

УДК 548.737

Д. А. Дружбин, Т. Н. Дребущак, Е. В. Болдырева

Институт химии твердого тела
и механохимии СО РАН
ул. Кутателадзе, 18, Новосибирск, 630128, Россия

Новосибирский государственный университет
ул. Пирогова, 2, Новосибирск, 630090, Россия

E-mail: druzhb_dima@mail.ru; tanya@xray.nsu.ru

ЭЛЕКТРОННАЯ ПЛОТНОСТЬ МЕТАСТАБИЛЬНОЙ ПОЛИМОРФНОЙ МОДИФИКАЦИИ ПАРАЦЕТАМОЛА, ТОПОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВОДОРОДНЫХ СВЯЗЕЙ*

Методом рентгеновской дифракции высокого разрешения получена экспериментальная электронная плотность метастабильной полиморфной модификации парацетамола (ромбическая сингония, пространственная группа *Rbca*) при температуре 100 К. Проведен анализ геометрических характеристик водородных связей в рамках сферического и мультипольного приближений. На основе экспериментальных данных уточнена электронная плотность в мультипольном приближении, и найдены характеристики критических точек для ромбической модификации парацетамола. Проведен сравнительный анализ топологических характеристик водородных связей в ромбической и стабильной модификациях парацетамола при нормальных условиях моноклинной модификации парацетамола.

Ключевые слова: рентгеновская дифракция высокого разрешения, электронная плотность, парацетамол, мультипольное приближение, водородные связи.

Введение

Изучение водородных связей имеет огромное значение для понимания свойств многих молекулярных кристаллов и макромолекул. Одна из задач такого рода исследований – решение проблемы полиморфизма лекарственных препаратов, поиски возможных полиморфных модификаций и изучение их свойств [1; 2].

Рентгеновская дифракция высокого разрешения позволяет определять кристаллическую структуру с уточнением в мультипольном приближении и получать прецизионное распределение электронной плотности (ЭП) в кристалле [3; 4]. Топологический анализ ЭП, основанный на теории «атомов в молекулах» Бейдера [5], позволяет численно

описать различные виды взаимодействия, в том числе и водородные связи [6; 7]. Более детальный анализ электронной плотности может дать ключ к пониманию механизма образования водородных связей [8].

Парацетамол (ацетаминофен), жаропонижающий и болеутоляющий лекарственный препарат, может кристаллизоваться в разных полиморфных модификациях. В кристаллическом состоянии молекулы парацетамола соединены между собой двумя типами водородных связей: $\text{OH}\cdots\text{O}$ (I) и $\text{NH}\cdots\text{O}$ (II) (рис. 1).

Полиморфизм парацетамола широко изучается, накоплен большой экспериментальный материал [9–21]. Две модификации парацетамола: стабильная моноклинная (форма I) и метастабильная ромбическая

* Работа выполнена при поддержке Минобрнауки РФ (№ 14.В37.21.1093).

Выражаем благодарность канд. хим. наук М. А. Михайленко за предоставленный кристалл ромбического парацетамола.

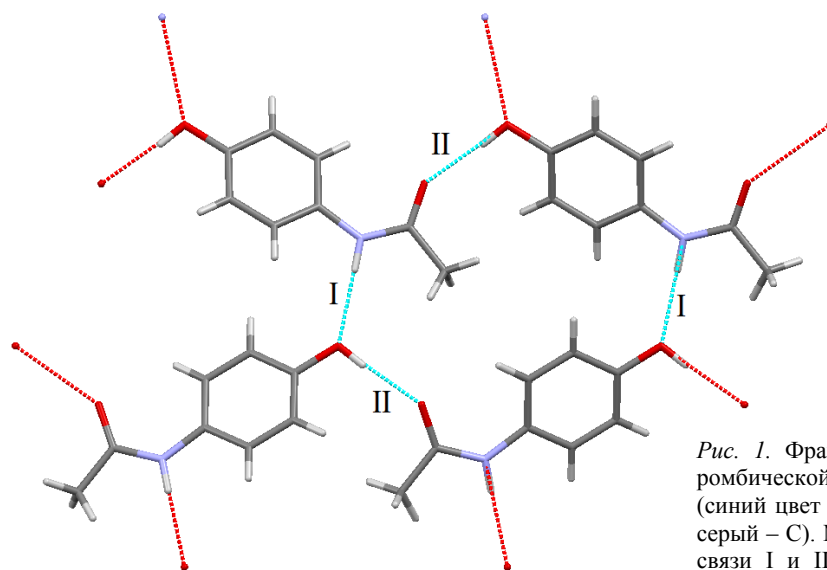


Рис. 1. Фрагмент структуры одного слоя ромбической модификации парацетамола (синий цвет соответствует N, красный – O, серый – C). Межмолекулярные водородные связи I и II (голубой пунктир) образуют бесконечную двумерную сетку

