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

На правах рукописи

Лосев Евгений Александрович

Исследование кристаллических фаз, образующихся в системах "глицин - карбоновая кислота" и "серин - карбоновая кислота"

02.00.21— Химия твёрдого тела

Диссертация на соискание учёной степени кандидата химических наук

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

Новосибирск - 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение…….....4

Глава 1. Обзор литературы. Одно- и многокомпонентные молекулярные кристаллы…....12

1.1. Инженерия кристаллов…….....12

1.2. Межмолекулярных взаимодействий и супрамолекулярные синтоны……..….12

1.3. Молекулярные твёрдые формы: соли, со-кристаллы, сольваты…….…..15

1.4. Полиморфизм…….…...17

1.5. Проблема «исчезающих» полиморфных модификаций…….…...21

1.6. Методы кристаллизации полиморфных модификаций из растворов…….…..…23

1.7. Методы кристаллизации молекулярных солей и со-кристаллов…….……..26

1.7.1. Кристаллизация из раствора…….…….…….....27

1.7.2. Механохимическая со-кристаллизация…….……...29

1.7.3. Кристаллизация из расплава……..33

1.7.4. Другие методы получения смешанных кристаллов…….....33

1.8. Физико-химические свойства молекулярных солей и со-кристаллов…….....33

1.8.1. Температура плавления…….…...…….....33

1.8.2. Стабильность…….….....34

1.8.3. Биодоступность…….....34

1.9. Применение смешанных кристаллов и молекулярных солей……..…34

1.9.1. Соли и смешанные кристаллы как фармацевтические препараты…...34

1.9.2. Соли и смешанные кристаллы как молекулярные материалы……...37

Глава 2. Экспериментальная часть…….…39

2.1. Исходные реактивы…….....39

2.1.1. Аминокислоты……..….…....39

2.1.2. Карбоновые кислоты……...….39

2.1.3. Растворители……..…39

2.2. Экспериментальное оборудование…….…...39

2.2.1. Кристаллизация медленным испарением…….....….39

2.2.2. Механическая обработка…….....……40

2.2.3. Высокотемпературная распылительная сушка……..…....40

2.2.4. Кристаллизация при помощи быстрого осаждения…….…..41

2.3. Методы анализа……...….…42

2.3.1. Порошковая рентгеновская дифракция……..….42

2.3.2. Монокристальная рентгеновская дифракция…….....42

2.3.3. Низкотемпературное исследования монокристаллов……....42

2.3.4. Исследование монокристаллов при высоких давлениях……...…43

2.3.5. ИК-спектроскопия…….43

2.3.6. Измерение pH растворов……..…43

2.3.7. Поляризационная микроскопия ……44

Глава 3. Исследование кристаллизации глицина в присутствии карбоновых кислот…….45

3.1. Влияние карбоновых кислот на процесс кристаллизации полиморфных модификаций глицина.....….…45

3.1.1. Кристаллизация медленным испарением……45

3.1.2. Механохимическая кристаллизация……...…..46

3.1.3. Кристаллизация быстрым осаждением……50

3.1.4. Высокотемпературная распылительная сушка……..…54

3.2. Кристаллизация молекулярных солей и смешанных кристаллов глицина с карбоновыми кислотами……..….56

3.2.1. Изучение влияния условий кристаллизации на процесс получения молекулярных солей и смешанных кристаллов глицина……..….56

3.2.2. Исследование динамики изменения кристаллических структур со-кристаллов глицина с карбоновыми кислотами при низкой температуре и высоком давлении……60

3.2.2.1. Изучение динамики изменения кристаллической структуры и сети водородных связей в со-кристаллах глицина с DL-винной и ортофталевой кислотами при понижении температуры……....63

3.2.2.2. Изучение динамики изменения кристаллическо структуры смешанного кристалла глицина с DL-винной кислотой при варьировании давления……67

Глава 4. Изучение системы «L-серин-щавелевая кислота». Влияние различных способов введения воды в систему на исход механохимической со-кристаллизации……..……..69

Заключение…….……..84

Выводы……...…..86

Благодарность…….…….87

Список литературы…….…...88

Приложение 1. Различие биологической активности полиморфных модификаций глицина……....105

Приложение 2. Кристаллографические данные……..…...107

Введение

Молекулярные соли и смешанные кристаллы известны давно [1, 2], но стали активно исследоваться сравнительно недавно. Многообразие кристаллических структур молекулярных соединений обусловлено рядом особенностей их свойств: наличием слабых Ван-дер-Ваальсовых взаимодействий, водородных и галогенных связей в кристаллической структуре, высокой конформационной гибкостью молекул, лабильностью сети водородных связей, низкой симметрией кристаллической решётки и др. Интерес учёных к ним вызван, прежде всего, большим разнообразием комбинаций компонентов при синтезе нового со-кристалла, что открывает возможности для супрамолекулярного дизайна и инженерии кристаллов с целью разработки и внедрения новых функциональных материалов. Кроме того, сочетание молекулярных органических веществ с неорганическими компонентами приводит к появлению интересного класса гибридных соединений, которые также широко исследуются.

Отдельным направлением изучения молекулярных солей и со-кристаллов является разработка методов синтеза и исследование физико-химических свойств фармацевтических смешанных кристаллов, которые рассматриваются в качестве перспективных лекарственных форм, позволяющих модифицировать свойства активных фармацевтических компонентов (active pharmaceutical ingredient, API), входящих в их состав. Многочисленные работы демонстрируют использование подходов инженерии кристаллов для улучшения таких свойств препарата, как растворимость, скорость растворения, биодоступность, стабильность при хранении, кристалличность и др. Данные методы позволяют тонко варьировать свойства препарата, не прибегая к сложному органическому синтезу. Однако с другой стороны, природа доминирующих типов взаимодействий в таких объектах (водородные связи, слабые Ван-дер-Ваальсовы силы и т. д.) не до конца изучена, а целенаправленный супрамолекулярный синтез является непростой задачей. Поэтому дополнительные исследования этих взаимодействий являются приоритетным направлением. Детальное изучение кристаллической структуры подобных объектов, отклика изменения сети водородных связей и конформации молекул на варьировании внешних условий (прежде всего температуры и давления) даёт понимание возможностей супрамолекулярного дизайна.

Только за последние 5 лет в базе научных публикаций Scopus зарегистрировано более 1000 статей, в названии или ключевых словах которых упоминаются термины «молекулярная соль», «со-кристалл» или «многокомпонентный кристалл», опубликовано несколько обширных монографий и обзоров [3,4,5,6,7]. Большое количество работ посвящено получению новых солей или со-кристаллов и расшифровке их кристаллических структур. Значительно меньше

публикаций рассматривает варьирование условий и метода кристаллизации с целью детального систематического изучения возможности получения требуемых со-кристаллов и молекулярных солей. На момент начала данной работы и в период её выполнения появилось несколько подобных исследований [9, 10].Что касается изучения влияния внешних воздействий (таких как температура и давление) на кристаллическую структуру, то подобные исследования, в большинстве случаев, были проведены для однокомпонентных молекулярных кристаллов и лишь в единичных публикациях затрагивали многокомпонентные системы [10, 11, 12, 13, 14, 15].

Целью данной работы являлось определение влияния условий эксперимента на полиморфизм и кристаллизацию молекулярных солей и со-кристаллов глицина и L-серина с карбоновыми кислотами, а также изучение изменения структуры молекулярных смешанных кристаллов глицина при варьировании температуры и давления.

Предлагаемые объекты были выбраны исходя из того, что ранее кристаллические структуры индивидуального глицина и L-серина были подробно изучены, в том числе и при изменении температуры и давления [16]. Глицин является простейшей аминокислотой, которая склонна к проявлению полиморфизма и легко встраивается в разное кристаллическое окружение, благодаря малым размерам и своей конформационной жёсткости [17, 18]. Серин относится к классу хиральных аминокислот, которые имеют боковой заместитель (гидроксильная группа), способный включаться в образование водородных связей. Ранее также была выявлена тенденция к образованию полиморфных модификаций серина при варьировании давления [19, 20, 21].

Исходя из поставленной цели, были определены следующие **задачи**:

- исследование влияния добавок карбоновых кислот на кристаллизацию различных полиморфных модификаций глицина и L-серина при использовании различных методов,
- исследование возможности получения новых смешанных кристаллов глицина с карбоновыми кислотами,
- изучение влияния способа введения воды на продукт реакции на примере механохимического синтеза молекулярных солей в системе «L-серин — щавелевая кислота»

В период выполнения работы было получено несколько новых со-кристаллов глицина с карбоновыми кислотами, как в нашей группе, так и, независимо, за рубежом. В результате чего список задач дополнился ещё двумя:

- сопоставление кристаллических структур со-кристаллов глицина с глутаровой и DL-винной кислотами,

– определение влияния низкой температуры и высокого давления на кристаллическую структуру смешанного кристалла глицина с DL-винной кислотой.

Новизна работы состоит в использовании комплексного подхода к методам получения солей и со-кристаллов различными способами на примере выбранных систем. Изменение параметров процесса сопоставляется с конечными результатами кристаллизации. Впервые обнаружена избирательность влияния карбоновых кислот на кристаллизацию полиморфных модификаций глицина как в растворе, так и при совместной механической обработке [22]. Впервые синтезированы и структурно охарактеризованы двухкомпонентные молекулярные кристаллы глицина с малоновой и глутаровой кислотами [18, 23]. Полученный со-кристалл глицина с глутаровой кислотой является первым примером «истинного» смешанного кристалла глицина с карбоновой кислотой, в структуре которого глицин не протонирован. За время выполнения работы в литературе были описаны ещё два со-кристалла глицина с DL-винной [24] и ортофталевой кислотами [25]. В настоящей работе впервые сопоставлены структуры смешанных кристаллов глицина с глутаровой и DL-винной кислотами, а также проанализировано влияние низкой температуры и высокого давления на со-кристалл глицина с DL-винной кислотой.

Изучение роли воды при механохимическом синтезе молекулярных солей в системе “L-серин — щавелевая кислота” также проведено впервые. Исследовано влияние способа введения воды в систему на кристаллизацию полиморфных модификаций дигидрата молекулярной соли L-серина со щавелевой кислотой, образующихся в результате совместной механической обработки исходных компонентов [26].

Предложено несколько альтернативных методов получения больших партий γ-глицина (оформлен и зарегистрирован ряд патентов), что позволило провести серию испытаний его биологической активности, в ходе которых была впервые продемонстрирована улучшенная биоактивность растворов, приготовленных из γ-полиморфной модификации глицина по сравнению с растворами, приготовленными из α-модификации в *in vivo* опытах на специальной линии крыс, имеющих предрасположенность к каталепсии, при интраназальной доставке препарата (совместная работа с ИЦиГ СО РАН) [27]. Исследование, проведённое совместно с лабораторией биомедицинской информатики КТИ ВТ СО РАН впервые продемонстрировало различное воздействие растворов глицина, приготовленных из α- и γ-полиморфных модификаций, на аберрантную активность пирамидальных нейронов гиппокампа мышиного мозга в *in vitro* экспериментах [28]. Подобный результат говорит о сохранении определённых структурных фрагментов, кластерных образований глицина в водном растворе. Интересно, что данное отличие свойств растворов исчезало, после проведения процедуры их быстрого

замораживания при помощи жидкого азота. Данная система весьма перспективна с точки зрения понимания «структуры» водных растворов аминокислот, что имеет как фундаментальное, так и прикладное значение. Более подробно данные результаты описаны в приложении 1.

На защиту выносятся следующие положения:

- метод получения γ-полиморфной модификации глицина из водного раствора при добавлении ряда карбоновых кислот (щавелевая, малоновая, янтарная, малеиновая, L-яблочная кислоты);
- факт влияния ряда карбоновых кислот на полиморфный переход α-модификации глицина в γ-форму при совместной механической обработке в шаровой вибрационной мельнице Spex-8000 без добавления жидкой фазы;
- факт различия форм кинетических кривых накопления γ-формы глицина при совместной механической обработке α-формы с разными карбоновыми кислотами: отсутствие индукционного периода при использовании щавелевой, малеиновой и L-яблочной кислот и его наличие в случае малоновой и янтарной кислот;
- способы получения молекулярных солей и смешанных кристаллов глицина (кислый оксалат глициния, оксалат бис-глициния, кислый малонат глициния, кислый малеат глициния, со-кристалл глицина с глутаровой кислотой) методами медленного испарения из водного раствора, при совместной механической обработке и при высокотемпературной распылительной сушке;
- данные об изменении параметров элементарной ячейки и объёма элементарной ячейки при понижении температуры для смешанного кристалла глицина с DL-винной кислотой;
- изменение параметров элементарной ячейки, объёма элементарной ячейки, а также наличие фазового перехода при повышении давления для смешанного кристалла глицина с DL-винной кислотой;
- стадийность появления фаз в системе при реакции моногидрата L-серина и дигидрата щавелевой кислоты;
- факт зависимости результата механохимической со-кристаллизации в системе «L-серин-щавелевая кислота» от количества добавленной воды при любом способе её введения (жидкая или в составе кристаллогидрат(а)/(ов));
- результаты сопоставления структур двух полиморфных модификаций дигидрата оксалата бис-L-сериния и предположение о дополнительной стабилизации формы I за счёт формирования новых водородных связей при переходе из формы II в модификацию I.

При написании настоящей диссертации её автор лично выполнял всю экспериментальную работу, связанную с кристаллизацией и получением молекулярных солей и

со-кристаллов, участвовал в анализе и обсуждении результатов, а также подготовке публикаций. Дифракционные эксперименты с использованием монокристальных рентгеновских дифрактометров выполнялись совместно с к.х.н. Захаровым Б. А. Помощь в проведение порошковых рентгеновских экспериментов оказывалась со стороны к.х.н. Дребущак Т. Н. Обработка и интерпретация результатов рентгеноструктурного анализа осуществлялась при поддержке к.х.н. Захарова Б. А. и к.х.н. Минькова В. С. Интерпретация впервые полученных ИК-спектров новых солей и со-кристаллов осуществлялась при участии к.х.н. Чесалова Ю. А. Неоценимую помощь при проведении механохимических экспериментов и оформлении патентов оказал к.х.н. Михайленко М. А. Поддержку в предоставлении оборудования и проведение инструктажа в экспериментах по pH-метрии оказывал коллектив кафедры молекулярной биологии НГУ и Жолобов Ю. А, в частности. Эксперименты по криогенной мехобработке и высокотемпературной распылительной сушке проводились под контролем инженера НОЦ «МДиЭБТ» НГУ Ачкасова А. Ф. Работа по изучению биологической активности полиморфных модификаций глицина выполнялась совместно с лабораторией биомедицинской информатики КТИ ВТ СО РАН, лабораторией эволюционной генетики ИЦиГ СО РАН и SPF-виварием (ИЦиГ СО РАН).

Работа была поддержана рядом грантов и фондов: гранты РФФИ № 10-03-00252, 11-03-00684, 12-03-31663, 13-03-00795, **14-03-31866** (руководитель гранта - автор данной диссертационной работы **Лосев Е. А.**); гранты Министерства образования и науки Российской Федерации № 14.B37.21.1093, гранты президента РФ НШ-4357.2010.3, НШ-221.2012.3, программы Российской академии наук №54.38 и 24.38, интеграционный проект № 108 СО РАН, стипендия имени Лудо Фревеля 2013 года от Международного центра дифракционных данных (ICDD).

Апробация работы. Большинство результатов исследований было представлено лично соискателем диссертации на многочисленных национальных и зарубежных конференциях, а также опубликовано в серии статей в журналах, входящих в базы Web of Science, Scopus и список ВАК.

Список публикаций по теме диссертации.

Статьи.

1. **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.
2. **Losev, E. A.** Glycinium semi-malonate and a glutaric acid–glycine cocrystal: new structures with short O—H· · ·O hydrogen bonds / **E. A. Losev**, B. A. Zakharov, T. N. Drebushchak, E. V. Boldyreva // Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun. - 2011. - V. 67. - P. o297-o300.

3. 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. Drebushchak, E. V. Boldyreva // Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci. - 2012. - V.68. - P. 287-296.
4. 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 et al. // CrystEngComm. - 2013. - V. 15. - P. 1693-1697.
5. 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.
6. **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.
7. Влияние альфа и гамма полиморфных модификаций глицина на интраназальную доставку наноразмерных частиц гидроксида марганца в структуры мозга / А. Ф. Ачкасов, Е. В. Болдырева, В. И. Бухтияров, Т. А. Запара, **Е. А. Лосев**, М. П. Мошкин, А. С. Ратушняк, А. В. Ромащенко, С. Ю. Троицкий, В. В. Болдырев // Доклады академии наук. - 2014. - Т. 454. - №. 3. - с. 343–346.

Тезисы докладов, представленных на научных конференциях.

1. **Лосев, Е. А.** Исследование растворимости полиморфных модификаций глицина, его оксалатов и малеата / **Е. А. Лосев**, Е. В. Болдырева // Тезисы XLVIII Международной студенческой конференции, секция "Химия твёрдого тела". - 10-14 апреля 2010. - Новосибирск, Россия. - С. 188.
2. **Losev, E. A.** Comparative dissolution studies of the polymorphs of glycine and their oxalates and maleate / **E. A. Losev**, M. A. Mikhailenko, E. V. Boldyreva // Abstracts of the International School of Crystallization. - May 24-28, 2010. - Granada, Spain. - P. 122.
3. **Losev, E. A.** Comparative studies of dissolution kinetics of the polymorphs of glycine and their oxalates and maleate / **E. A. Losev**, M. A. Mikhailenko, E. V. Boldyreva // Abstracts of XV Symposium on Intermolecular Interactions and Conformations of Molecules. - June 14–18, 2010. - Petrozavodsk, Russia. - P. 64.
4. **Лосев, Е. А.** Полиморфизм и образование со-кристаллов в системах "глицин-карбоновая кислота" / **Е. А. Лосев**, М. А. Михайленко, Е. В. Болдырева // Тезисы XLVIII Международной студенческой конференции, секция "Химия твёрдого тела". - 16-20 апреля 2011. - Новосибирск, Россия. – С. 187.

5. Кристаллохимия смешанных кристаллов аминокислот с дикарбоновыми кислотами / Б. А. Захаров, Н. А. Туманов, **Е. А. Лосев**, В. С. Миньков, М. А. Михайленко, Н. Е. Шикина, Е. В. Болдырева, Б.А. Колесов // VI Национальная кристаллохимическая конференция. - 1-4 июня 2011. - Суздаль, Россия. - С. 96.
6. **Losev, E. A.** Polymorphism and co-crystal formation in “glycine-carboxylic acid” system / **E. A. Losev**, M. A. Mikhailenko, E. V. Boldyreva // XXII Congress and General Assembly of the International Union of Crystallography. - August 22-30, 2011. - Madrid. - C.563.
7. Comparative study of glycine co-crystallization with dicarboxylic acids by various technique / **E. A. Losev**, M. A. Mikhailenko, A. F. Achkasov, E. V. Boldyreva // 27 European Crystallographic Meeting. - August 6-11, 2012. - Bergen, Norway - P. 235.
8. X-ray diffraction and spectroscopic study of selected complexes of amino acids with carboxylic acids at high pressures and low temperatures / B. A. Zakharov, B. A. Kolesov, **E. A. Losev**, E. V. Boldyreva // 27 European Crystallographic Meeting. - August 6-11, 2012. - Bergen, Norway. - P. 119.
9. **Losev, E. A.** The effect of water on the outcome of mechanical treatment in L-serine-oxalic acid system / **E. A. Losev**, E. V. Boldyreva // Fundamental Basis of Mechanochemical Technologies (FBMT). - June 25-28, 2013. - Novosibirsk. - P.68.
10. Comparative study of mechanical activation of drug-polymer systems in cryogenic and room temperature mills / T. P. Shakhtshneider, S. A. Myz, I. A. Tumanov, **E. A. Losev //** Fundamental Basis of Mechanochemical Technologies (FBMT). - June 25-28, 2013. - Novosibirsk. - P.199.
11. The effect of carboxylic acids on glycine polymorphism, salt and cocrystal formation. A comparison of different crystallisation techniques / **E. A. Losev**, M. A. Mikhailenko, A. F. Achkasov, E. V. Boldyreva // The 21st International Conference on the Chemistry of Organic Solid State. - August 4-9, 2013. - Oxford, UK. - P. 93.
12. **Losev, E. A.** The effect of water on the outcome of mechanical treatment in L-serine – oxalic acid system / **E. A. Losev**, E. V. Boldyreva // 28 European Crystallographic Meeting. - August 25-29, 2013. - Warwick, UK. - P. s238.
13. **Losev, E. A.** The effect of water on the outcome of mechanical treatment in L-serine – oxalic acid system / **E. A. Losev**, E. V. Boldyreva // 18th International Symposium on the Reactivity of Solids (ISRS-18). - August 9-13, 2014. - Saint-Petersburg, Russia - P. 154.
14. **Losev, E. A.** The effect of water on the outcome of mechanical treatment in L-serine – oxalic acid system / **E. A. Losev**, E. V. Boldyreva // European Powder Diffraction Conference (EPDIC-14). - August 15-18, 2014. - Aarhus, Denmark. - P. 48.
15. **Losev, E. A.** Low temperature and high pressure study of three molecular glycine co-crystals / **E. A. Losev**, B. A. Zakharov, E. V. Boldyreva // 23-rd Congress and General Assembly of the International Union of Crystallography. - August 5-12, 2014. - Montreal. - P. C1013.

Патенты.

1. Михайленко, М. А. Патент РФ № 2452480. Фармацевтическая композиция глицина и способ её получения / М. А. Михайленко, **Е. А. Лосев**, Е. В. Болдырева // Заявка № 2010138025. - Приоритет 13.09.2010.
2. Михайленко, М. А. Патент РФ № 2471372. Способ получения гамма-глицина из растворов / М. А. Михайленко, **Е. А. Лосев**, Е. В. Болдырева // Заявка № 2011129183. - Приоритет 13.07.2011.
3. Михайленко, М. А. Патент РФ № 2462452. Способ получения гамма-глицина из растворов / М. А. Михайленко, **Е. А. Лосев**, Е. В. Болдырева // Заявка № 2011133429. - Приоритет 9.08.2011.
4. Михайленко, М. А. Патент РФ № 2470913. Способ получения гамма-глицина из растворов / М. А. Михайленко, **Е. А. Лосев**, Е. В. Болдырева // Заявка № 22011133433. - Приоритет 9.08.2011.
5. Михайленко, М. А. Патент РФ № 2480450. Способ получения гамма-глицина из растворов / М. А. Михайленко, **Е. А. Лосев**, Е. В. Болдырева // Заявка № 2011129183. - Приоритет 09.08.2011.

Диссертация представлена на 104 страницах текста; состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, списка литературы и 2 приложений; содержит 39 рисунков и 7 таблиц.

Глава 1.
Обзор литературы. Одно- и многокомпонентные молекулярные кристаллы

1.1. Инженерия кристаллов

В рамках супрамолекулярной химии существует хорошо определённая область инженерии кристаллов (*crystal engineering*) [29, 30, 31], которая посвящена разработке, дизайну и исследованию свойств кристаллов с заданными свойствами, состоящих из одного или более компонентов. Термин *"crystal engineering"* был впервые введён Пепинским в 1955 году [32] и дополнен Шмидтом в период с 1950 по 1970 по отношению к кристаллической упаковке при изучении твердофазной фотохимической реакции коричной кислоты с амидами [33, 34]. Общее определение инженерии кристаллов было дано Дезираджу как «исследование межмолекулярных взаимодействий в контексте кристаллической упаковки и применение полученных знаний для разработки новых твердых веществ с заданными физическими и химическими свойствами» [29]. Инженерия кристаллов - это междисциплинарная область, которая развивает подходы к предсказанию и контролируемому синтезу твёрдых веществ с заданными структурами и функциональными свойствами. Полученные результаты могут находить применение в области катализа, для получения оптических материалов и сенсоров, пористых материалов, высокоэнергетических материалов, супрамолекулярных устройств, для молекулярного моделирования процессов взаимодействия белок-рецептор и определения структур биологических макромолекул, при разработке новых лекарственных препаратов и улучшении свойств имеющихся активных фармацевтических компонентов. Обзор современного состояния исследований в данных областях дан в ряде недавних публикаций [35, 36, 36, 38, 39].

1.2. Межмолекулярные взаимодействия и супрамолекулярные синтоны

Молекулярные кристаллы представляют собой твёрдые вещества, состоящие из миллионов молекул, которые самоорганизуются в строго упорядоченную структуру благодаря механизмам молекулярного распознавания и слабым взаимодействиям. Межмолекулярные взаимодействия включают такие типы как ион-дипольное, диполь-дипольное (ориентационное, индукционное и дисперсионное взаимодействия), водородное и галогенное связывание, π-π взаимодействия и другие. Молекулярные кристаллы образуются в соответствии с принципом плотнейшей упаковки, который был постулирован Китайгородским и гласит, что молекулы упаковываются таким образом, чтобы проекции одних молекул попадали в пустоты соседних,

то есть выпуклости во впадины (как ключ и замок), создавая, таким образом, максимальное число межмолекулярных контактов [1]. Кристаллическая структура формируется в соответствие с принципом достижения наименьшей свободной энергии, что становится возможным благодаря оптимизации электростатических сил отталкивания и притяжения. Все межмолекулярные силы можно разделить на ненаправленные, или изотропные (C...C, C...H, H...H взаимодействия) и направленные, или анизотропные, такие как водородные связи, взаимодействия с переносом заряда, галогенные связи и гетероатомные взаимодействия (например, O-H...O, N-H...O, C-H...O, C-H...N, O-H... π, галоген...азот, галоген...сера и др.). Силы притяжения убывают как функция увеличения расстояния от r^{-1} до r^{-6} в зависимости от типа взаимодействия, а силы ближнего отталкивания как r^{-12}. Среди всех межмолекулярных взаимодействий наиболее значимым и играющим определяющую роль в инженерии кристаллов является водородная связь [29]. Водородные связи можно классифицировать в соответствии с их силой как очень сильные, сильные и слабые (Таблица 1 с энергиями и длинами связей)[40, 41]. С точки зрения инженерии кристаллов сильные и направленные взаимодействия наиболее значимы при дизайне целевой кристаллической структуры. Элементарные блоки, которые служат базисом для построения структуры молекулярных кристаллов органических соединений, называются супрамолекулярными синтонами [42, 43]. Дезираджу предлагает следующее определение: «Супрамолекулярные синтоны — это структурные единицы, в составе супрамолекул, которые могут быть собраны и/или самоорганизованы при помощи известных или предполагаемых типов межмолекулярных взаимодействий» [42, 43]. Эта концепция используется при разработке новых кристаллических материалов, которые важны с научной и коммерческой точки зрения. Анализ синтонов помогает упростить рассмотрение кристаллических структур. Существует прямая аналогия между понятиями супрамолекулярный синтон и молекулярный синтон [44, 45], которое было изначально введено Кори [44] в 1967 году для органического синтеза. Заворотко ввёл подклассификацию синтонов на гомосинтоны и гетеросинтоны по принципу взаимодействующих функциональных групп. Супрамолекулярный синтон, который образуется между двумя одинаковыми функциональными группами называется гомосинтоном, если группы различные, то это гетеросинтон [46, 47]. Некоторые из широко распространённых гомосинтонов - COOH...COOH, $CONH_2$...$CONH_2$, OH...OH, NH_2...NH_2, галоген...галоген, а среди гетеросинтонов — COOH...пиридин, $CONH_2$...пиридин, COOH...$CONH_2$, OH...NH_2 и др. (Рисунок 1). Зоркий и Кулешова ввели удобную систему описания разветвлённой сети водородных связей с применением теории графов [48, 49, 50], которая впоследствии была развита Бернштейном и Эттер [51, 52, 53] при разработке своей классификации структурных мотивов в молекулярных кристаллах. Все водородно-связанные мотивы в структуре можно разбить на 4 группы: цепи (C – chains), кольца (R – rings),

внутримолекулярные водородные связи (S - self) и дискретные образования (D - discrete). В общем виде идентификатор графа записывается как $G^a_d(n)$, где d – число доноров водородных связей, a – число акцепторов водородных связей, n – общее число атомов, вовлечённое в мотив. Некоторые примеры представлены на рисунке 2.

Подобно водородным связям галогенные связи относятся к нековалентному взаимодействию между атомом галогена (кислота Льюиса) и нейтральным или анионным основанием Льюиса. Энергия галогенной связи лежит в широком диапазоне от 1 до 35 ккал·мол$^{-1}$ (~4-146 кДж·мол$^{-1}$).

Таблица 1. Классификация водородных связей по типам и энергиям [40]

Свойства	Очень сильная	Сильная	Слабая
Энергия связи (ккал*моль$^{-1}$)	15-40	4-15	<4
Примеры	$[F\cdots H\cdots F]^-$ $[N\cdots H\cdots N]^+$ P-OH···O=P	O-H···O=C N-H···O=C O-H···O-H	C-H···O O-H···π Os-H···O
Красный сдвиг в ИК-спектре	>25%	5-25%	<5%
D (X···A) (Å)	2.2-2.5	2.5-3.2	3.0-4.0
D (H···A) (Å)	1.2-1.5	1.5-2.2	2.0-3.0
θ (X-H···A) (^{0})	175-180	130-180	90-180
Ковалентность	Выраженная	Слабая	Исчезающая
Электростатичность	Значительная	Доминирующая	Умеренная

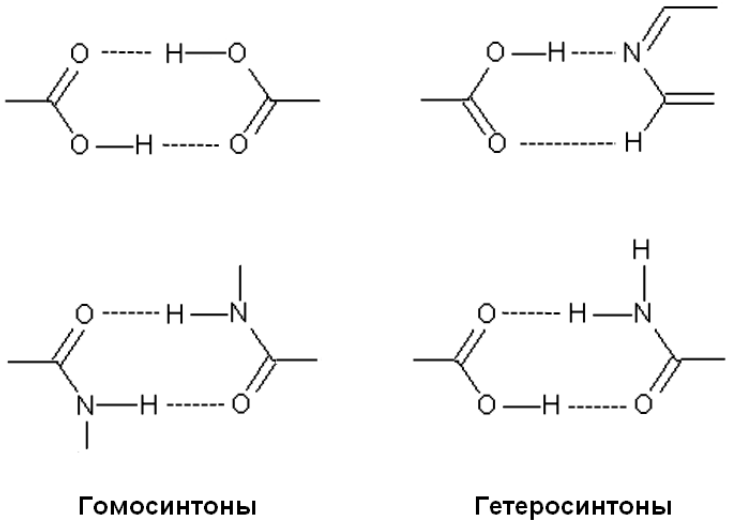


Рисунок 1. Распространённые типы гомо- и гетеросинтонов [40]

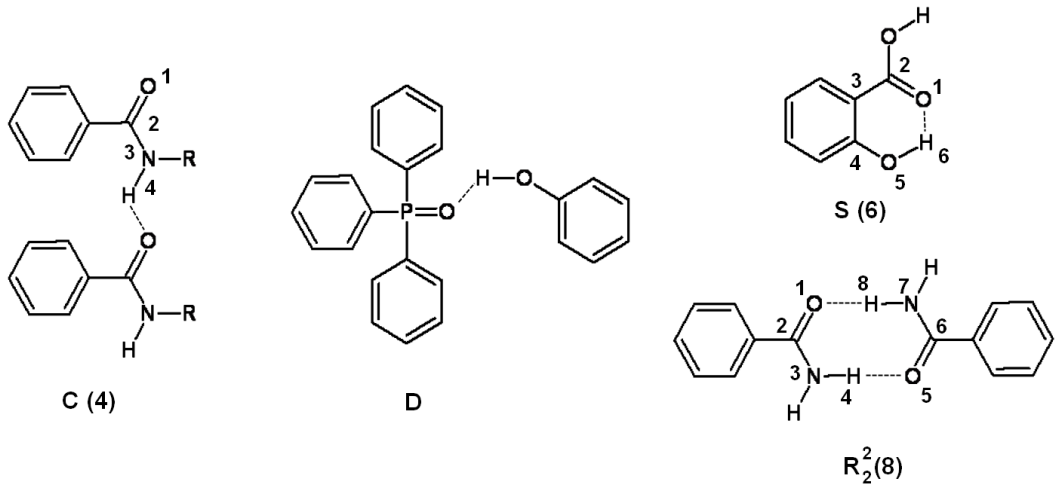


Рисунок 2. Примеры описания структурных мотивов при помощи набора графов в обозначениях Бернштейна и Эттер [51, 52, 53]

1.3. Молекулярные твёрдые формы: соли, со-кристаллы, сольваты

В научном сообществе существует давняя и широко распространённая дискуссия о номенклатуре твёрдых кристаллических веществ, начиная со споров о том, чем отличается молекулярная соль от со-кристалла, и, заканчивая определениями псевдополиморфизма, сольвата, соединений типа «гость-хозяин» и др. Наиболее полная классификация многокомпонентных кристаллов приведена в обширной монографии и статьях Гербштейна [2, 54]. В общем случае, молекулярные кристаллы можно разделить на однокомпонентные и многокомпонентные. Многокомпонентная твёрдая система называется молекулярной солью (или просто солью) в том случае, если протон переходит от кислоты к основанию, таким образом, что компоненты ионизованы, тогда как в со-кристалле компоненты находятся в нейтральной форме и ионные взаимодействия отсутствуют. В итоге соли и со-кристаллы можно различать по положению протона между кислотой и основанием. Если один или несколько исходных компонентов являются жидкими при данных условиях, то образуются сольваты (гидраты в случае воды), или псевдополиморфы [55].

Однако не всегда возможно однозначное отнесение определённой твёрдой формы к классу молекулярных солей или со-кристаллов. Например, в двухкомпонентной системе «муравьиная кислота/N-оксид» уротропина положение протона зависит от температуры, и в некоторых случаях наблюдается его промежуточная локализация (образование «частичной соли») [56]. В других случая в кристаллической решётке может присутствовать один и тот же компонент как в ионизированной, так и в нейтральной форме, что затрудняет классификацию (системы эсциталопрам/щавелевая кислота [57], глицин/фумаровая кислота [58]). В итоге можно

говорить о существовании непрерывного континуума, связывающего со-кристаллы и соли, на основании степени переноса протона между компонентами системы [59, 60]. Если раствор, который содержит органическую кислоту и основание, выдерживать до образования кристаллической фазы, то в результате может образоваться, либо молекулярная соль, либо со-кристалл. Способность кислоты отдавать протон определяется её константой диссоциации (или отрицательным логарифмом константы диссоциации - pKa). Величина pKa измеряется в равновесных условиях для водного раствора кислоты и зависит от техники измерения, растворителя, температуры и других факторов. Степень миграции протона зависит от разницы значений pKa (ΔpKa) реагирующих кислоты и основания. Общепринятым критерием образования молекулярной соли считается превышение величиной ΔpKa [ΔpKa= pKa(основание) – pKa(кислота)] значения 3.75, что и является ключевым фактором при выборе подходящего противоиона при приготовлении солей активных фармацевтических компонентов (АФК) с целью улучшения таких физико-химических свойств, как растворимость. Для комплексов «кислота-основание» с близкими значениями pKa степень переноса протона определяется не только величиной ΔpKa, но и кристаллическим окружение в твёрдом состоянии. Джонсон и Рамон исследовали природу водородных связей как функцию значения ΔpKa на примере системы протонированный пиридин (BH+)-бензойная кислота (AH), изучая ИК-спектры твёрдых комплексов бензойной кислоты и её производных с пиридином и его замещёнными аналогами [61]. Нанья в обширном исследовании, основанном на анализе серии со-кристаллов и солей, постулировал то, что O-H…N взаимодействие между карбоновой кислотой и пиридином будет иметь нейтральный характер если ΔpKa<0 и склонность к образованию водородной связи средней силы при 0 <ΔpKa< 3.75 [62]. Преимущественно ионный характер водородной связи N^{+}-H...O^{-} будет наблюдаться при ΔpKa>3.75. Подобные выводы были сделаны также Чайлдсем и Стейли при анализе 20 молекулярных комплексов теофиллина, которые представляли собой 16 солей, 2 со-кристалла и 2 промежуточных состояния при значениях 0 <ΔpKa< 2.5 [59]. Среди подобных исследований следует также отметить работы Аакероя, Блэка, Прайс, Точер и др [63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71]. Несмотря на многочисленность работ, в которых выдвигаются различные предсказательные теории о положении протона в молекулярных соединениях типа «кислота-основание», прогнозы, сделанные на основе подобных оценок, далеко не всегда согласуется с экспериментальными данными.

1.4. Полиморфизм

Слово “полиморфизм” (“polymorphism”) происходит от греческих “poly”-“много” и “morph”-“форма”. Полиморфизм химических соединений был впервые обнаружен немецким химиком Мартином Генрихом Клапротом на примере минералов кальцита и арагонита с общей химической формулой $CaCO_3$ [72]. Митчерлих впервые задокументировал полиморфизм в 1822 году в контексте кристаллографии, показав, что арсенаты и фосфаты могут иметь различные кристаллические формы [73]. Далее Оствальд на основе термодинамических принципов разработал теорию относительной стабильности различных кристаллических модификаций одного и того же соединения, известную как правило ступеней Оствальда [74]. Данный принцип предсказывает очерёдность появление фаз в системе при кристаллизации от более высокоэнергетической к фазе, обладающей меньшей свободной энергией, таким образом, что первой всегда кристаллизуется продукт, имеющий наименьший энергетический барьер образования (кинетически контролируемая или метастабильная форма). Затем данная форма переходит в другой полиморф, путём преодоления следующего по величине энергетического барьера, до тех пор, пока не образуется наиболее термодинамически стабильная фаза (Рисунок 3). Большой вклад в понимание явления полиморфизма внесли работы Бюргера и МакКрона, которые показали, что различные кристаллические формы одного и того же соединения имеют различные свойства, такие как температура плавления и растворимость [75, 76]. Явление существования различных кристаллических структур одного и того же элемента, известное как аллотропия, было впервые описано Берцелиусом [77]. Аллотропные модификации реализуются на элементарном уровне (например, C, S, P, Sn и др.), тогда как полиморфизм обычно относится к разнообразию соединений [78]. Применительно к молекулярным кристаллам МакКрон определил полиморфные модификации как кристаллические фазы, которые формируются благодаря различной упаковке одних и тех же молекул в твёрдом состоянии [79]. Впоследствии Бюргер попытался упростить это определение, введя ограничение на то, что кристаллическая фаза должна состоять только из молекул одного сорта, но это ограничение, как раз следует отнести к недостаткам определения, так как оно не принимало во внимание возможности существования многокомпонентных систем [80].

