

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 539.26:543.227:543.51:547.965

НАНОПОРИСТЫЙ СОЛЬВАТ *N,N*-ФТАЛОИЛ-ГЛИЦИНА

Н.А. Туманов^{1,2}, Н.А. Панкрушина^{1,3}, А.А. Нефедов³,
Е.В. Болдырева^{1,2}

¹Новосибирский государственный университет, e-mail: n.tumanov@gmail.com

²Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН, Новосибирск

³Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН

Статья поступила 21 октября 2011 г.

N,N-фталоил-глицин синтезирован под действием микроволновой активации без растворителя. Его нанопористый сольват, полученный при перекристаллизации, изучен методами монокристалльной и порошковой дифракции, термогравиметрии и масс-спектрометрии. Кристаллы состоят из димеров, образующих каркасную структуру с бесконечными каналами диаметром около 4 Å, в которых находится нестехиометрическое количество хлороформа (молярная доля близка к 0,35). Природа включенных сольватных молекул определена с использованием масс-спектрометрии высокого разрешения, а их количество — с помощью термогравиметрии.

Ключевые слова: *N,N*-фталоил-глицина нанопористый сольват, кристаллическая структура, термогравиметрия, масс-спектрометрия высокого разрешения.

Производные имидов являются важным классом химических веществ, находящих применение в синтезе [1, 2] и проявляющих физиологическую активность [3, 4]. Известно, что глицин и γ -аминомасляная кислота (ГАМК) являются нейромедиаторами мозга, а для производных этих аминокислот, включая фталимид глицина и фталимид ГАМК, показано, что они обладают противосудорожными свойствами [5]. Полиморфизм, т.е. существование более чем одной кристаллической формы химического соединения, имеет особое значение при разработке лекарств [6], поскольку может влиять на такие важные свойства лекарственного вещества как стабильность, технологичность производства, растворимость и биодоступность [7]. Следовательно, характеристика всех возможных полиморфных форм и выбор наиболее подходящих форм необходимы для создания надежного процесса производства лекарства [8]. Целью нашей работы было исследование физическими методами кристаллической структуры *N,N*-фталоил-глицина, синтезированного под действием микроволновой активации без использования растворителя из глицина и фталевого ангидрида. Ранее получение *N,N*-фталоил-глицина, проведенное в бытовой микроволновой печи, было описано в литературе [9], однако температура плавления продукта (110—111 °С) [9] значительно отличалась от значения, приведенного в другом источнике для *N,N*-фталоил-глицина (194—196 °С) [10]. Возникло предположение, что речь идет о различных полиморфных модификациях этого соединения. Для прояснения этой ситуации было проведено структурное исследование продукта микроволнового синтеза *N,N*-фталоил-глицина.

Экспериментальная часть. Реакции проводили в лабораторной микроволновой моноמודовой системе DiscoverTM System S-Class (СЕМ corp., USA), снабженной системой контроля температуры, давления и подаваемой мощности. Температуру плавления определяли на аппарате Кофлера, спектры ЯМР ¹³С регистрировали на спектрометре Varian AV300 в ДМСО-*d*₆.

Для получения *N,N*-фталоил-глицина смесь твердых реагентов (фталевый ангидрид и глицин), взятых в эквимольных количествах, выдерживали в микроволновом реакторе 5 мин при 130 °С, подаваемой мощности 200 Вт и средней скорости перемешивания, после чего реакционную массу выдерживали дополнительно 5 мин при 240 °С, подаваемой мощности 200 Вт и средней скорости перемешивания. Реакционную смесь обрабатывали, как в работе [9], перекристаллизацией продукта из хлороформа получили монокристаллы, спектр ЯМР ¹³C соответствовал литературным данным для *N,N*-фталоил-глицина [11]. При плавлении полученных монокристаллов, при достижении температуры 130 °С, они превращались в несколько мелких кристаллов, которые плавилась при температуре 197—198 °С; данная температура плавления согласуется с литературными данными для *N,N*-фталоил-глицина [10].