(форма II), могут существовать и сосуществовать в смесях при нормальных условиях. Обе полиморфные модификации имеют слоистую структуру, но в моноклинной форме слои гофрированные, а в ромбической плоские. Водородные связи внутри слоя в обеих модификациях образуют бесконечную двумерную сетку (см. рис. 1). Ромбическая форма может переходить в моноклинную твердофазно. Переход кинетически заторможен, поэтому условия перехода могут зависеть от многих причин, например от наличия включений воды [19].

Необычным в полиморфизме парацетамола является то, что, с одной стороны, метастабильная ромбическая модификация имеет более плотную упаковку, чем стабильная моноклинная, а с другой – водородные связи в ромбической модификации длиннее (во всей исследованной области температур и давлений [18; 20; 21]). По данным поляризационной Раман-спектроскопии наблюдается существенное различие между двумя модификациями по степени разупорядочения водородных связей [16]. В ромбической модификации парацетамола более разупорядочены связи $\text{NH}\cdots\text{O}$ (очень широкие полосы в спектрах), а в моноклинной, наоборот, – связи $\text{OH}\cdots\text{O}$. Ниже 100 К наблюдаются некоторые изменения в поляризационных спектрах, которые можно интерпретировать, как разворот метильной группы и изменения во внутримолекулярных $\text{CH}\cdots\text{O}$ контактах.

Для более детального сопоставления характеристик водородных связей в разных полиморфных модификациях была поставлена задача получения экспериментального распределения электронной плотности для ромбической формы парацетамола при 100 К и проведение топологического анализа электронной плотности по Бейдеру в области водородных связей в сравнении с ранее полученными аналогичными характеристиками для моноклинной модификации [9].

Эксперимент

Для исследования были взяты кристаллы ромбической модификации парацетамола, полученные М. А. Михайленко по методике, описанной в работе [17].

Дифрактометрические исследования проводились на дифрактометре Oxford Diffraction Gemini R Ultra (четырёхкружный дифрактометр с каппа-геометрией, MoK α излучение $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$, графитовый монохроматор, CCD детектор). Сбор и обработка данных проводились с использованием программного пакета CrysAlis^{Pro} ¹. В отличие от рутинных рентгеноструктурных экспериментов съёмка проводилась по полной сфере Эвальда обратного пространства и с разрешением $(\text{Sin}\theta/\lambda)_{\text{max}} = 1,01 \text{ \AA}^{-1}$. Образец

¹ См.: CrysAlis^{Pro}. User manual. 2010.

Таблица 1

Кристаллографические данные
и некоторые детали эксперимента при 100 К

Образец	
Химическая формула	C ₈ H ₉ NO ₂
Сингония, пр. группа	Ромбическая, <i>Pbca</i>
<i>a</i> , <i>b</i> , <i>c</i> (Å)	11,76411(16); 7,18982(9); 17,1677(2)
<i>V</i> (Å ³)	1452,08(4)
<i>Z</i>	8
Размер	0,01 × 0,02 × 0,21
Эксперимент	
Число измеренных рефлексов	376 572
<i>R</i> _{int}	5,26 %
Экспозиция (с)	0,7÷90,0
Ширина сканирования по ω (°)	0,7
Диапазон съемки (2θ, °)	9,4÷91,1
Сферическое уточнение (метод наименьших квадратов по <i>F</i> ²)	
Число наблюдаемых рефлексов	4 184 (<i>I</i> ≥ 2σ(<i>I</i>))
Число уточняемых параметров	136
<i>R</i> (<i>F</i> ²) / <i>R</i> _{all} (<i>F</i> ²)	6,41/6,97 %
<i>wR</i> (<i>F</i> ²)	14,24 %
Goodness-of-fit	2,45
Мультипольное уточнение (метод наименьших квадратов по <i>F</i>)	
Число наблюдаемых рефлексов	4 184 (<i>I</i> ≥ 2σ(<i>I</i>))
Число уточняемых параметров	190
<i>R</i> (<i>F</i> ²) / <i>R</i> _{all} (<i>F</i> ²)	3,79/4,38 %
<i>wR</i> (<i>F</i> ²)	3,98 %
Goodness-of-fit	1,34

охлаждался потоком азота при помощи системы охлаждения Oxford Cryojet Instruments (табл. 1).

