Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования

«Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»

На правах рукописи

Капустин Евгений Алексеевич

Роль межмолекулярных взаимодействий в ряду N-метилированных производных глицина в формировании кристаллических структур и их отклике на изменение давления и температуры

02.00.21 – Химия твердого тела

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель

д.х.н., проф. Болдырева Елена Владимировна

Новосибирск – 2015

Оглавление

Введение 4

Глава 1. Литературный обзор 16

1.1 Введение 16

1.2 Общие сведения об аминокислотах и структурообразующие мотивы в их кристаллах 17

1.3 Изучение кристаллических аминокислот в нестандартных условиях 19

1.4 Межмолекулярные водородные связи в кристаллических аминокислотах 25

1.5 Исследование кристаллической структуры глицина 29

1.5.1 Полиморфизм при нормальных условиях 29

1.5.2 Отклик трех полиморфных модификаций глицина на варьирование температуры 32

1.5.3 Отклик трех полиморфных модификаций глицина на варьирование давления 33

1.5.4 Исследование основной и дополнительных водородных связей 36

1.5.5 Заключение 39

Глава 2. Экспериментальная часть 40

2.1 Реактивы, использованные в работе 40

2.2 Выращиванние монокристаллических образцов 40

2.3 Оборудование для экспериментов при варьировании температуры и давления 42

2.4 Сбор дифракционных данных, расшифровка и анализ кристаллических структур при варьировании температуры и давления 43

2.5 Запись поляризованных и неполяризованных КР-спектров при варьировании температуры и давления 48

Глава 3. Сравнительный анализ кристаллических структур N-метилпроизводных глицина при нормальных условиях 50

Глава 4. Влияние варьирования температуры на кристаллические структуры N-метилпроизводных глицина 69

4.1 Влияние варьирования температуры на кристаллическую структуру саркозина 69

4.2 Влияние варьирования температуры на кристаллические структуры двух полиморфных модификаций N,N-диметилглицина 79

4.3 Влияние варьирования температуры на кристаллические структуры N,N,N-триметилглицина (бетаина) 99

4.4 Сравнительный анализ результатов низкотемпературных исследований кристаллических структур саркозина, двух полиморфных модификаций N,N-диметилглицина, бетаина 101

Глава 5. Исследование кристаллических структур N-метилпроизводных глицина (N-метилглицина и N,N,N-триметилглицина) при повышении давления 103

5.1 Влияние варьирования гидростатического давления на кристаллическую структуру саркозина 103

5.2 Влияние варьирования гидростатического давления на кристаллическую структуру бетаина 112

5.3 Сравнительный анализ влияния варьирования температуры и гидростатического давления на кристаллические структуры N-метилпроизводных глицина 117

Заключение 123

Выводы 126

Список литературы 128

Приложения 150

Введение

К числу важнейших задач химии твердого тела относятся установление закономерностей «состав – структура – свойство» для твердофазных соединений и материалов, а также изучение влияния условий синтеза, химического и фазового состава, а также температуры, давления, облучения и других внешних воздействий на химические и химико-физические микро- и макроскопические свойства твердофазных соединений и материалов [1]. Особое значение в последние годы приобрели молекулярные кристаллы органических соединений. Это вызвано целым рядом причин. С точки зрения фундаментальных исследований, данные объекты представляют большой интерес ввиду сочетания в кристалле взаимодействий различной силы и природы (внутримолекулярные ковалентные связи, сохраняющиеся и при разрушении кристаллической структуры, разные виды межмолекулярных взаимодействий), возможности изменять конформации молекул, получать различные полиморфные модификации, а также варьировать кристаллические структуры и свойства за счет направленной модификации молекул, составляющих кристалл (внутримолекулярное замещение, получение сольватов, солей, сокристаллов) [2]. С практической точки зрения, молекулярные кристаллы представляют большой интерес как основа молекулярных материалов, супрамолекулярных устройств, биологически-активных и лекарственных препаратов. Например, в серии работ, опубликованных в 1951 году в *PNAS*, Полинг и Кори впервые описали α-спирали и β-складки в пептидах, основываясь лишь на геометрии аминокислот и межмолекулярных водородных связей [3-9], что является одним из первых примеров использования молекулярных кристаллов аминокислот в качестве биоимитационных систем. Моделирование изменений конформации избранных фрагментов биополимера, исследование конформационной жесткости отдельных фрагментов, оптимизация потенциалов, описывающих взаимодействия в структуре, распределение электронной плотности в

биополимерах – это неполный перечень областей исследования, использующих молекулярные кристаллы в качестве биомиметических моделей [10-16].

Понимание факторов, определяющих формирование кристаллической структуры и ее изменения при изменении внешних условий (температура, давление) или при внесении изменений в молекулярную структуру, требует исследования не только электронного состояния молекулы, но и всех межмолекулярных взаимодействий в структуре [17-19]. Среди таких взаимодействий выделяют слабые ван-дер-Ваальсовы силы (в частности, ориентационные взаимодействия) и водородные связи. При наличии конформационно жестких молекул именно слабые межмолекулярные взаимодействия наряду с возможными стерическими эффектами определяют многообразие кристаллических структур молекулярных соединений, а также их устойчиовсть к внешним воздействиям [2,17,19]. Нахождение корреляции между наличием слабых взаимодействий в структуре и проявлениями макроскопических свойств является важнейшей задачей на протяжении многих лет.

Наиболее распространенными экспериментальными методами внешнего изотропного воздействия на кристаллическую структуру являются понижение температуры и повышение гидростатического давления [19-23]. Несмотря на скалярность обеих переменных, на микроуровне охлаждение и повышение давления вызывают различные структурные изменения. В то время как следствием первого является уменьшение тепловых колебаний атомов в структуре и изменение межатомных расстояний из-за ангармоничности потенциалов межатомных взаимодействий, повышение гидростатического давления ведет к прямому сдвигу атомных координат, уменьшая “свободный объем” в структуре. Очевидно, что и отклик отдельных межмолекулярных взаимодействий на изменение температуры и давления может быть неодинаков [24-28]. В силу анизотропии свойств молекулярных кристаллов, даже одинаковое по величине и знаку

интегральное изменение их объёма может обеспечиваться качественно различными линейными деформациями в определенных кристаллографических направлениях. Сопоставление анизотропии сжатия при двух разных воздействиях даёт ценную информацию о межмолекулярных взаимодействиях в структуре [22].

Межмолекулярные взаимодействия в кристаллических аминокислотах являются важнейшим объектом исследования сразу по нескольким причинам. Во-первых, аминокислоты, их соли и со-кристаллы рассматривают в качестве перспективных фармацевтических компонентов. Такие свойства как растворимость, биодоступность, кристалличность, полиморфизм напрямую зависят от наличия определенных межмолекулярных взаимодействий в структуре [2,29]. Помимо этого, кристаллические аминокислоты также обладают пьезоэлектрическими и нелийно-оптическими свойствами [30-31]. Наконец, как уже было отмечено, будучи строительными единицами пептидов и белков, кристаллы аминокислот являются биоимитационными моделями для гораздо более сложных для экпериментального исследования систем.

Цвиттерионы аминокислот, связанные межмолекулярными водородными связями в бесконечные цепочки «голова к хвосту», образуют разнообразные кристаллографические мотивы, схожие с α-спиралями и β-складками в белках. Как и в белках, именно ориентационные взаимодействия и водородные связи определяют искажение тех или иных структурных мотивов молекулярных кристаллов аминокислот в ходе деформации или реорганизации кристаллической структуры в целом.

Если рассматривать жизненно важные процессы в системах белков на молекулярном уровне, то нужно отметить, что большинство из них не являются изобарическими. Другими словами, конформационное изменение структуры белка, денатурация, схлопывание пустот, гидратация – в ходе всех этих процессов происходят флуктуации объема и изменения

относительной сжимаемости различных фрагментов белка [13,32-36]. Макромолекулярная кристаллография при высоком давлении является чрезвычайно сложным методом; к тому же, экспериментальное разрешение в ходе съемок не позволяет достоверно говорить о динамике отдельных фрагментов аминокислот, не говоря уже о слабых взаимодействиях. Именно поэтому, при изучении межмолекулярных взаимодействий в кристаллических аминокислотах можно получить информацию о взаимодействиях в структуре (энергетические и геометрические параметры), которая недоступна при исследовании более сложных биологических систем.

В настоящее время большое количество разных исследовательских групп в мире занимаются изучением слабых взаимодействий и, в частности, межмолекулярных водородных связей в молекулярных кристаллах аминокислот. Например, систематическое изучение полиморфизма кристаллических аминокислот с гидрофобными боковыми заместителями при внешних воздействиях методом рентгеновской дифракции проводит группа Горбитца [37-41]. Изучением межмолекулярных взаимодействий кристаллических аминокислот при высоких давлениях методом колебательной спектроскопии также занимается группа Фрейре [42-47]. Над исследованием межмолекулярных взаимодействий в солях аминокислот, применяемых в качестве нелинейно-оптических материалов, работает группа Петросяна [30-31,48-50].

Ранее группой профессора, д.х.н. Е.В. Болдыревой было опубликовано большое количество статей, посвященных динамике изменения межмолекулярных взаимодействий в кристаллических аминокислотах и их сольватах при внешних воздействиях [51-57]. Также были детально изучены термодинамические аспекты полиморфизма простейшей аминокислоты глицина [58-61]. Именно данной группой было впервые предложено использование комбинации поляризованной КР-спектроскопии и монокристальной рентгеновской дифракции для изучения отклика структуры аминокислот при варьировании внешних воздействий, таких как понижение температуры и

повышение гидростатического давления. Например, кандидатская диссертация В.С. Минькова посвящена изучению межмолекулярных взаимодействий в цистеине и его производных методами монокристальной дифракции и поляризованной КР-спектроскпии [62]. В кандидатской диссертации Б.А. Захарова таким же образом были изучены межмолекулярные взаимодействия в солях различных аминокислот (глицина, аланина, серина) [63].

Несмотря на кажущуюся детальную изученность кристаллических аминокислот и слабых взаимодействий в их структурах, на момент постановки работы не было проведено систематического изучения N-метилированных аминокислот с целью выяснения роли межмолекулярных водородных связей, а также диполь-дипольных взаимодействий в образовании кристаллической структуры. Лишь одна работа была посвящена изучению переноса протона в глицине, N-метилглицине и N,N-диметилглицине методом ИК-спектроскопии [64]; также были изучены архитектуры водородных связей в N-алкилированных гидрофобных аминокислотах [41]. Эти производные представляют особый интерес, так как в них исключается ряд водородных связей N–H···O, обычно образуемых аминогруппой.

Целью данной работы являлось сравнительное изучение роли межмолекулярных водородных связей N–H···O и диполь-дипольных взаимодействий в ряду N-метилированных производных глицина в образовании кристаллической структуры и ее искажении при повышении давления и понижении температуры.

Структуры N-метилпроизводных глицина были выбраны в качестве объекта изучения сразу по нескольким причинам:

i. Предшественник выбранных объектов – простейшая аминокислота глицин – изучена подробнейшим образом при варьировании температуры и давления; также детально исследован полиморфизм этой аминокислоты;

ii. Возможность ***последовательно*** уменьшать количество доноров межмолекулярных водородных связей N–H···O путем замены атомов водорода при аминогруппе метильными фрагментами;

iii. Отсутствие бокового заместителя аминокислоты, способного образовывать какие-либо межмолекулярные водородные связи, а также отсутствие хиральности молекулы.

Исходя из цели, в рамках данной работы были поставлены следующие **задачи**:

i. Получение монокристаллических образцов N-метилглицина, N,N-диметиглицина, N,N,N-триметилглицина и сравнительный анализ их структур при нормальных условиях;

ii. Изучение влияния варьирования температуры и гидростатического давления на их кристаллические структуры;

iii. Анализ отклика структурообразующих межмолекулярных водородных связей N–H···O и основных структурных мотивов кристаллических структур по отношению к варьированию температуры и гидростатического давления.

В ходе выполнения данной работы автором были получены следующие **новые научные результаты**:

i. Впервые получена и исследована кристаллическая структура моноклинной полиморфной модификации N,N-диметилглицина при нормальных условиях;

ii. Изучены кристаллические структуры N-метилглицина, двух полиморфных модификаций N,N-диметилглицина, N,N,N-триметилглицина при понижении температуры вплоть до 100 K;

iii. Изучены кристаллические структуры N-метилглицина и N,N,N-триметилглицина при повышении гидростатического давления вплоть до 4 ГПа;

iv. Обнаружен и детально изучен обратимый фазовый переход в ромбической полиморфной модификации N,N-диметилглицина вблизи 200 K, сопровождающийся немероэдрическим двойникованием;

v. Обнаружены и детально изучены фазовые переходы в N-метилглицине и N,N,N-триметилглицине при повышении гидростатического давления; проанализирована их зависимость от скорости повышения и понижения давления;

vi. Методом поляризованной КР-спектроскопии обнаружено возникновение самолокализованного состояния колебаний N–H···O в N-метилглицине при понижении температуры;

vii. Изучен отклик конформации цвиттериона в N-метилпроизводных глицина и межмолекулярных водородных связей в данных структурах по отношению к понижению температуры и повышению давления;

viii. Произведен сравнительный анализ двух полиморфных модификаций N,N-диметилглицина, дифракционными и спектроскопическими методами в сопоставлении с результатами квантово-химических расчетов, проведенных профессором Старе (J. Stare) (Любляна, Словения).

Основная **практическая значимость** вышеперечисленных результатов заключается в том, что произведен сравнительный анализ структур кристаллов рассмотренных соединений при нормальных и нестандартных условиях по мере последовательного «отключения» N–H···O водородных связей, образуемых терминальной аминогруппой аминокислоты. Эти данные важны для моделирования структурных изменений и предсказания относительной устойчивости и структурных изменений объектов – кристаллов и биополимеров, содержащих такие группировки. Результаты, опубликованные в ходе выполнения диссертационной работы, уже используются как при теоретических расчетах изотропных и анизотропных параметров неводородных атомов в конденсированной фазе методами молекулярной динамики [65-66], так и при исследовании изолированных пептидных цепочек методами лазерной спектроскопии [67].

На защиту выносятся:

i. Данные рентгеноструктурного анализа кристаллических структур N-метилглицина, ромбической и моноклинной полиморфных модификаций N,N-диметилглицина, N,N,N-триметилглицина при температурах от 295 до 100 K;

ii. Данные поляризованных спектров комбинационного рассеяния N-метилглицина, ромбической и моноклинной полиморфных модификаций N,N-диметилглицина, N,N,N-триметилглицина при температурах от 295 до 5 K;

iii. Данные рентгеноструктурного анализа кристаллических структур N-метилглицина и N,N,N-триметилглицина при давлениях от 10^{-4} до 4 ГПа;

iv. Данные поляризованных спектров комбинационного рассеяния N-метилглицина и N,N,N-триметилглицина при давлениях от 10^{-4} до 6 ГПа;

v. Заключение о фазовом переходе в ромбическом полиморфе N,N-диметилглицина вблизи 200 K, сделанное на основании структурных данных;

vi. Заключение о фазовых переходах в N-метилглицине и N,N,N-триметилглицине при быстром повышении и понижении давления, сделанное на основании спектроскопических данных;

vii. Заключение о возникновении самолокализованного состояния колебаний N–H···O в N-метилглицине при охлаждении, сделанное на основании спектроскопических данных;

viii. Заключение об относительной стабильности двух полиморфных модификаций N,N-диметилглицина, сделанное на основании структурных и спектроскопических данных, в сопоставлении с квантово-химическими расчетами, проведенными проф. Старе;

ix. Заключение о характере сжатия кристаллических структур N-метилглицина, ромбической и моноклинной полиморфных модификаций N,N-диметилглицина, N,N,N-триметилглицина при понижении температуры до 100 K, основанное на структурных и спектроскопических данных;

x. Заключение о характере сжатия кристаллических структур N-метилглицина и N,N,N-триметилглицина при медленном повышении давления до 4 ГПа, основанное на структурных и спектроскопических данных.

При написании настоящей диссертации её автор лично выполнял всю эксперименталную часть, связанную с получением кристаллических образцов, проведением дифракционных и спектроскопических экспериментов, обрабатывал полученные результаты, интерпретировал данные, подготавливал статьи к публикации. Совместно с к.х.н. В. С. Миньковым (ИХТТМ СО РАН, Новосибирск) были проведены дифракционные и спектроскопические эксперименты, а также обработка первичных данных. Совместно с д.х.н. Б. А. Колесовым (ИНХ СО РАН, Новосибирск) были интерпретированы данные поляризованных спектров комбинационного рассеяния N-метилглицина при охлаждении. Квантово-химические расчеты относительных энергий упаковки кристаллических структур полиморфных модификаций N,N-диметилглицина были проведены профессором Ярне Старе (Любляна, Словения). Данные ДСК были получены совместно с к.х.н В.А. Дребущаком (ИГМ СО РАН, Новосибирск).

Работа была поддержана базовым финансированием РАН (проект № V.44.3.4 «Влияние гидростатического давления и экстремально низких температур на молекулярные кристаллы»), Программы СО РАН V.44.3. «Химические и физико-химические процессы, структура и свойства веществ в условиях экстремального воздействия физических факторов. Механохимия», а также грантом РФФИ №12-03-31145 «Исследование влияния размера и строения гидрофобных алкильных боковых радикалов и структурообразующих N–H···O водородных связей на фазовые превращения в кристаллах аминокислот в экстремальных условиях».

Апробация работы. Материалы данной диссертации докладывались на различных национальных и международных конференциях:

1. Получение кристаллов N-метилпроизводных глицина и исследование влияния варьирования температуры и давления на их структуры / Е.А. Капустин, В.С. Миньков // Тезисы 51й Международной студенческой конференции, секция “Химия твердого тела”. – 12-16 апреля, 2013. – Новосибирск, Россия;
2. Betaine 0.77-perhydrate 0.23-hydrate and common structural motifs in crystals of amino acids perhydrates / E.A. Kapustin, V.S. Minkov // 21st International Conference on the Chemistry of the Organic Solid State. – August 5-9, 2013. - Oxford, UK - P. 64;
3. Effect of low temperatures on the crystal structures of N-methylated glycines / E.A. Kapustin, V.S. Minkov, E.V. Boldyreva // 28th European Crystallographic Meeting. – August 25-29, 2013. - Warwick, UK. - Acta Cryst. A69, s606;
4. The only hydrogen bond – two ways to build a structure. The role of N–H···O hydrogen bond in crystal structures of N,N-dimethylglycine / E. Kapustin, V. Minkov, E. Boldyreva // 22nd Deutsche Gesellschaft für Kristallographie. – March 17-20, 2014. - Berlin, Germany. - P. 84;
5. Получение кристаллов N-метилпроизводных глицина и исследование влияния варьирования температуры и давления на их структуры / Е.А. Капустин, В.С. Миньков, Е.В. Болдырева // Ежегодная конференция ИХТТМ СО РАН. – 28-29 мая, 2014. – Новосибирск, Россия;
6. Pressure induced phase transitions in glycine derivatives sarcosine and betaine: relative roles of H-bonds, steric repulsion of methyl-groups, and dipole-dipole interactions / E.A. Kapustin, V.S. Minkov, E.V. Boldyreva // International Symposium on the Reactivity of Solids (ISRS-18). – 9-13 June, 2014. – St. Petersburg, Russia. – P. 273;
7. One hydrogen bond – two ways to build a structure. The role of N–H···O hydrogen bonds in crystal structures of N,N-dimethylglycine / E.A. Kapustin, V.S. Minkov, E.V. Boldyreva // International Symposium on the Reactivity of Solids (ISRS-18). – 9-13 June, 2014. – St. Petersburg, Russia. – P. 274;

8. Effect of high pressure on the crystal structures of sarcosine and betaine / E. Kapustin, V. Minkov, E. Boldyreva // 23rd Congress and General Assembly of the International Union of Crystallography. – 5-12 August, 2014. – Montreal, Canada. – Acta Cryst. A70, c272;
9. The Only N–H···O Hydrogen Bond - Two Ways to Build a Structure of Dimethylglycine / E. Kapustin, V. Minkov, E. Boldyreva // 23rd Congress and General Assembly of the International Union of Crystallography. – 5-12 August, 2014. – Montreal, Canada. – Acta Cryst. A70, c550;
10. Effect of pressure on methylated glycine derivatives: relative roles of hydrogen bonds and steric repulsion of methyl groups / E.A. Kapustin, V.S. Minkov, E.V. Boldyreva // 52nd EHPRG Meeting on High Pressure Science and Technology. – 7-12 September, 2014. – Lyon, France. – P. 1;
11. Sarcosine and betaine crystals on cooling – structural motifs unstable at high pressure become stable at low temperatures / E. Kapustin, V. Minkov, E. Boldyreva // 23rd Deutsche Gesellschaft für Kristallographie. – March 16-21, 2015. – Berlin, Germany.

Результаты работы были опубликованы в следующих рецензируемых журналах, включенных в базы данных WoS и Scopus:

1. Kapustin, E.A. Sarcosine and betaine crystals upon cooling: structural motifs unstable at high pressure become stable at low temperatures / E.A. Kapustin, V.S. Minkov, E.V. Boldyreva // Phys.Chem.Chem.Phys. – 2015. – Vol. 17. - P. 3534-3543 (IF=4.5);
2. Kapustin, E.A. One hydrogen bond – two ways to build a structure. The role of N–H···O hydrogen bonds in crystal structures of N,N-dimethylglycine / E.A. Kapustin, V.S. Minkov, J. Stare, E.V. Boldyreva // Cryst. Growth Des. – 2014. – Vol. 14. P. 1851-1864 (IF=4.9);
3. Kapustin, E.A. Oxidative stress of H_2O_2 on N,N-dimethylglycine: formation of perhydrate crystals and more / E.A. Kapustin, V.S. Minkov, E.V. Boldyreva // CrystEngComm – 2014. – Vol. 16. - P. 10165-10168 (IF=4.0);

4. Kapustin, E.A. Effect of pressure on methylated glycine derivatives: relative roles of hydrogen bonds and steric repulsion of methyl groups / E.A. Kapustin, V.S. Minkov, E.V. Boldyreva // Acta Cryst. B – 2014. – Vol. 70. – P. 517-532 (IF=2.2);
5. Minkov, V.S. Betaine 0.77-perhydrate 0.23-hydrate and common structural motifs in crystals of amino acid perhydrates / V.S. Minkov, E.A. Kapustin, E.V. Boldyreva // Acta Cryst. C – 2013. – Vol. 69. – P. 416-420 (IF=0.5).

Глава 1. Литературный обзор

1.1 Введение

Исторически кристаллические аминокислоты всегда рассматривали в качестве биомиметиков – простейших моделей для более сложных биологических систем вроде пептидов и белков. На заре рентгеноструктурного анализа в начале прошлого века исследования кристаллических аминокислот в основном проводились с целью получить информацию о геометрии аминокислоты, чтобы позже использовать ее для уточнения первых кристаллических структур белков. После того как рентгеноструктурный анализ высокого разрешения стал рутиной даже для белков, интерес к изучению аминокислот как индивидульных строительных единиц биополимеров сильно упал. Однако, в последние годы снова наметился интерес к изучению молекулярных кристаллов аминокислот и снова по причине использования аминокислоты как биомиметической модели. Ввиду того, что изучение распределения электронной плотности в белках до сих пор малодоступно из-за экспериментальных трудностей, расчет потенциалов взаимодействия в макромолекулах до сих проводят, используя экспериментальные данные кристаллических аминокислот [13]. Моделирование фермент-субстратных и других специфических взаимодействий, стабилизации конформации активного центра белка также требует валидации экспериментальными параметрами молекулярных кристаллов аминокислот. Фазовые переходы в аминокислотах, вызванные внешним воздействием, могут быть использованы при изучении фолдинга белка. Изучение полиморфизма аминокислот вызвано не только интересом со стороны ученых, но и нормативами со стороны Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (US FDA) [68]. Крайне специфической, но, тем не менее, чрезвычайно важной областью является изучение кристаллических аминокислот в окружающей среде, имитирующей межзвездное пространство [69]. Толчком к развитию этой области исследования послужила публикация о нахождении следов глицина в межзвездной пыли [70]. Использование солей аминокислот в качестве перспективных

пьезоэлектрических и нелинейно-оптических материалов представляет собой отдельную область исследования молекулярных аминокислот [71]. Наконец, в молекулярных кристаллах аминокислот основные структурные мотивы – бесконечные цепочки «голова к хвосту» – схожие по структуре и жесткости с пептидными цепочками, вызывают интерес со стороны ученых в области супрамолекулярной химии и инженерии кристаллов [72].

Исходя из вышеперечисленного, очевидно, что изучение и анализ структур кристаллических аминокислот, их свойств и, особенно, межмолекулярных взаимодействий в кристаллах аминокислот, является актуальным направлением в химии твердого тела.

1.2 Общие сведения об аминокислотах и структурообразующие мотивы в их кристаллах

Аминокислоты – это органические соединения, в молекуле которых одновременно содержатся карбоксильная и амино группы (Рисунок 1.2.1). Благодаря наличию этих групп, молекула аминокислоты может проявлять как основные, так и кислотные свойства. Также их присутствие обуславливает возможность аминокислот существовать в виде цвиттерионов в кристаллическом состоянии, и в растворе. Также характерным свойством обладает боковой фрагмент аминокислоты; он может быть гидрофобным или гидрофильным, нейтральным или заряженным, полярным.

Стоит упомянуть, что α-аминокислоты обладают оптической изомерией, так как при α-атоме углерода могут присутствовать 4 различных заместителя (исключением является простейшая аминокислота глицин, у которой парой заместителей при α-углероде являются атомы водорода).

Рисунок 1.2.1 – Общая структура аминокислот и образование различных форм (катион, цвиттерион, анион).

При рассмотреннии кристаллических структур α-аминокислот, нужно отметить, что каждая межмолекулярная водородная связь N–H···O, связывающая аминогруппу одной молекулы и карбоксильную группу соседней, участвует в образовании протяженных структурообразующих мотивов – бесконечных цепочек «голова к хвосту» (Рисунок 1.2.2).

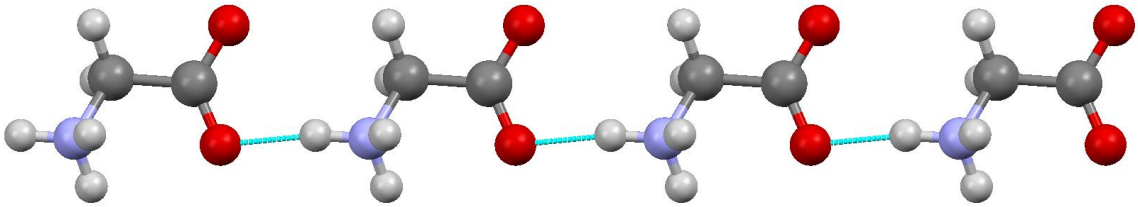

Рисунок 1.2.2 – Прямая цепочка «голова к хвосту» в α-глицине.

Данные цепочки можно разделить на два типа – прямые и зигзагообразные. В прямых цепочках цвиттерионы связаны между собой кратчайшей трансляцией, при этом ориентация цвиттерионов относительно друг друга – строго «голова к хвосту» (Рисунок 1.2.2). В зигзагообразных цепочках цвиттерионы образуют спирали вокруг поворотной оси второго порядка (Рисунок 1.2.3).

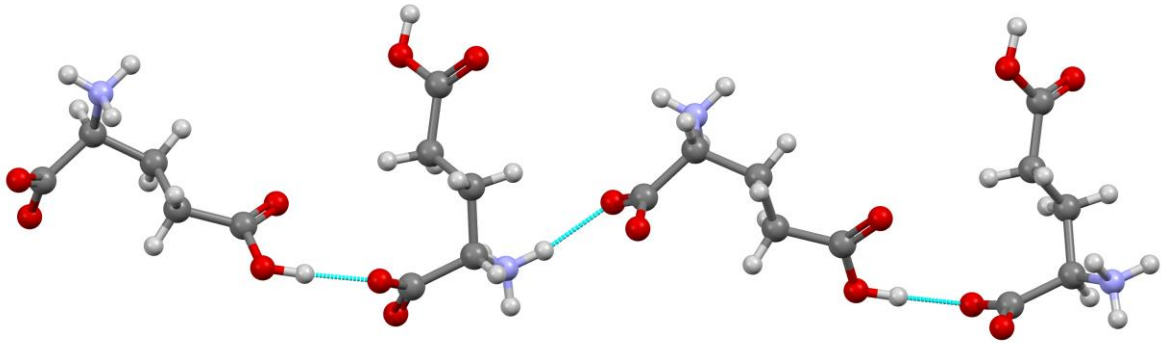

Рисунок 1.2.3 – Зигзагообразная цепочка «голова к хвосту» в DL-глутаминовой аминокислоте.

1.3 Изучение кристаллических аминокислот в нестандартных условиях

На момент написания данной диссертационной работы Кембриджская база данных версии 5.34 [73] содержала кристаллоструктурные данные о более, чем 3500 аминокислот и их солей и различных комплексов, что лишний раз подтверждает актуальность изучения молекулярных кристаллов аминокислот.

В то время как структура глицина, единственной нехиральной аминокислоты, была расшифрована еще в 1939 году [74], определение абсолютной структуры других аминокислот на тот момент развития вычислительных систем являлось нетривиальной задачей. Структура аланина, простейшей хиральной аминокислоты, было расшифрована позже [75]. На данный момент абсолютные структуры всех 20 аминокислот, которые напрямую кодируют генетический код, расшифрованы.

Учитывая необходимость более точного определения геометрических параметров, достаточно много исследований кристаллических аминокислот проводят с помощью нейтронной дифракции. Таким образом, можно изучить возможность нахождения аминокислоты в протонированном состояния в некоторых солях, глубже понять проблему возникновения хиральности в аминокислотах [76], исследовать некоторые очень короткие водородные связи [77] и

проводить топологический анализ распределения электронной плотности в структуре [78]. Также съемка нейтронной дифракции от порошковых образцов при высоком давлении может быть хорошим инструментом для изучения фазовых переходов [79-81].

Анизотропное уточнение структуры обычно является достаточным для большинства задач, связанных с кристаллографией аминокислот, однако топологический анализ распределения электронной плотности позволяет получить более полную информацию как об электронном строении молекулы, так и о слабых взаимодействиях. Впервые этот метод был применен Квиком при исследовании деформационной электронной плотности в α-глицине при 120 K [82]. После этого, в общей сложности были опубликованы более 40 работ по изучению распределения деформационной электронной плотности в молекулярных кристаллах аминокислот. Эти экспериментальные данные обычно используются для сравнения и валидации *ab initio* расчетов кристаллических структур [83-84]. Также были опубликованы работы по изучению эффекта кристаллического поля [85] и распределения динамической электронной плотности как функции от температуры [86]. Наконец, совсем недавно новый метод уточнения анизотропных параметров смещения атомов водорода был использован при уточнении структуры малеата L-фенилаланиниума для более точного моделирования положения водородного атома в очень сильной внутримолекулярной водородной связи O–H···O [87].

Особое место в изучении структур кристаллических аминокислот и межмолекулярных взаимодействий занимает исследование при варьировании внешних воздействий. Наиболее распространенными являются методы с применением понижения температуры и повышения гидростатического давления, что обусловлено сразу несколькими факторами:

i) Оба воздействия изотропны и могут быть количественно описаны;

ii) Имеют различную природу и могут вызывать как различные, так и одинаковые структурные изменения;

iii) Понижение температуры является менее значительным воздействием, нежели повышение гидростатического давления;

iv) Исследования при переменной температуре и давлении чрезвычайно важны при изучении термо- и барофильных форм жизни.

При этом отклик кристаллической структуры молекулярных кристаллов аминокислот может быть совершенно разным:

i) Структура может претерпевать непрерывные анизотропные изменения структурных параметров и непрерывные искажения межмолекулярных взаимодействий;

ii) Структура может претерпевать скачкообразные обратимые и необратимые структурные перестройки (то есть, фазовые переходы), в ходе которых могут изменяться симметрия и объем структуры.

Очевидно, что именно варьирование температуры более распространено в качестве внешнего воздействия. Уже в 1939 году были предприняты попытки систематического изучения искажения водородных связей в некоторых органических молекулярных кристаллах вроде дигидрата щавелевой кислоты [88]. В это же время появились первые работы, посвященные изучению корреляции анизотропного сжатия структуры и ориентации межмолекулярных водородных связей [89]. В настоящее время изучение кристаллов аминокислот при переменной температуре позволяет анализировать объемную сжимаемость структуры, сжимаемость отдельных водородных связей и структурообразующих мотивов, конформационную гибкость отдельных молекулярных фрагментов и стабильность структуры по отношению к фазовым переходам [19].

Фазовые переходы в аминокислотах, вызванные температурой, могут происходить вследствие упорядочения разупорядоченной сульфгидрильной группы в L-цистеине [90] или изменением конформации бокового радикала в DL-цистеине [91]. Совершенно иной тип фазового перехода претерпевают кристаллические рацематы норвалина [39], метионина [40], норлейцина [92]. В этих слоистых структурах при определенной температуре каждый второй молекулярный двуслой смещается вдоль двух наиболее коротких осей элементарной решетки, образуя измененный тип гидрофобных взаимодействий, при том что водородные связи в структуре практически не изменяются (Рисунок 1.3.1).

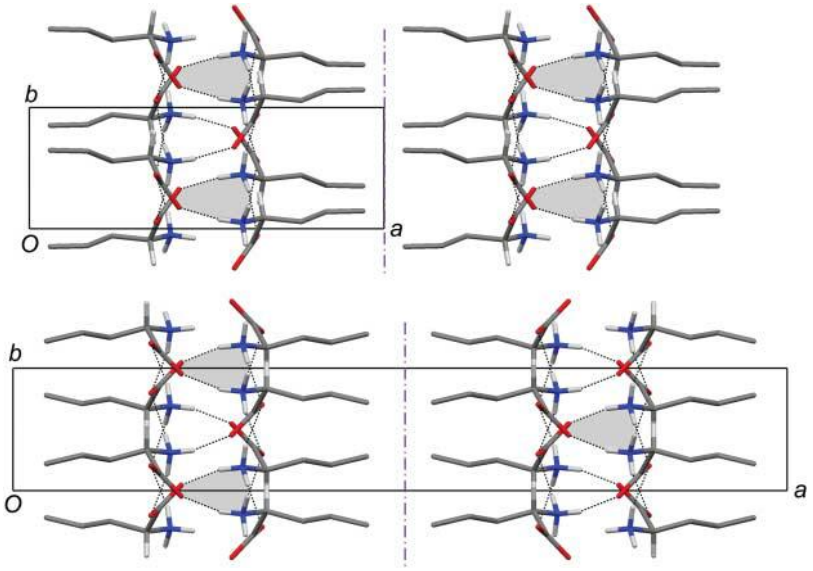

Рисунок 1.3.1 – Схема фазового перехода в DL-норвалине. Вверху: низкотемпературная фаза $P2_1/c$ вблизи −90 °C; внизу: высокотемпературная фаза C2/c вблизи −70 °C [40].

Фазовые переходы в структуре глицина, вызванные варьированием температуры, описаны ниже (см. раздел *Отклик трех полиморфных модификаций глицина на варьирование температуры*).

Анализ корреляции линейной деформации вдоль главных осей эллипсоида деформации и направления основных структурных мотивов в аминокислотах показывает, что при варьировании

температуры направление наименьшего сжатия совпадает с направлением бесконечных цепочек голова к хвосту, тогда как направление наибольшего сжатия коррелирует либо с расположением внутренних пустот в структуре, либо перпендикулярно этим цепочкам [51,53,55-56,93-96].

Структурные изменения в молекулярных кристаллах обычно проявляются гораздо значительнее при повышении гидростатического давления. В то время как сжатие структуры при охлаждении происходит вследствие ангармонизма потенциала парного взаимодействия, повышение давления напрямую смещает центр масс атомов в структуре, уменьшая “свободный объем”. Поэтому, несмотря на экспериментальные трудности, можно анализировать зависимость искажения тех или иных взаимодействий от давления. Катрусяк одним из первых предпринял попытку систематически проанализировать сжимаемость отдельных водородных связей и структурных мотивов при варьировании давления в органических молекулярных кристаллах [97-99].

Фазовые переходы в молекулярных кристаллах α-аминокислот, вызываемые высоким давлением, могут сопровождаться как слабыми изменениями конформации молекул и переключением некоторых водородных связей, так и полной перестройкой структуры. Например, структура L-серина претерпевает фазовый переход вблизи 5.4 и 8.0 ГПа, однако при этом симметрия структуры сохраняется, хотя сетка водородных связей значительно изменяется [19] (Рисунок 1.3.2).

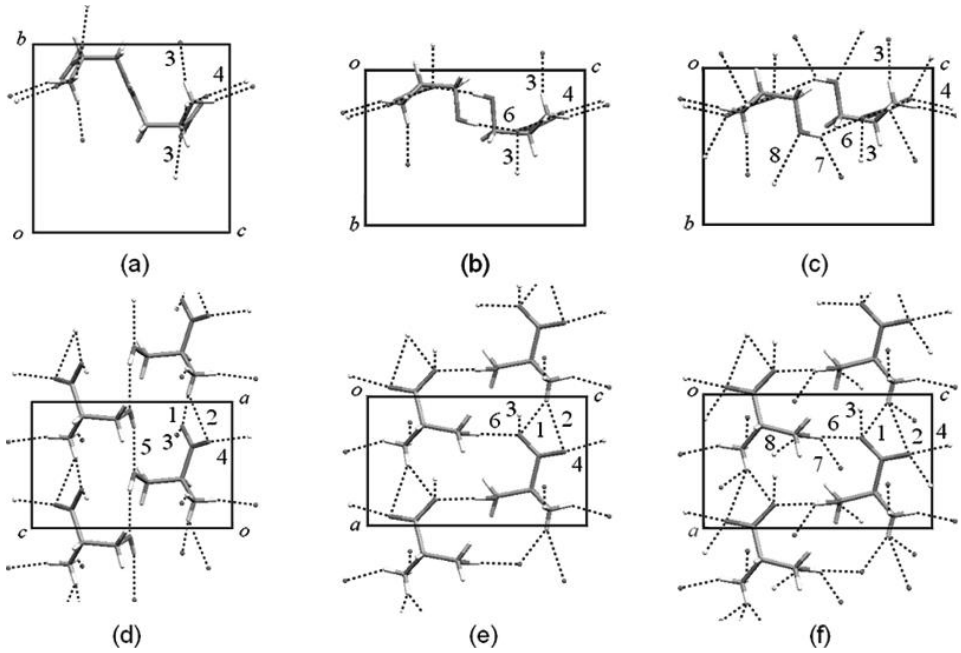

Рисунок 1.3.2 – Фрагменты кристаллической структуры L-серина при нормальных условиях (a, d), вблизи 5.4 ГПа (b, e) и при 8.0 ГПа (c, f) [19].

Полиморфная модификация γ-глицина представляет собой пример, когда структура полностью перестраивается при варьировании давления и монокристальный образец разрушается (см. раздел *Отклик трех полиморфных модификаций глицина на варьирование давления*).

Анализ объемного сжатия структуры белков позволяет получить информацию о динамике отдельных фрагментов структуры при неизобарических процессах [100-101], а значит и о биологической функции этих молекул. Например, в среднем объемная сжимаемость в белках составляет около -1%/ГПа [101-102]. При этом в системах кристаллических аминокислот она значительно выше и составляет около -5%/ГПа [19].

Анализ линейной сжимаемости в молекулярных кристаллах аминокислот и, в частности, бесконечных цепочек, слоев, водородных связей, внутренних пустот важен при анализе динамики белковых структурных фрагментов – спиралей, складок, пустот. Например, разрушение

спиральных структурных мотивов в γ-глицине при повышении давления и образование слоев [103-104] напоминает конформационные изменения в структурах фибриллярных белков вроде коллагена [105]. Сравнение линейной сжимаемости структурных мотивов разных полиморфных модификаций одной и той же кислоты может дать информацию о различии в сжатии пептидных фрагментов разной последовательности [106-108]. Наконец, сжатие внутренних полостей в протеинах обычно можно описать схлопыванием пустот в молекулярных кристаллах аминокислот.

1.4 Межмолекулярные водородные связи в кристаллических аминокислотах

Если говорить о взаимодействиях, реализующихся в молекулярных кристаллах и определяющих кристаллическую структуру, то стоит выделить диполь-дипольные взаимодействия, внутри- и межмолекулярные водородные связи, взамодействие π-систем, гидрофобные взаимодействия. При этом молекулярные водородные связи и ориентационные диполь-дипольные взаимодействия являются направленными взаимодействиями, а, например, гидрофобные – ненаправленными. Энергии данных взаимодействий могут варьироваться от 1 кДж/моль (предел ван-дер-Ваальсовых сил) до 160 кДж/моль (предел ковалентности) [17] (Рисунок 1.4.1).

