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

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

На правах рукописи

Рычков Денис Александрович

Изучение взаимосвязи конформационных изменений в молекуле и формирования кристаллической структуры в ходе кристаллизации или полиморфных превращений (на примере полиморфных модификаций метацетамола, толазамида, L-серина и солей серотонина)

02.00.21 - Химия твердого тела

Диссертация на соискание учёной степени кандидата химических наук

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

Новосибирск - 2015

Оглавление

ОГЛАВЛЕНИЕ **2**

ВВЕДЕНИЕ **4**

ГЛАВА 1.ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. **12**

1.1. Молекулярные кристаллы. 12
1.2. Кристаллографические подходы к описанию структур 13
1.3. Межмолекулярные взаимодействия 16
1.3.1. Ван-дер-ваальсовы взаимодействия *17*
1.3.2. Водородные связи в кристаллах *18*
1.4. Полиморфизм молекулярных кристаллов 21
1.4.1. Полиморфизм молекулярных кристаллов при высоком давлении *23*
1.4.2. Конформационный полиморфизм *24*
1.5. Конформации молекул в различных фазах 27
1.6. Методы изучения и анализа молекулярных кристаллов 29
1.7. Основные выводы из литературного обзора 31

ГЛАВА 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ **33**

2.1. Исходные реактивы 33
2.2. Растворители 33
2.3. Кристаллизация веществ 33
2.3.1. Кристаллизация испарением растворителя *33*
2.3.2. Кристаллизация из расплава *34*
2.3.3. Кристаллизация на границе раздела фаз *35*
2.4. Методы анализа 35
2.4.1. Монокристальная рентгеновская дифракция *35*
2.4.2. Порошковая рентгеновская дифракция *35*
2.4.3. Термический анализ *35*
2.4.4. Инфракрасная спектроскопия *36*
2.4.5. Спектроскопия комбинационного рассеяния *36*
2.4.6. УФ-видимая спектроскопия *36*
2.4.7. Хроматография *36*
2.5. Квантово-химические расчеты 37
2.5.1. Расчеты для газовой и жидкой фазы *37*
Расчет энергий конформаций изолированных молекул 37
2.5.1.1. Расчет поверхности потенциальной энергии 37
2.5.1.2. Поиск локальных минимумов 37
2.5.1.3. Переходные состояния 38
2.5.2. Расчеты кристаллических объектов *38*
2.6 Расчеты эмпирическими и полуэмпирическими методами AA-CLP, PIXEL 38

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ **40**

3.1. Полиморфизм в молекулярных кристаллах при нормальных условиях 40
3.1.1. Полиморфизм метацетамола *40*
3.1.1.1. Термический анализ 42
3.1.1.2. Рентгенофазовый анализ 43
3.1.1.3. Монокристальная дифракция 44
3.1.1.4. Колебательная спектроскопия 46
3.1.1.5. Переходы между двумя формами метацетамола 49
3.1.2. Полиморфизм толазамида 54
3.1.2.1. Экспериментальные данные *54*
3.1.2.2. РСА и анализ поверхностей Хиршфельда *56*

3.1.2.3.Теоретические расчеты *59*
3.3. Полиморфизм в молекулярных кристаллах при высоком давлении 63
3.3.1. Внутренняя энергия кристалла и энтальпия для полиморфных модификаций (I - III) L-серина *65*
3.3.2. Моделирование влияния давления на индивидуальные водородные связи *70*
3.3. Анализ взаимосвязи внутримолекулярных и межмолекулярных взаимодействий в серотонин содержащих структурах 77
3.3.1.Анализ межмолекулярных взаимодействий в кристаллических структурах солей серотонина *77*
3.3.2. Конформационный анализ серотонина в различных фазах *86*
3.3.3. Сравнение конформаций серотонина в водной и газообразной среде *93*
3.3.4. Сравнение серотонина в воде и кристаллическом окружении *95*
3.3.5. Взаимосвязь конформации серотонина в растворе и кристаллах *96*

ВЫВОДЫ **98**

ЗАКЛЮЧЕНИЕ **99**

БЛАГОДАРНОСТИ **100**

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ **101**

ПРИЛОЖЕНИЕ 1 ..... **117**

Введение

Исследование кристаллов органических веществ является областью науки, которая интенсивно развивается на протяжении нескольких десятилетий. За годы исследований в науке было совершено много прорывов в области теории, инструментария и программного обеспечения. Эти достижения позволили изучить внутреннее строение более чем 750 тысяч молекулярных кристаллов. Число исследуемых систем постоянно растет. Тем не менее, в последние годы происходит переосмысление накопленного материала и смена приоритетов. Если раньше получение внутренней структуры кристалла было уже достижением, то сегодня все большее количество ученых занимает не вопрос «как устроен кристалл?», а «почему он так устроен?», и «как можно управлять свойствами через внутреннюю структуру?».

В настоящее время работы ведутся, прежде всего, в тех областях, в которых знание кристаллической структуры является абсолютно необходимым. Среди прочих отраслей науки и технологии к таким областям относится фармация, где изучение молекулярных кристаллов играет существенную роль при создании новых лекарств. Наиболее бурное развитие применения в фармации достижений химии твердого тела происходит после открытия и первых работ в области полиморфизма. Уже в 60х годах Уолтер МакКроун постулировал, что "любое вещество имеет различные полиморфные формы, и, в общем, количество форм для данного вещества пропорционально времени и деньгам, потраченным на исследования этого вещества". В этом намеренно полемическом высказывании, несомненно, есть доля правды. В дополнение к полиморфизму, лекарственные формы можно создавать на основе сокристаллов и солей биологически активных веществ, что значительно увеличивает количество потенциальных лекарственных форм. Таким образом, на сегодняшний день более важными являются не вопросы получения новых веществ, а скорее молекулярный дизайн новых целевых структур. Под молекулярным дизайном понимается направленная генерация структур химических соединений, которые, в соответствии с моделями, должны обладать определенным набором наперед заданных свойств. Не менее важно найти и условия получения структур, предсказанных методом молекулярного дизайна, а также добиться их существования в течение необходимого по продолжительности времени при повседневных условиях хранения и использования.

К сожалению, несмотря на бурное развитие хемоинформатики, кристаллографии, спектроскопии и т.д., на сегодняшний день нет готового рецепта по созданию новых структур молекулярных кристаллов, особенно с наперед заданными свойствами. Даже предсказание структур малых жестких молекул, не говоря уже о гибких молекулах, по сей день вызывает проблемы для абсолютного большинства программ, хотя некоторый прогресс был достигнут в этой области в последние годы [1–4]. Описательные методы кристаллографии позволяют использовать их только постфактум, объясняя причины той или иной упаковки, но являются бессильными для предсказания новых структур. Понятно, что в таком случае прогнозирование свойств или условий получения новых молекулярных кристаллов является задачей следующего уровня и без понимания причин образования структур дальнейший прогресс в этой области проблематичен.

Для решения данной проблемы необходимо исследование природы различных взаимодействий веществ в кристаллической, жидкой и газообразной фазах. Накопление материала приведет к улучшению понимания процессов, связанных с образованием новых солей, сокристаллов и полиморфных модификаций различных веществ как при кристаллизации из газовой или жидкой фаз, так и в ходе твердофазных полиморфных превращений.

Современные тенденции в области химии предполагают все более широкое и интенсивное использование не только экспериментальных, но и теоретических методов. Фактически, большинство рецензий на экспериментальные работы содержат рекомендацию по проведению DFT (ТФП) или МД (молекулярная динамика) расчетов. В данной работе сочетаются экспериментальный и теоретический подходы. Немаловажно, что в данной работе все расчеты опираются на экспериментальные данные, полученные либо самим автором, либо другими исследователями, и помогают объяснить некоторые вопросы, оставшиеся без ответов после экспериментальных исследований. Учитывая современные тенденции и классические подходы, были сформулированы цели, задачи, а также выбраны методы проведения исследований.

Целью данной работы являлось изучение взаимосвязи конформационных изменений в молекуле и формирования кристаллической структуры в ходе кристаллизации или полиморфных превращений (на примере полиморфных модификаций метацетамола, толазамида, L-серина и солей серотонина).

Предлагаемые объекты были выбраны так, чтобы рассмотреть проблемы, связанные с формированием кристаллических структур: 1) различная устойчивость полиморфных модификаций, сосуществующих при нормальных условиях, 2) возможность образования изоэнергетических полиморфных модификаций при принципиально

различном строении кристалла, 3) причины и механизмы полиморфных превращений при повышении давления и 4) различия конформаций молекул в структурах, полученных при кристаллизации из раствора. Общим для всех веществ является то, что каждое из этих веществ обладает биологической и фармакологической активностью. Это не случайно – именно для биологически активных веществ проблема управления формированием кристаллических структур и конформациями молекул в них стоит особенно остро. Поэтому изучение факторов, определяющих кристаллические структуры данных соединений и их реорганизацию, помимо значения этих исследований для понимания общих закономерностей, было важно для решения конкретных частных задач.

Исходя из поставленной цели и выбора объектов исследования, были определены следующие задачи:

- сравнение межмолекулярных взаимодействий для полиморфных модификаций метацетамола, сосуществующих при одинаковых условиях;
- определение энергий различных полиморфных модификаций толазамида, определение основных межмолекулярных взаимодействий, обуславливающих возможность образования изоэнергетических структур;
- исследование межмолекулярных взаимодействий для разных полиморфных модификаций L-серина, определение границ термодинамической стабильности полиморфных модификаций, макро- и микроскопических причин фазовых переходов при повышении давления;
- исследование влияния конформационных и межмолекулярных взаимодействий на конформацию серотонина в газе, жидкости, а также в кристаллах его солей.

Безусловно, данная работа является не первой работой, посвященной изучению данных систем. Проводились единичные исследования по метацетамолу [5], а также множественные работы по его структурному изомеру - парацетамолу [6–11]. Большое количество экспериментальных данных было получено для L-серина [12–15], а также его гидрата [16] при повышенных давлениях. Известно было некоторое количество солей серотонина (не для всех из них были расшифрованы кристаллические структуры) [17–19], и были описаны многочисленные проблемы, возникающие при его кристаллизации. Конформация серотонина была изучена в газовой фазе с использованием построения поверхности потенциальной энергии квантово-химическими методами [20,21]. Тем не менее, данная работа обладает существенной новизной и позволяет сделать оригинальные выводы из впервые полученных данных.

Новизна работы состоит в следующем:

- впервые была получена и охарактеризована рядом физико-химических методов новая полиморфная модификация метацетамола с принципиально новой (по сравнению с ранее известной) упаковкой молекул метацетамола при одновременном изменении их конформации;
- впервые были получены результаты теоретических расчетов энергий парных межмолекулярных взаимодействий и кристаллических решеток для трех полиморфных модификаций толазамида;
- на примере трёх полиморфных модификаций L-серина применен метод расчета гипотетических кристаллических структур, образуемых органической молекулой, в широком диапазоне давлений, в том числе, при давлениях, при которых данная структура экспериментально не наблюдалась;
- изучены границы термодинамической стабильности полиморфных модификаций L-серина *ab-initio* методами;
- впервые при помощи расчётов *ab-initio* методами показано, что основной вклад в понижение эниальпии системы при фазовых переходах в L-серине при повышении давления дает уменьшение объёма, в то время как энергия решётки даже проигрывается;
- впервые при помощи расчётов *ab-initio* методами показано, что влияние повышения давления на энергию выделенной водородной связи в L-серине качественно различно для разных типов водородных связей, на основании чего предложены микроскопические механизмы полиморфных переходов между фазами L-серин-I, L-серин-II, L-серин-III;
- предложен оригинальный способ кристаллизации солей серотонина, успешно апробированный на адипинате и креатинин сульфате моногидрате серотонина. Адипинат серотонина был закристаллизован впервые, что позволило также впервые определить его кристаллическую структуру;
- впервые проведены расчеты квантово-химическими методами с использованием построения поверхности потенциальной энергии, с большим количеством функционалов и базисных наборов для серотонина в присутствии жидкой фазы (в водном растворе);
- впервые проанализированы конформации молекулы серотонина в кристаллической фазе.

На защиту выносятся следующие положения:

- факт получения новой формы метацетамола и результаты её исследования комплексом экспериментальных и теоретических методов;
- расчетные данные об энергиях кристаллических решеток трех полиморфных модификаций толазамида;

- метод теоретического определения границ термодинамической устойчивости различных фаз L-серина при давлении (а также границы его применимости);
- расчётные данные об изменении энтальпии полиморфных модификаций L-серина-I, II, III при повышении давления от атмосферного до 8,1 ГПа;
- расчётные данные, полученные в приближении изолированных пар молекул, об изменении энергий отдельных водородных связей в полиморфных модификациях L-серина I, II, III при повышении давления;
- факт изменения поверхности потенциальной энергии серотонина как функции от двух двугранных углов при переходе из газовой фазы в жидкую;
- результаты сравнения конформаций серотонина в различных кристаллах и гипотеза о влиянии π-π стекинг взаимодействий на итоговую конформацию серотонина в кристалле;

При выполнении данной работы автор лично выполнял всю экспериментальную работу, связанную с кристаллизацией адипината серотонина, расшифровку этой структуры, анализ конформаций в кристаллической фазе, а также построение и анализ поверхности потенциальной энергии серотонина в жидкой фазе. Автор лично получал новую полиморфную модификацию метацетамола (совместно с магистранткой Линдсей МакГрегор), проводил измерения ИК-спектров (в том числе при изменении температуры), участвовал в экспериментах с использованием порошковой дифракции для обеих форм метацетамола, проводил расчет энергии конформеров метацетамола I и II, участвовал в анализе и обсуждении результатов. Автор лично отрабатывал и развивал методику расчета энтальпии L-серина в широком интервале давлений под руководством профессора Ерни Старе (Институт химии, Любляна), анализировал результаты и делал выводы о причинах и механизмах фазовых переходов в этой системе. При проведении рентгеноструктурного монокристального анализа автор пользовался советами и консультациями к.х.н. Н. А. Туманова и к.х.н. Б.А. Захарова. В проведении порошковых рентгеновских экспериментов автору помогали к.х.н. И.А. Туманов и к.х.н. Е.А. Лосев. Данные термического анализа и калориметрии были получены к.х.н. В.А. Дребущаком, с которым автор обсуждал полученные результаты. Техническая поддержка при проведении ИК экспериментов осуществлялась ведущим инженером НГУ А.Ф. Ачкасовым. Монокристальные данные для метацетамола II были получены Полом Костером и Гэри Николом (университет Эдинбурга, Великобритания). Часть спектров и дифрактограмм для новой формы метацетамола были получены магистранткой Линдсей МакГрегор в тесном сотрудничестве с автором данной работы. Помощь и консультации по проведению квантово-химических расчетов были получены от профессора Ерни Старе (Институт

химии, Словения) и к.х.н. В.Ю.Ковальского (БИК СО РАН, Новосибирск). Обсуждение результатов всей работы проводилось с научным руководителем д.х.н. Е. В. Болдыревой.

Работа была поддержана грантом РФФИ № 12-03-31663мол_а, грантом РНФ 14-13-00834, проектом 1828 Министерства образования и науки РФ, стипендией имени Лудо Фревеля 2015 года от Международного центра дифракционных данных (ICDD), стипендией Президента РФ 2015 года.

Апробация работы. Основные результаты исследования были представлены лично соискателем диссертации на национальных и зарубежных конференциях, а также опубликованы в трёх статьях в международных рецензируемых журналах, индексируемых базами данных Web of Science, Scopus и входящих в список ВАК.

Список публикаций по теме диссертации:

Статьи:

1. A new polymorph of metacetamol / Lindsay McGregor, Denis A. Rychkov, Paul L. Coster, Sarah Day, Valeri A. Drebushchak, Andrei F. Achkasov, Gary S. Nichol, Colin R. Pulham, Elena V. Boldyreva // CrystEngComm. – 2015. – V.17. – P. 6183-6192.DOI: 10.1039/C5CE00910C.
2. Isoenergetic Polymorphism: The Puzzle of Tolazamide as a Case Study / Elena V. Boldyreva, Sergey G. Arkhipov, Tatiana N. Drebushchak, Valeri A. Drebushchak, Evgeniy A. Losev, Alexander A. Matvienko, Vasily S. Minkov, Denis A. Rychkov, Yurii V. Seryotkin, Jernej Stare, Boris A. Zakharov // Chem. Eur.J.. – 2015. –V. 21. – P. 1-11. DOI: 10.1002/chem.201501541.
3. Rychkov, Denis. A new structure of a serotonin salt: comparison and conformational analysis of all known serotonin complexes // D. Rychkov, E. V. Boldyreva, N.A. Tumanov // ActaCrystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun. - 2013. - V. 69, Special Issue: SI. - P.1055-1061. DOI: 10.1107/S0108270113019823.
4. Rychkov, D. A. Simple and efficient modifications of well known techniques for reliable growth of high-quality crystals of small bioorganic molecules / D.A. Rychkov, S.G. Arkhipov, E.V. Boldyreva // Journal of Applied Crystallogr. – 2014. – V. 47. – P. 1435-1442.

Тезисы докладов, представленных на научных конференциях

1. Rychkov, Denis A. Unveiling the mysteries of L-serine pressure-induced polymorphism. Why do phase transition occur? / Denis A Rychkov, Jernej Stare, Elena V Boldyreva // Sagamore XVIII conference on Charge, Spin and Momentum Densities, Sardinia, Italy, 7-12 June, 2015. – P.84. (Устный)

2. Рычков, Д. А. Фазовые переходы L-серина при давлении // Материалы 53-й международной научной студенческой конференции "Студент и научно-технический прогресс" (МНСК 2015), Новосибирск, Россия, 11-17 апреля 2015. - С.156, химия. (Устный)
3. Serotonin in different compounds: Crystallographic and computational insight / D.A. Rychkov, E.V. Boldyreva, V.Y. Kovalskii, S. Hunter, C.R. Pulham, C.A. Morrison // 8th Annual Symposium of Pharmaceutical Solid State Research Cluster (PSSRC), Ljubljana, Slovenia, 16-18 September, 2014. – P.72. (Устный)
4. Serotoninin different compounds: Crystallographic and computational insight // D.A. Rychkov, E.V. Boldyreva, V.Y. Kovalskii, S. Hunter, C.R. Pulham, C.A. Morrison // 10th Central European Symposium on Pharmaceutical Technology (CESPT), Ljubljana, Slovenia, 19-21 September, 1914.- P. 204. (Устный)
5. Serotonin in different compounds: crystallographic and computational insight /D. Rychkov, E. Boldyreva, V. Kovalskii, S. Hunter, C. Pulham, C. Morrison // 23rd Congress and General Assembly of the International Union of Crystallography, Montreal, Canada, 5-12 August 2014. ActaCryst. – 2014. – V. A70. - C918. (Стендовый)
6. Рычков, Д. А. Серотонин в различных соединениях: кристаллография и квантово-химические расчеты // 52-ая Международная научная студенческая конференция "Студент и научно-технический прогресс" (МНСК 2014), Новосибирск, Россия, 11-18 апреля 2014. – P.146, химия. (Устный)
7. Рычков, Д.А. Соли серотонина - влияние противоиона на конформацию в кристалле // Материалы 51-ой Международной научной студенческой конференции "Студент и научно-технический прогресс" (МНСК 2013), Новосибирск, Россия,12-18 апреля 2013. –С. 153, химия. (Устный)
8. Rychkov, D.A. Serotonin salts - the effect of anions on serotonin conformation. Is it a key to understanding and modifying its biological activity? / D.A. Rychkov, N.A. Tumanov, E.V. Boldyreva // The 21st International Conference on the Chemistry of Organic SolidState (ICCOSS XXI), Oxford UK, August 5-9,2013. - P.90, (P62). (Стендовый)
9. Rychkov, Denis A. New structure of serotonin salt - comparison and conformational analysis of all known serotonin complexes / Denis A. Rychkov, Elena V. Boldyreva // The 28th European Crystallography Meeting, ECM28, UK, 25-29 August, 2013. Acta Cryst A. -2013. A69, s550-s551 . (Стендовый)
10. Рычков, Д.А. Расчетные методы в химии – новые возможности для науки и технологии // Сборник тезисов Международного научного форума молодых ученых, Севастополь, 29 сентября – 2 октября 2015. – Т. 2. – С. 433. (Устный)

Патенты:

Пат. №2530093 РФ. Способ получения монокристаллов солей серотонина кристаллизацией из водных растворов / Д.А. Рычков, Е.В. Болдырева // Заявка № 2013122515.05; Заявл. 15.05.2013; Опубл. 10.10.2014, Бюл. № 28, 6 с.

Не все результаты, полученные за время обучения в аспирантуре в ИХТТМ СО РАН, были включены в диссертацию, несмотря на то, что хорошо вписывались в общую логику. Ввиду работы над несколькими проектами в тесном сотрудничестве с коллективом, где автор выполнял лишь часть работ, связанную с расчётами молекулярных конформаций и энергии кристаллических структур, автор принял решение не включать свои результаты, полученные в этих коллективных проектах в свою диссертацию. Список опубликованных работ, результаты которых не вошли в представленную диссертацию, приведен далее:

1. New hydrophobic L -amino acid salts: maleates of L -leucine, L -isoleucine and L – norvaline / S.G. Arkhipov, D. A. Rychkov, A. M. Pugachev, E.V. Boldyreva //Acta Cryst. – 2015. - C71. – P.584-592. DOI:10.1107/S2053229615010888.
2. Rychkov, Denis A. Structure-forming units of amino acid maleates. Case study of L-valinium hydrogen maleate / Denis A. Rychkov, Sergey G. Arkhipov, Elena V. Boldyreva // Acta Cryst. B. (в печати).

Диссертация представлена на 119 страницах текста; состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, списка литературы и 1 приложения; содержит 44 рисунков и 10 таблиц.

Глава 1.Обзор литературы.

1.1. Молекулярные кристаллы.

Молекулярные кристаллы известны человечеству достаточно давно. Их интенсивное исследование стало возможно благодаря качественному скачку в развитии экспериментальных методов. К примеру, первые дифракционные картины кристаллов бензола были получены еще в 1928 г., в то время как первая расшифрованная структура для него датируется 1958 г. [22]. К тому моменту были уже расшифрованы многие структуры неорганических соединений. Сложности в работе с молекулярными кристаллами возникали в разных областях, одной из которых являлось недостаточное количество ресурсов и алгоритмов для качественного решения и уточнения структуры. В настоящее время многие проблемы решены, и сейчас известно более 750 тысяч структур молекулярных кристаллов [23]. Стоит сразу отметить, что в данной работе рассматриваются молекулярные кристаллы исключительно органических молекул, и такие соединения как металлорганические каркасы, полимеры, кристаллы благородных газов и другие специфические случаи описываться не будут.

Определение молекулярных кристаллов можно задать следующим образом: молекулярные кристаллы - кристаллы, структурными единицами в которых служат молекулы. Силы Ван-дер-Ваальса и водородные связи - два основных типа взаимодействий, которые определяют структурные особенности молекулярных кристаллов, а также набор их физико-химических свойств. Хорошо известно, что молекулярные кристаллы характеризуются низкими энергиями межмолекулярных связей, что определяет их малую механическую прочность, низкие температуры плавления, высокую летучесть, малую электропроводность (диэлектрики, реже полупроводники) и низкую теплопроводность [24–26]. Закономерность расположения молекул определяется пространственной группой симметрии. Наиболее распространенные группы симметрии молекулярных кристаллов $P2_12_12_1$ (Z=4), $P2_1/c$ (Z=4) для оптически активных кристаллов и рацематов, $P2_1/c$ (Z=2) для молекул с центром инверсии [26,27]. Чаще других преобладают моноклинная, триклинная и ромбическая сингонии, в то время как высоко симметричные сингонии встречаются редко. В общем случае, упаковка молекул в молекулярных кристаллах подчиняется принципу плотной упаковки. Как следствие, молекулы в кристалле могут утрачивать собственные элементы симметрии (кроме центра симметрии),

хотя изменения в конформации молекулы обычно не являются сильными. Это обусловлено тем, что слабые межмолекулярные связи могут искажать геометрию молекул, однако, являясь более слабыми в сравнении с внутримолекулярными ковалентными, они не способны принципиально изменять межатомные расстояния и углы. Ярким примером может служить молекула нафталина, утрачивающая в кристалле плоскости симметрии ввиду небольшого искажения валентных углов и длин связей [27].

Стоит отметить, что не только конформационные особенности молекул определяются типом и количеством межмолекулярных связей. Водородная связь, в отличие от Ван-дер-ваальсовых взаимодействий, является направленной и способна значительно изменять как тип упаковки, так и физико-химические свойства. Наиболее известный пример - физико-химические свойства в ряду H_2Se, H_2S, H_2O, где образование водородных связей в структуре воды существенно увеличивает температуру кипения.

Многие исследователи считают, что именно водородные связи определяют особенности фазовых диаграмм молекулярных кристаллов. Например, для воды существует более десяти различных фаз для твердого состояния (льдов). Хорошо известен полиморфизм и для лекарственных веществ, что было наглядно показано на примере глицина [28–37], парацетамола [8,10,38–41] и других систем [42–44]. Таким образом, сложные фазовые диаграммы, в общем случае, и полиморфизм, в частности, свойственны молекулярным кристаллам, значение водородных связей для которых сложно переоценить. Обсуждение водородных связей в молекулярных кристаллах удобнее начать в рамках традиционных кристаллографических подходов описания структур и их взаимодействий: мотивы, супрамолекулярные синтоны, тектоны и так далее.

1.2. Кристаллографические подходы к описанию структур

В 1987 году Доналд Джеймс Крам, Жан Мари Лен и Чарльз Педерсен получили Нобелевскую премию по химии «за разработку и применение молекул со структурно-специфическими взаимодействиями с высокой селективностью». Фактически, эта концепция послужила началом одного из наиболее известных подходов по описанию структур в супрамолекулярной химии, а по существу и в кристаллографии. Позже концепция несколько изменилась, последовательно развиваясь усилиями целого ряда ученых. Тем не менее, стоит обратить пристальное внимание на организацию уровней и блоков в супрамолекулярной химии.

Супрамолекулярная химия - химия за пределами молекул, изучает организованные ансамбли более высокого уровня сложности, такие как ассоциаты двух (и более) молекул, удерживаемые межмолекулярными силами [45,46]. Здесь прослеживается очевидная связь

с кристаллографией, где особое внимание уделяется именно межмолекулярным взаимодействиям [47]. Можно выделить последовательные уровни организации материи: элементарная частица, ядро, атом, молекула, супермолекула, супрамолекулярный ансамбль и так далее до уровня клетки и живого организма. В нашем случае наибольший интерес вызывают молекулы, супрамолекулы и их ансамбли [48]. Супрамолекулярные тектоны были определены как супрамолекулярные строительные блоки, способные к самосборке в упорядоченные структуры. Взаимодействия, позволяющие соединять тектоны запрограммированным и воспроизводимым путем, получили название синтонов (Рис.1) [49].

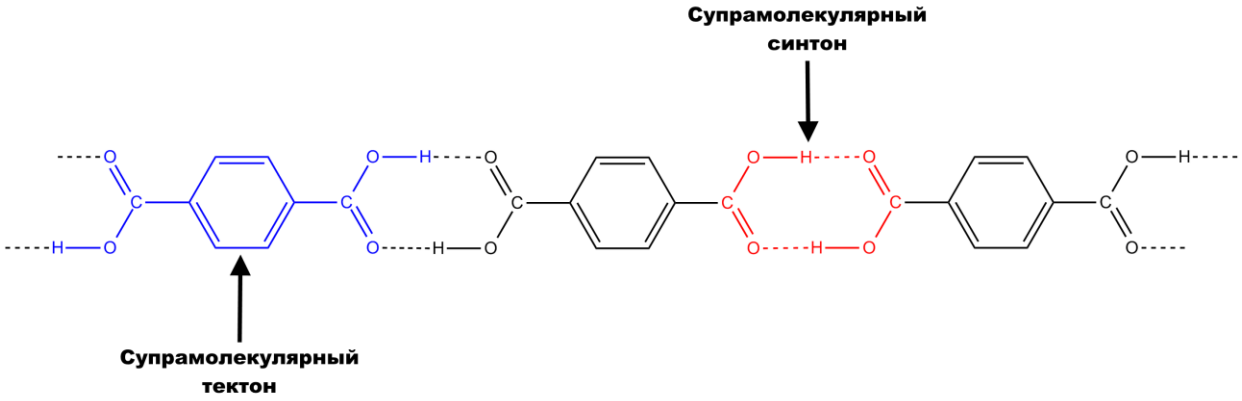


Рисунок 1. Иллюстрация структурных блоков - тектонов (синий цвет), и супрамолекулярные взаимодействия - синтоны (красный цвет).

Действительно, данная концепция не только существенно облегчила описание взаимодействий в супрамолекулярной химии, но и нашла широкое применение в кристаллохимии и химии твердого тела в целом. Кроме того, интуитивное понимание такого подхода позволяет отчасти прогнозировать возможные кристаллические структуры для новых веществ, солей и сокристаллов, основываясь на наличии функциональных групп и знаниях об их взаимодействиях. Необходимо также упомянуть, что принято различать гомосинтоны и гетеросинтоны [50,51]. Гомосинтоны - взаимодействия между одинаковыми функциональными группами, а гетеросинтоны - между разными (Рис. 2). Данная система очень удобна для описания отдельных взаимодействий и структурных блоков в кристаллической структуре, однако для описания структуры дальнего порядка применима намного меньше.

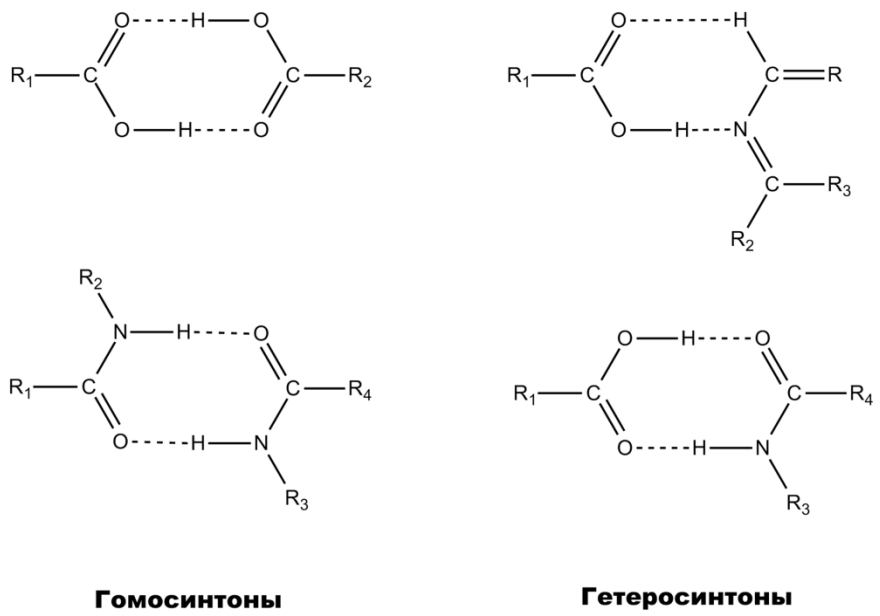


Рисунок 2. Иллюстрация распространенных гомо- (слева) и гетеро- (справа) синтонов в органических кристаллах.

