

Михайленко Михаил Александрович

**Топохимия процессов с участием молекулярных кристаллов
и исследование транспорта реагентов при механохимическом
ацилировании**

02.00.21 – химия твёрдого тела



АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Работа выполнена на кафедре химии твёрдого тела Новосибирского государственного университета и в Институте химии твёрдого тела и механохимии СО РАН, Новосибирск

Научный руководитель:

доктор химических наук, профессор, академик РАН
Болдырев Владимир Вячеславович

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, старший научный сотрудник
Исупов Виталий Петрович
доктор химических наук, старший научный сотрудник
Романенко Галина Владиславовна

Ведущая организация:

Новосибирский институт органической химии СО РАН им. Н.И. Ворожцова

Защита состоится «30» ноября 2005 года в 10.00 на заседании диссертационного совета Д 003.044.01 при Институте химии твёрдого тела и механохимии СО РАН по адресу: 630128, г. Новосибирск, ул. Кутателадзе, 18.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института химии твёрдого тела и механохимии СО РАН.

Автореферат разослан «31» октября 2005 г.

Учёный секретарь

диссертационного совета
кандидат химических наук



Шахтшнейдер Т.П.

2006-4
18424

2193524

Общая характеристика работы

Актуальность работы

В связи с большим значением, которое приобрело изучение молекулярных кристаллов в науке, и перспективами их использования в практике исследования факторов, определяющих реакционную способность молекулярных кристаллов, представляется актуальным и важным.

Исследования реакционной способности молекулярных кристаллов как на микро (связь между свойствами отдельных молекул, образующих кристалл, и взаимодействиями между молекулами в кристалле), так и на макроуровне (характер развития реакционной зоны, механизм процесса переноса между частицами реагента), пока ещё недостаточно развиты. Вместе с тем данные работы необходимы хотя бы потому, что без их знания невозможно найти удельную скорость реакции и понять механизм автолокализации процесса. Исследование механизма транспорта реагентов и фазового состояния реагентов необходимо для выяснения факторов реакционной способности веществ и селективности реакций при механохимической активации.

Цель работы

Исследование связи пространственного распространения реакций молекулярных кристаллов с жидкими и газообразными реагентами со структурой кристаллов и физико-химическими свойствами реагентов. Исследование механизма транспорта реагентов в химических реакциях молекулярных кристаллов при механохимической активации.

Научная новизна

Выявлена связь формы реакционного фронта при растворении не только от структуры молекулярного кристалла и донорной силы реагента, но и от строения и относительного расположения молекул реагентов в смешанных кристаллах.

Разработан метод получения устойчивых кристаллов ромбической модификации парацетамола, метастабильной при нормальных условиях.

Синтезированы и определены структуры кристаллических аддуктов сульфата азола и пиридина. Исследован процесс их образования при взаимодействии кристаллов стабильной кристаллической модификации III сульфата азола с газообразным пиридином. Показано, что вначале происходит образование метастабильной моноклинной кристаллической модификации аддукта сульфата азола с пиридином, а затем её переход в стабильную тетрагональную модификацию.

Исследование реакции механохимического N-ацилирования сульфата азола фталевым и малеиновым ангидридами позволило предположить наиболее



вероятный механизм транспорта реагентов – переход ацилирующего агента в жидкое или газообразное состояние.

Практическое значение работы

Полученные данные расширяют представления о пространственном развитии химических процессов с участием молекулярных кристаллов.

Исследование взаимодействия молекулярных кристаллов с газообразными реагентами может найти применение для направленного получения и хранения активных форм лекарственных препаратов.

Уточнение механизма реакции ацилирования сульфатаиазола при механохимической активации может быть полезным при решении проблемы повышения селективности твёрдофазного органического синтеза.

Защищаемые положения

Связь формы реакционного фронта при растворении граней кристаллических модификаций парацетамола от молекулярного рельефа поверхности и строения аддуктов травящих реагентов с парацетамолом.

Образование кристаллических аддуктов сульфатаиазола с пиридином и их структуры.

Исследование ацилирования сульфатаиазола ангидридами при механохимической активации и образование механокомпози́тов в реакционных смесях.

Апробация работы

Результаты, изложенные в работе, докладывались и обсуждались на следующих конференциях: II Международный симпозиум «Молекулярный дизайн и синтез супрамолекулярных архитектур» и I Международная молодежная конференция-школа по синтезу и строению супрамолекулярных соединений (Казань, 27-31.08. 2002), Fourth International Conference on Mechanochemistry and Mechanical Alloying, INCOME 2003 (Braunschweig, Germany, 7-11.09.2003), VIII International Conference on Sintering and II International Conference on Fundamental Bases of Mechanochemical Technologies "Mechanochemical Synthesis and Sintering"(14-18.07.2004, Novosibirsk, Russia), научно-практическая конференция «Серебро и висмут в медицине» (Новосибирск, 25-26 .02. 2005).

Работа выполнена при поддержке программы BRNE Американского фонда гражданских исследований (CRDF) и Министерства образования РФ (гранты REC-008, NO-008-X1), грантов Министерства образования и науки РФ (гранты НШ-522.2003.3, Ч0069 программы “Интеграция”; 1-67-01; ур.05.01.021 программы “Университеты России”, 8156 программы “ Развитие научного потенциала высшей школы”) и Российского фонда фундаментальных исследований (N 03-03-06092, 02-03-33299), программы РАН «Фундаментальные науки – медицине» проект 11.2.

Личный вклад автора

Участие автора диссертационной работы состояло в проведении большей части экспериментальной работы, участии в обсуждении и обобщении полученных результатов.

Публикации

Основные результаты работы изложены в 5 статьях в российских и международных изданиях и в 7 тезисах докладов.

Объём и структура диссертации

Материал работы изложен на 140 страницах, состоит из введения, 5 глав, выводов, списка литературы и двух приложений. Материал работы содержит 70 рисунков, список использованных литературных источников включает 186 наименований.

Основное содержание работы

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цели и задачи диссертационной работы, показаны научная новизна и практическая ценность работы.

Первая глава представляет обзор литературных данных. Рассмотрены вопросы природы связей и полиморфизма молекулярных кристаллов, неравновесных состояний при кристаллизации и росте молекулярных кристаллов, превращения молекулярных кристаллов при взаимодействии с жидкими и газообразными реагентами, инициирование твёрдофазных реакций, типы механического воздействия, необходимого для инициирования твёрдофазных реакций, характер механического воздействия, который реализуется в современных активаторах планетарного типа.

Подводя итог обзору литературных источников по реакционной способности и строению молекулярных кристаллов, очевиден недостаток исследований, сочетающих рассмотрение твёрдофазных процессов с точки зрения пространственного распространения и кристаллической структуры молекулярных кристаллов. Существующие исследования взаимодействия молекулярных кристаллов с жидкими или газообразными реагентами обычно рассматривают взаимосвязь структуры исходного твёрдого реагента и продукта реакции, при этом не рассматриваются стадии взаимодействия и его пространственное распространение. Или рассматривается топохимическое взаимодействие на молекулярном уровне, подтверждающее высокую стереоспецифичность взаимодействия, показывается избирательность и высокий выход продукта при твёрдофазном процессе, как, например, при образовании азометинов¹, при этом упускается фазовое состояние продукта реакции и распространение процесса на макроуровне. Исследования превращений органических соединений при

механохимической активации чаще всего носят прикладной характер, селективность процесса рассматривается с позиций реакций между твёрдыми телами, и чаще всего не затрагивается вопрос о механизме транспорта реагентов.

