

УДК 536.422:615.212.3

**ТЕРМОДИНАМИКА СУБЛИМАЦИИ, ТЕРМОФИЗИЧЕСКИЕ И СТРУКТУРНЫЕ АСПЕКТЫ МОЛЕКУЛЯРНЫХ КРИСТАЛЛОВ ФЕНАМАТОВ**

© 2010 А.О. Суров\*, Г.Л. Перлович

*Учреждение Российской академии наук Институт химии растворов РАН, Иваново**Статья поступила 2 декабря 2008 г.**С доработки — 15 апреля 2009 г.*

Методом переноса инертным газом-носителем были получены температурные зависимости давлений паров и рассчитаны термодинамические функции процессов сублимации для семи молекулярных кристаллов, принадлежащих к группе нестероидных противовоспалительных средств: диклофенак, нифлюмовая, флюфенамовая, толфенамовая, мефенамовая, N-фенилантраниловая кислоты и дифениламин. Методом дифференциальной сканирующей калориметрии изучены процессы плавления выбранных веществ. Проанализированы рентгеноструктурные литературные данные для монокристаллов и проведена сравнительная характеристика с полученными нами термодинамическими и термофизическими параметрами процессов сублимации и плавления. Обнаружена корреляция между значениями энтальпии сублимации при стандартных условиях и температурой плавления. Изучено влияние различных заместителей на энергию кристаллической решетки данного класса соединений.

**Ключевые слова:** фенаматы, термодинамика сублимации, энергия кристаллической решетки, кристаллическая структура, рентгеноструктурный анализ, ДСК.

**ВВЕДЕНИЕ**

Нестероидные противовоспалительные средства широко используются в медицинской практике. Как правило, соединения данного класса плохо растворимы в воде и водных буферах, что существенно ограничивает эффективность применения отмеченных лекарственных препаратов. Одним из путей разрешения проблемы является структурная модификация соединений, приводящая к уменьшению энергии кристаллических решеток без нарушения фармакологических свойств. Для оптимизации поиска наиболее подходящих структур необходимы экспериментальные методы оценки энергии кристаллических решеток и анализ связи этого параметра с кристаллической структурой вещества. Хорошо известно, что энергию кристаллической решетки в молекулярных кристаллах можно количественно оценить по значению теплоты сублимации. Поэтому основной целью работы было изучение термодинамических аспектов процессов сублимации и плавления молекулярных кристаллов и их связь со структурными характеристиками соединений.

В качестве объектов исследования были выбраны соединения с подобной структурой (фенаматы, рис. 1): диклофенак (I), нифлюмовая кислота (II), флюфенамовая кислота (III), толфенамовая кислота (IV), мефенамовая кислота (V), N-фенилантраниловая кислота (VI) и дифениламин (VII). Первые пять веществ обычно используются в качестве эффективных нестероидных противовоспалительных средств. В литературе имеются некоторые данные по температуре и энтальпии плавления молекулярных кристаллов выбранных соединений [1–4]. Однако вопросы, связанные с термодинамическими аспектами изучения процессов сублимации, остались

---

\* E-mail: aos@isc-ras.ru

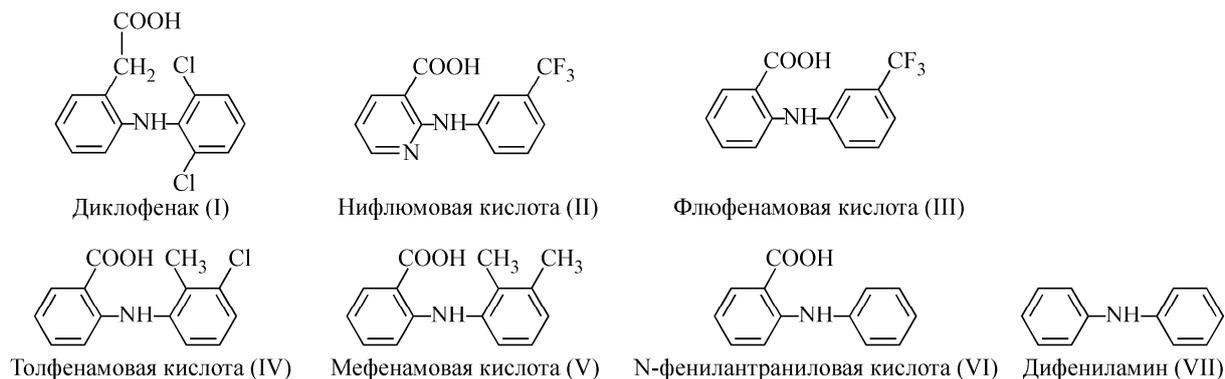


Рис. 1. Структурные формулы изучаемых соединений

полностью за пределами внимания исследователей. Одно из объяснений сложившейся ситуации может быть связано с трудностями проведения экспериментов в области температурной стабильности соединений. Следует также отметить, что сублимационные функции являются важнейшими экспериментальными характеристиками твердых соединений, используемых для нормировки функций парных потенциалов для теоретических оценок энергии кристаллических решеток [ 5 ].