Кристаллическая структура продукта до и после разрушения монокристаллов была исследована методами монокристалльного и порошкового рентгеноструктурного анализа. Рентгеноструктурный эксперимент проводили с использованием монокристалльного дифрактометра Oxford Diffraction Gemini Ultra CCD (MoK_α-излучение ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$), графитовый монохроматор, ω -сканирование). Бесцветные кристаллы при хранении на воздухе постепенно мутнели и разрушались, поэтому для сбора дифракционных данных они были предварительно покрыты защитным слоем криомазла (cryoil) и закреплены в держателе Mitigen MicroMesh. Сбор и обработку данных осуществляли при помощи программного комплекса CrysAlis 1.171.32.41 [12]. Поглощение учитывали по множественным сканам. Структура расшифрована прямыми методами с использованием программы SHELXS-97 [13]. Уточнение структуры проведено полноматричным МНК по F^2 с использованием пакетов SHELXL-97 [13] и X-Step32 [14] в анизотропном приближении для всех неводородных атомов. Все атомы водорода помещены в рассчитанные идеализированные положения, которые затем уточнены в "модели наездника". Для анализа структуры использовали PLATON [15]. Материалы для публикации подготовлены с использованием Mercury [16] и enCIFer [17]. Все кристаллографические данные депонированы в Кембриджском банке структурных данных (CCDC, REFCODE 801062) и могут быть свободно получены с сайта www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

Масс-спектрометрию высокого разрешения выполняли на масс-спектрометре Thermo Electron DFS (Double Focusing System) при условиях: электронная ионизация с энергией ионизирующих электронов 70 эВ, прогреваемый прямой ввод образца в масс-спектрометр в особой кювете (ячейке Кнудсена).

Термогравиметрию выполняли на приборе Netzsch TG 209 (скорость нагрева 6 К/мин).

Результаты и их обсуждение. Структура кристаллов, полученных в настоящей работе, не совпадала ни с одной из полиморфных модификаций, описанных в Кембриджском банке структурных данных [18] для *N,N*-фталоил-глицина (ромбической ($a = 7,573(2)$, $b = 21,152(5)$, $c = 11,756(2) \text{ \AA}$, *Pbca*), исследованной при нормальных условиях [19], и триклинной ($a = 7,224(1)$, $b = 10,559(1)$, $c = 12,267(1) \text{ \AA}$, $\alpha = 85,36(1)$, $\beta = 88,35(1)$, $\gamma = 74,23(1)^\circ$, $P\bar{1}$), изученной при 120 К [20]). Как оказалось, полученный в виде монокристаллов продукт представлял собой нанопористый сольват *N,N*-фталоил-глицина (рис. 1), содержащий нестехиометрическое количество хлороформа (молярная доля близка к 0,35): $C_{10+x}H_{7+x}NO_4Cl_{3x}$, $x = 0,35$, $M = 246,94$, бесцветные пластинки с размерами $0,07 \times 0,2 \times 0,5 \text{ мм}^3$, моноклиническая сингония, пространственная группа симметрии $C2/c$, при 293 К $a = 24,8417(17)$, $b = 12,2869(9)$ и $c = 7,3240(5) \text{ \AA}$, $\beta = 97,986(6)^\circ$, $V = 2213,8(3) \text{ \AA}^3$, $Z = 8$, $\mu(\text{MoK}_\alpha) = 0,356 \text{ см}^{-1}$, $d_{\text{выч}} = 1,482 \text{ г} \cdot \text{см}^{-3}$, 21879 измеренных рефлексов, 3685 независимых рефлексов ($R_{\text{int}} = 0,0446$), 1854 наблюдаемых рефлексов с $F_0^2 > 2\sigma(F_0^2)$, 154 параметра, 6 ограничений. Итоговые $R_1(F^2)$ равны 0,0997 ($I > 2\sigma(I)$) и 0,1614 (все данные), wR_2 равны 0,3196 ($I > 2\sigma(I)$) и 0,3533 (все данные). GOOF по F^2 равен 1,115, максимальное и минимальное значения остаточной электронной плотности равны 0,909 и $-0,568 \text{ e\AA}^{-3}$, $\sigma(\Delta\rho) = 0,106 \text{ e\AA}^{-3}$. Порошковая рентгеновская дифракция (дифрактометр STOE STADI MP) поликристаллического образца подтвердила представительность кристалла.