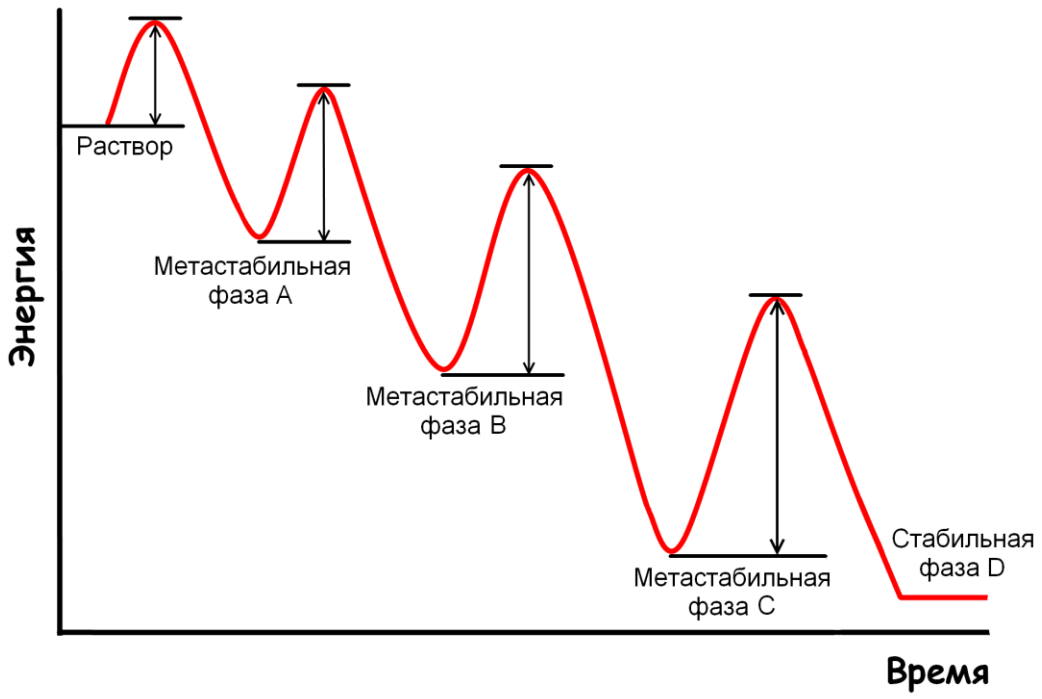


Рисунок 3. Схема, объясняющая правило стадий Оствальда и показывающая процесс образования термодинамически стабильной формы

Применительно к молекулярным соединениям выделяют несколько типов полиморфизма: полиморфизм упаковки, конформационный полиморфизм и синтонный полиморфизм (Рисунок 4). Полиморфизм упаковки наблюдается, в основном, для тех молекул, которые не обладают достаточной гибкостью (например, простейшая аминокислота — глицин имеет три полиморфа при стандартных условиях [81, 82, 83, 84]). Конформационно гибкие молекулы имеют большее число степеней свободы и поэтому легче образуют полиморфные модификации, разница в энергиях между которыми лежит в узком диапазоне от 0.5 до 3 ккал моль$^{-1}$ (~2-12,5 кДж·мол$^{-1}$). Метастабильная конформация в подобных соединениях может быть реализована за счёт сильных межмолекулярных водородных связей в кристаллической структуре, несмотря на то, что как общая свободная энергия кристаллической решётки, так и энергии отдельных конформеров, в частности, не будут минимальными при данных условиях. Физико-химические свойства конформационных полиморфов могут сильно отличаться. Например, растворимость I формы Ритонавира [85] (Рисунок 5) в 5 раз выше, чем у II формы, что соответствующим образом сказывается на его биодоступности. Синтонный полиморфизм сводится к образованию различных супрамолекулярных синтонов (связывание одних и тех же молекул с формированием различных структурных мотивов) (Рисунок 4). Хорошо известным примером синтонного полиморфизма является разнообразие полиморфных модификаций сульфатиазола (противомикробный препарат), который имеет пять кристаллических форм.

Конкуренция между образованием N-H...O и N-H...N синтонов приводит к различной организации молекул в кристаллической структуре (Рисунок 6).

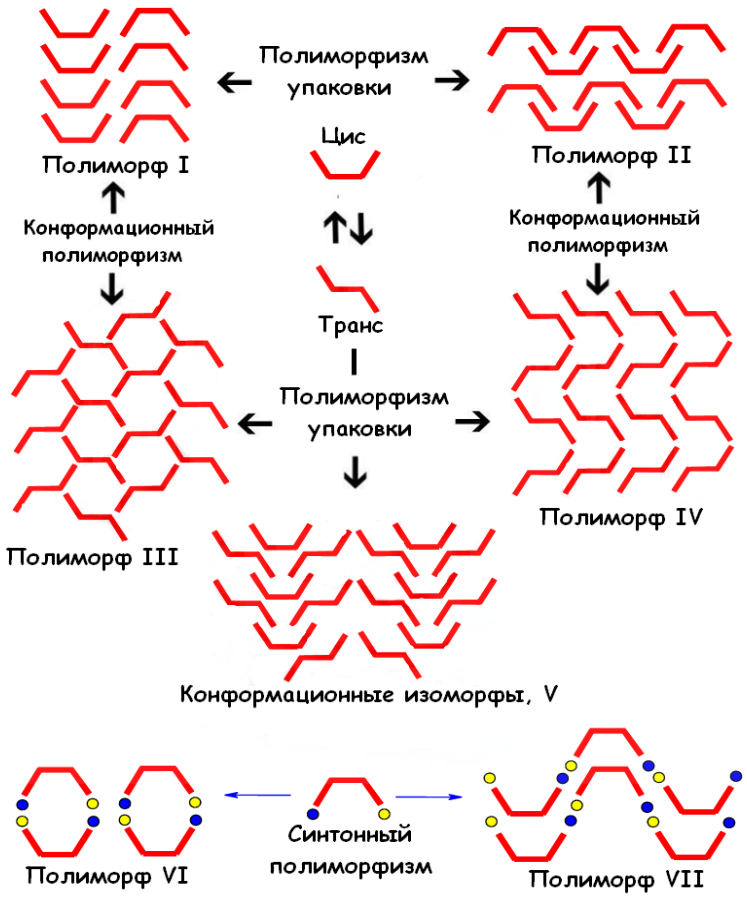


Рисунок 4. Различные типы полиморфизма, наблюдаемые в молекулярных соединениях [86]

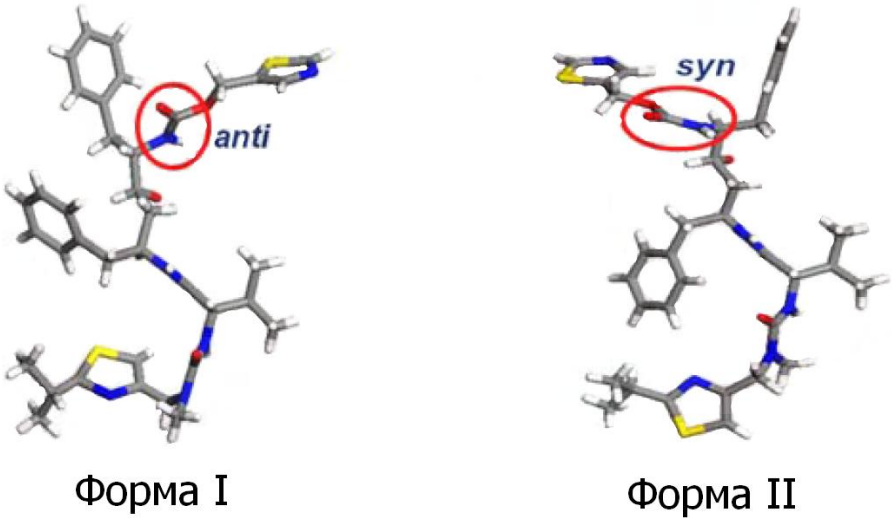


Рисунок 5. Конформационные различия двух форм ритонавира [87]

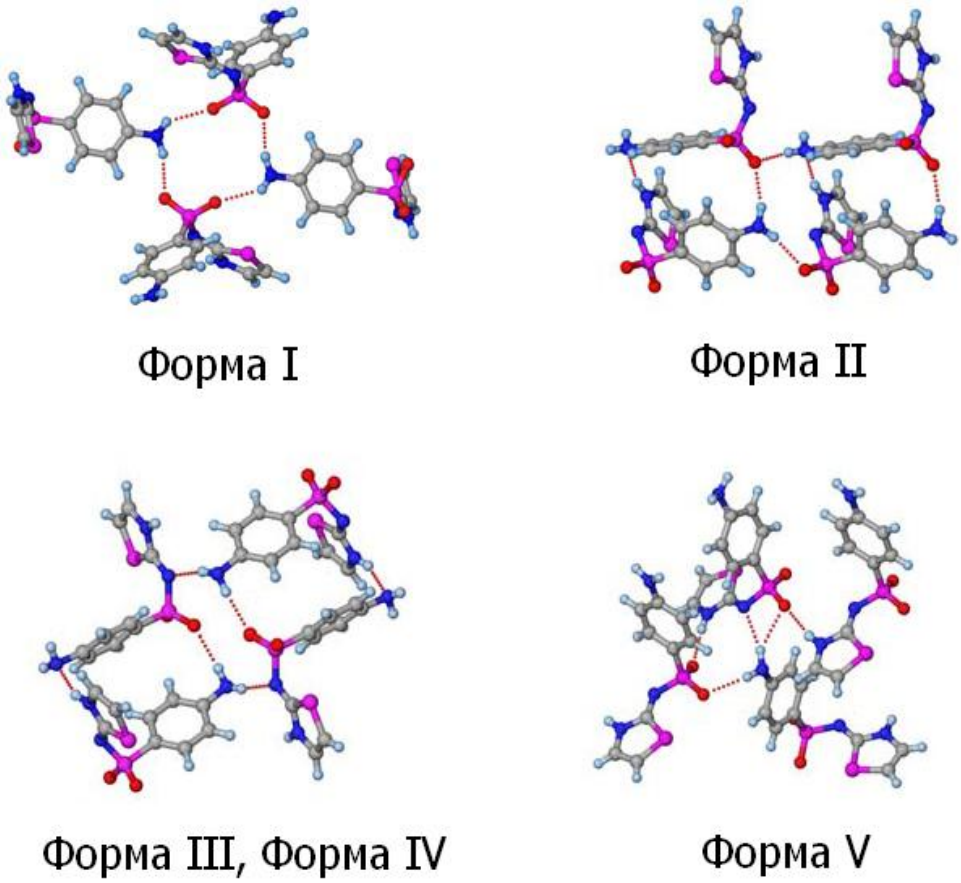


Рисунок 6. Синтонный полиморфизм на примере кристаллической структуры сульфатиазола [87]

Полиморфные модификации отличаются по своим физическим и химическим свойствам (Таблица 2) (хотя некоторые из них [свойств] могут быть очень близки. Например, температуры плавления двух форм D-манитола отличаются лишь на 0.5 ^{0}C [88], а ИК-спектры полиморфных модификаций кофеина очень похожи (Рисунок 7) [89]). Выделение, характеризация и контроль над получением и воспроизводимостью желаемой формы становятся важными как в фундаментальных, так и прикладных исследованиях.

Таблица 2. Физико-химические свойства, которые могут отличаться у полиморфных модификаций одного и того же соединения [90]

Свойства упаковки

Мольный объём и плотность
Коэффициент преломления, оптические свойства
Электро- и теплопроводность
Гигроскопичность

Кинетические свойства

Скорость растворения
Скорости твердофазных реакций
Стабильность

Поверхностные свойства

Свободная поверхностная энергия
Поверхностное натяжение
Габитус

Механические свойства

Твёрдость
Сопротивление на разрыв
Прессуемость, таблетируемость
Обработка, текучесть, смешиваемость

Термодинамические свойства

Температуры плавления и сублимации
Внутренняя энергия
Энтальпия
Теплоёмкость
Энтропия
Свободная энергия и химический потенциал
Термодинамическая активность
Давление насыщенных паров
Растворимость

Спектроскопические свойства

Электронные переходы, спектры УФ и видимой области
Колебательные переходы, ИК- и КР-спектры
Вращательные переходы
Химический сдвиг в ЯМР

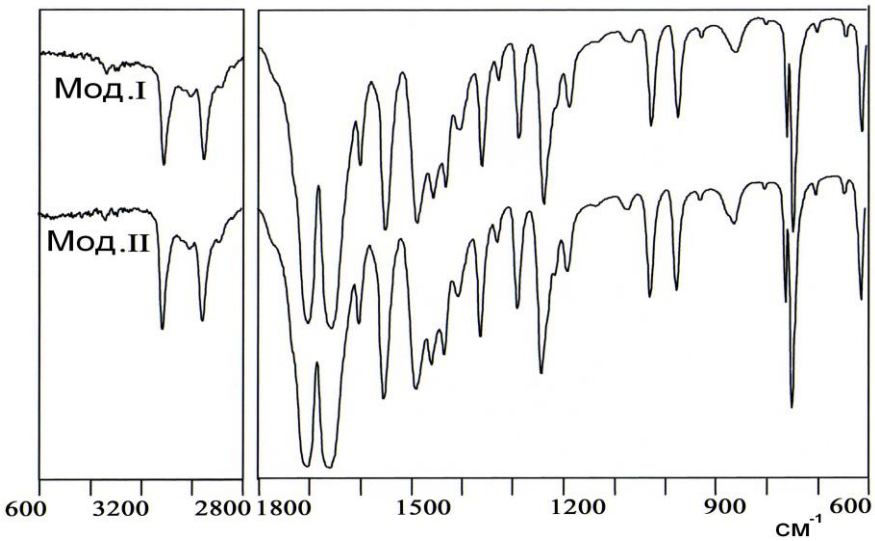


Рисунок 7. ИК-спектры двух полиморфных модификаций кофеина [89]

1.5. Проблема «исчезающих» полиморфных модификаций

Широко известен и хорошо описан в литературе феномен так называемых «исчезающих» или «ускользающих» полиморфных модификаций (disappearing polymorphs), который

заключается в том, что первоначально кристаллизующаяся модификация внезапно перестаёт получаться в тех же условиях, после того как удаётся получить другую форму, или после того, как другая форма начинает кристаллизоваться в тех же условиях спонтанно. В итоге получение определённых полиморфных модификаций становится плохо воспроизводимым. Это явление связано со сложностями воспроизведения результатов получения требуемых полиморфов, если появление термодинамически равновесной формы лимитируется сильно затрудненным зародышеобразованием [91]. Одним из ранних примеров данной проблемы является кристаллизация бензофенона [92]. При кристаллизации из расплава наблюдается образование метастабильной модификации, которая крайне чувствительна к присутствию зародышей стабильной формы. Хранение метастабильной формы возможно только в помещении, полностью очищенном от следов стабильной формы. Присутствие мельчайших кристаллитов стабильной модификации на руках экспериментатора, на деталях оборудования или в воздушном пространстве комнаты приводит к перекристаллизации всего вещества в стабильную форму. Решение проблемы состоит в смене помещения и начала опыта заново [92]. Другой пример – смешанный кристалл бензокаина и пикриновой кислоты в соотношении 1:1 [91]. Данное соединение имеет две формы: низкотемпературную ($T_{пл}$=132 ^{0}C), которая использовалась как фармакопейный стандарт, и высокотемпературную ($T_{пл}$=162-163 ^{0}C). Высокотемпературная модификация образуется из низкотемпературной путём высушивания при 105 ^{0}C в течение 1 часа в вакуумном сублиматоре. Как только удаётся получить высотемпературную форму, то сразу возникают проблемы с синтезом низкотемпературной. Было обнаружено, что после утилизации всех образцов высокотемпературной формы, очистки оборудования и выжидания в течение 8-12 дней, кристаллизация низкотемпературной формы снова становится возможной [91].

Наиболее остро проблема контроля над полиморфизмом стоит в области изготовления фармацевтических препаратов. Обнаружение новых форм одного и того же лекарственного вещества может приводить к коррекциям поставок на рынок препаратов на его основе, активизации исследования его свойств, а также судебным разбирательствам в области патентной защиты между фармацевтическими компаниями и многомиллиардным убыткам. Одним из подобных примеров является ситуация с широко распространённым противовирусным препаратом селективного ингибирования ВИЧ-протеаз Ритонавиром (Ritonavir, торговое название Norvir®). На момент выпуска данного лекарственного средства в оборот компанией Эбботт (Abbott) в 1996 году исследователям была известна только I форма. Однако в 1998 году было обнаружено, что Ритонавир может также существовать в виде другой полиморфной модификации (форма II), которая является более термодинамически стабильной и обладает меньшей растворимостью по сравнению с формой I (что, соответственно, негативным

образом сказывается на её биодоступности). Более того присутствие даже следовых количеств формы II в препарате катализирует полиморфное превращение I→II. Подобные обстоятельства привели к решению об отзыве партий препарата с фармацевтического рынка и интенсификации процесса детального исследования его свойств и способов стабилизации биологически активной формы [93]. Другим известным случаем проявления полиморфизма среди фармацевтических препаратов является история с Ранитидином (Ranitidine, торговое название Zantac®). Данное лекарственное средство используется для профилактики и лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. В 1977 году Коллин впервые получил гидрохлорид ранитидина, а в 1978 был зарегистрирован патент №4.128.658 (US patent 4.128.658). В 1980 году компанией Глэксо (Glaxo Group Limited, London, England) в ходе исследований была случайно выделена II форма этого же вещества, которая обладала рядом преимуществ, связанных с процессами фильтрования и высушивания (патент № 4.521.431). Продажи препарата (в виде формы II) фирмой Глэксо в 1992 году вывели данную компанию на первое место в мире по товарообороту. В период 1990-1991 компаниями Генфарм (Genpharm) и Новофарм (Novopharm) была предпринята попытка получить I форму гидрохлорида ранитидина по методике, описанной в патенте № 4.128.658, которая, однако, привела к выделению II формы! Утверждая, что процедура синтеза II форма описана в неявном виде в патенте 1978 года, данные фирмы обратились в управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) с просьбой о регистрации и выпуске на рынок II полиморфной модификации в 1995 году, после чего компания Глэксо подала иск в суд на Генфарм и Новофарм, однако не смогла доказать незаконность действий конкурентов [89].

1.6. Методы кристаллизации полиморфных модификаций из растворов

Подобно другим физико-химическим процессам, кристаллизация в полиморфных системах контролируется термодинамическими и кинетическими факторами, результирующее влияние которых определяет направление процесса и то, какая полиморфная модификация образуется, а какая нет. Знание относительной термодинамической стабильности полиморфов в конкретной системе, а также понимание влияния внешних условий и метода кристаллизации на конечный результат способствует развитию рационального подхода к процессу получения желаемых полиморфных модификаций вещества.

В настоящее время разработка методов получения требуемых полиморфных модификаций и контроль над воспроизводимостью их результатов является одной из основных задач химии фармацевтических веществ. На данный момент в литературе предлагается большое количеств модификаций методик получения полиморфов из растворов. К примеру, при

кристаллизации методом высаливания к раствору вещества добавляется осадитель (вещество, в котором плохо растворяется целевой продукт), что приводит к понижению растворимости исследуемого соединения, возникновению пересыщения и, соответственно, образованию кристаллической фазы продукта. Подобный эффект быстрого возникновения пересыщения зачастую приводит к получению метастабильных полиморфов. Например, в случае кристаллизации L-гистидина [94] и глицина [95] из водных растворов при добавлении этанола. Анализ процесса роста кристаллов и изменения их габитуса в подобных условиях позволяет сделать предположения о возможном механизме влияния добавки, понижающей растворимость целевого вещества, на преимущественную кристаллизацию полиморфных модификаций. К примеру, в случае кристаллизации β-формы глицина из водного раствора в присутствии добавок метанола и этанола предполагается, что уменьшение растворимости глицина в присутствии спирта приводит к увеличению концентрации сольватированых мономеров глицина над димерными единицами, что служит причиной начала кристаллизации именно β-глицина, структура которого не содержит димеров. Более того скорость процесс сорбции-десорбции молекул спирта на определённых гранях растущего кристалла является лимитирующей при рассмотрении роста конкретной грани, что сказывается на конечном полиморфном составе продукта [95]. Также находит применение использование смесей растворителей с целью подбора оптимальных условий для кристаллизации необходимого полиморфа [96]. Интересной модификацией метода высаливания представляется пропускание газа через раствор с добавлением вещества понижающего растворимость целевого соединения. В одной из недавних работ рассматривается кристаллизация β-глицина из смеси «вода-метонол» при пропускании через неё газообразного азота. В ходе данного процесса в области присутствия пузырьков газа образуются зоны локального пересыщения, вследствие наличия на поверхности пузырьков отрицательного заряда, благодаря чему увеличивается скорость зародышеобразования, что может приводить к кристаллизации нестабильной формы глицина [97].

Одной из широко применяемых техник кристаллизации желаемых полиморфных модификаций в настоящее время является метод добавления веществ, которые могут влиять на процессы зародышеобразования и роста кристаллической фазы. Чаще всего подобное воздействие связывают с селективной адсорбцией примесной добавки на определённых гранях кристалла, что приводит к изменению скорости их роста. На основе анализа кристаллической структуры получаемой полиморфной модификации, локализации определённых функциональных групп на поверхности граней кристалла и всевозможных типов взаимодействий между этими группами и вводимой добавкой возможно предсказание влияния примеси на кристаллизацию определённого полиморфа [98]. Примерами полиморфных систем такого рода являются акридин [99] и пентафторфенол [100].

При выборе подходящего вещества в качестве добавки необходимо принимать во внимание его химическое строение. Примеси, химическое строение молекул которых похоже на строение кристаллизуемого вещества, в англоязычной литературе носят название tailor-made additives (или tailor-made auxiliaries). Благодаря сходству строения кристаллизуемого вещества и добавки, последняя может встраиваться в структуру определённой растущей грани кристалла и блокировать её развитие. Исследование подобного рода было проведено на примере кристаллизации полиморфных модификаций глицина при добавлении стереоизомеров других аминокислот или их рацемической смеси. Глицин, при комнатных условиях, может существовать в виде трёх полиморфных модификаций: α-, β- и γ-формы. Наиболее термодинамически стабильной модификацией при стандартных условиях является γ-форма. При повышении температуры наблюдается необратимый полиморфный переход γ→α. Несмотря на то, что при стандартных условиях α-форма глицина является термодинамически метастабильной, именно она кристаллизуется из водного раствора методом медленного испарения и может храниться в этих условиях неограниченно долго. β-Глицин нестабилен и переходит в α-форму при хранении в присутствии паров воды [101, 102, 103]. Было показано, что при одной и той же (малой) концентрации добавки, введение в раствор R,S-метионина, R,S-фенилаланина и R,S-триптофна и чистых энантиомеров данных аминокислот приводит в кристаллизации α-глицина с различным габитусом. Увеличение концентрации рацемической добавки вызывает блокирование роста кристаллов глицина вдоль направлений -b и +b, что приводило к образованию γ- или (в случае триптофана) β-формы глицина. В противоположность к этому добавление рацематов таких гидрофильных кислот как серин, гистидин, лизин и глутаминовая кислота (вплоть до предела их растворимости) способствовало образованию только α-полиморфной модификации (увеличение концентрации добавки приводило лишь к уменьшению толщины пластинок α-глицина) [104].

Одним из доступных параметров, которые можно варьировать при кристаллизации из раствора, является изменение кислотности (основности) среды (например, путём введения неорганических добавок). Ещё в 50-60-х годах прошлого века на примере глицина было показано, что добавки уксусной кислоты и хлорида аммония способствуют кристаллизации γ-глицина из водного раствора методом медленного испарения (тогда как в их отсутствии образуется α-форма) [84]. С тех пор выдвигалось несколько возможных гипотез протекания данного процесса. Поскольку кристаллическая структура α-глицина состоит из цвиттерионных димерных слоёв, а в γ-форме наблюдается образование полярных цепочек (или спиралей), то объяснение процесса кристаллизации определённых полиморфов глицина сводилось к анализу «форм» молекул глицина в растворённом состоянии. В одной из теорий предполагалось, что изменение кислотности раствора приводит к увеличению доли катионных или анионных форм

глицина по сравнению с цвиттериоными единицами, которые склонны к образованию димеров, что приводит к кристаллизации γ-глицина. Однако оценка количества заряженных форм глицина при значениях pH, способствующих получению γ-полиморфной модификации глицина, показала, что их число весьма незначительно по сравнению с цвиттерионной формой. Таким образом, на начальных этапах процесса кристаллизации мы по-прежнему будем наблюдать образование зародышей α-формы глицина. Однако далее, присутствие заряженных форм глицина в растворе будет приводить к блокированию наиболее быстро растущей грани (011) α-глицина (которая в равной степени содержит как NH_3^+, так и COO^- группы) и, в свою очередь, способствовать росту кристаллов γ-формы глицина (вследствие того, что как NH_3^+, так и COO^- группы локализованы на различных концах растущего кристалла γ-глицина) [105]. Тем не менее, детальное исследование относительных скоростей роста кристаллов α- и γ-глицина в кислотных и щелочных растворах показало, что ситуация является более сложной. Так, добавки NaOH, KOH и H_2SO_4 приводили к ускорению роста кристаллов α-глицина вдоль определённых направлений (b и c) опровергая, тем самым, гипотезу о негативном влиянии щелочей и неорганических кислот на рост α-формы. Полученные данные свидетельствуют о том, что определяющим фактором при рассмотрении направленного роста полиморфных модификаций глицина из водных растворов в присутствии кислотных и щелочных добавок является относительная скорость зародышеобразования полиморфов глицина, а не соответствующие скорости их роста [106]. Для предсказания строения первичных кластеров и механизма роста кристаллов из раствора также широко используется расчётные методы [107, 108, 109]

Среди прочих способов селективного получения определённых полиморфных модификаций можно выделить кристаллизацию при добавлении затравки необходимого полиморфа. Кроме того, также известна техника введения в перенасыщенный раствор «псевдозатравок» вещества, которое сходно по химическому строению с целевым соединением [110]. Варьирование скорости испарения при кристаллизации из капель, скоростей охлаждение, кристаллизация из расплава, кристаллизация в порах и с использованием специально подобранных подложек может также приводить к получению метастабильных полиморфных модификаций [111, 112, 113, 114].

1.7. Методы кристаллизации молекулярных солей и со-кристаллов

При переходе от однокомпонентных полиморфных систем к получению многокомпонентных молекулярных кристаллов возникают дополнительные сложности с учётом взаимодействий между компонентами в системе. Так, для образования смешанного молекулярного кристалла энергия взаимодействия между растворёнными компонентами должна

быть сильнее, чем между растворителем и растворёнными веществами. Компоненты со-кристалла также должны содержать комплементарные функциональные группы, способные связываться за счёт водородных связей или Ван-дер-Ваальсового взаимодействия с формированием стабильной структуры. Кроме того, различия в физико-химических свойствах со-кристаллизуемых компонентов (таких как, например, растворимость и стабильность в растворе) приводит к проблемам выбора метода кристаллизации и подходящих условий с целью получения необходимого смешанного кристалла.

В настоящее время выделяют несколько основных метода кристаллизации молекулярных солей и со-кристаллов: кристаллизация из раствора, механохимическая обработка и кристаллизация из расплава. Растворные методы включают кристаллизацию медленным испарением, медленным охлаждением, а также комбинации этих методик при варьировании растворителя и соотношения компонентов в растворе. Механохимические методы разделяются главным образом на «сухую» механическую обработку и измельчение в присутствии жидкой фазы. Кристаллизацию из расплава выполняют, как правило, с применением микроскопа, оснащённого нагревательным столиком (столик Кофлера). Существуют также альтернативные подходы к синтезу со-кристаллов и солей, которые включают кристаллизацию с использованием сверхкритических жидкостей; использование ультразвуковой обработки; кристаллизацию высаливанием; кристаллизацию с использованием добавок, модифицирующих поверхность кристалла; кристаллизацию из расплава; низкотемпературную и высокотемпературную распылительную сушку; эпитаксиальное выращивание кристаллов; кристаллизацию с использованием лазерного излучения; кристаллизацию в капиллярах (порах) и др. В зависимости от выбранного метода, кристаллизации возможно образование различных продуктов, которое будет контролироваться сочетанием кинетических и термодинамических факторов.

1.7.1. Кристаллизация из раствора

Наиболее очевидный и простой способ получения фармацевтического смешанного кристалла состоит в кристаллизации АФК из пересыщенного раствора в присутствии добавки коформера. В большинстве случаев пересыщение достигается путём медленного испарения или охлаждения ненасыщенного раствора до тех пор, пока не будет достигнут предел растворимости со-кристалла. Альтернативный подход состоит в медленной диффузии растворов двух компонентов со-кристалла навстречу друг другу при постоянной температуре, однако данная методика не будет приводить к образованию смешанного кристалла в том случае, если его растворимость выше растворимости компонентов, из которых он состоит [6].

На практике, чаще всего, используют одну из следующих двух стратегий при кристаллизации со-кристаллов из раствора: (i) подбирают растворитель (или смесь растворителей) таким образом, чтобы компоненты со-кристалла имели схожие значения растворимости; (ii) используют нестехиометрические количества исходных реагентов, для того, чтобы достигнуть области стабильности со-кристалла, которую можно определить из тройной изотермической фазовой диаграммы системы (Рисунок 8) [115]. В случае если исходные реагенты имеют близкие значения растворимости, то для получения смешанного кристалла при кристаллизации медленным испарением достаточно приготовить эквимолярный раствор этих компонентов [5]. Однако если растворимости компонентов значительно различаются, то такой подход будет приводить к кристаллизации одного из исходных компонентов или смеси исходного вещества и со-кристалла. В данном случае применяют стратегию, основанную на анализе трёхкомпонентной фазовой диаграммы A-B-S (A и B – исходные реагенты, S-растворитель). Предположим, что вещество B имеет меньшую растворимость, чем A в выбранном растворителе S. Тогда, для того чтобы достигнуть области стабильности смешанного кристалла необходимо приготовить насыщенный (или близкий к насыщению) раствор компонента A и затем добавить компонент B, также до предела растворимости. Именно такая последовательность действий приведёт к протеканию реакции по пути R в зону устойчивости смешанного кристалла (Рисунок 8). Также при постановке подобных экспериментов необходимо учитывать взаимное влияние двух компонентов друг на друга в растворе, что приводит к изменению их растворимости. Присутствие в системе двух и более смешанных кристаллов, а также стабильных сольватов исходных компонентов и продуктов несколько усложняет стратегию эксперимента. Однако и в этом случае рассмотрение трёхкомпонентных фазовых диаграмм системы может быть полезным, предохраняет от проведения лишних экспериментов и уменьшает время достижения желаемого результата [115].

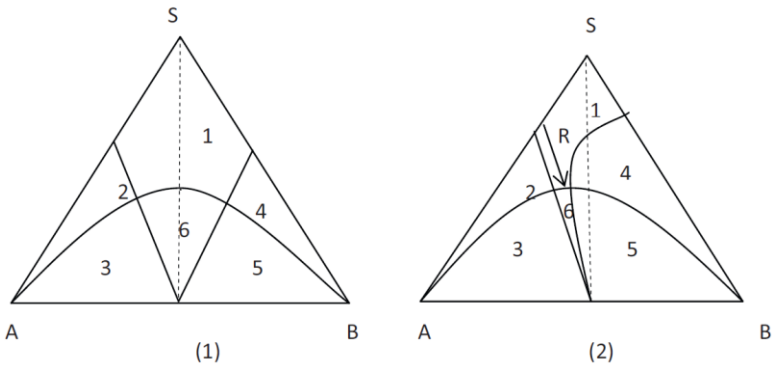


Рисунок 8. Описание процесса кристаллизации смешанного кристалла при помощи тройных изотермических фазовых диаграмм: (1) случай, когда два компонента со-кристалла имеют сходные значения растворимости, (2) случай, когда растворимости компонентов различны. Области: 1 - раствор; 2 -A + растворитель; 3 — A + со-кристалл; 4 — B + растворитель; 5 — B + со-кристалл; 6 — со-кристалл. Путь R

показывает изменение состава раствора в результате добавления реагента B к растворам, близким к насыщению по B [5]

1.7.2. Механохимическая со-кристаллизация

Вероятно, самое раннее сообщение о получение со-кристалла, построенного на водородных связях, как при помощи «сухой» механической обработки, так и при добавлении жидкой фазы (вода или петролейный эфир), датируется 1893 годом. В этой ранней публикации говорится о получении со-кристалла хингидрона, при помощи совместного измельчения в ступке эквимолярных количеств пара-бензохинона и гидрохинона [116]. Однако наибольшее развитие механохимический синтез со-кристаллов получил после публикации работ Поля и Куртина [117], а также Эттер [118, 119], где демонстрировались основы супрамолекулярного синтеза в твёрдом состоянии, а разнообразие продуктов превышало возможности растворных экспериментов. Далее последовали исследования, показавшие, что механическая обработка может приводить к образованию таких со-кристаллов, которые нельзя получать при кристаллизации из раствора: публикации Патила о синтезе хингидронов [117], Тода о соединениях включения 1,4-нафтохинона [120], а также Холлингсуорса, который синтезировал соединения включения мочевины методом механообработки [121]. Современное состояние и границы области исследования механохимических реакций между молекулярными соединениями указаны в ряде недавних обзорных публикациях [122, 123, 124, 125, 126, 127].

В настоящее время наблюдается увеличение интереса к механохимическим методам синтеза молекулярных со-кристаллов. Кроме того, что данная технология относится к области так называемой «зелёной химии», поскольку позволяет избегать использования большого количества растворителя (в отличие от кристаллизации из раствора), она также даёт возможность получать желаемый продукт в кратчайшие сроки. При помощи совместной механической активации нескольких реагентов возможно получение новых твёрдых форм, которые нельзя получить другими методами [128].

Рассматривая синтез молекулярных солей и со-кристаллов методом механохимической обработки, можно выделить несколько особенностей протекания реакции между органическими веществами в условиях механической нагрузки. В большинстве случаев молекулярные соединения обладают небольшой плотностью и механической прочностью, что приводит к лучшему диспергированию и смешиванию компонентов (по сравнению с неорганическими веществами). Благодаря тому, что органические вещества имеют низкие значения температур плавления и сублимации, а также высокие значения давления насыщенных паров над поверхностью, появляется возможность протекания механохимической реакции через

образование жидкой или газообразной фазы одного или нескольких реагентов. Более того, вследствие наличия водородных связей в кристаллической структуре молекулярных соединений, атмосферная влага может сорбироваться на поверхности реагирующих частиц, увеличивая тем самым скорость диффузии. Необходимо также принимать во внимание анизотропию структуры большинства молекулярных соединений, что приводит к отличию свойств различных граней кристаллов [127].

Существует два различных подхода к получению со-кристаллов механохимическим путём: «сухое» измельчение (neat (dry) grinding) и измельчение в присутствии небольшого количества жидкой фазы (liquid assisted grinding (LAG) или solvent drop grinding). «Сухое» измельчение заключается в смешивании нескольких компонентов и их механической обработке при помощи ступки и пестика, либо с использованием аппаратов для механической активации (например, шаровой мельницы) [129, 130, 131]. В качестве предполагаемых путей осуществления механохимической реакции между молекулярными соединениями в отсутствии жидкой фазы выделяют (1) возможность протекания молекулярной диффузии (необходимым условием является высокое значение давления насыщенных паров одного или нескольких реагентов), (2) присутствия эвтектического плавления или (3) аморфной фазы. Во всех случаях промежуточная фаза (газ, жидкость или аморфное твёрдое тело) должна обладать повышенной подвижностью и большей энергией по сравнению с исходными реагентами [4]. Обработка с добавлением небольшого («каталитического») количества жидкой фазы изначально вводилась для увеличения скорости образования со-кристаллов в твёрдой фазе, однако вскоре обнаружились и другие преимущества данной техники: увеличенный выход продукта, большая степень его кристалличности, способность направлять ход реакции в сторону образования желаемой полиморфной модификации и значительно больший выбор исходных реагентов [132, 133, 134, 135, 136].

К вопросу о механохимических реакциях с «добавлением» жидкой фазы стоит также упомянуть процессы с участие сухих твёрдых реагентов, которые, однако, вследствие механической нагрузки могут генерировать жидкую фазу. К данной категории относятся реакции с участием гидратов (или сольватов), в результате которых может образовываться жидкая вода, а также процессы, где жидкость образуется в качестве побочного продукта. Кроме того вода может конденсироваться в реакционной зоне в том случае, если в результате процесса образуется гигроскопичный компонент [136].

Таким образом, при рассмотрении механохимической реакции между молекулярными соединениями обычно выделяют три стадии: (i) диффузия компонентов друг к другу (посредством перехода в лабильную фазу газа, жидкости или аморфного вещества), (ii) зародышеобразование и рост фазы продукта, (iii) отделение продукта с формированием свежей

поверхности реагентов.

Интересной задачей является сопоставление результатов механохимической обработки в системе с использованием компонентов в виде гидратов и «сухих» веществ при добавлении воды. Существует лишь незначительное количество работ, посвященных этой тематике, но результаты, представленные в них, являются значимыми с точки зрения понимания механизмов механихимических реакций. К примеру, исследование, проведённое на системах «теофиллин-лимонная кислота» и «кофеин-лимонная кислота» показало, что механическая обработка теофиллина и лимонной кислоты в форме дегидратов приводит к образованию безводного со-кристалла (соотношение компонентов 1:1), тогда как введение в реакцию хотя бы одного компонента в виде гидрата или обработка безводных веществ с добавлением жидкой фазы вызывают кристаллизацию гидрата смешанного кристалла. В реакции кофеина с лимонной кислотой наблюдается зависимость исхода реакции от используемого гидрата: при обработке безводного кофеина с гидратом лимонной кислоты реакция не происходит, а совместное измельчение гидрата кофеина с дегидратом лимонной кислотой приводит к образованию безводного со-кристалла. Аналогичный продукт кристаллизуется как при обработке двух гидратов, так и при использовании безводных форм с добавлением жидкой воды. Таким образом, при сравнении результатов, полученных в данных системах можно заключить, что механическая обработка двух гидратов может приводить к образованию как безводного смешанного кристалла, так и его кристаллогидрата [128]. В другой работе изучалось влияние введения карбамазепина в различных формах (кристаллогидрат и две безводные полиморфные модификации) на исход механохимической со-кристаллизации с никотинамидом. В результате во всех случаях наблюдалось образование смешанного кристалла, однако кинетика превращения значительно отличалась [137]. Исследование влияния воды на процессы образования смешанных кристаллов также важно с точки зрения понимания её роли в стабилизации кристаллических структур, поскольку большое количество перспективных фармацевтических со-кристаллов имеют кристаллогидратные формы [138].

При рассмотрении механохимического синтеза смешанных кристаллов с добавлением жидкой фазы, стоит также выделить возможность контроля над полиморфным составом продукта. Механическая обработка с добавлением определённых жидкостей может использоваться для селективного получения требуемых полиморфных модификаций [133, 139, 140]. В присутствии разных жидкостей могут также образовываться продукты различного стехиометрического состава [141].

В большинстве случаев, анализ результатов механохимической обработки проводится *post factum* после прерывания процесса. Как показано в нескольких недавних работах, при контролируемом проведении процесса возможно выявление стадийности превращения, а также

влияния скважности, интенсивности и других параметров импульсного воздействия [142, 143, 144]. Недавно появились также работы по *in situ* исследованию реакций в смесях твердых веществ [145, 146, 147, 148, 149]. Так, например, была исследована реакция оксида цинка с производными имидазола в условиях совместной механической обработки, в том числе и с добавлением жидкой фазы (этанол и ДМФ), которая приводит к образованию каркасных металлоорганических структур. В данном случае специально подготовленная серийная вибрационная мельница Retsch MM200 с барабанами из полиметилметакрилата была установлена в европейском центре синхротронных исследований (ESRF). Благодаря высокой энергии синхротронного излучения и достаточной приникающей способности стало возможным записывать порошковые дифрактограммы с высоким временным разрешением (интервал — 4 секунды) в момент проведения механохимической реакции. В ходе исследования была показана возможность детектирования промежуточных продуктов реакции и косвенного определения присутствия аморфной фазы. Результаты представленной работы позволяют сделать вывод о возможности применения данной модификации эксперимента для анализа кинетики механохимических реакций и оценки размера частиц, реагирующих веществ в режиме реального времени [145].