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

**Вещества.** Флюфенамовая кислота 2-(3-трифторметил)фениламинобензойная кислота ( $C_{14}H_{10}F_3NO_2$ , мол. масса 281,23, Lot 122K1018), нифлюмовая кислота 2-(3-трифторметил)анилиноникотиновая кислота ( $C_{13}H_9F_3N_2O_2$ , мол. масса 282,2, Lot 12K1486), мефенамовая кислота 2-(2,3-диметилфенил)аминобензойная кислота ( $C_{15}H_{15}NO_2$ , мол. масса 241,29, Lot 052K1611), толфенамовая кислота 2-(3-хлор-2-метил-фенил)аминобензойная кислота ( $C_{14}H_{12}ClNO_2$ , мол. масса 261,7, Lot 110H0469) получены по каталогу Sigma Chemical Co, St. Louis, USA. Диклофенак 2-(2,6-дихлорфенил)аминофенилуксусная кислота ( $C_{14}H_{11}Cl_2NO_2$ , мол. масса 296,15, Lot DFA/303002) получен по каталогу Alchemie USA, INC (Plantsville). N-фенилантралиловая кислота ( $C_{13}H_{11}NO_2$ , мол. масса 213,24, Lot 78150), дифениламин ( $C_{12}H_{11}N$ , мол. масса 169,23, Lot 1164708) получены от Fluka. Чистота всех соединений была не хуже, чем 99,8 %.

**Сублимационный эксперимент.** Давление насыщенного пара изучаемых соединений было получено методом переноса инертным газом-носителем, подробно описанным в статье [ 6 ]. Калибровку установки проводили бензойной кислотой. Полученное значение энтальпии сублимации  $\Delta H_{\text{sub}}^T$  в температурном интервале 307,3—354,5 К составляло  $90,5 \pm 0,3$  кДж·моль<sup>-1</sup>, что находится в хорошем соответствии с рекомендованным ИЮПАК стандартным значением  $89,7 \pm 0,5$  кДж·моль<sup>-1</sup> [ 7 ]. Давление насыщенного пара определяли при 7—15 различных значениях температуры с шагом 1—10 К. Экспериментальные значения давления пара аппроксимировали прямолинейной зависимостью в координатах  $(\ln p - 1/T)$  методом наименьших квадратов по уравнению

$$\ln(P) = A + B/T. \quad (1)$$

Значение энтальпии сублимации рассчитывали по уравнению Клапейрона—Клаузиуса:

$$\Delta H_{\text{sub}}^T = -R \left( \frac{\partial(\ln P)}{\partial(1/T)} \right). \quad (2)$$

Величину изменения энтропии сублимации  $\Delta S_{\text{sub}}^T$  при данной температуре рассчитывали из соотношения

$$\Delta S_{\text{sub}}^T = \frac{(\Delta H_{\text{sub}}^T - \Delta G_{\text{sub}}^T)}{T}, \quad (3)$$

где  $\Delta G_{\text{sub}}^T = -RT \ln(p/p_0)$  и  $p_0 = 1,013 \times 10^5$  Па.

Измерения давления насыщенных паров проводили при повышенных температурах, поэтому мы использовали уравнение (4) для коррекции энтальпии сублимации на 298 К [ 8 ]:

$$\Delta H_{\text{sub}}^{298} = \Delta H_{\text{sub}}^T + \Delta H_{\text{cor}} = \Delta H_{\text{sub}}^T + (0,75 + 0,15C_{p_c}^{298}) \cdot (T - 298,15), \quad (4)$$

где  $\Delta H_{\text{sub}}^T$  — энтальпия сублимации при средней температуре эксперимента;  $C_{p_c}^{298}$  — теплоемкость вещества при 298 К. Величину  $C_{p_c}^{298}$  рассчитывали методом аддитивных вкладов [ 8 ].

**Дифференциальная сканирующая калориметрия.** Температуру и энтальпию плавления измеряли на дифференциальном сканирующем калориметре теплового потока DSC 204 F1 "Foenix" фирмы Netzsch, Германия. Калориметрический эксперимент проводили в атмосфере сухого аргона марки ОСЧ (содержание аргона 99,998 %) при скорости пропускания 25 мл·мин<sup>-1</sup> с использованием стандартных алюминиевых тиглей. Скорость нагрева составляла 10 К·мин<sup>-1</sup>. Калибровку калориметра проводили по температурам плавления пяти эталонов (ртуть, дифенил, индий, олово, висмут) и чувствительности прибора. Точность взвешивания была ±0,001 мг (весы марки Sartorius M2P).

