

УДК 548.737:547.466;548.33

**КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ПОЛИМОРФНЫХ МОДИФИКАЦИЙ
СУЛЬФАТИАЗОЛА В ОБЛАСТИ ТЕМПЕРАТУР 100—295 К:
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ**© 2008 Т.Н. Дребущак^{1,2*}, Е.В. Болдырева^{1,2}, М.А. Михайленко^{1,2}¹Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН, Новосибирск²Новосибирский государственный университет, НОЦ "Молекулярный дизайн и экологически безопасные технологии"

Статья поступила 13 марта 2007 г.

Методом монокристалльной рентгеновской дифракции исследован отклик кристаллической структуры четырех полиморфных модификаций сульфатаиазола $C_9H_9N_3O_2S_2$ на изменение температуры от 295 до 100 К. В данном интервале температур фазовые переходы не наблюдаются, и все структуры анизотропно сжимаются. По анизотропии структурных искажений и по изменениям внутри- и межмолекулярной геометрии метастабильная модификация сульфатаиазола I резко отличается от остальных полиморфных модификаций (II, III и IV), хотя объемное термическое расширение в исследованной области температур у всех полиморфов практически одинаковое.

Ключевые слова: полиморфизм, водородные связи, сульфатаиазол, рентгеноструктурный анализ, низкие температуры, термическое расширение.

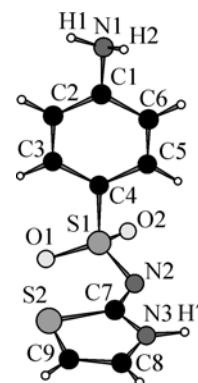
ВВЕДЕНИЕ

Явление полиморфизма лекарственных препаратов представляет интерес с точки зрения изучения влияния структуры на физико-химические свойства. Объяснение структуры и свойств на основе принципа плотной упаковки молекулярных кристаллов с несферическими молекулами, разработанного Китайгородским [1], удается в тех случаях, когда молекулы связаны направленными силами Ван-дер-Ваальса. Ситуация существенно усложняется, когда молекулы являются конформационно гибкими и имеют функциональные группы, которые могут принимать участие в образовании водородных связей различных типов. Сравнение поведения разных полиморфов одного и того же вещества при внешних воздействиях (изменениях температуры и давления) может способствовать пониманию межмолекулярных взаимодействий и структурообразующих факторов [2—4].

Ранее нами было детально исследовано влияние изменения температуры на кристаллы полиморфов парацетамола, глицина, серина, глицилглицина [5—10]. Выявлены различная сжимаемость разных типов водородных связей, роль конформационной гибкости молекул в формировании анизотропного отклика структуры на изменения температуры в пределах одной и той же фазы и в протекании фазовых переходов, выделены структурные фрагменты, которые в разных структурах ведут себя одинаково при изменении внешних условий. В частности, было обнаружено, что вдоль вытянутой молекулы может наблюдаться отрицательное линейное термическое расширение (растяжение при охлаждении). Исследования анизотропии термического расширения применяются для анализа взаимодействий в молекулярных органических кристаллах давно, начиная с ранних работ Уббелоде с соавторами [11]. Были установлены корреляции

* E-mail: tanya@xray.nsu.ru

Рис. 1. Строение молекулы сульфатиазола с нумерацией атомов



между расположением сеток водородных связей в структурах и анизотропией их сжатия при понижении температуры [11—14]. В своих ранних работах Уббелоде даже предлагал использовать измерение анизотропии термического расширения кристаллов как метод выявления в них водородных связей, что было актуально в период, когда качество дифракционных данных делало проблематичным прямое обнаружение водородных связей в структуре. В то же время, анизотропия термического расширения не всегда коррелирует с направлением водородных связей даже в тех структурах, где водородные связи явно есть и играют важную структурообразующую роль. Для слоистых и цепочечных структур теоретические расчеты предсказали, что при понижении температуры максимальное сжатие должно происходить в направлениях, перпендикулярных слоям или цепям, а внутри слоев или вдоль цепочек можно ожидать отрицательных значений термического расширения [15, 16]. Эти закономерности действительно нами наблюдались, однако они тоже не универсальны, и известны исключения, когда максимальное сжатие слоистых структур происходит вдоль слоев, а не по нормали к ним [8].

Анизотропию термического расширения связывают также с ориентацией в структуре определенных молекулярных фрагментов или целых молекул [2—4, 17, 18]. В частности, было показано, что явление отрицательного линейного термического расширения в отдельных направлениях структуры (при положительном значении объемного коэффициента термического расширения), наблюдавшееся для многих каркасных неорганических и органических кристаллов [19—22], часто обусловлено вращением отдельных фрагментов относительно друг друга ("шарнирная модель термического расширения") [23—25]. Наблюдавшееся нами отрицательное термическое расширение было связано с изменением конформации молекулы, со стремлением несферической молекулы стать еще более вытянутой. В то же время отмечалось, что в разных структурах одна и та же молекула проявляет разную конформационную гибкость (парацетамол [6], серин [7, 8], глицилглицин [9, 10]).

Цель настоящей работы — проверить общность сделанных ранее выводов применительно к значительно более сложной системе — полиморфам сульфатиазола $C_9H_9N_3O_2S_2$ — антибактериального лекарственного препарата. Только при нормальных условиях для сульфатиазола известно пять полиморфных модификаций [26—30], которые обычно дают смеси при кристаллизации [31, 32].