Данные, полученные в ходе эксперимента, уточнялись в рамках двух моделей: сферического и мультипольного приближений с использованием программного пакета XD2006². Молекула ромбического парацетамола (при уточнении в мультипольном приближении) изображена на рис. 2. Мультипольное приближение, как и ожидалось, дает лучший результат при уточнении структуры (см. табл. 1).

Для построения карт электронной плотности использовались структурные факторы, полученные в результате мультипольного уточнения с помощью программы XDLSM. Анализ карт электронной плотно-

сти проводился с помощью программ XDFOUR и XDPROP, входящих в состав программного пакета XD2006. На рис. 3 представлена карта остаточной электронной плотности, полученная в рамках мультипольного приближения, показывающая достоверность используемого приближения, максимальная разница находится на связи C(7)-C(5) и составляет 0,15 eÅ⁻³.

Результаты обсуждения

Геометрические характеристики водородных связей ромбического парацетамола при 100 К, полученные по одним и тем же данным, но с помощью разных моделей уточнения (сферического и мультипольного), совпадают в пределах ошибок (табл. 2). Длины водородных связей, которые были получены ранее в стандартном дифракционном эксперименте [18], также соответствуют приведенным в табл. 2, но ошибки го-

² См.: Koritsanzky T., Mallinson P. R., Volkov A., Macchi P., Gatti C., Richter T., Farrugia L. J. XD-2006. 2007.

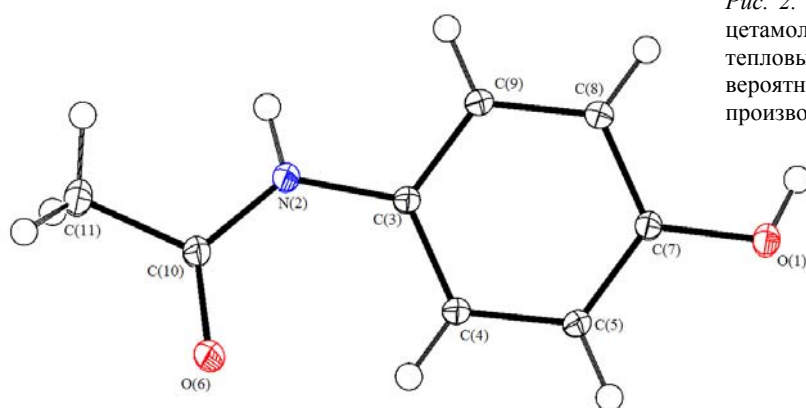


Рис. 2. Вид молекулы ромбического парацетамола при 100 К с нумерацией атомов, тепловые эллипсоиды соответствует 50 % вероятности, атомы водорода изображены с произвольным радиусом

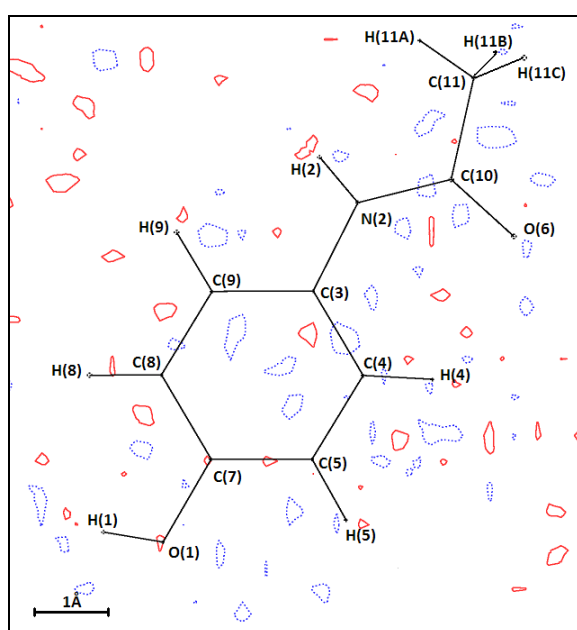


Рис. 3. Остаточная ЭП молекулы парацетамола. Изолинии изображены с шагом $0,1 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$. Красным линиям соответствуют положительные, а синим отрицательные значения ЭП

