

На правах рукописи



Архипов Сергей Григорьевич

ПОЛУЧЕНИЕ СОКРИСТАЛЛОВ И СОЛЕЙ АМИНОКИСЛОТ С  
ОРГАНИЧЕСКИМИ КИСЛОТАМИ И СРАВНЕНИЕ ИХ СТРУКТУРЫ И  
СВОЙСТВ СО СТРУКТУРАМИ И СВОЙСТВАМИ ИСХОДНЫХ  
КОМПОНЕНТОВ

02.00.21 — Химия твёрдого тела

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени  
кандидата химических наук

Новосибирск – 2015

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте химии твёрдого тела и механохимии Сибирского отделения Российской академии наук и Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет».

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор  
Болдырева Елена Владимировна

Официальные оппоненты: Бубнова Римма Сергеевна,  
доктор химических наук, профессор,  
заведующая лабораторией структурной  
химии оксидов ФГБУН Института химии  
силикатов РАН (г. Санкт-Петербург)

Сильников Владимир Николаевич, доктор  
химических наук, заведующий лабораторией  
органического синтеза ФГБУН Института  
химической биологии и фундаментальной  
медицины СО РАН (г. Новосибирск)


Ведущая организация: ФГБУН Институт «Международный  
томографический центр» СО РАН  
(г. Новосибирск)

Защита состоится «24» декабря 2015 г. в 10<sup>00</sup> на заседании  
диссертационного совета Д 003.044.01 при Институте химии твёрдого тела  
и механохимии Сибирского отделения РАН по адресу:  
630128, г. Новосибирск, ул. Кутателадзе, 18.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Института  
химии твёрдого тела и механохимии СО РАН: <http://www.solid.nsc.ru>.

Автореферат разослан «5» ноября 2015 г.

Учёный секретарь  
диссертационного совета, д.х.н.



Шахтшнейдер  
Татьяна Петровна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** Получение смешанных кристаллов представляет собой один из инструментов инженерии кристаллических структур. В кристаллической структуре молекулярных смешанных кристаллов периодически (в отличие от растворов замещения и внедрения) расположены два и более сорта молекул. Структура смешанного кристалла может содержать структурные фрагменты исходных соединений (например, цепочки, а иногда и целые слои исходных структур), а может быть представленной абсолютно новой, непохожей на исходные соединения, структурой. Различие в строении смешанных кристаллов в сравнении со строением исходных соединений приводит к различию свойств смешанного кристалла в сравнении со свойствами исходных соединений. Описание кристаллических структур смешанных кристаллов, сравнение их структур со структурами исходных соединений способствует установлению корреляции «состав-структура-свойство».

В настоящее время существует широкий круг задач, для решения которых важно оказывать влияние на физические свойства выбранного соединения. Например, для фармацевтически активного соединения, кроме биологической активности важны еще такие свойства как скорость растворения, прессуемость, гигроскопичность, устойчивость к фазовым переходам. «Настройку» необходимых свойств можно осуществлять, получая смешанные кристаллы выбранного соединения с различными коформерами. Процесс получения смешанных кристаллов представляет собой трудоёмкую задачу. Смешанные кристаллы получают в неравновесных условиях при совместной механической обработке порошков реагентов, либо высаливанием или распылительной сушкой, которые также дают дисперсные порошки. Еще более сложной задачей является получение смешанных кристаллов в виде монокристаллов, поскольку

обычно при равновесной кристаллизации из многокомпонентных растворов и расплавов происходит, напротив, разделение компонентов. Но для многих исследований установления связи «структура-свойство» и приложений образцы требуются именно в виде монокристаллов.

В настоящей работе внимание было обращено на получение смешанных кристаллов аминокислот. Эти соединения являются хорошими модельными объектами для изучения методик синтеза смешанных кристаллов и анализа структур, поскольку в молекулах присутствуют как гидрофильные, так и гидрофобные группы, а наличие amino- и карбоксильной групп способствует образованию нескольких типов водородных связей, увеличивает вероятность образования смешанного кристалла и приводит к большому структурному разнообразию образующихся соединений. С другой стороны, некоторые из смешанных кристаллов аминокислот обладают важными физическими свойствами, являясь перспективными в качестве молекулярных материалов.

**Целью данной работы** являлось получение смешанных кристаллов аминокислот и сравнение их структуры и свойств со структурами и свойствами исходных компонентов.

Исходя из поставленной цели, были определены следующие задачи:

- Найти подход к получению новых фаз смешанных кристаллов аминокислот, вырастить монокристаллы полученных фаз, пригодные как для рентгеноструктурного анализа (РСА), так и для других методов исследования, расшифровать структуры при нормальных условиях.
- Сравнить структурные мотивы в полученных структурах со структурными мотивами в структурах исходных компонентов при нормальных условиях.
- Сравнить поведение избранных структур смешанных кристаллов с поведением исходных компонентов при варьировании температуры и

давления.

### **Научная новизна.**

Предложен алгоритм, комбинирующий ряд ранее известных приёмов кристаллизации, для воспроизводимого и устойчивого получения монокристаллов смешанных кристаллов аминокислот. Получено 14 новых солей и смешанных кристаллов аминокислот, в том числе, 8 - в виде монокристаллов. В новой структуре кислого малеата L-норвалиния L-норвалина был впервые обнаружен дикатион L-норвалина L-норвалиния типа  $A...A^+$ . В результате кристаллохимического анализа структур, как депонированных ранее в Кембриджской базе структурных данных, так и впервые полученных в настоящей работе, был выделен мотив  $C^2_2(12)$ , характерный для малеатов аминокислот, и показана его устойчивость при изменениях структуры при варьировании температуры и давления. Впервые детально исследованы структуры кислого малеата L-сериния и известного ранее сокристалла L-серина с L-аскорбиновой кислотой методом РСА и КР-спектроскопии при низких температурах. Получены и расшифрованы структуры новых полиморфных модификаций высокого давления для структур кислого малеата L-сериния и сокристалла L-серина с L-аскорбиновой кислотой, проведено сравнение влияния экстремальных условий на смешанные кристаллы и на исходные компоненты. Сравнение поведения смешанных кристаллов с поведением исходных компонентов при изменении внешних условий ранее не проводилось. Выявлен эффект генерации второй гармоники рядом полученных в работе соединений. Обнаружено радикальное различие пластических свойств кислого малеата L-лейциния и кислого малеата L-изолейциния гидрата. Кристаллы кислого малеата L-лейциния можно согнуть и разогнуть в обе стороны почти на  $180^\circ$  градусов, в то время как кристаллы кислого малеата L-изолейциния гидрата являются хрупкими.