Все полиморфы сульфатиазола кристаллизуются в одной и той же пространственной группе $P2_1/c$, но различаются конформацией молекул, межмолекулярными связями и структурными мотивами [33, 34]. Молекула сульфатиазола (рис. 1) имеет в своей структуре два кольца, бензольное и тиазольное, плоскости которых расположены под углом, близким к 90° , из-за наличия в центре молекулы группы SO_2 . Молекула является конформационно гибкой, торсионные углы в разных полиморфах существенно различны. В полиморфах I, III [26] и V [27, 28] в независимой части находятся две молекулы, а в полиморфах II [29] и IV [30] — одна. В молекуле сульфатиазола есть несколько функциональных групп, которые могут участвовать в образовании различных типов водородных связей. Подробный анализ топологии сеток водородных связей для модификаций сульфатиазола проведен в работах [33, 34]. В результате показано, что модификации II, III, IV имеют общий структурообразующий мотив — цикл $R_2^2(18)$, состоящий из двух молекул и образованный за счет водородных связей $N_{\text{анилин}}H \dots O_{\text{сульфато}}$ и $N_{\text{амино}}H \dots N_{\text{анилин}}$ (β -димер), отличный от структурообразующего мотива модификации I — цикла $R_2^2(8)$, состоящего из двух centrosymmetric молекул и образованного двумя водородными связями $N_{\text{амино}}H \dots N_{\text{имин}}$ (α -димер). В модификации III структурообразующие β -димеры состоят из двух конформационно разных молекул (AB). Различия структур форм II, III, IV

обусловлены различным способом связывания циклов $R_2^2(18)$ друг с другом за счет разных водородных связей — $N_{\text{анилин}}H \dots O_{\text{сульфато}}$ в форме II, $N_{\text{анилин}}H \dots O_{\text{сульфато}}$ и $N_{\text{амино}}H \dots N_{\text{анилин}}$ в форме III, $N_{\text{анилин}}H \dots N_{\text{имино}}$ в форме IV [33, 34].

В данной публикации проведен сравнительный анализ структур четырех полиморфных модификаций сульфатаиазола при разных температурах: проверено наличие фазовых переходов; проведено сравнение объемной сжимаемости и анизотропии сжатия; сравнение поведения структурных фрагментов и водородных связей, общих в разных полиморфах; сравнение изменений конформации молекул сульфатаиазола в разных полиморфах; сравнение сжатия разных типов водородных связей в одной и той же или в разных полиморфных модификациях.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Монокристаллы четырех полиморфных модификаций сульфатаиазола (I, II, III и IV) выращены по описанным в литературе методикам [26, 29—33, 35]. Получить кристаллы V модификации, пригодные для монокристалльного эксперимента, нам не удалось. Трудности в получении монокристаллов V модификации отмечались и в работе [28], в которой структура расшифрована по порошковым данным. Кристаллы I модификации сульфатаиазола выращены из насыщенного при кипении раствора сульфатаиазола в *n*-бутаноле при охлаждении; кристаллы II модификации — из раствора сульфатаиазола в смеси метанол—ацетонитрил при медленном испарении; кристаллы III модификации — из раствора сульфатаиазола в смеси этиловый спирт—вода—аммиак при медленном испарении; кристаллы IV модификации — из раствора сульфатаиазола в этиловом спирте при охлаждении.

Измерения проводились на четырехкружном монокристалльном дифрактометре STADI4 фирмы Stoe (MoK_{α} -излучение, $\lambda = 0,71069 \text{ \AA}$, графитовый монохроматор, сцинтилляционный счетчик). Контроль температуры осуществляли с помощью системы Cryostream Cooler (Oxford Cryosystem) с дополнительной системой осушки воздуха. Параметры элементарной ячейки для каждого полиморфа измеряли с шагом по температуре 25—50 К (табл. 1). Измерение параметров проводили сначала при охлаждении, потом при обратном нагревании до комнатной температуры. Каких-либо заметных явлений гистерезиса не наблюдалось во всех полиморфах. Уточнение параметров ячейки проводили по специальной процедуре, предусмотренной программным обеспечением дифрактометра [36], при которой каждый рефлекс измеряется дважды при противоположных значениях углов, что повышает точность определения параметров ячейки. Для уточнения параметров ячейки было взято 42 рефлекса для I модификации, 48 — для II модификации, 40 — для III модификации и 29 — для IV модификации (в области углов по θ от 10 до 16°). Расчет тензора деформации и направлений главных осей эллипсоида деформации по изменениям параметров элементарной ячейки проводили в программе Tensor [37]. Так как все структуры моноклинные, направление только одной из трех главных осей тензора деформации совпадает с кристаллографической осью (осью *b*).

Для каждой из четырех модификаций был проведен сбор данных при двух температурах. Некоторые кристаллографические характеристики и детали экспериментов приведены в табл. 2. Метод сбора — $2\theta/\omega$ -сканирование. Поглощение для всех полиморфов, кроме IV модификации, учтено с помощью ψ -сканирования [36]. Структуры решены прямым методом и уточнены полноматричным МНК в программах SHELXS и SHELXL [38], все неводородные атомы уточнены анизотропно. Атомы водорода в некоторых случаях были поставлены в геометрически рассчитанные позиции и включены в уточнение в изотропном приближении, в некоторых случаях уточнены по разностному Фурье-синтезу в изотропном приближении, иногда ставились ограничения на длину связи и на тепловые параметры. Полная структурная информация депонирована в Кембриджском банке структурных данных (CCDC 637211-637218).*

* Эти данные можно свободно получить на сайте Кембриджского банка структурных данных www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

Т а б л и ц а 1

Параметры элементарной ячейки четырех полиморфов сульфатаиазола при разных температурах