Таблица 2

Длины межмолекулярных водородных связей ромбического парацетамола

№	Донор (D)	Акцептор (A)	D – H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D – H...A (°)
Сферическое приближение						
I	N(2)	O(1)	0,894(16)	2,065(16)	2,9334(8)	163,4(12)
II	O(1)	O(6)	0,877(19)	1,836(19)	2,7068(8)	171,4(16)
Мультипольное приближение						
I	N(2)	O(1)	0,892(1)	2,122(1)	2,9356(9)	158,1(1)
II	O(1)	O(6)	0,885(1)	1,893(1)	2,7051(10)	172,0(1)

раздо больше (около $0,003 \text{ \AA}$ для расстояния D...A). Разница в ошибках вполне объяснима. Чем больше собрано данных (по полной сфере и до более дальних углов по 2θ), тем меньше статистическая ошибка и в определении параметров ячейки, и в определении всех геометрических характеристик внутри-

и межмолекулярных связей. Таким образом, для определения только геометрических характеристик водородных связей вполне достаточно использовать сферическое приближение.

В дополнение к геометрическим характеристикам с достаточно хорошей достовер-

ностью в рамках мультипольного приближения было восстановлено распределение электронной плотности $\rho(r)$ для ромбической модификации парацетамола.

Для визуализации и выяснения важных аспектов внутренних и межмолекулярных взаимодействий используют распределение деформационной электронной плотности. Деформационная электронная плотность по определению является разностью между экспериментальной электронной плотностью молекулы и суперпозицией сферически-симметричных атомных плотностей молекулы [22]. На рис. 4 изображены полу-

ченные карты деформационной электронной плотности фрагментов молекулы парацетамола в разных плоскостях, где красным линиям соответствуют положительные, а синим отрицательные значения ЭП.

На рис. 4, а представлена деформационная электронная плотность фрагмента молекулы, соответствующего фенильному кольцу, а на рис. 4, б – фрагмент молекулы в плоскости C(3)-N(2)-C(10), рис. 4, в соответствует водородной связи NH \cdots O, на рис. 4, г представлена водородная связь OH \cdots O.

