

PŘÍKLADOVÁ STUDIE POLYMORFNÍ TRANSFORMACE

MICHAL HUŠÁK^a a ROMAN GABRIEL^b

^a Ústav chemie pevných látek, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28, Praha 6,

^b Katedra fyzikální chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Palackého v Olomouci, 17. listopadu 12, 771 46 Olomouc

michal.husak@vscht.cz

Došlo 6.4.2011.

Rukopis byl zařazen k tisku v rámci placené služby urychleného publikování.

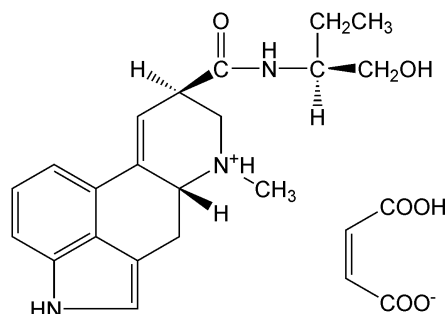
Klíčová slova: polymorfismus, polymorfní transformace, řešení struktury z RTG práškových dat

Úvod

Tradiční metodou studia polymorfismu je řešení krystalové struktury rentgenovou difrakcí na monokrystalu. Standardní stav techniky umožňuje vyřešení struktury z monokrystalu o rozměrech řádově 0,1 mm na laboratorním čtyřkruhovém difraktometru. Použitím synchrotronového zdroje v RTG oblasti je možno díky vyšší intenzitě a koherenci záření vyřešit strukturu z monokrystalu o rozměrech řádově nižších, tedy přibližně 0,01 mm. Úspěšně se rozvíjí i metody určení struktury difrakcí elektronů¹, kdy se používají krystaly o rozměrech přibližně 1 μm, ovšem většina organických molekul není za těchto podmínek stálá. Současný trend strukturního studia polymorfních přechodů však vyžaduje práci nikoliv s monokrystalem, ale s práškovitým materiálem (10^{-3} – 10^{-5} mm).

V poslední době došlo k vývoji programů a experimentálních metod pro řešení struktury z RTG práškových dat^{2,3}. Kvalita laboratorních difraktogramů pro řešení struktury z prášku obvykle nestačí, vzhledem k nízké přesnosti určení intenzit reflexí, jejich rozšíření a obtížné separaci. Použití synchrotronového záření zaručuje řádově vyšší kvalitu naměřených dat. Potenciální úspěch vyřešení struktury je ovlivněn i počtem stupňů volnosti molekuly, který se označuje v angličtině zkratkou DOF (Degrees of Conformational Freedom). Počet stupňů volnosti zahrnuje tři poziční parametry molekuly a tři parametry úhlového natočení molekuly v základní buňce. Kromě toho je do DOF třeba zahrnout i počet vnitřních stupňů volnosti molekuly, tzn. počet jejích točnicových úhlů. Určení parametru DOF si můžeme demonstrovat na příkladu vyřešené struktury methylelgometrinu maleinátu⁴ (obr. 1).

Struktura obsahuje dvě molekuly v základní buňce, z nichž každá je charakterizována 3 pozičními a 3 orientačními parametry, to dává dohromady 12 stupňů volnosti.



Obr. 1. Methylelgometrin-maleinát

Methylelgometrin obsahuje 5 volně rotujících vazeb (fragmenty, kde mohou rotovat pouze vodíkové atomy se nepočítají). Další 3 vazby s potenciálně možnou rotací (i když nepravděpodobnou) obsahuje maleinát. Celkově se tedy jedná o hodnotu DOF = 20.

Pro molekuly s vysokou vnitřní flexibilitou se vyřešení krystalové struktury z RTG práškových dat stává komplikované. Neexistuje přesná hranice hodnoty DOF, kdy je možno strukturu ještě vyřešit, platí však, že struktury s DOF < 10 mají velkou pravděpodobnost na úspěšné vyřešení a to někdy i z dat pořízených na laboratorním zdroji RTG záření. Struktury s DOF v rozmezí 10–20 lze také úspěšně řešit, současný limit řešení je DOF » 30, přičemž úspěšnost řešení je dána i výpočetní kapacitou počítačových clusterů.

