

LATVIJAS UNIVERSITĀTE
ĶĪMIJAS FAKULTĀTE

**ENCENIKLĪNA HIDROGĒNHĻORĪDA SOLVĀTU
MEKLĒJUMI UN TO RAKSTUROŠANA**

BAKALaura DARBS

Autore: **Nadežda Iljina**

Studenta apliecības Nr.: ni14007

Darba vadītājs: Mag. ķīm. Artis Kons

RĪGA

2017

ANOTĀCIJA

Enceniklīna hidrogēnhlorīda solvātu meklējumi un to raksturošana. Iljina N., darba vadītājs Mag. ķīm. Kons A. Bakalaura darbs, 42 lappuses, 22 attēli, 2 tabulas, 43 literatūras avoti, 3 pielikumi. Latviešu valodā.

Darbā apkopota informācija par iepriekš zināmām enceniklīna hidrogēnhlorīda kristāliskajām formām, kā arī iegūti 22 jauni solvāti un 2 jaunas polimorfās formas. Apskatīta iegūto enceniklīna hidrogēnhlorīda solvātu stabilitāte un to desolvatācijas produkti, izmantojot rentgendifraktometriju, termogravimetriju/diferenciālā skenējošā kalorimetriju metodes.

Četriem solvātiem un diviem polimorfem tika aprēķinātas to kristāliskās struktūras no pulvera rentgendifrakcijas datiem un izvērtētas to savstarpējās pakojuma un ūdeņraža saišu motīvu līdzības.

ENCENIKLĪNA HIDROGĒNHĻORĪDS, POLIMORFISMS, IZOSTRUKTURĀLI SOLVĀTI, DESOLVATĀCIJA, PULVERA RENTGENDIFRAKTOMETRIJA, DIFERENCIĀLĀ SKENĒJOŠĀ KALORIMETRIJA.

ABSTRACT

Solvate screening and characterization of encenicline hydrochloride. Iljina N., supervisor Mag. chem. Kons A. Bachelor thesis, 42 pages, 22 figures, 2 tables, 43 references, 3 appendices. In Latvian.

Information about previous known enceniciline hydrochloride crystalline forms was gathered. 22 new solvates and 2 polymorphs of encenicline hydrochloride were obtained. Stability of enceniciline hydrochloride solvates and its desolvation products were characterized using X-ray diffraction, thermo-gravimetric / differential scanning calorimetry methods.

Crystal structures of four solvates and two nonsolvated polymorphs were determined from powder diffraction data. Crystal structure packing and hydrogen bonding patterns were analyzed in obtained structures.

ENCENICLINE HYDROCHLORIDE, POLYMORPHYSM, ISOSTRUCTURAL SOLVATES, DESOLVATION, X-RAY POWDER DIFFRACTION, DIFFERENTIAL SCANNING CALORIMETRY.

SATURS

| | |
|---|----|
| SAĪSINĀJUMU SARAKSTS | 5 |
| IEVADS | 6 |
| 1. LITERATŪRAS APSKATS | 7 |
| 1.1. Enceniklīna hidrogēnhlorīds | 7 |
| 1.2. Farmaceitiski aktīvo vielu polimorfisms | 8 |
| 1.3. Farmaceitiski aktīvo vielu solvāti | 10 |
| 1.4. Farmaceitiski aktīvo vielu kristālisko formu pētīšanas metodes | 12 |
| 1.4.1. Rentgendifraktometrija | 12 |
| 1.4.2. Diferenciālā skenējošā kalorimetrija | 13 |
| 1.4.3. Termogravimetrija | 14 |
| 1.5. Vielu kristāliskā struktūra un to noteikšana no pulvera rentgendifrakcijas datiem | 15 |
| 2. EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA..... | 19 |
| 2.1. Izmantotā aparatūra un trauki | 19 |
| 2.2. Izmantotie reaģenti | 19 |
| 2.3. Enceniklīna hidrogēnhlorīda solvātu iegūšana un pētīšana | 21 |
| 2.4. Enceniklīna hidrogēnhlorīda polimorfo formu un solvātu kristālisko struktūru noteikšana | 22 |
| 3. REZULTĀTI UN TO IZVĒRTĒJUMS | 24 |
| 3.1. Enceniklīna hidrogēnhlorīda polimorfo formu un solvātu raksturošana | 24 |
| 3.2. Enceniklīna hidrogēnhlorīda solvātu un polimorfo formu kristālisko struktūru salīdzinājums | 34 |
| SECINĀJUMI | 39 |
| IZMANTOTĀ LITERATŪRA | 40 |
| PIELIKUMI..... | 43 |
| 1. pielikums. Iegūto solvātu DSC/TG termogrammas | 43 |
| 2. pielikums. Iegūto solvātu un polimorfo formu izkārtējumi elementāršūnās | 49 |
| 3. pielikums. Enceniklīna hidrogēnhlorīda struktūra ar numurētiem atomiem..... | 52 |

SAĪSINĀJUMU SARAKSTS

Enc-HCl – enceniklīna hidrogēnhlorīds

FAV – farmaceitiski aktīvās vielas

I (u.c.) forma – enceniklīna hidrogēnhlorīda I (u.c.) kristāliskā forma

ACN – acetonitrils

DEK – dietilketons

DHM – dihlormetāns

DMA – dimetilacetamīds

DMC – dimetilkarbonāts

DEC – dietilkarbonāts

DXLA – 1,3-dioksolāns

EtOAc – etilacetāts

n - PrOH – propanols

n – BuOH – butanols - 1

i - PrOH – izopropanols

i – PrOAc - izopropilacetāts

i – BuOH - izobutanols

i - PentOH – izopentanols

KSIL – ortoksilols

MeNO₂ – nitrometāns

MeOAc - metilacetāts

THF – tetrahidrofurāns

DSC – diferenciālā skenējošā kalorimetrija

XRD – rentgendifraktometrija

PXRD – pulvera rentgendifraktometrija

TG – termogravimetrija

IEVADS

Farmaceutiski aktīvās vielas (FAV) ir vielas, kuras tiek izgatavotas ar mērķi uzlabotu un veicinātu dažādu slimību ārstēšanu un profilaksi [1]. FAV spēja veidot daudzveidīgas kristāliskās struktūras rada lielu interesi mūsdienu farmācijas nozarē. Visbiežāk tas saistīts ar dažādu kristālisko struktūru fizikāli-ķīmiskajām īpašībām, kas ir ļoti svarīgas izstrādājot un ražojot farmaceutiskos preparātus. Ņemot vērā šīs īpašības, var uzlabot nevēlamās zāļu iedarbības, kā arī uzlabot pašu preparātu ražošanu. Izgatavojot dažādus ārstnieciskos preparātus, galvenokārt tiek pielietotas stabilākās kristāliskās formas. Ja neskaita hidrātus, tad solvāti ražošanā tiek izmantoti reti, jo bieži tiem ir neatbilstoša stabilitāte, šķīdība vai arī izmantotais šķīdinātājs ir pārāk toksisks. Tomēr nereti solvātus var izmantot kā prekursorus, lai iegūtu kristāliskās formas, kuras nevar iegūt tiešā veidā.

Farmaceutiski aktīvo vielu kristālisko formu izpētei bieži tiek izmantotas pulvera rentgendifraktometrija un termiskās analīzes metodes, kas ļauj vairāk uzzināt par notikušajām pārmaiņām ar vielām un to stabilitātēm.

Šajā darbā uzmanība tiek pievērsta enceniklīna hidrogēnhlorīdam, kas tika izstrādāts, lai ārstētu un mazinātu kognitīvos traucējumus, kas bieži novērojami Alcheimera slimības un šizofrēnijas slimības laikā [2]. Darbā veiktie pētījumi ļaus vairāk izprast enceniklīna hidrogēnhlorīda solvātu veidošanās mehānismus, citu strukturāli līdzīgu solvātu stabilitāti un īpašības.

Darba mērķis: Iepazīties ar enceniklīna hidrogēnhlorīda kristālsolvātu daudzveidību un izpētīt to.

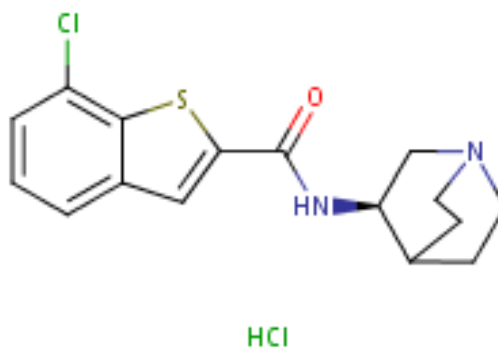
Darba uzdevumi:

1. Iegūt enceniklīna hidrogēnhlorīda solvātus, veicot kristalizēšanu un suspendēšanu no dažādiem šķīdinātājiem;
2. Ar rentgendifraktometriju un termiskās analīzes metodēm identificēt un raksturot iegūtos enceniklīna hidrogēnhlorīda kristāliskās formas;
3. Noteikt solvātu stehiometriju un identificēt radušos desolvatācijas produktus;
4. Noteikt izvēlētu enceniklīna hidrogēnhlorīda solvātu un polimorfo formu kristāliskās struktūras no pulvera difrakcijas datiem.

1. LITERATŪRAS APSKATS

1.1. Enceniklīna hidrogēnhlorīds

Enceniklīna hidrogēnhlorīds (Enc-HCl) ir zināms, kā (R)-7-hlor-N-(hinuklidin-3-il)benztiofēn-2-karboksamīda hidrogēnhlorīds. Vielas ķīmiskā formula ir $C_{16}H_{17}ClN_2OS \cdot HCl$ un tā molmasa ir 357,30 g/mol [3]. Savienojuma struktūrformula tiek attēlota 1.1. attēlā.



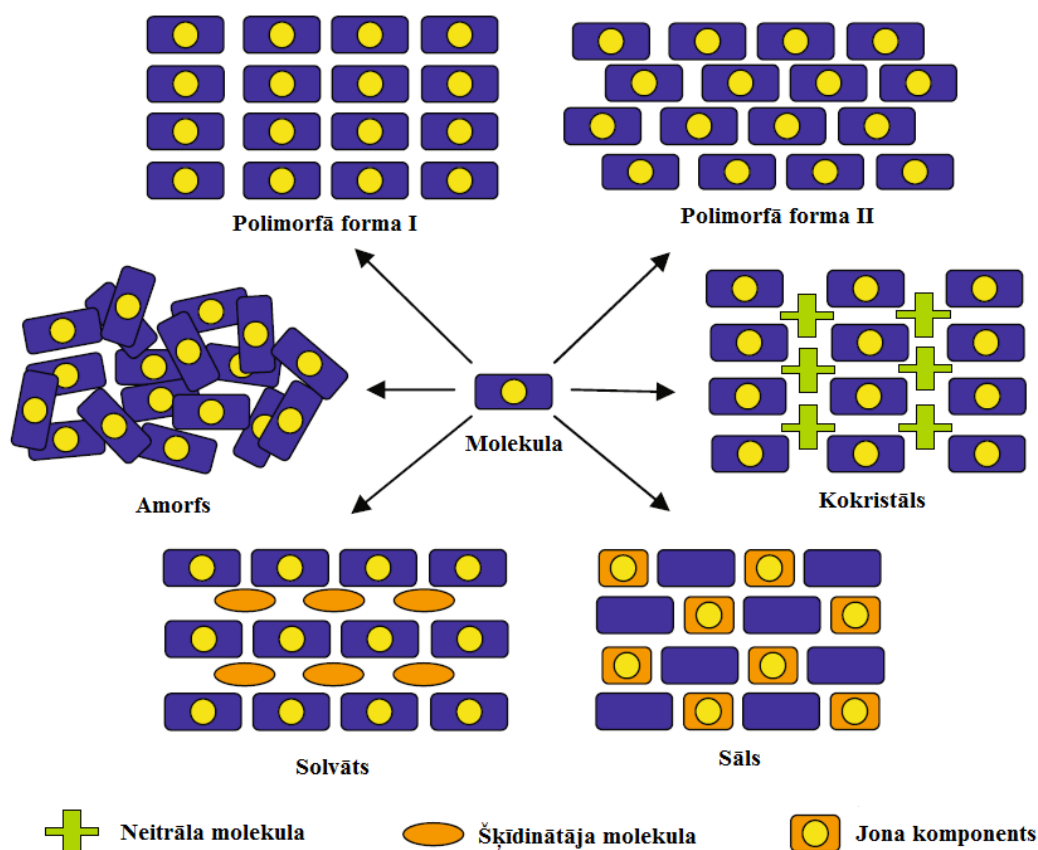
1.1. att. Enceniklīna hidrogēnhlorīda struktūrformula [3]

Šī farmaceitiski aktīvā viela tika izstrādāta, lai ārstētu Alzheimeru slimību. Tai skaitā bija paredzēts, ka tā uzlabos veselības stāvokli pacientiem, kuriem ir novērojami kognitīvie traucējumi, kas radušies šizofrēnijas slimības laikā. Sākotnēji tika noskaidrots, ka enceniklīns darbojas kā selektīvs $\alpha 7$ nikotīnskābes daļējs agonists acetilholīna receptoros [2]. Līdz šim brīdim, veikti vairāki klīniskie pētījumi, kuros centās novērtēt relatīvo biopieejamību, vielas panesamību un citas ietekmes veselīem brīvprātīgajiem, kas sākotnēji deva arī pozitīvus rezultātus [2, 4]. Kaut gan enceniklīns sākotnēji demonstrēja labvēlīgus panesamības un drošības profilus savos pētījumos, tomēr trešās fāzes pētījumos tas neuzrādīja gaidāmo ietekmi uz pacientu kognitīvajām funkcijām [5].

Enceniklīna hidrogēnhlorīds kā savienojums pirmo reizi tika patentēts 2005. gadā [6], taču tikai 2014. gadā tika patentētas pirmās šī savienojuma kristāliskās formas (I, II un X formas monohidrāti). Šīs kristāliskās formas tiek iegūtas kristalizācijas rezultātā, izmantojot dažādus šķīdinātājus: acetonitrilu, *n*-propanolu, *n*-butanolu, acetonu u.c. Balstoties un patentā noteiktajām šķīdībām, tiek secināts, ka starp I un II formu ir enantiotropa termodinamiskā saistība, bet starp I un X formu ir monotropa saistība [7, 8].

1.2. Farmaceutiski aktīvo vielu polimorfisms

FAV var pastāvēt dažādās cietvielu formās, piemēram, kā polimorfi, solvāti (hidrāti), sāļi, kokristāli un arī kā amorfā fāze. Kristālisko formu iedalījums tiek attēlots 1.2. attēlā. Katrai formai atbilst savas mehāniskās, fizikālās un ķīmiskās īpašības, kas var būtiski ietekmēt FAV šķīdību, biopieejamību, higroskopiskumu, kušanas temperatūru, stabilitāti u.c. nozīmīgas īpašības [9].



1.2. att. Kristālisko formu attēlojums [10]

Galvenās atšķirības, kas novērojamas sāļiem, kokristāliem un solvātiem ir to agregātstāvokļi un jonu mijiedarbības. Sāļi tāpat kā kokristāli un solvāti, tiek uzskatīti par daudzkomponentu sistēmu. Sāļu komponenti atrodas jonizētā stāvoklī, savukārt kokristālos joni ir neitrāli un nav novērojamas nekāda veida jonu mijiedarbības. Gadījumā, ja izvēlētajos apstākļos vismaz viens no komponentiem atrodas šķidrā stāvoklī, tad var izveidoties solvāts vai ūdens gadījumā - hidrāts [8, 11].

Būtībā polimorfisms ir vielas spēju kristalizēties divās vai vairākās kristāliskās struktūrās, izveidojot daudzveidīgu molekulu izvietošanu kā arī konformāciju kristāliskajā struktūrā [12]. Balstoties uz strukturālajām atšķirībām kristāliskajās struktūrās, polimorfismu var iedalīt divos apakštipos:

- konformācijas polimorfisms;

- sakārtojuma polimorfisms.

Sakārtojuma polimorfismā konformācija molekulām ir praktiski nemainīga, bet izvietojums elementāršūnā ir atšķirīgs. Savukārt konformācijas polimorfismā molekulas ir lokanākas, un tās eksistē kā atsevišķi konformēri, bet ar vienādu izvietojumu elementāršūnā. Visbiežāk tiek iegūti jauktā tipa polimorfās formas, t.i., ar atšķirīgu konformāciju un sakārtojumu kristāliskajā režģī [12, 13].

Polimorfo formu termodinamiskā stabilitāte. Polimorfās formas relatīvo termodinamisko stabilitāti var raksturot, izmantojot Gibbsa enerģijas izmaiņas konstantā temperatūrā un spiedienā izmantojot 1.1. vienādojumu:

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

kur ΔG – Gibbsa enerģijas izmaiņas, $J \cdot mol^{-1}$;

ΔH – entalpijas izmaiņas, $J \cdot mol^{-1}$;

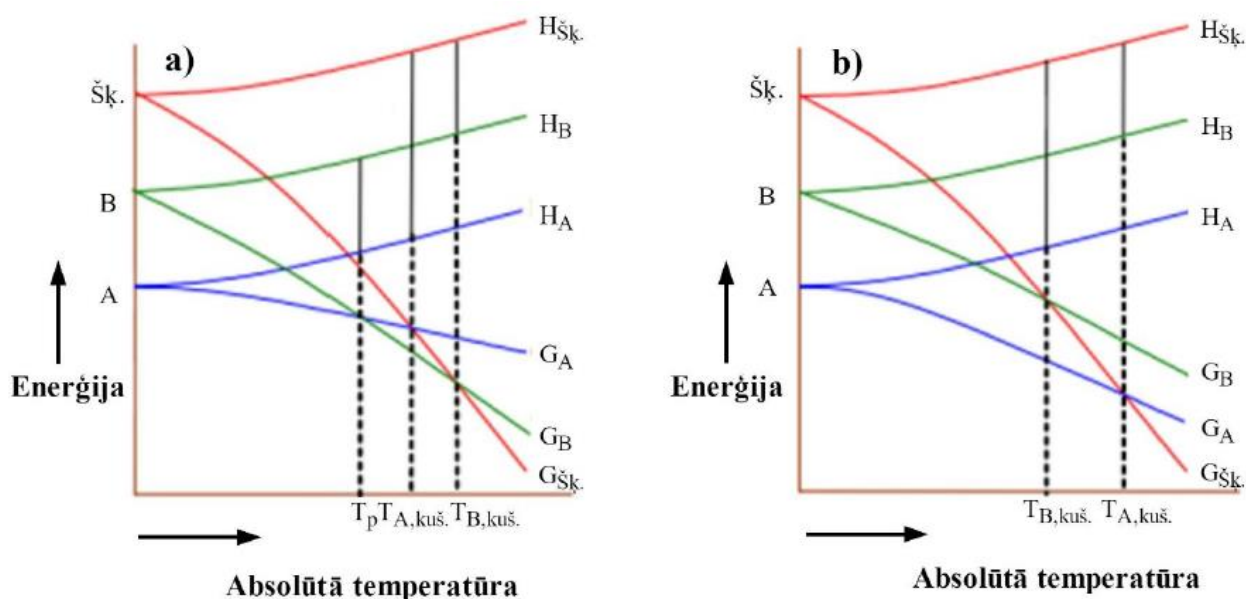
T – temperatūra, K;

ΔS – entropijas izmaiņas, $J \cdot mol^{-1} \cdot K^{-1}$;

No 1.1. vienādojuma redzams, ka Gibbsa enerģijas izmaiņas var notikt 3 veidos:

- $\Delta G < 0$, fāžu pārejas notiks patvaļīgi;
- $\Delta G = 0$, sistēma ir termodinamiskā līdzsvarā;
- $\Delta G > 0$, fāžu pārejas nebūs iespējamās [13].

Līdz ar to balstoties uz polimorfo formu termodinamiskajām īpašībām, var izšķirt monotropo un enantiotropo sistēmu. Enantiotropā sistēmā ir iespējamās apgriezeniskas pārejas starp polimorfām formām. Šī pāreja uzskatāmāk tiek attēlota 1.3. attēlā (a).



1.3. att. Enantiotropiskās un monotropās sistēmas piemērs [15]

Savstarpējās pārejas var notikt, jo abu polimorfo formu kušanas temperatūras ir lielākas, nekā pārejas temperatūra. Būtībā šī pārejas temperatūra, atrodas punktā, kurā šķērsojas divas polimorfo formu izobāras. Šī temperatūra ir zemāka nekā abu polimorfo formu kušanas temperatūras. No enantiotropās sistēmas attēla redzams, ka viena polimorfā forma ir stabila pirms pārejas temperatūras (dotajā piemērā polimorfā forma A), savukārt otra polimorfā forma tikai pēc pārejas temperatūras (polimorfā forma B). 1.3. attēla (b) gadījumā redzams monotropās sistēmas piemērs, kurā ir iespējama tikai nestabilākās B polimorfās formas pāreja uz stabilāko A formu. Šī pāreja ir iespējama tikai uz termodinamiski izdevīgāko formu [12, 14].

Lai noteiktu vielu relatīvo termodinamisko stabilitāti, Burgers un Rambergs sastādīja vairākus likumus, ar kuriem var paredzēt vai sistēma būs enantiotropa vai monotropa:

- Siltuma pārejas likums – polimorfi, kuriem raksturīgas endotermiskas fāžu pārejas ir enantiotropiski saistīti, bet eksotermisku pāreju gadījumā – monotropiski saistīti [16].

- Kušanas siltuma likums – enantiotropā sistēmā polimorfai formai ar augstāko kušanas temperatūru ir mazāks kušanas siltums, bet monotropā sistēmā polimorfajai formai ar augstāko kušanas temperatūru ir lielāks kušanas siltums [17].

- Blīvuma likums – visstabilākajam polimorfam būs vislielākais blīvums, 0 K temperatūrā, jo būs novērojamas stiprākas van der Vālsa mijiedarbības, nekā otram polimorfam ar mazāku blīvumu [12, 33. lpp., 17].

- Infrasarkanā starojuma likums – polimorfajai formai, kurai var novērot augstāku absorbcijas joslu infrasarkanajā spektrā (saistīts ar ūdeņraža saišu dominēšanu) ir ar lielāku entropiju nekā otra ar zemāku absorbcijas joslu [17].