**Практическая значимость.** В работе особый акцент был сделан на получение монокристаллов. В первую очередь, описанные процедуры подходят для получения монокристаллов малых органических молекул. Эти соединения являются более стабильными, чем кристаллы макромолекул, но, в то же время, более чувствительными к механическим воздействиям в сравнении с большинством неорганических кристаллов. Выполнение всех процедур было максимально упрощено, и применение описанных приемов возможно даже в лабораториях, где никогда не занимались кристаллизацией, а в группах, где основным методом получения кристаллов являлся метод медленного испарения, применение описанного подхода позволит ускорить процесс получения кристаллов, уменьшит количество необходимых реагентов, упростит пробоподготовку образцов для дальнейших исследований. Кроме смешанных кристаллов аминокислот, исследовавшихся в диссертационной работе, для решения других задач, используя описанные модификации метода медленного испарения, были получены монокристаллы L-аскорбиновой кислоты, малеиновой кислоты, L-валина, смешанного кристалла пироксикама с фумаровой кислотой (новая полиморфная модификация), кристаллы двух полиморфных модификаций толазамида, двух полиморфных модификаций p-ацетолуидина, метацетина и малоновой кислоты. Возможность наблюдать за всем процессом в оптический микроскоп позволяет получить больше информации о протекании самого процесса кристаллизации. Это важно для изучения систем, в которых возможно образование нескольких полиморфных модификаций. Например, в случае толазамида было зафиксировано образование зародышей первой и второй полиморфных модификаций, рост кристаллов обеих модификаций, растворение кристаллов второй полиморфной модификации, которое сопровождалось увеличением линейных размеров и количества кристаллов первой полиморфной модификации.

### На защиту выносятся:

- алгоритм для получения пригодных для PCA (и др. методов анализа) смешанных кристаллов аминокислот, состоящий из комбинации ранее известных методов кристаллизации;
- результаты рентгенофазового анализа для 14 новых соединений аминокислот с дикарбоновыми кислотами, для 8 из которых были получены монокристаллы и расшифрованы структуры, а еще 6 соединений были охарактеризованы ИК и ДСК методами;
- результаты PCA впервые полученных 8 монокристаллов на основе разработанного алгоритма (кислый малеат L-сериния, кислый малеат DL-сериния, кислый малеат L-валиния, кислый малеат L-лейцина, кислый малеат L-изолейцина гидрат, кислый малеат L-норвалиния L-норвалина, кислый малеат DL-норвалиния, дигидрат оксалата бис(L-сериния));
- заключение о типичности структурного мотива  $C_2^2(12)$  (и его небольших вариаций) в малеатах аминокислот и его сохранении при фазовом переходе, вызываемом действием высокого давления (на примере, кислого малеата L-сериния);
- данные об объемных коэффициентах и анизотропии термического расширения кислого малеата L-сериния и сокристалла L-серина с L-аскорбиновой кислотой в сравнении с этими же характеристиками для исходных компонентов;
- данные об изменении параметров элементарной ячейки, объема элементарной ячейки при повышении давления для кислого малеата L-сериния и сокристалла L-серина с L-аскорбиновой кислотой;
- наличие фазовых переходов при повышении давления в сокристалле L-серина с L-аскорбиновой кислотой за счёт конформационных изменений в L-аскорбиновой кислоте и в кислом малеате L-сериния за счет изменения конформации катиона L-сериния;

- наличие эффекта генерации второй гармоники у следующих соединений: кислого малеата L-сериния, кислого малеата L-валиния, кислого малеата L-лейциния, кислого малеата L-изолейциния гидрата, кислого малеата L-норвалиния L-норвалина;
- радикальное различие механических свойств кислого малеата L-лейциния и кислого малеата L-изолейциния гидрата;

**Личный вклад автора.** Автор лично выполнял всю экспериментальную работу, связанную со скринингом и выращиванием монокристаллов солей и сокристаллов аминокислот, принимал непосредственное участие в проведении дифракционных и спектроскопических экспериментов, самостоятельно обрабатывал и анализировал результаты, подготавливал статьи к публикации.

Работа была поддержана рядом фондов: РФФИ (проекты №№ 12-03-31541-мол-а, 13-03-92704-ИНД\_а, 14-03-31866-мол\_а), Российским научным фондом (проект № 14-13-00834), Министерством образования и науки Российской Федерации (проекты № 14.В37.12.1093 и 1828), грантами Президента РФ НШ-221.2012.3 и НШ-279.2014.3, и выполнялась также в рамках программ Российской академии наук (проекты № 54.38 и 24.38) и Президиума СО РАН (интеграционный проект № 108).

**Апробация работы.** Результаты данной работы были представлены соискателем на 1 всероссийской конференции и 9 международных конференциях.

**Публикации.** По теме диссертации опубликованы 4 статьи в рецензируемых журналах и тезисы 10 докладов на конференциях.

**Объём и структура диссертации.** Работа представлена на 173 страницах и состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, списка цитируемой литературы (184 наименований) и 3 приложений, содержит 48 рисунков и 25 таблиц.