Нами предприняты исследования, имевшие целью установить, как при различных видах химических превращений молекулярных кристаллов форма реакционного фронта, характеризующая анизотропию автолокализации процесса, связана со структурой, и могут ли быть особенности структуры молекулярных кристаллов и механизм процессов переноса при твёрдофазных реакциях быть причиной селективности процессов, происходящих в твёрдой фазе.

Выбор объектов для исследования пространственного распространения твёрдофазных процессов – формы реакционного фронта и механизма автолокализации – осуществлялся, исходя из наличия выраженной анизотропии свойств, обусловленных характером межмолекулярных связей. Наиболее удобными объектами с этой точки зрения представляются молекулярные кристаллы, имеющие донорно-акцепторные взаимодействия, которые существуют только в плоскости молекулярных слоёв, а связь между слоями осуществляется с помощью сил *Ван-дер-Ваальса*.

Молекулярные кристаллы, использованные в опытах по исследованию пространственного распространения реакций при взаимодействии с жидкими и газообразными реагентами, - кристаллические модификации парацетамола и сульфатиазол III, широко используемые в фармакопее, которые имеют слоистое строение. Различный характер межмолекулярных связей внутри слоя позволяет установить их влияние на анизотропию автолокализации процессов.

Для исследования механизма транспорта реагентов при механохимической активации и его влияния на скорость и селективность протекающей химической реакции была выбрана реакция N-ацилирования, для которой ранее была показана высокая специфичность взаимодействия amino и карбонильной групп.

Учитывая данные о наличии высоких температур на контактах мелкое тело – вещество при механохимической активации в аппаратах с высокой интенсивностью подвода механической энергии можно ожидать перехода одного из реагентов во флюидную фазу (плавление, сублимация). Во многих литературных источниках подчеркивается высокая избирательность химических реакций органических соединений, идущих при механохимической активации, что может быть следствием топохимического характера этих процессов.

Выбранные реакционные системы сульфатиазол – фталевый ангидрид и сульфатиазол – малеиновый ангидрид имеют в наличии компоненты, легко переходящие во флюидную фазу – сублимация для фталевого ангидрида при 80°C и плавление для малеинового ангидрида при 54°C. Сульфатиазол и его амиды, наоборот, имеют высокие температуры плавления и сублимации.

Вторая глава содержит сведения о кристаллической структуре, термодинамической стабильности исходных соединений и некоторых смешанных кристаллов исследуемых веществ.

В кристаллических структурах органических соединений, имеющих молекулярную кристаллическую решетку, выделяют 2 типа межмолекулярных взаимодействий: донорно-акцепторные, главным образом водородные связи, и силы *Ван-дер-Ваальса*. Значительные отличия в длинах и энергиях связей в кристаллической структуре приводят к появлению выраженной анизотропии свойств.

В кристаллическом состоянии молекулы парацетамола связаны водородными связями $\text{NH}\dots\text{O}$ и $\text{OH}\dots\text{O}$ в виде цепей. Цепи связаны в двумерную плоскость, образуют трёхмерную слоистую структуру с взаимодействиями *Ван-дер-Ваальса* между слоями. Топологически цепи одинаковы, но способ, каким цепи связаны в слои в модификациях парацетамола^{2,3}, различен (рис.2).

Кристаллические модификации сульфатаиазола описаны в работах^{4,5,6}. Модификации I и V имеют трехмерную сетку водородных связей. Модификации II, III, IV имеют слоистое строение, слои состоят из димеров сульфатаиазола, связанных между собой водородными связями.

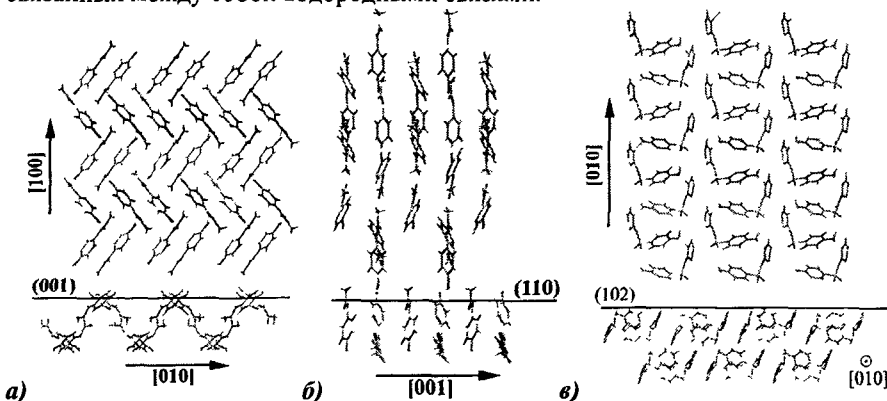


Рис. 1 Проекция граней, перпендикулярных молекулярным слоям а) моноклинная модификация парацетамола - (001), б) ромбическая модификация парацетамола - (110), в) сульфатаиазол III - (102).

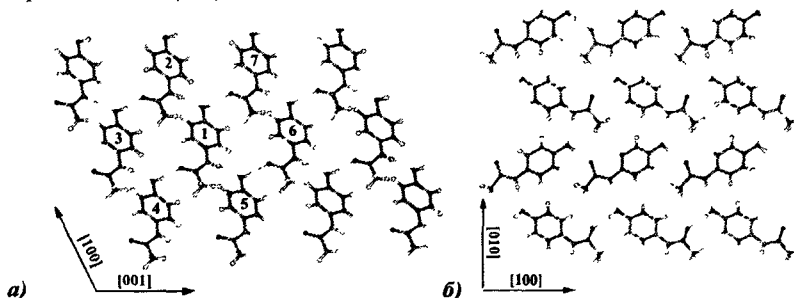


Рис. 2 Проекция структуры на грани параллельные молекулярным слоям парацетамола: а) моноклинной модификация - (010), б) ромбической модификация - (001).

В третьей главе описаны методики экспериментов и установки, использованные в данной работе. Проведенный анализ работ по кристаллизации и свойствам пересыщенных растворов парацетамола позволил разработать методику воспроизводимого получения кристаллов ромбической модификации парацетамола. Методика основана на использовании принципа Оствальда о последовательности образования зародышей кристаллических фаз⁷. Кристаллы получены медленным охлаждением водных пересыщенных растворов.

В работе использованы методы оптической микроскопии, дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и термогравиметрии (ДТГ), монокристалльной и порошковой дифрактометрии на рентгеновском излучении, газовой хроматографии – масс-спектрометрии, ИК-спектроскопии. Для механохимической активации были использованы мельница – активатор планетарного типа АГО-2(ИХТТМ СО РАН), нагрузка на шар 20g и 40g и вибрационная мельница Spex-mill-8000 (Certi Prep Corp., USA), нагрузка на шар 8-10g.