**Расчетная процедура.** Ван-дер-ваальсовы объемы молекул были вычислены с помощью программы GEPOL [ 9 ] на основе атомных радиусов, предложенных Китайгородским [ 5 ]. Коэффициент упаковки молекул в кристалле рассчитывали по формуле (5)

$$K = \frac{V_{\text{vdw}}}{V_{\text{mol}}}, \quad (5)$$

где  $V_{\text{vdw}}$  — ван-дер-ваальсов объем молекулы;  $V_{\text{mol}}$  — объем, приходящийся на молекулу в элементарной ячейке, равный

$$V_{\text{mol}} = \frac{V_{\text{яч}}}{Z}, \quad (6)$$

где  $V_{\text{яч}}$  — объем элементарной ячейки;  $Z$  — количество молекул в элементарной ячейке.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Вопросам изучения кристаллических структур выбранных соединений в литературе уделено много внимания. Прежде всего, следует отметить, что для диклофенака описаны три полиморфные модификации с пространственными группами  $P2_1/c$  [ 10 ],  $C2/c$  [ 10 ],  $Pcan$  [ 11 ]. Для экспериментов использовали полиморфную модификацию II ( $C2/c$ ), полученную медленным выпариванием насыщенного раствора метанола. Структура изучаемой фазы была подтверждена рентгеноструктурным анализом [ 12 ]. Флюфенамовая и толфенамовая кислоты кристаллизуются в моноклинные решетки с пространственными группами  $C2/c$  [ 13 ],  $P2_1/c$  [ 14 ] и  $P2_1/c$ ,  $P2_1/n$  [ 4 ] соответственно. Используемую в работе полиморфную модификацию флюфенамовой кислоты получали следующим образом. Определенное количество вещества выдерживали при температуре 388,2 К в течение 24 ч [ 15 ]. Полиморфная модификация толфенамовой кислоты с пространственной группой  $P2_1/c$ , которую использовали для экспериментов, была получена медленным испарением раствора толуола [ 16 ]. В литературе описаны только по одной кристаллической модификации для: нифлюмовой кислоты (с пространственной группой  $P2_1/n$ ) [ 17 ], N-фенилантрапиловой [ 18 ] кислоты (P1bar) и дифениламина (P1bar) [ 19 ], которые и были исследованы в работе. Низкотемпературная модификация (форма I) мефенамовой кислоты (P1bar) [ 20 ] имеет температуру энантиотропного перехода в высокотемпературную форму II при 438,2—448,2 К [ 21 ]. Поэтому рабочие температурные интервалы сублимационных экспериментов находились в области существования термодинамически стабильной формы. Структуры всех используемых полиморфных модификаций были подтверждены дифрактограммами от порошка. Экспериментальные дифрактограммы находились в хорошем соответствии с дифрактограммами, полученными в результате моделирования описанных в литературе монокристаллов.

В табл. 1 приведены рентгеноструктурные параметры изучаемых соединений (тех полиморфных модификаций, которые использованы в работе), графы водородных связей [ 22 ], ван-

Т а б л и ц а 1

## Некоторые рентгеноструктурные параметры изучаемых соединений

Параметр	I	II	III	IV	V	VI	VII
Тип кристалл. решетки	Моноклинная	Моноклинная	Моноклинная	Моноклинная	Триклинная	Триклинная	Триклинная
Группа симметрии	$C2/c$	$P2_1/n$	$P2_1/c$	$P2_1/c$	$P1bar$	$P1bar$	$P1bar$
$a$ , Å	20,226(4)	5,111(2)	12,523(4)	4,826(2)	14,556	8,099	9,853
$b$ , Å	6,971(3)	15,330(2)	7,868(6)	32,128(11)	6,811	9,826	9,882
$c$ , Å	20,061(4)	15,479(2)	12,874(3)	8,041(4)	7,657	14,059	37,944
$\alpha$ , град.	90,00	90,00	90,00	90,00	119,57	85,96	83,85
$\beta$ , град.	109,64(2)	95,5(3)	95,2(2)	104,88(3)	103,93	88,62	88,53
$\gamma$ , град.	90,00	90,00	90,00	90,00	91,30	73,39	89,86
$V$ , Å <sup>3</sup>	2664(1)	1207,22	1263,27(2)	1205(2)	631,77	1069,64	3672,0
$D_x$ , г·см <sup>-3</sup>	1,477	1,550	1,470	1,443	1,270	1,324	1,224
$Z$	8	4	4	4	2	4	16
Графы водородных связей	$R_2^2(8)$ ; $S(7)$	$R_2^2(8)$ ; $S(6)$	—				
$V_{vdw}$ , Å <sup>3</sup>	231,03	212,7	217,47	218,37	218,92	193,58	170,60
$V_{mol}$ , Å <sup>3</sup>	333,00	301,81	315,82	298,89	315,89	267,41	229,50
$V_{free}$ , Å <sup>3</sup> *	101,97	89,11	98,35	80,52	96,97	73,83	58,90
$V_{free}/V_{vdw}$ , %	44,13	41,89	45,22	36,87	44,29	38,14	34,53
$K$	0,69	0,70	0,69	0,73	0,69	0,72	0,74

\*  $V_{free} = V_{mol} - V_{vdw}$ .

дер-ваальсовы объемы, а также коэффициенты упаковки ( $K$ ) молекул в кристалле. Из таблицы видно, что коэффициенты упаковки изучаемых соединений изменяются от 0,69 до 0,74, что характерно для подавляющего большинства кристаллов, т.е. близки к коэффициенту плотной упаковки шаров и эллипсоидов. Наибольшее значение коэффициента упаковки имеет VII, вероятно, отсутствие заместителей и благоприятное конформационное сопряжение молекул позволяет им подходить ближе друг к другу и образовывать более плотную упаковку.