<i>T</i>	<i>a</i> , Å	<i>b</i> , Å	<i>c</i> , Å	β , град.	<i>V</i> , Å ³
Полиморфная модификация I					
300	10,534(1)	13,388(2)	17,000(2)	107,94(1)	2280,8(6)
250	10,534(1)	13,216(2)	17,087(2)	107,84(1)	2264,4(5)
200	10,5285(8)	13,094(1)	17,141(2)	107,788(8)	2250,1(4)
150	10,515(1)	13,012(2)	17,169(2)	107,73(1)	2237,5(5)
100	10,501(1)	12,960(2)	17,176(3)	107,65(1)	2227,4(6)
125	10,508(1)	12,983(2)	17,174(2)	107,68(1)	2232,3(5)
175	10,522(1)	13,048(2)	17,159(2)	107,75(1)	2243,6(5)
225	10,531(1)	13,147(2)	17,120(2)	107,814(9)	2256,5(4)
275	10,534(1)	13,297(2)	17,045(2)	107,89(1)	2272,0(5)
297	10,542(2)	13,368(4)	17,015(4)	107,98(2)	2280,8(8)
Полиморфная модификация II					
295	8,2394(6)	8,5952(7)	15,558(2)	93,689(6)	1099,5(2)
250	8,2257(7)	8,5773(9)	15,528(2)	93,789(7)	1093,2(2)
200	8,2122(7)	8,5604(9)	15,497(2)	93,905(7)	1086,9(2)
150	8,1994(8)	8,544(1)	15,468(2)	94,024(8)	1081,0(2)
100	8,1896(17)	8,532(2)	15,447(4)	94,14(2)	1076,5(5)
125	8,1954(17)	8,538(2)	15,459(4)	94,01(2)	1079,0(5)
175	8,2077(14)	8,553(2)	15,484(4)	93,96(2)	1084,4(4)
225	8,2209(7)	8,5706(9)	15,513(2)	93,850(8)	1090,6(2)
275	8,2349(9)	8,590(1)	15,545(2)	93,736(9)	1097,3(2)
300	8,2427(8)	8,599(1)	15,563(2)	93,674(8)	1100,9(2)
Полиморфная модификация III					
294	15,605(2)	8,560(2)	17,600(2)	112,95(2)	2164,7(6)
275	15,593(2)	8,553(2)	17,584(3)	112,93(2)	2159,8(6)
250	15,577(2)	8,542(2)	17,559(3)	112,91(2)	2152,0(6)
200	15,552(2)	8,523(2)	17,513(3)	112,86(3)	2139,0(7)
150	15,526(2)	8,506(2)	17,469(3)	112,81(3)	2126,8(7)
100	15,504(2)	8,494(2)	17,427(3)	112,76(3)	2116,2(7)
125	15,516(2)	8,502(2)	17,449(3)	112,80(3)	2121,9(7)
175	15,539(2)	8,517(2)	17,491(3)	112,85(2)	2133,1(6)
225	15,563(2)	8,534(2)	17,534(3)	112,90(2)	2145,2(6)
295	15,602(2)	8,562(2)	17,601(3)	112,95(2)	2165,1(7)
Полиморфная модификация IV					
294	10,879(7)	8,550(3)	11,456(6)	91,97(5)	1065(1)
250	10,853(5)	8,527(3)	11,440(5)	91,91(4)	1058,2(7)
200	10,836(8)	8,508(4)	11,424(7)	91,92(6)	1053(1)
150	10,820(14)	8,494(6)	11,403(12)	91,86(9)	1047(2)
294	10,872(10)	8,551(5)	11,462(9)	90,95(7)	1064(1)

Кристаллографические характеристики и некоторые параметры сбора данных, расшифровки и уточнения структуры четырех полиморфов сульфата азола при различных температурах

Полиморф	Модификация I		Модификация II		Модификация III		Модификация IV	
Формула	C ₉ H ₉ N ₃ O ₂ S ₂		C ₉ H ₉ N ₃ O ₂ S ₂		C ₉ H ₉ N ₃ O ₂ S ₂		C ₉ H ₉ N ₃ O ₂ S ₂	
Молекулярный вес	255,31		255,31		255,31		255,31	
Размеры кристалла, мм	0,11×0,15×0,42		0,35×0,38×0,54		0,04×0,27×0,46		0,19×0,23×0,65	
Сингония, пр. группа, Z	Моноклинная, P2 ₁ /c, 8		Моноклинная, P2 ₁ /c, 4		Моноклинная, P2 ₁ /a, 8		Моноклинная, P2 ₁ /n, 4	
Температура, К	100	300	100	295	100	295	150	294
a, Å	10,5006(14)	10,5340(14)	8,1896(17)	8,2394(6)	15,504(2)	15,602(2)	10,820(14)	10,879(7)
b, Å	12,960(2)	13,388(2)	8,532(2)	8,5952(7)	8,494(2)	8,562(2)	8,494(6)	8,550(3)
c, Å	17,176(3)	17,000(2)	15,447(4)	15,5575(15)	17,427(3)	17,601(3)	11,403(12)	11,456(6)
β, град.	107,653(14)	107,943(13)	94,139(18)	93,689(6)	112,76(3)	112,95(2)	91,86(9)	91,97(5)
V, Å ³	2227,4(6)	2280,8(6)	1076,5(5)	1099,5(2)	2116,2(7)	2165,1(7)	1047(2)	1065(1)
d _{выч} , г/см ³	1,523	1,487	1,575	1,542	1,603	1,567	1,619	1,592
N _{измер}	12296	7183	5226	4560	7442	7610	2758	1864
N _{независ}	2910	3929	2613	2280	3721	3805	1379	1864
N _{I>2σ(I)}	2273	1866	2330	1970	2643	2214	986	1160
R _{int}	0,0506	0,0694	0,0254	0,0122	0,0677	0,0817	0,0707	—
θ _{max}	22,5	25,0	28,0	26,5	25,0	25,0	22,6	25,0
N параметров	325	313	163	163	307	313	155	155
R1(F ² > 2σ(F ²))	0,0289	0,0611	0,0281	0,0547	0,0456	0,0589	0,0636	0,0753
wR(F ²)	0,0638	0,1398	0,0721	0,1449	0,1122	0,1478	0,1672	0,1652
S	0,978	1,081	1,092	1,273	1,080	1,078	1,091	1,170

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследованном интервале температур фазовых переходов не наблюдалось, и все структуры анизотропно сжимались. Все полиморфы имеют близкие объемные коэффициенты термического расширения (рис. 2, а). При анализе анизотропии структурных искажений вдоль трех главных осей эллипсоида деформации резко выделяется I полиморфная модификация (см. рис. 2, б), метастабильная при нормальных условиях. Ось I эллипсоида деформации при охлаждении соответствует направлению, в котором диаметр эллипсоида максимален, т.е. соответствует минимальному сжатию или максимальному растяжению; ось 3 — направление, в котором диаметр эллипсоида деформации минимален и соответствует максимальному сжатию. В I модификации вдоль оси I наблюдается увеличение линейных размеров при охлаждении от комнатной температуры до 100 К на 1,2 %. Отрицательное линейное термическое расширение сульфата азола I значительно больше, чем наблюдалось, например, в глицилглицине (около 0,5 % при охлаждении от комнатной температуры до 100 К) [9, 10]. Вдоль оси 3 сжатие при охлаждении в модификации I наиболее сильное среди всех полиморфов и составляет 3,2 %. В сравнении с модификацией I, для полиморфов II, III и IV относительные линейные деформации вдоль трех главных осей эллипсоида намного слабее отличаются друг от друга (от 0,3 ÷ ÷0,5 % вдоль оси I до 0,7 ÷ ÷1,1 % вдоль оси 3). Направления главных осей тензоров деформации в модификациях I—IV относительно кристаллографических осей показаны на рис. 3.

