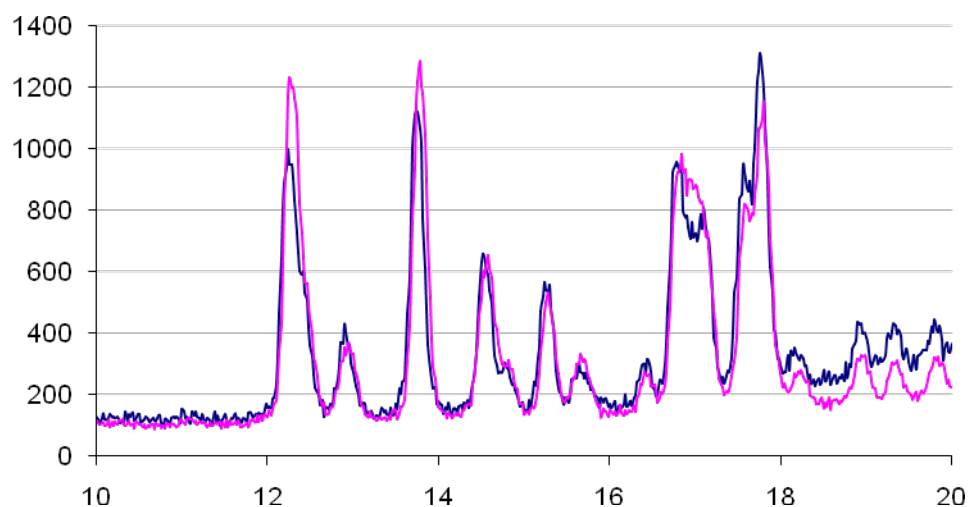
### 3. Pielikums. Ar pilna profila metodi simulētās un eksperimentālās difraktogrammas



8. att. Simulētās difraktogrammas sakrītība ar eksperimentālo ar labāko sakrītību