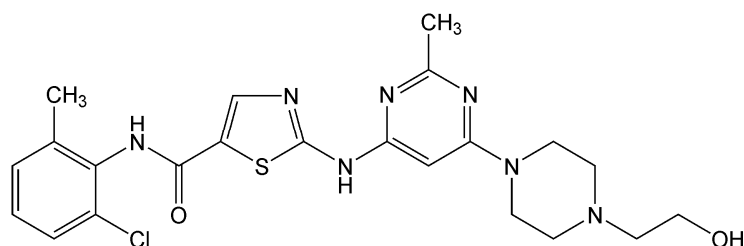
Určitá molekula může existovat v mnoha různých pevných formách (polymorfy, solváty, soli, kokrystaly a amorfni látky). Každá z těchto forem má jedinečné fyzikálně-chemické vlastnosti, které ovlivňují její funkční a technologické parametry, zejména rozpustnost, filtrační schopnost, sytnost, sušení, mletí charakteristiky apod. Charakterizace pevných forem se provádí pomocí experimentálních technik, jako RTG prášková difrakce, IČ spektrometrie, teplotní metody (především DSC), optická mikroskopie, ssNMR a jiné. Kompletní charakterizace zpravidla vyžaduje použití dvou a více technik, které se vzájemně doplňují.

Předmětem tohoto článku je charakterizace dvou krystalových forem *N*-(2-chlor-6-methylfenyl)-2-{6-[4-(2-hydroxyethyl)-piperazin-1-yl]-2-methylpyrimidin-4-yl} aminothiazol-5-karboxamidu (**I**), obr. 2.

Experimentální část

Příprava anhydátu (**I**) – forma A

Výchozí forma krystalového solvátu (**I**) isopropanol-dimethylsulfoxidu (1 g, Teva, Česká republika) byla suspendována v methanolu (70 ml) a vzniklá suspenze byla

Obr. 2. *N*-(2-chlor-6-methylfenyl)-2-{6-[4-(2-hydroxyethyl)-piperazin-1-yl]-2-methylpyrimidin-4-yl}aminothiazol-5-karboxamid (**I**)

pozvolna zahřáta na 64 °C v průběhu 20 min. Do vzniklého roztoku bylo přidáno několik mikrokrystallků anhydátu (**I**)-A a poté byl roztok ochlazen na 0 °C v průběhu 120 min. Vzniklé krystaly byly odfiltrovány a sušeny ve vakuu v proudu dusíku 120 min, výtěžek 85 % anhydátu (**I**)-A.

Příprava anhydátu (**I**) – forma B

Výchozí forma krystalového solvátu (**I**) isopropanol-dimethylsulfoxidu (1 g, Teva, Česká republika) byla suspendována v methanolu (20 ml) a vzniklá suspenze byla pozvolna zahřáta na 64 °C v průběhu 20 min. Poté byla přidána voda (0,95 ml) a suspenze byla míchána 10 min za vzniku čirého roztoku. Roztok byl ochlazen během 120 min na 0 °C a míchán při této teplotě dalších 120 min. Vzniklé krystaly, směs forem (**I**)-A a (**I**)-B, byly odfiltrovány a sušeny 120 min při 120 °C, přičemž došlo ke kvantitativní konverzi formy (**I**)-A na anhydrát (**I**)-B, výtěžek 95 % anhydátu (**I**)-B.