1.7.3. Кристаллизация из расплава

В последние годы для получения молекулярных солей и со-кристаллов активно применяется метод кристаллизации из расплава. Для этой цели исследователи используют поляризационный микроскоп, который оснащён нагревательным столиком Кофлера. Из двух компонентов выбирается вещество, которое имеет большую температуру плавления. Кристаллы данного соединения помещают на предметное стекло, плавят и затем охлаждают до затвердевания. Потом на небольшом расстоянии от высокотемпературного компонента кладут вещество, которое имеет меньшую температуру плавления и снова нагревают систему до плавления обоих соединений. После чего в зоне смешения визуально наблюдают образование новой фазы смешанного кристалла, которая обычно хорошо заметна в поляризованном свете [150, 151]. Данный подход применяется не только с целью получения со-кристаллов, но также для проведения скрининга в выбранной системе, для дальнейшего перехода к растворным методам синтеза [150]. С использованием метода кристаллизации из расплава были получены смешанные кристаллы в таких системах как «никотинамид-ибупрофен», «никотинамид-салициловая кислота» [150], «бензокаи-пикриновая кислота» [152], «пироксикам-карбоновая кислота» [8]

1.7.4. Другие методы получения смешанных кристаллов

В качестве прочих методик синтеза молекулярных со-кристаллов необходимо выделить применение ультразвуковой обработки [153, 154], кристаллизацию с использованием сверхкритических жидкостей [155, 156, 157], высокотемпературную экструзию расплава [158, 159], кристаллизацию с использованием микроволнового излучения [160] и др.

1.8. Физико-химические свойства молекулярных солей и со-кристаллов

Основной задачей создания новых смешанных кристаллов является получение вещества с заданными свойствами. Путём комбинации и подбора компонентов, составляющих со-кристалл, можно достигать требуемых физико-химических характеристик, таких как кристалличность, температура плавления, растворимость, скорость растворения, стабильность.

1.8.1. Температура плавления

Температура плавления является фундаментальным физическим свойством вещества и определяет температуру, при которой твёрдая фаза находится в равновесии с жидкой фазой. При рассмотрении фармацевтических препаратов нередко наблюдается корреляция между их температурами плавления и такими свойствами как растворимость и стабильность. Существует большое количество работ, в которых исследуется возможность изменения температуры плавления со-кристалла путём подбора компонентов, входящих в его состав. Например, температуры плавления 10 смешанных кристаллов активного фармацевтического препарата под кодовым наименованием AMG517 (антагонист ванилинового рецептора 1) лежали в интервале между температурами плавления данного препарата и соответствующего коформера, который входит в состав со-кристалла [161], а для серии смешанных кристаллов гидразонов с карбоновыми кислотами наблюдалась прямая корреляция между температурами плавления со-кристаллов и входящих в их состав карбоновых кислот [138]. В другом исследовании была выдвинута гипотеза о том, что температура плавления и растворимость со-кристалла может быть точно подобрана путём со-кристаллизации активного фармацевтического компонента (АФК) с серией коформеров, которые имеют схожую структуру, но различную температура плавления [162]. Это предположение было доказано на примере со-кристаллизации гексаметилен-бис-ацетамида (противораковое средство) с пятью различными алифатическими дикарбоновыми кислотами, имеющими чётное количество атомов углерода в цепи.

Действительно, в данном случае наблюдалась прямая корреляция между температурами плавления со-кристаллов и карбоновых кислот, входящих в их состав. Указанные примеры демонстрируют возможность синтеза со-кристаллов с заданными свойствами и возможность предсказания физико-химических характеристик смешанного кристалла на основе свойств компонентов, его составляющих. Упаковка молекул в кристаллической структуре также влияет на температуру плавления, что было показано на примере четырёх со-кристаллов, в которых преобладают O-H…N водородные связи [163]. Кроме того, обнаружена определённая корреляция между температурой плавления со-кристалла и его растворимостью, так, что более тугоплавкие смешанные кристаллы имеют меньшую растворимость. На основе анализа большого числа других двухкомпонентных кристаллических систем была показана возможность изменения температуры плавления АФК путём со-кристаллизации со вторым компонентом, причём температура плавления образующегося смешанного кристалла обычно находится между температурами плавления АФК и коформера или меньше точки плавления наиболее легкоплавкого компонента системы [3]. В то же время, ситуация не так проста и предсказуема, как может показаться на первый взгляд. Так, для со-кристаллов гексаметилен-бис-ацетамида с пятью различными алифатическими дикарбоновыми кислотами для значений растворимости смешанных кристаллов взаимосвязи с температурами плавления как со-кристаллов, так и отдельных компонентов не наблюдалось [162]. Рассмотренные выше результаты получены на незначительном количестве систем, и данное направления требует дальнейшего исследования.

1.8.2. Стабильность

Стабильность смешанного кристалла является крайне важной характеристикой при разработке перспективных фармацевтических со-кристаллов. Обычно в тестах на стабильность исследуются 4 аспекта: устойчивость в условиях повышенной влажности, термическая и химическая (реакционная) стабильность, а также стабильность в растворах. Исследования при определённых значениях относительной влажности проводят с целью определения оптимальных условий хранения препарата, так как излишнее количество воды, присутствующее в веществе, может приводить к его деградации [164]. Данные эксперименты чаще всего проводят в режиме циклической сорбции/десорбции влаги [156, 165, 166, 167], например, было показно, что со-кристаллы индометацина с сахарином адсорбируют пренебрежимо малое количество влаги в подобных условиях [167]. Смешанные кристаллы глутаровой кислоты с 2-[4-(4-хлоро-2-фторфенокси)фенил]пиримидин-4-карбоксамидом адсорбируют менее 0,08% воды при 95% относительной влажности при повторении циклов адсорбции и десорбции, что говорит

о стабильность разработанных со-кристаллов по отношению к влаге [165]. Устойчивость смешанных кристаллов по отношению к колебаниям температуры и воздействию химических реагентов сравнительно менее изучены, несмотря на то, что данные характеристики чрезвычайно важны при рассмотрении новых функциональных со-кристаллов [168, 169]. Стабильность смешанных кристаллов в растворах подразумевает способность со-кристалла находиться в растворённом состоянии без образования кристаллической фазы [3]. Подобные тесты являются неотъемлемой частью исследования свойств разрабатываемых фармацевтических со-кристаллов.

1.8.3. Биодоступность

В фармакологии под термином «биодоступность» подразумевают установление фиксированного значения концентрации активного фармацевтического компонента при его циркуляции в организме. Ключевой задачей создания новых фармацевтических со-кристаллов является повышение биодоступности АФК, входящего в его состав. Обычно данный параметр определяют в экспериментах над животными и количество подобных исследований ограничено. В одной из подобных работ было продемонстрировано улучшение пероральной биодоступности 2-[4-(4-хлоро-2-фторфенокси)фенил]пиримидин-4-карбоксамида, входящего в со-кристалл с глутаровой кислотой в экспериментах над собаками [165]. При использовании со-кристалла было зафиксировано трёхкратное увеличение концентрации АФК в плазме (по сравнению с применением чистого АФК) для двух различных значений дозы препарата. В другом подобном исследовании фармакокинетики также была показана улучшенная биодоступность со-кристалла индометацина с сахарином по сравнению с использованием чистого индометацина [170].

1.9. Применение смешанных кристаллов и молекулярных солей

1.9.1. Соли и смешанные кристаллы как фармацевтические препараты

Метод со-кристаллизации активно используется для улучшения физико-химических свойств разрабатываемых препаратов. Совместную кристаллизацию обычно проводят между активным фармацевтическим компонентом (АФК) и коформером (*coformer* или *co-crystal former*) (вещество, которое способно образовывать кристаллическую структуру совместно с АФК). В качестве коформеров выступают пищевые добавки, витамины, аминокислоты, биомолекулы, различные эксипиенты и т. д. Получаемые многокомпонентные молекулярные

кристаллы могут обладать улучшенной растворимостью (что актуально для труднорастворимых активных фармацевтических соединений); скоростью растворения; стабильностью при хранении к колебаниям температуры, влажности и других факторов, способных стимулировать деградацию активного компонента или нежелательные полиморфные превращения; способность к прессованию и др. Кроме того данные соединения имеет ряд преимуществ в области патентной защиты.

Разработку нового молекулярного комплекса АФК начинают с отбора соответствующих противоионов, которые должны быть разрешены фармакологией. Такие свойства противоиона как кислотность (основность), размер, форма, конформационная гибкость, наличие функциональных групп, способных образовывать водородные связи, будут влиять на конечную растворимость разрабатываемого препарата. Наличие гидрофильных групп будет способствовать повышению растворимости, однако избыточное содержание донорных/акцепторных группировок для образования водородных связей может приводить к проявлению нежелательного полиморфизма или кристаллизации гидратов. Полезно также использовать эмпирическое правило, которое предсказывает образование стабильной соли (в прочем, не всегда точно для структур с преобладанием водородного связывания) при различии в значениях pKa между кислотным и основным компонентами на 2-3 единицы (см. раздел «Молекулярные твёрдые формы: соли, со-кристаллы, сольваты»). После выделения соли проверяется её термическая стабильность при помощи ДСК, отсутствие сольватов методом термогравиметрии, затем растворимость (в основном водная) и проводятся испытания на лабораторных животных [171]. Альтернативная методика состоит в определение гигроскопичности, кристалличности как функции относительной влажности, измерение растворимости и исследование химической стабильности [172]. Время подобного анализа занимает около 4-6 недель.

Улучшение растворимости и скорости растворения труднорастворимых АФК является одной из основных задач разработки фармацевтических солей и со-кристаллов [173]. Повышение растворимости напрямую сказывается на величине адсорбции лекарственного средства, что, в свою очередь, определяет биологическую активность препарата [174]. Величина растворимости значительно зависит от pH среды, что необходимо учитывать при разработке лекарственных препаратов, поскольку различные биологические жидкости имеют разную кислотность. При рассмотрении процесса растворения препарата в желудочном соке необходимо учитывать влияние анионов хлора, что например, будет приводить к уменьшению растворимости хлоридов АФК (эффект известный в литературе как “*common ion effect”*), а присутствие солей желчной кислоты в кишечнике может увеличить растворимость препарата вследствие мицеллярной солюбилизации АФК и уменьшении толщины диффузионного слоя

[174]. Молекулярные соли могут иметь растворимость, которая на несколько порядков выше растворимости чистого АФК, например, растворимость мезилата делверидина составляет 320 мг/мл, тогда как собственная растворимость свободного АФК — 143 мкг/мл при pH=6.0, что означает увеличение более чем в 2000 раз [175]. Однако зачастую необходимо искать компромисс между улучшением растворимости и стабильностью твёрдой формы, поскольку зачастую хорошо растворимое соединение более склонно к гидролизу и деградации [176].

Среди многочисленных примеров молекулярных солей и смешанных кристаллов АФК можно упомянуть со-кристаллизацию аспирина, рацемата ибупрофена и рацемического фторбипрофена с 4,4'-бипиридином [177], гидрохлорида флуоксетина с фармацевтически разрешёнными карбоновыми кислотами [178], некоторых лекарственных препаратов с сахарином [179, 180], итраконазола с 1,4-дикарбоновыми кислотами [181], карбамазепина с сахарином [182] и др. Проблема плохой растворимости итраконазола (противогрибковое средство) решается путём его со-кристаллизации с янтарной кислотой. Со-кристалл карбамазепина с сахарином показал улучшенную стабильность в форме суспензии, приемлемую растворимость и подходящую кривую абсорбции для перорального применения. Процесс гидратации кофеина и теофеллина можно контролировать путём их со-кристаллизации со щавелевой и другими дикарбоновыми кислотами в молярном соотношении 1:1. Такие смешанные кристаллы имеют физические свойства, которые отличаются от свойств исходных компонентов, что является следствием присутствия новых межмолекулярных взаимодействий (в том числе водородных связей) в двухкомпонентном кристалле.

1.9.2. Соли и смешанные кристаллы как молекулярные материалы

Молекулярные смешанные кристаллы и соли рассматриваются как перспективные функциональные материалы для применения в качестве оптических элементов с нелинейными свойствами, ферромагнетиков, веществ для разделения оптических изомеров, абсорбентов, пористых каркасных структур, фармацевтических препаратов и др. [182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192]

Исходя из указанных тенденций развития области исследования и синтеза молекулярных солей и со-кристаллов можно выделить несколько перспективных направлений изучения данных систем: (1) исследование условий кристаллизации с целью получения требуемых форм/полиморфных модификаций веществ; (2) исследование взаимосвязи между кристаллическими формами в различных условиях; (3) изучение кристаллических структур смешанных кристаллов при изменении внешних условий. Выбранные объекты —

аминокислоты — активно исследуются в настоящее время, поскольку являются простейшими структурными единицами белков и пептидов, а также принимают участие во многих метаболических процессах. Смешанные кристалла на основе аминокислот рассматриваются как перспективные молекулярные функциональные материалы и модельные объекты для изучения более сложных систем. Исследование явления полиморфизма на примере глицина значимо не только с теоретической, но и с практической точки зрения (различные полиморфные модификации глицина обладают разными физико-химическими свойствами), поскольку данная аминокислота используется на сегодняшний день как активный фармацевтический компонент, входящий в ряд лекарственных препаратов. Изучение кристаллических структур при изменении внешних условий, таких как влажность, температура, давление и механическая нагрузка, полезно с точки зрения понимания природы межмолекулярных взаимодействий и определения областей стабильности отдельных фаз. Указанные причины обуславливают выбор направления исследования и поставленные цели в данной работе. Особо следует отметить, что многие публикации, отмеченные в литературном обзоре, появились уже во время работы над диссертационной работой, в последние несколько лет. Это отражает актуальность проводимых исследований и объясняет также необходимость уточнения постановки конкретных исследований по мере выполнения работы.

Глава 2.
Экспериментальная часть

2.1. Исходные реактивы

2.1.1. Аминокислоты

Глицин (Реахим, ч.) в виде α-полиморфной модификации, L-серин (Sigma-Aldrich, 99%). γ-Глицин получали путём выдерживания α-формы в парах аммиака в эксикаторе [102, 103, 193]. Моногидрат L-серина был получен путём перекристаллизации L-серина из водного раствора.

2.1.2. Карбоновые кислоты

Дигидрат щавелевой кислоты (Реахим, техн., > 70%), малоновая кислота (Fluka, ≥ 99,0%), янтарная кислота (Химреактив, чда.), малеиновая кислота (чда.), глутаровая кислота (Sigma-Aldrich, 99%), L-яблочная кислота (Fluka, ≥ 99,5%), DL-винная кислота (ч.), ортофталевая кислота (Sigma-Aldrich, ≥ 99,5%), уксусная кислота (Реахим, хч.). Безводная щавелевая кислота (в виде α-полиморфной модификации) была получена путём перекристаллизации дигидратной формы из 70 мол.% раствора серной кислоты или выдерживанием дигидрата при 100^0C в вакуумированной атмосфере (14 мбар).

2.1.3. Растворители

Этиловый спирт (96%, х.ч.), ацетон (х.ч.), тетрагидрофуран (ч.), 1,4-диоксан (чда.) дистиллированная вода.

2.2. Экспериментальное оборудование

2.2.1. Кристаллизация медленным испарением

Для выявления влияния карбоновой кислоты на полиморфизм глицина и образование молекулярных солей глицина были выполнены эксперименты по совместной кристаллизации глицина из кислотных растворов.

Была приготовлена серия растворов, содержащих α-глицин и карбоновую кислоту, где

процентное содержание кислоты менялось в диапазоне: 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 мольных процентов. Рассчитанные количества компонентов (суммарная масса ~ 0,6 г) растворялись в ~ 3 — 4 мл дистиллированной воды (ненасыщенные растворы). В случае плохо растворимых карбоновых кислот осуществлялось небольшое нагревание растворов (30-50^{0}C). Полученные смеси хранились в стандартных условиях при умеренном испарении до появления кристаллов.

Для получения соли L-серина со щавелевой кислотой приготавливали водный раствор стехиометрического состава (2:1).

2.2.2. Механическая обработка

Механическая обработка осуществлялась с использованием вибрационных мельниц Retsch Cryomill и Spex-8000.

Совместное измельчение глицина с карбоновыми кислотами осуществлялось при помощи вибрационной мельницы Spex-8000 (CertiPrep Corp. USA). Реакция проводилась в металлическом реакторе объёмом 60 мл. Параметры процесса: диаметр шара 0.6 см, масса шара ~0.8 г, количество шаров 75-80 шт (60 г), масса загрузки ~ 2 г, нагрузка на мелющие тела составляла 8-10 g. Измельчение проводилось циклами по 6 минут с временными остановками во избежание чрезмерного нагревания реакционной смеси. Обработка проводилась при стандартных условиях без охлаждения металлических реакторов.

Эксперименты по изучению влияния воды на систему «L-серин - щавелевая кислота» проводились в мельнице Retsch Cryomill (GmbH). Условия эксперимента: диаметр шара 0.5 см, масса шара ~ 0.6 г, количество шаров — 2, частота колебаний металлического реактора 24 Гц, масса образца 0.5-0.6 г. Обработка проводилась в циклическом режиме (3 цикла по 20 минут) с остановками между ними для перемешивания, во избежание чрезмерной агломерации частиц смеси. Размер частиц исходных реагентов составлял 100-200 мкм и контролировался путём просеивания (сита Retsch (GmbH)). Измельчение проводилось как в стандартных условиях, так и при температуре кипения жидкого азота (-196^{0}C).

2.2.3. Высокотемпературная распылительная сушка

Распылительная сушка осуществлялась при помощи аппарата Mini Spray Dryer, B-290 (BÜCHI Labortechnik, Switzerland). Параметры экспериментов для систем «глицин — карбоновая кислота»: скорость аспирации — 35 м^3/ч, скорость потока раствора — 0.9 мл/мин, скорость потока газа ~ 600 л/ч, входная температура — 105 ^{0}C, температура на выходе ~ 75 ^{0}C,

объём раствора — 5 мл. Параметры эксперимента для системы «L-серин — щавелевая кислота»: скорость аспирации — 35 $м^3$/ч, скорость потока раствора — 0.9 мл/мин, скорость потока газа ~ 600 л/ч, входная температура — 100, 80 и 65 ^{0}C (три независимых эксперимента), температура на выходе ~ 50, 58 и 70 ^{0}C, объём раствора — 12 мл. Все параметры были подобраны экспериментально. Точность контроля температуры составляла ±2 ^{0}C.

В случае распылительной сушки в системах «глицин – 5 мольных % карбоновой кислоты» приготавливались насыщенные растворы глицина, к которым добавлялось 5 мольных процентов соответствующих карбоновых кислот. При работе со стехиометрическим количеством компонентов в системе «глицин-карбоновая кислота» сначала готовились водные растворы, насыщенные по менее растворимому компоненту, к которым затем добавлялся второе вещество. В случае системы «L-серин-щавелевая кислота» концентрации компонентов составляли 0.150 и 0.090 г/мл для L-серина и дигидрата щавелевой кислоты, соответственно.

2.2.4. Кристаллизация при помощи быстрого осаждения

Концентрация глицина в водном растворе для систем «глицин - 5 мольных % карбоновой кислоты» составляла 0.140 г/мл. При работе со стехиометрческими количествами компонентов, концентрация глицина составляла 0.120 г/мл. Для системы «L-серин-щавелевая кислота=2:1» концентрация L-серина и дигидрата щавелевой кислоты были 0.250 и 0.150 г/мл, соответственно.

Приготовленные ненасыщенные водные растворы состава «аминокислота-карбоновая кислота» (глицин — карбоновая кислота или L-серин — щавелевая кислота) выдерживались при стандартных условиях в течение 1 часа, после чего проводилось высаливание (быстрое осаждение с использованием подходящего растворителя). В качестве осаждающих агентов были выбраны этанол, ацетон, тетрагидрофуран и 1,4-диоксан. После добавления осадителя растворы перемешивались вручную до момента начала кристаллизации. Объём осадителя во всех случаях был приблизительно в 2 раза больше объёма водного раствора, что составляет ~4-8 мл. В случае экспериментов с предварительным введением кристаллов-затравок полиморфных модификаций глицина схема эксперимента оставалась неизменной, однако раствор был насыщен по глицину во избежание растворения добавляемых кристаллов. Масса вводимых затравок составляла ~0.015-0.020 г.

2.3. Методы анализа

2.3.1. Порошковая рентгеновская дифракция

Порошковые дифрактограммы были получены при помощи прибора Bruker GADDS (Cu K_α излучение (λ=1.54184 Å), коллиматор 0.5 мм, двухкоординатный детектор Bruker Hi-Star, графитовый монохроматор). Режим накопления дифрактограмм: рабочий потенциал 40 кВ, сила тока 40 мА, интервал по углу 2Θ от 5^0 до 45^0, время накопления дифрактограммы варьировалось от 240с до 480с в зависимости от образца. Все образцы были охарактеризованы методом рентгенофазового анализа при помощи программ PowderCell 2.3 [194] и Eva Version 6.0, пакет программ DIFFRAC^{plus} [195], с использованием структурных данных из Кембриджского банка данных [196], а также полученных нами в ходе монокристальных рентгеновских экспериментов. Оценка относительного содержания фаз выполнялась в программах PowderCell 2.3 [194], GSAS/ EXPGUI [197, 198].

2.3.2. Монокристальная рентгеновская дифракция

Исследование монокристаллов проводилось при помощи дифрактометров STOE IPDS-II (Mo K_α излучение (λ=0.71073 Å), сканирование по ω, image-plate детектор, графитовый монохроматор) и Oxford Diffraction Gemini R Ultra (Mo K_α излучение (λ=0.71073 Å), κ-геометрия, CCD детектор, графитовый монохроматор). Программные комплексы для сбора и обработки первичных данных: X-AREA, X-RED32 [199] и CrysAlisPro [200]. Расшифровка и уточнение структур проводились в оболочке X-STEP32 [199] (решение структуры прямым методом при помощи SHELXS97 [201], уточнение - в SHELXL97 [201]). Визуализация кристаллических структур, анализ молекулярных графов и структурных мотивов осуществлялась при помощи программы Mercury [202]. Программы используемые для подготовки данных к публикации — WinGX [203], ConvX [204], publCIF [205].

2.3.3. Низкотемпературное исследование монокристаллов

Изучение структурных изменений в смешанных кристаллах глицина с карбоновыми кислотами было проведено с использованием дифрактометра STOE IPDS-2, снабжённого приставкой для охлаждения Oxford Cryosystems. Монокристалл размещался в держателе Mitigen (MicroGrippers и MicroMeshes) при помощи криогенного масла. Расшифровка и уточнение структур проводились в оболочке X-STEP32 [199] (решение структуры прямым методом при

помощи SHELXS97 [201], уточнение - в SHELXL97 [201]).

2.3.4. Исследование монокристаллов при высоких давлениях

Исследование монокристаллов при высоких давления осуществлялось с использованием ячеек с алмазными наковальнями фирмы «Almax Boehler» [206]. Центрировка ячейки проводилась с использованием программы CrysAlisPro [200]. В качестве среды для создания гидростатического давления использовалась смесь пентана (Реахим, имп.) с изопентаном (Sigma-Aldrich, ≥ 99%) в объёмном соотношении 1:1 (предел гидростатичности 6,5-7 ГПа) [207]. Загрузка ячейки осуществлялась при помощи специального приспособления, разработанного ранее в нашей лаборатории [208]. Использовались стальные гаскеты толщиной 200 мкм с предварительно прессованной областью толщиной 100 мкм и размером отверстия 300мкм. Для оценки давления внутри ячейки использовался метод, основанный на явлении флуоресценции рубина, точность которого составляет ±0.05 ГПа [209, 210]. Данные монокристальной рентгеновской дифракции были получены с использованием лабораторного дифрактометра Oxford Diffraction Gemini R Ultra (Mo K_α излучение (λ=0.71073 Å), к-геометрия, CCD детектор, графитовый монохроматор). Первичная обработка данных выполнялось в программе CrysAlisPro [201], решение и уточнение кристаллических структур с использованием оболочки X-STEP32 [199] (решение структуры прямым методом при помощи SHELXS97 [201], уточнение - в SHELXL97 [201]). Учёт поглощения рентгеновского излучения алмазами ячейки проводился в программе ABSORB 7 [211].

2.3.5. ИК-спектроскопия

Порошкообразные образцы были исследованы при помощи ИК фурье спектрометра DigiLab Excalibur 3100, Varian. Спектры неполного внутреннего отражения (НПВО) были записаны в диапазоне 4000-600 $см^{-1}$ с разрешением 2 $см^{-1}$ на приставке MIRacle ATR, Pike. Порошки использовались без какой-либо предварительной пробоподготовки (прессования в таблетки или приготовления суспензий).

2.3.6. Измерение pH растворов

В экспериментах по кристаллизации осуществлялся контроль pH растворов (свежеприготовленных и после выпадения кристаллов) при помощи pH-метра Metler Toledo Seven Go с электродом InLab413 SG IP67 (предел допускаемых значений абсолютной

погрешности комплекта прибора в процессе эксплуатации - 0,10 pH).

2.3.7. Поляризационная микроскопия

Микрофотографии кристаллов в поляризованном свете были получены при помощи поляризационного микроскопа ПОЛАМ Л-213М.

Глава 3

Исследование кристаллизации глицина в присутствии карбоновых кислот

В настоящее время в области исследования полиморфизма и образования молекулярных смешанных кристаллов распространён метод «скрининга по компонентам», в ходе которого одно соединение пытаются со-кристаллизовать с рядом веществ, имеющих сходную структуру. Гораздо меньшее количество работ посвящено выявлению влияния условий кристаллизации на конечный продукт. В настоящей работе основным подходом к изучению полиморфизма и процессов образования со-кристаллов является именно варьирование метода кристаллизации и определение зависимости её исхода от условий процесса синтеза.

3.1. Влияние карбоновых кислот на процесс кристаллизации полиморфных модификаций глицина

3.1.1. Кристаллизация медленным испарением

В ходе предварительной экспериментальной работы была выявлена способность влияния определённых карбоновых кислот на кристаллизацию полиморфных модификаций глицина в водных растворах. Детальное исследование данного процесса показало, что небольшие добавки большинства избранных карбоновых кислот (Таблица 3) к водному раствору глицина вызывают кристаллизацию γ-полиморфной модификации глицина (тогда как при стандартных условиях из чистого водного раствора образуется α-модификация). Для большинства кислот подобный эффект наблюдался при концентрации 1-40 мол.%. Этому правилу не подчиняется влияние добавок глутаровой и ортофталевой кислот, которые во всём диапазоне концентраций не вызывали образование γ-полиморфной модификации (в результате формировались кристаллы α-формы). Сравнение констант диссоциации использованных карбоновых кислот не выявило особого отличия для глутаровой и ортофталевой кислот (Таблица 3). Измерение pH свежеприготовленных растворов не показало значительных различий для добавок выбранных кислот: в большинстве случаев при pH>4 кристаллизовалась смесь α- и γ-форм глицина, тогда как при pH<4 образовывалась γ-модификация. Для проверки гипотезы о влиянии pH раствора на процесс кристаллизации глицина были также использованы добавки соляной кислоты. Результаты данных экспериментов подтверждают то, что кислотная среда способствует кристаллизации γ-полиморфа глицина, и, таким образом, природа особенного влияния глутаровой и ортофталевой кислот на полиморфизм глицина пока остаётся неясной.

Таблица 3. Карбоновые кислоты, использованные в качестве добавок и их физико-химические константы [212]. [а] Верхний индекс указывает температуру (в ^{0}C), при которой проводилось измерение растворимости, [б] Данные взяты с URL: http://www.scbt.com/datasheet-218650-l—malic-acid-.html, [в] Температура разложения, [г] Данные взяты с URL: http://en.wikipedia.org/wiki/Phthalic_acid и URL: http://actrav.itcilo.org/actrav-english/telearn/osh/ic/88993.htm

Название	Структурная формула	Мол. масса, г/моль	Тпл, ^{0}C	Растворимость[а], г/100мл H_2O	pKa
Уксусная кислота (этановая)	CH_3COOH	60,1	16,6	∞	4,76
Щавелевая кислота (этандиовая)	HOOC—COOH	90	189	$9{,}5^{15}$ (120^{90})	1,25; 3,67 (4,25)
Дигидрат щавелевой кислоты[б]	$HOOC-COOH \cdot 2H_2O$	126,1	104-106	$14{,}3^{20}$	1,25; 3,67 (4,25)
Малоновая кислота (пропандиовая)	HOOC COOH	104	135[в]	$73{,}5^{20}$ ($92{,}6^{50}$)	2,85; 5,70
Янтарная кислота (бутандиовая)	HOOC COOH	118,1	188	$6{,}8^{20}$ (121^{100})	4,21; 5,72
Глутаровая кислота (пентандиовая)	HOOC COOH	132,1	99	64^{20}	4,35; 5,40
Малеиновая кислота (цис-этендикарбоновая)	HOOC COOH H H	116,1	139-140	$78{,}8^{25}$ ($392^{97,5}$)	1,97; 6,24
L-яблочная кислота (L-2-гидроксибутановая)	COOH HO H COOH	134,1	100	$36{,}3^{20}$ [б]	3,46; 5,10
Ортофталевая кислота (бензол-1,2-дикарбоновая кислота)[г]	COOH COOH	166,1	210-211[в]	$0{,}6^{20}$	2,89; 5,51

3.1.2. Механохимическая кристаллизация

С целью проверки эффекта влияния выбранных карбоновых кислот на кристаллизацию различных полиморфных модификаций глицина был также использован метод совместной механической обработки двух компонентов. Эксперименты проводились в вибрационной мельнице Spex-8000 с отбором проб для анализа методом порошковой рентгеновской дифракции. Использование механического активатора позволяет достигать особенных условий в процессе кристаллизации, которые отличны от тех, что наблюдаются в растворе. В результате экспериментов было показано, что те же самые кислоты, которые вызывали полиморфный переход α-модификации глицина в γ-форму в водном растворе, также инициировали это превращение при совместной механической обработке сухих смесей. Скорость накопления γ-

глицина зависела от добавляемой карбоновой кислоты (количество кислоты во всех экспериментах соответствовало 5 мол.%). Степень воздействия кислот на переход α→γ после 20 минут циклической обработки убывала в следующем ряду L-яблочная > малеиновая > щавелевая (дигидрат) > малоновая = янтарная кислота. Глутаровая и ортофталевая кислоты по-прежнему не способствовали данному превращению (α→γ), как и в случае кристаллизации медленным испарением. Накопление γ-формы глицина в присутствии малоновой и янтарной кислот сопровождалось наличием индукционного периода в начальный момент времени (приблизительно 20 минут). После 60 минут дискретной обработки (эксперимент проводился с отбором проб для анализа каждые 6, 18, 30, 42 и 60 минут механической обработки) эффективность воздействия выбранных карбоновых кислот на данный полиморфный переход изменилась: L-яблочная = янтарная > малеиновая = малоновая >щавелевая кислота (дигидрат) (Рисунок 9). Кинетика накопления γ-полиморфной модификации коррелирует с динамикой убыли α-формы, что подтверждает отсутствие промежуточной аморфной фазы в данной системе (Рисунок 9). Стоит отметить, что механическая обработка отдельных компонентов в указанных условиях не приводила к каким-либо превращениям.

Среди возможных механизмов протекания полиморфного превращения в отсутствии жидкой фазы можно выделить гипотезу о наличии эвтектического плавления на границе контакта глицин-карбоновая кислота, предположение о присутствии промежуточной пластичной аморфной фазы вещества (в момент удара) либо о протекании реакции в среде атмосферной влаги.

С целью определения факторов, которые влияют на длительность индукционного периода в случае добавки 5 мольных процентов малоновой кислоты, были проведены дополнительные эксперименты: (i) мехобработка с предварительно активированным компонентом, (ii) мехобработка с увеличением времени первого пробоотбора и (iii) механическая обработка смеси после предварительного хранения.

В первой серии экспериментов, предварительно мехобработанный компонент (малоновая кислота или α-глицин) был введён в рассматриваемую реакцию. Мехактивация отдельных компонентов проводилась в режиме 6-18-30, то есть остановка процесса измельчения для перемешивания вещества в барабанах мельницы осуществлялась после 6, 18 и 30 минут обработки, соответственно. После введения в реакцию мехактивированного компонента (как в случае использования предварительно обработанного α-глицина, так и в случае малоновой кислоты) наблюдалось смещение индукционного периода полиморфного превращения α-модификации глицина в γ-форму таким образом, что переход начинал происходить раньше (Рисунок 10, а). Можно предположить, что предварительная обработка компонента приводит к созданию дополнительных дефектов кристаллической структуры, что увеличивает его

реакционную способность. Кроме того уменьшение размера частиц сказывается на увеличении площади контакта между ними, что также может приводить к увеличению скорости полиморфного превращения.

Во второй серии экспериментов по выявлению природы индукционного периода было увеличено время первого пробоотбора в два раза (с 6 до 12 минут). Подобная схема проведения опыта приводила к более сильному разогреву реакционной смеси, вследствие увеличения времени непрерывной механической обработки. В результате было показано, что полиморфное превращение начиналось раньше, однако данное смещение кинетической кривой накопления γ-глицина имело менее выраженный характер, чем при предварительной активации отдельных компонентов (Рисунок 10, б). Таким образом, можно заключить, что температурный фактор также играет важную роль, и разогрев смеси приводит к уменьшению времени начала перехода α→γ.

В третьей серии экспериментов смесь α-глицина и 5 мольных процентов малоновой кислоты хранили при комнатных условиях (относительная влажность 55%, температура 20-22 ^{0}C) на протяжении 45 дней, после чего подвергали механической обработке с отбором проб для анализа (Рисунок 10, в). В данном случае наблюдается наиболее сильное смещение кривой кинетики накопления γ-формы глицина. Более 60 % γ-глицина в данном эксперименте образовалось уже после 18 минут механической обработки. Подобный результат свидетельствует о том, что при хранении смеси реагентов в указанных условиях происходит образование мельчайших зародышей γ-полиморфной модификации глицина (несмотря на то, что рентгенофазовый анализ смеси α-глицина и малоновой кислоты до механической обработки не обнаруживает присутствия частиц γ-глицина), которые, в условиях механической нагрузки и интенсивного перемешивания, быстро растут.

Проведённые эксперименты показывают значимость влияния таких факторов, как температура, размер частиц и время контакта между ними, а также дефектность структуры исходных реагентов на процессы зародышеобразования в условиях механической нагрузки. При помощи контроля данных параметров возможно значительное уменьшение времени полного полиморфного превращения в рассматриваемой системе.

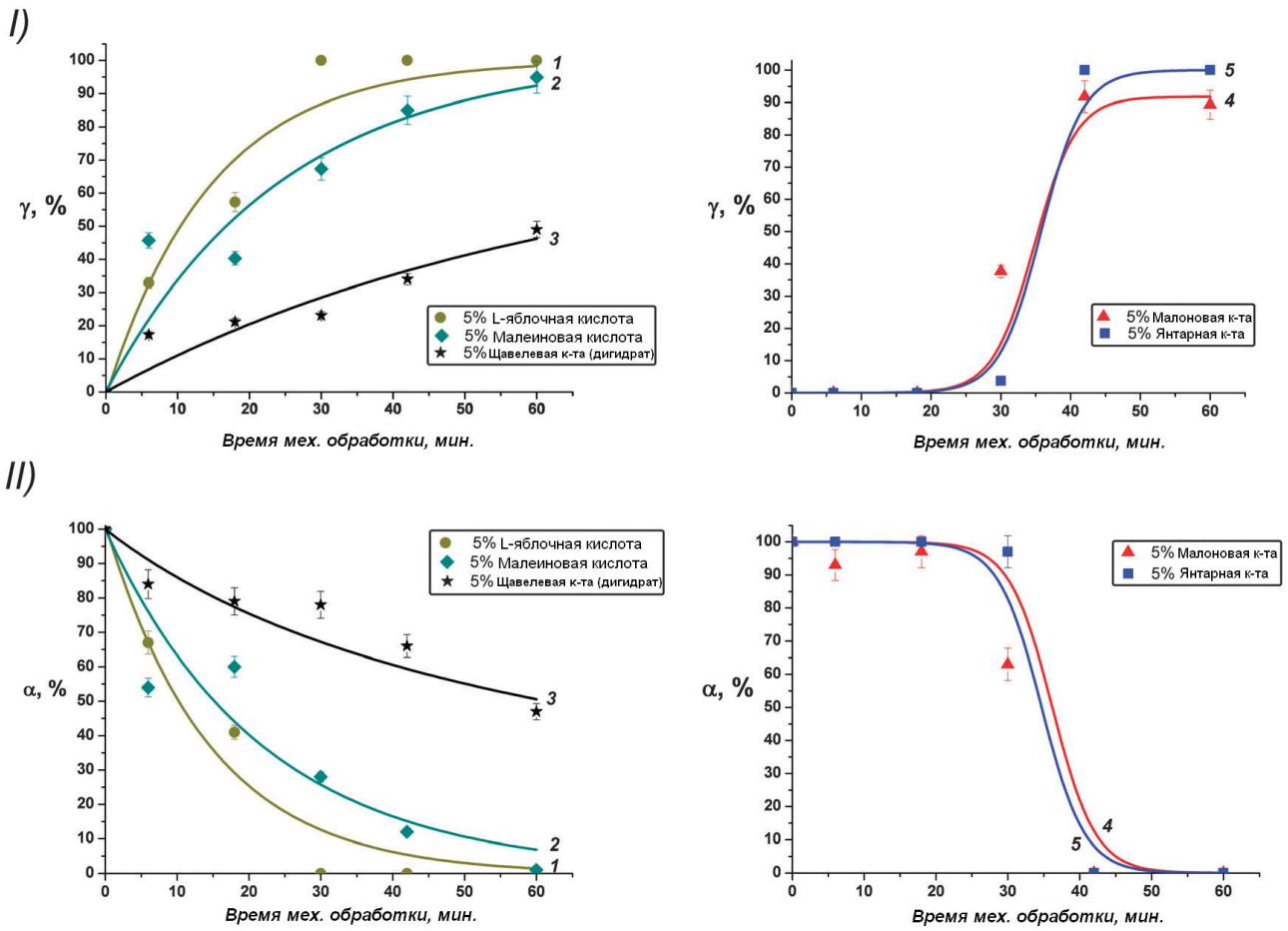


Рисунок 9. Кинетика накопления γ-полиморфной модификации глицина и убыли α-форма в экспериментах по совместной механической обработке α-глицина с карбоновыми кислотами

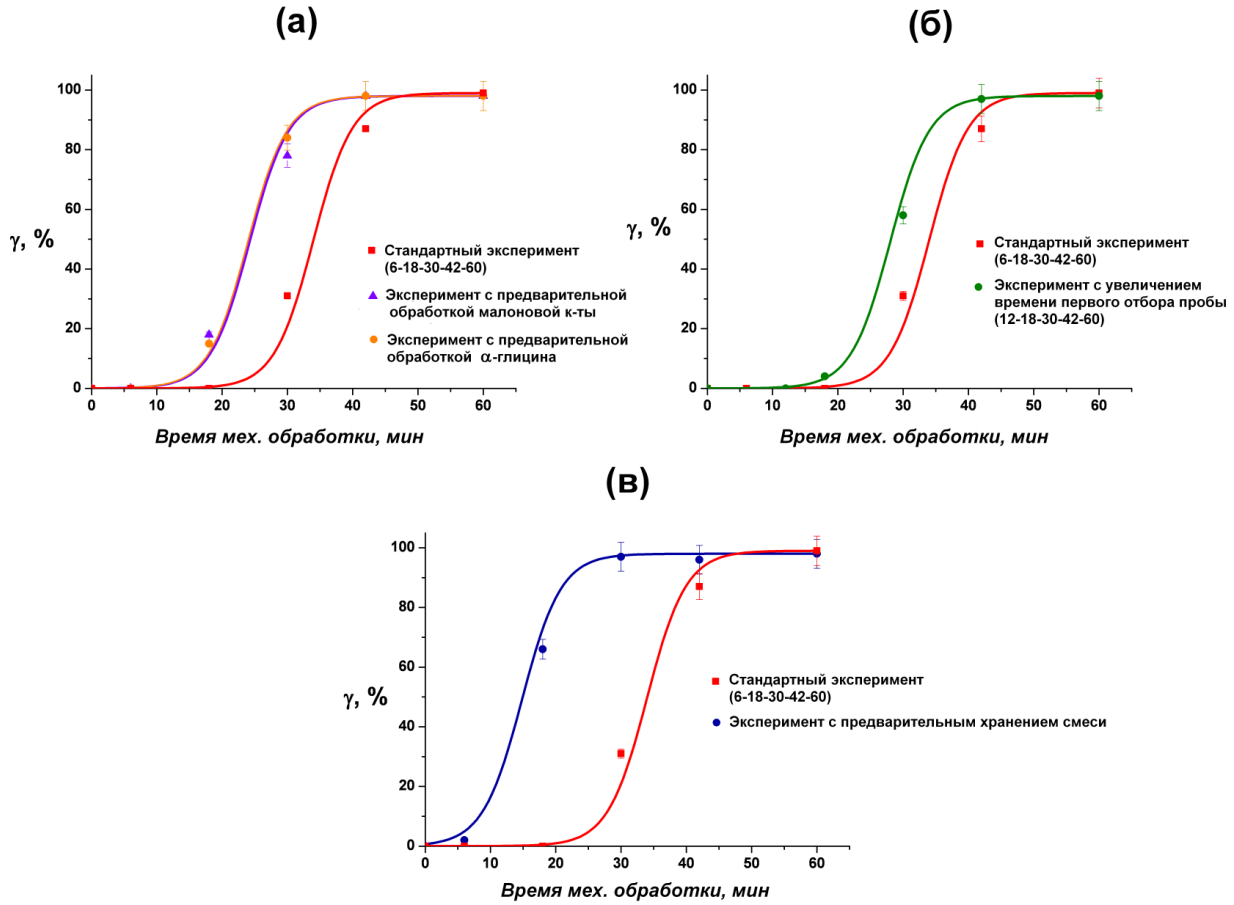


Рисунок 10. Варьирование условий механической обработки в системе «α-глицин-малоновая кислота». Показано изменение индукционного периода кинетика накопления γ-формы глицина. Условные обозначения «6-18-30-42-60» и «12-18-30-42-60» указывают на время отбора пробы. Добавка малоновой кислоты по всех экспериментах соответствовала 5 мольным процентам

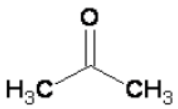
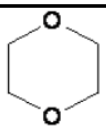
3.1.3. Кристаллизация быстрым осаждением

Одной из модификаций метода кристаллизации из раствора является кристаллизация при помощи быстрого осаждения. Для этой цели, как правило, используют какой-либо органический растворитель, в котором плохо растворяется целевое вещество. Благодаря увеличению скорости зародышеобразования и роста кристаллов, в данных условиях возможно формирование метастабильных и/или нестабильных форм исследуемого соединения. Так, с одной стороны, в случае быстрой кристаллизации глицина, как было показано ранее, возможно образование нестабильной β-модификации (вероятно, вследствие быстроты процесса зародышеобразования) [213, 214, 215, 217, 218]. С другой стороны, при использовании кристаллизации медленным испарением водных растворов с добавлением кислоты наблюдается образование термодинамически стабильной γ-формы глицина (см. 3.1.1. «Кристаллизация

медленным испарением») (в данном случае кислота может влиять как на стадию зародышеобразования, так и на процесс роста кристалла). Использование метода осаждения глицина из кислотных растворов, по моим сведениям, ни разу не применялось для изучения процесса кристаллизации в данной системе, однако подобные опыты позволяют получить дополнительную информацию об изучаемом явлении. Основной идеей поставленных экспериментов было сопоставление результатов кристаллизации глицина методом медленного испарения и быстрого осаждения из кислотных растворов.