Для описания сеток водородных связей, которые выходят за пределы индивидуальных взаимодействий и образуют более протяженные структуры, намного больше подходит концепция, разработанная Зорким и Кулешовой [52], которая впоследствии была развита Эттер и Бернштейном [53–55]. Было предложено разделить все структуры на 4 основные группы: цепи (C), кольца (R), внутримолекулярные водородные связи (S) и дискретные образования (D). Такие структуры принято называть мотивами и записывать $G^a_d(n)$, где d - число доноров протонов для водородной связи, a - число акцепторов водородной связи, n - число атомов, вовлеченное в мотив (Рис.3).

Таким образом, описание кристаллической структуры сводится к определению мотивов, которые, в свою очередь, можно рассматривать с точки зрения синтонов и тектонов. Описание сетки водородных связей является исчерпывающим при использовании мотивов структуры. Обратная задача является более сложной - визуализация структуры из описания. Тем не менее, этот подход нашел широкое применение не только при научном описании структур в научных статьях, но и был удачно реализован в такой программе, как Mercury 3.0 и последующих версиях [56]. Проводя параллели с супрамолекулярной химией, при анализе структуры кристаллов можно выделить большее количество мотивов при увеличении количества рассматриваемых молекул. Кроме того, общность подхода позволяет создавать и находить мотивы, необходимые пользователю, что делает данный подход практически

незаменимым для поиска и анализа структур в базах данных. Более подробную информацию можно найти в документации к Mercury 3.5 [57].

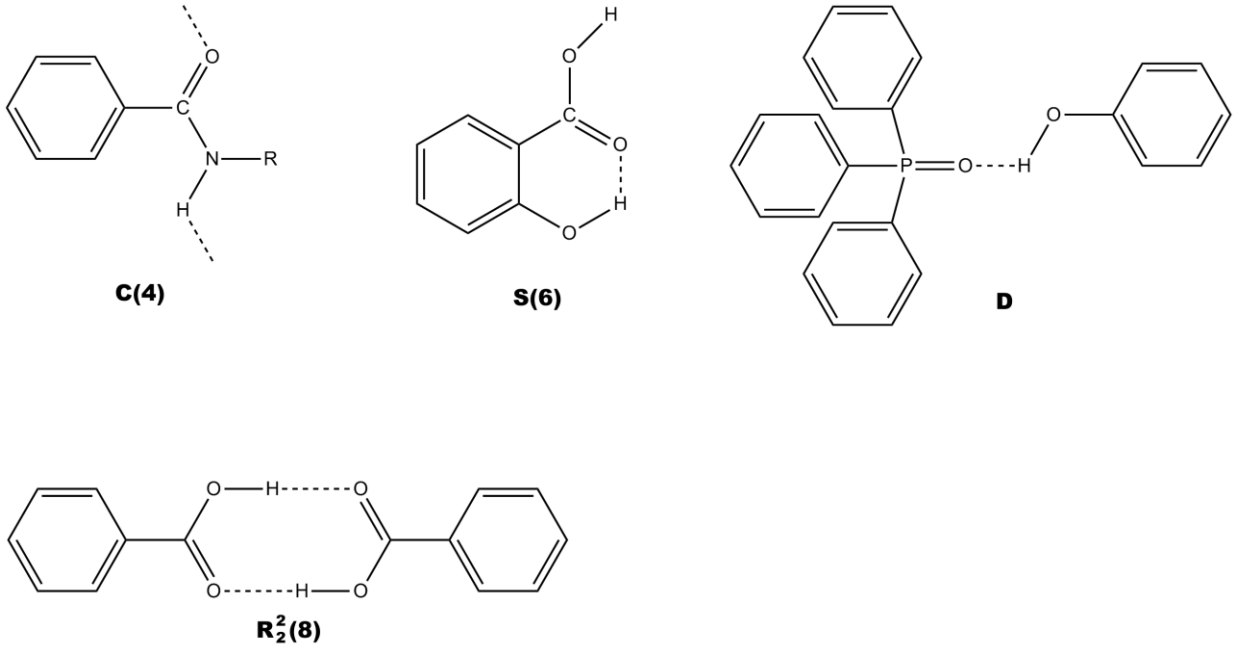


Рисунок 3. Примеры описания структурных мотивов при помощи набора графов в обозначениях Бернштейна и Эттер [53–55]**.**

Безусловно, существуют и другие классификации взаимодействий в кристаллических структурах, как и описания кристаллической структуры исключительно в терминах симметрии, однако эти подходы уступают описанным выше в универсальности или информативности о структурных единицах и их взаимодействиях. Таким образом, в данной работе, в основном, будут использованы концепции структурных мотивов и синтонов/тектонов.

Тем не менее, схематичного описания водородных связей недостаточно для понимания устройства кристаллов. Поэтому необходимо рассмотреть межмолекулярные и внутримолекулярные взаимодействия в кристаллических структурах отдельно.

1.3. Межмолекулярные взаимодействия

Существует целый ряд определений межмолекулярных взаимодействий. Одно из наиболее общих гласит, что межмолекулярные взаимодействия - это взаимодействия молекул между собой, не приводящие к образованию или разрыву новых химических связей [24]. Интересно, что это понятие, столь обширно изучаемое в химии твердого тела,

неразрывно связано со свойствами газообразных веществ, которые были объяснены Й.Д. Ван-дер-Ваальсом. Именно поэтому силы межмолекулярных взаимодействий часто называют ван-дер-ваальсовыми. Очевидно, что ван-дер-ваальсовы взаимодействия являются не единственными в кристаллах и жидкостях, как впрочем и в газах. Тем не менее, рассмотрение межмолекулярных взаимодействий резонно начать именно с этого типа взаимодействий.

1.3.1. Ван-дер-ваальсовы взаимодействия

К ван-дер-ваальсовым силам относятся взаимодействия между диполями, постоянными и индуцированными. Таким образом, основу этих сил составляют кулоновские силы взаимодействия между электронами и ядрами одной молекулы и ядрами и электронами другой. Очевидно, что ван-дер-ваальсовы силы заметно уступают химическому связыванию, однако зачастую определяют структуру и свойства системы. Принято выделять несколько основных типов ван-дер-ваальсовых взаимодействий [58–60]:

- ориентационные взаимодействия, возникают в полярных молекулах, где центры тяжести положительного и отрицательного зарядов не совпадают. Ярким примером являются такие молекулы как H_2O, NH_3, HCl. Энергия притяжения двух диполей (энергия Кеезома) выражается соотношением $E_К = -2\ \mu_1*\mu_2\ /\ 4\pi*\varepsilon_0*r^3$, где $\mu_1*\mu_2$ произведение дипольных моментов взаимодействующих диполей, а r - расстояние между этими диполями. Проявляется в жидкостях и твердых телах.

- индукционное взаимодействие возникает между полярной и неполярной молекулой, ввиду поляризации нейтральной частицы под действием внешнего поля (наведение диполя) и наличия у молекул свойства поляризуемости γ. Под действием постоянного диполя происходит распределение зарядов в неполярной молекуле, в результате чего последняя становится полярной. Таким образом, возникает взаимодействие между двумя диполями. Энергия притяжения между постоянным и наведенным диполем (энергия Дебая) определяется выражением $E_Д = -2\ \mu_{нав}^2\ \gamma\ /\ r^6$, где $\mu_{нав}$ - момент наведенного диполя. В общем случае, притяжение постоянного и наведенного диполей является слабым, так как поляризуемость большинства молекул мала. Из уравнения видно, что индукционные взаимодействия вносят значительный вклад в межмолекулярные взаимодействия только на очень близких расстояниях.

- дисперсионные взаимодействия возникают между неполярными молекулами, ввиду возникновения моментального диполя. Изменение распределения электронной плотности приводит к поляризации молекулы, что приводит к перераспределению зарядов в соседней молекуле. Таким образом, между двумя неполярными молекулами

устанавливаются кратковременные связи. Энергия притяжения между мгновенным и наведенным диполями (энергия Лондона) описывается соотношением $E_Л = -2\ \mu_{мгн}^2\ \gamma^2 / r^6$, где $\mu_{мгн}$- момент мгновенного диполя. Хорошо видно, что лондоновские взаимодействия являются также короткодействующими. Данный тип взаимодействий является самым слабым из ван-дер-ваальсовых, однако и наиболее универсальным, так как возникает между любыми молекулами.

Некоторые авторы относят силы межмолекулярного отталкивания также к ван-дер-ваальсовым [58]. На малых расстояниях между молекулами происходит отталкивание их электронных оболочек. Такое взаимодействие описывается выражением $E = + k / r^n$, где k - постоянная отталкивания, а n принимает целочисленные значения в интервале от 5 до 15. Очевидно, что данный тип взаимодействий также является короткодействующим.

Общее уравнение (уравнение Ленарда-Джонсона) межмолекулярного взаимодействия при постоянной температуре имеет вид $E_М = -a / r^6 + b / r^{12}$ [58,59]. Безусловно, приведенные здесь потенциалы являются крайне упрощенными. В настоящее время используют гораздо более совершенные потенциалы, особенно при рассмотрении кристаллических веществ, где происходит взаимодействие не диполей, а мультиполей при фиксированном расположении молекул относительно друг друга. Тем не менее, исходные потенциалы хорошо отражают природу межмолекулярных (ван-дер-ваальсовых) взаимодействий.

Ван-дер-ваальсовы взаимодействия зачастую являются определяющими для формирования структуры. Энергии множественных взаимодействий этого типа могут быть, как минимум, сравнимыми с энергиями кулоновских взаимодействий в кристаллах и с энергиями водородных связей. С другой стороны, принято считать, что водородные связи, будучи направленными взаимодействиями, играют большую роль в образовании конкретной структуры, хотя разделить или выделить "решающую роль" в образовании структуры практически невозможно. В любом случае, кроме ван-дер-ваальсовых взаимодействий стоит подробно рассмотреть водородные связи, как причину образования определенных синтонов и мотивов в кристаллах.

1.3.2. Водородные связи в кристаллах

Несмотря на то, что водородные связи известны давно и играют огромную роль в окружающем нас мире, достаточно сложно сказать, кто именно и когда открыл водородные связи [60]. Первые упоминания приходятся на работы немецких ученых Werner (1902) [61], Hantzsch (1910) [62] и Pfeiffer [63], которые описали водородную связь как "около валентную". В этих работах были впервые описаны как внутримолекулярные,

так и межмолекулярные водородные связи. Далее разные авторы описывали водородные связи различными терминами и определениями до 1930 года, когда Полинг ввел термин и определение водородной связи [64]. Впервые термин был применен к иону $[HFH]^-$, после чего были рассмотрены основные доноры и акцепторы водородной связи, такие как карбоксильные группы, аминогруппы и т.д. Более подробно ознакомиться с историей открытия и попытками приписать открытие и определение водородной связи можно, например, в книге Джеффри [60]. В настоящее время водородную связь чаще всего определяют как вид химического взаимодействия атомов в молекулах, отличающийся тем, что существенное участие в нём принимает атом водорода (H), уже связанный ковалентной связью с другим атомом (A) [60]. Группа A — H выступает донором протона (акцептором электрона), а другая группа (или атом) B —акцептором водорода (донором электрона). Иначе говоря, группа A — H проявляет функцию кислоты, а группа или атом B - функцию основания. Стоит отметить, что природа водородной связи существенно отличается от других видов взаимодействий (ван-дер-ваальсовых, ионной или ковалентной связи), поэтому ее нельзя определять ни как предельный случай ван-дер-ваальсового взаимодействия, ни как донорно-акцепторную связь. Это подтверждается и энергетическими характеристиками водородных связей от 1 до 35 ккал/моль. Наиболее сильной считается связь в соединении $[F...H...F]^-$, единственном соединении, где водород находится в центральном положении между атомами фтора. Во всех других водородных связях атом водорода смещен к одному из атомов - в таких случаях используется более привычное обозначение водородной связи A - H...B, где A - донор водорода, B – акцептор [56,60].

Принято считать, что водородная связь образуется, если расстояние от донора до акцептора водородной связи не превышает 3.0 Å, а угол AHB больше 120° [65–68]. Схожие параметры были получены и расчетными методами [69]. Тем не менее, данное определение не вполне корректно, т.к. на основании проведенного анализа геометрических параметров для O-H...O связи при описанных выше параметрах около 25 % водородных связей не будет распознано. Если взять параметры для расстояния равного 3.7 Å, около 35 % взаимодействий будут определены как водородные связи некорректно [70]. В любом случае, при проведении рутинных измерений с использованием дифракционных методов геометрическое определение водородных связей является удобным и оправданным. На основании экспериментальных данных были выделены основные группы для образования водородной связи и характеризующие их энергии [60].

Точное измерение энергии водородных связей, а также попытки понять их природу является сложной задачей, даже несмотря на бурное развитие экспериментальных и теоретических методов. Интересно, что еще в 1975 году Аллен [71] предложил перспективную и простую модель водородной связи, основанную на дипольном моменте связи и ионизационных потенциалах - развитие взглядов Коулсона [72,73]. Позже некоторые авторы пытались разделить водородную связь на компоненты взаимодействия. На сегодняшний день наиболее широко используемым является следующее описание [60]:

$\Psi_{HB} = a\Psi_a + b\Psi_b + c\Psi_c + d\Psi_d + e\Psi_e$

Ψ_a A - H...B ковалентная A-H связь

Ψ_b A^- - H^+...B ионная A – H связь

Ψ_c A^- - H...B^+ перенос заряда, A - B связь

Ψ_d A^+ - H^-...B ионная A – H связь

Ψ_e A - H^-...B^+ перенос заряда, H - B связь

Например, для O-H...O водородной связи с расстоянием O...O = 2.8 Å электростатические компоненты, $\Psi_b + \Psi_d$, вносят около 65 % энергии водородной связи. Несмотря на то, что с точки зрения фундаментальной физики подобные упрощения являются не совсем корректными, такой подход дает химикам большее понимание вклада каждого компонента в водородную связь. Понятно, что такой упрощенный анализ необходим для разработки новых структур, т.к. помогает понять, как необходимо изменить целевую молекулу или какие вещества ввести в кристаллизуемую систему. Несмотря на невысокую, на сегодняшний день, эффективность целевой инженерии кристаллов и ограниченные возможности предсказания структуры кристаллов, описанный выше подход имеет большую значимость для развития этих областей.

Сегодня все большую популярность приобретают эксперименты по изучению распределения электронной плотности, которые вместе с топологическим анализом позволяют глубже понять природу водородных связей [74,75]. Тем не менее, традиционные методы (колебательная спектроскопия, нейтронная дифракция, ЯМР и так далее) также активно используются. Все эти методы так или иначе позволяют установить наличие и изменение водородных связей в кристаллических структурах, что, в конечном счете, чаще всего необходимо ученым-экспериментаторам.

Вместе с множественными ван-дер-ваальсовыми взаимодействиями в структуре водородные связи являются основной связью для построения структуры: образования синтонов и мотивов. Кроме того, именно изменение сетки водородных связей чаще всего характеризует какое-либо изменение во всем кристалле - изменение температуры, давления, внешней среды. Для фазовых переходов, включая полиморфизм, изменение

водородных связей является наиболее обсуждаемым фактором при описании структуры. Тем не менее, на сегодняшний день изменение сетки водородных связей обсуждается пост-фактум, притом экспериментально невозможно определить, изменение каких водородных связей является причиной фазовых переходов на микроскопическом уровне, а каких - следствием. На фазовых переходах в кристаллах стоит остановиться подробнее. Для данной работы наиболее интересен полиморфизм кристаллических структур при нормальных и экстремальных условиях.

1.4. Полиморфизм молекулярных кристаллов

Полиморфизм кристаллов определяется как способность вещества существовать в различных кристаллических структурах, называемых полиморфными модификациями, при неизменном химическом составе [24-26]. Первым описанным и наиболее известным примером полиморфизма, по-видимому, является соединение $CaCO_3$ [76]. Полиморфизм простых веществ принято называть аллотропией [77]. Хорошо известны аллотропные модификации углерода, серы, фосфора и другие.

МакКрон определил полиморфные модификации применительно к молекулярным кристаллам как кристаллические фазы, которые образуются благодаря различной упаковке одних и тех же молекул в твердом состоянии [78]. Данное определение является достаточно универсальным, так как, в отличии от Бюргера, допускает возможность существования полиморфных модификаций для многокомпонентных систем: сокристаллов, солей, гидратов и так далее [79–82].

Полиморфизм является не только важной научной задачей, но и имеет непосредственное отношение к практическому использованию [44,83,84]. Различные полиморфные модификации имеют разную кристаллическую структуру, что приводит к изменению их физико-химических свойств. Такие свойства, как растворимость и биодоступность является критически важным для использования фармацевтически активного вещества в качестве лекарства [85–87]. Известны случаи, когда растворимость полиморфных модификаций различалась в несколько раз [88–90]. Кроме того, если вещество имеет малую растворимость, зачастую не удается даже проверить его биологическую активность, и тем более проводить дальнейшую разработку как лекарства. Таким образом, получение новых полиморфных модификаций является не только сложной научной, но и реальной практической задачей.

Несмотря на кажущуюся простоту, получение новых форм определенных веществ сопряжено со многими сложностями [91,92]. Основной проблемой является то, что при определенных условиях устойчивой может быть только одна форма конкретного вещества

[44,84]. Все другие (если таковых несколько) являются метастабильными, и их появление обусловлено параметрами зарождения и роста кристалла. Принято считать, что для некоторых веществ зародыши метастабильной фазы образуются и/или растут быстрее, чем термодинамически более выгодной — реализуется «кинетический контроль» [92,93]. Более того, не получив другие полиморфные модификации, невозможно сказать наверняка, является ли существующая фаза термодинамически стабильной. С этим связан феномен «исчезающих» полиморфных модификаций, который заключается в том, что получение одной (первоначальной) формы невозможно после разового получения другой формы [84,93–95]. Феномен связан с затрудненным зародышеобразованием термодинамически стабильной фазы. После того как однажды затравка этой фазы бывает получена, ее кристаллизация становится доминирующей в системе и метастабильные фазы более не образуются. Также известны случаи, когда происходит кристаллизация нескольких фаз одновременно, в результате чего одна из фаз со временем перекристаллизуется в другую. Другим «феноменом» остается эмпирическое правило стадий Освальда [96,97]. Правило гласит, что сначала кристаллизуется фаза с наибольшей свободной энергией, а затем с меньшей свободной энергией, то есть сначала кристаллизуется метастабильная фаза, а после она перекристаллизуется в стабильную (термодинамически более выгодную) (Рис. 4).

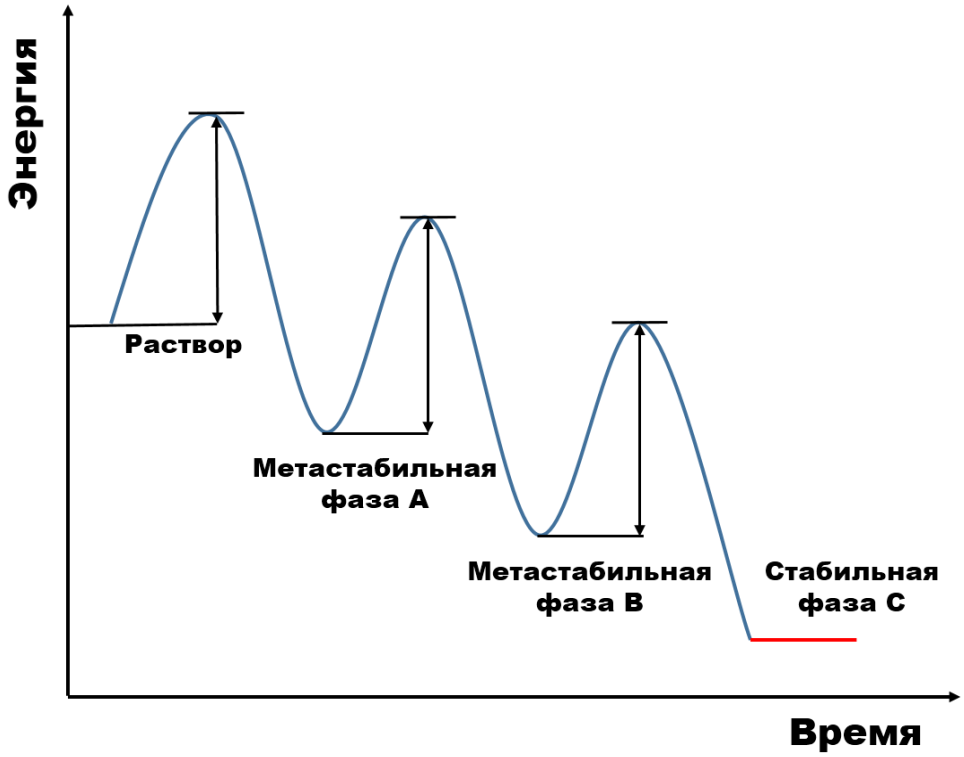


Рисунок 4. Схема, объясняющая правило стадий Освальда и показывающая процесс образования термодинамически стабильной формы

Отсутствие полного понимания принципов и условий получения новых полиморфных модификаций, к сожалению, сказывается и на теоретических расчетах: если предсказанная фаза не совпадает с экспериментально наблюдаемой, невозможно определить, является ли предсказанная фаза ошибкой расчета или не подобраны экспериментальные условия для получения данной полиморфной модификации [98,99]. Все эти вопросы требуют интенсивного изучения.

В попытке определить природу и принцип образования полиморфных модификаций, было выделено несколько типов полиморфизма, основными из которых являются полиморфизм упаковки и конформационный полиморфизм [83]. Одним из методов получения новых модификций известных веществ является использование низких или высоких температур, а также давлений [40,41,83]. Именно при высоком давлении было получено много новых форм аминокислот и лекарственных веществ. Нередко полиморфные модификации получают в условиях, далеких от равновесных.

1.4.1. Полиморфизм молекулярных кристаллов при высоком давлении

Полиморфизм молекулярных кристаллов при высоком давлении стал более доступным экспериментаторам при появлении малых механических установок, генерирующих высокое давление. Именно ячейки высокого давления с алмазными наковальнями вместе с источниками интенсивного излучения обусловливают открытие все большего количества новых полиморфных модификаций аминокислот, карбоновых кислот, фармацевтических веществ и других органических соединений [100–103]. Считается, что эксперименты при высоких давлениях могут моделировать процессы, протекающие в механохимических активаторах, биологических системах и просто для получения и закалки новых фаз [40,104,105]. В настоящее время накоплено достаточно много разрозненных экспериментальных данных, но нет обобщающей теории, объясняющей причины и механизмы фазовых переходов при давлениях [12–16]. Безусловно, в экспериментальных работах приведен анализ многих систем с кристаллографической точки зрения, однако такой подход может мало что дать в плане предсказания новых фаз. Есть мнение, что работы, которые осуществляются в настоящее время, будут положены в обобщенную теорию полиморфизма в будущем. Сейчас же остается рассуждать и работать в привычных терминах полиморфизма упаковки и конформационного полиморфизма, считая давление (или температуру) лишь внешним условием, одним из многих.

1.4.2. Конформационный полиморфизм

Взаимосвязь конформации молекулы и свойств всего кристалла является вопросом, над которым трудилось и трудится большое количество научных групп по всему миру. Начиная с 70-х годов прошлого века, когда количество расшифрованных структур молекулярных кристаллов стало быстро возрастать, особое внимание было уделено конформационному анализу [106–109]. В многочисленных работах было показано, что кристаллическое окружение влияет на форму молекулы [110,111]. Таким образом, гипотеза о том, что конформация молекулы в газовой или жидкой среде сохраняется, была поставлена под сомнение. Тем не менее, определение различий в конформации молекул, особенно в случае полиморфных модификаций, до последних дней являлось субъективным. Никаких численных или модельных критериев не было предложено вплоть до работы Авроры Круз-Кабеза и Джоеля Бернштейна, которому принадлежит также одна из наиболее известных книг по полиморфизму молекулярных кристаллов [83,111]. Различия в оценке конформаций молекул еще более значимы, когда обсуждается полиморфизм в молекулярных кристаллах. Конформации молекул могут различаться в той или иной степени, и суждение о том, являются ли данные конформации значительно разными, нередко полностью зависит от субъективного анализа ученого.

В работе «Конформационный полиморфизм» предложена разумная модель, основанная на анализе более 2900 структур и 1360 молекул полиморфных веществ [111]. В основе подхода лежит оптимизация молекул, «вырезанных» из кристаллических структур, с последующим анализом локальных минимумов данной молекулы (Рис. 5).

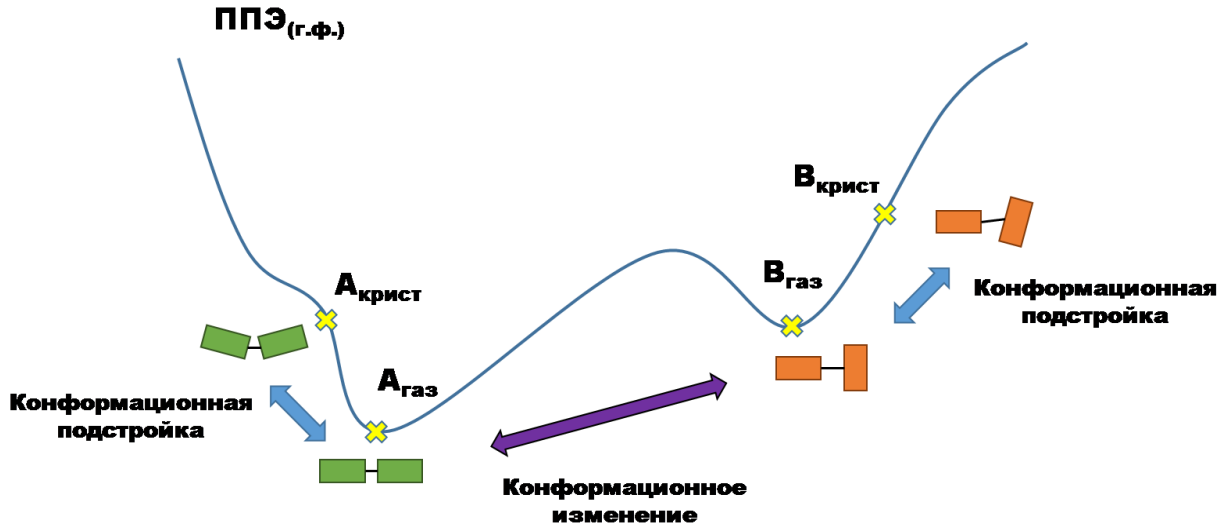


Рисунок 5. Схематическое представление концепции конформационных изменений и конформационной подстройки

Фактически рассуждение строится на том, что если оптимизация молекул, взятых из различных полиморфных модификаций, приводит к одной конформации (локальный минимум по энергии) — это молекулярная подстройка («molecular adjustment»). Если оптимизация приводит к двум различным конформациям (два различных локальных минимума) — это конформационный полиморфизм. Наиболее показательным случаем является вещество ROY, где оптимизация молекул из семи полиморфных модификаций приводит к двум структурам с минимумом энергии (Рис. 6).

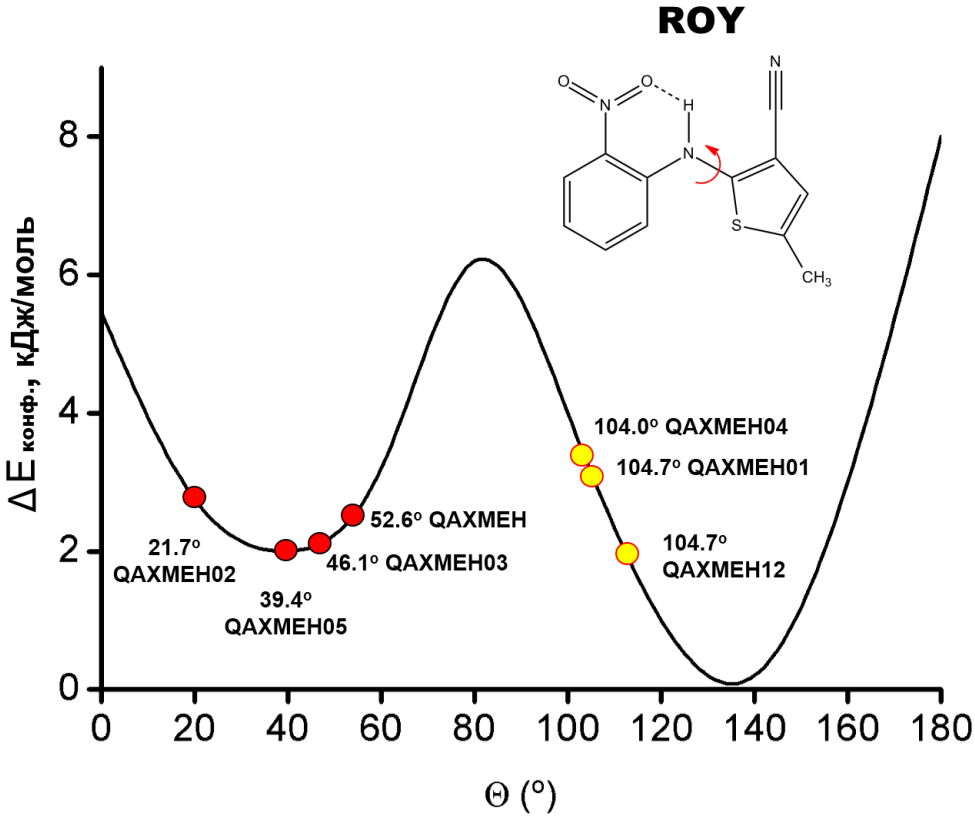


Рисунок 6. Поверхность потенциальной энергии (газовая фаза) вещества ROY как функция от значения торсионного угла Θ (B97-D/cc-pVTZ). Экспериментальные конформации, обнаруженные в семи полиморфных модификациях ROY, нанесены на график в виде желтых и красных кругов.

Все структуры внутри одной группы (красные или желтые точки на графике) не могут называться конформационными полиморфными модификациями, так как фактически молекула подстраивается под локальное кристаллическое окружение. Структуры из разных групп, являются конформационными полиморфными модификациями, так как для достижения другой конформации молекуле необходимо преодолеть энергетический барьер для попадания в другой локальный минимум.

Авторы отмечают, что полный расчет поверхности потенциальной энергии был бы более точным для решения задачи определения конформационного полиморфизма, однако объем работы (было оптимизировано более 400 молекул) не позволяет полноценно провести такую работу. Учитывая экстенсивный подход по всей базе кристаллических структур, выбранный метод «простой» оптимизации молекул является наиболее разумным.

