

**Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт химии твёрдого тела и механохимии
Сибирского отделения Российской академии наук**

и

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»**

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

Диссертация на соискание учёной степени кандидата химических наук

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

Новосибирск – 2015

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|---|----|
| СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ | 5 |
| ВВЕДЕНИЕ..... | 6 |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. КРИСТАЛЛИЗАЦИЯ МОЛЕКУЛЯРНЫХ КОМПЛЕКСОВ И ИЗУЧЕНИЕ ИХ КРИСТАЛЛИЧЕСКИХ СТРУКТУР..... | 17 |
| 1.1 Понятие молекулярного комплекса..... | 17 |
| 1.2 Значение кристаллов молекулярных комплексов | 18 |
| 1.3 Кристаллизация молекулярных комплексов | 20 |
| 1.3.1 Термодинамические предпосылки разделения процесса зародышеобразования и роста кристалла | 20 |
| 1.3.2 Кристаллизация молекулярных комплексов малых молекул | 22 |
| 1.3.3 Кристаллизация молекулярных комплексов макромолекул..... | 27 |
| 1.4 Общие закономерности строения аминокислот и их солей..... | 32 |
| 1.5 Исследования кристаллов молекулярных комплексов малых молекул при внешних воздействиях | 35 |
| 1.6 Заключение | 38 |
| ГЛАВА 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ | 41 |
| 2.1 Исходные реактивы..... | 41 |
| 2.2 Получение порошков смешанных кристаллов аминокислот..... | 41 |
| 2.3 Выращивание кристаллов, пригодных для дифрактометрических монокристалльных исследований | 42 |
| 2.4 Дифракционное исследование порошков | 43 |

| | |
|---|----|
| 2.5 Монокристалльные дифракционные исследования смешанных кристаллов аминокислот при нормальных условиях и низких температурах..... | 44 |
| 2.6 Исследование монокристаллов при высоких давлениях..... | 50 |
| 2.7 КР-спектроскопическое исследование кристаллов..... | 53 |
| 2.8 Исследования порошков некоторых солей аминокислот методами ДСК и ИК-спектроскопии | 54 |
| 2.9 Исследование эффекта ГВГ у некоторых полученных солей аминокислот | 55 |
| ГЛАВА 3. ПОЛУЧЕНИЕ СМЕШАННЫХ МОНОКРИСТАЛЛОВ АМИНОКИСЛОТ И ИХ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИ НОРМАЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ | 56 |
| 3.1 Предварительный скрининг возможности образования смешанных кристаллов | 56 |
| 3.2 Получение монокристаллов фаз, найденных в результате скрининга..... | 62 |
| 3.3 Расшифровка, уточнение и анализ кристаллических структур полученных соединений (при нормальных условиях) | 70 |
| 3.3.1 Структура кислого малеата L-сериния (L-SerH ⁺ _M ⁻)..... | 80 |
| 3.3.2 Структура кислого малеата DL-сериния (DL-SerH ⁺ _M ⁻) | 82 |
| 3.3.3 Структура дигидрата оксалата бис(L-сериния) ((L-SerH ⁺) ₂ _oxal_H ₂ O)..... | 84 |
| 3.3.4 Структура кислого малеата L-валиния (L-ValH ⁺ _M ⁻) | 86 |
| 3.3.5 Структура кислого малеата L-норвалиния L-норвалина (L-Nva_L-NvaH ⁺ _M ⁻) | 88 |
| 3.3.6 Структура кислого малеата DL-норвалиния (DL-NvaH ⁺ _M ⁻)..... | 91 |
| 3.3.7 Структура кислого малеата L-лейциния (L-leuH ⁺ _M ⁻) ₃ | 93 |
| 3.3.8 Структура кислого малеата L-изолейциния полугидрата (L-IleH ⁺ _M ⁻) ₂ _H ₂ O | 96 |
| 3.4 Цепочки C ² ₂ (I2) в структурах малеатов аминокислот | 97 |

| | |
|---|-----|
| 3.5 Сравнение структурных мотивов полученных смешанных кристаллов со структурными мотивами исходных соединений | 100 |
| ГЛАВА 4. ИССЛЕДОВАНИЯ КРИСТАЛЛОВ МОЛЕКУЛЯРНЫХ КОМПЛЕКСОВ L-СЕРИНА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТЕМПЕРАТУРАХ | 107 |
| 4.1 Исследование структур смешанных кристаллов L-Ser_L-asc и L-SerH ⁺ _M ⁻ методом РСА при низких температурах..... | 108 |
| 4.2 Исследования структур L-Ser_L-asc и L-SerH ⁺ _M ⁻ методом КР спектроскопии | 119 |
| ГЛАВА 5. ИССЛЕДОВАНИЯ КРИСТАЛЛОВ МОЛЕКУЛЯРНЫХ КОМПЛЕКСОВ L-СЕРИНА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ДАВЛЕНИЯХ..... | 123 |
| ГЛАВА 6. ИССЛЕДОВАНИЕ НЕКОТОРЫХ ФИЗИЧЕСКИХ СВОЙСТВ РЯДА ПОЛУЧЕННЫХ КРИСТАЛЛОВ..... | 133 |
| 6.1 Исследование эффекта ГВГ полученными в работе малеатами аминокислот с нецентросимметричными структурами | 133 |
| 6.2 Сравнение механических свойств кислого малеата L-изолейциния полуhydrата и кислого малеата L-лейциния..... | 136 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 140 |
| ВЫВОДЫ..... | 143 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | 144 |
| Приложение 1 | 165 |
| Приложение 2 | 172 |
| Приложение 3 | 173 |

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ПГС – пространственная группа симметрии

РСА – рентгеноструктурный анализ

Полученные в работе соединения:

(L-SerH⁺)₂_oxal_H₂O – дигидрат оксалата бис(L-сериния)

L-SerH⁺_M⁻ – кислый малеат L-сериния

DL-SerH⁺_M⁻ – кислый малеат DL-сериния

L-ValH⁺_M⁻ – кислый малеат L-валиния

L-Nva_L-NvaH⁺_M⁻ – кислый малеат L-норвалиния L-норвалина

(L-LeuH⁺_M⁻)₃ – кислый малеат L-лейциния

(L-IleH⁺_M⁻)₂_H₂O – кислый малеат L-изолейциния полугидрат

DL-NvaH⁺_M⁻ – кислый малеат DL-норвалиния

Ранее расшифрованные соединения:

L-Ser_L-asc – сокристалл L-серина с L-аскорбиновой кислотой

(DL-SerH⁺)₂_oxal_H₂O – дигидрат оксалата бис(DL-сериния)

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, в кристаллах атомы, ионы или молекулы расположены закономерно, образуя трёхмерно-периодическую пространственную укладку – кристаллическую структуру. В кристаллической структуре молекулярных смешанных кристаллов периодически (в отличие от растворов замещения и внедрения) расположены два и более сорта молекул. Строение смешанных кристаллов может сильно отличаться от строения исходных компонентов. Соединения, входящие в состав смешанного кристалла, могут находиться в ионном состоянии, в нейтральном, а могут быть и в ионном и в нейтральном состоянии в одном смешанном кристалле (например, в независимой части элементарной ячейки кислого малеата L-норвалиния присутствуют катион L-норвалиния, анион малеиновой кислоты и цвиттерион L-норвалина). Бывают случаи, когда одни и те же органические ионы могут входить в кристаллическую ячейку в различных конформациях, в результате чего сильно увеличивается количество молекул в независимой части элементарной ячейки (например, в независимой части элементарной ячейки кислого малеата L-лейциния находятся три катиона L-лейциния, три аниона малеиновой кислоты; общее же количество ионов в элементарной ячейке составляет 24). В смешанных кристаллах водородными связями могут быть связаны как молекулы одного сорта (гомомолекулярные мотивы), так и разных сортов (гетеромолекулярные мотивы). Если образование гетеромолекулярных мотивов в структуре исходных соединений невозможно, то гомомолекулярные мотивы могут отличаться от исходных соединений, а могут быть аналогичны мотивам исходных соединений. Различие в строении смешанных кристаллов в сравнении со строением исходных соединений приводит к сильному различию свойств смешанного кристалла в сравнении со свойствами исходных соединений. Смешанные кристаллы могут лучше фильтроваться, кристаллизоваться, иметь лучшую прессуемость, меньшую гигроскопичность и лучшую устойчивость при хранении, проявлять необычные механические свойства, что

имеет значение, например, для использования их в качестве молекулярных материалов или в составе лекарственных форм. Процесс получения смешанных кристаллов представляет собой трудоемкую задачу [1]. В среднем только одна из 100 структур представляет собой смешанный кристалл [2]. 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. Однако 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 [3, 4, 5, 6]. Сокристаллизуя одну и ту же аминокислоту с различными малыми органическими молекулами, можно получить характерные для аминокислот мотивы водородных связей (например цепочки «голова к хвосту») в различных кристаллических окружениях, либо наблюдать за теми факторами, которые привели к разрушению этих мотивов в результате образования смешанного кристалла. С другой стороны, многие из смешанных кристаллов аминокислот обладают важными физическими свойствами, являясь перспективными в качестве нелинейно-оптических или пьезоэлектрических материалов [7, 8, 9, 10, 11]. Совсем недавно появились

работы по использованию аминокислот в качестве субстратов для выращивания тонких органических пленок [12]. Вполне возможно, что некоторые из смешанных кристаллов аминокислот также подходят для этих целей, что станет еще одним из возможных прикладных направлений использования этих соединений.

Ранее различными научными группами (в том числе и нашей) большое внимание уделялось изучению влияния низких температур и высоких давлений на структуры аминокислот и других малых органических молекул. Такие работы интересны с точки зрения изучения стабильности структур к воздействиям давления и температуры, получения новых полиморфных модификаций, изучения динамики межмолекулярных взаимодействий и их отклика на внешние силы. При изучении влияния низких температур и высоких давлений на смешанные кристаллы аминокислот открывается возможность сравнить полученные результаты с результатами для исходных компонентов, составляющих смешанный кристалл.

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 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.

При выполнении работы был получен ряд **новых научных результатов**. Так, был предложен алгоритм, комбинирующий ряд ранее известных приёмов кристаллизации, для воспроизводимого и устойчивого получения монокристаллов смешанных кристаллов

аминокислот. Описанный алгоритм состоит из процедуры скрининга (на данном этапе можно получить ответ на вопрос о возможности образования смешанного кристалла, и если он образуется, то полученный порошок можно использовать в качестве затравок на следующих этапах), медленного испарения, разделения стадии зарождения и роста кристаллов, использования капли, модификации поверхности. Алгоритм позволил впервые получить 14 новых солей и смешанных кристаллов аминокислот, в том числе, 8 - в виде монокристаллов хорошего качества. Структура L-серина с L-аскорбиновой кислотой была известна ранее, но оригинальный способ получения требовал наличия инертной атмосферы, время кристаллизации занимало более недели и полученные кристаллы разрушались во время извлечения из кристаллизатора. В данной работе впервые удалось получить хорошо ограненные кристаллы L-серина с L-аскорбиновой кислотой, без применения инертной атмосферы. Более того, возможность наблюдать за процессом через микроскоп и остановить процесс роста кристаллов в любой момент позволила получить кристаллы необходимого размера, пригодные как для исследования в ячейках высокого давления, так и для исследования методом поляризованной КР-спектроскопии. 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 сокристалла L-серина с L-аскорбиновой кислотой методом РСА и КР 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 возможно согнуть почти на 180° градусов, при последующем разгибании кристалла происходит его частичное расслоение, однако остается возможность сгиба расслоившейся части на 180° градусов в другую сторону. Кристаллы кислого малеата L-изолейциния гидрата являются хрупкими.

Практическое значение. В работе особый акцент был сделан на получении 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 механическому воздействию 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, метациетина 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. Кроме того, своевременное извлечение первичных зародышей метастабильных модификаций и перенос их «для доращивания» в другую каплю позволило получить ряд новых, метастабильных полиморфных модификаций лекарственных веществ, избежав их перекристаллизации в более устойчивые формы.

На защиту выносятся:

- алгоритм для получения пригодных для РСА (и др. методов анализа) смешанных кристаллов аминокислот, состоящий из комбинации ранее известных методов кристаллизации;
- результаты РФА 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 РСА впервые полученных 8 монокристаллов на основе разработанного алгоритма (кислый малеат L-сериния, кислый малеат DL-сериния, кислый малеат L-валиния, кислый малеат L-лейциния, кислый малеат L-изолейциния 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;

Разделы работы были поддержаны рядом грантов и фондов: РФФИ – № 12-03-31541-мол-а, 13-03-92704 ИНД_а, 14-03-31866-мол_а, грант российского научного фонда № 14-13-00834, грант Министерства образования и науки Российской Федерации № 14.В37.12.1093 и проект № 1828, гранты президента РФ НШ-221.2012.3, НШ-279.2014.3, программы Российской академии наук №54.38 и 24.38, интеграционный проект № 108 СО РАН.

Личный вклад соискателя. При написании настоящей диссертации её автор лично выполнял всю экспериментальную работу, связанную со скринингом и выращиванием монокристаллов солей и сокристаллов аминокислот, проводил анализ и интерпретацию результатов, подготавливал статьи к публикации. Получение кристаллов молекулярного комплекса L-серина с L-аскорбиновой кислотой методом медленного испарения растворителя в атмосфере азота проведено автором также самостоятельно. Автор благодарит ведущего инженера НГУ А. Ф. Ачкасова за разработку установки для создания инертной атмосферы азота в сосуде для кристаллизации. Порошковые дифракционные исследования полученных в результате работы образцов проведены автором самостоятельно; автор благодарит за помощь в освоении данной методики к.х.н. Е. А. Лосева и к.х.н. Т. Н. Дребущак. Дифракционные эксперименты с использованием монокристалльных рентгеновских дифрактометров при нормальных условиях, низких температурах и в ячейках высокого давления, а также обработка и интерпретация результатов рентгеноструктурного анализа выполнялись при поддержке к.х.н. Б. А. Захарова. Автор благодарит за помощь в освоении процедуры расшифровки и уточнения кристаллических структур к.х.н. Б. А. Захарова, к.х.н. Н. А. Туманова. КР-спектроскопические эксперименты кислого малеата L-сериния и сокристалла L-серина с L-аскорбиновой кислотой при высоких давлениях и низких температурах проведены совместно с к.х.н. Б. А. Захаровым. Запись ИК-спектров новых солей и сокристаллов осуществлялась при участии к.х.н. Е. А. Лосева. ДСК эксперименты были проведены к.х.н. В. А. Дребущаком. Квантово-химические расчеты проводились Д. А. Рычковым при помощи программы CASTEP, используя теорию функционала плотности, а также пакет S2.2. PIXEL. Анализ смешанных кристаллов на предмет генерации второй гармоники проводился к.х.н. А. М. Пугачевым в лаборатории спектроскопии конденсированных сред института автоматизации и электротехники СО РАН. Фотографии

кислого малеата L-лейцина с помощью электронного микроскопа выполнены к.х.н. А. А. Матвиенко.

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

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, V.A.Zakharov, E.V.Boldyreva // *Acta Cryst. Sec.C.* - 2013. – V. 69, Pt 5. - P.0517-0521.
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 Crystal.* - 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 Crystal. Sec.C.* - 2015. - V. 71, Pt 1. - P. 584-592.

Апробация работы. Материалы диссертации были представлены на 1 всероссийской конференции:

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. – устный доклад СНМ.

и на 9 международных конференциях:

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. - заочное участие.
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. – устный доклад (3 место).
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. – Poster.
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. 26-31 May, 2013, - Granada, Spain, 2013. - P. 126. – Poster.
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. – Poster.
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. 25-29 August, 2013. - Coventry, UK, 2013. - P.s491. – Poster.

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. 17-20 March, 2014. - Berlin, Germany, 2014. - P. 101. – Poster.
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. – Poster.
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), 5-12 August, 2014. – Montreal, Canada. - P. 1192. – Poster

Диссертация представлена на 173 страницах текста; состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, списка литературы и 3 приложений; содержит 48 рисунков и 25 таблиц.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. КРИСТАЛЛИЗАЦИЯ МОЛЕКУЛЯРНЫХ КОМПЛЕКСОВ И ИЗУЧЕНИЕ ИХ КРИСТАЛЛИЧЕСКИХ СТРУКТУР.

1.1 Понятие молекулярного комплекса

В настоящее время в литературе при описании кристаллов, состоящих из молекул нескольких разных сортов, используется ряд терминов. Таких как «сокристалл», «молекулярный комплекс», «молекулярный аддукт», «твердофазный комплекс», «многокомпонентный молекулярный кристалл», «гетеромолекулярный кристалл», «смешанный кристалл», «твердофазный комплекс» и др. Одну из самых лучших классификаций бинарных кристаллических систем разработал Франк Гербштейн [13]. Она основана на доминировании тех или иных взаимодействий между компонентами А и В в кристаллической структуре A_xB_y . Он выделил две основные группы соединений: *молекулярные комплексы* и *молекулярные соединения*. К молекулярным соединениям были отнесены вещества, в которых доминируют А...В взаимодействия, которые, в свою очередь, могут быть как локализованными (например, водородные связи между пуриновыми и пиримидиновыми основаниями в ДНК, или соединения, в которых имеет место перенос заряда), так и делокализованными (например, π - π^* взаимодействия между антраценом и пикриновой кислотой). Соединения, относящиеся к молекулярным комплексам, Гербштейн разделяет на четыре группы: 1) соединения включения, в которых доминируют А...А взаимодействия (цеолиты, клатраты, каналные соединения и др.), 2) соединения включения второго типа, в которых доминируют А...А взаимодействия и, кроме этого, важны А...В взаимодействия (соединения типа «гость-хозяин»), 3) упаковочные комплексы, в которых присутствуют А...А взаимодействия и доминируют В...В взаимодействия, 4) комплексы с упаковками, в которых А...А, А...В и В...В взаимодействия важны в одинаковой степени [13]. Именно про молекулярные комплексы четвертого типа пойдет речь в настоящей работе.

1.2 Значение кристаллов молекулярных комплексов

Особенностью кристаллов молекулярных комплексов является то, что их свойства могут сильно отличаться от свойств кристаллов исходных компонентов. Например, у структуры малеиновой кислоты пространственная группа симметрии (ПГС) центросимметричная [14], следовательно, кристаллы данного соединения не могут генерировать вторую гармонику (эффект ГВГ). При взаимодействии L-аланина с малеиновой кислотой образуется соль кислого малеата L-аланиния [15]. Структура кислого малеата L-аланиния является нецентросимметричной, и интенсивность эффекта ГВГ малеата L-аланиния (определенная по методу Курца и Перри [16]) превосходит значение интенсивности эффекта ГВГ для монокристалла дигидрофосфата калия (KDP) (эти кристаллы используются в качестве эталона для сравнения интенсивности эффекта ГВГ) примерно в 1.2 раза [17]. Кристаллы чистого L-аланина также обладают эффектом генерации второй гармоники, однако интенсивность эффекта у кристаллов L-аланина составляет только 0.35 интенсивности кристаллов KDP [18]. Таким образом, изменение структуры в результате введения малеат аниона в случае соли L-аланиния увеличило интенсивность ГВГ более, чем в 3 раза, в то время как чистые кристаллы малеиновой кислоты вообще не проявляют эффекта ГВГ. Кроме рассмотренной соли и другие многокомпонентные кристаллы аминокислот являются перспективными для использования в качестве молекулярных материалов [19, 20].

Возможность при помощи сокристаллизации влиять на физические свойства фармацевтически активного компонента привлекает, в частности, фармацевтическую промышленность, поскольку введение дополнительных компонентов с образованием смешанных кристаллов лекарственных веществ может способствовать улучшению технологических и потребительских характеристик по сравнению с кристаллами индивидуального лекарственного вещества [2, 21, 22, 23, 24, 25]. Смешанные кристаллы

могут лучше кристаллизоваться, фильтроваться, иметь лучшую прессуемость, устойчивость при хранении, меньшую гигроскопичность. Кроме того, получая смешанный кристалл определенного фармацевтического компонента, можно улучшать некоторые клинически важные свойства целевого соединения, например скорость растворения, проницаемость через биологические барьеры. Последнее свойство может проявляться, в первую очередь, у особого класса смешанных кристаллов, в которых молекулы разного сорта, образующие смешанный кристалл, являются нейтральными, такие соединения называют в современной литературе сокристаллами [26], хотя данный термин и представляется неудачным. Известно, что липидный барьер клетки лучше преодолевается неполярными молекулами, в то время как множество активных фармацевтических ингредиентов для достижения лучшей растворимости в биологических жидкостях выпускаются как соли. В результате этого растворимость увеличивается, в то время как биодоступность уменьшается. Биодоступность сокристаллов во многих случаях выше, чем солей, именно благодаря нейтральности входящих в их состав молекул [27, 28, 29, 30, 31, 32].

Одной из самых сложных, но, в то же время, интересных задач является получение кристаллов и изучение структур биологических молекулярных комплексов. Исследования структур комплексов «белковая молекула + субстрат» позволяют лучше понять механизм работы конкретного фермента, в то время как изучение строения временных белковых комплексов позволяет глубже понять механизмы биологических процессов, осуществляющихся в клетке. Например, для полного понимания механизма эксцизионной репарации поврежденных оснований (ЭРО) ДНК, основанной на координированном действии белков-участников, требуется установление структуры временных белковых комплексов, которые формируются на повреждениях ДНК. Общее число структур белковых молекул системы ЭРО или белковых молекул с малыми молекулами (субстратами, различными ионами) исчисляется сотнями, но структур белковых комплексов которые

необходимы для понимания того как осуществляется процесс ЭРО, на данный момент, известно только 4 [33], [34], [35], [36].

Таким образом, для решения различных задач представляет интерес получение и исследование как многокомпонентных кристаллов на основе малых молекул, так и макромолекулярных комплексов. В первом случае, при помощи сокристаллизации можно влиять на физические свойства, во втором - получить данные, необходимые для изучения молекулярных механизмов функционирования биомолекул и надмолекулярных ансамблей.

1.3 Кристаллизация молекулярных комплексов

1.3.1 Термодинамические предпосылки разделения процесса зародышеобразования и роста кристалла

Теории роста кристаллов и различным практическим приемам на данный момент посвящено достаточно много литературных источников [37, 38, 39]. В данном разделе уделено внимание теоретическому обоснованию часто применяемого на практике (в том числе и при выполнении данной работы) приема разделения процесса зародышеобразования и роста кристаллов.

Одним из самых простых случаев является система, где вещество А растворено в растворителе В. Чаще всего кристаллизация происходит при атмосферном давлении, то есть давление в процессе кристаллизации является фиксированным. Получается, что в описанной системе может варьироваться либо температура, либо концентрация вещества А (C_A) в В. Концентрацию второго компонента всегда можно получить из соотношения $1 - C_A$. Представим кривую растворимости двухкомпонентной системы в виде рисунка (Рисунок 1).

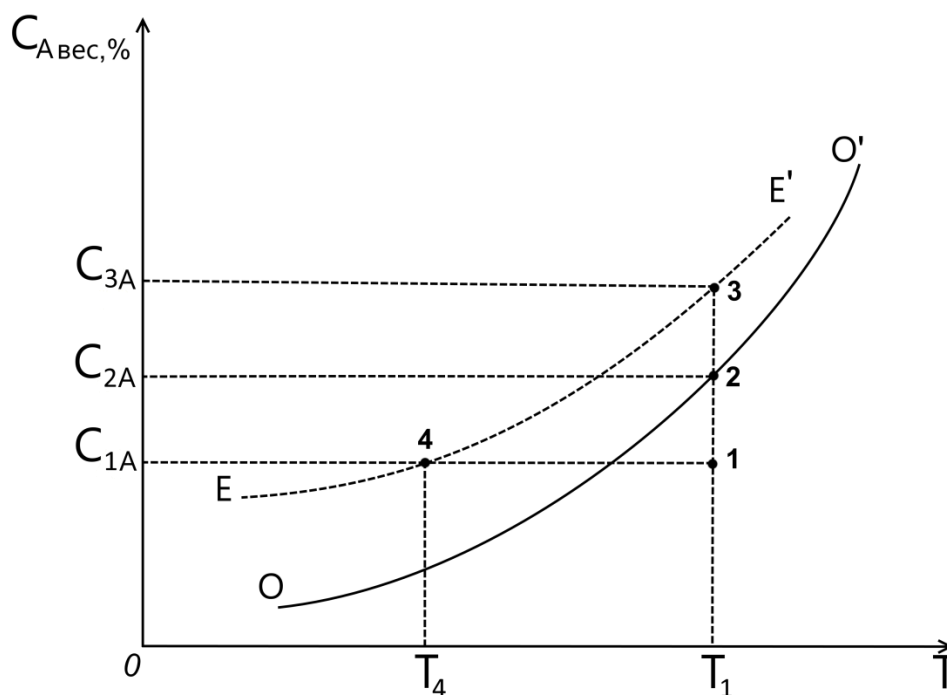


Рисунок 1. Примерный вид кривой растворимости для двухкомпонентной системы

На полученной диаграмме можно выделить область ненасыщенного раствора компонента А в растворителе В, находящуюся ниже кривой OO' . Если мы внесем кристаллы А в раствор при концентрации C_{1A} и температуре T_1 (точка 1 на рисунке 1), то кристаллы растворятся. Допустим, происходит медленное испарение растворителя В, и концентрация вещества А увеличивается до значения C_{2A} . Точка 2 находится на кривой OO' , соответствующей насыщенному раствору вещества А в растворителе В. При внесении кристаллов соединения А в раствор с концентрацией C_{2A} и температурой T_1 , (точка 2 на кривой OO'), кристаллы вещества А будут неопределенно долго оставаться без изменения. Продолжая уменьшать концентрацию В, мы попадем в пересыщенное состояние раствора. Это означает, что в этих условиях часть компонента А должна закристаллизоваться, и система перейти в состояние насыщенного раствора. Однако на практике кристаллизации раствора не происходит до достижения системой так называемой лабильной области (точка 3, концентрация C_{3A}), где достаточно малейшего «толчка» для бурной кристаллизации.

Обозначим границы лабильной области кривой EE' . Область между кривыми OO' и EE' называется метастабильной областью. Метастабильная область характеризуется определенным пересыщением. Для начала кристаллизации необходимо образование зародыша. Несмотря на то, что в результате пересыщения система отклонилась от равновесия, величины свободной энергии недостаточно для совершения работы на создание поверхности раздела в процессе образования зародыша. Однако рост кристалла на поверхности уже внесенного в систему зародыша происходит самопроизвольно с уменьшением свободной энергии системы и «движением» системы к равновесному состоянию. Протяженность метастабильной области зависит от химизма, строения системы, наличия примесей, механического воздействия и других причин. Эта область тем шире, чем больше относительная молекулярная масса растворенного вещества [37]. Достичь границы лабильной области из точки 1 можно, не только уменьшая концентрацию B , но и уменьшая температуру. При достижении состояния 4, также произойдет спонтанная кристаллизация.

Получается, что зародышеобразование - это процесс, требующий большего уровня пересыщения, чем процесс роста кристаллов. Более того, большой уровень пересыщения при росте кристаллов вреден, поскольку при массовой кристаллизации, в результате достижения системой лабильного состояния, образующиеся кристаллы могут быть мелкими, представлять сrostки, иметь плохую огранку. Процессом кристаллизации из лабильной области сложно управлять, поскольку кристаллизация происходит достаточно быстро. Одним из самых простых подходов для получения хороших монокристаллов является разделение процессов зародышеобразования и роста кристаллов.

1.3.2 Кристаллизация молекулярных комплексов малых молекул

Одним из основных принципов дизайна многокомпонентных кристаллов является отбор коформеров с учетом комплементарности функциональных групп, формы молекулы и

их размера [40, 41, 42, 43, 44]. Однако никакой дизайн кристаллов не даст результата без наличия экспериментальных методик выращивания кристаллов. Получение многокомпонентных кристаллов остается серьезной задачей, даже если молекулярная форма, размер и комплементарность функциональных групп коформеров подходят друг к другу. Кристаллизация традиционно использовалась для очистки соединений или для кристаллизации выбранных компонентов из многокомпонентных растворов или расплавов [45, 46, 47, 48]. Для сокристаллизации нескольких компонентов в один монокристалл, необходимо знать термодинамику и кинетику процесса [49, 50, 51, 52]. Наиболее простым случаем является ситуация, когда многокомпонентный кристалл термодинамически стабильнее (и его растворимость меньше, чем растворимость исходных компонентов), чем смесь исходных компонентов, а температуры плавления или растворимости исходных соединений близки. Основными практическими методами получения термодинамически стабильных многокомпонентных кристаллов являются медленное охлаждение совместного расплава, совместная кристаллизация из раствора методом медленного испарения растворителя и медленное увеличение концентрации осадителя (в случае макромолекулярных объектов) [25, 53, 54, 55, 56]. При совместном плавлении исходные реагенты переходят в жидкое состояние, что приводит к увеличению молекулярной диффузии и образованию, когда это возможно, смешанного кристалла. Из-за высокой температуры возможно термическое разрушение исходных компонентов. Иногда смешанные кристаллы удается получить приготовлением физической смеси исходных компонентов и выдерживанием их при температуре ниже температуры плавления. В этих случаях образуются пленки расплава с низким разрушением исходных реагентов.

В результате экспериментов по совместной кристаллизации из растворов методом медленного испарения, кроме смешанных кристаллов могут образовываться также сольваты. В экспериментах по совместной кристаллизации из раствора возможно варьировать

полярность растворителя, следовательно, и начальную концентрацию исходных реагентов, что может приводить к различным результатам. Основной метод медленного увеличения концентрации осадителя заключается в кристаллизации методом диффузии паров осадителя [57, 58]. Этот метод обычно используется для получения кристаллов макромолекулярных соединений. Об основных его вариациях и о том, как подбирают осадитель и его концентрацию, будет рассказано далее. Возможны подходы, при которых осуществляется медленная диффузия растворов компонентов сокристалла навстречу друг другу при постоянной температуре [59].

Появляются первые попытки получения многокомпонентных кристаллов при помощи кристаллизации в гелях [60]. Одним из самых часто используемых приемов при кристаллизации в гелях является использование осадителя, который наслаивается на гель, содержащий кристаллизующийся компонент [61]. В этом случае, на границе раздела осадитель:гель в первый момент достигается высокий уровень пересыщения и происходит образование большого количества мелких кристаллов, причём процесс является неравновесным. Со временем молекулы осадителя начинают постепенно диффундировать в нижние слои геля, а молекулы кристаллизующегося компонента диффундируют из нижних слоев геля к верхним слоям геля, поскольку в верхних слоях в результате образования кристаллов концентрация кристаллизующегося компонента уменьшилась. Таким образом, в один момент времени в разных слоях геля достигается разный уровень пересыщения, соответственно и разное количество зародышей. После падения уровня концентрации кристаллизующегося соединения, в результате зародышеобразования, система переходит в квазиравновесное состояние роста кристаллов. Транспорт компонентов, необходимых для роста кристаллов, осуществляется за счет «запасов» из нижних слоев геля, где уровня пересыщения не было достаточно для образования зародышей, однако уровень

концентрации компонентов выше, чем в поверхностных слоях, где уровень концентрации ниже из-за процесса роста кристаллов.

При получении многокомпонентных кристаллов, как и при обычной кристаллизации, возможно образование полиморфных модификаций, причем согласно «правилу ступеней» Оствальда [62] сначала возникает не наиболее устойчивое состояние с наименьшей свободной энергией, а наименее устойчивое и наиболее близкое по величине свободной энергии к исходному состоянию. Например, сначала образуются зародыши метастабильной фазы, из которых вырастают кристаллы метастабильной фазы, затем образуются зародыши стабильной фазы, в результате чего происходит растворение кристаллов метастабильной фазы и рост кристаллов стабильной фазы.

В случае если многокомпонентный кристалл термодинамически стабильнее, чем исходные соединения, но температуры плавления или растворимости исходных компонентов сильно различаются, могут возникнуть сложности при сокристаллизации этих соединений в многокомпонентный кристалл. В этих случаях, необходимо детальное изучение фазовой диаграммы, из которой можно определить область стабильности сокристалла и подобрать исходные количества реагентов, чтобы надежно контролировать процесс кристаллизации [51]. Существуют примеры, когда детальное исследование кривых растворимости для всех компонентов позволило получить сокристаллы путем кристаллизации из раствора, даже при существенном различии растворимостей исходных компонентов [50].

В случаях, когда многокомпонентный кристалл является не самым термодинамически стабильным при данных условиях, но зародыши этой фазы образуются и растут быстрее, чем равновесной, многокомпонентный кристалл может быть получен в неравновесных условиях, например быстрым охлаждением расплава или раствора с последующей лиофильной сушкой, распылительной сушкой, высаливанием, или механохимическим синтезом [63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70]. Механохимический синтез является одним из самых интересных

способов получения многокомпонентных кристаллов [71, 72]. Совместное измельчение можно проводить как для исключительно сухих исходных компонентов, так и с добавлением нескольких капель растворителя. Причем известны случаи, в которых результаты, полученные в «сухом» эксперименте, отличались от результатов для эксперимента, выполненного с применением небольшого количества растворителя. В этих ситуациях при механической нагрузке все равно генерируется жидкая фаза. Это может быть кристаллогидратная вода одного из исходных компонентов, либо вода из атмосферы, если один или несколько из компонентов гигроскопичны. Возможно также, что в результате механического воздействия происходит реакция между исходными компонентами с образованием гигроскопичного соединения и смешанный кристалл все равно образуется с участием воды [73, 74]. Также известны примеры, в которых применение различных растворителей при механической обработке для одной и той же системы приводило к различным результатам [75]. Данный метод позволяет за короткий промежуток времени осуществить большое количество экспериментов, результаты которых могут отличаться от результатов для тех же систем, но полученных другими методами. Известны попытки, когда фазовые диаграммы применялись для прогнозирования результатов экспериментов по совместному растиранию исходных компонентов [76, 77], но, как было показано, продукты совместного растирания зачастую соответствуют неравновесным условиям [78, 79, 80]. Кроме того, известны работы, в которых фазовые диаграммы были полезны для оптимизации условий сокристаллизации из расплава или путем распылительной сушки [81, 82, 83, 84, 85].

Во всех методах получения многокомпонентных кристаллов можно варьировать стехиометрические соотношения исходных компонентов, что иногда приводит к различным результатам. Одним из главных достоинств получения многокомпонентных кристаллов методами совместного плавления и совместной кристаллизации из раствора является получение кристаллов, пригодных для монокристаллических дифрактометрических

экспериментов, соответственно это дает возможность решения пространственной структуры полученного многокомпонентного кристалла. Распылительная сушка и вариации метода совместного растирания исходных реагентов подходят для получения порошков кристаллов в больших количествах.

1.3.3 Кристаллизация молекулярных комплексов макромолекул

Подходы к получению монокристаллов макромолекулярных объектов наглядно демонстрируют процесс поиска осадителя и его концентрации, а также положительное влияние на качество кристаллов разделения процесса зародышеобразования и роста кристаллов. Получение монокристаллов макромолекулярных комплексов занимает довольно много времени (от нескольких дней до нескольких недель) и возможно, только если этот процесс термодинамически выгоден. Обычно о существовании исследуемого комплекса известно из предварительно полученных данных.

Одним из основных подходов к кристаллизации белков является метод капли [57, 58].

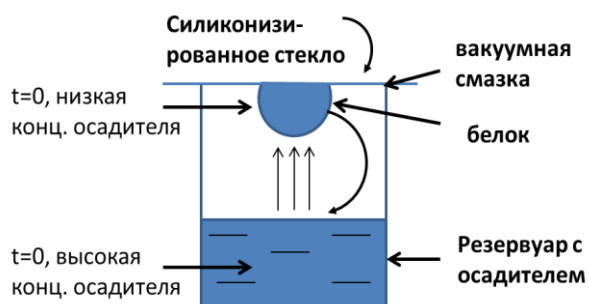


Рисунок 2. Иллюстрация техники выращивания кристаллов методом висячей капли

Существуют три основные вариации этого метода: «висячая капля», «сидячая капля» и «sandwich» капля. В качестве кристаллизатора выступает резервуар, в котором находится осадитель. На силиконизированное стекло помещается капля с белком, в эту каплю добавляется осадитель таким образом, чтобы концентрация осадителя в капле была меньше,

чем в резервуаре. Количество осадителя подбирается таким образом, чтобы в результате добавления его в каплю не произошло осаждение белкового препарата. Со временем за счет диффузии паров осадителя в каплю, или за счет испарения воды из капли, концентрация

осадителя в капле увеличивается, что приводит к уменьшению растворимости белка, и он выпадает в осадок, иногда принимающий форму кристаллов. На рисунке 2 представлена схема выращивания кристаллов методом «висячая капля».

Основная сложность в данном методе состоит в подборе необходимого осадителя и его концентрации. Кристаллизацию любого макромолекулярного соединения можно разделить на два принципиальных этапа: нахождение условий для спонтанного роста кристаллов, а затем выращивание кристаллов высокого качества, используя в качестве затравки кристаллы, полученные в предыдущем шаге. Для успешного прохождения первого этапа существуют специальные роботы, автоматически сканирующие большое количество условий. Теоретических способов предсказания условий кристаллизации любого белка пока не существует, и одним из условий получения белковых кристаллов является удача, но на основании предыдущих успешных экспериментов разработаны стратегии, позволяющие уменьшить количество экспериментальных параметров кристаллизации, которые необходимо проверить. В идеале, при достижении равновесия, в тот момент, когда концентрация осадителя в капле станет максимальной, и далее уже не будет меняться, система должна оказаться в зоне нуклеации. Основной сложностью является зависимость кристаллизации от большого количества параметров (рН, концентрация белка, тип буфера, осадителя, наличие добавок, температуры и т.д).

После удачного прохождения первого шага, обычно проводят дополнительный скрининг условий с меньшим шагом изменения максимально влияющего на кристаллизацию параметра. Таким образом, подбирают наилучший состав осадителя. Полученные в результате спонтанного роста белковые кристаллы редко подходят для дифракционного эксперимента. Для улучшения качества полученных в результате спонтанного роста кристаллов применяются техники «streak seeding» и «macro seeding». Смысл техники streak seeding'a заключается в том, чтобы перенести ядра нуклеации из капель, где кристаллы

растут спонтанно, в капли с более низкой концентрацией белка или осадителя (то есть переходят из зоны нуклеации в зону роста кристаллов), что позволяет замедлить кристаллизацию и получить более ограненные кристаллы. Для переноса ядер нуклеации лучше всего подходит кошачий ус, величина зазубринок на нем идеально подходит для того, чтобы перенести микрокристаллы из одной капли в другую. При использовании техники «macro seeding» небольшой кристалл переносится специальной петлей в свежую каплю и затем подрастает в ней до размеров, удовлетворяющих требованиям РСА [57, 58, 61, 86].

Для осуществления кристаллизации в капилляре необходимо заранее подобрать осадитель. Обычно на стекло наносят две капли, одну с белком, другую с осадителем. Поочередно в капилляр засасывается раствор белка и раствор осадителя, после заполнения всего капилляра, его запаивают с обоих концов. В зависимости от конкретного случая, между растворами могут оставлять прослойку воздуха. При удачном результате эксперимента, через несколько дней или даже недель в капилляре появляются кристаллы белка [87].

Еще одним подходом для кристаллизации и подбора осадителя является так называемая «microbatch» кристаллизация [88]. В этом случае в каплю, содержащую белковый препарат, добавляют осадитель и заливают слоем парафинового или минерального масла. Предполагается, что этим методом можно подобрать такое количество осадителя, чтобы после его добавления система сразу оказалась в зоне нуклеации. Т. к. масло предотвращает испарение воды из капли, концентрация осадителя не изменяется, а происходит только рост кристаллов.

В отношении молекулярных комплексов малых молекул необходимо иметь в виду, что использование для одной и той же системы а) неравновесных условий кристаллизации и б) равновесных условий кристаллизации может привести к разным результатам. Поэтому при осуществлении поиска новых соединений, к одной и той же паре исходных компонентов

необходимо применять, как минимум, 2 метода кристаллизации. Логичнее всего начать с использования метода, реализующего неравновесные условия. Одним из самых простых и эффективных среди таких методов является метод совместного растирания исходных компонентов. Если образующийся смешанный кристалл является наиболее термодинамически выгодным при текущих значениях температуры и давления, или если он не самый термодинамически устойчивый, но его образование обусловлено кинетически, то в результате применения этого метода, будет получен порошок смешанного кристалла. Далее можно применить метод кристаллизации, в котором реализуются квазиравновесные условия. Если существование полученной на первом этапе фазы термодинамически не выгодно, то сохраняется смесь исходных соединений, если она не самая выгодная термодинамически, то далее образуется новый смешанный кристалл.

В целом, используемые подходы к получению монокристаллов молекулярных комплексов малых молекул достаточно просты. Метод совместного плавления не всегда возможно использовать из-за температурного разрушения исходных соединений. Метод кристаллизации в гелях, требует определенных навыков и обычно знания того, что можно использовать в качестве «высаливающего растворителя» (за исключением подхода, в котором из разных гелей осуществляется совместная диффузия двух компонентов навстречу друг другу). Поэтому, особенно в работах по выращиванию монокристаллов с целью характеристики нового соединения, наиболее часто используется метод медленного испарения. Реже можно встретить работы, где в процессе кристаллизации контролируется температура [89]. Для некоторых систем такой подход работает, поэтому просто меняя системы можно прийти к положительному результату. Для других систем методом медленного испарения можно получить монокристаллы, однако они могут прилипнуть к кристаллизатору, либо из-за достижения большого пересыщения, а затем резкой кристаллизации не иметь выраженной огранки. Некоторые соединения медленно окисляются

кислородом воздуха (например L-аскорбиновая кислота), и кристаллизация в атмосфере воздуха в течение нескольких дней для них невозможна. Несмотря на то, что кристаллы небольших органических молекул значительно устойчивее к механическим нагрузкам, чем кристаллы макромолекулярных объектов, некоторые из них трескаются в процессе отбора и монтирования на гониометрическую головку, что затрудняет РСА исследования.

Особняком стоят работы по выращиванию больших (до нескольких сантиметров в наибольшем измерении, Рисунок 3), [90] монокристаллов, обладающих нелинейно-оптическими и пьезоэлектрическими свойствами. Обычно эти соединения хорошо кристаллизуются, однако процесс роста таких кристаллов может занимать десятки дней, требует определенной квалификации и наличия растворителей высокой чистоты (наиболее часто используется деионизованная вода).

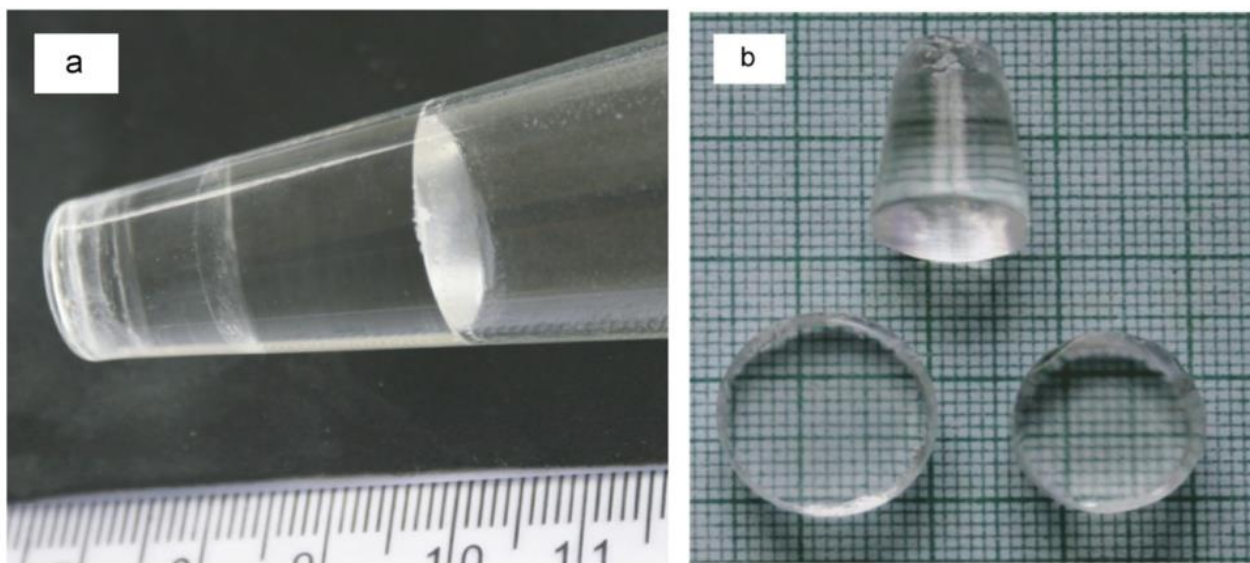


Рисунок 3. Кристаллы малеата L-аланиния: (а) выращенные методом Санкаранараяана-Рамасами, (б) отполированные и обрезанные с различными диаметрами [90]

Что касается получения монокристаллов макромолекулярных объектов, то при кристаллизации этих соединений обычно происходит перебор большого количества разных условий. Поскольку целью является кристаллизация конкретного объекта, для достижения положительного результата исследователям приходится проявлять максимальную

изобретательность. Все техники организованы таким образом, чтобы можно было создать максимальную возможность наблюдения за процессом кристаллизации. Разделение процесса зародышеобразования и роста кристаллов является стандартной процедурой. Малые количества исходных реагентов стимулируют использование капель малого объема, либо капилляров, расход препарата в которых при кристаллизации тоже остается низким. Для удобной работы с каплями применяются специальные силиконизированные стекла, в результате использования которых капля становится более сферичной, уменьшается адгезия между белковыми кристаллами и поверхностью стекла. Для манипулирования с белковыми кристаллами используются нейлоновые петли, оказывающие минимальное механическое воздействие на кристаллы во время работы.

Таким образом, при получении кристаллов молекулярных комплексов лучше применять, как минимум, 2 метода кристаллизации. Это необходимо сделать для того, чтобы получить кристаллы, существование которых при текущих условиях термодинамически наиболее выгодно, и кристаллы, образование которых термодинамически менее выгодно, но кинетически возможно. Использование опыта, накопленного при выращивании монокристаллов макромолекулярных соединений, может дать хорошие результаты (уменьшить время необходимое на пробоподготовку, способствовать улучшению качества кристаллов, обеспечить возможность более простого наблюдения за процессом) при получении монокристаллов комплексов органических молекул, не приводя при этом к сильному усложнению привычных в использовании техник.

1.4 Общие закономерности строения аминокислот и их солей

Стандартными или протеиногенными аминокислотами, называют кислоты, из остатков которых построены белки, однако в последнее время к протеиногенным кислотам относят еще L-селеноцистеин и L-пирролизин [91]. Все стандартные аминокислоты в индивидуальном состоянии были выделены более 80 лет назад [92]. В настоящее время для

всех 20 стандартных аминокислот (19 из которых являются L-аминокислотами, а 20-ой аминокислотой является глицин, который не имеет оптических изомеров) были получены пространственные структуры. Последней, 20-й, расшифрованной структурой является структура L-лизина, опубликованная в 2015 году [93], причем она, как и структура L-аргинина [94], была расшифрована на основании данных порошковой дифракции. Однако и в настоящее время появляются работы, посвящённые расшифровке новых структур аминокислот. Структурное разнообразие аминокислот обусловлено несколькими факторами: во-первых, все стандартные аминокислоты (кроме глицина) являются хиральными, поэтому возможно получение кристаллических структур, содержащих только L- (или D-), или одновременно D- и L-аминокислоты. Во-вторых, может быть обнаружено несколько полиморфных модификаций для одной аминокислоты, как при нормальных условиях (например, глицин при нормальных условиях может существовать в 3 полиморфных модификациях), так и при высоких давлениях (например, глицин, L-цистеин, L-серин, L-лейцин, L-аланин [95, 96]) и низких температурах [97]. В-третьих, при получении кристаллов, возможно образование сольватов, чаще всего гидратов, например гидрата L-серина [98]. В-четвертых, кроме 20 стандартных аминокислот существуют «нестандартные» аминокислоты и производные аминокислот (например β -аланин, саркозин, диметилглицин, бетаин).

На данный момент структуры аминокислот хорошо изучены [99, 100, 101]. Одним из основных мотивов в структурах аминокислот являются цепочки «голова к хвосту». В структурах аминокислот с гидрофобными заместителями (валин, аланин, лейцин, изолейцин, фенилаланин и т.д) из цепочек «голова к хвосту», соединенных друг с другом, формируется полуслой, два таких полуслоя объединяются в слой, причем гидрофобная часть слоя обращена внутрь, а гидрофильная наружу. Цепочки «голова к хвосту» могут объединяться в

трёхмерные сетки, примером таких структур являются β -глицин, L-, DL-серин. Эти цепи могут формировать также спирали (структура γ - полиморфной модификации глицина) [102].

С добавлением второго компонента значительно увеличивается разнообразие образующихся структур. К началу данной работы какой-либо систематизации в описании полученных структур солей аминокислот не было. В 2014 году вышла книга «Salts of amino acids. Crystallization, Structure and Properties» (авторы Мишель Флек и Арам М. Петросян. [103]), в которой приведено исчерпывающее описание всех структур солей аминокислот, известных на момент выхода книги. В этой работе структуры, содержащие аминокислоты, разделены на 3 класса: 1) аминокислоты как анионы; 2) соли аминокислот с неорганическими катионами и анионами (в таких структурах аминокислоты обычно находятся в цвиттерионном состоянии); 3) соли, образованные аминокислотами с другими кислотами. Последний класс разделяют на 3 подкласса. К первому относят простые соли аминокислот с другими кислотами. Это соли, содержащие протонированный или дипротонированный катион аминокислоты и один тип аниона. Например, бромид саркозиния, сульфат бис(DL-аланиния) [104] или малеат глициния. В этот же подкласс включают сокристаллы аминокислот, в которых как общий заряд аминокислоты, так и заряд второго компонента нейтральны, например структура комплекса **L-Ser_L-asc** или структура L-пролина с 1,1-дициано-2-(4-гидроксифенил)-этиленом [105]. В качестве второго подкласса выделяют соли аминокислот с димерным катионом $A...A^+$ типа, $A^+...A^+$ типа и $A^+...A^{2+}$ типа. К последнему подклассу относят смешанные соли аминокислот с различными катионами и анионами. Используя такую классификацию можно классифицировать все существующие соли аминокислот, однако из-за большого разнообразия, структуры соединений, попадающих в один класс, могут сильно отличаться друг от друга. Особенно это справедливо для 3 класса, к которому по данной классификации относятся все полученные в нашей работе соли аминокислот. В результате предварительного анализа различных

структур смешанных кристаллов аминокислот, проведенного соискателем перед началом настоящей работы, были обнаружены определенные структурные закономерности, характерные именно для малеатов аминокислот. Возможно, это связано с тем, что малеат-анион содержит сильную внутримолекулярную связь, являясь «жесткой» молекулой, что приводит к уменьшению структурного разнообразия, связанного с анионом. В связи с этим, в настоящей работе мы обратили особое внимание именно на эти объекты.

Для описания мотивов водородных связей применяется подход, предложенный Кулешовой и Зорким [106,107], и после развитый в работах Эттер и Бернштейна [108, 109]. Подход заключается в представлении каждого ассоциата водородных связей в виде графа, в котором вершиной является атом – участник водородной связи, а ребром - водородная связь. Исходя из этого подхода, все мотивы водородных связей могут быть описаны как цепочки (C), кольца (R) или конечные комплексы (D). Внутримолекулярные водородные связи обозначаются символом (S). В независимой части мотива определяется число атомов доноров водородной связи (d), число атомов акцепторов водородной связи (a) и общее число атомов, входящих в независимую часть мотива (n). Таким образом, общий вид символа для цепочек можно представить как $C_d^a(n)$. Цепочки «голова к хвосту» являются одним из самых распространенных мотивов водородных связей в аминокислотах и обозначаются как $C_1^1(5)$. В образовании этих цепочек участвуют атом азота аминогруппы как донор водородной связи ($d=1$), атом кислорода карбоксильной группы как акцептор ($a=1$), а в независимой части мотива пять атомов: атом водорода, атом азота два атома углерода и атом кислорода ($n=5$).

1.5 Исследования кристаллов молекулярных комплексов малых молекул при внешних воздействиях

Исследования молекулярных кристаллов в экстремальных условиях позволяют не только получать ценную информацию о свойствах связей в структуре, но и моделировать старение рабочих кристаллов в результате эксплуатации в различных молекулярных

устройствах. Новая структура, образовавшаяся при прохождении фазового перехода, может не обладать нужным эксплуатационным свойством, к тому же, структурные перестройки могут привести к значительным механическим нагрузкам и разрушению твердотельного устройства. Структуры индивидуальных аминокислот хорошо изучены при различных давлениях и температурах [95, 101, 110]. Исследования солей и смешанных кристаллов аминокислот только начинаются [111]. Интерес вызывает изучение взаимного влияния компонентов друг на друга при увеличении давления или понижении температуры. Каких-либо закономерностей установить пока не удалось. Полученные результаты качественно различны для различных систем. В некоторых случаях введение аниона стабилизирует структуру. Обычно это происходит, когда анион фиксирует подвижную часть молекулы, что приводит к стабильности структуры и отсутствию фазовых переходов при внешних воздействиях. Например, повышение давления вызывает серию фазовых переходов в DL-цистеине, кроме того DL-цистеин претерпевает фазовый переход при понижении температуры. Введение оксалат-аниона в структуру позволяет ее стабилизировать по отношению к низким температурам и давлению вплоть до 9.0 ГПа [112]. Оксалат бис-глициния, напротив, претерпевает фазовые переходы при давлениях в 1.7 ГПа и 5.0 ГПа [113]. В этом случае происходит полная перестройка сетки водородных связей с образованием более стабильной структуры. Обратимые фазовые переходы наблюдались в смешанном кристалле глутаровой кислоты с глицином при температуре 225 К, а также при необычно низком давлении 0.1 ГПа [114], причем структуры низкотемпературной фазы и фазы высокого давления были идентичны. Эти фазовые переходы осуществлялись за счет изменения конформации молекулы глутаровой кислоты, с полным сохранением исходного мотива водородных связей [115]. Структура аминокислоты DL-аланина не претерпевает фазовых переходов при повышении давления [116], в то время как моногидрат гидроксиоксалата DL-аланиния претерпевает обратимый фазовый переход при давлении

около 2 ГПа [117]. Пространственная группа симметрии в ходе перехода сохраняется, но происходит скачкообразное переключение двух водородных связей (с образованием трехцентровых связей) в двух фрагментах структуры, независимых по симметрии. Исследование аминокислоты DL-серин показало, что это соединение стабильно к влиянию температуры до 100 К и к влиянию давления до 8.6 ГПа [118]. В результате воздействия давления на соль кислого оксалата (DL-сериния) дигидрата происходит фазовый переход при давлении немного более 4 ГПа [119]. Выявить природу данного фазового перехода не удалось из-за деформации и доменизации кристалла, причем при обратном понижении давления границы между доменами в кристалле исчезают и кристалл принимает первоначальный вид. Таким образом, структуры солей аминокислот чаще всего стабильны в отношении влияния низкой температуры, а повышение давления приводит к фазовым переходам. Фазовые переходы нередко являются обратимыми, так что при возвращении к нормальным условиям кристалл восстанавливает исходную структуру. Естественно, если в ходе фазового перехода кристалл механически разрушился из-за возникших механических напряжений, то его целостность не восстанавливается. Существует возможность применять сокристаллизацию для фиксирования подвижного фрагмента аминокислоты и увеличения устойчивости конечного соединения к влиянию давления (как в случае оксалатов DL-цистеиния) [112], однако структурные превращения могут быть связаны не только с аминокислотой, но и со второй молекулой в кристалле (как в случае сокристалла глицина с глутаровой кислотой [114]). На данный момент интенсивнее всего исследованы смешанные кристаллы аминокислот с щавелевой кислотой. Исследование смешанных кристаллов аминокислот с другими анионами или коформерами (в случае сокристаллов) может привести к более полному пониманию эффекта влияния высокого давления на структуры смешанных кристаллов аминокислот.