С целью сравнения влияния различных карбоновых кислот на полиморфизм глицина при «быстрой» кристаллизации, осаждение проводилось как в присутствии малой добавки кислоты (5 мол.%), так и из чистого водного раствора. В качестве растворителей использовались протонные и апротонные жидкости с разными показателями диэлектрической проницаемости: ацетон, этанол, тетрагидрофуран (ТГФ) и 1,4-диоксан. Растворимость глицина в указанных жидкостях крайне низка, поэтому при добавлении их к водному раствору глицина наблюдается быстрое осаждение, причём скорость образования кристаллической фазы убывает в следующем ряду: ацетон = этанол > 1.4-диоксан > ТГФ (что, вероятно, связано как с различиями значений растворимости глицина, так и со скоростями смешиваемости выбранных растворителей с водой). Очевидно, что скорость осаждения глицина не коррелирует со значением вязкости выбранных растворителей (Таблица 4).

Таблица 4. Органические жидкости использованные в экспериментах по быстрому осаждению глицина из кислотных растворов [219]. * - Данные с URL: http://en.wikipedia.org/wiki/Tetrahydrofuran

Растворитель	Химическая формула	Вязкость, мПа·с (при 25^{0}C)
Ацетон (2-пропанон)		0,306
Этанол		1,074
Тетрагидрофуран (тетраметиленоксид)		0.48*
1,4-диоксан (диэтилендиоксид)		1,177

Результаты первой серии экспериментов показаны на Рисунке 11.

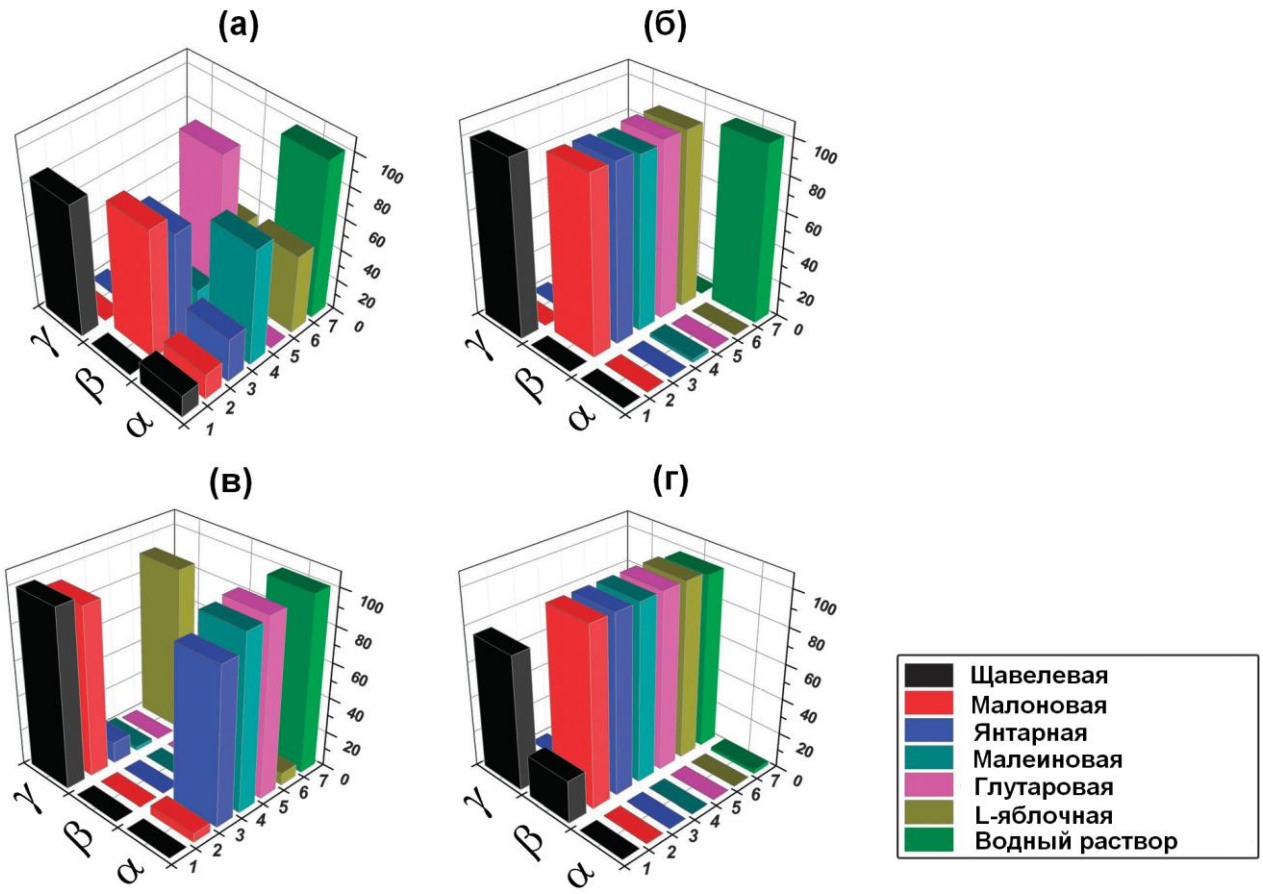


Рисунок 11. Результаты экспериментов по быстрому осаждению глицина из водных растворов, содержащих добавки 5 мольных процентов различных карбоновых кислот (1 — щавелевая; 2 — малоновая; 3 - янтарная; 4 — малеиновая; 5 — глутаровая; 6 — L-яблочная; 7 — без добавления кислоты) при помощи органических растворителей: (а) — ацетон; (б) — этанол; (в) — тетрагидрофуран; (г) — 1,4-диоксан

Дальнейшие попытки воспроизвести полученные результаты показали, что в целом добавка большинства карбоновых кислот благоприятствует кристаллизации β-полиморфной модификации глицина (подобно тому, как добавление уксусной кислоты способствует образованию β-фазы при осаждении ацетоном и этанолом [193, 213]). Исключением из этого правила являлась щавелевая кислота, влияние которой способствовало образованию γ-глицина, независимо от используемого растворителя (что совпадает с результатом, наблюдаемым при использовании медленного испарения из водных растворов (см. 3.1.1. «Кристаллизация медленным испарением»)). Вероятно, что в указанных случаях наблюдается конкуренция между процессами зародышеобразования и роста кристаллов: быстрое осаждение при высоких значениях pH увеличивает скорость образования зародышей β-формы, тогда как скорость рост кристалла в кислотных условиях наиболее высокая в случае γ-полиморфной модификации. Осаждение растворов, содержащих добавку глутаровой кислоты, никогда не вызывало

кристаллизацию γ-формы глицина, что полностью согласуется с результатами экспериментов по кристаллизации медленным испарением и при совместной механической обработке (см. выше). При использовании растворов с добавкой малоновой кислоты наблюдалась случайная кристаллизация β- и γ-формы глицина. В данном эксперименте, вероятно, сочетание эффектов кислотности раствора и быстроты высаливания примерно в равной степени влияет на процесс получения полиморфных модификаций глицина таким образом, что исход кристаллизации определяется мельчайшими флуктуациями среды и/или присутствием в атмосфере мельчайших частиц - затравок полиморфов глицина.

Быстрое осаждение глицина из чистого водного раствора с применением ацетона, этанола и ТГФ дало чистую α-полиморфную модификацию, тогда как использование 1,4-диоксана привело к кристаллизации β-глицина (причины этого в настоящее время остаются непонятными). Образование β-глицина при использовании методов «быстрой» кристаллизации часто наблюдается и широко описано в литературе [213, 214, 215, 217, 218].

Для того чтобы определить относительный вклад влияния скоростей зародышеобразования и скорости роста кристаллов на конечный полиморфный состав продукта, были также проведены эксперименты по быстрому осаждению глицина из кислотных растворов с предварительным введением кристаллов-затравок в систему. Изучаемые системы были выбраны таким образом, чтобы продуктом кристаллизации была какая-либо одна форма глицина (Рисунок 12). В качестве кристаллов-затравок использовались α- и γ-формы глицина как наиболее стабильные в водном растворе. Помимо экспериментов по осаждению глицина из растворов с добавками кислот (системы (б)-1 и (в)-1, в случае щавелевой кислоты, и (б)-2, в случае малоновой кислоты), осаждение также проводилось из чистых водных растворов (системы (а)-7, (б)-7, (в)-7 и (г)-7). Результаты представлены на рисунке 12.

Рисунок 12. Результаты экспериментов по быстрому осаждению глицина из растворов с добавлением кристаллов-затравок. * - номер системы в соответствие с рисунком 11

По итогам проведённых экспериментов можно заключить, что при кристаллизации β-формы глицина решающее значение в процессе образования данной полиморфной модификации является присутствие в растворе зародышей β-фазы (относительная скорость зародышеобразования). В случае кристаллизации α- и γ-глицина определяющим является скорость роста кристаллов, а введение в раствор кристаллов - затравок конкурирующих фаз не может в полной мере направить процесс в желаемую сторону.

3.1.4. Высокотемпературная распылительная сушка

Заключительным методом кристаллизации, который был применён к системе «глицин-карбоновая кислота» для исследования влияния малой добавки на полиморфизм глицина была высокотемпературная распылительная сушка. При использовании данного метода также можно говорить об увеличении скоростей зародышеобразования и роста кристаллитов (по сравнению с кристаллизацией медленным испарением), как и при кристаллизации быстрым осаждением (см. 3.1.3). Однако важным отличием данного процесса является высокая температура, при которой проходит кристаллизация вещества. Результаты в виде гистограммы распределения полиморфных модификаций глицина в продукте представлены на рисунке 13.

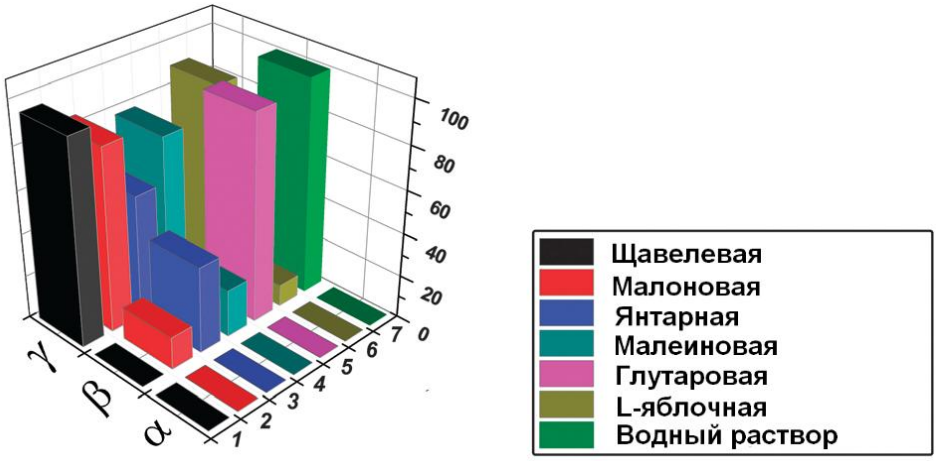


Рисунок 13. Результаты высокотемпературной распылительной сушки водных растворов глицина, содержащих добавки 5 мольных процентов различных карбоновых кислот (1 — щавелевая; 2 — малоновая; 3 - янтарная; 4 — малеиновая; 5 — глутаровая; 6 — L-яблочная; 7 — без добавления кислоты)

Распылительная сушка водного раствора глицина привела к получению чистой β-полиморфной модификации глицина (что согласуется с литературными данными [216]). При распылении кислотных растворов глицина доминирующей фазой выступала γ-форма глицина (аналогия с результатами экспериментов по медленному испарению растворов) во всех случаях кроме растворов с добавкой глутаровой кислоты, где основным продуктом была β-модификация глицина с небольшой примесью других полиморфов (также большое количество β-глицина было обнаружено в продукте распыления раствора, содержащего добавку янтарной кислоты) (Рисунок 13).

Несмотря на то, что распыление раствора проводится при высокой температуре (105 ^{0}C), ни в одном из экспериментов в составе продукта не наблюдается присутствия α-формы глицина, которая является термодинамически более стабильной при повышении температуры [102]. Наоборот, во всех экспериментах образуются исключительно β- и γ-полиморфные модификации, которые нестабильны при нагревании и (особенно, в случае β-формы) в присутствии воды. Полученные данные об образовании смесей β- и γ-форм глицина говорят о конкуренции между кинетически контролируемой кристаллизацией β-глицина и формированием γ-полиморфа при низких значениях pH среды. Варьирование параметров процесса распылительной сушки, таких как скорость потока раствора, температура распыления и концентрация раствор помогает создать благоприятные условия для кристаллизации требуемой полиморфной модификации.

3.2. Кристаллизация молекулярных солей и смешанных кристаллов глицина с карбоновыми кислотами и исследование их свойств

3.2.1 Изучение влияния условий кристаллизации на процесс получения молекулярных солей и смешанных кристаллов глицина

Ранее в литературе была показана способность глицина образовывать молекулярные соли и смешанные кристаллы с рядом карбоновых кислот. При помощи метода медленного испарения водных растворов были получены две полиморфные модификации кислого оксалата глициния [17, 220], оксалат бис-глициния [221], кислый малеат глициния [222], моногидрат кислого фумарата бис-глициния [223], кислый малонат глициния [18], смешанные кристаллы глицина с глутаровой [18, 23], DL-винной [24] и ортофталевой кислотами [25].

С целью исследования влияния условий кристаллизации на результат образования некоторых двухкомпонентных кристаллов глицина были выбраны несколько альтернативных методов синтеза, которые широко применяются при работе с молекулярными веществами: механическая обработка, высокотемпературная распылительная сушка и метод быстрого осаждения из водного раствора. Во всех случаях использовались смеси (растворы) стехиометрического состава. Механическая обработка проводилась с использованием α- и γ-модификаций глицина. Список карбоновых кислот был ограничен щавелевой, малоновой, малеиновой и глутаровой кислотами.

В целом результаты экспериментов по медленному испарению водных растворов хорошо согласуются с итогами механической обработки стехиометрических смесей α-глицина с карбоновыми кислотами и высокотемпературной распылительной сушкой (Таблица 5). Однако в случае системы «глицин-щавелевая кислота» исход эксперимента зависел от используемого метода кристаллизации.

Таблица 5. Результаты кристаллизации молекулярных солей и смешанных кристаллов глицина различными методами

Карбоновая кислота	Мол. отношение (глицин-карбоновая к-та)	Медленное испарение	Совместная механическая обработка	Высокотемпературная распылительная сушка
Щавелевая (дигидрат)	1:1	Кислый оксалат глициния (форма I)	Кислый оксалат глициния (форма I) + оксалат бис-глициния	Кислый оксалат глициния (форма II)
	2:1	Оксалат бис-глициния	Оксалат бис-глициния	Оксалат бис-глициния
Малоновая	1:1	Кислый малонат глициния	Кислый малонат глициния	Кислый малонат глициния
Малеиновая	1:1	Кислый малеат глициния	Кислый малеат глициния	Кислый малеат глициния
Глутаровая	1:1	Со-кристалл глицина с глутаровой кислотой	Со-кристалл глицина с глутаровой кислотой	Со-кристалл глицина с глутаровой кислотой

Механическая обработка глицина со щавелевой кислотой в эквимолярном соотношении привела к образованию смеси оксалата бис-глициния и формы I кислого оксалата глициния (Таблица 5). Присутствие в составе продукта фазы оксалата бис-глициния можно объяснить тем, что реакция между компонентами при выбранных условиях происходит не до конца (поскольку ранее было показано, что оксалат бис-глициния является промежуточным соединением в реакции получения формы I кислого оксалата глициния [142]). Стоит отметить, что результат механохимической обработки смесей не зависел от того, какая полиморфная модификация использовалась в качестве исходного компонента (α или γ).

В эксперименте по высокотемпературной распылительной сушке в данной системе была получена II полиморфная модификация кислого оксалата глициния, тогда как при испарении водного раствора наблюдается образование полиморфа I (Таблица 5). Сравнение кристаллических структур двух форм кислого оксалата глициния показывает, что независимая часть элементарной ячейки II полиморфной модификации содержит в два раза больше молекул, чем в случае I формы. Соответственно, объёмы элементарных ячеек также отличаются примерно в два раза (661,30Å^3 для I формы против 1300.67Å^3 для II). В расчете на одну молекулу бóльшую плотность имеет модификация II. Таким образом, структура II формы содержит большее число симметрически независимых молекул в элементарной ячейке, что говорит о «меньшей упорядоченности» упаковки (хотя обе полиморфные модификации имеют одинаковую ПГС — $P2_1/c$). Вероятно, высокая скорость процесса распылительной сушки не способствует кристаллизации «более организованной» структуры I полиморфной модификации кислого оксалата глициния. Расчёт плотности структур двух полиморфов на основании рентгеноструктурных данных даёт значения $1{,}658 \cdot 10^3$ и $1{,}686 \cdot 10^3$ кг/м^3 для I и II форм, что предполагало бы бóльшую термодинамическую стабильность II, согласно «правилу плотностей» для структур молекулярных кристаллов с преобладанием Ван-дер-Ваальсовых взаимодействий [1], если бы в структуре не было водородных связей. В действительности, во

всех проведённых экспериментах при кристаллизации из водных растворов методом медленного испарения образуется не II, а I форма, тогда как при использовании экстремального воздействия в виде высокотемпературной распылительной сушки удаётся получить II полиморфную модификацию. Указанные данные говорят об обратной последовательности термодинамической стабильности двух форм кислого оксалата глициния при комнатной температуре (хотя для окончательного ответа, вероятно, требуются ДСК эксперименты в сочетании с исследованием теплот растворения двух форм в идентичных условиях, провести которые мы не имели возможности). Очевидно, менее плотная модификация I более выгодна за счет образования водородных связей. Формирование энергетически выгодной сетки водородных связей в структуре I полиморфной модификации приводит к образованию дополнительных пустот, что сказывается на уменьшении плотности упаковки [89]. Аналогичные явления нередко наблюдаются для молекулярных кристаллов, например, для воды, которая имеет в кристалле меньшую плотность, чем в жидком состоянии [224], или в полиморфных модификациях парацетамола [225].

Анализ межмолекулярных взаимодействий был сделан с точки зрения наличия протяжённых мотивов в двух структурах. Так, при рассмотрении взаимодействий между катионами глицина следует отметить формирование спиралеобразных цепочек в структуре I формы, которые распространяются параллельно оси b элементарной ячейки, тогда как во II полиморфной модификации катионы глицина образуют конечные фрагменты, выступающие в роли связующего звена между цепочками анионов щавелевой кислоты, что, тем самым, формирует 3D каркас водородных связей (Рисунок 14). Цепочки анионов щавелевой кислоты, которые образуются в обеих структурах, имеют различную геометрию: в случае I формы кислого оксалата глициния анионы расположены в одной плоскости (параллельно оси b), тогда как во II полиморфной модификации цепи анионов щавелевой кислоты имеют волнообразную форму (Рисунок 15) [17].

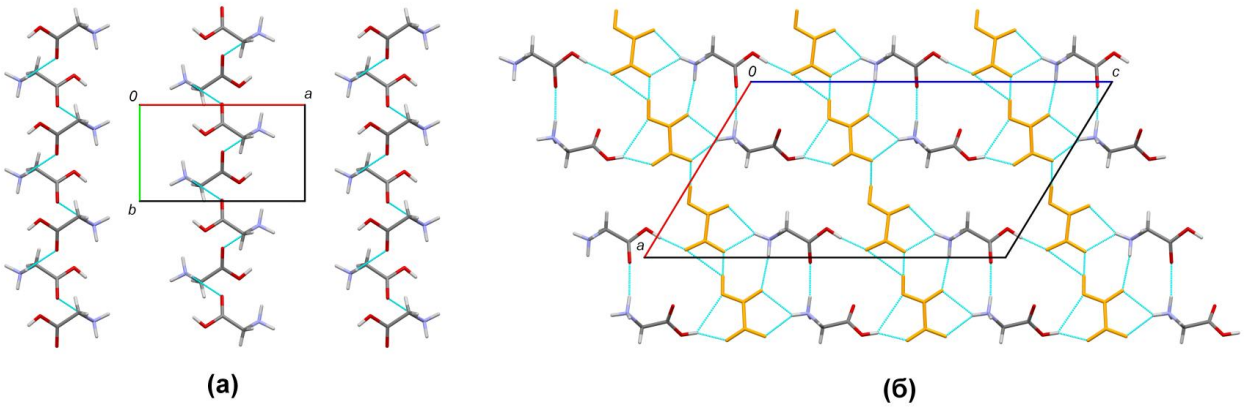


Рисунок 14. Сопоставление структурных мотивов, которые формируют катионы глицина в I (а) и II (б) полиморфных модификациях кислого оксалата глициния. Анионы щавелевой кислоты в структуре II формы (б) выделены оранжевым цветом

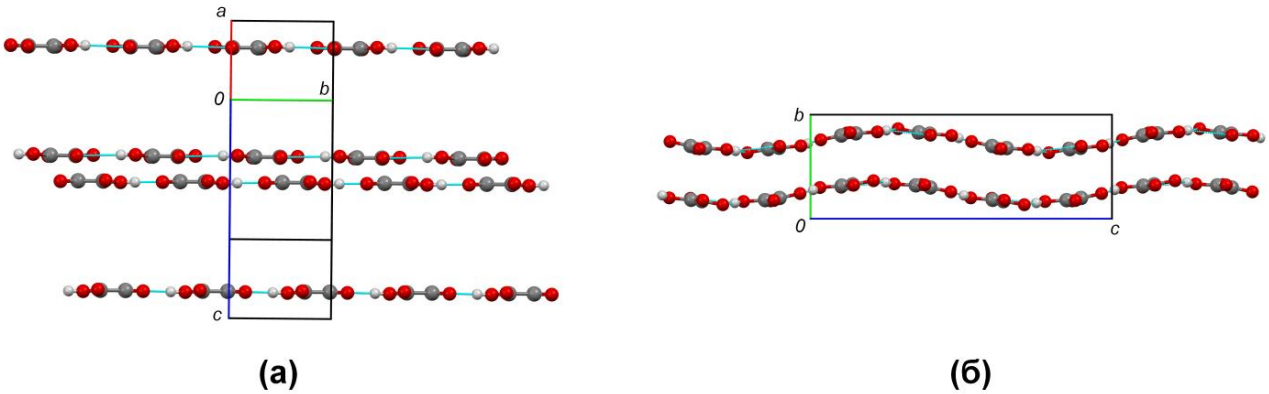


Рисунок 15. Сравнение геометрии цепочек анионов щавелевой кислоты в структурах I (а) и II (б) полиморфной модификации кислого оксалата глициния

Распылительная сушка раствора глицина с малоновой кислотой привела к получению аморфного вещества, которое затем кристаллизовалось в кислый малонат глициния при хранении. В этом отношении процесс кристаллизации в системе глицин-малоновая кислота выделяется из других исследованных. Причина этого остается неясной (Таблица 5).

Быстрое осаждение эквимолярных растворов проводилось с использованием ацетона и тетрагидрофурана. Поскольку характер смешивания данных растворителей с водой различен (ацетон смешивается мгновенно, тогда как ТГФ образует расслаивающуюся эмульсию), то высаливание происходит при разных скоростях. В большинстве случаев наблюдалась кристаллизация полиморфных модификаций глицина, а не солей или со-кристаллов. Только в случае эквимолярного раствора глицина со щавелевой кислотой происходило образование молекулярной соли, причём, несмотря на стехиометрию, это был оксалат бис-глициния (с примесью γ-формы глицина (см. 3.1.3. «Кристаллизация быстрым осаждением»), а не кислый оксалат глициния. Тот же самый продукт наблюдали ранее в качестве промежуточной фазы при проведении механохимической обработки в системе глицин-щавелевая кислота с мольным

соотношением компонентов 1:1 [142]. Полиморфный состав фазы продукта зависел от скорости кристаллизации: в случае быстрого осаждения наблюдалось преимущественно образование β-формы глицина, а при медленном высаливании тетрагидрофураном образовывались α- и γ-полиморфы (в присутствии глутаровой и малеиновой кислот кристаллизовалась α-форма, при добавлении малоновой кислоты — γ-форма, что полностью коррелирует с результатами экспериментов при использовании малых добавок карбоновых кислот (см. 3.1.3. «Кристаллизация быстрым осаждением»). При попытке воспроизведения результатов быстрого осаждения в составе продукта стала доминировать β-форма глицина, однако в присутствии щавелевой кислоты всегда кристаллизовалась смесь бис-оксалата глициния с примесью γ-полиморфа. Вероятно, что значительные расхождения в результатах при воспроизведении связаны со случайным неконтролируемым попаданием зародышей полиморфных модификаций глицина в ёмкость для кристаллизации. Также можно предположить, что в целом скорость зародышеобразования полиморфов глицина в данных условиях выше таковой для его молекулярных солей (вероятно вследствие большей простоты организации структуры однокомпонентного кристалла по сравнению с двухкомпонентным), что приводит к кристаллизации чистого глицина.

При сравнении структур двухкомпонентных кристаллов глицина с карбоновыми кислотами интересно отметить, что только три из них являются смешанными кристаллами, тогда как остальные представляют собой молекулярные соли (то есть, оба компонента ионизованы). Отсутствие переноса протона в структурах со-кристаллов глицина с глутаровой, DL-винной и ортофталевой кислотами при нормальных условиях позволяет предположить возможность существования и таких условий, при которых данный процесс будет наблюдаться (как это было указано в литературе ранее на примере других систем [56, 226, 227, 228]). С целью проверки указанной гипотезы был проведён ряд экспериментов по изучению кристаллических структур смешанных кристаллов глицина при варьировании внешних условий.

3.2.2. Исследование динамики изменения кристаллических структур со-кристаллов глицина с дикарбоновыми кислотами при низкой температуре и высоком давлении

До 2011 года в литературе не было упоминаний о существовании со-кристаллов глицина с карбоновыми кислотами. В 2011 году в двух исследовательских центрах независимо друг от друга был получен смешанный кристалл глицина с глутаровой кислотой, который был охарактеризован структурно и с точки зрения физико-химических свойств [18, 23]. После этого

в нашей группе была продолжена работа по изучению структуры данного со-кристалла глицина по отношению к понижению температуры и повышению давления, в результате чего был обнаружен обратимый фазовый переход первого рода, сопровождаемый изменением симметрии структуры [14, 15]. Далее в течение последующих двух лет были получены со-кристаллы глицина с ортофталевой [25] и DL-винной кислотами [24] (очевидно авторы работы ошиблись при определении типа энантиомера винной кислоты в структуре). Таким образом, в настоящее время известно 3 со-кристалла глицина, которые в отличие от его молекулярных солей, содержат глицин в виде цвиттериона, подобно тому, как он существует в водном растворе.

Два смешанных кристалла глицина относятся к моноклинной кристаллической системе и имеют одну и ту же группу симметрии (для которой при расшифровке структуры в литературе были приняты различные установки: с глутаровой кислотой — $P2_1/c$ и с DL-винной — $P2_1/n$), тогда как со-кристалл с ортофталевой кислотой кристаллизуется в ромбической системе (Pbca). Сравнение кристаллических структур указанных смешанных кристаллов глицина с точки зрения межмолекулярных контактов показывает различную организацию упаковки молекул в трёх со-кристаллах. Структура со-кристалла глицина с глутаровой кислотой содержит исключительно гетеромолекулярные контакты (то есть связывание происходит между молекулами различного типа), в то время как рассмотрение кристаллического строения со-кристаллов глицина с DL-винной и ортофталевой кислотами обнаруживает взаимодействия «глицин-глицин» и «кислота-кислота». Так, в упаковке смешанного кристалла глицина с DL-винной кислотой наблюдается формирование цепочек, состоящих только из молекул глицина или только из молекул винной кислоты (Рисунок 16). Во втором случае, каждое звено состоит из D и L энантиомеров винной кислоты, что приводит к образованию димерных цепочек (Рисунок 16, б, в). Данный факт является косвенным ответом на вопрос, почему не образуются смешанные кристаллы глицина с чистыми энантиомерами винной кислоты. Наличие пары энантиомеров является необходимым условием стабилизации структуры. Указанные цепочки объединяются за счёт водородных связей в трёхмерную сеть (Рисунок 17).

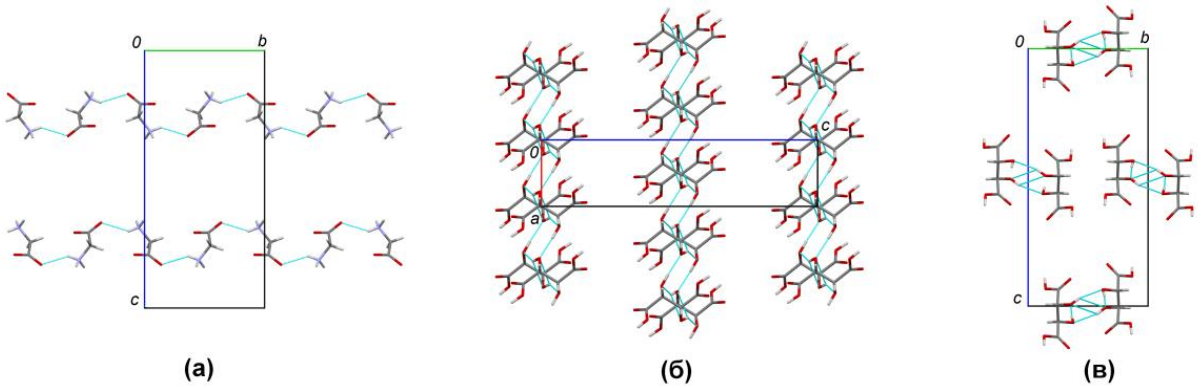


Рисунок 16. Гомомолекулярные мотивы в структуре со-кристалла глицина с DL-винной кислотой. а — цепочки цвиттерионов глицина, б — димерные цепочки молекул D и L-винной кислоты (вид вдоль направления b элементарной ячейки), в - димерные цепочки молекул D и L-винной кислоты (вид вдоль направления a элементарной ячейки)

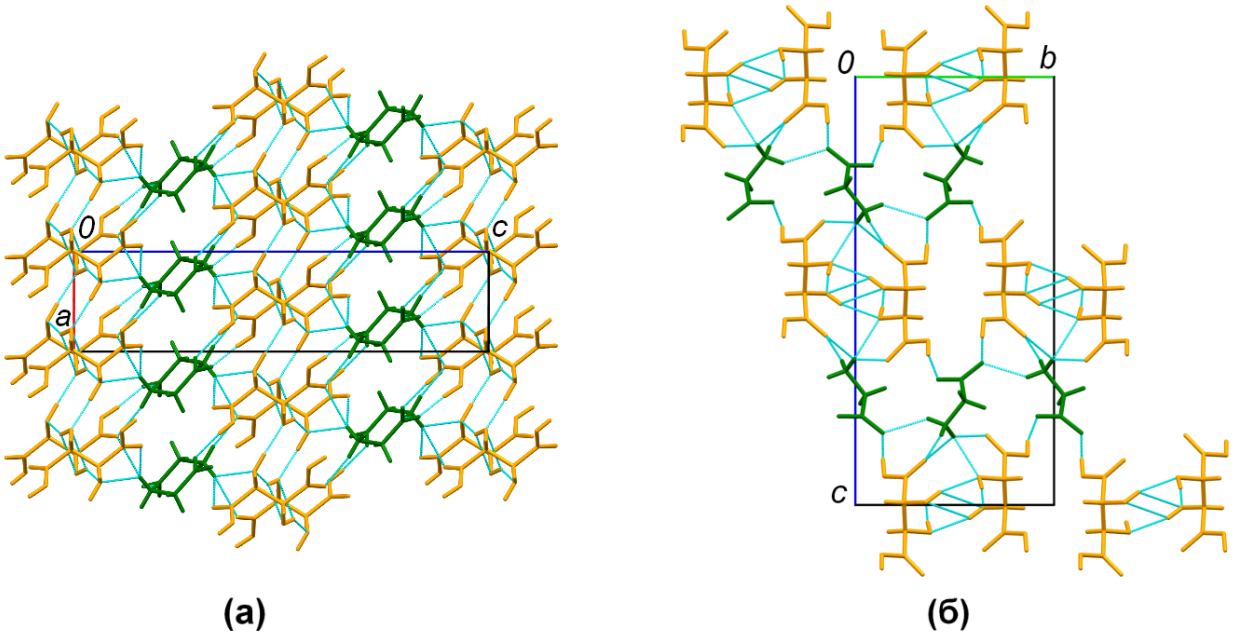


Рисунок 17. Трёхмерный каркас водородных связей с структуре со-кристалла глицина с DL-винной кислотой. а - вид вдоль направления b элементарной ячейки, б - вид вдоль направления a элементарной ячейки. Глицин обозначен зелёным цветом, винная кислота - оранжевым

Структура смешанного кристалла глицина с ортофталевой кислотой также содержит гомомолекулярные контакты: слои, образованные цвиттерионами глицина (Рисунок 18). Молекулы ортофталевой кислоты присоединяются за счёт водородных связей к цвиттерионным слоям глицина в перпендикулярном направлении, образуя тем самым гидрофобные слои в структуре, стабилизированные благодаря стекинг-взаимодействиям между ароматическими фрагментами (Рисунок 19).

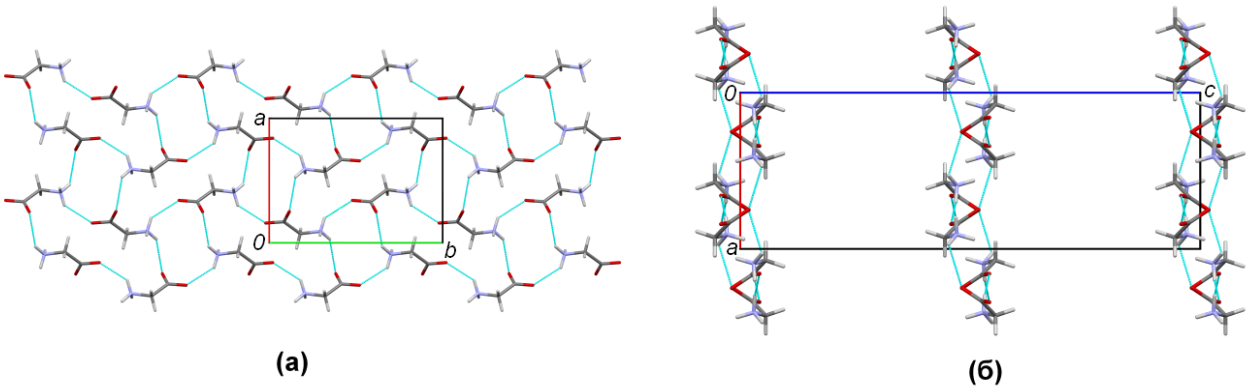


Рисунок 18. Слои цвиттерионов глицина в структуре со-кристалла глицина с ортофталевой кислотой. а - вид вдоль направления с элементарной ячейки, б - вид вдоль направления b элементарной ячейки

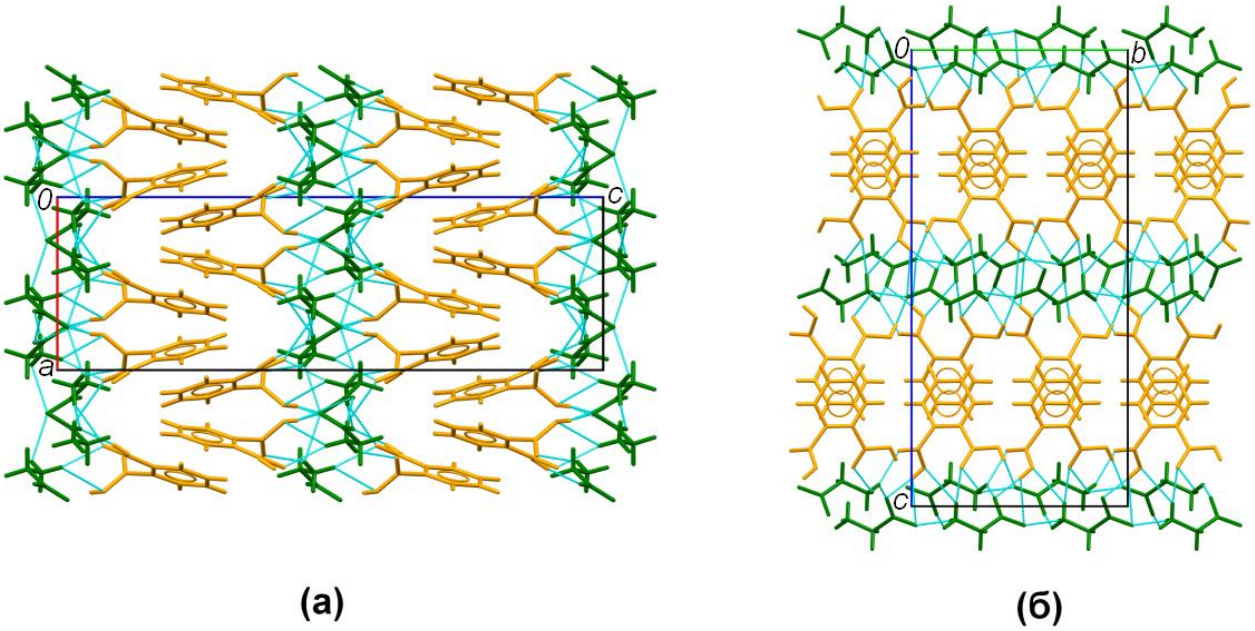


Рисунок 19. Упаковка молекул в структуре со-кристалла глицина с ортофталевой кислотой. Заметно образование слоёв ортофталевой кислоты, не содержащих водородных связей. а - вид вдоль направления b элементарной ячейки, б - вид вдоль направления а элементарной ячейки. Глицин обозначен зелёным цветом, ортофталевая кислота - оранжевым

3.2.2.1. Изучение динамики изменения кристаллической структуры и сети водородных связей в со-кристаллах глицина с DL-винной и ортофталевой кислотами при понижении температуры

Для сопоставления поведения кристаллических структур указанных смешанных кристаллов глицина при низких температурах было проведено изучение динамики изменения параметров элементарной ячейки и наиболее сильных водородных связей в структурах со-

кристаллов глицина с DL-винной и ортофталевой кислотами. По данным анализа изменения параметров элементарных ячеек и их объёмов для двух указанных со-кристаллов не было обнаружено каких-либо особенных закономерностей или фазовых переходов (в отличие от смешанного кристалла глицина с глутаровой кислотой, в котором, как было описано ранее, происходит обратимый фазовый переход первого рода [14]). Во всех случаях наблюдалось уменьшение параметров ячеек, за исключением параметра b в кристаллической структуре со-кристалла глицина с ортофталевой кислотой. Однако его увеличение было настолько незначительным, что при уменьшении параметров a и c, в итоге происходило сжатие (уменьшение полного объёма) элементарной ячейки (Рисунок 20, 21).