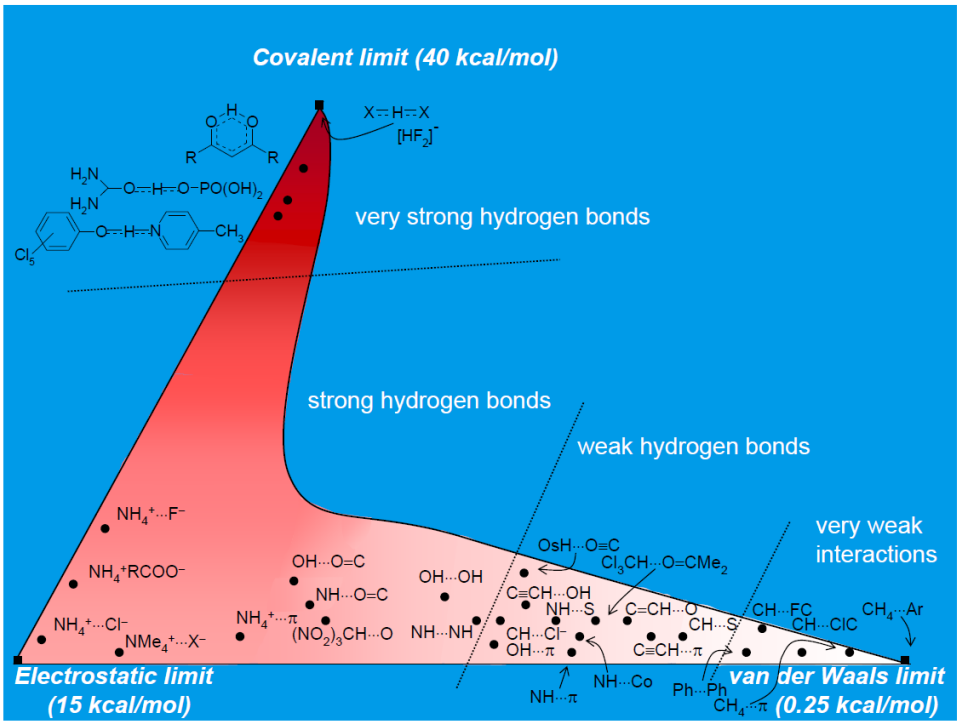

Рисунок 1.4.1 – Распределение нековалентных межмолекулярных взаимодействий по энергиям [17].

В случае молекулярных кристаллов аминокислот именно межмолекулярные водородные связи и ориентационные диполь-дипольные взаимодействия превалируют над остальными межмолекулярными силами и вносят определяющий вклад в энергию упаковки.

Согласно рекомендации Международного союза чистой и прикладной химии IUPAC от 2010 года, водородная связь определяется как связывающее взаимодействие между водородным атомом из молекулы или молекулярного фрагмента D–H, в котором D более электроотрицателен, чем H, и атомом или группой атомов в этой же или другой молекуле. Типичная водородная связь может быть изображена как D–H···Y–Z, где три точки обозначают связь. Группа D–H является донором водорода, а акцептором может быть атом или анион Y, фрагмент, или молекула Y-Z, в которой Y связан с Z. В специфических случаях D и Y могут быть одними и теми же атомами, а расстояния D–H и Y–H могут быть эквивалентны В любом случае, акцептор – электронно-

избыточный фрагмент, такой как, например, неподеленная пара электронов на Y, или π-связанная пара в Y-Z, однако круг акцепторов данными примерами не ограничивается [2].

Обычно водородную связь характеризуют с точки зрения ее геометрических параметров, полученных с помощью рентгеновской или нейтронной дифракции, и энергетических параметров, полученных с помощью спектроскопии. Геометрия связи D–H···Y–Z обычно описывается расстоянием d(D···Y) и углом (D–H···Y)°, если доступны лишь данные рентгеновской дифракции и расстояниями d(D–H) и d(H···Y), если возможно проведение нейтронографии. Принято, что угол (D–H···Y)° варьируется в пределах от 120° до 180°. Очевидно, что чем короче расстояние донор-акцептор и чем ближе угол водородной связи к развернутому, тем сильнее данная водородная связь.

ИК- и КР-спектроскопия являются двумя основными методами оценки энергий водородных связей в структуре. По частоте колебаний, интенсивности и профилю полос мод, относящихся к функциональным группам, образующим водородные связи, можно сделать вывод об энергетических характеристиках отдельных водородных связей. Например, по смещению валентных S–H колебаний в красную область в кристаллических цистеинах можно говорить об упрочнении S–H···S водородных связей [62]. Особенно полезны некоторые эмпирические корреляции между сдвигами частот в КР-спектрах и геометрии водородных связей. Наиболее известны корреляции Новака для связей O–H···O [109] и Гилли для связей N–H···O [110]. Отдельно стоит отметить метод неупругого рассеяния нейтронов, используемый для изучения всех колебаний в структуре, в том числе и запрещенных правилами отбора в колебательных спектрах [111].

Принято описывать зависимость энергии водородной связи от межатомного расстояния в виде потенциала Леннарда-Джонса [17]. Несмотря на то, что в общем случае данное описание

всегда справедливо, потенциал парного взаимодействия водородных связей в молекулярных кристаллах аминокислот должен содержать поправку на диполь-дипольное взаимодействие (то есть, потенциал Штокмайера [112]). Вероятно, более правильным был бы учет размера диполя при описании данного потенциала.

Природа возникновения водородных связей не до конца изучена. Выделяют, по крайней мере, 5 различных компонент водородной связи, которые и определяют ее природу: донор-акцепторное, дисперсионное, электростатическое, поляризационное и обменное взаимодействия [113]. Все составляющие, кроме обменного взаимодействия, повышают энергию водородной связи. Трудно выделить, какая из компонент является превалирующей, особенно в случае слабых водородных связей. Силы электростатических и донор-акцепторных взаимодействий очень сильно зависят от природы атомов, участвующих в образовании водородной связи, а также геометрических характеристик.

Замечательным свойством водородного связывания является возможность образовывать многоцентровые связи сразу с несколькими акцепторами. В этом случае связь называют бифуркационной и обозначают как $D–H\cdots(Y_1Y_{2\ldots})$. Анализ Кембриджской базы данных показывает, что большинство водородных связей в кристаллических аминокислотах являются бифуркационными, причем их количество сильно зависит от заданных геометрических параметров. Автором данной диссертационной работы также были найдены трехцентровые водородные связи (один донор и три акцептора), однако ни одной четырехцентровой, что, вероятно, объясняется стерическими затруднениями.

Другой характерной чертой водородных связей является их кооперативность, то есть возможность образования протяженных цепочек, спиралей, трехмерных сеток с помощью водородных связей. Кооперативный эффект проявляется в выигрыше по энергии при образовании

бесконечных мотивов по сравнению с замкнутыми [114-115]. Для *большинства* кристаллических аминокислот, их сольватов и различных комплексов именно бесконечные мотивы являются структурообразующими.

1.5 Исследование кристаллической структуры глицина

1.5.1 Полиморфизм при нормальных условиях

Еще Бернал в своих опытах по кристаллизации аминокислот из растворов при нормальных условиях обнаружил кристаллы разных типов и предположил, что глицин может кристаллизоваться в трех различных полиморфных модификациях α, β и γ [116]; позже их структуры были расшифрованы и уточнены Иитакой [117-119]. В кристаллической структуре цвиттерион глицина связан межмолекулярными водородными связями N–H···O в бесконечные цепочки «голова к хвосту», которые совершенно по-разному связаны между собой, что и объясняет полиморфизм структуры (Рисунок 1.5.1). В полиморфной модификации α (моноклинная, $P2_1/n$) эти цепочки образуют двойные слои, связанные между собой не межмолекулярными водородными связями, а лишь ван-дер-Ваальсовыми взаимодействиями; в β-глицине (моноклинная, $P2_1$) данные слои связаны между собой в трехмерную сетку водородных связей. Наконец, в структуре γ-глицина (тригональная, $P3_1$) цепочки образуют полярные спирали вдоль оси третьего порядка, которые также связаны между собой в трехмерную сетку водородных связей. Можно ожидать, что разница в кристаллической упаковке полиморфных модификаций проявляется в разных химических и физических свойствах: например, β и γ формы обладают пьезоэлектрическими свойствами [118-119], а α-глицин ведет себя как пироэлектрик вблизи комнатной температуры [120]; также им свойственна различная растворимость и биодоступность [19].

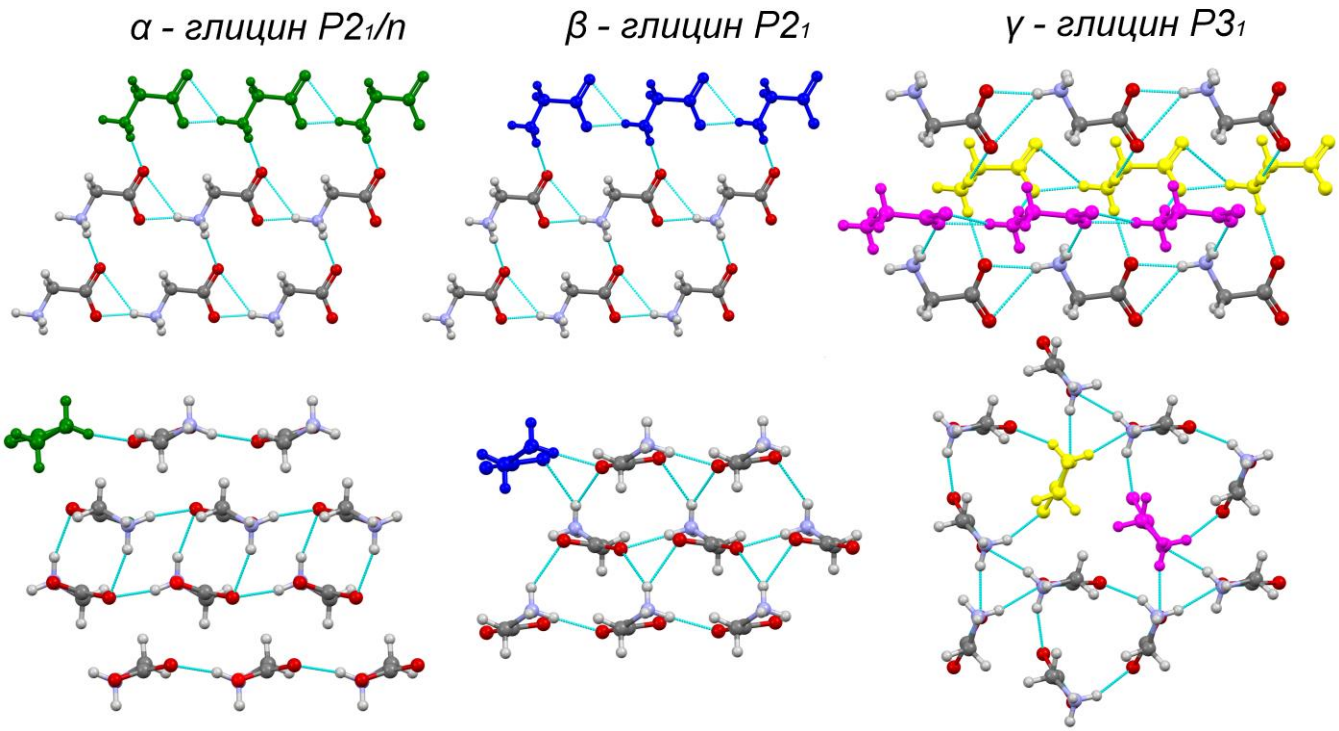

Рисунок 1.5.1 – Кристаллические структуры трех полиморфных модификаций глицина при нормальных условиях. Зеленым, синим, фиолетовым и желтым выделены цепочки «голова к хвосту».

Если рассматривать молекулярную геометрию цвиттерионов глицина в трех полиморных модификациях, то стоит отметить, что их конформации сопоставимы (19.01(9)°, 25.0(1)° и 15.4(4)° для α, β и γ соответственно [51]). Расстояния C–O карбоксильных групп различаются слабо, что свидетельствует о делокализации электронной плотности внутри карбоксильной группы.

В структуре глицина присутствуют три атома водорода аминогруппы, которые способны образовывать межмолекулярные водородные связи N–H···O. Из таблицы 1.5.1 видно, что расстояния донор-акцептор в межмолекулярных водородных связях в структурах практически эквивалентны для трех форм глицина.

Таблица 1.5.1. – Параметры межмолекулярных водородных связей в трех полиморфных модификациях глицина при нормальных условиях [51].

	N1–H4···O1[i]	N1–H3···O2[ii]	N1–H5···O2[iii]	N1–H5···O1[iv]
α – глицин	(i) 1 – x, y ,z	(ii) 1 – x, 2 – y, –z	(iii) x, y, z + 1	(iv) 2 – x, 2 – y, –z
d(*N…O)*, Å	2.8505(10)	2.9516(9)	2.7703(8)	3.0749(10)
β – глицин	(i) x + 1, y ,z	(ii) x, y, z – 1	(iii) 1 – x, y – 0.5, 1 – z	(iv) –x, y – 0.5, 1 – z
d(*N…O)*, Å	2.8509(13)	2.7626(11)	2.9795(15)	2.9785(13)
γ – глицин	(i) –x + y + 1, 1 – x, z – 1/3	(ii) –x + y + 2, –x + 1, z – 1/3	(iii) 1 – x, y – 0.5, z– 1	
d(*N…O)*, Å	2.811(4)	2.976(3)	2.804(3)	

Если говорить об относительной стабильности трех форм глицина, то стоит отметить, что β-глицин является метастабильным при нормальных условиях и спонтанно переходит в α- или γ-формы [60]. При этом термодинамические параметры двух последних полиморфных модификаций достаточно близки, из-за чего трудно однозначно определить, какая форма стабильнее при нормальных условиях [61]. В большинстве работ именно α-глицин относили к стабильной полиморфной модификации при комнатной температуре, давлении и влажности. Однако детальные калориметрические исследования [60-61], в том числе при помощи калориметрии растворения в воде [121], показали, что при нормальных условиях наиболее стабильной является γ-форма, а α-глицин становится более устойчивым при нагревании. Различия в термодинамической стабильности объясняются, прежде всего, различиями слабых межмолекулярных взаимодействий. Величины энергий перехода между полиморфными модификациями достаточно малы, и поэтому легко могут быть получены метастабильные формы. Более того, метастабильные формы могут

сохраняться в течении длительного времени, так как энергетический барьер реорганизации кристаллической структуры значительно выше, нежели выигрыш в потенциальной энергии в ходе превращения.

1.5.2 Отклик трех полиморфных модификаций глицина на варьирование температуры

Несмотря на практически одинаковые конформации цвиттерионов глицина, а также сопоставимые параметры водородных связей, отклик кристаллических структур трех форм глицина на варьирование внешних воздействий, таких как понижение температуры или повышение гидростатического давления, не одинаков. Молекула глицина достаточно жесткая по отношению к варьированию температуры, и вплоть до 10 K торсионные углы молекулы изменяются в пределах 1 °. При этом все водородные связи во всех полиморфных модификациях монотонно сжимаются, что определяет анизотропию сжатия структур в целом. Например, направления наименьшего сжатия в α- и β-глицине коррелирует с направлением бесконечных цепочек «голова к хвосту», образованных с помощью “основных” межмолекулярных водородных связей N–H···O. Более того, обе формы проявляют эффект отрицательного линейного сжатия и расширяются вдоль этих направлений [51,93-95].

Отдельно был проведен подробный анализ динамики изменения атомных параметров смещения трех форм глицина при охлаждении [93-95]. Зависимость данных параметров от температуры вместе с теоретическими расчетами внутренних колебаний молекулы использовались для оценки теплоемкости, энтальпии и энтропии колебаний кристаллической решетки, которые коррелируют с калориметрическими данными, полученными в нашей группе ранее [58-60].

Методами рентгеновской и нейтронной дифракции, а также различными спектроскопическими методами было показано, что структура α-глицина является наиболее стабильной по отношению к варьированию температуры, и не претерпевает никаких фазовых

переходов вплоть до 10 K [93] либо до температуры разложения [59]. Напротив, наиболее стабильная форма при комнатной температуре γ-форма претерпевает при нагревании необратимый фазовый переход в α-глицин [59]; при этом при охлаждении до 10 K кристаллическая структура γ-глицина сохраняется [95]. Наименее стабильная β-форма глицина необратимо переход в α-форму при нагревании до 340 K [59,61], а также претерпевает фазовый переход второго рода в β''-форму при охлаждении до 250 K. Исходя из вышеперечисленных данных, стоит отметить, что относительная стабильность полиморфов глицина при комнатной температуры и при изменении температуры неодинакова: γ > α > β при нормальных условиях и α > γ > β при изменении температуры.

1.5.3 Отклик трех полиморфных модификаций глицина на варьирование давления

Совершенно различный отклик кристаллических структур трех форм глицина наблюдается по отношению к повышению гидростатического давления. Например, кристаллический α-глицин не претерпевает никаких фазовых переходов при повышении давления, как минимум, до 6 ГПа (исходя из дифракционных данных [122-123]) и минимум 23 ГПа, судя по данным КР-спектроскопии [124]. При этом конформация глицина изменяется в пределах 1°, что сопоставимо с изменениями при варьировании температуры. Исключительная стабильность структуры α-глицина объясняется наличием центросимметричных водородносвязанных двойных слоев в структуре. Как было показано, разрушение этого структурного мотива путем введения второго компонента значительно понижает стабильность структуры при высоком давлении (например, со-кристалл глицина и глутаровой кислоты претерпевает фазовый переход уже при 0.1 ГПа [125]). β-Глицин претерпевает обратимый фазовый переход в фазу высокого давления β' вблизи 0.76 ГПа. Важно, что при этом не происходит разрушения монокристального образца и трехмерная сетка водородных связей сохраняется; не происходит и значительного изменения конформации глицина [126]. γ-Полиморфная модификация глицина неустойчива при повышении гидростатического

давления и образует новую форму (пространственная группа Pn) в широком диапазоне давлений. Данный полиморф был обнаружен первоначально нашей группой [127-128] и, независимо, год спустя группой из Эдинбурга [121], причем в публикации нашей группы данный полиморф обозначали как “новая δ-форма”, тогда как вторая группа обозначила его как “ε-глицин”. Данный фазовый переход сильно зависит от скорости изменения давления: при быстром повышении давления трансформация начинается при 2.7 ГПа и полностью не завершается вплоть до 6.5 ГПа, при этом при медленном повышении давления в сочетании с воздействием медленными нейтронами данный фазовый переход происходит уже при 0.8 ГПа [129]. Важно отметить, что изолированные двойные слои фазы высокого давления δ практически идентичны таковым в α-полиморфной модификации (Рисунок 1.5.2).

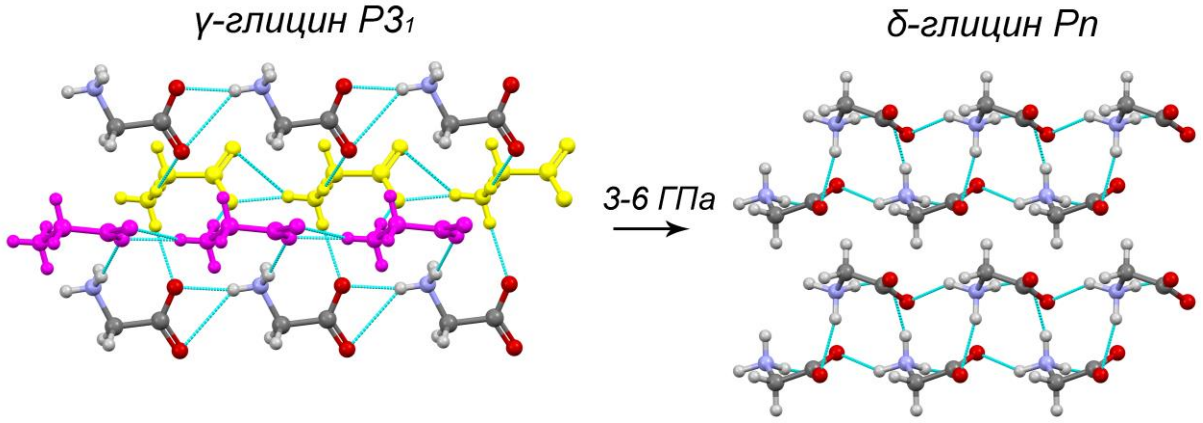

Рисунок 1.5.2 – Схема фазового перехода из γ-глицина в δ-форму.

При этом упаковка данных слоев немного отличается: даже при давлении в 4 ГПа, расстояние между цепочками в слоях α-глицина меньше, чем между самими слоями, тогда как в δ-форме - наоборот. Это может говорить о том, что ориентационные диполь-дипольные взаимодействия между слоями в структуре δ-глицина гораздо сильнее, чем в α-полиморфе. Как и следовало ожидать, структура δ-глицина наименее сжимаема вдоль цепочек голова к хвосту.

Фазовый переход из γ-формы в δ-форму при высоком давлении не является обратимым, и монокристальный образец разрушается в ходе реорганизации структуры [104]. Это объясняется тем, что спирали вокруг оси третьего порядка в γ-глицине разрушаются и слоистая структура δ-полиморфа сохраняется вплоть до разгрузки до 0.6 ГПа, после чего образуется новый полиморф ζ-глицин, который является метастабильным при атмосферном давлении [103].

Важно отметить, что при реорганизации структуры в ходе фазовых переходов в глицине при варьировании давления не происходит изменения торсионного угла основного остова молекулы, что говорит о конформационной жесткости глицина даже при экстремальных нагрузках. При этом, именно искажения межмолекулярных водородных связей N–H···O вносят определяющий вклад в перестройку структуры. Например, в ходе фазового перехода в β-глицине происходят скачкообразные изменения энергии водородных связей, что было изучено с помощью КР-спектроскопии [126]. Смещение полос валентных колебаний в высокочастотную область при повышении давления говорит об упрочнении взаимодействий трехмерной сетки водородных связей в ходе нагрузки (Рисунок 1.5.3).

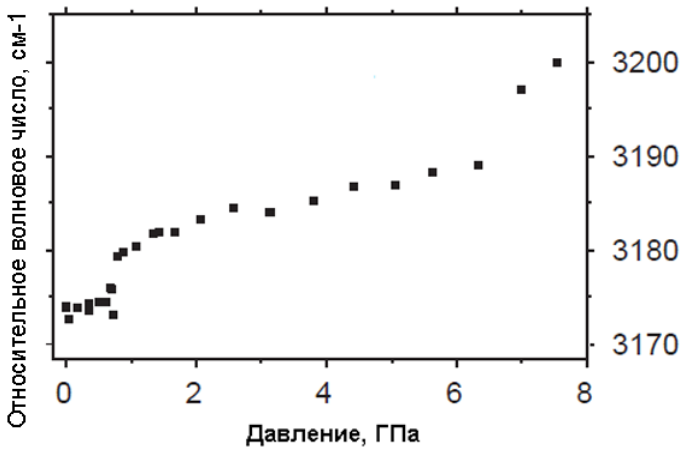

Рисунок 1.5.3 – Смещение полос валентных колебаний N-H при повышении давления в β-глицине.

Иногда варьирование давление может приводить к образованию бифуркационной водородной связи. Так, в ходе фазового перехода в β-глицине межмолекулярная связь N–H···O становится трехцентровой. Интересно также немонотонное сжатие водородных связей в данном полиморфе в ходе нагрузки до фазового перехода (Рисунок 1.5.4, а). Анализ изменения расстояния донор-акцептор в γ-глицине показывает, что до фазового перехода связи монотонно сжимались, однако уже в δ-глицине (фазе высокого давления), они изменяются слабо (Рисунок 1.5.4, б), причем при последующем уменьшении давления для этих водородных связей характерен сильный гистерезис.

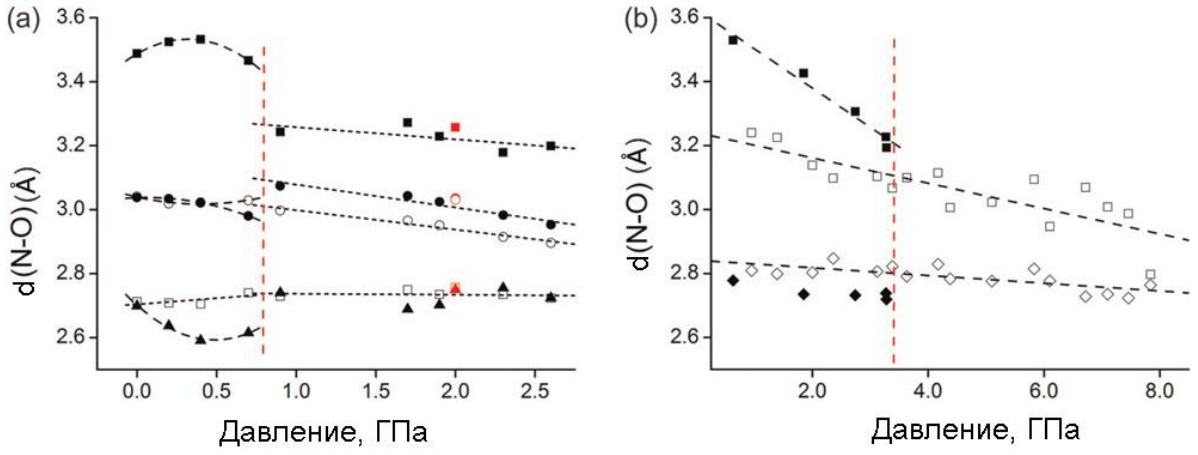

Рисунок 1.5.4 – Изменение расстояний донор-акцептор водородных связей N–H···O от давления в β-глицине (а) и γ-глицине (б). Пунктирной линией указаны области фазовых переходов [23].

1.5.4 Исследование основной и дополнительных водородных связей

Известно, что в газовой фазе молекулы глицина находятся в протонированном состоянии, что подтверждается как экспериментальными данными газовой электронографии [130-131] и колебательной спектроскопии [132], так и теоретическими расчетами [133]. Более того, в газовой фазе нахождение молекулы в цвиттерионом состоянии не соответствует минимуму свободной энергии [134]. Поэтому образование цвиттерионов в кристаллической структуре глицина должно

сопровождаться образованием “основной” межмолекулярной водородной связи N–H···O в ходе миграции протона с COOH группы одной молекулы к NH_2 группе другой молекулы. Ранее методом ИК-спектроскопии при 9 K было показано, что в случае глицина, N-метилглицина и N,N-диметилглицина миграция протона приводила к образованию цвиттериона из протонированной молекулы непосредственно в твердой фазе, при этом остальные межмолекулярные взаимодействия также играют важную роль в механизме переноса протона [64]. Именно это обстоятельство отличает “основную” водородную связь N–H···O от “дополнительных”, образование которых не включает в себя перенос протона от карбоксильной группы одной молекулы к аминогруппе соседней.

В ходе записи поляризованных КР-спектров вдоль направлений “основной” и “дополнительных” водородных связей N–H···O в трех формах глицина и кристаллах L- и DL-аланина было обнаружено возникновение самолокализованного состояния колебаний N–H···O, то есть сопряжение внутренних валентных N–H колебаний и внешних N···O колебаний [57]. Стоит отметить, что данное сопряжение проявлялось лишь в направлении бесконечных цепочек, связанных “основной” водородной связью.

Важной особенностью “основной” связи является то, что смещение окружающих молекул сильно влияет на сродство к протону положительно заряженной аминогруппы и отрицательно заряженной карбоксильной группы, а значит и на положение атома водорода в водородной связи. На рисунке 1.5.5 изображены водородные связи в кристаллической структуре α-глицина при нормальных условиях (“основная” водородная связь выделена темно-синим цветом, “дополнительные” – зеленым). При “выключении” одной из “дополнительных” водородных связей миграции протона не происходит. В экстремальном случае “выключение” всех “дополнительных” водородных связей должно приводить к сдвигу позиции протона в “основной” связи с

аминогруппы на карбоксильную. В результате, образования водородной связи не происходит, и молекула глицина находится в протонированном состоянии.

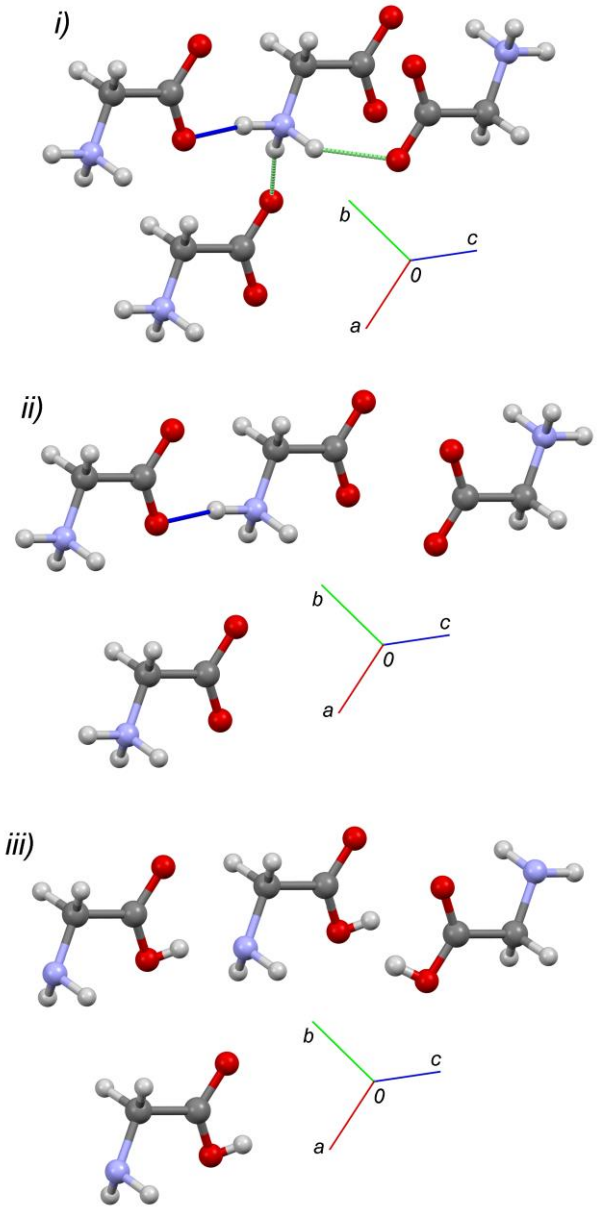

Рисунок 1.5.5 – “Основная” (темно-синим) и “дополнительные” (зеленым) водородные связи в α-глицине (i); исключение “дополнительных” водородных связей (ii); перенос протона в “основной” водородной связи и образование протонированных молекул (iii).

1.5.5 Заключение

Проведенный обзор литературы показывает, что водородные связи вносят определяющий вклад в упаковку кристаллических структур аминокислот, а бесконечные цепочки «голова к хвосту», образованные связями N–H···O между амино и карбоксильной группами аминокислоты, являются структурообразующими.

Литературные данные об исследованиях полиморфных модификаций глицина при варьировании температуры и давления говорят о том, что именно перестройка водородных связей N–H···O определяет структурные изменения в ходе фазовых переходов. Следует добавить, что наблюдение таких превращений совместно методами монокристальной рентгеновской дифракции и поляризационной КР-спектроскопии зарекомендовало себя как мощный инструмент исследования кристаллических структур.

До сих пор не было описано никаких систематических исследований сравнительной роли «основных» и «дополнительных» межмолекулярных водородных связей в формировании кристаллов аминокислот и в отклике этих структур на изменение температуры и давления. Мы решили провести такое сравнительное исследование на примере изучения кристаллических структур N-метилпроизводных глицина и их отклика на изменение температуры и давления методами монокристальной рентгеновской дифракции и поляризационной КР-спектроскопии, последовательно, одну за другой «выключая» N–H···O водородные связи за счет метилирования аминогруппы по одной, двум и всем трем позициям.

Глава 2. Экспериментальная часть

2.1 Реактивы, использованные в работе

Для получения образцов, подходящих для монокристальных дифракционных и КР-спектроскопических экспериментов, были использованы следующие товарные реактивы: N-метилглицин (Sigma-Aldrich, х.ч. ≥ 98.0%), N,N-диметилглицин (Sigma-Aldrich, х.ч. ≥ 99.0%), N,N,N-триметилглицин (Sigma-Aldrich, х.ч. ≥ 99.0%), изопропиловый спирт (х.ч.), метиловый спирт (х.ч.), тяжелая вода D_2O (≥ 99.9%), дистиллированная вода, 30% раствор пероксида водорода (х.ч.), перфторполиэфирное масло LV CryoOil фирмы MiTeGen. Для приготовления жидкостей, передающих гидростатическое давление в наковальнях типа Almax-Boehler использовались н-пентан (Реахим, х.ч.), 2-метилбутан (Sigma-Aldrich, х.ч.), изопропиловый спирт (Реактив, х.ч.).

2.2 Выращиванние монокристаллических образцов

Призматические бесцветные монокристаллы N-метилглицина (саркозина) были выращены из насыщенного водного раствора коммерческого образца медленным испарением при комнатной температуре. Кристаллы были устойчивы на воздухе в течение длительного времени, не показывая признаков разложения либо образования гидратов. Кристаллы саркозина, дейтерированного по амино группе были получены перекристаллизацией насыщенного раствора коммерческого образца в тяжелой воде D_2O в расчете на 95% изотопный обмен.

Кристаллы N,N-диметилглицина были получены двумя принципиально разными способами. Безводный монокристаллический образец ромбического полиморфа N,N-диметилглицина был получен, используя методику, описанную в литературе [135]. Коммерческий реактив оказался гидратом, поэтому изначально был измельчен и помещен в вакуумную установку для сушки. Условия сушки были несколько мягче условий сублимационного процесса: образец выдерживали в течение 20 часов при температуре 358 K и давлении в 15 мбар (1 бар = 10^5 Па). После сушки

выпавшие хорошо ограненные бесцветные монокристаллы блочной формы были найдены на поверхности холодной части установки. Безводный монокристаллический образец моноклинного полиморфа N,N-диметилглицина был получен из насыщенного раствора просушенного образца в метаноле медленным испарением при комнатной температуре. Растворитель предварительно выдерживали под магнием с последующим разделением метилатов магния перегонкой. Осушенный метанол хранился с молекулярными ситами типа цеолита. Отдельно отметим, что в результате перекристаллизации коммерческого образца в растоворе метанола получали образцы безводного моноклинного N,N-диметилглицина, но гораздо менее качественные.

Бесцветные монокристаллы N,N,N-триметилглицина (бетаина) были получены перекристаллизацией насыщенного раствора коммерческого образца в метаноле. Приготовленный при 323 K раствор медленно охладили до комнатной температуры, а потом хранили несколько дней в холодильнике при ~275 K.

Стоит обратить внимание на то, что в отличие от саркозина кристаллы N,N-диметилглицина и бетаина крайне чувствительны к наличию примесей воды или перекиси. Например, N,N-диметилглицин может образовывать полугидрат N,N-диметилглицин вследствие поглощения следов воды из атмосферы [135]; то же самое касается бетаина [136]. Автором диссертационной работы были также получены образцы пергидратов N,N-диметилглицина перекристаллизацией насыщенного раствора коммерческого образца в пергидроле [137] и бетаина перекристаллизацией насыщенного раствора коммерческого образца в изопропаноле, содержащего примесь перекиси [138]. Для саркозина структуры гидратов либо пергидратов неизвестны, исходя из данных Кембриджской базы данных версии 5.34 [73].

По этой причине все полученные образцы, кроме саркозина, после извлечения из маточного раствора или вакуумной установки немедленно покрывали тонким слоем масла CryoOil

непосредственно перед проведением дифракционных экспериментов. В случае спектроскопических экспериментов, образцы быстро извлекали из раствора или установки и помещали в криостат (и вакуумировали) или в ячейку высокого давления. Использование масла было недопустимо из-за сильной флоуресценции.

2.3 Оборудование для экспериментов при варьировании температуры и давления

В случае дифракционных экспериментов для изменения температуры образцов использовались кулеры 700-series Oxford Cryostreams, которым был оснащен монокристальный рентгеновский дифрактометр IPDS II фирмы STOE и Oxford Cryosystems, которым оснащался монокристальный рентгеновский дифрактометр Gemini Ultra фирмы Oxford Diffraction. Данные кулеры способны охлаждать образец до ~ 100 K (охлаждающий агент – жидкий азот), а ошибка измерения температуры составляет ~0.1 K.

При проведении КР-спектроскопических измерений при изменении температуры использовался гелиевый криостат ST-500 фирмы Janis, которым был оснащен КР-спектрометр Lab-Ram HR производства Horiba Jobin Yvon. Данный криостат способен поддерживать температуру образца в интервале 5 – 300 K, используя жидкий гелий в качестве охлаждающего агента. Температура определялась с помощью контроллера Lake Shore 325 с ошибкой определения в ~0.5 K, однако реально температура образца могла отличаться от измеренной из-за нагревания образца от излучения. Для прозрачного кристалла такая ошибка могла достигать 4 – 5 K. Перед тем как загрузить образец в криостат, кристалл оборачивали в фольгу из индия и помещали в углубление подложки, изготовленной из латуни, при этом верхняя грань оставалась доступна для излучения. Таким образом улучшался контакт между образцом и подложкой.

Дифракционные и спектроскопические эксперименты при варьировании давления были выполнены с использованием ячейки с алмазными наковальнями типа Boehler-Almax [139] фирмы

Almax Industries. Особенность ячейки в том, что она оснащена алмазами с низким уровнем флюоресценции, а значит – пригодна для КР-спектроскопических экспериментов. Другими преимуществами являются высокий угол раскрытия в 80 ° и простота использования (ячейку не нужно юстировать на параллельность алмазов после серии экспериментов). На рисунке 2.3.1 представлена принципиальная схема устройства ячейки высокого давления.

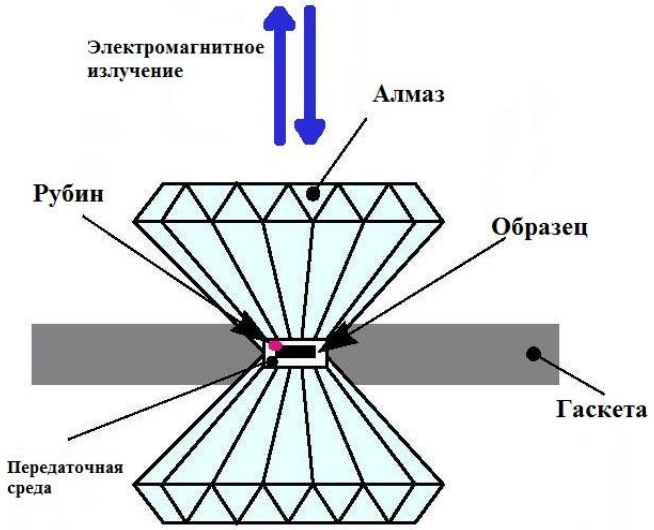

Рисунок 2.3.1 – Принципиальная схема устройства ячейки высокого давления.

Среди недостатков данной конструкции стоит отметить сложность регулировки давления в области давлений ниже 1 ГПа, а также возможность лишь пошагово, но не непрерывно повышать давление, что осложняет проверку воспроизводимости результатов.

2.4 Сбор дифракционных данных, расшифровка и анализ кристаллических структур при варьировании температуры и давления

Исследования влияния варьирования температуры на кристаллические структуры саркозина, моноклинной полиморфной модификации N,N-диметилглицина (ДМГ-2) и бетаина проводили методом рентгеновской монокристальной дифракции на дифрактометре IPDS II фирмы

Stoe, оснащенном рентгеновской трубкой с молибденовым излучением Mo Kα, λ = 0.71073 Å, графитовым монохроматором, коллиматором в 0.5 мм и детектером типа image plate.

Сбор данных и расшифровку структур проводили изначально при температуре 295 K, а также в диапазоне от 275 K до 100 K с шагом по температуре в 25 K. Для сбора данных, определения и уточнения параметров ячейки, обработки первичных данных использовались программные пакеты X-AREA и X-RED [140]. Кристаллические структуры были решены прямыми методами в SHELXS и уточнены в SHELXL [141]. При расшифровке и анализе структур использовали графические оболочки X-STEP [142] и OLEX2 [143]. Все неводородные атомы были уточнены анизотропно. В структуре бетаина все атомы водорода были уточнены по разностному Фурье-синтезу в изотропном приближении. В структуре ДМГ-2 таким способом были уточнены все водородные атомы, кроме метильных групп. В саркозине лишь атомы водорода, связанные с атомом азота, были уточнены по разностному Фурье-синтезу в изотропном приближении. Все остальные атомы водорода в структурах ДМГ-2 и саркозина были поставлены в геометрически рассчитанные позиции и уточнены в модели наездника с расстояниями C–H в 0.98 Å и 0.97 Å для метильных и метиленовых групп соответственно. Термические параметры всех водородных атомов были заданы как $U_{iso}(H) = 1.2\ U_{eq}$(соответствующий неводородный атом), кроме атомов водорода терминальных метильных групп – $U_{iso}(H) = 1.5U_{eq}(C)$. Для визуализации и инспектирования кристаллических структур использовалась программы Mercury [144] и PLATON [145]. Эллипсоиды сжатия для кристаллических структур был рассчитаны, используя программный пакет PASCal [146]. Диаграммы распределения внутренних пустот в структурах были созданы в программе Mercury и отображены с шагом сетки в 0.1 Å. Данные, отображающие параметры кристаллической структуры и параметры уточнения при варьировании температуры для саркозина, моноклинного полиморфа N,N-диметилглицина, бетаина, представлены в таблицах 1, 2, 3, соответственно, в Приложениях.

Исследования влияния варьирования температуры на кристаллическую структуру ромбической полиморфной модификации N,N-диметилглицина (ДМГ-1) проводили методом рентгеновской монокристальной дифракции на дифрактометре Gemini Ultra R фирмы Oxford Diffraction, оснащенного рентгеновской трубкой с молибденовым излучением Mo Kα, λ = 0.71073 Å, графитовым монохроматором, коллиматором в 0.3 мм и детектером типа CCD.