Достаточно широкое распространение получил топологический анализ ЭП, осно-

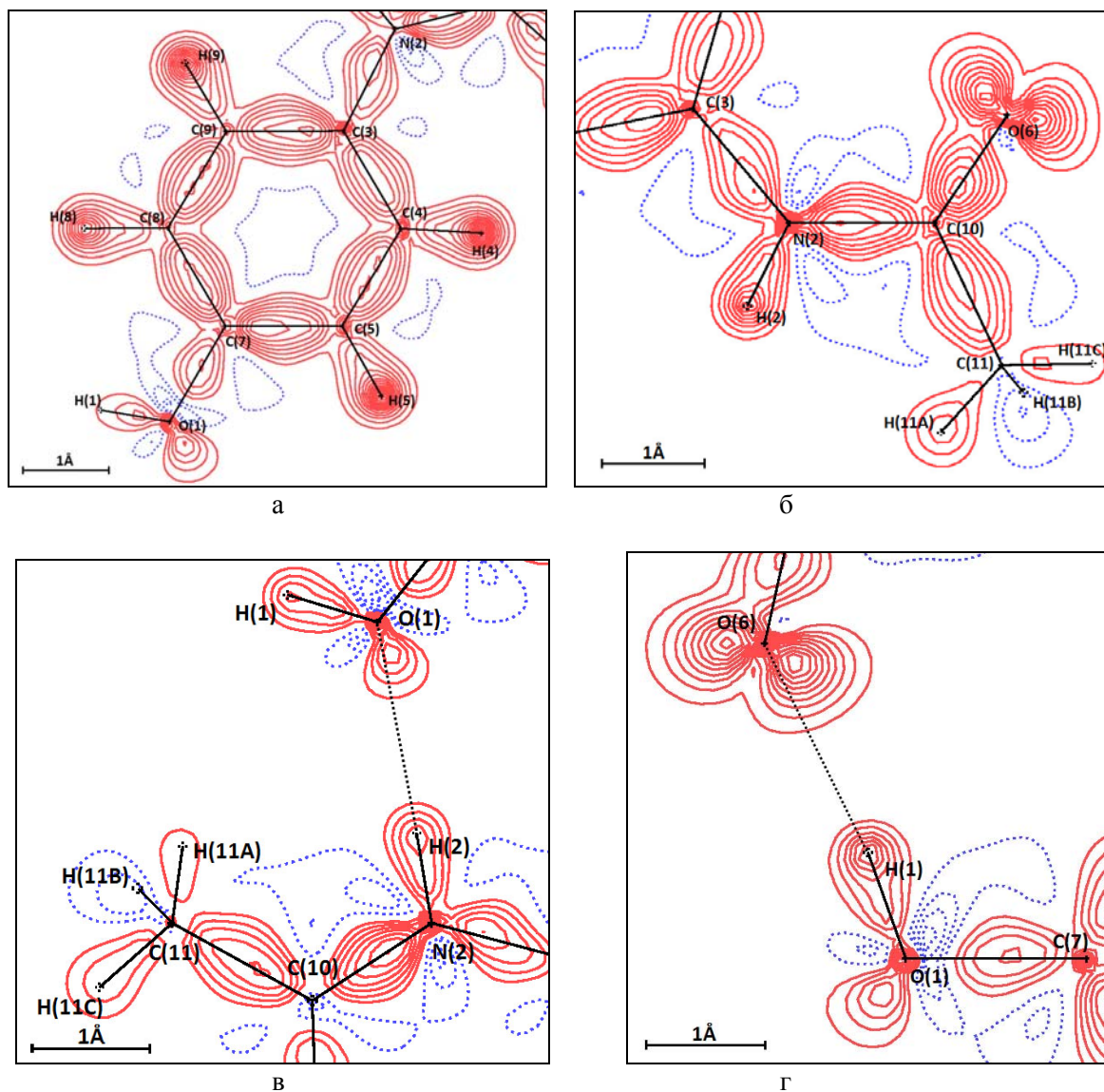


Рис. 4. Деформационная электронная плотность фрагментов молекулы ромбического парацетамола в разных плоскостях: а – в плоскости фенильного кольца; б – в плоскости C(3)-N(2)-C(10); в – в плоскости C(10)-N(2)-O(1); г – в плоскости C(7)-O(1)-O(6); с шагом $0,1 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$