В табл. 2 приведены температурные зависимости давлений насыщенных паров изучаемых соединений и корреляционные уравнения, описывающие эти зависимости. Термодинамические параметры сублимации, плавления и испарения представлены в табл. 3. Стабильность и отсутствие фазовых переходов в исследуемом интервале температур для данных соединений были доказаны с помощью ДСК эксперимента и электронных спектров поглощения. При расчетах использовали допущение, что молекулы изучаемых веществ в газовой фазе находятся в мономолекулярном состоянии. Доказательством этого служили следующие аргументы. Во-первых, давление насыщенного пара всех соединений в соответствующем температурном интервале имеет очень низкие значения (0,001—1 Па) (см. табл. 2) и не отклоняется от линейной функции при повышенных температурах. Во-вторых, нами были проведены термогравиметрические эксперименты кинетики потери веса (сублимации) при низких скоростях нагрева для выбранных и структурно родственных соединений. Изменение убыли массы было описано кинетическим уравнением первого порядка с энергией активации процесса, хорошо согласующимся (в пределах экспериментальных ошибок) с энергией сублимации.

Термодинамические функции процесса сублимации зависят от многих параметров: структуры и топологии молекул, природы атомов, архитектуры упаковки молекул в кристалле, кон-

Температурные зависимости давления насыщенных паров

$T, K$	$P, Па$	$T, K$	$P, Па$	$T, K$	$P, Па$	$T, K$	$P, Па$	$T, K$	$P, Па$
I <sup>a</sup>									
323,2	$9,19 \cdot 10^{-3}$	333,2	$2,87 \cdot 10^{-2}$	341,2	$7,73 \cdot 10^{-2}$	347,2	$1,79 \cdot 10^{-1}$	355,2	$4,11 \cdot 10^{-1}$
329,2	$1,94 \cdot 10^{-2}$	335,2	$4,12 \cdot 10^{-2}$	344,2	$1,11 \cdot 10^{-1}$	350,7	$2,49 \cdot 10^{-1}$	357,7	$4,07 \cdot 10^{-1}$
330,2	$2,09 \cdot 10^{-2}$	338,2	$4,98 \cdot 10^{-2}$	345,2	$1,31 \cdot 10^{-1}$	352,2	$2,89 \cdot 10^{-1}$		
II <sup>b</sup>									
368,2	$3,34 \cdot 10^{-2}$	375,7	$7,28 \cdot 10^{-2}$	381,7	$1,37 \cdot 10^{-1}$	393,2	$4,54 \cdot 10^{-1}$		
370,7	$4,24 \cdot 10^{-2}$	377,2	$8,80 \cdot 10^{-2}$	386,7	$2,25 \cdot 10^{-1}$	396,2	$6,91 \cdot 10^{-1}$		
373,2	$5,61 \cdot 10^{-2}$	379,2	$1,08 \cdot 10^{-1}$	390,2	$3,53 \cdot 10^{-1}$				
III <sup>c</sup>									
338,7	$1,04 \cdot 10^{-2}$	345,2	$2,60 \cdot 10^{-2}$	351,2	$4,46 \cdot 10^{-2}$	361,2	$1,44 \cdot 10^{-1}$	369,2	$3,40 \cdot 10^{-1}$
341,2	$1,40 \cdot 10^{-2}$	345,7	$2,73 \cdot 10^{-2}$	355,2	$7,35 \cdot 10^{-2}$	364,2	$2,14 \cdot 10^{-1}$	370,2	$4,19 \cdot 10^{-1}$
343,7	$1,87 \cdot 10^{-2}$	346,7	$3,05 \cdot 10^{-2}$	357,2	$9,44 \cdot 10^{-2}$	368,2	$3,17 \cdot 10^{-1}$	376,2	$6,44 \cdot 10^{-1}$
V <sup>d</sup>									
356,7	$2,84 \cdot 10^{-2}$	362,2	$6,14 \cdot 10^{-2}$	372,2	$1,77 \cdot 10^{-1}$	381,2	$4,27 \cdot 10^{-1}$	390,2	1,42
359,2	$4,12 \cdot 10^{-2}$	367,2	$9,63 \cdot 10^{-2}$	375,2	$2,59 \cdot 10^{-1}$	384,2	$6,98 \cdot 10^{-1}$	392,2	1,46
360,7	$4,88 \cdot 10^{-2}$	370,2	$1,37 \cdot 10^{-1}$	378,2	$3,13 \cdot 10^{-1}$	387,2	$9,15 \cdot 10^{-1}$	394,7	2,14
								398,2	3,10
IV <sup>e</sup>									
345,7	$3,92 \cdot 10^{-2}$	353,2	$1,00 \cdot 10^{-1}$	358,2	$1,83 \cdot 10^{-1}$	363,7	$3,53 \cdot 10^{-1}$	369,2	$6,64 \cdot 10^{-1}$
349,2	$5,61 \cdot 10^{-2}$	354,2	$1,24 \cdot 10^{-1}$	359,2	$2,10 \cdot 10^{-1}$	366,2	$4,72 \cdot 10^{-1}$	370,2	$7,05 \cdot 10^{-1}$
351,7	$7,73 \cdot 10^{-2}$	357,2	$1,59 \cdot 10^{-1}$	361,2	$2,52 \cdot 10^{-1}$	367,7	$4,92 \cdot 10^{-1}$	373,2	$8,96 \cdot 10^{-1}$
VI <sup>f</sup>									
353,2	$1,09 \cdot 10^{-2}$	373,2	$1,33 \cdot 10^{-1}$	387,2	$4,25 \cdot 10^{-1}$	397,2	1,26	406,2	3,08
365,2	$4,87 \cdot 10^{-2}$	379,2	$2,17 \cdot 10^{-1}$	390,2	$7,02 \cdot 10^{-1}$	399,2	1,83	411,2	4,21
368,2	$7,41 \cdot 10^{-2}$	381,2	$2,66 \cdot 10^{-1}$	392,2	$7,33 \cdot 10^{-1}$	402,2	2,07		
VII <sup>g</sup>									
302,7	$9,53 \cdot 10^{-2}$	305,7	$1,53 \cdot 10^{-1}$	310,7	$3,09 \cdot 10^{-1}$	313,2	$4,12 \cdot 10^{-1}$	317,7	$8,10 \cdot 10^{-1}$
303,7	$1,19 \cdot 10^{-1}$	307,2	$1,93 \cdot 10^{-1}$	311,7	$3,60 \cdot 10^{-1}$	315,2	$5,89 \cdot 10^{-1}$	319,2	$9,24 \cdot 10^{-1}$
304,7	$1,32 \cdot 10^{-1}$	308,2	$2,20 \cdot 10^{-1}$	312,2	$3,75 \cdot 10^{-1}$	316,7	$6,74 \cdot 10^{-1}$		