Сбор данных и расшифровку структур проводили изначально в диапазоне от 250 K до 100 K с шагом по температуре в 25 K и при обратном нагревании при температурах 225, 250, 275, 295 K. Во время охлаждения ДМГ-1 претерпел фазовый переход ДМГ-1 (Pbca) ↔ ДМГ-1' ($P2_1/b$) вблизи ~200 K. Кристаллическая структура ДМГ-1' была уточнена в нестандартной группе симметрии с углом моноклинности α для сопоставления ДМГ-1 со структурой низкотемпературной фазы. Переход был обратимым и сопровождался немероэдрическим двойникованием. При последующем охлаждении после фазового перехода количество рефлексов, относящихся к самому большому домену, уменьшалось из-за увеличения угла моноклинности. При этом двойникование не вызывало фрагментации кристалла. При обратном нагревании обратимый фазовый переход происходил также вблизи 200 K и двойникование исчезало; параметры кристаллической решетки были практически эквиваленты тем, что были определены при охлаждении в точках 225 и 250 K (ошибки не превосходили стандартного отклонения). Из-за того, что было найдено сразу несколько доменов и нельзя было корректно уточнить интенсивности пересекающихся рефлексов, закон двойникования не был применен при уточнении структуры; структура определялась и уточнялась по рефлексам, относящимся к самому большому домену. Для сбора данных, определения и уточнения параметров ячейки, обработки первичных данных использовалась программа CrysAlisPro [147]. Все неводородные атомы были уточнены анизотропно. До фазового перехода все водородные атомы были уточнены по разностному Фурье-синтезу в изотропном приближении с термическими параметрами $U_{iso}(H) = 1.2\ U_{eq}$(соответствующий неводородный атом), кроме

атомов водорода терминальных метильных групп – $U_{iso}(H) = 1.5U_{eq}(C)$. Из-за ухудшения качества данных в ходе двойникования после фазового перехода в структуре ДМГ-1' все водородные атомы были поставлены в геометрически рассчитанные позиции и уточнены в модели наездника с расстояниями C–H = 0.98 Å, C–H = 0.97 Å и N–H = 0.89 Å для метильных, метиленовых и аминогрупп, соответственно. Данные, отображающие параметры кристаллической структуры и параметры уточнения при варьировании температуры для ромбического полиморфа N,N-диметилглицина, представлены в таблице 4 в Приложениях.

Структурные данные для структур N-метилпроизводных глицина при варьировании температуры были занесены в виде CIF файлов в Кембриджскую базу данных с номерами 1004185-1004193 для саркозина, 978985-978993 для ДМГ-1, 978975-978983 для ДМГ-2 и 1004194-1004202 для бетаина.

Исследования влияния варьирования давления на кристаллическую структуру саркозина и бетаина проводили методом рентгеновской монокристальной дифракции на дифрактометре Gemini Ultra R фирмы Oxford Diffraction, оснащенного рентгеновской трубкой с молибденовым излучением Mo Kα, λ = 0.71073 Å, графитовым монохроматором, коллиматором в 0.3 мм и детектером типа CCD. Ячейка высокого давления была установлена таким образом по отношению к первичному пучку, чтобы разница интенсивностей между рефлексами, измеренными в определенной позиции (φ, ω и κ) и обратной к ней по отношению к первичному пучку, была незначительной. Рефлексы от образца, перекрывающиеся с рефлексами от алмазов или порошковыми кольцами от металла гаскеты, были исключены вручную. Для сбора данных, определения и уточнения параметров ячейки, обработки первичных данных использовалась программа CrysAlisPro [147]. Програмный пакет Absorb 6.0 использовался для коррекции поглощения излучения алмазными наковальнями [148]. Кристаллические структуры были решены

прямым методом в SHELXS и уточнены в SHELXL: структурная модель, уточненная для предыдущей точки по давлению, использовалась как начальная модель для следующей. Программа OLEX2 использовалась для мониторинга качества структурной модели.

Сбор данных и расшифровку структуры саркозина проводили при повышении давления до 3.7 ГПа и при обратном понижении при 3.4, 2.5 и 1.8 ГПа. В середине эксперимента при 1.8 ГПа дифракционные картины значительно ухудшились, и последующее понижение давления до 1.1 ГПа привело к фазовому переходу, после которого монокристалл перешел в порошкообразное состояние. В случае бетаина структурные данные были собраны только при повышении давления так как кристалл распался на несколько фрагментов вблизи ~5 ГПа и далее съемка была невозможной. К сожалению ни для ромбического, ни для моноклинной полиморфных модификаций N,N-диметилглицина сбор данных при высоких давлениях не был возможен из-за того, что кристаллы начинали разрушаться сразу же после закрытия ячейки высокого давления (~0.25 ГПа), вероятно, из-за фазового перехода.

Во всех кристаллических структурах саркозина и бетаина при варьировании давления на анизотропные параметры смещения неводородных атомов были наложены ограничения, чтобы уменьшить разницу их U^{ij} компонент, однако соответствующие изотропные U параметры были найдены произвольным образом (инструкция ISOR применялась к атомам O1, O2, N1, C1, C2, C3, C4 в бетаине для ограничения анизотропных параметров смещения при всех давлениях; инструкции ISOR и SIMU применялись к атомам C1, C2, C3 со значениями по умолчанию в саркозине при некоторых давлениях). Все водородные атомы в саркозине и бетаине были поставлены в геометрически рассчитанные позиции и уточнены в модели наездника с соответствующими расстояниями между водородными и неводородными атомами и термическими параметрами. Также была уточнено проворачивание $–N–(CH_3)_3$ фрагмента вокруг связи C2–N1, что

приводит к потере плоскости зеркальной симметрии цвиттериона. При н.у. и при давлении в 0.8 ГПа уточнение структуры без зеркальной плоскости в подгруппе $Pn2_1a$ не влияло на симметрию цвиттериона (аналогично Pnma), однако при более высоких давлениях структура не могла быть уточнена в группе $Pn2_1a$ из-за сильного ухудшения качества структурных данных. Данные, отображающие параметры кристаллической структуры и параметры уточнения при варьировании давления для саркозина и бетаина, представлены в таблицах 5, 6 соответственно в Приложениях.

2.5 Запись поляризованных и неполяризованных КР-спектров при варьировании температуры и давления

Запись спектров комбинационного рассеяния для всех образцов проводили с помощью КР спектрометра Lab-Ram HR фирмы Horiba Jobin Yvon, оснащенного детектором CCD-2048x512, микроскопом Olympus BX41 и Ar^+ лазером с длиной волны 488 нм и спектральным разрешением 2 $см^{-1}$.

Для монокристальных образцов саркозина были записаны неполяризованные КР-спектры при 295 K, в диапазоне от 280 до 20 K с шагом по температуре в 20 K, а также при 5 K. Дополнительно при 295 K была проведена запись неполяризованного КР-спектра от монокристалла дейтерированного по аминогруппе сакрозина. Для монокристальных образцов бетаина и двух полиморфных модификаций N,N-диметилглицина были записаны поляризованные КР-спектры в промежутке температур от 300 до 20 K, а также при 10 и 5 K. Отдельно были записаны неполяризованные спектры для сравнения со спектрами при варьировании давления.

Для всех записанных поляризованных КР-спектров направления векторов падающего и рассеяного излучения совпадают попарно с направлением кристаллографических осей образцов. Таким образом, КР-спектры от монокристальных образцов были записаны в aa-, bb-, cc-

поляризациях, где первый символ означает направление вектора падающего света, второй – вектора рассеянного света.

Запись спектроскопических данных при варьировании гидростатического давления проводилась для саркозина, обоих полиморфов N,N-диметилглицина и бетаина. Таким образом, для саркозина неполяризованные КР-спектры были записаны при повышении давления от 10^{-4} ГПа (1 атм) до 6.2 ГПа и при обратном понижении со средним шагом по давлению в ~0.3-0.4 ГПа, используя смесь н-пентана/2-метилбутана (1:1) в качестве жидкости, передающей давление. Дополнительно были записаны неполяризованные спектры при повышении давления от 10^{-4} ГПа (1 атм) до 3.1 ГПа и обратном понижении с таким шагом, однако используя изопропанол в качестве передаточной жидкости. Также были сняты КР-спектры саркозина в ходе съемки дифракционных картин. Для бетаина неполяризованные КР-спектры были записаны при варьировани давления от 10^{-4} ГПа до 5.8 ГПа, используя смесь пентана/изопентана. Для ДМГ-1 и ДМГ-2 запись КР-спектров проводили в диапазоне давлений от 10^{-4} ГПа до 5.7 ГПа и 5.5 ГПа соответственно, используя смесь пентана/изопентана. Использование изопропанола в качестве жидкости, передающей давление, имеет сразу несколько преимуществ перед смесью пентана/изопентана: более простая загрузка ячейки из-за высокой температуры кипения; слабое проявление полос колебаний С–Н в области 2900-3300 $см^{-1}$, а также более простой контроль варьирования давления до 1 ГПа. Однако, из-за перекристаллизации и образования пергидратов N,N-диметилглицина и бетаина изопропанол использовали лишь при исследовании кристаллических образцов саркозина.

Глава 3. Сравнительный анализ кристаллических структур N-метилпроизводных глицина при нормальных условиях

В данной главе приводится сравнительный анализ кристаллических структур N-метилглицина (саркозина), ромбической (ДМГ-1) и моноклинной (ДМГ-2) полиморфных модификаций N,N-диметилглицина и N,N,N-триметилглицина (бетаина) при нормальных условиях. В частности, рассматриваются геометрические характеристики молекул и межмолекулярных взаимодействий, молекулярные упаковки в этих структурах, предполагаемые структурообразующие мотивы. В конце главы кратко описываются структуры кристаллогидратов и кристаллопергидратов N,N-диметилглицина и N,N,N-триметилглицина.

Кристаллическая структура саркозина была впервые расшифрована на основании анализа монокристальных дифракционных данных, собранных при 135 K, в 1989 году [149]; позже она была детально изучена при 100 K, вплоть до анализа распределения электронной плотности [150]. Также была расшифрована структура дейтерированного по метильной группе аналога [CD_3]-саркозина при нормальных условиях [151]. В ходе поиска новых материалов с пьезоэлектрическими свойствами были синтезированы и расшифрованы структуры различных кристаллических солей саркозина, в которых саркозин присутствует в различных формах. Например, в случае сильных неорганических кислот (азотной, соляной, бромоводородной, йодоводородной, хлорной, тетрафторборной, гексафторокремниевой, метансульфоновой кислот), в кристаллах одновременно присутствуют молекулы саркозина, находящиеся в цвиттерионной и протонированной формах [152-156]. В случае слабых кислот саркозин может находиться в структурах как в виде только цвиттериона (эллаговая, теллуровая, L-аскорбиновая, пиромеллитовая кислоты [157-159]), так и только в протонированной форме (малеиновая и ортофосфорная кислоты [160-161]). Важно, что несмотря на то, что предшественник саркозина глицин образует три полиморфных модификации при нормальных условиях, на сегодняшний день

другие полиморфные модификации саркозина не обнаружены (на основании Кембриджской базы данных версии 5.34 [73]).

Саркозин кристаллизуется в ромбической сингонии в нецентросимметричной пространственной группе симметрии $P2_12_12_1$ с одним цвиттерионом в независимой части и четырьмя цвиттерионами в элементарной ячейке. На рисунке 3.1.1 изображен цвиттерион саркозина и приведена нумерация неводородных атомов, используемая в данной работе.

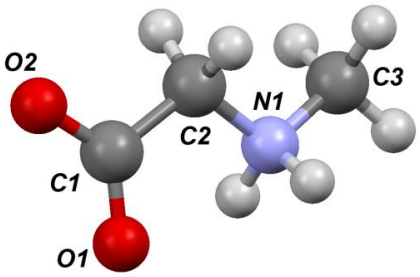

Рисунок 3.1.1 – Цвиттерион саркозина в независимой части элементарной ячейки кристаллической структуры.

Кристаллическая структура ромбической полиморфной модификации N,N-диметилглицина впервые была расшифрована в 2012 году [135]. В ходе выполнения данной работы была также получена и расшифрована кристаллическая структура моноклинной полиморфной модификации [162]. Автором диссертационной работы были также получены кристаллы и расшифрованы структуры гидрата и пергидрата N,N-диметилглицина и его окисленного аналога N-гидрокси-N,N-диметилглицина [137]. Ромбическая полиморфная модификация N,N-диметилглицина (здесь и далее ДМГ-1) кристаллизуется в центросимметричной пространственной группе *Pbca* с двумя цвиттерионами в независимой части (16 цвиттерионов в элементарной ячейке). Моноклинная полиморфная модификация N,N-диметилглицина (здесь и далее ДМГ-2) кристаллизуется в центросимметричной пространственной группе $P2_1/n$ также с двумя цвиттерионами в независимой

части (8 цвиттерионов в элементарной ячейке). На рисунке 3.1.2 изображены цвиттерионы A и B в независимой части кристаллической структуры N,N-диметилглицина.

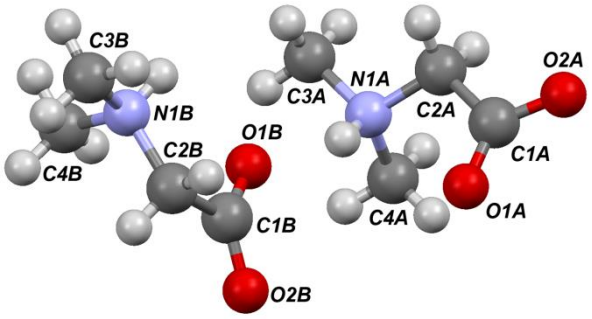

Рисунок 3.1.2 – Цвиттерионы A и B N,N-диметилглицина в независимой части элементарной ячейки кристаллической структуры.

Объем элементарной ячейки ДМГ-1 в два раза больше, чем ДМГ-2, так же как и количество цвиттерионов в элементарной ячейке. При нормальных условиях, плотности двух форм составляют 1.301 и 1.287 г см$^{-3}$ для ДМГ-1 и ДМГ-2, соответственно.

Кристаллическая структура бетаина была впервые расшифрована в 1999 году при 298 K [163]. Так же как для N,N-диметилглицина, были получены и расшифрованы структуры гидрата и пергидрата бетаина [136,138]. Сам безводный бетаин кристаллизуется в виде цвиттериона в центросимметричной пространственной группе *Pnma* (4 цвиттериона в элементарной ячейке). Бетаин, как и саркозин, не образует полиморфных модификаций при нормальных условиях. На рисунке 3.1.3 изображен цвиттерион бетаина.

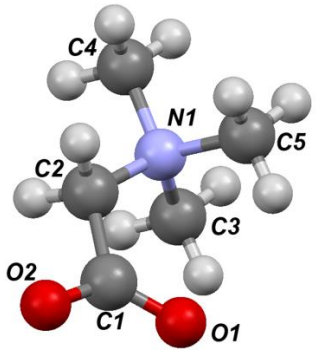

Рисунок 3.1.3 – Цвиттерион бетаина в независимой части элементарной ячейки кристаллической структуры.

Метилирование аминогруппы α-аминокислот приводит к уплощению основного остова цвиттериона. Таким образом, в *β*-глицине торсионный угол основного остова молекулы N–C–C–O составляет 15.4(4)°, что является наименьшим значением данного угла среди всех полиморфных модификаций глицина [51]. В саркозине этот угол равен 5.39(16)° [164] (таблица 3.1.1), а в бетаине он достигает 0.0(2)°, то есть атомы C4–N1–C2–C1–O1(O2) лежат на элементе симметрии - плоскости зеркального отражения [164].

Таблица 3.1.1 – Торсионный угол N1–C1–C2–O1 α-глицине (α), β-глицине (β), γ-глицине (γ), саркозине, ДМГ-1, ДМГ-2, бетаине. Для полиморфных модификаций N,N-диметилглицина указаны углы цвиттерионов A и B, соответственно.

	α [51]	β [51]	γ [51]	Саркозин [164]	ДМГ-1 [162]	ДМГ-2 [162]	Бетаин [164]
N–C–C–O, °	19.01(9)	25.0(1)	15.4(4)	5.39(16)	15.5(2) (A) 22.9(2) (B)	9.9(2) (A) 5.8(2) (B)	0.0(2)

Перевод саркозина в протонированное состояние (например, гидрохлорид саркозина [154] или малеат саркозина [160]) приводит к искривлению основного остова молекулы (величина торсионного угла увеличивается). То же самое касается бетаина, где угол N–C–C–O становится

отличным от нуля при протонировании карбоксильной группы, в связи с чем зеркальная симметрия молекулы пропадает [138]. Величины угла N–C–C–O показывают, что обе молекулы в ДМГ-2 более плоские, нежели молекулы ДМГ-1. Конформация основного остова ДМГ-2 близка к таковой в полугидрате N,N-диметилглицина (8.71(18)° и 5.21(17)° для цвиттерионов A и B соответственно) [135]; при этом конформация ДМГ-1 ближе к таковой в пергидрате N,N-диметилглицина (19.1(3)°). Величины этих углов больше, чем в гидрохлориде N,N-диметилглицина (2.2(2)°) [165] или трифторацетате N,N-диметилглицина (3.2(3)°) [166], где аминокислота находится в протонированном состоянии. На рисунке 3.1.4 изображены совмещенные конформации цвиттерионов обеих полиморфных модификаций N,N-диметилглицина, а также его полугидрата.

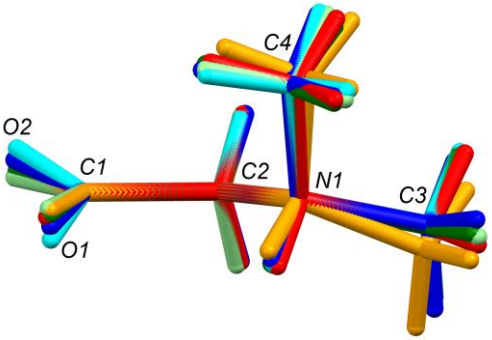

Рисунок 3.1.4 – Совмещенные конформации цвиттерионов ДМГ-1 (голубым выделен цвиттерион A, синим – B), ДМГ-2 (красным – A, оранжевым – B), полугидрата N,N-диметилглицина (зеленым – A, темно-зеленым – B).

Из рисунка видно, что ориентация двух метильных групп примерно одинакова для цвиттерионов A и B в ДМГ-1, полугидрате N,N-диметилглицина и цвиттериона A в ДМГ-2 (величины углов C4–N1–C2–C1 приблизительно равны 69°), в то время как метильные группы цвиттериона B ДМГ-2 значительно повернуты вокруг связи C2–N1, так что угол C4b–N1b–C2b–C1b достигает значения 78.47(16)°).

Интересно, что угол N1–C2–C1 в бетаине равен 118.52(13)°, в отличие от ожидаемого тетраэдрического угла в ~109.5°. Авторы в работе [163] объясняют этот факт отталкиванием электронных оболочек атомов кислорода и азота. В цвиттерионах в *α*-, *β*-, *γ*-глицина, саркозина, двух цвиттерионах ДМГ-1 и двух цвиттерионах ДМГ-2 величины угла N1–C2–C1 равны 111.70(6)°, 111.79(6)°, 111.7(2)°, 111.68(9)°, 112.65(8)°, 113.52(9)°, 112.9(1)° и 114.4(1)°, соответственно. Очень маловероятно, что разнозаряженные атомы O и N отталкивают друг друга. Более вероятная причина – стерический фактор метилированной аминогруппы.

Расстояния C1–O1 и C1–O2 карбоксильной группы саркозина и полиморфных модификаций N,N-диметилглицина различаются существенно между собой, при этом в трех формах глицина и бетаине они приблизительно равны (таблица 3.1.2).

Таблица 3.1.2 – Расстояния C1–O1 и C2–O2 карбоксильных групп в α-глицине (α), β-глицине (β), γ-глицине (γ), саркозине, ДМГ-1, ДМГ-2, бетаине. Для полиморфов N,N-диметилглицина указаны расстояния цвиттерионов A и B, соответственно.

	α [51]	β [51]	γ [51]	Саркозин [164]	ДМГ-1 [162]	ДМГ-2 [162]	Бетаин [164]
C1–O1, Å	1.2549(9)	1.2528(9)	1.249(4)	1.2660(14)	1.226(2) (A) 1.242(2) (B)	1.235(2) (A) 1.236(2) (B)	1.244(2)
C1–O2, Å	1.2517(8)	1.2529(11)	1.258(3)	1.2359(15)	1.249(2) (A) 1.232(2) (B)	1.257(2) (A) 1.257(2) (B)	1.242(2)

В глицине, где оба атома кислорода участвуют в образовании водородной связи N–H···O в роли акцепторов, и в бетаине, где вообще не происходит образования водородных связей, эквивалентность расстояний C–O свидетельствует о делокализации электронной плотности внутри

карбоксильной группы. Ощутимая разница в расстояниях C–O карбоксильной группы в саркозине и N,N-диметилглицине может быть объяснена совершенно различным участием двух атомов кислорода в формировании водородных связей – один из двух атомов вообще не участвует в образовании водородной связи.

Имея два атома водорода при аминогруппе, каждый цвиттерион саркозина способен образовывать две межмолекулярные водородные связи N–H···O. Для обеих водородных связей один и тот же атом кислорода карбоксильной группы O1 выступает в роли акцептора. Более прочная водородная связь N1–H1*n*···O1 (“основная”) с расстоянием донор-акцептор N1···O1 в 2.7604(14) Å и углом N1–H1*n*···O1 в 172.20(13)° связывает цвиттерионы в бесконечные зигзагообразные цепочки C(5) «голова к хвосту» [167] вдоль кристаллографической оси ***c*** (рисунок 3.1.5, а).

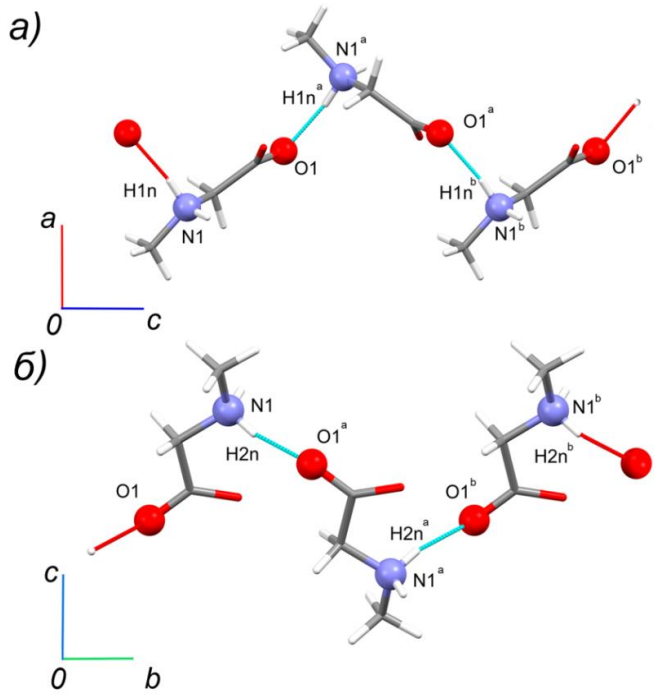

Рисунок 3.1.5 – Бесконечные зигзагообразные цепочки «голова к хвосту» в саркозине, связанные водородными связями N1–H1n···O1 (а) и N1–H2n···O1 (б). Водородные связи выделены голубыми линиями.

*Атомы O и N, формирующие водородные связи, обозначены шарами. Коды симметрии: (a) 1.5 – x, 1 – y, 0.5 + z и (b) x, y, 1+z для цепочки вдоль оси **c**; (a) 1 – x, 0.5 + y, 1.5 – z и (b) 1 + x, y, z для цепочки вдоль оси **b**.*

Более слабая (“дополнительная”) связь N1–H2*n*···O1 (2.7879(13) Å и 158.60(13)°) связывает цвиттерионы в бесконечные зигзагообразные цепочки C(5) «голова к хвосту» вдоль оси ***b***. Формально также можно выявить третий тип водородной связи N–H···O, а именно N1–H1*n*···O2 с расстоянием донор-акцептор в 3.1636(14) Å и углом 120.90(11)°, но этот контакт значительно длиннее, чем обычные водородные связи N–H···O, если исходить из классической классификации Джефри [168], потому не будет учитываться при дальнейшем описании структуры.

Далее зигзагообразные цепочки образуют трехмерный каркас, связанный водородными связями. Данная структура очень напоминает каркас кристаллической структуры *β*-глицина, где три различных типа цепочек «голова к хвосту» связаны друг с другом водородными связями N–H···O [51]. Фрагменты молекулярной упаковки изображены на рисунке 3.1.6.

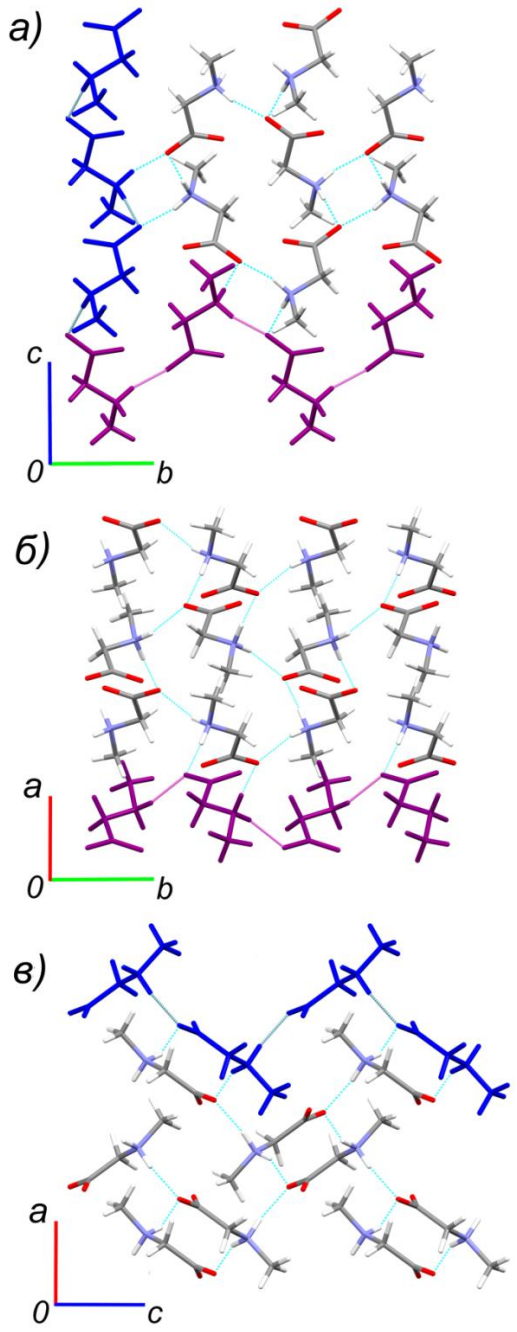

Рисунок 3.1.6 – Молекулярная упаковка саркозина в трех разных проекциях. Синим и фиолетовым выделены бесконечные зигзагообразные цепочки «голова к хвосту» различных типов. Водородные связи выделены светло-голубым.

Имея лишь один атом водорода при аминогруппе, каждый цвиттерион N,N-диметилглицина вовлечен в образование лишь одной водородной связи N–H···O в структуре, что характерно для

обеих полиморфных модификаций. В таблице 3.1.3 приведены значения геометрических параметров водородных связей для обеих полиморфных модификаций.

Таблица 3.1.3 – Геометрические параметры водородных связей (найденные из монокристального рентгеноструктурного эксперимента и рассчитанные методом DFT) в двух полиморфных модификациях N,N-диметилглицина.

Форма	D–H···A[a]		D–H, Å	H···A, Å	D···A, Å	D–H···A, °
ДМГ-1	N1a–H1a···O1b	эксп	0.898(18)	1.913(18)	2.7363(19)	151.5(16)
		DFT	1.061(1)	1.751(1)		152.49(9)
	N1b–H1a···O2a^{i}	эксп	0.899(19)	1.816(19)	2.6655(18)	156.7(16)
		DFT	1.085(1)	1.626(1)		158.72(9)
ДМГ-2	N1a–H1a···O2b	эксп	0.914(16)	1.789(16)	2.6799(15)	163.9(14)
		DFT	1.090(1)	1.619(1)		162.84(6)
	N1b–H1b···O2a^{ii}	эксп	0.870(18)	1.915(18)	2.7541(16)	161.5(16)
		DFT	1.074(1)	1.727(1)		158.52(7)

[a] Коды симметрии: (i) 1 – x, 1 – y, 1 – z; (ii) x, y, -1 + z

Структурные данные показывают, что, если, как это принято в литературе [109-110,113,168], считать энергию водородной связи коррелирующей с её геометрическими параметрами, N–H···O связи лишь немного прочнее в ДМГ-1: расстояния донор-акцептор в ромбической полиморфной модификации немного короче, но при этом углы N–H···O немного меньше, чем в моноклинной полиморфной модификации. При этом КР-спектры обеих полиморфных модификаций при комнатной температуре показали, что частоты полос колебаний функциональных групп, образующих водородные связи, а именно N–H и COO^-, приблизительно равны для разных полиморфных модификаций, что подтверждает слабое различие в силе водородных связей в них.

При замене атомов водорода при аминогруппе метильными фрагментами повышается кислотность N–H групп саркозина и N,N-диметилглицина. Соответственно, тенденция изменения прочности самых коротких водородных связей в глицине, саркозине, N,N-диметилглицине следующая: 2.7626(11) Å (угол N–H···O – 174.4(2) °), 2.7604(14) Å (угол N–H···O 172.20(13) °), 2.6655(18) Å (угол N–H···O 156.7(16) °).

Самой поразительной особенностью двух полиморфных модификаций ДМГ-1 и ДМГ-2 является совершенно разная молекулярная упаковка цвиттерионов в структуре, при том что их конформации схожи в обеих полиморфных модификациях, как, впрочем, и водородные связи. В ДМГ-2 цвиттерионы A и B связаны друг с другом в бесконечные зигзагообразные цепочки C^2_2 (10) «голова к хвосту», которые, как и цепочки саркозина, типичны для кристаллических *α*-аминокислот, их солей и сольватов [169-170], тогда как в ДМГ-1 цвиттерионы с помощью водородных связей N–H···O формируют четырехчленные кольцевые мотивы типа R^4_4 (20) (рисунок 3.1.7).

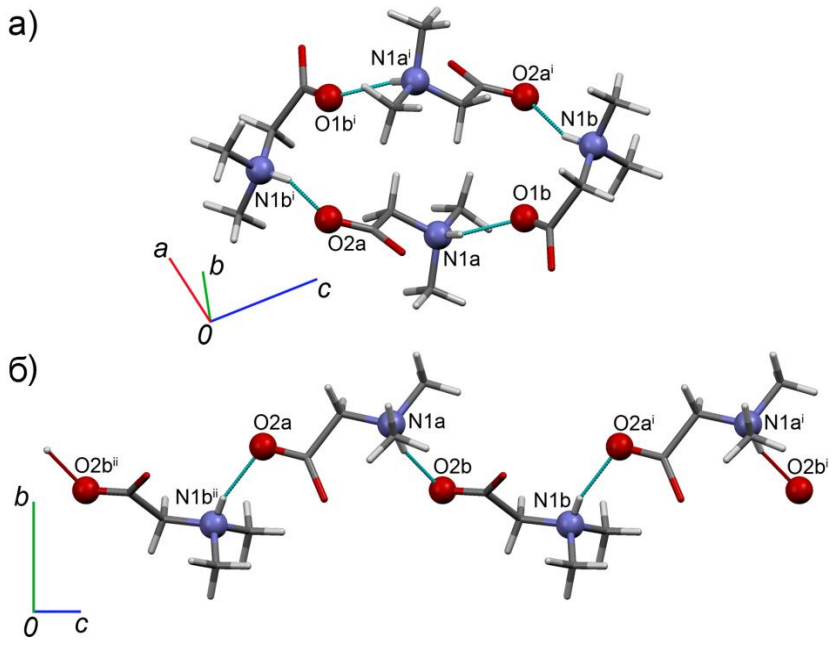

Рисунок 3.1.7 – Основные структурные мотивы в кристаллах ДМГ-1 [135] (а) и ДМГ-2 [162] (б). Водородные связи выделены голубыми линиями. Атомы O и N, формирующие водородные связи обозначены шарами. Коды симметрии: (i) 1 – x, 1 – y, 1 – z для ДМГ-1; (i) x, y, 1 + z и (ii) x, y, -1 + z для ДМГ-2.

Важным обстоятельством в описании кристаллической структуры полиморфов N,N-диметилглицина является отсутствие водородных связей между основными структурными мотивами в структурах ДМГ-1 (кольца) и ДМГ-2 (цепочки). Проще говоря, как кольца, так и цепочки между собой связаны лишь ван-дер-Ваальсовыми взаимодействиями. На рисунке 3.1.8 изображены фрагменты кристаллической структуры обеих полиморфных модификаций N,N-диметилглицина.

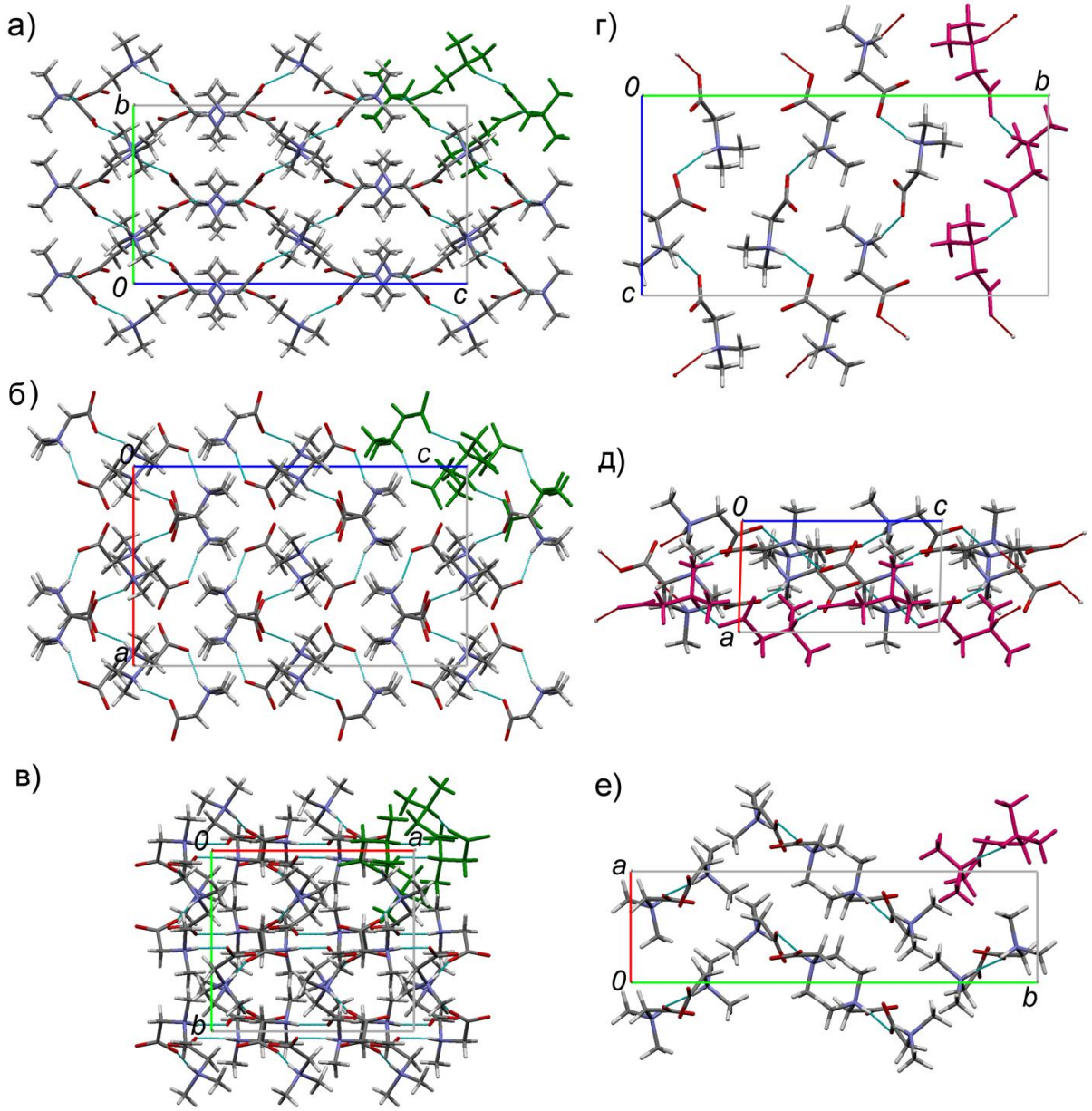

Рисунок 3.1.8 – Молекулярная упаковка ДМГ-1 (а – в) и ДМГ-2 (г – е) в трех разных проекциях. Зеленым выделены замкнутые четырехчленные кольцевые мотивы в ДМГ-1; фиолетовым – бесконечные цепочки в ДМГ-2.

В ДМГ-2 бесконечные зигзагообразные цепочки «голова к хвосту» направлены вдоль кристаллографической оси ***c***. Данные цепочки напоминают таковые в структурах полугидрата и пергидрата N,N-диметилглицина, и даже их упаковки схожи: в последних, зигзагообразные

цепочки, соединенные друг с другом через водородные связи с молекулами растворителя, образуют слои; в ДМГ-2 эти цепочки изолированы, но все равно можно выделить псевдо-слои , параллельные кристаллографической плоскости (***010)***. Так как кольцевые кластеры в ДМГ-1 не связаны друг с другом водородными связями, структура не может быть описана в терминах слоев и цепочек.

На самом деле, возможность образования структурных мотивов вроде изолированных цепочек «голова к хвосту» противоречит ранее выдвинутой в литературе [52,57] гипотезе, что формирование данных цепочек строго зависит от возможности образования дополнительных водородных связей с соседними молекулами вне цепочки. Иными словами, ДМГ-2 является исключительным примером, когда водородные связи между терминальными амино и карбоксильными группами сохраняются, и протон с аминогруппы одной молекулы не мигрирует на карбоксильную группу соседней в одной и той же цепочке, даже при исчезновении всех “дополнительных” водородных связей между окружающими молекулами.

Стоит отметить тот факт, что кристаллы ДМГ-1 были получены сублимацией в отсутствие каких-либо молекул растворителя, а кристаллы ДМГ-2 – перекристаллизацией из метанола. Предположительно, молекулы растворителя служат темплатом для формирования бесконечных цепочек, и эта гипотеза косвенно подтверждается структурной похожестью ДМГ-2, полугидрата N,N-диметилглицина и пергидрата N,N-диметилглицина. Кроме того, для цвиттерионов аминокислот, расположение «голова к хвосту» является результатом сильных диполь-дипольных взаимодействий между молекулами. Причина полиморфизма в системе N,N-диметилглицина, по-видимому, кроется в незначительном различии в энергии при расположении цвиттерионов, имеющих сильный дипольный момент, в параллельной (ДМГ-2) и антипараллельной (ДМГ-1) ориентации. Ранее, методами квантово-химических расчетов были изучены два экстремальных

случая диполь-дипольного взаимодействия в малых молекулярных кластерах метанола/HCl в газовой фазе, где за счет кооперативного эффекта межмолекулярных водородных связей O–H···O циклический тример HCl/CH_3-OH/HCl является более термодинамически стабильным кластером, нежели остальные, в которых кооперативный эффект отсутствует [171]. Дальнейшие исследования данного феномена, выходящие за рамки настоящей диссертационной работы, требуют изучения относительных вкладов (i) кулоновских взаимодействий между диполями, (ii) водородных связей между цвиттерионами в циклах и в цепочках, включая их кооперативный эффект и (iii) ван-дер-Ваальсовых взаимодействий в общую энергию упаковки обоих полиморфов.

В полностью (трижды) метилированном по аминогруппе бетаине вообще отсутствуют доноры для образования водородных связей N–H···O, поэтому цвиттерионы связаны в бесконечные цепочки «голова к хвосту» исключительно диполь-дипольным взаимодействием между цвиттерионами, ориентированными вдоль кристаллографической оси ***a*** (рисунок 3.1.9). Ориентация карбоксильной группы такова, что атом O1 находится вблизи атома N аминогруппы соседнего цвиттериона внутри цепочки, однако это не влияет на длину связи C1–O1 карбоксильной группы.

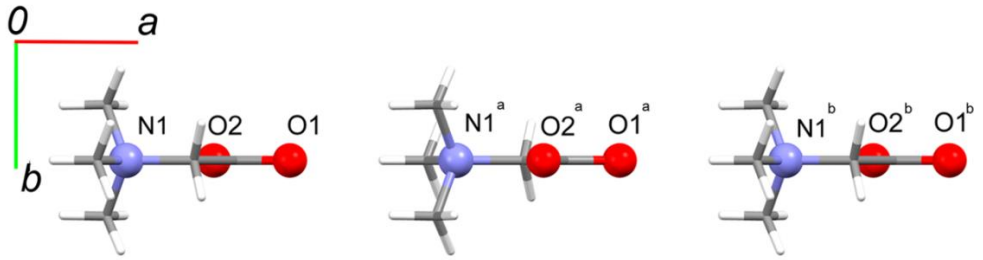

Рисунок 3.1.9 – Бесконечные цепочки типа голова к хвосту в бетаине. Коды симметрии: (a) 0.5 + x, 0.5 – y, 1.5 - z и (b)1 + x, y, z.

В отличие от подавляющего большинства кристаллических структур аминокислот и их производных, в кристаллах бетаина цепочки не связаны между собой межмолекулярными

водородными связями. Однако, у некоторых органических веществ вроде триметиламмониосульфоната [172] или *p*-триметиламмониобензосульфоната [173], кристаллическая упаковка схожа с таковой у бетаина. Так как в бетаине цвиттерионы не связаны водородными связями между собой, удобно описать кристаллическую упаковку как слои молекул, в которых цвиттерионы в цепочках вдоль оси ***a*** имеют разную ориентацию электрических диполей $\boldsymbol{d}^+$ и $\boldsymbol{d}^-$ [174]. Фрагменты молекулярной упаковки бетаина изображены на рисунке 3.1.10.

Анализ распределения пустот в структуре бетаина показывает, что пустоты распределены неравномерно: в то время как наибольшие пустоты находятся между четырьмя соседними цепочками, наименьшие расположены между разнозаряженными группами соседних цвиттерионов внутри цепочки.