- Šķīdības likums - ja polimorfās formas kušanas temperatūra ir augstāka par pārejas temperatūru un tai piemīt lielāka šķīdība, tad tā ir enantiotropiska sistēma. Savukārt monotropiskā sistēmā pie augstākas kušanas temperatūras ir sliktāka šķīdība [8, 17].

Lai iegūtu vēlamu polimorfo formu fizikālās īpašības, stabilitāti un citus parametrus, tiek izstrādātas vairākas iegūšanas metodes, no kurām biežāk tiek izmantotas kristalizācijas no organiskiem šķīdinātājiem, kā arī to kombinācijām, suspendēšanas, kristalizēšanas no kausējumiem, sublimācija, mainot šķīduma pH, malšana un daudzas citas metodes [12, 17, 18].

1.3. Farmaceutiski aktīvo vielu solvāti

Solvāti ir kristāliskie adukti, kas satur šķīdinātāja molekulas vielas kristāliskajā struktūrā, ja šķīdinātājs ir ūdens, tad tas tiek saukts par hidrātu [19, 20].

Solvātu veidošanās tiek skaidrota ar diviem mehānismiem, pirmajā gadījumā solvāti veidojas, jo vielas un šķīdinātāja molekulas veido vājas mijiedarbības - ūdeņraža saites, van der Vālsa spēki, dipola-dipola mijiedarbības, kas stabilizē kristālisko struktūru. Šī tipa solvāti ir

diez gan stabili un grūti desolvatējas, jo kristāliskās vielas molekulas ir saistītas ar šķīdinātāja molekulām. Tiklīdz no kristāliskās struktūras pazūd šķīdinātāja molekulas, viela rekristalizējas un izveido jaunu polimorfo formu. Otrajā gadījumā šķīdinātāja molekulas cenšas aizpildīt brīvās vietas kristāliskajā struktūrā, bet tās nav saistītas ar vājām mijiedarbībām, kā tas bija pirmajā gadījumā. Šie solvāti zaudē šķīdinātāja molekulas vieglāk un spēj desolvatēties, neizjaucot vielas kristālrežģi [12, 21, 22].

Vēl viens pazīstams solvātu iedalījums ir iedalīt tos divās galvenajās klasēs: stehiometriskajos un nestehiometriskajos solvātos. Stehiometriskie solvāti tiek uzskatīti par molekulārajiem savienojumiem, kuros ir noteikts šķīdinātāju molekulu daudzums attiecībā uz vielas molekulām. Šo solvātu desolvatācijas gadījumā bieži var rasties jaunas polimorfās formas, kā arī iespējama amorfās fāzes rašanās. Savukārt nestehiometriskos solvātos šķīdinātāja molekulu skaits nav viennozīmīgs un var mainīties. Šī tipa solvātos dotā šķīdinātāja molekulas orientēsies kristāliskā režģa tukšajās vietās vai kanālu ieslēgumos [12, 23].

Solvātu termodinamiskā stabilitāte. Termodinamiski nestabili solvāti veidojas kinētisku iemeslu dēļ, kad pie nestabilām kristāliskajām struktūrām tiek pievienotas šķīdinātāja molekulas, lai kristālisko struktūru padarītu daudz stabilāku. Nestabili solvāti var veidoties gadījumos, kad kristalizācijas laikā notiek strauja šķīdinātāja iztvaikošana. Lielā mērā solvātu stabilitāti ietekmē apkārtējie parametri (temperatūra, spiediens) un vide (šķīdinātājs), kādā tie atrodas. Šīs īpašības jāņem vērā iegūstot, galvenokārt kristalizējot, vai glabājot solvātus [12, 24]. Tiek uzskatīts, ka solvāts būs stabils, ja tam būs iespēja atrasties saskarē ar tā izgatavošanai izmantoto šķīdinātāju [12]. Runājot par temperatūras ietekmi uz solvātu stabilitāti, tad var apgalvot, ka visiem solvātiem tā nav vienāda – liela daļa solvātu ir stabili temperatūrās, kas mazākas par istabas temperatūru, cits līdz izmantotā šķīdinātāja viršanas temperatūrai, un retos gadījumos paaugstinātā temperatūrā. Faktiski vienmēr solvāti paaugstinātā temperatūrā desolvatējas. Desolvatācijas rezultātā var rasties dažādas polimorfās formas, amorfās formas, vai arī kristāliskās struktūras, kas ir līdzīgas solvātu izveidotajām struktūrām, tikai bez šķīdinātāja molekulām, ko dēvē par izomorfajiem desolvātiem [12, 25, 26].

Mūsdienās plaši pētīti tiek arī hidrāti. Pētījumi ļāva noskaidrot, ka vidēji 1/3 no pazīstamajām farmaceitiski aktīvajām vielām spēj veidot hidrātus. Hidrātus, tāpat kā solvātus, var raksturot, ņemot vērā to stehiometriskās attiecības – tātad pastāv stehiometriski un nestehiometriskie hidrāti. Hidrātus var iedalīt trīs grupās – savrupie, kanālu un jonu koordinācijas:

- savrupos hidrātos ūdens molekulas ir izolētas viena no otras, tāpēc tās nevar mijiedarboties savā starpā. Šie hidrāti parasti ir stehiometriski, līdz ar to dehidratācijas gadījumā būtiski izmainās kristāliskā struktūra;

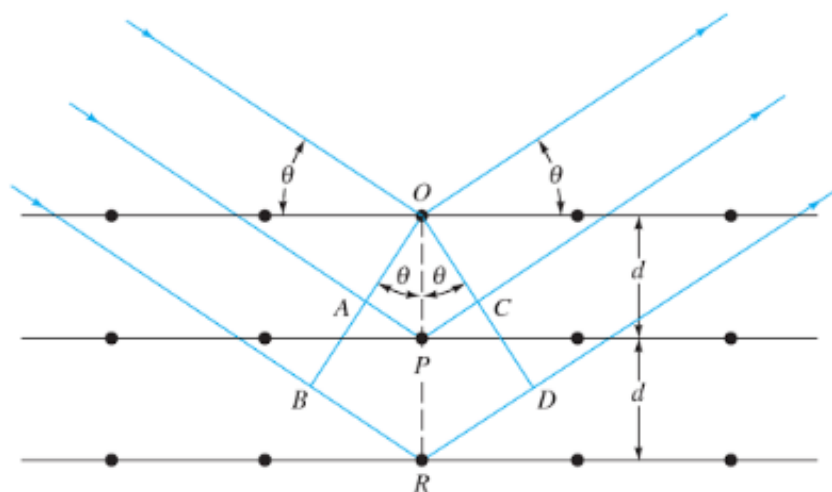
- kanālu hidrātu galvenā iezīme ir tā, ka ūdens piepilda viena izmēra kanālus vai divdimensiju plaknes kristāliskajā struktūrā. Jo lielāki ir kanāli, jo vieglāk no kristāliskās struktūras var izdabūt ūdens molekulas. Šī tipa hidrāti mēdz būt gan stehiometriski, gan nestehiometriski;
- jonu koordinācijas hidrātos ūdens molekulas mijiedarbojas ar metālu katjoniem. Šie kompleksi spēj stabilizēt kristālisko struktūru, jo ūdens zudums vērojams tikai gadījumos, kad viela tiek uzkaršēta virs viršanas temperatūras [11, 27, 28].

1.4. Farmaceutiski aktīvo vielu kristālisko formu pētīšanas metodes

Kristālisko formu, tai skaitā arī solvātu, struktūras identificēšanu un raksturošanu ir ieteicams veikt, kombinējot vairākas cietvielu izpētes metodes, no kurām populārākās ir pulvera (PXRD) un monokristālu rentgendifraktometrija (SC-XRD), termiskās analīzes metodes kā diferenciāli skenējošā kalorimetrija (DSC), termogravimetrija (TG) un termomikroskopija, cietvielu kodolmagnētiskās rezonanses spektroskopija (ssNMR), infrasarkanā un Ramana spektroskopija un dinamiskā tvaika sorbcijas analīze (DVS) [9, 29]. Turpmāk tiks aprakstītas, šajā darbā pielietotās metodes.

1.4.1. Rentgendifraktometrija

Rentgendifraktometrija (XRD) - universāla analīzes metode, kas ļauj identificēt un raksturot parauga kristālisko struktūru to nesabojājot [30]. XRD metode balstās uz paraugu krītošo rentgenstarojuma mijiedarbību ar atomu elektronu mākoņiem, kā rezultātā tiek izkliedēts rentgenstarojums. Starp rentgenstariem rodas konstruktīvi traucējumi (lauztie stari), un rodas difrakcija [31, 32], kas attēlota 1.4. attēlā.



1.4.att. Rentgenstaru difrakcija kristālā [32]

Apstarojot paraugu ar rentgenstariem kādā noteiktā leņķī θ daļa no staru kūļa tiek izkliedēta jau pirmajā atomu slānī. Atlikušie stari iekļūst otrā slāņa atomos, kur atkal kāda daļa tiek izkliedēta, bet pārējā daļa nonāks citā slānī, un tā līdz visi rentgenstari tiek izkliedēti un detektēti [32]. Šo parādību var aprakstīt ar Brega vienādojumu (1.1. vienādojums):

$$n\lambda = 2d \cdot \sin \theta \quad (1.1.)$$

kur n – atstarošanas kārts;

λ – viļņa garums, Å;

d – atomu starpplakņu attālums, Å;

θ – difrakcijas leņķis, °.

Tiek izšķirtas divas rentgendifraktometrijas metodes:

- monokristāla rentgendifraktometrija;
- pulvera rentgendifraktometrija (PXR).

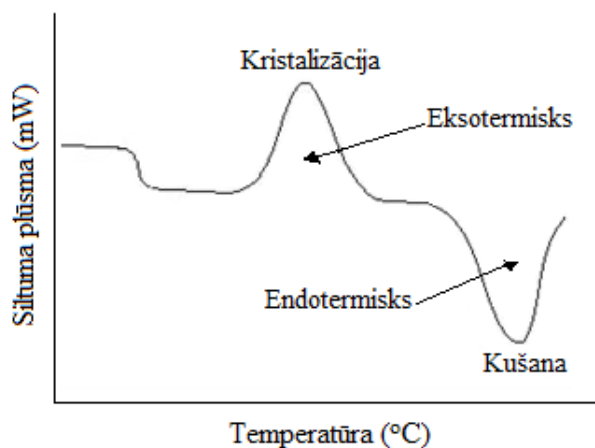
Monokristāla rentgendifrakcijas metode tiek uzskatīta par ļoti nozīmīgu un vienu no precīzākajām metodēm, ar kuras palīdzību var noteikt kristāla strukturālo uzbūvi, ķīmisko sastāvu, elementāršūnas parametrus. Šīs metodes galvenais ierobežojums ir tas, ka ne vienmēr var sagatavot attiecīgā izmēra un kvalitātes monokristālu. Līdz ar to šo metodi nevar pielietot pilnīgi visos gadījumos [14, 33].

Pārsvārā daudz vieglāk ir iegūt paraugu sīkkristāliska pulvera veidā. Tāpēc daudz ērtāk ir izmantot PXR metodi, jo tā ir salīdzinoši vienkāršāka, ērtāka un ātrāka [20]. Difrāģēto rentgenstaru intensitāte tiek nepārtraukti reģistrēta, mainot detektora pagriezienu leņķi. PXR metodes priekšrocība ir tā, ka tā ir ātra (mazāk nekā 20 min.), nepieciešama minimāla parauga sagatavošana. Šīs metodes trūkums ir tas, ka jāpagatavo homogēns pulverveida paraugs ar maziem kristālu izmēriem, kas pareizi jāiepresē kivetē, vairāki signāli var pārklāties, nepieciešams salīdzināt iegūtās rentgendifraktogrammas ar datu bāzēs pieejamajām [34]. Tomēr, neskatoties uz metodes trūkumiem, PXR metode tiek plaši pielietota.

1.4.2. Diferenciālā skenējošā kalorimetrija

Kā viena no svarīgākajām termiskās analīzes metodēm jāmin diferenciālā skenējošā kalorimetrija jeb DSK. Metode ļauj precīzi noteikt siltuma daudzuma starpību starp analizējamo un references paraugu, kamēr tie tiek pakļauti regulējamai temperatūras programmai [35]. DSK pastāv divas metodes: jaudas kompensācijas DSK un siltuma plūsmas DSK. Pirmajā metodē atsevišķi tiek karsēti paraugs un references kausiņš, tādā veidā nosakot katra kausiņa karsēšanas ātrumu. Otrajā metodē tiek mērīta siltuma plūsmas virziens un apjoms, ko nodod katrs kausiņš viens otram [20].

Kopumā DSK metode ļauj noteikt, kādas izmaiņas ir notikušas ar polimorfajām formām, noteikt to kušanas temperatūrām, izpētīt metastabilas formas [12]. Jebkuras fizikāli-ķīmiskās pārmaiņas, kas notiek ar analizējamo paraugu (kušana, polimorfo formu pārveidošanās, iztvaikošana, sublimācija, desolvatācija u.c. kā arī ķīmisko pārvēršanos, tai skaitā arī vielas sadalīšanos) tiek reģistrētas, kā temperatūras funkcija no laika, iegūstot raksturīgās DSK līknes [36]. Pateicoties DSK līknēm, var novērot un secināt, vai siltuma pievadīšanas laikā notiek endotermisks vai eksotermisks process. Uzskatāmi abi procesi tiek attēloti 1.5. attēlā.



1.5. att. DSK līknes piemērs ar raksturīgiem pārvērtību procesiem [37]

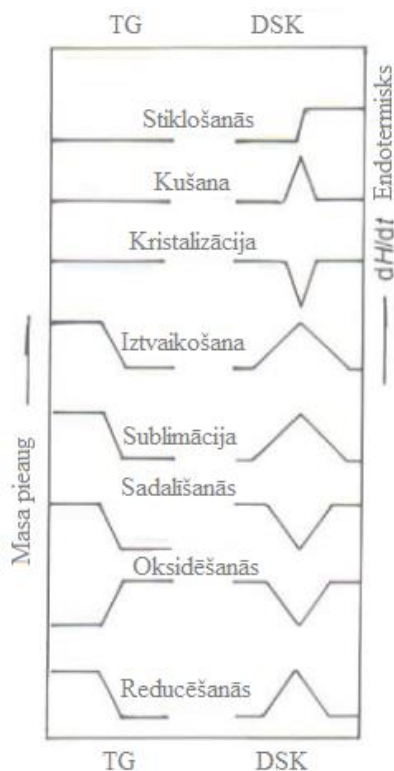
1.4.3. Termogravimetrija

Termogravimetrija (TG) ir analīzes metode, kurā parauga masas izmaiņas ir funkcija no temperatūras vai laika. TG metodē paraugs tiek pakļauts regulējamai temperatūras programmai kontrolētā atmosfērā [38]. Šī analīzes metode sniedz informāciju par gaistošo komponentu izmaiņām – īpaši šķīdinātājiem vai ūdeni, kas bieži vien ir solvātu kristāliskajā struktūrā. Kā arī sniedz ieskatu par dažādiem pārvērtību procesiem, piemēram, sublimāciju vai sadalīšanos [14]. Pateicoties TG analīzei var viegli noteikt solvātu stehiometriju (var aprēķināt no noteiktā masas zuduma, atkarībā no sākotnējās parauga masas). Ir iespējams aprēķināt kinētiku, aktivācijas enerģiju [12].

Parauga sagatavošana un daudzums ir atkarīgs no analizētā parauga rakstura. Vidēji parauga daudzums, kas nepieciešams analīzei, ir 2 – 50 mg. Analizētais paraugs šķidrā, pulverveida vai kristāliskā veidā tiek ievietots keramikas vai platīna kausiņā [38].

Bieži, lai sekmētu ķīmisko reakciju izpēti un padarītu analīzes ātrākas, DSK tiek apvienots ar TG. Rezultātā iegūst līknes, pēc kurām var noteikt fizikāli-ķīmiskās izmaiņas, kas notikušas ar analizēto paraugu. Iespējamie pārvērtību procesi tiek attēloti 1.6. attēlā. Analīzes

laikā var notikt vairāki secīgi 1.6. attēlā norādītie procesi, kas labāk dod priekšstatu par parauga stabilitāti un citiem notikušajiem procesiem [39].



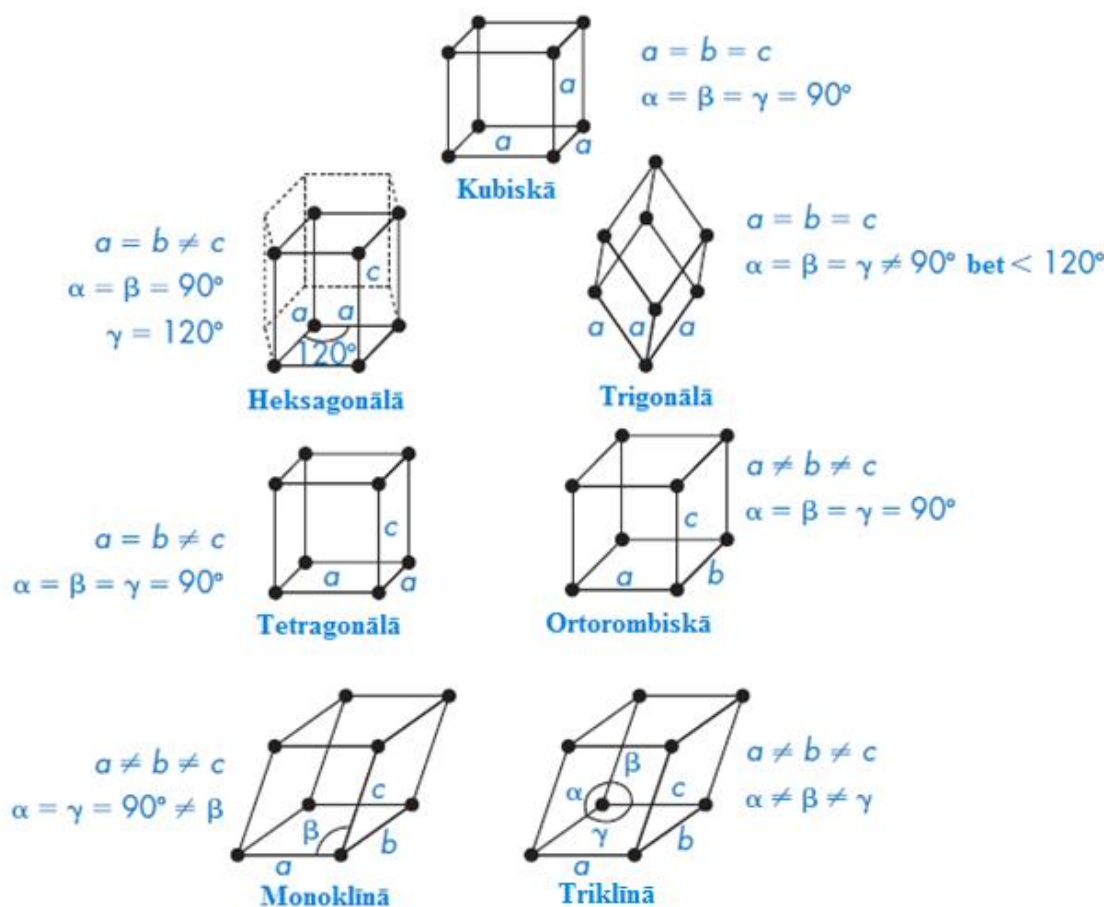
1.6. att. Shematiskas TG un DSK līknes dažādiem fizikāliem procesiem [39]

1.5. Vielu kristāliskā struktūra un to noteikšana no pulvera rentgendifrakcijas datiem

Atomu izkārtojumu kristālā vislabāk var aprakstīt kā bezgalīgi atkārtotu motīvu vai elementāršūnu trīsdimensiju plaknē, kuru raksturo trīs režģa konstantes a , b , c un trīs leņķi, kas tos atdala vienu no otra (α , β , γ) [40, 41]. Elementāršūnu raksturo ar kristalogrāfijā pazīstamajām septiņām telpiskajām grupām: triklīnā, monoklīnā, rombiskā, trigonālā, tetragonālā, heksagonālā un kubiskā. Triklīnā singonijā tiek novēroti dažādi leņķi, kas atrodas starp dotās elementāršūnas šķautnēm. Respektīvi, visi leņķi ir slīpi, un neviens no tiem nav 90° . Monoklīnās singonijas kristālos sastopams tikai viens leņķis, kas savādāks par 90° .

Rombiskajai singonijai daudzskaldņa šķēlumam ir novērojama raksturīgā romba formu [42].

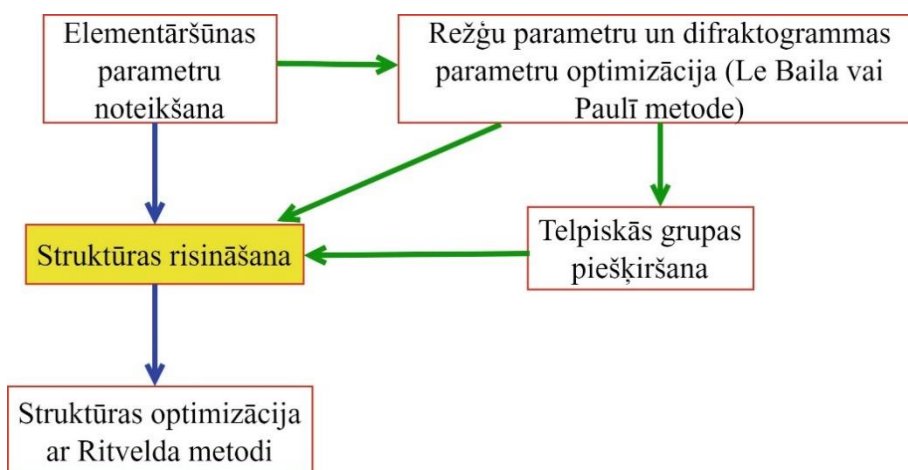
Visi iespējamie elementāršūnas veidi attēloti 1.7. attēlā.



1.7. att. Septiņi iespējamie elementāršūnas veidi [43]

Kopumā pastāv 14 iespējamie veidi, kā labāk var raksturot elementāršūnu, un visus šos elementāršūnas veidus sauc par Bravē režģiem [43].