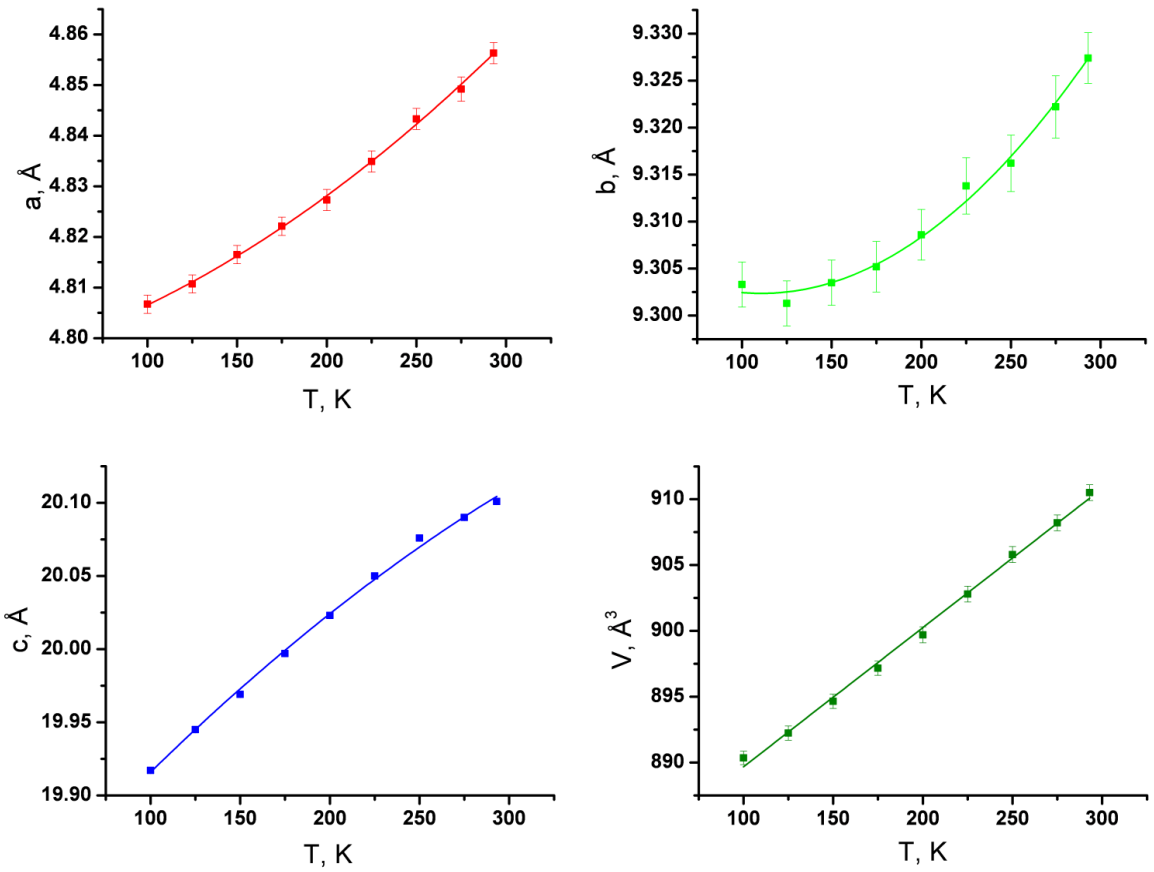


Рисунок 20. Данные изменения параметров элементарной ячейки и её объёма для смешанного кристалла глицина с DL-винной кислотой при понижении температуры

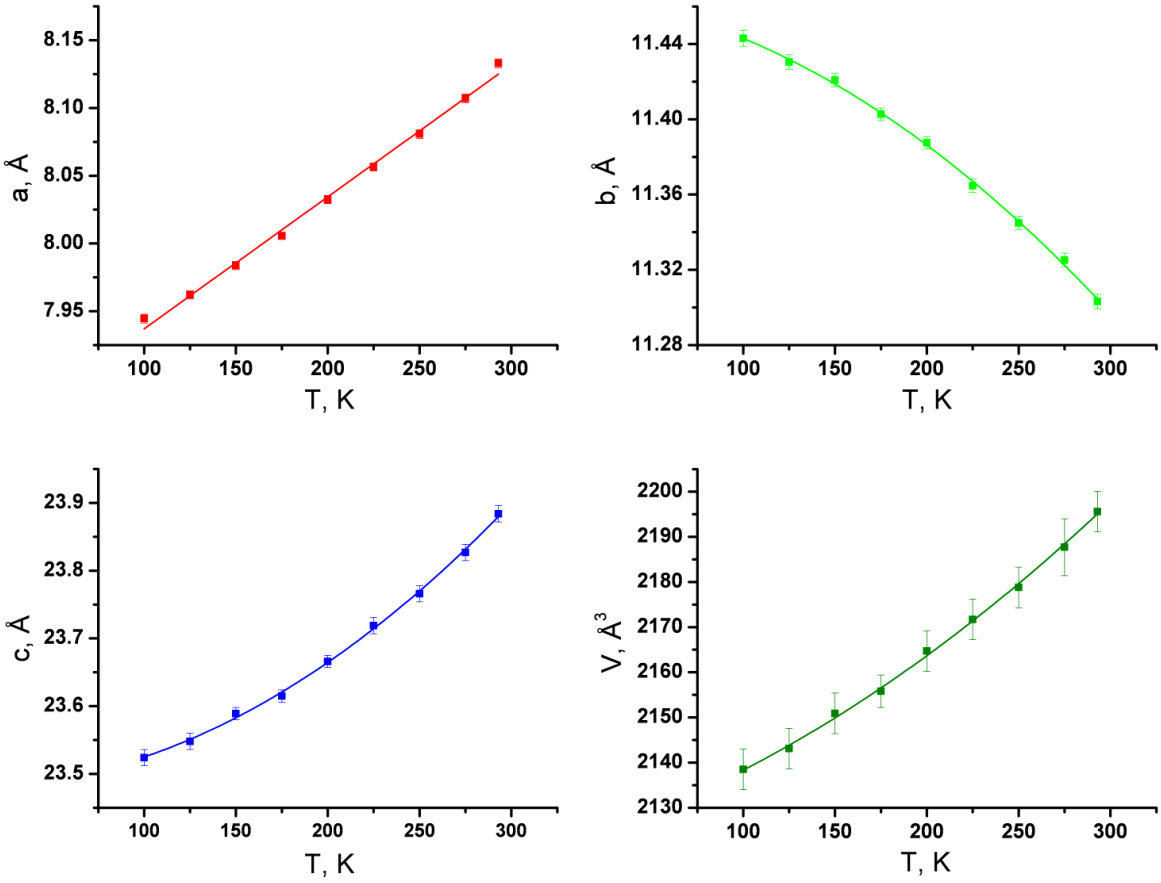


Рисунок 21. Данные изменения параметров элементарной ячейки и её объёма для смешанного кристалла глицина с ортофталевой кислотой при понижении температуры

Изучение динамики изменения длин наиболее сильных водородных связей в структуре показало то, что большинство из них укорачивается при понижении температуры. Тем не менее, можно выделить несколько водородных связей, длины которых увеличиваются при понижении температуры (связь O3-H3...O2 для смешанного кристалла глицина с DL-винной кислотой и N1-H1A...O3 для со-кристалла глицина с ортофталевой кислотой, соответственно) (Рисунок 22, 23). Однако данное растяжение в обоих случаях весьма незначительно и связано, вероятно, с кооперативным влиянием сжатия других водородных связей в структуре. Таким образом, можно заключить, что понижение температуры приводит к достаточно предсказуемым изменением в структуре исследованных со-кристаллов. Кроме того, можно отметить, что для двух указанных смешанных кристаллов глицина не наблюдается изменения цвиттерионного состояния аминокислоты при охлаждении, и перенос протона с кислотного компонента (карбоновая кислота) на основный компонент (глицин) отсутствует.

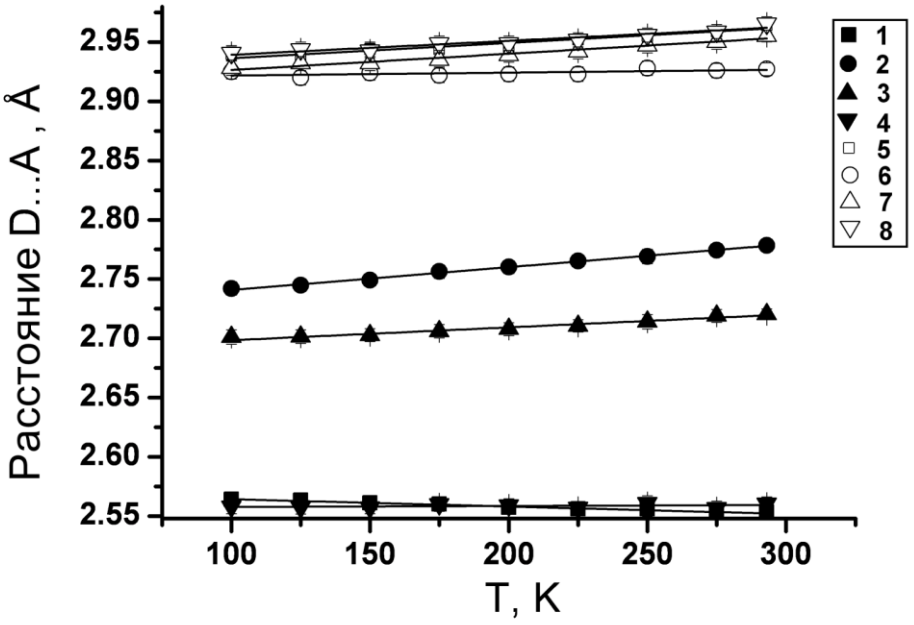


Рисунок 22. Изменение длин водородных связей в структуре смешанного кристалла глицина с DL-винной кислотой при понижении температуры Обозначения связей: 1 — O3-H3...O2 (x-1, y, z), 2 – O5-H5...O6 (-x+1, -y+2, -z+1), O6-H7...O5 (x-1, y, z), O7-H8...O1 (-x+2, -y+1, -z+1), N1-H1C...O2 (-x+3/2, y-1/2, -z+3/2), N1-H1B...O4 (-x+1/2, y-1/2, -z+3/2), N1-H1A...O6 (x+1/2, -y+3/2, z+1/2), N1-H1A...O8 (x+1/2, -y+3/2, z+1/2)

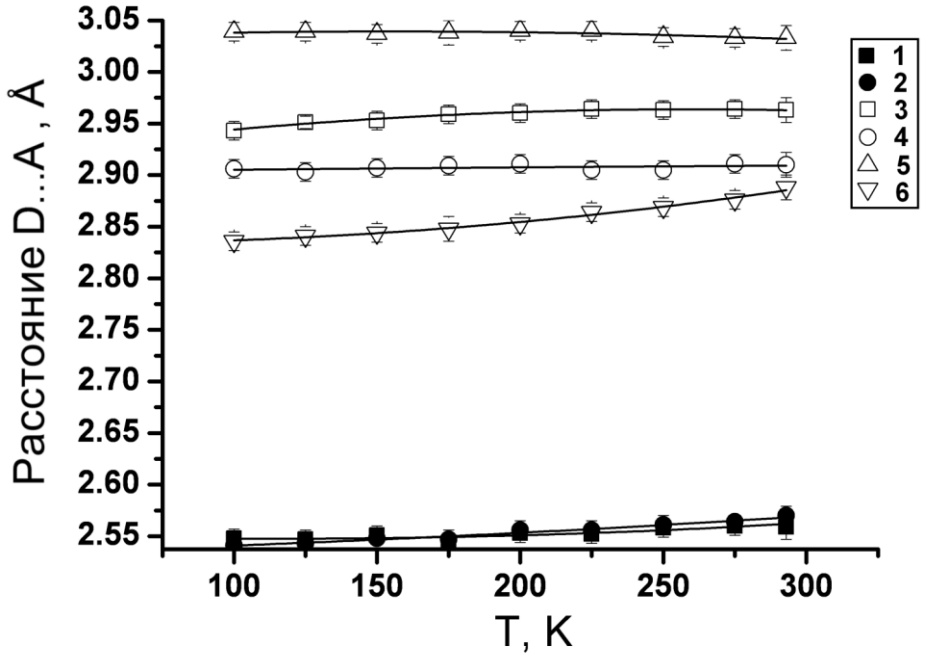


Рисунок 23. Изменение длин водородных связей в структуре смешанного кристалла глицина с ортофталевой кислотой при понижении температуры. Обозначения связей: 1 — O4-H3...O2 (-x+1/2, y+1/2, z), 2 – O6-H8...O1 (-x+1, -y, -z+1), 3 – N1-H1C...O1 (x-1/2, -y+1/2, -z+1), 4 – N1-H1B...O2 (-x+1/2, y+1/2, z), 5 – N1-H1A...O3 (x-1/2, -y+1/2, -z+1), 6 – N1-H1C...O5 (-x+1/2, y+1/2, z)

3.2.2.2. Изучение динамики изменения кристаллической структуры смешанного кристалла глицина с DL-винной кислотой при варьировании давления

В дополнение к изучению смешанных кристаллов глицина при понижении температуры, со-кристалл глицина с DL-винной кислотой был также изучен при повышении давления. Вследствие того, что винная кислота содержит дополнительные функциональные группы (два гидроксильных фрагмента) (Рисунок 24), которые способны образовывать водородные связи, исследование динамики изменения структуры данного смешанного кристалла при варьировании давления представляло особый интерес.

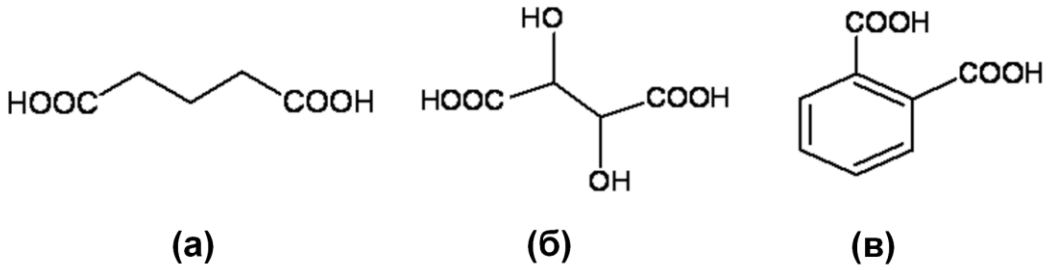


Рисунок 24. Структурные формулы трёх карбоновых кислот, которые образуют смешанные кристаллы с глицином. а — глутаровая, б — винная, в — ортофталевая кислота

В проведённом эксперименте было показано наличие обратимого фазового перехода в структуре со-кристалла глицина с DL-винной кислотой при достаточно низком давлении (примерно 0.4 ГПа), который сопровождается понижением симметрии структуры: с моноклинной сингонии ($P2_1/n$) на триклинную (P-1), параметры элементарной ячейки a=4.8563(21), b=9.3274(27), c=20.101(9), β=90.093(11), V=910.5(2) (данные получены с использованием дифрактометра STOE IPDS-2) и a=4.8540(12), b=9.3349(33), c=19.2555(45), α=98.866(8), β=90.093(6), γ=96.887(8), V=854.31(42) (данные получены с использованием Oxford Diffraction Gemini R Ultra при давлении 0.4 ГПа), соответственно. Скачкообразное изменение некоторых параметров элементарной ячейки свидетельствует о наличии фазового перехода (Рисунок 25). Интересно отметить, что в момент данного превращения наблюдалось растрескивание монокристаллического образца (Рисунок 26), причём указанный процесс можно проводить многократно, до полного механического разрушения кристалла. При попытке расшифровки кристаллической структуры фазы высокого давления возникли затруднения с определением адекватной модели строения новой фазы. Таким образом, структура нового со-кристалла глицина, существующего при повышенном давлении, пока остаётся нерешённой. Однако уже сейчас на основании степени изменения параметров элементарной ячейки можно

говорить о том, что перестройка в структуре, вероятно, связана с конфомационными изменениями в молекуле винной кислоты.

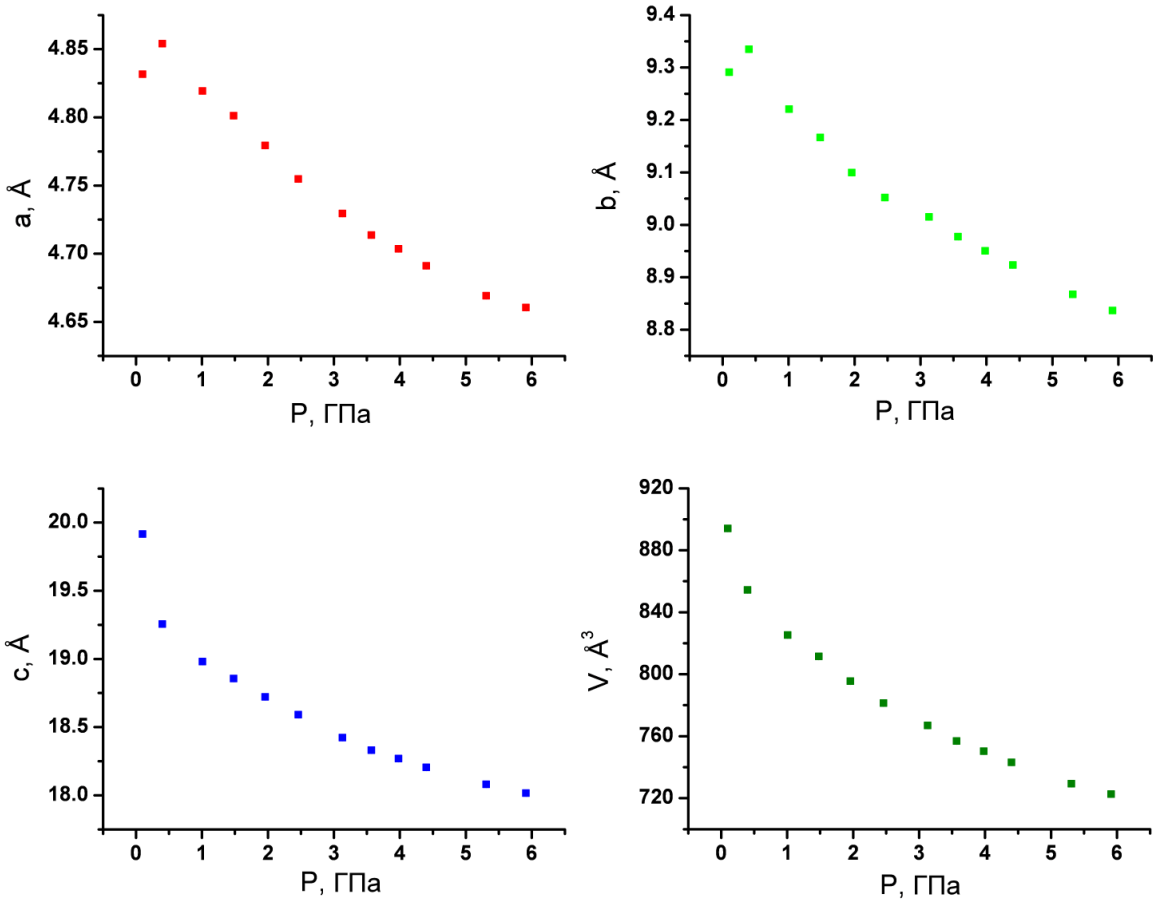


Рисунок 25. Изменение параметров элементарной ячейки и её объёма для смешанного кристалла глицина с DL-винной кислотой при повышении давления. Данные получены с использованием монокристального дифрактометра Oxford Diffraction Gemini R Ultra. Первая точка соответствует давлению 0.1 ГПа

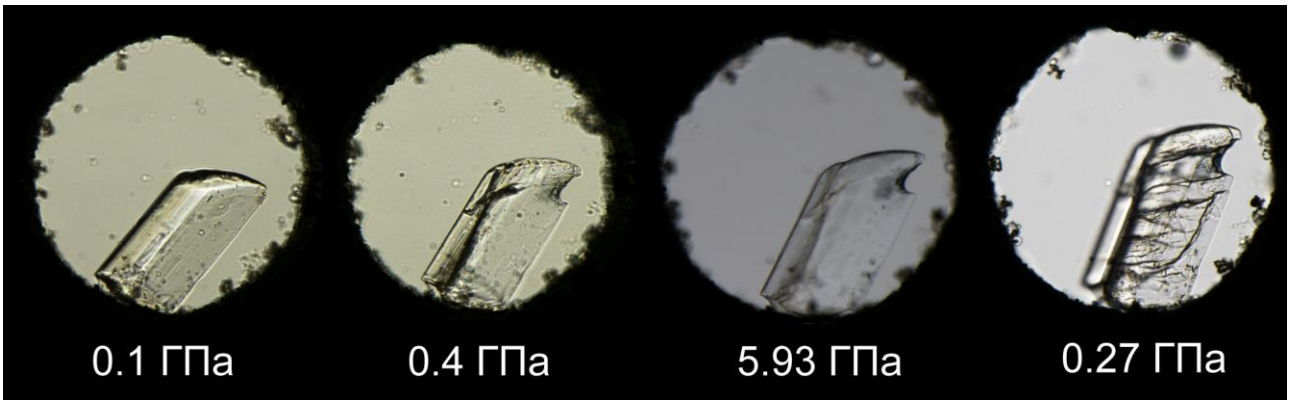


Рисунок 26. Наблюдение фазового перехода при помощи оптической микроскопии. Изменение сопровождаются растрескиванием кристалла при давлении около 0.4 ГПа. Далее не наблюдается каких-либо изменений вплоть до давления 5.93 ГПа. При понижении давления до 0.27 ГПа наблюдается обратный фазовый переход, который также проявляется в разрушении кристалла.

Глава 4.

Изучение системы «L-серин-щавелевая кислота». Влияние различных способов введения воды в систему на исход механохимической со-кристаллизации

Несмотря на то, что молекула L-серина содержит дополнительную функциональную группу (по сравнению с глицином), которая потенциально способна формировать водородные связи с подходящими функциональными группами, серин образует гораздо меньшее количество солей (и со-кристалов) с карбоновыми кислотами. Вероятно, это связано с меньшими размерами молекулы глицина и её большей конформационной жёсткостью, что позволяет ей легче встраиваться в кристаллическую структуру. L-серин подобно глицину образует несколько молекулярных солей со щавелевой кислотой: оксалат L-сериния ([L-serH][Hox]) и два дигидрата оксалата бис-L-сериния ($[L\text{-}serH]_2[ox]\cdot 2H_2O$), которые имеют одинаковую брутто-формулу, но различную кристаллическую структуру (полиморфные модификации) [9, 229].

Благодаря тому, что и L-серин и щавелевая кислота имеют помимо безводных форм ещё и гидраты, имеется возможность исследовать зависимость состава продукта механохимической реакции от комбинации используемых реагентов, а именно: проследить влияние различных способов введения воды в систему (введение в составе кристаллогидрата, либо в качестве жидкой фазы) на исход твердофазной реакции между L-серином и щавелевой кислотой. В литературе имеется крайне мало работ, посвящённых исследованию данной проблемы, особенно применительно к молекулярным кристаллам (одна из последних работ затрагивает этот вопрос на примере системы «кофеин-лимонная кислота» и «теофелин-лимонная кислота» и рассматривает взаимопревращения между безводными и гидратными формами) [128].

В нашей работе использовались пять различных комбинаций исходных реагентов (Таблица 6). Механическая обработка безводных компонентов (система 1) привела к образованию следовых количеств безводного оксалата L-серина [L-serH][Hox], вероятно вследствие протекания реакции через малые количества атмосферной влаги. Продукт с соотношением компонентов 1:1 был получен при использовании соотношения реагентов как 1:1, так и 2:1. Данный результат отличается от ситуации в системе «глицин-щавелевая кислота», где не наблюдается реакции между компонентами в отсутствии жидкой фазы [142, 230]. Полиморф II $[L\text{-}serH]_2[ox]\cdot 2H_2O$ образовывался в качестве продукта механической обработки в системах 2 и 3. Порошковые дифрактограммы в данных случаях были абсолютно идентичны, что свидетельствует о независимости исхода химической реакции от структуры исходных

реагентов, в состав которых входят молекулы воды (Рисунок 27). Для системы 4 было зафиксировано практически полное превращение использованных реагентов в I полиморф [L-serH]$_2$[ox]·2H$_2$O. Механическая обработка в присутствии жидкой фазы (система 5) проводилась при различном количестве вводимой воды в соответствии с η-критерием (η=0.05, 0.1, 0.25 и 1). Данный параметр для механохимической реакции с добавлением жидкости был введён Т. Фришичем и характеризует соотношение количества жидкой фазы к общей массе твёрдых компонентов: η=V(μL)/m(mg). В результате данных экспериментов была получена как I форма, так и II форма [L-serH]$_2$[ox]·2H$_2$O в зависимости от количества вводимой жидкости. В случае незначительной добавки воды (η=0.05) наблюдалось образование следовых количеств II формы [L-serH]$_2$[ox]·2H$_2$O наряду с исходными компонентами (Рисунок 28). При добавлении воды в количестве, соответствующем η=0.1 получали смесь двух полиморфов [L-serH]$_2$[ox]·2H$_2$O (Рисунок 28). Увеличение параметра η до значения 0.25 привело к образованию только I формы [L-serH]$_2$[ox]·2H$_2$O (со значительной примесью моногидрата L-серина) (Рисунок 28). Наконец при η=1 произошло практически полное превращение исходных реагентов в I форму [L-serH]$_2$[ox]·2H$_2$O (Рисунок 28). Полученные результаты демонстрируют явную тенденцию к образованию I формы [L-serH]$_2$[ox]·2H$_2$O в присутствии достаточного количества жидкой воды. Также интересно, что количество вводимой воды влияет не на стехиометрию конечного продукта, а на его кристаллическую структуру и степень превращения.

Для более наглядного сравнения количества вводимой воды в виде твёрдых кристаллогидратов и жидкой фазы, был произведён пересчёт её количества для каждой системы в мольные проценты. В итоге получили, что для систем 2, 3 и 4 количество воды составляло 10, 10 и 19 мол.%, соответственно. Что касается экспериментов с добавлением жидкой воды (система 5), то значениям η=0.05, 0.1, 0.25 и 1 соответствуют величины 22, 36, 58 и 85 мол.% H$_2$O. Исходя из рассчитанных данных видно, что при использовании двух кристаллогидратов полное количество воды в системе меньше, чем при введении её в жидкой форме в любом из проведённых экспериментов (система 5). Однако получение I формы [L-serH]$_2$[ox]·2H$_2$O (конечного продукта реакции, как будет видно ниже) в системах с добавлением жидкой фазы возможно лишь при достаточно высоком содержании воды (58 и 85 мол.%, что соответствует η=0.25 и 1), что гораздо больше суммарного количества воды в системе 4 при использовании двух кристаллогидратов (19 мол.%). Полученные данные можно объяснить локализацией воды, вводимой в виде жидкой фазы, на поверхности частиц в смеси, так что ее равномерное распределение по всему объему реагентов не удается обеспечить даже при интенсивном перемешивании в условиях механической обработки. И наоборот, при использовании двух кристаллогидратов, молекулы воды равномерно распределены по всему объёму твёрдой фазы, что может облегчать зародышеобразование и рост I формы кристаллогидрата молекулярной соли L-серина.

Таблица 6. Нумерация систем исходных реагентов, использованных при исследовании механохимической реакции L-серина со щавелевой кислотой

№	Исходные компоненты	Химические формулы
1	L-серин + щавелевая кислота	NH_3^+-CH_2(OH)-COO^- + $H_2C_2O_4$ (α-form)
2	L-серин моногидрат + щавелевая кислота	NH_3^+-CH_2(OH)-COO^- · H_2O + $H_2C_2O_4$ (α-form)
3	L-серин + щавелевая кислота дигидрат	NH_3^+-CH_2(OH)-COO^- + $H_2C_2O_4$ · $2H_2O$
4	L-серин моногидрат + щавелевая кислота дигидрат	NH_3^+-CH_2(OH)-COO^- · H_2O + $H_2C_2O_4$ · $2H_2O$
5	L-серин + щавелевая кислота + вода (капля)	NH_3^+-CH_2(OH)-COO^- + $H_2C_2O_4$ (α-form) + H_2O

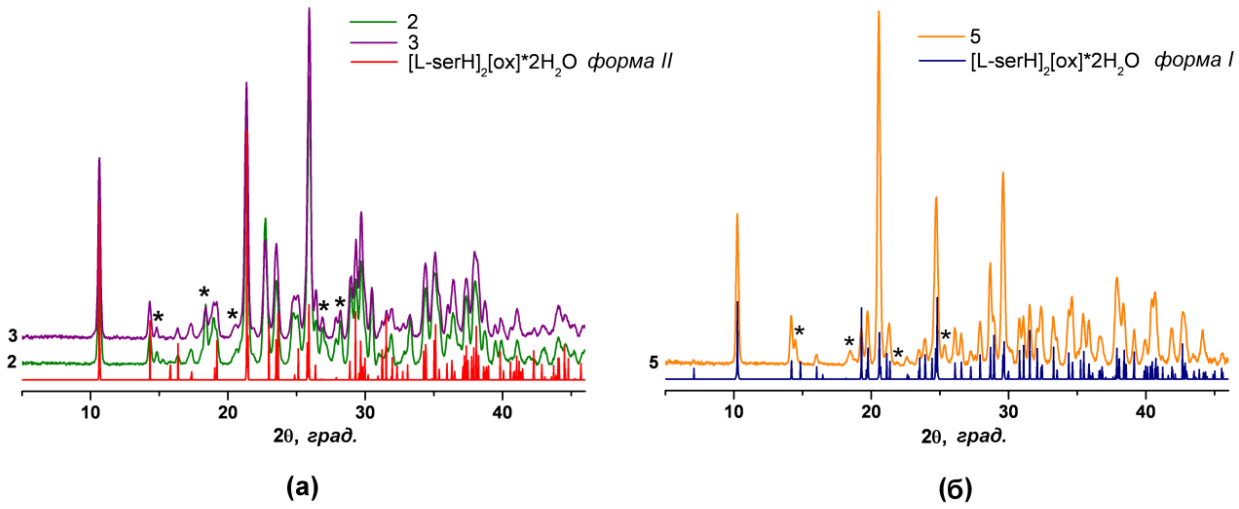


Рисунок 27. Порошковые рентгеновские дифрактограммы полученные для систем 2, 3 и 5 (для значения η=1). (а) II форма $[L\text{-}serH]_2[ox]\cdot 2H_2O$ и (б) I форма $[L\text{-}serH]_2[ox]\cdot 2H_2O$ получены в качестве основных продуктов механохимического превращения. Расчётные дифрактограммы показаны красным и синим цветом, соответственно. Небольшие примеси исходных реагентов указаны звёздочками

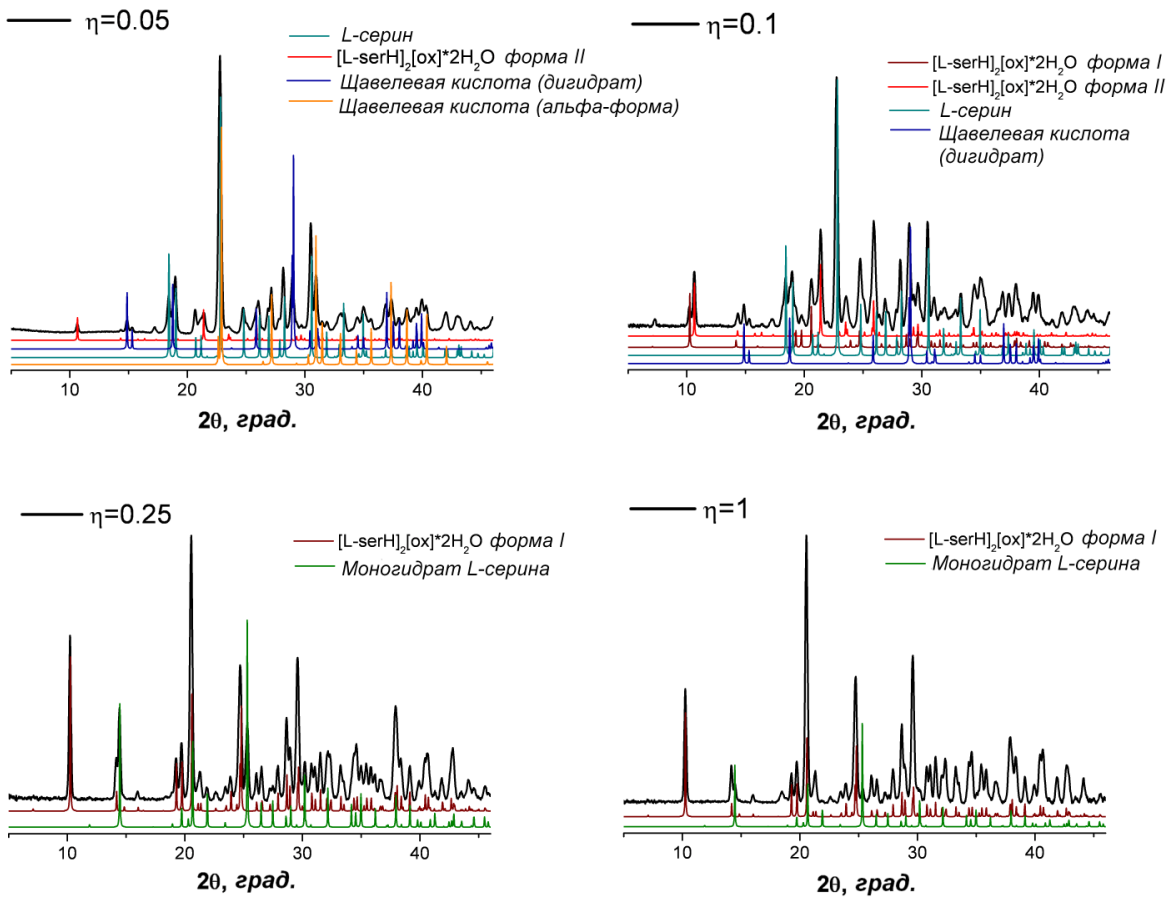


Рисунок 28. Механическая обработка в присутствии жидкой фазы в системе 5 (L-серин-щавелевая кислота-капля воды). Количество вводимой воды варьировалось исходя из η-критерия (η=0.05 0.1, 0.25, и 1, или 22, 36, 58 и 85 мольных % воды, соответственно). Образование II формы [L-serH]$_2$[ox]·2H$_2$O наблюдалось при η=0.05 (следовые количества наряду со значительной примесью исходных реагентов). Смесь полиморфных модификаций [L-serH]$_2$[ox]·2H$_2$O образовывалась при η=0.1. При η=0.25 механическая обработка в присутствии жидкой фазы дала исключительно I форму [L-serH]$_2$[ox]▪2H$_2$O (хотя и со значительной примесью моногидрата L-серина). Наконец практически полное превращение исходных реагентов в I форму [L-serH]$_2$[ox]▪2H$_2$O наблюдалось при η=1

С целью выявления влияния механической нагрузки на реакцию между L-серином и щавелевой кислотой был проведён эксперимент по смешиванию предварительно механически обработанных порошков двух компонентов (в молярном соотношении 2:1). Смеси порошков подвергнутых механической обработке хранились в течение 7 дней в стандартных условиях, после чего был проведён РФА. В результате показано, что в системах 3 и 4 происходит образование II формы [L-serH]$_2$[ox]·2H$_2$O, а в системе 5 (при η=0.25 или 58 мольных %) кристаллизуется I полиморф. Следовые количества указанных солей были обнаружены уже после 1 одного часа хранения. Моногидрат L-серина и дигидрат щавелевой кислоты были стабильны при выбранном режиме механической обработки, хотя при длительном хранении

моногидрат L-серина легко теряет воду, что было показано методом порошковой рентгеновской дифракции (Рисунок 29). Более того в ходе предварительных экспериментов было продемонстрировано, что скорость протекания дегидратации моногидрата L-серина увеличивается при его контакте с дигидратом щавелевой кислоты (Рисунок 30).