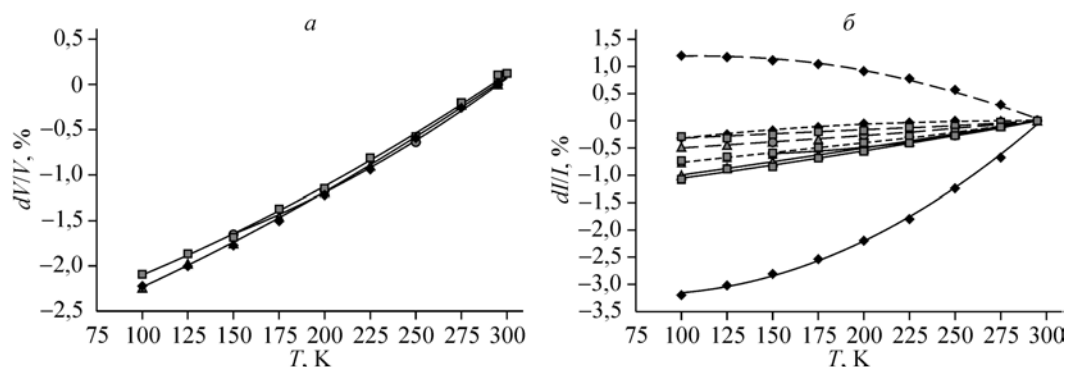


Рис. 2. Относительное изменение объема (а) и линейных размеров вдоль трех главных осей эллипсоида деформации (б) в зависимости от температуры.

Черные ромбы — модификация I, серые квадраты — II, серые треугольники — III, серые кружки — IV. Штриховые линии тренда — вдоль оси 1, пунктирные — вдоль оси 2, сплошные линии — вдоль оси 3

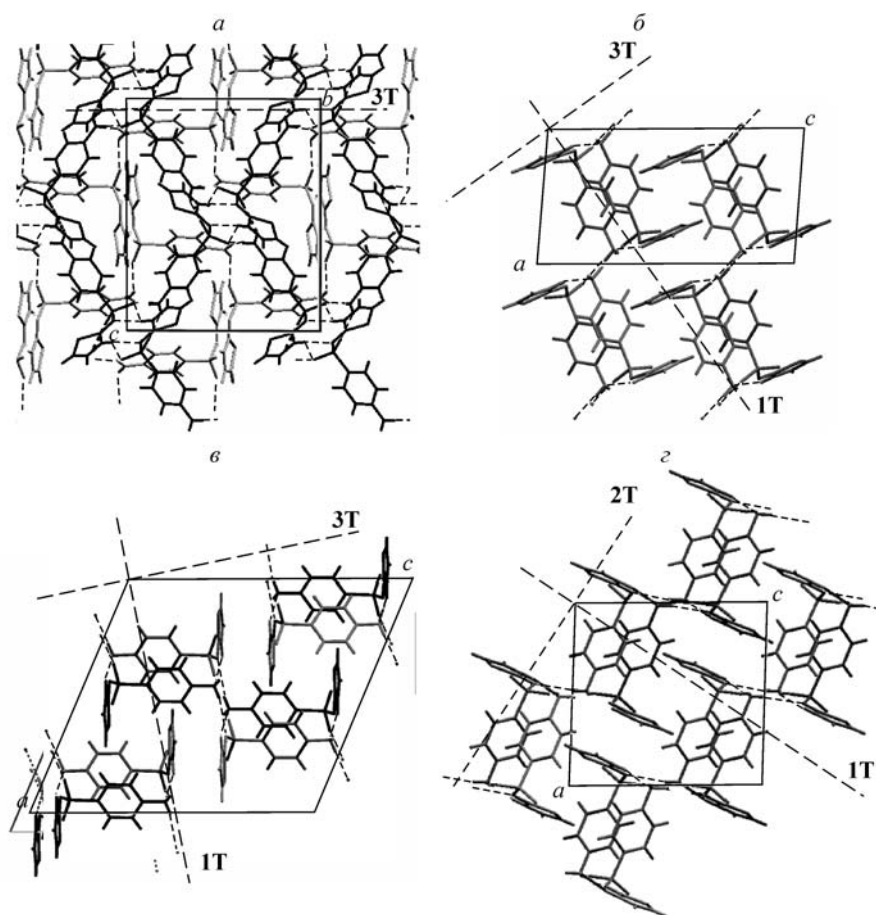


Рис. 3. Ориентация главных осей эллипсоидов деформации 1Т, 2Т, 3Т полиморфных модификаций сульфата азола относительно кристаллографических осей и структурных мотивов: а — форма I, б — форма II, в — форма III, г — форма IV

В табл. 3 представлены некоторые длины связей, валентные и торсионные углы в четырех полиморфах при разных температурах, а также диэдрический угол между плоскостями колец (C1C2C3C4C5C6) и (C7N3C8C9S2), обозначенный как φ . Во всех полиморфах имеется центр инверсии, и молекулы находятся в двух "энантиомерных" конформациях благодаря свободному

Т а б л и ц а 3

Некоторые длины связей (Å), валентные, торсионные и диэдрические углы (град.) в различных полиморфных модификациях сульфатиазола