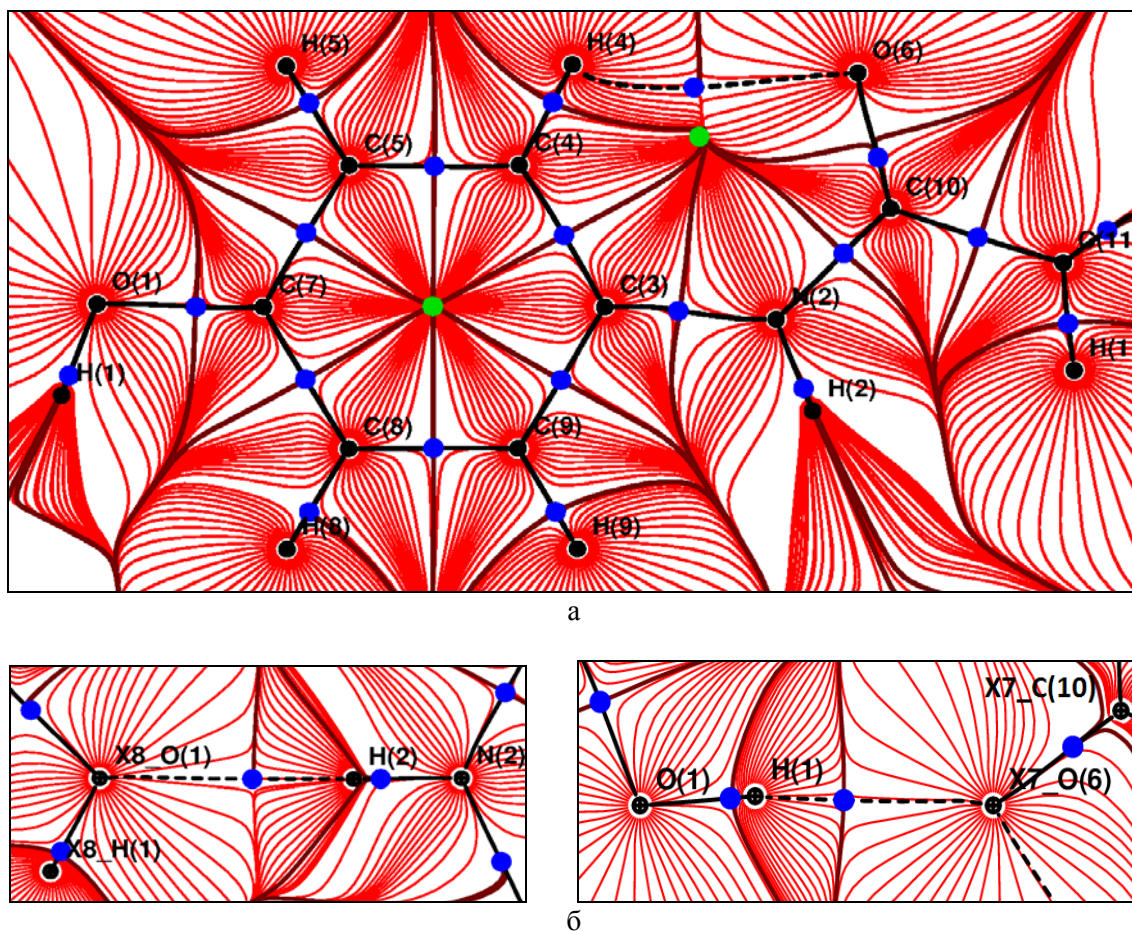


Рис. 5. Фазовый портрет векторного поля градиента ЭП ромбического парацетамола: а – молекулы; б – водородные связи NH...O и OH...O (X7_x, -y-1/2, z-1/2; X8_x-1/2, y, -z-1/2)

Таблица 3
Топологические свойства ЭП водородных связей парацетамола при 100К

Модификация	Связь А-В	Расстояние КТ-А (Å)	Расстояние КТ-В (Å)	$\nabla^2\rho(e\text{Å}^{-5})$	$\rho(e\text{Å}^{-3})$
Ромбический	O(1)...N(2)	1,256	0,868	+1,843(3)	0,141(6)
	O(6)...O(1)	1,177	0,718	+3,129(3)	0,217(6)
	O(6)...C(4)	1,342	1,023	+1,490(3)	0,117(8)
Моноклинный [9]	O(1)...H(2)	1,249	0,690	+3,0	0,138
	O(6)...H(1)	1,119	0,578	+5,2	0,210
	O(6)...H(4)	1,330	1,027	+1,5	0,111

ванных на теории «атомов в молекулах» Бейдера [5]. Согласно этому анализу, точки, в которых градиент электронной плотности равен нулю, называются критическими. Критическая точка (КТ) характеризуется двумя величинами: рангом (ω) и сигнатурой

(σ), и обозначается (ω, σ). Ранг критической точки равен числу ненулевых собственных значений гессиана (матрицы, составленной из вторых производных электронной плотности в этой точке), сигнатура – алгебраическая сумма знаков собственных значений

гессиана электронной плотности в КТ. Критические точки с рангом $\omega = 3$ соответствуют экстремумам и седловым точкам электронной плотности. Так, например, КТ (3, -3) соответствует ядрам атомов, а КТ (3, -1) находятся на линии связи между атомами, а в центре ароматического кольца находится КТ (3, +1). На рис. 5, а представлен фазовый портрет векторного поля градиента электронной плотности $\nabla\rho(r)$ фрагмента молекулы, соответствующего фенильному кольцу. На рис. 5, б – фазовый портрет, соответствующий водородным связям NH \cdots O и OH \cdots O. Синими точками обозначены КТ типа (3, -1), зелеными – (3, +1), а черными – (3, -3). Пунктирные линии соответствуют водородным связям.