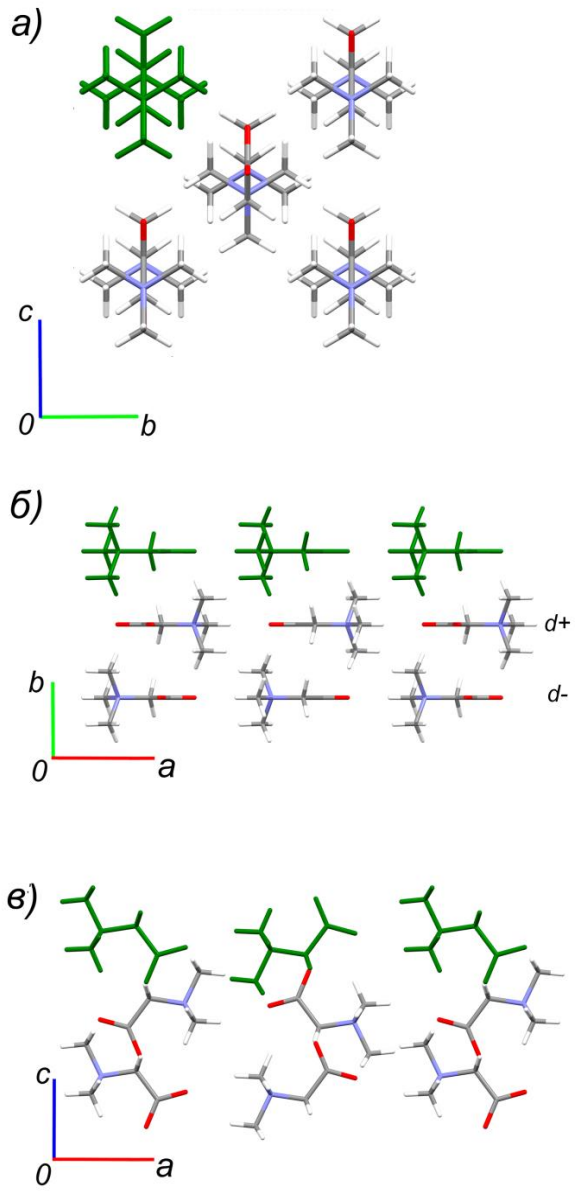

Рисунок 3.1.10 – Молекулярная упаковка бетаина в трех разных проекциях. Зеленым выделены бесконечные цепочки «голова к хвосту». Символы d^+ и d^- обозначают ориентацию диполей в структуре.

Как было указано ранее, в отличие от глицина и саркозина, кристаллы N,N-диметилглицина и бетаина крайне чувствительны к наличию примесей воды, и легко образуют соответствующие кристаллогидраты [135-136]. Примеры кристаллизации молекулярных кристаллов органических веществ с пероксидом водорода, в которых перекись не приводит к деструкции органической молекулы, достаточно редки. Однако, кристаллопергидрат глицина был расшифрован в 2009 году

[175]. Можно было ожидать что N,N-диметилглицин и бетаин, образующие гидраты, также образуют и пергидраты ввиду более высокой кислотности атомов водорода молекулы H_2O_2 по сравнению с молекулой воды [137-138]. Пергидрат N,N-диметилглицина кристаллизуется в виде одного цвиттериона N,N-диметиглицина и одной молкулы перекиси в нецентросимметричной пространственной группе *Pca2₁* (4 молекулы аминокислоты и 4 молекулы растворителя в элементарной ячейке). В отличие от безводных полиморфных модификаций N,N-диметилглицина, где присутствуют лишь один тип структурных мотивов (кольца типа R^4_4 (20) и изолированные бесконечные цепочки голова к хвосту типа C^2_2 (10)), в пергидрате имеются цепочки двух различных типов. В цепочках первого типа цвиттерионы связаны водородной связью N–H···O, в цепочках второго – связями O–H···O с помощью мостиковой молекулы перекиси (рисунок 3.1.11). В отличие от трехмерного каркаса водородных связей гидрата, в пергидрате данные цепочки упаковываются в слои, не связанные между собой какими-либо межмолекулярными водородными связями.

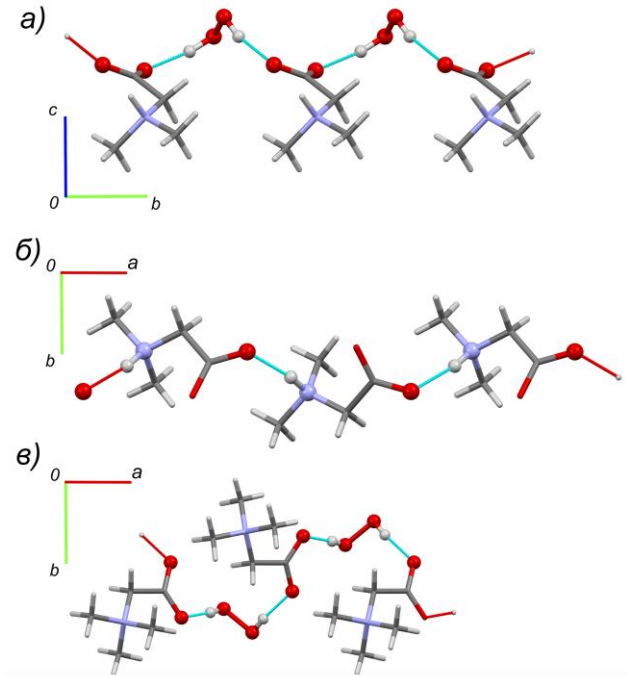

Рисунок 3.1.11 – Основные структурные мотивы в пергидрате N,N-диметилглицина (а, б) и бетаина (в).

Пергидрат-гидрат бетаина также кристаллизуется в нецентросимметричной пространственной группе $Pca2_1$ (4 молекулы аминокислоты и 4 молекулы растворителя в элементарной ячейке). Молекула перекиси позиционно разупорядочена с молекулой воды в отношении 0.77:0.23. В отличие от безводного бетаина, основным и единственным структурным мотивом в пергидрате является изолированная бесконечная цепочка C (7) вдоль кристаллографической оси ***a***, в которых молекула перекиси выступает в качестве донора двух водородных связей O–H···O (Рисунок 3.1.11). Подобные бесконечные зигзигообразные цепочки можно найти и в гидрате, в которых молекула воды выступает в качестве донора водородной связи.

Глава 4. Влияние варьирования температуры на кристаллические структуры N-метилпроизводных глицина

В главе описываются эффекты влияния понижения температуры на стабильность кристаллических структур саркозина, двух полиморфных модификаций N,N-диметилглицина, бетаина. Детально рассматривается обратимый фазовый переход в ромбической полиморфной модификации N,N-диметилглицина вблизи 200 K. Также обсуждается анизотропный характер сжатия кристаллических структур производных глицина. Дополнительно приводится сравнение термодинамической стабильности двух полиморфных модификаций N,N-диметилглицина. Также демонстрируется эффект формирования самолокализованного состояния в цепочках саркозина при охлаждении с помощью поляризованной КР-спектроскопии.

4.1 Влияние варьирования температуры на кристаллическую структуру саркозина

Исходя из дифракционных данных при охлаждении, кристаллическая структура саркозина не претерпевает фазовых переходов вплоть до 100 K и сжимается анизотропно и монотонно. Тренд относительного изменения параметров кристаллической решетки схож с таковым для β-полиморфной модификации глицина. Также, анализ поляризованных КР-спектров выявил образование самолокализованного состояния в саркозине при охлаждении, подобно тому, что наблюдалось для трех форм глицина.

Молекула саркозина оказалась достаточно жесткой по отношению к варьированию температуры. Таким образом, при охлаждении до 100 K цвиттерион саркозина становится более плоским на 1.4(3)° в терминах торсионного угла N–C–C–O основного остова цвиттериона. Данное изменение сопоставимо с таковым при охлаждении α-, β-, γ-глицина до 100 K (0.5(1) °, 0.6(1) ° и 0.4(1) °, соответственно) [51,93-95]. В то же время конформация метильной группы не изменяется

значительным образом (менее 1 °). Связь C1–O1 удлиняется сильнее, чем C1–O2 из-за упрочнения водородных связей N1–H1*n*···O1 и N1–H2*n*…O1 при охлаждении (рисунок 4.1.1).

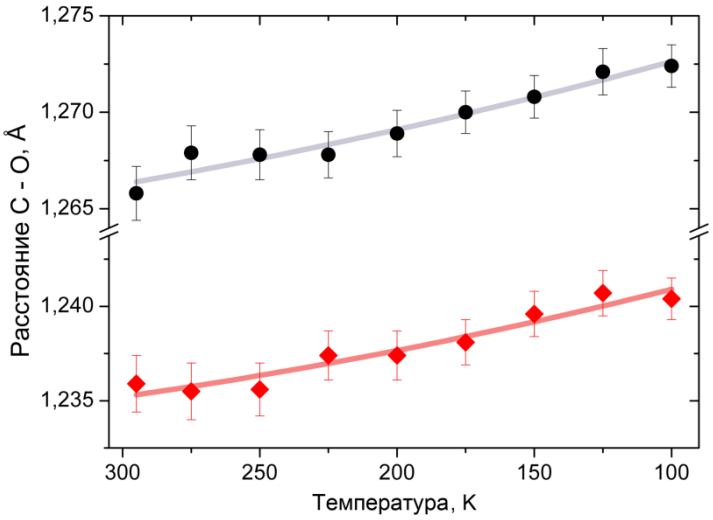

*Рисунок 4.1.1 – Изменение расстояний C1–O1 (черным) и C1–O2 (красным) карбоксильной группы саркозина при варьировании температуры. *Здесь и далее, (i) сглаживающие кривые проведены произвольно, если не указано другое; (ii) направление оси температур соответствует порядку, в котором проведен эксперимент (понижение температуры), если не указано другое.*

Тем не менее, справедливо полагать, что делокализация электронной плотности внутри карбоксильной группы не меняется коренным образом при понижении температуры до 100 K. Температурная зависимость параметров атомного смещения атомов O1, O2 и N1 является монотонной на всем промежутке температур и не показывает наличия фазовых переходов. В целом, величины U^{11}, U^{22}, U^{33} сопоставимы с таковым в трех формах глицина при охлаждении [93-95].

Поведение водородных связей N1–H1*n*···O1 и N1–H2*n*···O1 при охлаждении показано на рисунке 4.1.2.

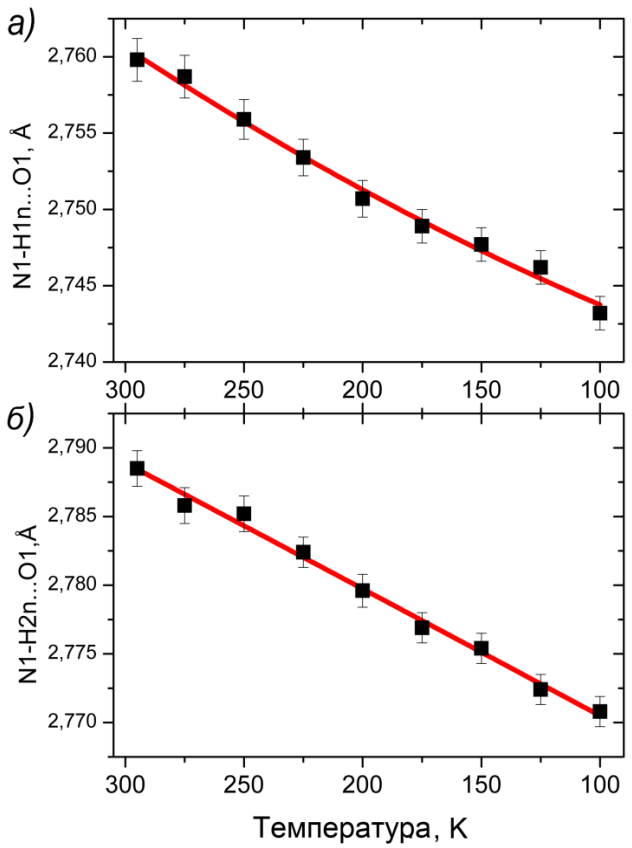

Рисунок 4.1.2 – Изменение расстояния донор-акцептор в водородных связях N1-H1n···O1 (а) и N1-H2n···O1 (б) в саркозине при варьировании температуры.

Как и в трех полиморфных модификациях глицина [93-95], L-аланина [96], DL-аланина [53], все водородные связи в саркозине монотонно укорачиваются (и, соответственно, упрочняются) с понижением температуры до 100 K. Расстояние донор-ацептор $d_{N1...O1}$ уменьшается на 0.60(9)% и 0.63(9)% для связей N1–H1*n*···O1 и N1–H2*n*···O1, соответственно; при этом угол N1–H···O1 не претерпевает серьезных изменений. Данное поведение водородных связей саркозина коррелирует с тем, что наблюдалось ранее для большинства аминокислот при охлаждении, однако кардинально отличается от результатов экспериментов по исследованию влияния гидростатического давления на структуру саркозина, что будет показано ниже (см. Главу 5).

Относительные изменения параметров кристаллической решетки саркозина приведены на рисунке 4.1.3.

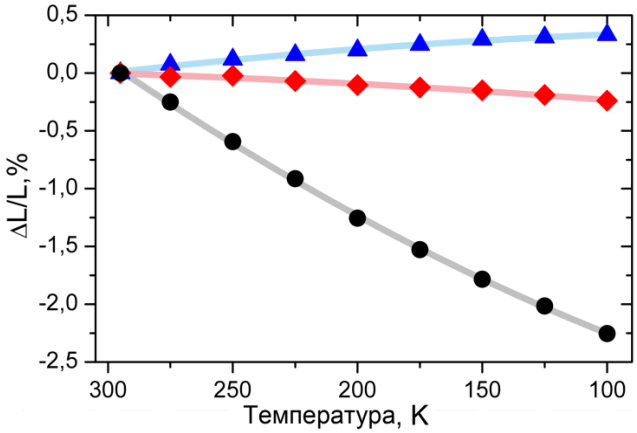

*Рисунок 4.1.3 – Относительное изменение параметров кристаллической решетки саркозина при варьировании температуры: черные круги – **a**; красные ромбы – **b**; синие треугольники – **c**.*

Кристаллическая структура саркозина является наиболее жесткой в направлении бесконечных зигзагообразных цепочек «голова к хвосту» вдоль кристаллографических осей ***b*** и ***c***. Более того, структура даже немного расширяется вдоль направления цепочек, связанных короткой водородной связью N1–H1*n*···O1, то есть вдоль оси ***c*** (0.33(1)% при охлаждении до 100 K). Для сравнения, в случае охлаждения трех полиморфных модификаций глицина до 100 K, их структура наименее сжимаема именно в направлении прямых цепочек «голова к хвосту», связанных самой прочной водородной связью N–H···O в структуре (-0.32(2)%, +0.08(1)% и -0.07(2)% для α-, β- и γ-глицина соответственно) [51, 93-95]. При этом кристаллическая структура саркозина сжимается на 0.24(2)% вдоль оси ***b***, что совпадает с направлением зигзагообразных цепочек, связанных с помощью длинной связи N1–H2*n*···O1. Учитывая что изменения конформации цвиттерионов незначительны и изменения расстояний N···O для двух водородных связей сопоставимы, справедливо предположить, что единственным объяснением различной сжимаемости бесконечных цепочек

вдоль осей ***c*** и ***b*** является различная геометрия этих цепочек. Углы θ и φ между соседними цвиттерионами в цепочках вдоль осей ***c*** и ***b,*** соответственно, показаны на рисунке 4.1.4.

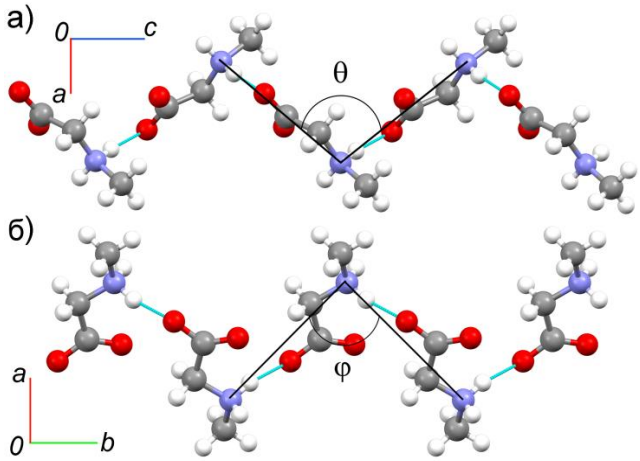

*Рисунок 4.1.4 – Бесконечные зигзагообразные цепочки «голова к хвосту» в саркозине, связанные водородными связями N1–H1n···O1 (а) и N1–H2n···O1 (б). Углы между соседними цвиттерионами обозначены как θ и φ для цепочек вдоль осей **c** и **b,** соответственно.*

В то время как величина угла θ увеличивается с 98.59(2)° при 295 K до 99.05(2)° при 100 K, угол φ остается постоянным при охлаждении (89.85(2)° при 295 K и 89.83(2)° при 100 K). Таким образом, наряду с уменьшением межмолекулярных расстояний внутри цепочки «голова к хвосту», увеличение угла θ между цвиттерионами в зигзагообразной цепочке вдоль кристаллографической оси ***c*** растягивает цепочку (и структура расширяется в этом направлении). При этом, постоянство угла φ при укорочении водородных связей обеспечивает сжатие цепочки вдоль оси ***b***. Схожее поведение основных структурных мотивов ранее было описано при охлаждении глицилглицина [54] и парацетамола [176].

Саркозин при понижении температуры сжимается в основном вдоль кристаллографической оси ***a*** (-2.25(1)% при 100 K). Такое большое (~ 10 раз) линейное сжатие вдоль отдельной оси по сравнению с другими направлениями соответствует схлопыванию внутренних пустот между

бесконечными цепочками. Анизотропия сжатия кристаллической решетки саркозина коррелирует с таковыми для трех форм глицина [51,93-95], L-, DL-аланина [35,52,177-178], L-, DL-серина [55-56], где наименьшее сжатие наблюдается вдоль цепочек типа голова к хвосту, связанных водородными связями различных типов, а направление наибольшего сжатия совпадает с нормалью к этим мотивам.

С целью получения дополнительной информации о межмолекулярных взаимодействиях в структуре саркозина при низких температурах была проведена запись поляризованных КР-спектров. Их анализ не выявил наличия каких-либо фазовых переходов вплоть до 5 K. Сдвиг полос решеточных колебаний в области 80–140 см$^{-1}$ в высокочастотную область был очень плавным и незначительным (~1–2 см$^{-1}$ при понижении температуры от комнатной до 5 K). При этом в области валентных колебаний C–H (2900–3100 см$^{-1}$), полосы претерпевали «красный» сдвиг на ~3 см$^{-1}$. Что касается скелетных колебаний (υ(C–C), υ(C–N)), то частоты этих полос оставались неизменными при охлаждении, свидетельствуя о сохранении конформации цвиттериона.

Анализ неполяризованных КР-спектров саркозина при понижении температуры показал нелинейное увеличение интенсивности полос вблизи 2400 см$^{-1}$ (рисунок 4.1.5).

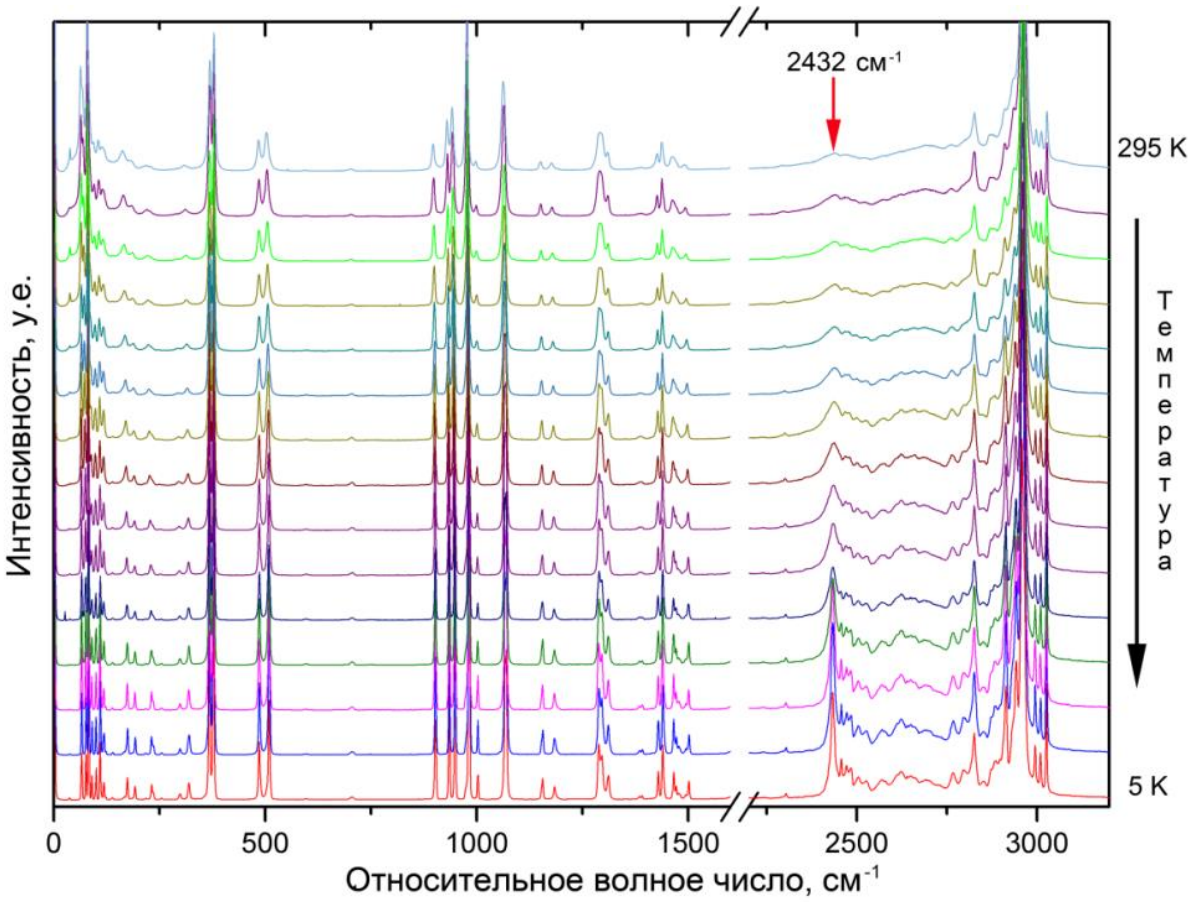

Рисунок 4.1.5 – Неполяризованные КР-спектры саркозина при охлаждении от 295 К до 5 К. Красной стрелкой показана область нелинейного увеличения интенсивности полосы вблизи 2432 см$^{-1}$.

Для того, чтобы провести более точное отнесение полос, был записан неполяризованный КР-спектр дейтерированного по аминогруппе саркозина при комнатной температуре. На рисунке 4.1.6 можно видеть смещение полосы валентных υ(N–H) колебаний с 3252 см$^{-1}$ до 2217 см$^{-1}$, что соответствует колебаниям υ(N–D). При этом исчезает полоса при 2432 см$^{-1}$ в спектре дейтрированного саркозина, что позволяет нам говорить о том, что она включает колебания N–H группы.

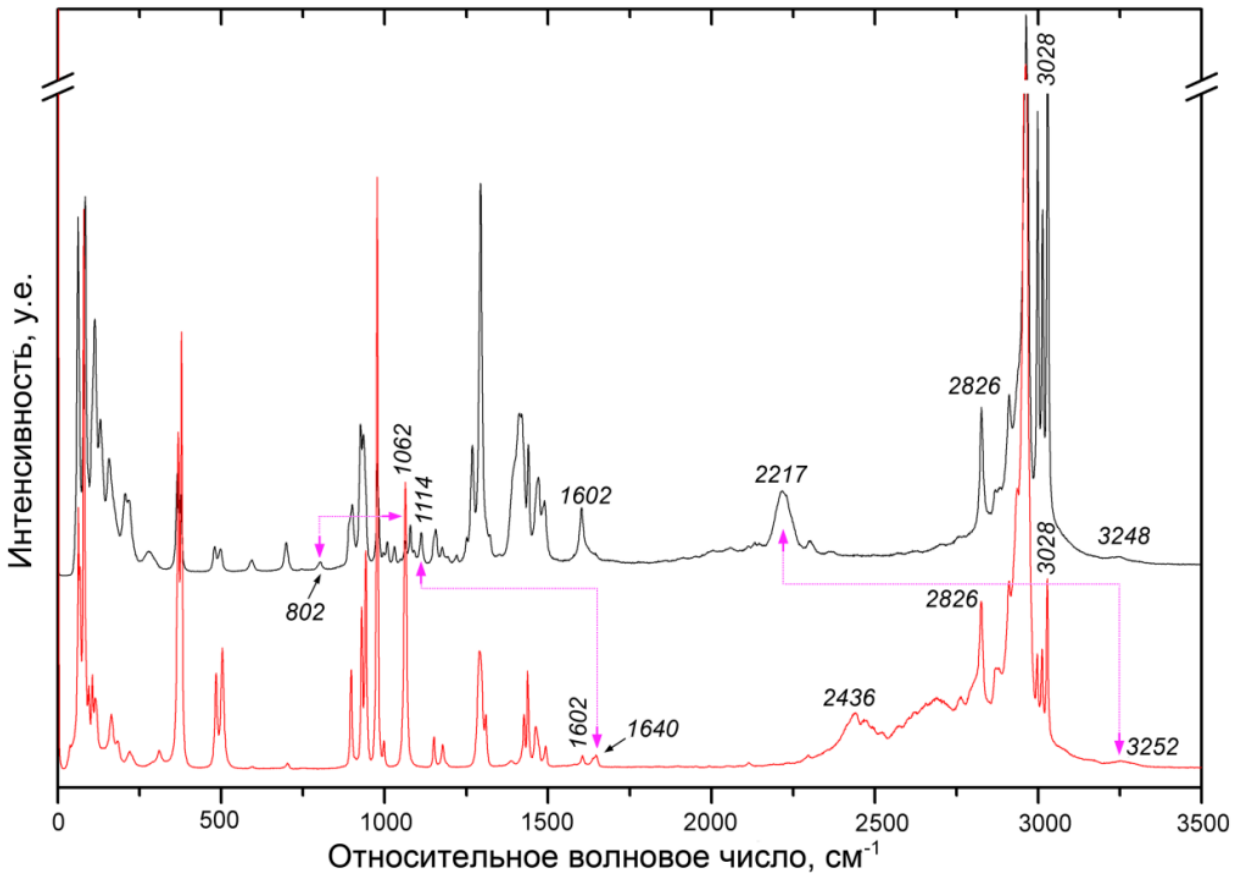

Рисунок 4.1.6 – Неполяризованный КР-спектр саркозина (красным, внизу) и его дейтерированного аналога d_2-саркозина (черным, вверху). Сдвиг в низкочастотную область некоторых полос, вызванный дейтерированием, показан фиолетовыми пунктирными стрелками.

В поляризованных спектрах полосы вблизи ~2400-2450 см$^{-1}$ проявляются лишь в ***aa***- и ***cc***-поляризациях и, вероятнее всего, соответствуют более прочной водородной связи N1–H1*n*···O1 (рисунок 4.1.7, а).

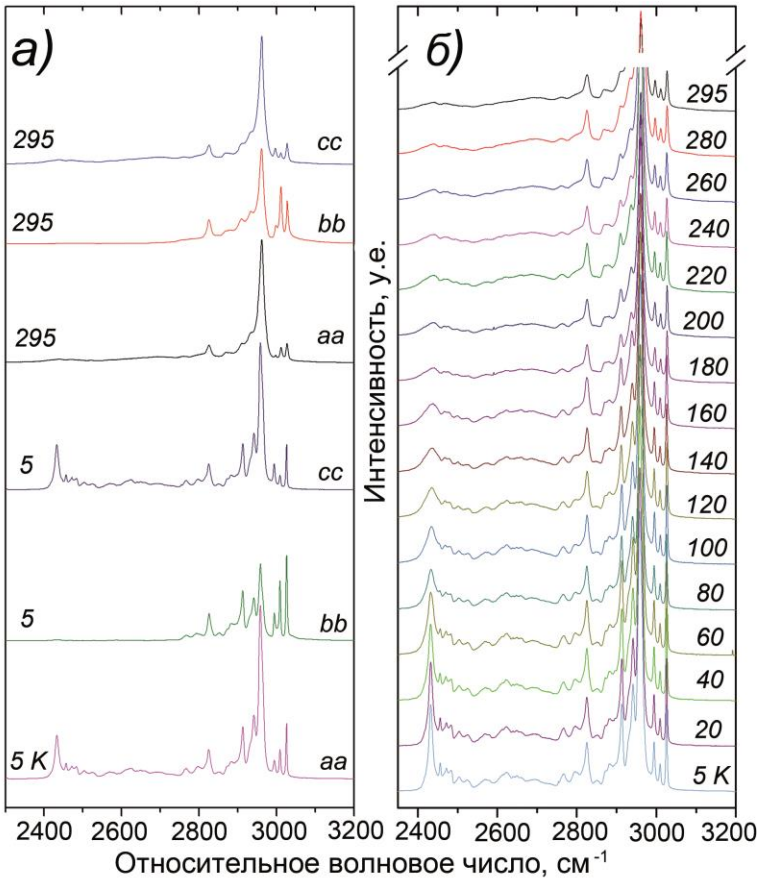

Рисунок 4.1.7 – Поляризованные КР-спектры саркозина при 295 К и 5 К в области сопряженных валентных N–H и решеточных колебаний (а). КР-спектры саркозина в ***cc****-поляризации при различных температурах (б). *Здесь и далее, символы* ***aa***, ***bb***, ***cc*** *обозначают направление вектора поляризации падающего (первый символ) и рассеянного (второй символ) света по отношению к кристаллографическим осям.*

Видно, что интенсивность полосы при 2430 см$^{-1}$ имеет сильную температурную зависимость (рисунок 4.1.7, б). Ранее похожий эффект нелинейного возрастания интенсивности для нескольких полос в области 2500-2800 см$^{-1}$ при охлаждении был обнаружен для поляризованных КР-спектров трех форм глицина и L-, DL-аланина [57]. В случае L-аланина было возможным отнести эти полосы к различным фононам. Данный феномен был интерпретирован как проявление образования самолокализованного состояния колебаний N–H···O, то есть сопряжение внутренних валентных N–H колебаний и внешних N···O колебаний (или решеточных колебаний). Еще 40 лет назад

Давыдов предположил, что такое сопряженное состояние может возникать и распространяться вдоль бесконечных одномерных цепочек, в которых молекулы связаны водородными связями [179-180]. В случае полиморфных модификаций глицина и аланина такое состояние возникает лишь в цепочках «голова к хвосту», в которых цвиттерионы связаны самой короткой (а значит, самой прочной) водородной связью N–H···O. Однако, стоит иметь в виду, что во всех этих структурах самолокализованное состояние формировалось в *прямых* цепочках «голова к хвосту». В саркозине цепочки не прямые, а *зигзагообразные*, а значит направления соответствующих водородных связей N–H···O, соединяющих цвиттерионы в этих цепочках, не совпадают с направлением самих цепочек. Это может быть причиной того, что полосы при 2432 см$^{-1}$ также наблюдается в ***aa***-поляризации.

Основываясь на корреляции Гилли для водородных связей N–H···O ($\upsilon(N–H)$ vs. $d_{N...O}$) [110], полоса при 3252 см$^{-1}$ хорошо коррелирует с геометрическими параметрами обеих водородных связей в саркозине. К сожалению, эта полоса оказалась очень уширенной и малоинтенсивной, поэтому не могла быть отнесена к определенной водородной связи в структуре, даже при анализе поляризованных КР-спектров. Поэтому для мониторинга водородных связей были выбраны полосы асиметричных валентных υ(COO$^-$) колебаний карбоксильной группы и деформационных δ(N–H) колебаний аминогруппы. Полоса δ(N–H) сдвигается в область высоких частот при понижении температуры (1635 см$^{-1}$ при 295 K до 1645 см$^{-1}$ при 5 K), а полоса υ(COO$^-$) – в низкочастотную (1605 при 295 K до 1602 см$^{-1}$ при 5 K) (рисунок 4.1.8).

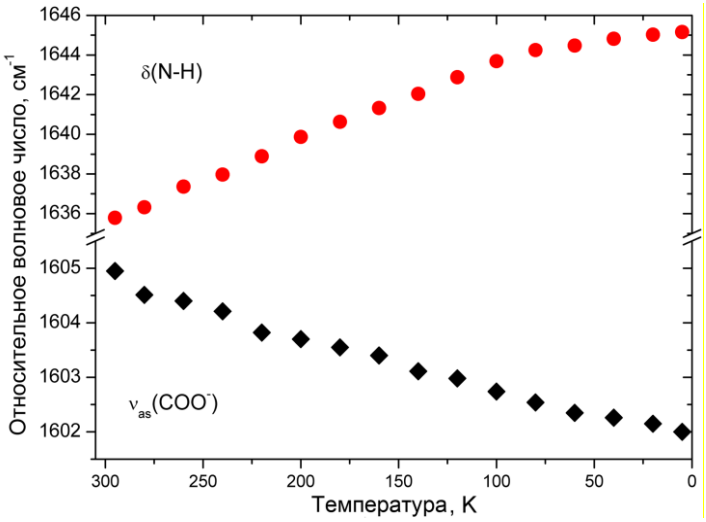

*Рисунок 4.1.8 – Температурная зависимость асимметричных валентных COO^- (черные ромбы) и деформационных NH колебаний (красные круги) в саркозине в **bb**-поляризации.*

Такой одновременный сдвиг может объясняться уменьшением расстояния донор-акцептор и упрочнением водородных связей N–H···O при охлаждении вплоть до 5 K.

4.2 Влияние варьирования температуры на кристаллические структуры двух полиморфных модификаций N,N-диметилглицина

Отклик кристаллических структур двух полиморфных модификаций N,N-диметилглицина на понижение температуры неодинаков: в случае кристаллического ДМГ-1 наблюдался обратимый фазовый переход при ~200 K без разрушения монокристалла, в то время как структура ДМГ-2 оказалась стабильной вплоть до 100 K. Фазовый переход ДМГ-1 (*Pbca*) ↔ ДМГ-1' ($P2_1/b$) сопровождается немероэдрическим двойникованием при охлаждении, которое полностью исчезает при обратном нагревании. Количество молекул в независимой части увеличивается в два раза (с 2 до 4) в результате перехода из ромбической в моноклинную фазу. Анализ рефлексов в плоскости слоя обратной решетки ***0kl*** показывает их расщепление при охлаждении, что хорошо видно в области высоких значений угла 2θ (рисунок 4.2.1).

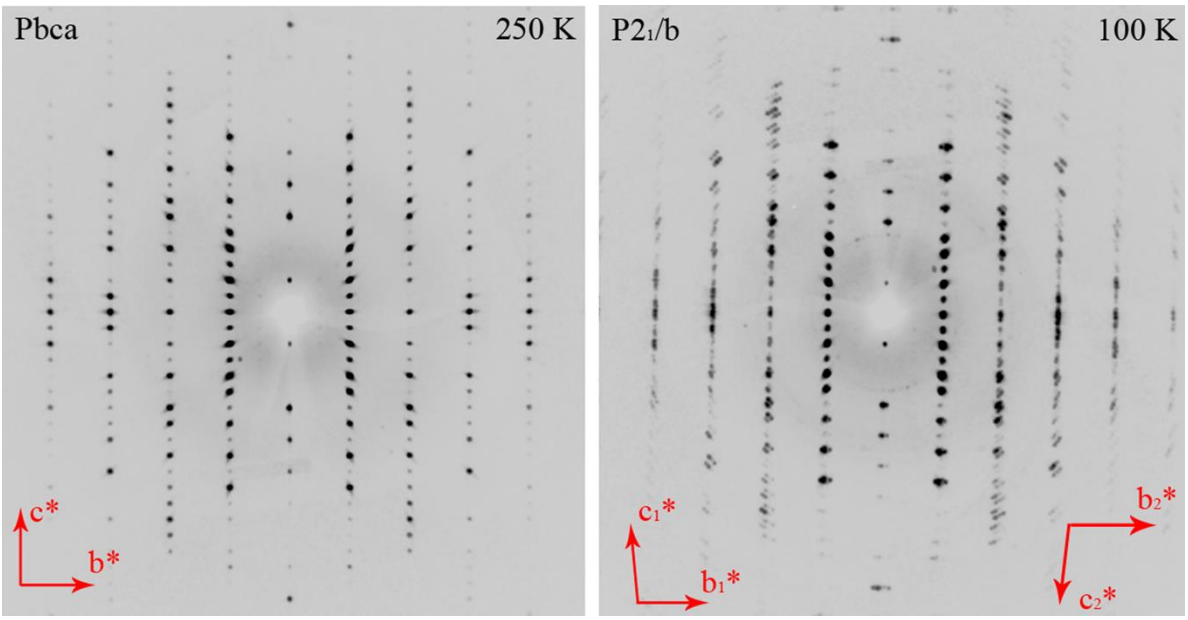

*Рисунок 4.2.1 – Слой обратной решетки **0kl** кристаллической структуры ДМГ-1 (Pbca) при 250 K и ДМГ-1' ($P2_1/b$) при 100 K.*

Двойникование вызвано вращением нескольких (как минимум 4) двойников по отношению друг к другу вокруг кристаллографической оси $\boldsymbol{b}^*$. Похожий фазовый переход, сопровождаемый немероэдрическим двойникованием без разрушения кристалла, ранее наблюдали для β-полиморфной модификации хлорпропамида при ~257 K [181] и для дигидрата барбитуровой кислоты при ~217 K [182]. Сам переход вызван разориентированием слабосвязанных четырехчленных кольцевых мотивов по отношению к друг другу. Наличие нескольких доменов, найденных при обработке дифракционных данных, свидетельствует, что двойникование происходит в различных частях монокристалла. К сожалению, определение закона двойникования оказалось затруднительным, но рисунок 4.2.2 показывает один из возможных путей двойникования в структуре.

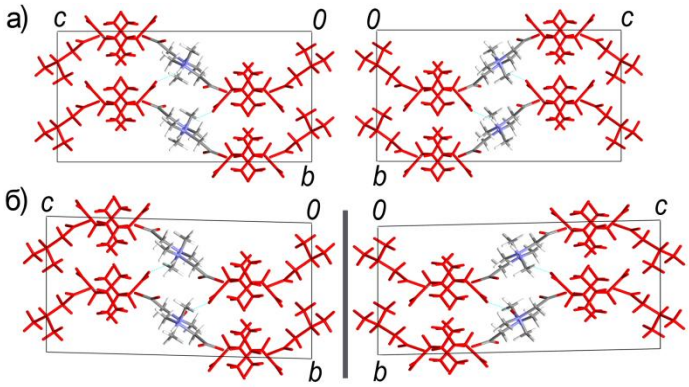

Рисунок 4.2.2 - Схема двойникования ДМГ-1 в ходе фазового перехода вблизи 200 K: (а) до фазового перехода; (б) после фазового перехода. Плоскость двойникования выделена серым цветом.

Несмотря на фазовый переход в ДМГ-1 с резким изменением группы симметрии, изменения в объеме элементарной ячейке и параметров при понижении температуры были непрерывными (рисунок 4.2.3); непрерывный профиль энергии, рассчитанный методом DFT, согласуется с этими экспериментальными данными (см. ниже). Также гистерезис при обратном повышении температуры оказался незначительным: при нагревании структура при 225 K соответствует полученной при начальном охлаждении (по крайней мере, ошибка не превышает стандартное отклонение). Общее сжатие кристаллической структуры ДМГ-1 при охлаждении от комнатной температуры до 100 K оказалось меньше, чем ДМГ-2: 2.27(1)% и 3.40(2)% соответственно (рисунок 4.2.3, в). При этом величина угла моноклинности α растет монотонно после фазового перехода до 91.493(4)° при 100 K (рисунок 4.2.3, д). В целом, величины линейного сжатия ДМГ-1 при охлаждении меньше, чем ДМГ-2.