Mūsdienās, bieži nevar sagatavot atsevišķus kristālus ar piemērotu izmēru un kvalitāti, līdz ar to nevar pielietot parasto monokristāla XRD metodi, lai iegūtu kristālisko struktūru. Tāpēc arvien populārāka kļūst kristāliskās struktūras raksturošanas metode, izmantojot PXRD datus [33]. Struktūras noteikšanas gaita no difrakcijas datiem shematiski tiek attēlota 1.8. attēlā.



1.8. att. Shematiska diagramma, kas parāda kristāliskās struktūras noteikšanu no pulvera rentgendifrakcijas datiem [33]

Kā redzams no 1.8. attēla, tad struktūras noteikšana galvenokārt tiek iedalīta trīs posmos:

1. elementāršūnas parametru, telpiskās grupas noskaidrošana un profila optimizēšana;
2. struktūras risināšana;
3. struktūras optimizācija.

Pirmo posmu var noteikt, veicot indeksēšanu. Struktūras noteikšanas pirmais posms ietver sevī elementāršūnas (a , b , c , α , β , γ) parametru noteikšanu, izmantojot pulvera XRD refleksu maksimumu atrašanās vietas, ko var raksturot ar Millera indeksiem (hkl) [33]. Struktūras parametru atveidošanai trīsdimensiju telpā, tiek novērtēts katrs noteiktais plaknes attālums piešķirot atbilstošu Millera indeksu [40]. Lai veiktu indeksēšanu parasti tiek izmantoti aptuveni 20 pirmie, intensīvākie refleksi. Visbiežāk pielietotās indeksēšanas programmas ir ITO, TREOR, DICVOL, CRYSFIRE kā arī daudzas citas [33, 40]. Struktūras noteikšanā ir ļoti svarīgs tieši indeksēšanas solis, kas ir nepieciešams veiksmīgai struktūras atrašanai, jo bieži vien šis posms ir pārāk sarežģīts.

Otrajā solī, kad elementāršūnas parametri pēc indeksēšanas ir noteikti, nepieciešams noteikt telpisko grupu un arī optimizēt noteiktos režģa parametrus un izmantotās difraktogrammas profila parametrus, izmantojot atbilstošu paņēmieni, piemēram, Paulī vai Le Baila metodi. Būtībā, lai novērtētu struktūru sakritību, tiek salīdzināti refleksu platumi, veids, refleksu maksimālās intensitātes, fona intensitātes sadalījums u.c. [40].

Struktūras noteikšanas trešajā posmā notiek pašas kristāliskās struktūras risināšana, izmantojot piemērotu tiešās telpas metodi kā piemēram *simulēto atdzišanu* vai *paralēlo rūdišanu*. Tiešās telpas metodes balstās uz zināma ķīmiskā modeļa ievadīšanu noteiktajā elementāršūnā, kur tam nepārtraukti tiek mainīta pozīcija telpā (x,y,z) un arī mainīta konformācija (ja tas ir iespējams). Katrā no šiem soļiem tiek salīdzināta simulētā

difraktogramma ar eksperimentālo, līdz iegūst rezultātu ar vismazāko starpību (vismazāko Rwp vērtību).

Visbeidzot iegūto struktūtu optimizē, izmantojot Ritvelda metodi. Pateicoties šai metodei, tiek koriģēti visi mainīgi lielumi, kas apraksta PXR, tai skaitā iegūto strukturālo modeli, tādā veidā panākot optimālu līdzību aprēķinātajam un eksperimentālajam XRD, ko raksturo Rwp. Kopumā kristāliskās struktūras noteikšana no pulvera difrakcijas datiem nav tik precīza, kā monokristāla XRD metode, tomēr tā var sniegt ticamus rezultātus par kristālisko struktūru (mijiedarbībām, iepakojšanās veidu), galvenais precīzi un rūpīgi veikt aprēķinus, jau no pirmā soļa un kritiski izvērtēt iegūtās struktūras [33].

2. EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA

2.1. Izmantotā aparatūra un trauki

- Rentgendifraktometrs *Bruker D8 Advance*. Iekārtas starojuma avots ir Cu K_α λ= 1,54180 Å. Tiek izmantots pozīciju jutīgais detektors *Lynx Eye*, kas nepieciešams impulsu skaitīšanai; anodspriegums 40 kV, bet anodstrāva 40 mA; K_β filtrs – 0,02 mm bieza Ni folija; diverģences sprauga 0,6 mm, bet pretizkliedes sprauga 8,0 mm; Parauga uzņemšanas diapazons - 2θ = 3°- 30° ar 0,02° soli. Dotā soļa ilgums 0,2 s;
- Derivatogrāfs *Mettler Toledo TGA/DSC 2 Star System*, DSC/TG analīzēm. Izmantoti 100μL alumīnija kausiņi. Mērījumus veica slāpekļa plūsmā (100 mL·min⁻¹), kurā tika izvēlēts karsēšanas režīms no 25 līdz 320°C temperatūrai (ātrums 10°C/min). Derivatogrammu uzņemšanai, kā arī iegūto datu apstrādei lietoja programmu *STARe Software v13.00*;
- Diferenciāliālās termiskās analīzes un termogravimetrijas iekārta. *Exstar6000 TG/DTA 6300*. Vadības programma *Muse Measurement v5.2 U*. Datu apstrādei lietotā programma - *Muse Standart Analysis v5.2 U*. Darba režīms: 25 °C - 350 °C, karsēšanas ātrums 10 °C·min⁻¹. Izturēšanas laiks beigu temperatūrā 2 min, N₂ atmosfērā ar plūsmas ātrumu 100 mL·min⁻¹.
- Laboratorijas svāri KERN 440 – 33N ar maksimālo svaru 200 g. d = 0,01 g.
- bokss 6BII1-0C, No:114;
- termostatējams žāvēšanas skapis termostats *Memmert U-100 ± 0,5 °C*;
- Elektriskā plītiņa *SI Analytic*;
- Ledusskapis *Eiron*;
- Biosan orbitālais paraugu kratītājs PSU-10i;
- 25 mL kolbas, ±0,06 mL;
- sverglāzītes;
- piesta;
- stikla kivetes.

2.2. Izmantotie reaģenti

- Enceniklīna hidrogēnhlorīds. A/S „*OlainFarm*”, tīrība 99,9%;
- acetonitrils (ACN), *Fisher Scientific*, 99,8 %. Drošības un bīstamības apzīmējumi: P280, P302+P352, P301+P312, P304+P340, P305+P351+P338, P210, P240, H319, H332, H312, H225;

- acetons, SIA „Enola”, 99,9 %. Drošības un bīstamības apzīmējumi: P210, P241, P303+P361+P353, P305+P351+P338, H225, H319, H336;
- cikloheksanols, *Chempur*, 98%, Drošības un bīstamības apzīmējumi: P280, P301+P330+P331, P302+P352, P304+P340+P312, H315, H335, H412, H332, H302;
- dietilketons (DEK), *Merck*, 99%. Drošības un bīstamības apzīmējumi: P210, P261, H225, H335, H336;
- dihlormetāns (DHM), *Alfa Aesar*, 99%. Drošības un bīstamības apzīmējumi: P261, P281, P305+P351+P338, H315, H335, H336, H351, H319, H373;
- dimetilacetamīds (DMA), *Alfa Aesar*, 99%. Drošības un bīstamības apzīmējumi: P201, P261, P280, P304+P340, P405, P501a, H312, H332, H360;
- dimetilkarbonāts (DMC), *Sigma-Aldrich*, 99%. Drošības un bīstamības apzīmējumi: P210, P403+P235, H225;
- dietilkarbonāts (DEC), *Sigma-Aldrich*, 99%. Drošības un bīstamības apzīmējumi: P261, P305+P351+P338, H226, H315, H319, H335;
- etilacetāts (EtOAc), *Alfa Aesar*, 99%. Drošības un bīstamības apzīmējumi: P210, P261, P305+P351+P338, H225, H319, H336;
- hlороforms, *Fisher Scientific*, 99%. Drošības un bīstamības apzīmējumi: P260, P280, P302+P352, P304+P340, P305+P351+P338, P311, H372, H315, H319, H351, H361, H331, H336, H302;
- izobutanols (*i* – BuOH), *Alfa Aesar*, 99+ %. Drošības un bīstamības apzīmējumi: P210, P261, P303+P361+P353, P305+P351+P338, P305, P501, H226, H315, H318, H335, H336;
- izopentanols (*i* – PentOH), *Aqua Solutions*, 99,91 %, P210, H226, H332, H335;
- izopropanols (*i* – PrOH), *Merck*, 99%. Drošības un bīstamības apzīmējumi: P210, P261, P305+P351+P338, H225, H319, H336;
- *n*-butanols (*n* – BuOH), SIA „Enola”, ķīmiski tīrs. Drošības un bīstamības apzīmējumi: P210, P280, P301+P312+P330, P304+P340+P312, P305+P351+P338+P30, P403+P235, H226, H302, H315, H318, H335, H336;
- nitrometāns (MeNO₂), *Fisher Scientific*, 99,8 %): H226, H302;
- *n*-propanols (*n* – PrOH), A/S „Grindeks”, analītiski tīrs. Drošības un bīstamības apzīmējumi: P210, P261, P280, P305+P351+P338, H225, H318, H336;
- metilacetāts (MeOAc), *Alfa Aesar*, 99%. Drošības un bīstamības apzīmējumi: P210, P261, P303+P361+P353, P305+P351+P338, P405, P501, H225, H319, H336;

- o-ksilols (KSIL), *Peaxim, x.ч.* Drošības un bīstamības apzīmējumi: P210, P261, P273, P301+P310, P302+P352+P312, P331, H226, H304, H312+H332, H315, H319, H335, H412;
- P₂O₅
- pentanols (PentOH), *Alfa Aesar, 99%*. Drošības un bīstamības apzīmējumi: P210, P261, P280, P304+P340+P312, P337+P313, P403+P235, H226, H315, H319, H332, H335.
- tetrahidrofurāns (THF), *Chempur, 99,9%*. Drošības un bīstamības apzīmējumi: P210, P280, P301+P312+P330, P305+P351+P338, P370+P378, P403+P235, H225, H302, H319, H335, H351;
- 1,3-dioksolāns (DXLA), *Alfa Aesar, 99,5%*. Drošības un bīstamības apzīmējumi: P210, H225;

2.3. Enceniklīna hidrogēnhlorīda solvātu iegūšana un pētīšana

Enceniklīna hidrogēnhlorīda solvātu iegūšana kristalizācijas ceļā. Enceniklīna hidrogēnhlorīdu solvātus ieguva nosverot 0,05 – 0,1 g vielas un šķīdinot to aptuveni 10 mL šķīdinātāja. Šķīdumu sildīja uz plītiņas (temperatūra nepārsniedza šķīdinātāja viršanas temperatūru). Pēc nepieciešamības pievienoja jaunas šķīdinātāja vai vielas porcijas, lai rezultātā iegūtu piesātinātu šķīdumu. Pēc piesātināta šķīduma iegūšanas kolbu noslēdza un maisījumu atdzesēja ledusskapī – 5 °C temperatūrā. Pēc kristalizācijas maisījumu ievietoja boksā, kurā atradās P₂O₅ un ietvaicēja piestā.

Enceniklīna hidrogēnhlorīda solvātu iegūšana suspendēšanas ceļā. Enceniklīna hidrogēnhlorīda ACN solvātu ieguva arī izmantojot suspendēšanas metodi: nosverot 0,05 – 0,1 g vielas sverglāzītē un pievienoja aptuveni 1 mL šķīdinātāja. Pēc tam paraugu aizvēra ar vāciņu un nosedza ar parafilmu. Paraugu atstāja kratīties uz diennakti. Pēc kratīšanas paraugu ievietoja boksā, kurā atradās P₂O₅ un ar slāpekļa plūsmas palīdzību atbrīvojās no šķīdinātāja.

Parauga sagatavošana pulvera rentgendifraktometrijas analizēm. Visiem analizētajiem paraugiem uzņēma pulvera rentgendifraktogrammas. Pēc ietvaicēšanas analizējamo paraugu saberza piestā, kas atradās boksā, līdz ieguva viendabīgu pulveri. Pulverveida paraugu ielika un iepresēja stikla kivetē, pārklājot to ar polietilēna plēvi, lai izvairītos no parauga saskares ar gaisa mitrumu, tādējādi neveidojot hidrātu. Tālāk paraugs tika ievietots rentgendifraktometrā, lai uzņemtu rentgendifraktogrammas. Pirms tam norādot uzņemšanas diapazonu, soli un soļa ilgumu.

Solvātu desolvatācijas pētījumi izmantojot DSC/TG analīzes un stehiometrijas noteikšana. Iegūto solvātu pētījumiem tika izmantota DSK/TG metode, kas ļāva analizēt un pārliicināties par iegūto solvātu piederību kādam solvātu veidam. Darba sākumā pārliicinājās,

vai uz atsvariem atrodas references un parauga alumīnija trauciņi. Pirms analīzes veikšanas izveidoja programmu, kurā iestatīja nepieciešamos parametrus. Tālāk alumīnija trauciņu uzpildīja ar analizējamo solvātu. Analīzei vidēji tika izmantoti 5 - 10 mg iepriekš saberzta vielas. No iegūtajiem datiem, kas parādās termogrammās, pēc 2.1.vienādojuma noteica solvātu stehiometriju:

$$n_{\text{šk.}} = \frac{M_s \cdot W_{\text{šk.}}}{M_{\text{šk.}} \cdot (1 - W_{\text{šk.}})} \quad (2.1)$$

kur $n_{\text{šk.}}$ – šķīdinātāja molekulu skaits uz enceniklīna hidrogēnhlorīda molekulu;

M_s – enceniklīna hidrogēnhlorīda molmasa, g/mol;

$W_{\text{šk.}}$ – masas zudums procentos;

$M_{\text{šk.}}$ – šķīdinātāja molmasa, g/mol.

2.4. Enceniklīna hidrogēnhlorīda polimorfo formu un solvātu kristālisko struktūru noteikšana

No kapilāra datiem iegūto solvātu un polimorfo formu difraktogrammu, sagatavoja indeksēšanai, izmantojot *FileExchange* programmu. Difrakcijas ainu pārveidoja no .raw faila uz .uxd failu. .uxd datnē atstāja norādītās refleksu intensitātes, pirms kurām tika atstāti trīs parametri: sākuma leņķis, solis un beigu leņķis. Failu ar veiktajiem labojumiem saglabāja, kā .dat failu un atvēra to ar *EXPO2014*. Iegūtajai difrakcijas aintai automātiski atlasīja izteiktākos difrakcijas signālus un veica indeksēšanu izmantojot *N-TREOR09* algoritmu. Tādā veidā nosakot analizētās kristāliskās vielas elementāršūnas režģa parametrus un telpisko grupu. Lai pārliecinātos par to, ka tika iegūti pieņemami režģu parametri, noteica solvāta un kristāliskās formas blīvumu. Ja tika noteikti ticami rezultāti, tad blīvuma vērtība svārstījās robežās no 1,1 līdz 1,6 g·cm⁻³. Būtībā tiklīdz tika noteikti pieņemami elementāršūnas parametri, veica aptuveno vielas struktūras aprēķinu ar *Simulated Annealing* metodi. Izmantojot šo, aprēķinu metodi, nepieciešams ievadīt iepriekš iegūtos parametrus par vielas elementāršūnu un pašu molekulu un jāpievieno .cif fails, kurā jau ir gatava Enc-HCl molekulārā struktūra. Ja analizēts tika solvāts, tad tika papildus pievienota šķīdinātāja molekula. Tādā veidā tika aprēķinātas vairākas iespējamās kristāliskās struktūras, kuras nepieciešams izvērtēt, balstoties uz iespējamajām mijiedarbībām. Beigās tika izvēlēts tikai viens iespējamās struktūras veids.

Tālāk veica noteiktās struktūras optimizāciju, izmantojot *EXPO2014* programmu, pielietojot Rietvelda metodi. Tādā veidā pārbaudot iegūto parametru ticamību, salīdzināšanai

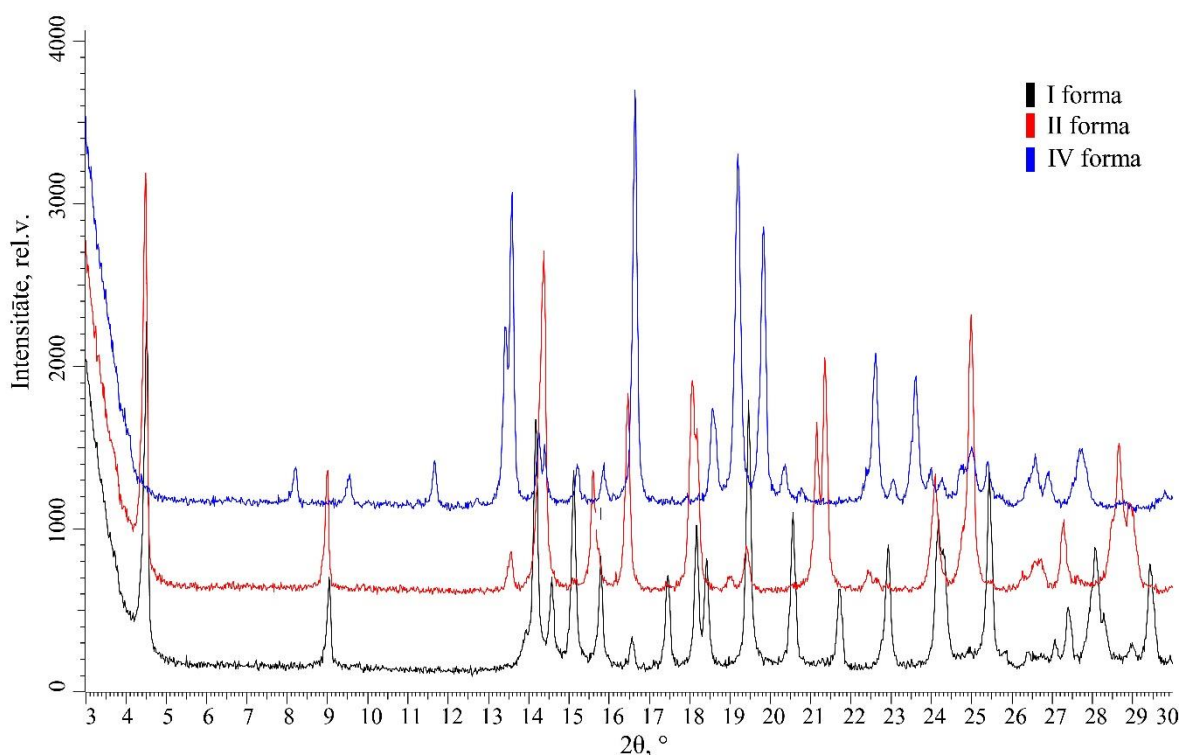
izmantojot pēc optimizācijas iegūto R_{wp} vērtību. Mēģinot panākt mazāko R_{wp} , lai struktūras rentgendifrakcijas dati pēc iespējas vairāk sakristu ar eksperimentāli iegūto.

3. REZULTĀTI UN TO IZVĒRTĒJUMS

3.1. Enceniklīna hidrogēnhlorīda polimorfo formu un solvātu raksturošana

Eksperimentālajā daļā aprakstītā solvātu iegūšanas metodes ļāva iegūt dažādus enceniklīna hidrogēnhlorīda solvātus no dihlormetāna, nitrometāna, acetonitrila, acetona, etilacetāta, izobutanola u.c. Par to, ka enceniklīna hidrogēnhlorīds ar šķīdinātāja molekulām ir izveidojis solvātu nevis polimorfās formas, liecināja masas zudums veicot TG/DSC analīzi. Darba laikā visas iegūtas kristāliskās formas tika salīdzinātas ar rentgendifraktogrammām, kas atrodamas patentā [7], kā arī ar difraktogrammām no iepriekšējiem pētījumiem, kas veikti LU Ķīmijas fakultātē. Daļai no iegūtajiem solvātiem difrakcijas ainas bija ļoti līdzīgas (refleksu pozīcijas), un tāpēc tika izveidoti izostrukturālie solvātu veidi.

Enceniklīna hidrogēnhlorīdam ir zināmas I, II, III, IV un X formas, no kurām stabilākās, ir tieši I, II un IV forma. I un II forma ir monohidrāti, kas ir stabili gaisā, savukārt IV forma ir stabilākā paaugstinātā temperatūrā. Stabilāko formu rentgendifraktogrammas ir attēlotas 3.1.attēlā.



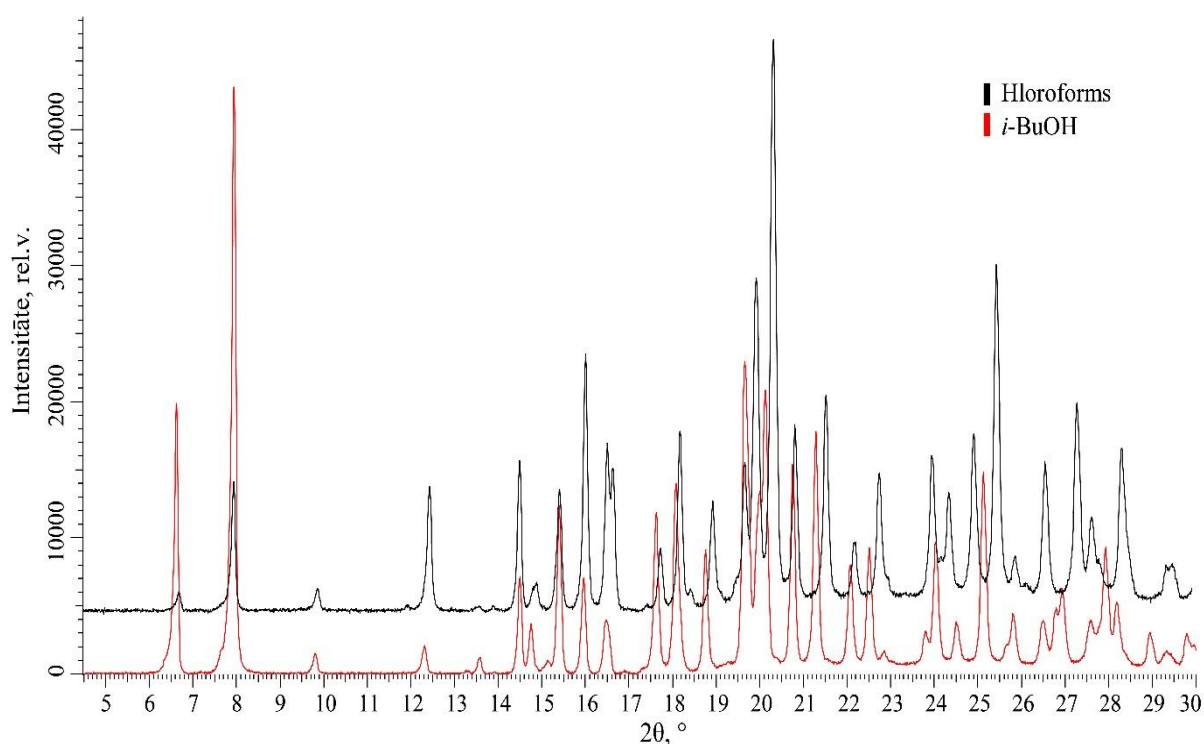
3.1. att. Enc-HCl stabilo kristālisko formu rentgendifraktogrammas

Kā redzams I un II formas pirmie refleksi atrodas gandrīz vienādās pozīcijās (pirmajam refleksam $2\theta = 4,5$, bet otrajam $2\theta = 9$). Šīs refleksu līdzības varētu liecināt par to, ka abas

formas ir strukturāli līdzīgas, tomēr augstās temperatūrās stabilā IV forma šīs strukturālās līdzības neuzrāda.