$$^a \ln(P, Па) = (36,9 \pm 0,8) - (13471 \pm 278)/T; \sigma = 9,09 \cdot 10^{-2}; r = 0,997; n=14.$$

$$^b \ln(P, Па) = (38,2 \pm 0,3) - (15327 \pm 127)/T; \sigma = 4,48 \cdot 10^{-2}; r = 0,999; n=11.$$

$$^c \ln(P, Па) = (37,4 \pm 0,5) - (14211 \pm 179)/T; \sigma = 6,34 \cdot 10^{-2}; r = 0,998; n=15.$$

$$^d \ln(P, Па) = (41,2 \pm 0,3) - (15967 \pm 100)/T; \sigma = 3,70 \cdot 10^{-2}; r = 0,999; n=16.$$

$$^e \ln(P, Па) = (40,5 \pm 0,6) - (15119 \pm 214)/T; \sigma = 5,10 \cdot 10^{-2}; r = 0,998; n=15.$$

$$^f \ln(P, Па) = (37,7 \pm 0,6) - (14877 \pm 218)/T; \sigma = 6,22 \cdot 10^{-2}; r = 0,997; n=14.$$

$$^g \ln(P, Па) = (41,4 \pm 0,5) - (13231 \pm 147)/T; \sigma = 2,98 \cdot 10^{-2}; r = 0,999; n=14.$$

Т а б л и ц а 3

## Термодинамические параметры сублимации и плавления

Параметр	I	II	III	IV	V	VI	VII
$\Delta G_{\text{sub}}^{298}$ , кДж·моль <sup>-1</sup>	49,3±0,5	61,3±0,4	54,3±0,4	53,9±0,4	59,2±0,1	58,9±0,5	35,9±0,1
$\Delta H_{\text{sub}}^T$ , кДж·моль <sup>-1</sup>	111,0±1,3	127,7±0,8	118,2±0,7	125,7±0,8	132,7±0,8	123,0±1,3	110,0±1,0
$C_{p_c}^{298}$ , Дж·моль <sup>-1</sup> ·К <sup>-1</sup>	302,1	292,6	301,2	283,1	291,0	235,8	191,7
$\Delta H_{\text{sub}}^{298}$ , кДж·моль <sup>-1</sup>	115,7±1,3	131,1±0,8	120,9±0,7	128,4±0,8	136,2±0,8	126,0±1,3	110,0±1,0
$T\Delta S_{\text{sub}}^{298}$ , кДж·моль <sup>-1</sup>	66,0±1,3	68,9±0,8	66,9±0,7	74,8±0,8	76,2±0,8	68,0±1,3	74,0±1,0
$\Delta S_{\text{sub}}^{298}$ , Дж·моль <sup>-1</sup> ·К <sup>-1</sup>	205,0±4,4	194,0±2,7	197,0±2,3	216,0±2,7	213,0±2,7	193,0±4,4	211,0±3,6
$\zeta_{\text{H}}$ , % <sup>a</sup>	63,6	65,4	64,4	63,2	64,0	65,1	59,7
$\zeta_{\text{TS}}$ , % <sup>a</sup>	36,4	34,6	35,6	36,8	36,0	34,9	40,3
$T_{\text{fus}}$ , К	452,6±0,2	478,5±0,2	405,4±0,2	484,3±0,2	503,5±0,2	458,2±0,2	326,1±0,2
$\Delta H_{\text{fus}}^T$ , кДж·моль <sup>-1</sup>	40,4±0,5	36,5±0,5	26,7±0,5	38,6±0,5	38,7±0,5	39,7±0,5	19,9±0,5
$\Delta H_{\text{fus}}^{298}$ , кДж·моль <sup>-1b</sup>	26,6±0,5	22,7±0,5	19,6±0,5	23,8±0,5	22,9±0,5	25,8±0,5	18,2±0,5
$\Delta S_{\text{fus}}^T$ , Дж·моль <sup>-1</sup> ·К <sup>-1c</sup>	89,3±2,5	76,3±2,5	65,9±2,5	79,7±2,5	76,9±2,5	86,7±2,5	61,0±2,5