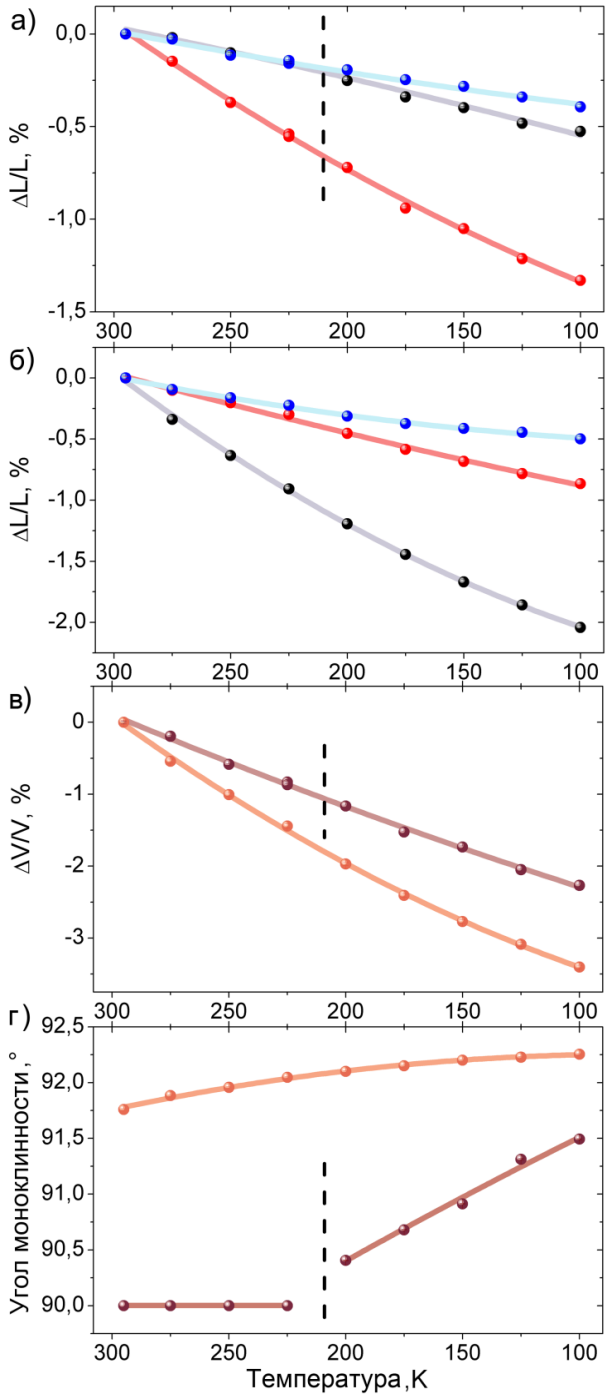

*Рисунок 4.2.3 - Относительные изменения параметров кристаллической решетки ДМГ-1 (а) и ДМГ-2 (б) при варьировании температуры: черным – кристаллографическая ось **a**; красным – ось **b**; синим – ось **c**. Относительное изменения объема элементарной ячейки ДМГ-1 (коричневым) и ДМГ-2 (оранжевым) при варьировании температуры (в). Изменения угла моноклинности ДМГ-1 (коричневым) и ДМГ-2(оранжевым) при варьировании температуры (д). Пунктирная линия показывает область фазового перехода.*

Анализ распределения и размеров пустот внутри структуры может быть использован для анализа сжимаемости структуры. Ранее этот метод применяли для анализа сжатия кристаллов некоторых аминокислот при повышении гидростатического давления [183-184]. Например, для кристаллической структуры моногидрата бетаина ($(CH_3)_3N^+–CH_2–COO^-·H_2O$) направление основного сжатия при повышении давления коррелирует с позициями самых больших пустот в структуре [183]. Данный подход был использован для анализа сжатия структуры N,N-диметилглицина при охлаждении, хотя нужно учитывать, что изменения в этом случае, очевидно, много меньше, чем при варьировании давления. Рисунок 4.2.4 показывает распределение пустот в ДМГ-1 при 295 K и 225 K. Размер и положение наибольших пустот вдоль кристаллографических осей ***a*** и ***c*** практически не меняется при охлаждении до 100 K. В то же время, малые пустоты вдоль оси ***b*** сжимаются значительно, и это коррелирует с наибольшим сжатием вдоль этого направления. Объем пустот с пробным радиусом в 0.6 Å равен 5.4%, 4.4% и 3.9% от объема элементарной ячейки при 295 K, 225 K и 100 K, соответственно.

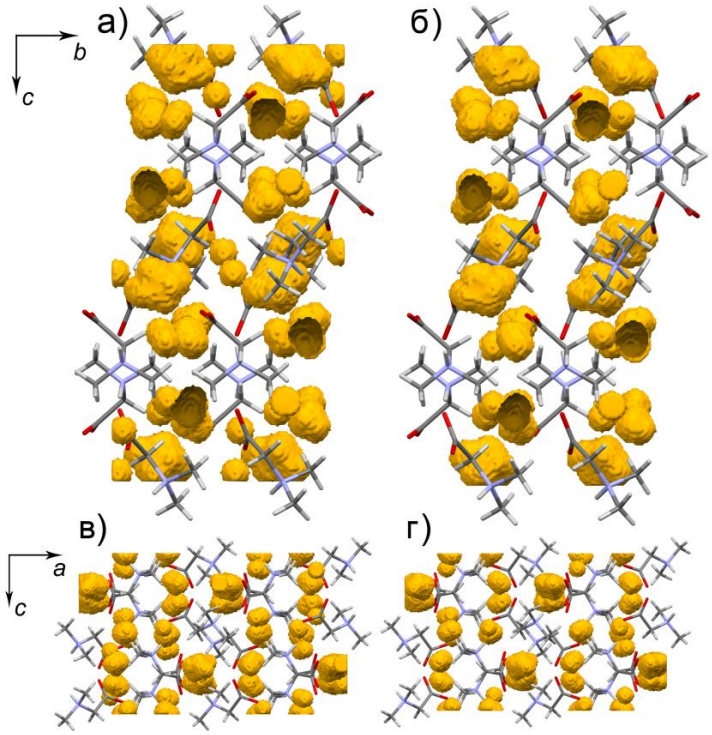

Рисунок 4.2.4 - Диаграммы распределения пустот в кристаллической структуре ДМГ-1 при различных температурах: (а, в) 295 K; (б, г) 225 K.

В моноклинной полиморфной модификации ДМГ-2, в которой не наблюдалось фазовых переходов при охлаждении до 100 K, направления главных осей эллипсоида сжатия были практически идентичны направлению кристаллографических осей из-за малого отклонения угла моноклонности ***β*** от 90°. Направление наименьшего сжатия совпадает с осью ***c*** (0.50(2)% при охлаждении до 100 K, рисунок 4.2.3, б), что соответствует сжатию бесконечных цепочек «голова к хвосту». При этом наибольшее сжатие наблюдается вдоль оси ***a***, что характеризуется уменьшением расстояния между бесконечными цепочками внутри псевдослоев в кристаллографической плоскости ***010*** (рисунок 3.1.8, е).

Несмотря на то что в дважды метилированных полиморфных модификациях N,N-диметилглицина аминогруппа способна образовывать лишь одну водородную связь N–H···O, из-за наличия двух кристаллографически неэквивалентных молекул в независимой части, существуют

две различные водородные связи в этих структурах, которые ведут себя по-разному при охлаждении. Так, в моноклинной полиморфной модификации ДМГ-2 короткая водородная связь N1a–H1a···O2b становится лишь прочнее при понижении температуры, а более длинная связь N1b–H1b···O2a удлиняется ещё больше (рисунок 4.2.5, в, г).

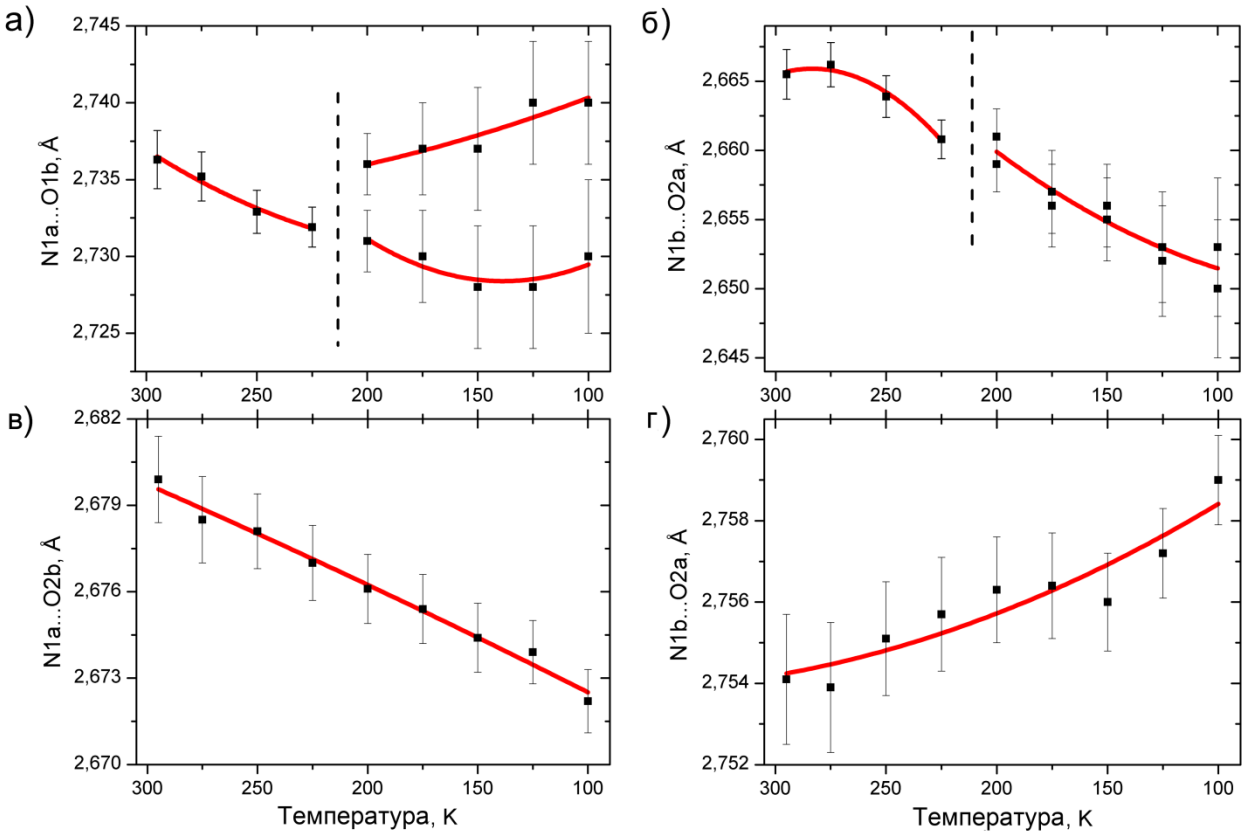

Рисунок 4.2.5 - Изменение расстояния донор-акцептор в водородных связях N–H···O в при варьировании температуры: для ДМГ-1 – связи N1a–H1a···O1b (а) и N1b–H1b···O2a (б); для ДМГ-2 – связи N1a–H1a···O2b (в) и N1b–H1b···O2a (г). Пунктирная линия показывает область фазового перехода.

Такой неодинаковый отклик объясняется различием в конформациях цвиттерионов. Сравнение величин торсионного угла N–C–C–O при 295 K и 100 K показывает что цвиттерион B становится более плоским (N1b–C2b–C1b–O1b равен 5.8(2)° и 4.75(13)°, соответственно), при том что торсионный угол основного остова цвиттериона A увеличивается (N1a–C2a–C1a–O1a равен 9.9(2)° и 10.73(13)°, соответственно).

В ДМГ-1 поведение водородных связей отличается от такового в ДМГ-2. Эта полиморфная модификация также имеет две неэквивалентные молекулы в независимой части при нормальных условиях. До фазового перехода обе водородные связи N–H···O укорачиваются на 0.2(1)% при охлаждении до 225 K (рисунок 4.2.5, а, б). Так как количество молекул в независимой части увеличивается до 4 в ходе фазового перехода, два типа водородных связей (N1b–H1b···O2a и N1a–H1a···O1b) дают начало четырем типам незначительно различающихся геометрическими параметрами водородных связей. В то время как две короткие связи, соответствующие исходной связи N1b–H1b···O2a, при последующем охлаждении до 100 K укорачивается монотонно и практически линейно (0.5(3)%), расстояния донор-акцептор двух других водородных связей, соответствующих длинной N1a–H1a···O1b, ведут себя после фазового перехода противоположно: одна укорачивается в тренде изначальной связи (0.2(3)%), другая резко становится длиннее на 0.04(2) Å сразу после перехода, а потом лишь удлиняется при охлаждении до 100 K (0.2(3)%). Так же как и в ДМГ-2, в ДМГ-1 до фазового перехода торсионные углы N–C–C–O цвиттерионов изменяются по-разному: в цвиттерионе B угол увеличивается на 0.4(4) °, а в цвиттерионе – уменьшается на 0.5(4)°. После фазового перехода конформации цвиттерионов изменяются различным образом, но, в целом, деформация кольцевого мотива при понижении температуры незначительна.

Стоит отдельно сфокусировать внимание на отклике “основной” водородной связи в ДМГ-2 в цепочке в отсутствии “дополнительных” связей. Понижение температуры имеет гораздо более выраженное влияние на данную водородную связь в ДМГ-2, по сравнению с тремя формами глицина, саркозина и L-аланина. Например, в α-глицине при охлаждении до 100 K $\Delta d_{N...O}$ равно 0.002(7) Å для “основной” связи и 0.046(8) Å для “дополнительной” [51]. Аналогично глицину, в L-аланине “основная” связь сжимается намного меньше, чем “дополнительные” между слоями ($\Delta d_{N...O}$ – 0.009(4) Å и 0.023(8) Å, соответственно) [96]. В монометилированном саркозине данное

различие уже не наблюдается и при охлаждении обе связи сжимаются одинаково. При этом изменения торсионных углов в трех формах глицина, L-аланина и саркозина не превышает 1°, что сравнимо с охлаждением N,N-диметилглицина.

Изменения в плотности обоих полиморфов N,N-диметилглицина при понижении температуры показаны на рисунке 4.2.6.

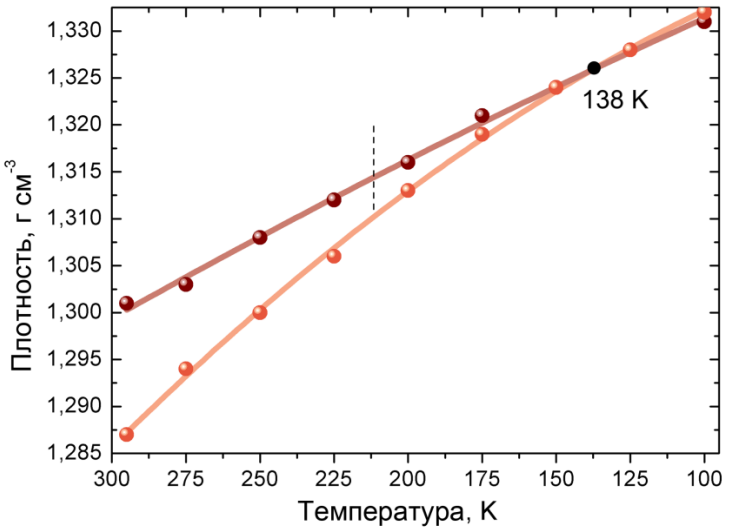

Рисунок 4.2.6 - Изменение плотности, рассчитанной из дифракционных данных для полиморфных модификаций ДМГ-1 (коричневым) и ДМГ-2 (оранжевым) при варьировании температуры. Пунктирная линия показывает область фазового перехода. Кривые проведены исходя из полиномиальной аппроксимации второго порядка. Точка пересечения кривых выделена черным.

При комнатной температуре плотность ДМГ-2, рассчитанная из дифракционных данных, меньше, чем ДМГ-1. Однако, уже при достижении температуры в ~138 K они становятся равными. Известно, что более плотные кристаллические структуры обычно имеют меньшую (большую по модулю) энергию кристаллической упаковки, в отсутствии каких-либо направленных взаимодействий, например, водородных связей [185-186]. Учитывая, что конформации цвиттерионов и параметры водородных связей в обеих полиморфных модификациях

приблизительно одинаковы, можно предположить, что ДМГ-1 имеет меньшую (большую по модулю) энергию кристаллической упаковки при нормальных условиях, а значит, является более термодинамически стабильной полиморфной модификацией, нежели ДМГ-2. Из-за того, что прямых фазовых переходов между полиморфными модификациями не было обнаружено при охлаждении до 100 K (нижний порог дифракционного эксперимента) и при нагревании до их температуры сублимации/разложения (дополнительно изучено методами ДСК и порошковой дифракции), а калориметрия растворения нам была недоступна, модельные расчеты в рамках метода функционала плотности являлись, по-видимому, единственным способом проверить эту гипотезу. Плотности полиморфных модификаций становятся практически равными при низких температурах и, вероятно, при температурах ниже 100 K полиморфная модификация ДМГ-2 становится более термодинамически стабильной. Таким образом, модельные расчеты должны также включать температурный фактор и не ограничиваться приближением при нулевой температуре.

Полученные автором диссертационной работы экспериментальные данные были сопоставлены с результатами периодических DFT расчетов, проведенных профессором Старе. Эти расчёты показали, что в обеих полиморфных модификациях молекулы N,N-диметилглицина преимущественно находятся в цвиттерионном состоянии; свидетельств миграции протона через водородную связь N–H···O и образования нейтральных молекул не было обнаружено. В ходе оптимизации геометрии были зафиксированы параметры кристаллической решетки и позиции тяжелых атомов, так что расчеты максимально соответствовали экспериментальным данным. Однако, положения водородных атомов были свободно оптимизированы, так как их положение нельзя точно определить из данных рентгеновской дифракции. Это привело к увеличению расстояний N–H и C–H примерно на 0.1 - 0.2 Å в ходе оптимизации и достижению расстояний в 1.08 – 1.09 Å, соответственно (см. таблицу 3.1.3 для сравнения экспериментальных и DFT-

оптимизированных данных). Валентные и торсионные углы, включающие водородные атомы, остались практически неизменными, то есть никаких значительных смещений не наблюдалось, кроме удлинения связей.

Сопоставление энергий оптимизированных структур позволяет высказать предположения об относительной термодинамической стабильности двух полиморфных модификаций. Для того чтобы оценить термодинамическую стабильность в терминах свободной энергии, необходим учет тепловых колебаний (то есть, расчет молекулярной динамики), однако из-за сложности и затратности методов, это осталось за рамками данной работы. Потому необходимо отметить, что DFT расчеты, использованные в данной работе не включают как параметр температуру (номинально они проведены при нулевой температуре), поэтому рассчитанная термодинамическая величина является скорее энтальпией, нежели свободной энергией, поскольку энтропийный член не учитывался. Температура в какой-то мере была учтена косвенно, так как параметры кристаллической решетки (плотность) и позиции тяжелых атомов с изменением температуры изменяются. Исследование того, каким образом будут изменяться энтальпии, рассчитанные для структур, соответствующих различным температурам, с понижением температуры для обеих полиморфных модификаций, позволило сделать вывод об их относительной термодинамической стабильности в температурном диапазоне от 295 до 100 K. “Температурные” (плотностные) зависимости относительных энергий обеих полиморфных модификаций ДМГ-1 и ДМГ-2 представлены на рисунке 4.2.7, а.

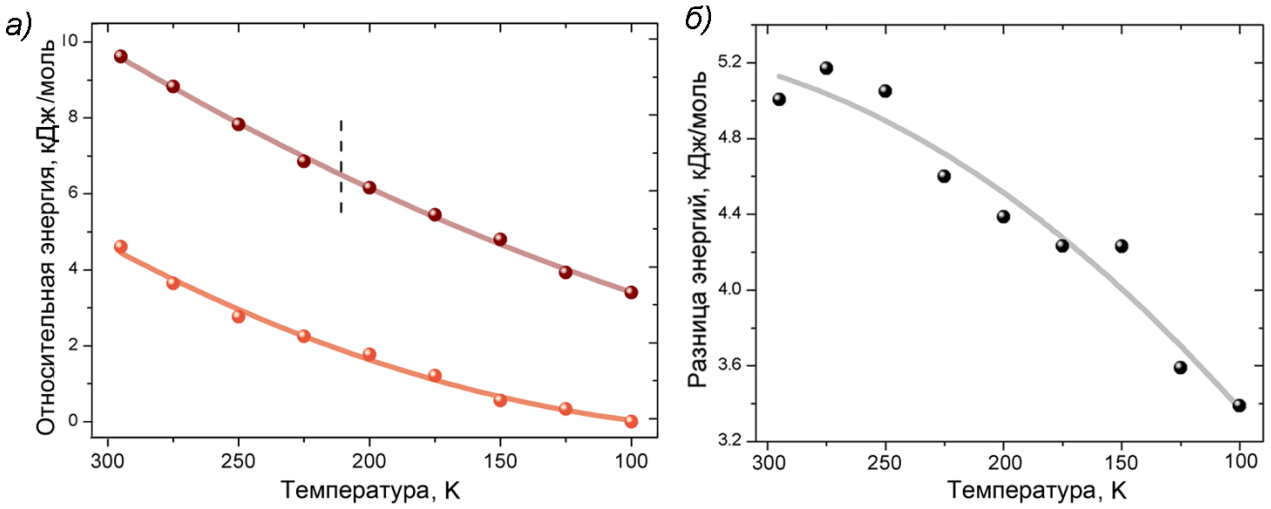

Рисунок 4.2.7 - Изменение относительных энергий DFT-оптимизированных структур ДМГ-1 (коричневым) и ДМГ-2 (оранжевым) при различной плотности кристаллической структуры, соответствующей варьированию температуры (а);величины энергий нормированы на абсолютную энергию структуры ДМГ-2 при 100 K. Разница абсолютных энергий DFT-оптимизированных структур ДМГ-1 и ДМГ-2 (б). Пунктирная линия показывает область фазового перехода, наблюдаемого экспериментально.

Видно, что относительные энергии обеих полиморфных модификаций монотонно понижаются при охлаждении (при соответствующем сжатии структуры, сопровождаемом увеличением плотности). Важно подчеркнуть, что фазовый переход вблизи 200 K в ДМГ-1 никак не выражен на этом профиле, несмотря на то, что расчет энергии при 200 K и ниже проводили для структуры ДМГ-1'. Это может говорить о том, что структурные изменения в ходе этого перехода являются очень плавными и относительная энергия фазового перехода очень мала. Полиморфная модификация ДМГ-2 лежит ниже по энергии во всем интервале температур, что может свидетельствовать о том, что цепочечная структура моноклинной полиморфной модификации более выгодна, по-крайней мере, если ограничиться рассмотрением энтальпии, по сравнению с замкнутыми кольцевыми кластерами ДМГ-1. Однако, с понижением температуры различие энергий двух полиморфных модификаций уменьшается (рисунок 4.2.7, б). Полная оптимизация кристаллической структуры

обеих полиморфных модификаций при 0 K, включая параметры кристаллической решетки и всех атомных положений (то есть, без косвенного учета температурного фактора) приводит к разнице энергий в 2.1 кДж/моль, где структура ДМГ-2 опять же более термодинамически стабильна.

Хотя расчеты показывают что полиморф ДМГ-2 более энергетически выгоден, нельзя исключать и обратную ситуацию (в частности, при температурах ниже 100 K), учитывая данный энергетический профиль и ограниченную точность используемого метода (в частности, пренебрежение энтропийным членом при расчете свободной энергии). Среди факторов, вносящих вклад в стабильность полиморфов, нужно учитывать кооперативный эффект водородных связей в кольцах (ДМГ-1) и цепочках (ДМГ-2), но из-за неординарности задачи это остается пока задачей на будущее.

Дополнительная информация о межмолекулярных взаимодействиях в структурах ромбической и моноклинной модификаций N,N-диметилглицина была получена из поляризованных КР-спектров (рисунок 4.2.8).

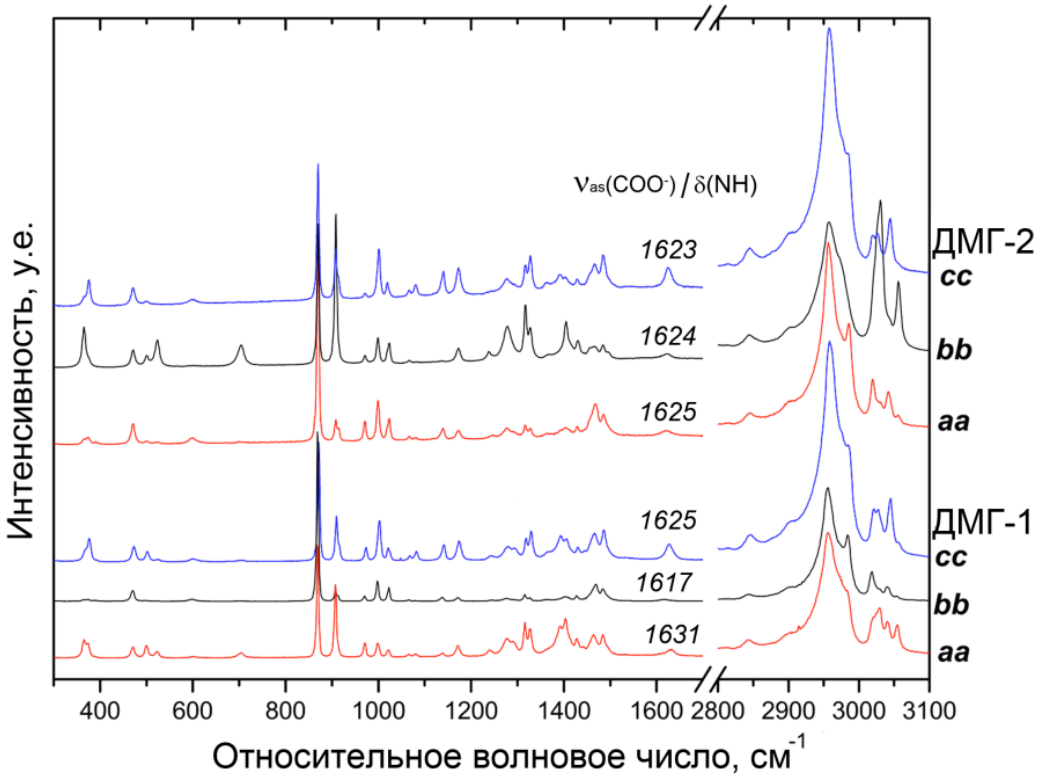

Рисунок 4.2.8 – КР-спектры обеих полиморфных модификаций ДМГ-1 и ДМГ-2 в трех различных поляризациях при 300 К. Отдельно обозначены частоты полос асимметричных валентных υ(COO) *и деформационных δ*(N–H) *колебаний.*

Интересно, что несмотря на совершенно разную кристаллическую упаковку, поляризованные КР-спектры обеих полиморфных модификаций мало различаются. Учитывая сходство конформаций цвиттерионов в двух модификациях, наибольшие различия в спектрах можно было бы ожидать для тех полос, которые соответствуют функциональным группам, образующим водородные связи, а именно N–H и COO^- группы. К сожалению, валентные колебания N–H группы не наблюдались в спектре из-за их очень низкой интенсивности и сильной уширенности соответствующих полос вследствие образования водородной связи. Поэтому информацию о водородных связях получали на основе анализа валентных колебаний COO^- и деформационных колебаний N–H. Например, в спектре ДМГ-1 при 300 К полоса при 1631 $см^{-1}$ в ***aa***-поляризации может быть отнесена к

асимметричным $\upsilon(COO^-)$ колебаниям длинной водородной связи N1a–H1a···O1b, а малое плечо при 1617 см$^{-1}$ – δ(N–H), которые имеют более выраженную полосу при 1617 см$^{-1}$ в ***bb***-поляризации. Полоса при 1625 см$^{-1}$ в ***cc***-поляризации относится к асимметричным $\upsilon(COO^-)$ колебаниям короткой связи N1b–H1b···O2a. Различия между поляризованными спектрами в ДМГ-2 в этой спектральной области еще менее выражены, потому что обе водородные связи N–H…O направлены вдоль одной и той же кристаллографической оси. Более того, во всех трех поляризациях составная полоса при ~1624 см$^{-1}$ включает в себя не только асимметричные $\upsilon(COO^-)$ колебания карбоксильной группы, вовлеченной в образование нескольких различных водородных связей, но и δ(N–H). Судя по малому различию частот этих колебаний, водородные связи в двух полиморфных модификациях слабо различаются. Частоты асимметричных $\upsilon(COO^-)$ колебаний обеих модификаций N,N-диметилглицина при нормальных условиях несколько выше, чем в L-, DL-аланине, L-, DL-цистеине, трех полиморфах глицина, саркозине, что коррелирует с расстоянием донор-акцептор в водородных связях в этих структурах (Таблица 4.2.1).

Таблица 4.2.1 – Расстояния донор-акцептор некоторых водородных связей N–H…O и частоты асимметричных колебаний $\upsilon(COO^-)$ различных аминокислот при комнатной температуре.

Аминокислота	D···A, Å	$\upsilon_{as}(COO^-)$, см$^{-1}$
ДМГ-1	2.6655(18) 2.7363(19)	1625
ДМГ-2	2.7541(16) 2.6799(15)	1624
α-глицин [187]	2.7703(8) 2.8505(10) 2.9516(9) 3.0749(10)	1584

β-глицин [187]	2.7626(11) 2.8509(13) 2.9795(15) 2.9785(13)	1606
γ-глицин [187]	2.804(3) 2.811(4) 2.976(3)	1580
Саркозин	2.7604(14) 2.7879(13)	1602
L-аланин [53]	2.858 2.833 2.809	1585
DL-аланин [53]	2.863 2.821 2.811	1583
L-цистеин [188]	2.792 3.017 2.762	1579
DL-цистеин [188]	2.781 2.829 2.809	1574

При этом наблюдаемый сдвиг в область бóльших волновых чисел на ~30-40 см$^{-1}$ объясняется различной координацией карбоксильной группы по отношению к донору N–H

(монодентатная координация в случае N,N-диметилглицина и саркозина и бидентантная в остальных).

Другая интересная особенность КР-спектров полиморфных модификаций N,N-диметилглицина – наличие двух полос в низкочастотном диапазоне спектра при 38 см$^{-1}$ и 53 см$^{-1}$ в ДМГ-1 и только одной полосы при 52 см$^{-1}$ в ДМГ-2 (рисунок 4.2.9).

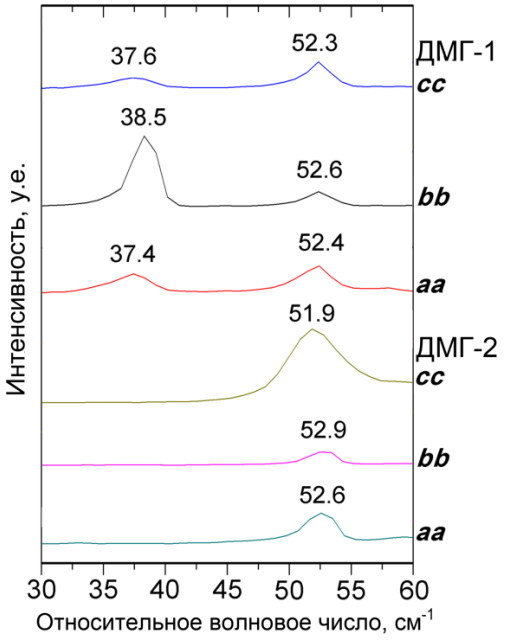

Рисунок 4.2.9 – Поляризованные КР-спектры ДМГ-1 и ДМГ-2 при 5 К в низкочастотной области.

Подобная пара с самыми низкими частотами (40 и 52 см$^{-1}$) ранее наблюдалась в поляризованных КР-спектрах L-аланина и была отнесена к деформационным колебаниями молекулярных циклов в структуре, то есть шестичленных молекулярных циклов, в которых цвиттерионы L-аланина связаны водородными связями [96,189-190]. Похожим образом можно отнести пару полос при 38 см$^{-1}$ и 53 см$^{-1}$ в ДМГ-1 к деформационным колебаниям четырехчленных кольцевых мотивов. Напротив, в ДМГ-2, в которых цепочки не связаны друг с другом водородными связями, такого явления не наблюдалось.

Изменения поляризованных спектров двух полиморфных модификаций были проанализированы при охлаждении образцов до 5 К (рисунок 4.2.10).

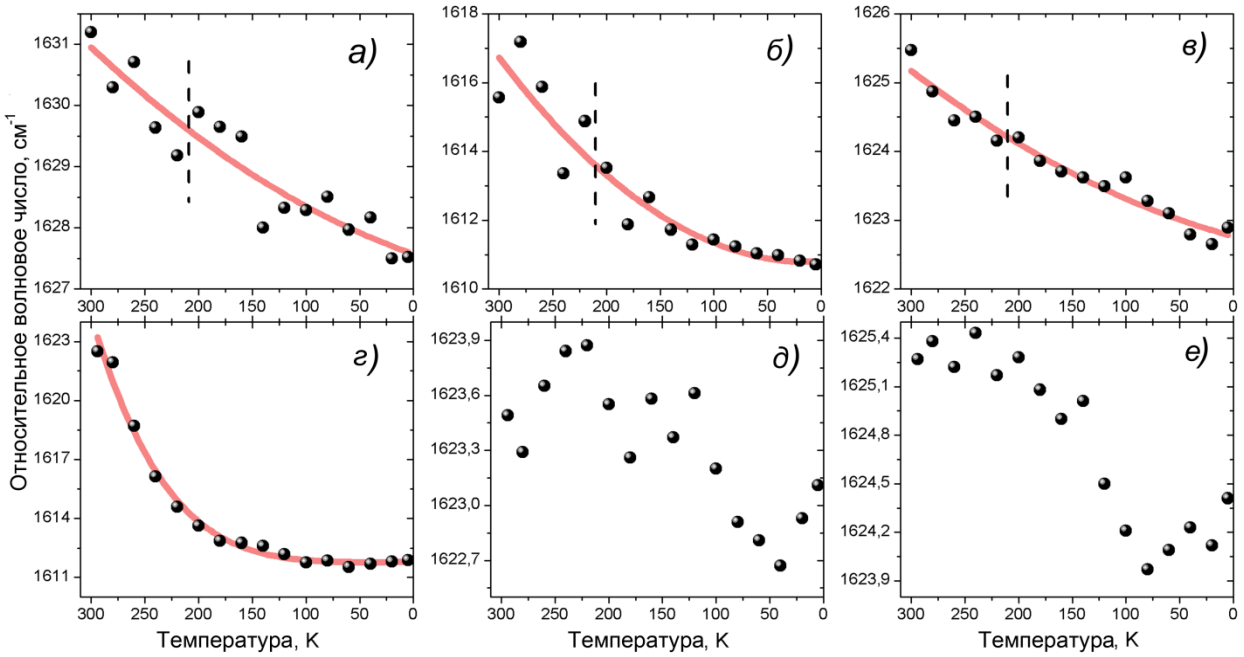

*Рисунок 4.2.10 – Температурная зависимость асимметричных валентных υ(COO⁻) и деформационных δ(N–H) колебаний в ДМГ-1 и ДМГ-2 в трех различных поляризациях: (а) – **aa** поляризация ДМГ-1; (б) **bb** ДМГ-1; (в) **cc** ДМГ-1; (г) **aa** ДМГ-2; (д) **bb** ДМГ-2; (е) **cc** ДМГ-2. Пунктирная линия показывает предполагаемую область фазового перехода.*

В ДМГ-1 сдвиг полосы $\upsilon(COO^-)$ колебаний в красную область на 4 и 2.5 см$^{-1}$в ***aa***- и ***cc***-поляризациях демонстрирует, что и длинная, и короткая водородные связи становятся прочнее при охлаждении. Относительная частота деформационных колебаний аминогруппы постепенно уменьшается на ~5 см$^{-1}$ при понижении температуры до 5 К. В ДМГ-2 в ***aa***-поляризации сдвиг в область меньших волновых чисел на 11 см$^{-1}$ коррелирует с упрочнением водородной связи N1a–H1b···O2b. Можно предположить , что малый сдвиг полос при ~1624 см$^{-1}$ при охлаждении в двух других поляризациях соответствует слабым изменениям в δ(N–H) колебаниях. Сглаживающая кривая сдвига ассиметричных $\upsilon(COO^-)$ и δ(N–H) колебаний не выявила наличия фазового перехода

в ДМГ-1, проявляющегося при рентгеноструктурном исследовании. Это не является неожиданным, ведь плавные вращения четырехчленных кольцевых кластеров относительно друг друга вряд ли оказывают выраженное влияние на межмолекулярные водородные связи. Изменения валентных колебаний C–H групп, относящихся к метильным фрагментам, также не чувствительны к фазовому переходу, что коррелирует с плавными и очень малыми изменениями величин углов C3(C4)–N1–C2–C1 обоих цвиттерионов (Рисунок 4.2.11).

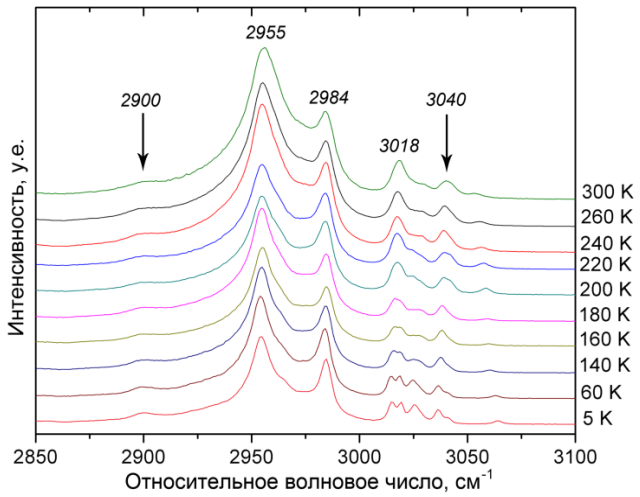

Рисунок 4.2.11 – Область валентных C–H колебаний метильных групп в КР-спектрах ДМГ-1 в ***bb****-поляризации при некоторых температурах.*

В обеих модификациях N,N-диметилглицина непрерывный сдвиг валентных C–H колебаний в область бóльших волновых чисел соответствует укорачиванию расстояний C–H из-за сжатия структуры и уменьшения внутренних пустот (самый большой сдвиг в ~10 см$^{-1}$ наблюдался для полосы вблизи 3055 см$^{-1}$). Стоит упомянуть, что фазовый переход не проявляется не только в КР-спектрах, но и при измерении кривых ДСК. Кривые ДСК как при охлаждении, так и при обратном нагревании были плавными и монотонными без какого-либо признака фазового перехода. Таким образом можно предположить что относительная энергия перехода является достаточно малой. Аналогично, фазовый переход в β-хлорпропамиде при охлаждении было сложно обнаружить с

помощью ДСК: кривые ДСК, усредненные по четырем экспериментам, показали очень малую аномалию (примерно 2-3%) в температурном интервале от 257.5 до 259.5 К, что соответствовало фазовому переходу [181]. Однако, этот же фазовый переход не проявлялся в КР-спектрах, хотя надежно фиксировался при помощи монокристального рентгеноструктурного анализа [191]. При этом необходимо учитывать, что структурные искажения в ходе фазового перехода в ДМГ-1 еще меньше, чем в β-хлорпропамиде. Например, угол $\boldsymbol{\beta}$ в β-хлорпропамиде становится равным 90.69(2)° в ходе перехода, и даже столь малое изменение угла по сравнению с прямым до перехода все равно несколько больше, чем изменение угла в ДМГ-1' (90.406(3)° по сравнению с изначальным прямым углом.

Анализ поляризованных КР-спектров ромбической и моноклинной полиморфных модификаций N,N-диметилглицина не выявил возникновения самолокализованного состояния N–H колебаний при охлаждении структур. Как было сказано ранее, данный эффект проявился в поляризованных КР-спектрах саркозина при охлаждении (в данной работе), а также в трех полиморфных модификациях глицина и кристаллах L- и DL-аланина [57]. Основываясь на этих данных, была высказана гипотеза, что такое сопряженное экситон-фононное состояние не может формироваться в цепочках типа голова к хвосту, где все “дополнительные” водородные связи N–H···O отсутствуют [52]. К сожалению, спектроскопические данные, полученные для полиморфных модификаций N,N-диметилглицина, не позволяют ни опровергнуть эту гипотезу, ни подтвердить. Отсутствие самолокализованного состояния в бесконечных цепочках в ДМГ-2 может быть обусловлено как отсутствием “дополнительных” водородных связей N–H···O, так и наличием кристаллографически неэквивалентных цвиттерионов в цепочке, а значит, кристаллографически неэквивалентных водородных связей в самой цепочке «голова к хвосту».

4.3 Влияние варьирования температуры на кристаллические структуры N,N,N-триметилглицина (бетаина)

Как и в случае охлаждения саркозина и моноклинного N,N-диметилглицина при понижении температуры не происходит фазовых переходов в кристаллической структуре бетаина, и структура сжимается монотонно и анизотропно.

Как и для структур трех полиморфных модификаций глицина, саркозина, двух полиморфных модификаций N,N-диметилглицина, молекулярная геометрия бетаина мало изменяется при понижении температуры. Тогда как в саркозине основной остов цвиттериона становится немного более искривленным, в бетаине зеркальная плоскость, в которой лежат атомы основного скелета молекулы, сохраняется, насколько можно судить по дифракционным данным, как минимум, вплоть до 100 К (последняя экспериментальная точка). На основании спектроскопических данных можно предположить, что зеркальная плоскость сохраняется и при более низких температурах, вплоть до 5 К: не наблюдается значительных сдвигов полос валентных и деформационных колебаний C–C, C–N и C–H. В карбоксильной группе бетаина расстояния C–O монотонно увеличиваются при охлаждении (0.8(1)% для C1–O1 и 0.7(1)% для C1–O2). Учитывая удлинение этих связей, а также сжатие кристаллической структуры вдоль кристаллографической оси ***a***, то есть вдоль цепочек «голова к хвосту», можно предположить что диполь-дипольные взаимодействия между цвиттерионами вдоль цепочки усиливаются при охлаждении. Расстояние между атомом N фрагмента $^{+}N–(CH_3)_3$ и атомом O1 группы COO^{-} соседнего цвиттериона внутри цепочки уменьшается с 3.667(2) Å при 295 К до 3.635(2) Å при 100 К (при этом угол N1···O1–C1, равный примерно 163°, не меняется).

Относительные изменения параметров бетаина при понижении температуры до 100 К изображены на рисунке 4.3.1. Сжатие структуры является сильно анизотропным: наименее сжимаема структура в направлении бесконечных цепочек вдоль кристаллографической оси ***a*** (-

0.23(2)%). Направления наибольшего сжатия совпадают с кристаллографическими осями ***b*** (-1.59(1)%) и ***c*** (-1.34(1)%), что соответствует схлопыванию пустот между N–$(CH_3)_3$ фрагментами соседних цепочек.