КТ связи можно охарактеризовать количественно несколькими параметрами: расстояние от КТ до взаимодействующих атомов, значение электронной плотности ρ и лапласиана $\nabla^2\rho$ в КТ, а также параметр эллиптичности. Лапласиан является суммой собственных значений гессиана. Знак лапласиана и его значение определяют тип связи: для ковалентных связей он отрицателен, а для водородных связей лапласиан положителен и имеет невысокие значения. Параметр эллиптичности ε является показателем типа взаимодействия.

Связи C-O и C=O хорошо различимы: одинарная O(1)-C(7) [1,3667 Å] имеет максимум ЭП 2,121 $e\text{Å}^{-3}$, в то время как двойная O(6)-C(10) [1,2386 Å] – максимум ЭП 2,723 $e\text{Å}^{-3}$. Такие полярные связи, как N(2)-H(2) и O(1)-H(1) имеют высокие значения лапласиана: -35,525 и -38,616 $e\text{Å}^{-5}$ соответственно (см. рис. 5). В целом характеристики КТ на внутримолекулярных связях в ромбическом парацетамоле соответствуют характеристикам, представленным в работе [9] для моноклинного парацетамола.

В табл. 3 приведены топологические характеристики КТ в области водородных связей в ромбической модификации парацетамола. Для сравнения даны также характеристики, полученные ранее для моноклинного парацетамола при 100 К [9]. Анализ электронной плотности позволяет выделить слабую внутримолекулярную водородную связь C(4)-H(4) \cdots O(6) (O(6) \cdots H(4) = 2,3544(16) Å). И если характеристики КТ слабой внутримолекулярной водородной связи практически одинаковы в обеих модификациях парацетамола, то для двух

межмолекулярных водородных связей наблюдаются некоторые различия, особенно в значении лапласиана. Они связаны с различиями в геометрических параметрах межмолекулярных водородных связей для двух модификаций парацетамола. Наблюдаются корреляции в значениях эллиптичности для связей NH \cdots O и OH \cdots O и уширения соответствующих линий в Раман-спектрах. Значение ε для NH \cdots O в ромбическом парацетамоле составляет 0,01, в моноклинном – 0,06. Значение ε для OH \cdots O в ромбическом парацетамоле – 0,08, в моноклинном – 0,02. Меньшая эллиптичность соответствует более широким полосам колебаний в Раман-спектрах. Гипотезу о том, что это соответствует разупорядоченности водородных связей, необходимо проверять на других примерах.

Заключение

Геометрические данные о водородных связях, полученные при уточнении в мультипольном и сферическом приближении, в пределах ошибок одинаковые. Различия в топологических характеристиках критических точек связаны с различиями в геометрических параметрах межмолекулярных водородных связей для двух модификаций парацетамола. Выделить какую-либо корреляцию между степенью разупорядоченности водородной связи и различиями в значениях электронной плотности и лапласиана в КТ нам не удалось, кроме параметра эллиптичности. Меньшая эллиптичность соответствует более широким полосам колебаний в Раман-спектрах.

Список литературы

1. *Вайнштейн Б. Н.* Современная кристаллография М.: Наука, 1979. Т. 1. 384 с.
2. *Бернштейн Дж.* Полиморфизм молекулярных кристаллов. М.: Наука, 2007. 500 с.
3. *Modern Charge-Density Analysis / Eds. C. Gatti, P. Macchi.* Springer, 2012. 783 p.
4. *Avilov A. S., Tsirelson V. G.* Precision Electron Diffraction Structure Analysis and Its Use in Physics and Chemistry of Solids // *Crystallogr. Report.* 2001. Vol. 46. P. 556–571.
5. *Бейдер Р.* Атомы в молекулах. Квантовая теория. М.: Мир, 2001.
6. *Munshi P., Guru Row T. N.* Charge Density Based Classification of Intermolecular In-

teractions in Molecular Crystals // *Cryst. Eng. Comm.* 2005. P. 608–611.

7. *Tsirelson V. G., Ozerov R. P.* Electron Density and Bonding in Crystals. Institute of Physics Publ. Bristol and Philadelphia, 1996.

8. *Gatti C., Saunders V. R., Roeti C.* Crystal Field Effects on the Topological Properties of the Electron Density in Molecular Crystals: The Case of Urea // *J. Chem. Phys.* 1994. Vol. 101. P. 10686–10696.

9. *Bouhmaida N., Bonhomme F., Guillot B., Jelsch C., Ghermani N. E.* Charge Density and Electrostatic Potential Analyses in Paracetamol // *Acta Crystallogr. Sect. B.* 2009. Vol. 65. P. 363.