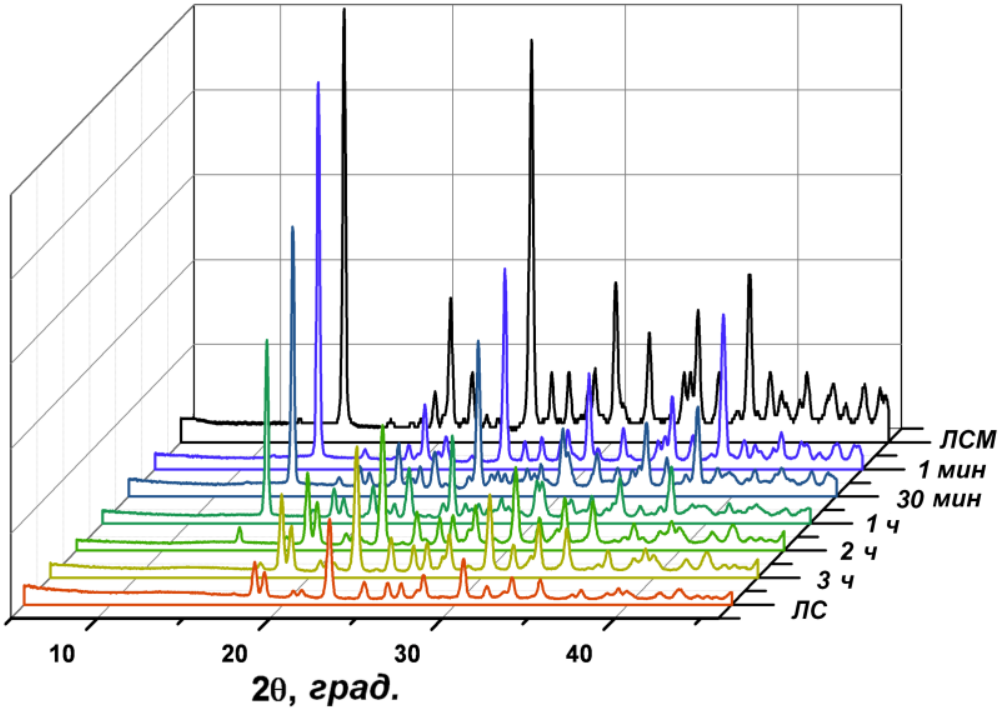


Рисунок 29. Процесс дегидратации моногидрата L-серина при хранении. Данные порошковой рентгеновской дифракции. ЛС — L-серин, ЛСМ — моногидрат L-серина

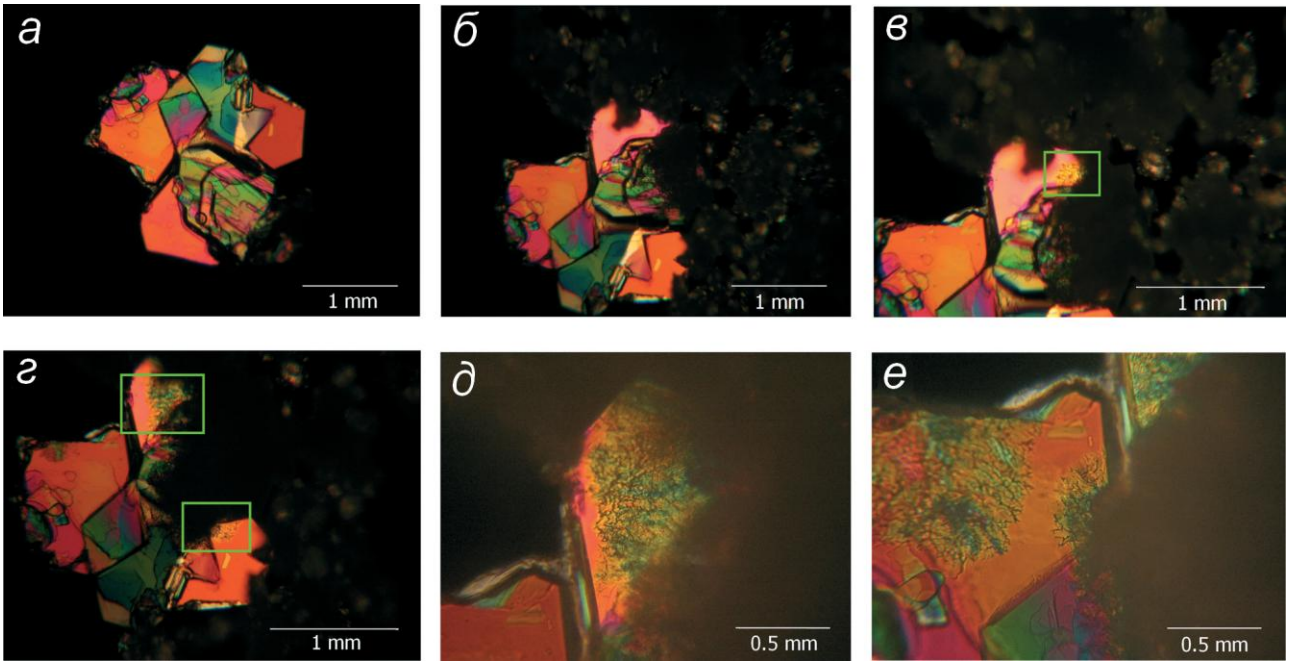


Рисунок 30. Наблюдение процесса дегидратации моногидрата L-серина при его контакте с порошком дигидрата щавелевой кислоты. (*а*) Поликристалл моногидрата L-серина; (*б*) порошок дигидрата щавелевой кислоты приводится в контакт с дигидратом щавелевой кислоты (начальный момент времени); (*в*) начало процесса дегидратации (выделено в рамке); (*г*) начало дегидратации в месте другого контакт и продвижение фронта процесса по кристаллу моногидрата L-серина; (*д*) завершение процесса; (*е*) вид другой части кристалл, которая не входила в контакт с дигидратом щавелевой кислоты (сравнение картин узоров на поверхности кристалла)

Таким образом, в результате проведённого исследования стало очевидно, что роль механической обработки в данной системе сводится к перемешиванию компонентов, что создаёт лучшие условия для контакта между частицами и освобождения их от слоя продукта реакции. Дегидратация моногидрата L-серина происходит быстрее в присутствии второго компонента, что способствует протеканию реакции через промежуточную фазу жидкой воды с образованием одного из полиморфов дигидрата молекулярной соли.

Результаты механической обработки двухкомпонентных смесей при комнатой температуре были сопоставлены с результатами измельчения при температуре жидкого азота, 77 K (для некоторых систем). В системе 3 не наблюдалось никаких отличий при изменении условий обработки. Однако для системы 4 фазовый состав продукта представлял собой смесь двух форм $[L\text{-serH}]_2[ox]\cdot 2H_2O$ (тогда как при обработке в стандартных условиях происходило образование только I формы) (Рисунок 31). Данный результат может быть объяснён тенденцией к уменьшению подвижности молекул при криогенных температурах и замедлению диффузии исходных компонентов. Таким образом, было показано, что рассматриваемая реакция способна протекать также в присутствии замороженной воды. Альтернативное объяснение данного факта

может быть связано с конденсацией следовых количеств воды из атмосферы на стадии разгрузки контейнера для измельчения при отборе пробы на РФА, что создаёт подходящую среду для взаимодействия компонентов. Подобного нежелательного воздействия (если оно имеет место) сложно избежать, даже если производить пробоотбор максимально быстро, не прибегая к работе в специальном сухом боксе.

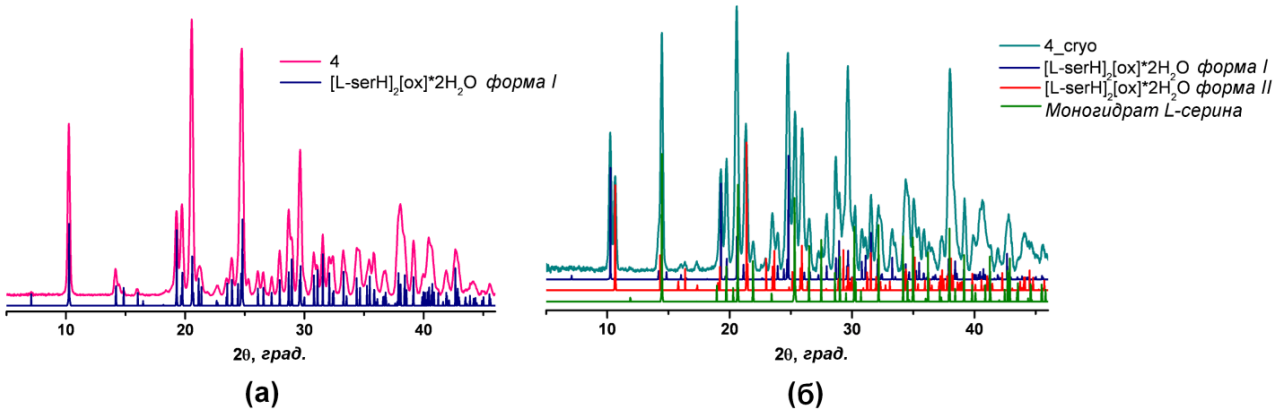


Рисунок 31. Сопоставление порошковых дифрактограмм после механической обработки в системе моногидрат L-серина:дигидрат щавелевой кислоты=2:1 при комнатной температуре (а) и температуре жидкого азота (б). Показан количественный выход I формы [L-serH]$_2$[ox]·2H$_2$O при комнатной температуре в сравнении с кристаллизацией смеси I и II форм [L-serH]$_2$[ox]·2H$_2$O в условиях криогенной мехобработки

Порядок появления полиморфных модификаций молекулярной соли L-серина в экспериментах по совместной механической обработке позволяет сделать предположение, что форма II [L-serH]$_2$[ox]·2H$_2$O является переходным продуктом в реакции синтеза I формы (интересно отметить, что ранее была исследована система «глицин-щавелевая кислота», где также наблюдалось присутствие промежуточного продукта (оксалат бис-глициния) при механохимической обработке, который со временем трансформировался в конечный продукт (кислый оксалат глициния)[142]). Для того чтобы проверить данную гипотезу, была приготовлена смесь моногидрата L-серина и дигидрата щавелевой кислоты (размер частиц компонентов смеси контролировался путём просеивания и составлял 100-200 мкм). Затем состав периодически перемешивался путём вращения стеклянного флакона, и производился отбор проб для порошковой рентгеновской дифракции. С первых минут эксперимента наблюдалось накопление II формы [L-serH]$_2$[ox]·2H$_2$O, которая впоследствии превращалась в I форму, что подтверждает выдвинутое предположение (Рисунок 32). В процессе хранения смеси порошков в течение 7 дней происходило заметное слипание частиц компонентов (состав хранился в плотно закрытом сосуде во избежание контакта с атмосферной влагой), что свидетельствует о кристаллизации продукта в слое гидратной воды на поверхности частиц

(Рисунок 33). Данное явление давно известно и широко распространено среди неорганических соединений и лекарственных веществ [89].

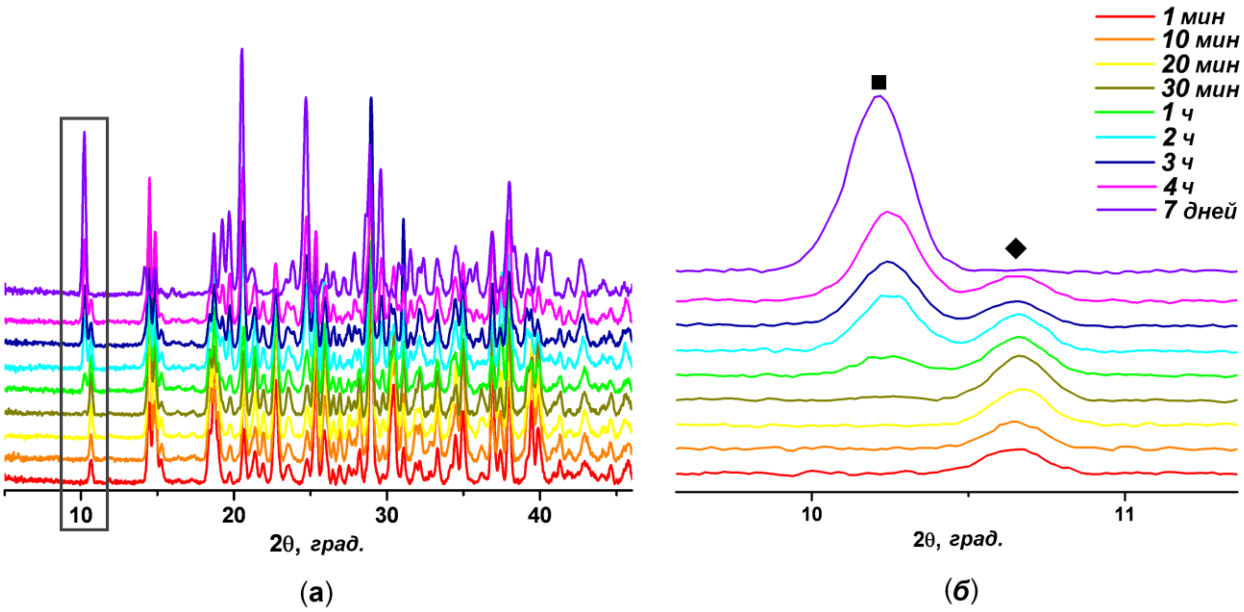


Рисунок 32. Порошковые рентгеновские дифрактограммы, записанные через определённые промежутки времени, для смеси моногидрата L-серина и дигидрата щавелевой кислоты, которую хранили в закрытом флаконе (а). Постепенный переход II формы [L-serH]$_2$[ox]·2H$_2$O (обозначена ромбом) в I форму (обозначена квадратом) при хранении хорошо виден при рассмотрении области 10-11^0 по 2Θ (б)

Рисунок 33. Слипание частиц порошков моногидрата L-серина и дигидрата щавелевой кислоты при хранении

В соответствие с полученными результатами была предложена следующая схема реакции между гидратами L-серина и щавелевой кислотой (Рисунок 34). Важно отметить, что в ходе проведённых экспериментов ни разу не наблюдалось обратного превращения из формы I в форму II. Этот факт не согласуется с данными, представленными Д. Брага в его недавней статье, посвящённой изучению этой же системы [9].

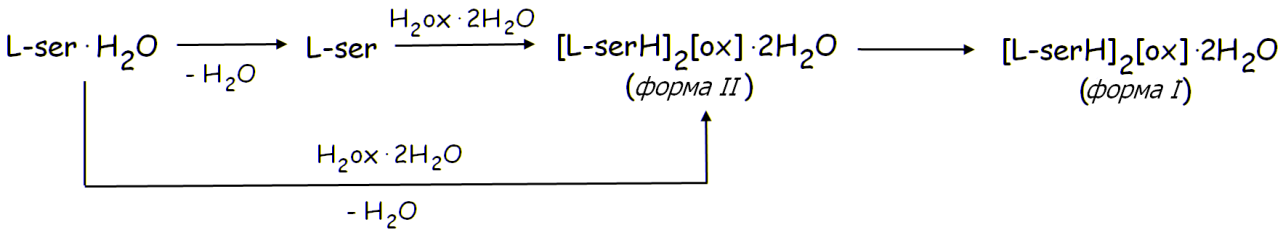


Рисунок 34. Предполагаемая схема реакции между моногидратом L-серина и дигидратом щавелевой кислоты

Детальное сопоставление кристаллических структур двух полиморфных модификаций $[L\text{-}serH]_2[ox]\cdot 2H_2O$ позволяет сделать предположение о том, почему II форма является промежуточным продуктом в рассматриваемой реакции (Рисунок 35). Превращение одной формы в другую связано с вращением молекулярных фрагментов, блоков, состоящих из двух катионов L-серина, связанных через дианион щавелевой кислоты посредством водородных связей (Рисунок 35). Этот процесс сопряжён с образованием дополнительных водородных связей, которые способствуют стабилизации вновь образованной структуры (N-H...O связь между амино-группой L-серина и карбоксильной группой щавелевой кислоты, O-H...O связь между карбоксильными группами L-серина и щавелевой кислоты, а также N-H...O между амино-группой L-серина и кислородом молекулы воды) (Рисунок 35). Присутствие воды облегчает это превращение, таким образом, что оно возможно только в присутствии достаточного её количества. Вероятно, при низкой температуре это превращение затруднено и проходит не полностью, что приводит к образованию смеси форм при криогенной механической обработке (Рисунок 31).

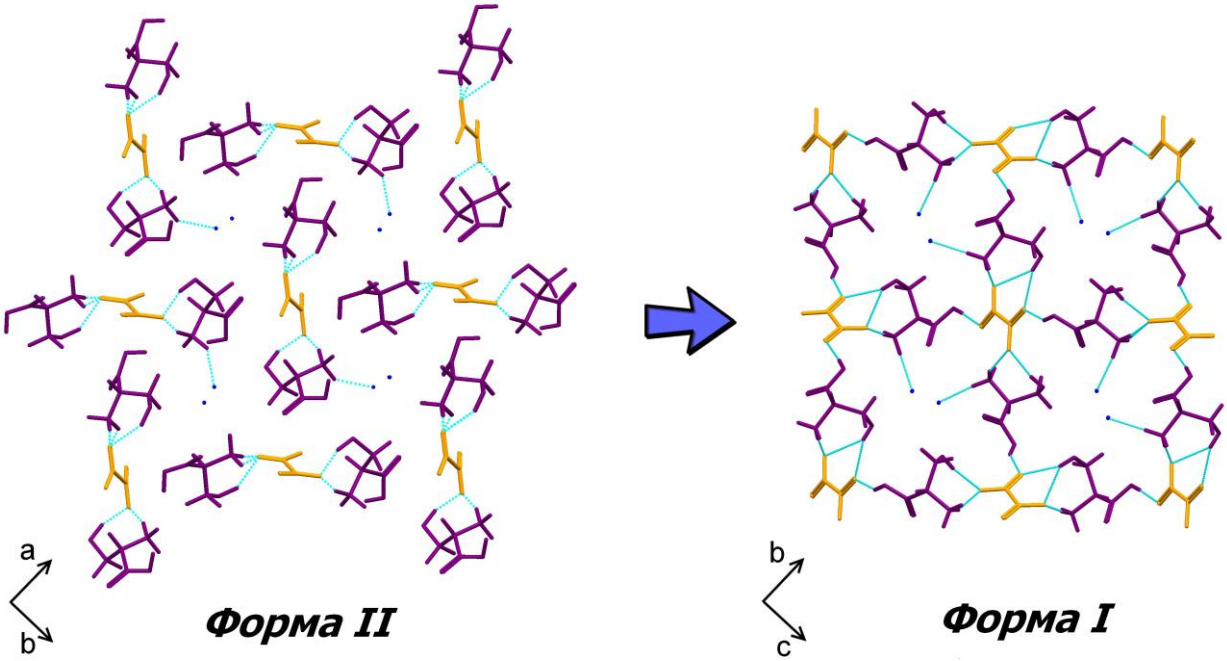
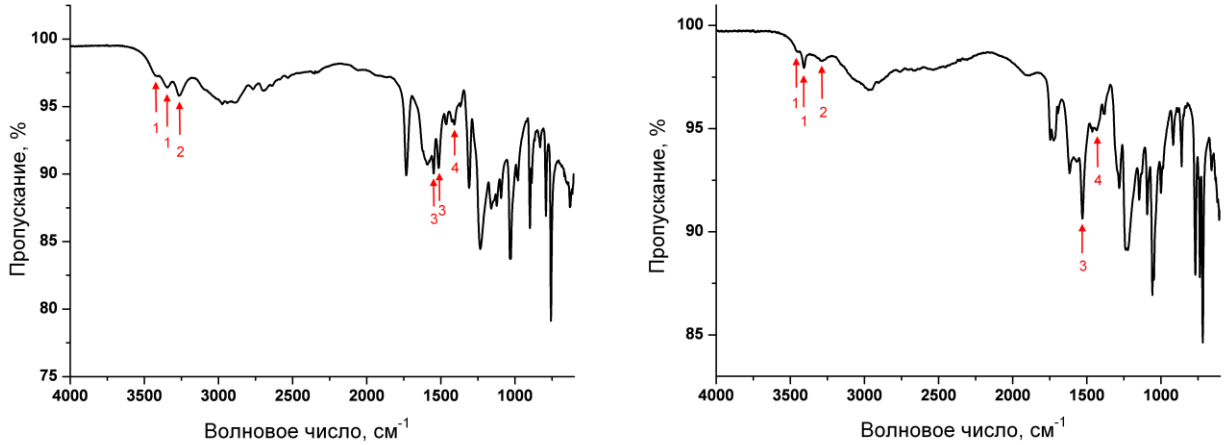


Рисунок 35. Сравнение кристаллических структур двух форм [L-serH]$_2$[ox]·2H$_2$O

Полиморфная модификация II [L-serH]$_2$[ox]·2H$_2$O имеет блочную структуру, которая, вероятно, формируется в результате «быстрой кристаллизации» из первичных кластеров. Данные блоки связываются между собой за счёт слабых Ван-дер-Ваальсовых взаимодействий (имеется сходство со структурой оксалата бис-глициния [142, 221]). Структура полиморфа I [L-serH]$_2$[ox]·2H$_2$O стабилизирована дополнительными водородными связями, в результате чего образуется трёхмерная сетка из водородных связей. Различие в ИК спектрах неполного внутреннего отражения двух форм [L-serH]$_2$[ox]·2H$_2$O согласуется с особенностями их кристаллических структур: уменьшение частоты валентных колебаний O-H и N-H свидетельствует об упрочнении каркаса водородных связей (Рисунок 36, Таблица 7).



(а) (б)

Рисунок 36. Сопоставление ИК-спектров двух форм [L-serH]$_2$[ox]·2H$_2$O. Обозначенные моды выделены в таблице 7

Таблица 7. Отнесение частот колебаний в ИК спектрах двух форм [L-serH]$_2$[ox]·2H$_2$O

Волновое число, см$^{-1}$		Отнесение частот колебаний
Форма I	Форма II	
3423; 3342	3448,3407	OH валентное
3266	3297	NH_3^+ валентное
2973; 2881	2954	CH_2, CH валентное
1733	1746; 1722	NH_3^+ деформационное
1589	1615	NH_3^+ деформационное
1548; 1514	1529	COO^- асимметричное валентное
1464	1462	CH_2 деформационное
1408	1432	COO^- симметричное валентное
1367	1379	CH деформационное, CC валентное
1309	1281	CH_2 веерное
1233	1237	CH_2 крутильное
1160; 1122	1145	COH деформационное
1093	1092	CO валентное
1033; 1028	1057; 1047	NH_3^+ маятниковое
985; 979	999; 986	NH_3^+ маятниковое , CC валентное
898; 886	916	CH_2 маятниковое
830	860	CC валентное
790	767	COO^- крутильное
756	737; 717	COO^- веерное
629	658; 606	COO^- маятниковое

Интересно отметить определённое топологическое сходство структур полиморфных модификаций [L-serH]$_2$[ox]·2H$_2$O со структурой дигидрата щавелевой кислоты: отсутствие гомомолекулярных контактов, а также расположение молекул воды в каналах, образованных другими молекулами (в дигидрате щавелевой кислоты вода играет роль мостиков, а в полиморфах [L-serH]$_2$[ox]·2H$_2$O связывается с одним из катионов L-серина) (Рисунок 37). Это

отличается от кристаллической упаковки L-серина и его моногидрата, в которых молекулы L-серина связываются напрямую посредством водородных связей, формирую цепи, слои или (в случае L-серина) трёхмерный каркас. Таким образом, для того чтобы образовать структуру типа $[L\text{-}serH]_2[ox]\cdot 2H_2O$ необходимо разрушить межмолекулярные водородные связи в структурах L-серина или его моногидрата.

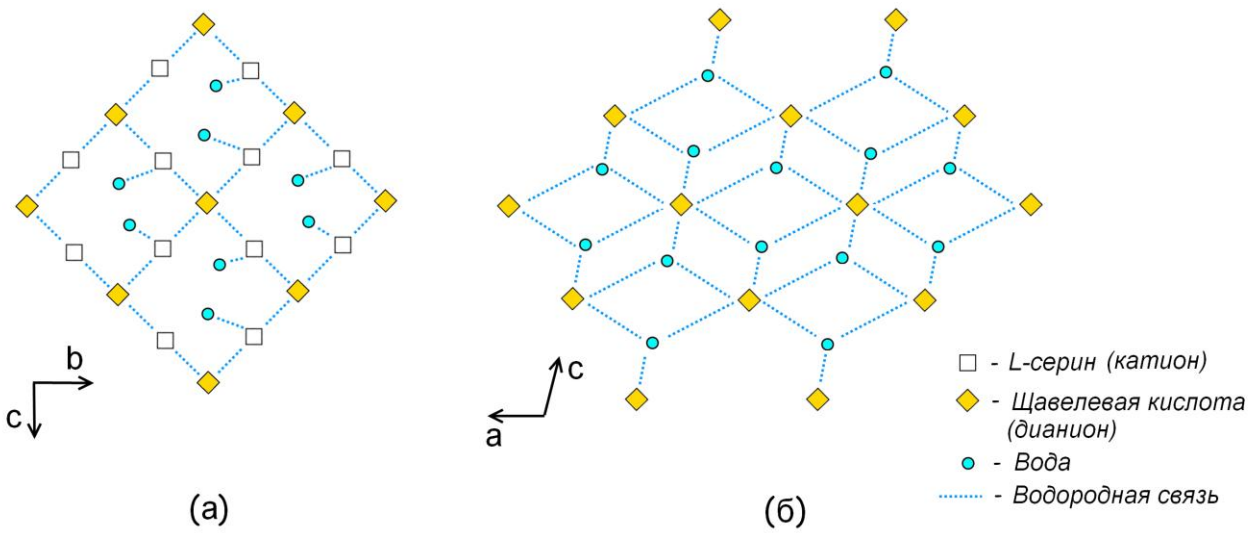


Рисунок 37. Топологическое сходство кристаллических структур I формы $[L\text{-}serH]_2[ox]\cdot 2H_2O$ и дигидрата щавелевой кислоты. В обеих структурах вода локализована в каналах и удерживается за счёт водородных связей

Объёмная плотность двух полиморфных модификаций $[L\text{-}serH]_2[ox]\cdot 2H_2O$ была рассчитана из данных монокристальной рентгеновской дифракции. Форма II оказалась плотнее формы I ($1.547\cdot 10^3$ и $1.537\cdot 10^3$ кг/м^3, соответственно), хотя I форма является конечным продуктом механохимической реакции между моногидратом L-серина и дигидратом щавелевой кислоты. Данный факт не согласуется с «правилом плотности» для молекулярных кристаллов, которое предсказывает большую термодинамическую стабильность более плотной форме (при условии, что доминирующим типом взаимодействия является Ван-дер-Ваальсово связывание). Менее плотная полиморфная модификация I стабилизирована дополнительными водородными связями, что приводит к увеличению объёмов свободных полостей в структуре. Оценка объёма свободного пространства в элементарных ячейках двух полиморфов $[L\text{-}serH]_2[ox]\cdot 2H_2O$ была проведена с использованием программы Mercury [202] и показала, что форма I имеет больше пустот (115.67 Å^3 или 15.9% от объёма элементарной ячейки), чем форма II (97.98 Å^3 или 13.6%) (Рисунок 38), что согласуется с расчётом объёмной плотности. Полный объём свободного пространства в обеих полиморфных модификациях $[L\text{-}serH]_2[ox]\cdot 2H_2O$ намного больше, чем в

исходных компонентах (52.36 Å^3 (9.4%) для моногидрата L-серина и 17.91 Å^3 (7.0%) для дигидрата щавелевой кислоты).

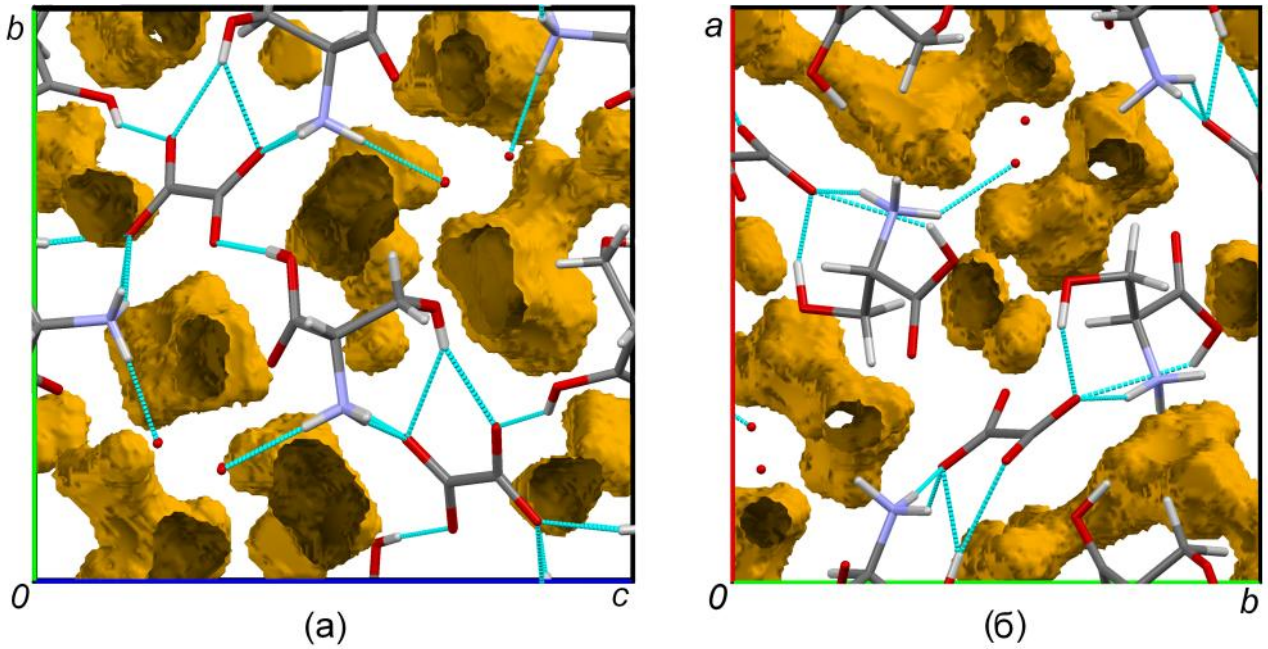


Рисунок 38. Визуализация пустот в кристаллических структурах двух форм [L-serH]$_2$[ox]·2H$_2$O. а — форма I, б — форма II. Показанные полости найдены методом контактной поверхности с использованием радиуса 0.5 Å и размером деления сетки 0.1 Å [202]

Ранее в литературе появлялись сообщения о корреляции результатов механохимической обработки и экспериментов по «быстрой» кристаллизации из растворов такими методами как высаливание и высокотемпературная распылительная сушка [217]. Для того, чтобы проверить, справедлива ли такая корреляция для исследованных нами систем, была проведена высокотемпературная распылительная сушка стехиометрического ненасыщенного водного раствора L-серина со щавелевой кислотой (молярное соотношение компонентов 2:1, соответственно) при различных температурах, которые выбирали, учитывая температурную стабильность полиморфных модификаций [L-serH]$_2$[ox]·2H$_2$O [9]. Эксперименты при 65 и 80^{0}C (ниже и выше температуры плавления II формы — 73 ^{0}C)[9] привели к образованию II полиморфа [L-serH]$_2$[ox]·2H$_2$O (частично рентгеноаморфный продукт) (Рисунок 39). Таким образом, форму II можно рассматривать как кинетически контролируемый продукт реакции: вследствие быстроты протекания процесса кристаллизации компонентам раствора недостаточно времени для образования трёхмерной сети водородных связей, в результате чего формируется «пред-структура», сформированная из первичных кластеров. Ранее также были представлены данные о том, что распылительная сушка часто даёт продукты отличные от тех, которые могут быть предсказаны на основании фазовых диаграмм, полученных в результате экспериментов по

медленному изотермическому испарению [26]. Распылительная сушка того же раствора при температуре 100^0C (выше точки плавления обеих форм $[L\text{-}serH]_2[ox]\cdot 2H_2O$) [9] дала полностью аморфный продукт, вероятно, вследствие чрезвычайно быстрого изменения температуры (Рисунок 39).

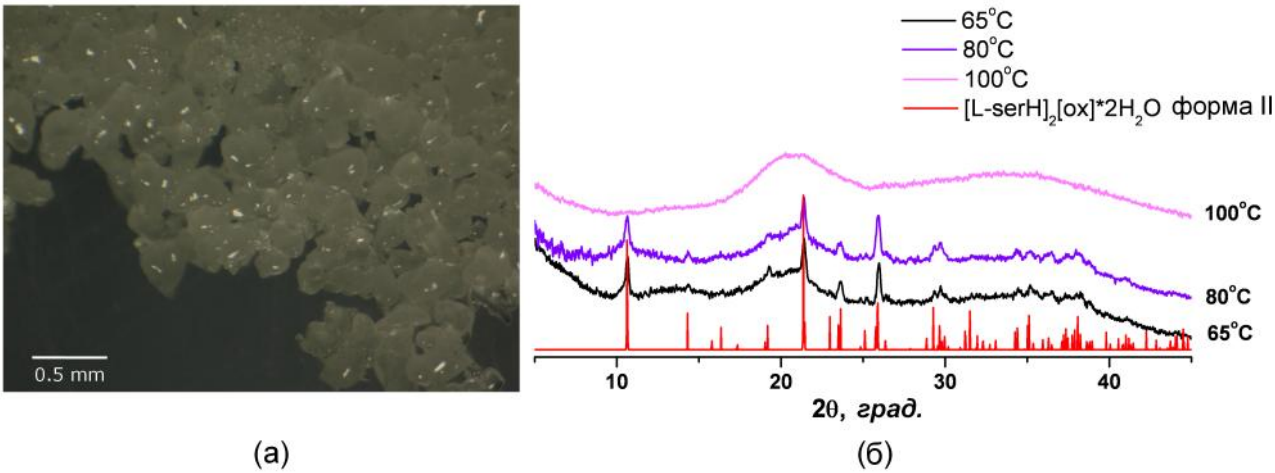


Рисунок 39. Типичный вид продукта, получаемого в результате высокотемпературной распылительной сушки водного раствора L-серина и щавелевой кислоты (а). Порошковые дифрактограммы, которые показывают образование II формы $[L\text{-}serH]_2[ox]\cdot 2H_2O$ в результате распылительной сушки растворов при температурах 65 и 80 ^{0}C (б)

С целью сопоставления результатов различных методов кристаллизации, также было проведено высаливание вещества из ненасыщенного водного стехиометрического раствора при мольном соотношении компонентов L-серин:щавелевая кислота=2:1. В качестве осадителей использовались ацетон и этанол. Интересно, что в обоих случаях была получена I форма $[L\text{-}serH]_2[ox]\cdot 2H_2O$ (термодинамически стабильная модификация), в противоположность тому, что наблюдалось ранее для системы «глицин-щавелевая кислота», в которой в результате быстрого осаждения формировался промежуточный продукт (оксалат бис-глициния) (см. 3.2.1 «Изучение влияния условий кристаллизации на процесс получения смешанных кристаллов глицина»). Вероятно, образование I полиморфной модификации происходит вследствие избыточного содержания воды в системе, что благоприятствует кристаллизации I формы подобно тому, как это происходит в экспериментах по медленному изотермическому испарению [9] или механической обработки в присутствии достаточного количества воды (см. выше).

Таким образом, по итогам выполненных экспериментов можно заключить, что образование промежуточного продукта (II форма $[L\text{-}serH]_2[ox]\cdot 2H_2O$) в системе «L-серин-

щавелевая кислота» происходит при совместной механической обработки при недостаточном содержании воды в системе либо при выполнении высокотемпературной распылительной сушки, тогда как быстрое высаливание и медленное испарение водного раствора даёт тот же продукт, что образуется при измельчении в присутствии большого количества жидкой фазы (воды) или при хранении смеси двух гидратов: I форму $[L\text{-serH}]_2[ox]\cdot 2H_2O$. Помимо влияния общего количества воды в системе на конечный результат кристаллизации, способ её введения также немаловажен. Процесс кристаллизации проходит через промежуточную фазу формы II $[L\text{-serH}]_2[ox]\cdot 2H_2O$, которая впоследствии переходит в форму I. Кристаллическая структура II формы дигидрата данной молекулярной соли построена из «первичных кластеров», объединяющихся за счёт слабых Ван-дер-Ваальсовых взаимодействий, что говорит о её нестабильности (Рисунок 35). Исходя из структуры данного промежуточного продукта реакции, можно предположить строение молекулярных блоков, служащих простейшими единицами процесса кристаллизации рассматриваемых дигидратов молекулярных солей L-серина.

Заключение

Представленные результаты демонстрируют повышенный интерес к изучению молекулярных кристаллов в последние годы. Что касается кристаллических аминокислот и их со-кристаллов, то многочисленные исследователи рассматривают их в качестве перспективных материалов будущего и прекрасных модельных объектов, для предсказания поведения сложных биомолекулярных систем. Взаимосвязь «структура-свойство» является одной из ключевых проблем при создании и прогнозировании свойств новых материалов. Разработка методов кристаллизации молекулярных со-кристаллов, а также понимание факторов, влияющих на синтез подобных объектов крайне важно с практической точки зрения для развития подходов молекулярного дизайна (crystal engineering). Не менее значимым результатом является установление закономерностей кристаллизации полиморфных модификаций молекулярных соединений и определение благоприятных условий для получения требуемых кристаллических форм. Изучение параметров и условий протекания фазовых переходов в твёрдых молекулярных соединениях полезно с фундаментальной точки зрения и для возможного моделирования указанных процессов в будущем, а также чрезвычайно важно с практической точки зрения – для получения желаемых полиморфов в виде чистых фаз и для предотвращения образования нежелательных форм.

Динамичные темпы развития области изучения молекулярных солей и со-кристаллов в последние годы заставляет научные группы работать в укоренном темпе, не снижая, тем не менее, качества научных публикаций. Наблюдается возрастающая конкуренция и пересечение областей интересов различных исследовательских коллективов. За время работы над данной диссертацией вышло несколько публикаций, тематика которых непосредственно связана с объектами и методиками настоящего исследования [9, 23, 24, 25]. Признание значимости нашей работы по изучению роли воды в механохимической реакции между L-серином и щавелевой кислотой нашло отражение в размещении рисунка из данной работы на титульной странице майского номера журнала CrystEngComm [26].Все это подтверждает, что работы в этом направлении актуальны и перспективны для дальнейшего развития.

Среди дальнейших направлений исследования, которые непосредственно связаны с текущей диссертационной работой, необходимо выделить проведение экспериментов, направленных на понимание процесса кристаллизации полиморфных модификаций глицина в растворе с добавками различных карбоновых кислот и изучение динамики изменения кристаллической структуры смешанного кристалла глицина с ортофталевой кислотой при повышении давления (последний неизученный со-кристалл глицина на данный момент) для сопоставления с уже полученными данными. Кроме того, ввиду интенсивного развития области

изучения фармацевтических соединений и смешанных кристаллов на их основе особый интерес представляет исследование биологической активности глицина и его со-кристаллов в *in vivo* и *in vitro* экспериментах.

Полученные результаты в будущем будут способствовать лучшему пониманию процессов синтеза молекулярных кристаллов (в том числе фармацевтических со-кристаллов), разработке методов кристаллизации желаемых полиморфных модификаций, а также определению взаимосвязи между кристаллической структурой и внешним воздействием.

ВЫВОДЫ

1. Небольшая добавка определённых карбоновых кислот (щавелевая, малоновая, янтарная, малеиновая, L-яблочная) направляет процесс кристаллизации глицина в сторону получения γ-полиморфной модификации при использовании метода изотермического испарения водных растворов или при совместной механической обработке, в то время как глутаровая и ортофталевая кислоты не оказывают подобного влияния на полиморфизм глицина

2. Высокотемпературная распылительная сушка и быстрое осаждение глицина из кислотных растворов, в большинстве случаев, приводят к формированию смеси полиморфных модификаций глицина, однако правильно выбрав добавку карбоновой кислоты и условия осаждения, можно добиться получения желаемой формы в чистом виде. В случае кристаллизации при помощи высаливания, увеличение скорости осаждения глицина благоприятно для образования β-формы.

3. Введение непосредственно перед кристаллизацией глицина затравки его определенной полиморфной модификации направляет кристаллизацию в сторону образования именно этой модификации в тех случаях, когда лимитирующей стадией является процесс зародышеобразования, но не приводит к селективной кристаллизации этой же формы, если лимитирующим фактором является скорость рост кристалла (кристаллизация β-глицина, лимитированная фазой зародышеобразования, и образование α — и γ-форм в водном растворе, контролируемое стадией роста кристаллов).