Použité přístroje

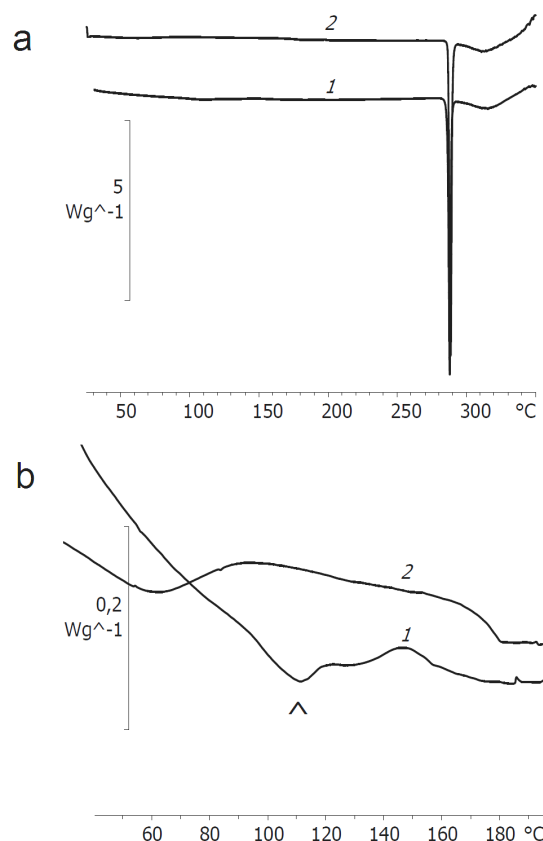
Měření DSC (diferenční skenovací kalorimetrie) byla prováděna na kalorimetru DSC823e (Mettler Toledo). Pro přípravu vzorků byly použity hliníkové kelímky 40 µl s propíchnutým víčkem. Obvyklá váha vzorku byla 1,5 až 3,5 mg. Podmínky měření byly nastaveny následovně: teplotní rozsah 30–350 °C, vyhřívací rychlost 10 °C min⁻¹, průtok dusíku 50 ml min⁻¹. Změny vzorku při zahřívání byly sledovány mikroskopem Olympus BX 51 s termickým stolcem Linkam, model LTS 420 v rozsahu teplot do 420 °C.

Práškové difraktogramy byly měřeny na stanici ID31 synchrotronového zdroje ESRF v Grenoblu, Francie. Pro měření byla použita vlnová délka 0,79984 Å. Difraktogramy byly vyhodnoceny programem DASH (cit.⁵).

Výsledky a diskuse

Metodami RTG práškové difrakce, DSC a teplotní mikroskopii bylo zjištěno, že existují dvě nesolvatované krystalické fáze (anhydáty) sloučeniny (**I**), označené jako (**I**)-A a (**I**)-B. Původním záměrem této práce bylo připravit

monokrystal (**I**)-B a vyřešit jeho strukturu difrakcí na monokrystalu. Nicméně tuto formu se, přes rozsáhlou variaci krystalizačních podmínek, nepodařilo vykristalovat z roztoku. Pouze sušením krystalické fáze (**I**)-A při teplotě 120 °C, po dobu nejméně 3 hodin, byla získána krystalická fáze (**I**)-B – jedná se tedy o klasický fázový přechod v pevném stavu a tomuto přechodu odpovídá i entalpie fázové změny ΔH_f v pevném stavu, řádově jednotky kJ kg⁻¹, zjištěná pomocí DSC (cit.⁶), obr. 3. K řešení krystalové

Obr. 3. Typické termogramy DSC formy (**I**)-A (křivka 1) a formy (**I**)-B (křivka 2). Obrázek (b) znázorňuje zvětšenou oblast v rozmezí 60–180 °C, kde je na křivce 1 vidět oblast fázového přechodu

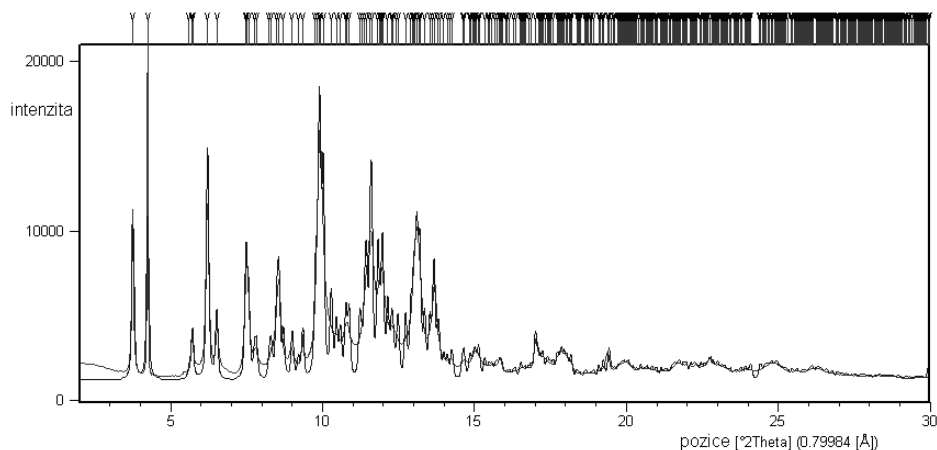
struktury byl tudíž dostupný pouze práškový vzorek formy (I)-B.