Кроме алгоритма определения конформеров, авторы также сосредоточились на разработке геометрических критериев определения конформационного полиморфизма. Было показано, что при среднеквадратичном отклонении геометрии одного молекулярного кластера от другого более 0,375 с 90% вероятностью можно утверждать, что имеет место не молекулярная подстройка, а конформационный полиморфизм. Если различие в любом двугранном угле достигает 95°, то с вероятностью в 99% можно говорить о наличии двух различных конформеров и, соответственно, о конформационном полиморфизме.

Как результат анализа большого количества полиморфных модификаций, авторы разработали стратегию определения конформационного полиморфизма. Рисунок 7 наглядно иллюстрирует метод разделения конформационного полиморфизма и полиморфизма упаковки. Безусловно, авторы приводят примеры случаев, выбивающихся из общего правила, однако, в данном случае их можно опустить. Тем более, что авторы настоятельно рекомендуют проводить квантово-химические расчеты в каждом случае, когда возникает вопрос о конформационном полиморфизме.

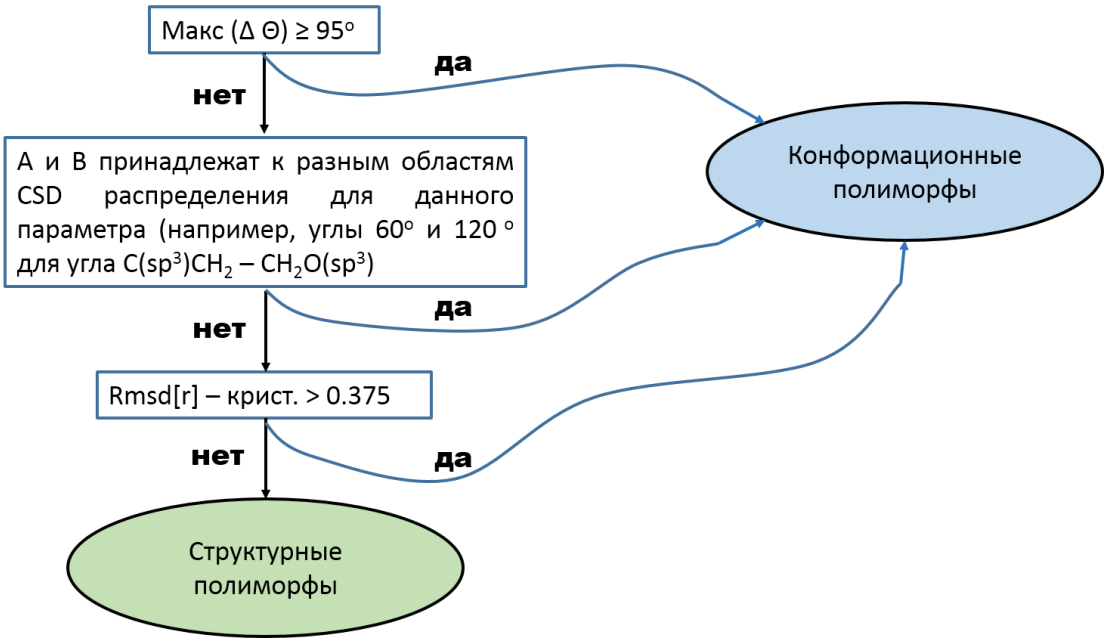


Рисунок 7. Схема определения конформационных полиморфных модификаций

Вся статья достойна еще более подробного обсуждения в данной главе, однако, формальные ограничения не позволяют этого сделать. Несмотря на полноту анализа конформационного полимофизма, авторы ограничились однокомпонентными системами, и исключительно в рамках полиморфизма. Таким образом, несмотря на некоторое прояснение ситуации влияния окружения на конформацию молекулы и наоборот, вопрос о формировании конформации отдельных молекул и кристаллической структуры в целом является нерешенным. Для детального изучения этого вопроса конформации молекул должны быть исследованы в различных фазах, уделяя большое внимание итоговой кристаллической фазе и фазе, из которой проводится кристаллизация.

1.5. Конформации молекул в различных фазах

Изучение конформаций молекулы в различных фазах и их сравнение является краеугольным камнем для многих областей науки. Кроме специфических биохимических задач, где конформация молекулы может влиять на ее активность, есть и химические, внимание к которым неуклонно растет. В первую очередь, к таким задачам относятся инженерия кристаллов и предсказание структуры кристаллов. На сегодняшний день абсолютное большинство программ по предсказанию кристаллических структур работают на основе оптимизации конформации молекулы в газовой фазе. Такой подход обоснован и дает неплохие результаты. Однако он не является всеобъемлющим и достаточно универсальным. Проблема изменения конформации молекулы в различных фазах многократно обсуждалась в различных работах. Наиболее интересной из них является обзор Н. Б. Леонидова, где собраны многие факты о сохранении конформации молекул после растворения, в т.ч. для различных конформационных полиморфных модификаций [112]. В своей работе автор обращает внимание на то, что и в настоящее время в органической кристаллохимии господствует представление, что полиморфные модификации различны исключительно в кристаллической фазе, но идентичны в жидком или газообразном состоянии [113]. Тем не менее, в работе приведены экспериментальные факты, свидетельствующие о некоторых различиях растворов, приготовленных из разных полиморфных модификаций. Наиболее яркими из них являются: изменения в рефракционных свойствах расплавов полиморфных модификаций бензофенона и n-толилфенилкетона, различные спектры поглощения спиртовых растворов альфа и бета бензофенона [114–116]. В другой работе Пфайффером было показано, что растворы отдельных модификаций ряда метокси-, карбокси- и циано- производных нитростильбена различаются, в частности, по окраске — к примеру, разные модификации нитрометоксистильбенкарбоновой кислоты с пиридином дают соли, имеющие желтую

или оранжевую окраску [117,118]. На основании различных экспериментов Пффайфер сделал вывод, что различие между полиморфными модификациями сохраняется в растворе и лежит в самой структуре молекулы. Схожие результаты для растворов полимофных модификаций также получили К. Дюфресс и К.Вейганд на примере производных дибензоилметана [119–125]. Также были показаны различия в скорости реакций модификаций аллокоричной кислоты в растворе хлороформа при окислении и гидрировании. Интересно, что данные результаты были подвергнуты сомнению [126], перепроверены, и доказано различие скоростей реакций [127]. Также различия наблюдались в УФ-спектрах спиртовых растворов трибензгидроксиламина, где отличались интенсивности и положения некоторых полос поглощения, свидетельствующие о различных молекулярных структурах растворенных полиморфных модификаций [128]. В цикле работ С.С. Уразовского было показано различие целого ряда свойств растворенных полиморфных модификаций, таких как поверхностная активность, электропроводность, константы диссоциации, оптическая активность, химическая реакционная способность и спектры комбинационного рассеяния света [129,130]. В этих работах Уразовский пояснил, что такое поведение полиморфных модификаций может быть объяснено различным строением молекул, сохраняющимся и в растворе. Он предполагал, что «подобные изменения затрагивают лишь трудноуловимые детали строения молекул» и «...единственной общей чертой различной природы молекулярных модификаций является низкобарьерный характер их энергетических различий, соизмеримых по своим значениям с энергией межмолекулярного взаимодействия». Фактически, эта теория явилась предвестником современного конформационного анализа.

К сожалению, работы середины двадцатого века, в основном, отвергались со ссылкой на недостоверность экспериментов. Даже работы Уразовского не были восприняты большей частью химического сообщества. Позже работы, в которых показывались различия в растворах разных полиморфных модификаций, продолжали публиковаться, хотя и реже [131,112]. Стоит также отметить, что была выдвинута теория о различном терапевтическом эффекте полиморфных модификаций, что заставило заново рассмотреть цепочку «кристаллическая решетка — конформация молекулы — биологическая активность» [112,132–134]. Экспериментально была показана различная биологическая активность полиморфных модификацийцелого целого ряда фармацевтических веществ, в том числе и после приготовления из них растворов [133,134]. В результате этих работ была выдвинута теория о том, что полиморфизм лекарственного вещества, изменяя конформацию молекулы, способен влиять и на его биологические характеристики [112]. В

настоящее время данные взгляды находят все больше подтверждения в экспериментальных работах.

С увеличением экспериментальных данных становится все очевидней, что конформации молекул в растворе могут сохраняться для различных соединений, а значит, возможен и обратный процесс — влияние конформации молекулы в растворе на построение кристаллической решетки. В любом случае, рассуждая о конформационном анализе, стоит упомянуть, что конформации большого количества веществ в различных кристаллических структурах соответствуют лишь одному или нескольким локальным минимумам (принимая во внимания подстройку конформации под кристаллическое окружение). Анализ литературы показал, что обычно в научных работах приводятся результаты газофазных расчетов неразрывно с анализом кристаллических объектов [43,135,136]. Пропуск раствора, как звена в анализе газ — жидкость — твердое тело, может привести к формированию неправильных представлений о локальных минимумах энергии молекулы в растворе, из которого кристаллизуется вещество. Кроме того, при этом можно неправильно определить и энергетические барьеры для перехода из одного локального минимума в другой. Эта проблема кратко обсуждается в обзоре [111], однако эта тема там не развивается, возможно, ввиду большого объема анализируемых данных.

1.6. Методы изучения и анализа молекулярных кристаллов

Все методы изучения молекулярных кристаллов можно условно разделить на экспериментальные и теоретические. К экспериментальным методам стоит отнести методы монокристальной и порошковой дифракции, ИК-, КР- и УФ-спектроскопию, твердотельный ЯМР, методы термического анализа и так далее. Каждый из данных методов зарекомендовал себя не только как метод идентификации или характеризации молекулярных кристаллов, но и как «эффективный помощник» ученого в изучении полиморфизма и конформационного анализа в кристаллах. Экспериментальные методы и их достижения в области молекулярных кристаллов хорошо изложены в многочисленных научных работах, в том числе квалификационных работах группы Е.В. Болдыревой. Поэтому в данной работе подробно останавливаться на них не будем ввиду ограничений на объем квалификационной работы.

Под теоретическими методами подразумеваются расчетные методы, основы которых подробно описаны в книге Фрэнка Йенсена «Введение в расчетную химию» («Introduction to Computational Chemistry») [137]. Все расчетные методы можно разделить на методы квантовой и молекулярной механики (и динамики). Методы молекулярной механики предоставляют возможность работы с большими молекулярными системами с

достаточной точностью для описания их поведения. Такие методы все чаще используются для макромолекул (белки, ДНК, РНК и так далее), но по-прежнему применяются и для расчетов малых молекул. Высокую точность расчетов обеспечивает большое количество экспериментальных данных, в результате чего появились надежные силовые поля, например AMBER [138], CHARMM [139] и так далее. Фактически лимитирующим параметром для развития этой области является выбор межатомных потенциалов, которые, с одной стороны, должны обладать высокой точностью, а с другой - универсальностью. Хорошим примером такого сочетания является пакет AA-CLP [140,141]. Кроме того, в модуле PIXEL [140,141] хорошо реализован полу-эмпирический подход к расчету кристаллических структур и отдельных межмолекулярных взаимодействий. К неоспоримым преимуществам методов молекулярной механики (и динамики) стоит отнести возможность работы с макромолекулами и высокую скорость расчета. Например, эмпирический модуль CLP позволяет рассчитать энергию решетки молекулярных кристаллов за несколько секунд на персональном компьютере [141].

Квантово-химические методы, также часто называемые «*ab-initio*» обладают высокой точностью, но в отличие от вышеописанных методов не обладают высокой скоростью. В данной главе не будут описаны основы методов квантово-химических расчетов, с которыми можно познакомиться во многих учебниках. Будет дано лишь краткое описание текущего состояния в данной области применительно к задачам данной работы. На сегодняшний день, основополагающий метод Хартри-Фока [137] почти не используется в практических расчетах. С появлением теории функционала плотности (ТФП или DFT) именно этот метод расчета используется в большинстве работ. По мнению В. Кона, в ближайшем будущем реальной альтернативы данному методу не появится [137]. Тем не менее, усовершенствования метода происходят регулярно. Одним из наиболее значимых усовершенствований можно назвать использование эмпирических поправок на дисперсионные взаимодействия, которые существенно улучшают моделирование органических систем (DFT-D) [142,143]. Кроме того, регулярно появляются новые функционалы, которые, в том числе, очень хорошо учитывают дисперсионные взаимодействия, например M06, M06-2X и другие [144]. Наиболее полноценным пакетом для работы в газовой фазе является Gaussian09 [145], хотя имеются и бесплатные аналоги (ORCA, PRIRODA, Tonto и другие).

Кроме того, были разработаны эффективные методы работы с кристаллическими структурами. В настоящее время наиболее полноценными программами являются VASP [146,147], CASTEP [148], CRYSTAL [149,150], CPMD [151], CP2K [152], QuantumEspresso [153] и т.д. Во всех перечисленных программах реализованы одинаковые принципы и

механизмы (кроме CRYSTAL), однако отличаются методы их реализации. В результате программы различаются скоростью работы, точностью и некоторыми функциями. В итоге, выбор программы определяется, в основном, требованиями конкретной задачи.

Бурное развитие расчетных методов позволило глубже изучить многие процессы, структуры и свойства молекулярных объектов. Чтобы подчеркнуть важность теоретических методов, достаточно сказать, что в настоящее время большинство экспериментальных работ дополняется расчетами, а для чисто расчетных работ существуют специализированные научные журналы.

1.7. Основные выводы из литературного обзора

Основываясь на детальном анализе литературы можно сделать вывод о том, что влияние внутри- и межмолекулярных взаимодействий органических молекул на формирование структур их кристаллов в ходе кристаллизации и полиморфных превращений является малоизученной областью. Более того, в большей части работ данному направлению уделяется мало внимания.

В литературе показано, что полиморфизм молекулярных кристаллов нередко сопровождается изменением конформации молекул [83,88,111]. При этом различают конформационную подстройку и конформационный полиморфизм [111]. Вопрос о соотношении конформационных изменений внутри молекулы и изменении упаковки молекул в кристаллической структуре – сложный и открытый. Что первично, а что вторично (если такое разделение возможно в принципе)? Если в разных полиморфных модификациях присутствуют молекулы в разных конформациях, то это причина разной упаковки или следствие? Как связаны конформации молекулы в растворе, из которого идёт кристаллизация, и в получаемом кристалле? Насколько корректно при оптимизации энергии упаковки в кристалле стартовать с конформации молекул, оптимизированных в газовой фазе? Какова роль изменения конформации молекул в реорганизации структуры в ходе полиморфных превращений? Является структурное превращение результатом стремления изменить конформацию молекулы на более выгодную, в том числе – для образования более прочных водородных связей, или же отдельные водородные связи и молекулярные конформации подстраиваются под новую упаковку, главное в которой – более высокая плотность по сравнению со структурой нормального давления? Все эти вопросы являются открытыми и активно обсуждаемыми в мировом научном сообществе.

Таким образом, цель данной работы можно определить как поиск ответов на эти вопросы применительно к нескольким конкретным системам. Именно эти вопросы звучат

все отчетливее и яснее в последних научных статьях в российских и международных журналах, а также обсуждаются в различных научных группах по всему миру.

На основе анализа литературы были подобраны системы, где ответы на поставленные выше вопросы являются наиболее востребованными и своевременными. Выбранные объекты позволяют внести ясность в ответы на сформулированные вопросы. На примере метацетамола – проверка возможности получить новую полиморфную модификацию (опираясь на данные структурного изомера - парацетамола), исследование конформации молекулы в ней, связь конформации с возможностью образовать новую структуру, сравнении устойчивости двух форм. На примере толазамида – выяснение причины изоэнергетичности двух полиморфных модификаций с различной упаковкой молекул, выяснение, существует ли связь между конформацией молекулы и типом упаковки. На примере солей серотонина – выяснение того, как связаны конформации молекулы в растворе, из которого идёт кристаллизация, и в получаемом кристалле. Насколько корректно при оптимизации энергии упаковки в кристалле стартовать с конформации молекул, оптимизированных в газовой фазе? Наконец, на примере L-серина – использование теоретических расчётов для того, чтобы выяснить, какую роль в полиморфных превращениях кристаллического L-серина при повышении давления могут играть изменения конформации молекул.

Глава 2. Экспериментальная часть

2.1. Исходные реактивы

Адипинат серотонина, чистота не менее 98% согласно данным ВЭЖХ анализа. Кристаллы были получены методом испарения растворителя, подробнее описанным в главе 3.

Метацетамол (Sigma-Aldrich, 99%) в виде полиморфной модификации I. Форма II получена из формы I кристаллизацией из расплава.

2.2. Растворители

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

2.3. Кристаллизация веществ

2.3.1. Кристаллизация испарением растворителя

Для получения кристаллов адипината серотонина была использована модифицированная техника медленного испарения растворителя, позволяющая разделить фазы нуклеации и непосредственного роста кристалла [149]. В результате были получены кристаллы соли серотонина без видимых признаков разложения, чего не удавалось авторам предыдущих работ.

Насыщенный раствор адипината серотонина был свежеприготовлен и разогрет до температуры 313 К. После нагревания был добавлен порошок адипината серотонина до насыщения. В это же время чисто вымытые и высушенные стекла для микроскопа были помещены в морозильную камеру с температурой 263 К. Затем капли разогретого насыщенного раствора объемом не более 100 мкл были помещены на предварительно охлажденные стекла и помещены обратно в морозильную камеру. Стекла были извлечены из морозильной камеры через некоторое время. Переохлажденный раствор визуально превратился в лед после легкого удара по стеклу. Затем капли были оставлены при комнатной температуре. При появлении первых кристаллов капли были распределены по большей (в два раза) площади путем наклона стекла в разные стороны. Растворы были оставлены до полного испарения. В результате этой процедуры было получено

существенное количество порошка адипината серотонина и несколько больших лежащих отдельно кристаллов. Кристаллы представляли собой пластины размером 0.15x0.12x0.05 мм.

Эта процедура была впоследствии упрощена для получения дополнительных кристаллов адипината серотонина и получения кристаллов серотонина креатинина сульфата моногидрата. В частности, разделение фаз роста кристалла и зародышеобразования было осуществлено без заморозки, однако в большинстве случаев упрощенная процедура давала кристаллы более низкого качества. Детальный механизм образования и роста кристалла остается неясным, однако данный метод кристаллизации был успешно реализован не только на солях серотонина, но и с другими веществами, разлагающимися в растворе (что выходит за пределы данной работы). Вся процедура, включая методы кристаллизации других веществ, подробно описана в работе [149].

2.3.2. Кристаллизация из расплава

Новая полиморфная модификация метацетамола была получена несколькими способами из расплава.

Образец первой формы метацетамола был помещен в аппарат для определения температуры плавления (BÜCHI M-560) и разогрет выше температуры плавления до 422 К со скоростью 5 К/мин. Визуально контролировалось полное исчезновение следов твердой фазы. Затем образец был охлажден до температуры 298 К со скоростью 5 К/мин. Фаза оставалась стеклообразной при нагревании до температуры в 360 К. При данной температуре образец становился поликристаллическим и при последующем нагревании плавился при температуре 403 К. Разница в температурах плавления примерно в 20 К свидетельствует о появлении новой фазы. Для масштабирования эксперимента был применен другой способ получения.

100 мг метацетамола I было помещено в пробирку, которая после этого была герметично закрыта. Пробирка была помещена в масляную баню, которую разогревали со скоростью 2 К/мин до температуры 428 К с последующим охлаждением до комнатной температуры со средней скоростью 0,5 К/мин.

Другой способ получения значительных количеств новой формы метацетамола заключался в использовании аппарата для сублимации (BÜCHI B-585). Аналогично предыдущему способу проводилось нагревание до 430 К со скоростью 5 К/мин с последующим охлаждением до комнатной температуры со скоростью 0,4 К/мин. Контакт с воздухом был также ограничен, в данном случае с помощью вакуумного насоса (BÜCHI

V-700) с контроллером (BÜCHI V-850) и давлением 16 мбар. Каждым из перечисленных методов был получен только поликристаллический образец.

2.3.3. Кристаллизация на границе раздела фаз

Для получения монокристалла метацетамола II использовалась модифицированная техника кристаллизации на границе раздела фаз. Раствор метацетамола был нагрет до 343 К, чтобы исключить зародыши формы I. На раствор метацетамола был нанесен слой гексадекана, и двухфазная система охлаждалась при нормальных условиях. При охлаждении образовался кристалл пластинчатой формы размером 0.65x0.50x0.05 на границе раздела фаз воды и гексадекана.

2.4. Методы анализа

2.4.1. Монокристальная рентгеновская дифракция

Исследование монокристаллов проводилось при помощи дифрактометра Oxford Diffraction Gemini R Ultra (MoKa излучение (λ=0,71073)), CCD детектор, графитовый монохроматор) — соли серотонина (T = 298 К), и Agilent Technologies Super Nova (CuK α излучение (1,5418)) — метацетамол (T = 120 К). Программный комплекс для сбора и обработки первичных данных CrysAlisPro. Расшифровка и уточнение структур проводилось в оболочке Olex2 (решение структуры прямым методом, используя SHELXS97 [154,155], уточнение — SHELXL97 [156]). Обработка результатов и визуализация осуществлялась с помощью программ PLATON (WinGX) [157], Crystal Explorer [158], Mercury [56,57], enCIFer [159,160], publCIF [161].

2.4.2. Порошковая рентгеновская дифракция

Порошковые дифрактограммы были получены с использованием прибора Bruker GADDS (CuK α излучение (λ=1,54184)), 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° до 46°, 120 сек на фрейм. Все образцы были охарактеризованы при помощи программы WinXPOW 2.25[162].

2.4.3. Термический анализ

Калориметрические измерения проводились на приборе Netzsch DSC-204. Образец представлял собой навеску в 9 мг, помещаемую в закрытый, но не герметичный алюминиевый тигель. Скорость нагревания 6 К/мин, охлаждение на скоростях от 3 К/мин до 12 К/мин.

2.4.4. Инфракрасная спектроскопия

Порошковые образцы были исследованы при помощи ИК-Фурье спектрометра DigiLab Excalibur 3100, Varian. Спектры неполного внутреннего отражения (НПВО) снимались в диапазоне 4000-600 см$^{-1}$ с разрешением 2 см$^{-1}$, используя приставку MIRacle ATR, Pike. Для проведения экспериментов при различных температурах использовалась приставка Linkam FTIR600 Stage (Linkam Scientific Instruments Ltd.) с температурным контроллером TMS94. Нагревание проводили со скоростью 5 К/мин, охлаждение - со скоростью 2 К/мин. Часть экспериментов была проведена с использованием азота в качестве инертной атмосферы. Детали представлены в главе 3.

2.4.5. Спектроскопия комбинационного рассеяния

КР спектры были записаны, используя КР спектрометр LabRAM HR 800 от Jobin Yvon, оснащенный CCD детектором. Использовался аргоновый лазер, луч размером 1 мкм, мощность 8 мВт. Для метацетамола I были записаны поляризованные спектры вдоль mm и ll направлений, для метацетамола II были записаны только неполяризованные спектры, ввиду отсутствия кристаллов достаточных размеров и качества.

2.4.6. УФ-видимая спектроскопия

УФ-видимые спектры были записаны с использованием Cary 60 UV-Vis спектрофотометра (Agilent Technologies) с приставкой Agilent Cary 60 REMOTED RAM VIDEO для съемки порошковых образцов. Все спектры были записаны в диапазоне 200-800 нм с разрешением в 2 нм со скоростью 600 нм/мин.

2.4.7. Хроматография

Хроматографический анализ проводился на установке ВЭЖХ Agilent 1200, оснащенной колонкой Zorbax SB-C18 (2.1 x 150 мм, 3.5 мкм) и ГХ-масс-спектрометром GC-MS Agilent GC 6890 с детектором MSDetector 5973N. Растворители вода-метанол (30-100%, 2-22'). ВЭЖХ и ГХМС анализ проводился для проверки чистоты коммерческого образца и новой формы метацетамола. Анализ проводился в ЦКП "Химический сервисный центр СО РАН"

2.5. Квантово-химические расчеты

2.5.1. Расчеты для газовой и жидкой фазы

Пакет Gaussian 09 [145] использовался для всех расчетов, кроме твердофазных. Анализ и визуализация результатов проводилась с помощью программ Gaussview 05 [163] и ChemcraftLite [164], построение графиков – с помощью OriginPro.

Расчет энергий конформаций изолированных молекул

Для расчета энергий конформаций изолированных молекул использовались функционалы B3LYP [165–167], M06-2X [144], MP2 [168] с различными базисными наборами. Перед определением энергии в каждом случае проводилась оптимизация структуры. При расчете барьеров вращения вокруг связей оптимизация проводилась после каждого шага. Базисный набор и функционал для каждого конкретного случая указаны в главе 3.

2.5.1.1. Расчет поверхности потенциальной энергии

Геометрия протонированной молекулы серотонина была задана с использованием z-матрицы. Геометрия индольного кольца была зафиксирована после первой оптимизации структуры для уменьшения времени расчета, в то время как оставшаяся часть молекулы была полностью оптимизирована на каждом шаге. Оптимизация структур проводилась с использованием теории функционала плотности (ТФП (DFT)) без учета дисперсионных сил, используя функционал B3LYP и базисный набор 6-31G(d,p). Трехмерная поверхность потенциальной энергии была построена как функция энергии от двугранных углов этиламинового фрагмента молекулы (подробнее см. Результаты и Выводы.) Для симуляции раствора использовалась модель поляризованного континуума (SCRFPCM). Наличием противоположного иона в системе пренебрегли, используя модель предельно разбавленного раствора

2.5.1.2. Поиск локальных минимумов

Минимумы на поверхности потенциальной энергии были использованы как стартовая точка для более точного определения положения локальных минимумов геометрии протонированного серотонина. На основании стартовой точки создавалась матрица геометрий молекулы с шагом в 5° и максимальным отклонением в $\pm 20^{o}$, после чего каждая геометрия была полностью оптимизирована без каких-либо ограничений. Проверка правильности локальных минимумов проводилась расчетом спектров молекулы. Расчеты проводились с использованием B3LYP/6-31G(d,p), MP2/6-31(d), M062X/6-311+G(d,p) уровней теории для того, чтобы доказать, что выбор функционала и базисного набора не оказывают принципиального влияния на положение минимумов.

2.5.1.3. Переходные состояния

Поиск переходных состояний проводился с помощью метода QST3, используя геометрию молекулы с ППЭ в качестве стартовой точки. Использовался B3LYP/6-31G(d,p) уровень теории, и расчет спектра для подтверждения правильности определения седловой точки первого порядка.

2.5.2. Расчеты кристаллических объектов

Оптимизация структур и расчет энергий кристаллической решетки для соединений серотонина проводились в программе CASTEP [148] с использованием DFT-D теории, сопряженной с плосковолновыми псевдопотенциалами. Учет дисперсионных сил проводился по методу Ткаченко и Шефлера, как реализовано в программе CASTEP [148]. Для учета электронного обмена и корреляции использовался GGA [143] PBE [169] метод. Для расчета использовались "on-the-fly" псевдопотенциалы, поставляемые вместе с программой CASTEP. Для расчета энергий кристаллической решетки последовательно были сделаны 2 расчета - оптимизация геометрии ячейки и расчет энергии зафиксированных геометрий молекул, составляющих кристалл, с расстоянием до следующей молекулы не менее 8 Å. Таким образом, производился учет внутренней энергии молекулы и, соответственно, расчет межмолекулярных взаимодействий.

Для системы «L-серин» использовалась программа VASP [146]. Для каждого расчета использовались параметры для достижения максимальной точности (PREC=High). Использовался PBE функционал, "плосковолновой" базисный набор с максимальной энергией 500 эВ. Интегралы рассчитывались по сетке k-points 8x8x4 Монкхорста-Пэка. Внешнее давление задавалось с использованием функции PSTRESS. Учет дисперсионных взаимодействий проводился с использованием метода D2 Гримме [142,143].

Подготовка файлов для программы CASTEP проводилась с использованием программы Materials Studio 5.0, для VASP - используя скрипт CIF2CELL [170]. Для анализа структур использовались программы VMD 1.9.1, Mercury 3.5, Origin 8.0. Графики построены используя Origin 8.0 и GNUPlot.

2.6 Расчеты эмпирическими и полуэмпирическими методами AA-CLP, PIXEL

Расчеты с использованием программ AA-CLP [142,143] и PIXEL[142,143] проводились для полиморфных модификаций толазамида. Координаты атомов были взяты из экспериментов рентгеноструктурного анализа, с последующей оптимизацией положения атомов водорода как реализовано в пакете AA-CLP (модуль "Retcif") [142,143].

Для быстрого расчета энергии межмолекулярных взаимодействий была использована эмпирическая модель силовых полей AA-CLP с масштабирующими параметрами для кулоновского, поляризационного, дисперсионного и отталкивающего термов (0.41, 235, 650, 70000). Ввиду разупорядочения четырех групп атомов в полиморфной модификации толазамида II из исходного файла было создано 16 гипотетических структур толазамида II [CCDC #1025478] с заселенностью позиций равной единице в каждой из них, для последующей оценки энергии каждой из структур с использованием AA-CLP. После быстрой проверки, что энергии различных возможных структур различаются незначительно, проводилось исследование энергий межмолекулярных взаимодействий с использованием полуэмпирического пакета PIXEL для одной структуры формы II. В форме I разупорядочения экспериментально обнаружено не было [CCDC #1025480]..

Структуры формы I и одной структуры формы II (заселенность позиций равна единице для атомов/позиций C9-C10A-C11A-C12 и соответствующих позиций водородов "A" и"B" - нумерация согласно структурному файлу) использовались для расчета электронной плотности молекулы в программе Gaussian 09 (MP2/6-31G9d,p). Рассчитанная электронная плотность использовалась для расчета энергии межмолекулярных взаимодействий и энергии кристаллической решетки в пакете PIXEL (модуль "PIXELc"). Размер кластера –20 Å, что в результате привело к расчету кластера из 92 молекул. Выходной файл предполагает наличие энергии кристаллической решетки с разбиением на соответствующие вклады, а также вывод всех парных взаимодействий с энергией более 2.5 кДж/моль по модулю.

Глава 3. Результаты и обсуждение

3.1. Полиморфизм в молекулярных кристаллах при нормальных условиях

3.1.1. Полиморфизм метацетамола

О полиморфизме молекулярных кристаллов при нормальных условиях подробно рассказано во введении. Стоит отметить, что этот феномен характерен для парацетамола - известного жаропонижающего и противовоспалительного препарата (показано наличие пяти форм при различных условиях, в том числе две для нормальных условий) [6–9,11,40]. Тем не менее, поиски полиморфных модификаций для его структурного изомера, метацетамола, долгое время не приводили к успеху [5]. В данной главе рассматривается не только новая структура, но и свойства и взаимосвязь двух полиморфных модификаций метацетамола; проведены параллели с парацетамолом.