1.6 Заключение

В настоящее время наметился повышенный интерес к изучению кристаллов не просто индивидуальных аминокислот, но их солей и смешанных кристаллов. Аминокислоты являются прекрасными объектами для сокристаллизации, поскольку это доступные и хорошо изученные соединения с достаточно широким набором функциональных групп, что позволяет достичь огромного структурного разнообразия солей аминокислот. Развитие исследований сдерживается трудностью получения монокристаллических образцов, пригодных для детальных рентгеноструктурных исследований, в том числе – в условиях переменных температур и повышенных давлений. Поэтому именно поиск методов устойчивого и воспроизводимого получения монокристаллов новых соединений стал первоочередной стоящей перед нами задачей.

В качестве коформеров для сокристаллизации с аминокислотами, с целью поиска новых структур, мы выбрали малые органические молекулы, такие как дикарбоновые кислоты, поскольку наличие двух карбоксильных групп увеличивает вероятность образования водородных связей, что положительно сказывается на формировании многокомпонентных кристаллов. Таким образом, системы «аминокислота+дикарбоновая кислота» являются отличными модельными системами для изучения процесса сокристаллизации и разработки практических подходов получения многокомпонентных кристаллов.

Несмотря на то, что на данный момент получено большое количество солей аминокислот, подходы к поиску новых солей этих соединений на данный момент являются достаточно простыми и однообразными. Обычно этот процесс заключается в смешивании исходных соединений и получении кристаллов методом медленного испарения. Такой подход исключает обнаружение структур, которые при нормальных условиях являются не самыми термодинамически выгодными, но образуются быстрее других форм из-за

кинетических факторов. Использование метода совместного растирания исходных реагентов позволяет ускорить скрининг пар исходных реагентов для получения смешанных кристаллов, позволяет получить соли, образование которые невозможно при использовании метода медленного испарения.

Не всегда при наличии порошка удастся вырастить монокристалл. Бывают также случаи, когда монокристаллы образуются, но работать с ними сложно, например, из-за большой хрупкости и «неудобного» габитуса (тонкие пластинки или иглы). В нашей работе, при получении монокристаллов солей и молекулярных комплексов органических молекул для преодоления трудностей мы применяли некоторые приемы, часто используемые при получении кристаллов макромолекулярных объектов. Для начала работ по получению монокристаллов мы выбрали известный ранее комплекс L-серина с L-аскорбиновой кислотой [120]. Для работ по поиску новых солей смешанных кристаллов в качестве первой системы мы выбрали «L-серин+щавелевая кислота», поскольку ранее в НОЦ МДиБТ в экспериментах при совместной механической обработке L-серина с щавелевой кислотой в присутствии малого количества воды была обнаружена новая фаза [121], однако вырастить монокристаллы и расшифровать ее структуру тогда не удалось. В результате данной работы в эксперименте с L-серином и щавелевой кислотой были получены кристаллы, подходящие для кристаллографических исследований и расшифрована структура дигидрата оксалата бис(L-сериния) [122]. В результате дальнейших экспериментов было получено еще 13 новых солей аминокислот в виде порошка, для 7 из которых были получены монокристаллы и расшифрованы структуры. При получении солей смешанных кристаллов аминокислот мы обратили внимание на малеиновую кислоту, поскольку в структурах большинства малеатов аминокислот были обнаружены цепочки $C^2_2(12)$ (Таблица 17). Последующий анализ структур выявил условия образования этого мотива в малеатах аминокислот.

Получение монокристаллов позволило перейти к следующему этапу работы – изучению их свойств. Для дальнейших исследований процессов происходящих в структурах смешанных кристаллов при изменении внешних условий мы выбрали структуру кислого малеата L-сериния и ранее известную структуру L-серина с L-аскорбиновой кислотой, поскольку конформации L-серина в этих структурах практически идентичны, но при этом малеат-анион является жестким коформером, а L-аскорбиновая кислота – гибким коформером.

Так как структуры смешанных кристаллов сильно отличаются от структур исходных соединений то можно было ожидать резкое отличие физических свойств новых кристаллов в сравнении с исходными соединениями.

ГЛАВА 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

2.1 Исходные реактивы

Для получения смешанных кристаллов, исследования их в виде порошков и монокристаллов были использованы товарные реактивы: L-аланин (Fluka, чистота > 99.5%), DL-аланин (Fluka, чистота > 99.0%), L-серин (Sigma-Aldrich, чистота > 99.0%), DL-серин (ICN Biomedicals, х.ч.), D-серин (ICN Biomedicals, х.ч.), L-валин (Fluka, чистота > 99.0%), L-изолейцин (Gerdu, чистота > 99.0%), L-лейцин (Gerdu, чистота > 99.0%), L-норвалин (Sigma-Aldrich, чистота > 99.0%), L-аскорбиновая кислота (витамин С) (ООО «ЛЮМИ» Р.73.941.9 и ЗАО «ФП «Мелиген»»), щавелевая кислота двуводная (Реахим, техн.), малоновая кислота (Fluka, чистота > 99.0%), янтарная кислота (Химреактив, ЧДА), глутаровая кислота (Sigma-Aldrich, чистота > 99.0%), малеиновая кислота (Химреактив, ЧДА), фумаровая кислота (Sigma-Aldrich, чистота > 99.0%), метиловый спирт (Вектон, х.ч.), этиловый спирт (96%), ацетон (х.ч), 1,4-диоксан (ч.д.а.), пентан (Реахим), изопентан (Sigma-Aldrich, чистота \geq 99%), дистиллированная вода. Кристаллизация проводилась на стандартных покровных стеклах для микроскопа, для модификации поверхности стекла использовались свечной парафин и герметизирующая пленка PARAFILM® M.

2.2 Получение порошков смешанных кристаллов аминокислот

Примерно по 1 миллимолю обоих реагентов мягко растирали в агатовой ступке, затем отбирали необходимое количество вещества для анализа методом порошковой рентгеновской дифракции, а к оставшейся партии добавляли небольшое количество воды (примерно одна часть воды к десяти частям смеси по весу) и продолжали растирать. Далее проводили анализ обеих (полученных в результате совместного растирания с водой и без воды) проб методом порошковой дифракции. Некоторые эксперименты, с аналогичными

количествами исходных соединений, проводились в сухом боксе для уменьшения влияния атмосферной влаги.

2.3 Выращивание кристаллов, пригодных для дифрактометрических монокристаллических исследований

Для получения монокристаллов использовался метод медленного испарения растворителя. Кристаллизация проводилась в капле, на покровном стекле, поверхность которого была модифицирована парафином или пленкой PARAFILM® M, разделение процесса нуклеации и роста кристаллов проводилось путем внесения зародышей в насыщенный раствор. Все модификации метода медленного испарения, которые применялись в работе, подробно описаны в главе 3. Кристаллы кислого малеата L-сериния (**L-SerH⁺_M⁻**), кислого малеата DL-сериния (**DL-SerH⁺_M⁻**), кислого малеата L-валиния (**L-ValH⁺_M⁻**), кислого малеата L-изолейциния полугидрата (**(L-IleH⁺_M⁻)₂H₂O**), кислого малеата L-лейциния (**L-LeuH⁺_M⁻**)₃, L-норвалина кислого малеата L-норвалиния (**L-Nva_L-NvaH⁺_M⁻**), L-серина с L-аскорбиновой кислотой (**L-Ser_L-asc**) и кислого малеата DL-норвалиния (**DL-NvaH⁺_M⁻**) проводилось из водного раствора при комнатной температуре с соотношением исходных компонентов 1:1. Таким же образом были получены кристаллы L-изолейцина, L-валина, L-аскорбиновой кислоты и малеиновой кислоты. Кристаллы дигидрата оксалата бис(L-сериния) (**(L-SerH⁺)₂_oxal_H₂O**) были получены из водного раствора с соотношением исходных компонентов 2:1. Необходимо отметить, что впервые кристаллы L-норвалина кислого малеата L-норвалиния (**L-Nva_L-NvaH⁺_M⁻**) были получены из водного раствора с соотношением исходных реагентов 1:1, затем эти кристаллы были получены также из водных растворов, но с соотношением исходных реагентов 2:1.

Изначально, монокристаллы **L-Ser_L-asc** были получены методом медленного испарения растворителя в атмосфере азота. Об использовании инертной атмосферы для получения данных кристаллов сообщается в работе [121]. Установка по кристаллизации в

токе азота представляла собой сосуд Дьюара, азот из которого подавался в коническую колбу объемом 1 литр, в колбе, в химическом стакане находился водный раствор L-серина и L-аскорбиновой кислоты. Поток азота регулировался с помощью ротаметра и составлял 40 см³/мин. При недостаточном потоке азота в сосуд Дьюара опускался металлический стержень, который служил для увеличения теплопередачи и, соответственно, увеличения испарения азота. Процесс кристаллизации занимал 10 дней, образовавшиеся кристаллы представляли собой блоки. Использование подхода, описанного в главе 3, позволило получить хорошо ограненные монокристаллы **L-Ser_L-asc** без использования инертной атмосферы с возможностью контролировать размер полученных кристаллов, причем сам процесс кристаллизации занимал всего несколько часов.

2.4 Дифракционное исследование порошков

Образцы, полученные в результате скрининга, и некоторые исходные реактивы были проанализированы методом рентгенофазового анализа (РФА) на дифрактометрах «D8 GADDS» фирмы «Bruker» [CuK_α излучение ($\lambda=1,54184 \text{ \AA}$), двухкоординатный детектор «Bruker Hi-Star», коллиматор 0,5 мм; режим накопления дифрактограмм: рабочий потенциал 40 кВ, сила тока 40 кВ, интервал по углу 2Θ 5-46°, время накопления дифрактограмм варьировалось от 120 до 240 секунд в зависимости от образца, первичная обработка данных проводилась с использованием программ «DIFFRAC^{plus}» и «Eva Version 6.0»] или «Stadi-MP» фирмы «Stoe» [CuK_α излучение ($\lambda=1,54060 \text{ \AA}$), двухкоординатный детектор «Mythen 1K»; режим накопления дифрактограмм: рабочий потенциал 40 кВ, сила тока 40 кВ, интервал по углу 2Θ составлял 5,0-51,8°, шаг 1.05, время на шаг 10 секунд, первичная обработка данных проводилась с использованием программы «WinXPOW» [123] При идентификации рентгенограмм использовались теоретические дифрактограммы, рассчитанные с помощью программы «PowderCell 2.3» [124] из структурных данных Кембриджского банка, а также

полученные нами из монокристалльных рентгеновских экспериментов. Детальное сравнение дифрактограмм и подготовка рисунков проводились в программном пакете «Origin 8.1».

2.5 Монокристалльные дифракционные исследования смешанных кристаллов аминокислот при нормальных условиях и низких температурах

Крепление монокристаллов на гониометрическую головку проводилось с помощью держателей «MicroMounts» производства фирмы «MiTeGen» с использованием криомасла «Mitegen LV CryoOil».

Дифракционные исследования кристаллов **L-SerH⁺_M**, **DL-SerH⁺_M**, **(L-SerH⁺)₂_oxal_H₂O**, **(L-PheH⁺_M)₂H₂O**, **(L-LeuH⁺_M)₃**, **L-Nva_L-NvaH⁺_M** и **DL-NvaH⁺_M** при комнатной температуре проводились с использованием четырехкружного лабораторного монокристалльного дифрактометра «Xcalibur Gemini R Ultra» фирмы «Oxford Diffraction» с двухкоординатным CCD-детектором, молибденовым излучением (*MoK α* , $\lambda=0,71073$ Å) графитовым монохроматором при комнатной температуре. Сбор и первичная обработка данных проводилась с помощью программного обеспечения «CrysAlisPro» [125].

Дифракционные исследования (ω -сканирование) при комнатной температуре кристаллов **L-ValH⁺_M**, **L-Ser_L-asc**, L-аскорбиновой кислоты, малеиновой кислоты и L-валина были выполнены на дифрактометре «IPDS-II» фирмы «Stoe» (Darmstadt) с молибденовым излучением (*MoK α* , $\lambda = 0,71069$ Å), графитовым монохроматором и детектором «Image Plate». На этом же дифрактометре были проведены исследования монокристаллов **L-SerH⁺_M** и **L-Ser_L-asc** при различных температурах и малеиновой кислоты при температуре 100 К. Для сбора данных, определения и уточнения параметров ячейки, обработки первичных данных использовались программы «X-AREA» и «X-RED» [126]. Контроль температуры производился при помощи системы «700 Series Cryostream Cooler» («Oxford Cryosystem») с дополнительной осушкой тока азота. Погрешность определения температуры составляла $\pm 0,1$ К. Для структур **L-SerH⁺_M** и **L-Ser_L-asc**, сбор данных и

расшифровка структур были проведены при температурах 300 (для структуры **L-Ser_L-asc** – 298 К), 275, 250, 225, 200, 175, 150, 125 и 100 К. Тензор анизотропного сжатия для структуры кислого малеата L-сериния рассчитывался с помощью программы «Win_Strain 4.11».

Все структуры (в том числе и структуры **L-SerH⁺_M** и **L-Ser_L-asc** при различных температурах) кроме (**L-LeuH⁺_M**)₃ были решены прямым методом в «SHELXS» [127]. Структура (**L-LeuH⁺_M**)₃ была решена методом «Charge Flipping» используя «olex2.solve» [128]. Все структуры уточнялись в «SHELXL» [129] с использованием графических оболочек «X-STEP» [130] и Olex 2 [131]. Для визуализации и анализа кристаллических структур использовалась программа «Mercury» [132]. Для подготовки данных к публикации использовалась программа «publCIF» [133]. Основные кристаллографические параметры расшифрованных структур, а также параметры, характеризующие сбор данных и уточнение структуры, приведены в таблицах 1, 2 и 3.

Таблица 1. Кристаллографические параметры, параметры сбора данных, расшифровки и уточнения структуры кислого малеата L-сериния при температурах от 300 К до 100 К

| Температура (К) | 100 | 125 | 150 | 175 | 200 | 225 | 250 | 275 | 300 |
|---|--|--|--|---|---|--|--|--|--|
| a, b, c (Å) | 6.9824(10), 6.4386(9), 10.2861(17) | 6.9768 (10), 6.4511 (9), 10.3010(17) | 6.9719 (11), 6.4653 (9), 10.3163(18) | 6.9705 (11), 6.4802 (10), 10.3311(18) | 6.9661 (11), 6.4955 (10), 10.3513(19) | 6.9634 (12), 6.5119 (11), 10.369 (2) | 6.9623 (12), 6.5311 (11), 10.391 (2) | 6.9571 (13), 6.5457 (12), 10.412 (2) | 6.9523 (13), 6.5629 (13), 10.433 (2) |
| β (°) | 96.687 (13) | 96.738 (13) | 96.766 (13) | 96.796 (13) | 96.867 (14) | 96.916 (15) | 96.953 (15) | 97.010 (16) | 97.077 (17) |
| V (Å ³) | 459.29 (12) | 460.43 (12) | 461.77 (13) | 463.38 (13) | 465.02 (13) | 466.78 (14) | 469.03 (15) | 470.60 (16) | 472.41 (17) |
| D_x (г см ⁻³) | 1.599 | 1.595 | 1.591 | 1.585 | 1.580 | 1.574 | 1.566 | 1.561 | 1.555 |
| Число измеренных, независимых и наблюдаемых [$I > 2s(I)$] рефлексов | 3032, 1938, 1729 | 3027, 1940, 1727 | 3039, 1948, 1733 | 3043, 1954, 1709 | 3074, 1966, 1698 | 3086, 1976, 1660 | 3116, 1988, 1644 | 3122, 2000, 1597 | 3142, 2009, 1547 |
| R_{int} | 0.032 | 0.028 | 0.025 | 0.023 | 0.022 | 0.023 | 0.023 | 0.025 | 0.022 |
| $R[F^2 > 2s(F^2)],$ $wR(F^2), S$ | 0.035, 0.09 1, 1.03 | 0.034, 0.08 3, 1.05 | 0.032, 0.07 6, 1.05 | 0.031, 0.07 1, 1.01 | 0.031, 0.07 1, 0.97 | 0.031, 0.06 6, 0.95 | 0.032, 0.07 0, 0.95 | 0.034, 0.07 3, 0.94 | 0.034, 0.06 9, 0.91 |
| Число рефлексов в уточнении | 1938 | 1940 | 1948 | 1954 | 1966 | 1976 | 1988 | 2000 | 2009 |
| $\Delta\rho_{max}, \Delta\rho_{min}$ (e Å ⁻³) | 0.15, -0.21 | 0.13, -0.21 | 0.13, -0.18 | 0.14, -0.18 | 0.13, -0.17 | 0.12, -0.17 | 0.12, -0.15 | 0.13, -0.17 | 0.13, -0.16 |

Для всех структур: $C_3H_8NO_3^+ \cdot H_3C_4O_4^-$, $M_r = 221.17$, $P2_1$, $Z = 2$, размер кристалла $0.30 \times 0.25 \times 0.10$ мм, $\mu = 0.15$ мм⁻¹ 100К, $\mu = 0.14$ мм⁻¹ (125-300 К), диапазон h, k, l : $h = -8 \rightarrow 8$; $k = -8 \rightarrow 8$; $l = -13 \rightarrow 12$ (125-300 К); $l = -13 \rightarrow 11$ (100 К), *Mo Ka* излучение, STOE IPDS II дифрактометр, уточнение по 180 параметрам, часть Н-атомы уточнялась свободно, а часть в модели «наездника».

Таблица 2. Кристаллографические параметры, параметры сбора данных, расшифровки и уточнения структуры L-Ser_L-asc при температурах от 298 К до 100 К

| Температура (К) | 100 | 125 | 150 | 175 | 200 | 225 | 250 | 275 | 298 |
|--|---------------------------------------|--|---------------------------------------|--|--|--|--|--|---------------------------------------|
| a, b, c (Å) | 5.3029(4), 8.7414(9), 25.637(2) | 5.3058(4), 8.7428(9), 25.644 (2) | 5.3098(4), 8.7459(9), 25.660(2) | 5.3108(5), 8.7514(10), 25.677(2) | 5.3173(5), 8.7495(10), 25.696(2) | 5.3218(5), 8.7549(10), 25.714(2) | 5.3267(5), 8.7594(10), 25.725(2) | 5.3329(5), 8.7631(11), 25.752(2) | 5.3405(3), 8.7628(5), 25.764(2) |
| V (Å ³) | 1188.39(18) | 1189.55(18) | 1191.62(18) | 1193.4 (2) | 1195.5 (2) | 1198.0 (2) | 1200.3 (2) | 1203.5 (2) | 1205.71(14) |
| D_x (г см ⁻³) | 1.572 | 1.570 | 1.568 | 1.565 | 1.562 | 1.559 | 1.556 | 1.552 | 1.549 |
| Число измеренных, независимых и наблюдаемых [$I > 2\sigma(I)$] рефлексов | 11426, 3178, 2650 | 11411, 3180, 2588 | 11413, 3183, 2607 | 11210, 3187, 2557 | 11342, 3194, 2469 | 11449, 3208, 2426 | 11551, 3219, 2328 | 11596, 3232, 2281 | 11610, 3238, 2198 |
| R_{int} | 0.046 | 0.047 | 0.041 | 0.045 | 0.041 | 0.041 | 0.043 | 0.042 | 0.042 |
| $R[F^2 > 2\sigma(F^2)], wR(F^2), S$ | 0.033, 0.073, 1.03 | 0.032, 0.073, 1.01 | 0.031, 0.072, 1.02 | 0.032, 0.070, 0.98 | 0.033, 0.072, 1.01 | 0.032, 0.070, 1.00 | 0.034, 0.082, 1.08 | 0.035, 0.082, 1.07 | 0.034, 0.078, 1.02 |
| Число рефлексов в уточнении | 3178 | 3180 | 3183 | 3187 | 3194 | 3208 | 3219 | 3232 | 3238 |
| $\Delta\rho_{max}, \Delta\rho_{min}$ (e Å ⁻³) | 0.31, -0.27 | 0.25, -0.29 | 0.26, -0.25 | 0.23, -0.20 | 0.24, -0.24 | 0.20, -0.21 | 0.22, -0.28 | 0.22, -0.29 | 0.19, -0.24 |

Для всех структур: C₆H₈O₆·C₃H₇NO₃, M_r = 281.22, P2₁2₁2₁, Z = 4, размер кристалла 0.3 × 0.3 × 0.1 мм, $\mu = 0.15$ мм⁻¹, диапазон h, k, l: h = -6→7; k = -10→11(100-175 К; 225-250 К); k = -10→12 (200 К; 275-296 К); l = -35→35, Mo K α излучение, STOE IPDS II дифрактометр, уточнение по 180 параметрам. Н-атомы уточнялись в модели наездника.

Таблица 3. Кристаллографические параметры, параметры сбора данных, расшифровки и уточнения структуры малеиновой кислоты при температурах 298 К и 100 К, L-валин и L-аскорбиновой кислоты при температуре 298 К

| Структура | Малеиновая кислота | Малеиновая кислота | L-валин | L-аскорбиновая кислота |
|---|--|--|--|--|
| Кристаллографические данные | | | | |
| Химическая формула | C ₄ H ₄ O ₄ | C ₄ H ₄ O ₄ | C ₅ H ₁₁ NO ₂ | 2(C ₆ H ₈ O ₆) |
| M _r | 116.07 | 116.07 | 117.15 | 352.25 |
| Сингония, пространственная группа симметрии | Monoclinic, P2 ₁ /c | Monoclinic, P2 ₁ /c | Monoclinic, P2 ₁ | Monoclinic, P2 ₁ |
| Температура, (К) | 100 | 298 | 298 | 298 |
| a, b, c (Å) | 6.9082 (19), 10.0637 (17), 7.485 (2) | 7.1511 (8), 10.1107 (11), 7.6405 (10) | 9.6697 (16), 5.2749 (9), 12.063 (2) | 6.4068 (3), 6.3478 (3), 17.1254 (7) |
| β (°) | 117.60 (2) | 119.405 (8) | 90.803 (14) | 99.332 (4) |
| V (Å ³) | 461.2 (2) | 481.26 (10) | 615.22 (18) | 687.25 (6) |
| Z | 4 | 4 | 4 | 2 |
| D _x (г см ⁻³) | 1.672 | 1.602 | 1.265 | 1.702 |
| μ (мм ⁻¹) | 0.16 | 0.15 | 0.10 | 0.16 |
| Размер кристалла (мм) | 0.45 × 0.45 × 0.35 | 0.25 × 0.2 × 0.15 | 0.35 × 0.25 × 0.1 | 0.25 × 0.25 × 0.05 |
| Сбор данных | | | | |
| Дифрактометр | STOE IPDS II | STOE IPDS II | Stoe IPDS II | Xcalibur, Ruby, Gemini ultra |
| Учет поглощения | — | — | — | Мульти-сканирование, (CrysAlis PRO, Agilent, 2014) |
| T _{min} , T _{max} | — | — | — | 0.758, 1.000 |
| Число измеренных, независимых и | 3868, 943, 840 | 3499, 979, 541 | 4649, 2516, 1333 | 8961, 3147, 1865 |

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| наблюдаемых [$I > 2\sigma$ (I)] рефлексов | | | | |
| R_{int} | 0.033 | 0.071 | 0.042 | 0.070 |
| $(\sin \theta/\lambda)_{\text{max}} (\text{\AA}^{-1})$ | 0.625 | 0.625 | 0.625 | 0.667 |
| $h,$ $k,$ l | $h = -8 \rightarrow 8,$ $k = -11 \rightarrow 12,$ $l = -9 \rightarrow 9$ | $h = -8 \rightarrow 7,$ $k = -12 \rightarrow 12,$ $l = -9 \rightarrow 9$ | $h = -12 \rightarrow 12,$ $k = -6 \rightarrow 6,$ $l = -15 \rightarrow 14$ | $h = -8 \rightarrow 8,$ $k = -8 \rightarrow 8,$ $l = -21 \rightarrow 22$ |
| Уточнение | | | | |
| $R[F^2 > 2\sigma(F^2)],$ $wR(F^2), S$ | 0.035, 0.101, | 0.042, 0.107, | 0.037, 0.071, | 0.058, 0.099, |
| Число рефлексов использованных в уточнении | 943 | 979 | 2516 | 3147 |
| Число параметров | 89 | 75 | 151 | 225 |
| Число ограничений | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Уточнение атомов водорода | свободное | в модели «наездника» | в модели «наездника» | в модели «наездника» |
| $\Delta\rho_{\text{max}}, \Delta\rho_{\text{min}} (\text{e \AA}^{-3})$ | 0.39, -0.25 | 0.16, -0.21 | 0.13, -0.15 | 0.26, -0.24 |

Эксперимент был проведен с использованием *Mo Ka* излучения.

2.6 Исследование монокристаллов при высоких давлениях

В ячейку с алмазными наковальнями типа *Almax-Boehler* [134] помещали кристаллы **L-SerH⁺_M** или **L-Ser_L-asc** и кристаллы рубина. В качестве гasketы использовалась сталь с исходной толщиной 200 мкм, после предпресовки толщина отпечатка составляла около 100 мкм, диаметр отверстия под кристалл составлял примерно 300 мкм. Фиксация кристалла на кулете алмаза проводилась при помощи предварительно вываренного в метаноле вазелина. В качестве жидкости, передающей гидростатическое давление, использовалась смесь пентана с изопентаном 1:1. Так как температура кипения смеси пентана с изопентаном составляет 28-36°C, загрузка ячейки проводилась в специально разработанном в нашей лаборатории устройстве [135]. Во всех экспериментах использовалась ячейка с природными алмазами высокой чистоты, позволяющими проводить как дифракционные, так и КР спектроскопические исследования. Для прохождения рентгеновских лучей угол раскрытия ячейки данного типа составляет ~80°. Определение давления проводилось на основе измерения сдвига линии люминисценции R₁ рубина при увеличении давления [136]. Погрешность определения давления составляет ±0.05 ГПа. Дифракционные исследования проводились при комнатной температуре на дифрактометре «Xcalibur Gemini R Ultra». Для **L-SerH⁺_M** были собраны данные высокого давления и при 4.02 ГПа и 5.17 ГПа, для **L-Ser_L-asc** – при 0.65 ГПа, 1.14 ГПа, 1.84 ГПа, 2.36 ГПа, 2.93 ГПа, 3.59 ГПа, 4.6 ГПа и 5.3 ГПа. Сбор и первичная обработка данных проводилась с помощью программного обеспечения «CrysAlisPro» [125]. Поглощение рентгеновского излучения алмазами было учтено численно с помощью программы *ABSORB 7* [137]. Кристаллические структуры при всех давлениях соединения **L-Ser_L-asc** были решены в «SHELXS» [127], а соединения **L-SerH⁺_M** в «SHELXT» [138]. Для структуры **L-SerH⁺_M** удалось определить только координаты неводородных атомов. Все структуры уточнялись в «SHELXL» [129] с использованием графических оболочек «X-STEP» [130] и Olex 2 [131] Для визуализации и

анализа кристаллических структур использовалась программа «Mercury» [132]. Для подготовки данных к публикации использовалась программа «publCIF» [133]. Основные кристаллографические параметры расшифрованных структур, а также параметры, характеризующие сбор данных и уточнение структуры приведены в таблицах 3 и 4.

Таблица 4 Кристаллографические параметры, параметры сбора данных, расшифровки и уточнения структуры L-Ser_L-asc при давлениях от 0,65 ГПа до 5,3

ГПа

| | | | | | | | | | |
|--|---------------------------------------|--|--------------------------------------|--------------------------------------|--|--|--|--|--------------------------------------|
| Давление (ГПа) | 0.0001 | 0.65 | 1.14 | 1.84 | 2.36 | 2.93 | 3.59 | 4.6 | 5.3 |
| a, b, c (Å) | 5.3405(3), 8.7628(5), 25.764(2) | 5.2439(4), 8.6657(6), 25.367(11) | 5.1907(5), 8.6071(9), 25.17(2) | 5.1236(5), 8.4943(9), 25.05(2) | 5.1248(3), 8.4173(6), 24.250(13) | 5.0985(3), 8.3824(5), 24.084(12) | 5.0699(3), 8.3394(6), 23.903(13) | 5.0409(3), 8.3028(7), 23.585(14) | 5.0153(6), 8.2660(5), 23.47(2) |
| V (Å ³) | 1205.71(14) | 1152.7(5) | 1124.5(10) | 1090.3 (10) | 1046.1 (6) | 1029.3 (5) | 1010.6 (6) | 987.1 (6) | 972.8 (10) |
| D_x (г см ⁻³) | 1.549 | 1.620 | 1.661 | 1.713 | 1.786 | 1.815 | 1.848 | 1.892 | 1.920 |
| μ (мм ⁻¹) | 0.15 | 0.15 | 0.15 | 0.16 | 0.16 | 0.17 | 0.17 | 0.17 | 0.18 |
| Число измеренных, независимых и наблюдаемых [$I > 2\sigma(I)$] рефлексов | 11610,3238, 2198 | 7765, 1212, 703 | 7490, 1055, 631 | 7257, 1005, 575 | 6970, 942, 645 | 6613, 897, 597 | 6679, 913, 617 | 5066, 681, 471 | 5769, 869, 552 |
| h | h=-6→6 | h=-6→6 | h=-6→6 | h=-6→6 | h=-6→6 | h=-6→6 | h=-6→6 | h=-6→6 | h=-6→7 |
| k | k=-11→11 | k=-11→11 | k=-11→11 | k=-11→11 | k=-11→10 | k=-10→10 | k=-10→10 | k=-10→10 | k=-10→12 |
| l | l=-13→13 | l=-10→10 | l=-10→10 | l=-10→10 | l=-10→10 | l=-10→10 | l=-8→8 | l=-10→10 | l=-35→35 |
| R_{int} | 0.042 | 0.110 | 0.114 | 0.139 | 0.110 | 0.124 | 0.112 | 0.122 | 0.177 |
| $R[F^2 > 2\sigma(F^2)], \omega R(F^2), S$ | 0.034, 0.078, 1.02 | 0.083, 0.290, 1.08 | 0.050, 0.092, 1.04 | 0.091, 0.257, 1.05 | 0.057, 0.118, 1.05 | 0.053, 0.116, 1.05 | 0.057, 0.124, 1.08 | 0.049, 0.081, 1.14 | 0.149, 0.279, 1.21 |
| Число рефлексов в уточнении | 3238 | 1212 | 1055 | 1005 | 942 | 897 | 913 | 681 | 869 |
| Параметры Ограничения | 178 0 | 176 120 | 178 101 | 177 136 | 178 115 | 178 43 | 178 116 | 178 114 | 178 109 |
| $\Delta\rho_{max}, \Delta\rho_{min}$ (e Å ⁻³) | 0.19, -0.24 | 0.31, -0.27 | 0.25, -0.29 | 0.26, -0.25 | 0.23, -0.20 | 0.24, -0.24 | 0.20, -0.21 | 0.22, -0.28 | 0.22, -0.29 |
| Полиморфная модификация L-Ser_L-asc низкого давления | | | | | Полиморфная модификация L-Ser_L-asc высокого давления | | | | |

Для всех структур, кроме эксперимента при 0.0001 ГПа (параметры этого эксперимента см. табл. 2): C₆H₈O₆·C₃H₇NO₃, $M_r = 281.22$, P2₁2₁2₁, $Z = 4$, размер кристалла составлял 0.2 × 0.13 × 0.08 мм, T=296 К, Mo K α излучение, Xcalibur, Ruby, Gemini Ultra дифрактометр, H-атомы уточнялись в модели наездника.

Таблица 5. Кристаллографические параметры, параметры сбора данных, расшифровки и уточнения структуры L-SerH⁺_M при давлении 4,02 ГПа и 5,17 ГПа

| | | |
|---|---------------------------------------|---|
| Давление (ГПа) | 4.02 | 5.17 |
| M_r | 420.16 | 420.16 |
| a, b, c (Å) | 5.9540 (16), 6.174 (3), 10.721 (3) | 5.8389 (15), 6.1641 (15), 10.636 (3) |
| α, β, γ (°) | 84.81 (3), 85.49 (3), 88.59 (3) | 85.08 (2), 85.74 (2), 88.55 (2) |
| V (Å ³) | 391.2 (2) | 380.27 (17) |
| μ (мм ⁻¹) | 0.17 | 0.18 |
| Размер кристалла (мм) | 0.18 × 0.13 × 0.08 | 0.18 × 0.13 × 0.08 |
| Число измеренных, независимых и наблюдаемых [I > 2σ(I)] рефлексов | 2341, 1139, 611 | 2128, 1046, 415 |
| h | h=-7→7 | h=-7→7 |
| k | k=-4→4 | k=-4→4 |
| l | l=-12→13 | l=-13→13 |
| R_{int} | 0.126 | 0.129 |
| $(\sin \theta/\lambda)_{max}$ (Å ⁻¹) | 0.662 | 0.661 |
| $R[F^2 > 2\sigma(F^2)], wR(F^2), S$ | 0.100, 0.304, 1.06 | 0.067, 0.133, 0.84 |
| Число рефлексов в уточнении | 1139 | 1046 |
| Число ограничений | 5 | 3 |
| $\Delta\rho_{max}, \Delta\rho_{min}$ (e Å ⁻³) | 0.36, -0.35 | 0.26, -0.28 |

Для обеих структур: 2(C4O4)·2(C3NO3), P1, Z = 1, T=296 К, Mo Kα излучение, Xcalibur, Ruby, Gemini Ultra дифрактометр, уточнение по 121 параметру.

2.7 КР-спектроскопическое исследование кристаллов

КР-спектры при охлаждении для монокристаллов **L-SerH⁺_M** и **L-Ser_L-asc** были записаны на приборе LabRAM HR 800 HORIBA Jobin Yvon (CCD-2048x512 детектор),

который оснащен микроскопом Olympus BX41. Образец помещался в гелиевый криостат ST-500 фирмы Janis. Температура фиксировалась при помощи контроллера Lake Shore 325 с ошибкой определения ~ 0.5 К. Во время эксперимента исследуемая часть кристалла нагревается лазерным излучением и температура этой части может на несколько градусов отличаться от температуры, измеренной при помощи контроллера. Для спектрального возбуждения использовалась линия 488 нм Ar^+ , диаметр пучка на поверхности образца составлял 1 мкм. Мощность лазера была примерно 8 мВт. Спектры при всех температурах были измерены с использованием КР-микроскопа, сбор данных осуществлялся в геометрии обратного рассеяния при 180° . Все измерения выполнялись со спектральным разрешением 2 см^{-1} . неполяризованные КР-спектры для кристаллов **L-SerH⁺_M** были записаны в температурном диапазоне от 300 К до 5 К, для кристаллов **L-Ser_L-asc** – от 296 К до 11 К, с шагом 20 К. Для хорошо ограненных кристаллов **L-Ser_L-asc** были записаны спектры с определённым направлением вектора поляризации падающего и рассеянного излучения относительно ориентированного кристалла вдоль кристаллографических осей (*aa*-, *bb*- и *cc*-поляризации) в диапазоне температур от 300 К до 5 К. Шаг изменения температуры составлял 20 К.

2.8 Исследования порошков некоторых солей аминокислот методами ДСК и ИК-спектроскопии

Для порошковых образцов, полученных при совместном растирании исходных реактивов в системах: L-цистеин (1) + малеиновая кислота (1), DL-цистеин (1) + малеиновая кислота, DL-тирозин (1) + малеиновая кислота (1), L-норвалин (1) + малеиновая кислота (1), L-триптофан (1) + малеиновая кислота (1) и L-норлейцин (1) + малеиновая кислота (1) были записаны ДСК кривые и ИК спектры.

ДСК кривые были записаны с использованием калориметра DSC-204 фирмы Netzsch. Образец массой примерно 3,5 мг помещался в закрытый, но не герметичный алюминиевый

тигель. Скорость нагревания для всех образцов составляла 6 К/мин, измерения проводились в интервале температур от -110 °С до 250 °С, в качестве газа для обдува использовался аргон.

ИК спектры (спектры неполного внутреннего отражения НПВО) были получены при помощи ИК-Фурье спектрометра DigiLab Excalibur 3100, Varian. Спектры были записаны на приставке MIRacle ATR фирмы Pike в диапазоне 4000-600 см⁻¹ с разрешением 2 см⁻¹. Использование порошков проводилось без какой-либо предварительной пробоподготовки (приготовления суспензий или прессования в таблетки), чтобы избежать возможных превращений в образцах именно во время пробоподготовки. Для каждой системы было записано 2 спектра: с добавлением воды и без добавления воды. Кроме спектров, полученных для солей аминокислот, или просто для смеси исходных реактивов, были получены спектры от исходных реактивов малеиновой кислоты, L-цистеина, DL-цистеина, DL-тирозина, L-норвалина, L-триптофана и L-норлейцина.

2.9 Исследование эффекта ГВГ у некоторых полученных солей аминокислот

В настоящее время основной интерес к солям аминокислот связан с возможностью генерации их кристаллами второй гармоники [103]. Поэтому для всех новых, полученных нами соединений, имеющих нецентросимметричные кристаллические структуры, мы проверили наличие нелинейных оптических свойств. Качественное исследование эффекта генерации второй гармоники было проведено методом Куртца-Перри для порошков кислого малеата L-сериния, кислого малеата L-валиния, кислого малеата L-изолейциния полугидрата, кислого малеата L-лейциния, кислого малеата L-норвалиния L-норвалина. Эксперименты проводились с использованием импульсно-периодического лазера “Standa” STA-01-7 с длиной волны 1062 нм, временем импульса 0.6 наносекунд, частотой следования импульсов 1 кГц и средней мощностью 100 мВт. Рассеянный обратно сигнал ГВГ (531 нм) через коллиматор попадал на щель монохроматора МДР-2 и регистрировался ФЭУ.

ГЛАВА 3. ПОЛУЧЕНИЕ СМЕШАННЫХ МОНОКРИСТАЛЛОВ АМИНОКИСЛОТ И ИХ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИ НОРМАЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ

3.1 Предварительный скрининг возможности образования смешанных кристаллов

Методы сокристаллизации, дающие монокристаллы, обычно очень трудоемки и требуют очень больших затрат времени и реактивов. В частности, необходимо исследовать кривые растворимости каждого компонента и тогда уже делать вывод о возможности получения смешанного кристалла как равновесной фазы при определенном соотношении компонентов в растворе [50, 51]. Для экспрессного анализа возможности образования смешанных кристаллов используют, помимо сокристаллизации из растворов методом испарения, также сокристаллизацию из расплава на термостойке, высаливание, распылительную сушку, совместное растирание в ступке или мельницах (без растворителя или с добавлением небольшого нестехиометрического количества растворителя) [53, 64, 68, 79, 85, 139, 140, 141, 142, 143]. Первый из этих методов возможен только для веществ с близкими температурами плавления, не разлагающихся до плавления. Распылительная сушка возможна только для веществ, устойчивых к нагреванию в растворе, и, к тому же, очень затратна в отношении реактивов и времени, особенно при работе с неводными растворами. Наиболее популярным в последнее время стал метод совместного растирания исходных реагентов в ступке, и именно он использовался в данной работе на первом этапе – для скрининга возможных сочетаний компонентов, способных образовать смешанные кристаллы.

Примерно 1 миллимоль обоих реагентов мягко растирали в агатовой ступке, затем отбирали необходимое количество вещества для анализа методом дифракции от порошка, а к оставшейся партии добавляли небольшое количество воды (примерно одна часть воды к десяти частям смеси по весу) и продолжали растирать. Далее проводили анализ обеих (полученных в результате совместного растирания с водой и без воды) проб методом

порошковой дифракции. Если в результате анализа мы обнаруживали смесь исходных реагентов, то предыдущую операцию повторяли заново, меняя при этом один или оба реагента.

Таким образом, в системах

1. L-цистеин (1) + малеиновая кислота (1)
2. DL-цистеин (1) + малеиновая кислота (1)
3. DL-тирозин (1) + малеиновая кислота (1)
4. L-норвалин (1) + малеиновая кислота (1)
5. L-триптофан (1) + малеиновая кислота (1)
6. L-норлейцин (1) + малеиновая кислота (1)
7. L-серин (1) + малеиновая кислота (1)
8. DL-серин (1) + малеиновая кислота (1)
9. L-серин (1) + щавелевая кислота (1)
10. L-валин (1) + малеиновая кислота (1)
11. L-изолейцин (1) + малеиновая кислота (1)
12. L-лейцин (1) + малеиновая кислота (1)
13. L-норвалин (2) + малеиновая кислота (1)
14. DL-норвалин (1) + малеиновая кислота (1)

было зафиксировано образование новых фаз. Большинство новых фаз смешанных кристаллов было обнаружено в экспериментах по совместному растиранию в присутствии капли воды. Однако в двух случаях происходило образование новых фаз при растирании, как без воды, так и с водой. Первым примером служит система «L-серин — щавелевая кислота». Ранее уже было известно, что при растирании L-серина и дигидрата щавелевой кислоты образуется фаза I, а при добавлении капли воды к этой системе, образуется фаза II [121]. Расчетная дифрактограмма от соли дигидрата оксалата бис(L-сериния), кристаллы которой

были выращены в настоящей работе, соответствует фазе II (Приложение 1). Параллельно с нашей группой системой «L-серин – щавелевая кислота» занималась группа Брага, члены которой опубликовали данные о структуре дигидрата оксалата бис(L-сериния) в работе [144]. Нашей группой эта структура была описана еще в 2012 году в работе Архипов С. Г. «Кристаллизация молекулярных комплексов, исследование их структуры и свойств» с. 43 [123], данные задепонированы в Кембриджском банке структурных данных 31.12.12 (номер присвоенный при депонировании 917231), результаты представлены в мае 2012 на Международной конференции по фармации прикладной физической химии (PhandTA 12). Детальное изучение роли кристаллизационной воды в этой системы было описано в работе [75]. Вторым примером является система «L-норвалин-малеиновая кислота»; в этом случае дифрактограммы, полученные от смеси с добавлением воды и без добавления воды, практически идентичны и не соответствуют дифрактограммам от исходных соединений. Когда для этой системы были получены монокристаллы кислого малеата L-норвалиния L-норвалина $L-Nva_L-NvaH^+_M$ методом медленного испарения растворителя, то оказалось, что их структура отличается от структуры соединения, полученного при растирании в ступке эквимольных количеств малеиновой кислоты и L-норвалина. В последующих экспериментах при растирании в ступке двух частей L-норвалина и одной части малеиновой кислоты при добавлении воды был получен порошок $L-Nva_L-NvaH^+_M$.

В случаях, где после совместного растирания происходило образование новой фазы, мы переходили ко второму этапу - получению монокристаллов этой фазы методом медленного испарения растворителя. Общее количество новых соединений, полученных таким методом, составляет 14. Все новые соединения были охарактеризованы методом порошковой дифрактометрии (Приложение 1). Получить монокристаллы и расшифровать структуры удалось для последних 8 из перечисленных систем. В случаях 7, 8, 10, 12, 13 при растирании исходных компонентов в ступке с добавлением капли воды, происходило полное

превращение исходных компонентов в соответствующую соль. В случаях 9 и 11 после совместного растирания в присутствии воды конечный образец представлял собой смесь дикарбоновой кислоты, аминокислот и соли. Монокристалльные данные для случая 14 на данный момент являются предварительными, поэтому порошкограмма, полученная для продукта растирания DL-норвалина с малеиновой кислотой в присутствии воды, была сопоставлена только с порошкограммами исходных компонентов.

Для порошков первых 6 систем были записаны ДСК кривые, а также ИК спектры. ИК спектры были получены от порошков смешанных кристаллов, малеиновой кислоты, L-цистеина, DL-цистеина, DL-тирозина, L-норвалина, L-триптофана и L-норлейцина. ИК спектры от смесей, полученных при совместном растирании аминокислоты с малеиновой кислотой, были сопоставлены с ИК спектрами от соответствующей аминокислоты и малеиновой кислоты (Приложение 2) и установлено, что эти спектры принадлежат разным соединениям. Порошковые дифрактограммы от образцов первых 6 систем, полученных таким же образом, как и для ИК спектроскопии, сравнивались с расчетными дифрактограммами аминокислот и порошковой дифрактограммой, полученной нами от порошка малеиновой кислоты (Приложение 1). Результаты сравнения порошковых дифрактограмм от новых соединений с дифрактограммами аминокислот и малеиновой кислоты показали, что либо большая часть порошка, либо весь исследуемый порошок представляет собой новую фазу. Возможно, в системах 1, 3, 4, и 6 (Приложение 1) присутствуют следовые количества малеиновой кислоты и соответствующей аминокислоты. Порошкограммы, полученные от соединений, образовавшихся в результате растирания L-цистеина с малеиновой кислотой и DL-цистеина с малеиновой кислотой, практически идентичны (Рисунок 4). Скорее всего, в системе «DL-цистеин (1) + малеиновая кислота (1)» было обнаружено сразу же две соли: содержащие L-цистеин и малеиновую кислоту или D-цистеин и малеиновую кислоту. Порошкограммы, ИК спектры и ДСК кривые для солей,

содержащих L-цистеин и малеиновую кислоту или D-цистеин и малеиновую кислоту, а также

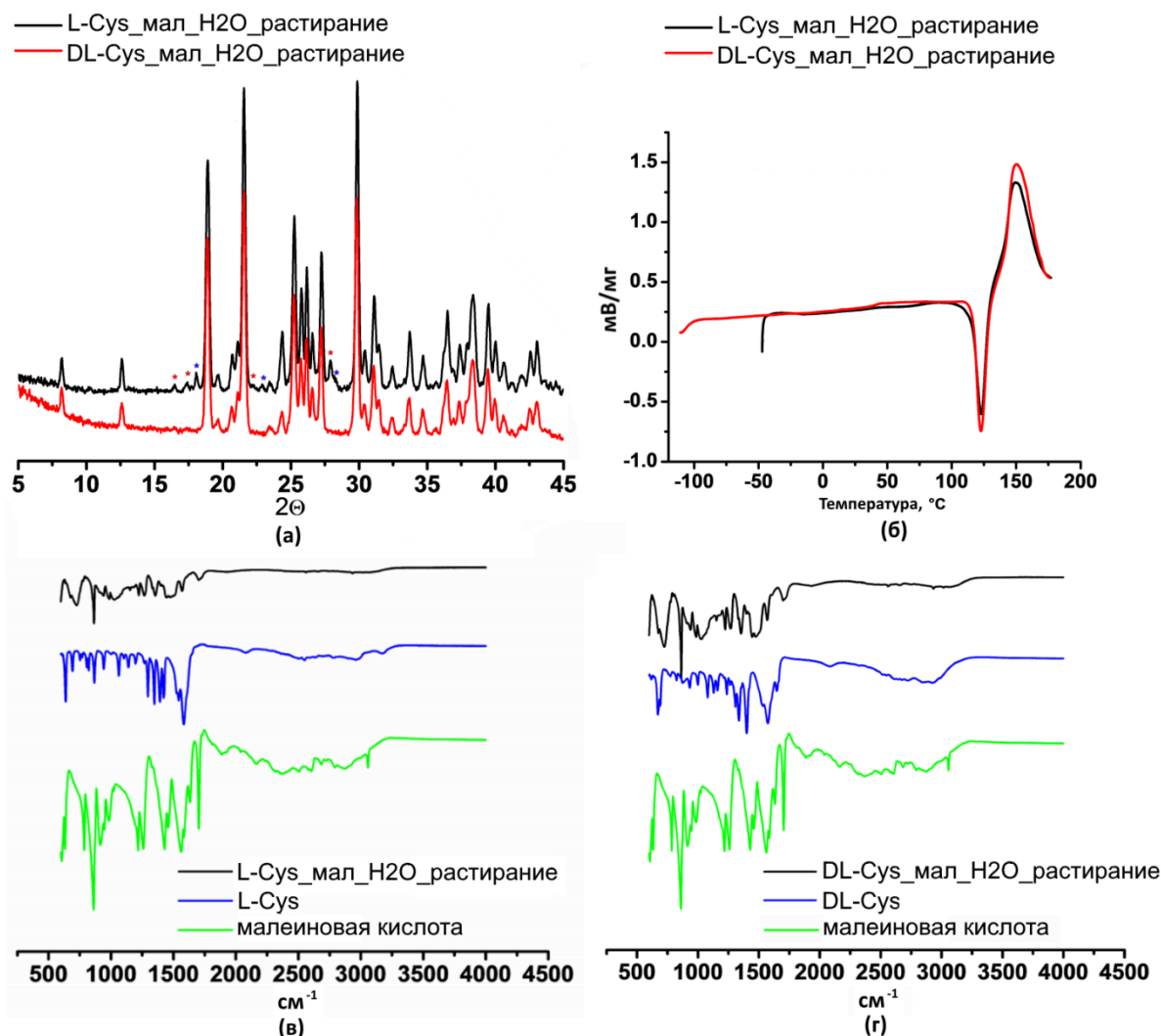


Рисунок 4. Порошковые дифрактограммы (а), кривые ДСК (б) и ИК спектры (в, г), полученные от соединений, образовавшихся в результате совместного растирания L-цистеина с малеиновой кислотой и DL-цистеина с малеиновой кислотой. На рисунке (а) на дифрактограмме от образца, полученного при совместном растирании L-цистеина с малеиновой кислотой; красными звездочками отмечены пики, принадлежащие малеиновой кислоте, а синими - L-цистеину

смеси этих солей должны быть идентичными, что и наблюдается в эксперименте. Таким образом, можно предположить, что при сокристаллизации DL-цистеина и малеиновой кислоты происходит образование соли, содержащей анионы малеиновой кислоты и катионы L-цистеина и D-цистеина, с последующим её разложением на соли, содержащие малеиновую

кислоту и либо L-, либо D-цистеин. Альтернативно, возможно образование сразу двух солей, содержащих малеиновую кислоту и один из изомеров цистеина. Ранее, подобное явление было зафиксировано в системе «DL-аланин (1) + малеиновая кислота (1)», на основании чего был зарегистрирован патент, описывающий методику разделения рацемического аланина на L- и D-изомеры аланина [145]. Отличие системы, содержащей аланин, от изучавшейся нами системы, содержащей цистеин, состоит в том, что кристаллы кислого малеата L-аланиния хорошо растут, в то время как в системах «L-цистеин (1) + малеиновая кислота (1)», «DL-цистеин (1) + малеиновая кислота (1)» монокристаллов пока получить не удалось. При добавлении воды к порошкам этих соединений образуются устойчивые сиропообразные субстанции, которые остаются в таком состоянии несколько месяцев, причем добавление в каплю исходного порошка в качестве затравки не вызывает начала процесса кристаллизации.

Соединения, образовавшиеся в системах «L-цистеин (1) + малеиновая кислота (1)» и «DL-цистеин (1) + малеиновая кислота (1)» при растирании в ступке с небольшим количеством воды, были исследованы методом ДСК. Как и ожидалось, ДСК кривые от порошков этих соединений почти идентичны. В обоих случаях ДСК кривые иллюстрируют наличие экзотермического эффекта при температуре примерно 110 °С, а затем эндотермического превращения примерно при температуре 130 °С. Температура плавления малеиновой кислоты 139-140 °С [146], температуры разложения L-цистеина 220 °С (данные взяты с URL: <http://www.chemnet.com/cas/supplier.cgi?exact=dict&terms=52-90-4>), а DL-цистеина 225 °С (данные взяты с URL: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.574.html>). Возможно, при температуре 110 °С происходит кристаллизация части соли, которая до этого была в аморфном состоянии, а затем происходит плавление этой соли. Добавление еще большего количества воды, которое мы совершали для получения монокристаллов, еще сильнее аморфизует систему, переводя ее в сиропообразное состояние. Возможно, кристаллы соли цистеина с малеиновой кислотой удастся получить при

температурах, значительно превышающих комнатную температуру. Превращения, вызванные повышением температуры в системах «L-цистеин (1) + малеиновая кислота (1)» и «DL-цистеин (1) + малеиновая кислота (1)», требуют дальнейших исследований. Что касается поведения системы «DL-тирозин (1) + малеиновая кислота (1)», то, скорее всего, происходит плавление соединения DL-тирозина с малеиновой кислотой, поскольку температура разложения DL-тирозина составляет 316 °С [146], а температура эндотермического превращения в этой системе ниже температуры разложения DL-тирозина, но выше температуры плавления малеиновой кислоты. В системах 4, 5, 6 при повышении температуры наблюдаются эндотермические эффекты, которые, скорее всего, соответствуют эвтектическому плавлению аминокислот с малеиновой кислотой, причем в этих расплавах могут происходить и другие эндотермические превращения.

3.2 Получение монокристаллов фаз, найденных в результате скрининга

Метод медленного испарения растворителя, на первый взгляд, очень прост, однако он требует большого количества реагентов, и каждый эксперимент может занимать больше недели. Нередко в результате наблюдается образование поликристаллов, которые сильно прилипают к поверхности кристаллизатора, что приводит к их разрушению во время процесса пробоподготовки. Таким образом, процесс отбора кристаллов занимает много времени и часто заканчивается неудачей. Для того чтобы сократить время и расход реактивов, необходимых для кристаллизации, было решено получать кристаллы из капли, как это принято, например, в белковой кристаллографии [57]. Необходимо отметить, что эксперименты по кристаллизации белка организованы таким образом, что пересыщение достигается за счет диффузии молекул осадителя в каплю с раствором белка. В наших экспериментах достижение пересыщения раствора создавалось за счет испарения воды. На поверхности стекла капля сильно растекается, в результате чего через некоторое время после

испарения части воды стекло покрывается тонкой пленкой пересыщенного раствора, что приводит к образованию поликристаллов (Рисунок 5).