Для идентификации использованных реагентов и продуктов механохимического синтеза использовались базы данных по кристаллическим структурам органических соединений (*The Cambridge Structural Database, England*), порошковой дифрактометрии *ICDD*, спектральных характеристик и других физико-химических свойств ([http://www.aist.go.jp/RIODB/SDBS/-National Institute of Advanced Industrial Science and Technology \(AIST\), Japan](http://www.aist.go.jp/RIODB/SDBS/-National%20Institute%20of%20Advanced%20Industrial%20Science%20and%20Technology%20(AIST),%20Japan) и [http://webbook.nist.gov/-National Institute of Standards and Technology \(NIST\), USA](http://webbook.nist.gov/-National%20Institute%20of%20Standards%20and%20Technology%20(NIST),%20USA)).

Четвёртая глава содержит результаты исследований пространственного развития реакций молекулярных кристаллов с жидкими и газообразными реагентами.

Исследование начальных стадий растворения и сублимации кристаллических модификаций парацетамола и сульфата азола III.

Для сравнения с химическим травлением молекулярных кристаллов, имеющих слоистое строение, была выбрана сублимация, процесс, пространственное распространение которого будет определяться только кристаллической структурой.

Сублимация граней, перпендикулярных молекулярным слоям.

При термическом травлении граней (001) моноклинной и (011) ромбической модификации парацетамола, перпендикулярных к плоскостям слоёв, наблюдается образование ямок травления четырехугольной формы с диагоналями в направлениях вдоль и перпендикулярно направлению спайности (рис 3).



Рис.3 Ямки травления при сублимации на гранях, перпендикулярных молекулярным слоям моноклинной (а) и ромбической (б) модификаций парацетамола и сульфата азола III (в) (рисунки ориентированы аналогично рис.1)

Удаление элемента структуры из слоя должно приводить к увеличению подвижности элементов соседних слоёв и изменению длин водородных связей внутри слоя. Можно предположить, что величина активационного эффекта будет непосредственно зависеть от подвижности слоёв.

Сходство ямок травления у кристаллических модификаций парацетамола свидетельствует о том, что величины активации систем водородных связей различных слоёв (слоя, из которого удалён структурный элемент, и соседних слоёв) примерно одинаковы, несмотря на различное их внутреннее строение.

При сублимации грани (102) сульфатазолола III происходит образование ямок травления округлой формы, вытянутых вдоль направления [010]. Можно говорить о меньшей активации системы соседних с вырываемым структурным элементом слоёв, состоящих из димеров сульфатазолола.

Сублимация граней, параллельных молекулярным слоям

При сублимации на грани (010) моноклинной модификации парацетамола образуются ямки травления в виде параллелепипедов, вытянутых вдоль [001]. На грани (001) ромбической модификации ямки травления имеют изотропную форму (рис.4).

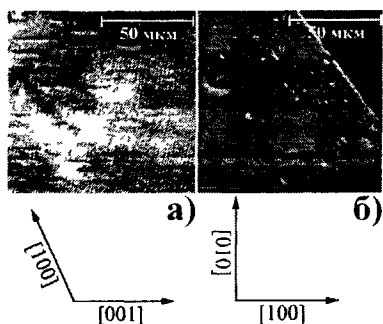


Рис. 4. Ямки травления, образующиеся при сублимации на гранях, параллельных молекулярным слоям парацетамола: а) грань (010) моноклинной модификации, б) грань (001) ромбической модификации.

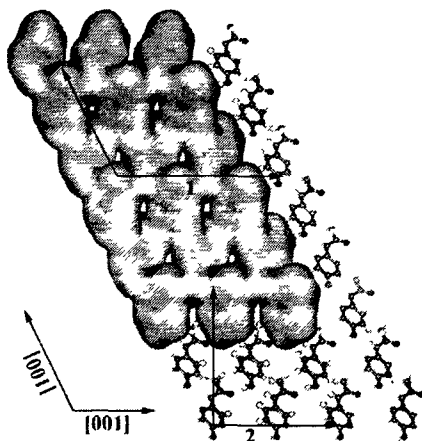
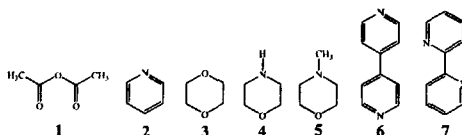


Рис.5. Проекция структуры моноклинной модификации парацетамола на грань (010) (1 - направление развития реакционного фронта при сублимации, 2 – при сорбции молекул растворителя, имеющих два реакционных центра).

Слои в моноклинной модификации парацетамола имеют рельефное строение (рис. 2 и 5). Наиболее слабо связанные молекулы расположены в вершинах вдоль [001], что обуславливает преимущественное распространение фронта сублимации в этом направлении. Связи между молекулами в слоях ромбической модификации парацетамола одинаковы, что приводит к образованию ямок изотропной формы.

Химическое травление



Для исследования начальных стадий растворения были взяты реагенты, как использовавшиеся в более ранних работах⁸ - уксусный ангидрид(1) и пиридин(2), так и на основании данных о наличии кристаллических аддуктов с парацетамолом⁹ - 1,4-диоксан(3), морфолин(4), N - метилморфолин(5), 4,4' - дипиридин(6). 2,2' - дипиридин(7) был взят для сравнения с пиридином и 4,4' - дипиридином. Для травления использовались растворы в CCl_4 , концентрации которых составляли для (1-5) - 10%, для (6-7) - 2%.

Химическое травление граней, перпендикулярных молекулярным слоям

При действии растворов уксусного ангидрида, пиридина, 1,4 - диоксана и 4,4' - дипиридина на грани (001) моноклинной модификации парацетамола происходит формирование ямок травления линейной формы, вытянутых в направлении водородных связей между молекулами парацетамола [100] (рис.6а) (рисунки 6 и 7 ориентированы аналогично рис.1).

При действии растворов морфолина и N-метилморфолина, имеющих два центра образования водородных связей, на грани (001) моноклинной модификации, перпендикулярной слоям парацетамола, наблюдалось не только в направлении водородных связей между молекулами парацетамола - [100], но и в направлении [010], где межмолекулярные взаимодействия осуществляются силами Ван-дер-Вальса (рис.6б и 1а).



Рис.6 Ямки травления, образующиеся на грани (001) моноклинной модификации парацетамола при действии растворов. а) 1,4-диоксана (пиридина, уксусного ангидрида, 4,4'-дипиридина), б) морфолина (N-метилморфолина).



Рис.7. Ямки травления, образующиеся грани (110) ромбической модификации парацетамола при действии растворов. а) пиридина (4,4'-дипиридина), б) уксусного ангидрида (1,4-диоксана, морфолина и N-метилморфолина).

На грани (110), перпендикулярной слоям ромбического парацетамола, в случае уксусного ангидрида, 1,4-диоксана, морфолина и N-метилморфолина образуются прямоугольные ямки травления вдоль направления спайности (рис.7б). Это может отражать как кристаллохимические особенности строения грани (рис.1б), где отсутствуют различия между слоями парацетамола, так и легкость активации и отрыва молекул из соседних слоёв парацетамола. Возможно, особенностями сорбции реагентов на поверхности. Специфичность взаимодействия реагентов, имеющих два реакционных центра, с плоскостями, перпендикулярными слоям парацетамола, и распространения фронта реакции перпендикулярно направлению водородных связей может быть следствием вхождения молекул травящих агентов в межслоевое пространство.