$$^a \zeta_{\text{H}} = (\Delta H_{\text{sub}}^{298} / (\Delta H_{\text{sub}}^{298} + T\Delta S_{\text{sub}}^{298})) \cdot 100 \%; \zeta_{\text{TS}} = (T\Delta S_{\text{sub}}^{298} / (\Delta H_{\text{sub}}^{298} + T\Delta S_{\text{sub}}^{298})) \cdot 100 \%$$

$$^b \Delta H_{\text{fus}}^{298} = \Delta H_{\text{fus}}^T - \Delta S_{\text{fus}}^T \cdot (T_{\text{fus}} - 298,15) [24].$$

$$^c \Delta S_{\text{fus}}^T = \frac{\Delta H_{\text{fus}}^T}{T_{\text{fus}}}.$$

формационного состояния молекулы, топологии сетки водородных связей и т.д. Достаточно сложно выделить один дескриптор для описания обсуждаемых функций. С другой стороны, поиск многопараметрических уравнений невозможен в силу ограниченного числа изученных соединений данной группы. Поэтому мы попытались найти тенденцию изменения термодинамических параметров сублимации с некоторыми структурными характеристиками кристаллов. Для описания плотности упаковки молекул в кристалле мы выбрали параметр  $\beta = V_{\text{free}}/V_{\text{vdw}}$ , который показывает, насколько сильно изменяется свободный объем, приходящийся на одну молекулу в кристалле, при увеличении ее ван-дер-ваальсового объема. Очевидно, что это изменение не аддитивно, и такое поведение связано, прежде всего, с конформационной подвижностью молекулы, ее топологией, природой заместителей и т.д. Из рентгеноструктурных экспериментов следует, что все молекулы фенаматов (кроме дифениламина) образуют димеры в кристаллической решетке. Бензольное кольцо с карбоксильной группой, карбоксильная группа и аминогруппа лежат практически в одной плоскости. Такая копланарность стабилизирована резонансными взаимодействиями и внутримолекулярной водородной связью между амино- и карбокси-группами [23]. Второе бензольное кольцо в зависимости от наличия объемных заместителей может иметь ограниченную конформационную подвижность. В таких случаях бензольные кольца в молекуле разворачиваются под углом друг к другу, чтобы компенсировать напряжения от стерических помех и минимизировать упаковочную энергию молекул в кристаллической решетке. Таким образом, можно предположить, что именно параметр, описывающий угол  $\alpha$  между двумя фенильными фрагментами, будет чувствительным к плотности упаковки молекул в кристалле. На рис. 2 приведена зависимость  $V_{\text{free}}/V_{\text{vdw}}$  от обсуждаемого угла. Нетрудно видеть, что с увеличением угла разворота параметр  $\beta$  увеличивается, что свиде-

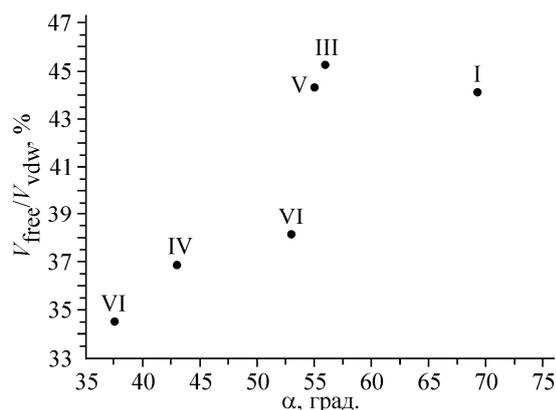


Рис. 2. Зависимость величины  $V_{\text{free}}/V_{\text{vdw}}$  от угла  $\alpha$  между двумя фенильными фрагментами молекулы

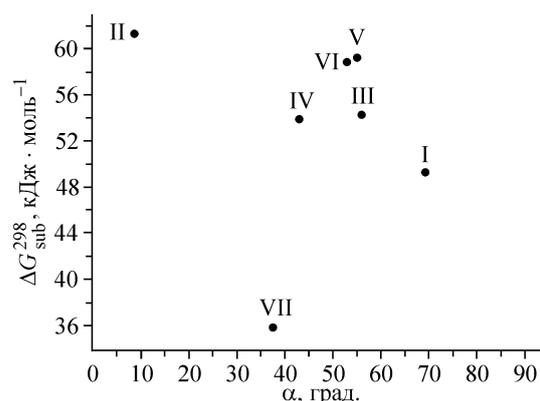


Рис. 3. Зависимость величины энергии Гиббса сублимации  $\Delta G_{\text{sub}}^{298}$  от угла  $\alpha$  между двумя фенильными фрагментами молекулы

тельствует об уменьшении плотности упаковки молекул. Исключение составляет нифлюмовая кислота, в силу того, что пиридиновый фрагмент стабилизирует плоское конформационное состояние молекулы за счет более сильного взаимодействия со смежными молекулами в кристаллической решетке.