Метацетамол является структурным изомером парацетамола (Рис. 8). Есть статьи, в которых утверждается, что токсичность метацетамола ниже, чем у парацетамола, хотя полной ясности по данному вопросу нет [171–173]. Впервые кристаллическая структура метацетамола была расшифрована в 2006 году, но вещество не исследовалось ни спектрально, ни методами термического анализа [5]. Полиморфизм также не был описан в литературе.

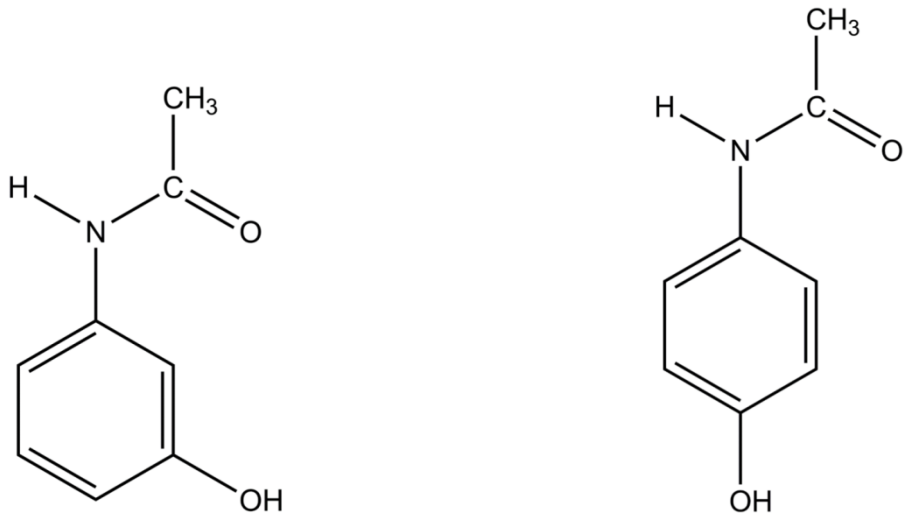


Рисунок 8. Молекулярные структуры метацетамола (слева) и парацетамола (справа), содержащих одинаковые функциональные группы

Согласно предварительным экспериментам, новую форму метацетамола было возможно получить из расплава. Тем не менее, для начала были проверены основные растворители и методы кристаллизации из раствора. С помощью растворных методов удалось получить исключительно форму I без следов новой полиморфной модификации. Таким образом, внимание было сосредоточено на попытках получить новую форму из расплава.

Коммерческий образец метацетамола I был помещен в капилляр в установку определения температуры плавления (BÜCHI M-560) и разогрет до температуры в 422 К со скоростью 5 К/мин. При температуре 422 К образец был выдержан до исчезновения зародышей кристаллической фазы и был далее охлажден до 298 К со скоростью 5 К/мин. Визуально образец представлял собой стеклообразную массу. При повторном нагревании со скоростью 5 К/мин образец закристаллизовался при температуре 360 К. Далее поликристаллический образец расплавился при температуре 403 К. Разница в температурах плавления в 20 К является подтверждением образования новой формы метацетамола с существенно меньшей энергией кристаллической решетки. Была попытка провести масштабирование данного эксперимента в чашке Петри, но в результате эксперимента была получена форма I (подтверждено порошковой дифракцией). Несмотря на получение первой формы метацетамола, данный эксперимент доказывает термическую стабильность метацетамола - не происходит реакции с атмосферой или разложения вещества. В последующих экспериментах образец (100 мг) помещался в небольшую закрытую пробирку (емкость из-под пенициллина), разогревался со скоростью 2 К/мин до температуры 428 К с последующим охлаждением со средней скоростью 0.5 К/мин. Нагревание проводилось по всему периметру (кроме крышки) реакционного сосуда, используя масляную баню, контакт с воздухом был минимизирован. Данный метод привел к получению новой формы метацетамола, названную формой II. В результате многократных экспериментов с использованием данной методики всегда образовывался поликристаллический образец второй формы метацетамола. Также вторая форма метацетамола была получена в специализированном аппарате для сублимации веществ (BÜCHI B-585) - нагреванием со скоростью 5 К/мин до температуры 430 К и охлаждением до 298 К со скоростью 0.4 К/мин. Контакт с воздухом был минимизирован за счет использования вакуумного насоса (BÜCHI V-700 с контроллером BÜCHI V-850) и поддержания давления в 16 мбар на протяжении всего эксперимента. Использование обоих методов (масляная баня и аппарат для сублимации) привело к получению новой, второй формы метацетамола. УФ-видимые спектры второй и первой формы были практически идентичны, подтверждая идентичность молекул.

3.1.1.1. Термический анализ

Термогравиметрический анализ образцов форм метацетамола I и II показал незначительную потерю массы до точки плавления, доказывая что вторая форма метацетамола не является сольватом, и что термического разложения вещества не происходит при нагревании (Рис. 9а). Форма I, перекристаллизованная из водного раствора, содержала около 1.4% (масс.) включений растворителя, что следует из небольшого пика около 273 К по данным ДСК - плавление замороженных включений воды. Для кристаллов органических веществ, кристаллизованных из растворов, такая доля включений считается малой. Данное замечание является важным, так как на примере парацетамола было показано, что такие включения могут инициировать фазовые переходы в кристаллах [8]. В метацетамоле II включений обнаружено не было, так как проводилась кристаллизация из расплава, как описано выше.

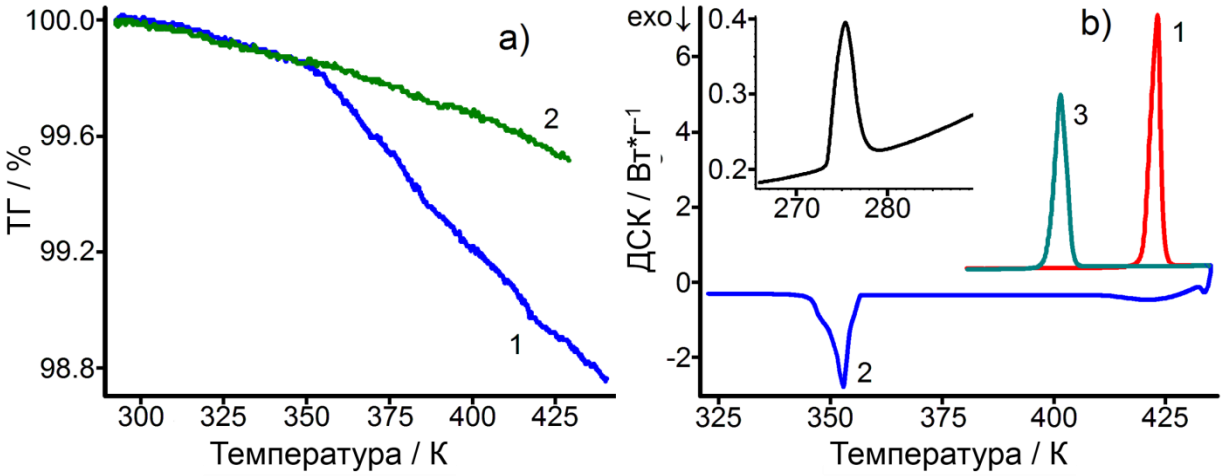


Рисунок 9. а) ТГ анализ перекристаллизованной формы I (1) и формы II, полученной из расплава (2) показывающий потерю массы для формы I, обусловленную наличием включений маточного раствора. b) ДСК анализ перекристаллизованной формы I, показывающий плавление формы I при первом нагревании (1) при T = 420 К, последующую кристаллизацию при охлаждении (2) и плавление новой формы II при втором нагревании (3) при T = 400 К; охлаждение проводилось со скоростью 6 К/мин. Вставка на рисунке иллюстрирует ДСК сигнал от включений маточного раствора (небольшой пик при 273 К).

ДСК показывает, что первая форма метацетамола плавится при 420.5 К. При охлаждении со скоростью 6 К/мин наблюдается переохлаждение расплава, о чем свидетельствует экзотермический пик в интервале 363-340 К. При повторном нагревании образца был обнаружен пик при 400 К, соответствующий плавлению образца (Рис.9b).

Эти результаты отлично согласуются с визуальными наблюдениями за поведением системы в аппарате по определению точки плавления образца.

3.1.1.2. Рентгенофазовый анализ

На Рисунке10 представлены дифрактограммы образцов формы I, измельченных в ступке, формы II, полученной из расплава, и формы II, полученной в аппарате для сублимации (Рис. 10) как описано выше. Дифрактограмма пленки, полученной в аппарате для сублимации, схожа с дифрактограммой измельченной формы II, полученной из расплава в масляной бане, и существенно отличается от дифрактограммы формы I. Эти эксперименты показывают, что возможно получение формы II без примеси формы I. Более высокий фон на дифрактограмме (3) объясняется наличием аморфной фазы метацетамола, а различие в интенсивности пиков на дифрактограммах (2, 3) - предпочтительной ориентацией поликристаллов в образце, приготовленном в аппарате для сублимации.

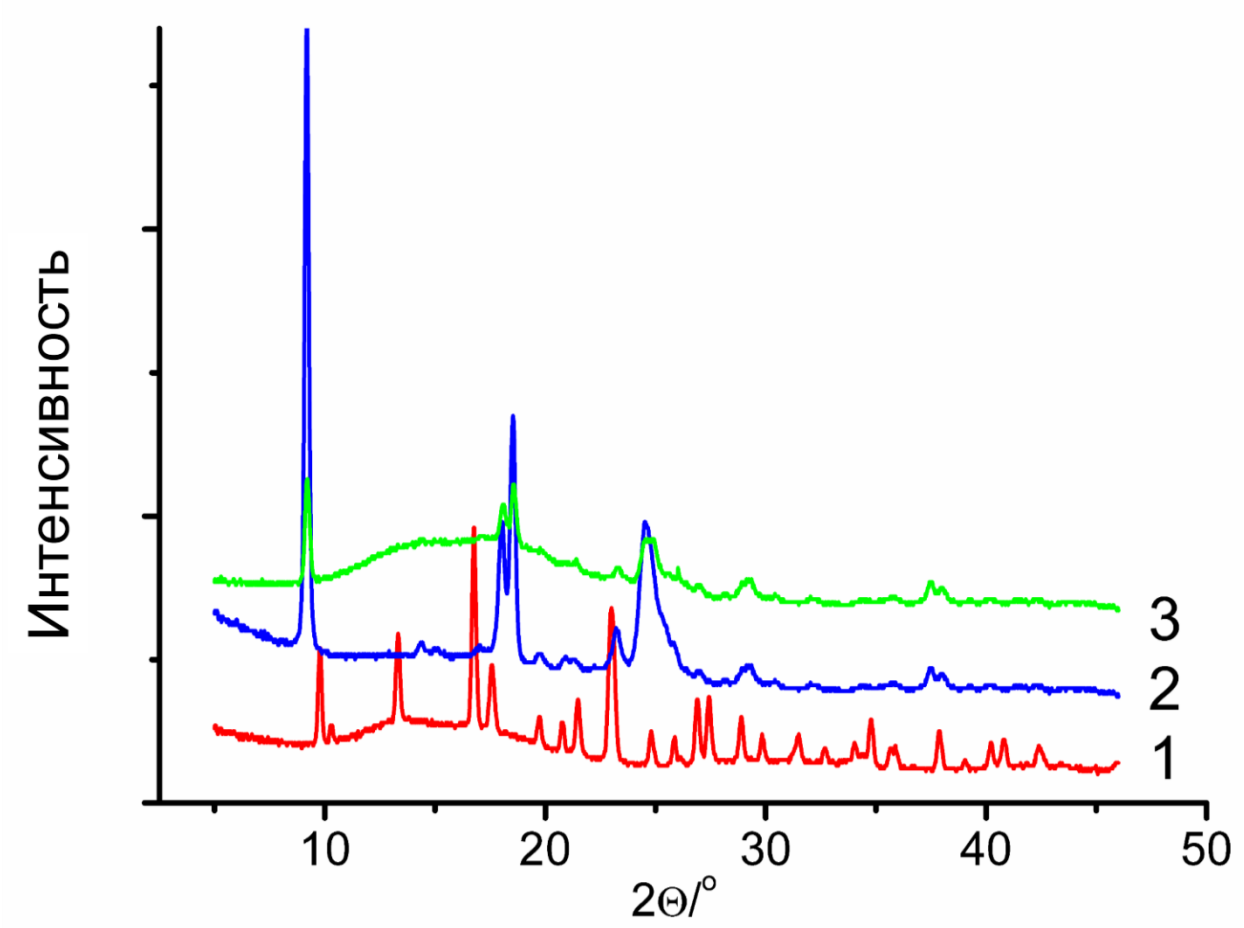


Рисунок 10. Порошковые рентгеновские дифрактограммы, полученные для растертого образца формы I (1), образца, кристаллизованного из расплава, и растертой формы II (2), образца формы II, кристаллизованного в аппарате для сублимации (3).

Используя процедуру получения формы II, была получена дифрактограмма высокого разрешения на источнике синхротронного излучения Diamond Light Source (Beamline I11) [174]. Дифрактограмма была записана при температуре 298 К и хорошо согласуется с лабораторными дифрактограммами (Рис П1). Используя программу DASH [175], удалось проиндицировать дифрактограмму и определить параметры моноклинной решетки (a = 7.8Å, b = 19.12 Å, c = 10.16 Å, β = 90.43°, V = 1515 A^3), определив пространственную группу как $P2_1$ и Z = 4. К сожалению, решить структуру по данным порошковой дифракции оказалось невозможно.

3.1.1.3. Монокристальная дифракция

Параллельно с попытками решить структуру по порошковым дифрактограммам проводились эксперименты по получению монокристалла новой формы метацетамола. Традиционные методы быстрого осаждения и медленного испарения в сочетании с основными органическими растворителями не привели к успеху. Поэтому был использован модифицированный метод "контактной кристаллизации" по аналогии с методом получения метастабильной ромбической формы парацетамола [11]. Схожий подход также использовался для получения крайне нестабильной формы RDX [176]. В обоих случаях, описанных в литературе, кристаллы росли на границе фаз «раствор – воздух». В данной работе мы модифицировали эту процедуру для получения границы раздела между водой (водным раствором метацетамола) и гексадеканом (высококипящей органической жидкостью, несмешивающейся с водой). Насыщенный раствор метацетамола (при 70 С) был разогрет до температуры кипения для полного исчезновения зародышей кристаллической фазы в растворе, после чего был добавлен слой гексадекана на поверхность раствора. При охлаждении до комнатной температуры на границе раздела фаз водного раствора метацетамола и гексадекана образовались кристаллы пластинчатой формы. Эти кристаллы были стабильны на протяжении нескольких дней в закрытой ампуле, однако при контакте с воздухом достаточно быстро переходили в форму I. Стоит также отметить высокую чувствительность данных кристаллов формы II метацетамола к физическому воздействию - кристаллы ломались и быстро переходили в стабильную форму I. Данные кристаллы давали плохую дифракционную картину, что обусловило достаточно низкое качество структурных данных. Тем не менее, структура была расшифрована и уточнена (с использованием "RIGU" [154,155] ограничений в программе ShelXL [155,156]). Расчетная порошковая дифрактограмма хорошо совпала с экспериментальными дифрактограммами, полученными в лаборатории и на источнике синхротронного излучения, доказывая, что кристаллы являются той же формой, что и поликристаллический образец, полученный в лаборатории.

Кристаллическая структура метацетамола II является интересной и принципиально отличной от структур как первой формы метацетамола, так и всех известных форм парацетамола (Рис.11). Молекулы связаны не в бесконечные цепочки, а в димеры с помощью водородных связей O-H...O между фенольной -OH группой и амидной O=C группой.

Используя концепцию, разработанную Зорким и Кулешовой [27,52], которая впоследствии была развита Эттер и Бернштейном [53–55], можно описать структуры новой и известной формы метацетамола через структурные мотивы. Структура метацетамола I образована цепочками $C_2^2(6)$, $C_2^2(14)$, $C_4^4(20)$ и большими кольцами $R_6^6(32)$, включающими 6 молекул. Структура метацетамола II представляет собой только кольца $R_2^2(16)$ (формально $R_2^2(16)>a>b$, $R_2^2(16)>c>d$ ввиду неэквивалентности пар молекул метацетамола в элементарной ячейке [56,57]). Эти димеры не связаны между собой водородными связями - только слабыми межмолекулярными взаимодействиями. В итоге димеры молекул метацетамола образуют "елочную" структуру вдоль осей *a* и *c* с углом в 46° между ароматическими кольцами.

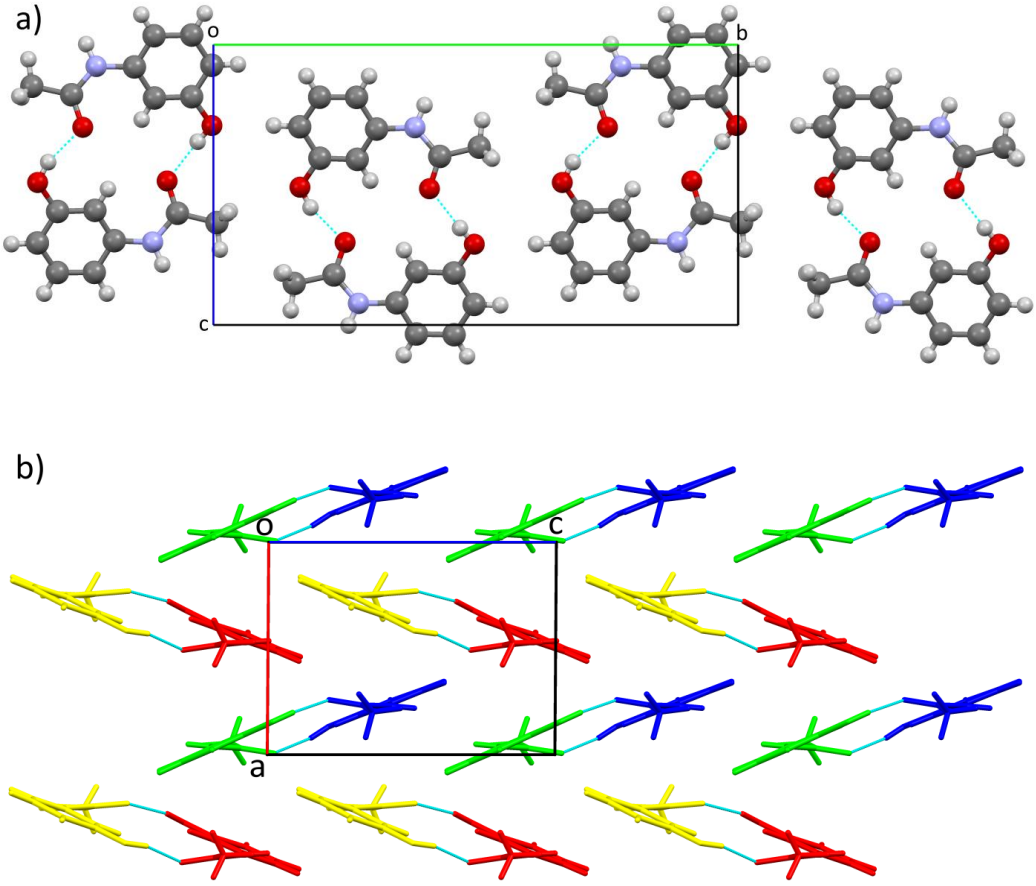


Рисунок 11. Изображение структурных мотивов в структуре метацетамола II вдоль оси *a* (a) и вдоль оси *b* (b). Водородные связи показаны пунктирными линиями

Описание водородных связей представлено в таблице, где показано, что в первой форме метацетамола есть как N-H...O, так и O-H...O, в то время как в структуре метацетамола II представлены только O-H...O связи. Еще одной особенностью второй формы является то, что водородные связи в димерах несколько различаются (Табл. 1).

Таблица 1. Геометрические параметры водородных связей в формах I и II метацетамола (Å, °) при 120 К

Форма метацетамола	**D-H...A**	**D...A расстояние**	**D-H...A угол**
I	O2-H2O...O1(i)	2.63(1)	166.0
I	N1-H1N...O2(ii)	2.95(1)	169.7
II	O21-H21...O2(iii)	2.69(1)	166.0
II	O1-H1...O22(iii)	2.68(1)	160.4
II	O31-H31...O12(iv)	2.67(1)	169.5
II	O11-H11...O32(iv)	2.67(1)	159.6

Коды симметрии: (i) 2-x,1-y,-1/2+z; (ii) 3/2-x,-1/2+y,1/2+z; (iii) x,y,1+z; (iv) x,y,z. Нумерация атомов соответствует нумерации в структурном файле для метацетамола II, депонированном в CCDC. Данные для формы I при 120 К получены из структурного файла депонированного в CCDC в виде частного сообщения (CCDC № 825236, S.L. Huth, T.L. Threlfall, M.B. Hursthouse, University of Southampton, Crystal Structure Report Archive, 542, 2008; DOI: 10.3737/ecrystals.chem.soton.ac.uk/542).

Другой интересный факт - в двух структурах молекула метацетамола имеет разную стереохимическую структуру: в форме I O-H и C=O группы находятся в цис- положении, в форме II в транс- положении. Такое расположение групп делает возможным образование димеров во второй форме метацетамола. Для обеих форм были рассчитаны плотности упаковки и объем ячейки, приходящийся на одну молекулу: 183 Å приходится на одну молекулу в форме II при плотности 1.371 г/см^3 и 182 Å/молекулу при плотности 1.378 г/см^3 в форме I. Значения приведены для структур, уточненных при 120 К. Учитывая примерно равную плотность упаковок для обеих форм, можно предположить, что форма II является менее стабильной ввиду более слабых межмолекулярных связей. Подобный, еще более ярко выраженный, эффект наблюдался для форм парацетамола, где менее стабильной являлась даже более плотная при н.у. форма.

3.1.1.4. Колебательная спектроскопия

Для более глубокого изучения особенностей структуры разных форм метацетамола были проведены исследования ИК и КР спектров. Спектры комбинационного рассеяния были записаны в интервале от 295 К до 5 К с шагом 20 К (Рис. 12).

Наиболее значимые изменения наблюдаются в области больших волновых чисел, а именно в положении колебательной моды N-H связи (3325 см$^{-1}$ для формы I и 3400см$^{-1}$ для формы II). Это соответствует различиям в кристаллических структурах для двух форм: в отличие от ранее известной формы в метацетамоле II N-H группа не участвует в образовании водородных связей. Также в спектрах были найдены отличия в колебаниях O-H...O групп - 3104 см$^{-1}$ для форм II и 3123 см$^{-1}$ для формы I. Отличия присутствуют и в области до 1000 см$^{-1}$, что характерно для различных полиморфных модификаций. КР спектры, снятые при различных температурах, свидетельствуют об отсутствии фазовых переходов при охлаждении.

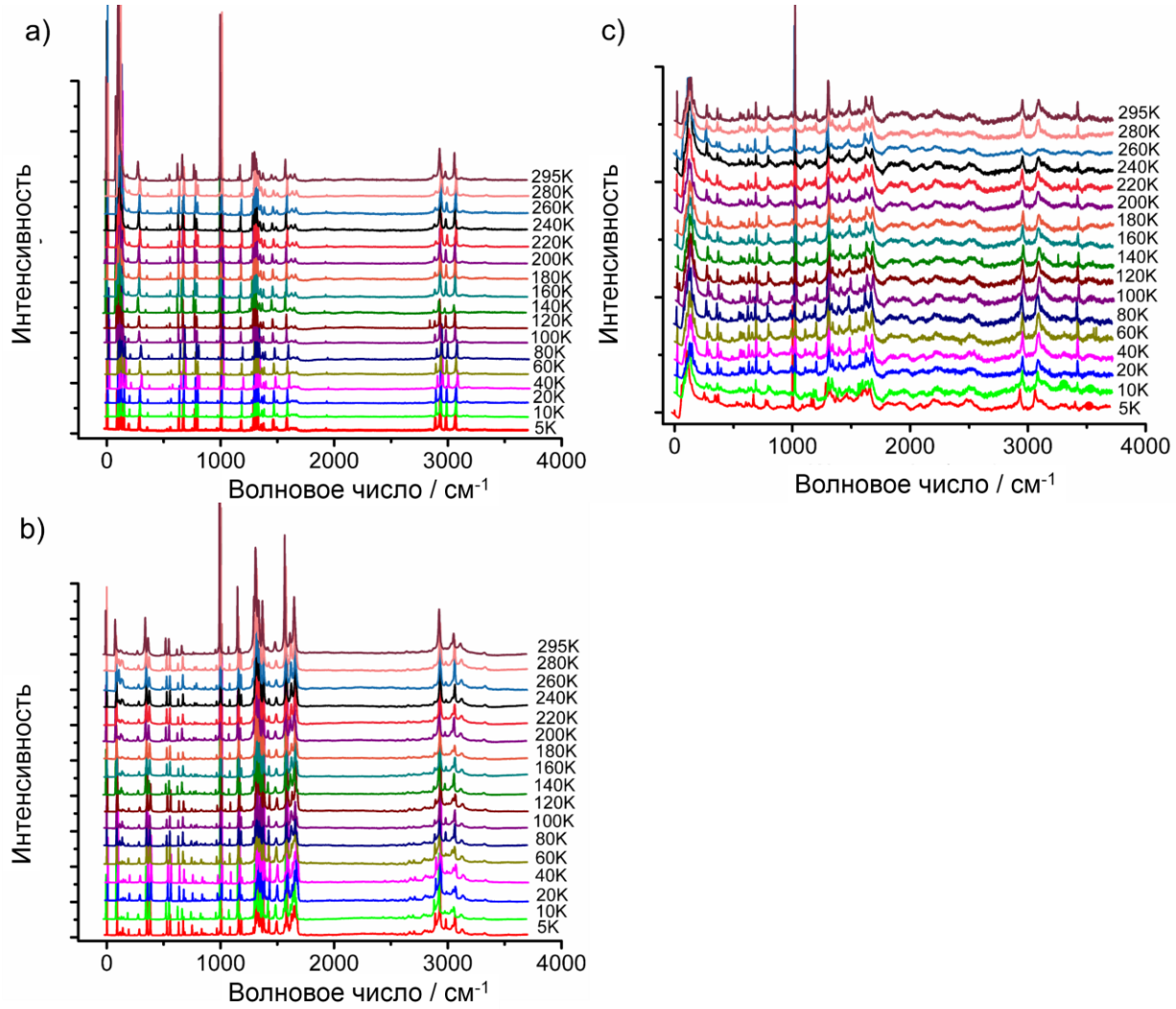


Рисунок 12. а), б) Поляризованные спектры комбинационного рассеяния формы I метацетамола в двух различных ориентациях (ll и mm соответственно) и в) неполяризованные КР спектры формы II метацетамола (порошковый образец)

Инфракрасная спектроскопия была использована для первичной характеризации новой формы метацетамола и, особенно, для установления различий в колебательных модах NH группы (Рис. 13). С помощью квантово-химических методов (Gaussian09 [145], DFT, B3LYP/6-31+G(d,p), MP2/6-31G(d)) было проведено отнесение характеристических мод, в том числе полосы NH колебаний (Рис. П2.).

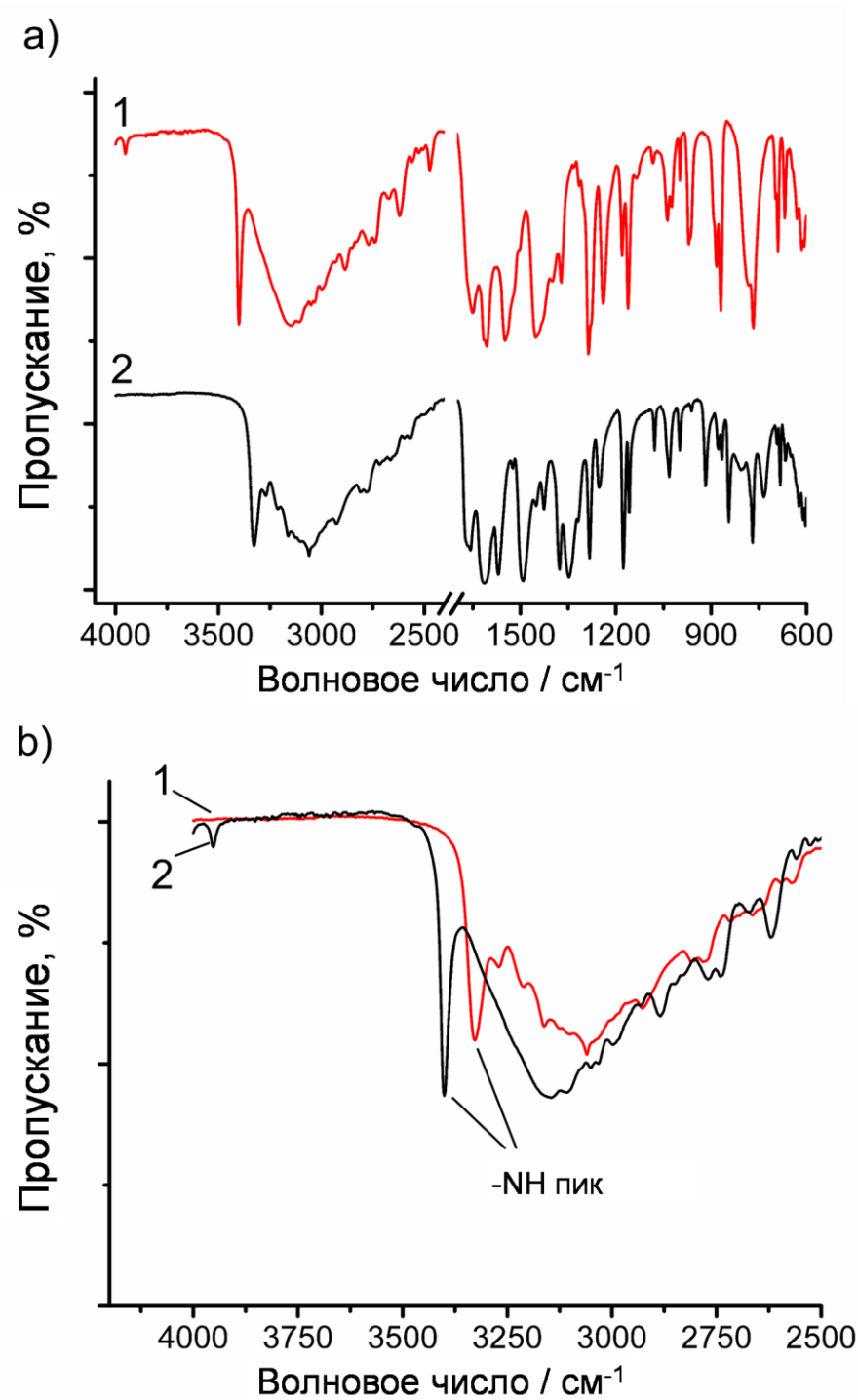


Рисунок 13. а) ИК-спектры метацетамола формы I (1) и II (2), спектры смещены по вертикали для удобства сравнения; б) увеличенная область ИК-спектров, в которой видны различия в -NH колебаниях в двух формах метацетамола

Таким образом, было доказано, что мода 3327 см$^{-1}$ для формы I относится к колебанию аминогруппы, вовлеченной в образование водородной связи, и 3398 см$^{-1}$ для формы II, где аминогруппа не вовлечена в межмолекулярные связи. Изменение положения моды и ее интенсивности хорошо согласуется со структурными данными и данными КР-спектроскопии. Область 1350-1550 см$^{-1}$ содержит несколько мод составных колебаний δ_{CNH} ,ν_{Ph} и ν_{CO}, положение которых изменяется (аналогичное явление наблюдалось для полиморфных модификаций парацетамола [7,41]). Изменение положения этих мод в колебательном спектре согласуется с тем фактом, что во второй форме метацетамола -NH группа не вовлечена в водородные связи. Отличия для формы II присутствуют и в области "отпечатков пальцев" ("fingerprint region") до 1000 см$^{-1}$: исчезают полосы поглощения 743 см$^{-1}$, 844 см$^{-1}$ и 918 см$^{-1}$. Отнесение -OH колебаний является достаточно сложной задачей для таких систем и природа мод 3269 см$^{-1}$, 3209 см$^{-1}$ и 3161 см$^{-1}$ в спектрах метацетамола I не до конца понятна. Другой особенностью ИК-спектров второй формы метацетамола является появление слабой моды 3952 см$^{-1}$, которая не была обнаружена для формы I (Рис. 13). Предположительно, данная мода является составной. В общем, за исключением различий в модах, связанных с NH группой, спектры двух форм метацетамола очень похожи, доказывая, что колебания других функциональных групп не претерпели существенных изменений в связи с молекулярной перестройкой структуры.