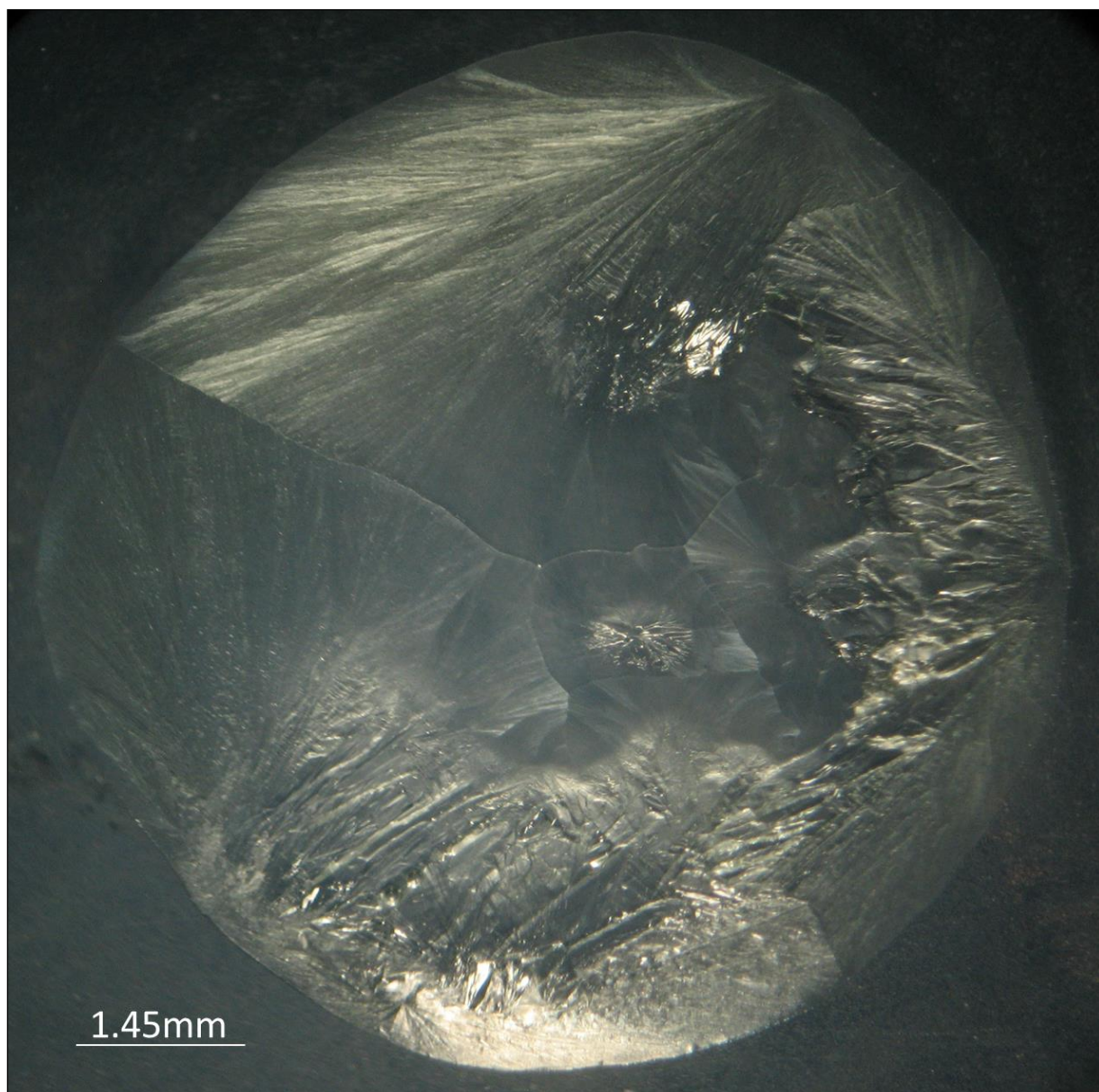


Рисунок 5. Пример поликристаллов, вырастающих в капле на стекле из пересыщенного раствора

Для того чтобы уменьшить смачиваемость стекла (сделать каплю более «сферичной»), мы обрабатывали его поверхность различными веществами. Наилучшие результаты были получены модификацией поверхности стекла парафильмом и парафином (Рисунок 6).

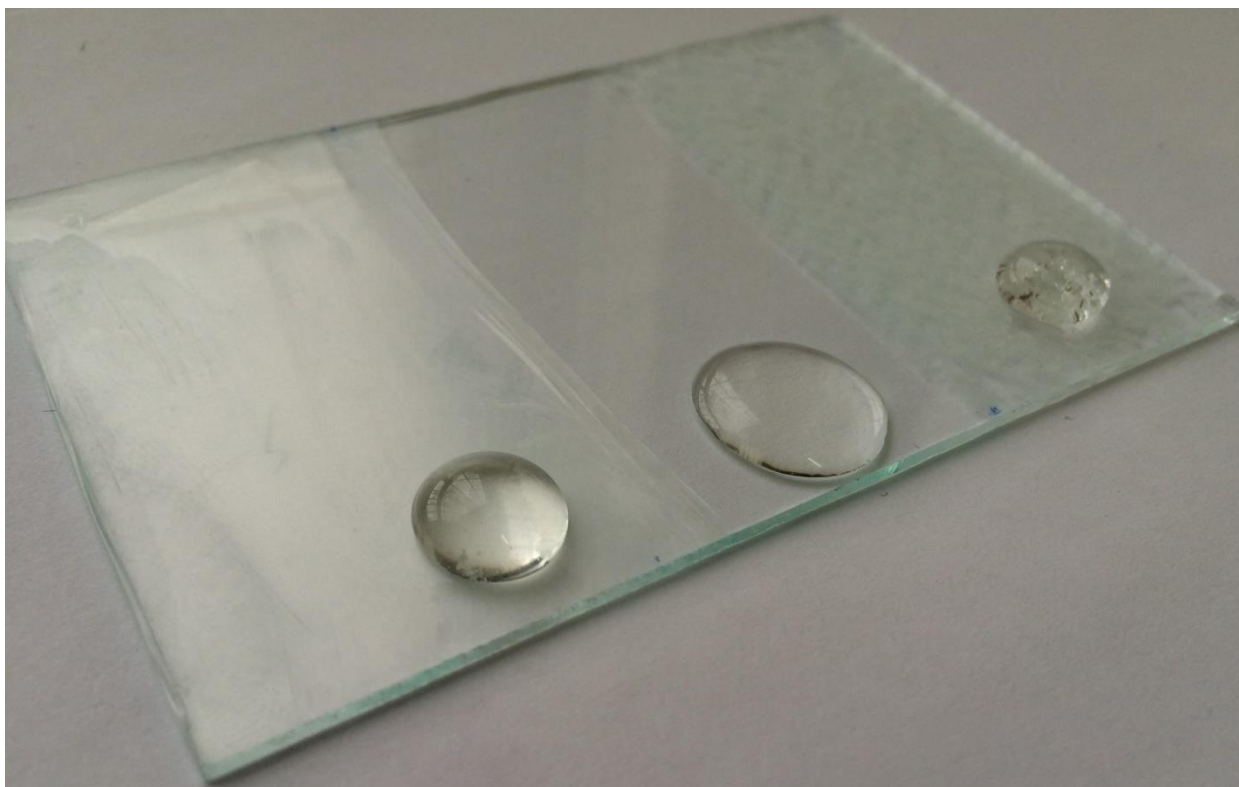


Рисунок 6. Капли объемом 200 мкл на предметном стекле, модифицированном парафильмом (капля слева), без модификации (капля посередине) и парафином (капля справа). На фотографии отчетливо видно, что капли поверхности парафильма и на поверхности парафина более «сферичны», чем капля на поверхности стекла

Общеизвестно, что для зарождения ядер нуклеации требуется большой уровень пересыщения. Для роста уже зародившихся кристаллов, напротив, большой уровень пересыщения вреден. Поэтому для получения хороших кристаллов было принято решение разделить эти два процесса и переносить ядра нуклеации из капель с высоким уровнем пересыщения в капли с низким уровнем пересыщения, используя процедуру «streak seeding» [86]. Сначала мы получали поликристаллы необходимого нам соединения из капли на стекле (назовем это каплей 1) при сильном пересыщении раствора без начала спонтанной кристаллизации, используя для инициирования процесса образования поликристаллов порошки исследуемой фазы, полученные в ходе предварительного скрининга. Затем капли с раствором того же соединения «садили» на модифицированную (чаще всего парафином или

парафильмом) поверхность стекла (капля 2). Через небольшой промежуток времени мы дотрагивались до кристаллов из капли 1 и проводили иглой по поверхности капли 2. Если раствор в капле был ненасыщенным, то ядра нуклеации просто растворялись, в этом случае, мы повторяли процедуру «streak seeding» (снова переносили микрокристаллы из капли 1 в каплю 2) через небольшой промежуток времени, когда в результате испарения концентрация целевого вещества увеличивалась до необходимого для роста кристаллов уровня. Если процедура «streak seeding» сработала, в капле 2 сначала на поверхности образовывались отдельные кристаллы (Рисунок 7 левая фотография), которые, со временем увеличиваясь в размерах, опускались на дно или оставались в толще капли (Рисунок 7 правая фотография). Таким образом, кристаллы, выросшие в результате использования техники «streak seeding», либо вообще не закреплялись на поверхности подложки, на которой находилась капля, либо отделялись от неё намного проще, чем в стандартной процедуре выращивания кристаллов

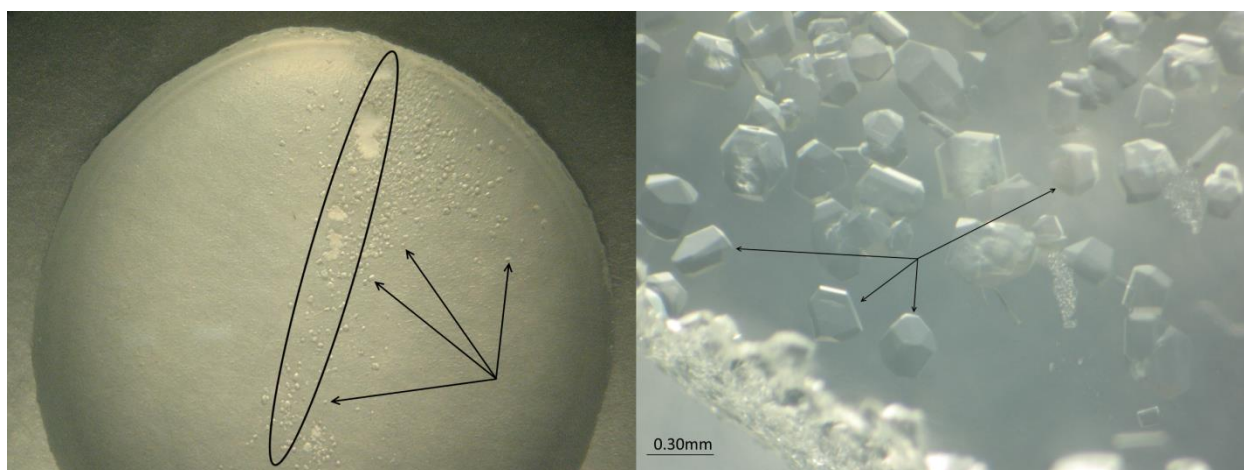


Рисунок 7. Фотографии небольших кристаллов в начале роста (слева) и уже выросших кристаллов (справа) сокристалла L-Ser-L-asc. Линия «streak seeding»'а выделена овалом на левом рисунке

методом медленного испарения растворителя. Это свойство позволяет заметно уменьшить время, необходимое для приготовления хороших кристаллов. Еще одним достоинством использования техники «streak seeding» является то, что в результате растут хорошо ограненные, отдельно лежащие кристаллы, что также облегчает процесс пробоподготовки и

является большим плюсом для исследований кристаллов методом поляризационной КР спектроскопии. Используя данный подход, возможно наблюдать за размером растущих кристаллов в микроскоп, что позволяет регулировать размер полученных кристаллов. Это можно использовать для получения кристаллов необходимых размеров, например, для исследования в ячейках высокого давления. Бывают случаи, когда в капле 2 наблюдаются кристаллы, образовавшиеся в результате спонтанного роста. Размер этих кристаллов, обычно больше, чем кристаллов, полученных методом «streak seeding», однако такие кристаллы сильнее прикреплены к поверхности, на которой находится капля, чем кристаллы, полученные в результате использования затравочных техник.

Одним из важных шагов в любых монокристалльных исследованиях является извлечение кристаллов из капли. Основными задачами данного этапа являются сохранение целостности кристалла и предотвращение образования роста новых кристаллов на поверхности извлекаемого кристалла. Из капли кристалл можно извлечь, используя специальные инструменты, либо просто удалив маточный раствор. Довольно часто кристаллы органических молекул очень хрупкие и плохо переносят различные механические воздействия. В таких случаях, для извлечения кристаллов из капли лучше всего использовать нейлоновые петли, которыми удобно проводить различные манипуляции с кристаллом. В наших экспериментах довольно часто наблюдалась ситуация, когда при увеличении концентрации растворов, содержащих аминокислоты с дикарбоновыми кислотами, вязкость раствора увеличивалась, что усложняло процесс пробоподготовки. Поэтому инициирование роста кристаллов при небольшом пересыщении облегчало нам задачу подготовки проб. В приведенном примере, смешанные кристаллы **L-Ser_L-asc** устойчивы к механическим воздействиям, поэтому мы удаляли маточный раствор механической пипеткой (дозатором) (Рисунок 8 левая фотография), затем как можно быстрее осушали грани кристаллов фильтровальной бумагой (Рисунок 8 правая фотография). В некоторых экспериментах для

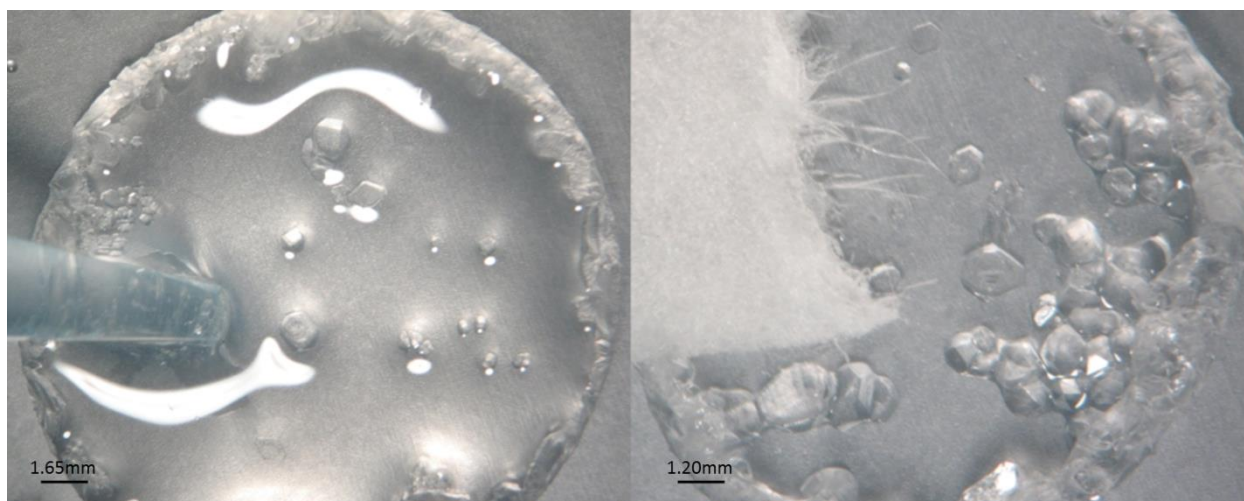


Рисунок 8. Удаление маточного раствора механической пипеткой (слева), удаление остатков раствора с граней кристаллов фильтровальной бумагой (справа)

уменьшения вязкости маточного раствора в каплю с кристаллами мы добавляли небольшое количество исходного раствора, перемешивали, удаляли полученную смесь дозатором, промокали кристаллы фильтровальной бумагой. Еще одним способом предотвращения образования микрокристаллов на поверхности образца, является помещение целевого кристалла в масло (не осушая грани фильтровальной бумагой, или капнув небольшое количество масла на кристалл, сразу же после удаления маточного раствора). Этот вариант подходит для дифракционных монокристалльных экспериментов, в том числе - при различных температурах, но не подходит для приготовления кристаллов, которые будут исследоваться методами КР-спектроскопии, поскольку масло в результате флюоресценции дает большой фон в записанных КР-спектрах.

Используя описанные выше приемы, удалось получить монокристаллы для следующих из найденных в результате скрининга фаз:

L-серин (1) + малеиновая кислота (1) – кислый малеат L-сериния **L-SerH⁺_M⁻**,

DL-серин (1) + малеиновая кислота (1) – кислый малеат DL-сериния **DL-SerH⁺_M⁻**,

L-серин (1) + щавелевая кислота (1) – дигидрат оксалата бис(L-сериния)
(L-SerH⁺)₂_oxal_H₂O,

L-валин (1) + малеиновая кислота (1) – кислый малеат L-валиния **L-ValH⁺_M** ,

L-изолейцин (1) + малеиновая кислота (1) – кислый малеат L-изолейциния полугидрат
(L-IleH⁺_M)₂_H₂O,

L-лейцин (1) + малеиновая кислота (1) – кислый малеат L-лейциния **(L-LeuH⁺_M)₃**

L-норвалин (2) + малеиновая кислота (1) –кислый малеат L-норвалиния L-норвалина
L-Nva_L-NvaH⁺_M

DL-норвалин (1) + малеиновая кислота (1) – кислый малеат DL-норвалиния **DL-NvaH⁺_M**

Кроме перечисленных выше соединений, были получены монокристаллы L-изолейцина, L-валина, L-аскорбиновой кислоты, малеиновой кислоты и сокристалл **L-Ser_L-asc**, необходимость в которых возникла в процессе работы. Пожалуй, наиболее сильный эффект описанные модификации метода медленного испарения дают для получения хорошо ограненных кристаллов **L-Ser_L-asc** и кристаллов L-аскорбиновой кислоты. Впервые кристаллы **L-Ser_L-asc** были получены в течение нескольких дней в инертной атмосфере [120], поскольку при кристаллизации на воздухе происходит медленное окисление L-аскорбиновой кислоты. Нами был воспроизведен этот эксперимент, однако кристаллы **L-Ser_L-asc** сильно прилипли к поверхности бюкса, и для дальнейших исследований можно было отобрать только осколки кристаллов. Использование капли уменьшает время, необходимое для кристаллизации, внесение затравок в насыщенный раствор позволяет получить хорошо ограненные кристаллы, а использование подложки из PARAFILM'а или парафина уменьшает адгезию кристаллов к поверхности. Так как весь процесс проводится под микроскопом, то возможно в любой момент остановить рост кристаллов и получить образцы требуемого размера.

Монокристаллы **L-Nva_L-NvaH⁺_M** были впервые получены добавлением воды к соединению, образовавшемуся при совместном растирании L-норвалина и малеиновой

кислоты в соотношении 1:1. Эти же кристаллы успешно выросли из раствора, содержащего 2 части L-норвалина и одну часть малеиновой кислоты. Получить монокристаллы соединения, содержащего L-норвалин и малеиновую кислоту в соотношении 1:1, на данный момент не удалось. Все попытки приводили к получению монокристаллов $L-Nva_L-NvaH^+_M$. Таким образом, можно предположить, что образование кристаллов $L-Nva_L-NvaH^+_M$ при кристаллизации из водного раствора термодинамически наиболее выгодно.

Ранее в нашей группе были проделаны эксперименты по совместной механической обработке щавелевой кислоты с L-серином [121]. Они заключались в том, что щавелевая кислота совместно механически обрабатывалась с L-серином без воды и с небольшим количеством воды. В первом случае образовывалась неизвестная фаза I, во втором – неизвестная фаза II. Выращенные в нашей работе методом медленного испарения растворителя кристаллы в эксперименте по сокристаллизации щавелевой кислоты с L-серином позволили провести монокристалльный дифракционный эксперимент, расшифровать кристаллическую структуру и показать, что неизвестная фаза II представляла собой структуру $(L-SerH^+)_2_oxal_H_2O$. Кроме того, мы обратили внимание что, в литературе представлено довольно много структур смешанных кристаллов аминокислот с малеиновой кислотой, причем известны структуры как с L-аминокислотами, так и с рацемическими аминокислотами. Поэтому был сделан акцент на получении смешанных кристаллов аминокислот именно с этой дикарбоновой кислотой.

При выборе пар «аминокислота – дикарбоновая кислота» мы отдавали большее предпочтение хиральным аминокислотам, поскольку ожидали, что в случае успешной сокристаллизации конечная структура будет нецентросимметричной, что важно для наличия эффекта ГВГ.

3.3 Расшифровка, уточнение и анализ кристаллических структур полученных соединений (при нормальных условиях)

В результате применения описанных выше модификаций метода медленного испарения были получены монокристаллы и расшифрованы структуры для 8 из 14 обнаруженных в результате скрининга новых соединений. Кристаллографические параметры, параметры сбора данных, расшифровки структур для соединений **L-SerH⁺_M⁻**, **DL-SerH⁺_M⁻**, **(L-SerH⁺)₂_oxal_2H₂O** и **L-ValH⁺_M⁻** приведены в таблице 6, для соединений **(L-LeuH⁺_M⁻)₃**, **(L-IleH⁺_M⁻)₂_H₂O**, **L-Nva_L-NvaH⁺_M⁻** и **DL-NvaH⁺_M⁻** – в таблице 7.

Таблица 6. Кристаллографические параметры, параметры сбора данных, расшифровки и уточнения впервые расшифрованных в работе структур **L-SerH⁺_M⁻**, **DL-SerH⁺_M⁻**, **(L-SerH⁺)₂_oxal_2H₂O** и **L-ValH⁺_M⁻**

| Структура | L-SerH⁺_M⁻ | DL-SerH⁺_M⁻ | (L-SerH⁺)₂_oxal_2H₂O | L-ValH⁺_M⁻ |
|--|---|--|---|--|
| Кристаллографические данные | | | | |
| Химическая формула | C ₃ H ₈ NO ₃ ⁺ · C ₄ H ₃ O ₄ ⁻ | C ₃ H ₈ NO ₃ ⁺ ·C ₄ H ₃ O ₄ ⁻ | 2(C ₃ H ₈ NO ₃ ⁺)· C ₂ O ₄ ²⁻ ·2(H ₂ O) | C ₅ H ₁₂ NO ₂ ⁺ · C ₄ H ₃ O ₄ ⁻ |
| <i>M_r</i> | 221.17 | 221.17 | 336.26 | 233.22 |
| Сингония, ПГС | Моноклинная, <i>P2₁</i> | Триклинная, <i>P⁻1</i> | Моноклинная, <i>P2₁</i> | Моноклинная, <i>P2₁</i> |
| <i>a, b, c</i> (Å) | 6.9527 (11), 6.5631 (10), 10.4284 (19) | 5.9168 (19), 8.997 (3), 9.399 (3) | 4.8734 (3), 11.9229 (8), 12.4769 (9) | 5.7793 (8), 7.5974 (11), 12.9136 (17) |
| α, β, γ (°) | 90, 97.094 (14), 90 | 79.08 (3), 75.51 (2), 86.61 (3) | 90, 91.981 (7), 90 | 90, 93.13 (1), 90 |
| <i>V</i> (Å ³) | 472.22 (13) | 475.6 (3) | 724.53 (8) | 566.16 (14) |
| <i>Z</i> | 2 | 2 | 2 | 2 |
| <i>D_x</i> (г см ⁻³) | 1.555 | 1.544 | 1.541 | 1.368 |
| μ (мм ⁻¹) | 0.14 | 0.14 | 0.15 | 0.12 |

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| Размер кристалла (мм) | 0.3 × 0.25 × 0.1 | 0.35 × 0.2 × 0.15 | ×× | 0.3 × 0.2 × 0.1 |
| Сбор данных | | | | |
| Дифрактометр | STOE IPDS II | STOE IPDS II | Xcalibur, Ruby, Gemini ultra дифрактометр | STOE IPDS II |
| Учет поглощения | – | – | – | – |
| T_{\min}, T_{\max} | – | – | – | – |
| Число измеренных, независимых и наблюдаемых $[I > 2\sigma(I)]$ рефлексов | 3648, 1364, 1119 | 5226, 2540, 1439 | 4666, 2657, 1628 | 3587, 2276, 1193 |
| R_{int} | 0.027 | 0.037 | 0.059 | 0.045 |
| $(\sin \theta/\lambda)_{\max} (\text{Å}^{-1})$ | 0.685 | 0.686 | 0.602 | 0.625 |
| h k l | $h = -9 \rightarrow 9,$ $k = -8 \rightarrow 8,$ $l = -14 \rightarrow 12$ | $h = -7 \rightarrow 8,$ $k = -12 \rightarrow 12,$ $l = -11 \rightarrow 12$ | $h = -4 \rightarrow 5,$ $k = -14 \rightarrow 14,$ $l = -15 \rightarrow 14$ | $h = -5 \rightarrow 7,$ $k = -9 \rightarrow 9,$ $l = -16 \rightarrow 16$ |
| Уточнение | | | | |
| $R[F^2 > 2\sigma(F^2)], wR(F^2), S$ | 0.039, 0.071, | 0.053, 0.129, | 0.061, 0.100, | 0.040, 0.065, |
| | 0.94 | 0.97 | 1.01 | 0.77 |
| Число рефлексов в уточнении | 2508 | 2540 | 2657 | 2276 |
| Число параметров | 168 | 168 | 206 | 150 |
| Число ограничений | 1 | 0 | 1 | 1 |
| Уточнение атомов водорода | В модели «наездника» | часть водородов уточнялась в модели «наездника», часть - свободно | В модели «наездника» | В модели «наездника» |
| $\Delta\rho_{\max}, \Delta\rho_{\min} (e \text{ Å}^{-3})$ | 0.17, -0.15 | 0.18, -0.21 | 0.22, -0.24 | 0.13, -0.16 |

Данные для всех соединений были получены при комнатной температуре, с использованием $\text{Mo K}\alpha$ излучения.

Таблица 7. Кристаллографические параметры, параметры сбора данных, расшифровки и уточнения впервые расшифрованных в работе структур L-SerH⁺_M, DL-SerH⁺_M, (L-SerH⁺)₂_oxal_2H₂O и L-ValH⁺_M

| Химическая формула | (L-LeuH ⁺ _M) ₃ | (L-PheH ⁺ _M) ₂ _H ₂ O | L-Nva_L- NvaH ⁺ _M | DL-NvaH ⁺ _M |
|--------------------------------------|--|---|---|--|
| Кристаллографические данные | | | | |
| Химическая формула | C ₆ H ₁₄ NO ₂ ⁺ · C ₄ H ₃ O ₄ ⁻ | C ₆ H ₁₄ NO ₂ ⁺ · C ₄ H ₃ O ₄ ⁻ ·0.5H ₂ O | C ₅ H ₁₁ NO ₂ ⁺ · C ₄ H ₃ O ₄ ⁻ ·C ₅ H ₁₂ NO ₂ | C ₅ H ₁₂ NO ₂ ⁺ · C ₄ H ₃ O ₄ ⁻ |
| M _r | 247.24 | 256.26 | 350.37 | 233.22 |
| Сингония, ПГС | Моноклинная, C2 | Моноклинная, P2 ₁ | Моноклинная, P2 ₁ | Моноклинная, C2/c |
| a, b, c (Å) | 21.7231 (19), 5.6603 (4), 32.075 (3) | 11.5217 (9), 5.9974 (3), 19.3426 (12) | 12.2269 (6), 5.30779 (17), 15.4678 (6) | 19.605 (3), 5.6188 (3), 23.6247 (17) |
| α, β, γ (°) | 90, 98.950 (8), 90 | 90, 95.848 (6), 90 | 90, 113.055 (5), 90 | 90, 108.268 (11), 90 |
| V (Å ³) | 3895.8 (6) | 1329.62 (15) | 923.65 (7) | 2471.3 (4) |
| Z | 12 | 4 | 2 | 8 |
| D _x (г см ⁻³) | 1.265 | 1.280 | 1.260 | 1.254 |
| μ (мм ⁻¹) | 0.11 | 0.11 | 0.10 | 0.11 |
| Размер кристалла (мм) | 2.5 × 0.05 × 0.05 | 0.25 × 0.1 × 0.05 | 0.5 × 0.13 × 0.05 | 0.25 × 0.15 × 0.1 |
| Сбор данных | | | | |
| Дифрактометр | Xcalibur, Ruby, Gemini ultra | Xcalibur, Ruby, Gemini ultra | Xcalibur, Ruby, Gemini ultra | Xcalibur, Ruby, Gemini ultra |
| Учет поглощения | Multi-scan (CrysAlis PRO; Agilent, 2014) | Multi-scan (CrysAlis PRO; Agilent, 2014) | Multi-scan (CrysAlis PRO; Agilent, 2014) | Multi-scan (CrysAlis PRO; Agilent, 2014) |
| T _{min} , T _{max} | 0.345, 1.000 | 0.949, 1.000 | 0.900, 1.000 | 0.873, 1.000 |
| Число измеренных, | 24642, 7940, | 17017, 5459, | 5895, 3014, | 12859, 2189, |

| | | | | |
|--|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| независимых наблюдаемых [I > 2>(I)] рефлексов | и 2843 | 3452 | 2642 | 1677 |
| R_{int} | 0.182 | 0.069 | 0.022 | 0.075 |
| $(\sin \theta/\lambda)_{\text{max}} (\text{\AA}^{-1})$ | 0.625 | 0.625 | 0.625 | 0.595 |
| h | $h = -26 \rightarrow 26,$ | $h = -14 \rightarrow 14,$ | $h = -15 \rightarrow 15,$ | $h = -23 \rightarrow 23,$ |
| k | $k = -7 \rightarrow 7,$ | $k = -7 \rightarrow 7,$ | $k = -6 \rightarrow 5,$ | $k = -6 \rightarrow 6,$ |
| l | $l = -40 \rightarrow 40$ | $l = -24 \rightarrow 24$ | $l = -19 \rightarrow 19$ | $l = -28 \rightarrow 28$ |
| Уточнение | | | | |
| $R[F^2 > 2\sigma(F^2)], wR(F^2),$ | 0.087, 0.162, | 0.064, 0.118, | 0.048, 0.114, | 0.087, 0.213, |
| S | 0.94 | 1.04 | 1.08 | 1.25 |
| Число рефлексов в уточнении | 7940 | 5459 | 3014 | 2189 |
| Число параметров | 474 | 329 | 262 | 149 |
| Число ограничений | 1 | 1 | 59 | 0 |
| Уточнение атомов водорода | В модели «наездника» | В модели «наездника» | В модели «наездника» | В модели «наездника» |
| $\Delta\rho_{\text{max}}, \Delta\rho_{\text{min}} (\text{e \AA}^{-3})$ | 0.17, -0.22 | 0.15, -0.14 | 0.29, -0.23 | 0.35, -0.29 |

Данные для всех соединений были получены при комнатной температуре, с использованием Mo K α излучения.

Схематичное изображение молекул независимой части элементарной ячейки для **L-SerH⁺_M**, **DL-SerH⁺_M** **L-ValH⁺_M** (**L-LeuH⁺_M**)₃ **DL-NvaH⁺_M**- приведено на рисунке 9 а, для структуры (**L-PheH⁺_M**)₂ **H₂O** – на рисунке 9 б, для структуры **L-Nva_L-NvaH⁺_M** – на рисунке 9 с, (**L-SerH⁺**)₂ **_oxal_2H₂O** – на рисунке 10 а, и для известной ранее структуры **L-Ser_L-asc** – на рисунке 10 б. Во всех расшифрованных впервые в работе структурах в виде катиона находится аминокислота, а в виде аниона – малеат-анион. Поэтому эти структуры можно охарактеризовать как соли.

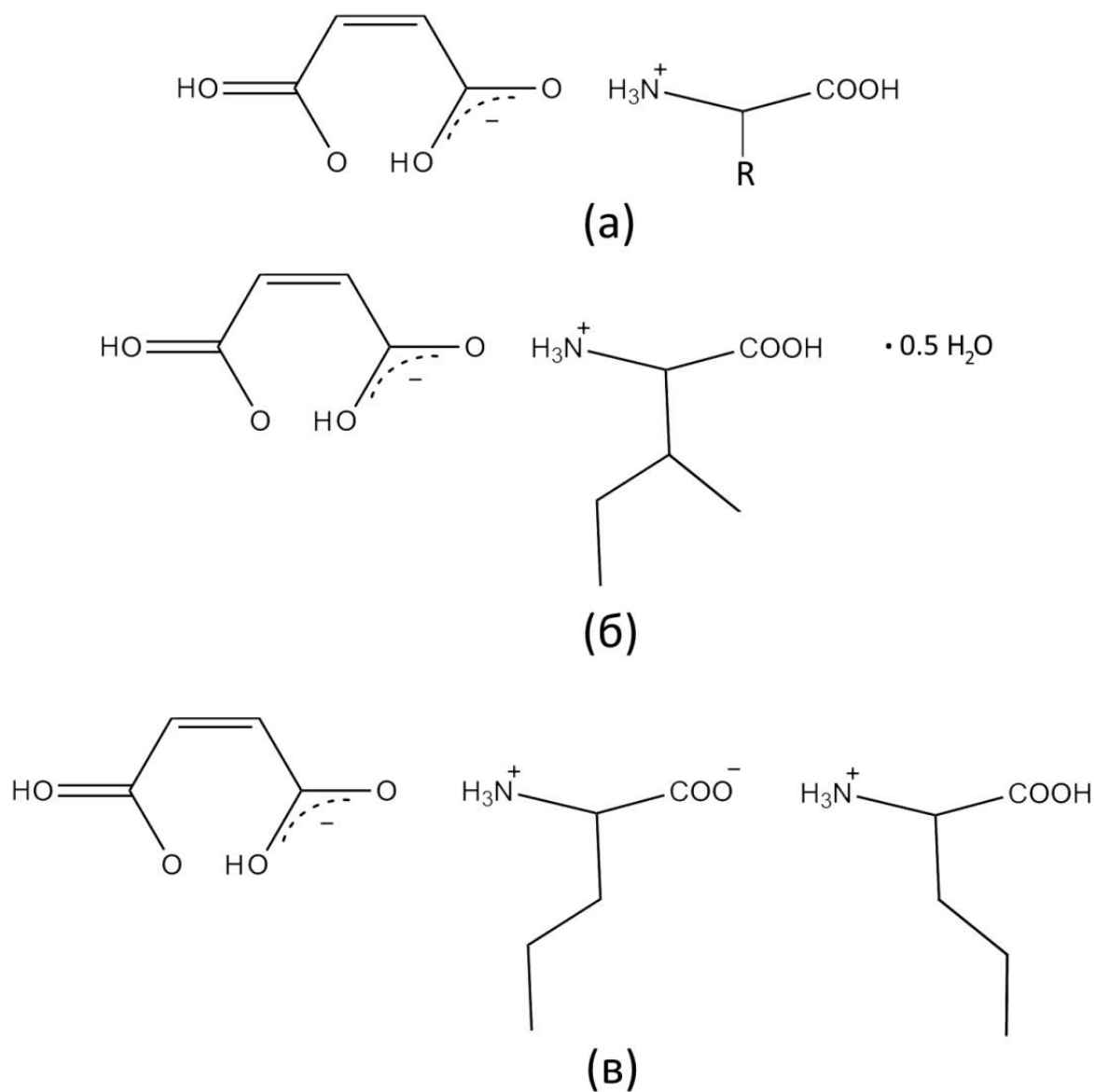


Рисунок 9. Схематичное изображение молекул независимых частей структур: (a) L-SerH⁺ M⁻ (R=-CH₂OH), DL-SerH⁺ M⁻ (R=-CH₂OH), L-ValH⁺ M⁻ (R=-CH(CH₃)CH₃), (L-LeuH⁺ M⁻)₃ (R=-CH₂CH(CH₃)CH₃), DL-NvaH⁺ M⁻ (R=-CH₂CH₂CH₃); (b) (L-IleH⁺ M⁻)₂ · 0.5 H₂O; (c) L-Nva L-NvaH⁺ M⁻

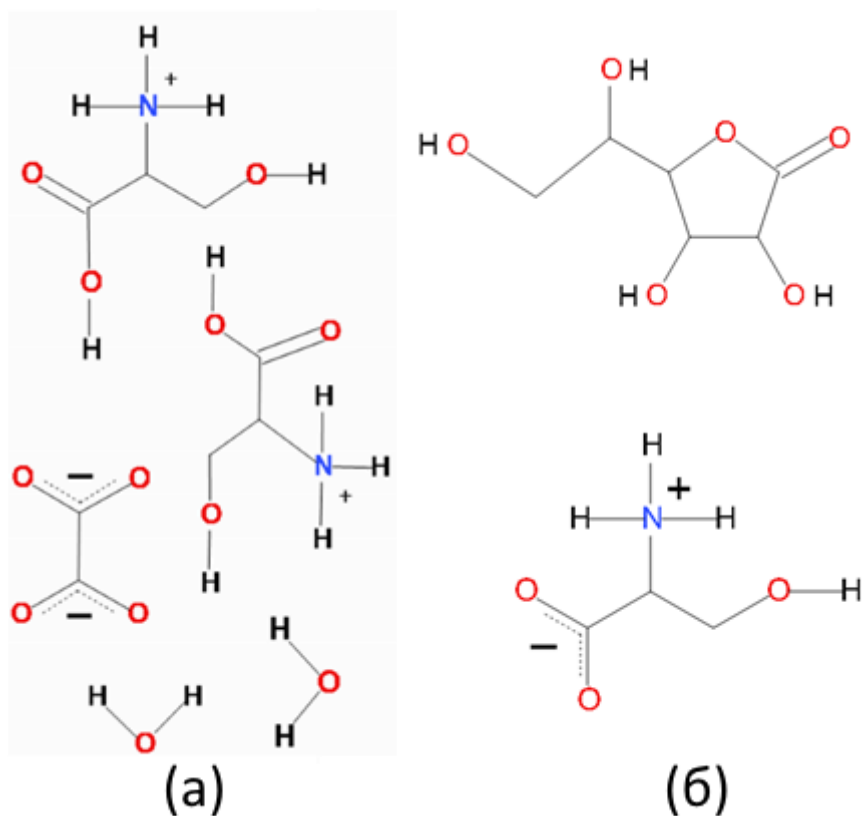


Рисунок 10. Схематичное изображение молекул независимой части структуры $(L\text{-SerH}^+)_2\text{-oxal}_2\text{H}_2\text{O}$ (а) и расшифрованной ранее структуры $L\text{-Ser}_L\text{-asc}$ (б)

В структуре индивидуальной малеиновой кислоты [14] выделяются два мотива. Первым является мотив $S^I_1(2)$, который представляет собой внутримолекулярную водородную $\text{O-H}\cdots\text{O}$ связь. Вторым мотив - это бесконечные цепочки молекул малеиновой кислоты, соединенных водородными связями между карбоксильными группами. Образование солей аминокислот с малеиновой кислотой приводит к разрушению цепочек $C^I_1(7)$, в то время как мотив $S^I_1(2)$, представляющий собой внутримолекулярную связь $\text{O-H}\cdots\text{O}$, сохраняется. Расстояние между атомами кислорода в структуре малеиновой кислоты составляет $2.500(2) \text{ \AA}$ (таблица № глава 4). В расшифрованных малеатах аминокислот эта связь короче, чем в структуре индивидуальной малеиновой кислоты, однако варьируется в зависимости от структуры. Параметры водородных связей для расшифрованных в работе структур приведены в таблицах 8-15.

Таблица 8. Параметры водородных связей в структуре L-SerH⁺_M⁻

| $D-H\cdots A$ | $D-H$ (Å) | $H\cdots A$ (Å) | $D\cdots A$ (Å) | $D-H\cdots A$ (°) |
|-----------------------------------|-----------|-----------------|-----------------|-------------------|
| O1—H1 \cdots O4 ⁱ | 0.82 | 1.71 | 2.5336 (17) | 176.3 |
| O3—H3 \cdots O2 ⁱⁱ | 0.82 (3) | 2.13 (2) | 2.7228 (18) | 129 (2) |
| O7—H7 \cdots O5 | 0.82 | 1.63 | 2.430 (2) | 165.7 |
| N1—H1A \cdots O6 ⁱⁱⁱ | 0.89 | 1.95 | 2.837 (2) | 174.7 |
| N1—H1B \cdots O3 ^{iv} | 0.89 | 2.08 | 2.8395 (19) | 143.0 |
| N1—H1C \cdots O6 ^v | 0.89 | 1.99 | 2.865 (2) | 168.3 |

Коды симметрии: (i) $x-1, y, z$; (ii) $x+1, y, z$; (iii) $x, y, z+1$; (iv) $-x+2, y+1/2, -z+2$; (v) $-x+1, y+1/2, -z+1$.

Таблица 9. Параметры водородных связей в структуре DL-SerH⁺_M⁻

| $D-H\cdots A$ | $D-H$ (Å) | $H\cdots A$ (Å) | $D\cdots A$ (Å) | $D-H\cdots A$ (°) |
|-----------------------------------|-----------|-----------------|-----------------|-------------------|
| O1—H1 \cdots O4 ⁱ | 0.82 | 1.73 | 2.535 (3) | 165.9 |
| O3—H3 \cdots O6 ⁱⁱ | 0.89 (4) | 1.82 (4) | 2.705 (2) | 173 (3) |
| O7—H7 \cdots O5 | 0.82 | 1.64 | 2.459 (2) | 173.3 |
| N1—H1A \cdots O6 ⁱⁱⁱ | 0.89 | 2.09 | 2.900 (3) | 151.5 |
| N1—H1B \cdots O3 ⁱⁱⁱ | 0.89 | 1.91 | 2.799 (3) | 174.6 |
| N1—H1C \cdots O5 ^{iv} | 0.89 | 2.00 | 2.833 (2) | 156.1 |

Коды симметрии: (i) $-x, -y+1, -z+1$; (ii) $x-1, y, z$; (iii) $-x+1, -y+2, -z$; (iv) $x, y+1, z$.

Таблица 10. Параметры водородных связей в структуре (L-SerH⁺)₂_oxal_H₂O

| $D-H\cdots A$ | $D-H$ (Å) | $H\cdots A$ (Å) | $D\cdots A$ (Å) | $D-H\cdots A$ (°) |
|-----------------------------------|-----------|-----------------|-----------------|-------------------|
| O31—H31 \cdots O5 | 0.82 | 1.89 | 2.701 (7) | 172.4 |
| O1—H1 \cdots O7 ⁱ | 0.82 | 1.68 | 2.497 (6) | 177.0 |
| O3—H3 \cdots O4 ⁱⁱ | 0.82 | 2.07 | 2.855 (8) | 159.2 |
| N1—H1A \cdots O6 ⁱⁱⁱ | 0.89 | 1.91 | 2.794 (7) | 176.0 |
| N1—H1B \cdots O9 ⁱⁱⁱ | 0.89 | 1.94 | 2.829 (7) | 174.2 |
| N1—H1C \cdots O6 ⁱⁱ | 0.89 | 2.02 | 2.898 (7) | 170.4 |

| | | | | |
|------------------------------|------|------|-----------|-------|
| O8—H8A···O9 ⁱ | 0.85 | 2.05 | 2.891 (7) | 171.3 |
| O8—H8B···O31 ^{iv} | 0.85 | 1.89 | 2.724 (7) | 165.8 |
| O9—H9A···O8 | 0.85 | 1.93 | 2.777 (8) | 174.0 |
| O9—H9B···O3 ^v | 0.85 | 1.93 | 2.777 (8) | 170.9 |
| O11—H11···O4 ^{vi} | 0.82 | 1.76 | 2.520 (6) | 153.9 |
| N1A—H1AB···O8 ⁱⁱⁱ | 0.89 | 1.92 | 2.809 (7) | 174.3 |
| N1A—H1AC···O5 | 0.89 | 2.33 | 3.171 (8) | 156.7 |
| O31—H31···O5 | 0.82 | 1.89 | 2.701 (7) | 172.4 |

Обозначение операций симметрии: (i) $x-1, y, z$; (ii) $-x, y+1/2, -z+1$; (iii) $-x+1, y+1/2, -z+1$; (iv) $x, y, z-1$; (v) $x+1, y, z$; (vi) $-x, y+1/2, -z+2$.

Таблица 11. Параметры водородных связей в структуре L-VaH⁺_M⁻

| $D-H\cdots A$ | $D-H$ (Å) | $H\cdots A$ (Å) | $D\cdots A$ (Å) | $D-H\cdots A$ (°) |
|----------------------------|-----------|-----------------|-----------------|-------------------|
| O1—H1···O3 ⁱ | 0.82 | 1.76 | 2.569 (3) | 168.9 |
| O6—H6···O4 | 0.82 | 1.67 | 2.485 (4) | 175.4 |
| N1—H1A···O3 ⁱⁱ | 0.89 | 2.16 | 2.909 (4) | 141.1 |
| N1—H1B···O4 ⁱⁱⁱ | 0.89 | 1.96 | 2.819 (4) | 161.4 |
| N1—H1C···O5 | 0.89 | 1.94 | 2.770 (4) | 154.0 |

Обозначение операций симметрии: (i) $x, y, z-1$; (ii) $-x, y+1/2, -z+2$; (iii) $-x+1, y+1/2, -z+2$

Таблица 12. Параметры водородных связей в структуре L-Nva_L-NvaH⁺_M⁻

| $D-H\cdots A$ | $D-H$ | $H\cdots A$ | $D\cdots A$ | $D-H\cdots A$ |
|---------------------------|-------|-------------|-------------|---------------|
| N2—H2B···O2 | 0.89 | 1.93 | 2.794 (3) | 163.0 |
| N2—H2C···O5 ⁱ | 0.89 | 2.12 | 3.009 (4) | 172.3 |
| O1—H1···O11 ⁱⁱ | 0.82 | 1.64 | 2.437 (3) | 164.7 |
| N1—H1B···O21 | 0.89 | 1.99 | 2.847 (3) | 160.9 |
| O6—H6···O4 | 0.82 | 1.61 | 2.425 (4) | 172.2 |

Обозначение операций симметрии: (i) $x, y-1, z$; (ii) $-x+1, y-1/2, -z+2$.

Таблица 13. Параметры водородных связей в структуре DL-NvaH⁺_M⁻

| $D-H\cdots A$ | $D-H$ | $H\cdots A$ | $D\cdots A$ | $D-H\cdots A$ |
|---------------|-------|-------------|-------------|---------------|
|---------------|-------|-------------|-------------|---------------|

| | | | | |
|----------------------------|------|------|-----------|-------|
| O6—H6···O4 | 0.82 | 1.59 | 2.414 (3) | 178.2 |
| O1—H1···O5 ⁱ | 0.82 | 1.79 | 2.610 (4) | 174.0 |
| N1—H1A···O4 ⁱⁱ | 0.89 | 2.01 | 2.889 (4) | 170.3 |
| N1—H1B···O2 ⁱⁱⁱ | 0.89 | 2.10 | 2.856 (4) | 141.7 |
| N1—H1C···O3 ^{iv} | 0.89 | 1.97 | 2.851 (4) | 168.9 |

Обозначение операций симметрии: (i) $-x+1, y, -z+3/2$; (ii) $-x+1, -y, -z+1$; (iii) $-x+3/2, y-1/2, -z+3/2$; (iv) $-x+1, -y+1, -z+1$.

Таблица 14. Параметры водородных связей в структуре (L-leuH⁺_M)₃

| D—H···A | D—H | H···A | D···A | D—H···A |
|------------------------------|------|-------|------------|---------|
| O61—H61···O41 | 0.82 | 1.62 | 2.433 (8) | 170.9 |
| N2—H2B···O23 ⁱ | 0.89 | 2.03 | 2.860 (9) | 155.2 |
| N2—H2C···O51 ⁱⁱ | 0.89 | 1.92 | 2.780 (10) | 162.2 |
| O12—H12···O33 ⁱⁱⁱ | 0.82 | 1.78 | 2.592 (10) | 172.1 |
| O62—H62···O42 | 0.82 | 1.67 | 2.454 (9) | 158.8 |
| O63—H63···O43 | 0.82 | 1.63 | 2.449 (10) | 175.7 |
| N3—H3A···O22 ^{iv} | 0.89 | 1.99 | 2.786 (9) | 147.6 |
| N3—H3B···O53 ^v | 0.89 | 1.95 | 2.829 (10) | 168.2 |
| N3—H3C···O63 ^{vi} | 0.89 | 2.00 | 2.866 (10) | 165.4 |
| O13—H13···O52 ^{vii} | 0.82 | 1.80 | 2.589 (10) | 161.3 |
| O11—H11···O31 | 0.82 | 1.80 | 2.599 (9) | 162.9 |
| N1—H1A···O21 ^{viii} | 0.89 | 2.18 | 2.890 (9) | 136.8 |
| N1—H1B···O42 ^{iv} | 0.89 | 1.98 | 2.863 (9) | 170.2 |
| N1—H1C···O32 ^{vii} | 0.89 | 1.99 | 2.867 (10) | 170.8 |

Обозначение операций симметрии: (i) $x-1/2, y-1/2, z$; (ii) $-x+1, y-1, -z+1$; (iii) $-x+1, y+1, -z+1$; (iv) $x+1/2, y-1/2, z$; (v) $x+1/2, y-1/2, z+1$; (vi) $x+1/2, y+1/2, z+1$; (vii) $x+1/2, y+1/2, z$; (viii) $-x+3/2, y-1/2, -z+1$.

Таблица 15. Параметры водородных связей в структуре (L-PeH⁺_M)₂_H₂O

| D—H···A | D—H | H···A | D···A | D—H···A |
|--------------------------|------|-------|-----------|---------|
| O1—H1···O52 ⁱ | 0.82 | 1.82 | 2.619 (5) | 166.3 |

| | | | | |
|--------------------------------|------|------|-----------|-------|
| O62—H62···O42 | 0.82 | 1.59 | 2.410 (5) | 177.4 |
| N1—H1A···O5 ⁱⁱ | 0.89 | 2.03 | 2.871 (5) | 158.1 |
| N1—H1C···O5 | 0.89 | 1.92 | 2.796 (5) | 168.3 |
| O6—H6···O4 | 0.82 | 1.60 | 2.418 (4) | 179.0 |
| O1W1—H1WA···O32 ⁱⁱⁱ | 0.85 | 1.96 | 2.756 (5) | 154.7 |
| O12—H12···O3 ^{iv} | 0.82 | 1.78 | 2.594 (5) | 174.8 |
| N2—H2A···O32 | 0.89 | 2.05 | 2.881 (5) | 155.0 |
| N2—H2B···O1W1 ⁱⁱⁱ | 0.89 | 2.03 | 2.892 (6) | 162.7 |
| N2—H2C···O1W1 ^v | 0.89 | 1.94 | 2.780 (5) | 157.2 |

Обозначение операций симметрии: (i) $-x+1, y-1/2, -z+1$; (ii) $-x, y+1/2, -z+1$; (iii) $-x+1, y+1/2, -z+1$; (iv) $x, y+1, z-1$; (v) $x, y, z-1$.

3.3.1 Структура кислого малеата L-сериния (L-SerH⁺_M)

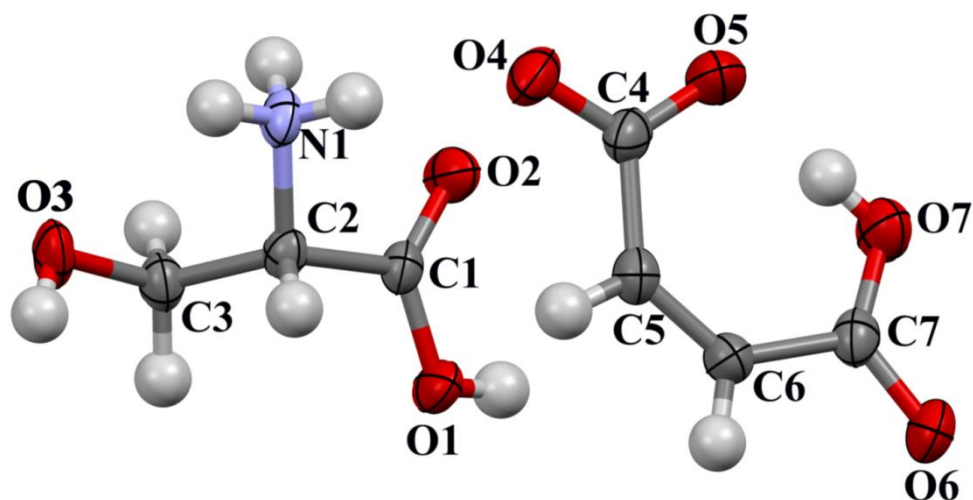


Рисунок 11. Независимая часть элементарной ячейки структуры L-SerH⁺_M-. Атомы водорода показаны в виде условных сфер. Эллипсоиды атомных смещений соответствуют 50 % вероятности при комнатной температуре

Кислый малеат L-сериния кристаллизуется в моноклинной сингонии (ПГС P2₁, нецентросимметричная). Независимая часть элементарной ячейки представлена катионом L-сериния и малеат-анионом (Рисунок 11). В структуре образуется трехмерная сеть водородных связей, представленная связями N-H \cdots O и O-H \cdots O. При нормальных условиях в структуре L-SerH⁺_M нет мотивов водородных связей, аналогичных структурам L- или DL-серина. В структуре индивидуального L-серина гидроксильная группа участвует только в образовании характерной для спиртов цепочки C^l₁(2), состоящей из гидроксильных групп бокового радикала L-серина. При образовании структуры L-SerH⁺_M эти цепочки разрушаются. Гидроксильная группа одного катиона L-сериния, в структуре L-SerH⁺_M, является акцептором при образовании водородной связи с -NH₃⁺ группой другого катиона L-сериния, образуя при этом цепочки C^l₁(5) (Рисунок 12 б). В то же время эта группа является донором при образовании водородной связи с карбоксильной группой катиона L-сериния, образуя при этом цепочки C^l₁(6). Интересно отметить, что в фазах L-серина, полученных при высоких давлениях, также присутствуют цепочки C^l₁(6) (Рисунок 12 а).

Как уже отмечалось, для структур малеатов аминокислот характерно наличие цепочек $C^2_2(12)$, в образовании которых участвуют $-\text{COOH}$ группа катиона аминокислоты, $-\text{COO}^-$ и $-\text{COOH}$ группы малеат аниона и $-\text{NH}_3^+$ группа катиона аминокислоты. Эти цепочки также образуются в структуре **L-SerH⁺_M**, причем кроме цепочек $C^2_2(12)$ в структуре **L-SerH⁺_M** образуются еще и цепочки $C^2_2(12)'$. Цепочки $C^2_2(12)$ лежат в плоскостях, параллельных плоскости *ac* (Рисунок 12 а), эти цепочки соединены друг с другом посредством гомомолекулярных цепочек $C^1_1(6)$, состоящих только из катионов L-сериния (выделены зеленым на рисунке 12 а).

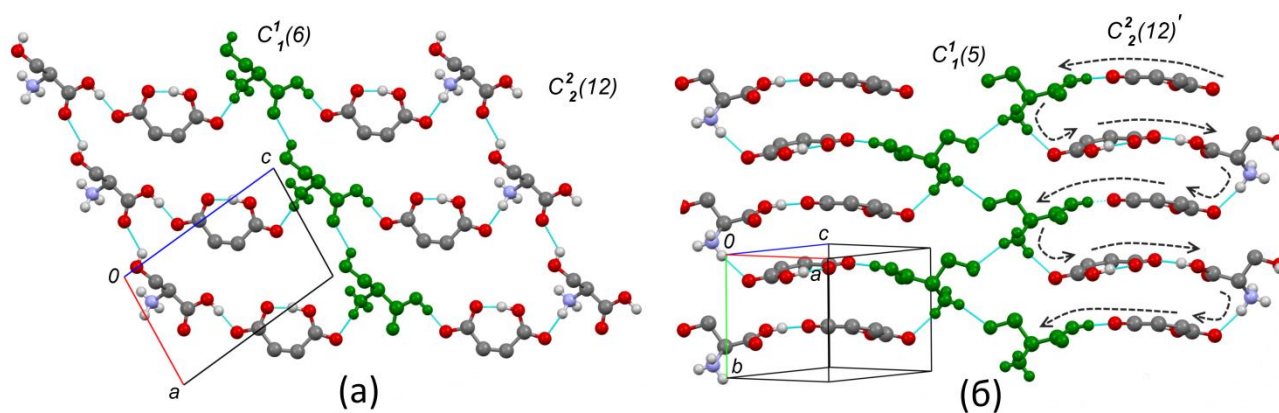


Рисунок 12. Фрагмент структуры L-SerH⁺_M с обозначением основных структурных мотивов

Цепочки $C^1_1(6)$ распространяются вдоль кристаллографической оси *a*. Цепочки $C^2_2(12)'$ распространяются вдоль оси *b*, перпендикулярно цепочкам $C^2_2(12)$. Молекулы в этих цепочках как бы уложены в стопки, напоминающие пружины (Рисунок 12 б). Катионы L-серина, участвующие в образовании цепочек $C^2_2(12)'$, образуют цепочки $C^1_1(5)$. Наличие цепочек $C^1_1(6)$, которые образуются в результате фиксации $-\text{OH}$ группы одного катиона L-сериния $-\text{COOH}$ группой другого катиона L-сериния, цепочек $C^2_2(12)$, характерных для большинства малеатов аминокислот, и цепочек «молекулярных пружин» $C^2_2(12)'$ делает интересным изучение структуры **L-SerH⁺_M** при переменных температурах и давлениях.