Поскольку структурные характеристики кристаллических решеток чувствительны к изменению угла  $\alpha$  между фенильными мотивами, мы попытались проанализировать термодинамические функции сублимации от этого параметра. На рис. 3 и 4 представлены зависимости  $\Delta G_{\text{sub}}^{298}$  и  $\Delta H_{\text{sub}}^{298}$  от величины угла. Нетрудно видеть, что с увеличением  $\alpha$  энергия Гиббса сублимации уменьшается. Исключение составляет VII, что, по всей видимости, связано с другой архитектурой кристаллической решетки (молекулы не образуют димеров) по сравнению с оставшимися соединениями (молекулы упакованы в виде димеров). Аналогичная тенденция наблюдается и для энтальпии сублимации. Существенная стабилизация кристаллической решетки мефенамовой кислоты по сравнению с VI и III (молекулы которых имеют приблизительно одинаковые конформационные состояния) может быть связана с дополнительными ван-дер-ваальсовыми взаимодействиями между объемными метильными фрагментами мефенамовой кислоты и фенильными мотивами (Ph<sub>2</sub>) смежных молекул.

Далее мы попытались проанализировать влияние различных заместителей в молекуле N-фенилантраниловой кислоты на энтальпию сублимации и температуру плавления. Присутствие карбоксильной группы в бензольном кольце обуславливает наличие меж- и внутримолекулярных водородных связей, что значительно повышает значение  $\Delta H_{\text{sub}}^{298}$  и  $T_{\text{fus}}$ . Так, энергия кристаллической решетки VI на 16,6 кДж·моль<sup>-1</sup>, а температура плавления на 132,1 К выше, чем для VII.

Введение группы —CF<sub>3</sub> в молекулу VI (III) понижает температуру плавления данного соединения на 52,8 К, а энергию кристаллической решетки на 6,0 кДж·моль<sup>-1</sup>. Однако замена фенильного кольца на пиридиновое незначительно увеличивает значения  $\Delta H_{\text{sub}}^{298}$  на 3,1 кДж·моль<sup>-1</sup>, а  $T_{\text{fus}}$  — на 20,3 К. Замена атома углерода в молекуле флюфенамовой кислоты на гетероатом азота (см. рис. 1) приводит к значительным изменениям в энергетике молекулы и кристалла в целом. Дханарадж с соавторами [23], изучая структуры флюфенамовой и нифлюмовой кислот, пришли к выводу, что введение гетероатома азота приводит к исчезновению взаимного отталкивания атомов водорода у соответствующих углеродных атомов в молекуле флюфенамовой кислоты. Это, в свою очередь, отражается на геометрии рассматриваемых молекул. Так, угол между двумя плоскостями бензольных колец в молекуле флюфенамовой кислоты данной модификации составляет 56°, для нифлюмовой кислоты данный угол равен 8,5°.

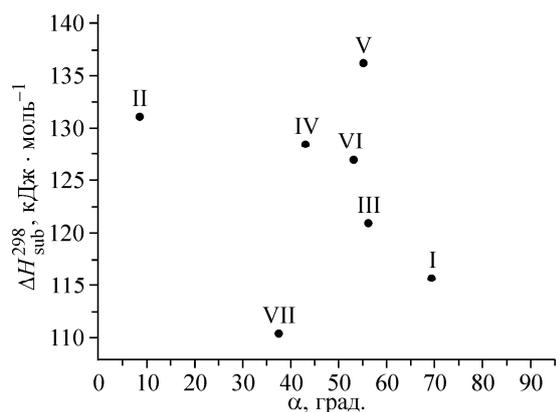


Рис. 4. Зависимость величины энергии Гиббса сублимации  $\Delta H_{\text{sub}}^{298}$  от угла  $\alpha$  между двумя фенильными фрагментами молекулы

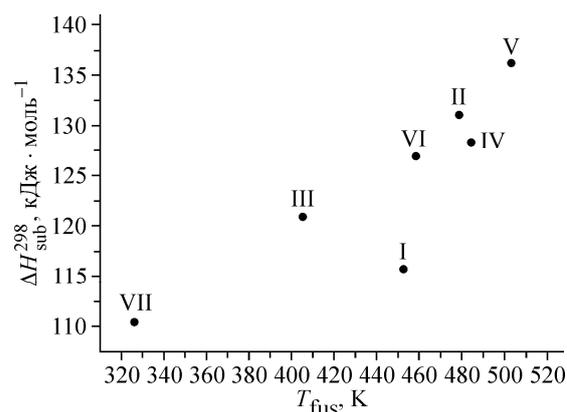


Рис. 5. Зависимость энтальпии сублимации  $\Delta H_{\text{sub}}^{298}$  от температуры плавления  $T_{\text{fus}}$

Введение метильных групп в молекулу VI (V) увеличивает энергию кристаллической решетки на  $10,2 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$ , а температуру плавления на  $45,3 \text{ К}$ . Вероятно, введение электронодонорных заместителей, таких как метильные группы, увеличивает общую электронную плотность молекулы, что способствует увеличению энтальпии сублимации и температуры плавления. Замена метильной группы на хлор в молекуле V (IV) приводит к снижению энергии кристаллической решетки на  $7,8 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$  и температуры плавления на  $19,2 \text{ К}$ . Обратная ситуация наблюдается в случае электроноакцепторных заместителей, таких как  $-\text{CF}_3$ . Структурное усложнение молекулы VI приводит к повышению степени симметрии упаковки фенолатов. Так, I, III, II и IV имеют моноклинные кристаллические решетки. Исключением является V. Вероятно, вследствие больших стерических затруднений, создаваемых объемными метильными заместителями, V имеет более низкую степень симметрии по сравнению с другими фенолатами.