При травлении растворами 4,4'-дипиридина, центры которого удалены друг от друга, образуются ямки линейной формы в направлении существования водородных связей, аналогично пиридину.

При действии растворов 2,2'-дипиридина, реакционные центры которого расположены близко, напротив, образуются ямки травления ромбической формы с диагональю, перпендикулярной направлению слоёв.

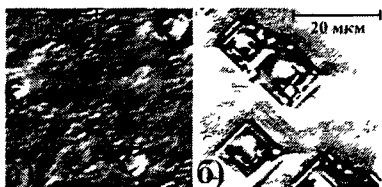


Рис 8 Ямки травления, образующиеся при действии растворов 2,2'-дипиридина на грани (001) моноклинной (а) и (110) ромбической модификации парацетамола (б) (рисунки ориентированы аналогично рис.1).

Специфичность взаимодействия 2,2'-дипиридина с парацетамолом проявляется также в образовании на грани (001) моноклинной модификации парацетамола упорядоченного осадка травителя в виде игл, ориентированных в направлениях $[\pm 1 \pm 10]$, аналогично сторонам ямок травления.

Химическое травление граней, параллельных молекулярным слоям

Ямки травления, образующиеся на грани (010) моноклинной модификации парацетамола представлены на рис.9.

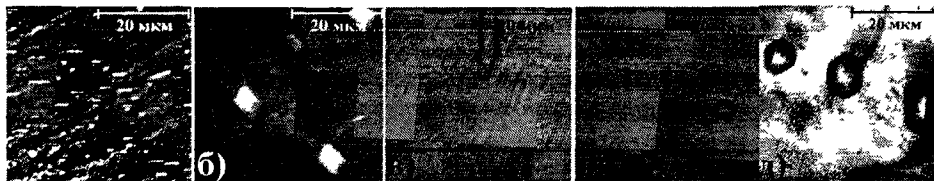


Рис 9. Ямки травления, образующиеся на грани (010) моноклинного парацетамола при действии растворов: а) уксусного ангидрида, б) пиридина (4,4'-дипиридина), в) 1,4-диоксана, г) морфолина (N-метилморфолина), д) 2,2'-дипиридина

Для процесса растворения можно выделить следующие основные стадии: сорбция реагента на поверхности, химическое взаимодействие, десорбция образовавшегося комплекса. В зависимости от лимитирующей стадии изменяется и влияние различных факторов на форму реакционного фронта

При травлении уксусным ангидридом на грани (010) образуются ямки в виде ромбов с диагональю по [100], при травлении пиридином ямки гексагональной формы с диагональю вдоль [100]. Возможно, процесс лимитируется собственно стадией химического взаимодействия, пространственное распространение зависит от межмолекулярных связей в кристаллической решетке и «донорной» способности растворителей. При удалении молекул из слоя происходит активация соседних молекул: четыре соседа рядом (1,2,4,5 на рис.2а) и еще два, расположенные на расстоянии (3 и 6 на рис.2а). Наиболее значительной активации подвергаются молекулы, расположенные рядом в цепи и в вершинах. При взаимодействии с уксусным ангидридом происходит удаление ближайших молекул, в результате образуются ямки травления квадратной формы. Пиридин, у которого энергия взаимодействия выше, взаимодействует со всеми окружающими молекулами, образуются ямки травления гексагональной формы.

При рассмотрении процесса растворения с реагентами, имеющими 2 центра образования водородных связей, имеют значение их относительные положения в структурах аддуктов и соответствие геометрических параметров кристаллической структуры реагентов, т.е. реализация известного принципа «ключ-замок».

В случае морфолина и N-метилморфолина, молекулы которых в аддуктах образуют слой с молекулами парацетамола⁹, фронт реакции направлен не по оси [001], а в направлении, перпендикулярном [001].

В аддуктах с парацетамолом молекулы 1,4-диоксана расположены между цепями парацетамола⁹. Ямки, образующиеся при травлении, ориентированы вдоль [100], направления цепей «голова-хвост» парацетамола (рис.9в и 2а).

На грани (001) ромбической модификации парацетамола, имеющей плоское строение, и где связи между молекулами парацетамола носят одинаковый характер, при действии указанных реагентов образуются ямки гексагональной и изотропной формы.

Взаимодействие твёрдое тело + газ (образование и разрушение аддуктов сульфатиазола)

Для подробного исследования была выбрана система сульфатиазол (тв) – пиридин (газ).

Структуры аддуктов сульфатиазола и пиридина

Из растворов сульфатиазола в смесях пропанол-1 – пиридин получены кристаллы и определена структура двух кристаллических модификаций аддукта сульфатиазола и пиридина состава 1 : 1. Расшифровка кристаллической структуры позволила провести индиферирование рефлексов порошковых дифрактограмм.

Параметры элементарной ячейки кристаллических модификаций аддуктов сульфатиазола и пиридина: тетрагональная - $a = 8.6691(11)\text{\AA}$, $b = 8.6691(11)\text{\AA}$, $c = 20.935(3)\text{\AA}$ 90.00° $V=1573.3(3)\text{\AA}^3$, $Z = 4$, $R = 0.0423$, моноклиная - $a = 8.386(2)\text{\AA}$, $b = 9.273(2)\text{\AA}$, $c = 20.707(6)\text{\AA}$, $\beta = 100.11(2)^\circ$, $V = 1585.2(7)\text{\AA}^3$, $Z = 4$, $R = 0.0440$.

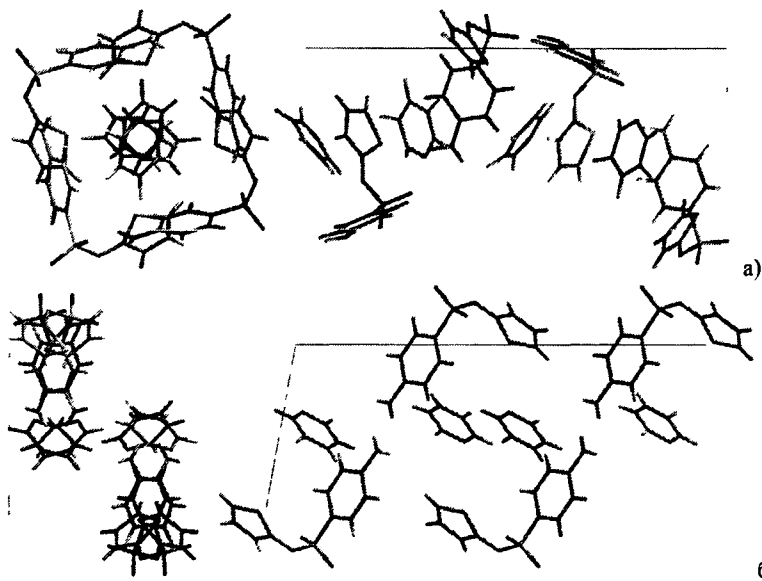
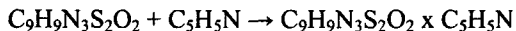