4. Показано, что для механохимической реакции между L-серином и щавелевой кислотой, состав фазы продукта зависит от относительного содержания воды в системе, что свидетельствует о протекании реакции через фазу жидкой воды на поверхности реагентов. Роль механической обработки заключается лишь в улучшении контактов между частицами смеси.

5. Форма II гидрата молекулярной соли $[L\text{-serH}]_2[ox]\cdot 2H_2O$ является кинетически контролируемым промежуточным продуктом при образовании формы I $[L\text{-serH}]_2[ox]\cdot 2H_2O$ в реакции между гидратами L-серина и щавелевой кислоты. Использование методов кристаллизации, при которых наблюдается высокая скорость процессов формирования зародышей: мехобработка, распылительная сушка, высаливание и др., позволяет получить данное вещество-интермедиат.

Благодарность

Автор работы выражает глубокую благодарность своему научному руководителю д.х.н., проф. Болдыревой Е.В. за постановку интересных целей и задач исследования, помощь в анализе и интерпретации полученных результатов. Автор также признателен всему коллективу НОЦ «Молекулярный дизайн и экологически безопасные технологии» Новосибирского государственного университета и группы реакционной способности твёрдых веществ ИХТТМ СО РАН за оказанную помощь в проведении экспериментов и обучению работы на современном оборудовании: дифракционные эксперименты (к.х.н. Дребущак Т. Н., к.х.н. Захаров Б. А., к.х.н. Миньков В. С.), спектроскопия (к.х.н. Чесалов Ю. А., вед. инженер Ачкасов А. Ф.), механохимические эксперименты (к.х.н. Михайленко, к.х.н. Мызь С. А.; вед. инженер Ачкасов А. Ф.), высокотемпературная распылительная сушка (вед. инженер Ачкасов А. Ф.), pH-метрия (Жолобов Ю. А.), эксперименты по сравнению биологической активности полиморфных модификаций глицина (д.б.н. Ратушняк А. С., д.б.н. Запара Т. А.).Неоценимую поддержку в подготовке работы оказал академик РАН, директор НОЦ «МДЭБТ» НГУ Болдырев В. В., чьи критические замечания и ценные советы способствовали формированию целостного исследования.

Список литературы

1. Китайгородский, А. И. Молекулярные кристаллы / А. И. Китайгородский // Москва: «Наука». - 1971.
2. Herbstein, F. H. Crystalline Molecular Complexes and Compounds: Structures and Principles / F. H. Herbstein // Oxford: Oxford University Press. - 2005.
3. Schultheiss, N. Pharmaceutical Cocrystals and Their Physicochemical Properties / N. Schultheiss, A. Newman // Cryst. Growth Des. - 2009. - V. 9. - N. 6. - P. 2950-2967.
4. Frisˇcˇic´, T. Recent Advances in Understanding the Mechanism of Cocrystal Formation via Grinding / T. Frisˇcˇic´, W. Jones // Cryst. Growth Des. - 2009. - V. 9. - N. 3, P. 1621-1637.
5. Pharmaceutical cocrystals: An overview / N. Qiao, M. Li, W. Schlindwein et al. // Int. J. Pharm. - 2011. - V. 419. - P. 1– 11.
6. 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.
7. Boldyreva, E. V. Multicomponent organic crystals at high pressure / E. V. Boldyreva // Z. Kristallogr. - 2014. - V. 229. - N.3. - P. 236–245.
8. How good are the crystallisation methods for co-crystals? A comparative study of piroxicam / K. Fucke, S. A. Myz, T. P. Shakhtshneider et al. // New J. Chem. - 2012. - V. 36. - N. 10. - P. 1969-1977.
9. 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 et al. // New J. Chem. - 2013. - V. 37. - N. 1. - P. 97-104.
10. Janczak, J. L-threonine at 12 K / J. Janczak, D. Zobel, P. Luger // Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun. - 1997. - V. 53. - N. 12. - P. 1901-1904.
11. Boldyreva, E.V. High-pressure studies of the hydrogen bond networks in molecular crystals / E.V. Boldyreva // J. Mol. Struct. - 2004. - V. 700. - N. 1-3. - P. 151-155.
12. Moggach, S.A. High-pressure polymorphism in amino acids / S.A. Moggach, S. Parsons, P.A.Wood. // Crystallogr. Rev. - 2008. - V. 14. - N. 2. - P. 143-184.
13. Low temperature/high pressure polymorphism in dl-cysteine / Minkov, V.S., Tumanov, N.A., Cabrera, R.Q. et al // CrystEngComm. - 2010. - V. 12, N. 9. - P. 2551-2560.
14. 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 et al. // Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci. - 2012. - V.68. - P. 287-296.

15. 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 et al. // CrystEngComm. - 2013. - V. 15. - P. 1693-1697.
16. Boldyreva, E.V. Combined X-ray diffraction and raman spectroscopy studies of phase transitions in crystalline amino acids at low temperatures and high pressures: Selected examples / E. V. Boldyreva // Phase Transitions – 2009. - V. 82. - N. 4. - P. 303-321.
17. Tumanov, N. A. Two new structures in the glycine – oxalic acid system / N. A. Tumanov, E. V. Boldyreva, N. E. Shikina // Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun. - 2010. - V.66. - P. o279–o283.
18. Losev, E. A. Glycinium semi-malonate and a glutaric acid–glycine cocrystal: new structures with short O—H· · ·O hydrogen bonds / E. A. Losev, B. A. Zakharov, T. N. Drebushchak, E. V. Boldyreva // Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun. - 2011. - V.67. - P. o297-o300.
19. Kolesnik, E.N. Different behavior of L- and DL-serine crystals at high pressures: Phase transitions in L-serine and stability of the DL-serine structure / E.N. Kolesnik, S.V. Goryainov, E. V. Boldyreva // Dokl. Phys. Chem. - 2005. - V. 404. - N. 1-3. - P. 169-172.
20. 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 et al. // Chem. Phys. Lett. - 2006. - V. 429. - N. 4-6. - P. 474-478.
21. Zakharov, B.A. Effect of pressure on crystalline l- and dl-serine: Revisited by a combined single-crystal X-ray diffraction at a laboratory source and polarized Raman spectroscopy study / B. A. Zakharov, B. A. Kolesov, E. V. Boldyreva // Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci. - 2012. - V. 68. - N. 3. - P. 275-286.
22. 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.
23. Synthesis, growth, crystal structure and characterization of a new organic material: Glycine glutaric acid / B. Riscob, M. Shakir, J. Kalyana Sundar et al. // Spectrochim. Acta, Part A. - 2011. - V. 78. - N. 1. - P. 543-548.
24. Glycine–D-tartaric acid (1/1) / T. Mohandas, C. Ranjith Dev Inbaseelan, S. Saravanan et al. // Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online – 2013. - V. 69. - P. o236
25. Balakrishnan, T. Glycine–phthalic acid (1/1) / T. Balakrishnan, K. Ramamurthi, S. Thamotharan // Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online — 2013. - V. 69. - P. o57.
26. 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.

27. Effects of the alpha- and gamma-polymorphs of glycine on the behavior of catalepsy prone rats / A. L. Markel, A. F. Achkasov, T. A. Alekhina et al. // Pharmacol., Biochem. Behav. - 2011. - V. 98. -P. 234–240.
28. Different Effects of α and γ Glycine on the Aberrant Activity of Pyramidal Neurons of Hippocampal Slices / I. A. Malakhin, A. F. Achkasov, A. S. Ratushnyak et al. // Dokl. Biol. Sci. - 2012. - V. 444. - P. 157–161.
29. Desiraju, G. R. Crystal Engineering: The Design of Organic Solids / G. R. Desiraju // Amsterdam and New York:Elsevier Scientific Publishers. - 1989.
30. Weber, E (Eds.). Design of Organic Solids / E. Weber // Berlin: Springer-Verlag — 1998.
31. Tiekink, E. R. T. Frontiers in Crystal Engineering / E. R. T. Tiekink, J. J. Vittal (ed.) // Chichester: Wiley – 2006.
32. Pepinsky, R. Crystal engineering: New concepts in Crystallography / R. Pepinsky // Phys. Rev. - V. 100. - P. 971
33. Cohen, M. D. Topochemistry. Part II. The photochemistry of trans-cinnamic acids / M. D. Cohen, G. M. J. Schmidt, F. I. Sonntag // J. Chem. Soc. - 1964. - P. 1996-2000.
34. Leiserowitz, L. Molecular packing modes. Part III. Primary amides / L. Leiserowitz, G. M. J. Schmidt // J. Chem. Soc. A. - 1969. P. 2372-2382.
35. Hollingsworth, M.D. Crystal engineering: From structure to function / M. D. Hollingsworth // Science – 2002. - V. 295. - N. 5564. - P. 2410-2413.
36. Sokolov, A.N. Enforced face-to-face stacking of organic semiconductor building blocks within hydrogen-bonded molecular cocrystals / A. N. Sokolov, T. Friščić, L. R. MacGillivray // J. Am. Chem. Soc. - 2006. - V. 128. - N. 9. - P. 2806-2807.
37. Bis(imidazolium) l-Tartrate: A Hydrogen-Bonded Displacive-Type Molecular Ferroelectric Material / Z. Sun, T. Chen, J. Luo, M. Hong et al. // Angew. Chem. Int. Ed. - 2012. - V. 51. - P. 3871 –3876.
38. Crystal engineering of energetic materials: Co-crystals of CL-20 / D. I. A. Millar, H. E. Maynard-Casely, D. R. Allan et al. // CrystEngComm. - 2012. V. 14. - P. 3742-3749
39. Crystal engineering technique – An emerging approach to modify physicochemical properties of active pharmaceutical ingredient / Sevukarajan M, Thamizhvanan K, Sodanapalli R. et al. // Int. J. Chem. Pharm. Sci. - 2012. V. 3. - N. 1. - P. 15-29.
40. Desiraju G. R. The Weak Hydrogen Bond in Structural Chemistry and Biology / G. R. Desiraju, T. Steiner // Oxford: Oxford University Press — 1999.
41. Desiraju G. R. Hydrogen bridges in crystal engineering: Interactions without borders / G. R. Desiraju // Acc. Chem. Res. - 2002. - V. 35. - N. 7. - P. 565-573.
42. Desiraju G. R. Supramolecular synthons in crystal engineering - A new organic synthesis / G. R.

Desiraju // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. - 1995. - V. 34. - N. 21. - P. 2311-2327.

43. Nangia A. Supramolecular synthones and pattern recognition / A. Nangia, G. R. Desiraju // Top. Curr. Chem. - 1998. - V. 198. - P. 57-95.
44. Corey, E. J. General methods for the construction of complex molecules / E. J. Corey // Pure Appl.Chem. - 1967. V. 14. - N. 1. - P. 19-38.
45. Corey, E. J. The Logic of Chemical Synthesis / E. J. Corey, X. -M. Cheng // New York: Wiley - 1989.
46. Crystal engineering of the composition of pharmaceutical phases / R. D. B. Walsh, M. W. Bradner, S. Fleishman et al. // Chem. Commun. - 2003. - V. 9. - N. 2 – P. 186-187.
47. Crystal Engineering of the Composition of Pharmaceutical Phases: Multiple-Component Crystalline Solids Involving Carbamazepine / S. G. Fleischman, S. S. Kuduva, J. A. McMahon et al. // Cryst. Growth Des. - 2003. - V. 3. - N. 6. - P. 909-919.
48. Kuleshova, L. N. Graphical enumeration of hydrogen-bonded structures / L. N. Kuleshova, P. M. Zorky // Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci. - 1980. - V. 36. - P. 2113-2115.
49. Зоркий, П. М. Сравнительный анализ водородных связей в полиморфных модификациях органических кристаллов / П. М. Зоркий, Л. Н. Кулешова // Журн. Структ. Хим. - 1981. - Т.22. - С.153-156.
50. Кулешова, Л. Н. Кристаллохимический анализ органических веществ с водородными связями / Л. Н. Кулешова // Дис. … канд. хим. наук. - Москва. - 1982.
51. Etter, M. C. Graph-set analysis of hydrogen-bond pattern in organic crystals / M. C. Etter, J. C. MacDonald and J. Bernstein // Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci. - 1990. - V. 46. - P. 256-262.
52. Etter, M. C. Hydrogen bonds as design elements in organic chemistry / M. C. Etter // J. Phys. Chem. - 1991. - V. 95. - P. 4601-4610.
53. Patterns in hydrogen bonding: Functionality and graph set analysis in crystals / J. Bernstein, R. E. Davis, L. Shimoni et al. // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. - 1995. - V. 34. - N. 15. - P. 1555-1573.
54. Herbstein, F. H. Diversity Amidst Similarity: A Multidisciplinary Approach to Phase Relationships, Solvates, and Polymorphs / F. H. Herbstein // Cryst. Growth Des. - 2004. - V. 4. - N. 6. - P. 1419-1429.
55. Nangia, A. Pseudopolymorphism: Occurrences of hydrogen bonding organic solvents in molecular crystals / A. Nangia, G. R. Desiraju // Chem. Commun. - 1998. - V. 7. - P. 605-606.
56. Nygren, C.L. Electron and nuclear positions in the short hydrogen bond in utropine-N-oxide-formic acid / C. L. Nygren, C. C. Wilson, J. F. C. Turner // J. Phys. Chem. A - 2005. - V. 109. - N. 9. - P. 1911–1919.

57. Escitalopram oxalate: co-existence of oxalate dianions and oxalic acid molecules in the same crystal / W. T. A. Harrison, H. S. Yathirajan, S. Bindya et al. // Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun. - 2007. - V. 63. - N. 2. - P. o129–o131.
58. Glycinium hydrogen fumarate glycine solvate monohydrate / S. Natarajan, A. Kalyanasundar, J. Suresh et al. // Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online – 2009. - V. 65. - P. o462.
59. Childs, S. L. The salt-cocrystal continuum: The influence of crystal structure on ionization state / S. L. Childs, G. P. Stahly, A. Park // Mol. Pharmaceutics – 2007. - V. 4. - N. 3. - P. 323-338.
60. Solids state acid-base interactions in complexes of heterocyclic bases with dicarboxylic acids: crystallography, hydrogen bond analysis, and 15N NMR spectroscopy / Z. J. Li, Y. Abramov, J. Bordner et al. // J. Am. Chem. Soc. - 2006. - V. 128. - N. 25. - P. 8199–8210.
61. Johnson S. L. Infrared spectra of solid 1:1 pyridine-benzoic acid complexes; the nature of the hydrogen bond as a function of acid-base level in the complex / S. L. Johnson, K. A. Rumon // J. Phys. Chem. - 1965. - V. 69. - P. 74-79.
62. Bhogala, B. R. Tape and layer structures in cocrystals of some di- and tricarboxylic acids with 4,4′-bipyridines and isonicotinamide. From binary to ternary cocrystals / B. R. Bhogala, S. Basavoju, A. Nangia // CrystEngComm. - 2005. - V. **7. - P.** 551-562.
63. Aakeröy, C. B. “ Total synthesis” supramolecular style: Desing and hydroge-bond-directed assembly of ternary supermolecules / C. B. Aakeröy, A. M. Beatty, B. A. Helfrich // Angew. Chem. Int. Ed. - 2001. - V. 40. - P. 3240-3241.
64. Vishweshwar, P. Recurrence of carboxylic acid-pyridine supramolecular synthon in the crystal structures of some pyrazinecarboxylic acids / P. Vishweshwar, A. Nangia, V. M. Lynch // J. Org. Chem. - 2002. - V. 67. - N. 2. - P. 556-565.
65. Bhogala, B. R. Cocrystals of 1,3,5-cyclohexanetricarboxylic acid with 4,4′ -bipyridine homologues: Acid⋯pyridine hydrogen bonding in neutral and ionic complexes/ B. R. Bhogala, A. Nangia //Cryst. Growth Des. - 2003. - V. 3. - N. 4. - P. 547-554.
66. Gao, X. Supramolecular Construction of Molecular Ladders in the Solid State / X. Gao, T. Friscic, L. R MacGillivray // *Angew. Chem. Int. Ed.* - 2004. - V. *43. - P.* 232-236.
67. Aakeröy, C. B. Building co-crystals with molecular sense and supramolecular sensibility / C. B. Aakeröy, D. J. Salmon // CrystEngComm. - 2005. - V. 7. - P. 439-448.
68. Bhogala, B. R. Three-component carboxylic acid-bipyridine lattice inclusion host. Supramolecular synthesis of ternary cocrystals / B. R. Bhogala, S. Basavoju, A. Nangia //Cryst. Growth Des. - 2005. - V. 5. - N. 5. - P. 1683-1686.
69. Trask, A. V. Pharmaceutical cocrystallization: Engineering a remedy for caffeine hydration / A. V. Trask, W. D. S. Motherwell, W. Jones // Cryst. Growth Des. - 2005. - V. 5. - N. 3. - P. 1013-1021.

70. Bhogala, B. R. Ternary and quaternary co-crystals of 1,3-cis,5-cis- cyclohexanetricarboxylic acid and 4,4′-bipyridines / B. R. Bhogala, A. Nangia // New. J. Chem. - 2008. - V. 32. - N. 5. - P. 800-807.
71. Salt or cocrystal? A new series of crystal structures formed from simple pyridines and carboxylic acids / S. Mohamed, D. A. Tocher, M. Vickers et al. // Cryst. Growth Des. - 2009. - V. 9. - N. 6. - P. 2881-2889.
72. Klaprot, M. H. Bergmännischts J. - 1788. - Bd. 1. - S. 294-300.
73. Mitscherlich, E. Ann. Chim. Phys. - 1822. - V. 19. - P. 350-419.
74. Ostwald, W. F. Studien uber die Bildung und Umwandlung fester Korper / W. F. Ostwald // Z. Phys. Chem. - 1897. - V. 22. - P. 289−302.
75. Buerger, M. J. Crystal polymorphism / M. J. Buerger, M. C. Bloom // Z. Kristallogr. - 1937. - V. 96. - P. 182-200.
76. Haleblian, J. Pharmaceutical application of polymorphism / J. Haleblian, W. C. McCrone // J. Pharma. Sci. - 1969. - V. 58. - N. 8. - P. 911-929.
77. Berzelius, J. Verbindungen des Phosphors mit Schwefel / J. Berzelius // Jahres-Bericht – 1844. - V. 23. - P. 44-55.
78. Jensen, W. B. Logic, history, and the chemistry textbook II. Can we unmuddle the chemistry textbook? / W. B. Jensen // J. Chem. Educ. - 1998. - V. 75. - P. 817-828.
79. McCrone W. C., in Physics and Chemistry of the Organic Solid State / W. C. McCrone (eds. D. Fox, M. M. Labes and A. Weissberger) // New York: Wiley Interscience. – 1965. - V. 2. - P. 725-767.
80. Buerger, A., in Topics in pharmaceutical science / A. Buerger (eds. D. D. Breimer, P. Speiser) // Lausanne: Elsevier — 1983. - P. 347-358.
81. Fischer, E. Ber. Deut. Chem. Ges. - 1905. - V. 38. -P. 2917.
82. Bernal, J. D. The crystal structure of the natural amino acids and related compounds / J. D. Bernal // Z. Kristallogr. Kristallegeom. - 1931. - V. 78. - P. 363-369.
83. Albrecht, G. The crystal structure of glycine / G. Albrecht, R. B. Corey // J. Am. Chem. Soc. - 1939.-V. 61. - P. 1087-1103.
84. Iitaka, Y. The crystal structure of γ-glycine / Y. Iitaka // Acta Crystallogr. - 1961. - V. 14. P. 1-10.
85. Ritonavir: An extraordinary example of conformational polymorphism / J. Bauer, S. Spanton, R. Henry et al. // Pharm. Res. - 2001. - V. 18. - P. 859-866.
86. Nangia A. Conformational polymorphism in organic crystals / A. Nangia // Acc. Chem. Res. - 2008. - T. 41. - N. 5. - P. 595-604.
87. Sarma, B. C. Structural and thermal analysis of organic solids / B. C. Sarma // A Thesis

Submitted for the Degree of Doctor of Philosophy - University of Hyderabad – 2009.

88. Energy/temperature diagram and compression behavior of the polymorphs of в-mannitol /A. Burger, J.-O. Henck, S. Hetz et al. // J. Pharm. Sci. - 2000. - V. 89. - P. 457-468.
89. Bernstein, J. In Polymorphism in Molecular Crystals / J. Bernstein // Oxford: Oxford University Press – 2002.
90. Datta, S. Crystal structures of drugs: Advances in determination, prediction and engineering / S. Datta, D. J. W. Grant // Nat. Rev. Drug Discovery — 2004. - V. 3. - N. 1. - P. 42-57.
91. Dunitz, J. D. Bernstein J. Disappearing Polymorphs / J. D. Dunitz, J. Bernstein // Accts. Chem. Res. - 1995. - V. 28. - N. 4. - P. 193-200.
92. Schaeling K. Kenntnis der polymorphen Körper. Das Benzophenon – Problem / K. Schaeling // Inaugural Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde – 1910. – Marburg.
93. Bernstein, J. Diversity amidst similarity: A Multidisciplinary Approach to Polymorphs, Solvates and Phase Relationships / J. Bernstein // Lecture Notes – 2004. - Erice.
94. Antisolvent crystallization of the polymorphs of L-histidine as a function of supersaturation ratio and of solvent composition / C. P. M. Roelands, S. Jiang, M. Kitamura et al. // Cryst. Growth Des. - 2006. - V. 6. - N. 4. - P. 955-963.
95. Solvent Effect on Crystal Polymorphism: Why Addition of Methanol or Ethanol to Aqueous Solutions Induces the Precipitation of the Least Stable β Form of Glycine / I. Weissbuch, V. Yu. Torbeev, L. Leiserowitz et al. // Angew. Chem. Int. Ed. - 2005. - V. 44. - N. 21. - P. 3226 –3229.
96. Rafilovich, M. Serendipity and Four Polymorphic Structures of Benzidine, $C_{12}H_{12}N_2$ / M. Rafilovich, J. Bernstein //J. Am. Chem. Soc. - 2006. - V. 128. - N. 37. - P. 12185-12191.
97. Polymorph control of glycine by antisolvent crystallization using nitrogen minute-bubbles / M. Matsumoto, Y. Wada, A. Oonaka et al. // J. Cryst. Growth – 2013. - V. 373. - P. 73–77.
98. Renuka Devi, K. A novel approach to understand the nucleation kinetics of α and γ polymorphs of glycine from aqueous solution in the presence of a selective additive through charge compensation mechanism / K. Renuka Devi, K. Srinivasan // CrystEngComm. - 2014. - V. 16. - N. 4. - P. 707-722.
99. Mei, X. Formation of New Polymorphs of Acridine Using Dicarboxylic Acids as Crystallization Templates in Solution / X. Mei, C. Wolf // Cryst. Growth Des. - 2004. - V. 4. - N. 6. - P. 1099-1103.
100. Additive induced polymorphism. The pentafluorophenol-pentafluoroaniline system / M. T. Kirchner, D. Bläser, R. Boese et al. // CrystEngComm. - 2009. - V. 11. - N. 2. - P. 229-231.
101. Perlovich, G. L. The polymorphism of glycine: Thermochemical and structural aspects / G. L. Perlovich, L. K. Hansen, A. Bauer-Brandl // J. Therm. Anal. Calorim. - 2001. - V. 66. - N. 3. - P. 699-715.

102. Polymorphism of glycine: Thermodynamic aspects. Part I. Relative stability of the polymorphs / E. V. Boldyreva, V. A. Drebushchak, T. N. Drebushchak et al. // J. Therm. Anal. Calorim. - 2003. - V. 73. - N. 2. -P. 409-418.
103. Polymorphism of glycine: Thermodynamic aspects. Part II. Polymorphic transitions / E. V. Boldyreva, V. A. Drebushchak, T. N. Drebushchak et al. // J. Therm. Anal. Calorim. - 2003. - V. 73. - N. 2. - P. 419-428.
104. Control of Crystal Polymorphism by Tuning the Structure of Auxiliary Molecules as Nucleation Inhibitors. The β-Polymorph of Glycine Grown in Aqueous Solutions / V. Yu. Torbeev, E. Shavit, I. Weissbuch et al. // Crystal Growth & Design – 2005 - V. 5. - N. 6. - P. 2190-2196.
105. Impact of Molecular Speciation on Crystal Nucleation in Polymorphic Systems: The Conundrum of γ Glycine and Molecular 'Self Poisoning' / C. S. Towler, R. J. Davey, R. W. Lancaster et al. // J. Am. Chem. Soc. - 2004. - V. 126. - N. 41. - P. 13347-13353.
106. Han, G. Direct Comparison of α- and γ-Glycine Growth Rates in Acidic and Basic Solutions: New Insights into Glycine Polymorphism / G. Han, P. S. Chow, R. B. H. Tan //Cryst. Growth Des. - 2012. - V. 12. N. 5. - P. 2213−2220.
107. Clustering of Glycine Molecules in Aqueous Solution Studied by Molecular Dynamics Simulation / S. Hamad, C. E. Hughes, C. R. A. Catlow et al. // J. Phys. Chem. B – 2008. - V. 112. - N. 24. - P. 7280–7288.
108. Chen, J. A Computational Study of the Mechanism of the Selective Crystallization of α- and β-Glycine from Water and Methanol-Water Mixture / J. Chen, B. L. Trout // J. Phys. Chem. B – 2010. - V. 114. - N. 43. - P. 13764–13772.
109. Cheong, D. W. Comparative Study of Force Fields for Molecular Dynamics Simulations of α-Glycine Crystal Growth from Solution / D. W. Cheong, Y. D. Boon // Cryst. Growth Des. - 2010. - V. 10. - N. 12. - P. 5146-5158.
110. Crystallization of a Desired Metastable Polymorph by Pseudoseeding, Crystal Structure Solution from Its Powder X-ray Diffraction Data, and Confirmation of Polymorphic Transition / H. Miura, T. Ushio, K. Nagai et al. // Cryst. Growth Des. - 2003. - V. 3. - N. 6. - P. 959-965.
111. Polymorph Generation in Capillary Spaces: The Preparation and Structural Analysis of a Metastable Polymorph of Nabumetone / L. J. Chyall, J. M. Tower, D. A. Coates et al. // Cryst. Growth Des. - 2002. - V. 2. - N. 6. - P. 505–510.
112. A Metastable Polymorph of Metformin Hydrochloride: Isolation and Characterization Using Capillary Crystallization and Thermal Microscopy Techniques / S. L. Childs, L. J. Chyall, J. T. Dunlap et al. // Cryst. Growth Des. - 2004. - V. 4. - N. 3. - P. 441–449.
113. Direct Growth of γ-Glycine from Neutral Aqueous Solutions by Slow, Evaporation-Driven

Crystallization / G. He, V. Bhamidi, S. R. Wilson et al. // Cryst. Growth Des. - 2006. - - V. 6. - N. 8. - P. 1746-1749.

114. Growth and Nonlinear Optical Properties of β-Glycine Crystals Grown on Pt Substrates / E. Seyedhosseini, M. Ivanov, V. Bystrov et al. // Cryst. Growth Des. - *2014.* - V. 14. - N. 6. - P. 2831-2837.
115. Rager, T. Stability Domains of Multi-Component Crystals in Ternary Phase Diagrams / T. Rager, R. Hilfiker // Z. Phys. Chem. - 2009. - V. 223. - N. 7. - P. 793–813.
116. Ling, A.R. Halogen derivatives of quinone. Part III. Derivatives of quinhydrone / A. R. Ling, J. L. Baker // J. Chem. Soc. - 1893. - V. 63. - P. 1314–1327.
117. Patil, A. O. Solid-state formation of quinhydrones from their components. Use of solid-solid reactions to prepare compounds not accessible from solution / A. O. Patil, D. Y. Curtin, I. C. Paul // J. Am. Chem. Soc. - 1984. - V. 106. - N. 2. - P. 348-353.
118. Etter, M. C. Hydrogen bond directed cocrystallization and molecular recognition properties of acyclic imides / M. C. Etter, S. M. Reutzel // J. Am. Chem. Soc. - 1991. - V. 113. - N. 7. - P. 2586-2598.
119. Etter, M. C. Self-Organization of adenine and Thymine in the Solid State / M. C. Etter, S. M. Reutzel, C. G. Choo // J. Am. Chem. Soc. - 1993. - V. 115. - P. 4411-4412.
120. Toda, F. Host-guest complex formation by a solid-solid reaction / F. Toda, K. Tanaka, A. Sekikawa // Chem. Commun. - 1987. - V. 4. - P. 279-280.
121. Template-Directed Synthesis of 1:1 Layered Complexes of .alpha.,.omega.-Dinitriles and Urea: Packing Efficiency versus Specific Functional Group Interactions / M. D. Hollingsworth, M. E. Brown, B. D. Santarserio et al. // Chem. Mater. - 1996. V. 6. - N. 8. - P. 1227-1244.
122. 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.
123. Friscic, T. New opportunities for materials synthesis using mechanochemistry / T. Friscic // J. Mater. Chem. - 2010. - V. 20. P. 7599–7605.
124. Delori, A. The role of mechanochemistry and supramolecular design in the development of pharmaceutical materials / A. Delori, T. Friscic and W. Jones // CrystEngComm. - 2012. - V. 14. - N. 7. - P. 2350-2362.
125. Mechanochemistry: opportunities for new and cleaner synthesis / S. L. James, C. J. Adams, C. Bolm et al. // Chem. Soc. Rev. - 2012. - V. 41. - N. 1. - P. 413–447.
126. Braga, D. Mechanochemical preparation of co-crystals / D. Braga, L. Maini, F. Grepioni // Chem.Soc.Rev. - 2013. - V. 42. - N. 18. - P. 7638-7648.
127. Boldyreva, E. Mechanochemistry of inorganic and organic systems: what is similar, what is different? / E. Boldyreva // Chem. Soc. Rev. - 2013. - V. 42. - N. 18. - P. 7719-7738.

128. Screening for Pharmaceutical Cocrystal Hydrates via Neat and Liquid-Assisted Grinding / S. Karki, T. Frisˇcˇic´, W. Jones et al. // Mol. Pharmaceutics – 2007. - V. 4. - N. 3. - P. 347-354.
129. Cocrystal formation during cogrinding and storage is mediated by amorphous phase / A. Jayasankar, A. Somwangthanaroj, Z.J. Shao, et al. // Pharm. Res. - 2006. - V. 23. - N. 10. - P. 2381–2392.
130. Lu, J. Preparation and characterization of theophylline– nicotinamide cocrystal / J. Lu, S. Rohani // Org. Process Res. Dev. - 2009. - V. 13. - N. 6. - P. 1269–1275.
131. Synthesis of co-crystals of meloxicam with carboxylic acids by grinding / S. A. Myz, T. P. Shakhtshneider, K. Fucke et al. // Mendeleev Commun. - 2009. - V. 19. - N. 5. - P. 272–274.
132. Shan, N. Mechanochemistry and co-crystal formation: effect of solvent on reaction kinetics / N. Shan, F. Toda, W. Jones // Chem. Commun. - 2002. - N. 20. - P. 2372–2373.
133. Trask, A.V. Solvent-drop grinding: Green polymorph control of cocrystallisation / A.V. Trask, W.D.S. Motherwell, W. Jones // Chem. Commun. - 2004. - V. 10. - N. 7. - P. 890-891.
134. Terahertz time-domain spectroscopy and the quantitative monitoring of mechanochemical cocrystal formation / K. L. Nguyen, T. Friščić, G. M. Day et al. // Nature Mater. - 2007. - V. 6. - N. 3. - P. 206-209.
135. How good are the crystallisation methods for co-crystals? A comparative study of piroxicam / K. Fucke, S. A. Myz, T. P. Shakhtshneider et al. // New J. Chem. - 2012. - V. 36. - N. 10. - P. 1969-1977.
136. Bowmaker, G. A. Solvent-assisted mechanochemistry / G. A. Bowmaker // Chem. Commun. - 2013. - V. 49. - N. 4. - P. 334-348.
137. Formation Kinetics and Stability of Carbamazepine-Nicotinamide Cocrystals Prepared by Mechanical Activation / N. Chieng, M. Hubert, D. Saville et al. // Cryst. Growth Des. - 2009. - V. 9. - N. 5. - P. 2377-2386.
138. Aakeroy, C. B. The effect of water molecules in stabilizing co-crystals of active pharmaceutical ingredients / C. B. Aakeroy, S. Forbes, J. Desper // CrystEngComm. - 2012. - V. 14. - N. 7. - P. 2435-2443.
139. Selective polymorph transformation via solvent-drop grinding / A. V. Trask, N. Shan, W. D. S. Motherwell et al. // Chem. Commun. - 2005. - N. 7. - P. 880–882.
140. Aitipamula, S. Conformational and enantiotropic polymorphism of a 1 : 1 cocrystal involving ethenzamide and ethylmalonic acid / S. Aitipamula, P. S. Chow, R. B. H. Tan // CrystEngComm. - 2010. - V. 12. - N. 11. - P. 3691–3697.
141. Braga, D. Solvent effect in a "solvent free" reaction / D. Braga, S. L. Giaffreda, F. Grepioni et al. // CrystEngComm. - 2007. - V. 9. - N. 10. - P. 879-881.
142. Following the products of mechanochemical synthesis step by step / I. A. Tumanov, A. F.

Achkasov, E. V. Boldyreva et al. // CrystEngComm. - 2011. - V. 13. - N. 7. - P. 2213-2216.

143. О возможностях обнаружения промежуточных состояний в механохимическом синтезе молекулярных комплексов / И. А. Туманов, А. Ф. Ачкасов, Е. В. Болдырева и др. // Журнал физической химии. – 2012. – Т. 86. - №. 6. – С. 1125-1128.
144. Michalchuk, A.A.L. Complexities of mechanochemistry: Elucidation of processes occurring in mechanical activators via implementation of a simple organic system / A. A. L. Michalchuk, I. A. Tumanov, E. V. Boldyreva // CrystEngComm – 2013. - V. 15. - N. 32. - P. 6403-6412.
145. Real-time and in situ monitoring of mechanochemical milling reactions / T. Friščić, I. Halasz, P. J. Beldon et al. // Nat. Chem. - 2013. - V. 5. - N. 1. - P. 66-73.
146. Real-time and in situ X-ray diffraction monitoring of mechanochemical synthesis of pharmaseutical cocrystals / I. Halasz, A. Puskaric, S. A. J.Kimber et al. // Angew. Chem., Int. Ed. - 2013. - V. 52. - N. 44. - P. 11538-11541.
147. A portable fiber-optic Raman analyzer for fast real-time screening and identifying cocrystal formation of drug-coformer via grinding process / H.-L. Lin, G.-C. Zhang, P.-C. Hsu et al. // Microchem. J. - 2013. - V. 110. - P. 15-20.
148. Better understanding of mechanochemical reactions: Raman monitoring reveals surprisingly simple “pseudo-fluid” model for a ball milling reaction / X. Ma, W. Yuan, S. E. J. Bell et al. // Chem. Comm. - 2014. - V. 50. - N. 13. - P. 1585-1587.
149. Laboratory real-time and in-situ monitoring of mechanochemical milling reactions by Raman spectroscopy / D. Gracin, V. Strukil, T. Friscic et al. // Angew. Chem., Int. Ed. - 2014. - V. 53. - N. 24. - P. 6193-6197.
150. 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.
151. 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.
152. 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.
153. Ultrasound assisted cocrystallization from solution (USSC) containing a non-congruently soluble cocrystal component pair: Caffeine/maleic acid / S. Aher, R. Dhumal, K. Mahadik et al. // Eur. J. Pharm. Sci. - 2010. -V. 41. - N. 5. - P. 597–602.
154. Effect of cocrystallization techniques on compressional properties of caffeine/oxalic acid 2:1 cocrystal / S. Aher, R. Dhumal, K. Mahadik et al. // Pharm. Dev. Technol. - 2013. - V. 18. - N. 1. - P. 55-60.

155. Formation of indomethacin–saccharin cocrystals using supercritical fluid technology / L. Padrela, M. A. Rodrigues, S. P. Velaga et al. // Eur. J. Pharm. Sci. - 2009. - V. 38. - N. 1. - P. 9–17.
156. Screening for pharmaceutical cocrystals using the supercritical fluid enhanced atomization process / L. Padrela, M. A. Rodrigues, S. P. Velaga et al. // J. Supercrit. Fluids – 2010. - V. 53. - N. 1-3. - P. 156–164.
157. Tuning physicochemical properties of theophylline by cocrystallization using the supercritical fluid enhanced atomization technique / L. Padrela, M. A. Rodrigues, J. Tiago et al. // J. Supercrit. Fluids – 2014. - V. 86. - P. 129–136.
158. Cocrystalization and Simultaneous Agglomeration Using Hot Melt Extrusion / R. S. Dhumal, A. L. Kelly, P. York et al. // Pharm. Res. - 2010. - V. 27. - N. 12. - P. 2725–2733.
159. Monitoring ibuprofen–nicotinamide cocrystal formation during solvent free continuous cocrystallization (SFCC) using near infrared spectroscopy as a PAT tool / A. L. Kelly, T. Gough, R. S. Dhumal et al. // Int. J. Pharm. - 2012. - V. 426. - N. 1-2. - P. 15–20.
160. Microwave assisted synthesis of caffeine/maleic acid cocrystals: the role of the dielectric and physicochemical properties of the solvent / S. Pagire, S. Korde, R. Ambardekar et al. // CrystEngComm. - 2013. - V. 15. - N. 18. - P. 3705-3710.
161. The co-crystal approach to improve the exposure of a water-insoluble compound: AMG 517 sorbic acid co-crystal characterization and pharmacokinetics / A. Bak, A. Gore, E. Yanez et al. // J. Pharm. Sci. - 2008. - V. 97. - N. 9. - P. 3942–3956.
162. Aakeroy, C. B. Using cocrystals to systematically modulate aqueous solubility and melting behavior of an anticancer drug / C. B. Aakeroy, S. Forbes, J. Desper // J. Am. Chem. Soc. - 2009. - V. 131. - N. 47. - P. 17048–17049.
163. Crystal engineering of the composition of pharmaceutical phases: multiple-component crystalline solids involving carbamazepine / S. G. Fleischman, S. S. Kuduva, J. A. McMahon, et al. // Cryst. Growth Des. - 2003. - V. 3. - N. 6. - P. 909–919.
164. Reutzel-Edens, S. M. Physical characterization of hygroscopicity in pharmaceutical solids. In: Hilfiker, R. (Ed.), Polymorphism: In the Pharmaceutical Industry / S. M. Reutzel-Edens, A. W. Newman // Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., KGaA, Weinheim – 2006. - P. 235–258.
165. Use of a glutaric acid cocrystal to improve oral bioavailability of a low solubility API / D. P. McNamara, S. L. Childs, J. Giordano et al. // Pharm. Res. - 2006. - V. 23. - N. 8. - P. 1888–1897.
166. Trask, A.V. Physical stability enhancement of theophylline via cocrystallization / A. V. Trask, W. D. S. Motherwell, W. Jones // Int. J. Pharm. - 2006. - V. 320. - N. 1-2. - P. 114–123.
167. Basavoju, S. Indomethacin–saccharin cocrystal: design, synthesis and preliminary

pharmaceutical characterization / S. Basavoju, D. Bostrom, S. Velaga // Pharm. Res. - 2008. -V. 25. - N. 3. - P. 530–541.

168. The formation of paracetamol (acetaminophen) adducts with hydrogen-bond acceptors / I. D. H. Oswald, D. R. Allan, P. A. McGregor et al. // Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci. - 2002. - V. 58. - N. 6. - P. 1057–1066.