На рис. 5 показана зависимость величины энтальпии сублимации от температуры плавления изучаемых соединений. Видно, что между этими значениями наблюдается корреляция. Таким образом, можно оценить величину  $\Delta H_{\text{sub}}^{298}$ , если известна температура плавления соединения, принадлежащего к данному классу веществ. Аномальное поведение диклофенака объясняется, вероятно, его структурными отличиями от остальных фенолатов. Карбоксильная группа в диклофенаке соединена с бензольным кольцом через группу  $\text{CH}_2$ , что увеличивает ван-дерваальсов объем молекулы, а также изменяет геометрию и энергетику внутримолекулярных водородных связей. Все эти факторы оказывают значительное влияние на энергию кристаллической решетки, уменьшая ее абсолютное значение.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методом переноса инертным газом-носителем были получены температурные зависимости давления паров и рассчитаны термодинамические функции процессов сублимации для семи молекулярных кристаллов фенолатов. Методом дифференциальной сканирующей калориметрии изучены процессы плавления выбранных веществ. Проанализированы рентгеноструктурные литературные данные от монокристаллов и проведена сравнительная характеристика с полученными нами термодинамическими и термофизическими параметрами процессов сублимации и плавления. Обнаружена корреляция между значениями энтальпии сублимации при стандартных условиях и температурой плавления.

Работа была поддержана грантом Российского фонда фундаментальных исследований № 06-03-96304.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Giordano F., Rossi A., Pasqua I.* // J. Therm. Anal. Calorim. – 2003. – **73**. – P. 509.
2. *Adam A., Schrimpl L., Schmidt P.C.* // Drug Dev. Ind. Pharm. – 2000. – **26**, N 5. – P. 477.
3. *Pinvidic J.J., Gonthier-Vassal A., Szwarc H.* // Therm. Acta. – 1989. – **15**. – P. 37.
4. *Kim V.A., Sine L.* // J. Chem. Soc. – 1989. – **58**. – P. 1443.
5. *Кутаїгородский А.И.* Молекулярные кристаллы. – М.: Наука, 1971.
6. *Perlovich G.L., Zielenkiewicz W., Wszelaka-Rylik M.* // J. Therm. Anal. Cal. – 1999. – **57**. – P. 225.
7. *Cox J.D., Pilcher G.* Thermochemistry of organic and organometallic compounds. – UK, London: Academic Press, 1970.
8. *Chickos J.S., Acree W.E. Jr.* // J. Phys. Chem. Ref. Data. – 2002. – **2**. – P. 537.
9. *Pascual-Ahuir J.L., Silla E.* // J. Comp. Chem. – 1990. – **11**. – P. 1047.
10. *Castellari C., Ottani S.* // Acta Crystallogr. – 1997. – **C53**. – P. 794.
11. *Jaiboon N., Yos-in K., Ruangchaihaweesuk S.* // Anal. Sci. – 2001. – **17**. – P. 1465.
12. *Perlovich G.L., Surov A.O., Hansen L.Kr.* // J. Pharm. Sci. – 2007. – **96**, N 5. – P. 1031.
13. *McConnell J.F.* // Cryst. Struct. Commun. – 1973. – **3**. – P. 459.
14. *Murthy H.M., Bhat T.N., Vijayan M.* // Acta Crystallogr. – 1982. – **B38**. – P. 315.
15. *Hu Y., Liang J.K., Myerson A.S.* // Ind. Eng. Chem. Res. – 2005. – **44**. – P. 1233.
16. *Kim Y.B., Chung U.T., Park I.Y.* // Arch. Pharm. Res. – 1996. – **19**, N 2 – P. 160.
17. *Murthy H.M., Vijayan M.* // Acta Crystallogr. – 1979. – **B35**. – P. 262.
18. *Sbit M., Dupont L., Dideberg O.* // Acta Crystallogr. C: Cryst. Struct. Commun. – 1987. – **43**. – P. 926.
19. *Rodriguez M.A., Bunge S.D.* // Acta Crystallogr. E: Struct. Rep. Online. – 2003. – **59**. – P. 1123.
20. *McConnell J.F., Company F.Z.* // Cryst. Struct. Commun. – 1976. – **5**. – P. 861.
21. *Romero S., Escalera B., Bustamante P.* // Int. J. Pharm. – 1999. – **178**. – P. 193.
22. *Etter M.C.* // Acc. Chem. Res. – 1990. – **23**. – P. 120.
23. *Dhanaraj V., Vijayan M.* // Acta Crystallogr. – 1988. – **B44**. – P. 406.
24. *Verevkin S.P., Schick C.* // Therm. Acta. – 2004. – **415**. – P. 35.