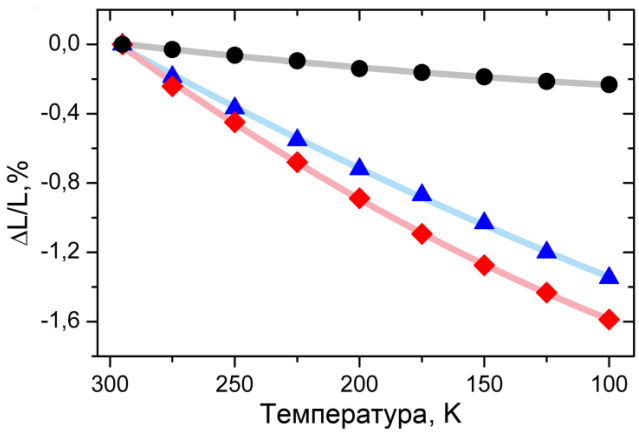

*Рисунок 4.3.1 – Относительное изменение параметров кристаллической решетки бетаина при варьировании температуры: черные круги – параметр **a**; красные ромбы – параметр **b**; синие треугольники – параметр **c**.*

Изменения в поляризованных КР-спектрах бетаина были также непрерывными в области температур от 300 K до 5 K и не выявили никаких фазовых переходов. Сдвиг в высокочастотную область полосы валентных колебаний C–H при охлаждении до 5 K не превышает 1 $см^{-1}$. Более того, полосы вблизи 3020 $см^{-1}$, а также 3050 $см^{-1}$ становятся у́же при понижении температуры, что наряду с отсутствием новых полос в этой области, исключает возможность разориентирования ^{+}N–$(CH_3)_3$ вокруг связи N1–C2. Полоса ассиметричных $\upsilon(COO^{-})$ колебаний при 1616 $см^{-1}$ сдвигается в красную область до 1612 $см^{-1}$ при 5 K, подтверждая усиление межмолекулярных взаимодействий внутри цепочки на всем промежутке температур. Анализ коротких контактов в кристаллической структуре, сдвиг υ(C–H) колебаний при охлаждении, а также двумерные диаграммы “отпечатков пальцев” межмолекулярных контактов, не выявили наличия водородных связей C–H···O в структуре. Как и ожидалось, признаков самолокализованного состояния не было выявлено по

причине отсутствия водородных связей N–H···O в структуре. Данные результаты кардинально отличаются от таковых при варьировании давления, что показано в Главе 5.

4.4 Сравнительный анализ результатов низкотемпературных исследований кристаллических структур саркозина, двух полиморфных модификаций N,N-диметилглицина, бетаина

Прежде всего необходимо подчеркнуть, что все молекулы N-метилпроизводных глицина, как, впрочем, и полиморфных модификаций глицина, являются жесткими по отношению к варьированию температуры, то есть конформация метильных фрагментов при аминогруппе, как и конформация основного остова молекулы значительно не изменяется. Исходя из вышеприведенных данных, видно, что структуры, в которых присутствуют бесконечные цепочки «голова к хвосту», в которых цвиттерионы связаны между собой межмолекулярными водородными связями N–H···O (саркозин, ДМГ-2) или диполь-дипольными взаимодействиями (бетаин), не претерпевают фазовых переходов при понижении температуры и монотонно сжимаются. Более того, структуры наименее сжимаемы именно в направлении этих цепочек, как и в большинстве кристаллических структур α-аминокислот. Напротив, структура ДМГ-1, в которой присутствуют замкнутые кольцевые кластеры, претерпевает фазовый переход, связанный с разориентированием структурных мотивов относительно друг друга.

Если сравнивать общее сжатие структуры, то встраивание метильного фрагмента в аминогруппу аминокислоты повышает сжимаемость структуры. Таким образом, относительное изменение объема наиболее сжимаемой формы β-глицина при охлаждении до 100 K составляет -1.94(4)% [94], саркозина -2.21(3)%, ДМГ-1 -2.32(1) %, бетаина -3.24(3) %. Из этого тренда несколько выбивается моноклинная полиморфная модификация N,N-диметилглицина, относительное изменения объема которого составляет -3.52(2) % при понижении температуры до 100 K. Впрочем, в ДМГ-2, в отличие от саркозина и глицина, бесконечные цепочки типа голова к

хвосту являются изолированными друг от друга, что может является причиной увеличенной сжимаемости структуры.

Немаловажным фактом является относительное увеличение стабильности кристаллических структур саркозина, ДМГ-2 и бетаина при уменьшении температуры. Упрочнение межмолекулярных взаимодействий (как водородных связей, так и диполь-дипольных сил) приводят к увеличению стабильности структуры. Данная ситуация качественно отличается от экспериментов по варьированию давления, где именно ослабление некоторых межмолекулярных взаимодействий приводит к фазовому переходу и перестройке структуры.

Глава 5. Исследование кристаллических структур N-метилпроизводных глицина (N-метилглицина и N,N,N-триметилглицина) при повышении давления

В предыдущих главах было дано сравнительное описание кристаллических структур N-метилпроизводных глицина при нормальных условиях, а также динамики изменений структуры при варьировании температуры. Содержание этой главы посвящено изучению поведения структур N-метилпроизводных глицина (в частности, саркозина и бетаина) при повышении гидростатического давления. Вдобавок, проведено сравнение отклика данных структур на варьирование температуры и гидростатического давления. Наконец, детально описаны фазовые переходы в саркозине и бетаине при повышении гидростатического давления с помощью КР-спектроскопии.

5.1 Влияние варьирования гидростатического давления на кристаллическую структуру саркозина

В саркозине при повышении гидростатического давления в области ~0.8–1.3 ГПа наблюдается фазовый переход. Он является кинетически контролируемым и сильно зависит от скорости изменения давления (рисунок 5.1.1).

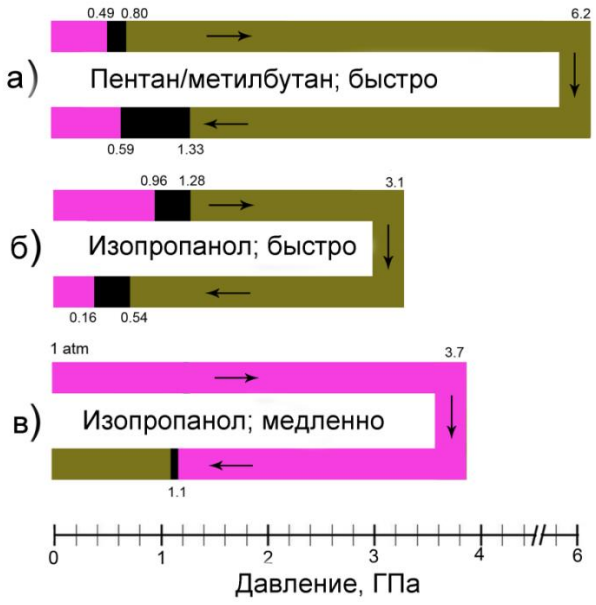

Рисунок 5.1.1 – Схематичное представление наличия фазовых переходов в саркозине при быстром (а, б) и медленном (в) изменении давления (повышение и понижение давления обозначено черными стрелками); в качестве жидкости, передающей давление были использованы пентан/метилбутан (а) и 2-пропанол (б, в) . Для (а) и (б) скорости изменения давления слегка отличались из-за пошагового увеличения давления и трудностей в регулировке давления ниже 1 ГПа. Фиолетовым цветом выделена область давлений, в которой наблюдали фазу атмосферного давления, болотным – область, где наблюдали фазу высокого давления. Черным выделена область, где не были произведены измерения.

Были проведены две серии экспериментов с использованием в качестве среды, передающей давление, разных жидкостей: 2-пропанола и смеси *n*-пентана/2-метилбутана. К сожалению, в ячейке высокого давления типа Boehler-Almax DAC давление возможно повышать не непрерывно, но пошагово, причём чрезвычайно сложно достичь одинаковых шагов по давлению в разных экспериментах; особенно тяжело регулировать давление в области давлений ниже 1 ГПа. Поэтому интервалы давлений, в которых наблюдался фазовый переход в двух сериях экспериментов, не были полностью эквивалентными. Однако, качественное поведение было одинаковым, если только скорость изменения давления не уменьшалась на порядок. Таким образом, относительно быстрое

повышение давления со скоростью 1 ГПа $ч^{-1}$ с шагом по давлению в ~0.3 ГПа приводит к фазовому переходу вблизи ~1.3 ГПа, тогда как при медленном повышении давления (~0.5 ГПа за 24 часа) начальная фаза атмосферного давления саркозина сохранялась вплоть до 3.7 ГПа. Скорость обратной разгрузки не менее важна. Если скорость изменяли быстро, то переход из фазы высокого давления в фазу атмосферного давления происходил примерно в области 0.4–0.6 ГПа со значительным гистерезисом. В другом эксперименте с медленным повышением и понижением давления, фаза высокого давления вообще не образовывалась при повышении давления, однако передавленная фаза атмосферного давления переходила в фазу *высокого давления* при *понижении* давления вблизи 1.1 ГПа; данная фаза оказалась стабильной даже после раскрытия ячейки высокого давления минимум в течении несколько месяцев (рисунок 5.1.1). Похожее поведение ранее было описано для полиморфных модификаций парацетамола, где фаза высокого давления – ромбическая модификация, полученная при понижении давления из передавленной структуры моноклинной модификации [192], а также сольватом L-аланина, которые не образовывались при быстром повышении давления, однако начинали кристаллизоваться при медленном понижении давления от более высокого значения [193]. Еще одним примером является β-аланин, в случае которого образование различных полиморфных модификаций зависит от скорости повышения и последующего снижения давления [194]. В целом, хотя кинетические эффекты в фазовых переходах, вызванных изменением давления, известны, было проведено лишь несколько экспериментов с акцентом на изучение эффекта скорости повышения и понижения давления на фазовые переходы [195-199].

Методом КР-спектроскопии была получена дополнительная информация о структурных превращениях в ходе фазового перехода в саркозине. При относительно быстром приложении давления переход вблизи 1.3 ГПа хорошо проявлялся в различных областях КР-спектра: высокочастотная область валентных υ(C–H) колебаний около 2900–3100 $см^{-1}$, область скелетных

υ(C–C), υ(C–N) колебаний около 700-1100 см$^{-1}$, область решеточных и либрационных колебаний ниже 200 см$^{-1}$ (рисунок 5.1.2).

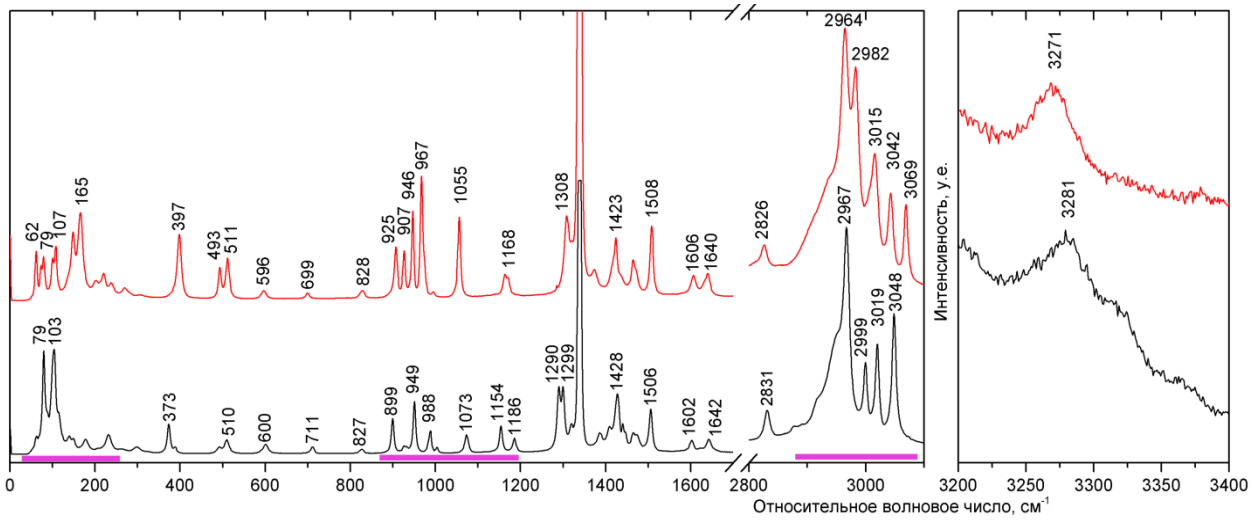

Рисунок 5.1.2 – КР-спектры саркозина в изопропаноле при 0.96 ГПа (черным) до фазового перехода и при 1.28 ГПа (красным) после фазового перехода. Фиолетовым выделены области, где спектральные изменения наиболее выражены.

Были детально проанализированы изменения N–H и COO$^-$ колебаний, так как именно эти функциональные группы вовлечены в образование водородных связей в структуре. Напомним, что при охлаждении полоса υ(N–H) колебаний в КР-спектрах саркозина практически не проявлялась . Исходя из сопоставления КР-спектра саркозина и его дейтерированного аналога (рисунок 5.1.2), полосы при 3270, 1640, 1602 и 704 см$^{-1}$ были отнесены к валентным υ(N–H), деформационным δ(N–H), асимметричным валентным υ(COO$^-$) и деформационным δ(COO$^-$) колебаниям. Сдвиг данных полос при варьировании давления показан на рисунке 5.1.3.

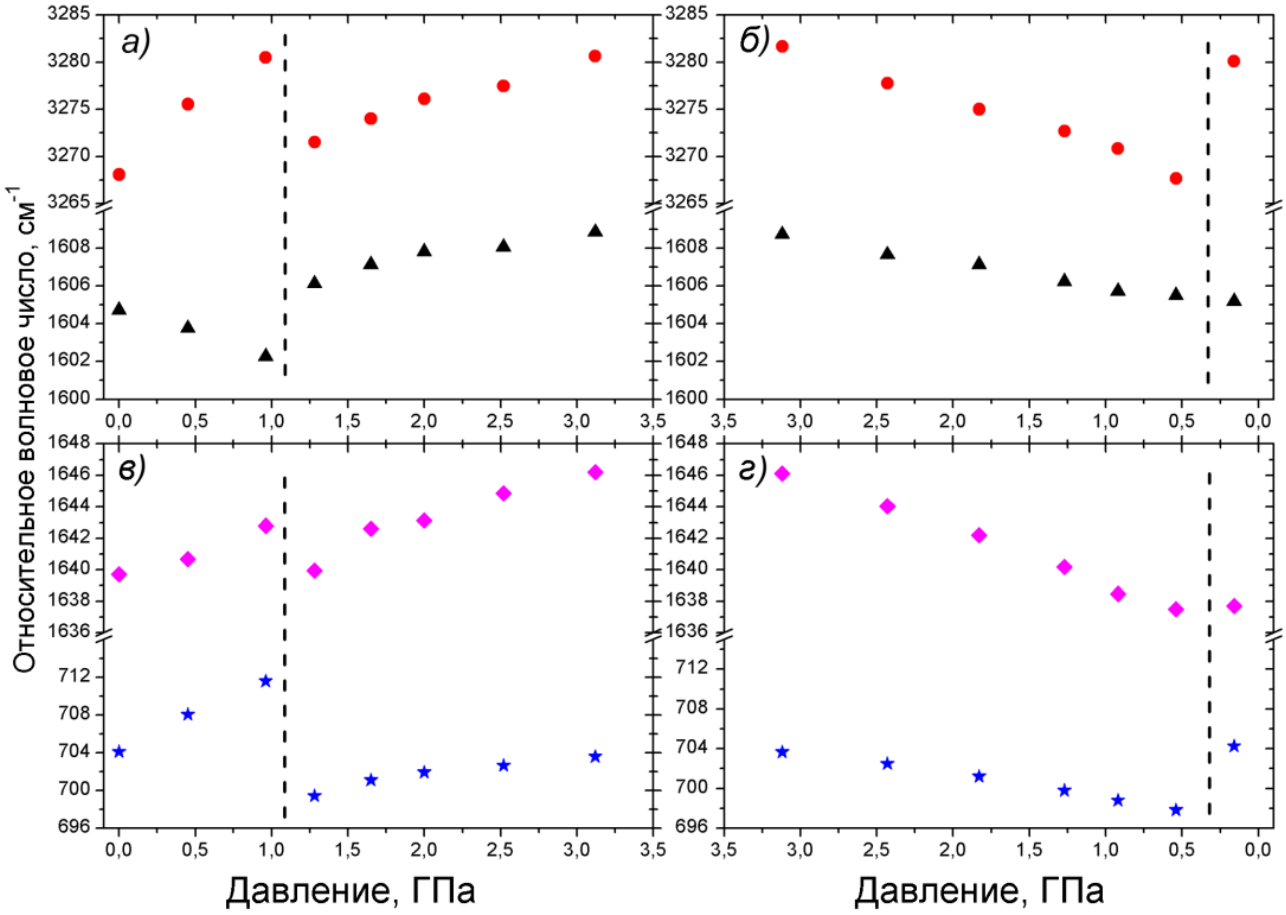

Рисунок 5.1.3 – Сдвиг валентных υ(N–H) колебаний (красные круги) и асимметричных валентных υ(COO^-) колебаний (черные треугольники) при повышении (а) и понижении (б) гидростатического давления; деформационных δ(N–H) колебаний (фиолетовые ромбы) и деформационных δ(COO^-) колебаний (синие звезды) при повышении (в) и понижении (г) давления в саркозине. Скорость изменения давления: 1 ГПа в час с шагом в ~0.3 ГПа. Передаточная среда – изопропанол. Пунтирной линией обозначена область фазового перехода.

Изначально при повышении давления до фазового перехода полоса υ(N–H) сдвигалась в область высоких волновых чисел, что соответствует ослаблению водородных связей N–H···O в кристаллической структуре. Этот результат можно сравнить с дифракционными данными, которые показывают что длинная водородная связь N1–H2*n*···O1 удлиняется ещё более при повышении давления, тогда как вторая связь N1–H1*n*···O1 (более прочная), напротив, упрочняется. Таким

образом, сдвиг валентных N–H колебаний в область более высоких волновых чисел на ~11 см$^{-1}$ (до 1 ГПа), в основном, обусловлен ослаблением длинной водородной связи, и полоса может быть отнесена к валентным N1–H2*n* колебаниям. С другой стороны, изменения полос δ(N–H), υ(COO$^-$), δ(COO$^-$) говорят об общем упрочнении водородных связей в структуре, что можно связать с укорачиванием водородной связи N1–H1*n*···O1 (учитывая, что обе водородные связи N1–H1*n*···O1 и N1–H2*n*···O1 имеют один и тот же акцептор O1, ослабление связи N1–H2*n*···O1 не является определяющим фактором сдвига полосы υ(COO$^-$) колебаний). После фазового перехода при 1.3 ГПа полоса υ(N–H) сдвигается в низкочастотную область примерно на 9 см$^{-1}$, а полоса υ(COO$^-$) – в высокочастотную на 4 см$^{-1}$ до 1606 см$^{-1}$. Такая комбинация изменения колебаний N–H и COO$^-$ в ходе фазового перехода может быть интерпретирована как образование трехцентровой бифуркационной водородной связи, сопровождающееся изменением конформации NH–CH$_3$ фрагмента, что проявляется в значительном смещении полос υ(C–H) колебаний метильной группы. При последующем увеличении гидростатического давления до 3.1 ГПа обе водородные связи становятся менее прочными: обе полосы υ(N–H) и υ(COO$^-$) колебаний сдвигаются в синюю область на ~9 и ~2.5 см$^{-1}$ соответственно. Однако, учитывая образование трехцентровой бифуркационной водородной связи, сдвиг полос υ(N–H) и υ(COO$^-$) колебаний в высокочастотную область может объясняться и упрочнением бифуркационной связи, что было ранее показано на примере усиления бифуркционной водородной связи S–H···O в *N*-ацетил-L-цистеине при высоких давлениях [200].

При относительно медленном повышении давления кристаллическая структура фазы атмосферного давления саркозина сохраняется вплоть до 3.7 ГПа, не претерпевая фазовых переходов. При этом в области давлений ~1–2 ГПа, где можно было ожидать фазовый переход, наклон кривой, описывающей линейное сжатие в зависимости от давления, изменяется (рисунок 5.1.4, а).

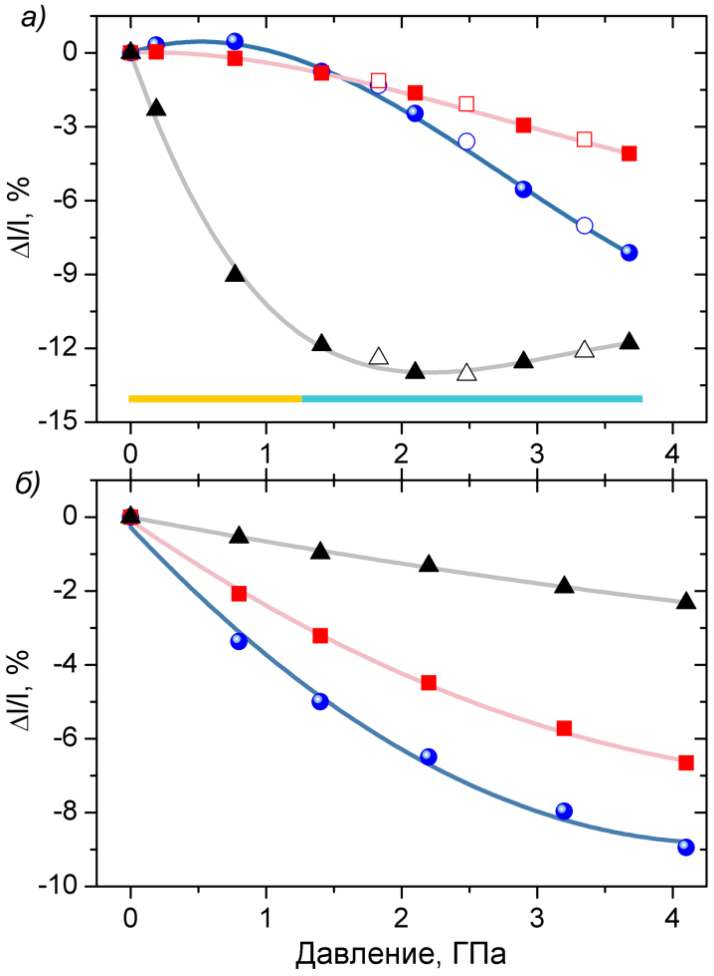

*Рисунок 5.1.4 – Относительное изменение параметров кристаллической решетки саркозина (а) и бетаина (б) при медленном изменении давления, когда не происходит фазовых переходов. Для саркозина – скорость изменения давления ~0.5 ГПа за 24 часа, передаточная жидкость изопропанол. Для бетаина – скорость изменения давления ~0.5 ГПа за 24 часа, передаточная жидкость пентан/метилбутан. Черные треугольники –**a**; красные квадраты – **b**; синие круги – **c**. Заполненные символы – данные, полученные при повышении давления, пустые символы – при понижении. Для саркозина область давлений до точки фазового перехода, наблюдаемого с помощью КР-спектроскопии при быстром повышении давления, обозначена желтым, а после – светло-голубым.*

В отличие от монотонного сжатия при охлаждении, при повышении давления структура саркозина сжимается с резким изменением сжимаемости. Так, изначально структура расширяется на 0.47(1)

% при 0.8 ГПа вдоль кристаллографической оси ***c***, но после начинает сжиматься, достигая 8.12(1) % при 3.7 ГПа. При этом относительное сжатие вдоль оси ***a*** (наиболее сжимаемое направление в структуре) имеет минимум вблизи 2.1 ГПа: до 2.1 ГПа структура сжимается в этом направлении на 12.99(3)%, а после начинает расширяться до 11.79(3) % при 3.7 ГПа. Такие немонотонные изменения сжимаемости структуры вдоль оси ***a*** можно объяснить изначальным схлопыванием внутренних пустот при низких давлениях, за которым следует структурное сжатие преимущественно вдоль бесконечных цепочек после 2.1 ГПа.

Изменения основного остова цвиттериона саркозина соответствуют общему тренду структурного сжатия. В области давлений от 10^{-4} до 1.4 ГПа, величина торсионного угла N1–C2–C1–O1 увеличивается с 5.9(2)° до 12.1(5)°, а потом понижается до 10.7(5)° при 3.7 ГПа. Учитывая, что торсионный угол C3–N1–C1–C2 монотонно уменьшается с 167.0(1)° при атмосферном давлении до 159.9(4)° при 3.7 ГПа, можно утверждать, что изменения в геометрии водородных связей N–H···O, характеризующиеся углом N–C–C–O, связаны с изменениями молекулярной конформации, так что ориентация фрагмента $–CH_3$ при аминогруппе адаптируется к искажениям водородной связи и наоборот. Похожая зависимость ранее наблюдалась для структурных искажений двух полиморфных модификаций парацетамола при очень низких температурах [201] или при высоких давлениях [202].

В отличие от экспериментов по охлаждению саркозина, при варьировании давления различные водородные связи N–H···O ведут себя по-разному (рисунок 5.1.5).

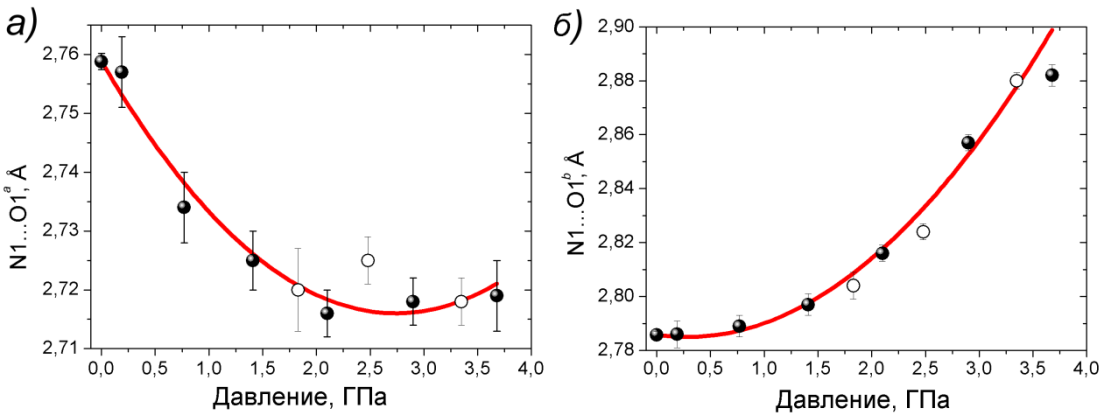

Рисунок 5.1.5 – Изменение расстояния донор-акцептор в водородных связях (а) N1-H1n···O1 и (б) N1-H2n···O1 в саркозине при повышении (заполненные символы) и понижении (пустые символы) давления. Структурные данные ниже 1.8 ГПа при понижении давления не были собраны из-за разрушения монокристалла в ходе фазового перехода. Скорость изменения давления ~0.5 ГПа за 24 часа, передаточная жидкость – изопропанол.

Более прочная водородная связь N1–H1*n*···O1 сжимается при повышении давления, и тренд этого сжатия совпадает с сжатием структуры вдоль оси ***a***. Более слабая связь N1-H2*n*···O1, напротив, удлиняется с повышением давления, и данное поведение кардинально отличается от такового при охлаждении структуры. Такое поведение водородных связей в саркозине существенно отличается от поведения водородных связей в трех формах глицина, где *все* межмолекулярные водородные связи упрочняются как при охлаждении [93-95], так и при повышении гидростатического давления [122-123]. Важно отметить, что необычное поведение водородной связи N1–H2*n*···O1, возможно, связано с тем, что фаза атмосферного давления саркозина является метастабильной при давлении выше ~1 ГПа. Водородные связи в передавленной кристаллической структуре данной фазы могут искажаться иначе, чем в структуре термодинамически стабильной фазы высокого давления, адаптируясь к невыгодным коротким контактам, которые не образуются если происходит термодинамически обусловленный фазовый переход.

5.2 Влияние варьирования гидростатического давления на кристаллическую структуру бетаина

Поведение кристаллической структуры бетаина при изменении давления коренным образом отличается от саркозина. Изменения в КР-спектрах и в параметрах кристаллической решетки были монотонными во всем интервале давлений, достигнутых в эксперименте (до 5.8 ГПа). В то же время, если давление повышалось сравнительно быстро (~1 ГПа в час с шагом по давлению в 0.3 ГПа), некоторые интересные особенности проявлялись в КР-спектре бетаина в интервале давлений от 1.4 до 2.9 ГПа; при этом наблюдалось разрушение монокристалла на большие фрагменты (рисунок 5.2.1). На рисунке 5.2.2 показаны КР-спектры бетаина при некоторых давлениях.

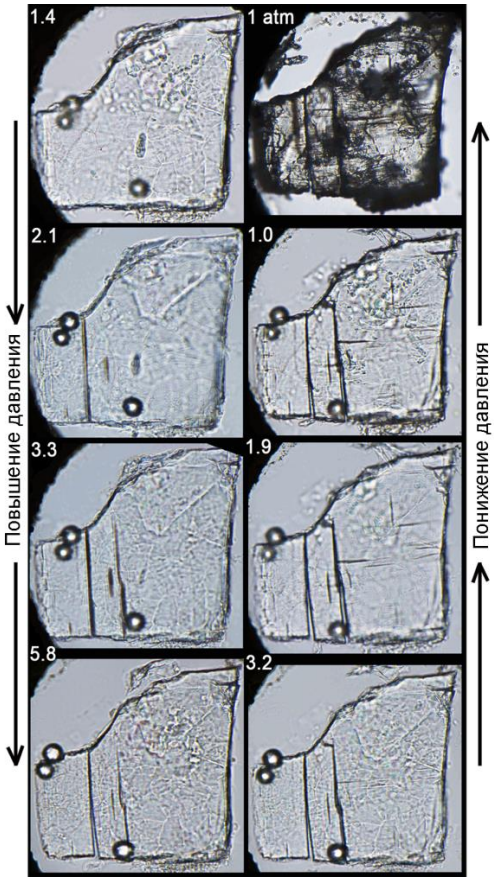

Рисунок 5.2.1 – Разрушение монокристалла бетаина при варьировании давления.

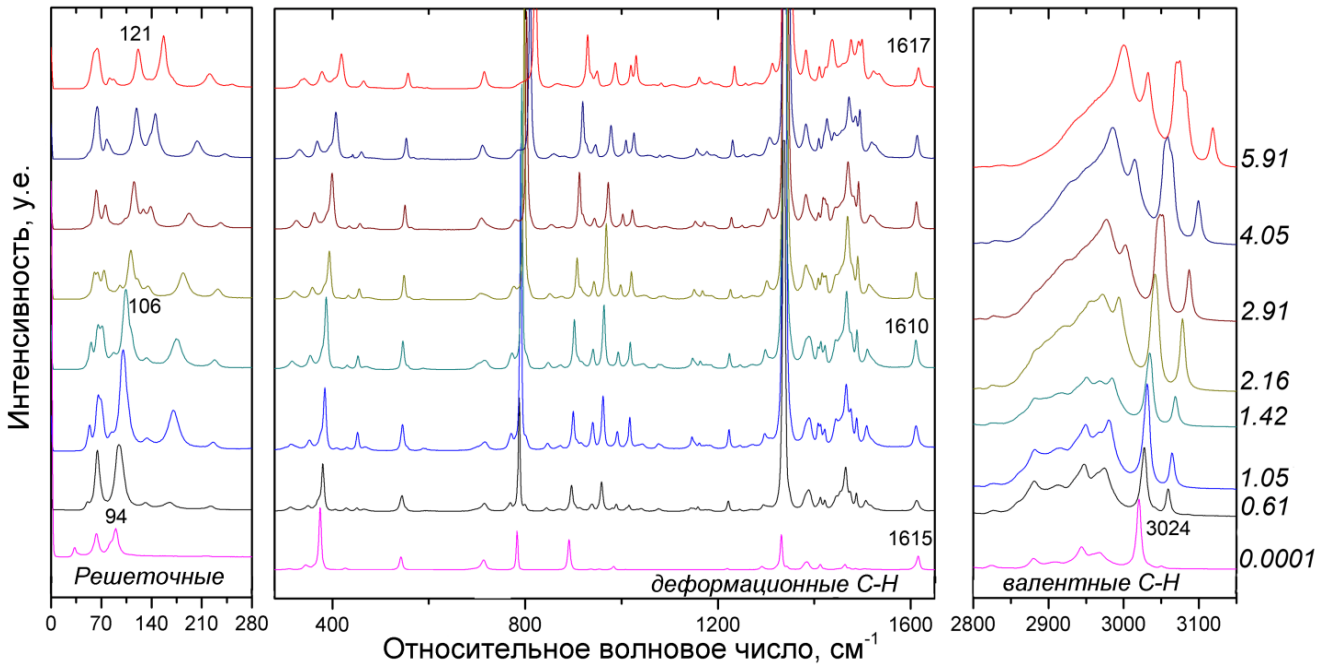

Рисунок 5.2.2 – Изменения некоторых КР-спектров бетаина при повышении давления. Скорость изменения давления ~1 ГПа за 24 часа, передаточная жидкость пентан/метилбутан. Отдельно указаны области решеточных, δ(С–Н) и υ(С–Н) колебаний.

При обратном понижении давления изменения в спектрах являются полностью обратимыми без наличия гистерезиса. Значительные изменения в КР-спектрах бетаина проявляются лишь в низкочастотной области решеточных колебаний (50–100 см$^{-1}$), а также деформационных (1350–1500 см$^{-1}$) и валентных (2900–3100 см$^{-1}$) колебаний С–Н. Например, интенсивная широкая полоса вблизи 92 см$^{-1}$ резко смещается на 14 см$^{-1}$, достигая значения 106 см$^{-1}$ при 5.91 ГПа (рисунок 5.2.3, слева).

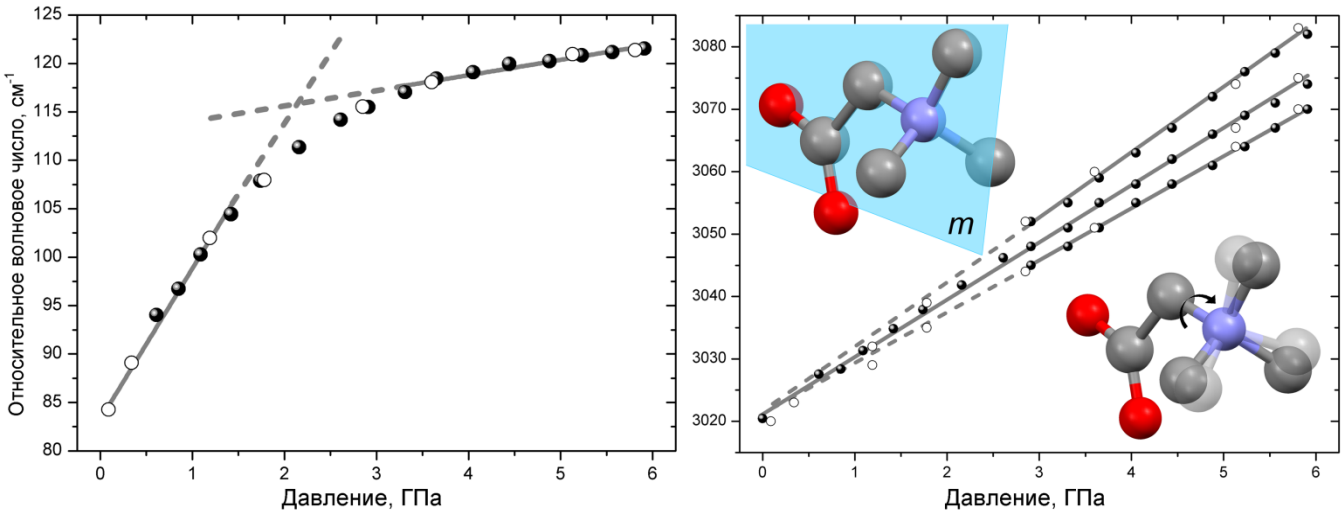

Рисунок 5.2.3 – Смещение полос решеточных (слева) и валентных C–H (справа) колебаний в КР-спектрах бетаина при повышении (заполненные символы) и понижении (пустые символы) давления. Скорость изменения давления ~1 ГПа за 24 часа, передаточная жидкость пентан/метилбутан. Точка пересечения показывает величину давления, при котором меняется механизм сжатия.

При этом полоса валентных колебаний υ(C–H) при ~3024 см$^{-1}$ смещается в область бóльших волновых чисел на 17 см$^{-1}$ при 2.16 ГПа, а потом расщепляется на три компоненты (3046, 3048 и 3051 см$^{-1}$) при 2.91 ГПа. Эти три компоненты далее монотонно смещаются в высокочастотную область, достигая значений 3070, 3074 и 3082 см$^{-1}$ при 5.91 ГПа (рисунок 5.2.3, справа). Хотя область деформационных и валентных колебаний метильных групп бетаина сильно перекрывается с колебаниями метильных групп в пентане/метилбутане (передаточная жидкость), расщепление нескольких полос в КР-спектре при повышении давления может говорить о потере зеркальной плоскости симметрии цвиттериона. Напомним, что при понижении температуры такого расщепления не происходило; расшифровка структур при понижении температуры не выявила возможности сосуществования нескольких ориентаций триметильного фрагмента.

В отличие от всех других ранее изученных аминокислот, в структуре бетаине нет водородных связей, которые могут служить своеобразными пружинами и являться “спусковым

крючком” фазовых переходов, образуя новые бифуркационные водородные связи [23,197,200], либо переключаясь [23,203-204]. В структуре бетаина цвиттерионы связаны между собой лишь электростатическим диполь-дипольным взаимодействием. При повышении давления структура сжимается до определенного предела, при котором цвиттерионы подходят настолько близко друг к другу, что возникают стерические напряжения между большими триметиламино- группами соседних цепочек, а также между триметиламино- группами и карбоксильными группами соседних цвиттерионов в одной и той же цепочке. Фрагменты $N–CH_3$ вынуждены вращаться вокруг связи N1–C2 для оптимизации упаковки. Предположительно, этот процесс начинается в области давлений от 1.4 до 2.9 ГПа. Отсутствие заметных изменений в полосах скелетных C–C и C–N колебаний говорит о том, что структурные искажения ограничиваются лишь небольшой разориентацией цвиттерионов внутри цепочек и не приводят к серьезным изменениям конформации цвиттериона. Можно заметить необычное поведение асимметричных валентных $\upsilon(COO^-)$ колебаний вблизи 1615 $см^{-1}$. Частота этой полосы уменьшается до 1610.5 $см^{-1}$ при ~1.5 ГПа и далее увеличивается практически линейно до 1617 $см^{-1}$ при 5.9 ГПа (рисунок 5.2.4).

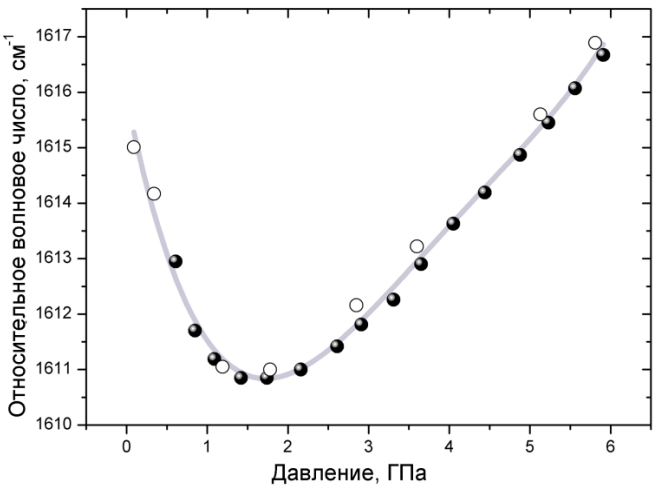

Рисунок 5.2.4 – Смещение полосы асимметричных валентных COO^- колебаний в КР-спектрах бетаина при повышении (заполненные символы) и понижении (пустые символы) давления. Скорость изменения давления ~1 ГПа за 24 часа, передаточная жидкость пентан/метилбутан.

Изначальный сдвиг в красную область на ~ 5 см$^{-1}$ можно интерпретировать как усиление взаимодействий между цвиттерионами внутри цепочки. Однако, при последующем увеличении давления отталкивание между электронными оболочками атома O1 и метильными группами соседнего цвиттериона затрудняет дальнейшее сжатие цепочки и приводит к ослаблению межмолекулярных взаимодействий и искажению самой цепочки. На самом деле, ситуация, когда при повышении давления некоторые межмолекулярные расстояния изменяются немонотонно и даже прерывисто, в то время как другие - монотонно, не нова. Кривая зависимости положений и интенсивностей некоторых полос колебаний при варьировании давления может менять свой наклон и даже быть немонотонной [42-43,47,183,205-208]. Эти эффекты не обязательно должны относиться к “обычным” фазовым переходам в структуре, но часто показывают некоторые изменения в механизме сжатия.

Если же давление повышать достаточно медленно (примерно 1 ГПа за 24 часа), то фрагментации монокристалла бетаина не происходит. Также как минимум до 4.1 ГПа не наблюдается никаких существенных изменений в КР-спектре бетаина, однако на дифракционных картинах рефлексы становятся значительно “размазаннее”. Выше этого давления кристалл начинает распадаться на несколько кусков и рефлексы на дифракционных картинах становятся настолько “размазанными”, что не могут быть корректно проанализированы. Небольшие трещины также наблюдались при 2.2 ГПа прежде чем кристалл начал распадаться на куски, но кристаллическая структура, уточненная при этом давлении, соответствовала изначальной фазе.

Относительное изменение параметров кристаллической структуры было монотонным без каких-либо признаков наличия фазового перехода (рисунок 5.1.4, б). При этом кристаллическая структура сжимается анизотропно, а направление наименьшего сжатия структуры совпадает с таковым при охлаждении, то есть вдоль кристаллографической оси ***a***, вдоль бесконечных цепочек

«голова к хвосту». Напротив, структура оказывается наиболее сжимаемой в направлении оси ***c*** (9.12(2) % при 4.1 ГПа), что коррелирует со схлопыванием пустот между соседними цепочками.