169. Preparation and solid-state characterization of nonstoichiometric cocrystals of a phosphodiesterase-IV inhibitor and l-tartaric acid / N. Variankaval, R. Wenslow, J. Murry et al. // Cryst. Growth Des. - 2006. - V. 6. - N. 3. - P. 690–700.

170. Bioavailability of indomethacin–saccharin cocrystals / M.-S. Jung, J.-S. Kim, M.-S. Kim et al. // J. Pharm. Pharmacol. - 2010. - V. 62. - N. 11. - P. 1560–1568.

171. An approach to early phase salt selection: Application to NBI-75043 / T. D. Gross, K. Schaab, M. Ouellette et al. // Org. Proc. Res. Dev. - 2007. - V. 11. - N. 3. - P. 365–377.

172. An integrated approach to the selection of optimal salt form for a new drug candidate / K. R. Morri, M. G. Fakes, A. B. Thakur et al. // Int. J. Pharm. - 1994. - V. 105. - N. 3. - P. 209–217.

173. 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.

174. Elder, D.P. Use of pharmaceutical salts and cocrystals to address the issue of poor solubility / D.P. Elder, R. Holm, H. Lopez de Diego // Int. J. Pharm. - 2013 — V. 453. - N. 1. - P. 88– 100.

175. Stephenson, G.A. Physical stability of salts of weak bases in the solid-state / G. A. Stephenson, A. Arurub, T. A. Woods // J. Pharm. Sci. - 2011. - V. 100. - N. 5. - P. 1607–1617.

176. Hydrolysis in pharmaceutical formulations / K. C. Waterman, R. C. Adami, K. M. Alsante et al // Pharm. Dev. Technol. - 2002. - V. 7. - N. 2. - P. 113–146.

177. Crystal engineering of the composition of pharmaceutical phases / R. D. B. Walsh, M. W. Bradner, S. Fleischman et al. // Chem. Commun. - 2003. - P. 186-187.

178. Crystal engineering approach to forming cocrystals of amine hydrochlorides with organic acids. Molecular complexes of fluoxetine hydrochloride with benzoic, succinic, and fumaric acids / L. Childs, L. J. Chyall, J. T. Dunlap et al. // J. Am. Chem. Soc. - 2004 – V. 126. - N. 41. - P. 13335-13342.

179. Saccharin as a salt former. Enhanced solubilities of saccharinates of active pharmaceutical ingredients / P. M. Bhatt, N. V. Ravindra, R. Banerjee et al. // Chem. Commun. - 2005. - N. 8. - P. 1073-1075.

180. Saccharin salts of active pharmaceutical ingredients, their crystal structures, and increased water solubilities / R. Banerjee, P. M. Bhatt, N. V. Ravindra et al. // Cryst. Growth Des. - 2005. - V. 5. - N. 6. - P. 2299-2309.

181. Crystal engineering of novel cocrystals of a triazole drug with 1,4-dicarboxylic acids / J. F.

Remenar, S. L. Morissette, M. L. Peterson et al. // J. Am. Chem. Soc. - 2003. - V. 125. - N. 28. - P. 8456-8457.

182. Performance comparison of a co-crystal of carbamazepine with marketed product / M. B. Hickey, M. L. Peterson, L. A. Scoppettuolo et al. // Eur. J. Pharm. Biopharm. - 2007 – V. 67. - N. 1. - P. 112-119.

183. Ferroelectricity in di-glycine nitrate $(NH_2CH_2COOH)_2 \cdot HNO_3$ / R. Pepinsky, K. Vedam, S. Hoshino et al. // Phys. Rev. - 1958. - V. 111. - N. 2. - P. 430-432.

184. Hoshino, S. Crystal Structure of the Ferroelectric Phase of $(Glycine)_3 * H_2SO_4$ / S. Hoshino, Y. Okaya, R. Pepinsky // Phys. Rev. - 1959. - V. 115. - N. 2. - P. 323-330.

185. Marchewka, M. K. Infrared spectrum and nonlinear optical properties of p-nitroaniline-L-tartaric acid (2:1) molecular complex / M. K. Marchewka, H. Ratajczak // J. Nonlinear Opt. Phys. Mater. - 2003. - V. 12. - N. 1. - P. 113-121.

186. L-lysine-L-tartaric acid: New molecular complex with nonlinear optical properties. Structure, vibrational spectra and phase transitions / S. Debrus, M.K. Marchewka, J. Baran et al. // J. Solid State Chem. - 2005. - V. 178. - N. 9. - P. 2880–2896.

187. Orthorhombic tris(glycine) zinc chloride Gly3·ZnCl2 – a new semi-organic many-phonon SRS crystal manifesting different nonlinear-laser ($\chi(3)+\chi(2)$) interactions under one-micron picosecond pumping / A.A. Kaminskii, L. Bohat´y, P. Becker et al. // Laser Phys. Lett. - 2009. - V. 6. - N. 12. - 872–885.

188. Methane, carbon dioxide and hydrogen storage in nanoporous dipeptide-based materials / A. Comotti, S. Bracco, G. Distefano et al. // Chem. Commun. - 2009. - N. 3. - P. 284–286.

189. 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. - N. 15. - P. 2284–2290.

190. Khandpekar, M. M. Synthesis and characterisation of glycine sodium nitrite crystals having non linear optical behaviour / M. M. Khandpekar, S. P. Pati // Opt. Commun. - 2012. - V. 285. - N. 3. - P. 288–293.

191. Search for molecular crystals with NLO properties: 5-Sulfosalicylic acid with nicotinamide and isonicotinamide / I. Bryndal, I. Ledoux-Rak, T. Lis et al. // J. Mol. Struct. - 2014. - V. 1068. - N. 1. - P. 77–83.

192. Fleck, M. Salts of Amino Acids: Crystallization, Structure and Properties / M. Fleck, A. M.Petrosyan // Switzerland: Springer International Publishing – 2014.

193. Шутова, Е. С. Синтез и исследование свойств полиморфных модификаций глицина / Е. С. Шутова // Дипломная работа — Новосибирский государственный университет - 2002. - С. 8.

194. Kraus, W. PowderCell 2.4 / W. Kraus, G. Nolze // Federal Institute for Materials Research and Testing, Berlin, Germany. - 2000.
195. DIFFRAC^{plus} EVA Version 6.0 – Bruker AXS GmbH, Karlsruhe, West Germany.
196. Allen, F. H. The Cambridge Structural Database: A quarter of a million crystal structures and rising / F. H. Allen // Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci. - 2002. - V. 58. - N. 3. - P. 380–388.
197. Larson, A.C. General Structure Analysis System (GSAS) / A.C. Larson, R.B. Von Dreele // Los Alamos National Laboratory Report LAUR 86-748. - 1994.
198. Toby, B. H. EXPGUI, a graphical user interface for GSAS / B. H. Toby // J. Appl. Cryst. - 2001. - V. 34. - N. 2. - P. 210-213.
199. Stoe & Cie. X-AREA and X-RED32. - Stoe & Cie, Darmstadt, Germany – 2002.
200. Oxford Diffraction. CrysAlis CCD and CrysAlis RED. - Oxford Diffraction Ltd, Abingdon, England – 2006.
201. Sheldrick, G. M. A short history of SHELX / G. M. Sheldrick // Acta Crystallogr., Sect. A: Cryst. Phys., Diffr., Theor. Gen. Crystallogr. - 2008. - V. 64. - N. 1. - P. 112–122.
202. Macrae, C. F. Mercury: Visualization and analysis of crystal structures / C. F. Macrae, P. R. Edgington, P. McCabe et al. // J. Appl. Cryst. - 2006. - V. 39. - N. 3. - P. 453–457.
203. Farrugia, L. J. WinGX and ORTEP for Windows: An update / L. J. Farrugia // 2012. - J. Appl. Cryst. - V. 45. - N. 4. - P. 849-854.
204. ConvX - http://www.ccp14.ac.uk/ccp/web-mirrors/convx/ - m.bowden@irl.cri.nz.
205. 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.
206. Boehler, R. New diamond cell for single-crystal x-ray diffraction / R. Boehler // Rev. Sci. Instrum. - 2006. - V. 77. - N. 11. - P. 115103-1–115103-3.
207. Piermarini, G. J. Hydrostatic limits in liquids and solids to 100 kbar / G.J. Piermarini, S. Block, J. D. Barnett // J. Appl. Phys. - 1973. - V. 44. - N. 12. - P. 5377–5382.
208. 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.
209. Pressure measurement made by the utilization of ruby sharp-line luminescence / R.A. Forman, G.J. Piermarini, J. Dean Barnett et al. // Science – 1972. - V. 176. - N. 4032. - P. 284–285.
210. Calibration of the pressure dependence of the R//1 ruby fluorescence line to 195 kbar /G.J. Piermarini, J. D. Block, R. A. Barnett et al. // J. Appl. Phys. - 1975. - V. 46. - N. 6. - P. 2774-2780.
211. 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.

212. Data for Biochemical Research / R. M. C. Dawson, D. C. Elliott, W. H. Elliott et al. // Oxford: Clarendon Press – 1986.
213. Synthesis and calorimetric investigation of unstable β-glycine / V. A. Drebushchak, E. V. Boldyreva, T. N. Drebushchak et al. // J. Cryst. Growth. - 2002. - V. **241. - N.** 1. - P. 266-268.
214. Bouchard, A. Solubility of glycine polymorphs and recrystallization of β-glycine / A. Bouchard, G. W. Hofland, G.-J. Witkamp // J. Chem. Eng. Data – 2007. - V. 52. - N. 5. - P. 1626-1629.
215. Crystallization of metastable β glycine from gas phase via the sublimation of α or γ form in vacuum / Z. Liu, L. Zhong, P. Ying et al. // Biophys. Chem. - 2008. - V. 132. - N. 1. - P. 18-22.
216. Sander, A. Crystallization of β-glycine by spray drying / A.Sander, T.Penovi´c, J. Šipuši´c // Cryst. Res. Technol. - 2011. - V. 46. - N. 2. - P. 145-152.
217. Glycine phases formed from frozen aqueous solutions: Revisited / N. Surovtsev, S. Adichtchev, V. Malinovsky et al. // J. Chem. Phys. - 2012. - V. 137. - N. 6. - P. 065103-1 – 065103-10.
218. Drebushchak, V.A. Polymorphic effects at the eutectic melting in the H2O–glycine system / V. A. Drebushchak, A. G. Ogienko, E. V. Boldyreva // J. Therm. Analys. Calorim. - 2013. - V. 111. - N. 3. - P. 2187-2194.
219. Волков. А.И., Жарский. И.М. Большой химический справочник / А. И. Волков, И. М. Жарский // Москва: Советская школа - 2005. - с. 608.
220. Subha Nandhini, M. Glycinium oxalate / M. Subha Nandhini, R. V. Krishnakumar, S. Natarajan // Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun. - 2001. - V. 57. - P. 115-116.
221. Bis(glycinium) oxalate: evidence of strong hydrogen bonding / R. Chitra, V. Thiruvenkatam, R. R. Choudhury et al. // Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun. - 2006. - V. 62. - P. o274-o276.
222. Glycinium maleate / K. Rajagopal, R. V. Krishnakumar, A. Mostad et al. // Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online – 2001. - V. 57. - P. o751-o753.
223. Glycinium hydrogen fumarate glycine solvate monohydrate / S. Natarajan, A. Kalyanasundar, J. Suresh et al. // Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online – 2009. - V. 65. - P. o462.
224. Petrenko, V. F. Physics of Ice / V. F. Petrenko, R. W. Whitworth // Oxford: Oxford University Press – 1999.
225. Drebushchak, T.N. Variable temperature (100 – 360 K) single-crystal X-ray diffraction study of the orthorhombic polymorph of paracetamol (p-hydroxyacetanilide) / T. N. Drebushchak, E. V. Boldyreva // Z. Krist. - 2004. - V. 219. - N.8. - P. 506-512.
226. Wilson, C. C. Direct determination of the temperature dependence of proton transfer in the benzoic acid dimer by single crystal neutron diffraction / C. C. Wilson, N. Shankland, A. J.

Florence // Chem. Phys. Lett. - 1996. - V. 253. - N. 1-2. - P. 103-107.

227. Wilson, C. C. Single-crystal neutron diffraction of urea-phosphoric acid: evidence for H-atom migration in a short hydrogen bond between 150 K and 350 K / C. C. Wilson, K. Shankland, N. Shankland // Z. Kristallogr. - 2001. - V. 216. - N. 6. - P. 303-306.
228. Wilson, C. C. Interesting proton behaviour in molecular structures. Variable temperature neutron diffraction and ab initio study of acetylsalicylic acid: characterising librational motions and comparing protons in different hydrogen bonding potentials / C. C. Wilson // New J. Chem. - 2002. - V. 26. - P. 1733-1739.
229. Kulik, M. Bis(L-serinium) oxalate dihydrate: polymorph II / M. Kulik, A. Pazio, K. Wozniak // Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online – 2013. - V. 69. - P. o1667-o1668.
230. Шикина, Н. Е. Синтез, структура и свойства смешанных кристаллов аминокислот и органических кислот / Н. Е. Шикина // Дипломная работа — Новосибирский государственный университет - 2009.
231. Losev, E. A. Comparative dissolution studies of the polymorphs of glycine and their oxalates and maleate / E. A. Losev, M. A. Mikhailenko, E. V. Boldyreva // Abstracts of The International School of Crystallization – 2010, May 24-28 Granada, Spain - P. 122.
232. Леонидов, Н. Б. История развития концепции полиморфизма химических веществ (краткий очерк) / Н. Б. Леонидов // Рос. хим. журн. - 1997. - Т. 41. - №. 5. - С. 10–21.
233. Yani, Y. Glycine Open Dimers in Solution: New Insights into α-Glycine Nucleation and Growth / Y. Yani, P. S. Chow, R. B. H. Tan // Cryst. Growth Des. – 2012. – V. 12. – N. 10. - P. 4771-4778.
234. Jawor-Baczynska, A. 250 nm glycine-rich nanodroplets are formed on dissolution of glycine crystals but are too small to provide productive nucleation sites / A. Jawor-Baczynska, J. Sefcik, B. D. Moore // Cryst. Growth Des. – 2013. – V. 13. - N. 2. – P. 470-478.
235. Bond, A. D. Polymorphism in molecular crystals / A. D. Bond // Curr. Opin. Solid State Mater. Sci. – 2009. – V. 13. - N. 3-4. – P. 91–97.
236. Влияние альфа и гамма полиморфных модификаций глицина на интраназальную доставку наноразмерных частиц гидроксида марганца в структуры мозга / А. Ф. Ачкасов, Е. В. Болдырева, В. И. Бухтияров, Т. А. Запара, Е. А. Лосев, М. П. Мошкин, А. С. Ратушняк, А. В. Ромащенко, С. Ю. Троицкий, В. В. Болдырев // Доклады академии наук – 2014. – Т. 454. - №. 3. - С. 343–346.

Приложение 1. Различие биологической активности полиморфных модификаций глицина

Исследование кристаллизации полиморфных модификаций глицина важно не только с фундаментальной, но и с прикладной точки зрения, поскольку данная простейшая аминокислота используется как в виде индивидуального лекарственного препарата, так и в составе фармацевтических композиций. Полиморфные модификации обладают различной кристаллической структурой и, как следствие, различными физико-химическими свойствами. Так, определение биологической активности α- и γ-глицина при интраназальной доставке препарата в *in vivo* экспериментах на специальной серии лабораторных мышей, имеющих предрасположенность к каталепсии, продемонстрировало существенное различие свойств двух форм [27], несмотря на близкие значения растворимости и скорости растворения полиморфов [231]. Более того, было показано, что данное различие сохраняется и для водных растворов α- и γ-глицина. Так, в *in vitro* экспериментах на срезах гиппокампа мышиного мозга был продемонстрирован различный характер воздействия растворов α- и γ- полиморфных модификаций глицина на аберрантную активность пирамидальных нейронов. В случае использования раствора, приготовленного из γ-глицина, наблюдался более пролонгированный эффект уменьшения возбудимости нейронов. Эксперименты с биологическими объектами оказались полезными и для изучения, собственно, процессов кристаллизации глицина в растворе. Так, в результате проведения серии указанных in vitro экспериментов оказалось, что свежеприготовленные растворением α-глицина растворы, содержащие добавки кислоты, действуют на срезы гиппокампа так же, как и растворы α-глицина без добавок кислоты. Однако по мере старения раствора, примерно через 20-30 часов, их влияние на срезы гиппокампа становится таким же, как у растворов, приготовленных из γ-глицина. Можно предположить, что за время «старения» раствора глицина в присутствии карбоновой кислоты происходит образование «зародышей» («кластеров») γ-глицина, которые еще не могут быть зарегистрированы «обычными» методами в силу малости своих размеров, но детектируются биологическим объектом, например, потому, что могут проникать сквозь мембраны в клетки гиппокампа. Это явление, безусловно, заслуживает дальнейшего изучения, так как открывает возможности принципиально нового, очень чувствительного метода детектирования зародышеобразования в растворах на ранних стадиях [28]. Не менее интересным (и пока не до конца понятным) является факт сохранения различий биологической активности полиморфных модификаций α- и γ-глицина и после приготовления из этих двух модификаций растворов. Ранее в литературе уже сообщалось о различии свойств растворов, приготовленных из разных

полиморфных модификаций одного и того же соединения [232]. Данный эффект, в большинстве случаев, связывали с различием конформаций молекул в растворе, которое сохраняется при растворении кристаллического образца. Поскольку молекула глицина не является конформационно гибкой, то объяснение наблюдаемых явлений заключается, вероятно, в различном строение молекулярных кластеров, которые образуются при растворении двух полиморфных модификаций глицина, различии структур их сольватных оболочек или в их влиянии на трёхмерную сетку водородных связей молекул воды. Данное отличие свойств растворов можно избежать, прибегнув к процедуре быстрой заморозки (при помощи жидкого азота) раствора γ-глицина, с последующем оттаиванием. Вероятно, подобное воздействие приводит к разрушению «активных структур» в растворе, что приводит к выравниванию их свойств. Кроме того, подобный результат опровергает гипотезу о наличии в растворе примесей посторонних веществ или не растворившихся мельчайших частиц исходных полиморфов. Интерес к данной тематике показывают многочисленные работы (основанные как на экспериментальных, так и на расчётных методах) по исследованию ранних стадий процесса кристаллизации глицина и описанию молекулярного строения кластеров глицина в растворе [233, 234, 235]. Полученные результаты могут быть полезны с точки зрения понимания «структуры растворов» различных полиморфных модификаций в будущем [236].

Приложение 2. Кристаллографические данные

Таблица 1. Кристаллографические данные параметры сбора данных, расшифровки и уточнения структуры смешанного кристалла глицина с DL-винной кислотой

Кристаллографические данные	
Брутто формула	$C_6H_{11}NO_8$
M_r	225.16
Сингония, пространственная группа симметрии	Моноклинная, $P2_1/n$
Температура (K)	298
a, *b*, *c* (Å)	4.8563 (7), 9.3274 (9), 20.101 (3)
α, β, γ (^{0})	90, 90.093 (11), 90
V (Å^3)	910.5 (2)
Z	4
Тип излучения	Mo *K*a
m (мм$^{-1}$)	0.16
Размер кристалла (мм)	0.39 × 0.13 × 0.11
Сбор данных	
Дифрактометр	STOE IPDS
Учет поглощения	Не проводился
Число измеренных, независимых и наблюдаемых [$I > 2s(I)$] рефлексов	8609, 2463, 1383
R_{int}	0.040
$(\sin q/l)_{max}$ (Å^{-1})	0.688
Уточнение	
$R[F^2 > 2s(F^2)]$, $wR(F^2)$, S	0.033, 0.080, 0.92
Количество рефлексов, использованных для уточнения	2463
Количество параметров	177
Уточнение атомов водорода	Смешанное
$\Delta\rho_{max}$, $\Delta\rho_{min}$ (e Å^{-3})	0.18, -0.23

Таблица 2. Кристаллографические данные параметры сбора данных, расшифровки и уточнения структуры смешанного кристалла глицина с ортофталевой кислотой

Кристаллографические данные	
Брутто формула	$C_{10}H_{11}NO_6$
M_r	241.20
Сингония, пространственная группа симметрии	Орторомбическая, Pbca
Температура (K)	300
a, *b*, *c* (Å)	8.1330 (11), 11.3031 (13), 23.884 (4)
α, β, γ (^{0})	90, 90, 90
V (Å^3)	2195.6 (5)
Z	8
Тип излучения	Mo *K*a
m (мм$^{-1}$)	0.12
Размер кристалла (мм)	0.34 × 0.18 × 0.04
Сбор данных	
Дифрактометр	STOE IPDS
Учет поглощения	Не проводился
Число измеренных, независимых и наблюдаемых [I > 2s(I)] рефлексов	7416, 1942, 1004
R_{int}	0.051
$(\sin q/l)_{max}$ (Å^{-1})	0.595
Уточнение	
$R[F^2 > 2s(F^2)]$, $wR(F^2)$, S	0.049, 0.154, 1.00
Количество рефлексов, использованных для уточнения	1942
Количество параметров	169
Уточнение атомов водорода	Смешанное
$\Delta\rho_{max}$, $\Delta\rho_{min}$ (e Å^{-3})	0.22, -0.22

Таблица 3. Параметры водородных связей в смешанном кристалле глицина с DL-винной кислотой при различных температурах

D—H···*A*	*D*—H (Å)	H···*A* (Å)	*D*···*A* (Å)	*D*—H···*A* (°)
293K				
O3—H3···O2^{i}	0.937 (19)	1.619 (19)	2.5524 (15)	173.9 (17)
O5—H5···O6^{ii}	0.83 (2)	2.07 (2)	2.7783 (15)	143 (2)
O6—H7···O5^{i}	0.95 (2)	1.78 (2)	2.7204 (15)	174.7 (19)
O7—H8···O1^{iii}	0.82	1.76	2.5602 (15)	163.5
N1—H1C···O2^{iv}	0.89 (2)	2.24 (2)	2.9636 (19)	138.5 (18)
N1—H1B···O4^{v}	0.92 (2)	2.02 (2)	2.9272 (18)	165.3 (18)
N1—H1A···O6^{vi}	0.93 (2)	2.28 (2)	2.9548 (18)	129.3 (18)
N1—H1A···O8^{vi}	0.93 (2)	2.19 (2)	2.9650 (19)	140.8 (18)
275K				
O3—H3···O2^{i}	0.99 (2)	1.57 (2)	2.5516 (19)	174.2 (18)
O5—H5···O6^{ii}	0.84 (2)	2.05 (2)	2.7744 (18)	144 (2)
O6—H7···O5^{i}	0.93 (3)	1.79 (3)	2.7189 (18)	174 (2)
O7—H8···O1^{iii}	0.82	1.76	2.5568 (19)	163.6
N1—H1C···O2^{iv}	0.91 (3)	2.22 (2)	2.959 (2)	138 (2)
N1—H1B···O4^{v}	0.96 (3)	2.00 (3)	2.926 (2)	162 (2)
N1—H1A···O6^{vi}	0.92 (2)	2.30 (2)	2.950 (2)	127.7 (19)
N1—H1A···O8^{vi}	0.92 (2)	2.20 (2)	2.959 (2)	139.4 (18)
250K				
O3—H3···O2^{i}	0.96 (2)	1.60 (3)	2.556 (2)	174 (2)
O5—H5···O6^{ii}	0.86 (3)	2.05 (3)	2.769 (2)	141 (2)
O6—H7···O5^{i}	0.94 (3)	1.78 (3)	2.714 (2)	176 (2)
O7—H8···O1^{iii}	0.83	1.75	2.561 (2)	163.4
N1—H1C···O2^{iv}	0.90 (3)	2.22 (3)	2.955 (2)	139 (2)
N1—H1B···O4^{v}	0.93 (3)	2.02 (3)	2.928 (2)	164 (2)
N1—H1A···O6^{vi}	0.93 (3)	2.26 (3)	2.947 (2)	130 (2)
N1—H1A···O8^{vi}	0.93 (3)	2.20 (3)	2.956 (2)	138 (2)

Таблица 3. (продолжение)

D—H···*A*	*D*—H (Å)	H···*A* (Å)	*D*···*A* (Å)	*D*—H···*A* (°)
225K				
O3—H3···O2^{i}	0.95 (2)	1.61 (2)	2.5559 (18)	174.7 (19)
O5—H5···O6^{ii}	0.82 (2)	2.06 (2)	2.7652 (17)	143 (2)
O6—H7···O5^{i}	0.94 (3)	1.77 (3)	2.7105 (17)	176 (2)
O7—H8···O1^{iii}	0.83	1.75	2.5570 (18)	163.2
N1—H1C···O2^{iv}	0.88 (2)	2.22 (2)	2.952 (2)	140 (2)
N1—H1B···O4^{v}	0.96 (3)	1.99 (3)	2.923 (2)	165 (2)
N1—H1A···O6^{vi}	0.92 (2)	2.27 (2)	2.942 (2)	129.9 (19)
N1—H1A···O8^{vi}	0.92 (2)	2.18 (2)	2.952 (2)	140.8 (19)
200K				
O3—H3···O2^{i}	0.94 (2)	1.62 (2)	2.5573 (19)	172 (2)
O5—H5···O6^{ii}	0.87 (3)	2.02 (3)	2.7601 (18)	142 (2)
O6—H7···O5^{i}	0.94 (3)	1.77 (3)	2.7078 (18)	173 (2)
O7—H8···O1^{iii}	0.84	1.74	2.5591 (18)	163.3
N1—H1C···O2^{iv}	0.89 (3)	2.21 (3)	2.946 (2)	140 (2)
N1—H1B···O4^{v}	0.95 (3)	1.99 (3)	2.923 (2)	165 (2)
N1—H1A···O6^{vi}	0.93 (3)	2.25 (2)	2.939 (2)	131 (2)
N1—H1A···O8^{vi}	0.93 (3)	2.19 (3)	2.949 (2)	139 (2)
175K				
O3—H3···O2^{i}	0.98 (2)	1.59 (2)	2.560 (2)	172 (2)
O5—H5···O6^{ii}	0.86 (3)	2.01 (3)	2.7563 (19)	144 (2)
O6—H7···O5^{i}	0.94 (3)	1.77 (3)	2.7059 (19)	175 (2)
O7—H8···O1^{iii}	0.84	1.74	2.560 (2)	163.2
N1—H1C···O2^{iv}	0.86 (3)	2.23 (3)	2.944 (2)	141 (2)
N1—H1B···O4^{v}	0.99 (3)	1.96 (3)	2.922 (2)	164 (2)
N1—H1A···O6^{vi}	0.91 (3)	2.26 (3)	2.935 (2)	131 (2)
N1—H1A···O8^{vi}	0.91 (3)	2.21 (3)	2.949 (2)	138 (2)

Таблица 3. (продолжение)

D—H···*A*	*D*—H (Å)	H···*A* (Å)	*D*···*A* (Å)	*D*—H···*A* (°)
150K				
O3—H3···O2^{i}	0.90 (2)	1.66 (2)	2.5610 (18)	173 (2)
O5—H5···O6^{ii}	0.86 (3)	2.02 (3)	2.7491 (17)	142 (2)
O6—H7···O5^{i}	0.93 (3)	1.77 (3)	2.7027 (18)	174 (2)
O7—H8···O1^{iii}	0.84	1.74	2.5573 (18)	163.2
N1—H1C···O2^{iv}	0.90 (3)	2.19 (3)	2.944 (2)	141 (2)
N1—H1B···O4^{v}	0.94 (3)	2.01 (3)	2.924 (2)	164 (2)
N1—H1A···O6^{vi}	0.91 (2)	2.26 (2)	2.932 (2)	130.4 (19)
N1—H1A···O8^{vi}	0.91 (2)	2.21 (2)	2.943 (2)	137.3 (19)
125K				
O3—H3···O2^{i}	0.92 (2)	1.64 (2)	2.5633 (19)	175 (2)
O5—H5···O6^{ii}	0.85 (3)	2.02 (3)	2.7449 (18)	142 (2)
O6—H7···O5^{i}	0.92 (3)	1.78 (3)	2.7014 (19)	174 (2)
O7—H8···O1^{iii}	0.84	1.74	2.5573 (19)	163.3
N1—H1C···O2^{iv}	0.89 (3)	2.20 (3)	2.938 (2)	140 (2)
N1—H1B···O4^{v}	0.97 (3)	1.98 (3)	2.920 (2)	164 (2)
N1—H1A···O6^{vi}	0.90 (2)	2.27 (2)	2.932 (2)	130 (2)
N1—H1A···O8^{vi}	0.90 (2)	2.19 (3)	2.944 (2)	140 (2)
100K				
O3—H3···O2^{i}	0.92 (3)	1.64 (3)	2.564 (2)	175 (2)
O5—H5···O6^{ii}	0.84 (3)	2.02 (2)	2.7421 (19)	144 (2)
O6—H7···O5^{i}	0.90 (3)	1.81 (3)	2.701 (2)	174 (2)
O7—H8···O1^{iii}	0.84	1.74	2.558 (2)	163.1
N1—H1C···O2^{iv}	0.88 (3)	2.20 (3)	2.940 (2)	141 (2)
N1—H1B···O4^{v}	0.96 (3)	1.99 (3)	2.925 (2)	165 (2)
N1—H1A···O6^{vi}	0.92 (3)	2.25 (3)	2.928 (2)	129 (2)
N1—H1A···O8^{vi}	0.92 (3)	2.19 (3)	2.941 (2)	138 (2)

Операции симметрии: (i) *x*-1, *y*, *z*; (ii) -*x*+1, -*y*+2, -*z*+1; (iii) -*x*+2, -*y*+1, -*z*+1; (iv) -*x*+3/2, *y*-1/2, -*z*+3/2; (v) -*x*+1/2, *y*-1/2, -*z*+3/2; (vi) *x*+1/2, -*y*+3/2, *z*+1/2.

Таблица 4. Параметры водородных связей в смешанном кристалле глицина с ортофталевой кислотой при различных температурах

D—H···*A*	*D*—H (Å)	H···*A* (Å)	*D*···*A* (Å)	*D*—H···*A* (°)
293K				
O4—H3···O2^{i}	0.82	1.74	2.559 (4)	171.9
O6—H8···O1^{ii}	0.82	1.76	2.570 (3)	172.0
N1—H1C···O1^{iii}	0.89	2.41	2.963 (4)	120.7
N1—H1B···O2^{i}	0.89	2.18	2.910 (4)	138.9
N1—H1A···O3^{iii}	0.89	2.16	3.033 (4)	167.0
N1—H1C···O5^{i}	0.89	2.11	2.888 (4)	146.3
275K				
O4—H3···O2^{i}	0.82	1.74	2.560 (3)	176.8
O6—H8···O1^{ii}	0.82	1.75	2.564 (2)	172.9
N1—H1C···O1^{iii}	0.89	2.42	2.964 (3)	120.1
N1—H1B···O2^{i}	0.89	2.19	2.911 (3)	138.0
N1—H1A···O3^{iii}	0.89	2.16	3.033 (3)	166.5
N1—H1C···O5^{i}	0.89	2.09	2.876 (3)	146.8
250K				
O4—H3···O2^{i}	0.83	1.73	2.558 (3)	176.4
O6—H8···O1^{ii}	0.83	1.74	2.561 (3)	171.8
N1—H1C···O1^{iii}	0.90	2.43	2.963 (3)	117.8
N1—H1B···O2^{i}	0.90	2.19	2.905 (3)	136.1
N1—H1A···O3^{iii}	0.90	2.15	3.034 (3)	167.1
N1—H1C···O5^{i}	0.90	2.06	2.869 (3)	149.0
225K				
O4—H3···O2^{i}	0.83	1.72	2.552 (3)	177.1
O6—H8···O1^{ii}	0.83	1.73	2.556 (3)	172.5
N1—H1C···O1^{iii}	0.90	2.44	2.964 (3)	117.4
N1—H1B···O2^{i}	0.90	2.19	2.905 (3)	135.4
N1—H1A···O3^{iii}	0.90	2.16	3.040 (3)	166.7
N1—H1C···O5^{i}	0.90	2.05	2.864 (3)	149.5

Таблица 4. (продолжение)

D—H···*A*	*D*—H (Å)	H···*A* (Å)	*D*···*A* (Å)	*D*—H···*A* (°)
200K				
O4—H3···O2^{i}	0.84	1.71	2.553 (3)	176.9
O6—H8···O1^{ii}	0.84	1.72	2.556 (3)	171.9
N1—H1C···O1^{iii}	0.91	2.45	2.960 (3)	115.7
N1—H1B···O2^{i}	0.91	2.21	2.911 (3)	133.7
N1—H1A···O3^{iii}	0.91	2.15	3.040 (3)	166.6
N1—H1C···O5^{i}	0.91	2.02	2.853 (3)	151.0
175K				
O4—H3···O2^{i}	0.84	1.71	2.544 (3)	176.3
O6—H8···O1^{ii}	0.84	1.71	2.547 (3)	175.3
N1—H1C···O1^{iii}	0.91	2.47	2.959 (3)	114.2
N1—H1B···O2^{i}	0.91	2.22	2.909 (3)	132.4
N1—H1A···O3^{iii}	0.91	2.14	3.038 (4)	166.8
N1—H1C···O5^{i}	0.91	2.01	2.848 (4)	152.5
150K				
O4—H3···O2^{i}	0.84	1.71	2.551 (3)	174.9
O6—H8···O1^{ii}	0.84	1.71	2.548 (2)	171.2
N1—H1C···O1^{iii}	0.91	2.45	2.953 (3)	115.0
N1—H1B···O2^{i}	0.91	2.21	2.907 (3)	132.6
N1—H1A···O3^{iii}	0.91	2.15	3.037 (3)	165.6
N1—H1C···O5^{i}	0.91	2.01	2.844 (3)	151.4
125K				
O4—H3···O2^{i}	0.84	1.71	2.547 (3)	176.5
O6—H8···O1^{ii}	0.84	1.71	2.543 (2)	169.5
N1—H1C···O1^{iii}	0.91	2.46	2.951 (2)	114.1
N1—H1B···O2^{i}	0.91	2.22	2.903 (3)	131.6
N1—H1A···O3^{iii}	0.91	2.15	3.039 (3)	165.2
N1—H1C···O5^{i}	0.91	2.00	2.841 (3)	152.4

Таблица 4. (продолжение)

100K				
O4—H3···O2^{i}	0.84	1.71	2.548 (3)	175.7
O6—H8···O1^{ii}	0.84	1.71	2.541 (3)	171.8
N1—H1C···O1^{iii}	0.91	2.46	2.943 (3)	113.5
N1—H1B···O2^{i}	0.91	2.23	2.906 (3)	131.0
N1—H1A···O3^{iii}	0.91	2.15	3.039 (3)	165.3
N1—H1C···O5^{i}	0.91	2.00	2.836 (3)	153.0

Операции симметрии: (i) -*x*+1/2, *y*+1/2, *z*; (ii) -*x*+1, -*y*, -*z*+1; (iii) *x*-1/2, -*y*+1/2, -*z*+1.

Таблица 5. Кристаллографические данные параметры сбора данных, расшифровки и уточнения структуры смешанного кристалла глицина с DL-винной кислотой при различном давлении (структура фазы высокого давления не была решена). Для всех данных: $C_6H_{11}NO_8$, Mr = 225.16, размеры кристалла 0.17*0.1*0.07 мм, Mo *K*a излучение, дифрактометр Oxford Diffraction Gemini R Ultra

Давление (ГПа)	0.1	0.4	5.91
Сингония, пространственная группа симметрии	Моноклинная, $P2_1/n$	Триклинная, P-1	Триклинная, P-1
a, *b*, *c* (Å)	4.8316 (3), 9.291 (2), 19.9154 (15)	4.8540 (4), 9.3349 (11), 19.2555 (15)	4.6605(4), 8.8364(14), 18.0162(16)
α, β, γ (^{0})	90, 90.703 (6), 90	98.866 (8), 92.311 (6), 96.887 (8)	99.597(10), 96.934(7), 94.438(10)
V (Å^3)	894.0 (2)	854.31 (14)	722.60(15)
Число рефлексов для уточнения параметров элементарной ячейки	1119	1167	1105
Диапазон 2θ для определения параметров элементарной ячейки	2.0–28.2	2.1–28.2	2.3-28.3
Число измеренных, независимых и наблюдаемых [$I > 2s(I)$] рефлексов	4652, 1110, 587	4893, 1308, 767	4070, 1082, 767
R_{int}	0.128	0.161	0.1658
Диапазон *h*, *k*, *l*	h = -6→6, k = -7→7, l = -24→24	h = -6→6, k = -8→8, l = -24→25	h = -6→5, k = -7→7, l = -23→23
$R[F^2 > 2s(F^2)]$, $wR(F^2)$, S	0.061, 0.161, 1.00	-	-
No. of reflections	1110	-	-
No. of parameters	141	-	-
$\Delta\rho_{max}$, $\Delta\rho_{min}$ (e Å^{-3})	0.21, -0.28	-	-

Таблица 6. Кристаллографические данные параметры сбора данных, расшифровки и уточнения структуры смешанного кристалла глицина с DL-винной кислотой при циклировании давления (эксперимент проведён по схеме 0.1(↑) - 0.4(↑) - … - 0.53(↓) - 0.27(↓) - 0.46(↑). Условные обозначения: ↑ - точка на стадии повышения давления, ↓ - точка на стадии понижения давления. Для всех данных: $C_6H_{11}NO_8$, Mr = 225.16, размеры кристалла 0.17*0.1*0.07 мм, Mo *K*a излучение, дифрактометр Oxford Diffraction Gemini R Ultra

Давление (ГПа)	0.1	0.4	0.53	0.27	0.46
Сингония, пространственная группа симметрии	Моноклинная, $P2_1/n$	Триклинная, P-1	Триклинная, P-1	Моноклинная, $P2_1/n$	Триклинная, P-1
a, *b*, *c* (Å)	4.8316 (3), 9.291 (2), 19.9154 (15)	4.8540 (4), 9.3349 (11), 19.2555 (15)	4.8490(4), 9.3169(14), 19.2034	4.8252(10), 9.274(6), 19.773(5)	4.8552(19), 9.344(5), 19.220(7)
α, β, γ (^{0})	90, 90.703 (6), 90	98.866 (8), 92.311 (6), 96.887 (8)	98.860(9), 92.528(7), 96.767(9)	90, 91.440(19), 90	98.89(4), 92.37(3), 96.94(4)
V (Å^3)	894.0 (2)	854.31 (14)	849.52(17)	884.5(7)	853.5(6)
Число рефлексов для уточнения параметров элементарной ячейки	1119	1167	1081	422	369
Диапазон 2θ для определения параметров элементарной ячейки	2.0–28.2	2.1–28.2	2.1-28.1	2.1–27.9	2.2-28.3
Число измеренных, независимых и наблюдаемых [I > 2s(I)] рефлексов	4652, 1110, 587	4893, 1308, 767	4835, 1292, 816	4867, 1058, 535	4740, 1293, 575
R_{int}	0.128	0.161	0.1583	0.2217	0.3103
Диапазон *h*, *k*, *l*	*h* = -6→6, *k* = -7→7, *l* = -24→24	*h* = -6→6, *k* = -8→8, *l* = -24→25	*h* = -6→6, *k* = -7→7, *l* = -25→24	*h* = -6→6, *k* = -6→6, *l* = -24→25	*h* = -6→6, *k* = -7→7, *l* = -24→24
$R[F^2 > 2s(F^2)]$, $wR(F^2)$, *S*	0.061, 0.161, 1.00	-	-	-	-
Число рефлексов при уточнении	1110	-	-	-	-
Число параметров	141	-	-	-	-
$\Delta\rho_{max}$, $\Delta\rho_{min}$ (e Å^{-3})	0.21 -0.28	-	-	-	-