Nejprve byl učiněn pokus vyřešit strukturu formy (I)-A z práškového vzorku. V případě této fáze však bylo pozorováno značné anizotropní rozšíření reflexí, které svědčí o problematické krystalinitě vzorku. I z těchto dat se programem DICVOL (cit.⁷) podařilo dospět k rozumným mřížkovým parametrům a z vyhasinání reflexí určit pravděpodobnou prostorovou grupu: $a = 16,482(1) \text{ \AA}$, $b = 9,279(1) \text{ \AA}$, $c = 24,411(2) \text{ \AA}$, $\beta = 138.963(5)^\circ$, grupa $P2_1/c$. Shodu grupy a mřížkových parametrů s naměřeným difrakčním záznamem lze doložit metodou Le-Bailova fitování (tato metoda ovšem nevychází ze znalosti struktury, intenzity reflexí jsou nastavitelný parametr). Následně vyřešení struktury formy (I)-A z výše uvedených dat se nepodařilo, což pravděpodobně souvisí s rozšířením reflexí a špatnou separací intenzit (obr. 4).

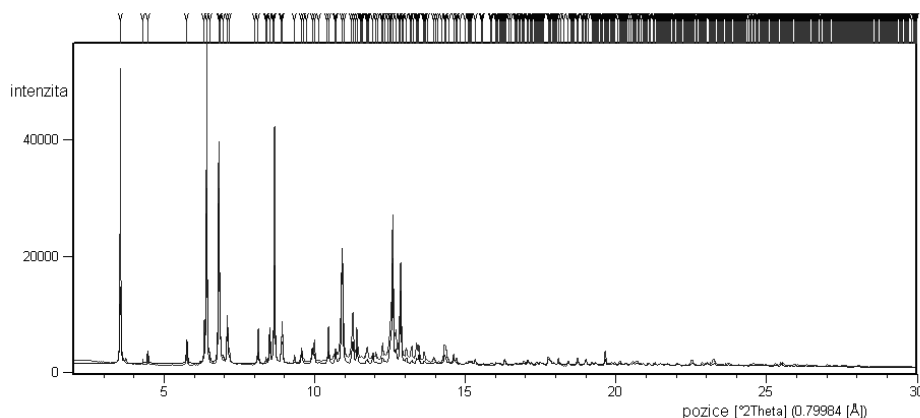
Pro fázi (I)-B se podařilo rovněž provést indexaci a určit prostorovou grupu: $a = 13,8845(8) \text{ \AA}$, $b = 8,5835(4)$

$\text{\AA}$, $c = 22,908(3) \text{ \AA}$, $\beta = 111.561(8)^\circ$, grupa $P2_1/c$. Molekula (viz obr. 2) obsahuje celkem 8 torzních úhlů, což v případě jedné molekuly v nezávislé části buňky vede k výsledku $\text{DOF} = 14$, a to je kategorie snadno řešitelných struktur.

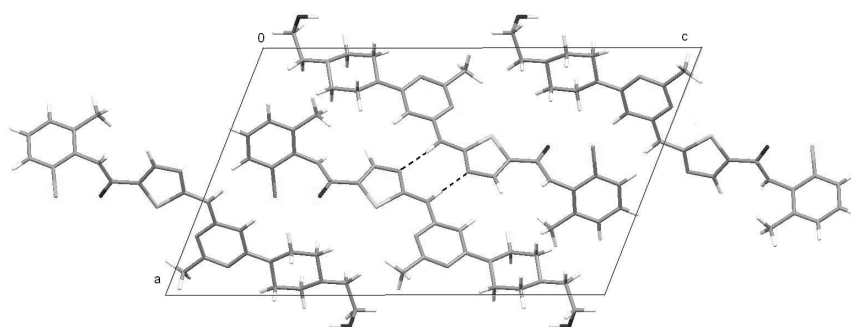
Jako výchozí model pro řešení struktury byly použity parametry molekuly z vyřešené struktury monokrystalu (I) tris-methanol solvátu (nepublikované výsledky). Tento model ovšem vycházel z disordované struktury a jeho spolehlivost nebyla zaručena. Byla proto provedena jeho kvantově-mechanická optimalizace programem Dmol 3 (cit.⁸). Struktura byla vyřešena metodou simulovaného žíhání v programu DASH (cit.⁵). Výsledná shoda naměřeného a vypočítaného práškového záznamu je dokumentována na obr. 5. Molekuly (I) tvoří ve struktuře dimery vázané dvojicí $\text{NH}\cdots\text{N}$ vodíkových vazeb (obr. 6). Odlišnou strukturu fází (I)-A a (I)-B dokládá i rozdíl v práškových difraktogramech obou forem (obr. 7).