3.3.2 Структура кислого малеата DL-сериния (DL-SerH⁺_M⁻)

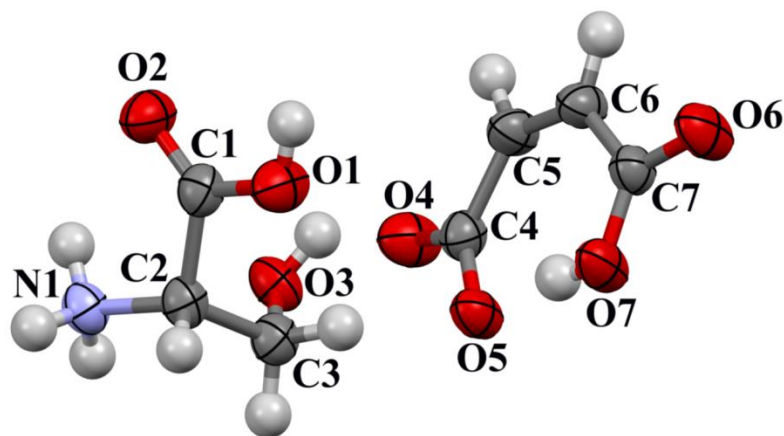


Рисунок 13. Независимая часть элементарной ячейки структуры DL-SerH⁺_M⁻. Атомы водорода показаны в виде условных сфер. Эллипсоиды атомных смещений соответствуют 50 % вероятности при комнатной температуре

Кислый малеат DL-сериния кристаллизуется в триклинной сингонии (ПГС P-1, центросимметричная) с катионом сериния и малеат-анионом в независимой части элементарной ячейки (Рисунок 13). Как и в структуре L-SerH⁺_M⁻, в структуре DL-SerH⁺_M⁻ нет мотивов водородных связей, аналогичных структурам L- или DL-серина. В структуре DL-SerH⁺_M⁻ образуется трехмерная сеть водородных связей, представленная связями N-H⁺...O и O-H⁺...O. В структуре индивидуального DL-серина –ОН группа является акцептором при образовании водородной связи с –NH₃⁺ группой другого цвиттериона L-серина, образуя при этом цепочки $C^1_1(5)$, и донором при образовании водородной связи с –COO⁻ группой другого цвиттериона L-серина, что приводит к образованию колец $R^2_2(9)$. В структуре DL-SerH⁺_M⁻ –ОН группа является акцептором при образовании водородной связи с –NH₃⁺ группой другого катиона L-сериния, образуя при этом кольца $R^2_2(10)$ (Рисунок 14 б) и донором при образовании водородной связи с –COOH группой малеат-аниона, что в конечном итоге приводит к образованию колец $R^4_4(26)$. Таким образом, в структуре DL-SerH⁺_M⁻ присутствуют как кольца, состоящие только из катионов сериния, так и кольца, состоящие из катионов сериния и анионов малеиновой кислоты.

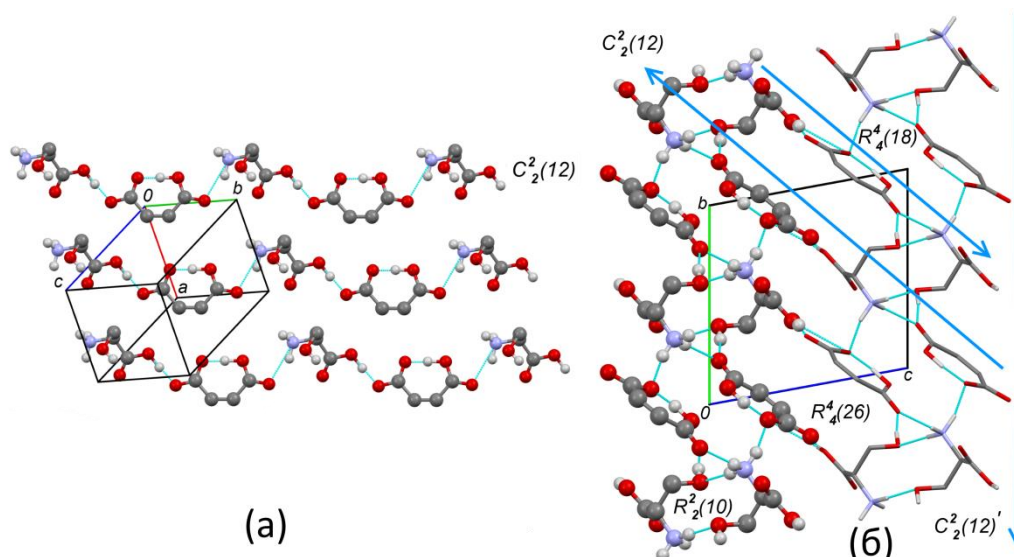


Рисунок 14. Фрагмент структуры DL-SerH⁺ M с обозначением основных структурных мотивов

В структуре кислого DL-SerH⁺ M мотив C₂²(12) аналогичен такому же мотиву в структуре L-SerH⁺ M, однако цепи C₂²(12), лежащие в одном слое, не соединены друг с другом водородными связями (Рисунок 14 а). Слои, образованные цепями, состоящими из катионов L-сериния и малеат-анионов, чередуются со слоями, состоящими из катионов D-сериния и анионов малеиновой кислоты. В соседних слоях цепи C₂²(12) расположены антипараллельно. При образовании водородной связи между –NH₃⁺ группой катиона серина и карбоксильной группой малеат-аниона образуются кольца R₄⁴(18). Если же цепи связаны друг с другом через образование водородной связи между –NH₃⁺ группой катиона серина и –ОН группой другого катиона серина, то образуются кольца R₂²(10) (состоящие только из катионов серина) и кольца R₄⁴(26) (состоящие из катионов L- и D- сериния и двух анионов малеиновой кислоты). Кольца R₂²(10), R₄⁴(18) имеют общий атом азота и в совокупности образуют стеллы вдоль кристаллографической оси **b** (Рисунок 14 а) .

3.3.3 Структура дигидрата оксалата бис(L-сериния) ((L-SerH⁺)₂_oxal_H₂O)

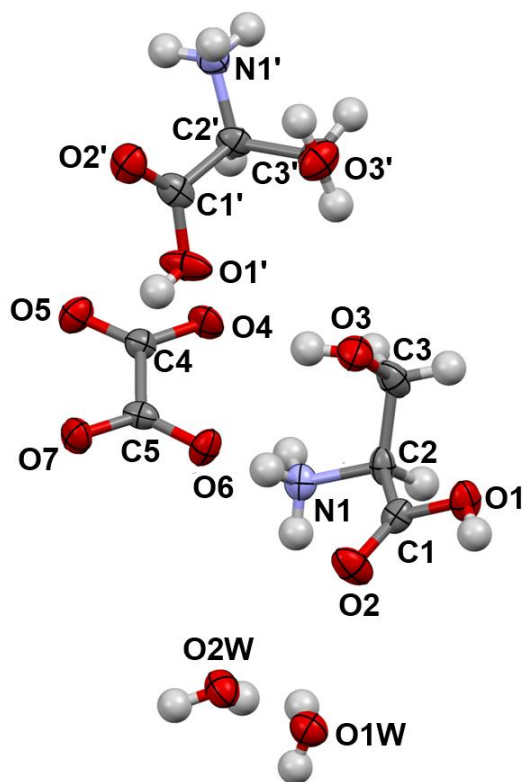


Рисунок 15. Молекулы симметрически независимой части (L-SerH⁺)₂_oxal_H₂O. Атомы водорода показаны в виде условных сфер. Тепловые эллипсоиды соответствуют 50 % вероятности при комнатной температуре

Структура (L-SerH⁺)₂_oxal_H₂O принадлежит к моноклинной сингонии и является нецентросимметричной (ПГС $P2_1$). Независимая часть структуры представлена двумя катионами L-сериния (C₃H₈NO₃⁺), оксалат анионом (C₂O₄²⁻) и двумя молекулами воды (Рисунок 15). Структура характеризуется трехмерной сеткой водородных связей типа O-H...O и N-H...O. Основными структурными мотивами являются состоящие только из молекул воды цепочки $C^2_2(4)$, распространяющиеся вдоль оси **a** (Рисунок 16), цепочки $C^1_2(4)$, образованные оксалат-анионом и катионом L-сериния, также распространяющиеся вдоль оси **a**, и цепочки $C^2_2(7)$, образованные чередующимися молекулами воды и катионами L-сериния (распространяются вдоль оси **b**). В образовании цепочек $C^1_2(4)$ участвуют -NH₃⁺ группа катиона L-сериния и -COO⁻ группа оксалат аниона. В структуре индивидуальных L- и DL-серина присутствует такой же мотив, только вместо -COO⁻ группы оксалат аниона в образовании цепочек $C^1_2(4)$ участвует -COO⁻ группа цвиттериона другой молекулы серина.

В ранее расшифрованной [147] и исследованной [148] структуре дигидрата оксалата *bis*(DL-сериния) ((DL-SerH⁺)₂_oxal_H₂O) наблюдаются аналогичные цепочки C^l₂(4) и C²₂(4), направленные вдоль кристаллографической оси *a*.

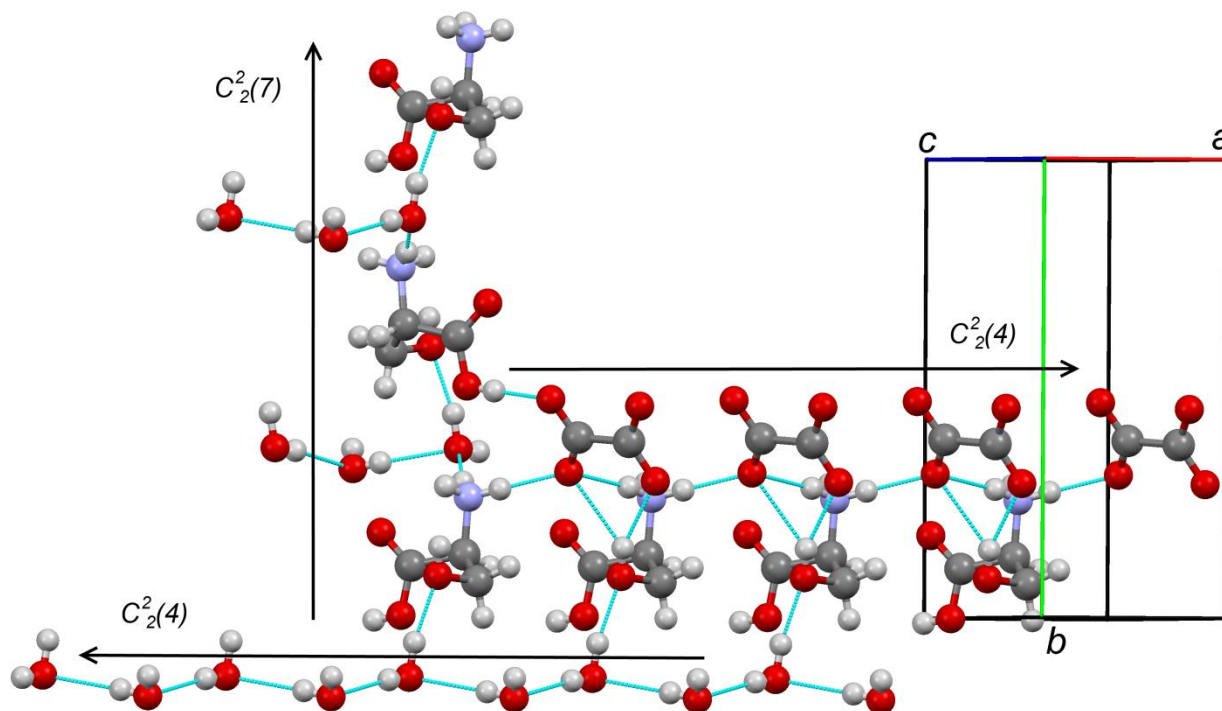


Рисунок 16. Фрагмент структуры (L-SerH⁺)₂_oxal_H₂O. Цепочки C^l₂(4) и C²₂(4) присутствуют как в структуре дигидрата оксалата бис(L-сериния), так и в структуре дигидрата оксалата бис(DL-сериния)

При нормальных условиях существуют структуры дигидрата щавелевой кислоты, а также альфа- и бета- полиморфных модификаций щавелевой кислоты (структуры щавелевой кислоты под влиянием атмосферной влаги переходят в дигидрат щавелевой кислоты). В отличие от структуры (L-SerH⁺)₂_oxal_H₂O, где молекулы воды соединены друг с другом, образуя цепочки C²₂(4), молекула воды в структуре дигидрата щавелевой кислоты образует водородные связи только с молекулами щавелевой кислоты. Таким образом, при образовании структуры (L-SerH⁺)₂_oxal_H₂O, происходит разрушение всех мотивов исходных соединений и образование совершенно новой сетки водородных связей.

3.3.4 Структура кислого малеата L-валиния (L-ValH⁺_M⁻)

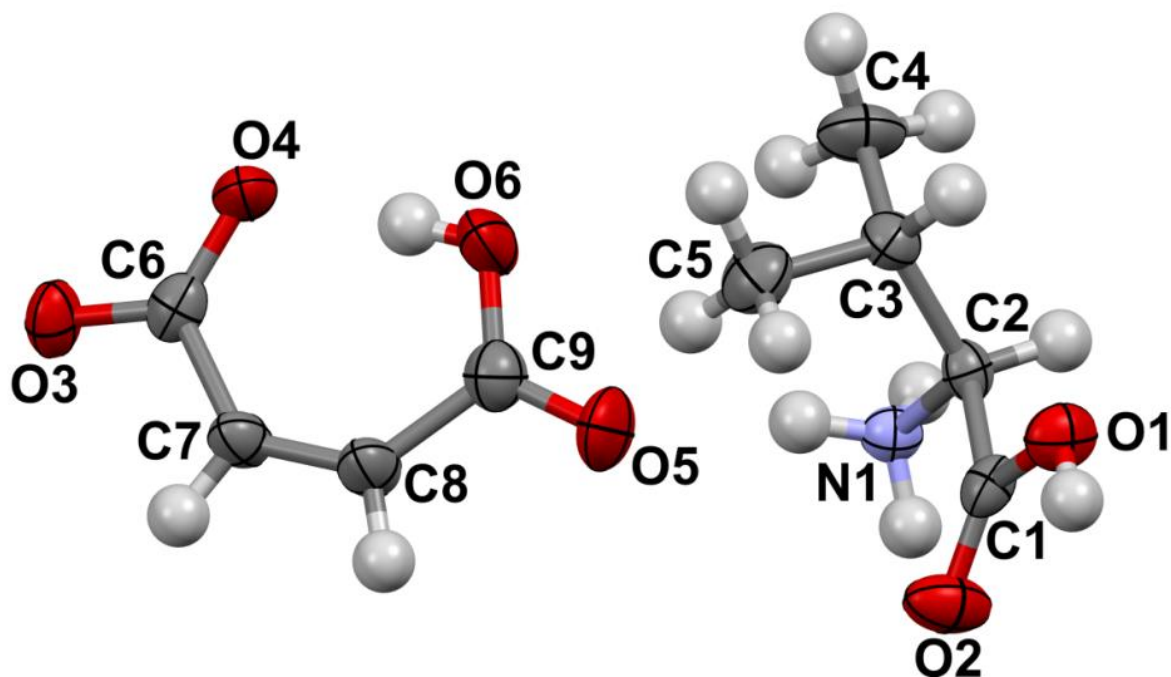


Рисунок 17. Независимая часть элементарной ячейки структуры L-ValH⁺_M⁻. Атомы водорода показаны в виде условных сфер. Эллипсоиды атомных смещений соответствуют 50 % вероятности при комнатной температуре

Структура L-ValH⁺_M⁻ принадлежит к моноклинной сингонии и является нецентросимметричной (ПГС $P2_1$). Кроме кристаллов соединения L-ValH⁺_M⁻, также были получены кристаллы и расшифрованы структуры для индивидуального L-валина и малеиновой кислоты. Координаты атомов структур L-ValH⁺_M⁻, L-валина и малеиновой кислоты использовались Рычковым Д. А. для расчетов энергий кристаллической решетки всех трех соединений при помощи программы CASTEP с применением теории функционала плотности, а также пакета PIXEL. Независимая часть элементарной ячейки структуры L-ValH⁺_M⁻ представлена катионом L-валиния и анионом малеиновой кислоты (Рисунок 17). В структуре L-ValH⁺_M⁻ наблюдается образование мотива $C^2_2(12)$, эти цепочки направлены вдоль кристаллографического направления c антипараллельно в соседних слоях (Рисунок 18). Цепочки $C^2_2(12)$ связаны друг с другом через цепи $C^2_2(6)$, которые образованы $-COO^-$

группой малеат-аниона и $-\text{NH}_3^+$ группой катиона L-валиния. Мотив $C_2^2(6)$ распространяется вдоль кристаллографического направления *a*. Вдоль оси *b* распространяются цепочки $C_2^1(7)$, которые образованы $-\text{COO}^-$ группой малеат-аниона, $-\text{NH}_3^+$ и $-\text{COOH}$ группами катиона L-валиния. Все описанные ранее мотивы вместе с тремя различными цепочками $C_2^2(9)$ образуют трехмерную сеть водородных связей в структуре **L-ValH⁺_M**. В структуре **L-ValH⁺_M** отсутствуют гомомолекулярные мотивы. Сравнивая эту структуру со структурой индивидуального L-валина можно отметить, что обе структуры кристаллизуются в нецентросимметричной ПГС $P2_1$. В структуре L-валина присутствует мотив $C_2^2(6)$, аналогичный цепочкам $C_2^2(6)$ в структуре **L-ValH⁺_M**, но только в его образовании участвует $-\text{COO}^-$ группа цвиттериона L-валина.

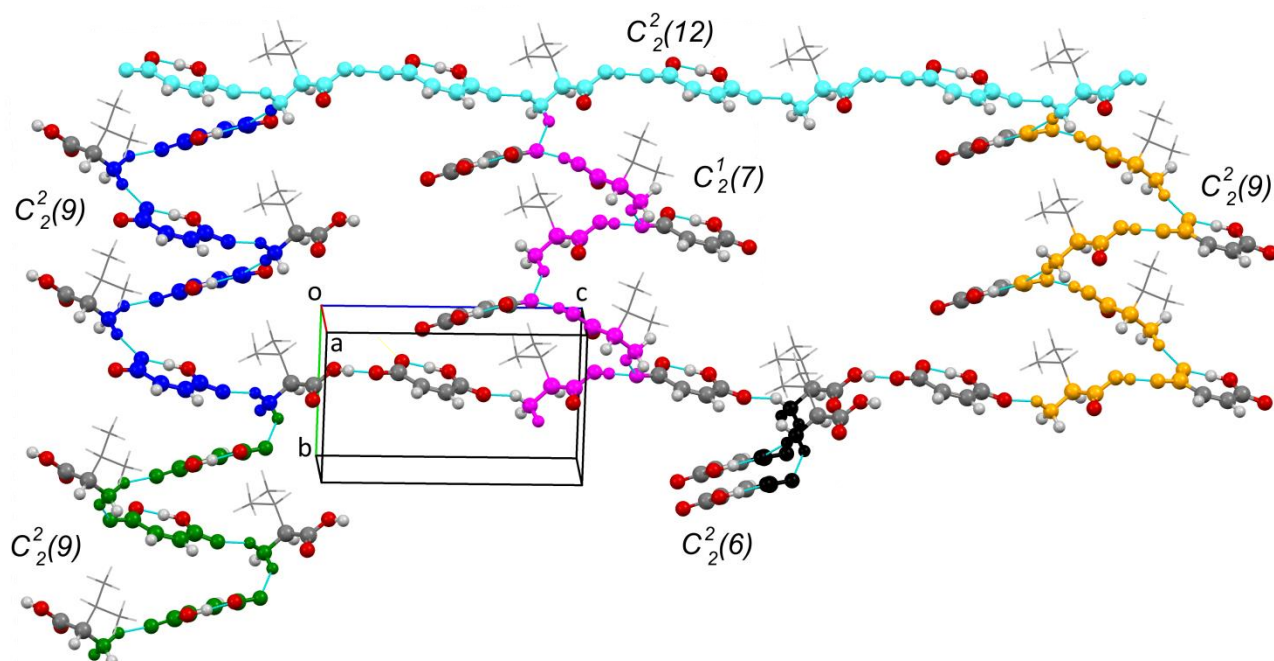


Рисунок 18. Фрагмент структуры **L-ValH⁺_M** с обозначенными основными структурными мотивами

Результаты расчетов, проведённых Рычковым Д. А., показали, что энергия кристаллической решетки соли **L-ValH⁺_M** меньше, чем энергии кристаллических решеток L-валина и малеиновой кислоты. Таким образом, можно заключить, что образование соединения **L-ValH⁺_M** термодинамически выгодно. В соединении **L-ValH⁺_M** были

рассчитаны относительные энергии структурных мотивов и показано, что в стабилизацию структуры наибольший вклад вносят цепочки $C^2_2(12)$ (Таблица 16).

Таблица 16. Рассчитанные энергии структурных мотивов в кристаллической структуре L-ValH⁺_M⁻

| Структурный мотив | Цвет на рисунке 18 | Энергия, кДж/моль | Притяжение/Отталкивание |
|-------------------|--------------------|-------------------|-------------------------|
| $C^2_2(12)$ | сине-зеленый | -355 | Притяжение |
| $C^2_2(6)$ | черный | -159 | Притяжение |
| $C^1_2(7)$ | пурпурный | -96 | Притяжение |
| $C^2_2(9)$ | зеленый | -39 | Притяжение |
| $C^2_2(9)$ | синий | 97 | Отталкивание |
| $C^2_2(9)$ | желтый | 111 | Отталкивание |

3.3.5 Структура кислого малеата L-норвалиния L-норвалина (L-Nva_L-NvaH⁺_M⁻)

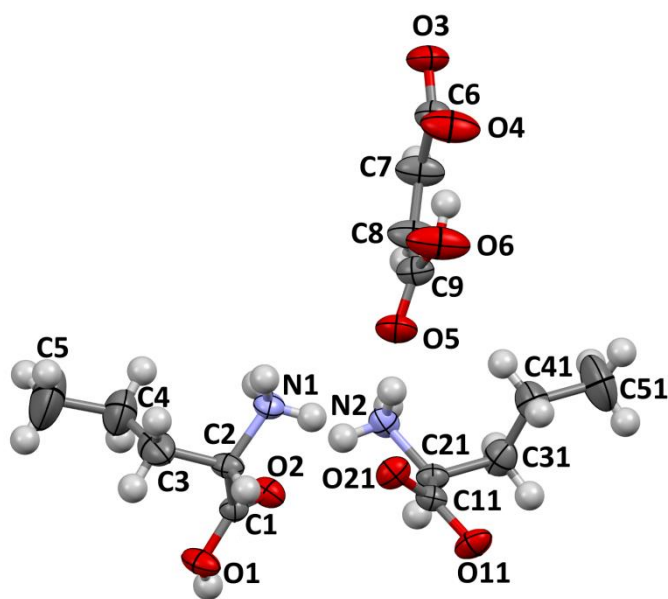


Рисунок 19. Независимая часть элементарной ячейки структуры L-Nva_L-NvaH⁺_M⁻. Атомы водорода показаны в виде условных сфер. Эллипсоиды атомных смещений соответствуют 50 % вероятности при комнатной температуре

Структура L-Nva_L-NvaH⁺_M⁻ кристаллизуется в P2₁ ПГС. В независимой части элементарной ячейки находятся цвиттерион L-норвалина, катион L-норвалиния и анион малеиновой кислоты (Рисунок 19). Цвиттерион L-норвалина и катион L-норвалиния соединены через сильную водородную связь O1-H1... O7 с расстоянием O...O 2.436(4) Å, образуя при этом структурный фрагмент (L-NV...L-NVH)⁺, называемый димерным катионом [103]. Ранее L-норвалин был сокристаллизован только с D-норлейцином и D-метионином.

Это первая из всех известных структур, содержащих L-норвалин, где образуется димерный катион. В солях аминокислот с органическими кислотами такие структурные фрагменты встречаются также достаточно редко. Намного чаще, димерный катион можно обнаружить в солях аминокислот с неорганическими кислотами [103].

В структуре **L-Nva_L-NvaH⁺_M⁻** цвиттерион L-норвалина и катион L-норвалиния соединены друг с другом при помощи водородных связей N1-H1B...O21 (x, y, z) и N2-H2B...O2 (x, y, z), образуя кольца $R_2^2(10)$ выделенные зеленым цветом на рисунке 20 а. Каждое кольцо $R_2^2(10)$ соединено водородной связью O1-H1...O11 (1-x, -1/2+y, 2-z) с другим кольцом $R_2^2(10)$, что приводит к образованию спиралевидных цепочек $C_2^2(9)$ и $C_2^2(9)'$ (детальное строение цепочки $C_2^2(9)$ показано на рисунке 20 б). В образовании цепочек $C_2^2(9)$ участвуют водородные связи O1-H1...O11 и N1-H1B...O21.

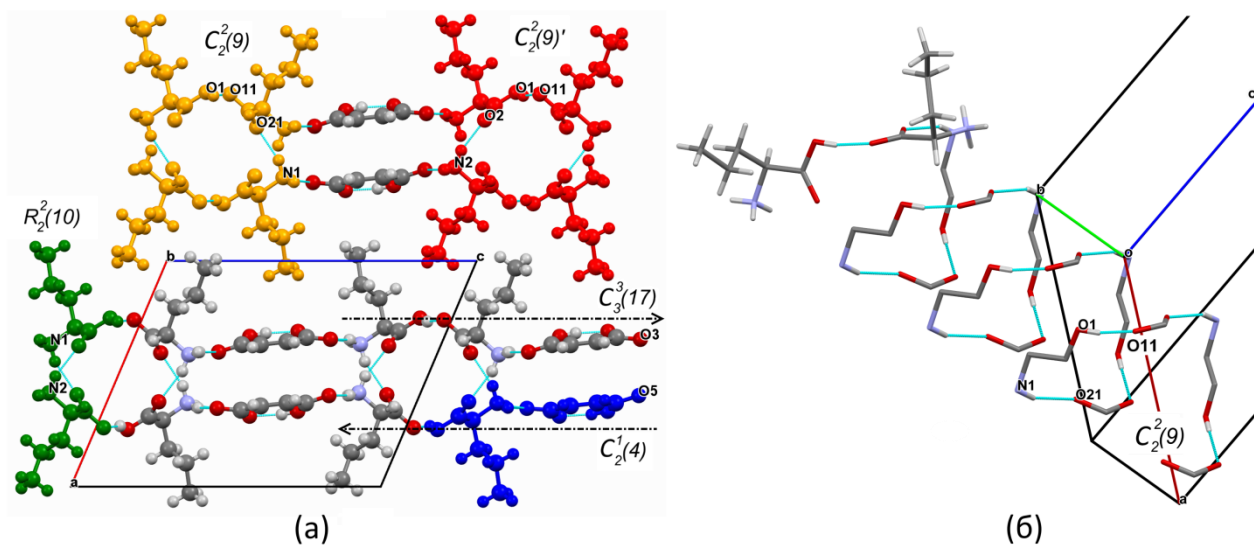


Рисунок 20. Фрагмент структуры **L-Nva_L-NvaH⁺_M⁻**. На рисунке (а) чтобы нагляднее продемонстрировать строение мотивов $C_2^2(9)$ (цепочки выделенные желтым) и $C_2^2(9)'$ (цепочки выделенные красным), были удалены водородные связи между атомами O2 и H2B и между атомами O21 и H1B. На рисунке (б) более 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

В образовании цепочек $C_2^2(9)'$ участвуют водородные связи O1-H1...O11 и N2-H2B...O2. Связанные между собой кольца $R_2^2(10)$ и цепочки $C_2^2(9)$ и $C_2^2(9)'$ образуют

«каналы». Такие «каналы» распространяются вдоль кристаллографического направления b . Различные каналы соединяются друг с другом при помощи мостиков, в роли которых выступают анионы малеиновой кислоты (Рисунок 20 а), что приводит к образованию цепочек $C^3_3(17)$, распространяющихся в плоскости bc , и цепочек $C^d_2(4)$, распространяющихся вдоль оси b . Комбинации всех видов цепей и колец $R^2_2(10)$ формируют гидрофобные и гидрофильные слои в структуре $L\text{-Nva_}L\text{-NvaH}^+\text{-M}^-$.

Необходимо отметить, что в разных полуслоях цепи $C^3_3(17)$ распространяются не антипараллельно, как может показаться из рисунка 20, а под некоторым углом друг к другу. Взаимное расположение в пространстве двух цепочек $C^3_3(17)$, показано на рисунке 21.

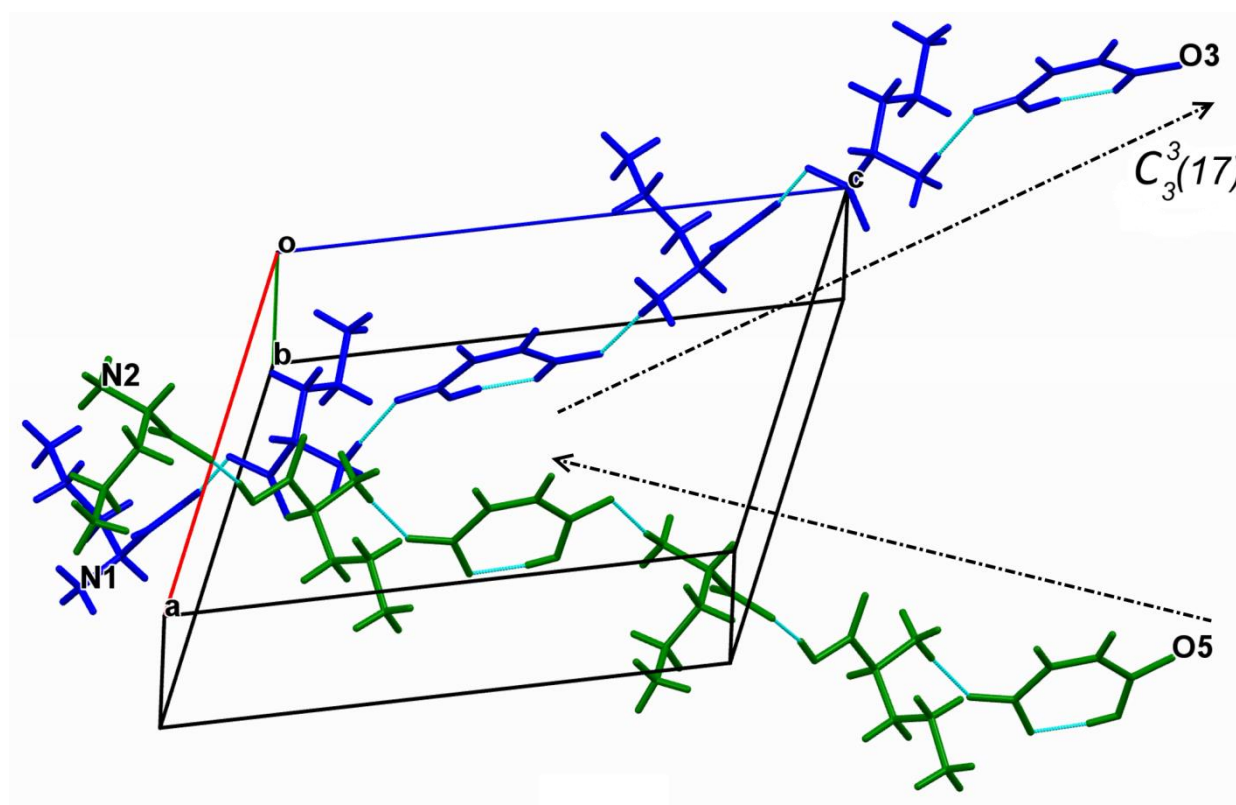


Рисунок 21. Взаимное расположение цепей $C^3_3(17)$ в структуре $L\text{-Nva_}L\text{-NvaH}^+\text{-M}^-$

3.3.6 Структура кислого малеата DL-норвалиния (DL-NvaH⁺_M⁻)

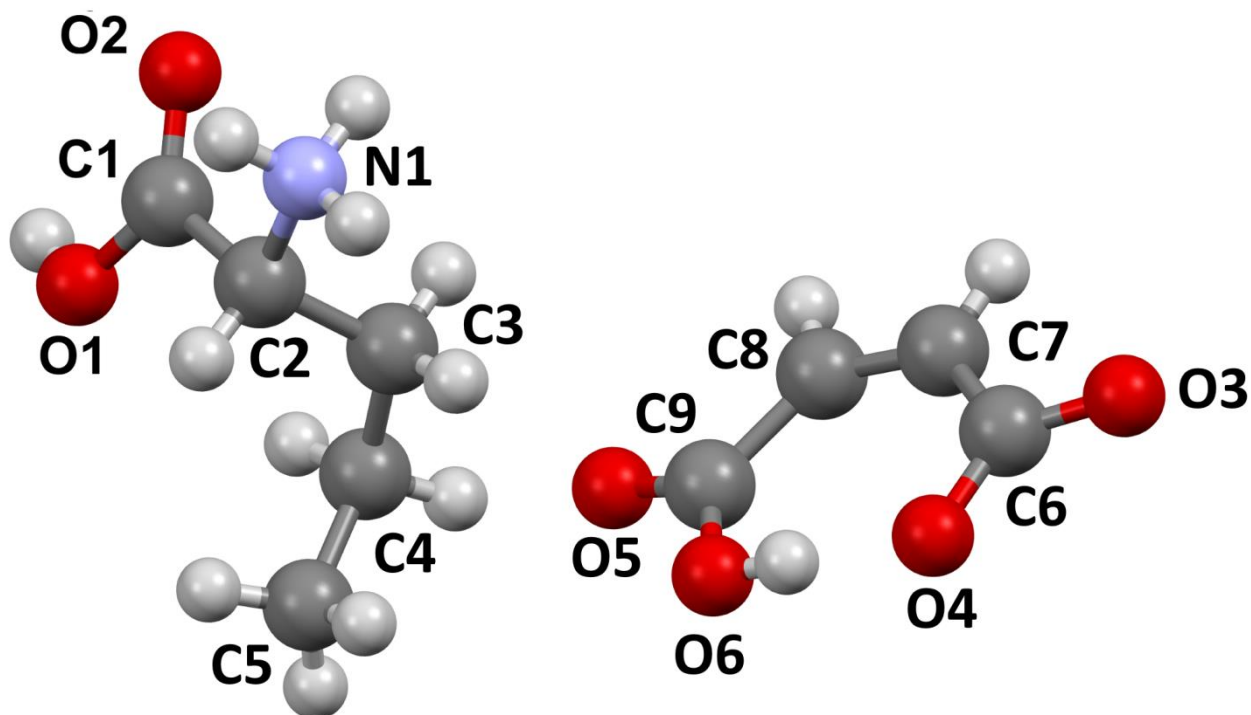


Рисунок 22. Независимая часть элементарной ячейки структуры DL-NvaH⁺_M⁻. Все атомы показаны в виде условных сфер

Структура DL-NvaH⁺_M⁻ кристаллизуется в ПГС C2/c (центросимметричная). Некоторые кристаллы аминокислот являются достаточно хрупкими объектами, изначально «хороший» кристалл может треснуть во время манипуляций при его помещении на гониометрическую головку. Во время дифрактометрического эксперимента от такого треснувшего кристалла происходит сбор данных от всех кусков одновременно. При расшифровке структуры DL-NvaH⁺_M⁻ использовались данные собранные только от наибольшего монокристаллического фрагмента. В независимой части элементарной ячейки структуры DL-NvaH⁺_M⁻ присутствует только катион норвалиния и малеат-анион (Рисунок 22).

В отличие от структуры L-норвалина структура DL-норвалина была расшифрована. В базу CSD (версия 5.36) помещены две структуры DL-норвалина. Одна была расшифрована при температуре 203 К (полиморфная модификация β) и вторая при температуре 183 К

(полиморфная модификация α). Обе полиморфные модификации DL-норвалина являются слоистыми. $-\text{NH}_3^+$ группа цвиттериона норвалина образует три водородные связи с $-\text{COO}^-$ группами других цвиттерионов норвалина, что приводит к образованию трех цепочек «голова к хвосту». В структуре $\text{DL-NvaH}^+_M^-$ также как и в структурах индивидуального DL-норвалина образуется мотив «голова к хвосту» – цепочки $C^1_1(5)$ выделены синим на рисунке 23 которые распространяются вдоль кристаллографической оси b . Вдоль этой же оси распространяются цепочки $C^2_2(6)$ в образовании которых участвует $-\text{NH}_3^+$ группа одного катиона L-норвалина и $-\text{COO}^-$ группа другого катиона L-норвалина выделены пурпурным на рисунке 23. В структуре $\text{DL-NvaH}^+_M^-$, как и в большинстве солей аминокислот, присутствуют цепочки $C^2_2(12)$ (выделены зеленым на рисунке 23) которые распространяются

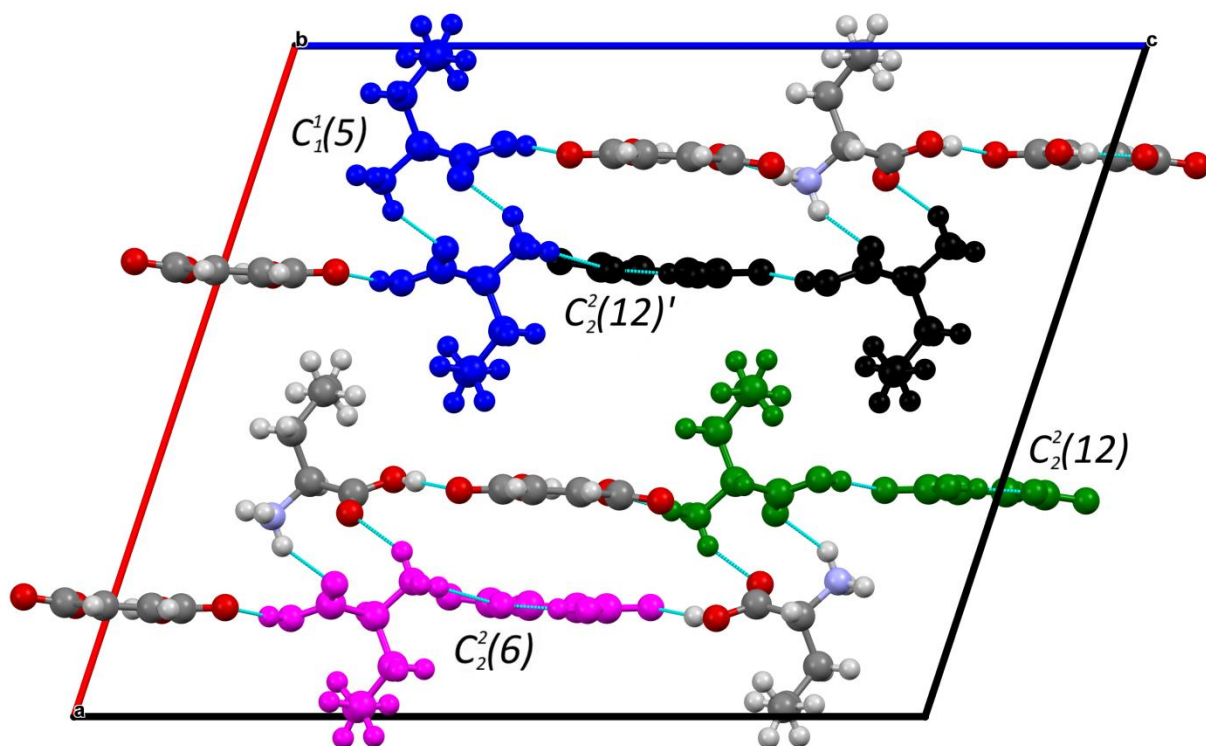


Рисунок 23. Фрагмент структуры $\text{DL-NvaH}^+_M^-$ с обозначенными основными структурными мотивами вдоль кристаллографического направления c . Параллельно цепочками $C^2_2(12)$ распространяются цепочки $C^2_2(12)'$. В их образовании также участвует $-\text{COOH}$ группа катиона аминокислоты, $-\text{COO}^-$ и $-\text{COOH}$ группы малеат-аниона и $-\text{NH}_3^+$ группа катиона

аминокислоты. При формировании мотива $C^2_2(12)'$ одна из водородных связей образована атомом кислорода, который является акцептором при образовании внутримолекулярной водородной связи в малеат-анионе (выделены черным на рисунке 23). Цепочки $C^2_2(12)$, $C^2_2(12)'$ и $C^2_2(6)$ образуют полуслой. Два таких полуслоя соединяются в слой водородными связями, участвующими в образовании цепочек $C^1_1(5)$.

3.3.7 Структура кислого малеата L-лейцина ($L\text{-leuH}^+_M$)₃

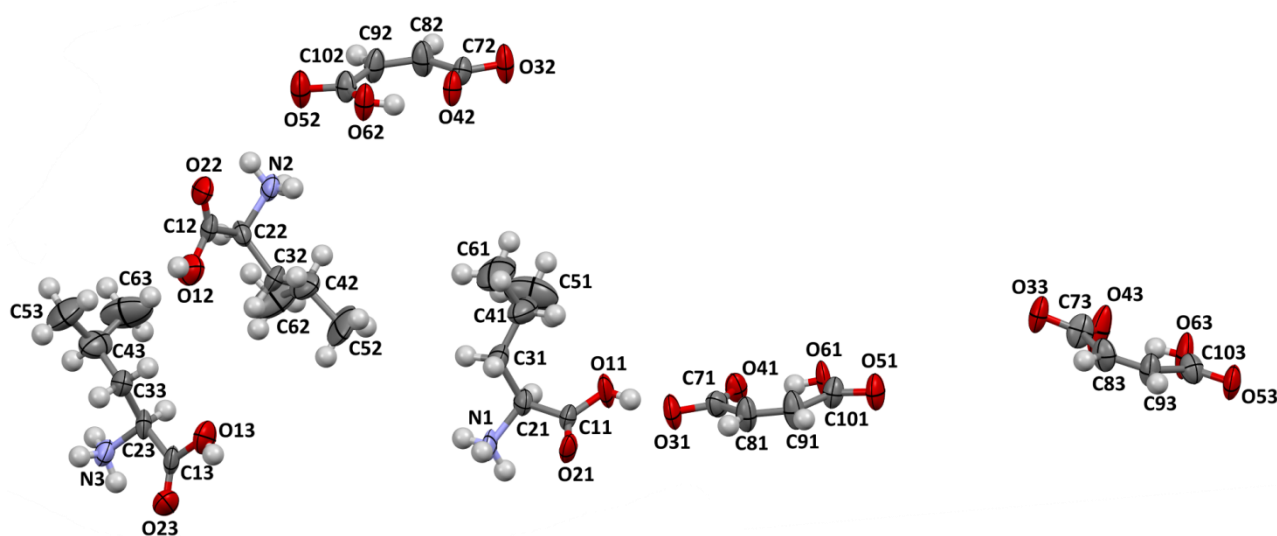


Рисунок 24. Независимая часть элементарной ячейки структуры ($L\text{-leuH}^+_M$)₃. Эллипсоиды атомных смещений соответствуют 50 % вероятности при комнатной температуре

Структура ($L\text{-leuH}^+_M$)₃ кристаллизуется в моноклинной сингонии с ПГС C_2 (нецентросимметричная). В независимой части элементарной ячейки структуры ($L\text{-leuH}^+_M$)₃ содержатся три катиона L-лейцина (конформации всех трех катионов различны) и три аниона малеиновой кислоты (Рисунок 24).

Структура ($L\text{-leuH}^+_M$)₃ является слоистой и все цепочки (кроме цепочек типа $C^6_6(36)$) распространяются вдоль кристаллографического направления b . В структуре ($L\text{-leuH}^+_M$)₃ образуются цепочки «голова к хвосту» $C^1_1(5)$, которые формируются симметрически эквивалентными катионами L-лейцина (водородная связь $N1-N1A \cdots O21$

(1,5-x, -1/2+y, 1-z) (Рисунок 25 а), и цепочки «голова к хвосту» $C^2_2(10)$, которые формируются симметрически неэквивалентными катионами L-лейциния (водородные связи (-1/2+x, -1/2+y, z), N3-N3A...O22 (1/2+x, -1/2+y, z) (Рисунок 25 а). Катионы L-лейциния, вовлеченные в образование цепочек $C^1_1(5)$, формируют цепи $C^1_2(7)$ с малеат-анионами. Формирование слоя заканчивается наличием трех различных цепочек $C^2_2(6)$.

Если рассматривать структуру $(\mathbf{L-leuH^+}_M)_3$ в плоскости bc , то все молекулы, которые участвуют в образовании трех цепочек $C^2_2(6)$, цепочек $C^1_1(5)$, $C^2_2(10)$ и $C^1_2(7)$ образуют цепочки $C^6_6(36)$. Это мотив аналогичный мотиву $C^2_2(12)$, но из-за того что в структуре $(\mathbf{L-leuH^+}_M)_3$ присутствуют три симметрически неэквивалентных катиона L-лейциния и три симметрически неэквивалентных аниона малеиновой кислоты, независимая часть мотива утраивается. В соседних полуслоях эти цепочки распространяются под углом друг к другу (Рисунок 25 б).

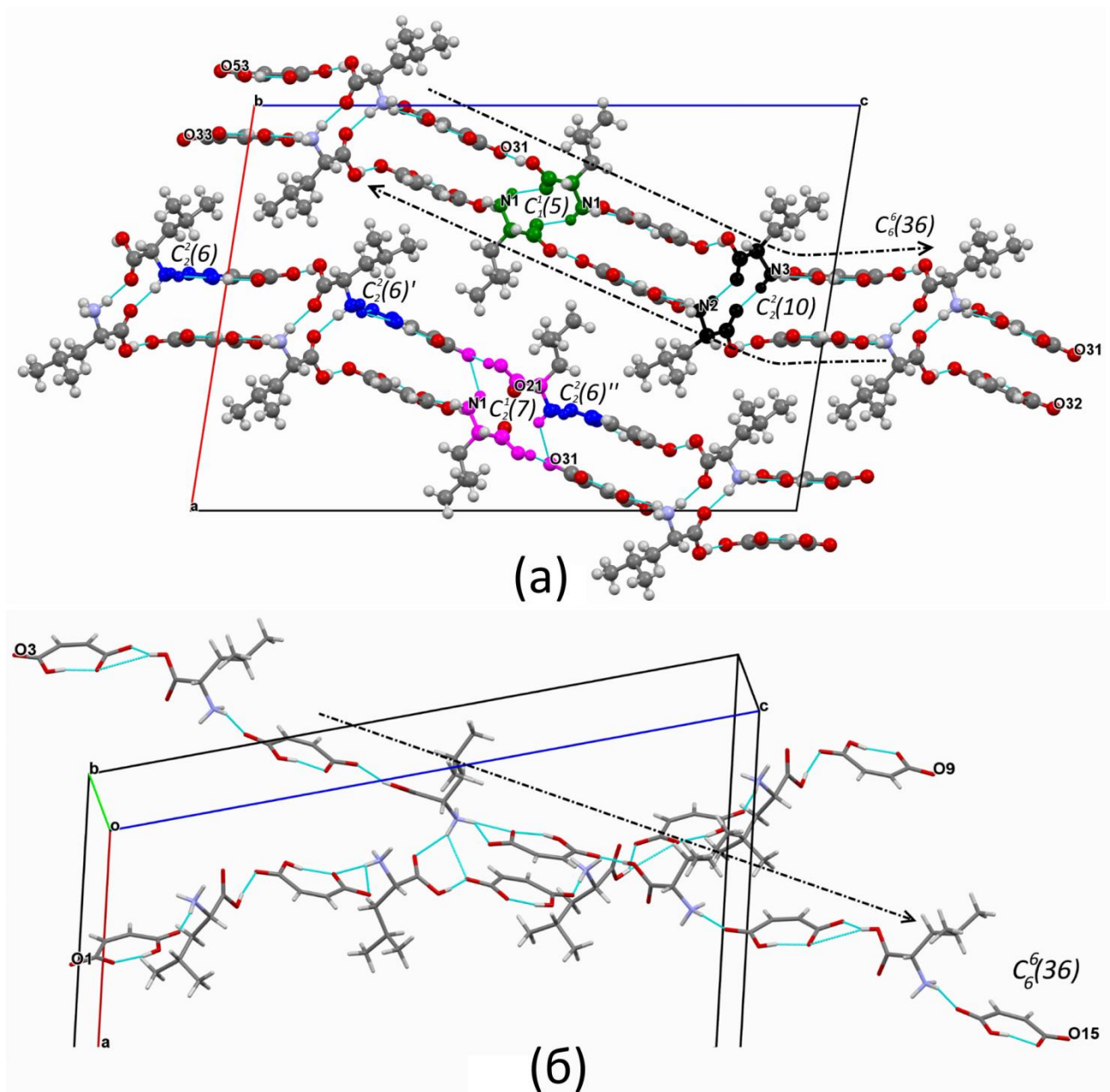


Рисунок 25. Фрагмент структуры $(L\text{-leuH}^+\text{·M})_3$. На рисунке (а), чтобы нагляднее продемонстрировать строение мотива $C^1_1(5)$ (цепочки «голова к хвосту» выделенные черным), была удалена водородная связь между атомами O31 и H1A; чтобы лучше представить строение мотива $C^2_2(7)$ (цепочки, выделенные фиолетовым), удалена также водородная связь между атомами O21 и H1A. На рисунке (б) изображено взаимное расположение цепочек $C^6_6(36)$ в пространстве

3.3.8 Структура кислого малеата L-изолейцина полуhydrата (L-IleH⁺_M⁻)₂_H₂O

Структура (L-IleH⁺_M⁻)₂_H₂O кристаллизуется в моноклинной сингонии, в P2₁ ПГС (нецентросимметричная). Независимая часть элементарной ячейки (L-IleH⁺_M⁻)₂_H₂O представлена двумя катионами L-изолейцина, имеющими разную конформацию, двумя анионами малеиновой кислоты и одной молекулой воды (Рисунок 26).

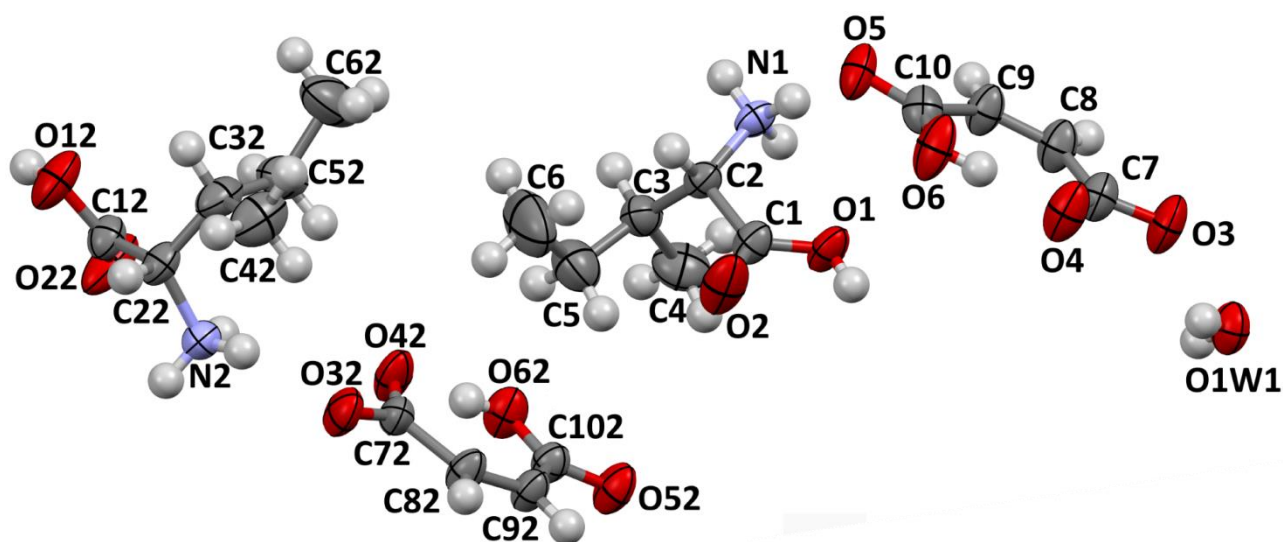


Рисунок 26. Независимая часть элементарной ячейки структуры (L-IleH⁺_M⁻)₂_H₂O. Атомы водорода показаны в виде условных сфер. Эллипсоиды атомных смещений соответствуют 50 % вероятности при комнатной температуре

Слои в структуре (L-IleH⁺_M⁻)₂_H₂O образованы двумя различными цепочками C¹₂(4) (одна цепочка образована аминогруппой катиона L-изолейцина и атомом кислорода малеат-аниона, вторая образована аминогруппой катиона L-изолейцина и атомом кислорода воды) и цепочкой C¹₂(7) (Рисунок 27 а). В структуре (L-IleH⁺_M⁻)₂_H₂O в плоскости bc распространяются цепочки C⁴₄(24). Эти цепочки, как и цепочки C⁶₆(36) в структуре (L-leuH⁺_M⁻)₃, аналогичны мотиву C²₂(12), однако в образовании цепочек C⁴₄(24) участвуют два катиона L-изолейцина и два аниона малеиновой кислоты. В соседних полуслоях структуры (L-IleH⁺_M⁻)₂_H₂O цепочки C⁴₄(24) распространяются антипараллельно и в отличие от структуры (L-leuH⁺_M⁻)₃ располагаются друг над другом (Рисунок 27 б).