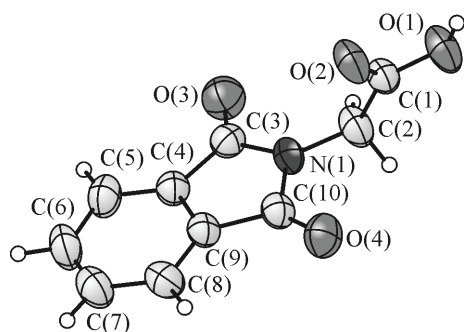


Рис. 1. Молекулярная геометрия *N,N*-фталойл-глицина в кристалле в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50%-й вероятностью. Показана нумерация атомов

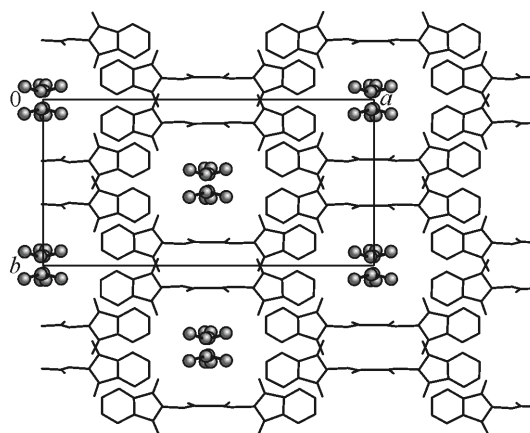


Рис. 2. Упаковка молекул *N,N*-фталойл-глицина в проекции *ab*. Направление каналов перпендикулярно плоскости рисунка. Молекулы хлороформа разупорядочены и показаны в шаро-стержневом представлении. Атомы водорода не показаны

Природу включенных сольватных молекул и их количество изначально не удавалось надежно определить только на основании данных дифракционного исследования. Поэтому для определения типа включений была применена масс-спектрометрия высокого разрешения, а их количества — термогравиметрия. Без нагрева масс-спектр образца не фиксировался. В интервале температур от 60 до 80 °С был зафиксирован масс-спектр CHCl_3 , наблюдались пики, соответствующие хлороформу: 118 (M^+), 120, 122, 124, 83, 85, 87, 89. В интервале температур от 80 до 100 °С фиксировались одновременно масс-спектры CHCl_3 и *N,N*-фталойл-глицина, для которого наблюдались следующие пики: масса 205,0900 соответствующая молекулярному иону, $\text{M}^+ = 205$, $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{NO}_4$; масса 160,0389 соответствующая осколочному иону $\text{C}_9\text{H}_6\text{NO}_2$; масса 104,0256 соответствующая осколочному иону $\text{C}_7\text{H}_4\text{O}$. При более высокой температуре фиксировался масс-спектр только *N,N*-фталойл-глицина. Количество сольватных молекул установлено на основании данных термогравиметрии. При скорости нагрева 6 К/мин десольватация начиналась при ~40 °С и продолжалась медленно вплоть до ~70 °С (потеря массы в этом диапазоне температур составила ~1 %); затем наблюдалась основная потеря массы вплоть до ~100 °С, после чего десольватация прекращалась. Суммарная потеря массы составила 16,8 %. Эта независимая информация была использована для дальнейшего уточнения кристаллической структуры по дифракционным данным. Положение и ориентация разупорядоченных молекул хлороформа в структуре уточнялись в предположении, что молекула сохраняет тетраэдрическую форму, все длины связей С—Сl остаются равными между собой, но могут при этом иметь произвольную длину.

В кристаллической структуре сольвата молекулы *N,N*-фталойл-глицина образуют димеры, связанные сильной водородной связью $\text{O}(1)\text{—H}(1)\dots\text{O}(2)$ между карбоксильными группами, как в структуре триклинной полиморфной модификации. Эти димеры образуют каркасную структуру (рис. 2) с бесконечными каналами диаметром около 4 Å. Если исключить хлороформ из уточняемой модели структуры, то свободный объем, доступный для включения растворителя, рассчитанный при помощи PLATON, составляет 467,6 Å³ на элементарную ячейку (21 % от суммарного объема). Молекулы хлороформа, заполняющие частично каналы в структуре, разупорядочены.