10. *Haisa M., Kashino S., Maeda H.* The Orthorhombic form of p-Hydroxyacetanilide // *Acta Crystallogr. Sect. B.* 1974. Vol. 30. P. 2510.

11. *Haisa M., Kashino S., Kawai R., Maeda H.* The Monoclinic Form of p-Hydroxyacetanilide // *Acta Crystallogr. Sect. B.* 1976. Vol. 32. P. 1283.

12. *Naumov D. Yu., Vasilchenko M. A., Howard J. A. K.* The Monoclinic Form of Acetaminophen at 150 K // *Acta Crystallogr. Sect. C.* 1998. Vol. 54. P. 653–655.

13. *Nichols G., Frampton C. S.* Physico-chemical Characterization of the Orthorhombic Polymorph of Paracetamol Crystallized from Solution // *J. Pharm. Sci.* 1997. Vol. 87 (6). P. 684–693.

14. *Wilson C. C.* Variable Temperature Study of the Crystal Structure of Paracetamol (p-Hydroxyacetanilide), by Single Crystal Neutron Diffraction // *Z. Kristallogr.* 2000. Vol. 215. P. 693–701.

15. *Di Martino P., Conflant P., Drache M., Huvenne J. P., Guyot-Hermann A. M.* Preparation and Physical Characterization of Forms II and III of Paracetamol // *J. Therm. Anal.* 1997. Vol. 48. P. 447.

16. *Kolesov B. A., Mikhailenko M. A., Boldyreva E. V.* Dynamics of the Intermolecular Hydrogen Bonds in the Polymorphs of Paracetamol in Relation to Crystal Packing and Conformational Transitions: A Variable-Temperature Polarized Raman Spectroscopy Study // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2011. Vol. 13. P. 14243–14253.

17. *Mikhailenko M. A.* Growth of Large Single Crystals of the Orthorhombic Paracetamol // *J. of Crystal Growth.* 2004. Vol. 264. P. 616–618.

18. *Drebushchak T. N., Boldyreva E. V.* Variable Temperature (100–360 K) Single-Crystal X-ray Diffraction Study of the Orthorhombic Polymorph of Paracetamol // *Z. Kristallogr.* 2004. Vol. 219. P. 506–512.

19. *Boldyreva E. V., Drebushchak V. A., Paukov I. E., Kovalevskaya Yulia A., Drebushchak T. N.* DSC and Adiabatic Calorimetry Study of the Polymorphs of Paracetamol // *J. of Thermal Analysis and Calorimetry.* 2004. Vol. 77. P. 607–623.

20. *Boldyreva E. V., Shakhtshneider T. P., Vasilchenko M. A., Ahsbahs H., Uchtmann H.* Anisotropic Crystal Structure Distortion of the Monoclinic Polymorph of Acetaminophen at High Hydrostatic Pressures // *Acta Cryst. Sect. B.* 2000. Vol. 56. P. 299–309.

21. *Boldyreva E. V., Shakhtshneider T. P., Ahsbahs H., Sowa H., Uchtmann H.* Effect of High Pressure on the Polymorphs of Paracetamol // *J. Therm. Anal. Cal.* 2002. Vol. 68. P. 437–452.

22. *Цирельсон В. Г.* Квантовая химия. Молекулы, молекулярные системы и твердые тела. М.: БИНОМ, 2010. 496 с.

Материал поступил в редколлегию 18.03.2013

D. A. Druzhbin, T. N. Drebushchak, E. V. Boldyreva

ELECTRON DENSITY OF PARACETAMOL METASTABLE POLYMORPH, TOPOLOGICAL H-BONDS ANALYSIS

The experimental electron density of paracetamol metastable polymorph (orthorhombic, *Pbca*) was derived from high-resolution X-ray diffraction at 100 K. The multipole model was used to refine electron density and for experimental analysis of the features of the critical points for orthorhombic modification. Geometrical H-bonds features were obtained from spherical and multipole models. The current study provides topological H-bonds analysis in orthorhombic paracetamol compared with stable monoclinic paracetamol polymorphs in normal conditions.

Keywords: high-resolution X-ray diffraction, electron density, paracetamol, multipole model, H-bonds.