5.3 Сравнительный анализ влияния варьирования температуры и гидростатического давления на кристаллические структуры N-метилпроизводных глицина

Сравнение влияния на кристаллические структуры различных по своей природе внешних воздействий, таких как охлаждение и повышение давления, важно для оценки вклада изменения тех или иных межмолекулярных воздействий в стабильность структуры [25-28,209-210]. В настоящей работе такое сравнение было проведено на примере кристаллических структур саркозина и бетаина. Была сопоставлена анизотропия их сжатия, соответствующая одинаковым изменениям объёма. Было обнаружено, что линейное сжатие вдоль кристаллографических осей в этих структурах при охлаждении и при повышении давления значительно различается.

При охлаждении кристаллической структуры саркозина обе водородные связи монотонно упрочнялись, что вместе с жесткостью скелета цвиттериона говорит в пользу повышения стабильности структуры вплоть до 5 K. При повышении давления, однако, слабая водородная связь N1–H2*n*···O1 не упрочнялась, но ослаблялась. Можно говорить, что изменение именно этого межмолекулярного взаимодействия приводит к перестройке цепочки «голова к хвосту», образующейся с помощью этой связи, а потом и к перестройке всей структуры в целом. При приведении анизотропии сжатия к единой шкале (то есть, относительное изменение объема элементарной ячейки совпадает) характер сжатия вдоль различных кристаллографических осей при двух разных по природе изотропных воздействий значительно отличается (рисунок 5.3.1). В саркозине и бетаине коэффициенты масштабирования, связывающие изотермическую сжимаемость и термическое расширение отличаются. Так, в саркозине изменение объема при охлаждении до 100 K отвечает гидростатическому давлению ~0.22 ГПа, а в бетаине то же самое

изменение температуры – ~0.4 ГПа. Коэффициенты термического расширения в саркозине и бетаина 115(2) $МК^{-1}$ и 165(5) $МК^{-1}$ соответственно. При этом коэффициенты изотермической сжимаемости равны соответственно 116(1) $ТПа^{-1}$ и 42(5) $ТПа^{-1}$.

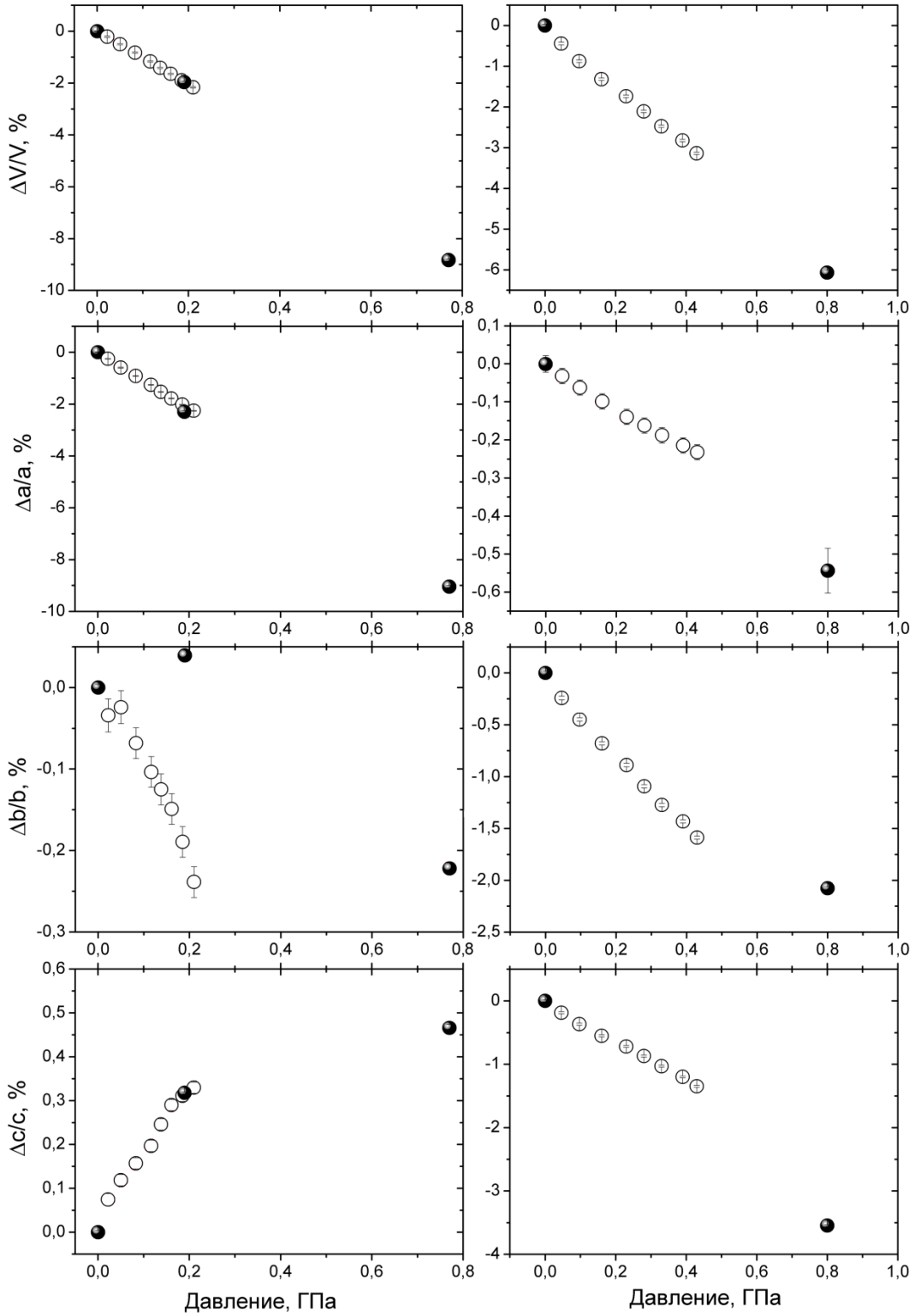

Рисунок 5.3.1 – Относительные изменения параметров кристаллической решетки саркозина (слева) и бетаина (справа) при варьировании температуры (пустые круги) и давления (заполненные круги). Шкала

выбрана таким образом, что относительные изменения объема совпадают при охлаждении и повышении давления.

В саркозине направление наибольшего сжатия вдоль кристаллографической оси ***a*** при понижении температуры хорошо коррелирует с таковым при повышении давления. То есть, сжатие пустот вдоль этого направления между бесконечными цепочками приблизительно одинаковое при охлаждении до 100 K и при повышении давления, по крайней мере до области фазового перехода. Точно так же направление минимального сжатия вдоль оси ***c*** (направление цепочек, где цвиттерионы связаны “основной” водородной связью) совпадает при разных внешних воздействиях, как и характер сжатия этой цепочки. Значения изменений расстояния донор-акцептор связи N1–H1*n*···O1 и угла между цвиттерионами θ (рисунок 4.1.4) практически одинаковы при температуре 125 K и давлении 0.19 ГПа. Совершенно различное сжатие наблюдается вдоль кристаллографической оси ***b***, вдоль которой тянутся цепочки, построенные на длинной (“дополнительной”) водородной связи N1–H2*n*···O1. Тогда как ориентация молекул внутри цепочки как при охлаждении, так и повышении давления остается примерно той же (угол φ не меняется), расстояние донор-акцептор этой связи укорачивается при понижении температуры, но удлиняется при повышении давления. По всей видимости, различное происхождение этих связей и объясняет данное поведение. Такой эффект наблюдали в структурах трех полиморфных модификаций глицина [51,57], L-аланина [52,96,193], DL-аланина [53,184] при варьировании температуры и давления как дифракционными , так и спектроскопическими методами. Во всех этих структурах “основные” водородные связи ведут себя одинаково как и при понижении температуры, так и при повышении давления, а отклик “дополнительных” связей неодинаков; вероятно, именно изменение последних является предпосылкой к фазовым переходам.

В бетаине сжатие вдоль бесконечных цепочек (кристаллографическая ось ***a***) является минимальным как при изменении температуры, так и при повышении давления, что коррелирует с

упрочнением диполь-дипольных взаимодействий внутри цепочки вплоть до 5 K и давлений ниже 0.8 ГПа. Однако, относительная сжимаемость вдоль осей ***b*** и ***c*** была неодинакова при разных воздействиях. При понижении температуры разница между относительным изменением этих параметров кристаллической решетки увеличивается. Сжатие вдоль этих направлений определяется схлопыванием пустот между $^{+}N–(CH_3)_3$ фрагментами соседних цепочек. При повышении гидростатического давления данные фрагменты имеют тенденцию к вращению во избежание образования невыгодных коротких контактов, а при понижении температуры это разупорядочение, напротив, уменьшается. Более того, при достаточно сильном повышении давления (свыше 1.2 ГПа) диполь-дипольные взаимодействия внутри цепочки становятся слабее из-за отталкивания электронных оболочек атомов кислорода и метильных групп, хотя при охлаждении данного эффекта не наблюдается.

Отдельно стоит отметить различие в стабильности двух полиморфных модификаций N,N-диметилглицина при понижении температуры и повышении давления. В Главе 4 было показано, что кристаллическая структура ДМГ-1 претерпевает фазовый переход вблизи 200 K, который обусловлен разупорядочением кольцевых мотивов относительно друг друга вследствие ослабления ван-дер-Ваальсовых взаимодействий между ними. Напротив, упрочнение водородных связей и диполь-дипольных сил в структуре ДМГ-2 при охлаждении приводит к повышению стабильности структуры. При очень малом повышении давления обе полиморфные модификации, вероятно, претерпевают фазовый переход, в ходе которого происходит разрушение монокристалла. При этом существенных изменений в КР-спектрах не наблюдалось, что не является неожиданным: во-первых, несмотря на различную упаковку, КР-спектры обеих полиморфных модификаций отличаются слабо, а во-вторых, даже при понижении температуры изменения КР-спектров были незначительными. Скорее всего, в кристаллической структуре ДМГ-1 при повышении давления разориентирование кольцевых мотивов лишь усиливается из-за большего ослабления ван-дер-

Ваальсовых сил, что и приводит к разрушению образца. В ДМГ-2, по-видимому, наличия единственной водородной связи в цепочке «голова к хвосту» недостаточно чтобы удерживать напряжение, приложенное к структуре при повышении давления, и монокристальный образец разрушается при очень низком давлении.

Таким образом, исследования показали, что при понижении температуры и повышении давления различный отклик “дополнительной” связи в саркозине и триметильного фрагмента в бетаине на внешние воздействия является таким же “слабым звеном” как “дополнительные” водородные связи в глицине и L-,DL-аланине, играющие определяющую роль в упрочнении структуры при понижении температуры и в фазовых переходах, вызванных высоким давлением. При этом в бетаине в отсутствии каких-либо водородных связей, цвитерионы *постепенно* изменяют свою ориентацию внутри цепочки во избежание нежелательных коротких контактов; в структуре саркозине с водородными связями перестройка структуры связана с *резким* искажением одной из водородных связей.

Заключение

В рамках данной диссертационной работы был проведен сравнительный анализ кристаллических структур ряда N-метилированных производных глицина при нормальных условиях, а также в широком интервале температур и давлений. Возможность *последовательно* уменьшать количество доноров межмолекулярных водородных связей N–H···O путем замены атомов водорода при аминогруппе метильными фрагментами позволила сравнить отклик структуры саркозина (несколько межмолекулярных водородных связей в структуре; трехмерная сетка водородных связей), двух полиморфных модификаций N,N-диметилглицина (единственная межмолекулярная водородная связь; совершенно разные кристаллические упаковки) и бетаина (исключительно диполь-дипольные взаимодействия в структуре) по отношению к варьированию внешних изотропных факторов. В ходе работы было выявлено, что именно межмолекулярные водородные связи N–H···O оказывают определяющее влияние на образование структуры саркозина и N,N-диметилглицина. В отсутствие водородных связей именно диполь-дипольные взаимодействия определяют упаковку бетаина. Такое мягкое воздействие на кристаллическую структуру как понижение температуры приводит к упрочнению межмолекулярных взаимодействий в саркозине, моноклинном N,N-диметилглицине и бетаине. Однако, в ходе охлаждения структуры ромбической полиморфной модификации N,N-диметилглицина происходит фазовый переход вследствие разориентирования слабосвязанных кольцевых мотивов. Напротив, жесткое внешнее воздействие вроде повышения гидростатического давления приводит к ослаблению некоторых межмолекулярных взаимодействий вроде “дополнительной” водородной связи в саркозине и диполь-дипольных сил в бетаине. Причем, ослабление диполь-дипольного взаимодействия в бетаине в ходе вращения триметильного фрагмента во избежание невыгодных стерических контактов происходит постепенно, а переключение водородной связи в саркозине – резко.

Полученные результаты имеют значение сразу для нескольких областей науки. Во-первых, данные объекты являются прекрасными моделями для теоретических расчетов и последующего сравнения с экспериментальными данными. Более того, экспериментальные данные о межмолекулярных взаимодействиях в данных системах могут применяться для сравнения внутримолекулярных взаимодействий изолированных пептидов. Данные результаты также важны для более полного понимания зависимости деформации структуры от изменения межмолекулярных взаимодействий. Наконец, геометрические параметры межмолекулярных водородных связей, а также энергии диполь-дипольных сил находят свое применении при уточнении структуры и понимании динамики биополимеров. Для химии твердого тела данная работа вносит вклад в изучение закономерностей взаимосвязей «состав – структура – свойство» для твердофазных соединений и материалов, а также в изучение влияния условий синтеза, химического и фазового состава, температуры, давления, облучения и других внешних воздействий на химические и химико-физические микро-и макроскопические свойства твердофазных соединений и материалов [1].

Конечно, данная работа имеет несколько направлений для дальнейшего исследования. Во-первых, сравнительное изучение кристаллических структур N-метилированного аланина – простейшей хиральной аминокислоты. Это позволит лучше оценить вклад межмолекулярных водородных связей N–H···O в образование структуры аминокислоты, имеющей хиральный центр. Во-вторых, подобно последовательному замещению атомов водорода аминогруппы аминокислоты, было бы верным последовательно увеличивать длину и разветвленность бокового радикала аминокислоты, а также его гидрофобность или гидрофильность. Динамика отклика этих кристаллических структур может содержать дополнительную информацию, необходимую для моделирования межмолекулярных взаимодействий в кристаллических структурах мембран и составляющих их молекул. Наконец, увеличивая длину алкильного заместителя в ряду N-

алкилированных глицинов можно варьировать относительный вклад диполь-дипольных взаимодействий и поправок на стерические затруднения в образование структуры аминокислот при приблизительно равных параметрах межмолекулярных водородных связей.

В заключение, автор выражает глубокую благодарность всем сотрудникам кафедры химии твердого тела НГУ и группы реакционной способности твердых тел ИХТТМ за плодотворное сотрудничество, и в первую очередь, научному руководителю – д.х.н., профессору Е. В. Болдыревой за чуткое научное руководство кандидатской диссертационной работой и постоянную поддержку на протяжении всей работы.

Автор также благодарит к.х.н. В. С. Минькова, научного руководителя дипломной работы, за помощь в освоении методик монокристального структурного анализа и КР-спектроскопии, а также обсуждении и интерпретировании полученных результатов. Автор также признателен следующими сотрудникам, тем или иным образом способствующим развитию работы: академику В. В. Болдыреву, д.х.н. Б. А. Колесову, к.х.н. Т. Н. Дребущак, к.х.н. В. А. Дребущаку, к.х.н. Б. А. Захарову, вед. инженеру А. Ф. Ачкасову, профессору Я. Старе.

Выводы

1. На образование кристаллических структур N-метилпроизводных глицина определяющее влияние оказывают водородные связи N–H···O, с помощью которых формируются бесконечные зигзагообразные цепочки «голова к хвосту» в саркозине и моноклинном полиморфе N,N-диметилглицина и замкнутые кольцевые мотивы в ромбическом полиморфе N,N-диметилглицина. Отсутствие водородных связей N–H···O в структуре бетаина приводит к образованию цепочек «голова к хвосту», связанных исключительно диполь-дипольным взаимодействием.
2. Относительно слабое внешнее воздействие на структуру, такое как понижение температуры, вызывает обратимый фазовый переход в ромбическом N,N-диметилглицине вблизи 200 K, обусловленный разориентированием слабосвязанных между собой замкнутых кольцевых мотивов относительно друг друга. При этом, структуры остальных N-метилпроизводных глицина при охлаждении сжимаются монотонно и анизотропно, не претерпевая фазовых переходов.
3. Относительно сильное внешнее воздействие на структуру, такое как повышение давления, вызывает фазовые переходы в кристаллических N-метилпроизводных глицина: в саркозине “резкий” переход обусловлен образованием новой трехцентровой бифуркационной связи N–H···O вследствие изменения конформации фрагмента NH–CH_3; в бетаине “протяженный” переход объясняется постепенным проворачиванием N–$(CH_3)_3$ фрагмента вокруг связи C2–N1 во избежание невыгодных контактов.
4. Перестройка структуры в саркозине и бетаине сильно зависит от скорости повышения и обратного понижения давления: кристаллические структуры данных веществ претерпевают фазовые переходы при быстром нагружении, однако при медленном повышении давления фаза атмосферного давления сохраняется как метастабильная.

5. Исследование кристаллических структур N-метилпроизводных глицина методом поляризационной КР-спектроскопии показало, что при понижении температуры возникновение самолокализованного состояния колебаний N–H···O возможно только в кристаллических структурах с бесконечными цепочками «голова к хвосту», образованными эквивалентными по симметрии молекулами и связанными самой короткой N–H···O водородной связью.

Список литературы

1. Паспорт специальности ВАК 02.00.21 Химия твердого тела – Пункты № 6 – 7. http://teacode.com/online/vak/p02-00-21.html
2. Bernstein, J. Polymorphism in Molecular Crystals. Oxford: Oxford University Press, 2008, 424 p.
3. Pauling, L. Atomic Coordinates and Structure Factors for Two Helical Configurations of Polypeptide Chains / L. Pauling, R.B. Corey // PNAS – 1951. – Vol. 37. – P. 235-240.
4. Pauling, L. The Structure of Synthetic Polypeptides / L. Pauling, R.B. Corey // PNAS – 1951. – Vol. 37. – P. 241-250.
5. Pauling, L. The Pleated Sheet, A δ-Layer Configuration of Polypeptide Chains / L. Pauling, R.B. Corey // PNAS – 1951. – Vol. 37. – P. 251-256.
6. Pauling, L. The Structure of Feather Rachis Keratin / L. Pauling, R.B. Corey // PNAS – 1951. – Vol. 37. – P. 256-261.
7. Pauling, L. The Structure of Hair, Muscle, and Related Proteins / L. Pauling, R.B. Corey // PNAS – 1951. – Vol. 37. – P. 261-271.
8. Pauling, L. The Structure of Fibrous Proteins of the Collagen-Gelatin Group / L. Pauling, R.B. Corey // PNAS – 1951. – Vol. 37. – P. 272-281.
9. Pauling, L. The Polypeptide-Chain Configuration in Hbmoglobin and Other Globular Proteins / L. Pauling, R.B. Corey // PNAS – 1951. – Vol. 37. – P. 282-285.
10. Modelling electrostatic potential from experimentally determined charge densities. II. Total potential / N. Bouhmaida, N.-E. Ghermani, C. Lecomte et al. // Acta. Cryst. A – 1997. – Vol. 51. – P. 556-563.
11. Transferability of multipole charge-density parameters: application to very high resolution oligopeptide and protein structures / C. Jelsch, V. Pichon-Pesme, C. Lecomte et al. // Acta Cryst. D – 1998. – Vol. 54. – P. 1306-1318.

12. Intra- and intermolecular topological properties of amino acids: a comparative study of experimental and theoretical results / R. Flaig, T. Koritsanszky, B. Dittrich et al. // J. Am. Chem. Soc. – 2002. – Vol. 124. – P. 3407-3417.
13. Exploring structural and optical properties of fluorescent proteins by squeezing: Modeling high-pressure effects on the mStrawberyy and mCherry red fluorescent proteins / A.D. Laurent, V.A. Mironov, P.P. Chapagin et al. // J. Phys. Chem. B – 2012. – Vol. 116. – P. 12426-12440.
14. Mitchell-Koch, K.R. Evaluating computational predictions of the relative stabilites of polymorphic pharmaceuticals / K.R. Mitchell-Koch, A.J. Matzger // J. Pharm. Sci. – 2008. – Vol. 97. – P. 2121-2129.
15. Görbitz, C.H. Structures and conformational energies of amino acids in the zwitterionic, hydrogen-bonded state // J. Mol. Struct. – 2006. – Vol. 775. – P. 9–17.
16. Karle, I. Folding, aggregation and molecular recognition in peptides // Acta Cryst. B – 1992. – Vol. 48. – P. 341–356.
17. Desiraju, G.R., Steiner, T. Weak hydrogen bond in structural chemistry and biology. Oxford: Oxford University Press, 1999, 507 p.
18. Steed, J.W., Atwood, J.L. Supramolecular chemistry, 2nd edition. Wiley Ltd, 2009, 1002 p.
19. Boldyreva, E.V. Crystalline amino acids – a link between chemistry, materials sciences and biology // In: Models, Mysteries and Magic of Molecules / Ed. J.C.A. Boeyens & J.F. Ogilvie, Springer Verlag, 2007. – P. 169-184.
20. Moggach, S.A. High pressure polymorphism in amino acids / S.A. Moggach, S. Parsons, P.A. Wood // Crystallogr. Rev. – 2008. – Vol. 14. – P. 143–184.
21. Freire, P. T. C. Pressure-induced phase transitions in crystalline amino acids. Raman spectroscopy and x-ray diffraction. NATO Science for peace and security series B: physics and biophysics: Springer, 2010. – P. 559-572.

22. Boldyreva, E.V. High-pressure diffraction studies of molecular organic solids. A personal view // Acta Cryst. A – 2008. – Vol. 64. – P. 218-231.

23. Boldyreva, E.V. Combined X-ray diffraction and Raman spectroscopy studies of phase transitions in crystalline amino acids at low temperatures and high pressures. Selected examples // Phase Trans. – 2009. – Vol. 82. – P. 303-321.

24. Zakharov, B.A. A high-pressure single-crystal to single-crystal phase transition with switching-over hydrogen bonds in DL-alaninium semi-oxalate monohydrate / B.A. Zakharov, E.V. Boldyreva // Acta Cryst. B – 2013. – Vol. 69. – P. 271-280.

25. Boldyreva, E.V. Distortion of crystal structures of some CoIII ammine complexes. I. Distortion of crystal structure of $[Co(NH_3)_5NO_2]Cl(NO_3)$ on cooling / E.V. Boldyreva, J. Kivikoski, J.A.K. Howard // Acta Cryst. B – 1997. – Vol. 53. – P. 394-404.

26. Boldyreva, E.V. Distortion of crystal structures of some CoIII ammine complexes. II. Distortion of crystal structure of $[Co(NH_3)_5NO_2]Cl_2$ and $[Co(NH_3)_5NO_2]Br_2$ on cooling / E.V. Boldyreva, J. Kivikoski, J.A.K. Howard // Acta Cryst. B – 1997. – Vol. 53. – P. 405-414.

27. Boldyreva, E.V. Anisotropy of pressure-induced structural distortion of molecular crystals // J. Mol. Struct. – 2003. – Vol. 647. – P. 159 - 179.

28. Structure of organic solids at low temperature and high pressure / R. Lee, J.A.K. Howard, M.R. Probert et al. // Chem. Soc. Rev. – 2014. – Vol. 43. – P. 4300-4311.

29. Bond, A.D. Polymorphism in molecular crystals // Current opinion in solid state and materials science – 2009. – Vol. 13. – P. 91-97.

30. L-Argininium phosphite - a new candidate for NLO materials / V.V. Ghazaryan, B.A. Zakharov, A. M. Petrosyan et al. // Acta Cryst. C – 2015. – Vol. 71. – P. 415-421.

31. Fleck, M. Amino acid hexafluorosilicates - An overview / M. Fleck, V.V. Ghazaryan, A.M. Petrosyan // Z. Kristallogr. – 2015. – Vol. 228. – P. 240-249.

32. Heremans, K. High pressure effects on proteins and other biomolecules // Ann. Rev. Biophys. Bioeng. – 1982. –P. 1-21.
33. High pressure effects on protein structure and function / V.V. Mozhaev, K. Heremans, J. Frank et al. // Proteins: Structure, Function and Bioinformatics – 1996. – Vol. 24. – P. 81-91.
34. The Pressure Dependence of Hydrophobic Interactions is Consistent with the Observed Pressure Denaturation of Proteins / G. Hummer, S. Garde, A.E. Garcia et al. // PNAS – 1998. – Vol. 95. – P. 1552-1555.
35. Paschek, D. Reversible temperature and pressure denaturation of a protein fragment: Replica exchange molecular dynamics simulation study / D. Paschek, A.E. Garcia // Phys. Rev. Let. – 2004. – Vol. 93. – 238105.
36. Somkuti, J. High pressure effects on allergen food proteins / J. Somkuti, L. Smeller // Biophys. Chem. – 2013. – Vol. 183. – P. 19–29.
37. Görbitz, C.H. Crystal structures of amino acids: from bond lengths in glycine to metal complexes and high-pressure polymorphs // Crystallogr. Rev. – 2015. – P. 1-53.
38. Görbitz, C.H. Solid-state phase transitions of DL-aminobutyric acid / C.H. Görbitz, F. Alebachew, V. Petříček // J. Phys. Chem. B – 2012. – Vol. 116. – P. 10715-10721.
39. Görbitz, C.H. Solid-state phase transitions in DL-norvaline studied by single-crystal X-ray diffraction // J. Phys. Chem. B – 2011. – Vol. 115. – P. 2447-2453.
40. Redetermined crystal structure of α-dl-methionine at 340 K / C.H. Görbitz, L. Qi, N.T.K. Mai et al. // Acta Cryst. E – 2014. – Vol. 70. – P. 337-340.
41. Görbitz, C.H. Hydrogen bond architecture in crystal structures of N-alkylated hydrophobic amino acids / C.H. Görbitz, A.B. Leirvåg, Ø. Jacobsen // CrystEngComm – 2014. – Vol. 16. – P. 9631-9637.

42. High-pressure Raman spectra of racemate DL-alanine crystals / E.A. Belo, J.A. Lima, P.T.C. Freire et al. // Vib. Spectrosc. – 2010. – Vol. 54. – P. 107-111.

43. Freire, P.T.C. NATO Science for Peace and Security Series B: Physics and Biophysics, Springer. – 2010. – P. 559-572.

44. High-pressure Raman spectra of l-histidine hydrochloride monohydrate crystal / G. P de Sousa, P.T.C. Freire, J.A. Lima et al. // Vib. Spectrosc. – 2011. – Vol. 57. – P. 102-107.

45. High pressure Raman spectra of β-form of L-glutamic acid / C. Luz-Lima, G.P de Sousa, J.A. Lima et al. // Vib. Spectrosc. – 2012. – Vol. 58. – P. 181-187.

46. High pressure Raman spectra of D-threonine crystal / R.O. Holanda, P.T.C. Freire, J.G. Silva et al. // Vib. Spectrosc. – 2013. – Vol. 67. – P. 1-5.

47. High pressure Raman scattering of DL-leucine crystals / B.T.O. Abagaro, P.T.V. Freire, J.G. Silva et al. // Vib. Spectrosc. – 2013. – Vol. 66. – P. 119-122.

48. Fleck, M. Growth and characterization of L-prolinium phosphite / M. Fleck, V.V. Ghazaryan, A.M. Petrosyan // J. Mol. Struct. – 2015. – Vol. 1079. – P. 460-464.

49. Ghazaryan, V.V. L-Tryptophan L-tryptophanium chloride / V.V. Ghazaryan, M. Fleck, A.M. Petrosyan // Spectrochimica Acta - Part A – 2015. – Vol. 136. – P. 743-750.

50. Ghazaryan, V.V. Mixed salts of amino acids with different anions / V.V. Ghazaryan, M. Fleck, A.M. Petrosyan // J. Cryst. Growth – 2015. – Vol. 362. – P. 182-188.

51. Boldyreva, E.V. Structural distrortion of the α-, β- and γ-polymorphs of glycine on cooling / E.V. Boldyreva, T.N. Drebushchak, E.S. Shutova // Z. Kristallogr. – 2003. – Vol. 218. – P. 366-376.

52. Kolesov, B.A. Micro-conformational transitions in L-alanine single crystals revisited by low wavenumber Raman spectroscopy / B.A. Kolesov, E.V. Boldyreva // J. Raman. Spectrosc. – 2011. – Vol. 42. – P. 696-705.

53. Minkov, V.S. A study of the temperature effect on the IR spectra of crystalline amino acids, dipeptides, and polyamino acids. VI. L-alanine and DL-alanine / V.S. Minkov, Yu.V. Chesalov, E.V. Boldyreva // J. Struct. Chem. – 2010. – Vol. 51. – P. 1052-1063.
54. Drebushchak, T.N. Variable temperature (100 - 295 K) single-crystal X-ray diffraction study of the α-polymorph of glycylglycine and a glycylglycine hydrate / T.N. Drebushchak, E.N. Kolesnik, E.V. Boldyreva // Z. Kristallogr. – 2006. – Vol. 221. – P. 128-138.
55. A comparative study of the anisotropy of lattice strain induced in the crystals of L-serine by cooling down to 100 K or by increasing pressure up to 4.4 GPa / E.V. Boldyreva, E.N. Kolesnik, T.N. Drebushchak et al. // Z. Kristallogr. – 2005. – Vol. 220. – P. 58-65.
56. A comparative study of the anisotropy of lattice strain induced in the crystals of DL-serine by cooling down to 100 K, or by increasing pressure up to 8.6 GPa / E.V. Boldyreva, E.N. Kolesnik, T.N. Drebushchak et al. // Z. Kristallogr. – 2006. – Vol. 221. – P. 150-161
57. Kolesov, B.A. Self-trapped N-H vibrational states in the polymorphs of glycine, L- and DL-alanine / B.A. Kolesov, E.V. Boldyreva // J. Raman Spectrosc. – 2010. – Vol. 41. – P. 670-677.
58. Low-temperature heat capacity of α and γ polymorphs of glycine / V.A. Drebushchak, Yu.A. Kovalevskaya, I.E. Paukov et al. // J. Therm. Anal. Calorim. – 2003. – Vol. 74. – P. 109−120.
59. Polymorphism of glycine. Thermodynamic aspects. Part I. Relative stability of the polymorphs / E.V. Boldyreva, V.A. Drebushchak, T.N. Drebushchak et al. // J. Therm. Anal. Calorim. – 2003. – Vol. 73. – P. 409−418.
60. Polymorphism of glycine. Thermodynamic aspects. Part II. Polymorphic transitions / E. V. Boldyreva, V. A. Drebushchak, T. N. Drebushchak et al. // J. Therm. Anal. Calorim. – 2003. – Vol. 73. – P. 419−428.
61. Synthesis and calorimetric investigation of unstable *β*-glycine / V. A. Drebushchak, E. V. Boldyreva, T. N. Drebushchak et al. // J. Cryst. Growth – 2002. – Vol. 241. – P. 266 − 268.

62. Миньков, В.С. Исследование конформационной лабильности цистеина в разном кристаллическом окружении во взаимосвязи с откликом структуры на внешние воздействия: дис. … канд. хим. наук: 02.00.21; Новосибирск, 2010. – 187 с.
63. Захаров, Б.А. Влияние низкие температур и высоких давлений на кристаллическую структуру и параметры водородных связей в кристаллах, содержащих аминокислоты: дис. … канд. хим. наук: 02.00.21; Новосибирск, 2013. – 152 с.
64. Gomez-Zavaglia, A. Low-temperature solid-state FTIR study of glycine, sarcosine and N,N-dimethylglycine: observation of neutral forms of simple α-amino acids in the solid state / A. Gomez-Zavaglia, R. Fausto // Phys.Chem.Chem.Phys. – 2003. – Vol. 5. – P.3154-3161.
65. Multipolar Ewald methods, 1: Theory, accuracy, and performance / T. J. Giese, M. T. Panteva, H. Chen et al. // J. Chem. Theory Comp. – 2015. – Vol. 11. – P. 436-450.
66. Multipolar Ewald methods, 2: Applications using a quantum mechanical force field / T. J. Giese, M. T. Panteva, H. Chen et al. // J. Chem. Theory Comp. – 2015. – Vol. 11. – P. 451-461.
67. Intra-residue interactions in proteins: interplay between serine or cysteine side chains and backbone conformations, revealed by laser spectroscopy of isolated model peptides / M. Alauddin, H. S. Biswal, E. Gloaguen et al. // Phys.Chem.Chem.Phys. – 2015. – Vol. 17. – P. 2169-2178.
68. Guidance for Industry ANDAs: Pharmaceutical Solid Polymorphism – Chemistry, Manufacturing, and Controls Information. Rockville, USA. 2007.
69. An infrared study of solid glycine in environments of astrophysical relevance / B. Mate, Y. Rodriguez-Lazcano, O. Galvez et al. // Phys.Chem.Chem.Phys. – 2011. – Vol. 13. – P. 12268-12276.
70. Elsila, J.E. Cometary glycine detected in samples returned by Stardust / J.E. Elsila, D.P. Glavin, J.P. Dworkin // Meteorit. Planet. Sci. – 2009. – Vol. 44. – P. 1323-1330.

71. Fleck, M., Petrosyan, A.M. Salts of Amino Acids. Crystallization, Structure and properties. Springer International Publishing. Switzerland. 2014. p. 574.

72. Nangia, A. Supramolecular synthones and pattern recognition / A. Nangia, G.R. Desiraju // Top. Curr. Chem. – 1998. – Vol. 198. – P. 57-95.

73. Allen, F.H. The Cambridge Structural Database: a quarter of a million crystal structures and rising // Acta Cryst. B – 2002. – Vol. 58. – P. 380-388.

74. Albrecht, G. The crystal structure of glycine / G. Albrecht, R.B. Corey // J. Am. Chem. Soc. – 1939. – Vol. 61. – P. 1087-1103.

75. Levy, H.A. The crystal structure of DL-alanine. / H.A. Levy, R.B. Corey // J. Am. Chem. Soc. – 1941. – Vol. 63. – P. 2095-2108.

76. Neutron diffraction investigations of L- and D-alanine at different temperatures: the search for structural evidence for parity violation / C.C. Wilson, D. Myles, M. Ghosh et al. // New. J. Chem. – 2005. – Vol. 29. – P. 1318-1322.

77. Chitra, R. Investigation of hydrogen-bond network in bis(glycinium) oxalate using single-crystal neutron diffraction and spectroscopic studies / R. Chitra, R.R. Choudhury // Acta Cryst. B – 2007. – Vol. 63. – P. 497-504.

78. Contributions to the application of the transferability principle and the multipolar modeling of H atoms: electron-density study of l-histidinium dihydrogen orthophosphate orthophosphoric acid / I. Mata, E. Espinosa, E. Mollins et al. // Acta Cryst. A – 2006. – Vol. 62. – P. 365-378.

79. Neutron powder diffraction - new opportunities in hydrogen location in molecular and materials structure / C.C. Wilson, P.F. Henry, M. Schmidtmann et al. // Crystallogr. Rev. – 2014. – Vol. 20. – P. 162-206.

80. Funnell, N.P. Alanine at 13.6 GPa and its pressure-induced amorphisation at 15 GPa / N.P. Funnell, W.G. Marshall, S. Parsons // CrystEngComm – 2011. – Vol. 13. – P. 5841-5848.

81. A study of high-pressure polymorphs of L-serine using ab initio structures and PIXEL calculations / P.A. Wood, D. Francis, W.G. Marshall et al. // CrystEngComm – 2008. – Vol. 10. – P. 1154-1166.

82. Legros, J.-P. Deformation electron density of α-glycine at 120 K / J.-P. Legros, A. Kvick // Acta Cryst. B – 1980. – Vol. 36. – P. 3052-3059.

83. Dittrich, B. A simple approach to nonspherical electron densities by using invarioms / B. Dittrich, T. Koritsansky, P.A. Luger // Angew. Chem. Int. Ed. – 2004. – Vol. 43. – P. 2718-2721.

84. The invariom model and its application: refinement of D-, L-serine at different temperatures and resolution. / B. Dittrich, C.B. Hubschle, M. Messerschmidt et al. // Acta Cryst. A – 2005. – Vol. 61. – P. 314-316.

85. Crystal-field effects in L-homoserine: multipoles versus quantum chemistry / B. Dittrich, E. Sze, J.J. Holstein et al. // Acta Cryst. A – 2012. – Vol. 68. – P. 435-442.

86. Mondal, S. Experimental dynamic electron densities of multipole models at different temperatures / S. Mondal, S.J. Prathapa, S. van Smaalen // Acta Cryst. A – 2012. – Vol. 68. – P. 568-569.

87. Woinska, M. Hirshfeld atom refinement for modelling strong hydrogen bonds / M. Woinska, D. Jayatilaka, M.A. Spackman // Acta Cryst. A – 2014. – Vol. 70. – P. 483-498.

88. Robertson, J.M. Structure and Thermal Properties Associated with Some Hydrogen Bonds in Crystals. II. Thermal Expansion / J.M. Robertson, A.R. Ubbelohde // Proc. Royal. Soc. London A – 1939. – Vol. 170. – P. 241-251.

89. Megaw, H.D. The thermal expansion of crystals in relation to their structure // Z. Kristallogr. – 1939. – Vol. 100. – P. 58-76.

90. Moggach, S.A. L-Cysteine-I at 30 K / S.A. Moggach, S.J. Clark, S. Parsons // Acta Cryst. E – 2005. – Vol. 61. – P. 2739-2742.

91. Phase transitions in the crystals of L- and DL-cysteine on cooling: the role of the hydrogen-bond distortions and the side-chain motions. 2. DL-Cysteine / V.S. Minkov, N.A. Tumanov, B.A. Kolesov et al. // J. Phys. Chem. B. – 2009. – Vol. 113. – P. 5262–5272.
92. Coles, S.J. The elusive high temperature solid-state structure of DL-Norleucine / S.J. Coles, T. Gelbrich, U.J. Griesser // Cryst Growth Des. – 2009. – Vol. 9. – P. 4610–4612.
93. Aree, T. Dynamics and Thermodynamics of Crystalline Polymorphs: α-Glycine, Analysis of Variable-Temperature Atomic Displacement Parameters / T. Aree, H.-B. Burgi // J. Phys. Chem. A – 2012. – Vol. 116. – P. 8092-8099.
94. Dynamics and Thermodynamics of Crystalline Polymorphs. 2. β-Glycine, Analysis of Variable-Temperature Atomic Displacement Parameters / T. Aree, H.-B. Burgi, V.S. Minkov et al. // J. Phys. Chem. A – 2013. – Vol. 117. – P. 8001-8009.
95. Dynamics and Thermodynamics of Crystalline Polymorphs. 3. γ-Glycine, Analysis of Variable-Temperature Atomic Displacement Parameters, and Comparison of Polymorph Stabilities / T. Aree, H.-B. Burgi, D. Chernyshov et al. // J. Phys. Chem. A – 2014. – Vol. 118. – P. 9951-9959.
96. Neutron diffraction investigations of L- and D-alanine at different temperatures: the search for structural evidence for parity violation / C.C. Wilson, D. Myles, M. Ghosh et al. // New J. Chem. – 2005. – Vol. 29. – P. 1318-1322.
97. Katrusiak, A. Macroscopic and structural effects of hydrogen-bond transformations: Some recent directions // Crystallogr. Rev. – 2003. –Vol. 9. – P. 87-89.
98. Katrusiak, A. Macroscopic and structural effects of hydrogen-bond transformations // Crystallogr. Rev. – 2003. –Vol. 9. – P. 91-133.
99. Katrusiak, A. The charm of subtle H-bonds transformations: Specific features of hydrogen-bonds at increased Pressure. NATO Science for Peace and Security Series B: Physics and Biophysics, Springer. – 2010. – P. 193-202.

100. Gekko, K. Compressibility-structure relationship of globular proteins / K. Gekko, Y. Hasegawa // Biochemistry – 1986. – Vol. 21. – P. 6563-6571.

101. Gekko, K. Compressibility gives new insight into protein dynamics and enzyme function // Biochim. Biophys. Acta – 2002. – Vol. 1595. – P. 382–386.

102. High-pressure macromolecular crystallography (HPMX): status and prospects / R. Fourme, E. Girard, R. Kahn et al. // Biochim. Biophys. Acta – 2006. – Vol. 1764. – P. 384–390.

103. Goryainov, S.V. Raman observation a new (ζ) polymorph of glycine? / S.V. Goryainov, E.V. Boldyreva, E.N. Kolesnik // Chem. Phys. Letters – 2006. – Vol. 419. – P. 496–500.

104. Effect of hydrostatic pressure on the γ-polymorph of glycine. 1. A polymorphic transition into a new δ-form / E.V. Boldyreva, S.N. Ivashevskaya, H. Sowa et al. // Z. Kristallogr. – 2005. – Vol. 220. – P. 50-57.

105. Pain, R.H. Mechanisms of Protein Folding, Frontiers in Molecular Biology, Ser. Ed. B.D. Hames and D.M. Glover, Oxford University Press, Oxford UK, 2000.

106. Li, H. Conformational fluctuations of proteins revealed by variable pressure NMR / H. Li, K. Akasaka // Biochim. Biophys. Acta – 2006. – Vol. 1764. – P. 331–345.

107. Protein amyloidogenesis in the context of volume fluctuations: a case study on insulin / V. Smirnovas, R. Winter, T. Funck et al. // Phys.Chem.Chem.Phys. – 2006. – Vol. 7. P. 1046–1049.

108. Grudzielanek, S. Solvation-assisted pressure tuning of insulin fibrillation: from novel aggregation pathways to biotechnological applications / S. Grudzielanek, V. Smirnovas, R. Winter // J. Mol. Biol. – 2006. – Vol. 356. – P. 497–509.

109. Novak, A. Hydrogen bonding in solids. Correlation of spesctroscopic and crystallographic data // Structure and Bonding. – 1974. – Vol. 18. – P. 177-216.