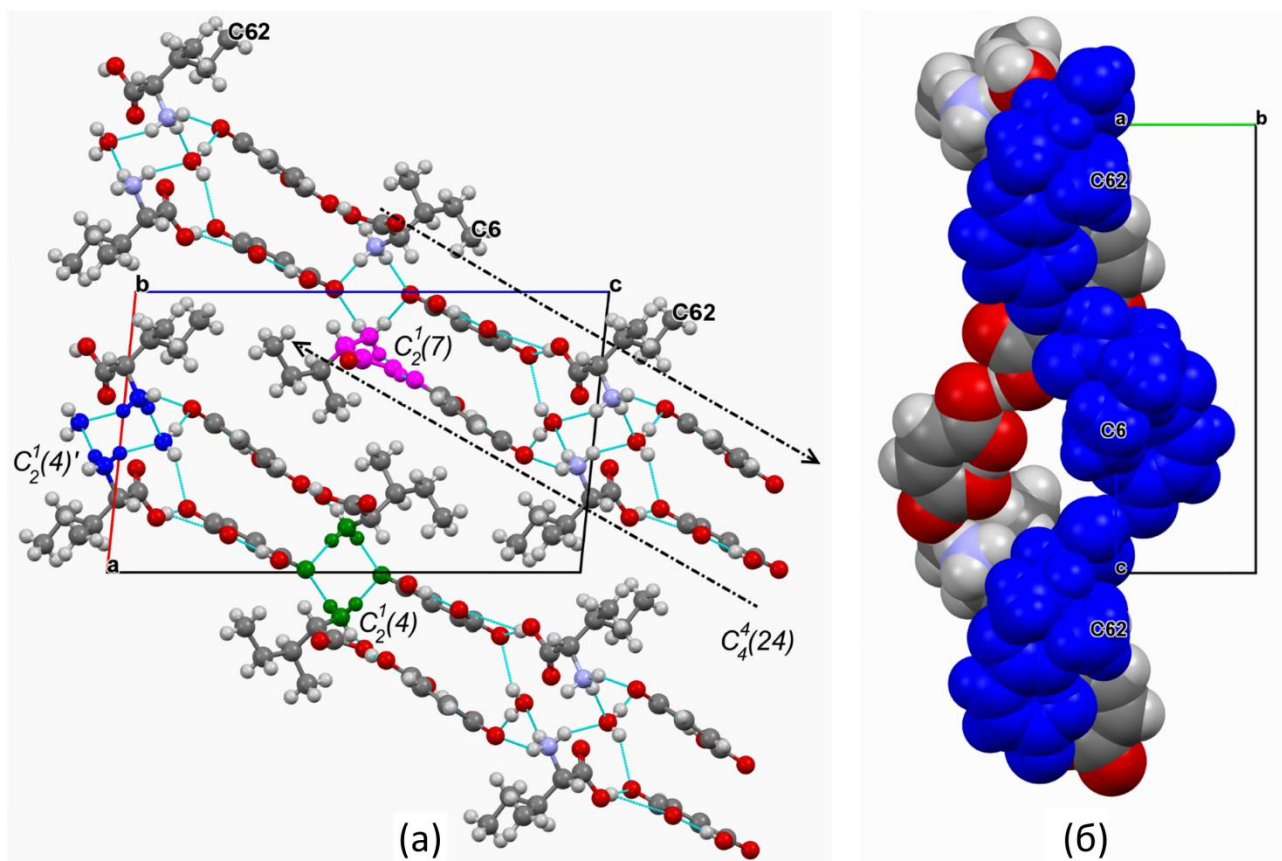


Рисунок 27. Фрагмент структуры $(L\text{-PheNH}^+_M)_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ с обозначенными основными мотивами (а), взаимное расположение цепочек $C^4_4(24)$ в пространстве (б)

3.4 Цепочки $C^2_2(12)$ в структурах малеатов аминокислот

Наиболее интересным структурным мотивом в малеатах аминокислот является мотив $C^2_2(12)$ и его небольшие вариации. Эти цепочки образуются в результате соединения первой водородной связью карбоксильной группы малеат аниона с $-\text{NH}_3^+$ группой аминокислоты и второй водородной связью $-\text{COOH}$ со второй карбоксильной группой малеат аниона (Рисунок 28). Получается, что для образования этих цепочек необходимо, чтобы карбоксильная группа аминокислоты, была протонирована (случаи 1-14 и 22-25 в таблице 17); если же у аминокислоты вместо $-\text{COOH}$ группы будет $-\text{COO}^-$ группа, то образование цепочек $C^2_2(12)$ невозможно. Такая ситуация наблюдается, когда в результате образования соли происходит протонирование не карбоксильной группы аминокислоты, а боковой группы аминокислоты (случаи 15-20).

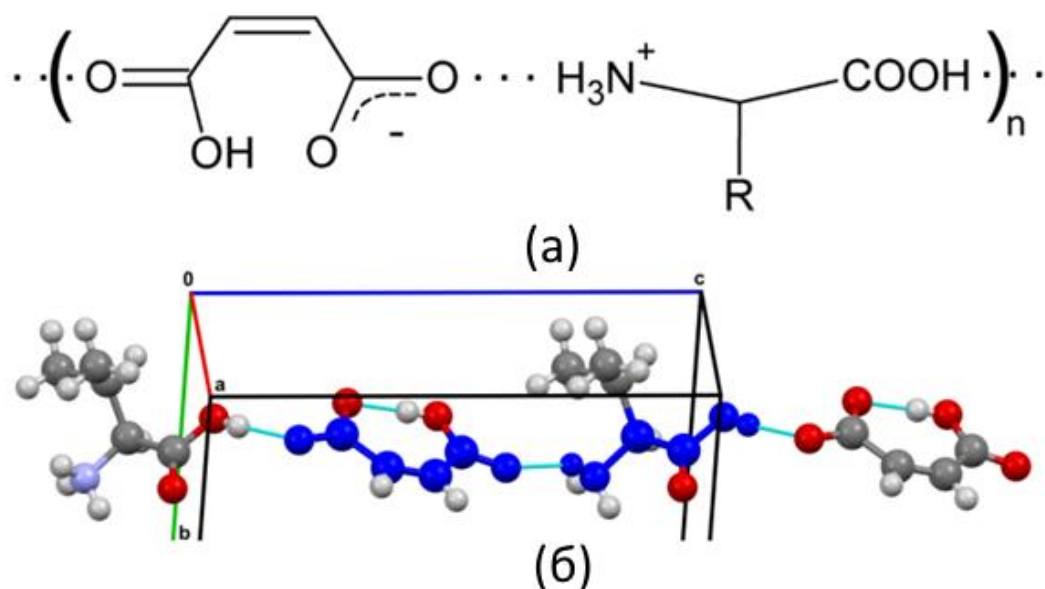


Рисунок 28. Схема строения цепочек $C^2_2(12)$ (а), пример мотива $C^2_2(12)$ в структуре (L-ValH⁺М⁻) (б)

Одной из смых интересных систем является «L-гистидин - малеиновая кислота», которая включает в себя 4 различные соли. В структурах 18, 19, 20 происходит протонирование имидазольного кольца, в то время как карбоксильная группа имеет отрицательный заряд. В независимой части элементарной ячейки структуры 12 находятся 2 катиона L-гистидиния, имеющих заряд 2+, и 4 аниона малеиновой кислоты.

Таблица 17. Известные ранее и полученные в работе малеаты аминокислот. Жирным выделены структуры, полученные в данной работе

| № | Катион аминокислоты, малеат анион(М ⁻) | Код записи в CCDC | Комментарий о структурном мотиве $C^2_2(12)$ |
|-----------|---|-------------------|---|
| 1 | GlyH ⁺ М ⁻ [149] | RENBAN | Во всех этих структурах формируются цепочки $C^2_2(12)$. |
| 2 | L-AlaH ⁺ М ⁻ [15] | BOQTEG | |
| 3 | L-PheH ⁺ М ⁻ [150] | EDAXIQ | |
| 4 | DL-PheH ⁺ М ⁻ [151] | VAGVIJ | |
| 5 | DL-ValH ⁺ М ⁻ [152] | QURSUR | |
| 6 | L-SerH⁺М⁻ | REZPET | |
| 7 | DL-SerH⁺М⁻ | REZPAP | |
| 8 | DL-MetH ⁺ М ⁻ [153] | MOCXUX | |
| 9 | SarH ⁺ М ⁻ [154] | MIYBAX | |
| 10 | L-ValH⁺М⁻ | ----- | |
| 11 | DL-NvaH⁺М⁻ | ----- | |
| 12 | L-HisH ₂ ²⁺ (М ⁻) ₂ [89] | TENVOZ | $C^2_2(12)'$ |
| 13 | DL-ThrH ⁺ М ⁻ [155] | ETEYOR | $C^2_2(12)''$ |

| | | | |
|----|---|----------|---|
| 14 | β -AlaH ⁺ _M[156] | EDASUX | $C^2_2(13)$ |
| 15 | L-LysH ⁺ _M[157] | XADTOL | Формирование $C^2_2(12)$ цепей невозможно, поскольку в результате протонирования боковой группы данных катионов аминокислот происходит депротонирование карбоксильной группы. |
| 16 | (L-ArgH ⁺ _M)_2H ₂ O[158] | GINGEK | |
| 17 | DL-ArgH ⁺ _M[159] | * | |
| 18 | (L-HisH ⁺ _M) ₂ [157] | XADTIF | |
| 19 | (L-HisH ⁺ _M)_H ₂ O[89] | TENVUF | |
| 20 | (L-HisH ⁺ _M)_3H ₂ O[160] | VAZJUD | |
| 21 | BetH ⁺ _M[161] | NASQED01 | Невозможно образование цепей $C^2_2(12)$ поскольку –NH ₃ ⁺ группа бетаина полностью метилирована. |
| 22 | (L-IleH ⁺ _M) ₂ _H ₂ O | | $C^{2n}_{2n}(12n), n = 2$ |
| 23 | (L-LeuH ⁺ _M) ₃ | | $C^{2n}_{2n}(12n), n = 3$ |
| 24 | L-Met_L-MetH ⁺ _M[162] | ** | $C^3_3(17)$ формируются с участием дикатиона L-Met••L-MetH ⁺ (случай 22) или L-Nva••L-NvaH ⁺ (случай 23) |
| 25 | L-Nva_L-NvaH ⁺ _M | | |

При образовании катиона L-гистидиния²⁺ происходит протонирование имидазольного кольца и карбоксильной группы, в результате появляется возможность формирования цепочек $C^2_2(12)$ '. В этом мотиве первая водородная связь образована атомом кислорода карбоксильной группы малеат аниона, участвующим в образовании внутримолекулярной водородной связи. Этот мотив очень похож на мотив $C^2_2(12)$. В структурах **DL-NvaH⁺_M** и **L-SerH⁺_M** наблюдается образование обоих мотивов и $C^2_2(12)$ и $C^2_2(12)$ '. Другим примером небольших изменений мотива $C^2_2(12)$, является структура 13. В этом случае –ОН группа боковой цепи DL-треонина участвует в образовании второй водородной связи, что приводит к образованию мотива $C^2_2(12)$ '. Монометилирование аминогруппы аминокислоты не влияет на образование мотива $C^2_2(12)$ (структура 9), однако полное метилирование исключает возможность образования этого мотива (структура 21). Если остов аминокислоты на один атом углерода длиннее, чем обычно, то цепочки $C^2_2(12)$ трансформируются в цепочки $C^2_2(12+1) = C^2_2(13)$, как в случае 14.

Обычно $C^2_2(12)$ цепочки образуются с участием одного катиона аминокислоты и одного аниона аминокислоты. Однако в структурах 22 и 23 независимые части элементарной ячейки содержат несколько симметрически неэквивалентных катионов и анионов, то есть в случае 22 два катиона L-изолейциния и два аниона малеиновой кислоты, а в случае 23 три

катиона L-лейцина и три аниона малеиновой кислоты, что приводит к образованию $C^4_4(24)$ и $C^6_6(36)$ мотивов. Эти цепочки можно представить в виде $C^{2n}_{2n}(12n)$, где n – количество симметрически независимых катионов или анионов в структуре. Модификации мотива, происходящие в результате вовлечения в формирование цепочек димерного катиона (случаи 24, 25) можно представить в виде формулы $C^{2+1}_{2+1}(12+5) = C^2_2(12)$, где 5 – это число атомов остова цвиттериона аминокислоты.

Проведенные Рычковым Д. А. расчеты показали, что мотив $C^2_2(12)$ является наиболее энергетически выгодным из всех существующих мотивов в **L-ValH⁺М**. Эти цепочки обеспечивают самый большой стабилизирующий эффект в структуре **L-ValH⁺М**. Как будет показано далее, при повышении давления в структуре **L-SerH⁺М** происходит фазовый переход, однако структурный мотив $C^2_2(12)$ остается. Таким образом, на основании анализа ранее известных структур и структур расшифрованных в настоящей работе, мы предполагаем, что цепочки $C^2_2(12)$ являются характерным мотивом для малеатов аминокислот. Этот мотив можно сравнить с мотивом «голова к хвосту» - наиболее часто встречающимся мотивом в структурах аминокислот. Поэтому и в новых, еще не расшифрованных структурах малеатов аминокислот можно ожидать обнаружение мотива $C^2_2(12)$.

3.5 Сравнение структурных мотивов полученных смешанных кристаллов со структурными мотивами исходных соединений

В структуре АВ могут образовываться мотивы АА, АВ или ВВ. Мотивы, состоящие из одно сорта молекул (мотивы АА или ВВ), мы будем называть гомомолекулярными. В нашем случае соединением А является аминокислота, соединением В – малеиновая кислота, щавелевая кислота или L-аскорбиновая кислота. При образовании соли возможно образование либо таких же гомомолекулярных мотивов, как и в исходных соединениях, либо гетеромолекулярных или новых гомомолекулярных мотивов. Интересно отметить, что

образование у какого-то соединения новых гомомолекулярных мотивов наблюдается также при полиморфизме.

Во всех впервые расшифрованных структурах отсутствуют гомомолекулярные контакты между дикарбоновыми кислотами. Таким образом, можно сделать вывод, что при образовании смешанного кристалла гомомолекулярные контакты щавелевой кислоты и малеиновой кислоты полностью разрушаются. Только в структуре смешанного кристалла L-серина с L-аскорбиновой кислотой присутствуют цепочки $C^I_1(5)$, состоящие только из молекул L-аскорбиновой кислоты, однако такого же мотива в структуре индивидуальной L-аскорбиновой кислотой не существует.

В таблице 18 приведено сравнение полученных в работе структур со структурами исходных соединений. Одинаковых мотивов в смешанных кристаллах аминокислот и малеиновой кислоте, щавелевой кислоте или L-аскорбиновой кислоте в результате анализа

Таблица 18. Сравнение структурных мотивов полученных смешанных кристаллов со структурными мотивами исходных соединений

| Структура АВ (А-аминокислота, В-дикарбоновая или 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* | 0 | | 1а ($C^1_{1(5)OH}$)+1 | 1 аналог А ($C^1_2(4)$) | 14 |
| L-SerH ⁺ _M ^{-**} | 0 | 1а' L-ser(II,III) $C^1_1(6)$ | 1а ($C^1_{1(5)OH}$)+2 | 1 аналог А ($C^1_2(4)$) | 6 |
| DL-SerH ⁺ _M ⁻ | 1 из А ($R^2_2(10)\backslash R^2_2(9)$) | | 0 | 0 | 6 |
| L-ValH ⁺ _M ⁻ | 0 | | 0 | 1 аналог А $C^2_2(6)$ | 5 |
| (L-IleH ⁺ _M ⁻) ₂ H ₂ O | 0 | | 0 | 1 аналог А ($C^1_2(4)$) | 3 (1-3ий ур.) |
| (L-LeuH ⁺ _M ⁻) ₃ | 1 из А $C^1_1(5)$ голова к хвосту | | 0 | 0 | 5(1-4ий ур.) |
| L-Nva_L-NvaH ⁺ _M ⁻ | На данный момент структура L-норвалина не расшифрована | | | | |
| DL-NvaH ⁺ _M ⁻ | 1 из А $C^1_1(5)$ голова к хвосту | | 0 | 0 | 3 |
| (L-SerH ⁺) ₂ _oxal_H ₂ O | 0 | | $C^2_2(4)$ вода | 1 аналог А ($C^1_2(4)$) | 12 |

структур выявлено не было (кроме внутримолекулярной водородной связи в малеат-анионе, которая присутствует во всех полученных малеатах аминокислот). Если сравнивать структуры смешанного кристалла со структурами аминокислот, то только в структурах (**L-LeuH⁺_M⁻**)₃ и **DL-NvaH⁺_M⁻** сохраняются мотивы «голова к хвосту» (цепочки $C^l_1(5)$), а кольца $R^2_2(10)$ в структуре **DL-SerH⁺_M⁻** практически идентичны кольцам $R^2_2(9)$ в структуре DL-серина. В остальных расшифрованных структурах нет гомомолекулярных мотивов, аналогичных мотивам аминокислот. Таким образом, можно сделать вывод, что на формирование конечной структуры аминокислота оказывает большее влияние, чем дикарбоновые кислоты или L-аскорбиновая кислота. Что касается новых гомомолекулярных мотивов, то они образуются в следующих структурах: **L-Ser_L-asc**, **L-SerH⁺_M⁻** и (**L-SerH⁺**)_{2_oxal_H₂O}. В структуре (**L-SerH⁺**)_{2_oxal_H₂O} это цепочки $C^2_2(4)$, состоящие из воды. В структуре **L-SerH⁺_M⁻** все новые гомомолекулярные мотивы состоят из катионов L-сериния. Это цепочки $C^2_2(7)$ (Рисунок 30 а), цепочки $C^l_1(6)$ (Рисунок 30 б) и цепочки $C^l_1(5)$. В структуре **L-Ser_L-asc** было найдено 2 новых гомомолекулярных мотива: это цепочки $C^l_1(5)$, состоящие из молекул L-аскорбиновой кислоты, и цепочки аналогичные цепочкам

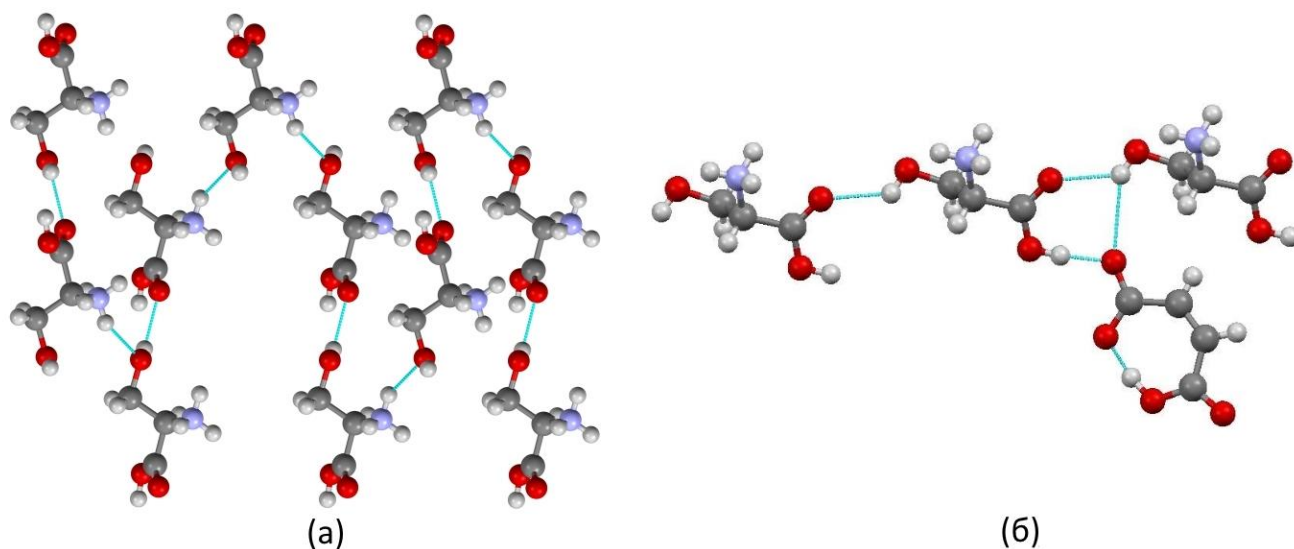


Рисунок 29. Строение мотивов $C^2_2(7)$ (а) и $C^l_1(6)$ (б) в структуре **L-SerH⁺_M⁻**

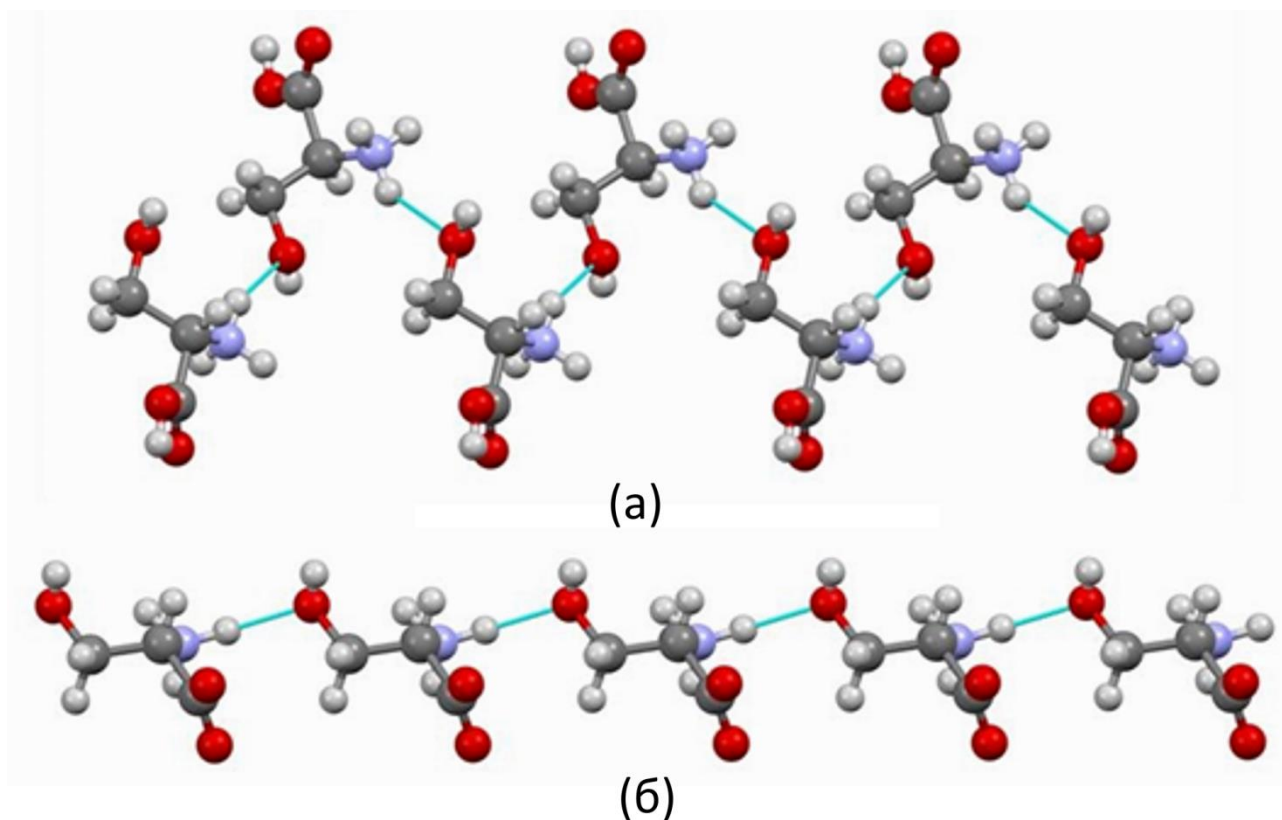


Рисунок 30. Структура мотива $C^I_1(5)$ в структурах $L-SerH^+_M$ (а) и $L-Ser-L-asc$ (б)

$C^I_1(5)$ из структуры $L-SerH^+_M$ (Рисунок 31), только в структуре $L-Ser-L-asc$ они образованы цвиттерионами L-серина (Рисунок 31 б). Наличие одинакового нового гомомолекулярного мотива $C^I_1(5)$ в структурах $L-SerH^+_M$ и $L-Ser-L-asc$ только усиливает интерес к исследованию этих соединений при варьировании температуры и давления.

Все мотива типа АВ были разбиты на 2 класса: абсолютно новые гетеромолекулярные мотивы (самая последняя колонка в таблице 18) и гетеромолекулярные мотивы, аналоги которых можно найти в структурах соединений предшественников. Чаще всего это цепочки $C^I_2(4)$, в образовании которых участвуют кислород карбоксильной группы дикарбоновой кислоты или L-аскорбиновой кислоты и аминогруппа аминокислоты (Рисунок 32). Этот мотив был обнаружен в структурах: $L-Ser-L-asc$, $L-SerH^+_M$, $(L-IleH^+_M)_2 \cdot H_2O$ и в структуре $(L-SerH^+)_2 \cdot oxal \cdot H_2O$. В структуре $L-ValH^+_M$ таким гетеромолекулярным

мотивом оказались цепочки $C^2_2(6)$, в образовании которых участвуют $-\text{COO}^-$ группа малеат-аниона и $-\text{NH}_3^+$ группа катиона L-валиния.

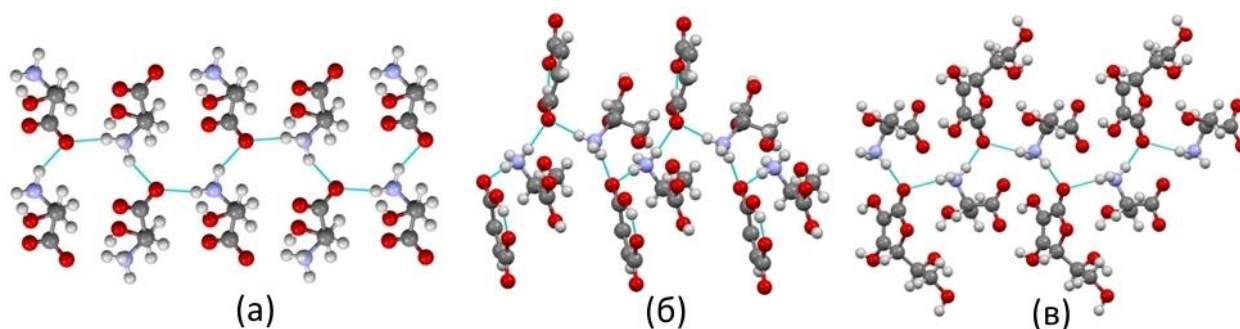


Рисунок 31. Стрoение цепочек $C^1_2(4)$ в структурах L-серин(а), L-SerH⁺_M⁻(б) и L-Ser-L-asc (в)

Таким образом, можно сделать вывод, что при образовании описанных структур большинство исходных мотивов разрушается. В структурах смешанных кристаллов аминокислот вообще не обнаружено исходных мотивов от дикарбоновых кислот или L-аскорбиновой кислоты, в то время как мотив «голова к хвосту», характерный для аминокислот, сохраняется в некоторых структурах. При образовании смешанного кристалла образуются новые гомомолекулярные мотивы, которые невозможно обнаружить в исходных соединениях, гетеромолекулярные мотивы, которые могут иметь определенные аналогии с мотивами из исходных соединений, и абсолютно новые гетеромолекулярные мотивы. Получается, что путем сокристаллизации вещества А с веществом В можно получить новые гомомолекулярные мотивы, состоящие из молекул А (или молекул В) в соединении АВ. Еще одной возможностью получения новых гомомолекулярных мотивов являются полиморфные переходы, вызванные температурой или давлением. Например, при воздействии высоких давлений на структуру L-серина происходит фазовый переход, в результате которого происходит разворот $-\text{CH}_2\text{OH}$ фрагмента цвиттериона L-серина, и цепочки $C^1_1(2)$ (Рисунок 33 а), образованные $-\text{OH}$ группами цвиттерионов L-серина, разрушаются. В результате в фазе высокого давления L-серина образуются цепочки $C^1_1(6)$. При образовании этого мотива происходит фиксация $-\text{OH}$ группы L-серина карбоксильной группой другого цвиттериона L-

серина (Рисунок 33 б). Такие же цепочки – $C^1_1(6)$ мотив – обнаружены в структуре **L-SerH⁺_M**, но уже при нормальных условиях (Рисунок 33 в). Следовательно, можно было бы предположить, что структура, содержащая L-серин, соединенный в цепочки $C^1_1(6)$, будет устойчива к воздействию высоких давлений. В то же время, в случае смешанных кристаллов еще необходимо учитывать влияние коформера, в данном случае – малеат-аниона. Малеат-анион является «жестким» коформером и может очень сильно влиять на структуру **L-SerH⁺_M**. Чтобы оценить влияние коформера, для сравнения мы взяли структуру **L-Ser_L-asc**, в качестве структуры с «зафиксированной» –ОН группой серина, но

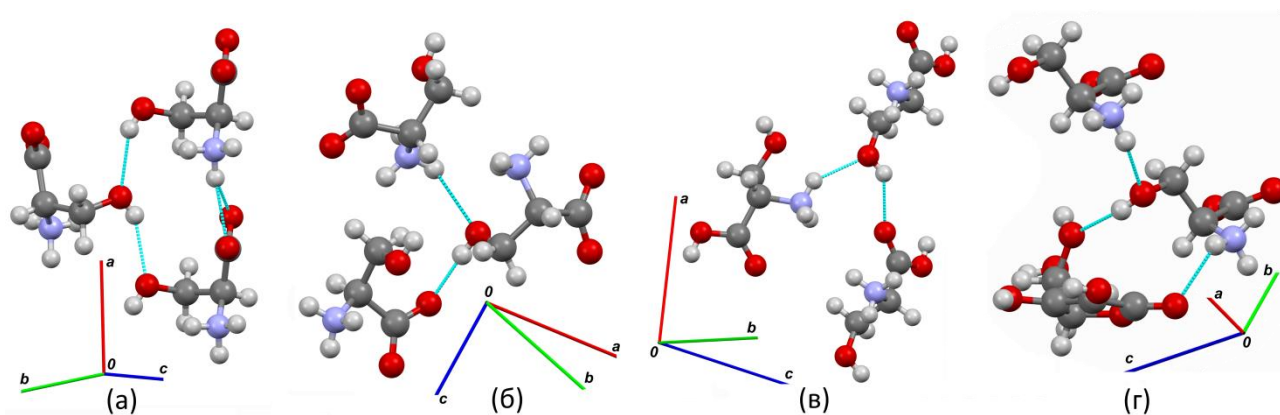


Рисунок 32. Фрагменты структур, содержащих -CH₂ОН фрагмент L-серина в различных кристаллических окружениях: (а) L-серин при нормальных условиях, (б) полиморфная модификация L-серина при высоком давлении, (в) структура **L-Ser_L-asc**, (г) структура **L-SerH⁺_M**

с «гибким» коформером (Рисунок 33 г). Дополнительным фактором выбора этой структуры являлось то, что конформации молекул L-серина почти одинаковы в структурах **L-SerH⁺_M** и **L-Ser_L-asc** (Рисунок 34). Кроме того, эти структуры имеют одинаковые гомомолекулярные мотивы (цепочки $C^1_1(5)$), отличные от мотивов в структуре индивидуального L-серина. Таким образом, для дальнейших исследований с целью установления взаимосвязи «структура-свойство» (устойчивость к фазовым переходам, температурное расширение, сжимаемость) и сопоставления полученных результатов с результатами для исходных соединений мы выбрали структуры **L-SerH⁺_M** и **L-Ser_L-asc**.

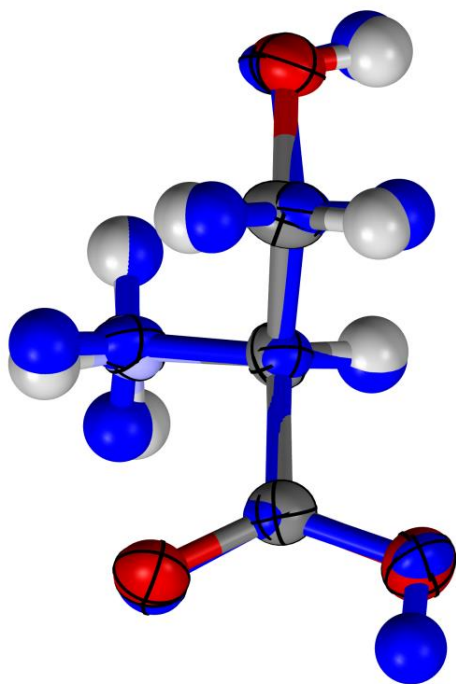


Рисунок 33. Цвиттерион L-серина в структуре L-Ser_L-asc и катион L-серина в структуре L-SerH+_M- (выделен синим).

ГЛАВА 4. ИССЛЕДОВАНИЯ КРИСТАЛЛОВ МОЛЕКУЛЯРНЫХ КОМПЛЕКСОВ L-СЕРИНА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТЕМПЕРАТУРАХ

Ранее методами РСА и КР спектроскопии в широком диапазоне температур детально была исследована структура L-серина. Методом поляризованной КР спектроскопии структура L-серина была исследована в диапазоне от 300 К до 5 К, в результате анализа данных был сделан вывод, что при температуре 140 К происходит переориентация $-\text{CH}_2\text{OH}$ группы, что приводит к позиционному разупорядочению $\text{O}-\text{H}\dots\text{O}$ межмолекулярной водородной связи [163]. Монокристалльные дифракционные исследования структуры L-серина были проведены с 295 К до 100 К с шагом 25 К. Для всех точек были получены параметры элементарной ячейки, для температур 300 К, 200 К, 100 К – расшифрованы структуры. Результаты исследования монокристалла L-серина методом РСА показали, что структура L-серина является стабильной в диапазоне температур от 300 К до 100 К [118]. Переориентации $-\text{CH}_2\text{OH}$ группы в структуре L-серина при уменьшении температуры при исследовании методом РСА обнаружено не было.

Для структуры L-аскорбиновой кислоты проводились монокристалльные дифракционные исследования при температурах 120 К [164] и 100 К (база CSD версия 5.36 LASCAS14), которые показали, что структура L-аскорбиновой кислоты не претерпевает фазовых переходов до температуры 100 К. Каких-либо данных касающихся исследования малеиновой кислоты при различных температурах в литературе найдено не было, поэтому малеиновая кислота была исследована методом РСА при температуре 100 К в данной работе. Полученные данные также показали устойчивость структуры малеиновой кислоты к низким температурам. Так как для L-серина данные, полученные методом КР спектроскопии и методом РСА, дали немного различные результаты [118, 163], для исследования структур **L-Ser_L-asc** и **L-SerH⁺_M** были использованы оба метода.

Детальные температурные исследования молекулярного комплекса **L-Ser_L-asc** и структуры кислого малеата L-сериния проводились от 300 К до 100 К с шагом в 25 К методом РСА (параметры водородных связей приведены в таблицах 17-18). Ранее малеиновая кислота не исследовалась при низких температурах. Нами было проведено 2 эксперимента (сбор данных для малеиновой кислоты осуществлялся от разных кристаллов) один при комнатной температуре, второй при температуре 100 К. Структура **L-SerH⁺_M** исследовалась методом неполяризованного КР в температурном диапазоне от 296 К до 11 К, с шагом 20 К. Структура **L-Ser_L-asc** также была исследована методом неполяризованной КР-спектроскопии в температурном диапазоне от 300 К до 5 К с шагом 20 К, и, дополнительно, методом поляризованной КР-спектроскопии в *aa*-, *bb*- и *cc*- поляризации (от 300 К до 5 К, шаг 20 К).

4.1 Исследование структур смешанных кристаллов L-Ser_L-asc и L-SerH⁺_M методом РСА при низких температурах

При уменьшении температуры до 100 К уменьшение объема элементарной ячейки структуры **L-Ser_L-asc** описывается квадратичной функцией ($y=A+B_1x+B_2x^2$) с коэффициентом B_2 немного больше, чем $5 \cdot 10^{-5}$. Значения объемов элементарной ячейки, полученные для L-аскорбиновой кислоты при температурах 298 К (Таблица 3) и 100 К (база CSD версия 5.36 LASCAS14) отличаются чуть более, чем на 2 %. Сжимаемость структуры **L-Ser_L-asc** меньше и сжимаемости L-аскорбиновой кислоты, и сжимаемости L-серина. Зависимость уменьшения объема при уменьшении температуры **L-Ser_L-asc** схожа с такой же зависимостью для чистого L-серина (Рисунок 35 а). При уменьшении температуры объем элементарной ячейки структуры **L-SerH⁺_M** уменьшается монотонно с уменьшением температуры (Рисунок 35 а). Зависимость носит линейный характер. При уменьшении температуры, объем элементарной ячейки структуры малеиновой кислоты уменьшается

более чем на 4 процента (Таблица 3). Таким образом, сжимаемость структуры **L-SerH⁺_M** меньше сжимаемости малеиновой кислоты, но больше сжимаемости L-серина.

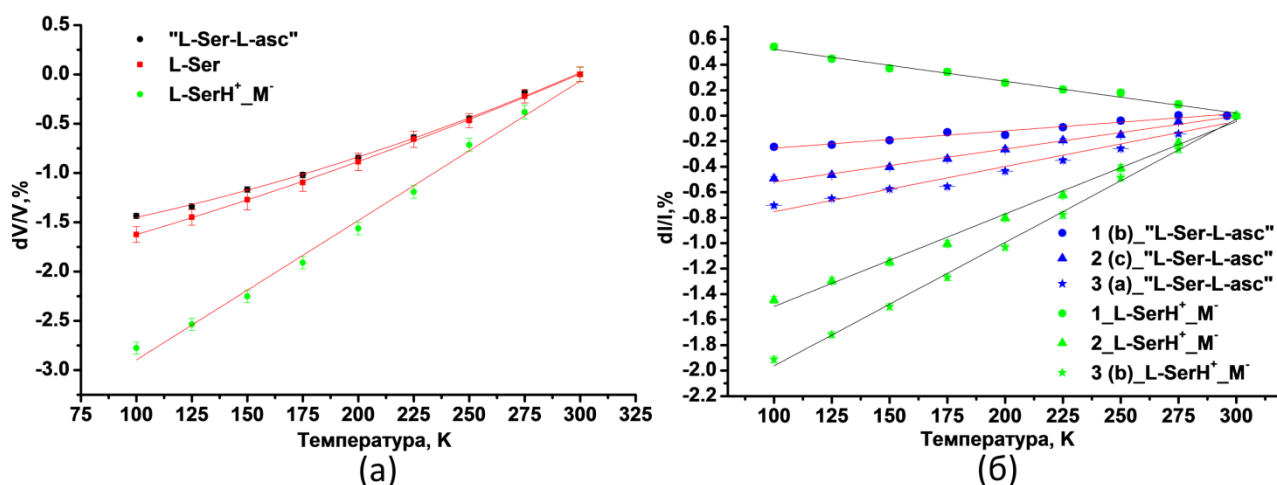


Рисунок 34. а) Относительное изменение объемов элементарных ячеек структур **L-Ser_L-asc**, индивидуального L-серина и **L-SerH⁺_M**; б). Зависимость величин деформации в направлениях главных осей эллипсоида деформации для структур **L-Ser_L-asc** и **L-SerH⁺_M**. Главные оси эллипсоида деформации 1Т, 2Т, 3Т для обеих структур обозначны кругами, треугольниками и звездочками

Для всех трех структур функция уменьшения объема с уменьшением температуры не имеет разрывов, что говорит об отсутствии фазовых переходов в структуре во всем диапазоне исследуемых температур. Соединение **L-Ser_L-asc**, как и L-серин, кристаллизуется в пространственной группе $P2_12_12_1$, кристаллографические оси сонаправлены с осями эллипсоида деформации, при уменьшении температуры структура **L-Ser_L-asc** монотонно сжимается вдоль всех трех осей эллипсоида деформации (Рисунок 35 б). Наиболее сильно структура сжимается вдоль кристаллографического направления *a* (Рисунок 36 а). Этому направлению практически параллельна водородная связь 2. Водородная связь 2 соединяет цвиттерионы L-серина в цепи $C^I_{1(5)}$ и является наиболее сжимаемой связью в структуре (длина связи уменьшается более, чем на один процент (Рисунок 37 а)).

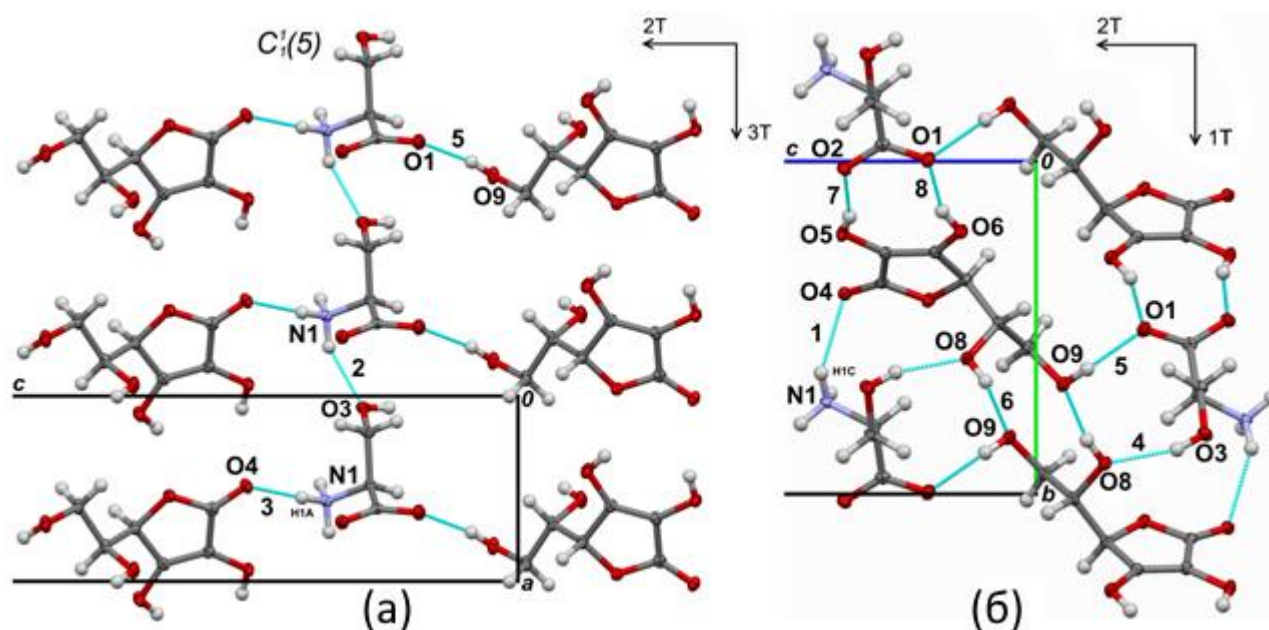
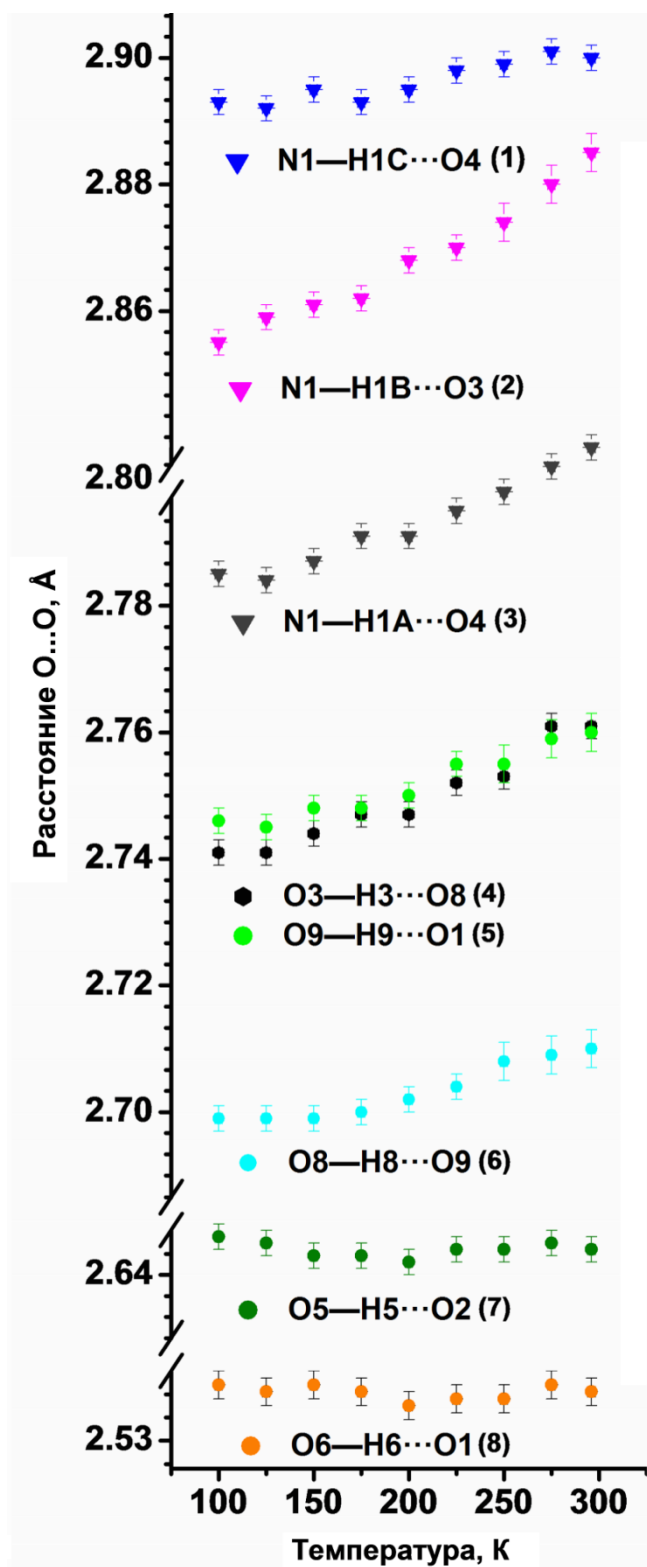
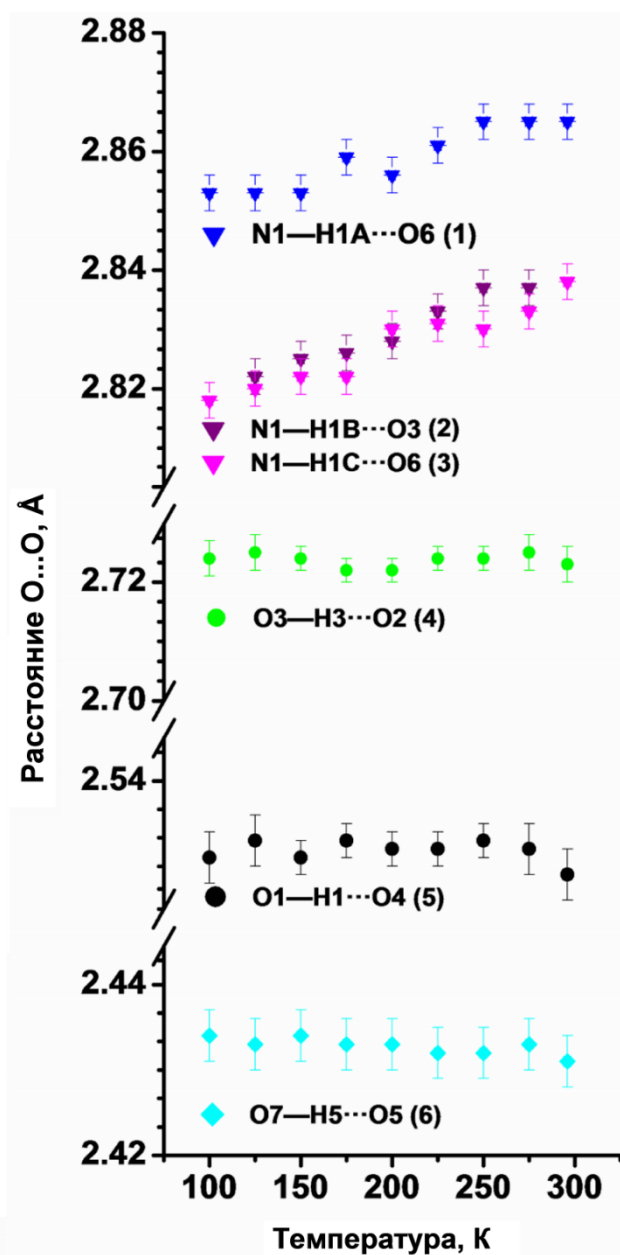


Рисунок 35. Фрагменты структуры L-Ser_L-asc с обозначением водородных связей и главных осей эллипсоида деформации. В направлении 1Т структура является наиболее жесткой, направление 3Т – соответствует направлению наибольшего сжатия структуры, направление 2Т перпендикулярно направлениям 1Т и 3Т. Цепочки $C_1^I(5)$ распространяются вдоль направления максимального сжатия структуры

Ось эллипсоида деформации 2 сонаправлена с кристаллографической осью c . Водородные связи 3, 4, 5 параллельны этому направлению и имеют сжимаемость в диапазоне от 0.5 % до 0.7 %. Водородные связи 1, 6, 7, 8 практически не сжимаются с уменьшением температуры. Эти водородные связи почти параллельны кристаллографическому направлению b , вдоль которого структура имеет наименьшую сжимаемость. Таким образом, сжимаемость структуры L-Ser_L-asc коррелирует со сжимаемостью водородных связей.



(a)



(б)

Рисунок 36. Изменение длины водородных связей при уменьшении температуры в структурах L-Ser_L-asc и L-SerH⁺_M

Соединение **L-SerH⁺_M** кристаллизуется в ПГС $P2_1$, поэтому направления главных осей эллипсоида деформации не связаны с направлениями кристаллографических осей, кроме оси **b**, (Рисунок 38 а) которая в данной структуре является сонаправленной с главной осью 3Т эллипсоида деформации. При уменьшении температуры структура **L-SerH⁺_M** монотонно сжимается вдоль осей эллипсоида деформации 2Т и 3Т и растягивается вдоль оси 1Т (Рисунок 35 б). Вдоль оси **b** распространяются цепочки $C^2_2(12)'$, которые напоминают пружины (Рисунок 38 а). Водородные связи 5 (Рисунок 37 б) (практически не сжимается с уменьшением температуры) и водородная связь 1 (сжимаемость которой немного менее, чем 0.4%) участвуют в образовании $C^2_2(12)'$ цепей. Таким образом, при небольшом сжатии водородных связей (сжимается только водородная связь 1, причем вдоль оси **b** она сжимается менее, чем на 0.3%) общее сжатие цепочек составляет почти 2 %.

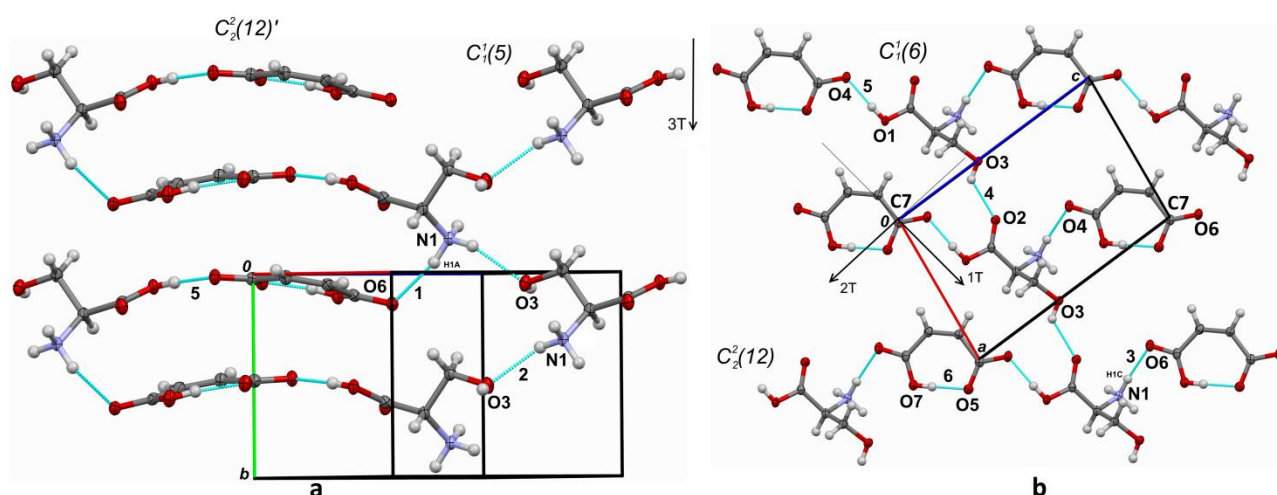


Рисунок 37. Фрагменты структуры **L-SerH⁺_M** с обозначением водородных связей и осей эллипсоида деформации. Цепочки $C^1_1(5)$ и $C^2_2(12)'$ распространяются вдоль направления максимального сжатия структуры 3Т, которое параллельно кристаллографической оси **b**

$C^2_2(12)'$ цепи соединяются друг с другом через водородную связь 2, что приводит к образованию цепочек $C^1_1(5)$, которые, как и цепочки $C^2_2(12)'$, распространяются вдоль оси **b** и сжимаются примерно на 2 % с увеличением угла O6-N1-O3 с $101.47(9)^\circ_{T=300}$ до $103.08(9)^\circ_{T=100}$. Строение цепочек $C^1_1(5)$ в **L-SerH⁺_M** аналогично строению цепочек $C^1_1(5)$ в

структуре **L-Ser_L-asc**, только в первом случае мотив образован катионами L-серина, а во втором - цвиттерионами L-серина. Взаимное пространственное расположение молекул L-серина при образовании цепочек $C^1_1(5)$ различно, однако конформации, в которых находится L-серин в этих соединениях, практически одинаковы. В обоих соединениях цепочки $C^1_1(5)$ распространяются вдоль направления максимального сжатия структуры, и сжатие водородной связи **2** ($-\text{NH}_3^+$ донор водородной связи $-\text{OH}$ акцептор) также максимально в обоих случаях.

Водородные связи **3** и **5** соединяют катионы L-серина и малеат анионы в цепи $C^2_2(12)$. При уменьшении температуры связь **3** сжимается на 0.7 %, а длина связи **5** остается в пределах ошибки эксперимента. Общее сжатие цепочек $C^2_2(12)$ составляет немного меньше 0.5 %. Сжатие этого мотива было рассчитано из изменения расстояния между атомами C7 при уменьшении температуры ($d(\text{C7} \dots \text{C7})_{\text{T}=300} = 11.803(5) \text{ \AA}$; $d(\text{C7} \dots \text{C7})_{\text{T}=100} = 11.740(4) \text{ \AA}$). Необходимо отметить, что с уменьшением длины цепей $C^2_2(12)$ расстояние между атомами O4 и O6 малеат аниона увеличивается с $5.666(3) \text{ \AA}$ до $5.677(3) \text{ \AA}$. Таким образом, расстояние между атомами O6 и O4 соседних малеат-анионов уменьшается с $6.276(3)_{\text{T}=300} \text{ \AA}$ до $6.226(3)_{\text{T}=100} \text{ \AA}$. В результате цепи $C^1_1(6)$, распространяющиеся вдоль кристаллографического направления **a**, растягиваются чуть больше, чем на 0.4 % ($d(\text{O3} \dots \text{O3})_{\text{T}=300} = 6.952(2) \text{ \AA}$; $d(\text{O3} \dots \text{O3})_{\text{T}=100} = 6.982(3) \text{ \AA}$) и угол C4-O1-C4 увеличивается с $157.21(9)^\circ_{\text{T}=300}$ до $159.16(9)^\circ_{\text{T}=100}$, что составляет примерно 1,2 %. Таким образом, растяжение структуры **L-SerH⁺_M** вдоль главной оси тензора анизотропного сжатия **I** связано со сжатием цепочек $C^2_2(12)$, увеличением расстояния между атомами O4 и O6 соседних малеат-анионов и поворотом катиона L-серина.

Таким образом, было показано, что структуры **L-Ser_L-asc** и **L-SerH⁺_M** устойчивы к влиянию низких температур до 100 К. Относительно структуры индивидуального L-серина, введение коформера в виде L-аскорбиновой кислоты или в виде малеиновой кислоты

оказывает различное влияние на сжимаемость структуры. В случае структуры **L-Ser_L-asc** введение L-аскорбиновой кислоты уменьшает сжимаемость структуры, а в случае **L-SerH⁺_M** введение малеиновой кислоты увеличивает сжимаемость структуры. Относительно структур L-аскорбиновой кислоты и малеиновой кислоты введение L-серина в обоих случаях уменьшает сжимаемость конечной структуры.