Геометрический параметр	Полиморфная модификация сульфатиазола					
	I (A)*	I (B)*	II	III (A)*	III (B)*	IV
C1—N1	1,361(6)	1,369(6)	1,409(2)	1,405(6)	1,410(6)	1,412(8)
	1,370(4)	1,379(4)	1,404(3)	1,413(4)	1,406(4)	1,414(9)
S1—O1	1,440(4)	1,432(4)	1,447(1)	1,447(3)	1,440(3)	1,451(5)
	1,440(2)	1,439(2)	1,441(2)	1,445(2)	1,442(2)	1,444(4)
S1—O2	1,446(4)	1,453(4)	1,452(1)	1,451(3)	1,436(3)	1,437(4)
	1,448(2)	1,446(2)	1,447(2)	1,455(2)	1,441(2)	1,443(5)
S1—N2	1,612(4)	1,606(4)	1,597(1)	1,593(4)	1,607(4)	1,601(5)
	1,619(2)	1,613(2)	1,595(2)	1,599(3)	1,613(3)	1,610(5)
N2—C7	1,335(6)	1,324(6)	1,326(2)	1,326(6)	1,328(6)	1,337(8)
	1,332(3)	1,326(3)	1,321(3)	1,324(5)	1,323(4)	1,340(8)
O1—S1—O2	118,3(3)	117,6(3)	116,4(1)	116,3(2)	117,3(2)	117,5(3)
	118,0(1)	117,7(1)	116,30(7)	116,2(2)	117,2(1)	117,5(3)
C4—S1—N2	107,7(2)	108,2(2)	104,9(1)	104,6(2)	104,4(2)	104,9(3)
	108,1(1)	108,2(1)	104,99(7)	104,8(2)	104,6(2)	104,7(3)
O1—S1—N2	111,6(2)	112,0(3)	114,2(1)	114,5(2)	113,1(2)	113,7(3)
	111,3(1)	112,3(1)	114,11(7)	114,4(2)	112,9(1)	113,4(3)
O2—S1—N2	103,7(2)	103,4(2)	105,5(1)	105,3(2)	105,9(2)	104,9(3)
	103,7(1)	103,7(1)	105,64(6)	105,7(1)	106,0(1)	105,5(3)
C3—C4—S1—O1	20,9(5)	2,5(5)	-5,9(2)	-6,4(4)	-6,4(5)	-6,8(6)
	16,4(3)	9,1(3)	-6,3(1)	-6,4(3)	-6,6(3)	-7,6(6)
C3—C4—S1—O2	149,2(4)	130,2(4)	120,1(2)	119,8(4)	120,9(4)	120,6(5)
	144,7(2)	136,4(2)	119,7(1)	119,4(3)	120,6(3)	119,7(5)
C3—C4—S1—N2	-99,5(5)	-118,8(4)	-127,9(2)	-128,5(4)	-127,0(4)	-128,0(5)
	-104,0(2)	-112,2(2)	-128,2(1)	-128,5(3)	-126,9(3)	-128,5(5)
C4—S1—N2—C7	82,6(5)	82,7(4)	79,4(2)	78,4(4)	81,2(4)	79,8(6)
	79,4(2)	84,2(2)	78,2(1)	77,6(3)	79,9(3)	79,1(5)
S1—N2—C7—S2	0,1(7)	-8,6(7)	17,8(3)	18,8(7)	14,8(7)	15,9(9)
	0,0(4)	-7,8(4)	17,9(2)	19,5(5)	14,3(5)	16,8(8)
S1—N2—C7—N3	-177,2(4)	171,5(4)	-164,3(2)	-163,4(4)	-167,2(4)	-167,3(5)
	-178,5(2)	171,7(2)	-164,0(1)	-162,9(3)	-165,9(3)	-167,1(5)
O1—S1—N2—C7	-35,3(5)	-36,2(5)	-38,4(2)	-39,2(5)	-35,7(5)	-37,0(6)
	-38,8(3)	-33,8(2)	-39,5(1)	-39,9(3)	-36,8(3)	-37,7(6)
O2—S1—N2—C7	-163,7(4)	-163,8(4)	-167,4(2)	-168,1(4)	-165,5(4)	-166,7(5)
	-166,6(2)	-162,0(2)	-168,5(1)	-169,1(3)	-166,4(3)	-167,7(5)
φ	74,4(2)	111,2(2)	89,77(9)	88,3(2)	88,2(2)	89,3(2)
	75,3(1)	114,5(1)	89,79(5)	87,9(1)	89,3(1)	90,0(2)

* Буквами А и В обозначены две разные по конформации молекулы в одной и той же модификации.

П р и м е ч а н и е. Две строки значений относятся к разным температурам: верхняя — при комнатной температуре, нижняя — при 100 К для модификаций I, II, III и при 150 К для модификации IV.

вращению вокруг одинарной связи S1—N2. В табл. 3 приводятся торсионные углы для одного из энантимеров, причем для лучшего сравнения во всех случаях была выбрана одна и та же

Т а б л и ц а 4

Длины водородных связей в полиморфах сульфатиазола (Å),
приведены только расстояния донор—акцептор

Модификация	I	II	III	IV
N1 _{анилин} H2...O1 _{сульфато}	2,967(7) ^{BB} 2,941(3) ^{BB}	—	—	—
N1 _{анилин} H1...O2 _{сульфато}	2,948(7) ^{BB} 2,950(3) ^{BB}	3,028(3) 3,000(2)	3,032(6) ^{BA} 3,001(4) ^{BA}	—
N1 _{анилин} H2...O2 _{сульфато}	3,079(7) ^{AA} 3,090(3) ^{AA}	3,014(3) 2,980(2)	3,026(6) ^{AB} 2,985(4) ^{AB}	3,025(7) 2,993(7)
N1 _{анилин} H2...O2 _{сульфато}	—	—	3,002(6) ^{BA} 2,967(4) ^{BA}	—
N1 _{анилин} H1...N1 _{анилин}	3,463(8) ^{AB} 3,216(4) ^{AB}	—	—	—
N1 _{анилин} H1...N2 _{имин}	—	—	3,222(6) ^{AB} 3,182(4) ^{AB}	3,193(8) 3,175(8)
N3 _{амино} H7...N1 _{анилин}	—	2,875(3) 2,844(2)	2,868(6) ^{AB} 2,841(4) ^{AB}	2,951(9) 2,914(8)
N3 _{амино} H7...N1 _{анилин}	—	—	2,933(6) ^{BA} 2,903(4) ^{BA}	—
N3 _{амино} H7...N2 _{имин}	2,889(6) ^{AA} 2,864(3) ^{AA}	—	—	—
N3 _{амино} H7...N2 _{имин}	2,917(7) ^{BB} 2,885(3) ^{BB}	—	—	—

Примечания: Две строки значений относятся к разным температурам: верхняя — при комнатной температуре, нижняя — при 100 К для модификаций I, II, III и при 150 К для модификации IV. Для структур с двумя молекулами в независимой части индекс AA означает, что связь между молекулами типа A, BB — между молекулами типа B, AB — между молекулами A и B, BA — между молекулами B и A. Курсивом выделен контакт, который еще нельзя назвать водородной связью, приведен в таблице для сравнения.