Рис 10 Проекция кристаллической структуры аддуктов сульфатиазола с пиридином на грани (001) и (100): а) тетрагональная модификация, б) моноклиная модификация

В обеих модификациях молекулы пиридина связаны с молекулами сульфатиазола водородной связью по $N_{\text{thiazol}}(\text{H}) - N_{\text{py}}$. Связи между молекулами сульфатиазола различны. В тетрагональной модификации молекулы сульфатиазола образуют трехмерную сетку водородных связей: в направлении $[001]$ $d_{N_{\text{amin}}(\text{H}) \text{O}(\text{S})} - 3,037(2,381)\text{\AA}$ и в направлениях $[010]$ и $[100]$ $d_{N_{\text{amin}}(\text{H}) \text{O}(\text{S})} - 2,974(2,104)\text{\AA}$. В структуре моноклиной модификации $[100]$ $d_{N_{\text{amin}}(\text{H}) \text{O}(\text{S})} - 3,061(2,254)\text{\AA}$, в направлении $[010]$ $d_{N_{\text{amin}}(\text{H}) \text{O}(\text{S})} - 3,272(2,523)\text{\AA}$, связи между молекулами сульфатиазола в направлении $[001]$ отсутствуют.

Взаимодействие паров пиридина с монокристаллами и порошками сульфатиазола III



Заметное взаимодействие наблюдается после 0.5-1 часа пребывания монокристаллов в атмосфере, содержащей пары пиридина. На начальном этапе на грани (102) происходит образование ромбических зародышей, вытянутых в направлении $[010]$, углы между сторонами которых составляли 84° и 96° (рис.11).

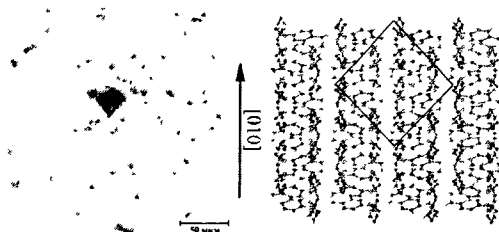


Рис.11. Зародыши на грани (102), возникающие на начальной стадии взаимодействия сульфатиазола III с пиримидина, и проекция структуры на плоскость (102).

Далее происходило распространение реакции, сопровождающееся растрескиванием в направлениях $[110]$ и $[1-10]$ в проекции на грань (102) и формированием рельефа. После превращения образец представляет собой поликристалл с сохранением формы и огранки исходного монокристалла сульфатиазола.

Образование новых водородных связей между молекулами сульфатиазола с образованием моноклинного аддукта сульфатиазола и пиридина происходит в направлениях идентичных $[110]$ и $[1-10]$ кристаллической модификации III сульфатиазола, угол между ними составляет $61.4^\circ (118.6^\circ)$, в проекции на грань (102) – $84^\circ (96^\circ)$, и соответствуют углам между эквивалентными позициями N_{thiazol} – Н в проекции на грань (102).

Наименьшее изменение взаимного расположения и геометрии молекул сульфатиазола при внедрении пиридина в структуру наблюдается в случае моноклинной модификации аддукта сульфатиазола и пиридина. Исследование образцов кристаллов сульфатиазола III после воздействия паров пиридина показало образование одной модификации аддукта, чаще тетрагональной.

Было проведёно дифрактометрическое исследование последовательности образования фаз в токе паров пиридина (рис.11), которое показало образование на начальных стадиях взаимодействия моноклинной модификации, и её дальнейший переход тетрагональную.

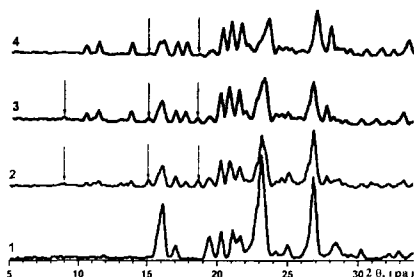
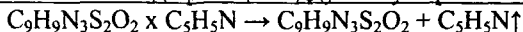


Рис 12 Дифрактограммы образцов на различных стадиях взаимодействия порошков сульфатиазола III с пиримидина: 1 – исходный сульфатиазол III, 2 – после 10 часов, 3 – после 22 часов, 4 – после 26 часов (стрелками показаны рефлексы моноклинной модификации аддукта сульфатиазола с пиридином)

Одной из причин перехода, вероятно, является наличие механических напряжений при внедрении пиридина в структуру, поскольку превращение сопровождается изменением параметров элементарной ячейки, изменением геометрии молекул сульфатиазола, увеличением плотности и достройкой сетки водородных связей.

Деструкция тетрагональной модификации аддукта сульфатиазола и пиридина



При разложении порошкообразных образцов на дифрактограммах присутствовали рефлексы модификации III сульфатиазола, могущей претерпевать при нагревании полиморфный переход III – I. Для получения более точных данных по теплоте разложения исследование разложения проводилось на монокристаллах. Распад протекает с высокой скоростью при 80°C–140°C, форма кривой типична для термически активированного превращения и свидетельствует о неравномерности процесса (рис. 14). Теплота (энтальпия) распада 155 Дж/г и в значительной степени является теплотой испарения пиридина. Продуктом является модификация I сульфатиазола ($T_{\text{пл}}=201.8^\circ\text{C}$, теплота 79 Дж/г).

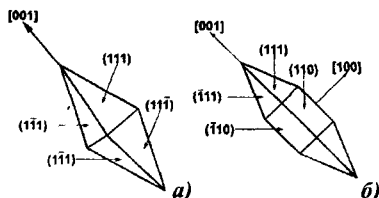


Рис 13 Кристаллы тетрагонального модификации аддукта сульфатиазола и пиридина из различных смесей растворителей: а) пропанол-1 – пиридин, б) пропанол-2 – пиридин

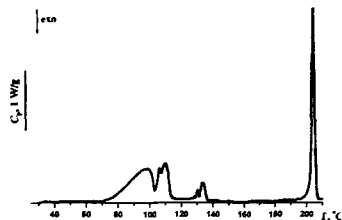


Рис 14. ДСК - кривая ($6^\circ\text{C}/\text{мин}$) тетрагонального аддукта сульфатиазола и пиридина (монокристаллы).

Оптико-микроскопическое исследование деструкции проводили на монокристаллах, полученных из смеси пропанол-2 – пиридин (рис. 13), при 20–70°C.



Рис 15 Форма зародышей на грани (110) при различной температуре деструкции а) 32°C, б) 42°C, в) 52°C, г) 62°C

Деструкцию можно представить как процесс с чередованием взаимозависимых стадий разрушения водородных связей между молекулами сульфатиазола и выхода молекул пиридина из структуры. Лимитирующей стадией процесса могут являться диффузия пиридина и перестройка водородных связей между молекулами сульфатиазола после удаления пиридина из структуры.