3.1.1.5. Переходы между двумя формами метацетамола

Для того чтобы проследить за превращением первой формы метацетамола во вторую *in situ,* была использована ИК-спектроскопия (Рис.14). Мода 3325 см$^{-1}$, отнесенная к N-H колебанию для формы I, исчезла при достижении точки плавления образца. Вместо этого появился широкий интервал 3000 - 3500 см$^{-1}$,в котором наблюдалось поглощение. При проведении эксперимента в атмосфере азота (N_2) кристаллизация не наблюдалась ни при охлаждении, ни при выдерживании образца при комнатной температуре (298 К) в течение 12 часов. При медленной диффузии воздуха в ячейку, где проводился эксперимент, вещество кристаллизовалось примерно за один час, и в спектрах явно присутствовала мода 3400 см$^{-1}$, характерная для второй формы метацетамола.

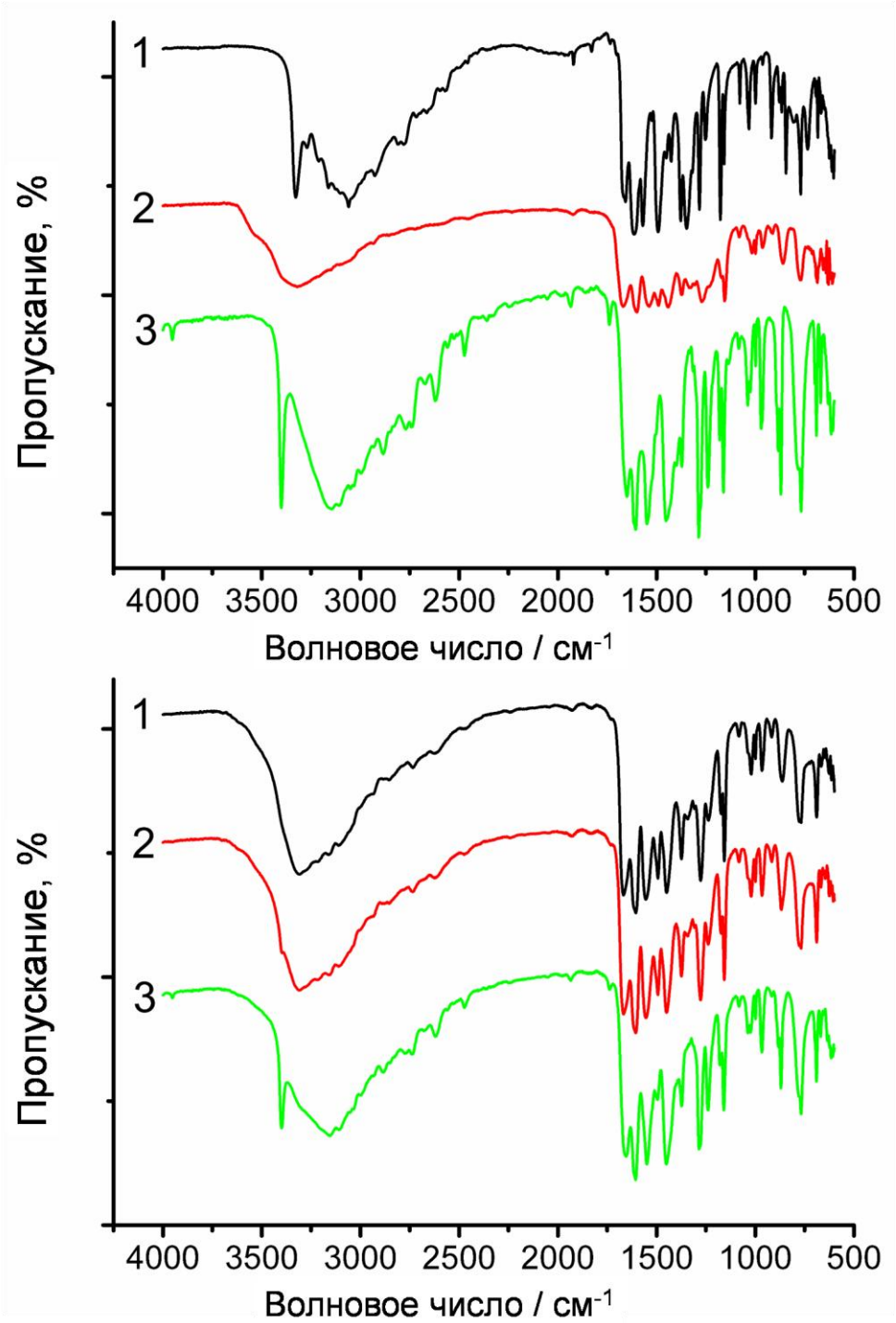


Рисунок 14. а) ИК-спектры, показывающие переход метацетамола из формы I (1) в форму II (2) через промежуточную стадию - расплав (3), где исчезает четкий пик характеристичного колебания N-H группы; б) ИК-спектры, показывающие медленное образование метацетамола II (3) из аморфной фазы расплава (1, 2) в течение нескольких часов, что доказывает появление характеристичного пика N-H колебания в области~3400 см$^{-1}$. Спектры смещены по вертикали для удобства сравнения.

Эффект от охлаждения с разными скоростями при проведении ИК-эксперимента не исследовался [197]. Тем не менее, было показано, что температура, при которой выдерживается стеклообразная (аморфная по данным ИК) фаза, не влияет на скорость и возможность кристаллизоваться. Нагревание до температуры плавления и последующее охлаждение до комнатной температуры метацетамола II в эксперименте не привело к кристаллизации - образец оставался в стеклообразном состоянии в атмосфере азота в течение 7 дней (максимальный срок наблюдения). После замещения атмосферы азота атмосферой воздуха наблюдалась кристаллизация формы II.

При проведении этих экспериментов образец частично сублимировался и конденсировался на верхнем стекле ячейки для проведения высокотемпературных ИК экспериментов (Рис.15).

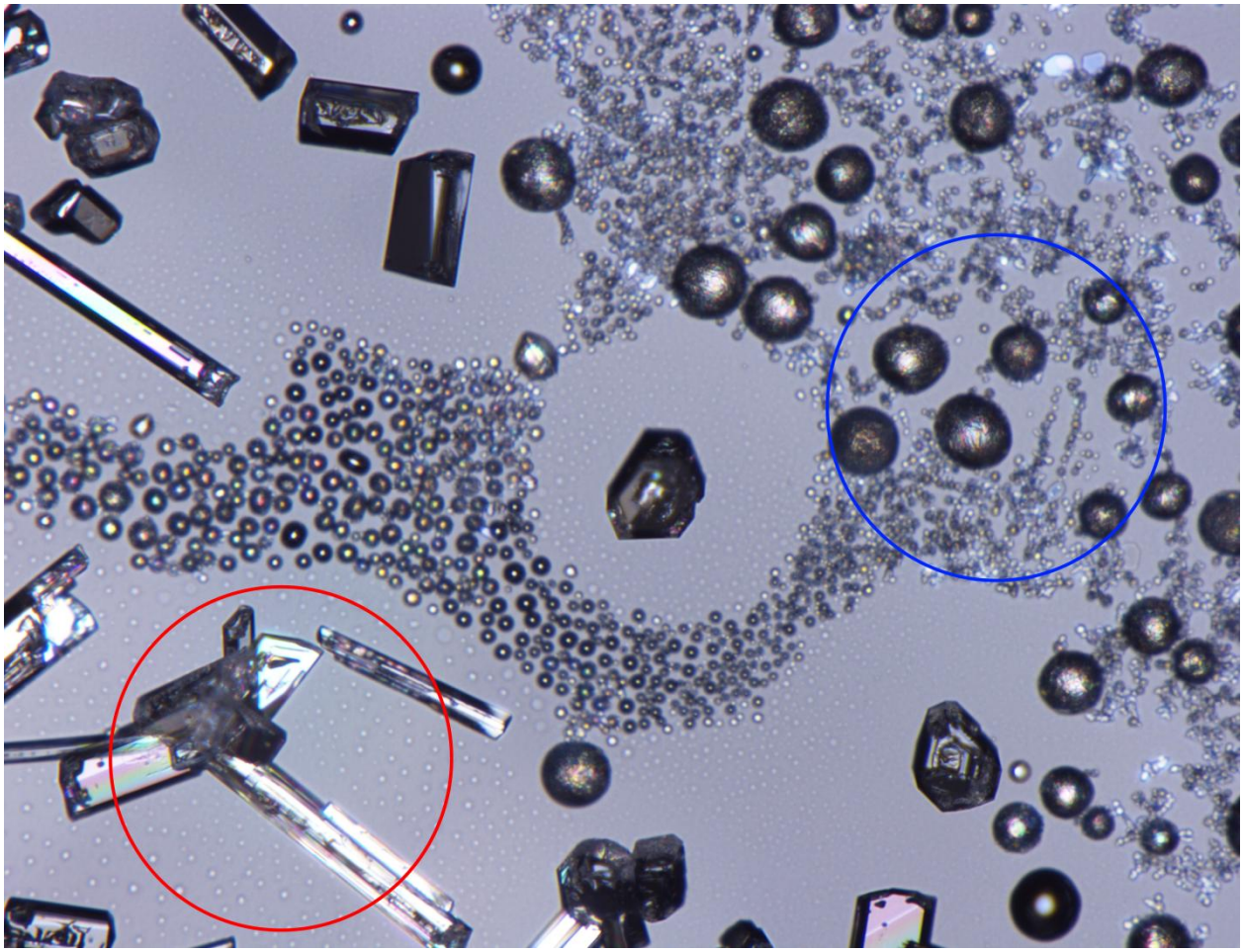


Рисунок 15. Фотография характеристичных кристаллов в виде игл метацетамола I (красная окружность) и поликристаллической формы II (синяя окружность)

После проведения экспериментов образец на стекле был изучен методами оптической микроскопии и ИК-спектроскопии. Оба метода показали, что на стекле присутствуют обе формы метацетамола (Рис. 16). Стоит отметить, что поведение второй

формы метацетамола напоминает третью "призрачную" форму парацетамола: обе формы образуют "капли" поликристаллического образца радиально распределенные от центра к краям [41].

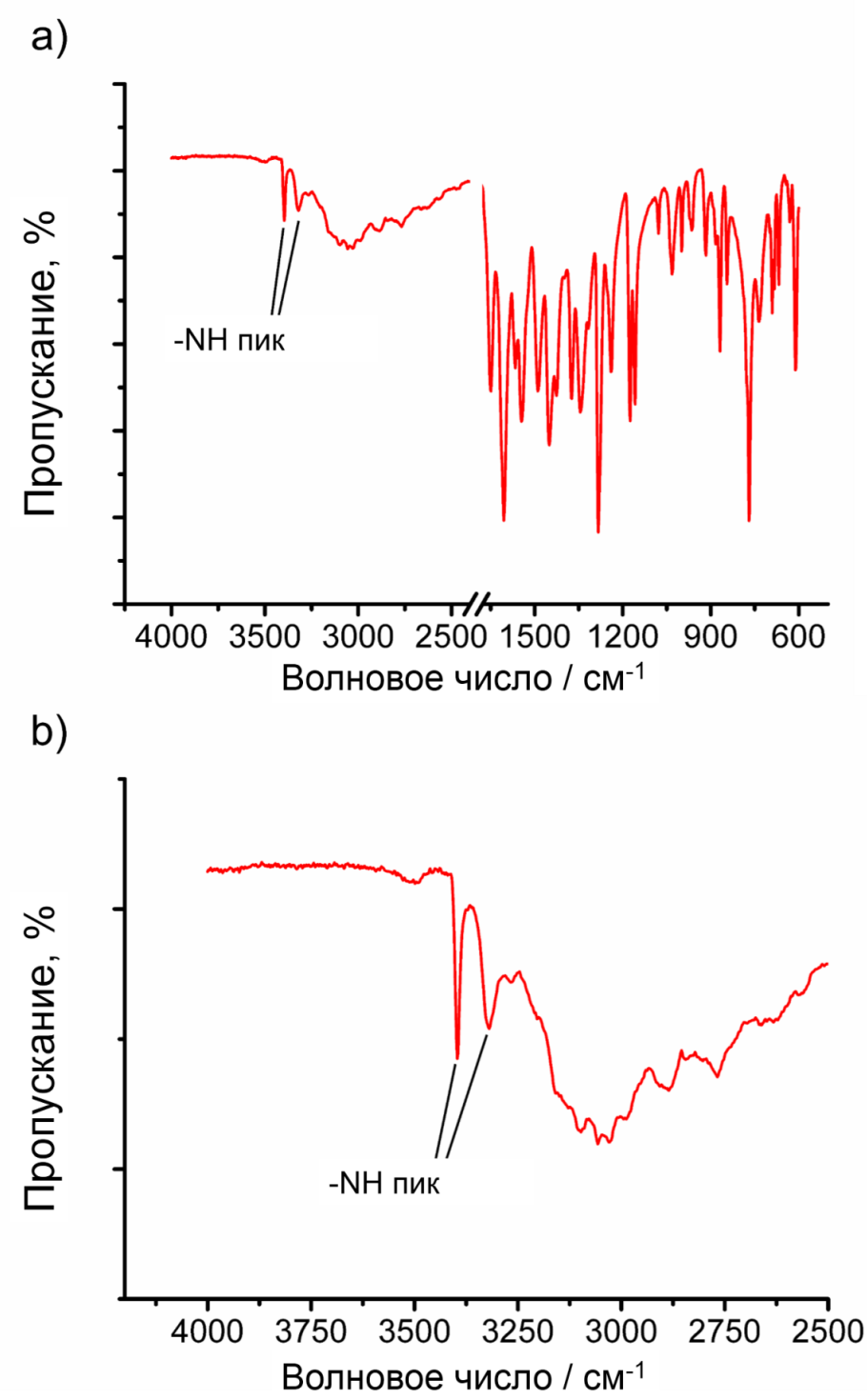


Рисунок 16. а) ИК-спектры, записанные для образца с верхнего стекла ячейки для высокотемпературных ИК экспериментов, показывающие наличие обеих форм метацетамола, б) увеличенная область ИК-спектров, доказывающая образование обеих форм метацетамола

Наличие воздуха, а именно паров воды в нем, влияет не только на кристаллизацию второй формы метацетамола, но и на переход метацетамола формы II в форму I. Этот факт был продемонстрирован в эксперименте, где образец метацетамола II был разделен на три равные части, которые хранились при разных уровнях влажности (Рис. 17).

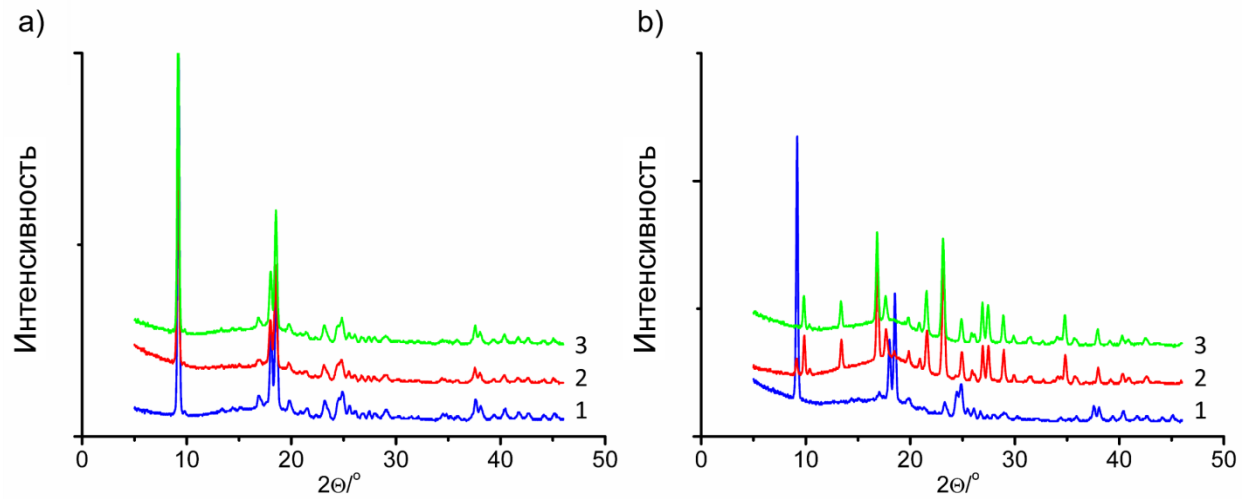


Рисунок 17. а) Порошковые рентгеновские дифрактограммы образца, помещенного в сухие условия, показывающие, что форма II остается стабильной и не претерпевает превращение в течение трех дней, б) порошковые рентгеновские дифрактограммы образца, показывающие переход формы II в форму I при повышенной влажности

Образцы изучались в течение 5 дней, РФА проводился каждые 24 часа. Для симуляции условий высокой влажности образец помещался под перевернутый стакан (12 x 6 см) рядом с пробиркой с 10 мл воды. Влажность в 50-60 % достигалась в лабораторных условиях, поэтому вторая порция вещества выдерживалась просто в лаборатории. Третья часть образца была помещена в закрытый эксикатор с хлоридом кальция в качестве осушителя. Образец, находившийся в сухих условиях, оставался формой II метацетамола на протяжении всего эксперимента. Во влажной атмосфере метацетамол II полностью перешел в метацетамол I за 3 дня. В условиях влажности 50% также произошло превращение, но потребовалось большее время. Интересно, что вторая форма парацетамола также переходит в первую в присутствии паров воды, в то время как в сухой атмосфере сохраняется неопределенно долгое время. Аналогичный эффект ранее наблюдали для парацетамола [177].

Таким образом, была найдена новая полиморфная модификацияметацетамола, которая является метастабильной. Это один из случаев конформационного полиморфизма [111]. Новая модификация принципиально отличается не только упаковкой молекул, но и как внутримолекулярными, так и межмолекулярными взаимодействиями. Очевидно

образование других межмолекулярных водородных связей, которые приводят к существованию димеров. Тем не менее, невозможно отрицать тот факт, что появление димеров обусловлено новой конформацией молекул метацетамола. Это означает, что в данном случае кристаллическую структуру определяют как межмолекулярные, так и внутримолекулярные взаимодействия. Более того, появление в системе паров воды приводит к тому, что новые межмолекулярные взаимодействия изменяют конформацию молекул метацетамола и перестраивают внутреннюю структуру кристалла.

Безусловно, случай полиморфизма в метацетамоле не является уникальным, и ближайшим аналогом является полиморфизм парацетамола. Об относительной стабильности фаз можно судить по следующим экспериментальным данным: по превращению форм в атмосфере паров воды, по кристаллизации из распространенных растворителей, по данным ДСК. И в данном случае, используя эти данные, удалось сравнить стабильность форм и сделать вывод о том, что форма II метацетамола является метастабильной. Объяснение разной стабильности возможно было сделать на основе РСА и спектроскопических данных. Тем не менее, известны случаи изоэнергетического полиморфизма, где возникают сложности не только с определением устойчивости каждой из форм, но и с объяснением, за счет чего могут быть стабилизированы разные конформации молекул и образовываться различные внутренние структуры кристалла при очень близких энтальпиях образования данных форм. Таким примером служит другое лекарственное вещество – толазамид, рассмотрению которого посвящен следующий раздел.

3.1.2. Полиморфизм толазамида

3.1.2.1. Экспериментальные данные

Одним из примеров изоэнергетического полиморфизма является полиморфизм толазамида (Рис. 18). До работы коллектива авторов в 2015 году [178] считалось, что в отличие от большинства производных сульфонилмочевины толазамид не имеет полиморфных модификаций. Для хлорпропамида известно 5 полиморфных модификаций при нормальных условиях, 3 при низких температурах и одна при высоком давлении [7,179–184]; 7 полиморфных модификаций обнаружено для толбутамида [185–188]; 2 модификации для ацетогексамида [189,190]. В настоящее время известно, что толазамид имеет, как минимум, 3 полиморфные модификации [178].

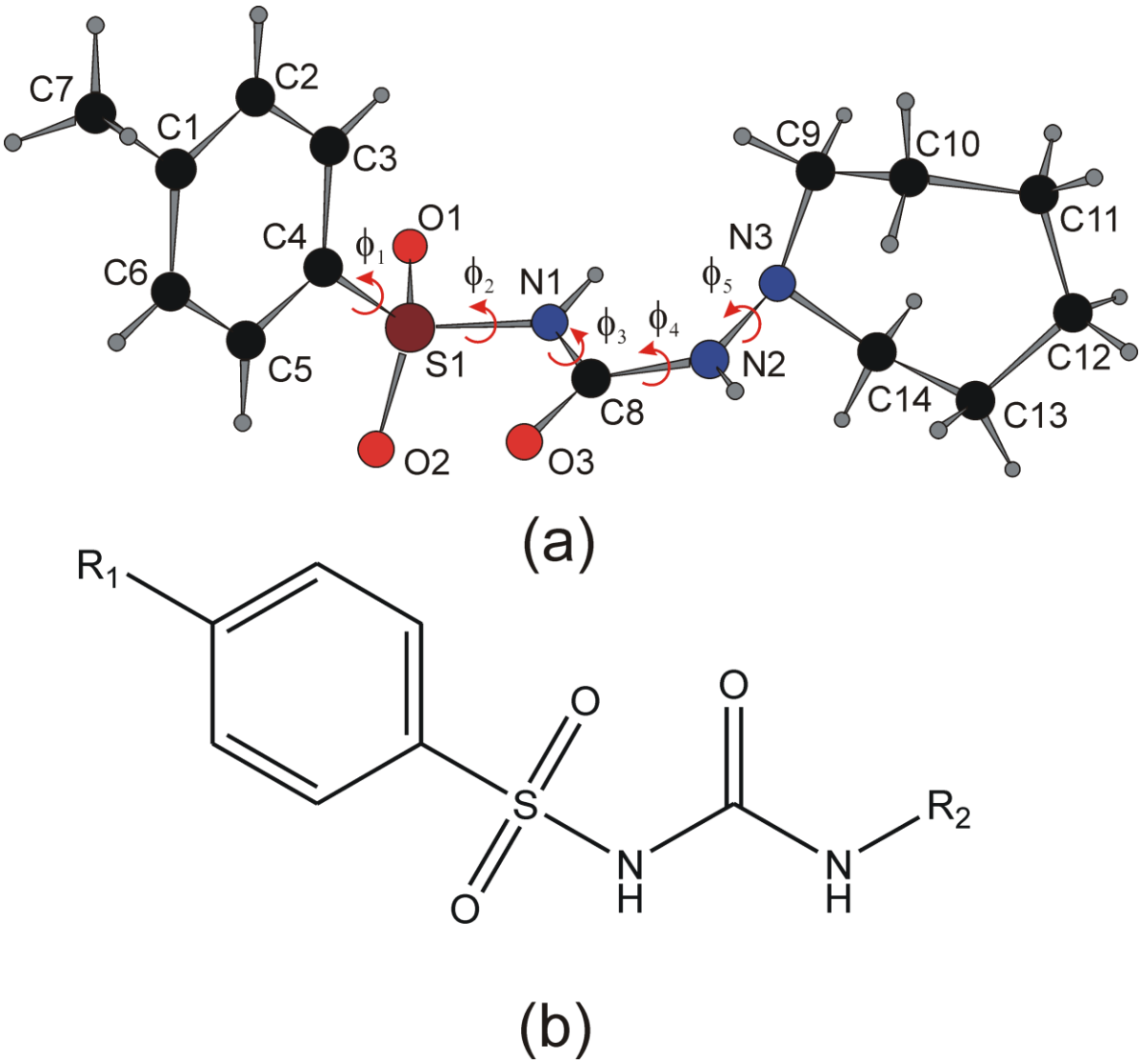


Рисунок 18. а) Молекулярная структура толазамида: нумерация атомов и двугранных углов; б) Схематичное представление молекулярной структуры производных сульфонилмочевины [178]

Случай толазамида интересен еще и тем, что новая модификация ранее наблюдалась группой авторов, но была ошибочно принята за известную ранее форму с другой формой частиц на основании результатов ДСК и РФА (различия дифрактограмм были неверно интерпретированы как следствие преимущественной ориентации частиц в поликристаллическом образце) [178]. Сообщалось, что у кристаллов толазамида возможно изменение габитуса в присутствии различных полимеров в растворе, что на самом деле не совсем верно, так как авторами ранней публикации была получена модификация II толазамида, а не изменение формы кристаллов полиморфной модификации I (Рис. 19).

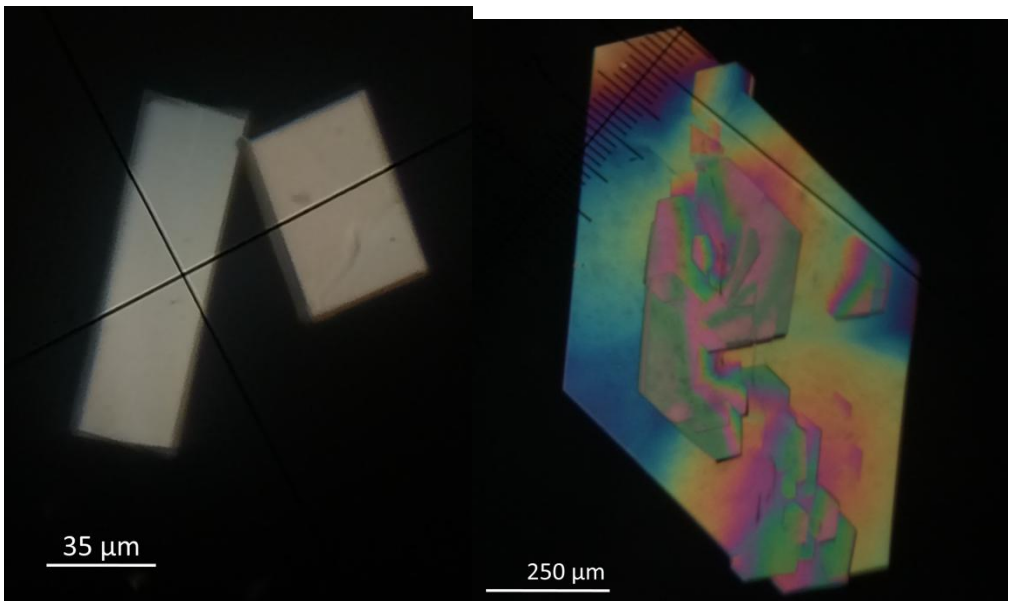


Рисунок 19. Кристаллы толазамида форма I (слева), форма II (справа) [178]

Неверная интерпретация может объясниться тем, что по данным ДСК температуры плавления двух форм совпадали, составляя 171°C (444 K), а установить достоверно различия в тепловых эффектах плавления было проблематично: 38.4±1.9 и 37.9±1.9 кДж/моль для формы I и II, соответственно. Кроме того, по данным порошковой дифракции форма II переходит в форму I непосредственно перед плавлением, что не проявляется, однако, в методе ДСК [178].

3.1.2.2. РСА и анализ поверхностей Хиршфельда

Методом РСА было показано, что модификации толазамида I и II имеют принципиально разную внутреннюю структуру. Основной особенностью полиморфной модификации I является образование "изолированных" димеров, не связанных водородными связями. В случае полиморфных модификаций II и III димеры дополнительно связываются, так что образуются протяженные цепочки молекул (Рис. 20).

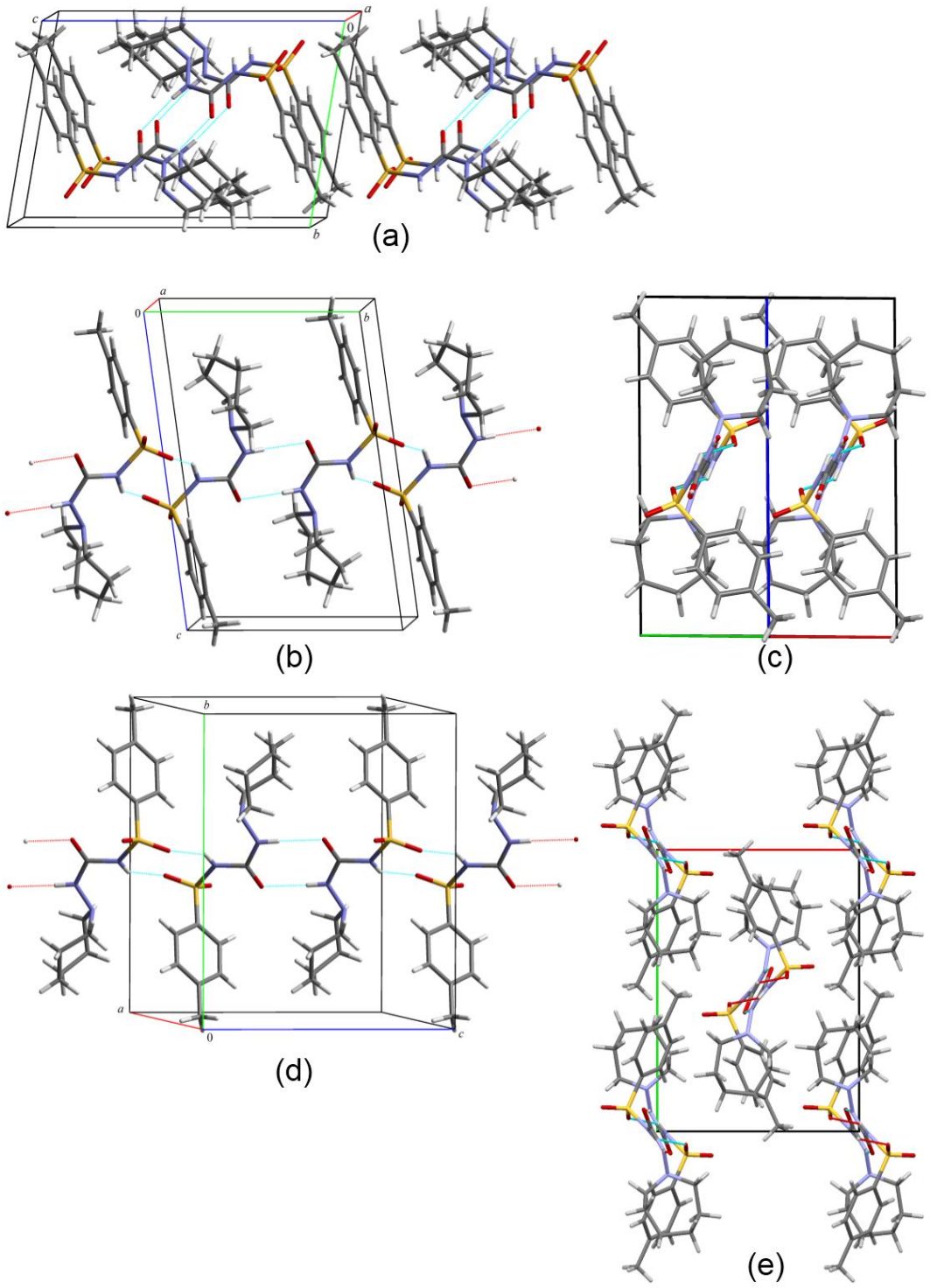


Рисунок 20. Фрагменты структур полиморфных модификаций толазамида: а) форма I; б) и в) форма II; г) и д) форма III [178].