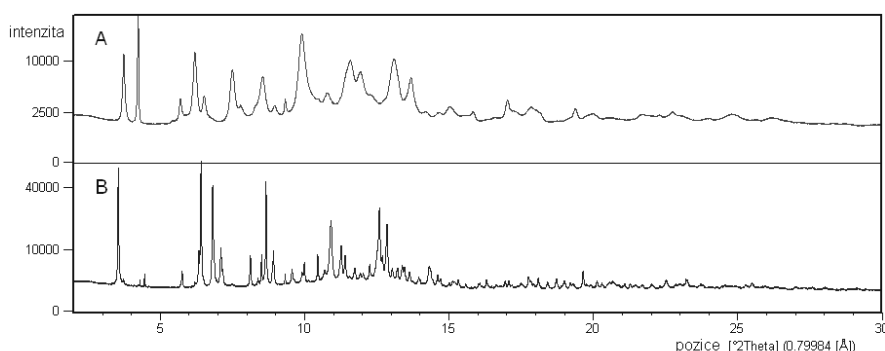
Obr 4. Le-Bailovo fitování (zleva rovná linie) difraktogramu formy (I)-A



Obr 5. Rietveldovo upřesnění (zleva rovná linie) difraktogramu formy (I)-B



Obr. 6. Systém intermolekulárních H-vazeb (NH...N) ve fázi (I)-B



Obr. 7. Srovnání práškových difraktogramů forem (I)-A a (I)-B (synchrotronová data)

Závěr

Byl nalezen nový fázový přechod mezi dvěma polymorfy *N*-(2-chlor-6-methylfenyl)-2-{6-[4-(2-hydroxyethyl)-piperazin-1-yl]-2-methylpyrimidin-4-yl}aminothiazol-5-karboxamidu (**I**), označenými jako anhydráty (**I**)-A a (**I**)-B. Přestože se nepodařilo připravit monokrystal formy (**I**)-B, její krystalovou strukturu se podařilo úspěšně vyřešit z práškového RTG difraktogramu pořízeného na synchrotronu.

Práce byla podpořena projekty VZ MSM6046137302 a NVP II 2B08021 MŠMT ČR.

LITERATURA

1. Mugnaioli E., Gorelik T., Kolb U.: *Ultramicroscopy* 109, 758 (2009).
2. Hušák M., Rohlíček J., Čejka J., Kratochvíl B.: *Chem. Listy* 101, 697 (2007).
3. Harris K. D. M.: *Z. Kristallogr. Suppl.* 26, 45 (2007).
4. Rohlíček J., Hušák M., Kratochvíl B., Jegorov A.: *Acta Crystallogr. Sect. E., Structure Reports* 65, o3252 (2009).
5. David W. I. F., Shankland K., van de Streek J., Pidcock E., Motherwell W. D. S., Cole J. C.: *J. Appl. Crystallogr.* 39, 910 (2006).
6. Mullin J. W.: *Crystallization*. 4. vyd. Butterworth-Heinemann Ltd., Oxford 2001.
7. Boulton A., Louer D.: *J. Appl. Crystallogr.* 37, 724 (2004).
8. Materials Studio, Accelrys. Accelrys Software Inc.

M. Hušák^a and R. Gabriel^b (^a Department of Solid State Chemistry, Institute of Chemical Technology, Prague, ^b Department of Physical Chemistry, Faculty of Science, Palacký University Olomouc): **Case Study of Polymorphic Transformation**

Polymorphic system of two anhydrides (A and B forms) of *N*-(2-chloro-6-methylphenyl)-2-[[6-(hydroxyethyl)-1-piperazinyl]-2-methyl-4-pyrimidinyl]amino]-5-thiazole carboxamide was characterized by X-ray powder diffraction, DSC and microscopy techniques. Basic crystal data of form A were obtained and crystal structure of form B was determined from X-ray synchrotron powder data.