конформация относительно расположения тиазольного кольца (сравнение с модификацией V мы не проводим, так как у нас нет для нее данных по анизотропии сжатия при охлаждении). Длины связей практически не меняются с температурой (все изменения в пределах ошибок). Если сравнить длины связей в разных полиморфах, то заметные отличия наблюдаются только для связи C1—N1, что, по-видимому, связано с разным участием группы NH₂ в образовании водородных связей в разных полиморфах. В модификации I связь C1—N1 гораздо короче. Валентные углы также практически не меняются при изменении температуры, а вот от модификации к модификации изменение валентных углов наблюдается в пределах 1—2°, кроме угла C4—S1—N2. Этот угол в модификации I в обеих молекулах A и B больше на 3—4°, чем в остальных модификациях.

Основные различия во внутримолекулярной геометрии наблюдаются для торсионных углов (см. табл. 3).

Если сравнивать разные полиморфы друг с другом, то в модификациях II, III и IV молекулы имеют схожую конформацию, которая достаточно сильно отличается от конформации в модификациях I и V [27]. Конформации двух молекул A и B в модификации I достаточно близки к конформациям молекул сульфатиазола в структурах двух полиморфных модификаций аддукта сульфатиазола с пиридином [39, 40]. Причем молекулу A можно сопоставить с молекулой сульфатиазола в моноклинном аддукте [40], а молекулу B — с молекулой в тетрагональном аддукте [39]. Значения торсионных углов при температурных изменениях в полиморфных модификациях II, III и IV не превышают 1,3°. Учитывая, что стандартная ошибка определения разности торсионных углов может составлять больше 1°, нельзя говорить о каких-то достоверных изменениях торсионных углов в модификациях II, III, IV. В модификации I, напротив, торсионные углы достоверно изменяются с температурой, причем самые большие изменения происходят при вращении вокруг связи C4—S1: в молекуле A соответствующие торсионные углы уменьшаются на 4,5(8)°, а в молекуле B эти углы увеличиваются на 6,6(8)°. Немного меньшее изменение торсионных углов происходит при вращении вокруг связи S1—N2. Торсионный угол C4—S1—N2—C7 в молекуле A уменьшается на 3,2(7)°, а в молекуле B — увеличивается на 1,5(6)°. Меняется и расположение плоскости группы SO₂ относительно тиазольного

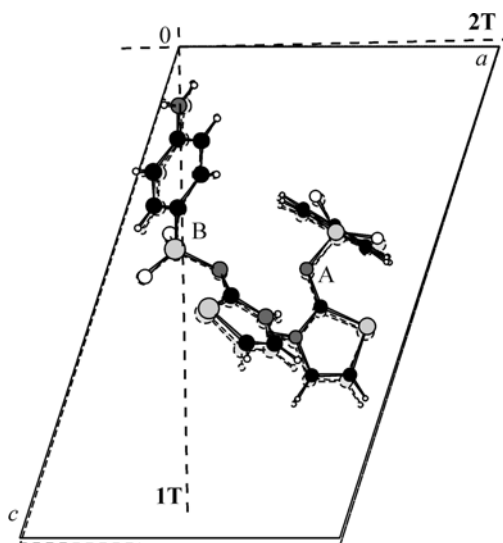


Рис. 4. Проекция элементарной ячейки на плоскость (ac) для модификации I при 300 К (сплошные линии) и при 100 К (пунктирные линии), наложенные друг на друга.

Показано расположение только двух симметрически независимых молекул в ячейке. Жирными штриховыми линиями показаны направления осей эллипсоида деформации

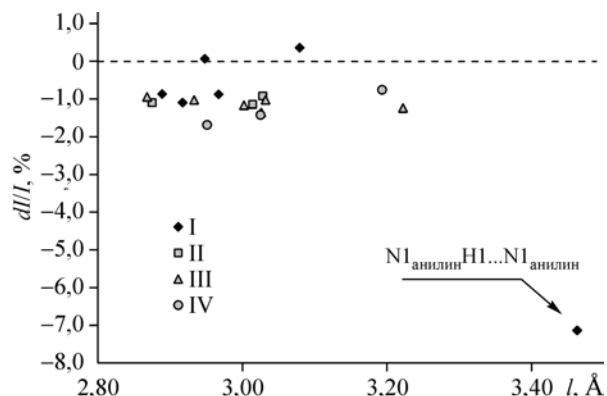


Рис. 5. Относительное изменение длины водородных связей при охлаждении от комнатной температуры до 100 К в зависимости от расстояния донор—акцептор при комнатной температуре в четырех полиморфах сульфатиазола

кольца, что видно по изменениям торсионных углов $O1-S1-N2-C7$ и $O2-S1-N2-C7$ (см. табл. 3). Наибольшее изменение угла φ между плоскостями колец при охлаждении наблюдается для молекулы В модификации I, угол увеличивается на $3,3(3)^\circ$. На рис. 4 для наглядности совмещены две проекции фрагментов структур при 100 К (пунктир) и при 300 К (сплошные линии), изображены только две симметрически независимые молекулы, а также направления осей эллипсоида деформации. Молекула В, в которой угол φ и так больше 90° , становится еще более вытянутой при охлаждении вдоль направления оси I .