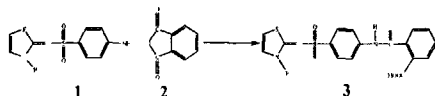
При низких температурах процесс, возможно, является диффузионно – контролируемым, наблюдается изотропная форма реакционного фронта (рис. 15аб).

Зародыши новой фазы длительное время не имеют погасаний в поляризованном свете, что может свидетельствовать о незначительной степени кристалличности. При повышении температуры лимитирующей стадией, возможно, является перестройка водородных связей между молекулами сульфатиазола, форма реакционного фронта приобретает вид прямоугольников вытянутых в направлении [001] (рис.15вг). Анализ зародышей методом порошковой дифрактометрии показал образование модификации сульфатиазола I при разложении тетрагональной модификации аддукта в интервале 20-70°C.

Центральная часть круглых зародышей при разложении имеет большее отражение, нежели окружающие участки, что может говорить о различных размерах частиц. При повышении температуры зародыши практически сразу теряют свою прозрачность и не имеют зон с различным зеркальным отражением. Это может свидетельствовать о протекании рекристаллизации, которая имеет малую скорость при невысоких температурах.

В пятой главе представлены результаты исследования механохимического синтеза N-ацилпроизводных сульфатиазола.

Ацилирование сульфатиазола фталевым ангидридом



Ацилирование сульфатиазола (1) фталевым ангидридом (2) при механохимическом воздействии в планетарной мельнице-активаторе АГО-2 и вибрационной мельнице *Spex-mill 8000* протекает селективно с образованием фталилсульфатиазола (3)¹⁰. Данные по динамике накопления продукта в реакционных смесях представлены на рис. 16 (масса загрузки 2 г, масса мелющих тел – стальных шаров 60г, диаметр 0,6 см).

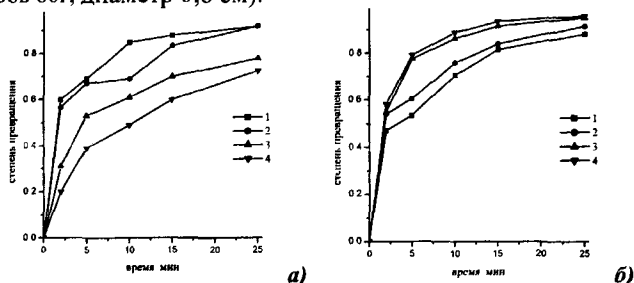


Рис.16 Динамика накопления продукта в реакционных смесях в мельницах АГО-2 и *Spex-mill 8000*. а) 1 - сульфатиазол III - фталевый ангидрид (*Spex-mill 8000*), 2 - сульфатиазол I - фталевый ангидрид (*Spex-mill 8000*), 3 - сульфатиазол III - фталевый ангидрид (АГО-2, 20г), 4 - сульфатиазол I - фталевый ангидрид (АГО-2, 20г); б) сульфатиазол I - фталевый ангидрид при добавлении в реакционную смесь бензойной кислоты: 1 - 0,1 г (*Spex-mill 8000*), 2 - 0,2 г (*Spex-mill 8000*), 3 - 0,1 г (АГО-2, 40г), 4 - 0,2 г (АГО-2, 40г).

К ускорению процесса приводят увеличение силы и интенсивности механической обработки, добавление в смесь бензойной кислоты и использование в качестве исходного реагента модификации I сульфатиазола. После 25 минут механохимической активации степень превращения достигает 92-95%, а препаративный выход 80%. При увеличении силы и интенсивности механохимической активации происходило увеличение степени кристалличности продукта.

В более ранних публикациях указывалось возможное стимулирующее влияние фазовых переходов на механохимическое ацилирование сульфатиазола¹⁰. В работе¹¹ было показано существование механоиндуцированного перехода III – I сульфатиазола. В ряде работ приводились данные о возможности плавления при нагревании модификации III сульфатиазола¹².

Исследование условий протекания механоиндуцированного превращения показало, что в условиях проведения механохимического синтеза переход III – I сульфатиазола не фиксируется методами порошковой дифрактометрии и ДСК. Исследование превращения III- I сульфатиазола при термическом воздействии показало возможность полиморфного перехода при температурах 110-115°C (рис.17а) на кристаллах, подвергнутых механическому воздействию при их резке, и отсутствие промежуточной стадии плавления (отсутствие крупных кристаллитов в псевдоморфозе сульфатиазола I) (рис.17б):

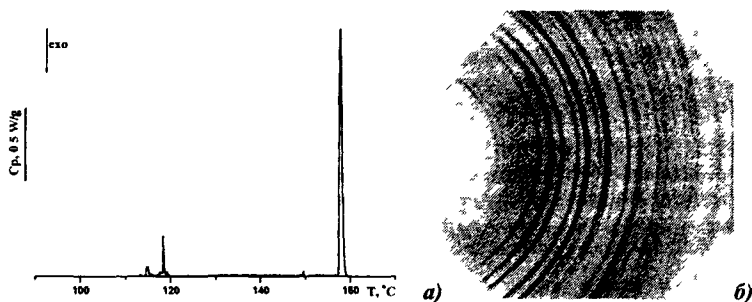


Рис.17 Переход III- I сульфатиазола при термическом воздействии: а) ДСК-кривая (6°C/мин) монокристалла сульфатиазола, б) дифрактограмма $2\theta - \chi$ псевдоморфозы сульфатиазола I.

Рассматривая ацилирование сульфатиазола с точки зрения реакции между твёрдыми телами невозможно объяснить результаты по динамике накопления продукта реакции, ввиду малых площадей контакта между реагентами.

В пользу гипотезы о значительной роли флюидных состояний в реакциях органических соединений, в частности, механохимическом ацилировании сульфатиазола, свидетельствуют расчеты температуры на контактах¹³ и температур мелющих тел в механохимических реакторах¹⁴, низкая энергия кристаллической решетки реагентов и, соответственно, Тпл.

Результаты экспериментов по нагреванию смесей сульфатиазола и фталевого ангидрида приведены на рис.18.

На кривой физической смеси наблюдается экзотермический эффект при 115-135°C, представляющий, по-видимому, сочетание эндотермических эффектов сублимации и плавления фталевого ангидрида и экзотермического эффекта реакции взаимодействия сульфатиазола и фталевого ангидрида. Наблюдаемые при более высоких температурах эндотермические эффекты представляют собой, вероятно, побочную реакцию с выделением жидких или газообразных продуктов (135-155°C), фазовый переход (160-170°C) и плавление (195-199°C) сульфатиазола, разложение остаточного фталевого ангидрида (175-195°C).

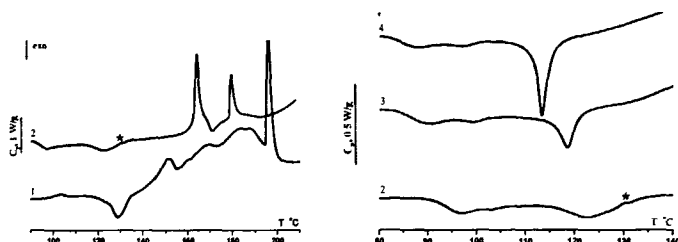
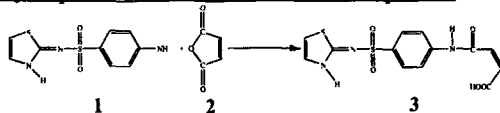


Рис.18. ДСК – кривые ($6^\circ\text{C}/\text{мин}$) смесей сульфатиазола и фталевого ангидрида: 1 - физическая смесь, смеси после механической активации (АГО-2): 2 - 0,5 мин, 3 - 3,5 мин, 4 - 7,5 мин (*-плавление фталевого ангидрида).