Возможность образования димерных мотивов и протяженных цепочек в структурах толазамида сходна со случаем метацетамола, описанным выше. Однако в случаетолазамида образование обеих фаз возможно из насыщенного раствора, а температуры плавления и тепловые эффекты практически неразличимы [178]. Таким

образом, объяснение того, как столь разные структуры могут обладать изоэнергетическими характеристиками, необходимо было найти с использованием других методов.

Межмолекулярные взаимодействия были проанализированы с использованием поверхностей Хиршфельда. Соответствующие проекции на плоскость, где оси координат – это расстояниями от атомов молекулы до поверхности и соответствующие расстояния от ближайшей молекулы до этой поверхности ("Fingerprint Plots"), представлены на Рис. 21.

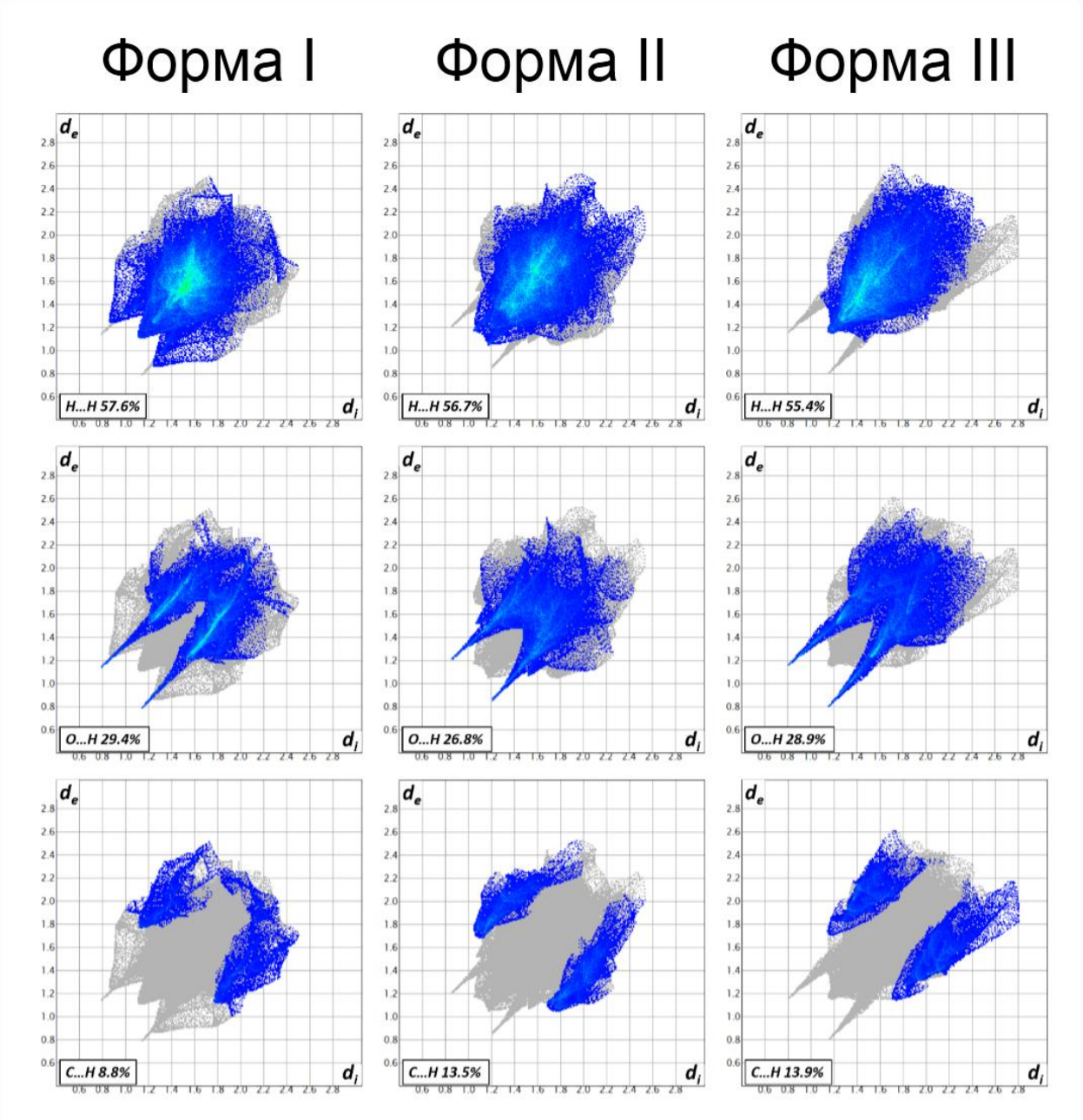


Рисунок 21. Проекции поверхности Хиршфельда для трех форм толазамида. Выделены области: H...H взаимодействия (верхний ряд), O...H взаимодействия (средний ряд), C...H взаимодействия (нижний ряд)

На основе анализа поверхностей Хиршфельда вместе с данными РСА было выдвинуто предположение, что стабилизация формы I происходит за счет более плотной упаковки, что приводит к оптимизации множественных слабых межмолекулярных взаимодействий. Действительно, относительный вклад слабых H...H взаимодействий в форме I является наибольшим для всех трех форм. На рисунке 22 представлено процентное соотношение количества различных взаимодействий, где хорошо видно, что на водородные связи (O...H контакты) приходится только 30% взаимодействий. Кроме того, отчетливо видны C...C контакты, что можно считать свидетельством стэкинг взаимодействий в структуре.

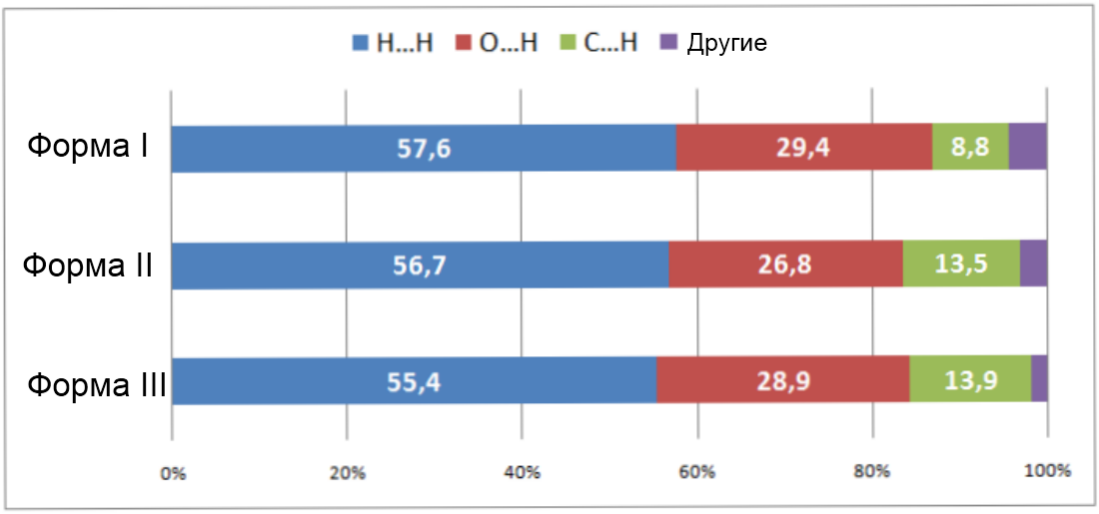


Рисунок 22. Процентное соотношение различных межмолекулярных контактов на основе анализа поверхностей Хиршфельда для полиморфных модификаций толазамида

3.1.2.3.Теоретические расчеты

Чтобы проверить предположение, что стабилизация формы I в сравнении с формой II происходит за счет оптимизации множественных межмолекулярных контактов, в том числе за счет стекинг взаимодействий, были использованы расчетные методы.

С использованием пакета AA-CLP[140,141] и PIXEL [140,141] были рассчитаны энергии межмолекулярных взаимодействий (энергия кристаллической решетки) с разделением на четыре основных вклада для всех трех форм толазамида (Табл. 2). В дополнение к энергиям кристаллической решетки были рассчитаны энергии различных конформаций толазамида, что позволило определить полную энергию кристалла, без учета энтропии (Табл. 2).

Таблица 2. Энергии кристаллических решеток полиморфных модификаций толазамида, рассчитанные с использованием AA-CLP, AA-CLP с процедурой оптимизации, PIXEL, и энергии конформаций молекул, рассчитанные с использованием Gaussian 09 (MP2/6-31G(d,p)). Энергии приведены в кДж/моль.

Толазамид, форма №	AA-CLP, сумма	AA-CLP, сумма (оптимизированная)	PIXEL, сумма	PIXEL, кулоновские взаимодействия	PIXEL, поляризационные взаимодействия	PIXEL, дисперсионные взаимодействия	PIXEL, отталкивающие взаимодействия	Относительная энергия конформеров	PIXEL сумма + энергия конформеров
I	-169.8	-173.8	-173.0	-83.6	-29.7	-167.6	107.9	3.9	-169.1
II	-169.2	-173.8	-175.3	-79.5	-45.6	-172.7	122.7	0.0	-175.3
III	-153.5	-165.4	-178.9	-96.9	-33.8	-169.3	121.1	3.5	-175.4

Из таблицы 2 хорошо видно, что полиморфные модификации I и II обладают очень близкими энергиями, а конкретные значения зависят от метода расчета. Таким образом, была подтверждена изоэнергетичность форм I и II. В дополнение к расчету энергии кристаллических решеток, был проведен анализ наиболее сильных взаимодействий в структурах толазамида I и II, чтобы понять, за счет чего столь разные структуры могут иметь одинаковые энергии. В таблице 3 приведены значения энергий с разбиением на вклады для основных взаимодействий в структурах I и II.

Таблица 3. Взаимодействия с энергией менее -20 кДж/моль. Водородные связи идентифицированы по высоким значениям кулоновских взаимодействий. Энергии неводородных связей не превышают половины энергии водородных связей. ("ВС" - водородная связь, "Стэк" - стэкинг взаимодействие)

Форма I						Форма II					
Расстояние между центрами масс молекул	Кулоновский вклад, кДж/моль	Поляризационный вклад, кДж/моль	Дисперсионный вклад, кДж/моль	Отталкивающий вклад, кДж/моль	Полная энергия, кДж/моль	Расстояние между центрами масс молекул	Кулоновский вклад, кДж/моль	Поляризационный вклад, кДж/моль	Дисперсионный вклад, кДж/моль	Отталкивающий вклад, кДж/моль	Полная энергия, кДж/моль
6.355	-5.9	-7.3	-36.2	18.0	**-31.3**	6.504	-5.5	-9.7	-37.2	30.1	**-22.4**
6.863	-8.7	-6.8	-52.4	29.9	**-37.9**	7.278 **(ВС)**	-68.2	-20.6	-20.7	40.9	**-68.7**
7.985	-9.4	-7.3	-35.8	18.8	**-33.7**	6.078	-6.0	-10.9	-37.7	14.3	**-40.2**
9.537 (Стэк)	-13.8	-4.8	-33.2	12.8	**-39.1**	5.316	-20.9	-12.5	-68.9	50.5	**-51.9**
5.759 **(ВС)**	-91.9	-34.7	-52.7	87.8	**-91.4**	4.560 **(ВС)**	-55.8	-21.7	-75.7	57.3	**-95.9**
7.654	-22.7	-6.0	-27.5	9.1	**-47.1**	-	-	-	-	-	-

Из таблицы 3 становится понятно, что в структурах I и II вклад водородных связей велик, однако множественные слабые взаимодействия оказывают существенное влияние на структуру и энергию обеих форм. Используя расчетные методы, можно количественно описать роль каждого типа взаимодействий. Стэкинг взаимодействия в форме I дают вклад примерно 22% в энергию кристаллической решетки, а сумма энергий всех Ван-дер-ваальсовых взаимодействий- 47 % для формы I и только 10 % - для формы II.

Один из фактов, который необходимо было объяснить - образование димеров в структурах толазамида. Во всех трех формах можно наблюдать образование димеров, несвязанных между собой в форме I, и связанных водородными связями в формах II и III [178]. Подобных димерных структур не было получено для других производных сулфонилмочевины. Данному факту было дано объяснение в статье [178], где было

показано, что образование транс-конформации фрагмента CO-NH (O=C-N-H) стерически затруднено для толазамаида, в отличие от других производных, что и приводит к возможности образование димеров, связанных N-H...O=C связями (Рис. 23).

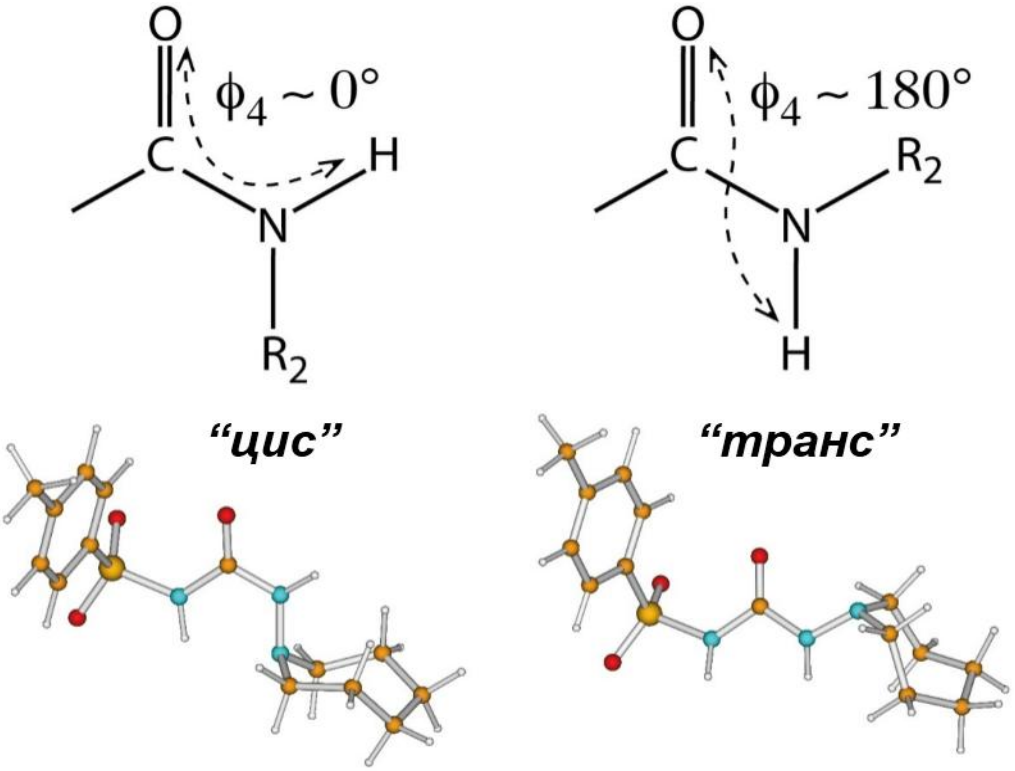


Рисунок 23. Конформации производных сульфонилмочевины. Сверху: CO-NH фрагменты в "*цис*" и "*транс*"конформациях; снизу: соответствующие *"цис"* и *"транс"*конформации толазамида [178]

В нашей работе также было необходимо определить, являются ли три формы толазамида конформационными полиморфными модификациями. Детальный анализ показал, что оптимизация молекул толазамида в газовой фазе для форм II и III приводит к одному локальному минимуму, а для формы I - к другому. Таким образом, можно сделать вывод о том, что в случае форм I и II (I и III, соответственно, тоже) имеет место конформационный полиморфизм с существенным изменением конформации молекулы толазамида, а в случае II и III происходит исключительно конформационная подстройка. Эти данные, вместе с данными о меньшей устойчивости формы III, помогают понять, почему воспроизводимое получение формы III вызывает большие проблемы: она не только менее стабильна, чем форма II, но и молекуле толазамида не приходится преодолевать энергетический барьер при подстройке конформации.

Можно обобщить результаты по исследованию толазамида следующим образом: конформационные особенности толазамида (CO-NH фрагмент и объемный заместитель) способствуют образованию димерных структур, в отличие от других производных

сульфонилмочевины. Полиморфные модификации I и II (I и III аналогично) являются изоэнергетическими конформационными полиморфными модификациями. Структуры полиморфных модификаций I и II принципиально отличаются: толазамид I образован несвязанными друг с другом димерами (схожий мотив с метацетамолом II), стабилизированными стэкинг взаимодействиями и множественными слабыми межмолекулярными связями, в то время как толазамид II представляет собой димеры, связанные в протяженные цепи водородными связями. Форма I является доминирующей при кристаллизации из раствора и при высоких температурах, что объясняется более сильными индивидуальными водородными связями в димерахтолазамида I в сравнении с толазамидом II и большей плотностью первой структуры. Формы II и III являются примером конформационной подстройки молекулы толазамида, что вместе с меньшей стабильностью формы III объясняет сложности ее воспроизводимого получения.

Можно сказать, что как в случае толазамида, так и в случае метацетамола конформация оказывает существенное влияние на формирование внутренней структуры кристаллов в различных полиморфных модификациях. Безусловно, достаточно сложно определить, что первично - влияние межмолекулярных взаимодействий на конформацию или наоборот, но можно сделать однозначный вывод о сильной взаимосвязи этих явлений. Кроме того, стоит отметить, что в обоих случаях было обнаружено существование необычного димерного мотива структуры, который невозможен для других конформаций молекул. В обоих случаях отмечено наличие конформационного полиморфизма.

Не менее интересна проблема полиморфизма молекулярных кристаллов при экстремальных условиях - можно ли экстраполировать взаимосвязь разной упаковки и конформации молекул для полиморфизма при высоком давлении? Возможно ли применение принципов и понятий конформационного полиморфизма для форм высокого давления? Для исследования этих вопросов в качестве примера была выбрана хорошо экспериментально изученная система, L-серин..

3.3. Полиморфизм в молекулярных кристаллах при высоком давлении

Как отмечалось в главе 1, L-серин является хорошо экспериментально изученной системой [12–15]. Ряд работ сообщал о фазовых переходах в L-серине при высоком давлении [12–15]. В экспериментах использовались различные методы: оптическая микроскопия, КР-спектроскопия, монокристальная и порошковая дифракция, а также нейтронная дифракция. В литературе описаны два фазовых перехода, дающих полиморфную модификацию II при давлении 5.3 ГПа и полиморфную модификацию III при давлении 7.8 ГПа (Рис.24). Переход I →II является переходом мартенситного типа. В

монокристалле, когда фазовый переход начинается, фронт распространяется быстро до момента полного завершения фазового перехода, и монокристалл сохраняет свою целостность. В то же время, фазы I и II могут сосуществовать в широком диапазоне давлений, если образец является поликристаллическим. По-видимому, зародышеобразование является лимитирующей стадией для данного фазового перехода. Фазовый переход II →III также проходит без разрушения монокристалла, в то время как дифрактограмма и КР-спектры изменяются. Структурные данные для фазы III были получены с помощью порошковой дифракции и позже с помощью дифракции нейтронов, что обусловило возможность наблюдения за изменением координат атомов и водородных связей [13,15].

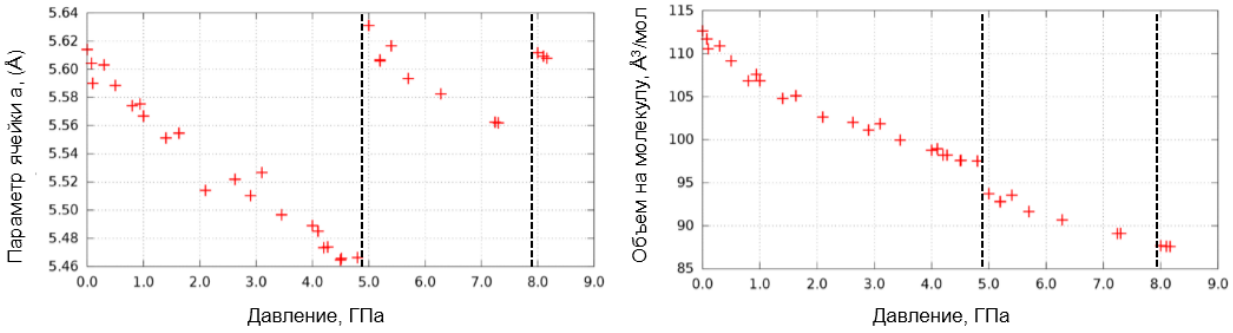


Рисунок 24. Изменения параметра *a*, Å (слева) и молекулярного объема, Å^3 (V/мол) (справа) в зависимости от давления в L-серине. Области структурной устойчивости показаны пунктирными линиями.

В литературе нет единого мнения об относительной роли водородных связей и множественных ненаправленных взаимодействий в данных структурных переходах. Одни авторы предполагали, что фазовые переходы обусловлены образованием более прочных межмолекулярных водородных связей, в то время как другие считали, что фазовый переход I - >II является следствием релаксации внутримолекулярных напряжений. Ситуацию усугубляла также невозможность определения роли слабых межмолекулярных взаимодействий и минимизации общего объема системы. Кроме того, возник вопрос о том, что является движущей силой фазового перехода - минимизация энергии множественных взаимодействий или отдельных водородных связей в каждом из случаев. Некоторую ясность внесли полуэмпирические расчеты программой PIXEL, где авторы предположили, что происходит выигрыш как в энергии конформации, так и в энергии межмолекулярных взаимодействий (кристаллической решетки) [14]. Чтобы ответить на

оставшиеся открытыми вопросы, в данной работе использовались теоретические методы исследования, а именно квантово-химические расчеты.

3.3.1. Внутренняя энергия кристалла и энтальпия для полиморфных модификаций (I - III) L-серина

Значения внутренней энергии кристалла и энтальпия были рассчитаны для L-серина, соответствуя конкретной полиморфной модификации при данном значении (Рис.25). Фазовый переход I - II при давлении 5 ГПа происходит со скачкообразным увеличением внутренней энергии кристалла. Это означает, что сумма внутри- и межмолекулярных взаимодействий увеличивается скачкообразно при данном фазовом переходе. Это изменение плохо видно на графике, показывающем изменение энтальпии ввиду того, что рост энтальпии в зависимости от давления намного превышает значения скачка (сотни кДж/моль и десятки кДж/моль, соответственно). Поэтому, точки на графике энтальпии хорошо линеаризуются.

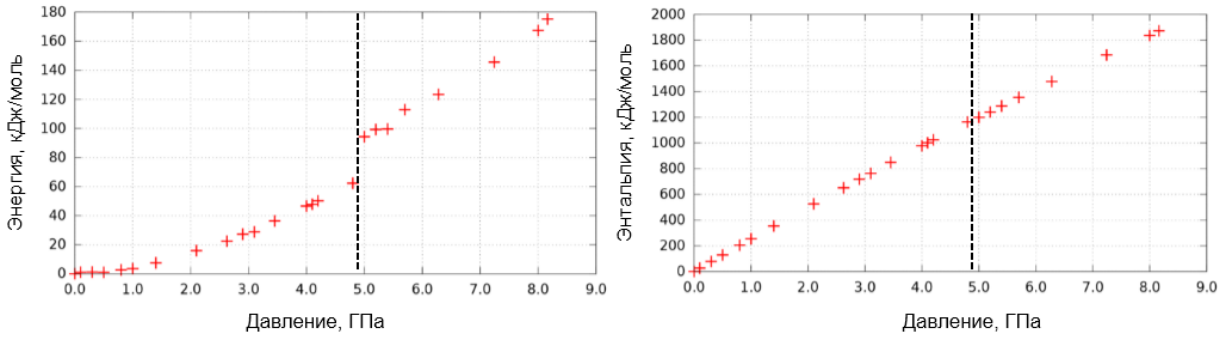


Рисунок 25. Относительная внутренняя энергия кристалла (слева) и энтальпия (справа), рассчитанные для структур L-серина в зависимости от давления. Давление фазового перехода(5,0 ГПа) показано пунктирной линией. Энергии были рассчитаны путем оптимизации экспериментальных структур (позиции ионов и параметров ячейки) при соответствующем давлении.

В качестве следующего шага мы рассчитали энергии для всех трех полиморфных модификаций не только в диапазонах их структурной стабильности, но и за их пределами. Даже если конкретная полиморфная модификация не может быть получена (или стабилизирована) при некотором давлении экспериментально, расчетные методы позволяют получить необходимые энергии путем оптимизации структуры при выбранном давлении. Чтобы получить структуры полиморфных модификаций при всех давлениях достаточно взять экспериментальную (или оптимизированную при начальном давлении) структуру и программно подвергнуть оптимизации, задав в программе необходимое

давление. Например, можно взять структуру, соответствующую давлению при нормальных условиях, и провести оптимизацию при давлении 5 ГПа, используя кодовую опцию PSTRESS в программе VASP (PSTRESS = 50 (КБар)). Такая техника проведения расчета не учитывает возможность фазовых переходов, а, наоборот, позволяет получить гипотетическую структуру целевой полиморфной модификации при любом давлении. Таким образом, отсутствие учета фазовых переходов является преимуществом в данном случае.

Концепция впервые была опробована для L-серина-I в диапазоне давлений 0,001 – 4,800 ГПа, сравнением экспериментальных структур с программно оптимизированными для данного давления (Рис. 26).Чтобы определить, насколько процедура чувствительна к начальным координатам, было использовано несколько начальных структур: i) полностью экспериментальная - координаты атомов и параметры элементарной ячейки были взяты из эксперимента, ii) только позиции атомов водорода были оптимизированы заранее, а параметры ячейки и координаты атомов были взяты из эксперимента, iii) координаты атомов и параметры элементарной ячейки были предварительно оптимизированы при экспериментальном давлении (соответствующем структуре). Для оптимизации от нормального давления до 4,8 ГПа были использованы различные стартовые модели. Результаты всех трех оптимизаций с различными стартовыми структурами сравнивали между собой и с экспериментальными структурами при данном давлении. В результате структуры, оптимизированные для более высоких давлений, оказались независящими от стартовых моделей при нормальном давлении: разница в параметрах элементарной ячейки была в пределах 2,5 % (за исключением параметра **c** при обратной оптимизации от давления 4,8 ГПа до нормального давления) (Рис. 26). В данной области науки такой результат показывает высокую точность расчета.

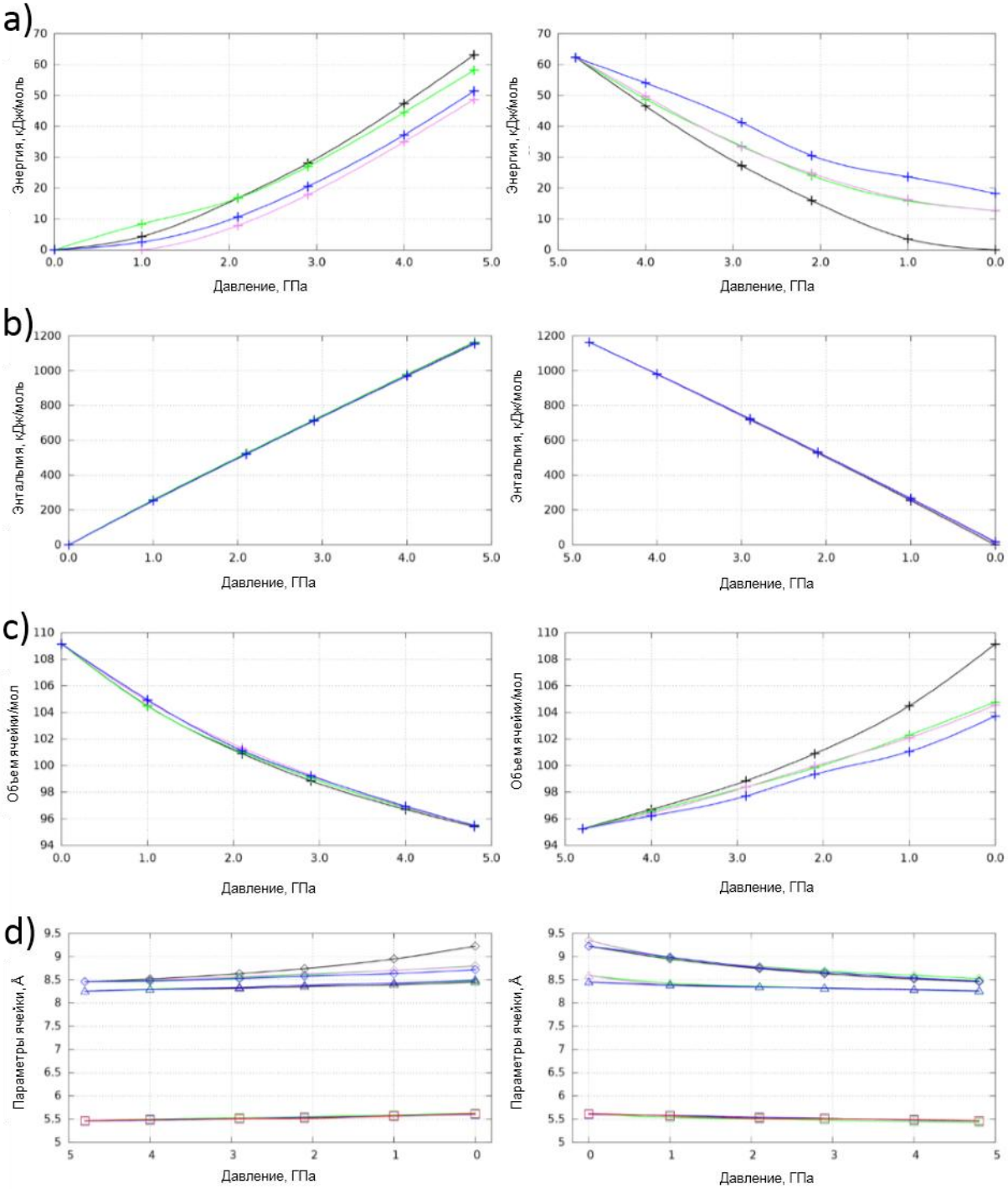


Рисунок 26. Изменения различных параметров структуры L-серина I при различных давлениях, полученные при использовании различных стартовых моделей; слева - прямая оптимизация (1 атм. – 4,8 ГПа), справа - обратная оптимизация (4,8 ГПа - 1 атм.). Различные модели использовались в качестве начальной структуры для оптимизации: оптимизация экспериментальной структуры при этом же давлении - черный (эталон), оптимизированные заранее только координаты водородов при начальном давлении - зеленый, полностью экспериментальная структура при начальном давлении - фиолетовый, координаты атомов и параметры ячейки,

оптимизированные при начальном давлении - синий. На графиках изображены параметры: (а) - относительная внутренняя энергия кристалла, (б) - относительная энтальпия, (в) - объем на одну молекулу, (г) - параметры элементарной ячейки.