В табл. 4 приведены длины водородных связей в полиморфах сульфатиазола при двух разных температурах. Данные сгруппированы так, чтобы показать существенные различия между полиморфами. Только в модификации I присутствует связь $N3_{\text{амино}}-H7\dots N2_{\text{имин}}$, которая участвует в образовании centrosymmetric α -димеров, в остальных модификациях такого типа связи нет. Только в модификации I в образовании водородных связей участвует атом кислорода $O1$, близко контактирующий с атомом $S2$ ($N1_{\text{анилин}}-H2\dots O1_{\text{сульфато}}$). И еще один специфический контакт, характерный для модификации I, полностью отсутствует во всех других полиморфах — $N1_{\text{анилин}}-H1\dots N1_{\text{анилин}}$. Вместо этого контакта во всех других модификациях образуется связь $N3_{\text{амино}}-H7\dots N1_{\text{анилин}}$, характерная для β -димеров. В модификации III присутствуют все типы связей, которые есть и в модификациях II и IV, единственное отличие состоит в том, что они связывают две симметрически независимые молекулы А и В. В модификации IV есть связь $N1_{\text{анилин}}-H1\dots N2_{\text{имин}}$, которой нет в модификации II. В модификации II $N1_{\text{анилин}}-H1$ образует вторую связь с $O2_{\text{сульфато}}$, которой нет в модификации IV. На рис. 5 в процентах показано относительное изменение длины водородной связи донор—акцептор при охлаждении от комнатной температуры до 100 К в зависимости от абсолютного значения длины связи при комнатной температуре. Для удобства сравнения для модификации IV длина водородных связей при 100 К вычислена по экспериментальным данным при 294 К и при 150 К с помощью линейной экстраполяции. Во всех модификациях, кроме полиморфа I, все длины водородных связей укорачиваются. Явной корреляции между начальной длиной связи и относительной деформацией не наблюдается (см. рис. 5). В полиморфах II, III и IV все водородные связи при охлаждении укор-

рачиваются в пределах от 0,5 до 2 %. В модификации I наблюдается сильное укорочение одного из контактов $N1_{\text{анилин}}H1...N1_{\text{анилин}}$ между молекулами А и В при охлаждении (на 7 %). При комнатной температуре этот контакт слишком длинный для образования водородной связи (в табл. 4 он выделен курсивом). С другой стороны, в модификации I есть две связи, которые не укорачиваются при охлаждении, а наоборот, немного удлиняются. Это $N1_{\text{анилин}}H2...O2_{\text{сульфато}}$ между молекулами А (0,36 %) и $N1_{\text{анилин}}H1...O2_{\text{сульфато}}$ между молекулами В (0,06 %). Такое поведение можно объяснить тем, что при понижении температуры начинает играть роль контакт между молекулами А и В $N1_{\text{анилин}}H1...N1_{\text{анилин}}$, в котором $N1_{\text{анилин}}$ выступает как акцептор, и две другие водородные связи, идущие от $N1_{\text{анилин}}$, при этом не укорачиваются. Водородные связи $N3_{\text{амино}}H7...N2_{\text{имин}}$ сокращаются на $0,025(9) \text{ \AA}$ (–0,87 %) в димерах АА (где они изначально были и остались короче, чем в димерах ВВ), и на $0,032(9) \text{ \AA}$ (–1,1 %) в димерах ВВ. Водородные связи $N_{\text{анилин}}H...O_{\text{сульфато}}$, связывающие молекулы сульфатиазола в β -димеры, имеют сходные расстояния донор-акцептор во всех трех модификациях II, III, IV при комнатной температуре и сокращаются примерно одинаково при охлаждении (на 0,9—1,2 %). Они заметно отличаются от водородных связей $N_{\text{анилин}}H...O_{\text{сульфато}}$ в модификации I. Водородные связи $N3_{\text{амино}}H7...N1_{\text{анилин}}$, также участвующие в образовании β -димеров, сокращаются при охлаждении практически одинаково во всех трех полиморфах, примерно на $0,03 \text{ \AA}$.

Как уже отмечалось, модификации II, III, IV имеют общий структурообразующий мотив — β -димер, а модификация I — иной, α -димер [33, 34]. Сопоставление анизотропии теплового расширения форм II, III, IV выявило замечательное сходство ориентации главных осей тензоров деформации относительно сходных структурных мотивов (см. рис. 3, б—г). В то же время, направления максимального и минимального сжатия при охлаждении в формах II и III меняются местами. В форме IV максимальное сжатие наблюдается не в плоскости (*ac*), как в формах II и III, а перпендикулярно ей, хотя абсолютные значения линейной деформации вдоль осей 2 и 3 в модификации IV настолько близки, что эти направления можно считать практически одинаковыми (см. рис. 2, б). Тем не менее, можно сделать вывод, что сравнительно небольшие различия в строении данных трех модификаций проявляются и в формировании анизотропного отклика структур на охлаждение.

Самый интересный результат состоит в том, что именно модификация I со структурообразующим элементом в виде α -димера резко отличается от трех других по анизотропии термического расширения. На рис. 3, а ориентация оси 3 тензора деформации в модификации I сопоставлена с расположением переплетающихся цепей из α -димеров, образованных молекулами типов А и В. Можно видеть, что направление максимального сжатия структуры перпендикулярно плоскости, в которой лежат тиазольные кольца димера А. Вклад в растяжение структуры молекулы типа А практически не дают, наоборот, значимое уменьшение торсионных углов при вращении вокруг связи C4A—S1A смещает тиазольное кольцо так, что геометрические размеры молекулы уменьшаются в проекции на ось 3. Направление оси 1, вдоль которой идет расширение структуры при охлаждении, не коррелирует с направлением самых жестких водородных связей. Растяжение структуры можно объяснить только изменением конформации молекулы В, а именно разворотом плоскостей колец (см. рис. 4) и изменением торсионных углов, что приводит к увеличению геометрических размеров молекулы в проекции на ось 1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Различия в строении полиморфных модификаций сульфатиазола не сказываются заметным образом на значениях объемных коэффициентов термического расширения, однако наглядно проявляются при анализе анизотропии деформации структуры. Существование структурообразующих мотивов, выделяемых на основании анализа топологии водородных связей в структуре, проявляется в анизотропии отклика структуры при охлаждении: полиморфы с общим структурообразующим мотивом ведут себя сходно, в то время как полиморфы с разными структурообразующими мотивами разительно различаются. Изменение внутримолекулярной конформационной геометрии при внешних изотропных воздействиях зависит от окружения молекулы, от

типа кристаллической структуры. То же справедливо для одинаковых типов межмолекулярных водородных связей.