После 0,5 минут механической активации на термоаналитической кривой появляется экзотермический эффект в области 90-105°C, связанный, по-видимому, с рекристаллизацией смеси; происходит смещение экзотермического эффекта реакции в область более низких температур, и наблюдается слабый эндотермический эффект при 128-130°C, обусловленный плавлением остаточного фталевого ангидрида.

Таким образом, результаты термоаналитических исследований показывают, что взаимодействие реагентов начинается до точки плавления фталевого ангидрида, а температура процесса понижается в результате механической активации. Конечно, возможности плавления фталевого ангидрида при протекании данной реакции нельзя исключить, также как и наличия локальных эвтектик, но в пользу отсутствия расплава реагентов говорит селективность химического процесса.

Ацилирование сульфатиазола малеиновым ангидридом



Ацилирование сульфатиазола (1) малеиновым ангидридом (2) при механохимическом воздействии протекает селективно с образованием малеилсульфатиазола (3) ($T_{\text{пл}} = 216-217^\circ\text{C}$ (EtOH)). Синтез проводили в вибрационной мельнице *Spex-mill 8000* (масса загрузки 2 г, масса мелющих тел – стальных шаров 60г, диаметр 0,6 см). Скорость реакции выше по сравнению с аналогичным процессом с участием фталевого ангидрида.

После 5 минут механохимической активации степень превращения около 80 % (в случае фталевого ангидрида не превышает 40%), после 20 мин наличие исходных компонентов не фиксируется методами ИКС и ДСК, препаративный выход 65-70%.

Термоаналитические исследования поведения реакционных смесей показали протекание реакции после плавления малеинового ангидрида (54°C). Реакции твердое тело + жидкость соответствует экзотермически тепловой эффект в области 55-100°C (рис.19a1). Нестабильность базовой линии в области 120-180°C может быть связана с тепловыми эффектами разложения остаточного малеинового ангидрида и наличием перехода III – I сульфатиазола. Неполное протекание реакции при нагревании может быть связано с динамикой нагревания и большими размерами (0.1-0.3 мм) частиц сульфатиазола.

После 5 минут механической активации (степень превращения ~ 80%) при нагревании происходит завершение реакции, о чем свидетельствует отсутствие на кривой ДСК термических эффектов исходных реагентов (рис.18a2). Экзотермический тепловой эффект при 90-95°C, по-видимому, связан с рекристаллизацией продукта. Столь незначительный температурный интервал рекристаллизации может являться следствием высокой степени гомогенизации смеси.

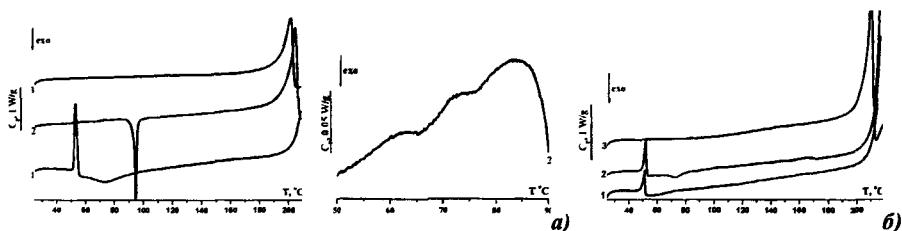


Рис.19. ДСК – кривые (6°C/мин) реакционных смесей сульфатиазол – малеиновый ангидрид: а) смеси (1 : 1): 1 – физическая смесь, смеси после механической активации *Sprex-8000*: 2 – 5 мин, 3 – 20 мин.; б) смеси (1 : 1.1) после механической активации *Sprex-8000*: 1 – 1 мин, 2 – 2 мин, 3 – 8 мин.

Отсутствие плавления остаточного малеинового ангидрида (54°C) может быть связано с формированием механокомпозиата: существованием при механохимическом воздействии расплава малеинового ангидрида и его распределением по реакционной смеси. Формирование расплава малеинового ангидрида и его распределение по матрице подтверждается экспериментами по механической активации сульфатиазола с избытком малеинового ангидрида: после 1 и 2 минут механической активации смеси при нагревании ведут себя аналогично физическим смесям, после 8 минут механической активации отсутствуют пики плавления и рекристаллизации малеинового ангидрида. Данная картина типична для аморфного состояния вещества, равномерно распределенного по матрице¹⁵. Наблюдается смещение пика плавления продукта реакции (рис.19б).

Экзотермические эффекты после плавления продукта реакции, присутствующие у механически активированных реакционных смесей, после хранения образцов в течение 2-3 месяцев значительно уменьшаются, что может быть следствием кристаллизации смесей при хранении.

Взаимодействие сульфатиазола III с парами и расплавами ангидридов

Исследование взаимодействия сульфатиазола парами фталевого (при 110-115°C) и малеинового (при 60-65°C) ангидридов, показало схожие картины топохимического течения реакции ацилирования сульфатиазола III. На грани (102) монокристаллов сульфатиазола III наблюдается образование и рост зародышей. Продукт твердофазного синтеза идентичен полученному при механохимической активации.

Таким образом, исследование механохимического ацилирования сульфатиазола твёрдыми ангидридами показало протекание процесса по механизму твёрдое тело + газ, жидкость, где твёрдой фазой является сульфатиазол, и формирование твёрдого продукта - амида. Образования побочных продуктов, типичных для проведения реакции при сплавлении реагентов и в растворах, не происходит.

Вероятной причиной избирательности является твёрдофазный характер реакции при механохимической активации. Взаимодействие реакционных смесей с мелющими телами делает невозможным существование локальных перегревов, могущих приводить к плавлению сульфатиазола и его амидов.

Приложения диссертации содержат координаты атомов, длины и углы в независимой части элементарной ячейки кристаллических модификаций аддукта сульфатиазола с пиридином и индексы рефлексов их порошковых дифрактограмм.

Цитированная литература

1. Schmeyers J., Toda F., Boy J., Kaupp G. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2. - 1998. - N4. - P.989-993.
2. Haisa M., Kashino S., Kawai R., Maeda H. // Acta Crystallogr. - 1976. - Vol.B32, N4. - P.1283-1285.
3. Drebushchak T.N., Boldyreva E.V. // Z. Kristallogr. - 2004. - Vol.219, N8. - P.506-511
4. Kruger G. J., Gafner G. // Acta Crystallogr. - 1972. - Vol.B28, N1. - P.272-283.
5. Бабилев Ф.В., Бельский В.К., Симонов Ю.А., Арзамасцев А.П. // Хим.-фарм.журнал. - 1987. - вып.21. - С.1275-1280.
6. Chan F.C., Anwar J., Cernik R., Barnes P., Wilson R.M. // J. Appl. Cryst. - 1999. - Vol.32, N3. - P.436-441.
7. Bernstein J. Polymorphism in Molecular Crystals // Oxford University Press. - 2002. - 424p.
8. Васильченко М.А., Шахтшнейдер Т.П., Наумов Ю.Д., Болдырева Е.В., Болдырев В.В. // Докл. РАН. - 1996. - Т.350, N6. - С.777-780.
9. Oswald I.D.H. et all. // Acta Crystallogr. - 2002. - Vol.B58, N6. - P.1057-1066..
10. Чув В.П., Лягина Л.А., Иванов Е.Ю., Болдырев В.В. //Докл. АН СССР. - 1989. - Т.307, N 6. - С.1429-1432.