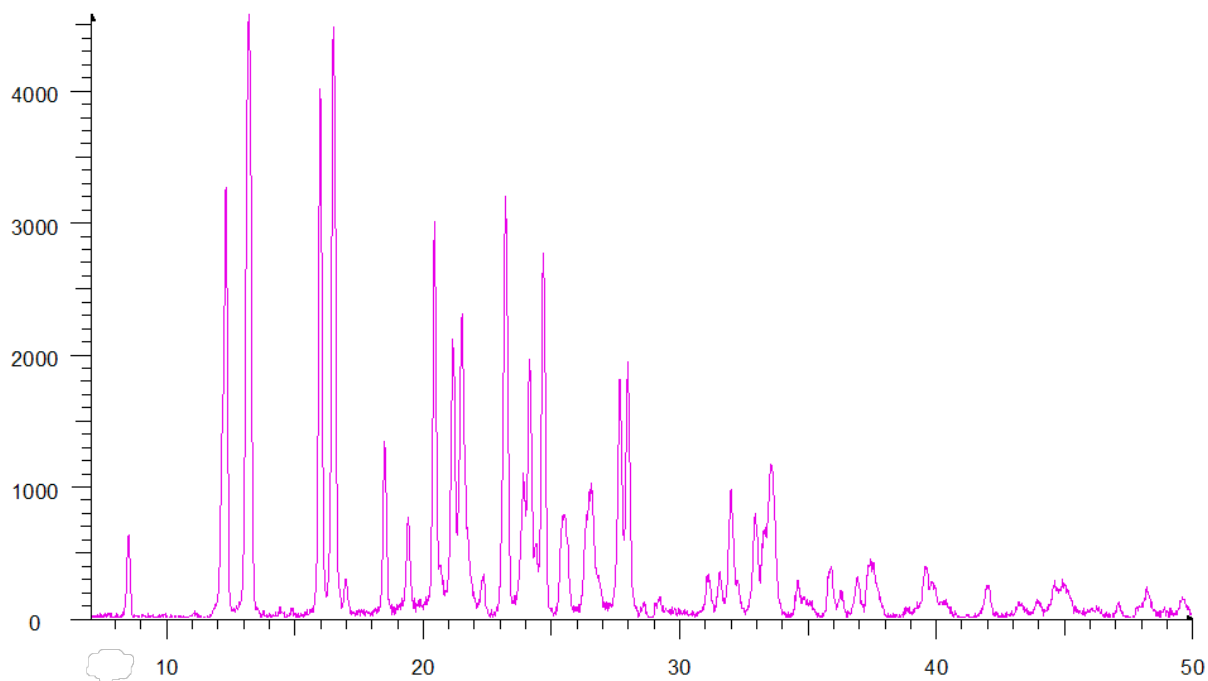


9. att. Simulētās difraktogrammas sakrītība ar eksperimentālo ar vidēju sakrītību

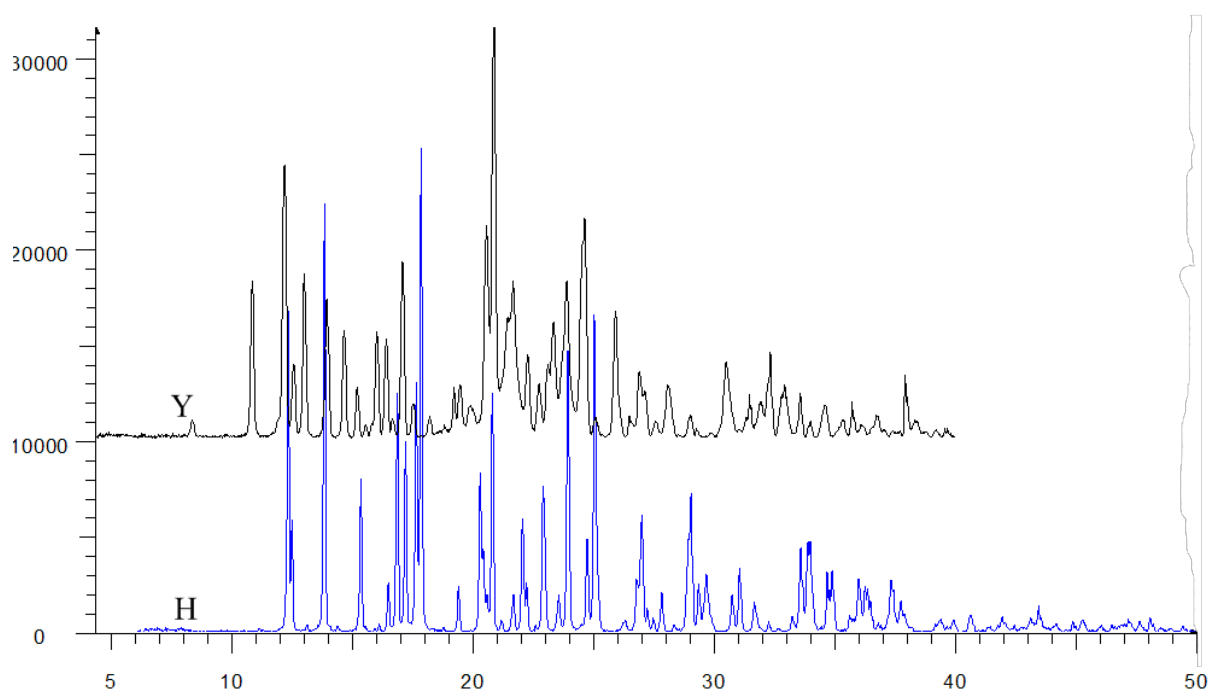


10. att. Simulētās difraktogrammas sakrītība ar eksperimentālo ar sliktāku sakrītību