Таблица 19. Параметры водородных связей в структуре L-Ser_L-asc при различных температурах

| $D-H \cdots A$ | $D-H$ (Å) | $H \cdots A$ (Å) | $D \cdots A$ (Å) | $D-H \cdots A$ (°) |
|---------------------------|-----------|------------------|------------------|--------------------|
| 296 K | | | | |
| N1—H1C···O4 ⁱ | 0.89 | 2.20 | 2.900 (2) | 135.2 |
| N1—H1B···O3 ⁱⁱ | 0.89 | 2.05 | 2.885 (3) | 155.2 |
| N1—H1A···O4 ⁱⁱ | 0.89 | 1.93 | 2.805 (2) | 169.0 |
| O3—H3···O8 ⁱ | 0.82 | 1.97 | 2.761 (2) | 163.3 |
| O9—H9···O1 ⁱⁱⁱ | 0.82 | 1.95 | 2.760 (3) | 170.6 |
| O8—H8···O9 ^{iv} | 0.82 | 1.92 | 2.710 (3) | 162.0 |
| O5—H5···O2 ^v | 0.82 | 1.86 | 2.644 (2) | 161.1 |
| O6—H6···O1 ^v | 0.82 | 1.76 | 2.537 (2) | 156.7 |
| 275 K | | | | |
| N1—H1C···O4 ⁱ | 0.89 | 2.19 | 2.901 (2) | 136.2 |
| N1—H1B···O3 ⁱⁱ | 0.89 | 2.05 | 2.880 (3) | 155.0 |
| N1—H1A···O4 ⁱⁱ | 0.89 | 1.92 | 2.802 (2) | 170.1 |
| O3—H3···O8 ⁱ | 0.82 | 1.96 | 2.761 (2) | 163.8 |
| O9—H9···O1 ⁱⁱⁱ | 0.82 | 1.95 | 2.759 (3) | 169.5 |
| O8—H8···O9 ^{iv} | 0.82 | 1.91 | 2.709 (3) | 162.9 |
| O5—H5···O2 ^v | 0.82 | 1.86 | 2.645 (2) | 161.1 |
| O6—H6···O1 ^v | 0.82 | 1.77 | 2.538 (2) | 156.2 |
| 250 K | | | | |
| N1—H1C···O4 ⁱ | 0.90 | 2.19 | 2.899 (3) | 135.0 |
| N1—H1B···O3 ⁱⁱ | 0.90 | 2.03 | 2.874 (3) | 155.0 |
| N1—H1A···O4 ⁱⁱ | 0.90 | 1.91 | 2.798 (2) | 169.4 |
| O3—H3···O8 ⁱ | 0.83 | 1.95 | 2.753 (2) | 163.0 |

| | | | | |
|---------------------------|------|------|-------------|-------|
| O9—H9···O1 ⁱⁱⁱ | 0.83 | 1.93 | 2.755 (3) | 170.8 |
| O8—H8···O9 ^{iv} | 0.83 | 1.91 | 2.708 (3) | 162.0 |
| O5—H5···O2 ^v | 0.83 | 1.85 | 2.644 (2) | 161.0 |
| O6—H6···O1 ^v | 0.83 | 1.75 | 2.536 (2) | 156.1 |
| 225 K | | | | |
| N1—H1C···O4 ⁱ | 0.90 | 2.20 | 2.898 (2) | 134.5 |
| N1—H1B···O3 ⁱⁱ | 0.90 | 2.03 | 2.870 (2) | 154.9 |
| N1—H1A···O4 ⁱⁱ | 0.90 | 1.91 | 2.795 (2) | 169.3 |
| O3—H3···O8 ⁱ | 0.83 | 1.95 | 2.752 (2) | 161.8 |
| O9—H9···O1 ⁱⁱⁱ | 0.83 | 1.93 | 2.755 (2) | 170.1 |
| O8—H8···O9 ^{iv} | 0.83 | 1.90 | 2.704 (2) | 163.0 |
| O5—H5···O2 ^v | 0.83 | 1.85 | 2.644 (2) | 160.3 |
| O6—H6···O1 ^v | 0.83 | 1.75 | 2.536 (2) | 156.6 |
| 200 K | | | | |
| N1—H1C···O4 ⁱ | 0.91 | 2.18 | 2.896 (2) | 135.0 |
| N1—H1B···O3 ⁱⁱ | 0.91 | 2.02 | 2.869 (2) | 154.6 |
| N1—H1A···O4 ⁱⁱ | 0.91 | 1.89 | 2.791 (2) | 170.1 |
| O3—H3···O8 ⁱ | 0.84 | 1.93 | 2.747 (2) | 162.9 |
| O9—H9···O1 ⁱⁱⁱ | 0.84 | 1.92 | 2.751 (2) | 170.3 |
| O8—H8···O9 ^{iv} | 0.84 | 1.89 | 2.703 (2) | 163.6 |
| O5—H5···O2 ^v | 0.84 | 1.84 | 2.645 (2) | 159.7 |
| O6—H6···O1 ^v | 0.84 | 1.75 | 2.537 (2) | 155.8 |
| 175 K | | | | |
| N1—H1C···O4 ⁱ | 0.91 | 2.17 | 2.893 (2) | 135.6 |
| N1—H1B···O3 ⁱⁱ | 0.91 | 2.01 | 2.862 (2) | 154.6 |
| N1—H1A···O4 ⁱⁱ | 0.91 | 1.89 | 2.791 (2) | 171.0 |
| O3—H3···O8 ⁱ | 0.84 | 1.93 | 2.7471 (19) | 163.3 |
| O9—H9···O1 ⁱⁱⁱ | 0.84 | 1.92 | 2.748 (2) | 169.3 |
| O8—H8···O9 ^{iv} | 0.84 | 1.89 | 2.700 (2) | 162.5 |
| O5—H5···O2 ^v | 0.84 | 1.84 | 2.643 (2) | 159.6 |
| O6—H6···O1 ^v | 0.84 | 1.75 | 2.537 (2) | 155.3 |
| 150 K | | | | |

| | | | | |
|---------------------------|------|------|-------------|-------|
| N1—H1C···O4 ⁱ | 0.91 | 2.19 | 2.895 (2) | 134.2 |
| N1—H1B···O3 ⁱⁱ | 0.91 | 2.01 | 2.861 (2) | 154.7 |
| N1—H1A···O4 ⁱⁱ | 0.91 | 1.89 | 2.787 (2) | 170.1 |
| O3—H3···O8 ⁱ | 0.84 | 1.93 | 2.7438 (19) | 163.1 |
| O9—H9···O1 ⁱⁱⁱ | 0.84 | 1.92 | 2.748 (2) | 169.2 |
| O8—H8···O9 ^{iv} | 0.84 | 1.88 | 2.699 (2) | 163.5 |
| O5—H5···O2 ^v | 0.84 | 1.84 | 2.643 (2) | 160.2 |
| O6—H6···O1 ^v | 0.84 | 1.75 | 2.538 (2) | 156.1 |
| 125 K | | | | |
| N1—H1C···O4 ⁱ | 0.91 | 2.19 | 2.892 (2) | 133.3 |
| N1—H1B···O3 ⁱⁱ | 0.91 | 2.01 | 2.859 (2) | 154.7 |
| N1—H1A···O4 ⁱⁱ | 0.91 | 1.88 | 2.784 (2) | 169.7 |
| O3—H3···O8 ⁱ | 0.84 | 1.93 | 2.7411 (19) | 162.9 |
| O9—H9···O1 ⁱⁱⁱ | 0.84 | 1.92 | 2.745 (2) | 168.6 |
| O8—H8···O9 ^{iv} | 0.84 | 1.88 | 2.699 (2) | 163.7 |
| O5—H5···O2 ^v | 0.84 | 1.84 | 2.645 (2) | 160.1 |
| O6—H6···O1 ^v | 0.84 | 1.75 | 2.537 (2) | 155.8 |
| 100 K | | | | |
| N1—H1C···O4 ⁱ | 0.91 | 2.19 | 2.893 (2) | 133.7 |
| N1—H1B···O3 ⁱⁱ | 0.91 | 2.01 | 2.855 (2) | 154.6 |
| N1—H1A···O4 ⁱⁱ | 0.91 | 1.88 | 2.785 (2) | 170.1 |
| O3—H3···O8 ⁱ | 0.84 | 1.93 | 2.7407 (19) | 162.9 |
| O9—H9···O1 ⁱⁱⁱ | 0.84 | 1.92 | 2.746 (2) | 169.5 |
| O8—H8···O9 ^{iv} | 0.84 | 1.88 | 2.699 (2) | 164.1 |
| O5—H5···O2 ^v | 0.84 | 1.84 | 2.646 (2) | 160.2 |
| O6—H6···O1 ^v | 0.84 | 1.75 | 2.538 (2) | 155.8 |

Обозначение операций симметрии: (i) $-x+1, y+1/2, -z+3/2$; (ii) $x+1, y, z$; (iii) $-x+3/2, -y+1, z-1/2$; (iv) $x+1/2, -y+1/2, -z+1$; (v) $-x+2, y+1/2, -z+3/2$.

Таблица 20. Параметры водородных связей в структуре L-SerH⁺_M при различных температурах

| $D-H\cdots A$ | $D-H$ (Å) | $H\cdots A$ (Å) | $D\cdots A$ (Å) | $D-H\cdots A$ (°) |
|----------------------------------|-----------|-----------------|-----------------|-------------------|
| 300 K | | | | |
| N1—H1A \cdots O6 ⁱ | 0.89 | 1.99 | 2.865 (3) | 166.4 |
| N1—H1B \cdots O3 ⁱⁱ | 0.89 | 2.08 | 2.838 (3) | 142.7 |
| N1—H1C \cdots O6 | 0.89 | 1.95 | 2.838 (3) | 173.2 |
| O3—H3 \cdots O2 ⁱⁱⁱ | 0.82 | 2.10 | 2.723 (3) | 132.2 |
| O1—H1 \cdots O4 ^{iv} | 0.82 | 1.71 | 2.529 (3) | 173.3 |
| O7—H5 \cdots O5 | 0.82 | 1.63 | 2.431 (3) | 164.5 |
| 275 K | | | | |
| N1—H1A \cdots O6 ⁱ | 0.89 | 1.99 | 2.865 (3) | 166.3 |
| N1—H1B \cdots O3 ⁱⁱ | 0.89 | 2.08 | 2.837 (3) | 142.8 |
| N1—H1C \cdots O6 | 0.89 | 1.95 | 2.833 (3) | 173.3 |
| O3—H3 \cdots O2 ⁱⁱⁱ | 0.82 | 2.11 | 2.725 (3) | 132.0 |
| O1—H1 \cdots O4 ^{iv} | 0.82 | 1.71 | 2.532 (3) | 175.6 |
| O7—H7 \cdots O5 | 0.82 | 1.62 | 2.433 (3) | 170.0 |
| 250 K | | | | |
| N1—H1A \cdots O6 ⁱ | 0.90 | 1.98 | 2.865 (3) | 166.5 |
| N1—H1B \cdots O3 ⁱⁱ | 0.90 | 2.07 | 2.837 (3) | 142.9 |
| N1—H1C \cdots O6 | 0.90 | 1.93 | 2.830 (3) | 173.4 |
| O3—H3 \cdots O2 ⁱⁱⁱ | 0.83 | 2.10 | 2.724 (2) | 131.5 |
| O1—H1 \cdots O4 ^{iv} | 0.83 | 1.70 | 2.533 (3) | 176.4 |
| O7—H7 \cdots O5 | 0.83 | 1.62 | 2.432 (3) | 167.3 |
| 225 K | | | | |
| N1—H1A \cdots O6 ⁱ | 0.90 | 1.98 | 2.861 (3) | 167.4 |
| N1—H1B \cdots O3 ⁱⁱ | 0.90 | 2.06 | 2.833 (3) | 142.9 |
| N1—H1C \cdots O6 | 0.90 | 1.93 | 2.831 (3) | 174.3 |
| O3—H3 \cdots O2 ⁱⁱⁱ | 0.83 | 2.10 | 2.724 (2) | 131.3 |
| O1—H1 \cdots O4 ^{iv} | 0.83 | 1.70 | 2.532 (2) | 174.7 |
| O7—H7 \cdots O5 | 0.83 | 1.61 | 2.432 (3) | 171.8 |
| 200 K | | | | |

| | | | | |
|---------------------------|------|------|-----------|-------|
| N1—H1A···O6 ⁱ | 0.91 | 1.96 | 2.856 (3) | 165.9 |
| N1—H1B···O3 ⁱⁱ | 0.91 | 2.05 | 2.828 (3) | 142.7 |
| N1—H1C···O6 | 0.91 | 1.92 | 2.830 (3) | 173.4 |
| O3—H3···O2 ⁱⁱⁱ | 0.84 | 2.10 | 2.722 (2) | 130.9 |
| O1—H1···O4 ^{iv} | 0.84 | 1.69 | 2.532 (2) | 175.0 |
| O7—H7···O5 | 0.84 | 1.60 | 2.433 (3) | 170.7 |
| 175 K | | | | |
| N1—H1A···O6 ⁱ | 0.91 | 1.96 | 2.859 (3) | 167.0 |
| N1—H1B···O3 ⁱⁱ | 0.91 | 2.05 | 2.826 (3) | 143.0 |
| N1—H1C···O6 | 0.91 | 1.91 | 2.822 (3) | 174.2 |
| O3—H3···O2 ⁱⁱⁱ | 0.84 | 2.10 | 2.722 (2) | 130.6 |
| O1—H1···O4 ^{iv} | 0.84 | 1.70 | 2.533 (2) | 175.2 |
| O7—H7···O5 | 0.84 | 1.60 | 2.433 (3) | 173.8 |
| 150 K | | | | |
| N1—H1A···O6 ⁱ | 0.91 | 1.96 | 2.853 (3) | 167.9 |
| N1—H1B···O3 ⁱⁱ | 0.91 | 2.04 | 2.825 (3) | 143.1 |
| N1—H1C···O6 | 0.91 | 1.91 | 2.822 (3) | 175.1 |
| O3—H3···O2 ⁱⁱⁱ | 0.84 | 2.10 | 2.724 (2) | 130.5 |
| O1—H1···O4 ^{iv} | 0.84 | 1.70 | 2.531 (2) | 171.9 |
| O7—H7···O5 | 0.84 | 1.60 | 2.434 (3) | 171.5 |
| 125 K | | | | |
| N1—H1A···O6 ⁱ | 0.91 | 1.96 | 2.853 (3) | 167.5 |
| N1—H1B···O3 ⁱⁱ | 0.91 | 2.04 | 2.822 (3) | 143.1 |
| N1—H1C···O6 | 0.91 | 1.91 | 2.820 (3) | 174.9 |
| O3—H3···O2 ⁱⁱⁱ | 0.84 | 2.11 | 2.725 (3) | 130.2 |
| O1—H1···O4 ^{iv} | 0.84 | 1.70 | 2.533 (3) | 171.7 |
| O7—H7···O5 | 0.84 | 1.60 | 2.433 (3) | 174.0 |
| 100 K | | | | |
| N1—H1A···O6 ⁱ | 0.91 | 1.96 | 2.853 (3) | 166.3 |
| N1—H1B···O3 ⁱⁱ | 0.91 | 2.04 | 2.818 (3) | 143.0 |
| N1—H1C···O6 | 0.91 | 1.91 | 2.818 (3) | 174.2 |
| O3—H3···O2 ⁱⁱⁱ | 0.84 | 2.11 | 2.724 (3) | 130.1 |

| | | | | |
|--------------------------|------|------|-----------|-------|
| O1—H1...O4 ^{iv} | 0.84 | 1.69 | 2.531 (3) | 175.2 |
| O7—H7...O5 | 0.84 | 1.60 | 2.434 (3) | 173.4 |

Обозначение операций симметрии: (i) $-x+1, y+1/2, -z+1$; (ii) $-x+2, y+1/2, -z+1$; (iii) $x+1, y, z$; (iv) $x-1, y, z-1$.

Таблица 21. Параметры водородных связей в структуре малеиновой кислоты при комнатной температуре и температуре 100 К

| $D-H\cdots A$ | $D-H$ (Å) | $H\cdots A$ (Å) | $D\cdots A$ (Å) | $D-H\cdots A$ (°) |
|-------------------------|-----------|-----------------|-----------------|-------------------|
| 296 К | | | | |
| O4—H4...O2 ⁱ | 0.82 | 1.83 | 2.650 (2) | 178.2 |
| O1—H1...O3 | 0.82 | 1.68 | 2.500 (2) | 174.8 |
| 100 К | | | | |
| O4—H4...O2 ⁱ | 0.98 (2) | 1.65 (2) | 2.6325 (15) | 179 (2) |
| O1—H1...O3 | 0.95 (2) | 1.55 (2) | 2.5038 (15) | 177 (2) |

Обозначение операций симметрии: (i) $x+1, y, z+1$

4.2 Исследования структур **L-Ser_L-asc** и **L-SerH⁺_M⁻** методом КР спектроскопии

Неполяризованные КР спектры для обеих структур не проявляют каких-либо сильных изменений с уменьшением температуры. Это подтверждает стабильность обеих структур в отношении понижения температуры, как минимум, до 11 К для структуры **L-Ser_L-asc** и до 5 К для структуры **L-SerH⁺_M⁻** (Рисунок 39). Для структуры **L-Ser_L-asc** были записаны поляризованные КР спектры, поскольку в неполяризованных КР спектрах наблюдалось разделение следующих мод: 1276 см^{-1} , 2945 см^{-1} , 3206 см^{-1} . Причина расщепления моды 1276 см^{-1} не была установлена. В поляризованных спектрах *aa*, *bb* и *cc* это расщепление наблюдается только в *bb* спектрах. Расщепление колебаний 2936 см^{-1} и 3190 см^{-1} мы связываем с увеличением различия длин водородных связей **4**, **5** и **1**, **2** в результате

уменьшения температуры. При температуре 296 К длина водородных связей **4** и **5**

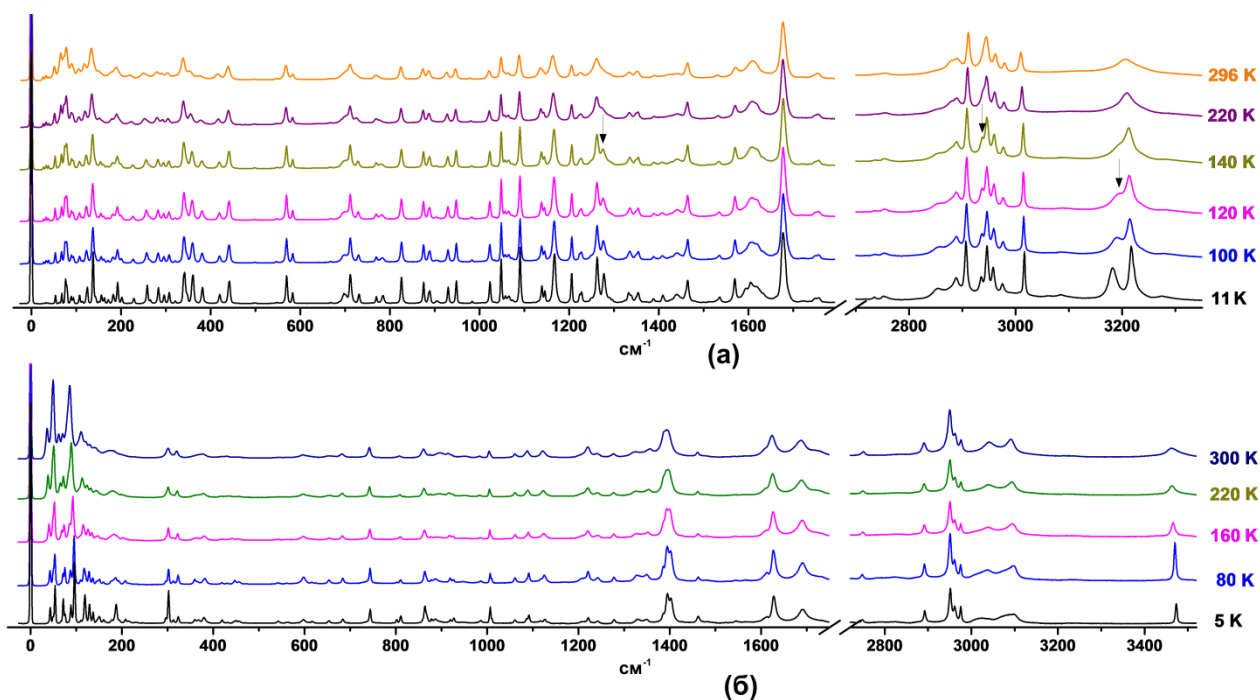


Рисунок 38. Неполаризованные КР спектры, выбранные при некоторых температурах, записанные для структур L-Ser-L-asc (а) и L-SerH⁺·M⁻ (б)

составляет 2.761(2) Å и 2.760(2) Å, соответственно, при 100 К длина водородной связи **4** - 2.741(2) Å, а длина водородной связи **5** - 2.746(2) Å. Согласно эмпирической зависимости волновых чисел от расстояния O...O [165], этим длинам соответствует волновое число $\nu_{\text{theor}}=2923 \text{ см}^{-1}$, а длинам при 100 К: 2.741(2) Å – 2878 см^{-1} ; 2.746(2) Å – 2891 см^{-1} , в то время как полученные из эксперимента значения составляют: 2945 см^{-1} (T=296 К); 2936 см^{-1} и 2946 см^{-1} (T=100 К) из непolarизованных КР спектров и 2945 см^{-1} (T=296 К); 2937 см^{-1} и 2947 см^{-1} (T=100 К) (Таблица 22) для *cc* поляризованных КР спектров. В *aa* поляризованных КР спектрах это колебание не проявляется, в *bb* – расщепление менее заметно, чем в *cc*, но этого достаточно для определения волновых чисел: 2945 см^{-1} (T=296 К); 2936 см^{-1} и 2945 см^{-1} (T=100 К). Водородные связи **4** и **5** практически перпендикулярны кристаллографической оси *a*, и это объясняет отсутствие колебания с волновым числом 2945 см^{-1} в *aa* поляризованных спектрах. Кривая Новака является эмпирической, и поэтому для некоторых

соединений зависимость между длиной волны и волновым числом соответствующего колебания может не точно коррелировать с этой кривой, однако и в этом случае мы можем сделать какие-то выводы из сопоставления частот. Так, различие в длинах водородных связей **4** и **5** при температуре 100 К составляет 0.005(4) Å; соответственно, согласно корреляции Новака, различие между волновыми числами должно составлять 2891-2878=13 см⁻¹. Реально в нашем случае это различие составляет 2946-2936=10 см⁻¹, что, с учетом условности применимости корреляции Новака, можно считать неплохим совпадением.

Таблица 22. Геометрические параметры водородных связей **4** и **5** и значения частот, отнесенных к колебаниям этих водородных связей, при температурах 300 К и 100 К в L-Ser-L-asc

| связь | $D(O...O)(\text{Å})_{T=296}/\underline{v_{\text{теор}}}/v_{\text{exp_unpol}}/v_{aa}/v_{bb}/v_{cc} (\text{см}^{-1})$ | $D(O...O) (\text{Å})_{T=100}/\underline{v_{\text{теор}}}/v_{\text{exp_unpol}}/v_{aa}/v_{bb}/v_{cc} (\text{см}^{-1})$ |
|-------|--|---|
| 4 | 2.761(2) / <u>2923</u> /2945/-/2945/2945 | 2.741(2) / <u>2878</u> /2936/-/2936/2937 |
| 5 | 2.760(2) / <u>2923</u> /2945/-/2945/2945 | 2.746(2) / <u>2891</u> /2946/-/2945/2947 |

Для водородных связей **1** и **2** был проведен аналогичный анализ, результаты которого приведены в таблице 23. Различие частот, определенное из кривой Новака, должно составлять 3168-3119=49 см⁻¹. Из наших экспериментальных данных различие составляет 3213-3119=24 см⁻¹.

Таблица 23. Геометрические параметры водородных связей **1** и **2** и значения частот, отнесенных к колебаниям этих водородных связей, при температурах 300 К и 100 К в L-Ser-L-asc

| связь | $D(N...O) (\text{Å})_{T=300}/\underline{v_{\text{теор}}}/v_{\text{exp_unpol}} (\text{см}^{-1})$ | $D(N...O) (\text{Å})_{T=100}/\underline{v_{\text{теор}}}/v_{\text{exp_unpol}}/v_{aa}/v_{bb}/v_{cc} (\text{см}^{-1})$ |
|-------|--|---|
| 1 | 2.900(2) / <u>3177</u> /3206 | 2.893(2) / <u>3168</u> /3213/3215/3213/3216 |
| 2 | 2.885(3) / <u>3158</u> /3206 | 2.855(2) / <u>3119</u> /3189/3190/3190/3190 |

С уменьшением температуры различие в длинах водородных связей 4, 5 и 1, 2 увеличивается, что приводит к увеличению различия в частотах колебаний (Рисунок 40 а, б).

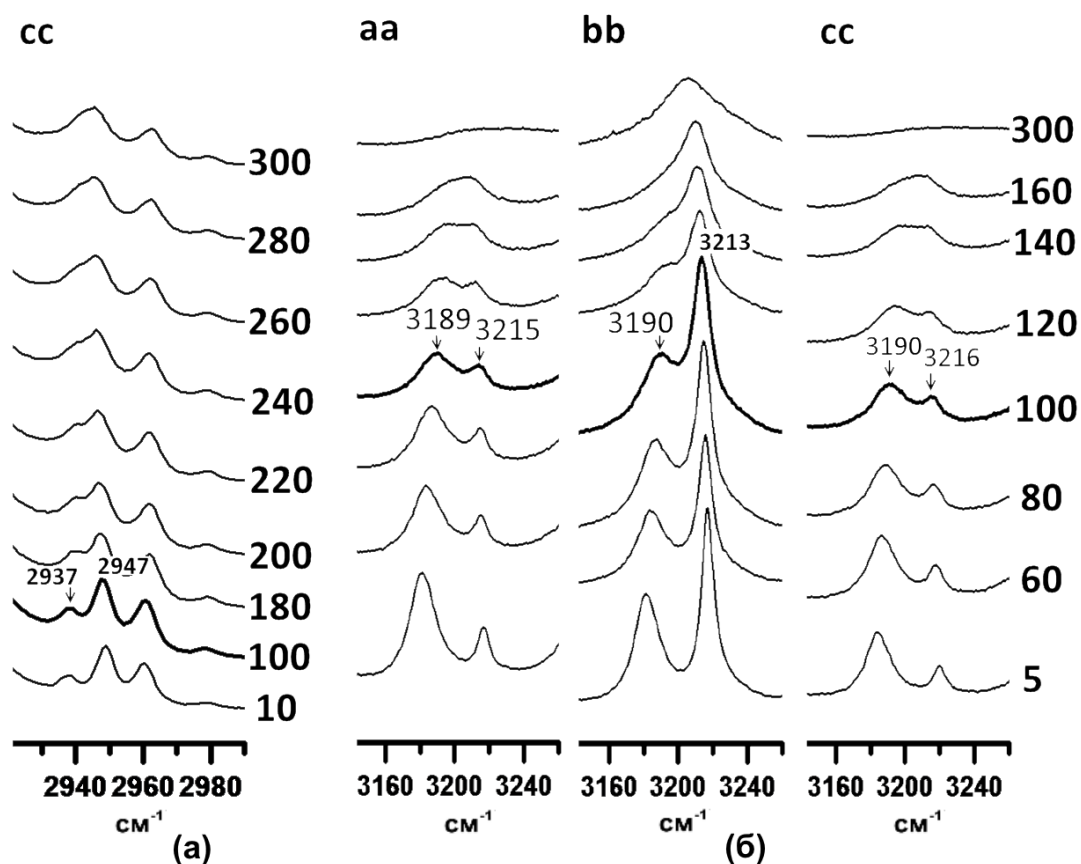


Рисунок 39. Фрагменты поляризованных спектров с расщеплением некоторых мод при понижении температуры для структуры L-Ser_ase, спектр при температуре 100 К выделен черным

Устойчивость обеих структур к фазовым переходам до температуры 100 К была показана методом РСА. Исследование методом КР спектроскопии подтвердило полученные ранее результаты и показало устойчивость структуры L-Ser_L-ase, как минимум, до температуры 11 К и устойчивость структуры L-SerH⁺_M, как минимум, до температуры 5 К.

ГЛАВА 5. ИССЛЕДОВАНИЯ КРИСТАЛЛОВ МОЛЕКУЛЯРНЫХ КОМПЛЕКСОВ L-СЕРИНА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ДАВЛЕНИЯХ

Обе структуры оказались устойчивыми к влиянию температур. В результате сокристаллизации L-серина с L-аскорбиновой кислотой конечная структура **L-Ser_L-asc** имеет меньшую сжимаемость, чем структура L-серина. При сокристаллизации L-серина с малеиновой кислотой конечная структура **L-SerH⁺_M⁻** сжимается сильнее, чем структура L-серина. Если рассматривать данную ситуацию с точки зрения влияния коформера на L-серин, то L-аскорбиновая кислота и малеиновая кислота оказывают противоположное влияние на температурное расширение структуры L-серина.

Изучение влияния давления на структуру позволяет исследовать сжимаемость соединения и устойчивость к фазовым переходам. Согласно работе [96] при давлении в 5.3 ГПа была получена первая полиморфная модификация высокого давления L-серина, а при давлении в 7.8 ГПа - вторая. Во время первого фазового перехода, происходит разрушение характерной для спиртов цепочки $C^I_1(2)$ (Рисунок 33 а,б) вследствие разрыва водородной связи, соединяющей –ОН группы двух цвиттерионов L-серина, и происходит образование новой водородной связи, в которой –ОН группа одного цвиттериона L-серина является донором водородной связи а –COO⁻ группа другого цвиттериона L-серина - акцептором водородной связи. При дальнейшем увеличении давления происходит второй фазовый переход, с образованием еще одной водородной связи, между –ОН и –NH₃⁺ группами цвиттерионов L-серина (–ОН группа одного цвиттериона L-серина является акцептором водородной связи, а –NH₃⁺ группа другого цвиттериона L-серина - донором водородной связи). Как уже было замечено, в структурах **L-Ser_L-asc** и **L-SerH⁺_M⁻** мотив $C^I_1(2)$ отсутствует. В структуре **L-Ser_L-asc** –ОН группа является донором при образовании водородной связи с одной из –ОН групп L-аскорбиновой кислоты и акцептором при образовании водородной связи с –NH₃⁺ группой цвиттериона L-серина. В структуре **L-**

SerH⁺_M⁻ –ОН группа является донором при образовании водородной связи с –СООН группой другого одного катиона L-серина и акцептором при образовании водородной связи с –NH₃⁺ группой другого катиона L-серина. То есть, при образовании смешанных кристаллов, происходит фиксирование –ОН группы, подобное фиксированию этой группы в полиморфных модификациях высокого давления L-серина.

Ранее в диапазоне давления от 0,2 ГПа до 5,9 ГПа методом КР спектроскопии была исследована структура L-аскорбиновой кислоты [166]. Было установлено, что при давлениях 1,8 ГПа и 4 ГПа структура претерпевает фазовые переходы. Структура малеиновой кислоты при влиянии давления не изучалась.

Данные для структуры **L-Ser_L-asc** 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 (параметры водородных связей при различных давлениях приведены в таблицах 24-25), а для структуры **L-SerH⁺_M⁻** - при давлениях 4,02 ГПа и 5,17 ГПа. Ошибка измерения давления составляла ±0,05 ГПа. Зависимость изменения объема элементарной ячейки от давления для структуры **L-Ser_L-asc** представлена на рисунке 41 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. При таких же значениях давления зависимость длины параметра элементарной ячейки *c* от давления также имеет разрыв и изменяет характер зависимости с квадратичной на линейную рисунке 41 б.

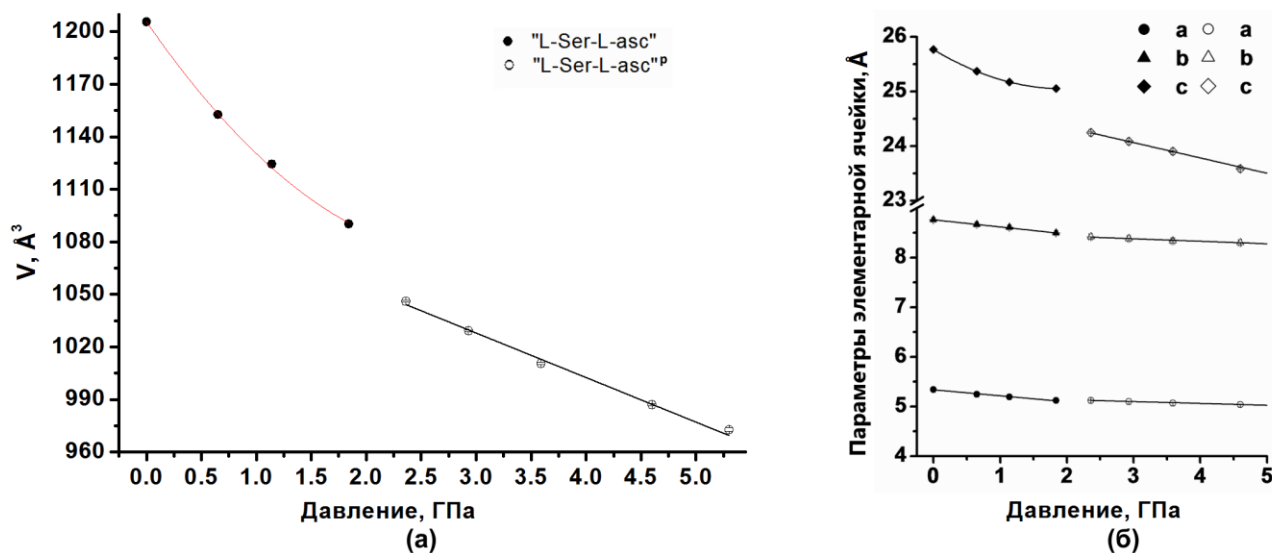


Рисунок 40 Уменьшение объема (а) и изменение параметров элементарной ячейки (б) для структуры L-Ser_L-asc при увеличении давления. Ромбы, треугольники и круги относятся к осям элементарной ячейки a , b и c (рисунок б); для обоих рисунков закрашенные символы относятся к полиморфной модификации низкого давления, незакрашенные – к полиморфной модификации высокого давления

Таким образом, можно сделать вывод, что в интервале от 1,84 ГПа до 2,36 ГПа структура **L-Ser_L-asc** претерпевает фазовый переход. Обозначим полиморфную модификацию высокого давления **L-Ser_L-asc** как **L-Ser_L-asc^P**. В результате фазового перехода ПГС не меняется. Исходя из значений параметров элементарной ячейки, полученных при различных давлениях, были рассчитаны тензоры анизотропного сжатия для обеих фаз. Оси эллипсоида деформации 1 , 2 и 3 при давлениях 0,65 ГПа, 1,14 ГПа, имеют такое же направление, как и оси 1 , 2 , и 3 в структуре при понижении температуры (ось 1 параллельна кристаллографическому направлению b , $2 - c$, $3 - a$) (Рисунок 42 а). При давлении немного ниже 1,84 ГПа сжимаемость структуры **L-Ser_L-asc** вдоль кристаллографической оси c уменьшается, и главной оси эллипсоида деформации 1

соответствует кристаллографическое направление c , а оси $2 - b$ (Рисунок 42 б). После

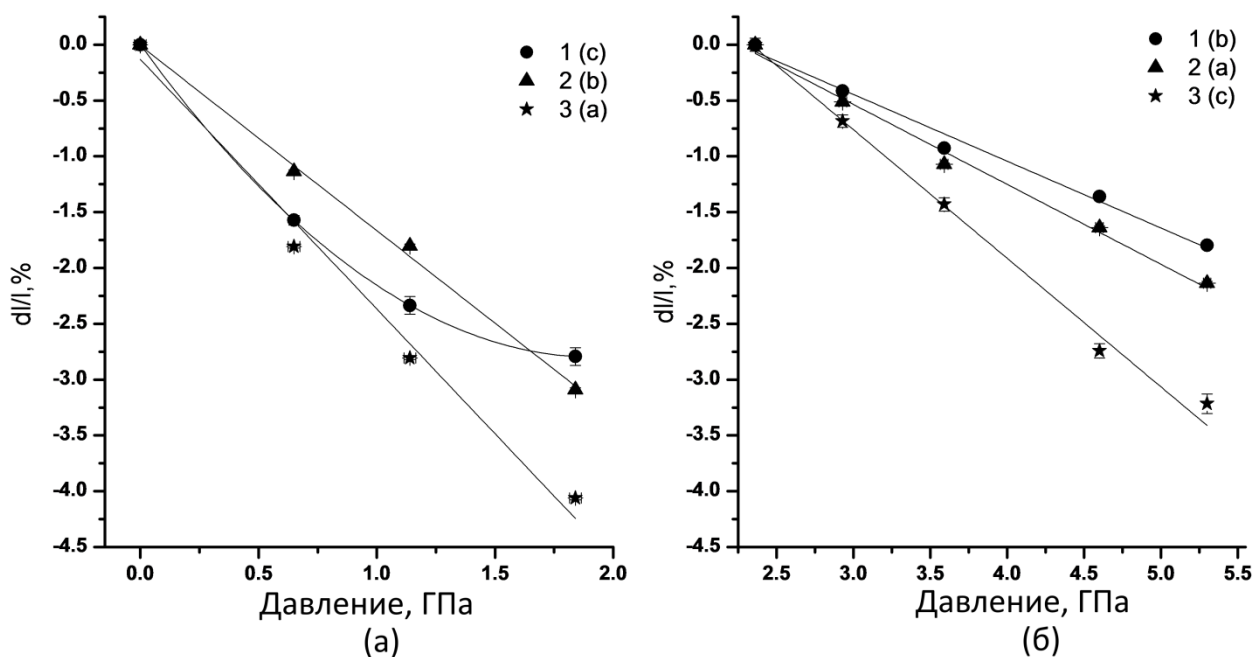


Рисунок 41. Зависимость величин деформации в направлении главных осей эллипсоида деформации от давления для структуры L-Ser-L-asc, для фазы L-Ser-L-asc низкого давления (а), и для фазы L-Ser-L-asc^p (б). Главные оси эллипсоида деформации 1P, 2P и 3P обозначены кругами, треугольниками и звездочками. В качестве начальной точки для фазы L-Ser-L-asc^p взяты данные при 2,36 ГПа

фазового перехода, структура начинает максимально сжиматься вдоль кристаллографического направления c (ось 3 эллипсоида деформации) и меньше всего – вдоль направления b (ось 1 эллипсоида деформации) (Рисунок 43 б). Расшифровка структур при давлениях 1,84 ГПа и 2,36 ГПа показала, что в результате фазового перехода происходит поворот -ОН фрагмента боковой группы L-аскорбиновой кислоты. (Рисунок 43) В результате структурного превращения водородные связи 1 и 2 ($1 - O8-H8 \cdots O9 (x+1/2, -y+1/2, -z+1)$ и $O9-H9 \cdots O1, 2 - (-x+3/2, -y+1, z-1/2)$) разрываются и в структуре L-Ser_L-asc^p 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).

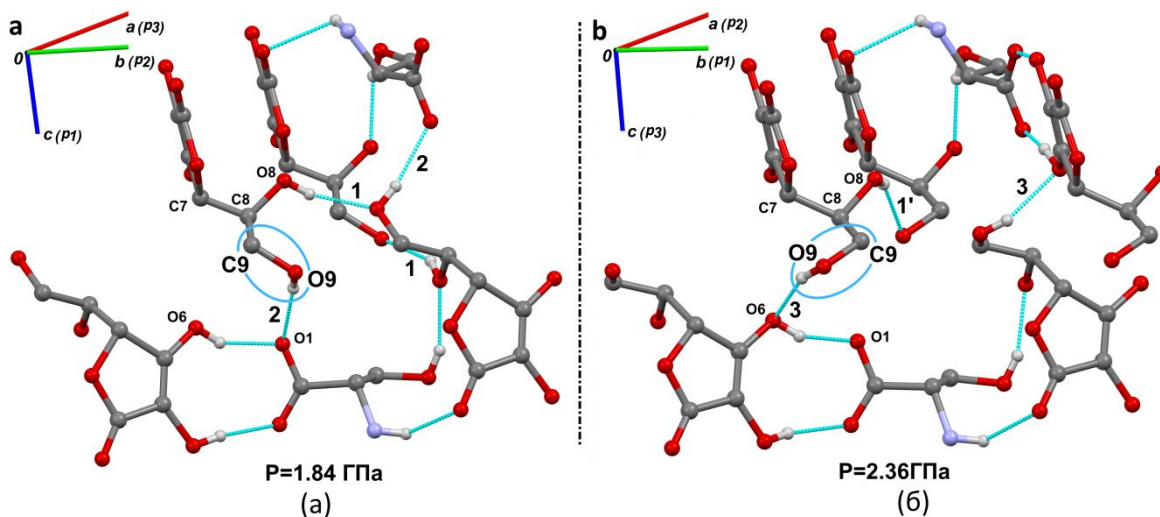


Рисунок 42. Фрагменты структуры L-Ser-L-asc до фазового перехода (а) и после фазового перехода (б). В результате фазового перехода происходят поворот –ОН фрагмента цвиттериона L-серина (фрагмент выделен кружком) и разрыв водородных связей 1 и 2 с образованием новых водородных связей 1' и 3. Направление наибольшей жёсткости структуры 1P меняется: до фазового перехода оно параллельно кристаллографической оси *c*, после фазового перехода – оси *b*

В результате поворота -ОН группы L-аскорбиновой кислоты торсионные углы O9-C9-C8-C7 и O9-C9-C8-O8 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 44). Так как основные изменения в результате перехода коснулись молекулы L-аскорбиновой кислоты, то гомомолекулярные цепочки, состоящие из L-серина, сохранились в обеих фазах.

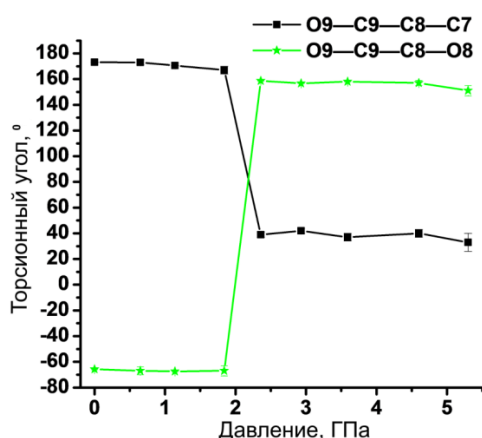


Рисунок 43. Изменение значения торсионных углов O9-C9-C8-C7 и O9-C9-C8-O8 в структуре L-Ser_L-asc в результате воздействия давления

Для соединения **L-SerH⁺_M** расшифрованы структуры при нормальных условиях и при высоких давлениях в 4.02 ГПа и 5.17 ГПа. При повышении давления от 0.0001 ГПа до 4.02 ГПа структура **L-SerH⁺_M** претерпевает фазовый переход, при котором происходит изменение ПГС с $P2_1$ на $P1$. Независимая часть элементарной ячейки полиморфной модификации **L-SerH⁺_M** 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 гидроксильной группы катиона L-серина (Рисунок 45).

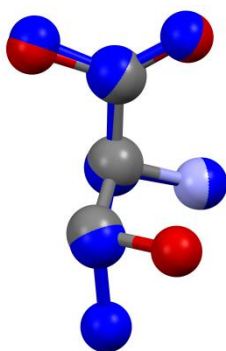


Рисунок 44. Изменение конформации катиона L-сериния в результате влияния давления на структуру **L-SerH⁺_M**. Синим выделен катион L-сериния при нормальных условиях

В фазе **L-SerH⁺_M** высокого давления были измерены расстояния между атомами, участвующими в образовании водородных связей при формировании мотива $C^2_2(12)$. Оказалось, что расстояние N1-O41 составляет 2.61 (3) Å, O1-O61 – 2.50 (5) Å (Рисунок 46 а) N21-O4 – 2.80 (3) Å, O11-O6 – 2.33 (5) Å (Рисунок 46 б). Таким образом, подтверждается наличие двух цепочек $C^2_2(12)$ в полиморфной модификации высокого давления структуры **L-SerH⁺_M**.

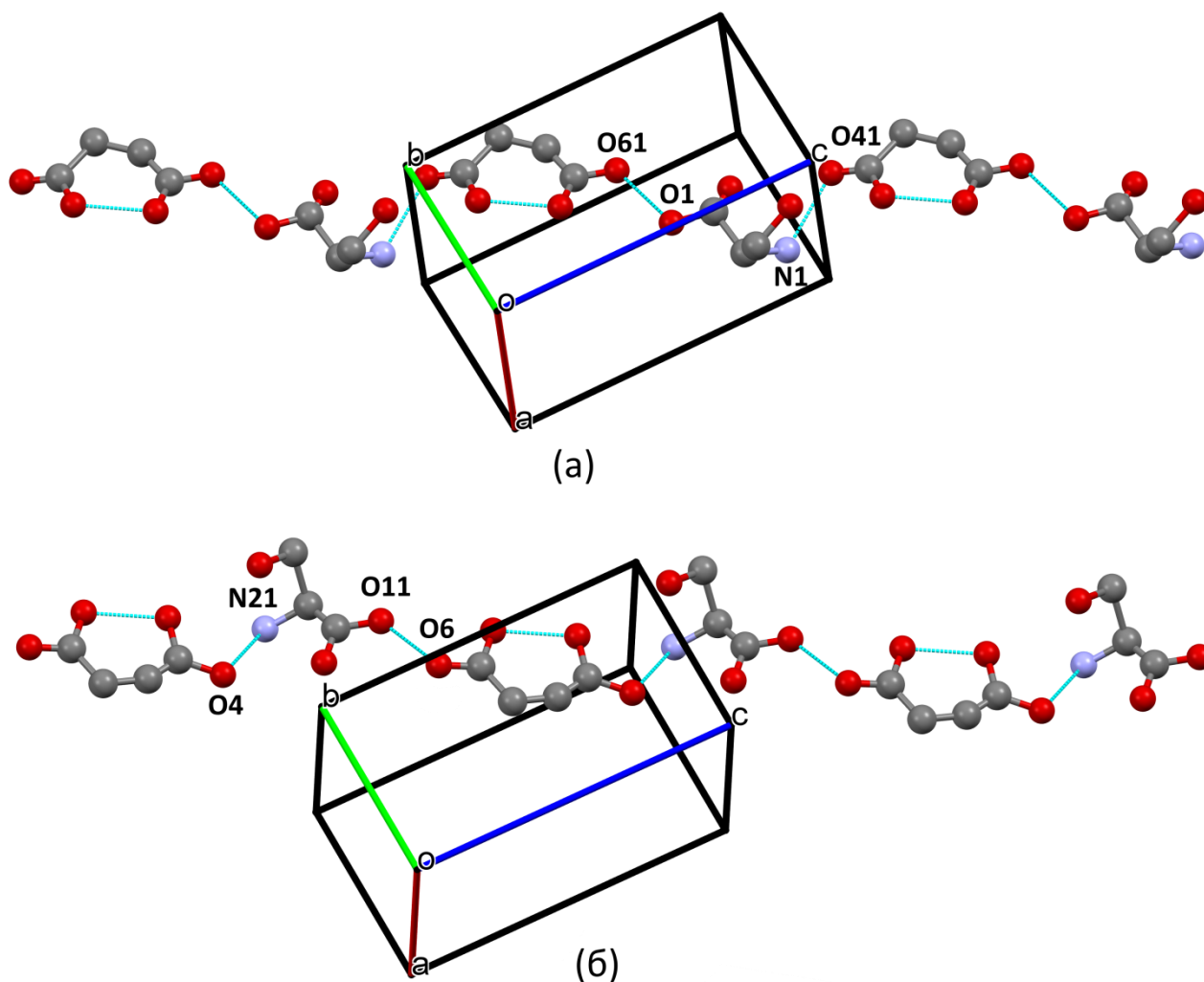


Рисунок 45. Строение цепочек $C^2_2(12)$ в полиморфной модификации высокого давления структуры L-SerH⁺_M при давлении 4.02 ГПа

Эксперименты, произведенные при повышении давления, показали наличие фазовых переходов в структурах L-Ser_L-asc и L-SerH⁺_M. Структуры индивидуальной L-аскорбиновой кислоты и L-серина также претерпевают фазовые превращения при повышении давления. Обобщая данные, полученные при высоких давлениях, можно сказать, что в случае структур L-Ser_L-asc и L-SerH⁺_M при повышении давления структурные изменения касаются наиболее гибкой молекулы. Отметим, что несмотря на все структурные перестройки цепочки $C^2_2(12)$ в структуре L-SerH⁺_M сохранились.

Таблица 24. Параметры водородных связей в структуре L-Ser_L-asc при повышении давления до 1.84

ГПа

| $D-H\cdots A$ | $D-H$ (Å) | $H\cdots A$ (Å) | $D\cdots A$ (Å) | $D-H\cdots A$ (°) |
|----------------------------------|-----------|-----------------|-----------------|-------------------|
| 0.0001 ГПа | | | | |
| N1—H1C \cdots O4 ⁱ | 0.89 | 2.20 | 2.900 (2) | 135.2 |
| N1—H1B \cdots O3 ⁱⁱ | 0.89 | 2.05 | 2.885 (3) | 155.2 |
| N1—H1A \cdots O4 ⁱⁱ | 0.89 | 1.93 | 2.805 (2) | 169.0 |
| O3—H3 \cdots O8 ⁱ | 0.82 | 1.97 | 2.761 (2) | 163.3 |
| O9—H9 \cdots O1 ⁱⁱⁱ | 0.82 | 1.95 | 2.760 (3) | 170.6 |
| O8—H8 \cdots O9 ^{iv} | 0.82 | 1.92 | 2.710 (3) | 162.0 |
| O5—H5 \cdots O2 ^v | 0.82 | 1.86 | 2.644 (2) | 161.1 |
| O6—H6 \cdots O1 ^v | 0.82 | 1.76 | 2.537 (2) | 156.7 |
| 0.65 ГПа | | | | |
| N1—H1C \cdots O4 ⁱ | 0.89 | 2.21 | 2.854 (15) | 128.6 |
| N1—H1B \cdots O3 ⁱⁱ | 0.89 | 2.00 | 2.84 (2) | 156.4 |
| N1—H1A \cdots O4 ⁱⁱ | 0.89 | 2.00 | 2.87 (3) | 164.8 |
| O3—H3 \cdots O8 ⁱ | 0.82 | 2.02 | 2.70 (3) | 139.6 |
| O9—H9 \cdots O1 ⁱⁱⁱ | 0.82 | 1.87 | 2.69 (3) | 175.1 |
| O8—H8 \cdots O9 ^{iv} | 0.82 | 1.97 | 2.686 (17) | 145.2 |
| O5—H5 \cdots O2 ^v | 0.82 | 1.87 | 2.649 (14) | 159.7 |
| O6—H6 \cdots O1 ^v | 0.82 | 1.74 | 2.529 (19) | 159.7 |
| 1.14 ГПа | | | | |
| N1—H1C \cdots O4 ⁱ | 0.89 | 2.24 | 2.845 (8) | 124.6 |
| N1—H1B \cdots O3 ⁱⁱ | 0.89 | 2.01 | 2.829 (11) | 152.6 |
| N1—H1A \cdots O4 ⁱⁱ | 0.89 | 1.85 | 2.71 (2) | 164.0 |
| O3—H3 \cdots O8 ⁱ | 0.82 | 1.91 | 2.70 (2) | 161.7 |
| O9—H9 \cdots O1 ⁱⁱⁱ | 0.82 | 1.94 | 2.743 (19) | 166.5 |
| O8—H8 \cdots O9 ^{iv} | 0.82 | 1.88 | 2.673 (11) | 163.7 |
| O5—H5 \cdots O2 ^v | 0.82 | 1.85 | 2.650 (8) | 165.9 |
| O6—H6 \cdots O1 ^v | 0.82 | 1.76 | 2.528 (12) | 154.5 |
| 1.84 ГПа | | | | |

| | | | | |
|---------------------------|------|------|------------|-------|
| N1—H1C···O4 ⁱ | 0.89 | 2.27 | 2.782 (16) | 116.5 |
| N1—H1B···O3 ⁱⁱ | 0.89 | 1.97 | 2.78 (2) | 151.8 |
| N1—H1A···O4 ⁱⁱ | 0.89 | 1.93 | 2.77 (4) | 157.8 |
| O3—H3···O8 ⁱ | 0.82 | 1.98 | 2.76 (4) | 158.4 |
| O9—H9···O1 ⁱⁱⁱ | 0.82 | 2.02 | 2.81 (4) | 162.2 |
| O8—H8···O9 ^{iv} | 0.82 | 1.91 | 2.66 (3) | 150.1 |
| O5—H5···O2 ^v | 0.82 | 1.83 | 2.637 (17) | 167.8 |
| O6—H6···O1 ^v | 0.82 | 1.76 | 2.50 (2) | 149.3 |

Обозначение операций симметрии: (i) $-x+1, y+1/2, -z+3/2$; (ii) $x+1, y, z$; (iii) $-x+3/2, -y+1, z-1/2$;

(iv) $x+1/2, -y+1/2, -z+1$; (v) $-x+2, y+1/2, -z+3/2$;

Таблица 25. Параметры водородных связей в структуре L-Ser_L-asc^p при повышении давления от 2.36

ГПа

| <i>D</i> —H··· <i>A</i> | <i>D</i> —H (Å) | H··· <i>A</i> (Å) | <i>D</i> ··· <i>A</i> (Å) | <i>D</i> —H··· <i>A</i> (°) |
|----------------------------|-----------------|-------------------|---------------------------|-----------------------------|
| 2.36 ГПа | | | | |
| N1—H1C···O4 ⁱ | 0.89 | 2.24 | 2.794 (11) | 120.0 |
| N1—H1B···O3 ⁱⁱ | 0.89 | 1.99 | 2.810 (14) | 152.0 |
| N1—H1A···O4 ⁱⁱⁱ | 0.89 | 1.87 | 2.74 (2) | 166.2 |
| O3—H3···O8 ⁱ | 0.82 | 1.92 | 2.71 (2) | 160.6 |
| O9—H9···O6 ^{iv} | 0.82 | 1.96 | 2.731 (16) | 157.4 |
| O8—H8···O9 ^v | 0.82 | 2.02 | 2.744 (17) | 146.3 |
| O5—H5···O2 ^{vi} | 0.82 | 1.83 | 2.620 (9) | 161.8 |
| O6—H6···O1 ^{vi} | 0.82 | 1.67 | 2.429 (14) | 152.7 |
| 2.93 ГПа | | | | |
| N1—H1C···O4 ⁱ | 0.89 | 2.18 | 2.778 (12) | 123.7 |
| N1—H1B···O3 ⁱⁱ | 0.89 | 1.98 | 2.789 (13) | 150.5 |
| N1—H1A···O4 ⁱⁱⁱ | 0.89 | 1.87 | 2.74 (2) | 168.9 |
| O3—H3···O8 ⁱ | 0.82 | 2.09 | 2.67 (2) | 128.0 |
| O9—H9···O6 ^{iv} | 0.82 | 1.91 | 2.720 (16) | 168.6 |
| O8—H8···O9 ^v | 0.82 | 2.05 | 2.733 (18) | 141.2 |
| O5—H5···O2 ^{vi} | 0.82 | 1.81 | 2.623 (9) | 171.5 |
| O6—H6···O1 ^{vi} | 0.82 | 1.69 | 2.415 (15) | 146.9 |

| 3.59 ГПа | | | | |
|----------------------------|------|------|------------|-------|
| N1—H1C···O4 ⁱ | 0.89 | 2.23 | 2.766 (13) | 118.8 |
| N1—H1B···O3 ⁱⁱ | 0.89 | 1.96 | 2.774 (15) | 151.3 |
| N1—H1A···O4 ⁱⁱⁱ | 0.89 | 1.85 | 2.72 (3) | 166.0 |
| O3—H3···O8 ⁱ | 0.82 | 1.95 | 2.66 (3) | 144.2 |
| O9—H9···O6 ^{iv} | 0.82 | 1.91 | 2.709 (18) | 164.4 |
| O8—H8···O9 ^v | 0.82 | 2.03 | 2.699 (19) | 138.8 |
| O5—H5···O2 ^{vi} | 0.82 | 1.80 | 2.615 (10) | 172.3 |
| O6—H6···O1 ^{vi} | 0.82 | 1.70 | 2.429 (15) | 147.0 |
| 4.6 ГПа | | | | |
| N1—H1C···O4 ⁱ | 0.89 | 2.10 | 2.772 (16) | 131.2 |
| N1—H1B···O3 ⁱⁱ | 0.89 | 1.99 | 2.757 (18) | 144.2 |
| N1—H1A···O4 ⁱⁱⁱ | 0.89 | 1.87 | 2.74 (4) | 164.8 |
| O3—H3···O8 ⁱ | 0.82 | 1.88 | 2.65 (3) | 157.6 |
| O9—H9···O6 ^{iv} | 0.82 | 1.93 | 2.70 (2) | 156.8 |
| O8—H8···O9 ^v | 0.82 | 2.02 | 2.66 (2) | 134.6 |
| O5—H5···O2 ^{vi} | 0.82 | 1.82 | 2.605 (12) | 160.1 |
| O6—H6···O1 ^{vi} | 0.82 | 1.71 | 2.44 (2) | 146.9 |
| 5.3 ГПа | | | | |
| N1—H1C···O4 ⁱ | 0.89 | 2.24 | 2.73 (3) | 114.2 |
| N1—H1B···O3 ⁱⁱ | 0.89 | 1.92 | 2.74 (4) | 153.4 |
| N1—H1A···O4 ⁱⁱⁱ | 0.89 | 1.88 | 2.75 (7) | 165.5 |
| O3—H3···O8 ⁱ | 0.82 | 1.99 | 2.56 (6) | 125.9 |
| O9—H9···O6 ^{iv} | 0.82 | 1.93 | 2.68 (4) | 152.3 |
| O8—H8···O9 ^v | 0.82 | 2.01 | 2.71 (4) | 143.0 |
| O5—H5···O2 ^{vi} | 0.82 | 1.85 | 2.62 (2) | 155.4 |
| O6—H6···O1 ^{vi} | 0.82 | 1.68 | 2.44 (3) | 152.8 |

Обозначение операций симметрии: (i) $x+1/2, -y+1/2, -z+1$; (ii) $x-1, y, z$; (iii) $-x+1/2, -y+1, z-1/2$;

(iv) $x-1/2, -y+3/2, -z+1$; (v) $x+1, y, z$; (vi) $x+1/2, -y+3/2, -z+1$.