При хранении на воздухе сольват медленно терял хлороформ, превращаясь, как показало исследование при помощи метода порошковой дифракции, в известную ромбическую полиморфную модификацию *N,N*-фталойл-глицина. Это объясняет, почему температура плавления, измеренная для данного образца, совпадала с температурой плавления *N,N*-фталойл-глицина по литературным данным [10]: плавлению предшествовала десольватация.

Выводы. Таким образом, под действием микроволновой активации без использования растворителя синтезирован *N,N*-фталоил-глицин. Кристаллизацией из хлороформа получен его нанопористый сольват, структура которого представляет собой каркас из димеров *N,N*-фталоил-глицина с бесконечными каналами. Характер и количество сольватированных молекул, включенных в кристаллический каркас, определены с использованием масс-спектрометрии высокого разрешения и термогравиметрии.

Работа выполнена при поддержке гранта программы BRNE (RUX0-008-NO-06), государственного контракта P2529 и гранта № 11.G34.31.0033. Монокристалльный дифрактометр приобретен на средства Инновационного проекта "Образование" № 456 Минобрнауки РФ. Для микроволнового синтеза использовано оборудование АТИЦ НГУ; для монокристалльной и порошковой рентгеновской дифракции, а также термогравиметрии — оборудование НОЦ МДЭБТ НГУ. ЯМР, масс-спектрометрия, измерения температуры плавления были выполнены на оборудовании НИОХ СО РАН.

Авторы благодарят к.х.н. В.А. Дребущака (НОЦ МДЭБТ) за проведение термогравиметрических измерений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chandrasekhar S., Takhi M., Uma G. // *Tetrahedron Lett.* – 1997. – **38**, N 46. – P. 8089.
2. Arai Y., Matsui M., Fujii A. et al. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* – 1994. – **1**. – P. 25.
3. Supuran C.T., Dinculescu A., Manole G. et al. // *Rev. Roum. de Chim.* – 1991. – **36**, N 8. – P. 937.
4. Usifoh C O., Lambert D.M., Wouters J., Scriba G.K. // *Arch. Pharm. (Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.)* – 2001. – **334**, N 10. – P. 323.
5. Андрейчиков Ю.С., Залесов В.В., Подушкина Н.А. // *Хим. фарм. журн.* – 1980. – **14**, № 2. – P. 25. (Pharm. Chem. J. – 1980. – **14**, N 2. – P. 99.)
6. Gardner C., Walsh C., Almarsson O. // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2004. – **3**. – P. 926.
7. Huang L., Tong W. // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2004. – **56**. – P. 321.
8. Muller M., Meier U., Wieckhusen D. et al. // *Cryst. Growth Des.* – 2006. – **6**. – P. 946.
9. Borah H.N., Boruah R.C., Sandhu J.S. // *Chem. Res. (S)*. – 1998. – **5**. – P. 272.
10. Завьялов С.И., Дорофеева О.В., Румянцева Е.Е. и др. // *Хим. фарм. журн.* – 1998. – **32**, № 3. – P. 41. (Pharm. Chem. J. – 1998. – **33**, N 6. – P. 154.)
11. Aron P., Gebhard H. // *Eur. J. Org. Chem.* – 2008. – **14**. – P. 2375.
12. *CrysAlis Pro*, Version 1.171.32.41, Oxford Diffraction Ltd., 2009.
13. Sheldrick G.M. // *Acta Crystallogr. A.* – 2008. – **64**. – P. 112.
14. X-Step32, Version 1.0.6.0. Stoe & Cie. Darmstadt, Germany, 2002.
15. Spek A.L. // *Acta Crystallogr. A.* – 1990. – **46**. – P. 34.
16. Macrae C.F., Edgington P.R., McCabe P. et al. // *J. Appl. Crystallogr.* – 2006. – **39**. – P. 453.
17. Allen F.H., Johnson O., Shields G.P. et al. // *J. Appl. Crystallogr.* – 2004. – **37**. – P. 335.
18. Allen F.R. // *Acta Crystallogr. B.* – 2002. – **58**. – P. 380.
19. Feeder N., Jones W. // *Acta Crystallogr. C.* – 1996. – **52**. – P. 913.
20. Barooah N., Sarma R.J., Batsanov A.S., Baruah J.B. // *J. Mol. Struct.* – 2006. – **791**. – P. 122.