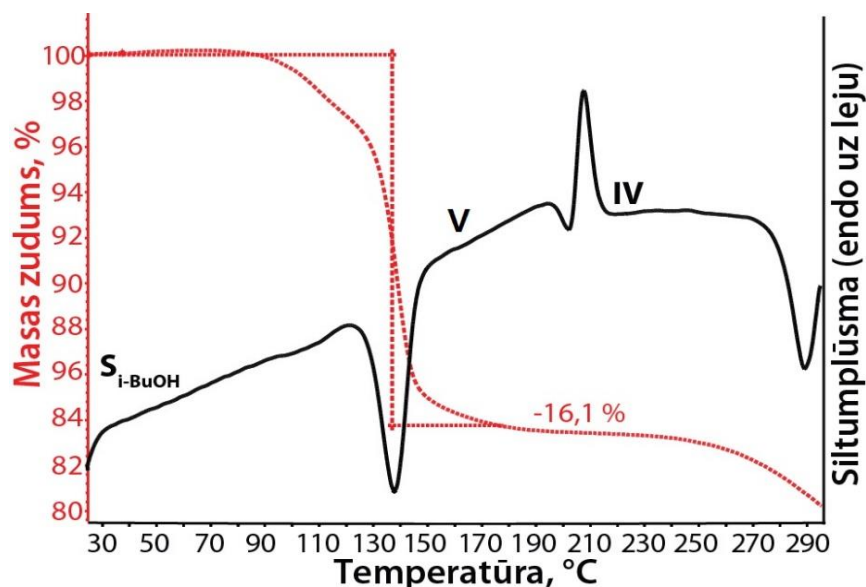
Kristalizējot Enc-HCl, tika konstatēts, ka gaisa klātbūtnē tas veido I formu. Šo iemeslu dēļ mainīja kristalizēšanas apstākļus uz ietvaicēšanu boksā ar P₂O₅. Šī metode izrādījās efektīva un tika iegūti trīs izostrukturālo solvātu veidi, kā arī neizostrukturālie solvāti (DXLA, MeOAc, DEK, DMA) un ACN-1 solvāts. Savukārt pielietojot suspendēšanas metodi tika iegūts ACN disolvāts, kas pārvērtās par ACN-2 monosolvātu.

Enceniklīna hidrogēnhlorīda 1. veida solvāti. Kā, jau minēts iepriekš, enceniklīna hidrogēnhlorīda solvāti tika iedalīti, balstoties uz difraktogrammu līdzībām, pirmā veida solvātus ieguva no hloroforma un *i*-BuOH. To līdzību pārbaudīja ar rentgendifraktometrijas un DSC/TG metodēm. Iegūtās rentgendifraktogrammas 1.veida solvātiem redzamas 3.2. attēlā.



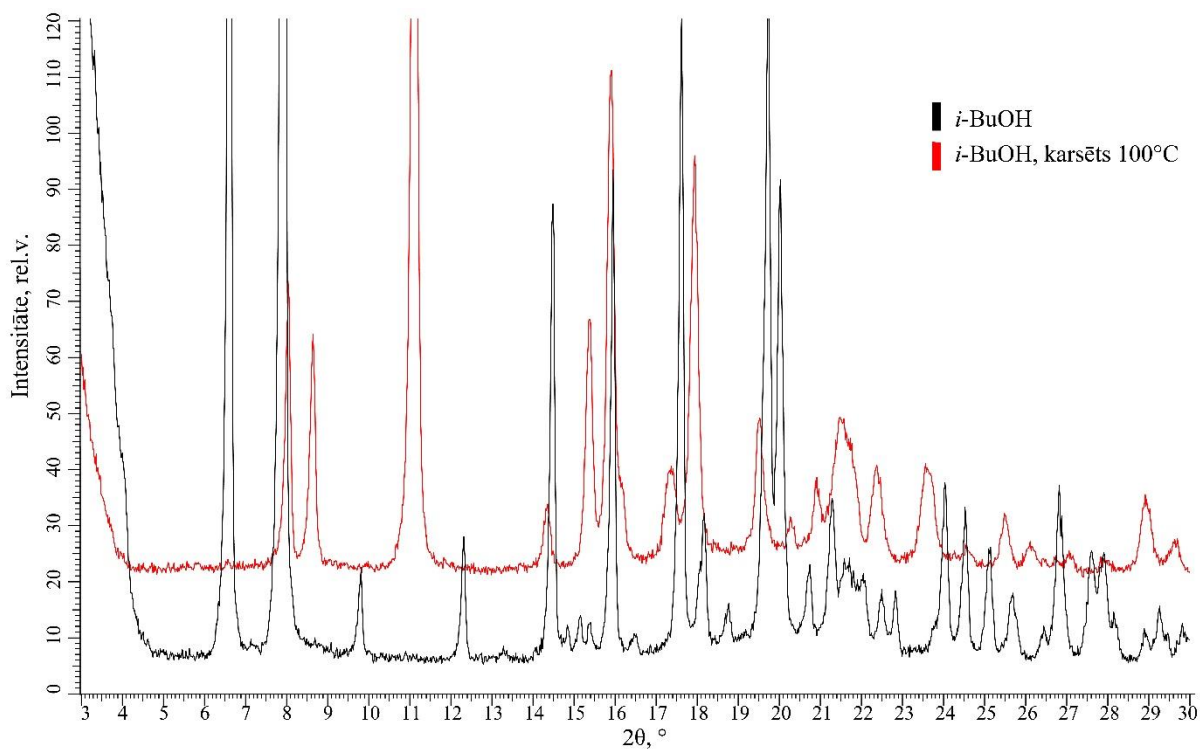
3.2. att. Enc-HCl 1.veida solvātu rentgendifraktogrammas

Kā redzams, tad pirmie refleksi abiem solvātiem atrodas gandrīz vienādās pozīcijās, savukārt tuvojoties lielākām 2θ vērtībām refleksu pozīcijām ir novērojamas nobīdes. Tiesa gan redzamas diez gan lielas atšķirības refleksu intensitātē, kas visdrīzāk skaidrojams ar parauga sagatavošanu analīzēm. Lai pārlicinātos par abu solvātu piederību šai grupai, tika uzņemtas DSC/TG līknes kā arī uzņemtas difraktogrammas abu solvātu desolvatācijas produktiem. Tipisks 1.veida solvāta termogrammas piemērs ir parādīts 3.3. attēlā (šajā gadījumā *i*-BuOH solvātam).



3.3. att. *i*-BuOH solvāta termogramma

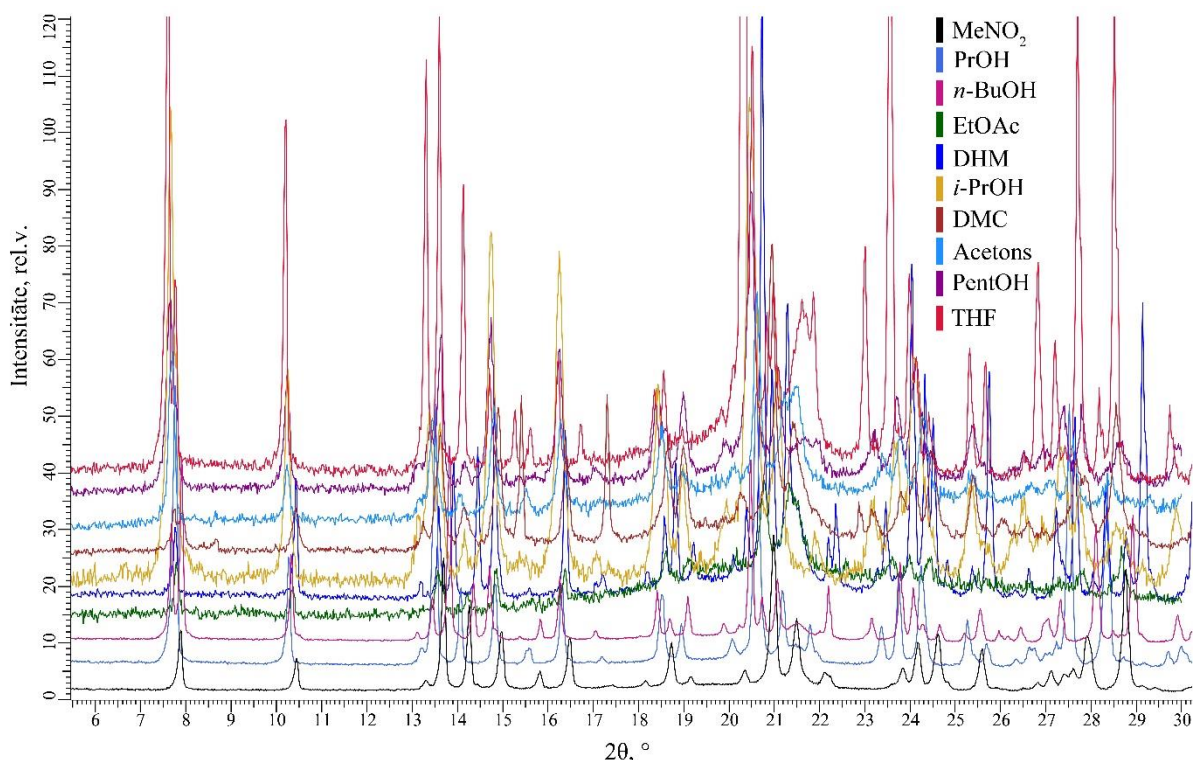
Redzams, karsējot 1.veida solvātus, var novērot 4 termiskos efektus (hloroforma solvāta termogrammu skat. 1.attēlu 1. pielikumā): pirmais endotermiskais efekts ar maksimumu 140°C raksturo desolvatācijas procesu, kuru pavada masas zudums 16,10% apjomā. Desolvatācijas procesā rodas V forma. Otrajā posmā endotermisks efekts ir saplūdis ar eksotermisku procesu, kas raksturo V formas kušanu un tūlītēju IV formas rekristalizāciju. Pēdējais endotermiskais process raksturo IV formas kušanu. No abu solvātu termogrammām var redzēt, desolvatācijas endotermas maksimumi ir aptuveni 140-150 °C temperatūrā, kas hloroforma gadījumā ir aptuveni par 90 °C lielāka nekā tā viršanas temperatūra. Šī milzīgā temperatūras starpība liek domāt, ka struktūrā ir spēcīgas mijiedarbības starp šķīdinātāju un enceniklīna hidrogēnhlorīdu. Lai pārlicinātos, ka desolvatācijas procesā tika iegūta tieši V forma, tika uzņemta rentgendifraktogramma, paraugu pirms tam izkarsējot 100 °C temperatūrā. Tādā veidā panākot, ka kristāliskā struktūra pilnībā atbrīvojas no šķīdinātāja molekulām - ir notikusi desolvatācija. Iegūtā rentgendifraktogramma desolvatējot 1.veida solvātus redzama 3.4. attēlā.



3.4. att. *i*-BuOH solvatā un V formas rentgendifraktogrammas

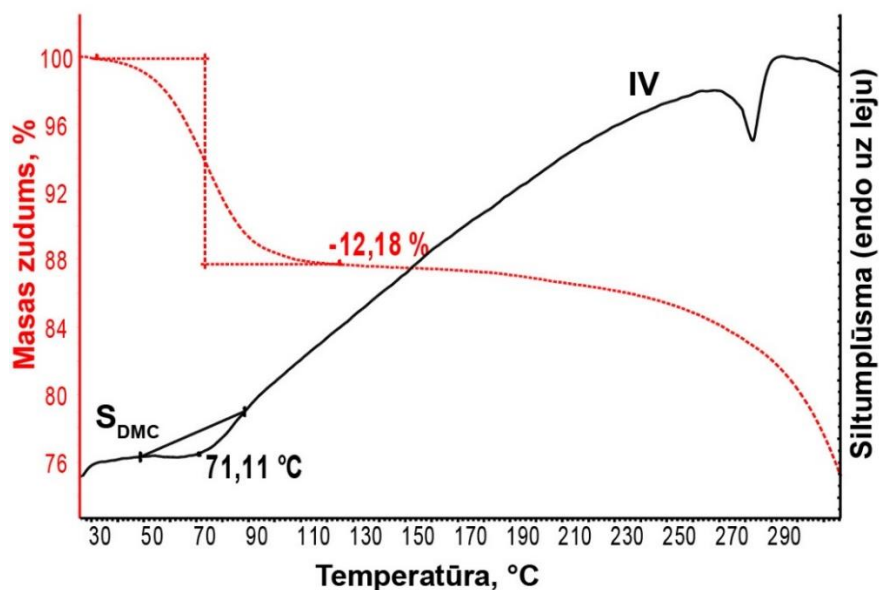
No 3.4. attēla redzams, ka, karsējot paraugu temperatūrā, kas ir tuva desolvatācijas temperatūrai, parādās jauni refleksi, kas nesakrīt ar sākotnējā solvāta difrakcijas ainu. Kā arī paraugs nav pārvērties par IV formas raksturīgo difrakcijas ainu ($2\theta = 8,5; 9,5; 11,7$). Tika noteikts, ka iegūta ir V forma, kura ir stabila forma, bet līdzīgi kā IV forma paaugstinātā relatīvajā mitrumā saista ūdeni un pārvēršas par I formu. Arī desolvatējot hloroforma solvātu tiek iegūta V forma.

Enceniklīna hidrogēnhlorīda 2. veida solvāti. Otrā veida solvāti tika iegūti kristalizējot Enc-HCl no acetona, DMC, EtOAc, DHM, MeNO₂, PrOH, *i*-PrOH, *n*-BuOH, THF un PentOH. Iegūto solvātu rentgendifraktogrammas parādītas 3.5. attēlā.



3.5. att. Enc-HCl 2.veida solvātu rentgendifraktogrammas

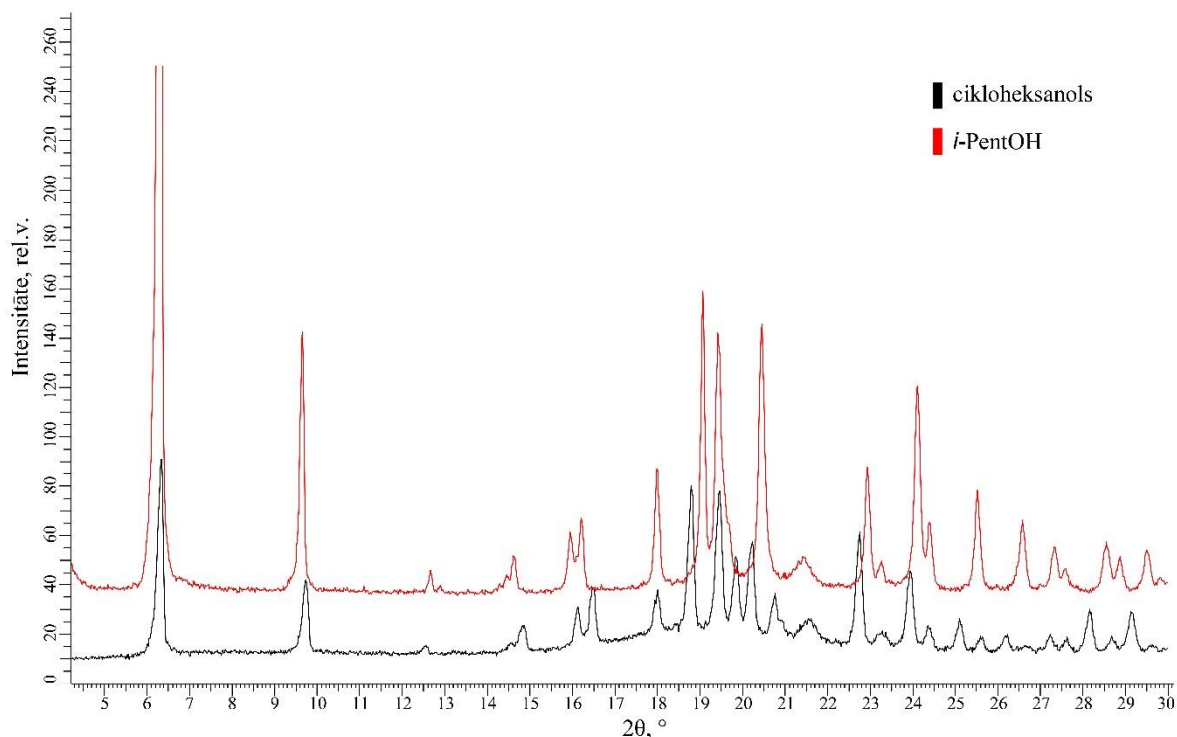
Līdzīgi kā 1. veida solvātiem, arī šajā gadījumā novērojamas sakrītošas pirmo refleksu pozīcijas un arī tuvojoties lielākām 2θ vērtībām refleksu pozīcijām ir novērojamas lielākas vai mazākas nobīdes. Kā arī var apgalvot, ka otrā veida solvāti ir biežāk sastopami. Izvērtējot 2.veida solvātu iegūšanai, izmantotos šķīdinātājus, var apgalvot, ka visbiežāk tos iegūst galvenokārt no polāriem aprotoniem šķīdinātājiem un ūdeņraža saišu donoriem. Lai izvērtētu solvātu termiskās pārejas, tiek uzņemtas DSC/TG un DTA/TG līknes. Kā viens no piemēriem DSC/TG līknei 2.veida solvātiem tiek attēlots 3.6. attēlā. Pārējo solvātu termogrammas redzamas 1.pielikumā 2. - 9. attēlā.



3.6. att. DMC solvāta termogramma

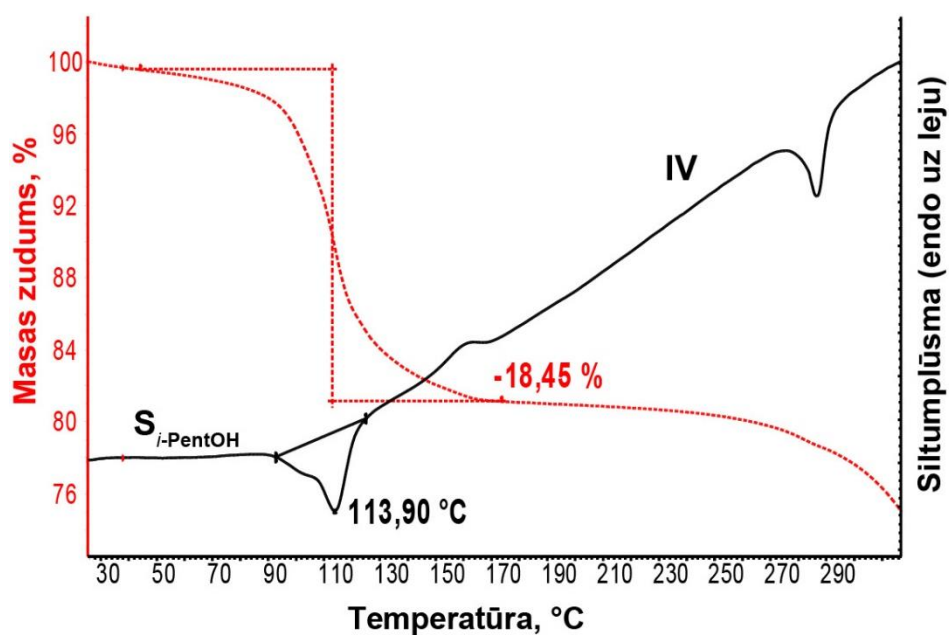
Aplūkojot visas 2.veida solvātu termogrammas, galvenokārt var novērot 2 termiskos efektus: pirmais endotermiskais efekts temperatūras intervālā 65-99°C, raksturo iegūto solvātu desolvatācijas procesus, kurus pavada attiecīgie masas zudumi. Desolvatācijas procesā rodas IV forma. Un otrajā endotermiskajā procesā tiek novērota šīs polimorfās formas kušana. Būtībā šī tipa solvāti temperatūras ietekmē uzreiz pārvēršas par stabilāko IV formu, līdz ar to, desolvatācijas procesā netika iegūtas citas polimorfās formas.

Enceniklīna hidrogēnhlorīda 3. veida solvāti. No cikloheksanola un *i*-PentOH veidojās solvāti, kas nebija līdzīgi nevienam no iepriekšējiem veidiem, līdz ar to, tos iedalīja 3. veida solvātu grupā. Iegūto solvātu rentgendifraktogrammas attēlotas 3.7. attēlā.