ГЛАВА 6. ИССЛЕДОВАНИЕ НЕКОТОРЫХ ФИЗИЧЕСКИХ СВОЙСТВ РЯДА ПОЛУЧЕННЫХ КРИСТАЛЛОВ

6.1 Исследование эффекта ГВГ полученными в работе малеатами аминокислот с нецентросимметричными структурами

Исследования оптических свойств молекулярных кристаллов достаточно подробно изложены в книгах [167, 168]. В отличие от неорганических соединений, применяемых в нелинейной оптике, макроскопические свойства молекулярных кристаллов в значительной степени определяются свойствами отдельных молекул. Одним из основных параметров, необходимых для потенциального использования кристаллов в нелинейной оптике, является наличие большой нелинейной восприимчивости. Существует связь между нелинейной восприимчивостью соединения и переносом заряда, реализующимся в результате перехода электрона при возбуждении со связывающей орбитали на несвязывающую орбиталь. Коэффициенты нелинейной восприимчивости у органических кристаллов могут в десятки раз превышать значения для KDP. Например, у ванилина (3-метокси-4-гидрокси-бензальдегида или МНВА) $d_{\text{eff}}/d_{36}(\text{KDP})=30$, у 2-метил-4-нитроанилина (MNA) $d_{\text{eff}}/d_{36}(\text{KDP}) - 65,7$, у N-(4-нитрофенил)-N-метиламиноацетонитрила (NPAN) $d_{\text{eff}}/d_{36}(\text{KDP}) - 129$ [169]. В большинстве случаев молекулярные кристаллы, обладающие высокой нелинейной восприимчивостью, являются производными бензола. Молекулы в этих соединениях связаны слабыми ван-дер-ваальсовыми и водородными связями, что отражается на механических свойствах образуемых кристаллов. Для использования кристаллов в нелинейной оптике их необходимо вырезать вдоль определенного направления, а поверхность должна быть отполирована. Мягкость органических кристаллов значительно усложняет процедуру вырезания кристаллов необходимой формы, ограничивая их применение в нелинейной оптике. Одним из возможных путей решения проблемы плохих механических свойств упомянутых молекулярных кристаллов является поиск перспективных соединений других

классов, в которых также осуществляется перенос заряда. Одним из таких соединений является мочеви́на. В этом соединении при возбуждении осуществляется перенос заряда между донорной $-NH_2$ группой и акцепторной $-CO$ группой. Аминокислоты и их соли также являются перспективными соединениями для нелинейной оптики. В настоящее время оптические свойства солей аминокислот интенсивно изучаются [103]. Эти вещества могут быть прочнее, иметь более высокую температуру плавления, чем кристаллы, состоящие из соединений, являющихся производными бензола. Еще одним из наиболее важных параметров для нелинейной оптики является кристаллизация перспективного соединения в нецентросимметричной ПГС, поскольку проявление нелинейных свойств невозможно в центросимметричных кристаллах [168]. Согласно принципу плотной упаковки, все атомы в кристаллах стремятся находиться на расстоянии ван-дер-ваальсовых радиусов друг от друга. Для молекул плотнейшие упаковки достигаются при соблюдении принципа «выступ к впадине», а наиболее «благоприятными» для образования плотнейшей упаковки являются такие элементы симметрии, как плоскость скользящего отражения и винтовая ось [170, 171]. Наиболее плотная упаковка центросимметричных молекул достигается в центросимметричных кристаллах. Кроме того, нецентросимметричные молекулы тоже могут кристаллизоваться в центросимметричных ПГС (центр инверсии возникает при образовании кристалла). Однако кристаллы, содержащие в себе только оптически активные молекулы одного типа, не могут быть центросимметричными. Поэтому соли и сокристаллы L-аминокислот кристаллизуются в нецентросимметричных ПГС.

На самых ранних стадиях исследования, для оценки нелинейной восприимчивости выбранного соединения обычно используется метод порошка, предложенный Курцом и Перри [16]. Полученные результаты помогают принять решение о целесообразности выращивания монокристалла для последующих измерений. В этом методе излучение лазера направляется на порошок исследуемого соединения, а сигнал удвоенной частоты

регистрируется с помощью фотоумножителя. Самый простой эксперимент, проведенный при помощи данного метода, позволяет ответить на вопрос о наличии эффекта ГВГ у изучаемого соединения. В более детальных исследованиях сравнивается интенсивность сигнала ГВГ от фракции порошка изучаемого соединения с определенным размером частиц (обычно более 100 мкм) со значениями интенсивности ГВГ от порошка «эталонного» соединения с таким же размером частиц. Что касается солей аминокислот, то интенсивность сигнала от порошка некоторых из них значительно превосходит значения полученные для KDP. Например, интенсивность эффекта ГВГ пикрата L-валиния превосходит KDP в 60 раз [172]. Что касается малеатов аминокислот, то значения, определенные по методу Курца и Перри в 1.2 для L-AlaH⁺M⁻, в 1.5 для L-PheH⁺M⁻ и (L-ArgH⁺M⁻)₂H₂O [173, 174, 175] превышают интенсивность эффекта ГВГ в сравнении с кристаллами KDP, а у GlyH⁺M⁻, (L-HisH⁺M⁻)₂H₂O и L-Met-L-MetH⁺M⁻ [176, 177, 178] интенсивность эффекта ГВГ немного ниже, чем у кристаллов KDP. В результате проведенных нами экспериментов качественно было обнаружено наличие эффекта ГВГ у всех синтезированных в работе малеатов L-аминокислот (L-SerH⁺M⁻, L-ValH⁺M⁻, L-Nva-L-NvaH⁺M⁻, (L-LeuH⁺M⁻)₃, (L-IleH⁺M⁻)₂H₂O). В дальнейшем планируется провести дополнительные эксперименты с полученными в работе малеатами L-аминокислот с целью ответить на вопрос о перспективности этих соединений для нелинейной оптики.

6.2 Сравнение механических свойств кислого малеата L-изолейциния полуhydrата и кислого малеата L-лейциния

В процессе выполнения данной работы, во время отбора кристаллов для монокристалльных дифрактометрических исследований мы обратили внимание на экстремально высокий уровень пластической деформации кристаллов кислого малеата L-лейциния ($L\text{-LeuH}^+\text{-M}$)₃. Пластическая деформация данных кристаллов была изучена в отдельном эксперименте. Длина кристалла 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 располагая иглу вдоль кристалла, а второй иглой оказывали механическое воздействие на свободный конец. Результаты механического воздействия на кристалл были зафиксированы

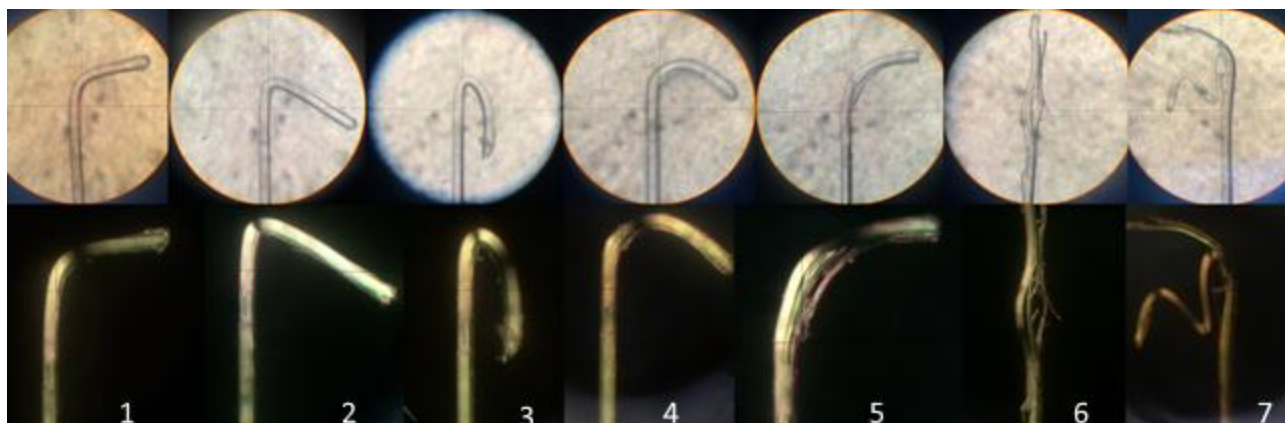


Рисунок 46. Фотографии, полученные при сгибании и разгибании кристалла ($L\text{-LeuH}^+\text{-M}$)₃ в обычном (верхняя серия фотографий) и поляризованном (нижняя серия фотографий) свете

в обычном и поляризованном свете (Рисунок 47). Сгибание кристалла приводит к уменьшению пропускания поляризованного света и формированию «темной зоны». Граница «темной зоны» не всегда соответствует месту максимального сгиба (Рисунок 47 фото 1 и 3), однако при определенном угле сгиба «темная зона» находится именно в положении максимального сгиба кристалла (Рисунок 47 фото 2, 3, 7). Для выяснения структурных перестроек, происходящих с кристаллом, необходимо изучить структуру непосредственно в

месте сгиба, для чего необходимо использование микрофокусированного пучка синхротронного излучения. На данный момент планируется выполнение таких экспериментов. При разгибании происходит отслоение части кристалла $(L\text{-LeuH}^+_M)_3$ (Рисунок 47 фото 4, 5, 6), однако оставшуюся не расслоившуюся часть можно продолжать сгибать дальше (рисунок № 7). Стекло, использовавшееся в качестве подложки для проведения эксперимента, результаты которого представлены на рисунке 47, было смазано криомаслом, для большего удобства манипуляций с кристаллом. Также процедура сгибания кристаллов была проведена без использования масла. Обычно кристаллы $(L\text{-LeuH}^+_M)_3$ растут друзами. Таким образом, один из концов кристалла зафиксирован, поэтому можно согнуть кристалл, а затем отделить его от друзы. Результаты этой серии экспериментов регистрировались при помощи электронного микроскопа к.х.н. А. А. Матвиенко. На фотографии № видно, что кристалл имеет слоистую структуру. Расслоение кристалла на фотографиях а и б (Рисунок 48), скорее всего, связано не со сгибанием кристалла, а с механическим воздействием во время

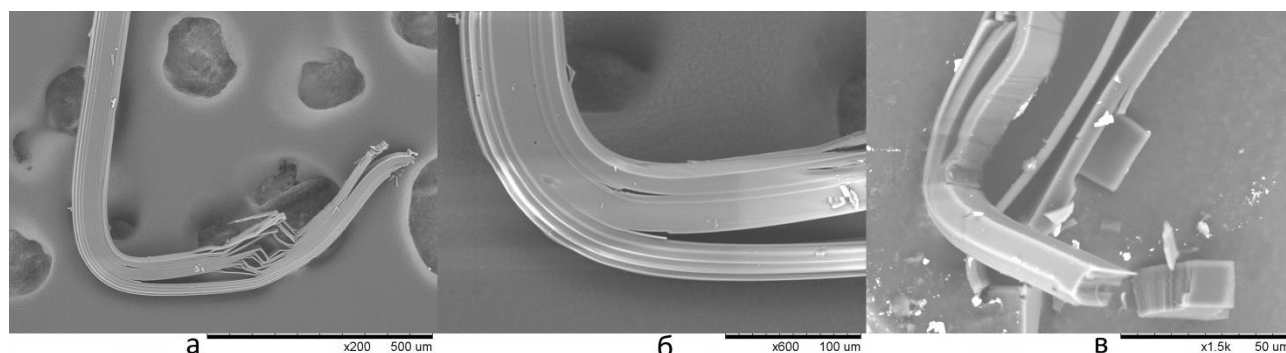


Рисунок 47. Фотографии кристаллов $(L\text{-LeuH}^+_M)_3$, полученные с использованием электронного микроскопа

отделением его от друзы. При примерно одинаковом воздействии на кристаллы из различных друз, некоторые кристаллы гнутся, а другие ломаются. Те кристаллы, которые при отделении от друзы сломались, затем можно согнуть. Если на любой согнутый кристалл сверху надавить, то он сломается. Таким образом, возникает предположение, что кристаллы

вдоль одного направления сгибаются, а вдоль другого направления хрупко разрушаются. На рисунке 48 в отчетливо виден скол кристалла.

В сравнении с кристаллами $(\text{L-LeuH}^+ \text{M}^-)_3$ кристаллы $(\text{L-PheH}^+ \text{M}^-)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ хрупко разрушаются при механическом воздействии. На данный момент причину такого радикального различия свойств кристаллов $(\text{L-LeuH}^+ \text{M}^-)_3$ и $(\text{L-PheH}^+ \text{M}^-)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ установить не удалось. Обе структуры являются слоистыми, направлением максимального роста обоих кристаллов является кристаллографическое направление b .

Что касается исходных компонентов, то кристаллы L-изолейцина вырастить не удалось. Кристаллы L-лейцина растут в виде пленок, которые деформируются даже при небольшом воздействии (Рисунок 49 а и б). Кристаллы малеиновой кислоты, полученные нами, представляли собой блоки (Рисунок 49 с), которые можно колоть на более мелкие кристаллы. Таким образом, в результате сокристаллизации образовались новые кристаллы, отличающиеся по свойствам от обоих исходных соединений.

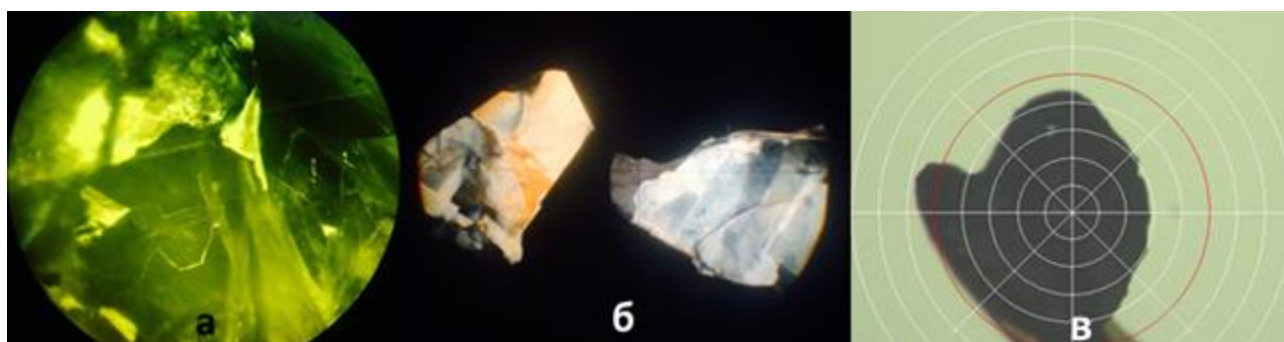


Рисунок 48. Тонкие пластинки кристаллов L-лейцина (а и б) и блоки кристаллов малеиновой кислоты (в)

Ранее, возможность так сильно пластически деформировать кристалл органического соединения была показана в работах [179, 180, 181]. Однако в большинстве случаев такие свойства проявляли ароматические соединения, и лишь в одном случае была зафиксирована аномально высокая упругая деформация для многокомпонентного кристалла [182]. Для многокомпонентных кристаллов, содержащих аминокислоты кристалл $(\text{L-LeuH}^+ \text{M}^-)_3$

является первым примером, у которого была обнаружена возможность аномально высокой пластической деформации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящий момент смешанные кристаллы аминокислот интенсивно изучаются. В изданной в 2014 году книге «Salts of amino acids crystallization, structure and properties» [103] авторы Мишель Флек и Арам Петросян обобщили результаты около одной тысячи работ по данной теме. В проделанной нами работе были осуществлены поиск, получение монокристаллов и исследование новых смешанных кристаллов аминокислот с малыми органическими молекулами. Было проведено сравнение структур исходных веществ со структурами полученных смешанных кристаллов. Для структур **L-SerH⁺M⁻** и сокристалла **L-Ser_L-asc** было проведено сравнение температурного расширения, сжимаемости, устойчивости к фазовым переходам в результате влияния температуры и давления с данными, полученными для структур L-серина, L-аскорбиновой кислоты и малеиновой кислоты. Ранее исследования подобного характера не проводились, полученные результаты интересны с точки зрения фундаментальной науки в области исследования влияния экстремальных условий на многокомпонентные кристаллы. Для соединения **(L-LeuH⁺M⁻)₃** обнаружена возможность высокой пластической деформации кристалла. В проведенном эксперименте кристалл **(L-LeuH⁺M⁻)₃** был согнут на 180 градусов без видимого разрушения, затем разогнут с частичным расслоением кристалла, затем согнут в другую сторону снова на 180 градусов. Такое поведение кристаллов для данного класса соединений ранее не наблюдалось.

Монокристаллы, найденных в результате этапа поиска соединений, выращивались методом медленного испарения с некоторыми модификациями. Используемые приемы получения монокристаллов позволяют осуществлять разделение процесса нуклеации и роста кристаллов, лучше наблюдать за процессом кристаллизации, избежать прилипания кристаллов к поверхности кристаллизатора, уменьшить количество необходимых реактивов, остановить процесс кристаллизации в любой момент. Описанные модификации метода

медленного испарения могут успешно применяться для получения монокристаллов различных органических соединений. Например, они были использованы для выращивания монокристаллов полиморфных модификаций I и II толазамида с целью изучения этих кристаллов различными методами исследования [183]. Статья, в которой были описаны использовавшиеся нами приемы кристаллизации [184], была скачана более 1700 раз (статья находится в разделе обучение, была опубликована в августе 2014, статистику скачиваний можно посмотреть по ссылке <http://scripts.iucr.org/cgi-bin/paper?kk5169>).

В процессе анализа полученных в работе и расшифрованных ранее структур малеатов аминокислот были выделены и описаны цепочки $C^2_2(12)$, сделано заключение о типичности данного мотива для малеатов аминокислот и выдвинуто предположение об образовании цепочек $C^2_2(12)$ и в других, еще не расшифрованных, структурах малеатов аминокислот. Данный мотив был обнаружен в полиморфной модификации высокого давления в структуре кислого малеата L-сериния. Кроме того, расчеты, проведенные Д. А. Рычковым, показали, что мотив $C^2_2(12)$ вносит наибольший вклад в стабилизацию структуры **L-ValH⁺_M**.

Сокристаллизуя оптически неактивные коформеры с оптически активными L- или D-аминокислотами можно получать новые соединения, применение которых возможно в нелинейной оптике ввиду кристаллизации конечных соединений в нецентросимметричных ПГС. Например, у найденных новых малеатов L-аминокислот был обнаружен эффект ГВГ. В случае получения новых солей малеатов аминокислот можно ожидать образование мотива $C^2_2(12)$, выбор аминокислот с гидрофильными группами приведет к образованию в структуре трехмерной сети водородных связей, а выбор аминокислот с объемными и гидрофобными боковыми группами, скорее всего, приведет к образованию слоистых структур. Таким образом, еще на этапе подбора коформеров открывается возможность предсказывать определенные структурные особенности полученных в результате сокристаллизации (если она пройдет успешно) соединений.

В заключение, автор работы выражает глубокую благодарность своему научному руководителю д.х.н., проф. Е. В. Болдыревой за грамотное 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 для систем 1-6, 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-лейциния, 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.

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 $C_2^2(12)$), 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fleck, M. Difficulties in the growth and characterization of non-linear optical materials: A case study of salts of amino acids / M. Fleck, A.M. Petrosyan // *J. Cryst. Growth.* – 2010. - V.312. – P. 2284– 2290.
2. Shan, N. The role of cocrystals in pharmaceutical science / N. Shan, M.J. Zaworotko // *Drug Discov. Today.* - 2008. – V. 13, № 9-10. - С. 440–6.
3. Görbitz, C.H. Structures and conformational energies of amino acids in the zwitterionic, hydrogen-bonded state // *J. Mol. Struct.* – 2006. – 775, N. 1-3. - P. 9-17.
4. Görbitz, C. H. Pseudoracemic amino acid complexes: blind predictions for flexible two-component crystals / C. H. Görbitz, B. Dalhus, G. M. Day // *Phys. Chem. Chem. Phys.* – 2010. – V. 12. – P. 8466–8477.
5. Suresh, C.G. Occurrence and geometrical features of head-to-tail sequences involving amino acids in crystal structures / C.G.Suresh, M. Vijayan // *Int. J. Peptide Protein Res.* – 1983. – V.22, N 2. - P. 129-143.
6. Vinogradov, S.N. Hydrogen bonds in crystal structures of amino acids, peptides and related molecules // *Int. J. Peptide Protein Res.* 1979. - Vol. 14, N 4. - P. 281-289.
7. Synthesis, growth of single crystals and their characterization : L-alaninium maleate / N. Vijayan, G. Bhagavannarayana, K.K. Maurya [et.al.] // *Optik.* – 2012. – V. 123. – P. 604-608.
8. Suresh, S. Growth, Optical, Dielectric and Photoconductivity Properties of L-Histidinium Maleate NLO Single Crystal / S. Suresh // *Int. J. Mod. Appl. Phys.* - 2012. - V. 1, № 3. - P. 131–140.
9. Lemanov, V.V. Ferroelectric and piezoelectric properties of protein amino acids and their compounds // *Physics of the Solid State.* – 2012. – V. 54, N 9. - P. 1841-1842.

10. Gonzalo, J.A. Ferroelectrics compounds containing amino-acid groups / J.A.Gonzalo, L. Guerra-Menendez// *Ferroelectrics Letters Section*. – 2009. – V.36, N 5-6. - P. 129-132.
11. Koteeswari, P. Synthesis, growth characterization of picolinic acid hydrochloride: A novel semiorganic nonlinear optical single crystal / P.Koteeswari, S. Suresh, P. Mani P. // *Intern. J.of Physical Sciences*. - 2013. – V.8, N42. – P.1988-1993.
12. Trabattoni, S. Epitaxial growth of organic semiconductor polymorphs on natural amino acid single crystals / S. Trabattoni, M. Moret, M. Campione [et.al.] // *Cryst. Growth Des*. - 2013. - V. 13, N 10. – P. 4268–4278.
13. Herbstein, F.H. *Crystalline Molecular Complexes and Compounds: Structures and Principles*. – Oxford: University Press, 2005. - V1. - 521 p.
14. James, M.N.G. A refinement of the crystal structure of maleic acid / M.N.G. James, G.J.B. Williams // *Acta Cryst. Sect. B*.- 1974. - V. 30. - P. 1249–1257.
15. Alagar, M. L-Alaninium maleate. / M. Alagar, R.V. Krishnakumar, M.S. Nandhini, . S. Natarajan. // *Acta Cryst. Sect. E*. - 2001. - V. 57, N9.- P. o855-o857.
16. Kurtz, S.K. A Powder Technique for the Evaluation of Nonlinear Optical Materials / S.K. Kurtz, T.T. Perry // *J. Appl. Phys*. - 1968. - V. 39, № 8. - C. 3798–3813.
17. Balasubramanian, D. Studies on the growth aspects of organic L-alanine maleate: a promising nonlinear optical crystal // *Nat. Sci*. - 2009. – V. 01, № 03. – P. 216–221.
18. Natarajan, S. Unidirectional growth of l-alanine single crystal: NLO material from the amino acid family / S. Natarajan, K. Moovendaran, S.Mohan Raji, K.Sethuraman // *Optik – Inter. J. Light Electron Opt*. - 2014. - V.125, № 11. – P. 2505-2508.
19. Sagadevan, S. Technological importance of l-histidine family of nlo single crystals / S. Sagadevan, R. Varatharajan // *Mater. Phys. Mech*. - 2013. - V. 18. - P. 11–17.

20. Synthesis and Characterization of Non-Linear Optical Crystal: L-Valinium Picrate / P. Koteeswari et al // *Int.J.ChemTech Res.* – 2013. – V.5. – P. C. 2110–2114.
21. Sekhon, B. S. Pharmaceutical co-crystals - a review // *Ars Pharm.* – 2009. – V.50, N 3. - P. 99-117.
22. Chadha, R. Pharmaceutical cocrystals: A novel approach for oral bioavailability enhancement of drugs / R. Chadha, A. Saini, P. Arora, et al. // *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* – 2012. – V.29, N 3. - P. 183-218.
23. Stahly, G. Patrick. A survey of cocrystals reported prior to 2000 // *Cryst. Growth Des.* – 2009. - V.9, N 10. - P. 4212-4229..
24. Thakuria, R. Pharmaceutical cocrystals and poorly soluble drugs / R.Thakuria, A. Delori, W., Jones, et al. // *Int. J. Pharm.* – 2013. – V.453, N 1. - P. 101-125.
25. Qiao, N. Pharmaceutical cocrystals: An overview / N. Qiao, M. Li, W. Schlindwein, W., et al. // *Int. J. Pharm.* –2011. – V. 419, N 1-2. - P. 1-11.
26. Aakeröy, C.B. Building co-crystals with molecular sense and supramolecular sensibility / C.B. Aakeröy, D.J. Salmon // *CrystEngComm.* - 2005. –V. T. 7, № 72. – P. 439-448.
27. Bruni, G. Preperation and physicochemical characterization of acyclovir with improved dissolution properties / G.Bruni, M. Maietta, L. Maggi [et al] // *J Pharm Sci.* - 2013.— V. 102. - P.4079-4086.
28. Childs, S.L. Formulation of a danazol cocrystal with controlled supersaturation plays an essential role in improving bioavailability / S.L. Childs, P. Kandi, S.R. Lingireddy // *Mol. Pharm.*— 2013. - V.10, N 8. - P. 3112-3127.
29. Smith, A.J. Crystal engineering of green tea epigallocatechin-3-gallate (EGCg) cocrystals and pharmacokinetic modulation in rats / A.J. Smith, P. Kavuru, K.K. Arora [et al] // *Mol. Pharm.* - 2013. - V.10, N 8. - P. 2948-2961.

30. Sun, C.C. Cocrystallization for successful drug delivery // *Expert Opinion on Drug Delivery*. – 2013. –V. 10, N 2. - P. 201-213.
31. A review on increased therapeutic efficiency of drugs by pharmaceutical cocrystal approach / P.V.Patel, H. Brahmabhatt, U.M.Upadhyay, V. Shah // *Int. J. Pharm. Sci.Rev.Res.* - 2012. - V.16, N 1. - P. 140-148.
32. Huang, N. Engineering cocrystal thermodynamic stability and eutectic points by micellar solubilization and ionization / N. Huang, N. Rodriguez-Hornedo // *CrystEngComm.* - 2011. -V. 13. - P. 5409–5422.
33. Structural and Functional Interaction between the Human DNA Repair Proteins DNA Ligase IV and XRCC4 / W. Pei-Yu, F. Philippe, M. SriLakshmi, D. Ste'phanie // *J. Mol. Cell.* - 2009. - V. 29, N11. - P. 3163-3172.
34. Shigeru, S. Structural basis for recruitment of human flap endonuclease 1 to PCNA / S. Shigeru, K. Ken, Y. Hiroto // *EMBO J.* - 2005. - V. 24. - P. 683-693.
35. Structure of an archaeal PCNA1–PCNA2–FEN1 complex: elucidating PCNA subunit and client enzyme specificity / Andrew S. Doré, Mairi L. Kilkenny, Sarah A. Jones [et al] // *J. Nucleic Acids Research.* - 2006. - V. 34, N16. - P. 4515-4526.
36. Matthew, J.C. Oxidation state of the XRCC1 N-terminal domain regulates DNA polymerase β binding affinity / J. C. Matthew, R.E. London // *J. PNAS.* - 2010. - V. 107, N15. - P. 6805–6810.
37. Козлова, О.Г. Рост и морфология кристаллов. 3-е изд. М.: МГУ, 1980. - 357 с.
38. Портнов, В.Н. Возникновение и рост кристаллов / В.Н. Портнов, Е.В.Чупрунов Е.В. – М.: Физматлит, 2006. - 328 с.
39. Mullin, J. W. Crystallization. - Oxford; Boston: Butterworht-Heinemann Ltd, 2001. – 594 p.

40. Desiraju, G.R. Crystal engineering: from molecule to crystal // *J. Am. Chem. Soc.* - 2013. – V. 135, № 27. - P. 9952–67.
41. Crystal Engineering of the Composition of Pharmaceutical Phases: Multiple-Component Crystalline Solids Involving Carbamazepine / S.G. Fleischman, S. Kuduva, J. A. McMahon [et al] // *Cryst. Growth Des.* - 2003. - V. 3, № 6. - P. 909–919.
42. Cincić, D. Isostructural materials achieved by using structurally equivalent donors and acceptors in halogen-bonded cocrystals / D. Cincić, T. Frišćić, W. Jones // *Chemistry.*- 2008.- V. 14, № 2. - P. 747–53.
43. Moragues-Bartolome, A.M. Synthons preferences in cocrystals of cis-carboxamides:carboxylic acids / A.M. Moragues-Bartolome, W. Jones, A.J. Cruz-Cabeza // *CrystEngComm.* - 2012. - V. 14, № 7. - P. 2552-2559.
44. Frišćić, T. Cocrystal architecture and properties: design and building of chiral and racemic structures by solid–solid reactions / T. Frišćić, W. Jones // *Faraday Discuss.* - 2007. – V. 136. - P. 167-78.
45. Beckmann, W. *Crystallization: Basic Concepts and Industrial Applications* / W. Beckmann (Editor). - Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2013. – 360 p.
46. Expression, purification, crystallization and preliminary crystallographic analysis of hepatitis B virus core protein dimerized via a peptide linker containing an EGFP insertion / M. Kikuchi, S. Iwabuchi, T. Kikkou, K. Noguchi [et al] // *Acta Cryst. Sect. F. Struct. Biol. Cryst. Commun.* - 2013. - V.69. - P.942–5.
47. A purification route of bio-acrylic acid by melt crystallization respectful of environmental constraints / Marie Le Page Mostefa, Hervé Muhr, Edouard Plasari, Michel Fauconet // *Powder Technol.* - 2014.- V. 255.- P. 98–102.

48. Separation of systems forming solid solutions using counter-current crystallization / E. Temmel, S. Wloch, U. Müller, D. Grawe [et al.] // Chem. Eng. Sci. - 2013. - V. 104. - P. 662-673.
49. Nehm, S. J. Phase solubility diagrams of cocrystals are explained by solubility product and solution complexation / S.J. Nehm, B. Rodríguez-Spong, N. Rodríguez-Hornedo // Cryst. Growth Des. - 2006. - V. 6. - P. 592–600.
50. Rager, T. Cocrystal formation from solvent mixtures/ T. Rager, R. Hilfiker // Cryst. Growth Des. - 2010. - V. 10. - P. 3237-3241.
51. Rager T. Stability domains of multicomponent crystals in ternary phase diagrams/ T. Rager, R. Hilfiker // Z. Phys. Chem. - 2009. - V.223. - P.793-813.
52. Reaction crystallization of pharmaceutical molecular complexes / N. Rodríguez-Hornedo, S. J. Nehm, K. F. Seefeldt, Y. Pagán-Torres, C. J. Falkiewicz // Mol. Pharm. - 2006. - V. 3. - P. 362–367.
53. How good are the crystallisation methods for co-crystals? A comparative study of piroxicam / K. Fücke, S. A. Myz, T. P. Shakhshneider [et al.] // New J. Chem. - 2012. - V. 36, N. 10. - P. 1969-1977.
54. Applying Hot-Stage Microscopy to Co-Crystal Screening: A Study of Nicotinamide with Seven Active Pharmaceutical Ingredients / D. J. Berry, C. C. Seaton, W. Clegg [et al.] // Cryst. Growth Des. - 2008. - V. 8, N. 5. - P. 1697-1712.
55. Crystallization of Metastable Polymorphs of Phenobarbital by Isomorphic Seeding / N. Zencirci, T. Gelbrich, V. Kahlenberg [et al.] // Cryst. Growth Des. - 2009. - V. 9, N. 8. - P. 3444- 3456.

56. Disappearing and Reappearing Polymorphs. The Benzocaine:Picric Acid System / J.-O. Henck, J. Bernstein, A. Ellern [et al.] // *J. Am. Chem. Soc.* - 2001. - V. 123, N. 9. - P. 1834-1841.
57. Teresse, M., Bergfors. *Protein Crystallization*. Intl Univ Line, 1998. – 306 p.
58. *Crystallization of nucleic acids and proteins: a practical approach*. Ed. A. Ducruix and R. Giegé. Oxford, New York: Oxford University Press, 1999. - 435 p.
59. Steed, J. W. The role of co-crystals in pharmaceutical design / J. W. Steed // *Trends Pharmacol. Sci.* - 2013. - V. 34, N. 3. - P. 185-193.
60. Choquesillo-Lazarte, Duane. Probing gels as a media for the growth of co-crystals / Duane Choquesillo-Lazarte, Juan Manuel García Ruiza // 26th European Crystallographic Meeting, ECM 26, Darmstadt, 2010. *Acta Cryst.* -2010. - A66. – P.s291.
61. *Springer Handbook of Crystal Growth* / G. Dhanaraj, G., Byrappa, K., Prasad, V., Dudley, M. (Eds.). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2010.
62. Ostwald, W. Studies on the formation and transformation of solid bodies // *Zeitschrift für Physikalische Chemie.* - 1897. - V.22, Pt 3. - P. 289-330.
63. Solid state grinding as a tool to aid enantiomeric resolution by cocrystallisation /M. D. Eddleston, M. Arhangelskis, T. Friščić, W. Jones // *Chem. Commun. (Camb).* - 2012. - V. 48. - P.11340-2.
64. Friščić, T. Recent advances in understanding the mechanism of cocrystal formation via grinding / T. Friščić, W. Jones // *Cryst. Growth Des.* - 2009. - V. 9. - P.1621-1637.
65. Friščić, T. Three-component molecular assembly using mechanochemical grinding / T. Friščić, W. Jones // *Ann. Chim. Sci. des Matériaux.* - 2009. - V. 34. - P. 415-428.

66. Preparation and studies of the co-crystals of meloxicam with carboxylic acids / S. A. Myz, T. P. Shakhtshneider, N. A. Tumanov, E. V. Boldyreva // *Russ. Chem. Bull.* - 2013. - V. 61, № 9. - P. 1798–1809.
67. Are meloxicam dimers really the structure-forming units in the ‘meloxicam – carboxylic acid’ co-crystals family? Relation between crystal structures and dissolution behavior / N. A. Tumanov, S. A. Myz, T. P. Shakhtshneider, E. V. Boldyreva // *CrystEngComm.* - 2012. - V. 14. - P. 305-313.
68. Synthesis of co-crystals of meloxicam with carboxylic acids by grinding / S.A. Myz, T.P. Shakhtshneider, K. Fucke, A.P. Fedotov, E.V. Boldyreva, V.V. Boldyrev, N.I. Kuleshova // *Mendeleev Communications.* - 2009. - V. 19, N 5. - P. 272-274.
69. Boldyreva, E. Mechanochemistry of inorganic and organic systems: what is similar, what is different? // *Chem. Soc. Rev.* - 2013. - V. 42. - P. 7719–38.
70. Cocrystallization by Freeze-Drying: Preparation of Novel Multicomponent Crystal Forms / M.D. Eddleston, Mark D. Eddleston, Bhavnita Patel, Graeme M. Day [et al] // *Cryst. Growth Des.* - 2013. - V. 13, № 10. - P. 4599-4606.
71. Screening for Pharmaceutical Cocrystal Hydrates via Neat and Liquid-Assisted Grinding / S. Karki, T. Friščić, W. Jones [et al.] // *Mol. Pharm.* – 2007. - V. 4, N. 3. - P. 347-354.
72. Trask, A. V. Crystal Engineering of Organic Cocrystals by the Solid-State Grinding Approach / A. V. Trask, W. Jones // *Top. Curr. Chem.* - 2005. - V. 254. - P. 41–70.
73. Bowmaker, G. A. Solvent-assisted mechanochemistry / G. A. Bowmaker // *Chem. Commun.* - 2013. - V. 49. - N. 4. - P. 334-348.
74. Losev, E. A. The role of a liquid in "dry" co-grinding: a case study of the effect of water on mechanochemical synthesis in "L-serine — oxalic acid" system / E. A. Losev, E. V. Boldyreva // *CrystEngComm.* - 2014. - V. 16. - P. 3857-3866.

75. Trask, A. V. Solvent-drop grinding: green polymorph control of cocrystallisation / A. V. Trask, W.D.S. Motherwell, W. Jones // *Chem. Comm.* - 2004. - V. 7. - P. 890–891.
76. Detection of cocrystal formation based on binary phase diagrams using thermal analysis/ H. Yamashita, Y. Hirakura, M. Yuda, T. Teramura // *Pharm. Res.* - 2013. - V. 30. - P. 70–80.
77. Understanding solid/solid organic reactions / G. Rothenberg, A. P. Downie, C. L. Raston, J. L. Scott // *J. Am. Chem. Soc.* - 2001. - V. 123. - P. 8701-8708.
78. Following the products of mechanochemical synthesis step after step / I. A. Tumanov, A. F. Achkasov, E. V. Boldyreva, V. V. Boldyrev // *CrystEngComm.* - 2011. - V. 13. - P. 2213-2216.
79. The effect of carboxylic acids on glycine polymorphism, salt and co-crystal formation. A comparison of different crystallisation techniques / E. A. Losev, M. A. Mikhailenko, A. F. Achkasov [et al.] // *New J. Chem.* - 2013. - V. 37. - P. 1973-1981.
80. Лосев, Е. А. Избирательность влияния карбоновых кислот на полиморфизм глицина и образование смешанных кристаллов / Е. А. Лосев, М. А. Михайленко, Е. В. Болдырева // *Доклады Академии наук.* - 2011. – Т. 439. - №. 6. - С. 770-774.
81. Coquerel, G. Crystallization of molecular systems from solution: phase diagrams, supersaturation and other basic concepts / G. Coquerel // *Chem. Soc. Rev.* - 2014. - V. 43. - P. 2286-2300.
82. A thermodynamic based approach on the investigation of a diflunisal pharmaceutical co-crystal with improved intrinsic dissolution rate / A. O. L. Evora, R. A. E. Castro, T. M. R. Maria, M. R. Silva, J. H. Ter Horst, et al // *Int. J. Pharm.* - 2014. - V. 466. - P. 68-75.
83. Nucleation in the p-Toluenesulfonamide/Triphenylphosphine Oxide Co-crystal System / D. M. Croker, R. J. Davey, Å. C. Rasmuson, C. C. Seaton // *Cryst. Growth Des.* - 2013. - V. 13. - P. 3754–3762.

84. Chiral co-crystal solid solution: structures, melting point phase diagram, and chiral enrichment of (ibuprofen)₂(4,4-dipyridyl) / S. Chen, H. Xi, R. F. Henry, I. Marsden and G. G. Z. Zhang // *CrystEngComm*.- 2010. - V.12. - P.1485-1493.
85. Alhalaweh, A. Formation of cocrystals from stoichiometric solutions of incongruently saturating systems by spray drying / A. Alhalaweh, S.P. Velaga // *Cryst. Growth Des.* - 2010. - V. 10, N.8. - P.3302–3305.
86. Stura. E.A. Applications of the streak seeding technique in protein crystallization / E.A.Stura, I.A. Wilson // *J. Cryst. Growth.* - 1991. – V.110. – P.270-282.
87. Смирнова, Е.А. Выращивание кристаллов белков на Российском сегменте Международной Космической Станции / Е. А. Смирнова, Ю. А. Кислицын, Н. И. Сосфенов, А. В. Ляшенко, А. Н. Попов и др. // *Кристаллография* . – 2009 . – Т. 54, N 5 . – С. 948-957.
88. Chayen, N.E. Microbatch crystallization under oil - a new technique allowing many small-volume crystallization trials / N.E.Chayen, P.D. Shaw Stewart, D.M. Blow // *J. Cryst. Growth.* - 1992. - V. 122, № 1-4. - P. 176–180.
89. New crystals of L-histidine maleates / M.Fleck, V. Ghazaryan, A.Atanesyanyan, A. Petrosyan // *J. Mol. Struct.* - 2013.- V. 1035. - P. 407-415.
90. Charoen-In, U. Comparative study on l-alaninium maleate single crystal grown by Sankaranarayanan–Ramasamy (SR) method and conventional slow evaporation solution technique / U.Charoen-In, P.Ramasamy, P.Manyum // *J. Cryst. Growth.* - 2010. - V. 312, № 16-17. - P. 2369-2375.
91. Jakubke, H.-D. Peptides from A to Z / H.-D.Jakubke, N. Sewald. - Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2008. - 413 с.

92. Simoni, R. D. The discovery of the amino acid threonine: The work of William C. Rose / R. D. Simoni, R. L. Hill, M. Vaughan // *J. Biol. Chem.* - 2002. - V. 277, N37. - E 25.
93. Williams, P.A. L-Lysine: exploiting powder X-ray diffraction to complete the set of crystal structures of the 20 directly encoded proteinogenic amino acids / P.A. Williams, C.E. Hughes, K.D.M. Harris // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* - 2015. - V. 54, № 13. - P. 3973–7.
94. The crystal structure of l-arginine / E. Courvoisier, P.A. Williams, G.K. Lim, C.E. Hughes [et al] // *Chem. Comm.* - 2012.- V. 48, № 22.- P.2761–2763. Thomas, J.M. Determining the structure of L-arginine and other organic molecules // *Chemphyschem.* - 2012. - V. 13, № 11. – P. 2637–8.
95. Moggach, S.A. High-pressure polymorphism in amino acids / S.A. Moggach, S. Parsons, P.A. Wood // *Cryst. Rev.* - 2008. - V. 14, N. 2. - P. 143-183.
96. Pressure-induced phase transitions in crystalline l-serine studied by single-crystal and high-resolution powder X-ray diffraction / E.V. Boldyreva, H. Sowa, Yu.V. Seryotkin, T.N. Drebuschak [et al] // *Chem. Phys. Lett.* - 2006. – V. 429, № 4-6. - P. 474–478.
97. Minkov, V.S. 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, E.V. Boldyreva // *J. Phys. Chem. B.* - 2009. – V. 113, № 15. - P. 5262–72.
98. King, M.D. Investigating the anharmonicity of lattice vibrations in water-containing molecular crystals through the terahertz spectroscopy of L-serine monohydrate / M.D. King, W.D. Buchanan, T.M. Korter // *J. Phys. Chem. A.* - 2010. - V. 114, № 35. - P. 9570–8.
99. Vinogradov, S.N. Hydrogen bonds in crystal structures of amino acids, peptides and related molecules // *Int. J. Pept. Protein Res.* - 1979. - V. 14, № 4. - P. 281–9.

100. Suresh, C.G. Occurrence and geometrical features of head-to-tail sequences involving amino acids in crystal structures / C.G.Suresh, M.Vijayan // *Int. J. Pept. Protein Res.* - 1983. - V. 22, № 2. - P. 129-143.
101. Görbitz, C.H. Crystal structures of amino acids: from bond lengths in glycine to metal complexes and high-pressure polymorphs // *Cryst. Rev.* - 2015. - V. 21, № 3. - P. 160–212.
102. Iitaka, Y. The crystal structure of γ -glycine / Y. Iitaka // *Acta Cryst.* - 1961. - V. 14. P. 1- 10.
103. Fleck, M., Petrosyan A.M. *Salts of Amino Acids.*: Springer International Publishing, 2014. - 574 p.
104. Crystal structure of DL-alanine sulfate / Y.I. Smolin, A.E. Lapshin, G.A. Pankova, Y.N. Osipova // *J Struct Chem.* - 2004. - V. 45, N2. - P.327–330.
105. Cocrystal of 1,1-dicyano-2-(4-hydroxyphenyl)-ethene with L-proline and induced conformational polymorphism of 1,1-dicyano-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-ethene / T.V. Timofeeva, G.H. Kuhn, V.V. Nesterov [et al] // *Cryst. Growth Des.* - 2003. - V. 3, № 3. - P. 383-391.
106. Зоркий, П.М. Сравнение водородных связей в полиморфных модификациях органических веществ/ П.М.Зоркий, Л.Н.Кулешова // *Журн. структ. химии.* - 1982. – V. T. 22, № 6. - P. 7153-7156.
107. Kuleshova, L.N. Hydrogen bond length in homomolecular organic crystals / L.N. Kuleshova, P.M. Zorkii // *Acta Cryst. Sec.B.* - 1981. - V. 37, N 7. - P. 1363-1366.
108. Etter, M.C. Hydrogen bonds as design elements in organic chemistry // *The Journal of Physical Chemistry.* - 1991. - V. 95, N 12. - P. 4601-4610.
109. Etter, M.C. Graph-set analysis of hydrogen-bond patterns in organic crystals / M.C. Etter, J.C. MacDonald, J. Bernstein // *Acta Cryst.. Sec.B.*- 1990. - V. 46, N 2.- P. 256 262.

110. Boeyens, J.C.A. *Models, Mysteries, and Magic of Molecules* / ed. by J.C.A. Boeyens, J.F. Ogilvie. - Dordrecht, Netherland, Springer, 2008. - 484p.
111. Boldyreva, E.V. Multicomponent organic crystals at high pressure / E.V.Boldyreva // *Z. Kristallogt.* - 2014. - V. 229, № 3. - P. 236-245.
112. Stabilizing structures of cysteine-containing crystals with respect to variations of temperature and pressure by immobilizing amino acid side chains / V.S. Minkov, T. N. Drebuschak, C. H.Görbitz, E.V. Boldyreva // *CrystEngComm* - 2012.- V.14. - P. 5943-5954.
113. High pressure phase transformations in Bis(glycinium)oxalate - An infrared absorption study / H.A. Bhatt, C. A. Murli, N. A.Garg, M. N.Deo [et al] // *Chemical Physics Letters.* - 2012. - V.532. - P. 57-62.
114. 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. - V. 15, N 9. - P. 1693-1697.
115. 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, B.A. Kolesov, V. A. Drebuschak, E.V. Boldyreva // *Acta Crystallogr. Sect. B.* - 2012. - V. 68. - P. 287-296.
116. 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. - V. 68, № Pt 4.- P. 412–23.
117. Zakharov, B.A. DL-alaninium semi-oxalate monohydrate / B.A. Zakharov, E.V. Boldyreva // *Acta Cryst., Sec.C.* - 2011.- V. 67, N 2. - P.047–051.

118. 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. A comparison with L-serine/ E.V. Boldyreva, E. N. Kolesnik, T.N. Drebushchak, H. Sowa [et al.] // *Z. Krist.* - 2006. - V. 221, № 2. - P. 150–161.
119. Zakharov, B.A. A high-pressure single-crystal to single-crystal phase transition in DL-alaninium semi-oxalate monohydrate with switching-over hydrogen bonds / B.A. Zakharov, E.V. Boldyreva // *Acta Crystallogr. B. Struct. Sci. Cryst. Eng. Mater.* - 2013. – V. 69. – P. 271–80.
120. Sudhakar, V. X-ray studies on crystalline complexes involving amino acids. The Structure of L-Serine-L-Ascorbic Acid / V. Sudhakar, M. Vijayan // *Acta Crystallogr.* - 1980. - V. 36. - P. 125-128.
121. Шикина, Н. Е. Синтез, структура и свойства смешанных кристаллов аминокислот и органических кислот. Дипломная работа. Новосибирск, 2009.
122. Архипов, С. Г. Кристаллизация молекулярных комплексов, исследование их структуры и свойств. Дипломная работа. Новосибирск, 2012.
123. Stoe & Cie. WinXPOW. Stoe & Cie GmbH, Darmstadt, Germany, 2002.
124. Kraus, W., Nozle, G. Powder Cell for Windows, version 2.3. Berlin, Germany, 1999.
125. Oxford Diffraction. CrysAlis PRO. - Oxford Diffraction Ltd, Yarnton, Oxfordshire, England – 2014.
126. STOE & CIE. X-Area and X-RED32. STOE & CIE GmbH, Darmstadt, Germany, 2006.
127. Sheldrick, G.M. A short history of SHELX // *Acta Crystallogr. Sect. A.* - 2008. - V. 64. - Pt 1. - P. 112-122.

128. The anatomy of a comprehensive constrained, restrained refinement program for the modern computing environment – Olex2 dissected / Luc J. Bourhis, Oleg V. Dolomanov, Richard J. Gildea, Judith A. K. Howard, Horst Puschmann // *Acta Crystallogr A Found Adv.*- 2015. - V.71, Pt 1. - P. 59–75.
129. Sheldrick, G.M. Crystal structure refinement with SHELXL // *Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem.* - 2015. - V. 71, № 1. - P. 3-8.
130. STOE & CIE. X-STEP32. STOE & CIE GmbH, Darmstadt, Germany, 2000.
131. OLEX2: A complete structure solution, refinement and analysis program / O.V. Dolomanov, L.J. Bourhis, R.J.Gildea, J.A.K. Howart (et al] // *J. Appl. Crystallogr.* - 2009. - V. 42, № 2. - P. 339-341.
132. Mercury: visualization and analysis of crystal structures / C.F. Macrae, P.R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock [et al] // *J. Appl. Cryst.* - 2006. - V. 39, N 3. - P. 453-457.
133. Westrip, S. P. publCIF: software for editing, validating and formatting crystallographic information files / S. P. Westrip // *J. Appl. Cryst.* - 2010. - V. 43. - P. 920-925.
134. Boehler, R. New diamond cell for single-crystal x-ray diffraction // *Rev. Sci. Instrum.*. – 2006. – V. 77, N 11. – P. 115103-1-115103-3.
135. Zakharov, B. A. A compact device for loading diamond anvil cells with low-boiling pressure- transmitting media / B. A. Zakharov, A. F. Achkasov // *J. Appl. Cryst.* - 2013. - V. 46, N. 1. - P. 267–269.
136. Calibration of the pressure dependence of the R1 ruby fluorescence line to 195 kbar / G.J. Piermarini, S. Block, J.D. Barnett, R.A. Forman // *Journal of Applied Physics.*- 1975. - V. 46, N 6. - P. 2774-2780.
137. Angel, R. J. Absorb-7 and Absorb-GUI for single-crystal absorption corrections / R. J. Angel, J. Gonzalez-Platas // *J. Appl. Cryst.* - 2013. - V. 46, N. 1. - P. 252-254.

138. Sheldrick, G.M. SHELXT – Integrated space-group and crystal-structure determination // Acta Crystallogr. Sect. A Found. Adv. - 2015. - V. 71, № 1. - P. 3–8.
139. Lu, E. A rapid thermal method for cocrystal screening / E. Lu, N. Rodríguez-Hornedo, R. Suryanarayanan // Cryst Eng Comm. - 2008.- V.10. - P. 665- 668.
140. High-throughput crystallization: polymorphs, salts, co-crystals and solvates of pharmaceutical solids / S.L. Morissette AR.Ålmarsson, M.L. Peterson, J.F. Remenar [et al] //Adv Drug Deliv Rev.- 2004. – V.56, N3. – P.275–300.
141. Zhang, G.G.Z. Efficient cocrystal screening using solution-mediated phase transformation/ GGZ Zhang, R.F. Zhang Henry, T.B. Borchardt, X.C. Lou // J. Pharm. Sci. - 2007. - V. 96, N 5. - P. 990-995.
142. Bag, P.P. A kinetically controlled crystallization process for identifying new co-crystal forms: fast evaporation of solvent from solutions to dryness/ Partha Pratim Bag, Mohit Patni, C. Malla Reddy // CrystEngComm. - 2011. – V. 13, N 19. - P. 5650-5652.
143. Shan, N. Mechanochemistry and co-crystal formation: effect of solvent on reaction kinetics / N. Shan, F.Toda, W. Jones // Chem. Comm. – 2002. – V. 20. - P. 2372-2373.
144. From 3D channelled frameworks to 2D layered structures in molecular salts of l-serine and dl-serine with oxalic acid / D. Braga, L. Chelazzi, I. Ciabatti, F.Grepioni // New J. Chem. - 2013. – V.37, № 1.- P. 97-104.
145. Патент US 3897484A. Mono-alanine maleate / Soichiro Asai, Kawasaki: HideoTazuke, Tokyo; Hiroo Kageyama, Kamakura. Appl. No. 239,786; Заяв.30.1972; Опубл. 29.1975.
146. Досон, Р. Справочник биохимика / Р.Досон, Д. Эллиот, У. Эллиот, К. Джонс. Перевод с английского. - М.: Мир, 1991. - 544 с.
147. Bis(DL-serinium) oxalate dihydrate / M. Alagar, M. Subha Nandhini, R.V. Krishnakumar, S. Natarajan // Acta Cryst. - 2002. – V. 58, N 2. - P.o114 o116.