Обратная оптимизация (стартовые модели при давлении в 4,8 ГПа) дала немного меньшую точность. Тем не менее, в общем, результаты были схожи с результатами прямой оптимизации и являются достаточно точными. Интересно, что при понижении давления ячейка увеличивается медленнее, чем сжимается при повышении давления. Этот факт может быть результатом работы программного кода, использования дисперсионных поправок, но может также свидетельствовать о корректной работе - при фазовом переходе I - II экспериментально обнаружен гистерезис [13,15]. Фазовый переход из фазы I в фазу II является переходом мартенситного типа. Это означает, что обратный переход II →I может происходить при давлении меньшем, чем прямой. Учитывая хорошую сходимость результатов для всех стартовых моделей, мы использовали для дальнейших расчетов оптимизированные при начальном давлении, то есть те структуры, которые предварительно были оптимизированы для экспериментального давления, при котором они были получены. Такой подход позволил сравнить энергии с теми, которые были получены по экспериментальным данным ранее.

Данная процедура была проверена также в интервале стабильности фазы II, однако, только для крайних точек. Результаты расчета предсказанных структур оказались близки к экспериментальным. К сожалению, для фазы III провести проверку методологии не представлялось возможным ввиду малого количества экспериментальных данных - две структуры при близких давлениях 8.0 и 8.1 ГПа. Безусловно, это могло повлиять на результаты, особенно, если говорить о переходе II → III - определение объема ячейки и детальная структура могут отличаться от экспериментальных. Тем не менее, на основании применения процедуры для полиморфных модификаций I и II можно сказать, что метод является достаточно достоверным для исследования причин фазовых переходов. После подтверждения того, что разработанный метод правильно симулирует поведение структуры при изменении внешнего давления, были рассчитаны гипотетические структуры для всех трех полиморфных модификаций во всем интервале давлений.

Анализ расчета энергий кристаллических решеток и энтальпий для трех полиморфных модификаций в диапазоне давлений 0 - 9 ГПа (без учета энтропии) показал, что основной вклад в понижение общей энергии системы дает уменьшение объема элементарной ячейки (Рис. 27). Для фазового перехода I → II уменьшение объема можно считать основной движущей силой данного процесса. Для превращения II →III такой

вывод однозначно сделать нельзя ввиду меньшей точности расчета и отсутствия экспериментальных данных о существенном изменении объема. Эти данные могут быть обновлены с появлением большего количества экспериментальных данных для фазы L-серин-III. На сегодняшний день можно утверждать, что изменения во внутренней энергии и энтальпии во время фазового перехода II →III, как минимум, соответствуют известным экспериментальным и теоретическим данным.

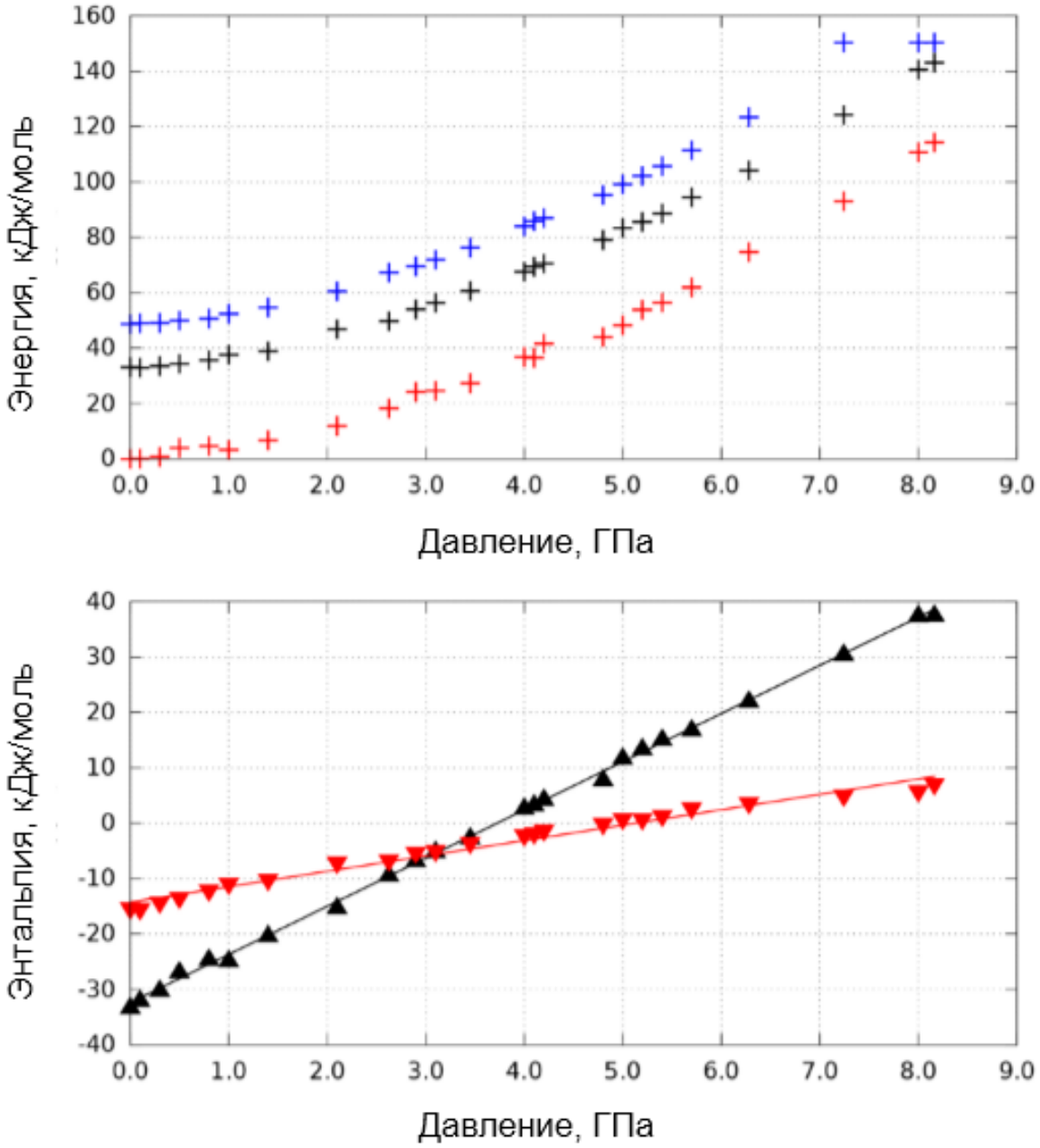


Рисунок 27. Рассчитанные внутренние энергии фаз I –III L-серина во всем интервале давлений 0,001 – 8,1 ГПа (сверху). Рассчитанные фазовые переходы I →II и II →III. Черный - ΔH_{II-I}, красный - ΔH_{III-II}, фазовые переходы ожидаются при $\Delta H = 0$ (снизу)

Фазовый переход, показанный на рисунке 27, можно ожидать при давлении, где свободная энергия (энтальпия в данной работе) соответствующих фаз является одинаковой. Модельные расчеты показали, что фазовые переходы должны проходить при давлениях 3,5 и 5,5 ГПа, соответственно. Для обоих случаев расчетные давления для фазовых переходов меньше экспериментальных значений. Этот факт может быть следствием ограничений, использованных при расчетах, но также могут свидетельствовать о наличии кинетического контроля для фазовых переходов. Из экспериментов известно, что фазы I, II и III могут сосуществовать в широком интервале давлений и фазовый переход может быть инициирован при различных давлениях в зависимости от условий эксперимента [13,191].

3.3.2. Моделирование влияния давления на индивидуальные водородные связи

Как было отмечено ранее, фазовые переходы в L-серине сопровождаются существенными изменениями в сетке водородных связей: некоторые водородные связи разрываются, в то время как новые образуются (Рис. 28). Этот факт был задокументирован для многих фазовых переходов в молекулярных кристаллах [100-102]. Тем не менее, вопрос о том, являются изменения водородных связей первопричиной фазовых переходов или следствием других структурных изменений под влиянием давления (минимизация объема при давлении) остается без ответа.

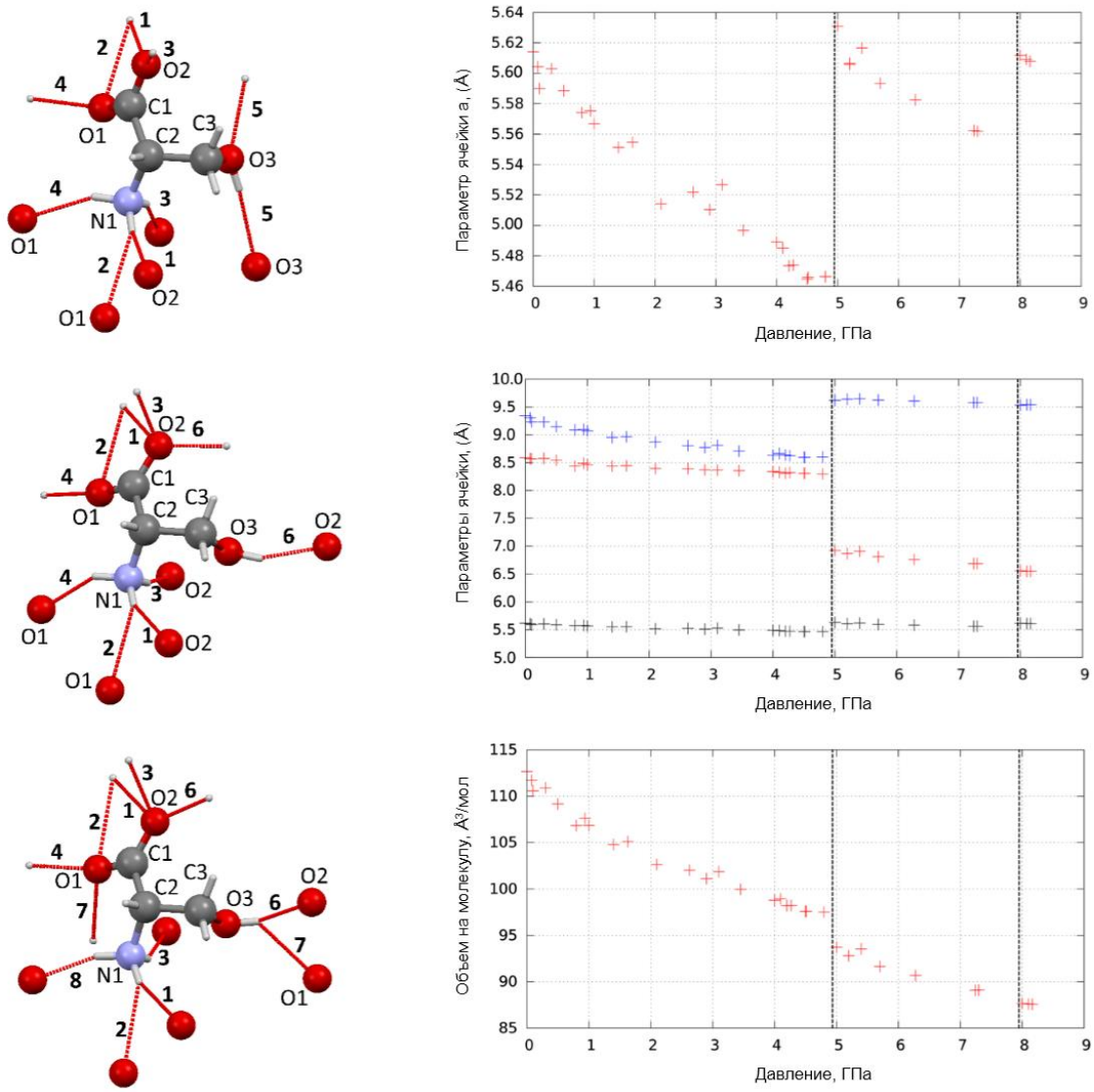


Рисунок 28. Цвиттер-ионы L-серина (слева) в формах I, II, III (сверху вниз). Соответствующие изменения в параметрах ячейки (справа): изменение параметра a; параметров a,b,c; объема на одну молекулу [13].

В данной работе было промоделировано поведение водородных связей при увеличении давления. В качестве модели для описания водородной связи было выбрано парное взаимодействие молекул вдоль водородной связи (донор - акцептор). Таким образом, изменялось расстояние между донором и акцептором водорода при фиксированной геометрии молекул и отслеживалось изменение энергии системы из двух молекул в газовой фазе (Рис. 29). Исходные геометрии были "вырезаны" из оптимизированных при экспериментальном давлении структур. Экспериментальные длины связей приведены в таблице 4.

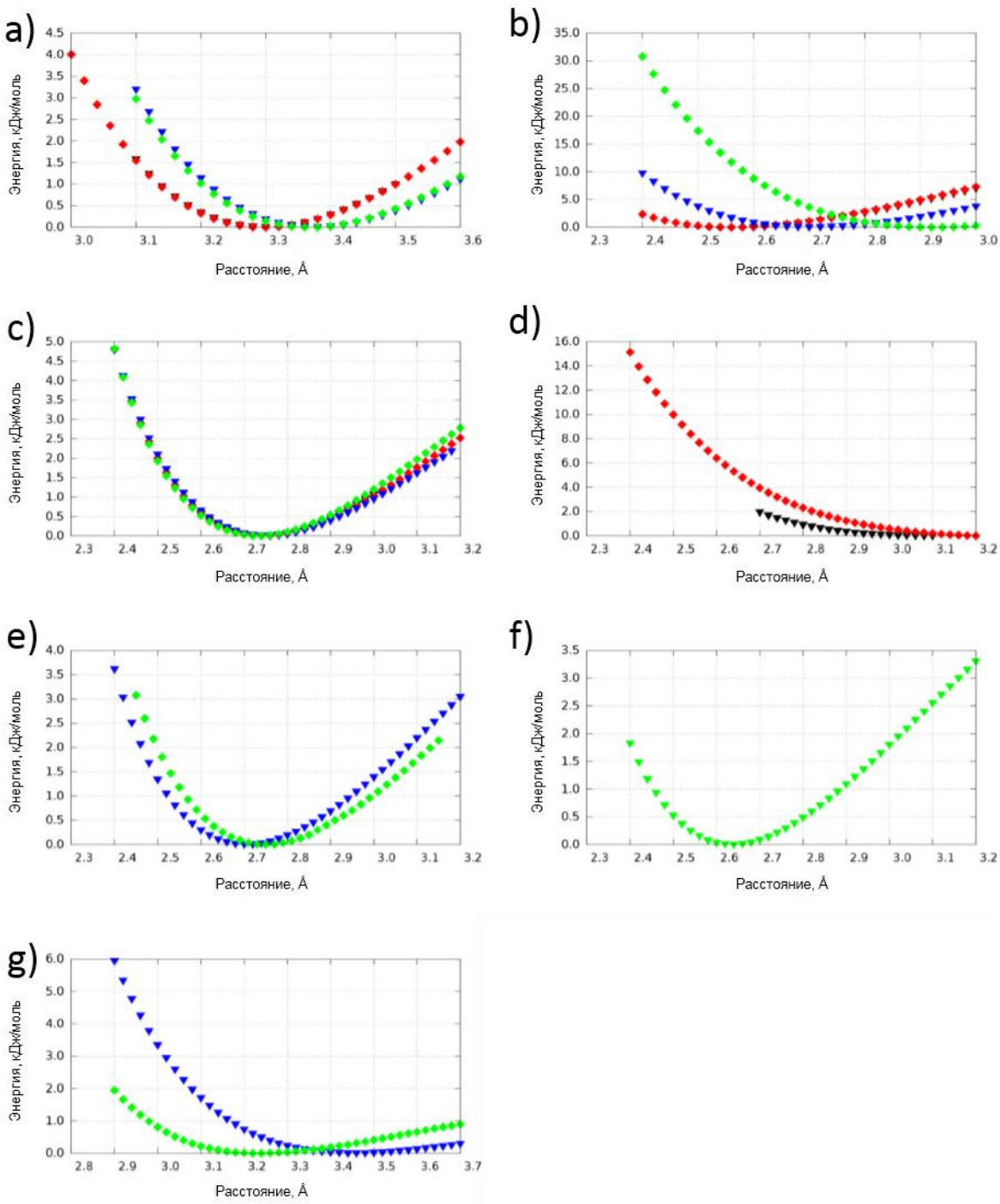


Рисунок 29. Профили энергий межмолекулярных взаимодействий для пар молекул L-серина как функция от расстояния между донором и акцептором водородных связей. Слева направо: а) H1,2 (Энергии водородных связей H1 и H2 определялись вместе, т.к. это бифуркационная водородная связь); б) H3; в) H4; г) H5; д) H6; е) H7; ж) H8; Атмосферное давление - черный, 4,8 ГПа - красный, 5,4 ГПа - синий, 8,0 ГПа - зеленый. Профили изменяются для большинства водородных связей при фазовом переходе I →II. Нумерация соответствует Рис. 37 и Табл. 7.

Таблица 4. Расстояния между тяжелыми атомами, D ... A (Å) в возможных межмолекулярных водородных связях при атмосферном давлении, 4.2 ГПа, 5.4 ГПа, 7.5 ГПа, 8.0 ГПа.

Водородная связь	**Расстояние D...A (Å)**				
	0.001 ГПа	**4.2 ГПа**	**5.4 ГПа**	**7.5 ГПа**	**8.0 ГПа**
(1) N1-H3...O2^{i}	2.870(2)	2.81(1)	2.85(1)	2.84(1)	2.78(1)
(2) N1-H3...O1^{i}	3.112(2)	2.99(1)	3.21(1)	3.10(1)	3.12(1)
(3) N1-H4...O2^{ii}	2.874(2)	2.65(2)	2.90(2)	2.80(2)	2.97(2)
(4) N1-H4...O1^{ii}	2.841(2)	2.73(1)	2.67(1)	2.63(1)	2.64(1)
(5) O3-H7...O3^{iv}	2.9181(8)	2.767(4)			
(6) O3-H7...O2^{v}			2.66(1)	2.62(2)	2.65(1)
(7) O3-H7...O1^{vi}					2.90(2)
(8)N1-H3...O3^{vii}			3.42(2)	3.22(3)	3.04(2)

Низшая энергия в профиле энергии соответствует оптимальному расстоянию для данной пары молекул или водородной связи (в соответствии с моделью). Другие расстояния означают, что взаимодействие может быть по-прежнему выгодным для структуры с точки зрения минимизации энергии, однако ослабляет конкретную водородную связь. Большее расстояние (правая часть профиля энергии) означает, что молекулы могут быть сближены с выигрышем энергии, в то время как меньшее расстояние (левая часть профиля энергии) говорит о перенапряжении в структуре. Такое перенапряжение может инициировать фазовый переход в молекулярных кристаллах. Для всех трех полиморфных модификаций были построены профили энергии водородной связи в зависимости от расстояния донор-акцептор. Кроме того, для каждой реальной структуры были рассчитаны отклонение от оптимального расстояния и соответствующий выигрыш или проигрыш по энергии. Каждая водородная связь, представленная в виде вектора, соединяющего донор и акцептор, была разложена на компоненты вдоль кристаллографических осей. Пропорционально были разложены и изменения в энергии водородной связи в зависимости от расстояния, наблюдаемого в экспериментальной структуре. Наибольшее перенапряжение для всех трех фаз было зафиксировано вдоль кристаллографической оси *c* (Табл. 5).

Таблица 5. Водородные связи при различных давлениях и соответствующие перенапряжения относительно оптимального расстояния и энергии

Полиморфная модификация №	**Давление, ГПа**	**Водородная связь, №**	**Тип водородной связи**	**Мин. D...A расстояние**	**Эксп. D...A расстояние**	**Ex**	**Ey**	**Ez**	**E, кДж/моль (перенапряжение)**	**Уменьшается ли после сжатия?**
I	4.8	1	N1-H3...O2^{i}	2.74	2.72`	0,004	0,013	0,184	0,197	Нет
I	4.8	2	N1-N3...O1^{i}	2.56	2.69	0,013	3,887	0,142	4,042	Да
I	4.8	3_4*	N1-H4...O1,2^{ii}	3.3	3.21	1,042	0,059	0,004	1,105	Нет
I	**4.8**	**5**	**O3-H7...O3^{iv}**	**3.2**	**2.78**	**10,468**	0,331	0,042	**10,845**	**Нет**
II	5.4	1	N1-H3...O2^{i}	2.74	2.64	0,013	0,038	1,339	1,393	Нет
II	5.4	2	N1-N3...O1^{i}	2.70	2.85	0,561	4,050	0,050	4,661	Да
II	5.4	3_4*	N1-H4...O1,2^{ii}	3.38	3.34	0,151	0,004	0,004	0,159	Нет
II	5.4	6	O3-H7...O2^{v}	2.70	2.62	0,004	0,029	0,757	0,787	Нет
II	5.4	8	N1-H3...O3^{vii}	3.48	3.49	0,008	0,017	0,004	0,025	Да
III	8.0	1	N1-H3...O2^{i}	2.74	2.64	0,042	0,975	0,008	1,025	Нет
III	8.0	2	N1-N3...O1^{i}	2.92	2.97	0,377	0,004	0,092	0,473	Да
III	8.0	3_4*	N1-H4...O1,2^{ii}	3.36	3.3	0,008	0,013	0,586	0,602	Нет
III	8.0	6	O3-H7...O2^{v}	2.75	2.65	0,054	0,372	0,004	1,075	Нет
III	8.0	7	O3-H7...O1^{vi}	2.90	2.64	0,962	1,565	1,025	4,544	Нет
III	8.0	8	N1-H3...O3^{vii}	3.22	3.04	1,360	2,038	0,615	2,155	Нет

Профили некоторых водородных связей (№4, №6) были практически одинаковыми для всех трех полиморфных модификаций. Очевидно, что такие водородные связи не могли инициировать фазовый переход. С другой стороны энергетические профили других

водородных связей (№1, №2, №3, №8) существенно меняются после фазовых переходов. Такие водородные связи могут оказывать существенное влияние на микроскопическую структуру кристалла и соответствующую перестройку. С точки зрения перенапряжения водородных связей два фазовых перехода в L-серине сильно различаются. При сжатии фазы I водородная связь (№5) O-H...O перенапряжена на 11 кДж/моль в сравнении с оптимальным расстоянием. Такое различие в энергиях является существенным, особенно если учесть, что типичные различия в энергиях полиморфных модификаций редко превышают 10-20 кДж/моль, как было показано в этой и других работах. Именно это перенапряжение водородной связи может являться причиной фазового перехода I - >II. Эта водородная связь является своего рода пружиной, которую невозможно сжимать далее, и она, соответственно, разжимается до первоначальной (или более выгодной) длинны, запуская фазовый переход (Рис. 28). Соответственно, следствием является изменение параметров элементарной ячейки вдоль направления ***c***.

Наибольший гистерезис, наблюдаемый экспериментально для перехода I → II, может быть также объяснен с точки зрения перенапряжения O-H...O водородной связи. Маловероятно, чтобы столь перенапряженная структура образовалась быстро вновь при понижении давления.

Ситуация с фазовым переходом II → III существенно отличается от описанной выше. В данном случае, не наблюдается существенного перенапряжения ни для одной из водородных связей. Этот фазовый переход является следствием образования новой бифуркационной водородной O-H...O связи, которая дает наибольший выигрыш во внутренней энергии системы. Соответственно, не наблюдается скачкообразного изменения параметра ***c***. Более подробное исследование этого фазового перехода затруднено из-за ограничений разработанной модели - отсутствия учета влияния внешнего окружения на выбранную пару молекул. Тем не менее, можно сказать, что образование водородной связи приводит к более резкому сближению молекул, как только молекулы оказываются достаточно близко друг к другу. Эта модель хорошо согласуется с тем фактом, что изменения в параметрах ***a*** и ***b*** очень малы, впрочем, как и изменения объема. Из проведенных модельных расчетов можно предположить, что нуклеационный барьер много выше для перехода I → II в сравнении с переходом II → III. Последние данные показывают, что из фазы I можно получить новую фазу L-серина, если увеличивать давление медленно, не допуская перенапряжения водородной связи № 5. Также очевидно, что фаза III может образовываться только из фазы II, а не из фазы I даже при высоких скоростях увеличения давления. Все эти выводы были подтверждены экспериментально в независимой работе [191].

Таким образом, можно сделать следующие выводы по этой части работы. Был успешно разработан и применен расчетный метод исследования причин фазовых переходов в органических кристаллах, а именно в L-серине. Структуры были успешно промоделированы внутри и за пределами областей их структурной стабильности. Несмотря на отсутствие учета энтропии, были успешно предсказаны два фазовых перехода и их давления, которые оказались сравнимы с экспериментальными данными. Было показано, что фазовый переход I →II обусловлен PV членом. Модельные расчеты также позволили определить и понять причины фазовых переходов на микроскопическом уровне. Было показано, что фазовому переходу I →II предшествует перенапряжение O-H...O водородной связи, что объясняет экспериментальные факты: скачкообразное изменение параметров ячейки и гистерезис. Другой фазовый переход обусловлен усилением при сжатии множественных межмолекулярных контактов, усиливающихся при сжатии вдоль одной из осей, без существенных перенапряжений в структуре. Таким образом, существенный блок экспериментальных данных был дополнен теоретическими исследованиями.

Это позволило объяснить причины фазовых переходов, а также показать, что именно межмолекулярные взаимодействия отвечают за фазовые переходы в данной системе.

На примере трех соединений: метацетамола, толазамида и L-серина была рассмотрена в разных аспектах проблема полиморфизма. А именно, рассмотрен вопрос об образовании разных внутренних структур кристаллов и их взаимосвязь с различными конформациями молекул. Были проанализированы и обозначены случаи конформационной подстройки молекулы под кристаллическое окружение, а также конформационного изменения молекулы в полиморфных модификациях. Тем не менее, во всех этих случаях речь шла о полиморфизме в системах с одним веществом (в расплаве или кристаллическом состоянии). В случае кристаллизации из раствора, тем более многокомпонентных систем, необходимо учитывать взаимное влияние молекул при образовании кристаллических структур. Одна из интересных систем для такого исследования - соли серотонина.

3.3. Анализ взаимосвязи внутримолекулярных и межмолекулярных взаимодействий в серотонин содержащих структурах

3.3.1.Анализ межмолекулярных взаимодействий в кристаллических структурах солей серотонина

Серотонин является одним из важнейших нейромедиаторов в организме человека и большинства животных [192,193]. Несмотря на бурные исследования данной молекулы в человеческом организме, ее рецепторов и биохимических процессов с ее участием [192-194], изучение кристаллических структур серотонина осталось в стороне. Более того, для одного из фармацевтических препаратов - адипината серотонина (Рис. 30)- кристаллическая структура вообще до данной работы не была установлена. Поэтому одной из первых задач было получение кристаллов и расшифровка их структуры.