3.7. att. Enc-HCl 3.veida solvātu rentgendifraktogrammas

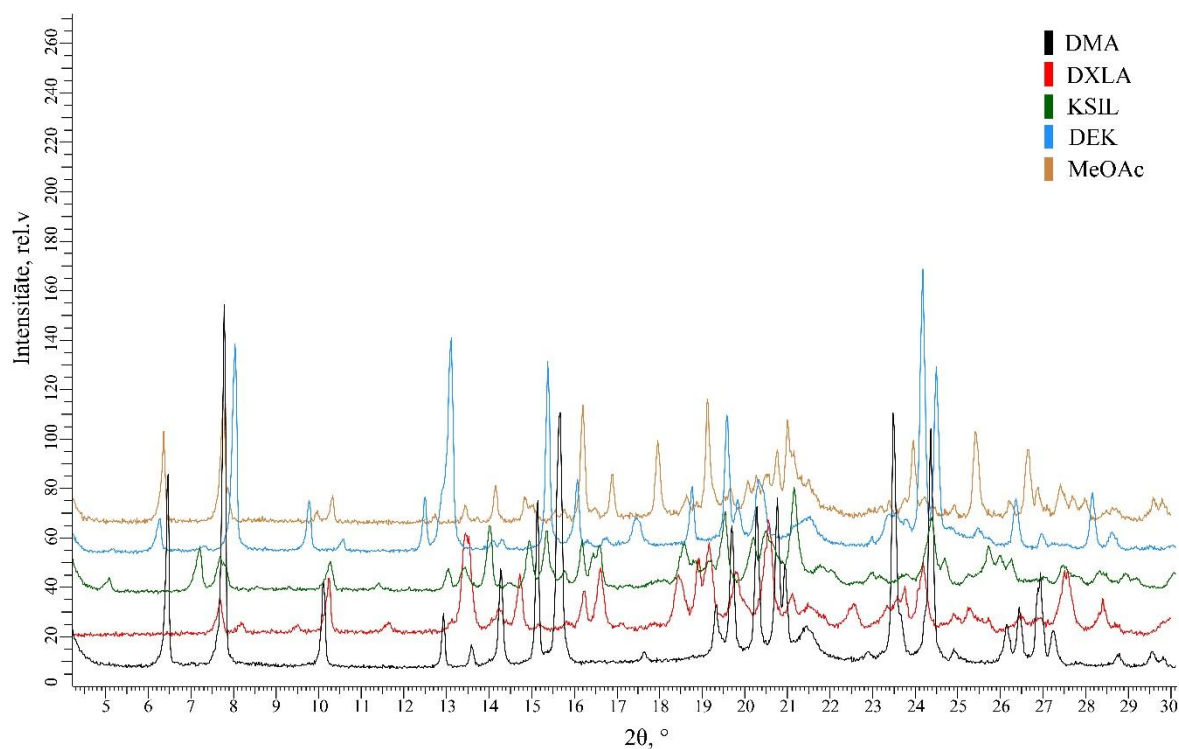
Par abu solvātu līdzību var spriest arī no derivatogrammām, kurās var novērot 3 termiskos efektus. *i*-PentOH termogramma attēlota 3.8. attēlā.



3.8. att. *i*-PentOH solvāta termogramma

Pirmais endotermiskais efekts raksturo solvāta desolvatāciju, kuru pavada ar attiecīgo masas zudumu. Otrais eksotermiskais process, savukārt raksturo rekristalizāciju par IV formu. Un trešajā posmā redzams endotermisks process, kurā novērojama IV formas kušana. Lai noskaidrotu par kādu formu desolvatējas solvāts veica parauga desolvatāciju 110 °C un uzņemot difraktogrammu noskaidrots, ka ir radusies IV forma, kas gan neizskaidro radušos eksotermisko efektu. Tāpēc, lai pārliecinātos par to, kas īsti notiek pēc desolvatācijas veic apturētas DSC/TG analīzes attiecīgajā efektā, lai tālāk ar rentgendifraktometrijas analīzi identificētu kristālisko formu. *i*-PentOH gadījumā analīzi apturēja 130°C un 170°C temperatūrās. Tika noskaidrots, ka *i*-PentOH desolvatējoties veido amorfo fāzi, kas tālāk pārvēršas par IV formu. Savukārt cikloheksanola gadījumā tīra amorfo fāze netika detektēta, tikai solvāta un IV formas maisījums, kurš pēc tam pārvēršas par tīru IV formu. Cikloheksanola termogramma attēlota 1.pielikumā 10. attēlā.

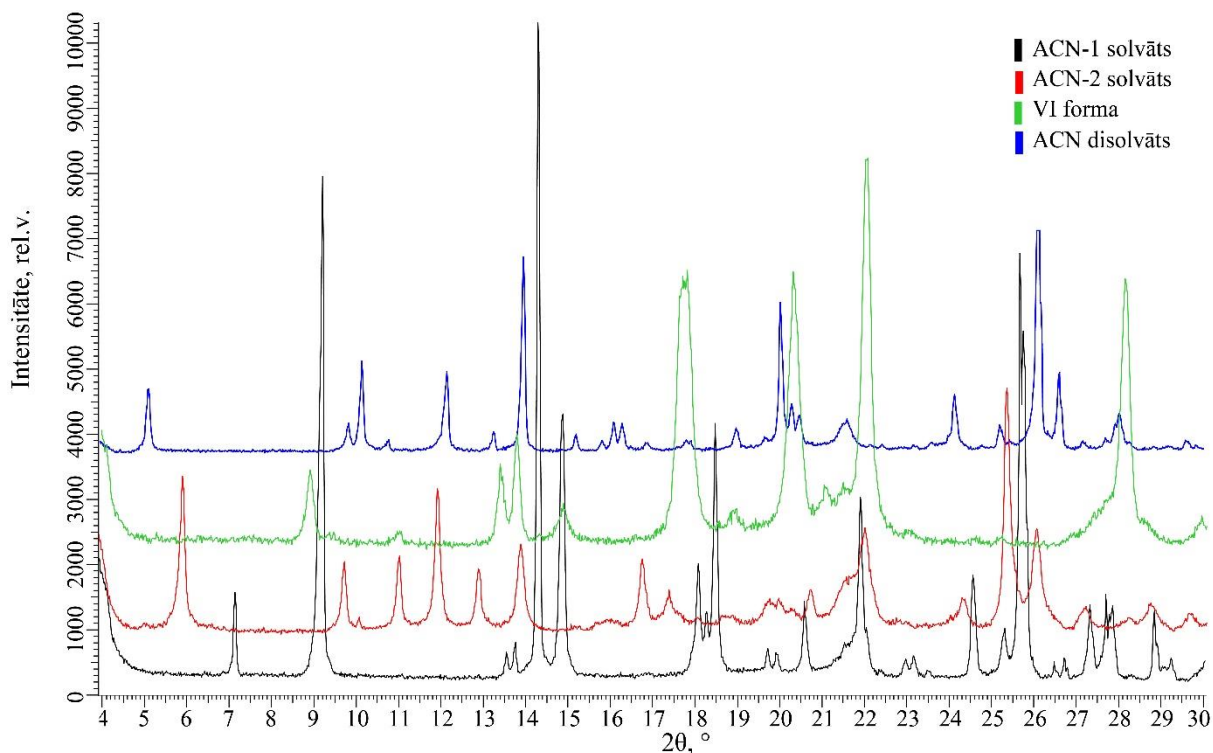
Enceniklīna hidrogēnhlorīda neizostrukturālie solvāti. Veicot kristalizāciju no DXLA, MeOAc, DEK, DMA, KSIL *i*-PrOAc un DEC, tika konstatēts, ka *i*-PrOAc un DEC neveido solvātu. Savukārt pārējie organiskie šķīdinātāji ar Enc-HCl veido solvātus, kuru difrakcijas ainas nav līdzīgas iepriekš apskatītajiem solvātiem. Iegūto solvātu rentgendifraktogrammas attēlotas 3.9. attēlā.



3.9. att. Enc-HCl neizostrukturālo solvātu rentgendifraktogrammas

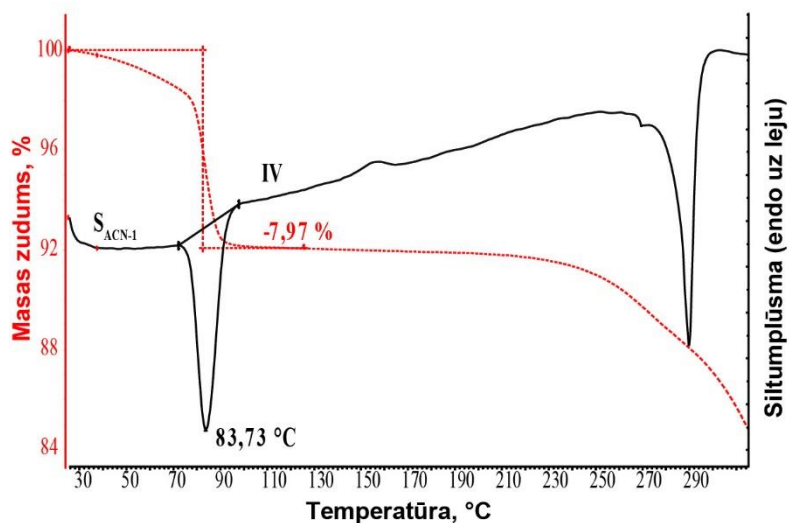
No 3.9. attēla redzams, ka iegūto solvātu difraktogrammas ne tikai atšķiras no 1., 2. un 3. tipa solvātiem, bet arī atšķiras savā starpā. Šiem solvātiem arī tika uzņemtas DSC/TG līknes (Skatīt 1.pielikuma 11.-14. attēlu). No derivatogrammām redzams, ka šķīdinātāju izdalīšanās apgabalā ir diez gan atšķirīgi, kā arī atšķiras novērotie termiskie efekti.

Enceniklīna hidrogēnchlorīda ACN solvāti. Atsevišķi varētu izdalīt Enc-HCl solvātus, ko var iegūt no ACN kristalizācijas un suspendēšanas ceļā. Tika noskaidrots, ka dažādas ACN solvātu iegūšanas metodes ļauj iegūt dažāda veida solvātus. Kristalizēšanas laikā var iegūt ACN-1 monosolvātu, kas atrodies virs P₂O₅, pārvēršas par VI formu. Savukārt VI formu karsējot paaugstinātā temperatūrā, izveidojas stabilā IV forma. Veicot solvāta iegūšanu, izmantojot eksperimentālajā daļā aprakstīto suspendēšanas metodi, iegūst ACN disolvātu, kuru savukārt izturot virs P₂O₅ iegūst ACN-2 monosolvātu. Tomēr, ACN disolvātu karsējot, tas uzreiz pārvēršas par IV formu, izlaižot ACN-2 monosolvāta posmu. Iegūto ACN solvātu rentgendifraktogrammas redzamas 3.10. attēlā.



3.10. att. Enc-HCl ACN solvātu rentgendifraktogrammas

3.10. attēlā melnā un sarkanā krāsā norādītas abu ACN monosolvātu rentgendifraktogrammas. Desolvatējot paaugstinātā temperatūrā ACN-1 un ACN-2 solvātus iegūst IV formu, kas arī nav pārsteigums, jo tieši IV forma ir stabila paaugstinātās temperatūrās. Tomēr izturot ACN-1 virs P_2O_5 iegūst jaunu VI polimorfo formu, kuras rentgendifraktogramma redzama 3.10. attēlā zaļā krāsā. Lai labāk izprastu ACN solvātu pārvērtību procesus, tika uzņemtas DSC/TG līknes. ACN-1 solvāta termogramma redzama 3.11.attēlā, savukārt ACN-2 solvāta un ACN disolvāta termogrammas redzamas 1.pielikuma 15. un 16. attēlā.



3.11. att. ACN-1 termogramma

Redzams, ka solvātu karsējot ir novērojami 2 termiskie efekti: pirmais endotermiskais efekts ar maksimumu 83,73 °C raksturo desolvatācijas procesu, kuru pavada masas zudums

7,97 % apjomā. Šis masas zudums atbilst 0,75 acetonitrila molekulu uz vienu Enc-HCl molekulu. Desolvatācijas procesā no ACN-1 solvāta izveidojas IV forma. Savukārt pēdējais endotermiskais efekts atbilst IV formas kušanai.

Arī ACN-2 un ACN disolvātam tiek novēroti 2 endotermiski efekti, kas raksturo iegūto solvātu desolvatācijas procesu par IV formu un pēc tam šīs formas kušanu.

No iegūtajiem TG/DSC datiem tiek noteiktas kristālisko vielu desolvatācijas temperatūras un praktiskie masas zudumi. Tālāk pēc 2.1. vienādojuma tiek noteikta solvātu stehiometrija, kā arī teorētiskie masas zudumi. Iegūtie dati tiek apkopoti 3.1. tabulā.

3.1. tabula

Derivatogrammu dati un stehiometrija iegūtajiem solvātiem

| Veids | Šķīdinātājs | Šķīdinātāja viršanas temperatūra, °C | Desolvatācijas temperatūra, °C | Novērotais masas zudums, % | Solvātu stehiometrija | Desolvatācijas produkts |
|---------------------------|-------------------|--------------------------------------|--------------------------------|----------------------------|-----------------------|-------------------------|
| 1. | Hloroforms | 61,2 | 152,20 | 22,41 | 0,86 | V |
| | <i>i</i> -BuOH | 107,9 | 137,66 | 16,10 | 0,93 | |
| 2. | Acetons | 56,05 | 65,90 | 9,11 | 0,62 | IV |
| | DMC | 90 | 71,11 | 12,18 | 0,55 | |
| | EtOAc | 77 | 73,75 | 11,56 | 0,53 | |
| | DHM | 39 | 66,47 | 15,08 | 0,75 | |
| | MeNO ₂ | 100 | 86,14 | 13,11 | 0,88 | |
| | PrOH | 97 | 82,5 | 10,6 | 0,70 | |
| | <i>n</i> -BuOH | 117,7 | 99,15 | 12,21 | 0,67 | |
| | <i>i</i> -PrOH | 82,4 | 81 | 10,6 | 0,70 | |
| | PentOH | 137-139 | - ¹ | 13,02 | 0,61 | |
| | 3. | <i>i</i> -PentOH | 131,1 | 113,90 | 18,45 | |
| cikloheksanols | | 106,8 | 124,86 | 20,31 | 0,91 | |
| ACN | ACN-1 | 82 | 83,73 | 7,97 | 0,75 | VI |
| | ACN-2 | 82 | 71,2 | 10,6 | 1,03 | IV |
| | ACN disolvāts | 82 | 78,38 | 18,47 | 1,98 | |
| Neizostrukturālie solvāti | DXLA | 75 | 82,38 | 16,18 | 0,93 | IV |
| | MeOAc | 56-58 | 118,24 | 19,82 | 1,19 | |
| | DEK | 102 | 93,04 | 16,57 | 0,82 | |
| | DMA | 165,1 | 86,25 | 16,96 | 0,84 | |

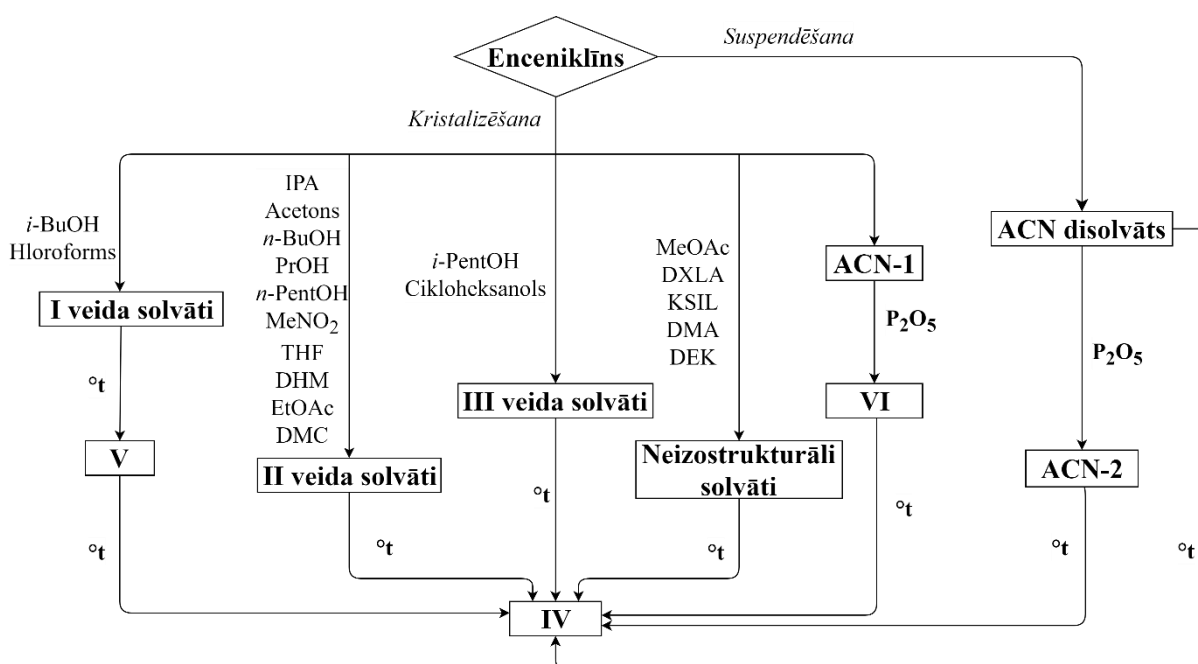
No 3.1. tabulas datiem redzams, ka, lai gan solvātu aprēķinātās stehiometrijas svārtās no 0,53-1,19 tie visi domājams tomēr ir ar stehiometriju 1:1 (izņemot ACN disolvātu), jo tā kā lielākā daļa ir solvātu ir nestabili, tie ir paspējuši daļēji desolvatēties pirms TG/DSC analīzes. Papildus vēl apskatot nitrometāna termogrammu 2. attēls 1.pielikumā, var saskatīt divas neizteiksmīgas desolvatācijas endotermas, kas varētu liecināt, ka desolvatācija notiek divās

¹ Nav iespējams noteikt datus

stadijās un eksistē arī nitrometāna solvāts ar stehiometriju 1:0,5. Tomēr pilnīgas pārliecības šim apalvojumam nav.

Interesanti ir tas, ka hloroforma un MeOAc solvātiem ir vienas no zemākajām viršanas temperatūrām, bet gandrīz vienas no augstākajām desolvatācijas temperatūrām. Visdrīzāk tas skaidrojams ar šķīdinātāju un Enc-HCl molekulu stipro savstarpējo mijiedarbību. Lai par to pārliecinātos, būtu nepieciešamas solvātu kristāliskās struktūras.

Spriežot pēc Enc-HCl solvātu desolvatācijas temperatūrām, termiski nestabilākie solvāti, tika iegūti no DHM un acetona. Iegūto formu pārejas desolvatējot paaugstinātā temperatūrā vai virs P₂O₅, tiek attēlotas 3.12. attēlā. No iegūtās shēmas redzams, ka kopumā pastāv ļoti liela Enc-HCl solvātu daudzveidība.



3.12. att. Enceniklīna hidrogēnhlorīda solvātu veidošanās shēma

3.2. Enceniklīna hidrogēnhlorīda solvātu un polimorfo formu kristālisko struktūru salīdzinājums

Tika aprēķināta kristāliskā struktūra V un VI formai un arī solvātiem, kurus desolvatējot rodas, kāda jauna fāze, kas nav IV, respektīvi, *i*-BuOH, un visiem trijiem ACN solvātiem lietojot pulvera rentgendifrakcijas datus. Iegūtie kristalogrāfiskie dati attēloti 3.2. tabulā.