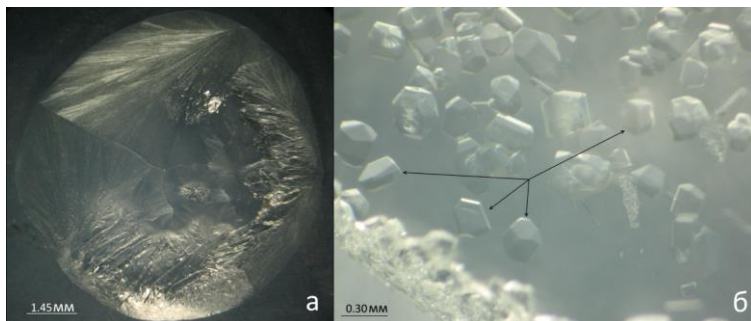
## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** обоснована актуальность темы, определены цели и задачи исследования, практическая значимость и выносимые на защиту положения.

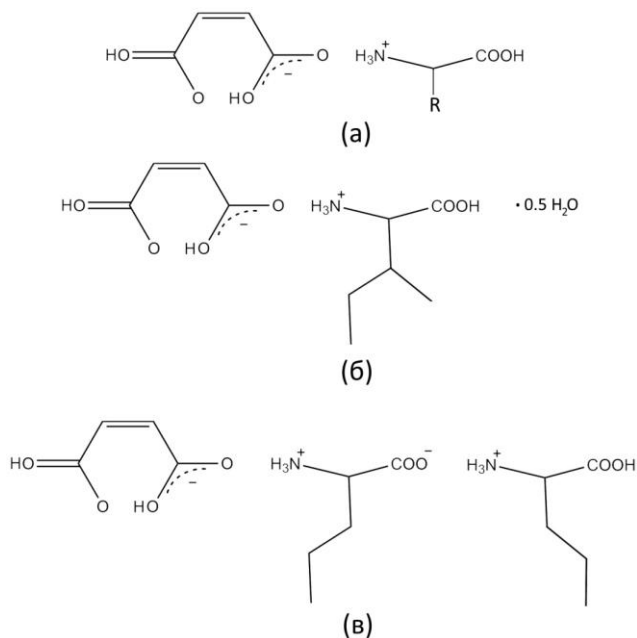
**Первая глава** представляет собой литературный обзор, в котором обсуждаются понятие молекулярного комплекса и значение кристаллов молекулярных комплексов. Рассмотрены теоретические основы и практические подходы к получению кристаллов молекулярных комплексов. Выделены общие закономерности строения аминокислот, обозначена существующая систематизация солей аминокислот. Рассмотрен подход, применяемый для описания водородных связей в молекулярных соединениях. Систематизированы данные относительно исследований кристаллов молекулярных комплексов, содержащих аминокислоты, под влиянием низких температур и высоких давлений. В заключении обосновывается выбор целей, объектов и задач исследования.

**Вторая глава** содержит описание реагентов и материалов, использовавшихся при выполнении данной работы, представлено описание получения порошков, монокристаллов смешанных кристаллов аминокислот и инструментальных методов исследования (монокристаллической и порошковой рентгеновской дифракции, КР спектроскопии (в т. ч. поляризованной и при низких температурах), ИК спектроскопии, ДСК). Приведены параметры монокристаллических дифракционных экспериментов при высоких давлениях и низких температурах. Описано исследование эффекта генерации второй гармоники у некоторых полученных солей аминокислот.

В **третьей главе** описан предварительный скрининг возможности образования смешанных кристаллов солей аминокислот, приведены 14 систем «аминокислота – дикарбоновая кислота» в которых было зафикси-

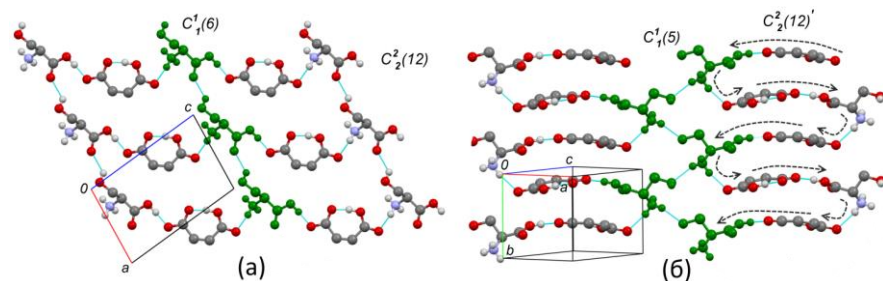


**Рисунок 1.** Получение сокристаллов *L*-серина с *L*-аскорбиновой кислотой, а – кристаллы, полученные в результате спонтанного роста на стекле, б – кристаллы полученные из капли на стекле, модифицированном пленкой PARAFILM, после применения процедуры «streak seeding»



**Рисунок 2.** Схематичное изображение молекул независимых частей структур: (а) *L*-SerH<sup>+</sup><sub>M</sub> (R=-CH<sub>2</sub>OH), *DL*-SerH<sup>+</sup><sub>M</sub> (R=-CH<sub>2</sub>OH), *L*-ValH<sup>+</sup><sub>M</sub> (R=-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>), (*L*-LeuH<sup>+</sup><sub>M</sub>)<sub>3</sub> (R=-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>), *DL*-NvaH<sup>+</sup><sub>M</sub> (R=-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); (б) (*L*-IleH<sup>+</sup><sub>M</sub>)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O; (с) *L*-Nva<sub>L</sub>-NvaH<sup>+</sup><sub>M</sub>