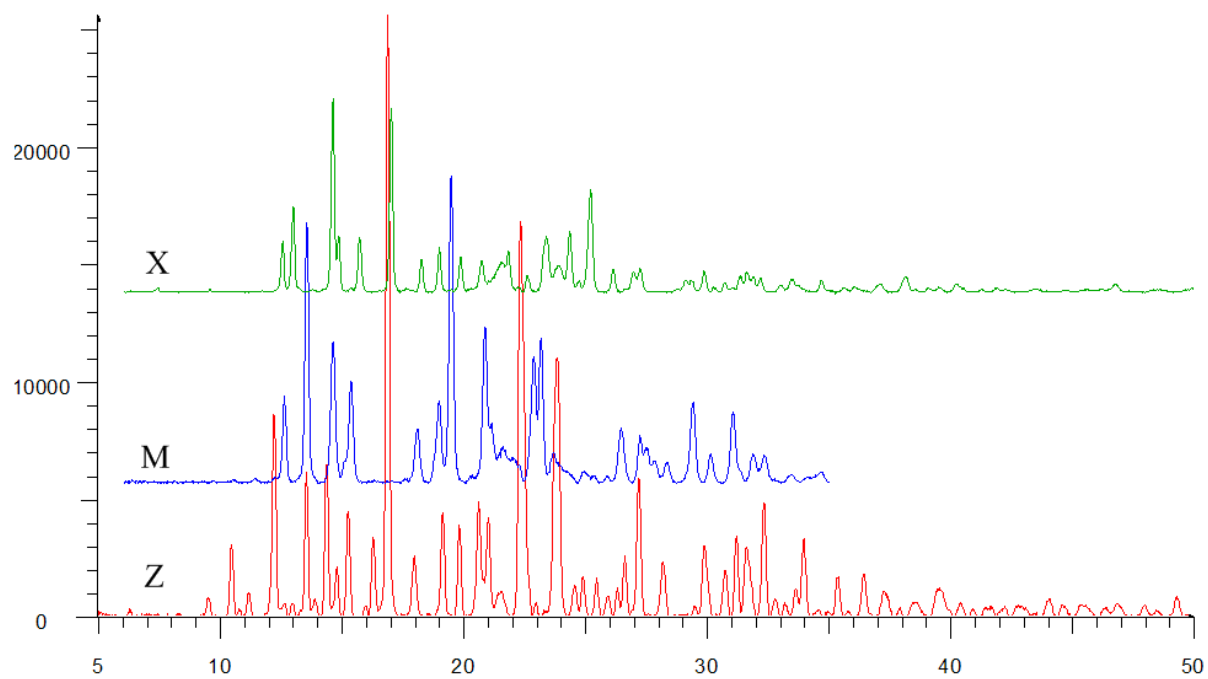
#### 4. Pielikums. Indeksēšanā izmantotās difraktogrammas