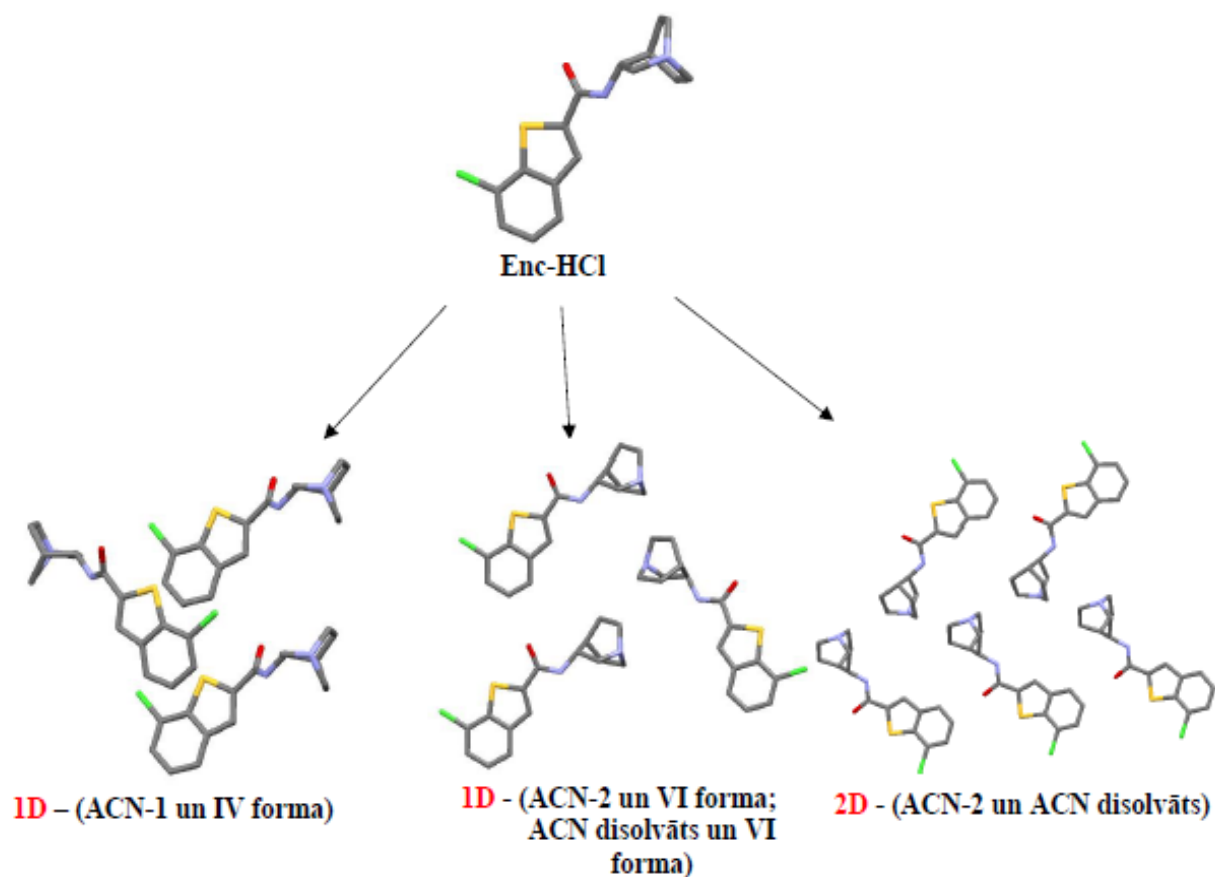
Enceniklīna hidrogēnhlorīda solvātu un polimorfo formu kristalogrāfiskie dati

| Solvāts vai forma | <i>i</i> -BuOH | V | ACN-1 | VI | ACN disolvāts | ACN-2 | IV ² |
|------------------------------|--|--|------------------|------------------|--|--|--|
| Molmasa, g·mol ⁻¹ | 431,422 | 357,3 | 398,353 | 357,3 | 439,406 | 398,353 | 357,3 |
| Singonija | Ortorombiskā | Ortorombiskā | Monoklīnā | Monoklīnā | Ortorombiskā | Ortorombiskā | Ortorombiskā |
| Telpiskā grupa | P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ | P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ | P 2 ₁ | P 2 ₁ | P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ | P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ | P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ |
| a, Å | 12,1641 (12) | 11,4610(12) | 13,338(3) | 10,395(2) | 9,3378(5) | 9,4756(12) | 7,454(7) |
| b, Å | 26,529(2) | 21,784(2) | 7,550(2) | 8,843(2) | 34,972(2) | 29,421(4) | 13,126(13) |
| c, Å | 6,6948(6) | 6,7145(7) | 10,455(2) | 9,792(2) | 6,8120(3) | 6,9976(8) | 18,439(14) |
| α, ° | 90,000 | 90,000 | 90,000 | 90,000 | 90,000 | 90,000 | 90,000 |
| β, ° | 90,000 | 90,000 | 112,296(5) | 106,490(3) | 90,000 | 90,000 | 90,000 |
| γ, ° | 90,000 | 90,000 | 90,000 | 90,000 | 90,000 | 90,000 | 90,000 |
| U, Å ³ | 2178,3 | 1689,2 | 972,0 | 872,0 | 2224,4 | 3918,0 | 1804,1 |
| Z/Z' | 4/1 | 4/1 | 2/1 | 2/1 | 4/1 | 8/2 | 4/1 |
| d, g·cm ⁻³ | 1,32 | 1,41 | 1,36 | 1,36 | 1,31 | 1,35 | 1,32 |
| Rwp | 6,06 | 6,73 | 11,15 | 4,30 | 5,66 | 8,44 | 3,43 |

No iegūtajiem kristalogrāfiskajiem datiem, var novērot, ka izveidotajiem solvātiem un to desolvatācijas produktiem ir vienādas telpiskās grupas, kā arī līdzīgi kristālrežģa parametri. *i*-BuOH, kā arī ACN disolvāts un to desolvatācijas produkti kristalizējas P 2₁ 2₁ 2₁ telpiskajā grupā. Savukārt ACN-1 solvāts un VI forma P 2₁ telpiskajā grupā. Salīdzinoši augstais Rwp faktors ACN-1 solvātam skaidrojams ar piemaisījumu esamību paraugā, kas radās desolvatējoties paraugam uzņemšanas laikā. Visu analizēto struktūru blīvumi ir salīdzinoši līdzīgi – robežās no 1,31 līdz 1,41 g·cm⁻³, kas papildus apstiprina rezultātu ticamību. Noteikto struktūru elementāršūnas attēlotas 2.pielikumā.

Lai noskaidrotu detalizētāku struktūru salīdzinājumu, tika izmantota *XPac* programma, ar kuras palīdzību tālāk tika analizētas struktūru pakojuma līdzības, salīdzinot divas formas dažādās dimensijās. Iegūtie rezultāti tiek shematiski attēloti 3.13. attēlā.

² Dati no iepriekšējiem pētījumiem

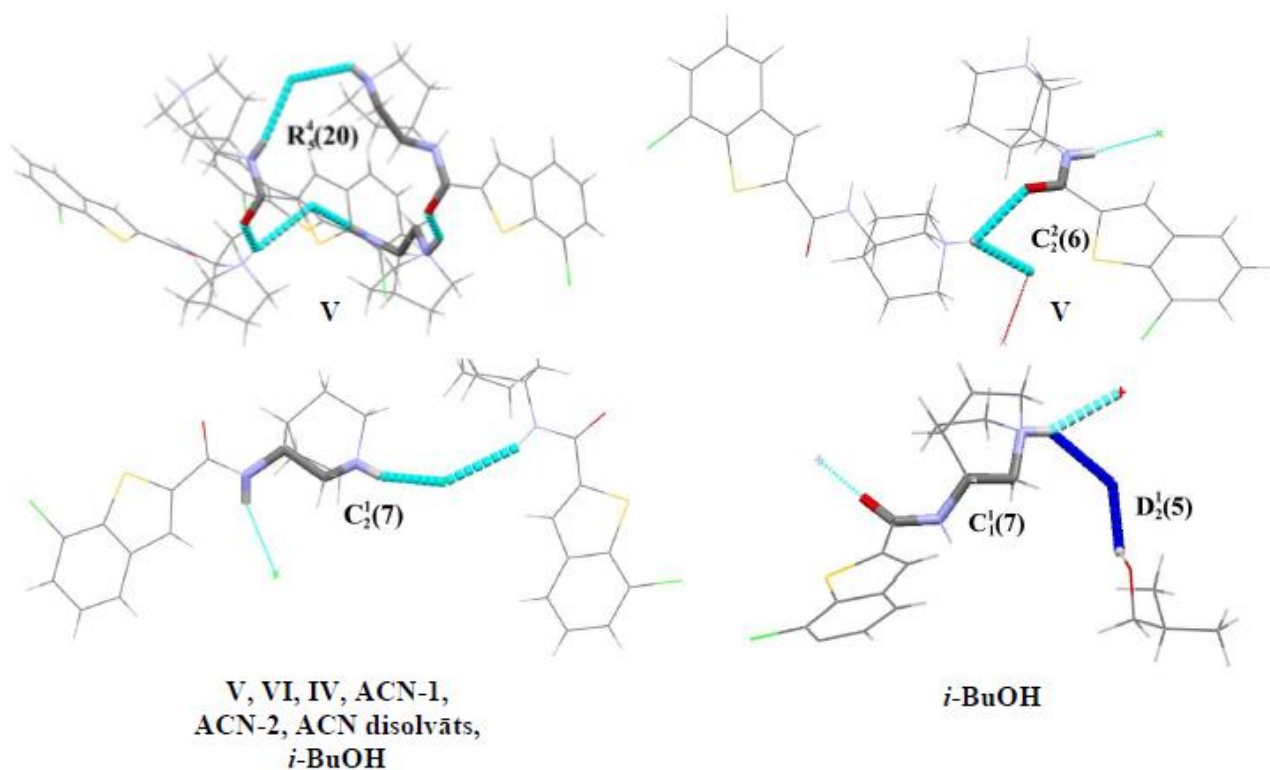


3.13. att. Strukturālās līdzības Enc-HCl polimorfajām formām un solvātiem

Aplūkojot 3.13.attēlu, redzams, ka par spīti vienāgai telpiskai grupai un līdzīgiem režģa parametriem ACN-1 monosolvātam nav nekādas pakojuma līdzības ar VI formu, kura tiek iegūta desolvatējot ACN-1 monosolvātu virs P_2O_5 , bet tā vietā ir novērota pakojuma līdzība vienā dimensijā ar IV formu. Šī līdzība it kā arī būtu savā ziņā ir loģiska, jo paaugstinātā temperatūrā šis solvāts pārvēršas tieši par IV formu, bet tieši tāpat par IV formu paaugstinātā temperatūrā pārvēršas pārējās šeit apskatītās formas, bet tām ar IV formu netika atrastas nekādas pakojuma līdzības. Savukārt VI formai ir novērojama līdzība vienā dimensijā ar ACN-2 monosolvātu un ACN disolvātu, lai gan no šiem solvātiem VI formu iegūt nav izdevies, kas ir diez gan interesanti. Arī režģa parametri un telpiskās grupas abām kristāliskajām struktūrām ir atšķirīgas (ACN-2 monosolvātam piemīt $P 2_1 2_1 2_1$ telpiskā grupa, bet VI formai $P 2_1$ telpiskā grupa). Kā var novērot arī acetonitrila disolvāts uzrādīja tādu pašu sakrītību vienā dimensijā ar VI polimorfo formu, kā ACN-2 monosolvāts ar VI formu..

Kā varēja paredzēt, starp ACN disolvātu un ACN-2 monosolvātu ir novērojama pakojuma līdzība, turklāt tā izrādījās divās dimensijās, kas varētu būt skaidrojams ar to, ka acetonitrila disolvāts pārvēršas par ACN-2 monosolvātu salīdzinoši viegli P_2O_5 ietekmē un šai pārejai ir nepieciešama maza molekulu pārorientācija.. Par šo kristālisko struktūru līdzību var spriest arī no veiktajām indeksēšanām, kurās noskaidrojās, ka abiem solvātiem piemīt $P 2_1 2_1 2_1$ telpiskā grupa ar salīdzinoši līdzīgiem režģu parametriem.

Aplūkojot enceniklīna hidrogēnhlorīda molekulu, var noprast, ka ūdeņraža saites pēc donoru-akceptoru mehānisma var veidoties no NH grupas un NH^+ , kas dotajā gadījumā darbosies, kā donori, un skābekļa atoma karboksamīda grupā, un Cl^- anjona kā akseptori. Veicot ūdeņraža saišu motīvu analīzi, tika noskaidrots, ka visas polimorfās formas, kas rodas desolvatācijas procesā kā arī paši solvāti veido dažādus H saišu motīvus. Skatīt 3.14. attēlu.



3.14. att. H saišu motīvi Enc-HCl kristāliskajās struktūrās

No 3.14. attēla redzams, ka visām iegūtajām kristāliskajām struktūrām tiek novērots viens un tas pats ūdeņražu saišu motīvs - $C_2^1(7)$ ķēde. Šajā ķēdē slāpekļa atomi hinuklidīna gredzenā un karboksamīda grupā saistās ar hlora anjonu caur ūdeņraža saitēm. Ķēdes veidošanā piedalās divas starpmolekulārās ūdeņražu saites: $\text{N12-H}\cdots\text{Cl22}$ un $\text{N14-H}\cdots\text{Cl22}$ (Enceniklīna hidrogēnhlorīda molekulas atomu numerāciju skatīt 3.pielikumā). Šis saišu modelis novērojams gan polimorfajām formām, gan solvātiem. V formai ir novērojamas vēl divas starpmolekulāro saišu veidošanās iespējas: ķēde $C_2^2(6)$ un cikls $R_5^4(20)$. $C_2^2(6)$ veidojas no 2 akseptoriem un 2 donoriem. Šajā gadījumā slāpekļa atoms hinuklidīna gredzenā veido divas ūdeņraža saites, vienu ar skābekļa atomu karboksamīda grupā ($\text{N14-H}\cdots\text{O11}$ un otru ar hlora anjonu $\text{N14-H}\cdots\text{Cl22}$, kā arī ūdeņraža saite tiek veidota starp $\text{N12-H}\cdots\text{Cl22}$. Cikls $R_5^4(20)$ veidojas no vairākiem fragmentiem. Viens no fragmentiem rodas slāpekļa atomiem saistoties ar ūdeņraža saiti un hlora anjonu ($\text{N12-H}\cdots\text{Cl22}$ un $\text{N14-H}\cdots\text{Cl22}$), novērojams arī fragments, kurā savā starpā ir saistījušies skābekļa atoms ar slāpekļa atomu caur $\text{N14-H}\cdots\text{O11}$ ūdeņraža saiti. Apvienojot šos fragmentus, izveidojas cikls ar 4 akseptoriem un 5 donoriem. Savukārt *i*-BuOH

solvātam kristāliskajā struktūrā papildus iepriekš minētajai $C_2^1(7)$ ķēdei, izveidojas vēl viena ķēde $C_1^1(7)$ un viens $D_2^1(5)$ fragments. Ķēdes izveidošanā tāpat piedalās slāpekļa atoms hinuklidīna gredzenā, kas saistās ar ūdeņraža saiti un skābekļa anjonu (N14-H \cdots O11). Novērotais diskrētais fragments veidojas mijiedarbojoties NH $^+$ un Cl $^-$ anjonam, veidojot N14-H \cdots Cl22 saiti un mijiedarbojoties hidroksilgrupai *i*-BuOH molekulā ar Cl $^-$ anjonu, veidojot O1-H \cdots Cl22 saiti.

Spriežot pēc noskaidrotajiem ūdeņražu saišu motīviem, enceniklīna hidrogēnhlorīds veido salīdzinoši daudzas stipras ūdeņražu saites, kas liecina par kristāliskās struktūras stabilitāti. No aplūkotajām kristāliskajām struktūrām stabilākā struktūra visdrīzāk veidosies no V formas un *i*-BuOH solvāta, jo šajās struktūrās tika novērotas vairākas ūdeņražu saišu veidošanās iespējas.

SECINĀJUMI

1. Enceniklīna hidrogēnhlorīds veido solvātus ar visiem apskatītajiem organiskiem šķīdinātājiem, izņemot izopropilacetātu un dietilkarbonātu. Šos solvātus var iedalīt vairākās solvātu grupās.
2. Izņemot acetonitrila disolvātu, visiem iegūtajiem solvātiem var novērot 1:1 stehiometriju.
3. 1.veida solvātiem ir salīdzinoši augstas desolvatācijas temperatūras, kas varētu būt saistītas ar šķīdinātāju un enceniklīna hidrogēnhlorīda molekulu savstarpējo mijiedarbību. Desolvatējot šos solvātus iegūst V polimorfo formu.
4. 2.veida solvātiem var novērot korelāciju starp šķīdinātāju viršanas temperatūrām un solvātu desolvatācijas temperatūrām, kas visdrīzāk saistīts ar to, ka starp Enc-HCl un šķīdinātāja molekulām nav novērojamas stipras mijiedarbības, un līdz ar to šķīdinātājs darbojas kā strukturālo tukšumu aizpildītājs. Šie solvāti desolvatējas par IV polimorfo formu.
5. Acetonitrila-1, acetonitrila disolvātam un izobutanola solvātiem un to desolvatācijas produktiem piemīt viena un tā pati telpiskā grupa un salīdzinoši līdzīgi režģu parametri, tomēr pakojuma līdzība ir novērojama tikai starp acetonitrila disolvātu un acetonitrila-2 monosolvātu.
6. Visām iegūtajām enceniklīna hidrogēnhlorīda kristāliskajām struktūrām novērojams kopīgs starpmolekulāro ūdeņražu saišu motīvs - $C_2^1(7)$. Savukārt V formā papildus šim motīvam tiek novērots arī $C_2^2(6)$ un $R_5^4(20)$ motīvs, veidojot komplicētu ūdeņražu saišu tīklu, kas liecina par polimorfās formas augsto stabilitāti.

IZMANTOTĀ LITERATŪRA

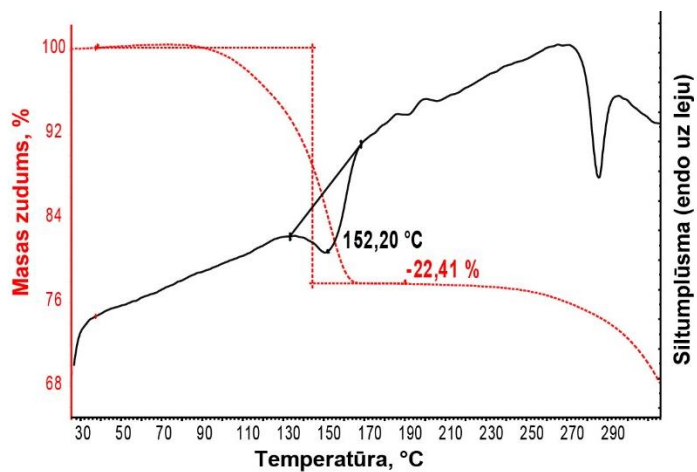
1. Definition of active pharmaceutical ingredient. QAS/11.426/Rev.1, World Health Organization, 2011; p 3.
2. Barbier, A. J.; Hilhorst, M.; Van Vliet, A.; Snyder, P.; Palfreyman, M. G.; Gawryl, M.; Dgetluck, N.; Massaro, M.; Tiessen, R.; Timmerman, W.; Hilt, D. C. Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Encenicline, a Selective $\alpha 7$ Nicotinic Receptor Partial Agonist, in Single Ascending-dose and Bioavailability Studies. *Clin. Ther.*, **2015**, *37*, 311–324.
3. Encenicline. <https://newdrugapprovals.org/tag/encenicline/> (skatīts 13.01.2017.).
4. Preskorn, H.S.; Gawryl, M.; Dgetluck, N.; Palfreyman, M.; Bauer O.L.; Hilt, C.D. Normalizing Effects of EVP-6124, an Alpha-7 Nicotinic Partial Agonist, on Event-Related Potentials and Cognition: A Proof of Concept, Randomized Trial in Patients with Schizophrenia. *J. Psychiatr. Pract.* **2014**, *20*, 12-24.
5. Drug and Device News. Encenicline Fails in Schizophrenia Study. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4849334/> (skatīts 18.04.2017.).
6. Hendrix, M.; Boss, F.G.; Erb C.; Flessner T.; Kampen M.; Luithle J.; Methfessel C.; Wiese W.B. 2-Heteroarylcarboxylic acid amides. US 2005/0119325 A1, Jun 2, 2005.
7. Oliver-Shaffer, P.; Shapiro, G.; Chesworth, R.; Kishida, M.; Ishige, T. Crystalline form of (R)-7-chloro-N-(quinuclidin-3-yl)benzo[b]thiophene-2-carboxamide hydrochloride monohydrate. US 2014/0249179 A1, Sep 4, 2014.
8. Iļjina, N. Enceniklīna hidrogēnhlorīda solvātu meklējumi un to raksturošana. Kursa darbs. LU Ķīmijas fakultāte, Rīga, 2017.
9. Lu, J. Crystallization and transformation of pharmaceutical solid forms. *Afr. J. Pharm. Pharmacol.* **2012**, *6*, 581–591.
10. Braga D.; Grepioni F.; Maini L.; Polito M. Crystal Polymorphism and Multiple Crystal Forms. In: *Molecular Networks. Structure and Bonding*; Hosseini M.W., Ed.; Springer: Verlag Berlin Heidelberg, 2009; pp 25-50.
11. Лосев, Е. А. Исследование кристаллических фаз, образующихся в системах "глицин - карбоновая кислота" и "серин - карбоновая кислота". Диссертация. Сибирского отделения Российской академии наук, Институт химии твёрдого тела и механохимии, Новосибирск, 2014.
12. Hilfiker, R. (Ed.) *Polymorphism: in the Pharmaceutical Industry*. Wiley-VCH: Weinheim, 2006; p 414.

13. Rodriguez-Sponga, B.; Priceb, C. P.; Jayasankara, A.; Matzgerb, A. J.; Rodríguez-Homedo, N. General principles of pharmaceutical solid polymorphism: a supramolecular perspective. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2004**, *56*, 241-274.
14. Bernstein, J. *Polymorphism in molecular crystals*; Oxford: Oxford University Press, 2002; pp 32 - 35.
15. Polymorphism. <http://chemistry.tutorvista.com/inorganic-chemistry/polymorphism.html> (skatīts 19.04.2017.).
16. Polymorphism. https://kuscholarworks.ku.edu/bitstream/handle/1808/1175/SC08_R_Pranker.pdf;jsessionid=EB26BFAF8720F7C834CE4C1E3A25E719?sequence=1 (skatīts 19.04.2017.).
17. Lee, E.H. A practical guide to pharmaceutical polymorph screening & selection. *Asian. J. Pharm. Sci.* **2014**, *9*, 163-175.
18. Trasi, N.S.; Byrn, S.R. Mechanically Induced Amorphization of Drugs: A Study of the Thermal Behavior of Cryomilled Compounds. *AAPS PharmSciTech.* **2012**, *13*, 772-784.
19. Baviskar, S.R.; Patil, H.S. Solid Phase transformation considerations during process development and manufacture of solid oral dosage forms – A Review. *International PharmTech*, **2014**, *6*, 1963-1969.
20. Brittain, H.G. (Ed.) *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*; Marcel Dekker, Inc: Basel, 1999, p 640.
21. Price, C. P.; Glick, G. D.; Matzger, A. J. Dissecting the Behavior of a Promiscuous Solvate Former. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 2062–2066.
22. Florence, T.A.; Attwood, D. Multicomponent crystals. In: *Physicochemical Principles of Pharmacy*; Pharmaceutical Press: London, 2016; Sixth edition, pp 20-21.
23. Brackett, J.M.; Jonaitis D.T.; Lai, W.; Liu, J.H.; Parent S.D. Crystalline forms of solvated ilaprazole. US2008/0200517 A1, Aug 21, 2008.
24. Storey, A.R.; Ymén, I. (Ed.) Solvates and Hydrates. In: *Solid State Characterization of Pharmaceuticals*; WILEY: New York, 2011; pp 23.
25. Samas, B.; Seadeek, C.; Campeta, A. M.; Chekal, B. P. A Thermodynamic-Based Approach to Analyzing a Highly Solvating Polymorphic System: The Desolvation Window Method. *J Pharm Sci.* **2011**, *100*, 186-194.
26. Stieger, N.; Liebenberg, W. Recrystallization of Active Pharmaceutical Ingredients. In: *Crystallization - Science and Technology*; Andreetta, R.B.M., Ed.; InTech:Croatia, 2012; pp. 194-197.
27. Brittain, H.G.; Grant, D. J.W.; Vippagunta, S.R. Crystalline solids. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2001**, *48*, 3-26.