Работа выполнена при финансовой поддержке грантов CRDF по программе BRNE RUX0-008-NO-06 и Y3-C-08-01, гранта Минобразования РФ 2.2.2.3.2007, грантов Российского фонда фундаментальных исследований 05-03-32468 и 06-03-90573-БНТС, интеграционных проектов СО РАН № 49 и № 110.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Китайгородский А.И.* Молекулярные кристаллы. – М.: Наука, 1971.
2. *Boldyreva E.V.* // *J. Mol. Struct.* – 2003. – **647**. – P. 159 – 179.
3. *Boldyreva E.V.* // *Crystal Engineer.* – 2004. – **6**. – P. 235 – 254.
4. *Boldyreva E.V., Drebuschak T.N., Shakhtshneider T.P. et al.* // *ARKIVOC.* – 2004. – Part XII. – P. 128 – 155. (<http://www.arkat-usa.org>)
5. *Boldyreva E.V., Drebuschak T.N., Shutova E.S.* // *Z. Kristallogr.* – 2003. – **218**. – S. 366 – 376.
6. *Drebuschak T.N., Boldyreva E.V.* // *Ibid.* – 2004. – **219**. – S. 506 – 512.
7. *Boldyreva E.V., Kolesnik E.N., Drebuschak T.N. et al.* // *Ibid.* – 2005. – **220**. – S. 58 – 65.
8. *Boldyreva E.V., Kolesnik E.N., Drebuschak T.N. et al.* // *Ibid.* – 2006. – **221**. – S. 150 – 161.
9. *Дребушак Т.Н., Болдырева Е.В., Колесник Е.Н.* // *Журн. структур. химии.* – 2006. – **47**. – С. 108 – 115.
10. *Drebuschak T.N., Kolesnik E.N., Boldyreva E.V.* // *Z. Kristallogr.* – 2006. – **221**. – S. 128 – 138.
11. *Gallagher K., Ubbelohde A.R., Woodward I.* // *Acta Crystallogr.* – 1955. – **8**. – P. 561 – 566.
12. *Lonsdale K.* // *Z. Kristallogr.* – 1959. – **112**. – S. 188 – 212.
13. *Рыженков А.П.* // *Кристаллография.* – 1972. – **17**. – С. 425 – 426.
14. *Kierrers H.* // *Z. Kristallogr.* – 1974. – **140**. – S. 393 – 398.
15. *Лифушиц И.М.* // *ЖЭТФ.* – 1952. – **22**. – С. 475 – 486.
16. *Vaughan R.H.* // *J. Chem. Phys.* – 1973. – **58**, N 7. – P. 2976 – 2983.
17. *Кожин В.М., Китайгородский А.И.* // *Журн. физ. химии.* – 1953. – **27**. – С. 534 – 541; С. 1677 – 1681.
18. *Кожин В.М., Китайгородский А.И.* // Там же. – 1955. – **29**. – С. 2074 – 2075.
19. *Новикова С.И.* Термическое расширение твердых тел. – М.: Гостехиздат, 1947.
20. *Krishnan R.S., Srinivasan R., Devanarayanan S.* *Thermal Expansion of Crystals.* Vol. 12. – Oxford: Pergamon Press, 1979.
21. *Birkedal H., Schwarzenbach D., Pattison P.* // *Angew. Chem. Int. Engl. Ed.* – 2002. – **41**, N 5. – P. 754 – 756.
22. *Barrera G.D., Bruno J.A.O., Barron T.H.K., Allan N.L.* // *J. Phys.: Condensed Matter.* – 2005. – **17**, N 4. – P. R217 – R252.
23. *Megaw H.D.* // *Z. Kristallogr.* – 1939. – **100**. – S. 58 – 67.
24. *Boldyreva E.V., Kivikoski J., Howard J.A.K.* // *Acta Crystallogr. B.* – 1997. – **B53**. – P. 394 – 404.
25. *Филатов С.К.* Высокотемпературная кристаллохимия. – Л.: Недра, 1990.
26. *Kruger G.J., Gafner G.* // *Acta Crystallogr.* – 1972. – **B28**. – P. 272 – 283.
27. *Hughes D.S., Hursthouse M.B., Threlfall T., Tavener S.* // *Ibid.* – 1999. – **C55**. – P. 1831 – 1833.
28. *Chan F.Ch., Anwar J., Cernik R. et al.* // *J. Appl. Crystallogr.* – 1999. – **32**. – P. 436 – 441.
29. *Kruger G.J., Gafner G.* // *Acta Crystallogr.* – 1971. – **B27**. – P. 326 – 333.
30. *Бабилев Ф.В., Бельский В.К., Симонов Ю.А., Арзамасцев А.П.* // *Хим.-фарм. журн.* – **21**. – С. 1275 – 1280.
31. *Apperley D.C., Fletton R.A., Harris R.K. et al.* // *J. Pharm. Sci.* – 1999. – **88**. – P. 1275 – 1280.
32. *Zeitler J.A., Newnham D.A., Taday P.F. et al.* // *Ibid.* – 2006. – **95**, N 11. – P. 2486 – 2498.
33. *Blagden N., Davey R.J., Lieberman H.F. et al.* // *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* – 1998. – **94**. – P. 1035 – 1044.
34. *Blagden N., Davey R.* // *Cryst. Growth & Design.* – 2003. – **3**. – P. 873 – 885.
35. *Shakhtshneider T.P., Boldyrev V.V.* // *Drug Development and Industrial Pharmacy.* – 1993. – **19**, N 16. – P. 2055 – 2067.
36. STADI4, X-RED, X-STEP. – 1997. – Stoe & GmbH, Darmstadt, Germany.
37. *Hazen R., Finger L.* *Comparative Crystal Chemistry. Temperature, Pressure, Composition and Variation of the Crystal Structure.* – N. Y.: Wiley, 1982.
38. *Sheldrick G.M.* *SHELX-97.* – Goettingen (Germany): Univ. of Goettingen, 1997.
39. *Drebuschak T.N., Mikhailenko M.A., Boldyreva E.V., Shakhtshneider T.P.* // *Acta Crystallogr.* – 2006. – **E62**. – P. o2669 – o2671.
40. *Drebuschak T.N., Mikhailenko M.A., Boldyreva E.V., Shakhtshneider T.P.* // *Ibid.* – P. o2707 – o2709.