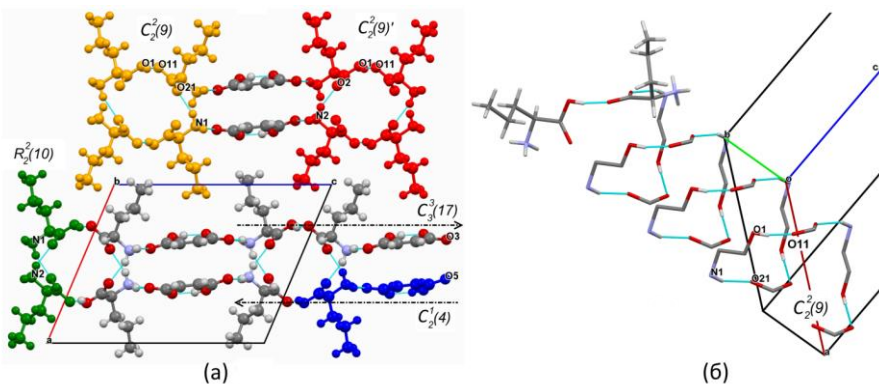
ровано образование новых фаз. Затем описаны приемы: использование капли, разделение процесса зародышеобразования и роста кристаллов используя процедуру «streak seeding», модификация поверхности подложки на которой проводилась кристаллизация (Рисунок 1); которые применялись для выращивания монокристаллов фаз, найденных в результате скрининга. Описаны 8 расшифрованных впервые в работе структур солей аминокислот (Рисунок 2). Выделены основные мотивы водородных связей в расшифрованных структурах. Замечено, что использование аминокислот с объемными гидрофобными радикалами приводит к образованию слоистых структур. Так, в структурах кислых малеатов L-, DL-сериния, дигидрата оксалата бис(L-сериния), малеата L-валиния наблюдается образование 3-D каркаса водородных связей (Рисунок 3), а структуры кислого малеата L-норвалиния L-норвалина, кислого малеата DL-норвалиния, кислого малеата L-лейциния, кислого малеата L-изолейциния полугидрата являются слоистыми, причем основные взаимодействия между слоями являются ван-дер-ваальсовыми (Рисунок 4).



**Рисунок 3.** 3-D каркас водородных связей в структуре кислого малеата L-сериния.

Основными структурными мотивами являются цепи  $C^2_2(12)$  (образованные катионом L-сериния и анионом малеиновой кислоты), и соединенные друг с другом цепочками  $C^1_1(6)$ , (состоящими только из катионов L-сериния (а)), цепочки  $C^2_2(12)'$  и цепочки  $C^1_1(5)$  (рис. б)

В расшифрованных структурах выделен  $C^2_2(12)$  мотив и его вариации, описаны условия образования данного мотива в структурах малеатов аминокислот, на основании полученных автором работы и ранее полученных данных, расчетов проведенных Д. А. Рычковым, которые показали, что в стабилизацию структуры кислого малеата L-валиния наибольший вклад вносят цепочки  $C^2_2(12)$ , выдвинуто предположение об обнаружении мотива  $C^2_2(12)$  в других, ещё не расшифрованных структурах аминокислот. Глава завершается сравнением полученных структур со структурами исходных соединений (Таблица 1). Было показано, что



**Рисунок 4.** Слоистая структура кислого малеата L-норвалиния L-норвалина. Каждый слой образован цепочками  $C^1_2(4)$ ,  $C^3_2(17)$  и соединенными друг с другом кольцами  $R^2_2(10)$ , порождающими две спиралевидные цепочки  $C^2_2(9)$  и  $C^2_2(9)'$ . На рисунке (а), чтобы нагляднее продемонстрировать строение мотивов  $C^2_2(9)$  (цепочки, выделенные желтым) и  $C^2_2(9)'$  (цепочки, выделенные красным), были удалены водородные связи между атомами O2 и H2B и между атомами O21 и H1B. На рисунке (б) более детально представлено строение мотива  $C^2_2(9)$ , кроме двух последних молекул все атомы, не участвующие в образовании мотива  $C^2_2(9)$ , были удалены

структуры полученных в работе смешанных кристаллов значительно отличаются от структур исходных соединений. Например, одинаковых мотивов в смешанных кристаллах аминокислот и малеиновой кислоте, щавелевой кислоте или L-аскорбиновой кислоте в результате анализа

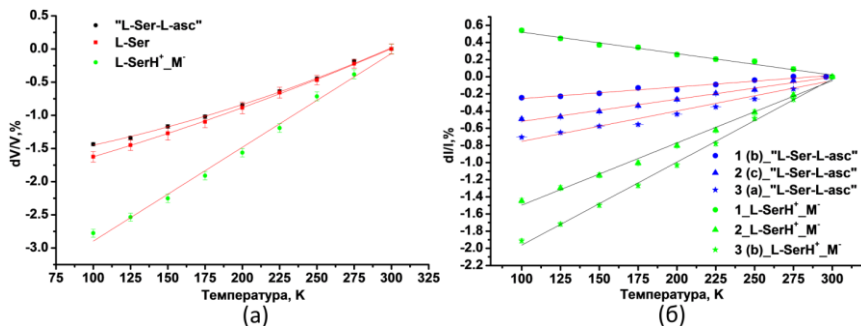
структур выявлено не было (кроме внутримолекулярной водородной связи в малеат-анионе, которая присутствует во всех полученных малеатах аминокислот). В некоторых структурах наблюдаются мотивы, аналогичные мотивам исходных аминокислот, однако основную часть мотивов составляют абсолютно новые гетеромолекулярные мотивы. На основании анализа структур обоснован выбор для дальнейших исследований при низких температурах и высоких давлениях кислого малеата L-сериния (**L-SerH<sup>+</sup>M<sup>-</sup>**) и известного ранее сокристалла L-серина с L-аскорбиновой кислотой (**L-Ser\_L-asc**).