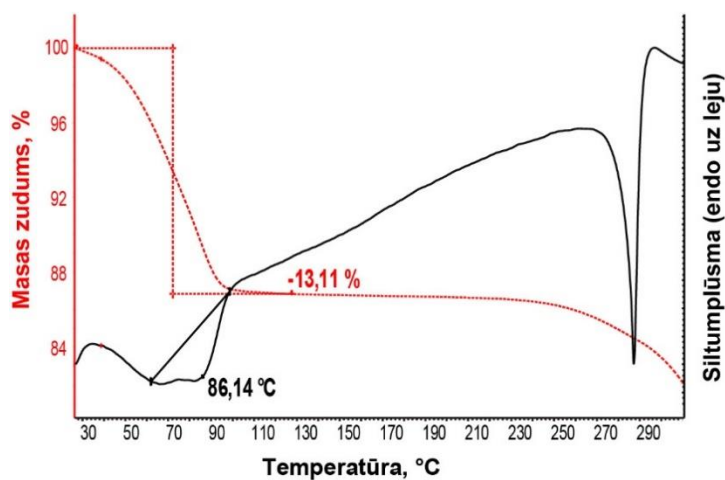
28. Hydrate. <http://www.hydrateweb.org/what-hydrate> (skatīts 19.04.2017.)
29. Skieneh, J.; Najafabadi, K.B.; Horne, S.; Rohani, S. Crystallization of Esomeprazole Magnesium Water/Butanol Solvate. *Molecules*. **2016**, *21*, 4-10.
30. Ermrich, M.; Opper, D. *XRD for the analyst. Getting started with the principles*; PANalytical: Kassel, 2013; pp 94.
31. Characterisation of crystalline solids by XRPD. In: European Pharmacopoeia 9,0. <http://online6.edqm.eu/ep900/> (skatīts 23.04.2017.)
32. Skoog, D.A.; Holler, J.F.; Crouch, S.R. *Principles of instrumental analysis*; Cengage Learning: United States, 2016; Vol.7, pp 279-280.
33. Harris, K.D.M. Powder diffraction Crystallography of Molecular Solids. *Top Curr Chem*. **2011**, 133-178.
34. Dutrow, L.B.; Clark, M.C. X-ray Powder Diffraction (XRD). http://serc.carleton.edu/research_education/geochemsheets/techniques/XRD.html (skatīts 10.05.2017.)
35. Höhne, G.; Hemminger, F.W.; Flammersheim, H.-J. (Ed.) *Differential Scanning Calorimetry*. Springer-Verlag: Berlin, 2003, p 298.
36. Moshchenskii, V.Yu.; Fedotov, V.; Zhnyakina, L.E.; Smelova, S.G.; Tkachenko, M.L. A system of differential scanning calorimetry for the investigation of medicinal preparations. *Pharm. Chem. J*. **2005**, *39*, 610-613.
37. Differential Scanning Calorimetry & Thermo-Gravimetric Analysis <http://www.flemingptc.co.uk/our-services/dsc-tga/> (skatīts 11.05.2017.)
38. Thermogravimetric Analysis (TGA). https://www.perkinelmer.com/lab-solutions/resources/docs/FAQ_Beginners-Guide-to-Thermogravimetric-Analysis_009380C_01.pdf (skatīts 03.05.2017.)
39. Hatakeyama, T.; Quinn, F.X. (Ed.) *Thermal Analysis: Fundamentals and Applications to Polymer Science*; John Wiley & Sons: New York, 1994; Vol. 2, pp 69-70.
40. Dinnebier, R.E.; Billinge L.(Ed.) *Powder Diffraction. Theory and Practice*; RSC: Cambridge, 2008, p 582.
41. Massa, W. *Crystal structure determination*. Springer-Verlag: Berlin, 2004, p 197.
42. Sedmalis, U.; Šperberga, I. *Kristalogrāfija un kristālķīmija*; RTU Izdevniecība: Rīga, 2006; 213. lpp.
43. Florence, T.A.; Attwood, D. *Physicochemical Principles of Pharmacy. In Manufacture, Formulation and Clinical Use*; Pharmaceutical Press: London, 2016; Vol. 6, pp 8-9.

PIELIKUMI

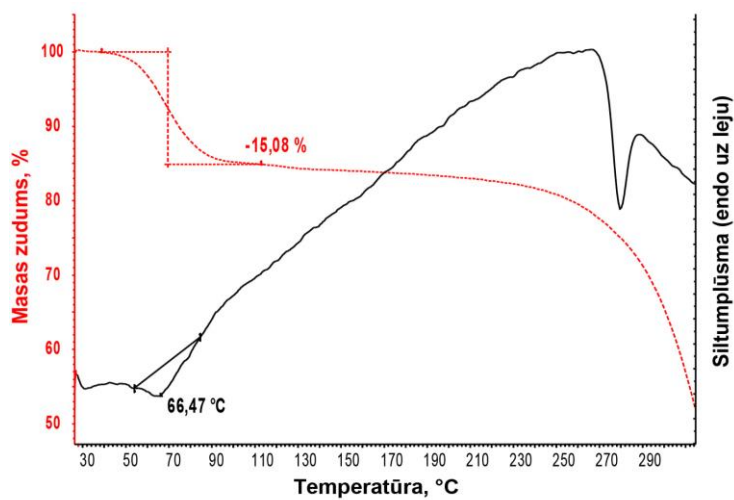
1. pielikums. Iegūto solvātu DSC/TG termogrammas



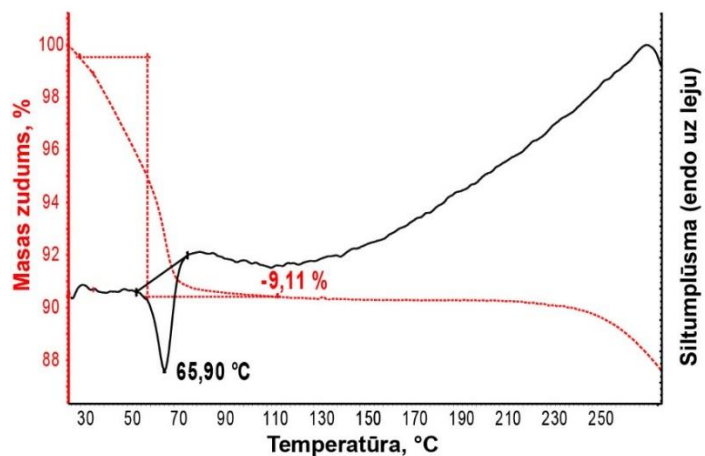
1. att. Hloroforma termogramma (1.veida solvāts)



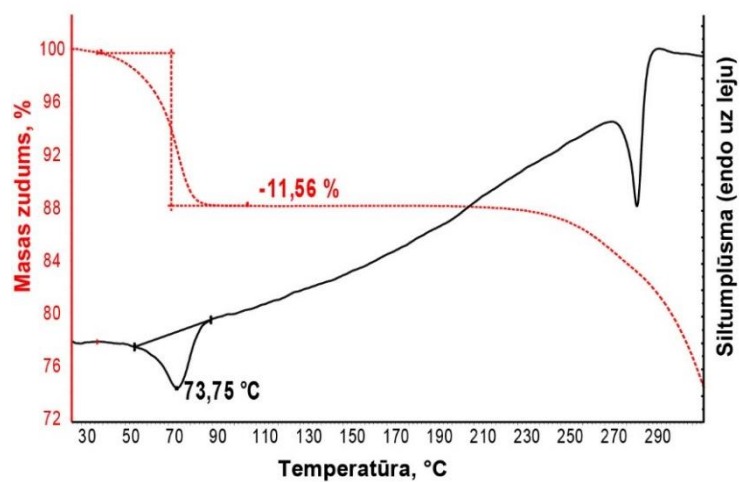
2. att. MeNO₂ termogramma (2.veida solvāts)



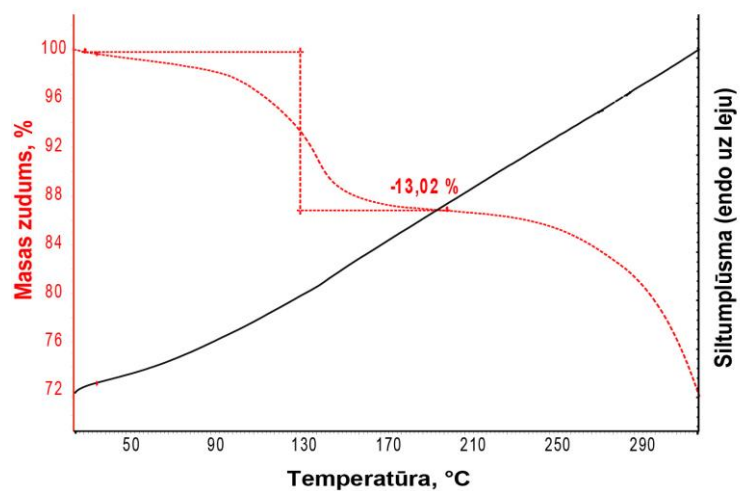
3. att. DHM termogramma (2.veida solvāts)



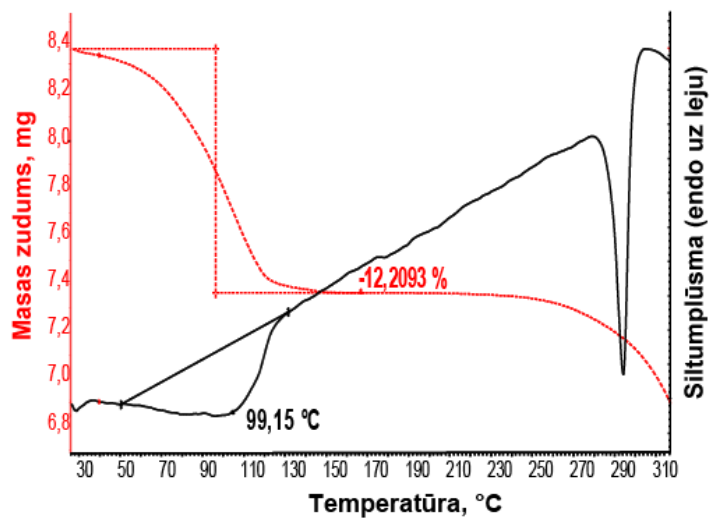
4. att. Acetona termogramma (2.veida solvāts)



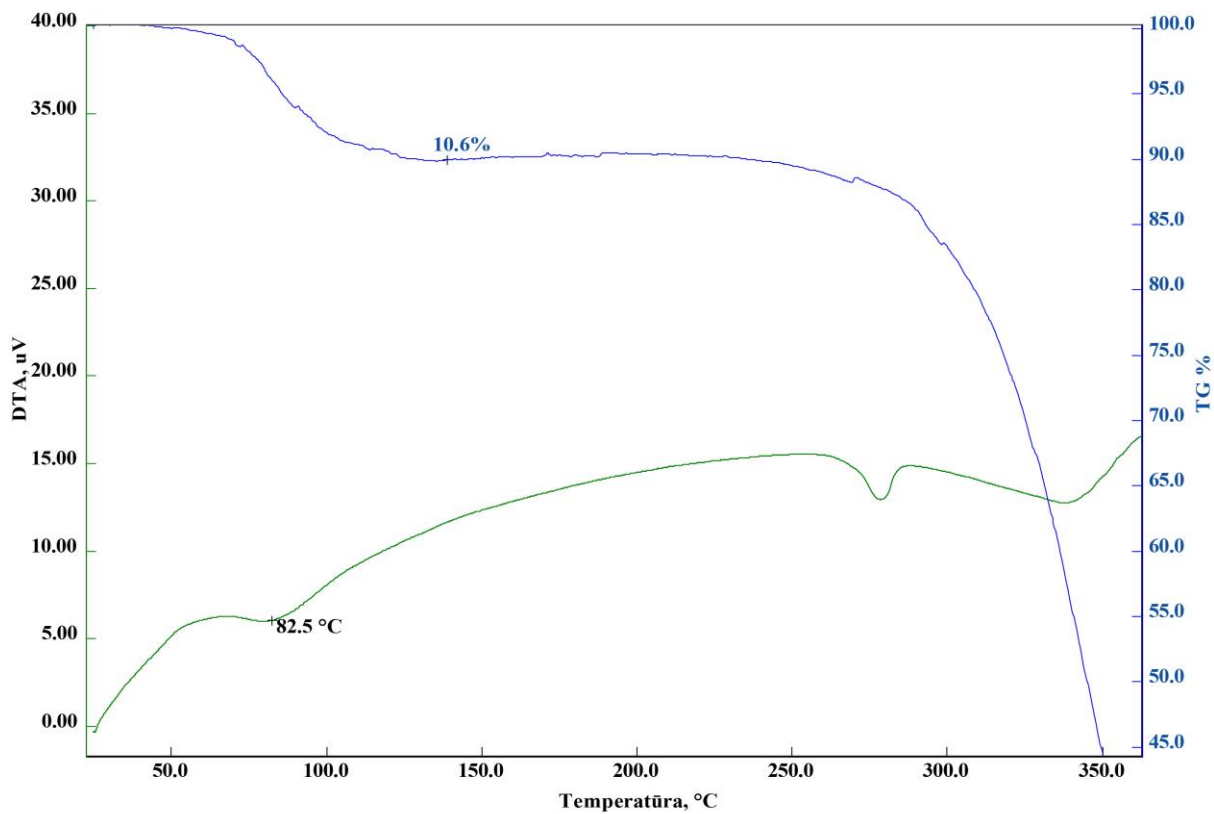
5. att. EtOAc termogramma (2.veida solvāts)



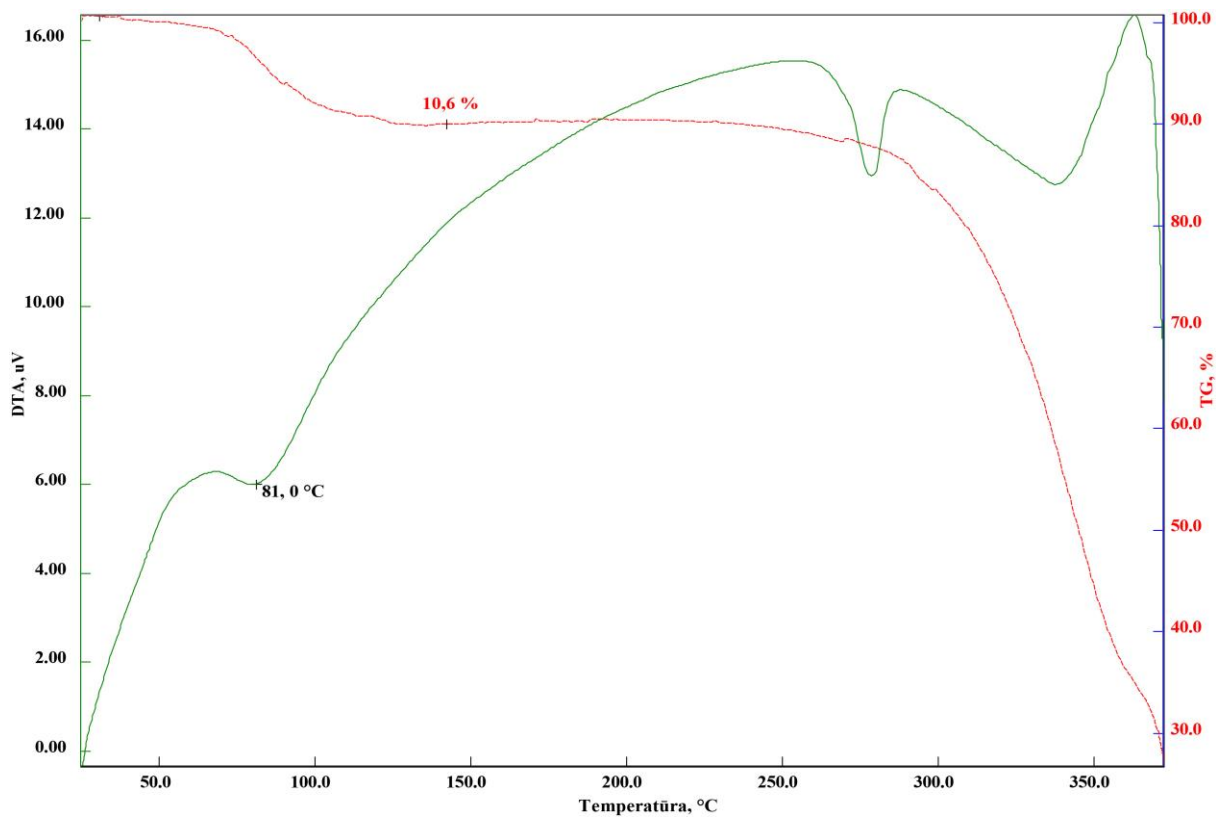
6. att. PentOH termogramma (2.veida solvāts)



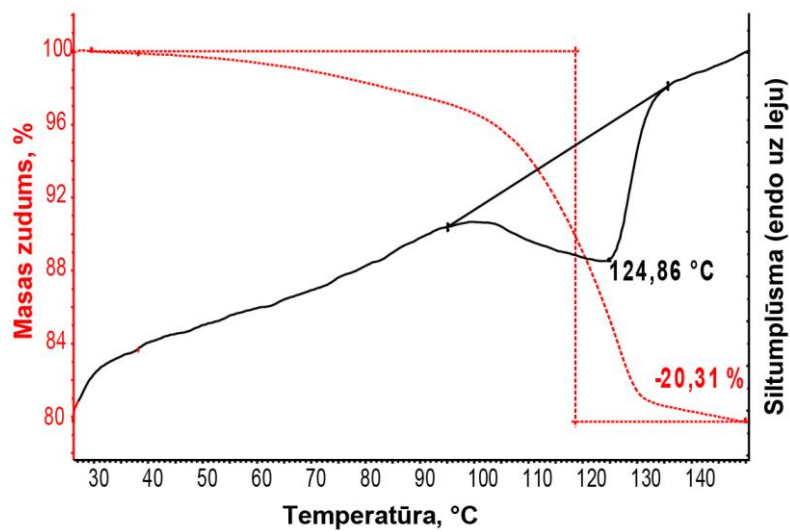
7. att. *n*-BuOH termogramma (2.veida solvāts)



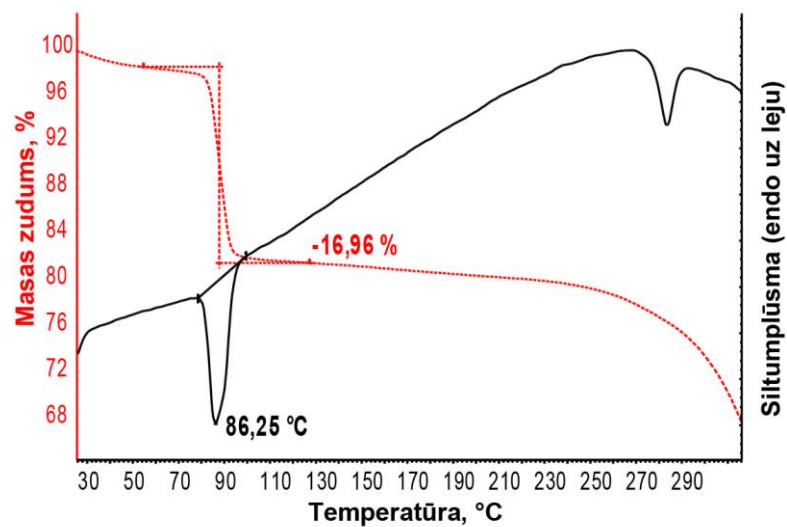
8. att. PrOH termogramma (2.veida solvāts)



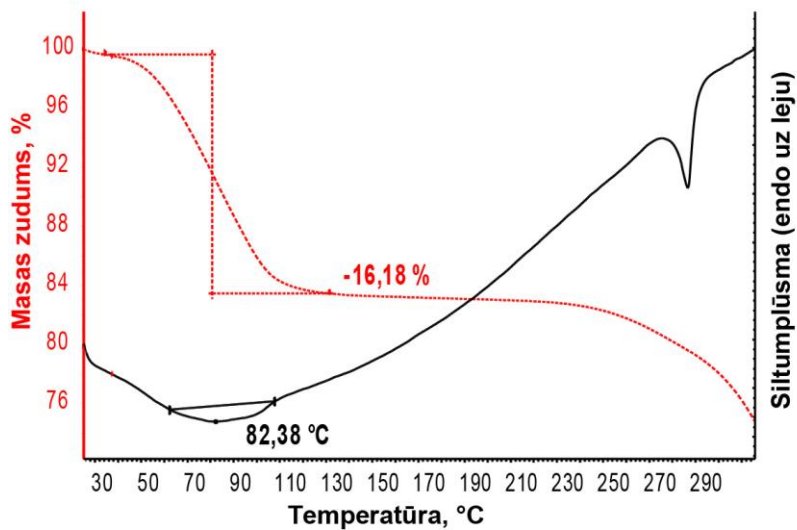
9. att. *i*-PrOH termogramma (2.veida solvāts)



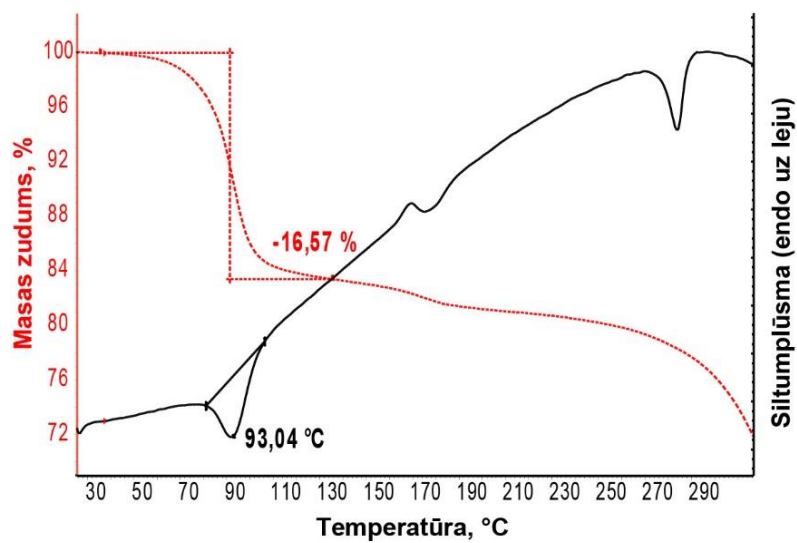
10. att. Cikloheksanola termogramma (3.veida solvāts)