11. att. Indeksēšanā izmantotā A formas difraktogramma

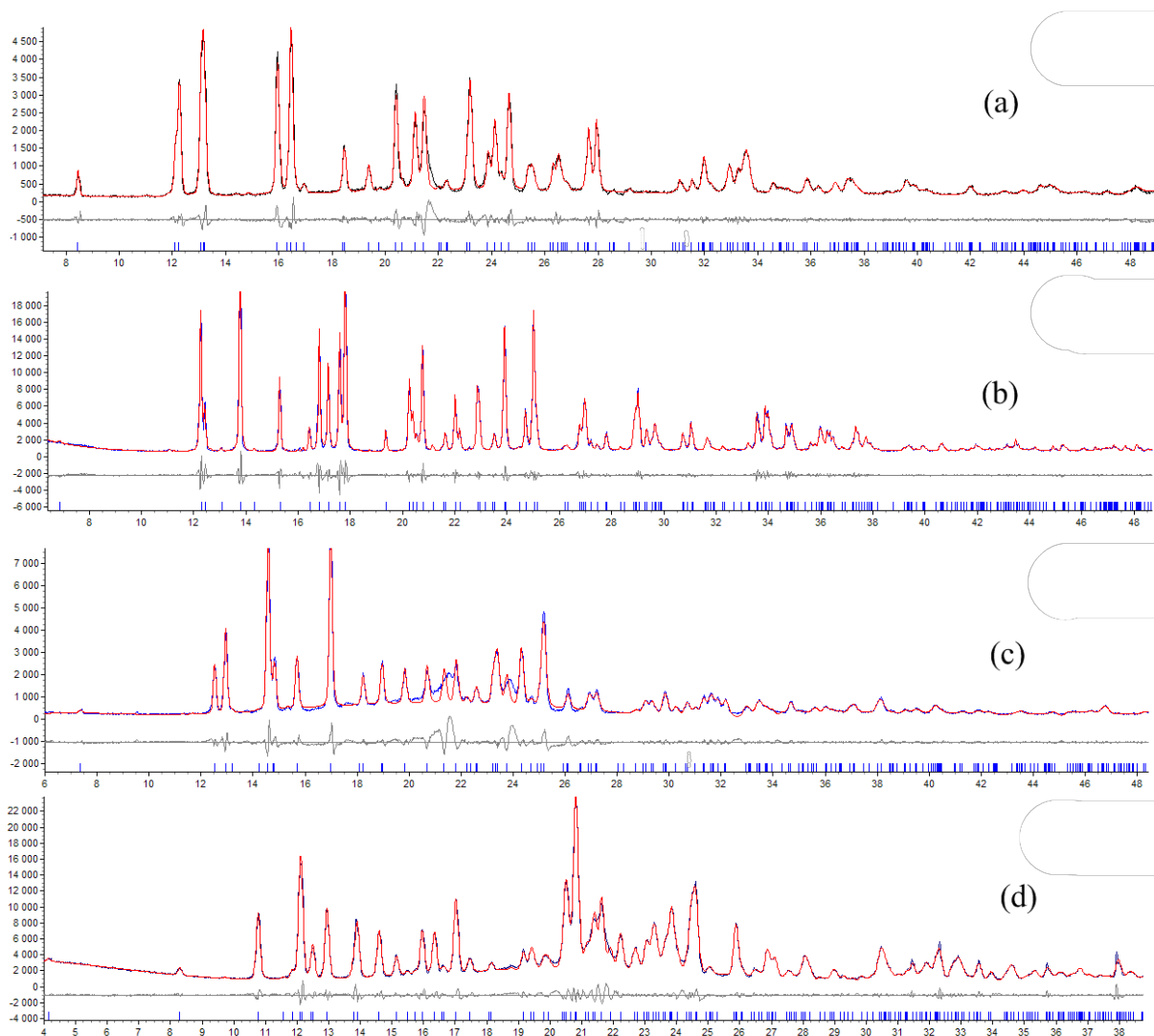


12. att. Indeksēšanā izmantotā H un Y formu difraktogrammas

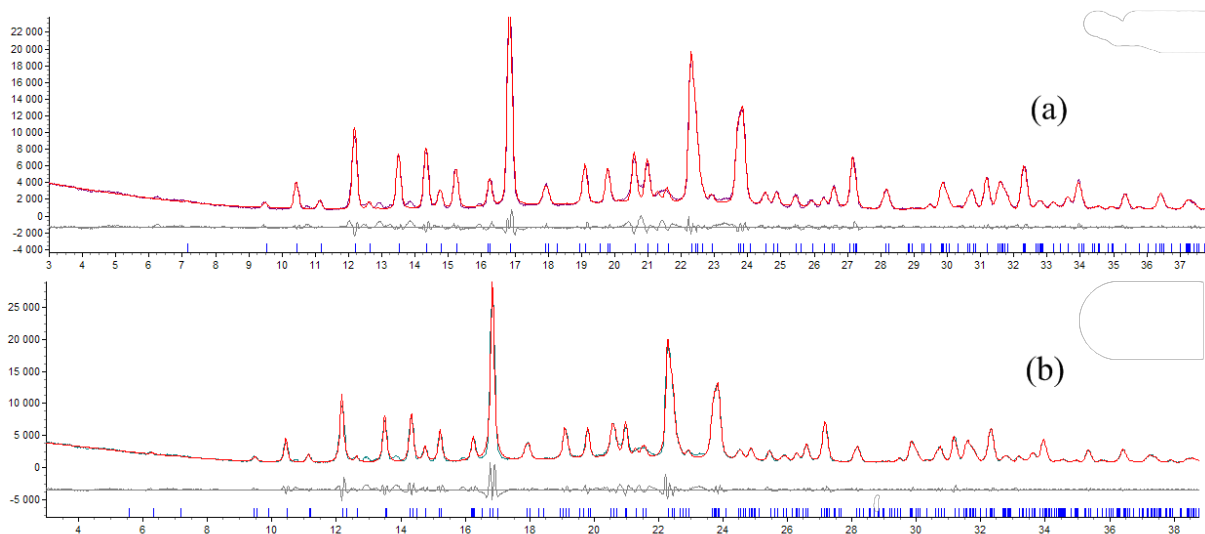


*13. att. Indeksēšanā izmantotā X, Z un M formu difraktogrammas*

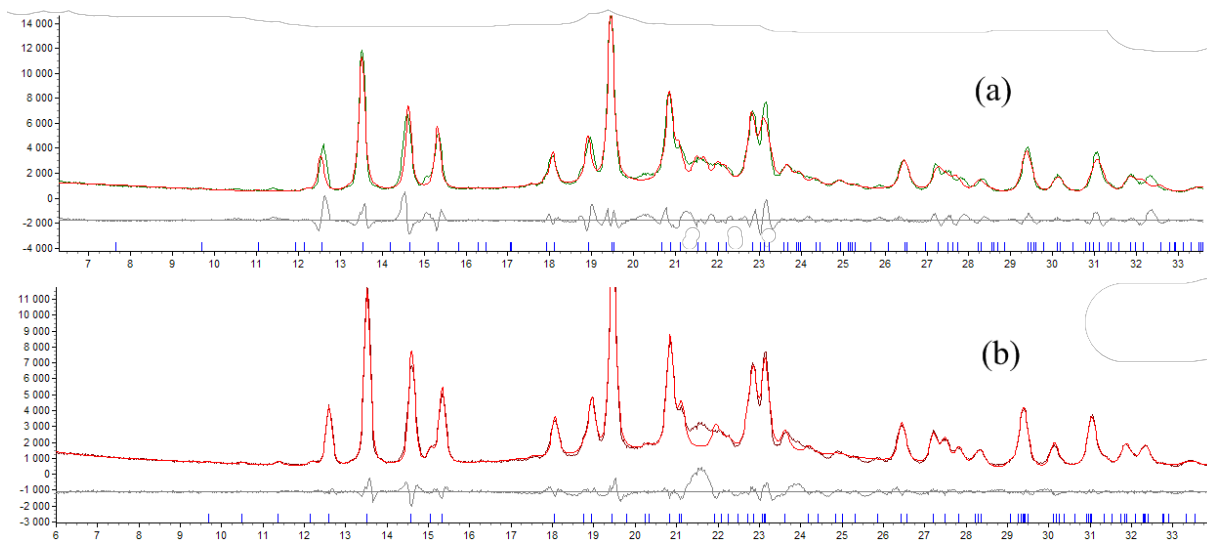
## 5. Pielikums. Eksperimentālās un no režģa parametriem simulētās difraktogrammas



14. att. Simulētās un eksperimentālās difraktogrammas (a) – A formai, (b) – H formai, (c) – X formai, (d) – Y formai



15. att. Simulētās un eksperimentālās difraktogrammas Z formai (a) – ar  $Z = 4$ , (b) ar  $Z = 8$



16. att. Simulētās un eksperimentālās difraktogrammas M formai (a) – ar  $Z = 4$ , (b) ar  $Z = 8$

Bakalaura darbs „Ksilazīna hidrogēnhlorīda kristāliskās formas un līdzsvars starp hidrātu un bezūdens formu” 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: Agris Bērziņš

\_\_\_\_\_

2009. gada 28. maijā

Rekomendēju darbu aizstāvēšanai

Vadītājs: Dr. ķīm., asoc. prof. Andris Actiņš

LU Ķīmijas fakultāte

\_\_\_\_\_

2009. gada 28. maijā

Recenzents: Dr. ķīm., prof. Juris P. Kreišmanis

LU Ķīmijas fakultāte

Darbs iesniegts LU Ķīmijas fakultātē 28.05.2009.

Pieņēma sekretāre Vija Gutāne \_\_\_\_\_

Darbs aizstāvēts bakalaura gala pārbaudījuma komisijas sēdē

03.06.2009. prot. Nr. \_\_\_\_\_, vērtējums \_\_\_\_ ( \_\_\_\_\_ )

Komisijas sekretāre: lektore Zenta Balcerbule \_\_\_\_\_