**Таблица 1.** Сравнение структурных мотивов полученных смешанных кристаллов со структурными мотивами исходных соединений

Структура АВ (А-аминокислота, В-малеиновая или L- аскорбиновая кислота)	Структурный мотив				
	гомомолекулярные мотивы		гетеромолекулярные мотивы		
	из А или В	новый мотив	есть аналог в А или в В	нет аналогов	
L-Ser-L-Asc <sup>*</sup>	0		1 аналог А (C <sub>1</sub> <sup>(5)</sup> ) + 1	1 аналог А (C <sub>1</sub> <sup>(4)</sup> )	14
L-SerH <sup>+</sup> M <sup>3+</sup>	0	1a' L-ser(II,III) C <sub>1</sub> <sup>(6)</sup>	1 (C <sub>1</sub> <sup>(5)</sup> ) <sub>2</sub> + 2	1 аналог А (C <sub>1</sub> <sup>(4)</sup> )	6
DL-SerH <sup>+</sup> M <sup>-</sup>	0		1 (R <sub>2</sub> <sup>2</sup> (10))	0	6
(L-SerH <sup>+</sup> ) <sub>2</sub> _oxal_H <sub>2</sub> O	0		C <sub>2</sub> <sup>2</sup> (4) вода	1 аналог А (C <sub>1</sub> <sup>(4)</sup> )	12
L-ValH <sup>+</sup> M <sup>-</sup>	0		0	1 аналог А (C <sub>1</sub> <sup>(6)</sup> )	5
(L-IleH <sup>+</sup> M <sup>-</sup> ) <sub>2</sub> _H <sub>2</sub> O	0		0	1 аналог А (C <sub>1</sub> <sup>(4)</sup> )	3
(L-LeuH <sup>+</sup> M <sup>-</sup> ) <sub>3</sub>	2 из А C <sub>1</sub> <sup>(5)</sup> голова к хвосту + R <sub>2</sub> <sup>2</sup> (10)		0	0	5
L-Nva_L-NvaH <sup>+</sup> M <sup>-</sup>	На данный момент структура L-норвалина не расшифрована				
DL-NvaH <sup>+</sup> M <sup>-</sup>	1 из А C <sub>1</sub> <sup>(5)</sup> голова к хвосту		0	0	3

В четвертой главе было проведено сравнение влияния низких температур на структуры смешанных кристаллов (**L-SerH<sup>+</sup>M<sup>-</sup>** и **L-Ser\_L-asc**) и структуры исходных соединений (L-серин, малеиновая кислота, L-аскорбиновая кислота). Проведенные ранее методом КР спектроскопии исследования L-серина (от 300 К до 5 К с шагом 20 К) показали, что при

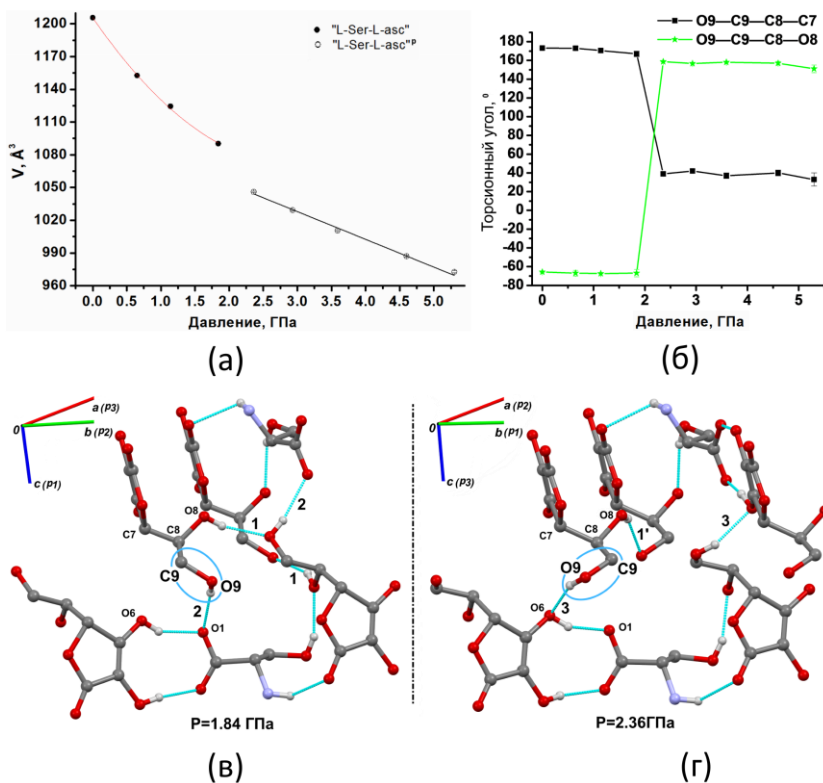
температуре 140 К происходит переориентация  $-\text{CH}_2\text{OH}$  группы, что приводит к позиционному разупорядочению  $\text{O}\cdots\text{H}\cdots\text{O}$  межмолекулярной водородной связи, однако согласно результатам исследования монокристалла L-серина методом PCA (от 295 К до 100 К с шагом 25 К), структура L-серина является стабильной в диапазоне температур от 300 К до 100 К. Ввиду того, что для структуры L-серина результаты, полученные при помощи методов PCA и КР спектроскопии, имеют некоторые различия, для исследования структур **L-Ser\_L-asc** и **L-SerH<sup>+</sup>\_M<sup>-</sup>** при низких температурах были выбраны оба метода. Соединения были исследованы методом PCA от комнатной температуры до 100 К с шагом 25 К, и методом КР спектроскопии от комнатной температуры до 11 К с шагом 20 К. Оба метода показали устойчивость структур **L-Ser\_L-asc** и **L-SerH<sup>+</sup>\_M<sup>-</sup>** к фазовым переходам вследствие влияния низких температур. Исследования при 100 К методом PCA структур малеиновой кислоты (проведенные в настоящей работе) и L-аскорбиновой кислоты (использовались ранее полученные данные), также показали устойчивость данных соединений к понижению температуры. Анализ температурной сжимаемости соединений **L-Ser\_L-asc** и **L-SerH<sup>+</sup>\_M<sup>-</sup>** показал, что относительно структуры индивидуального L-серина, введение коформера в виде L-аскорбиновой кислоты или в виде малеиновой кислоты оказывает различное влияние на сжимаемость. В случае структуры **L-Ser\_L-asc** введение L-аскорбиновой кислоты уменьшает сжимаемость структуры, а в случае **L-SerH<sup>+</sup>\_M<sup>-</sup>** введение малеиновой кислоты увеличивает сжимаемость структуры (Рисунок 5а). Относительно структур L-аскорбиновой кислоты и малеиновой кислоты введение L-серина в обоих случаях уменьшает сжимаемость конечной структуры. Кроме того, с уменьшением температуры происходит растяжение структуры **L-SerH<sup>+</sup>\_M<sup>-</sup>** вдоль главной оси эллипсоида деформации 1Т (Рисунок 5б).