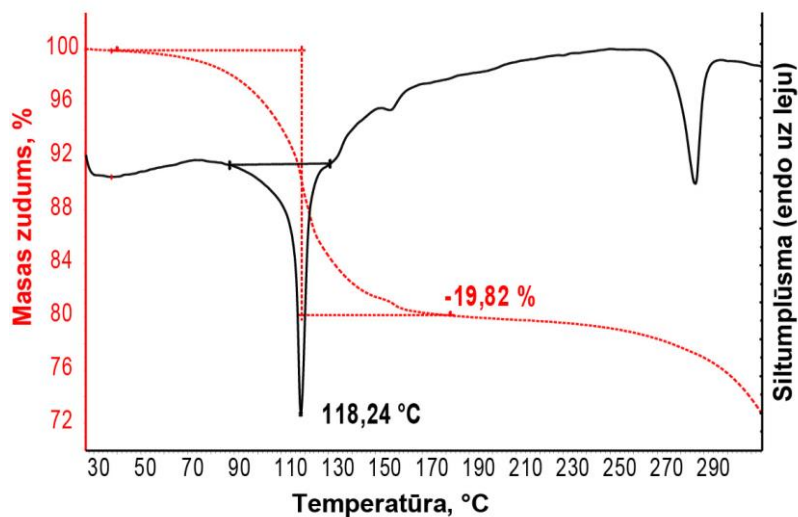
11. att. DMA termogramma (neizostrukturāls solvāts)



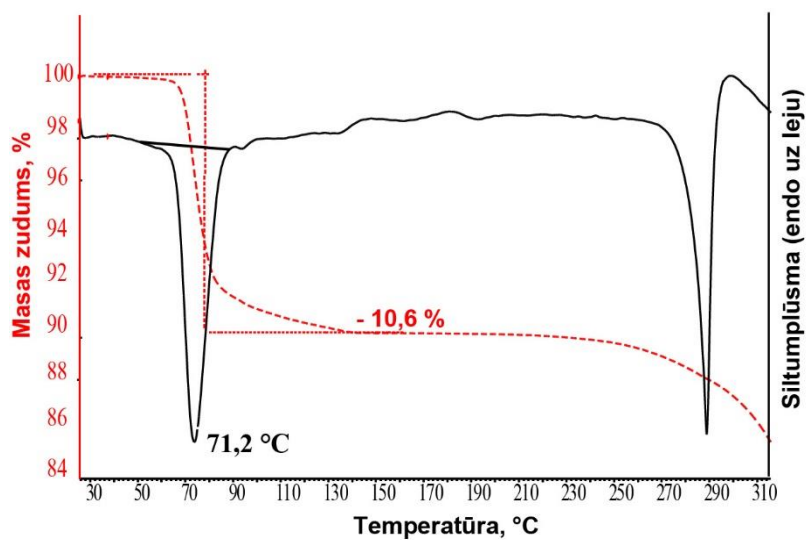
12. att. DXLA termogramma (neizostrukturāls solvāts)



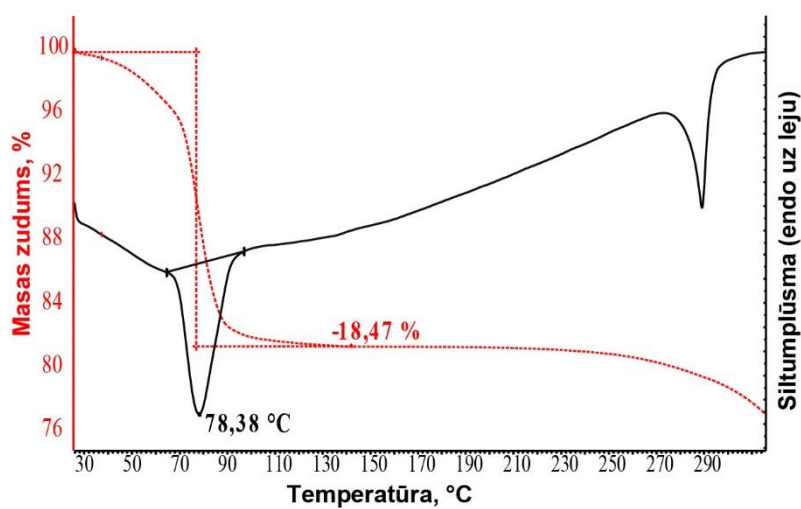
13. att. DEK termogramma (neizostrukturāls solvāts)



14. att. MeOAc termogramma (neizostrukturāls solvāts)

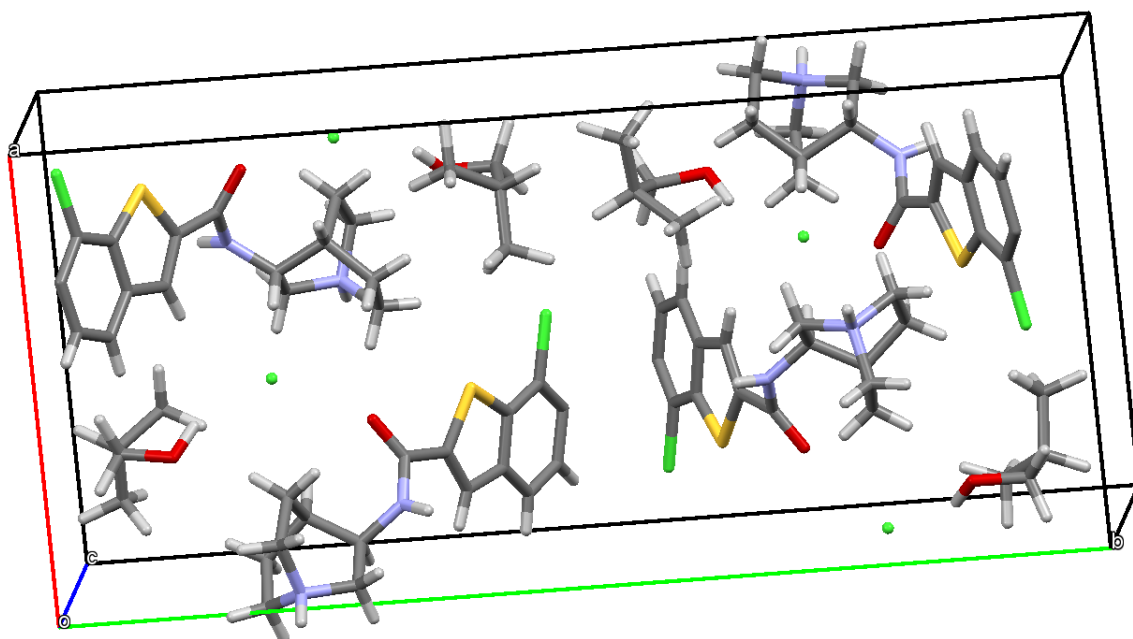


15. att. ACN-2 termogramma

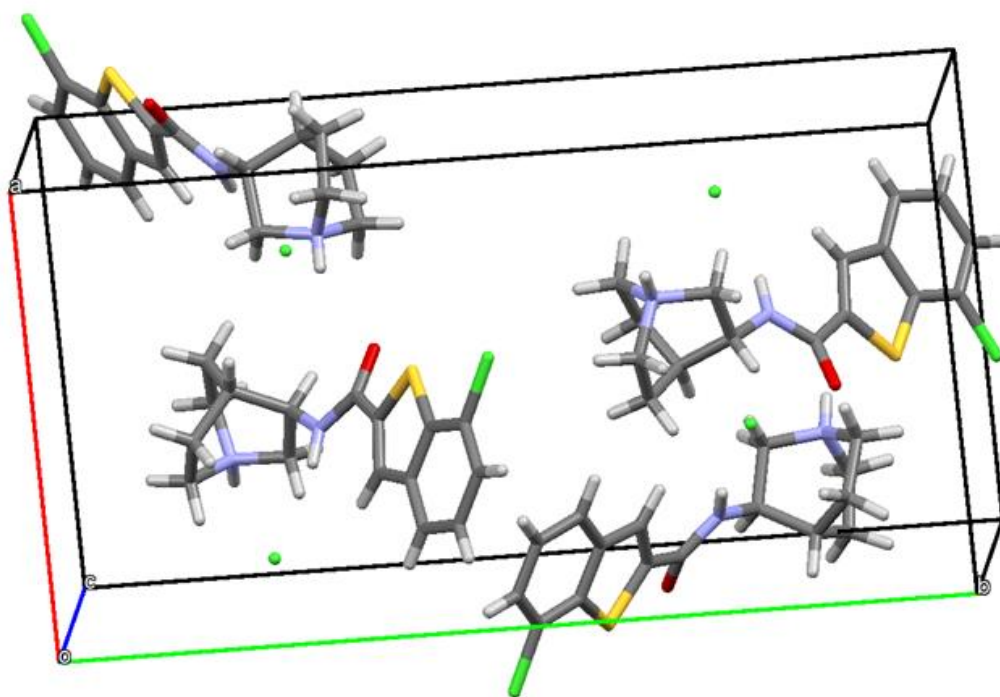


16. att. ACN disolvāta termogramma

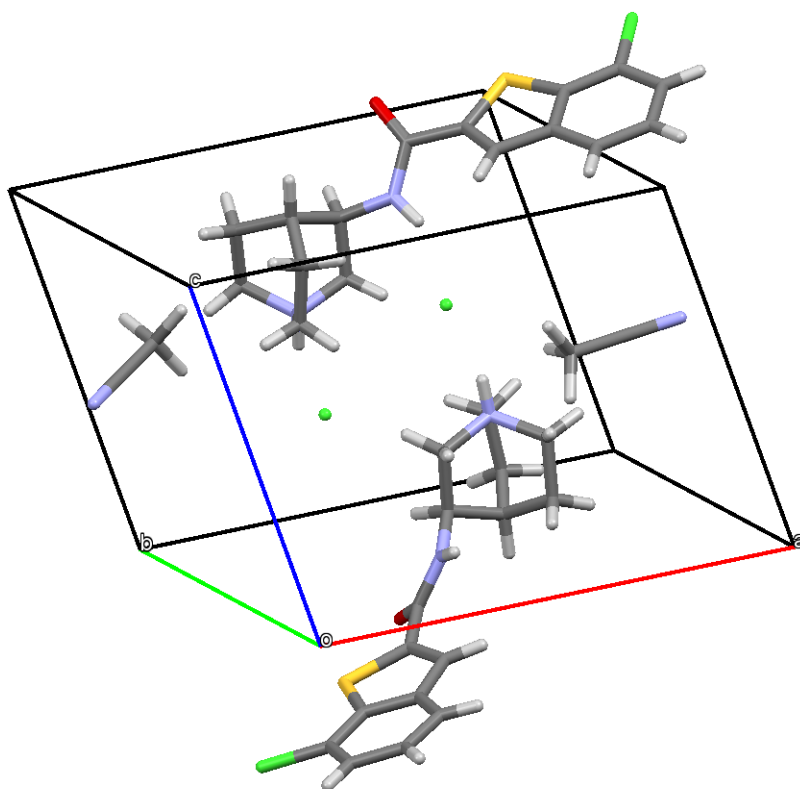
2. pielikums. Iegūto solvātu un polimorfo formu izkārtojumi elementāršūnās



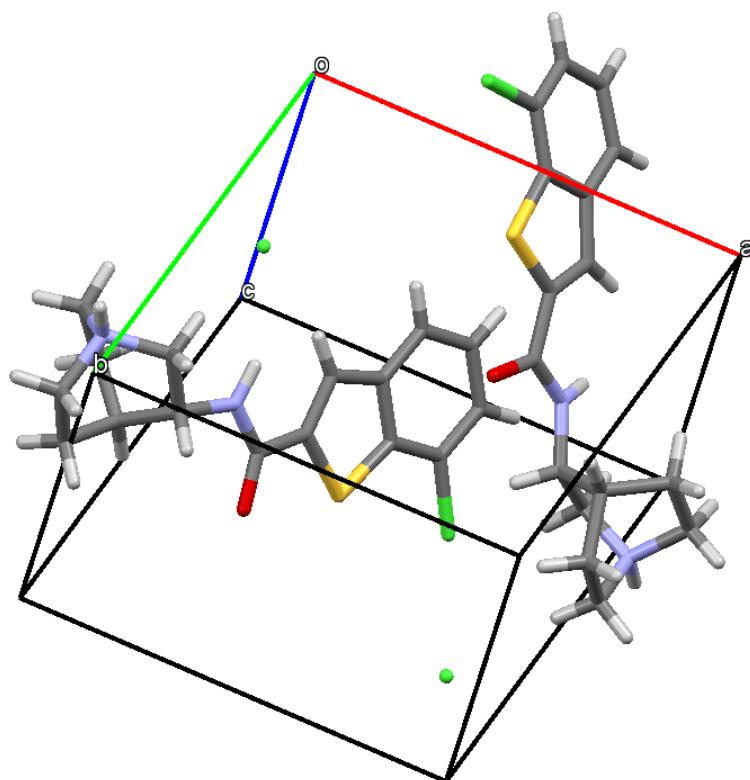
1. att. *i*-BuOH solvāta elementāršūna



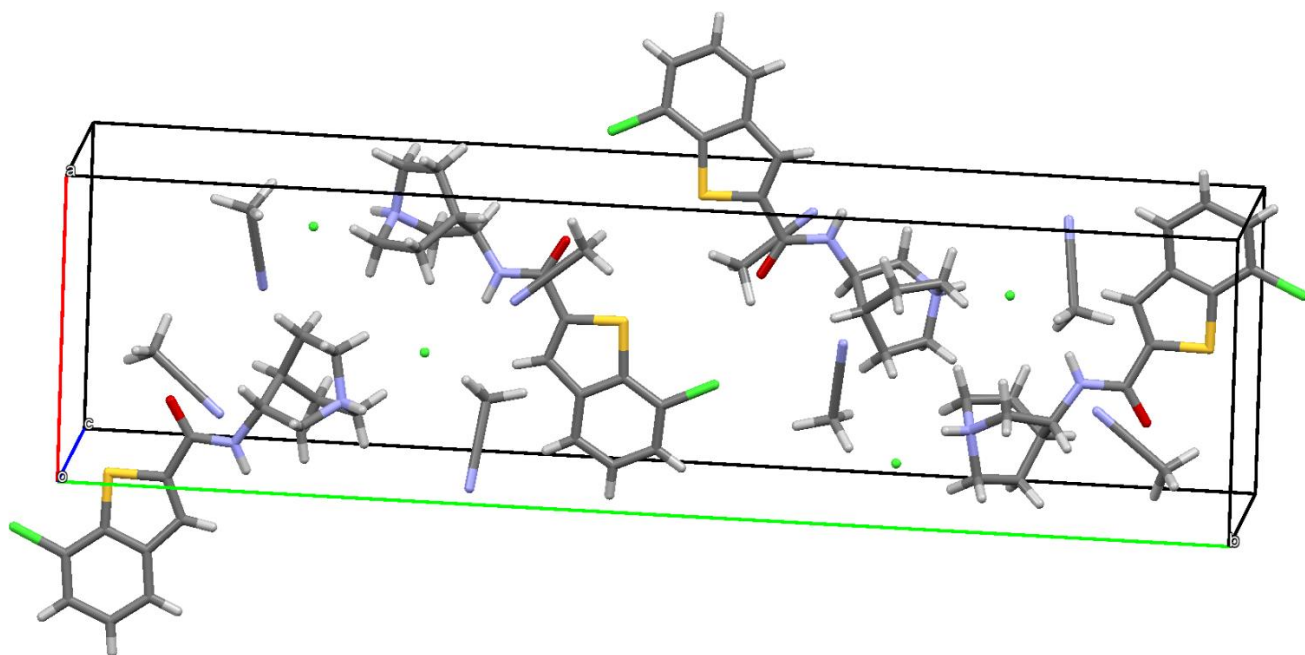
2. att. V formas elementāršūna



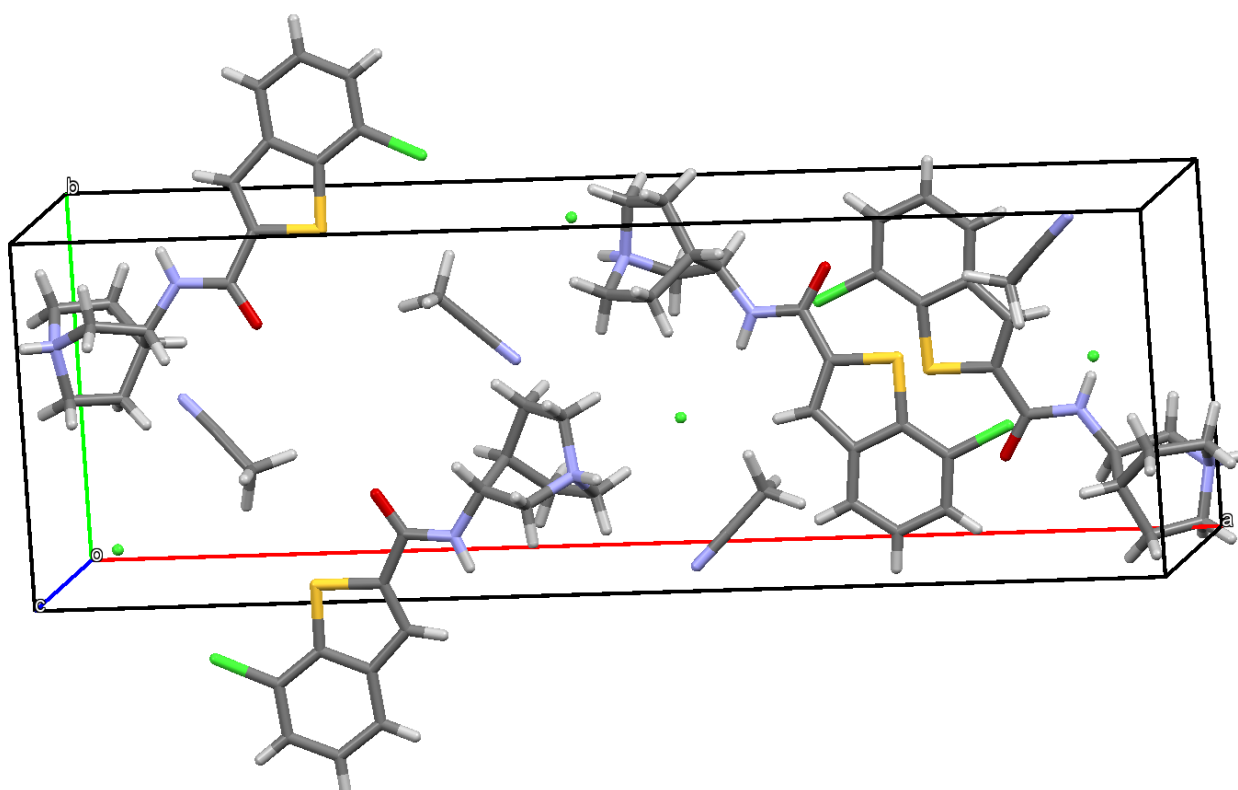
3. att. ACN-1 solvāta elementāršūna



4. att. VI formas elementāršūna

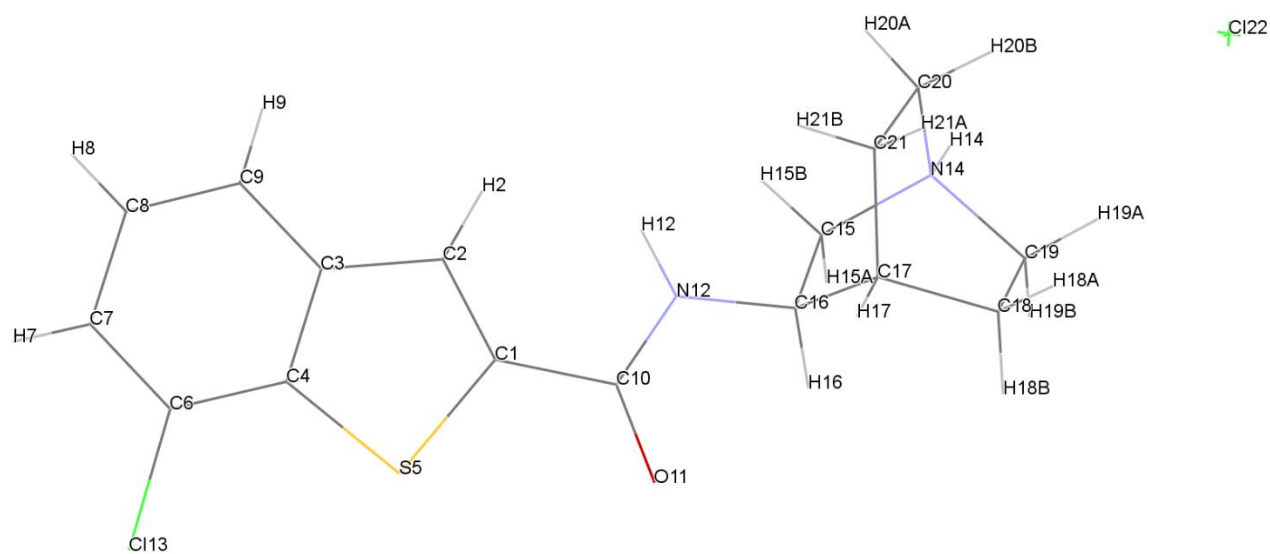


5. att. ACN disolvāta elementāršūna



6. att. ACN-2 solvāta elementāršūna

3. pielikums. Enceniklīna hidrogēnlorīda struktūra ar numurētiem atomiem



1. att. Enceniklīna hidrogēnlorīda struktūra

Bakalaura darbs „Enceniklīna hidrogēnchlorīda solvātu meklējumi un to raksturošana”
izstrādāts LU Ķīmijas fakultātē.

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

Autore: _____ Nadežda Iljina
(personiskais paraksts) (paraksta atšifrējums)

Rekomendēju/nerekomendēju darbu aizstāvēšanai

Vadītājs Mag.chem. Artis Kons: _____
(personiskais paraksts) (datums)

Recenzents vadošā pētniece Dr. chem. Liāna Orola:

(personiskais paraksts) (datums)

Darbs iesniegts Ķīmijas fakultātē: _____ (datums)

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

Darbs aizstāvēts bakalaura gala pārbaudījuma komisijas sēdē:

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

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