110. Evidence for Intramolecular N–H···O Resonance-Assisted Hydrogen Bonding in β-Enaminones and Related Heterodienes. A Combined Crystal-Structural, IR and NMR

Spectroscopic and Quantum-Mechanical Investigation / P. Gilli, V. Bertolasi, V. Feretti et al. // J. Am. Chem. Soc. – 2000. – Vol. 122. – P. 10405-10417.

111. Lutz, H.D. Bonding and structure of water molecules in solid hydrates. Correlation of spectroscopic and structural data // Structure and Bonding. – 1988. – Vol. 69. – P. 97-125.

112. Stockmayer, W.H. Second virial coefficients of polar gases // J. Phys. Chem. – 1941. – Vol. 9. – P. 398-403.

113. Gilli, G. The nature of the hydrogen bond. Outline of a comprehensive hydrogen bond theory. Oxford University Press: New York, 2009. p. 317.

114. Jeffrey, G.A., Saenger, W. Hydrogen bonding in biological structures. New York: Springer-Verlag, 1991.

115. Desiraju, G. Crystal engineering. The design of organic solids. Amsterdam: Elsever, 1989.

116. Bernal, J.D. The crystal structe of the natural amino acids and related compounds // Z. Kristallogr. – 1931. – Vol. 78. – P. 363 - 369.

117. Josson, P G. Precision neutron diffraction structure dtermination of protein and nucleic acid components. III. The crystal and molecular structure of the amino acid α-glycine / P.G. Josson, A. Kvick // Acta. Cryst. B. – 1972. – Vol. 28. – P. 1827 - 1833.

118. Iitaka, Y. The crystal structure of β-glycine // Acta Cryst. – 1960. – Vol. 13. – P. 35 - 45.

119. Iitaka, Y. The crystal structure of γ-glycine // Acta Cryst. – 1960. – Vol. 14. – P. 1 - 10.

120. Anomalous electrical behaviour of single-crystal glycine near room temperature / T.C. Chilcott, B.P. Schoenborn, D.W. Cooke et al. // Philos. Mag. B – 1999. – Vol. 79. – P. 1695 – 1701.

121. Perlovich, G.L. The Polymorphism of Glycine. Thermochemical and structural aspects / G.L. Perlovich, L.K. Hansen, A. Bauer-Brandl // J. Therm. Anal. Calorim. – 2001. – Vol. 66. – P. 699−715.

122. Effect of high pressure on the crystal structures of polymorphs of glycine / A. Dawson, D.R. Allan, S.A. Belmonte et al. // Cryst. Growth Des. – 2005. –Vol. 5. – P. 1415-1427.

123. Boldyreva, E.V. A comparative study of pressure-induced lattice strain of α- and γ-polymorphs of glycine / E.V. Boldyreva, H. Ahsbahs, H.-P. Weber // Z. Kristallogr. – 2003. – Vol.218. – P. 231−236.

124. α-Glycine under high pressures: a Raman scattering study / C. Murli, S.M. Sharma, S. Karmakar et al. // Physica B – 2003. – Vol. 339. – P. 23−30.

125. Zakharov, B.A. Polymorphism of “glycine-glutaric acid” co-crystals: the same phase at low temperatures and high pressures // B.A. Zakharov, E.A. Losev, E.V. Boldyreva // CrystEngComm – 2013. – Vol. 15. – P. 1693−1697.

126. Goryainov, S.V. A pressure-induced phase transition in β-glycine at 0.76 GPa / S.V. Goryainov, E.N. Kolesnik, E.V. Boldyreva // Physica B – 2005. – Vol. 357. – P. 340-347.

127. Effect of hydrostatic pressure on the γ-polymorph of glycine. A polymorphic transition into a new δ-form / E.V. Boldyreva, S.N. Ivashevskaya, H. Sowa et al. // Z. Kristallogr. – 2005. – Vol. 220. – P. 50-57.

128. Действие высокого давления на кристаллический глицин: образование ранее неизвестной полиморфной модификации / Е.В. Болдырева, С.Н. Ивашевская, Г. Сова et al. // Доклады Академии наук. – 2004. – Т. 396. – С. 1-4.

129. Dynamic properties of the polymorphs of glycine: An incoherent inelastic neutron scattering study / H.N. Bordallo, E.V. Boldyreva, A. Buchsteiner et al. // J. Phys. Chem. B – 2008. – Vol. 112. – P.8748-8759.

130. Iijima, K. Main conformer of gaseous glycine: molecular structure and rotational barrier from electron diffraction data and rotational constants / K. Iijima, K. Tanaka, S. Onuma // J. Mol. Struc. – 1991. – Vol. 246. – P.257-266.

131. Iijima, K. Reinvestigation of molecular structure and conformation of gaseous lalanine by joint analysis using electron diffraction data and rotational constants / K. Iijima, M. Nakano // J. Mol. Struct. – 1999. – Vol. 485. – P.255-260.

132. Császár, A.G. Conformers of gaseous glycine // J. Am. Chem. Soc. – 1992. – Vol. 114. – P.9568-9575.

133. Godfrey, P.D. Shape of glycine / P.D. Godfrey, R.D. Brown // J. Am. Chem. Soc. – 1995. – Vol. 117. – P.2019-2023.

134. Jensen, J.H. On the number of water molecules necessary to stabilize the glycine zwitterion / J.H. Jensen, M.S. Gordon // J. Am. Chem. Soc. – 1995. – Vol. 117. – P.8159-8170.

135. Minkov, V.S. The effect of partial methylation of the glycine amino group on crystal structure in N,N-dimethylglycine and its hemihydrate / V.S. Minkov, E.V. Boldyreva // Acta Cryst. C – 2012. – Vol. 68. – P. 283-287.

136. Mak, T.C.W. Crystal structure of betaine monohydrate // J. Mol. Struct. – 1990. – Vol. 220. – P. 13-18.

137. Kapustin, E.A. Oxidative stress of H_2O_2 on N,N-dimethylglycine: formation of perhydrate crystals and more / E.A. Kapustin, V.S. Minkov, E.V. Boldyreva // CrystEngComm – 2014. – Vol. 16. – P. 10165-10168.

138. Minkov, V.S. Betaine 0.77-perhydrate 0.23-hydrate and common structural motifs in crystals of amino acid perhydrates / V.S. Minkov, E.A. Kapustin, E.V. Boldyreva // Acta Cryst. C – 2013. – Vol. 69. – P. 416-420.

139. Boehler, R. New diamond cell for single-crystal x-ray diffraction // Rev. Sci. Instrum. – 2006. – Vol. 77. – P. 115-103.

140. Stoe & Cie. X-AREA and X-RED. Stoe & Cie GmbH, Darmstadt, Germany, 2006.

141. Sheldrick, G.M. A short history of SHELX // Acta Cryst. A – 2008. – Vol. 64. – P. 112-122.

142. Stoe & Cie. X-STEP32. Stoe & Cie GmbH, Darmstadt, Germany, 2000.

143. OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program / O.V. Dolomanov, L.J. Bourhis, R. J. Gildea et al. // J. Appl. Cryst. – 2009 – Vol. 42. – 339-341.

144. Mercury: visualization and analysis of crystal structures / C.F. Macrae, P.R. Edgington, P. McCabe et al. // J. Appl. Cryst. – 2006. – Vol. 39. – 453-457.

145. Spek, A.L. Single-crystal structure validation with the program PLATON // J. Appl. Cryst. – 2003 – Vol. 36. – P. 7-13.

146. Cliffe, M.J. PASCal: a principal axis strain calculator for thermal expansion and compressibility determination / M.J. Cliffe, A.L. Goodwin // J. Appl. Cryst. – 2012 – Vol. 45. – P. 1321-1329.

147. Oxford Diffraction. CrysAlis CCD and CrysAlis RED. Oxford Diffraction Ltd, Abingdon, England, 2008.

148. Angel, R.J. Absorption corrections for diamond-anvil pressure cells implemented in the software package Absorb 6.0 // J. Appl. Cryst. – 2004 – Vol. 37. – 486-492.

149. Mostad, A. Crystal and molecular structure of sarcosine / A. Mostad, S. Natarajan // Acta Chem. Scand. – 1989. – Vol. 43. – P. 1004-1006.

150. Dittrich, B. Can the interaction density be measured? The example of the non-standard amino acid sarcosine / B. Dittrich, M.A. Spackman // Acta Cryst. A – 2007. – Vol. 63. – P. 426-436.

151. Trzebiatowska-Gusowska, M. [$^2H_3$]Sarcosine / M. Trzebiatowska-Gusowska, A. Gagor // Acta Cryst. E – 2007. – Vol. 63. – P. 4694.

152. Fleck, M. Crystal structure at 296 and 150 K, vibrational spectra and thermal behaviour of sarcosine sarcosinium nitrate / M. Fleck, V.V. Ghazaryan, A.M. Petrosyan // Z. Kristallogr. – 2012. – Vol. 227. – P. 819-824.

153. Fleck, M. Sarcosine sarcosinium tetrafluoroborate and sarcosine sarcosinium perchlorate: Synthesis, structure and vibrational spectra / M. Fleck, V.V. Ghazaryan, A.M. Petrosyan // J. Mol. Struct. – 2012. – Vol. 1021. – P. 130-137.

154. Fleck, M. Sarcosine sarcosinium chloride and sarcosine sarcosinium bromide / M. Fleck, V.V. Ghazaryan, A.M. Petrosyan // J. Mol. Struct. – 2012. – Vol. 1020. – P. 160-166.

155. Fleck, M. Hexafluorosilicates of sarcosine / M. Fleck, V.V. Ghazaryan, A.M. Petrosyan // Solid State Sci. – 2012. – Vol. 14. – P. 952-963.

156. Sarcosine-methanesulfonic acid (2:1) crystal: X-ray structure, vibrational properties and nature of hydrogen bonds / D. Chwaleba, Z. Ciunik, M.M Ilczyszyn et al. // J. Mol. Struct. – 2006. – Vol. 791. – P. 61-69.

157. Hierarchy of supramolecular synthons: Persistent hydrogen bonds between carboxylates and weakly acidic hydroxyl moieties in cocrystals of zwitterions / P. Kavuru, D. Aboarayes, K.K. Arora et al. // Cryst. Growth Des. – 2010. – Vol. 10. – P. 3568-3584.

158. Pyromellitic acid-sarcosine / M.R. Silva, N.D. Martins, A.M. Beja et al. // Acta Cryst. E – 2008. – Vol. 64. – P. 826.

159. Averbuch-Pouchot, M.T. Crystal structure of a new telluric acid adduct: $Te(OH)_6(CH_3NHCH_2COOH)$ // Z. Kristallogr. – 1988. – Vol. 183. – P. 285-291.

160. Ilczyszyn, M. Sarcosine-maleic acid (1:1) crystal: Structure, ^{13}C NMR and vibrational properties, protonation character / M. Ilczyszyn, D. Godzisz, M.M.Ilczyszyn // Spectrochim. Acta A – 2003. – Vol. 59. – P. 1815-1828.

161. Averbuch-Pouchot, M.T. Structures of β-alanine, DL-alanine and sarcosine monophosphates / M.T. Averbuch-Pouchot, A. Durif, J.C. Guitel // Acta Cryst. C – 1988. – Vol. 44. – P. 1968-1972.

162. One hydrogen bond – two ways to build a structure. The role of N-H…O hydrogen bonds in crystal structures of N,N-dimethylglycine / E.A. Kapustin, V.S. Minkov, J. Stare et al. // Cryst. Growth Des. – 2012. – Vol. 14. – P. 1851-1864.

163. Crystal and molecular structure of anhydrous betaine / M. Viertorinne, J. Valkonen, I. Pitkanen et al. // J. Mol. Struct. – 1999. – Vol. 477. – P.23-29.

164. Kapustin, E.A. Sarcosine and betaine crystals upon cooling: structural motifs unstable at high pressure become stable at low temperatures / E.A. Kapustin, V.S. Minkov, E.V. Boldyreva // Phys.Chem.Chem.Phys. – 2015. – Vol. 17. – P. 3534-3543.

165. Santarsiero, B.D. N,N-dimethylglycine hydrochloride / B.D. Santarsiero, R.E.J. Marsh // J. Cryst. Spectrosc. Res. – 1983. – Vol. 13. – P. 245-251.

166. Conformation of cationic N,N-dimethylglycine in dimethylglycinium trifluoroacetate / V.H. Rodrigues, J.A. Paixao, M.M.R.R. Costa et al. // Acta Cryst. C – 2001. – Vol. 57. – P. 417-420.

167. Etter, M.C. Graph-set analysis of hydrogen-bond patterns in organic crystals / M.C. Etter, J.C. MacDonald, J. Bernstein // Acta Cryst. B – 1990. – Vol. 46. – P. 256-262.

168. Jeffrey, G.A. An introduction to hydrogen bonding. Oxford University Press: New York, 1997, 303 p.

169. Vinogradov, S.N. Hydrogen bonds in crystal structures of amino acids, peptides and related molecules // Int. J. Peptide Protein Res. – 1979. – Vol. 14. – P. 281-289.

170. Suresh, S.G. Occurrence and geometrical features of head-to-tail sequences involving amino acids in crystal structures / S.G. Suresh, M. Vijayan // Int. J. Peptide Protein Res. – 1983. – Vol. 22. – P. 129-143.

171. Cooperative and anticooperative mixed trimers of HCl and methanol / M. Weimann, M. Farnik, M.A. Suhm et al. // J. Mol. Struct. – 2006. – Vol. 790. – P. 18-26.

172. Structure of trimethylammoniosulphonate, $C_3H_9NO_3S$ / A.J. Morris, C.H.L. Kennard, J.R. Hall et al. // Acta Cryst. C – 1983. – Vol. 39. – P. 81-82.

173. Sarma, J.A.R.P. Structures of three crystalline phases of p-(trimethylammonio)benzenesulfonate and their interconversions / J.A.R.P. Sarma, J.D. Dunitz // Acta Cryst. B – 1990. – Vol. 46. – P. 784-794.

174. High temperature phase transitions in the crystal of p-trimethylammoniumbenzenesulfonate zwitterion / J. Even, M. Bertault, L. Toupet et al. // Eur. J. Phys. B – 1999. – Vol. 12. – P. 479-491.

175. Glycine and L-serine crystalline perhydrates / A.V. Churakov, P.V. Prikhodchenko, J.A.K. Howard et al. // Chem. Commun. – 2009. – P. 4224-4226.

176. Drebushchak, T.N. Variable temperature (100 - 360 K) single-crystal X-ray diffraction study of the orthorhombic polymorph of paracetamol (p-hydroxyacetanilide) / T.N. Drebushchak, E.V. Boldyreva // Z. Kristallogr. – 2004. – Vol. 219. – P. 506-512.

177. Destro, R. Physicochemical Properties of Zwitterionic L- and DL-Alanine Crystals from Their Experimental and Theoretical Charge Densities / R. Destro, R. Soave, M. Barzaghi // J. Phys. Chem. B – 2008. – Vol. 112. – P. 5163-5174.

178. Estimated H-atom anisotropic displacement parameters: a comparison between different methods and with neutron diffraction results / P. Munshi, A. Ø. Madsen, M.A. Spackman et al. // Acta Cryst. A – 2008. – Vol. 64. – P. 465-475.

179. Давыдов, А. С. Солитоны в молекулярных системах / А.С. Давыдов, Н.И. Кислуха // ЖЭТФ – 1976. – 71. – С. 1090-1098.

180. Davydov, A.S. Solitons in molecular systems // Phys. Scr. – 1979. – Vol. 20. – P. 387-394.

181. Drebushchak, T.N. Solid-state transformations in the β-form of chlorpropamide on cooling to 100 K / T.N. Drebushchak, V.A. Drebushchak, E.V. Boldyreva // Acta Cryst. B – 2011. – Vol. 67. – P. 163-176.

182. Nichol, G.S. A variable-temperature study of a phase transition in barbituric acid dehydrate / G.S. Nichol, W. Clegg // Acta Cryst. B – 2005. – Vol. 61. – P. 464-472.

183. Comparison of the effects of pressure on three layered hydrates: a partially successful attempt to predict a high-pressure phase transition / R.D.L. Johnstone, A.R. Lennie, S. Parsons et al. // Acta Cryst. B – 2009. – Vol. 65. – P. 731-738.

184. Tumanov, N.A. X-ray diffraction and Raman study of DL-alanine at high pressure: revision of phase transitions / N.A. Tumanov, E.V. Boldyreva // Acta Cryst. B – 2012. – Vol. 68. – P. 412-423.

185. Kitaigorodsky, A.I. Molecular Crystals and Molecules. – Academic Press: London – New York, 1973.

186. Novoa, J.J. Engineering of Crystalline Materials Properties / Eds. J.J. Novoa, D. Braga, L. Addadi, Springer: Dordtecht, 2007. – P. 307-332.

187. Temperature effects on the IR spectra of crystalliine amino acids, dipeptides, and polyamino acids. I. Glycine / G.B. Chernobai, Yu.A. Chesalov, E.B. Burgina et al. // J. Struct. Chem. – 2007. – Vol. 48. – P. 332-339.

188. Minkov, V.S. Study of the temperature effect on IR spectra of crystalline amino acids, dipeptides, and polyamino acids. IV. L-cysteine and DL-cysteine / V.S. Minkov, Yu.V. Chesalov, E.V. Boldyreva // J. Struct. Chem. – 2008. – Vol. 49. – P. 1022-1034.

189. Wang, C.H. Temperature-Dependent Raman Study and Molecular Motion in L-Alanine Single Crystal / C.H. Wang, R.D. Storms // J. Chem. Phys. – 1971. – Vol. 55. – P. 3291-3299.

190. Kolesov, B.A. An Interpretation of the “Anomalous” Changes in the Low-Wavenumber Range of the Raman Spectra of L-Alanine Crystals / B.A. Kolesov, E.V. Boldyreva // ChemPhysChem – 2013. – Vol. 14. – P. 2525-25289.

191. Low temperature studies of β-polymorph of chlorpropamide / A. Ivanenko, B. Kolesov, V. Minkov et al. // Presented at the Second annual Niles Bohr International Academy Workshop on Neutron Science, Denmark, 2012.

192. A comparative study of the effect of hydrostatic pressure up to 4 GPa on the monoclinic and the orthorhombic polymorphs of paracetamol / E.V. Boldyreva, T.P. Shakhtshneider, H. Ahsbahs et al. // J. Therm. Anal. Cal. – 2001. – Vol. 68. – P. 437-452.

193. Pressure-induced phase transitions in L-alanine, revisited / N.A. Tumanov, E.V. Boldyreva, B.A. Kolesov // Acta Cryst. B – 2010. – Vol. 66. – P. 458-471.

194. Фазовые переходы в кристаллах бета-аланина / Е.В. Болдырева, С.В. Горяйнов, Ю.В. Сереткин et al. // Вестник НГУ – 2007. – 2. – С. 30-35.

195. Chandra Shekar, N.V. Kinetics of pressure induced structural phase transitions – A review / N.V. Chandra Shekar, K.G. Rajan // Bull. Mater. Sci. – 2001. – Vol. 24. – P. 1-21.

196. Dynamic diamond anvil cell (dDAC): A novel device for studying the dynamic-pressure properties of materials / W.J. Evans, C.S. Yoo, G.W. Lee et al. // Rev. Sci. Instrum. – 2007. – Vol. 78. – P. 073904.

197. Boldyreva, E.V. High-Pressure Polymorphs of Molecular Solids: When Are They Formed, and When Are They Not? Some Examples of the Role of Kinetic Control // Cryst. Growth Des. – 2007. – Vol. 7. – P. 1662-1668.

198. Chen, Y.J. High density amorphous ice at room temperature / Y.J. Chen, C.S. Yoo // PNAS – 2011. – Vol. 108. – P. 7685-7688.

199. Perrillat, J.P. Kinetics of high-pressure mineral phase transformations using in situ time-resolved X-ray diffraction in the Paris-Edinburgh cell: a practical guide for data acquisition and treatment // Mineral. Mag. – 2008. – Vol. 72. – P. 683-695.

200. Minkov, V.S. Weak hydrogen bonds formed by thiol groups in N-acetyl-L-cysteine and their response to the crystal structure distortion on increasing pressure / V.S. Minkov, E.V. Boldyreva // J. Phys. Chem. B – 2013. – Vol. 117. – P. 14247-14260.

201. Kolesov, B.A. Dynamics of intermolecular hydrogen bonds in the polymorphs of paracetamol in relation to crystal packing and conformational transitions: a variable-temperature polarized Raman spectroscopy study / B.A. Kolesov, M.A. Mikhailenko, E.V. Boldyreva // Phys.Chem.Chem.Phys. – 2011. – Vol. 13. – P. 14243-14253.

202. Polymorphism of Paracetamol: A New Understanding of Molecular Flexibility through Local Methyl Dynamics / N. Tsapatsaris, B. Kolesov, J. Fischer et al. // Mol. Pharm. – 2014. – Vol. 11. – P. 1032-1041.

203. Katrusiak, A. Stereochemistry and transformation of -OH-O= hydrogen bonds. I. Polymorphism and phase transition of 1,3-cyclohexanedione crystals // J. Mol. Struct. – 1992. – Vol. 269. – P. 329-354.

204. Tumanov, N.A. Structure solution and refinement from powder or single-crystal diffraction data? Pros and cons: An example of the high-pressure β′-polymorph of glycine / N.A. Tumanov, E.V. Boldyreva, H. Ahsbahs // Powder Diffr. – 2008. – Vol. 23. – P.307-316.

205. Murli, C. Raman spectroscopic investigations of DL-serine and DL-valine under pressure / C. Murli, R. Vashanthi, S.M. Sharma // Chem. Phys. – 2006. – Vol. 331. – P. 77-84

206. Zakharov, B.A. Low-temperature phase transition in glycine-glutaric acid co-crystals studied by single-crystal X-ray diffraction, Raman spectroscopy and differential scanning calorimetry / B.A. Zakharov, E.A. Losev, E.V. Boldyreva // Acta Cryst. B – 2012. – Vol. 68. – P. 287-296.

207. Hydrogen-bonding interactions in fully deuterated α-glycine at high pressures / B.B. Sharma, C. Murli, R. Chitra et al. // J. Raman Spectrosc. – 2012. – Vol. 43. – P. 138-145.

208. Hydrogen Bonds and Conformations in Ethylene Glycol under Pressure / C. Murli, N. Lu, Z. Dong et al. // J. Phys. Chem. B – 2012. – Vol. 116. – P. 12574-12580.

209. Boldyreva, E.V. Distortion of crystal structures of some CoIII ammine complexes. III. Distortion of crystal structure of $[Co(NH_3)_5NO_2]Cl_2$ at hydrostatic pressures up to 3.5 GPa / E.V. Boldyreva, D.Yu. Naumov, H. Ahsbahs // Acta Cryst. B – 1998. – Vol. 54. – P. 798-808.

210. Anisotropic crystal structure distortion of the monoclinic polymorph of acetaminophen at high hydrostatic pressures / E.V. Boldyreva, T.P. Shakhtshneider, M.A. Vasilchenko et al. // Acta Cryst. B. – 2000. – Vol. 56. – P. 299-309.

Приложения

Таблица 1 – Кристаллографические параметры и параметры сбора данных, расшифровки и уточнения структуры саркозина при варьировании температуры[†]

T/K	295	275	250	225	200	175	150	125	100
a/Å	6.8141(5)	6.7970(5)	6.7737(5)	6.7518(4)	6.7285(4)	6.7099(4)	6.6925(4)	6.6768(4)	6.6605(4)
b/Å	7.9189(8)	7.9162(8)	7.9170(8)	7.9135(7)	7.9107(7)	7.9090(7)	7.9071(7)	7.9039(7)	7.9000(7)
c/Å	8.5887(6)	8.5951(6)	8.5989(5)	8.6022(5)	8.6056(5)	8.6098(5)	8.6136(5)	8.6154(5)	8.6170(5)
V/Å^3	463.45(7)	462.47(7)	461.14(6)	459.62(6)	458.05(6)	456.91(6)	455.82(6)	454.66(6)	453.41(6)
$\rho_{рас}$/г см$^{-3}$	1.277	1.280	1.283	1.288	1.292	1.295	1.298	1.302	1.305
μ/мм$^{-1}$	0.107	0.107	0.107	0.107	0.108	0.108	0.108	0.109	0.109
Число измеренных, независимых, наблюдаемых [$I > 2\sigma(I)$] рефлексов	5047 1246 1077	5019 1246 1103	5017 1241 1081	5009 1238 1106	4986 1234 1121	4982 1232 1126	4956 1224 1128	4955 1221 1133	4931 1220 1141
$\theta_{мин}$ (°) $\theta_{макс}$ (°)	3.50 29.16	3.50 29.15	3.50 29.16	3.50 29.17	3.50 29.19	3.50 29.16	3.50 29.15	3.50 29.17	3.50 29.16
R_{int}	0.0266	0.0279	0.0263	0.0271	0.0270	0.0251	0.0290	0.0275	0.0266
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)]$ $wR(F^2)$ S	0.0330 0.0751 1.049	0.0341 0.0747 1.085	0.0314 0.0701 1.096	0.0290 0.0636 1.066	0.0291 0.0672 1.036	0.0265 0.0617 1.074	0.0254 0.0633 1.038	0.0260 0.0605 1.076	0.0252 0.0591 1.093
$\Delta\rho_{макс}$/eÅ^{-3} $\Delta\rho_{мин}$/eÅ^{-3}	0.137 -0.201	0.125 -0.199	0.137 -0.220	0.131 -0.174	0.152 -0.190	0.152 -0.160	0.141 -0.157	0.182 -0.150	0.212 -0.183

[†]Для всех структур: химическая формула – $C_3H_7NO_2$; M_r = 89.10; ромбическая ПГС $P2_12_12_1$; Z = 4, Z' = 1; размер образца 0.30x0.22x0.10 мм^3; количество уточняемых параметров 62; диапазон hkl (-9 → 8; -10 → 10; -10 → 11)

Таблица 2 – Кристаллографические параметры и параметры сбора данных, расшифровки и уточнения структуры ДМГ-2 при варьировании температуры[†]

T/K	295	275	250	225	200	175	150	125	100
a/Å	5.4525(5)	5.4340(5)	5.4179(4)	5.4030(4)	5.3874(4)	5.3738(4)	5.3615(4)	5.3512(4)	5.3412(3)
b/Å	19.9258(12)	19.9056(12)	19.8855(12)	19.8661(11)	19.8354(11)	19.8094(10)	19.7898(10)	19.7699(9)	19.7534(9)
c/Å	9.8027(9)	9.7935(9)	9.7869(8)	9.7808(8)	9.7721(7)	9.7661(7)	9.7622(7)	9.7591(6)	9.7538(6)
β (°)	91.760(7)	91.884(7)	91.958(7)	92.048(6)	92.100(6)	92.152(6)	92.201(6)	92.228(5)	92.255(5)
V/Å^3	1064.52(15)	1058.76(15)	1053.80(13)	1049.17(13)	1043.56(12)	1038.89(12)	1035.03(12)	1031.66(11)	1028.30(10)
$\rho_{рас}$/г см$^{-3}$	1.287	1.294	1.300	1.306	1.313	1.319	1.324	1.328	1.332
μ/мм$^{-1}$	0.102	0.103	0.103	0.104	0.104	0.105	0.105	0.106	0.106
Число измеренных, независимых, наблюдаемых [$I > 2\sigma(I)$] рефлексов	7891 2173 1625	7855 2163 1583	9447 2617 1828	10141 2827 1978	10080 2809 2003	10051 2798 2042	10009 2793 2084	9964 2780 2171	9932 2770 2213
$\theta_{мин}$ (°) $\theta_{макс}$ (°)	2.04 26.37	2.05 26.37	2.05 28.27	2.05 29.12	2.05 29.13	2.06 29.13	2.06 29.12	2.06 29.13	2.06 29.13
h k l	-6 → 6 -23 → 24 -12 → 12	-6 → 6 -22 → 24 -12 → 12	-6 → 7 -23 → 26 -13 → 13	-6 → 7 -24 → 27 -13 → 13	-6 → 7 -24 → 27 -13 → 13	-6 → 7 -24 → 27 -13 → 13	-6 → 7 -24 → 27 -13 → 13	-6 → 7 -24 → 27 -13 → 13	-6 → 7 -24 → 27 -13 → 13
R_{int}	0.0250	0.0315	0.0328	0.0328	0.0328	0.0338	0.0354	0.0315	0.0332
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)]$ $wR(F^2)$ S	0.0382 0.0973 1.005	0.0377 0.0895 0.946	0.0388 0.0897 0.969	0.0399 0.0913 0.961	0.0373 0.0864 0.997	0.0372 0.0860 1.003	0.0358 0.0808 1.013	0.0347 0.0801 1.034	0.0351 0.0813 1.039
$\Delta\rho_{макс}$/eÅ^{-3} $\Delta\rho_{макс}$/eÅ^{-3}	0.140 -0.184	0.140 -0.183	0.158 -0.202	0.170 -0.209	0.171 -0.211	0.173 -0.236	0.215 -0.217	0.226 -0.209	0.255 -0.222

[†]Для всех структур: химическая формула – $C_4H_9NO_2$; M_r = 103.12; моноклинная ПГС $P2_1/n$; Z = 8, Z' = 2; размер образца 0.50x0.40x0.30 мм^3; количество уточняемых параметров 149

Таблица 3 – Кристаллографические параметры и параметры сбора данных, расшифровки и уточнения структуры бетаина при варьировании температуры[†]

T/K	295	275	250	225	200	175	150	125	100
a/Å	14.5652(16)	14.5609(16)	14.5561(15)	14.5514(15)	14.5449(14)	14.5416(13)	14.5379(13)	14.5340(13)	14.5314(13)
b/Å	6.8755(6)	6.8598(6)	6.8446(5)	6.8288(5)	6.8144(5)	6.8003(4)	6.7879(4)	6.7770(4)	6.7663(4)
c/Å	6.1405(5)	6.1290(5)	6.1179(5)	6.1066(5)	6.0963(4)	6.0871(4)	6.0772(4)	6.0668(4)	6.0577(4)
V/Å^3	614.93(10)	612.19(10)	609.53(9)	606.80(9)	604.23(8)	601.94(8)	599.71(8)	597.56(8)	595.62(8)
$\rho_{рас}$/г см$^{-3}$	1.265	1.271	1.277	1.282	1.288	1.293	1.297	1.302	1.306
μ/мм$^{-1}$	0.097	0.097	0.098	0.098	0.099	0.099	0.099	0.100	0.100
Число измеренных, независимых, наблюдаемых [$I > 2\sigma(I)$] рефлексов	5185 823 639	5419 856 659	5624 891 691	5582 884 708	5562 881 718	5547 877 738	5539 875 731	5501 873 733	5472 868 746
$\theta_{мин}$ (°) $\theta_{макс}$ (°)	2.80 28.28	2.80 28.70	2.80 29.15	2.80 29.14	2.80 29.14	2.80 29.15	2.80 29.17	2.80 29.18	2.80 29.15
h k l	-19 → 17 -9 → 9 -8 → 8	-17 → 19 -9 → 9 -8 → 8	-19 → 17 -9 → 9 -8 → 8	-19 → 17 -9 → 9 -8 → 8	-19 → 17 -9 → 9 -8 → 8	-18→ 19 -9 → 9 -8 → 8	-19 → 18 -9 → 9 -8 → 8	-19 → 18 -9 → 9 -8 → 8	-18→ 19 -9 → 9 -8 → 8
R_{int}	0.0309	0.0327	0.0325	0.0324	0.0334	0.0323	0.0356	0.0372	0.0370
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)]$ $wR(F^2)$ S	0.0420 0.0969 1.051	0.0416 0.0966 1.055	0.0404 0.0956 1.076	0.0410 0.0951 1.077	0.0375 0.0886 1.083	0.0365 0.0882 1.101	0.0369 0.0893 1.083	0.0359 0.0876 1.079	0.0347 0.0839 1.102
$\Delta\rho_{макс}$/eÅ^{-3} $\Delta\rho_{макс}$/eÅ^{-3}	0.143 -0.187	0.133 -0.254	0.164 -0.227	0.138 -0.254	0.155 -0.250	0.165 -0.241	0.140 -0.320	0.160 -0.290	0.188 -0.304

[†]Для всех структур: химическая формула – $C_5H_{11}NO_2$; M_r = 117.15; ромбическая ПГС *Pnma*; Z = 4, Z' = 1; размер образца 0.45x0.40x0.10 мм^3; количество уточняемых параметров 63

Таблица 4 – Кристаллографические параметры и параметры сбора данных, расшифровки и уточнения структуры ДМГ-1 при варьировании температуры[†]

T/K	295	275	250	225	200	175	150	125	100
a/Å	11.2209(4)	11.2187(2)	11.20949(18)	11.20324(19)	11.1927(3)	11.1828(4)	11.1763(4)	11.1668(4)	11.1619(4)
b/Å	10.0203(4)	10.0056(2)	9.98321(18)	9.96483(18)	9.9481(3)	9.9261(5)	9.9150(6)	9.8988(5)	9.8870(4)
c/Å	18.7351(8)	18.7300(4)	18.7137(3)	18.7053(4)	18.6989(7)	18.6889(10)	18.6822(11)	18.6714(10)	18.6616(10)
α (°)	90	90	90	90	90.406(3)	90.679(5)	90.912(6)	91.313(5)	91.493(4)
V/Å^3	2106.51(15)	2102.44(7)	2094.19(6)	2088.23(7)	2082.00(11)	2074.35(17)	2069.97(19)	2063.36(17)	2058.75(16)
$\rho_{рас}$/г см$^{-3}$	1.301	1.303	1.308	1.312	1.316	1.321	1.324	1.328	1.331
μ/мм$^{-1}$	0.103	0.104	0.104	0.104	0.105	0.105	0.105	0.106	0.106
Число измеренных, независимых, наблюдаемых [$I > 2\sigma(I)$] рефлексов	31716 2150 1706	31567 2144 1921	31490 2139 2012	34598 2486 2288	32260 4258 3672	31987 4246 3740	31690 4237 3759	32027 4233 3776	31505 4222 3856
$\theta_{мин}$ (°) $\theta_{макс}$ (°)	2.17 26.37	2.17 26.37	2.18 26.37	2.18 27.87	2.12 26.37	2.12 26.37	2.12 26.37	2.13 26.37	2.13 26.37
h *k* *l*	-14 → 14 -12 → 12 -23 → 23	-14 → 14 -12 → 12 -23 → 23	-14 → 14 -12 → 12 -23 → 23	-14 → 14 -13 → 13 -24 → 24	-13 → 13 -12 → 12 -23 → 23	-13 → 13 -12 → 12 -23 → 23	-13 → 13 -12 → 12 -23 → 23	-13 → 13 -12 → 12 -23 → 23	-13 → 13 -12 → 12 -23 → 23
R_{int}	0.0591	0.0357	0.0334	0.0321	0.0462	0.0511	0.0562	0.0666	0.0681
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)]$ $wR(F^2)$ S	0.0455 0.1099 1.048	0.0407 0.1003 1.079	0.0394 0.0993 1.095	0.0419 0.1049 1.125	0.0566 0.1313 1.036	0.0717 0.1719 1.036	0.0862 0.2072 1.037	0.1053 0.2652 1.022	0.1156 0.2918 1.030
Параметры	181	181	181	181	261	261	261	261	261
$\Delta\rho_{макс}$/eÅ^{-3} $\Delta\rho_{макс}$/eÅ^{-3}	0.181 -0.152	0.216 -0.143	0.225 -0.145	0.313 -0.176	0.327 -0.212	0.492 -0.280	0.650 -0.293	0.949 -0.351	1.026 -0.351
[†]Ромбическая ПГС *Pbca*, Z = 16, Z' =2 размер образца 0.50x0.40x0.30					Моноклинная $P2_1/b$, Z = 16, Z' =4, мм^3				

Таблица 5 – Кристаллографические параметры и параметры сбора данных, расшифровки и уточнения структуры саркозина при варьировании давления†

P/ГПа	0.0001	0.19	0.77	1.41	2.10	2.90	3.68	3.35	2.48	1.83
a/Å	6.80762(14)	6.651(3)	6.192(3)	6.000(2)	5.923(2)	5.9522(17)	6.0049(19)	5.9823(17)	5.918(2)	5.956(4)
b/Å	7.91478(15)	7.9179(4)	7.8972(4)	7.8498(3)	7.786(3)	7.6818(3)	7.5908(4)	7.6367(3)	7.7502(4)	7.8277(8)
c/Å	8.58490(17)	8.6122(5)	8.6249(5)	8.5198(3)	8.3734(4)	8.1087(4)	7.8880(4)	7.9823(4)	8.2755(4)	8.4702(7)
V/Å^3	462.561(16)	453.5(2)	421.71(18)	401.27(14)	386.1(2)	370.76(11)	359.55(12)	364.67(11)	379.56(13)	394.9(3)
$\rho_{рас}$/г см$^{-3}$	1.279	1.305	1.403	1.475	1.533	1.596	1.646	1.623	1.559	1.499
μ/мм$^{-1}$	0.107	0.109	0.117	0.123	0.128	0.133	0.137	0.135	0.130	0.125
Число измеренных, независимых, наблюдаемых [$I > 2\sigma(I)$] рефлексов	11337 1412 1308	2516 470 299	1150 355 247	2052 413 310	2072 403 307	1980 405 311	1685 366 266	1919 406 300	1982 412 295	701 390 237
$\theta_{мин}$ (°) $\theta_{макс}$ (°)	3.50 30.50	3.50 28.23	3.50 27.95	3.53 28.23	3.57 28.08	3.65 28.07	3.73 27.64	3.69 28.06	3.60 27.93	3.54 27.74
h *k* *l*	-9 → 9 -11 → 11 -12 → 12	-3 → 3 -10 → 10 -11 → 11	-3 → 3 -9 → 10 -11 → 11	-3 → 3 -9 → 10 -11 → 11	-3 → 3 -9 → 9 -10 → 10	-3 → 3 -9 → 9 -10 → 10	-3 → 3 -9 → 9 -10 → 10	-3 → 3 -9 → 9 -10 → 10	-3 → 3 -9 → 9 -10 → 10	-3 → 3 -9 → 9 -10 → 10
R_{int}	0.0346	0.0654	0.0484	0.0633	0.0654	0.0596	0.0564	0.0556	0.0557	0.0559
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)]$ $wR(F^2)$ S	0.0353 0.0969 1.216	0.0379 0.0743 0.986	0.0309 0.0566 0.975	0.0380 0.0674 0.957	0.0308 0.0550 0.990	0.0322 0.0547 0.928	0.0371 0.0628 0.967	0.0309 0.0520 0.958	0.0341 0.0586 0.924	0.0383 0.0628 0.876
Параметры Ограничения	56 6	56 18	56 12	56 12	56 12	56 12	56 18	56 12	56 12	56 12
$\Delta\rho_{макс}$/eÅ^{-3} $\Delta\rho_{макс}$/eÅ^{-3}	0.139 -0.211	0.107 -0.095	0.091 -0.097	0.148 -0.107	0.104 -0.110	0.119 -0.112	0.125 -0.109	0.079 -0.108	0.098 -0.097	0.121 -0.130
†Для всех структур: химическая формула – $C_3H_7NO_2$; M_r = 89.10; ромбическая ПГС $P2_12_12_1$; Z = 4, Z' = 1										

Таблица 6 – Кристаллографические параметры и параметры сбора данных, расшифровки и уточнения структуры бетаина при варьировании давления[†]

P/ГПа	0.0001	0.8	1.4	2.2	3.2	4.1
a/Å	14.5652(16)	14.486(7)	14.424(15)	14.373(11)	14.289(18)	14.227(14)
b/Å	6.8755(6)	6.7327(4)	6.6545(8)	6.5671(6)	6.4819(8)	6.4177(6)
c/Å	6.1405(5)	5.9227(3)	5.8227(5)	5.7306(4)	5.6407(6)	5.5806(5)
V/Å^3	614.93(10)	577.6(3)	558.9(6)	540.9(4)	522.5(6)	509.5(5)
$\rho_{рас}$/г см$^{-3}$	1.265	1.347	1.392	1.439	1.489	1.527
μ/мм$^{-1}$	0.097	0.103	0.107	0.110	0.114	0.117
Число измеренных, независимых, наблюдаемых [$I > 2\sigma(I)$] рефлексов	4459 707 568	2305 186 137	2207 169 122	2066 152 119	2059 151 117	1932 144 110
$\theta_{мин}$ (°) $\theta_{макс}$ (°)	2.80 26.73	3.72 23.25	3.75 23.20	3.83 23.24	3.88 23.25	3.92 23.18
h k l	-18 → 18 -8 → 8 -7 → 7	-5 → 5 -7 → 7 -6→ 6	-5 → 5 -7 → 7 -6→ 6	-4 → 4 -7 → 7 -6 → 6	-4 → 4 -7 → 7 -6 → 6	-4 → 4 -7 → 7 -6 → 6
R_{int}	0.0283	0.0719	0.0713	0.0716	0.0687	0.1042
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)]$ $wR(F^2)$ S	0.0371 0.0888 1.068	0.0336 0.0659 0.919	0.0266 0.0577 0.921	0.0274 0.0571 0.951	0.0268 0.0605 0.923	0.04566 0.1062 1.186
Параметры Ограничения	69 0	55 44	55 44	55 44	55 44	55 45
$\Delta\rho_{макс}$/eÅ^{-3} $\Delta\rho_{макс}$/eÅ^{-3}	0.134 -0.169	0.089 -0.089	0.091 -0.072	0.063 -0.067	0.081 -0.085	0.182 -0.110

[†]Для всех структур: химическая формула – $C_5H_{11}NO_2$; M_r = 117.15; ромбическая ПГС *Pnma*; Z = 4, Z' = 1