11. Shakhshneider T.P., Boldyrev V.V. // Drug Dev. Ind.Pharm. – 1993. - Vol.19, N16. – P.2055-2067.
12. Marti E. //Netzsch Annual. – 2000. - P.38-40.
13. Уракаев Ф.Х. // Изв.СО АН СССР, Сер. хим. наук. – 1978. - вып.3, N7. - С.5-10.
14. Kwon Y.-S., Gerasimov K. B., Yoon S.-K. // J. Alloys Compd. - 2002. - Vol.346.N1-2 - P.276–281.
15. Reactivity of molecular solids // Ed. by E.V. Boldyreva and V.V. Boldyrev. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd. – 1999. - 328p.

Основные результаты и выводы

1. Разработана методика воспроизводимого получения стабильных кристаллов ромбической модификации парацетамола из водных растворов.
2. Показано, что молекулярный рельеф поверхности и строение аддуктов с парацетамолом определяют характер сорбции и направление развития реакционного фронта при травлении моноклинной модификации парацетамола растворами реагентов, имеющих два реакционных центра.
3. Определены условия кристаллизации и структуры двух кристаллических модификаций аддукта сульфатиазола с пиридином: моноклинной и тетрагональной.
4. Установлено, что взаимодействие стабильной кристаллической модификации III сульфатиазола с парами пиридина протекает через образование зародышей аддукта сульфатиазола с пиридином. Реакция проходит через образование метастабильной моноклинной фазы аддукта, близкой по структуре к исходному реагенту, и дальнейшее её превращение в стабильную тетрагональную модификацию. Разложение монокристаллов тетрагональной модификации аддукта сульфатиазола и пиридина протекает в интервале температур 20 - 70°C с образованием модификации I сульфатиазола.
5. Выявлено определяющее влияние способности к образованию флюидных состояний ацилирующего агента на скорость механохимической реакции ацилирования сульфатиазола. Реакция имеет топохимический характер (твёрдое тело + газ, жидкость, где твёрдой фазой является сульфатиазол). Показано, что при механохимической активации в реакционной смеси образуется композит, протекание реакции в котором отличается от сплавления реагентов.

Публикации по теме диссертационной работы

Статьи:

1. Mikhailenko M.A. Growth of large single crystals of the orthorhombic paracetamol // J.Crys.Growth. – 2004. - Vol.265, N3-4. - P.616-618.
2. Mikhailenko M.A., Shakhshneider T.P., Boldyrev V.V. On the mechanism of mechanochemical synthesis of phthalylsulphathiazole // J.Mat.Sci. – 2004. - Vol.39, N16. - P.5435-5439.
3. Михайленко М.А., Шахтшнейдер Т.П., Болдырев В.В. К вопросу о механизме механохимического синтеза фталилсульфатиазола // Химия в интересах устойчивого развития. - 2004. - Т.12, N3. - С.371-376.

4. Mikhailenko M.A., Drebuschak T.N., Drebuschak V.A., Boldyreva E.V., Boldyrev V.V. Synthesis and characterization of sulfathiazole -pyridine solvate polymorphs // J.Crys. Growth. – 2005. - Vol.274, N3-4. - P.569-572.

5. Mikhailenko M.A., Drebuschak T.N., Shakhtshneider T.P., Boldyrev V.V. Etching patterns on the monoclinic and orthorhombic paracetamol // ARKIVOC. – 2004. - N12. - P.157-169.

Тезисы докладов:

1. Mikhailenko M.A., Boldyreva E.V., Bazarnova N.G., Boldyrev V.V.. Investigation of the polymorphous modifications of sulphathiazole. Abstracts of the Second International Symposium "Molecular Design and Synthesis of Supramolecular Architectures", Kazan, Russia, August 27-31, 2002. - P.88.

2. Drebuschak V. A., Mikhailenko M.A., Boldyreva E.V., Drebuschak T.N., Shakhtshneider T.P., Boldyrev V.V. Thermodynamic studies of the polymorphs of sulfathiazole. 7th International Conference on Pharmacy and Applied Physical Chemistry (PhandTA 7), Innsbruck, September 7-11, 2003. - P. PO 17.

3. Болдырева Е.В., Шахтшнейдер Т.П., Дребущак В.А., Дребущак Т.Н., Михайленко М.А., Ковалевская Ю.А., Пауков И.Е. Полиморфизм парацетамола -структурные и термодинамические аспекты. Тезисы докладов. XVII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии, Казань, 21-26 сентября 2003. - Т. 4. - С.205.

4. Дребущак В.А., Михайленко М.А., Болдырева Е.В., Дребущак Т.Н., Шахтшнейдер Т.П., Болдырев В.В. Термодинамические исследования твердых лекарственных препаратов - проблемы, возможности (на примере сульфатиазола). Тезисы докладов. XVII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии, Казань, 21-26 сентября 2003. - Т. 4. – С.225.

5. Mikhailenko M.A., Shakhtshneider T.P., Boldyrev V.V. About the mechanism of mechanochemical synthesis of phthalylsulphathiazole. Book of Abstracts of the Fourth International Conference on Mechanochemistry and Mechanical Alloying, INCOME 2003, Braunschweig, Germany, September 7-11, 2003. - P. 117.

6. Михайленко М.А., Дребущак Т.Н., Болдырева Е.В., Болдырев В.В. Перекристаллизация сульфатиазола при воздействии паров пиридина. Материалы научно-практической конференции «Серебро и висмут в медицине», Новосибирск, 25-26 февраля 2005г. – С.199-205.

7. Mikhailenko M.A., Shakhtshneider T.P., Boldyreva E.V., Drebuschak V.A., Boldyrev V.V. Mechanochemical interaction of sulphathiazole with maleic anhydride. Book of Abstracts of the International Conference "Mechanochemical Synthesis and Sintering", Novosibirsk, June 14-18, 2004. - P.217.

Михайленко Михаил Александрович

**Топохимия процессов с участием молекулярных кристаллов
и исследование транспорта реагентов при механохимическом
ацилировании**

02.00.21 – химия твёрдого тела

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Подписано к печати 27.10.2005 г.

Формат 60x84/16

Объем 1,25 п. л.

1 уч.-изд. л.

Тираж 100 экз.

Заказ № 135

ООО «Омега Принт», Новосибирск-90, пр. Лаврентьева, 6

№ 2 1 2 3 2

РНБ Русский фонд

2006-4

18724