**Рисунок 5.** а) Относительное изменение объемов элементарных ячеек структур *L-Ser\_L-asc*, индивидуального *L-серина* и *L-SerH<sup>+</sup>M*; б). Зависимость величин деформации в направлениях главных осей эллипсоида деформации для структур *L-Ser\_L-asc* и *L-SerH<sup>+</sup>M*. Главные оси эллипсоида деформации 1Т, 2Т, 3Т для обеих структур обозначены кругами, треугольниками и звездочками

В пятой главе рассматривается исследование методом РСА влияния высоких давлений на структуры **L-Ser\_L-asc** и **L-SerH<sup>+</sup>M**. Для структуры **L-Ser\_L-asc** данные были собраны при давлениях 0,65 ГПа, 1,14 ГПа, 1,84 ГПа, 2,36 ГПа, 2,93 ГПа, 3,59 ГПа, 4,6 ГПа, 5,3 ГПа, а для структуры **L-SerH<sup>+</sup>M** – при 4.02 ГПа и 5.17 ГПа. При повышении давления обе структуры претерпевают фазовый переход. Зависимость изменения объема элементарной ячейки от давления для структуры **L-Ser\_L-asc** представлена на рисунке 6 а. В диапазоне от 1,84 ГПа до 2,36 ГПа зависимость изменения объема от давления имеет разрыв и меняет характер с квадратичной на линейную. Значения торсионных углов О9-С9-С8-С7 и О9-С9-С8-О8 изменились с  $-67(4)^\circ$  и  $167(3)^\circ$  (при давлении 1,84 ГПа) до  $156,7(16)^\circ$  и  $42(2)^\circ$  (при давлении 2,36 ГПа) (Рисунок 6 б). Расшифровка структур при давлениях 1,84 ГПа и 2,36 ГПа показала, что во время фазового перехода происходит поворот -ОН фрагмента боковой группы *L-аскорбиновой кислоты* (Рисунок 6 в, г). В результате структурного превращения водородные связи **1** и **2** (**1** – О8-Н8<sup>+</sup>·О9 (x+1/2,

$-y+1/2, -z+1$ ) и  $O9-H9\cdots O1, 2 - (-x+3/2, -y+1, z-1/2)$ ) разрываются и в полиморфной модификации **L-Ser\_L-asc** высокого давления формируются 2 новые водородные связи:  $O8-H8\cdots O9$  ( $x+1, y, z;$ ) (обозначена как **1'** на рисунке 43 а) и  $O9-H9\cdots O6$  ( $x-1/2, -y+3/2, -z+1$ ) (обозначена как **3** на рисунке 43 б). ПГС в результате фазового перехода в структуре **L-Ser\_L-asc** не изменяется.



**Рисунок 6.** а – уменьшение объема элементарной ячейки структуры **L-Ser\_L-asc** при увеличении давления, б – изменение значения торсионных углов  $O9-C9-C8-C7$  и  $O9-C9-C8-O8$  в структуре **L-Ser\_L-asc** при увеличении давления, в, г – фрагменты структуры **L-Ser-L-asc** до фазового перехода (в) и после фазового перехода (г). Направления P1, P2 и P3 обозначают направление наибольшей, средней и наименьшей жесткости в структуре **L-Ser\_L-asc** до фазового перехода (в) и после фазового перехода (г)



Фазовый переход в структуре **L-SerH<sup>+</sup>\_M<sup>-</sup>** происходит с изменением ПГС с P2<sub>1</sub> на P1. Независимая часть элементарной ячейки полиморфной модификации **L-SerH<sup>+</sup>\_M<sup>-</sup>** высокого давления содержит два катиона L-сериния и два малеат-аниона. На данный момент, в результате расшифровки структуры при высоких давлениях, удалось получить только координаты атомов углерода, кислорода и азота. Из этих данных удалось установить, что в результате фазового перехода происходит поворот –ОН группы катиона L-сериния. В фазе **L-SerH<sup>+</sup>\_M<sup>-</sup>** высокого давления были измерены расстояния между атомами, участвующими в образовании водородных связей при формировании мотива C<sup>2</sup><sub>2</sub>(12), и подтверждено наличие двух цепочек C<sup>2</sup><sub>2</sub>(12) в полиморфной модификации высокого давления структуры **L-SerH<sup>+</sup>\_M<sup>-</sup>**.

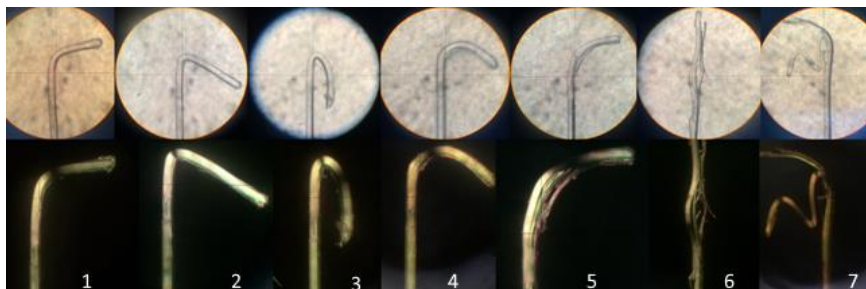
Структуры индивидуальной L-аскорбиновой кислоты и L-серина также претерпевают фазовые превращения при повышении давления. Структура малеиновой кислоты при высоких давлениях не изучалась. Обобщая данные, полученные при высоких давлениях, можно сказать, что в случае структур **L-Ser\_L-asc** и **L-SerH<sup>+</sup>\_M<sup>-</sup>** при повышении давления структурные изменения затрагивают наиболее гибкую молекулу.