148. Zakharov, B. A. Monitoring selected hydrogen bonds in crystal hydrates of amino acid salts: combining variable-temperature single-crystal X-ray diffraction and polarized Raman spectroscopy / B. A. Zakharov, B.A. Kolesov, E.V. Boldyreva // *Phys Chem Chem Phys.* – 2011. – V.13, N 28. – P. 13106-13116.
149. Glycinium maleate / K. Rajagopal, R.V. Krishnakumar, A. Mostad, S.Natarajan // *Acta Crystallogr. Sect. E.* - 2001. - V. 57. - P. o751-o753.
150. Alagar, M. L-Phenylalaninium maleate / M. Alagar, R.V. Krishnakumar, S. Natarajan // *Acta Crystallogr. Sect. E.* - 2001. - V. 57. - P. o968-o970.
151. DL-Phenylalaninium maleate at 123 K / M. Alagar, M.S. Nandhini, R.V. Krishnakumar, A. Mostad, S. Natarajan // *Acta Cryst. Sect. E.* - 2003. - V. 59. - P. o209-o211.
152. DL-Valinium maleate at 150 K / M. Alagar, R.V. Krishnakumar, A. Mostad, S. Natarajan // *Acta Cryst. Sect. E.* - 2001. - V. 57. - P.o1102-o1104.
153. DL -Methioninium maleate / M. Alagar, M. S. Nandhini, R.V. Krishnakumar, S. Natarajan // *Acta Cryst. Sect.* - 2002. - V. 58, № 4. - P.o396–o398.]
154. Ilcyszyn, M. Sarcosine-maleic acid (1:1) crystal: structure, ¹³C NMR and vibrational properties, protonation character/ M. Ilcyszyn, D. Godzisz, M.M. Ilcyszyn // *Spectr. Acta. A. Mol. Biomol. Spectr.* - 2003. - V. 59, № 8. - P. 1815–28.
155. DL-Threoninium hydrogen maleate / K. Rajagopal, E. Ramachandran, A. Mostad, S. Natarajan // *Acta Cryst. Sect. E.* - 2004. - V. 60. - P. o386-o388.
156. Rajagopal, K. β-Alaninium maleate / K. Rajagopal, R. V. Krishnakumar, S. Natarajan // *Acta Cryst. Sect. E.*- 2001.- V. 57, № 10. - P. o922–o924.
157. Pratap, J. V. X-ray studies on crystalline complexes involving amino acids and peptides. XXXV. Invariance and variability in amino acid aggregation in the complexes of maleic

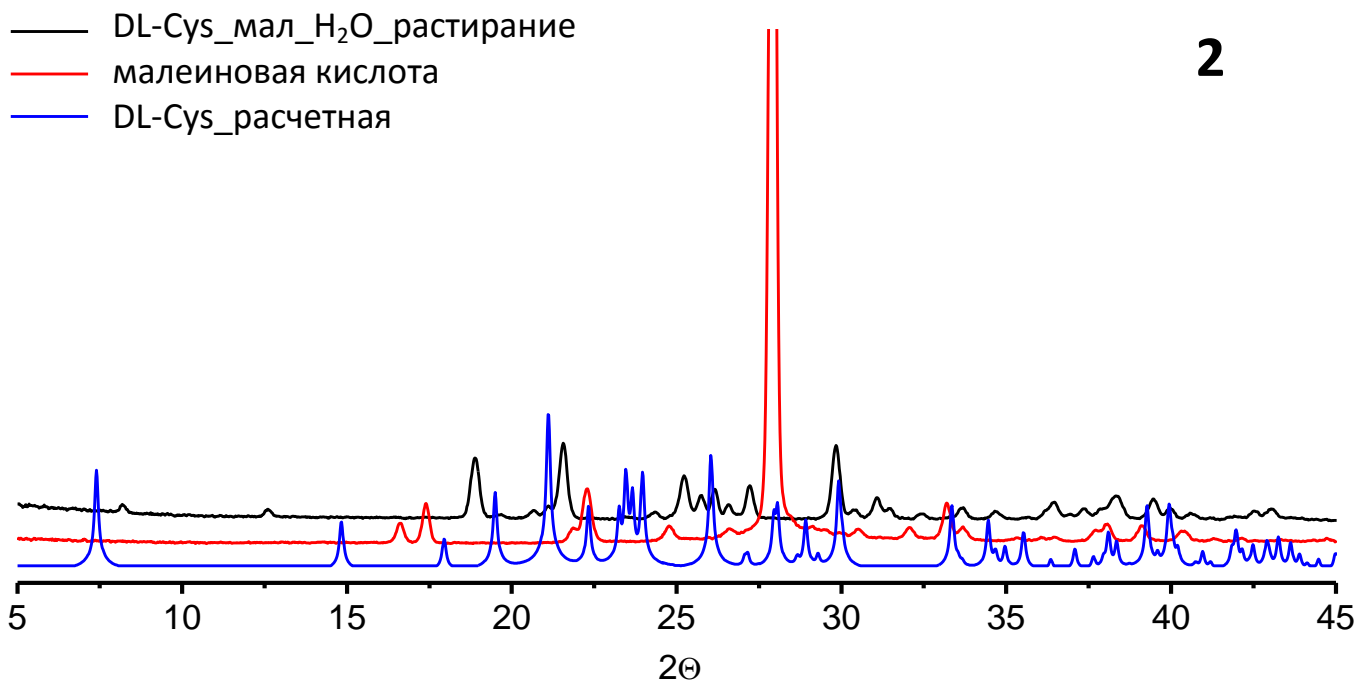
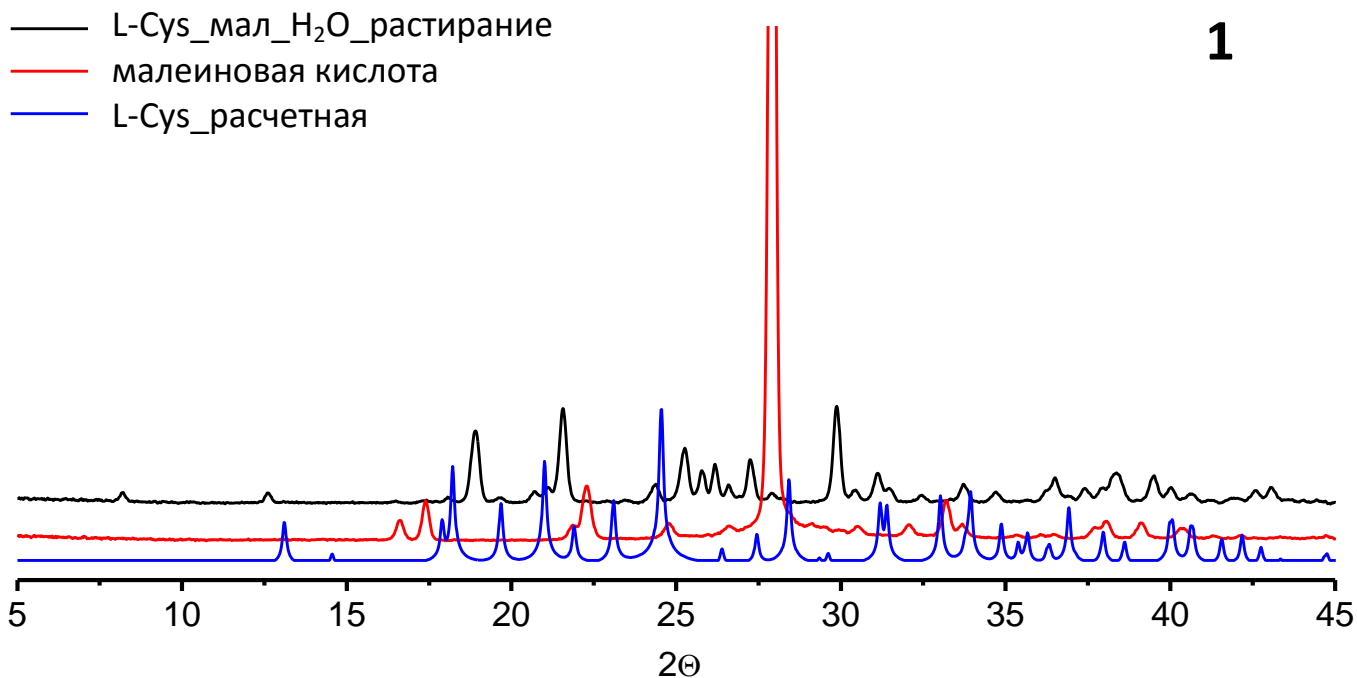
- acid with L-histidine and L-lysine / J.V. Pratap, R.Ravishankar, M.Vijayan // Acta Cryst. Sect. B. - 2000. - V. 56. - P. 690-696.
158. L-Argininium maleate dehydrate /Zhi-Hua Sun, Wen-Tao Yu, Jian-Dong Fan, Dong Xu, Xin-Qiang Wang // Acta Cryst. Sect. E. - 2007. - V. 63.- P.o2805-o2807.
159. Ravishankar, R. Xray Studies on Crystalline Complexes Involving Amino Acids and Peptides XXXIV . Novel Mode of Aggregation , Interaction Patterns and Chiral Effects in the Maleic Acid Complexes of DL- and L- Arginine Xray St / R. Ravishankar , N.R. Chandra, M. Vijayan // J. Biomol. Struct. Dyn. - 1998. - V. 15. - P.1993–1100.
160. L-Histidinium Maleate Crystals for Nonlinear Frequency Conversion / C. Alosious Gonsago, S. Pandi, Helen Merina Albert, A. Joseph Arul Pragasam // Int. J. Appl. Phys. Math. - 2012. – V. 2, № 1.- P. 54–57.
161. Haussühl, E. Crystal structure and elastic properties of betaine fumarate and of betaine maleate, two isomers of $((\text{CH}_3)_3\text{NCH}_2\text{COOH}\cdot\text{OOC}(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ / E. Haussühl, J.Schreuer // Zeitschrift fur Krist. - 2001. - V. 216, № 12. - P. 616–622.
162. Crystal growth and structure of L-methionine L-methioninium hydrogen maleate—a new NLO material / S. Natarajan, N. Rajan Devi, S. D. M. Britto Dhas, S. Athimoolam // Sci. Technol. Adv. Mater. - 2008. - V. 9, № 2. - P. 025012.
163. Kolesov, B. A. The difference in the dynamic properties of chiral and racemic crystals of serine studies by Raman spectroscopy at 3-295 K / B. A. Kolesov, E. V. Boldyreva // J. Phys. Chem. B. - 2007. - V.111, N51. - P.14387–14397.
164. Vitamin C at 120 K: experimental and theoretical study of the charge density / M. Milanesio, R. Bianchi, P. Ugliengo, C. Roetti, D. Viterbo // J. Mol. Struct. THEOCHEM. -1997. - V.419. - P. 139-154.

165. Novak, A. Hydrogen bonding in solids. Correlation of spectroscopic and crystallographic data. *Structure and Bonding*. - Berlin: Springer-Verlag, 1974. - V. 18. - P. 177-216.
166. Shimada, H. Pressure effects on inter- and intramolecular vibrations in hydrogen-bonded L-ascorbic acid crystal / H. Shimada, Y. Nibu, R. Shimada // *J. Raman Spectr.* - 2008. – V. 39. – P. 32-39.
167. Коренева, Л.Г. Молекулярные кристаллы в нелинейной оптике/ Л.Г.Коренева, В.Ф. Золин, Б.Л. Давыдов. - М.: Наука, 1975. - 136 с.
168. Коренева, Л.Г. Нелинейная оптика молекулярных кристаллов/ Л.Г.Коренева, В.Ф. Золин, Б.Л. Давыдов. - М.: Наука, 1985. - 200 с.
169. Dmitriev, V. G. Handbook of Nonlinear Optical Crystals / V. G. Dmitriev, G. G. Gyrzadyan, D.N. Nikogosyan. - Springer, Berlin, 1999. - 413 p.
170. Китайгородский, А. И. Органическая кристаллохимия. - М.: Изд-во АН СССР, 1955. - 559 с.
171. Китайгородский, А. И. Молекулярные кристаллы. - М.: Наука, 1971. - 424 с.
172. Studies on L-valinium Picrate Single Crystal: A Promising NLO Crystal /T. Uma Devi, N. Lawrence, R. Ramesh Babu, K. Ramamurthi, G. Bhagavannarayana // *J. Min.Mat. Charact. Eng.* - 2009. - V. 8, N.4. - P. 393-403.
173. Synthesis, growth of single crystals and their characterization : L-alaninium maleate / N. Vijayan, G. Bhagavannarayana, K.K. Maurya, S.N. Sharma, R. Gopalakrishnan, et.al. // *Optik*. - 2012. - V. 123. - P. 604-608.
174. Biomolecular Spectroscopy / F. Yogam, I.V. Potheher, M. Vimalan, R. Jeyasekaran, T.R. Kumar // *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. – 2012. - V. 95. - P.369-373.

175. Vasudevan, P. Studies on second harmonic generation efficiency of organic material l-arginine maleate dihydrate / P.Vasudevan, S.Sankar, S.Gokul Raj // *Optik (Stuttg.)* - 2013. - V.124, № 20. - P. 4155-4158.
176. Balasubramanian, D. Synthesis, growth and characterization of organic nonlinear optical bis-glycine maleate (BGM) single crystals / D.Balasubramanian, P.Murugakoothan, R.Jayavel // *J. Cryst. Growth*. - 2010. - V. 312, № 11. - P. 1855–1859.
177. Crystal structure, optical and thermal studies of a new organic nonlinear optical material: l-Histidinium maleate 1.5-hydrate /C. Alosious Gonsago, Helen Merina Albert, Karthikeyan Jayabalan, Pappu Sagayaraj, A. Joseph Arul Pragasam // *Mater. Res. Bull.* - 2012. - V. 47, № 7. - P. 1648–1652.
178. Growth, thermal and optical studies of a new organic NLO material : L-methionine L-methioninium hydrogen maleate /S. Nataralan, N. R. Devi, S. A. Martin Britto Dhas, S. Athimoolama // *J. Optoelectron. Adv. Mater.* - 2010. - V. 4. № 4. - P. 516–519.
179. Reddy, M.C. Structure-Property Correlations in Bending and Brittle Organic Crystals / M.C. Reddy, K.A. Padmanabhan, G.R. Desiraju // *Cryst. Growth Des.* - 2006. - V.6, № 12. - P.2720–2731.
180. Reddy, C.M. Mechanical properties of molecular crystals—applications to crystal engineering / C.M.Reddy, G.Rama Krishna, S.Ghosh // *CrystEngComm*. - 2010. - V. 12, № 8. - P. 2296-2314.
181. Spatially resolved analysis of short-range structure perturbations in a plastically bent molecular crystal / Manas K. Panda, Soumyajit Ghosh, Nobuhiro Yasuda, Taro Moriwaki, Goutam Dev Mukherjee // *Nat. Chem.* - 2015. - V. 7, № 1. - P. 65–72.

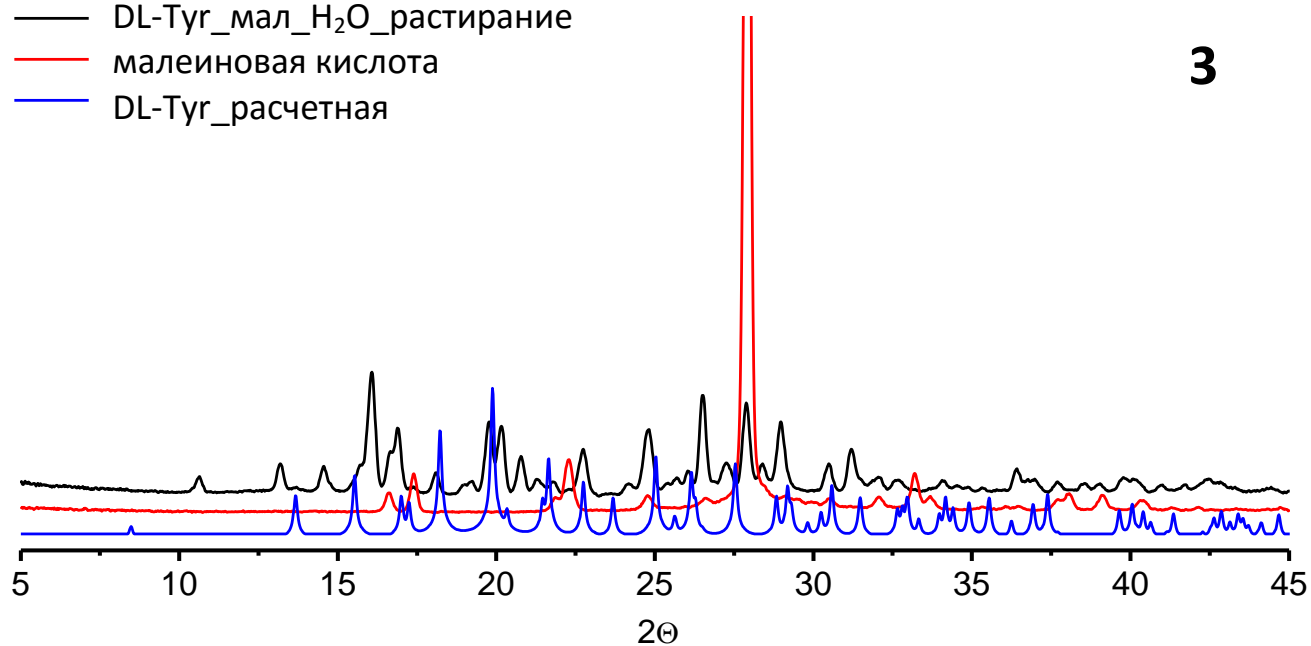
182. Ghosh, S. Elastic and Bendable Caffeine Cocrystals: Implications for the Design of Flexible Organic Materials / S. Ghosh, C.M.Reddy // *Angew. Chemie.* - 2012. - V. 124, № 41. - P. 10465–10469.
183. Isoenergetic Polymorphism: The Puzzle of Tolazamide as a Case Study / Elena V. Boldyreva, Sergey G. Arkhipov, Tatiana N. Drebuschak, Valeri A. Drebuschak, Evgeniy A. Losev [et al] // *Chemistry. - A Eur. J.* - 2015. doi: 10.1002/chem.201501541
184. 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 Crystal.* - 2014. - V.47. - P. 1435-1442.

Приложение 1. Порошковые дифрактограммы, полученные при анализе образцов различных систем (системы 1-14) «аминокислота – карбоновая кислота», полученных после перетирания в ступке при добавлении воды



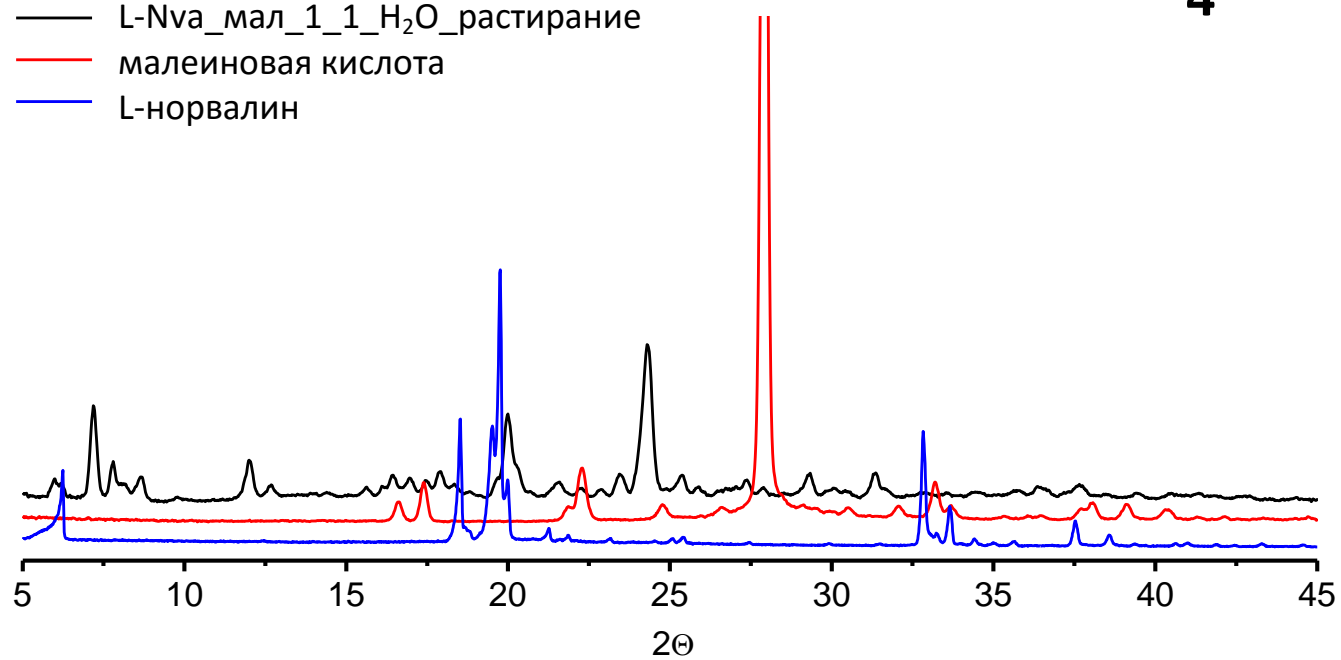
— DL-Tyr_мал_Н₂O_растирание
— малеиновая кислота
— DL-Tyr_расчетная

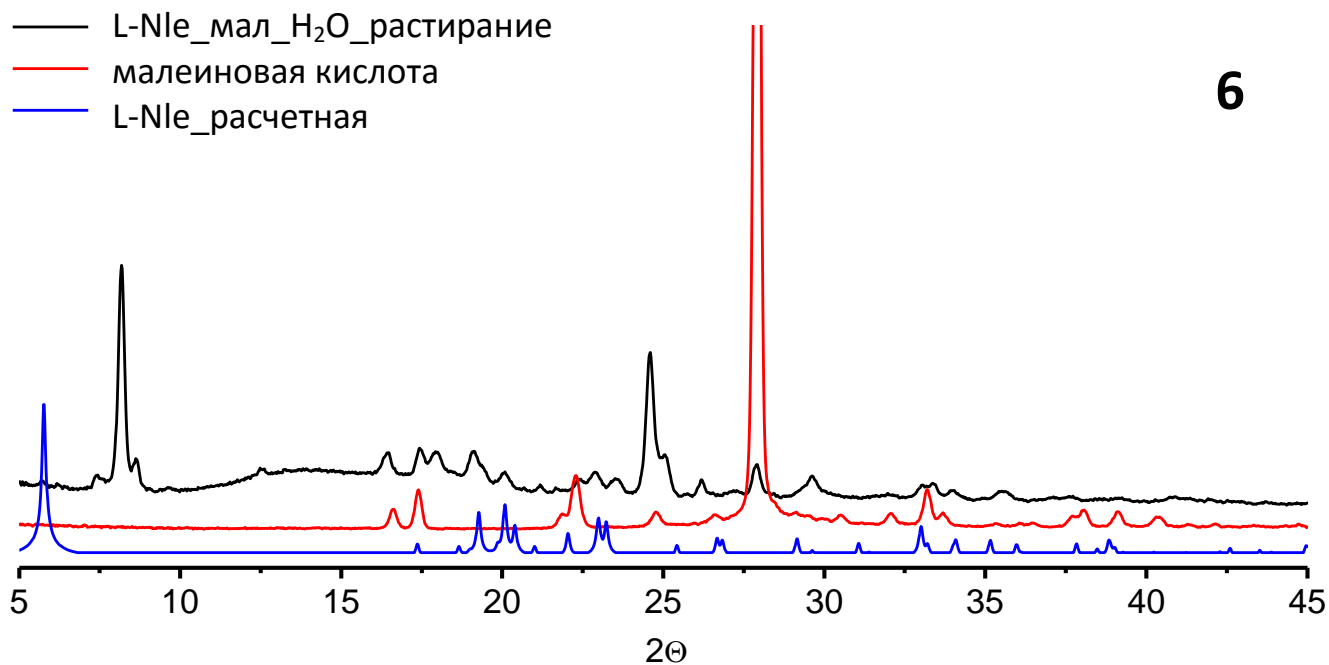
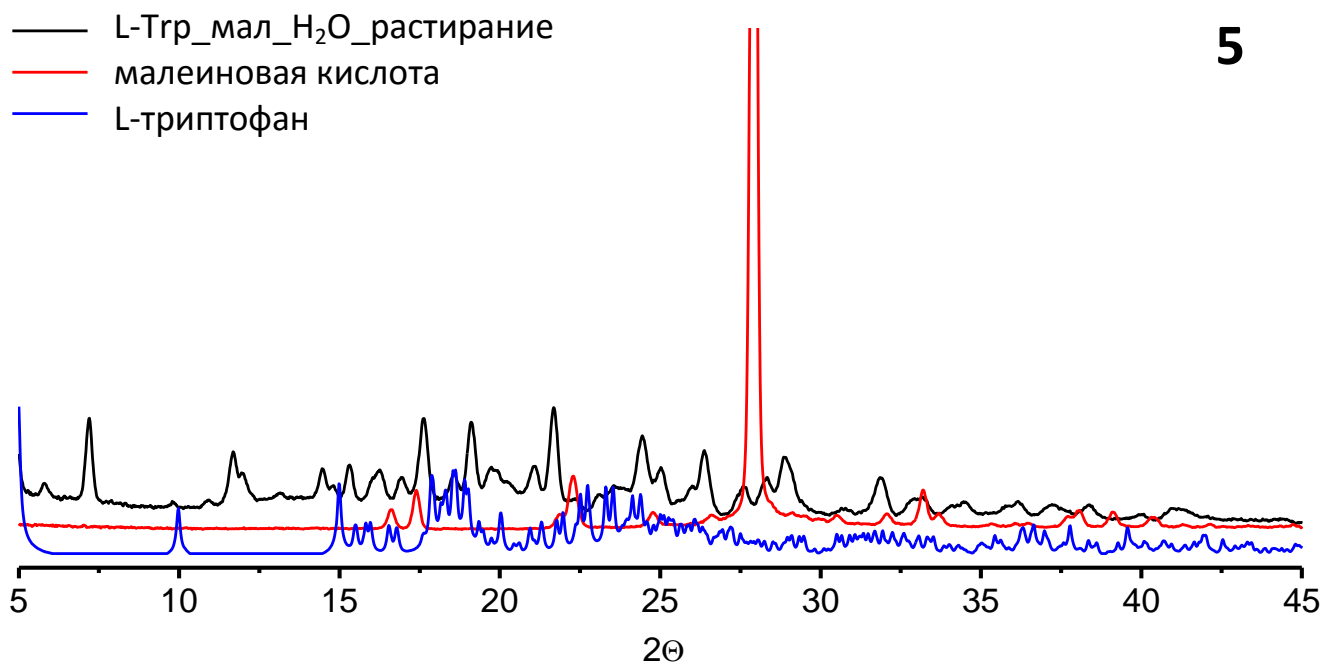
3



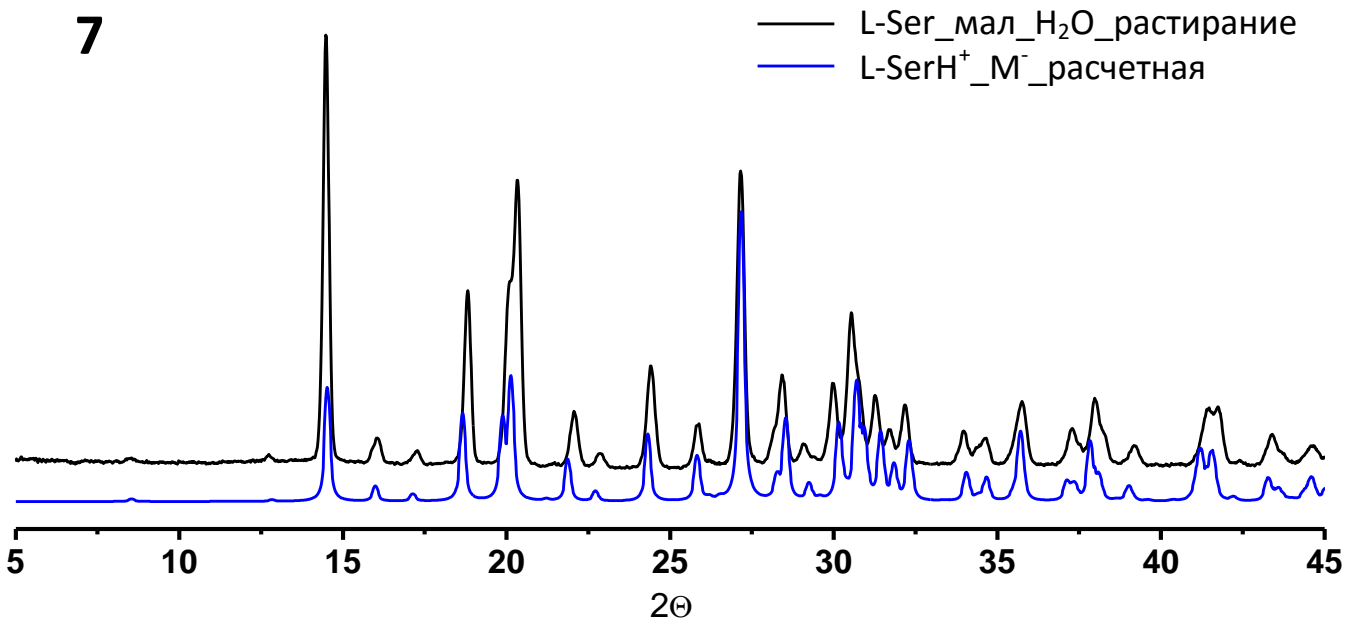
— L-Nva_мал_1_1_Н₂O_растирание
— малеиновая кислота
— L-норвалин

4

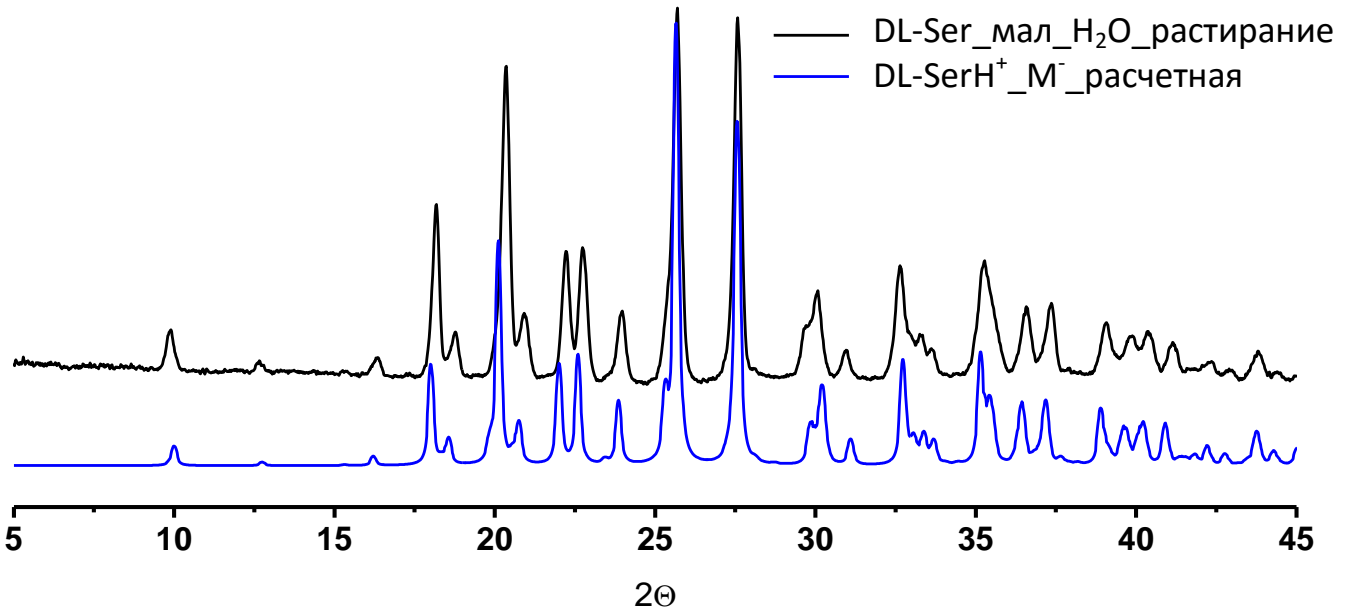




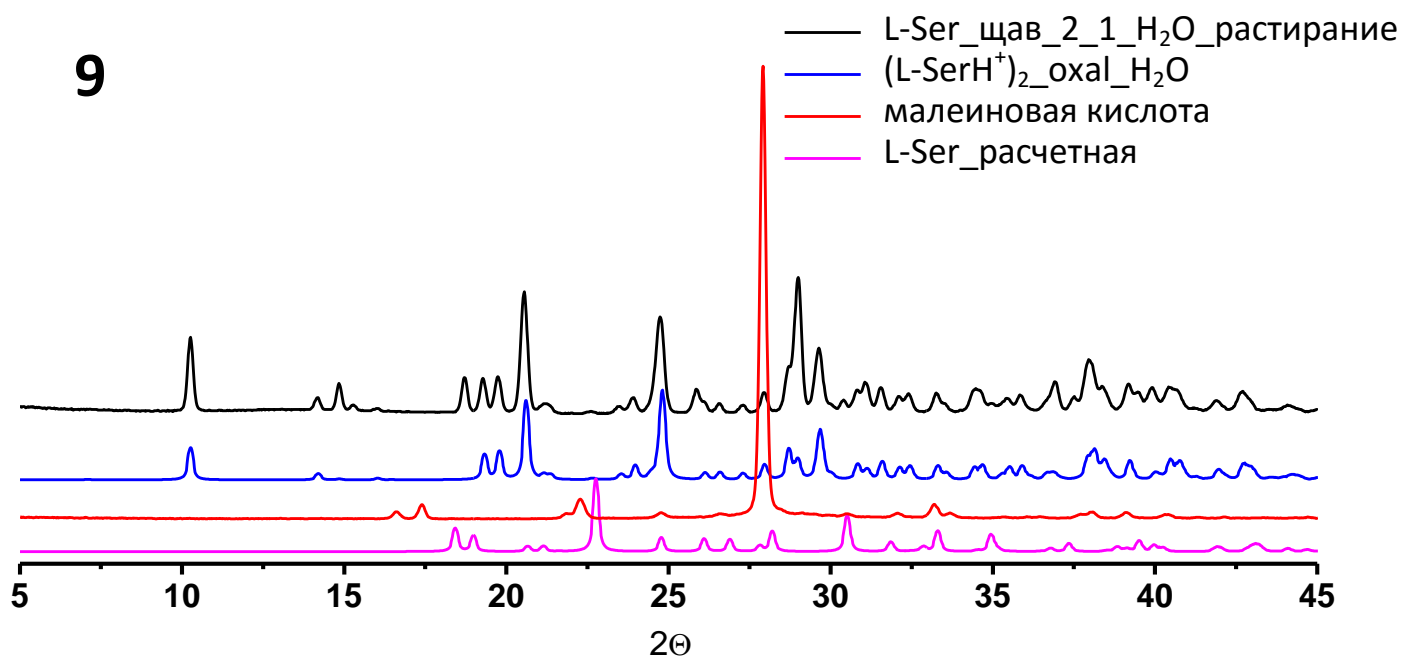
7



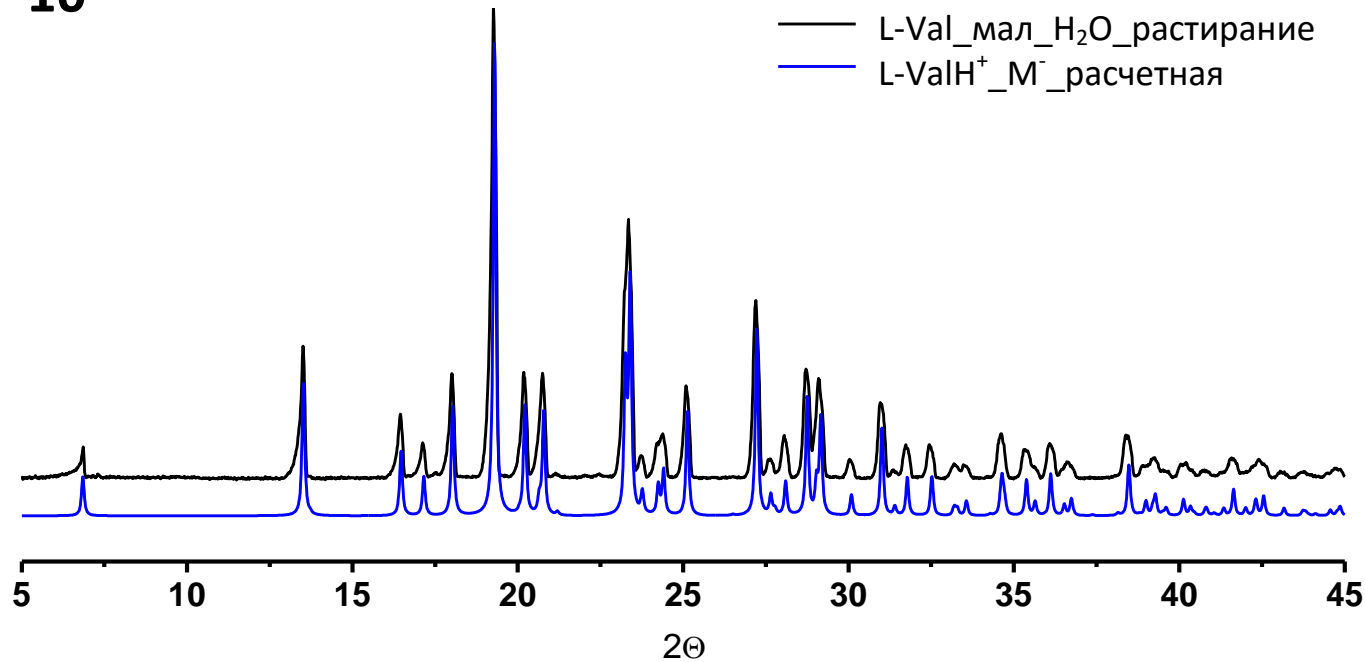
8



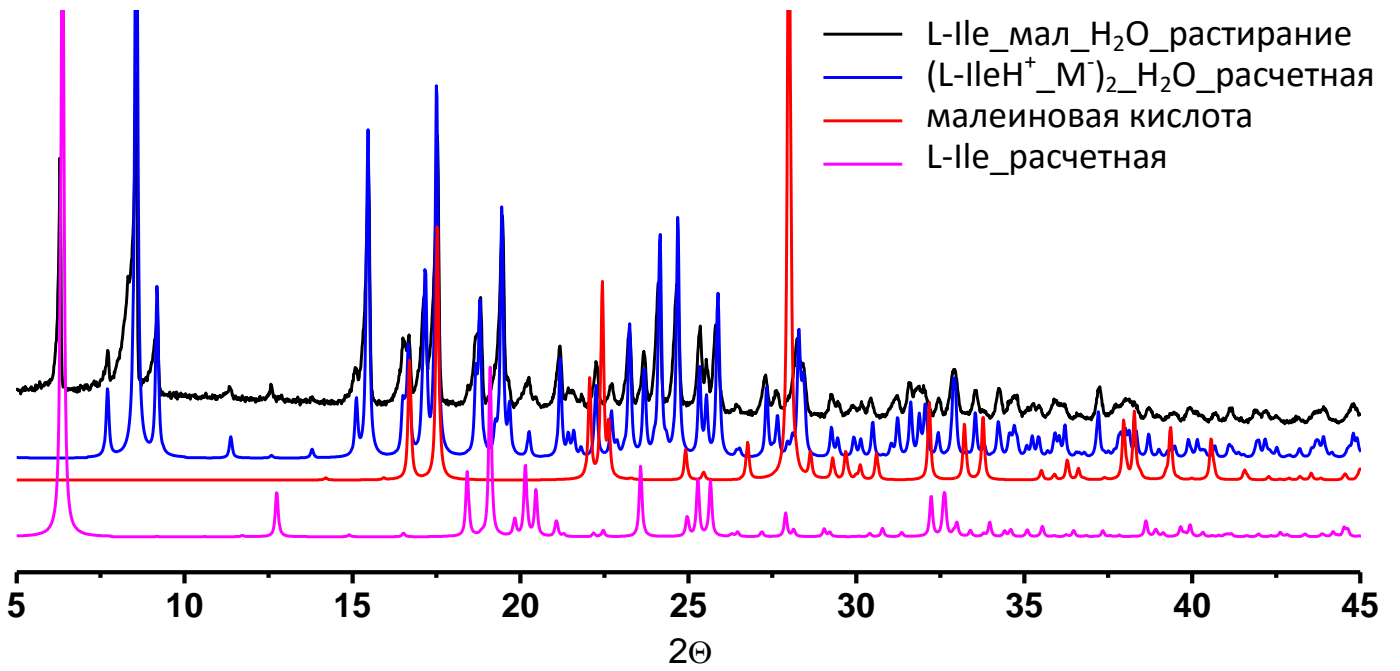
9



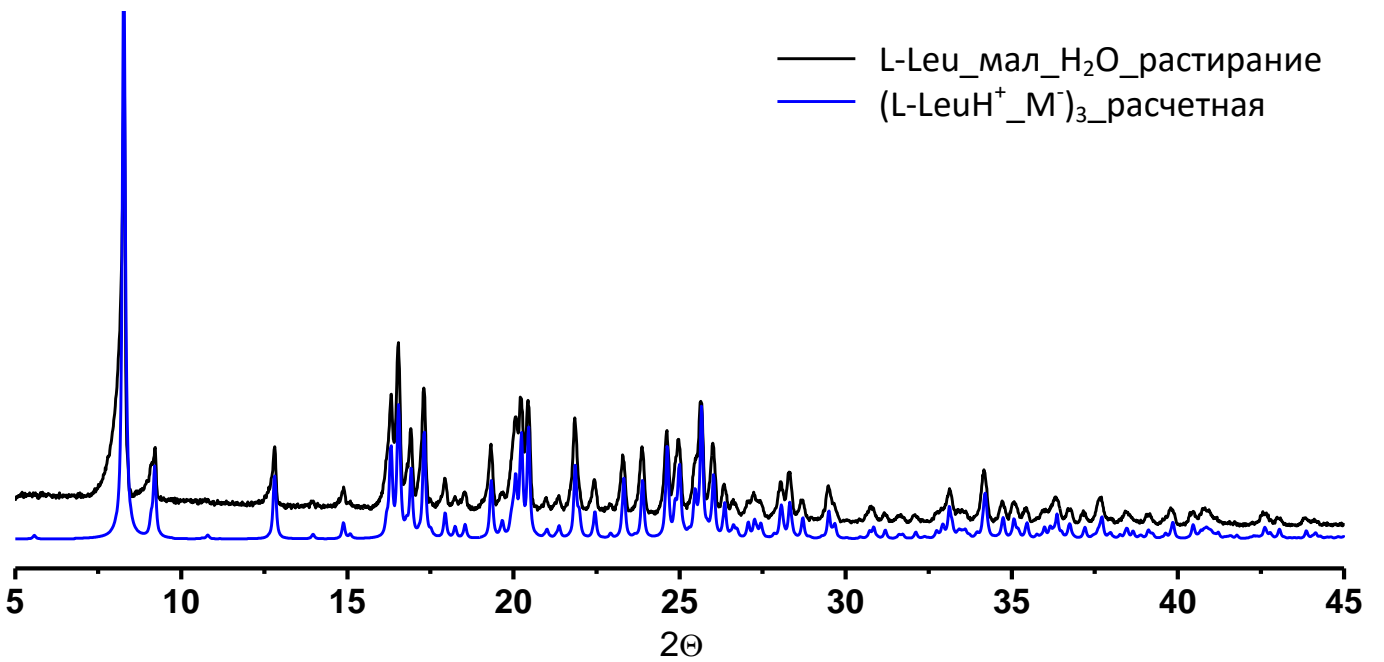
10



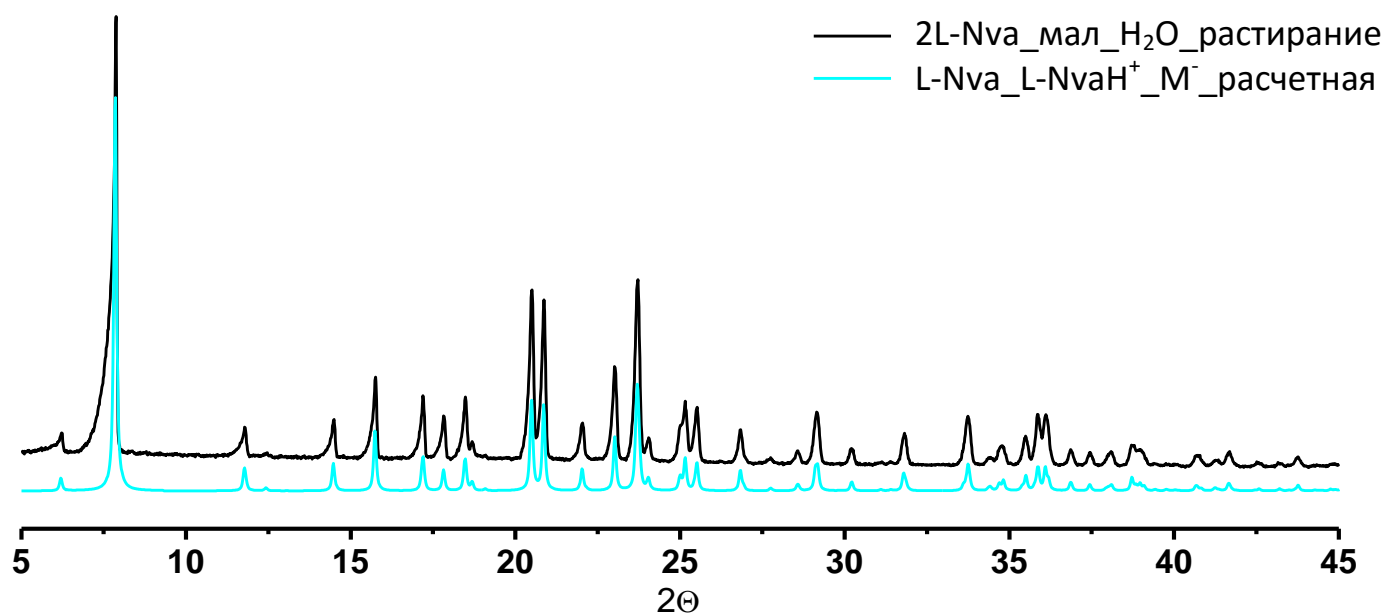
11



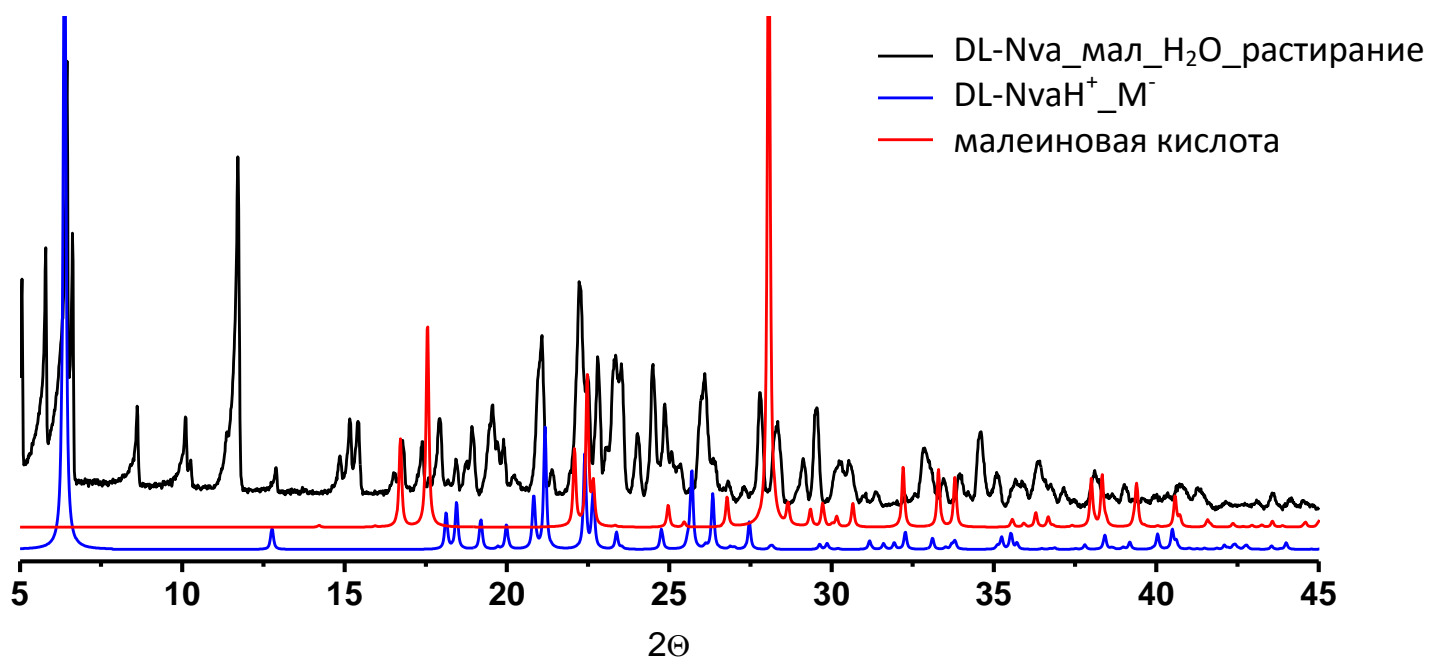
12



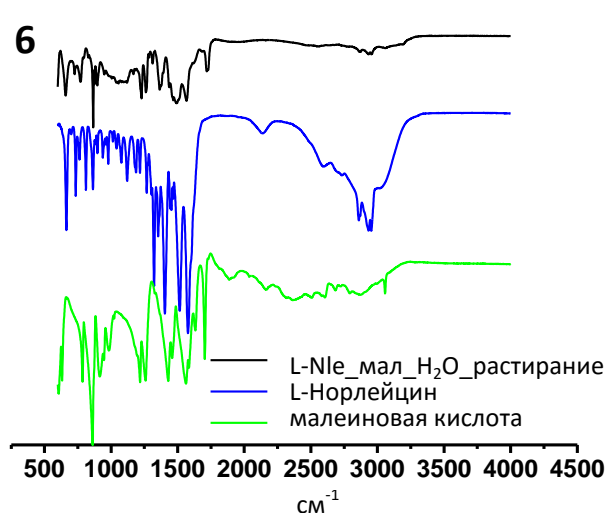
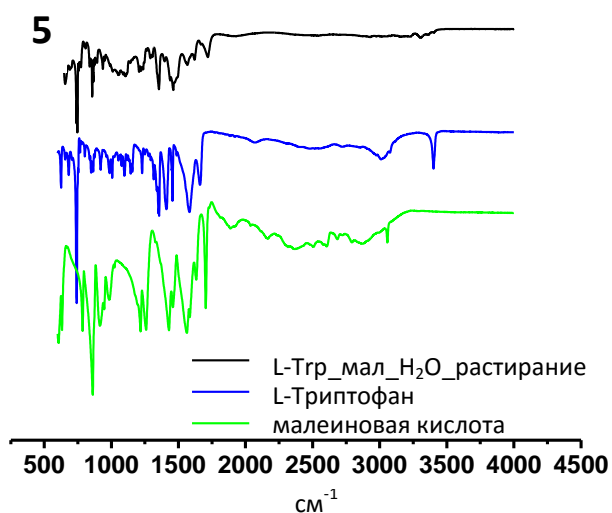
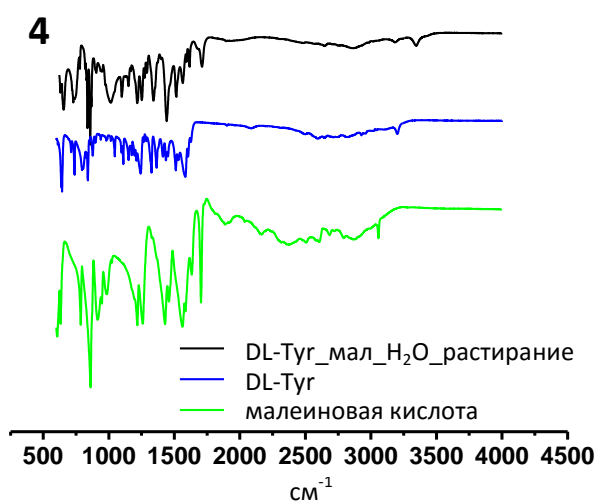
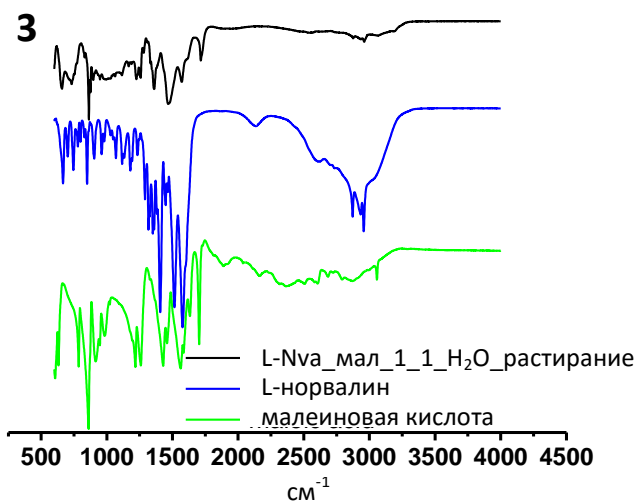
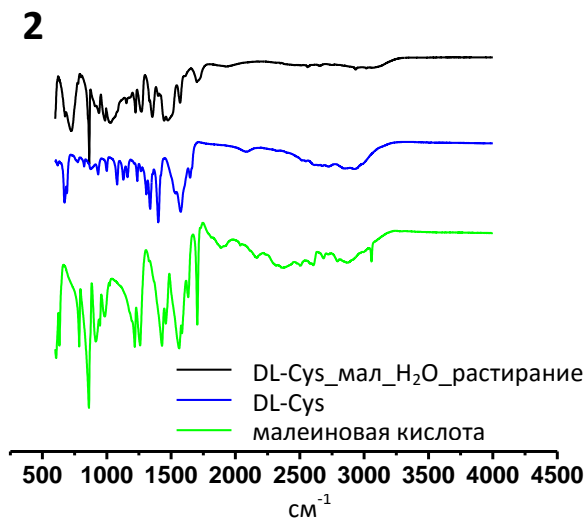
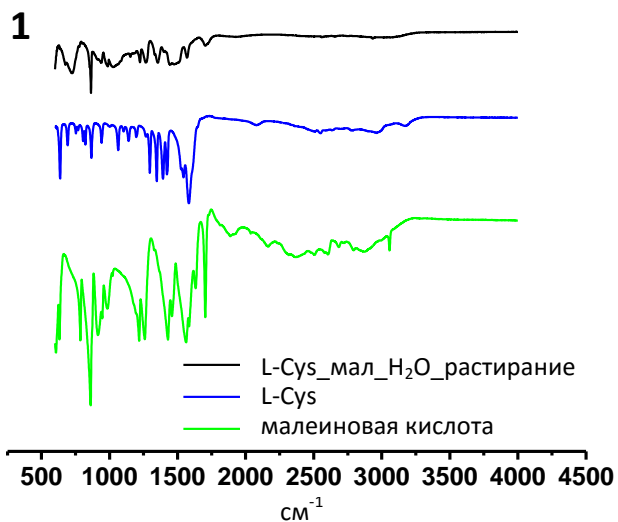
13



14



Приложение 2. ИК-спектры новых фаз, для которых не были получены монокристаллы (системы 1-6), в сравнении с ИК-спектрами исходных аминокислот и малеиновой кислоты



Приложение 3. ДСК кривые новых фаз, для которых не были получены монокристаллы (системы 1-6)