В **шестой главе** обсуждаются исследования оптических свойств молекулярных кристаллов, приведены примеры кристаллов органических соединений, у которых коэффициенты нелинейной восприимчивости в десятки раз превышают значения, полученные для кристаллов дигидрофосфата калия (KDP). Отмечено, что плохие механические свойства являются основной причиной, ограничивающей применение молекулярных кристаллов в нелинейной оптике. Получение смешанных кристаллов с оптически активными аминокислотами является одним из возможных путей синтеза новых органических соединений, перспективных для использования в нелинейной оптике. В результате проведенных нами экспериментов качественно было обнаружено наличие

эффекта генерации второй гармоники у всех синтезированных в работе малеатов L-аминокислот (кислый малеат L-сериния, кислый малеат L-валиния, кислый малеат L-норвалиния L-норвалина, кислый малеат L-лейциния, кислый малеат L-изолейциния полугидрат). Однако для ответа на вопрос о перспективности практического использования этих соединений для нелинейной оптики необходимы дальнейшие исследования.

Во второй части шестой главы описаны результаты механического воздействия на кристаллы кислого малеата L-лейциния ( $\mathbf{L-LeuH^+M}$ )<sub>3</sub> и кислого малеата L-изолейциния полугидрата ( $\mathbf{L-IleH^+M}$ )<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O. Результаты механического воздействия на кристалл ( $\mathbf{L-LeuH^+M}$ )<sub>3</sub> были зафиксированы в обычном и поляризованном свете (Рисунок 7). Длина кристалла ( $\mathbf{L-LeuH^+M}$ )<sub>3</sub> составляла около 3 миллиметров, длина сгибаемой части – ~0.5 мм, ширина и толщина – ~0.07 мм. Для того чтобы изогнуть кристалл, один из его концов закреплялся при помощи воска. Затем одной иглой фиксировали кристалл ближе к сгибаемой части, а второй иглой оказывали механическое воздействие на свободный конец. Придерживая первой иглой кристалл в разных местах, можно было согнуть его почти на 180° в одну сторону (Рисунок 7, фото 1, 2, 3), а затем разогнуть и согнуть на 180° в другую сторону (Рисунок 7, фото 4, 5, 6, 7). При разгибании происходит отслоение части кристалла ( $\mathbf{L-LeuH^+M}$ )<sub>3</sub>, однако оставшуюся нерасслоившуюся часть можно продолжать сгибать дальше.

В сравнении с кристаллами ( $\mathbf{L-LeuH^+M}$ )<sub>3</sub> кристаллы ( $\mathbf{L-IleH^+M}$ )<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O хрупко разрушаются при механическом воздействии. На данный момент причину такого радикального различия свойств кристаллов ( $\mathbf{L-LeuH^+M}$ )<sub>3</sub> и ( $\mathbf{L-IleH^+M}$ )<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O установить не удалось. Обе структуры являются слоистыми, направлением максимального роста обоих кристаллов является кристаллографическое направление *b*.



**Рисунок 7.** Фотографии, полученные при сгибании и разгибании кристалла ( $L\text{-LeuH}^+_M$ )<sub>3</sub> в обычном (верхняя серия фотографий) и поляризованном (нижняя серия фотографий) свете

Для сравнения, кристаллы L-лейцина растут в виде пленок, которые деформируются даже при небольшом воздействии. Кристаллы малеиновой кислоты, полученные нами, представляли собой блоки, которые хорошо колются на более мелкие кристаллы. Таким образом, в результате сокристаллизации образовались новые кристаллы, радикально отличающиеся по механическим свойствам от обоих исходных соединений. Для многокомпонентных кристаллов, содержащих аминокислоты, кристалл ( $L\text{-LeuH}^+_M$ )<sub>3</sub> является первым примером, у которого была обнаружена возможность аномально высокой пластической деформации.

В **заключении** проведён обобщающий анализ представленных результатов и обозначены возможные сферы их применения.

## ВЫВОДЫ

1. Разработан алгоритм для получения новых смешанных кристаллов аминокислот, представляющий собой комбинацию метода совместного растирания и медленного испарения, что позволило получить 14 новых фаз смешанных кристаллов аминокислот, для 8 из которых удалось вырастить монокристаллы и расшифровать структуры.
2. Смешанные кристаллы в исследованных системах представляют собой соли, в которых преобладают гетеромолекулярные мотивы.
3. Обнаружен типичный для малеатов аминокислот структурный мотив (цепи  $C^2(12)$ ), образование которого можно ожидать в еще не расшифрованных структурах.
4. Исследование влияния низких температур на структуры кислого малеата L-сериния и со-кристалла L-серина-L-аскорбиновой кислоты показало устойчивость данных структур к понижению температуры.
5. Показано, что в результате влияния высоких давлений на структуры кислого малеата L-сериния и со-кристалла L-серина-L-аскорбиновой кислоты в обеих структурах происходят фазовые переходы. В структуре со-кристалла L-серина-L-аскорбиновой кислоты основные изменения происходят в  $-CH(OH)CH_2(OH)$  группе L-аскорбиновой кислоты, в то время как в структуре кислого малеата L-сериния в ходе фазового перехода изменяется конформация катиона L-сериния.
6. Показано наличие эффекта генерации второй гармоники у следующих соединений: кислого малеата L-сериния, кислого малеата L-валиния, кислого малеата L-лейциния, кислого малеата L-изолейциния гидрата, кислого малеата L-норвалиния L-норвалина.
7. Установлено, что механическое воздействие на кристаллы кислого малеата L-лейциния приводит к пластической деформации, в то время как кристаллы кислого малеата L-изолейциния хрупко разрушаются.

**Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:**

**Статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах**

1. Arkhipov, S. G. Semi-maleate salts of L- and DL-serinium: the first example of chiral and racemic serinium salts with the same composition and stoichiometry / S. G. Arkhipov, B. A. Zakharov, E. V. Boldyreva // *Acta Cryst. Sec. C.* - 2013. – V. 69, Pt 5. - P.о517-о521.
2. Архипов, С. Г. Алгоритм обнаружения существования и воспроизводимого получения монокристаллов солей и смешанных кристаллов аминокислот, пригодных для рентгеноструктурных и КР-спектроскопических экспериментов / С. Г. Архипов, Е. В. Болдырева // *Журн. структур. химии.* - 2014. - V.55, №4. - С. 778-784.
3. Rychkov, D. A. Simple and efficient modifications of well-known techniques for reliable growth of high-quality crystals of small bioorganic molecules / D. A. Rychkov, S. G. Arkhipov, E. V. Boldyreva // *Journal of Applied Crystallography.* - 2014. - V.47. - P. 1435-1442.
4. New hydrophobic L-amino acid salts: maleates of L-leucine, L-isoleucine and L-norvaline / S. G. Arkhipov, D. A. Rychkov, A. M. Pugachev, E. V. Boldyreva // *Acta Cryst. Sec. C.* - 2015. - V. 71, Pt 1. - P. 584-592.

**Тезисы докладов, представленных на научных конференциях.**

1. Архипов, С.Г. Стратегия получения смешанных кристаллов аминокислот / С.Г. Архипов, Е.В. Болдырева // 2-я Всероссийская научная конференция “Методы исследования состава и структуры функциональных материалов” (МИССФМ-2013). - Тез. докл. 21-25 октября 2013 г. - Новосибирск. - С. 178.
2. Архипов, С.Г. Получение смешанных кристаллов аминокислот, изучение и анализ их структур при различных температурах // VI Всероссийская конференция молодых учёных, аспирантов и студентов с

международным участием.- Тез. докл. Междунар. науч. конф., 3-6 апреля 2012. - Санкт-Петербург. - С. 171-172.

3. Архипов, С.Г. Получение смешанных кристаллов аминокислот, изучение их структур при различных температурах // 50-ая Юбилейная международная научная студенческая конференция. - Тез. докл. Междунар. науч. конф. 13 – 19 апреля 2012 г. - Новосибирск. – С. 159.

4. Arkhipov, S.G. Crystallization and structures of serine co-crystals / S.G. Arkhipov, B.A. Zakharov, E.V. Boldyreva // 12th Intern. Conference on Pharmacy and Applied Physical Chem. (PhandTA 12), 6-9 May, 2012, Graz, Austria.

5. Arkhipov, S.G. Using the elements of macromolecular crystallization methods for growing mixed crystals of amino acids / S.G. Arkhipov, E.V. Boldyreva // 4th Intern. School on Biological Crystallization (ISBC2013). - Abstract. May 26-31, 2013, - Granada, Spain, 2013. - P. 126.

6. Arkhipov, S.G. L-and DL-serinium semi-maleates. Crystallization, crystal structures and their response to variations in temperature and pressure / S.G. Arkhipov, B.A. Zakharov, E.V. Boldyreva // The 21st Intern. Conference on the Chemistry of the Organic Solid State (ICCOSSXXI). - Abstract. 4-9 August, 2013. - Oxford, UK. - P. 63.

7. Arkhipov, S.G. Serine co-crystals under extreme P-T conditions / S.G. Arkhipov, B.A. Zakharov, E.V. Boldyreva // The 28th European Crystallographic Meeting (ECM28). - Abstract. August 25-29, 2013. - Coventry, UK, 2013. - P.s491.

8. Arkhipov, S. G. Serine co-crystals under extreme P-T conditions / S. G. Arkhipov, B. A. Zakharov, E. V. Boldyreva // Deutsche Gesellschaft für Kristallographie (DGK). - Abstract. March 17-20, 2014. - Berlin, Germany, 2014. - P. 101.

9. Arkhipov, S. High pressure studies of L-Serine-L-ascorbic acid co-crystal / S. Arkhipov, B. Zakharov, E. Boldyreva // 23rd Congress and General Assembly of the International Union of Crystallography (IUCr2014), 5-12

August, 2014. - Montreal, Canada. - P. 998.

10. Influence of high pressure on amino acids and their multicomponent crystals / B. Zakharov, E. Boldyreva, B. Kolesov, E. Losev, S. Arkhipov // 23rd Congress and General Assembly of the International Union of Crystallography (IUCr2014), August 5-12, 2014. – Montreal, Canada. - P. 1192.

### **Благодарности**

В заключение, автор работы выражает глубокую благодарность своему научному руководителю д.х.н., проф. Е. В. Болдыревой за руководство и помощь, оказанную на протяжении всей работы. Автор благодарит к.х.н. Б. А. Захарова и к.х.н. Н. А. Туманова за помощь в освоении процедуры расшифровки и уточнения кристаллических структур, к.х.н. Е. А. Лосева и к.х.н. Т. Н. Дребушак за помощь в освоении методики проведения порошковых дифрактометрических экспериментов, к.х.н. В. А. Дребушак за проведение экспериментов ДСК, к.х.н. А. М. Пугачева (лаборатория спектроскопии конденсированных сред ИАЭ СО РАН) за исследование синтезированных смешанных кристаллов аминокислот на предмет генерации второй гармоники, к.х.н. А. А. Матвиенко за помощь в исследовании механических свойств кислого малеата L-лейцина, Д. А. Рычкова за проведение расчетов для L-валина, малеиновой кислоты и кислого малеата L-валиния, вед. инженера А. Ф. Ачкасова за создание установки для получения сокристаллов L-серина с L-аскорбиновой кислотой с использованием инертной атмосферы, к.х.н. проф. А. П. Чупахина за обсуждение настоящей работы и ценные советы.

Кроме того, автор выражает благодарность всем сотрудникам кафедры химии твердого тела НГУ и группы реакционной способности веществ ИХТТМ СО РАН. Отдельную благодарность автор выражает акад. РАН, д.х.н. В. В. Болдыреву, А. П. Поляковой, Е. А. Ачкасовой и д.х.н. Т. П. Шахтшнейдер.