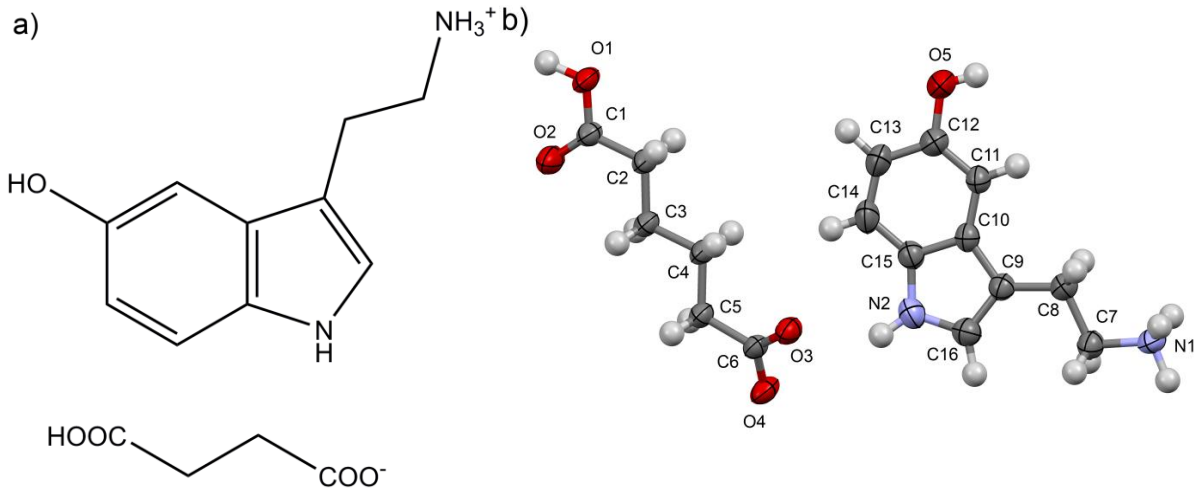


Рисунок 30. Адипинат серотонина - а) структурная формула, б) молекулярная структура с обозначением нумерации атомов, использованной в работе (справа)

Кристаллы адипината серотонина были получены согласно процедуре, описанной в разделе 2.3.1. Используя новую технику кристаллизации в капле, удалось получить кристаллы без примесей и признаков разложения исходного вещества по данным РСА и РФА, чего не смогли достигнуть авторы, работавшие с серотонином ранее. Структура адипината серотонина была успешно расшифрована. Она представляет собой листы молекул, состоящие из цепочек серотонина и цепочек адипиновой кислоты (Рис. 31). Серотонин находится в протонированном состоянии, и цепочки серотонина связаны, соответственно, N-H...O водородными связями, образованными протонированной аминогруппой в качестве донора протона и кислородом гидроксильной группы в качестве акцептора водорода. Цепочки аниона адипиновой кислоты образованы карбоксильными

группами через связи O-H...O. Между собой цепочки связаны дополнительными O-H...O и N-H...O водородными связями, при этом N-H...O является бифуркационной водородной связью (Табл.6, Рис.31)

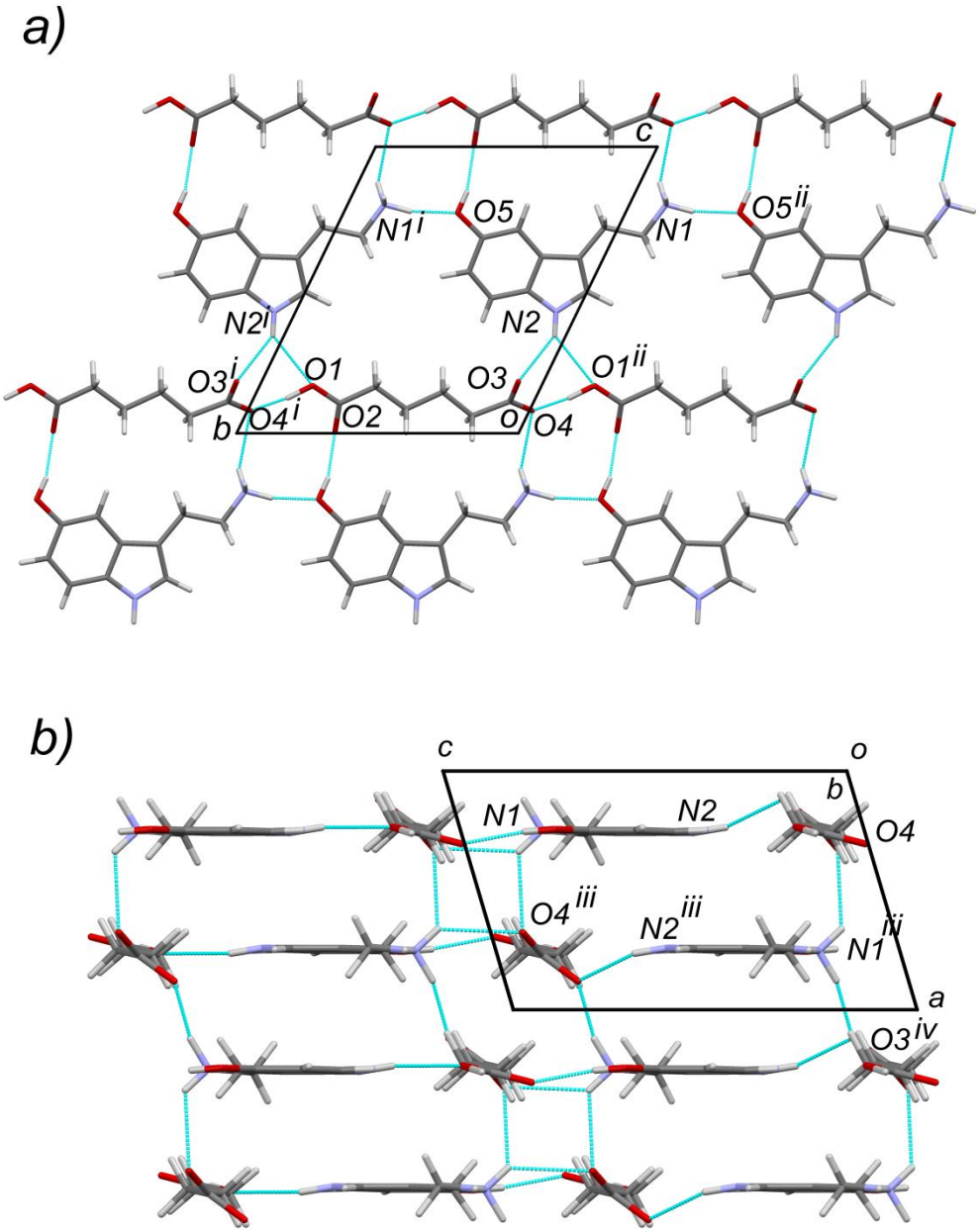


Рисунок 31. Фрагменты кристаллической структуры адипината серотонина, изображенные в плоскостях bc и ac. Водородные связи изображены пунктирными линиями. [Коды симметрии: (i) x, 1 +y, z; (ii) x, -1 + y, z; (iii) 1 - x, - y, 1 - z; (iv) 1 + x, y, 1 + z]

Таблица 6. Геометрические параметры водородных связей в структуре адипината серотонина

D - H...A (Å)	D - H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D - H...A (°)
O1 - H1...O4^{i}	1.04 (3)	1.53 (3)	2.569 (3)	172 (2)
N1 - H1A...O3^{ii}	0.99 (3)	1.80 (3)	2.762 (3)	163 (2)
N1 - H1B...O5^{iii}	1.00 (3)	1.80 (3)	2.782 (3)	166 (2)
O5 - H5...O2^{iv}	0.84 (3)	1.82 (3)	2.647 (3)	164 (3)

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

Для лучшего понимания влияния межмолекулярных сил на внутреннюю структуру кристалла, были проанализированы основные водородные связи во всех четырех известных структурах серотонина: серотонина креатинин сульфат моногидрат [18], пикрат серотонина [17], оксалат серотонина [19] и адипинат серотонина, структура которого была получена впервые в данной работе [195]. Геометрические параметры водородных связей для структуры адипината приведены на рисунке 32.

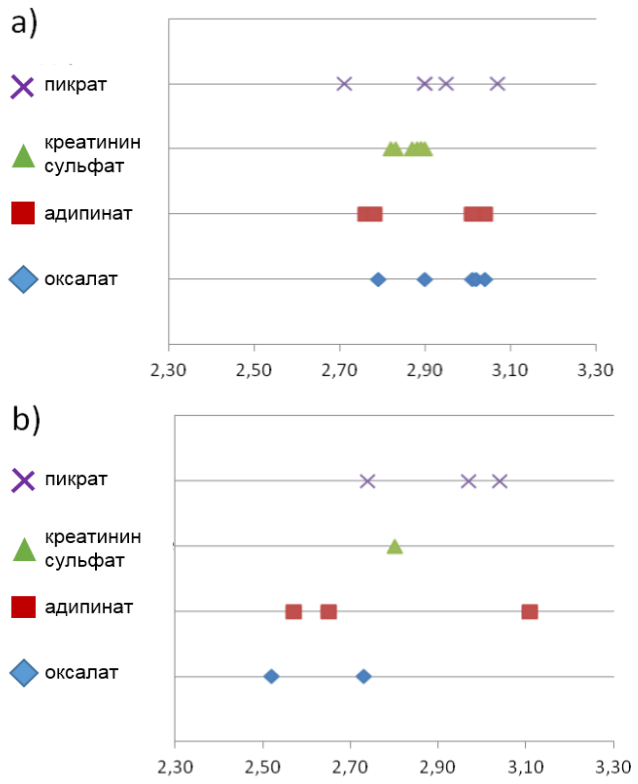


Рисунок 32. Распределение длин водородных связей в солях серотонина: расстояние между донором и акцептором водородной связи типа N...O (и O...N) в Å (а), и O...O в Å (б)

Исходя из геометрических параметров, можно сказать, что сила водородных связей в различных структурах не должна серьезно различаться, т.к. все водородные связи характеризуются как связи средней силы. Безусловно, очень сложно сравнивать водородные связи в различных многокомпонентных соединениях, однако в данном случае крайне сложно сказать, что одна из водородных связей отвечает за конформационные различия в молекуле серотонина и за построение всей структуры.

Интересно, что в трех из четырех структур серотонин находится в плоской конформации с минимальными различиями между структурами, а в одной - в изогнутой. Конформационный анализ представлен на рисунке 33.

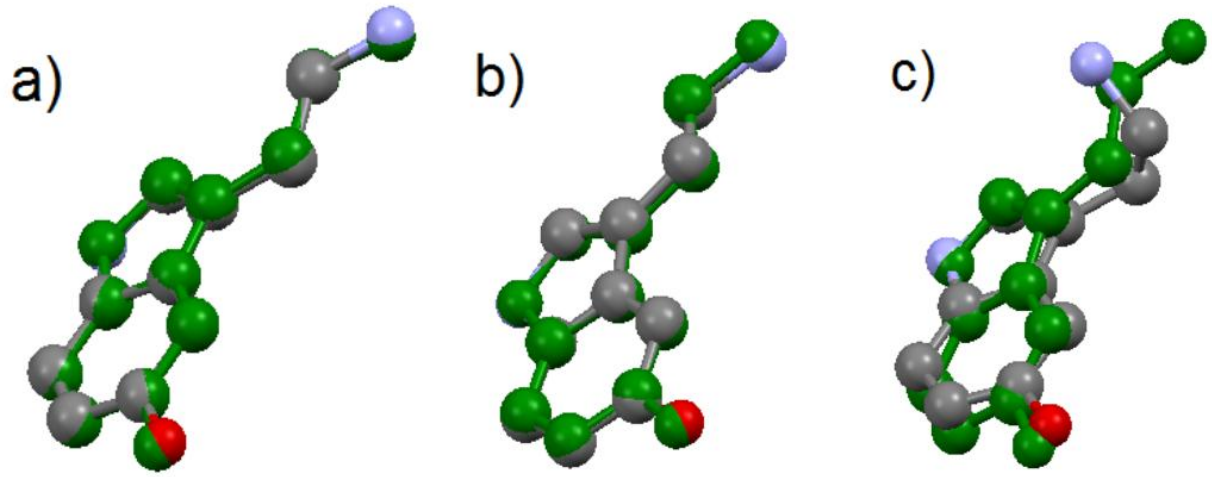


Рисунок 33. Конформации серотонина в различных солях, показанные в виде наложения конформации молекулы в адипинате (зеленый) и (а) оксалате, (б) креатинин сульфате, (в) пикрате. Молекулы практически плоские и идентичные в случаях (а) и (б), но существенно отличная и неплоская в случае пикрата (в).

Как было сказано выше, водородные связи во всех структурах имеют примерно равную силу, а значит, должно быть другое (или другие) взаимодействия, определяющие отличную конформацию в структуре пикрата серотонина. На основе геометрического анализа с помощью программы PLATON было обнаружено, что во всех структурах возможно наличие слабого стекинг взаимодействия (Рис. 34).

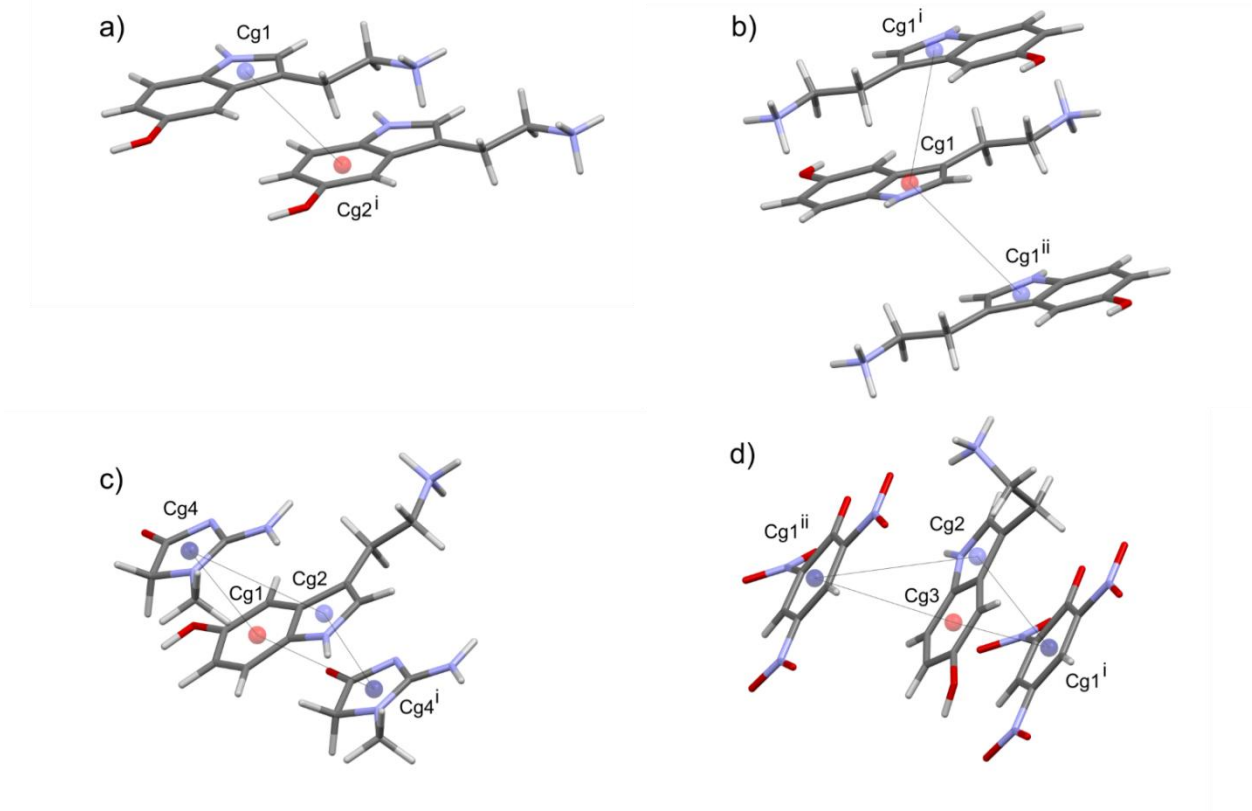


Рисунок 34. Стекинг взаимодействиях в солях серотонина: а) оксалат серотонина [коды симметрии: (i) x, y + 1,z], б) адипинат серотонина [коды симметрии: (i) -x, -y, -z + 1; (ii) -x + 1, -y, -z + 1], в) креатинин сульфат моногидрат серотонина [коды симметрии: (i) x + 1/2, y - 1/2, z] и г) [коды симметрии: (i) -x, y - 1/2, -z -1/2;(ii) -x, y + 1/2, -z -1/2]. Cg- центроид кольца (обозначен крупной сферой).

Тем не менее, в структурах адипината и оксалата серотонина подобное взаимодействие является крайне слабым ввиду большого смещения индольных колец друг относительно друга (Рис.34). Анализ креатинин сульфата моногидрата серотонина является более сложным случаем, так как расшифровка структуры проведена с невысокой точностью [18]. Одной из наиболее сложных проблем является невозможность установить конкретную форму креатинина - кетонную или енольную - исходя из длин связей. Анализ большого количества структур, содержащих креатинин, показывает, что креатинин является кетоном, что свидетельствует о том, что в данной молекуле нет кольцевой сопряженной π-системы. Таким образом, был сделан вывод о том, что сильное стекинг взаимодействие не реализуется в структуре креатинин сульфата моногидрата серотонина. Единственная система, в которой было обнаружено наличие сильного π-π стекинг взаимодействия, - пикрат серотонина. Кроме того, в данной структуре было обнаружено

X-Y (-N=O)...π взаимодействие, в отличие от структур с плоской конформацией серотонина, где наблюдались только малые вклады от π-π стекинг взаимодействий.

Более подробный анализ межмолекулярных контактов был проведен на основе расчёта поверхностей Хиршфельда. Для всех четырех структур были построены поверхности Хиршфельда и их проекции на плоскость как функции расстояния до поверхности от данной молекулы (d_i) и ближайшей следующей (d_e) (Рис.35).

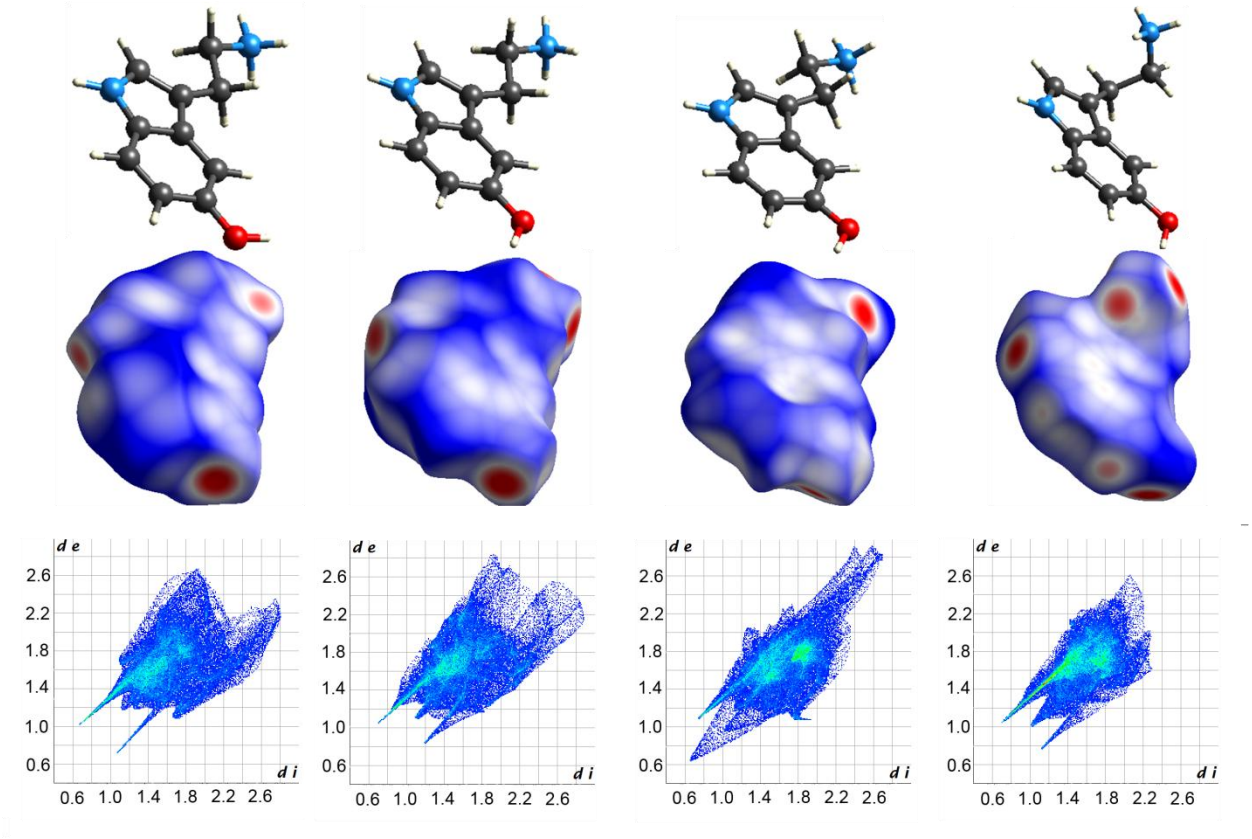


Рисунок 35. Молекулярные конформации (верхний ряд), поверхности Хиршфельда (средний ряд) и проекции поверхности Хиршфельда ("Fingerprint plots") (нижний ряд) для молекулы серотонина в различных солях. Слева направо: адипинат, оксалат, креатинин сульфат моногидрат и пикрат моногидрат. Каждая молекула изображена, используя d_{norm} (цвета в диапазоне -0.500 (красный) и 1.500 (синий)), где d_{norm} является нормализованным расстоянием межмолекулярных контактов, с учетом ван-дер-ваальсовых радиусов атомов.

Хорошо видно, что поверхности Хиршфельда для молекулы серотонина являются очень схожими в трех из четырех случаев, с минимальными отличиями, обусловленными разным кристаллическим окружением. Кроме того, как отмечалось ранее, качество одной из структур было на низком уровне, что могло повлечь ряд неточностей в данном анализе.

Анализ проекций поверхностей Хиршфельда является более значимым для идентификации различных межмолекулярных контактов. В нижней левой части рисунка отчетливо видны два симметричных "хвоста" для серотонина (в адипинате), очень похожие на аналогичные в большинстве структур карбоновых кислот. Верхний «хвост» отвечает за наличие доноров водородной связи, нижний - за наличие акцептора протона. Зеленый цвет означает, что количество доноров превышает количество акцепторов, что полностью подтверждается кристаллоструктурным анализом: протонированная аминогруппа является донором трех протонов, в то время как кислород гидроксильной группы способен выступать акцептором для одного протона и донором другого протона. Другой интересной особенностью является наличие небольших "крыльев" – верхнее характеризует наличие C-H донора, нижнее - π акцептора для образования слабого межмолекулярного C-H...π взаимодействия. Индольное кольцо в молекуле серотонина является акцептором для CH_2 групп адипиновой кислоты, которые располагаются над ним в кристаллической структуре. Кроме того, группа CH_2 этиламинового хвоста является донором протонов для другой молекулы серотонина и соответствующего индольного кольца.

Проекция поверхности Хиршфельда для оксалата серотонина очень похожа на проекцию для адипината серотонина. На ней присутствуют два "хвоста" в нижней левой части, ответственные за наличие доноров и акцепторов водородных связей, полностью отсутствуют π-π стекинг взаимодействия. Основным отличием является отсутствие "крыльев", свидетельствующих о наличии C-H...π взаимодействий. Анализ проекций поверхностей Хиршфельда еще раз подтверждает отсутствие значимого π-π стекинг взаимодействия в этих структурах, а также указывает на незначительные отличия структур оксалата и адипината серотонина, не выявленные стандартным анализом. Схожесть проекций поверхностей Хиршфельда для оксалата и адипината серотонина дополнительно объясняется схожестью кристаллических структур (Рис. 36).

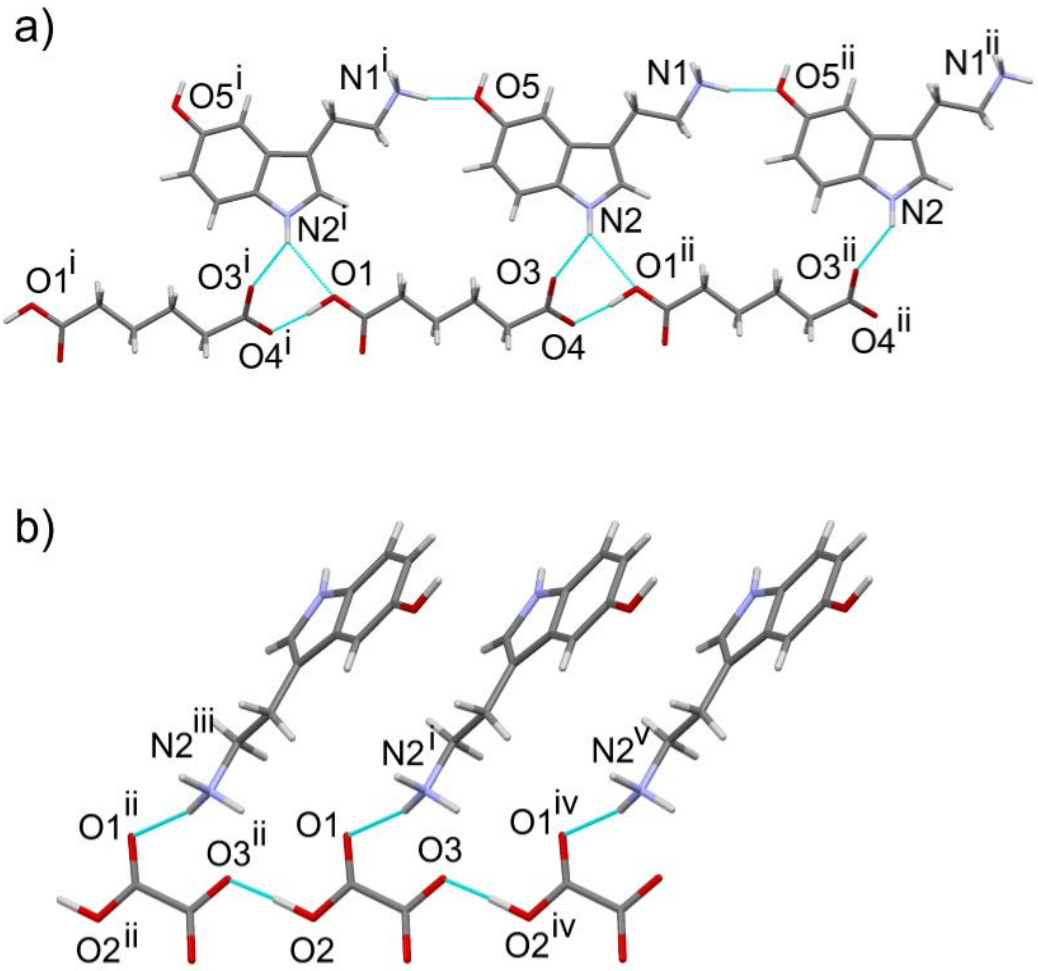


Рисунок 36. Цепочки молекул в (а) адипинате серотонина [коды симметрии: (i) x, y + 1, z; (ii) x, y - 1, z] и (б) оксалате серотонина [коды симметрии: (i) -x + 1, -y +2, -z + 1; (ii) x, y +1, z; (iii) -x +1, -y +3, -z + 1; (iv) x, y - 1, z; (v) -x +1, -y +1, -z + 1]

Анализ поверхности Хиршфельда для креатинин сульфата моногидрата серотонина стоит проводить с определенной осторожностью ввиду низкого качества структурных данных. Этот факт ярко проявляется на проекции в виде размытых областей в левой нижней и правой верхней частях. Тем не менее, некоторые выводы можно сделать. На долю C-C взаимодействий приходится только 2.8 % от общего количества межмолекулярных контактов, что говорит об отсутствии сильных π-π взаимодействий (Рис.37). Фактически, можно утверждать, что данный метод подтвердил малый вклад π-π взаимодействий в межмолекулярные взаимодействия всей структуры.

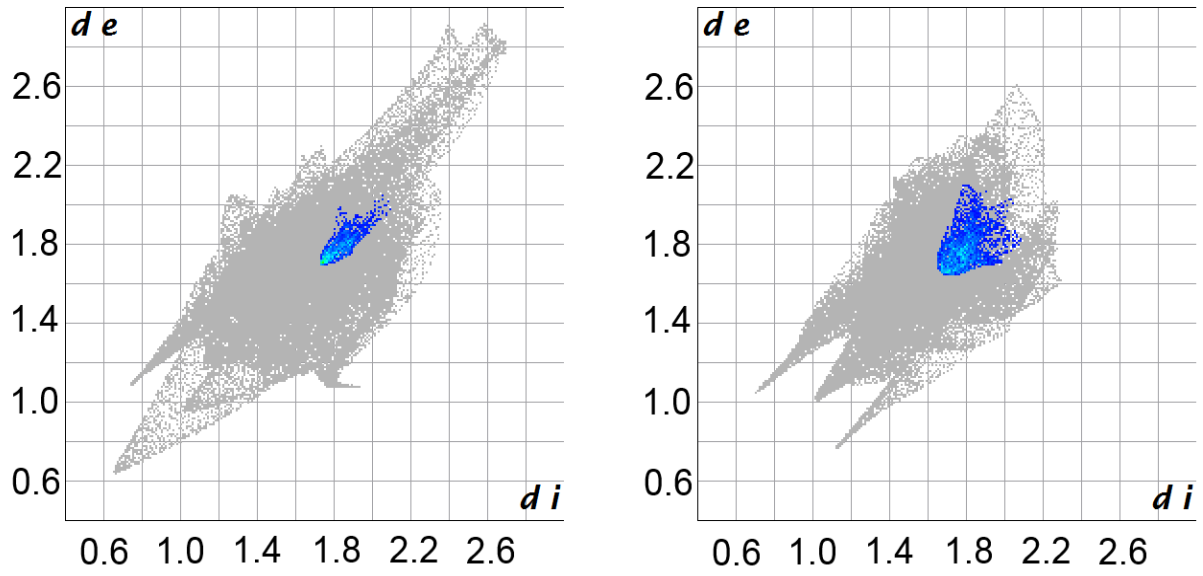


Рисунок 37. Проекции поверхностей Хиршфельда для молекулы серотонина в соединениях с креатинин сульфатом (слева) и пикратом (справа). Выделены только C - C контакты. Выделенная поверхность составляет 2.8% для серотонина в креатинин сульфате и 5.8 % в пикрате, соответственно.

Проекция поверхности Хиршфельда для пикрата серотонина свидетельствует о наличии большого числа доноров протонов для водородных связей. Это может быть объяснено наличием нитро-групп в структуре и соответствующими контактами между C-H группами индольного кольца и NO_2 группами пикриновой кислоты. Кроме того, данным методом подтверждено наличие близких C - C контактов (5.8%), способных к образованию стабилизирующих π-π взаимодействий.

Стоит также обратить внимание на то, что в кристаллах пикрата и креатинин сульфата присутствуют молекулы воды. Тем не менее, влияния на конформацию серотонина данных молекул обнаружено не было. Поэтому, влияние воды (присутствующей в кристаллах) на конформацию серотонина в данной работе подробно не обсуждается.

Плоские конформации серотонина в трех из четырех соединениях характеризуются также незначительными в данном контексте различиями (минимальные различия в значениях углов, а также другое положение -OH группы в адипинате серотонина), которые свойственны конкретному кристаллическому окружению. Эти различия были учтены на различных этапах анализа.

В результате было показано, что в известных многокомпонентных кристаллах серотонин принимает плоскую конформацию в отсутствие π-π стекинг взаимодействий и

изогнутую - при их наличии. Безусловно, статистически данная гипотеза не может быть подтверждена на сегодняшний день ввиду малого количества известных структур солей серотонина, но нет и ни одного аргумента опровергающего выдвинутую гипотезу. Учитывая вышесказанное, можно постулировать, что именно кристаллическое окружение определяет, в какой из конформаций окажется молекула серотонина. Таким образом, можно выдвинуть предположение о том, что конформацией серотонина в кристалле можно управлять посредством правильного выбора противоиона, в отличие от растворов, где используется модель предельно разбавленных растворов. Ранее высказывалось мнение, что биологическая активность молекул в биохимических взаимодействиях зависит от их конформаций. Это значит, что для экспериментатора открываются новые возможности по управлению биодоступностью и биоактивностью таких молекул, как серотонин.

В результате данной части работы было показано, что серотонин может принимать в твердом теле, как минимум, две различные конформации. В таком случае становится ещё более интересно ответить на вопрос "почему серотонин принимает только две конформации из статистически доступного множества?"

3.3.2. Конформационный анализ серотонина в различных фазах

Для ответа на вопрос, почему серотонин принимает лишь несколько различных конформаций в кристаллическом состоянии, мы построили и проанализировали поверхность потенциальной энергии (ППЭ) для молекулы серотонина в различных фазах. Для газовой фазы такая работа была проделана коллективом авторов в 2002 г [20]. Было отмечено, что в газовой фазе происходит стабилизация изогнутой конформации за счет взаимодействия положительно заряженной аминогруппы этиламинового фрагмента с π-системой индола. И все же, кристаллизация солей серотонина происходит не из газовой фазы, а из жидкой, точнее - из водных растворов. Нами была рассчитана поверхность потенциальной энергии серотонина в водной среде в зависимости от двух двугранных углов. Нумерация атомов и углов приведена на рисунке 38.

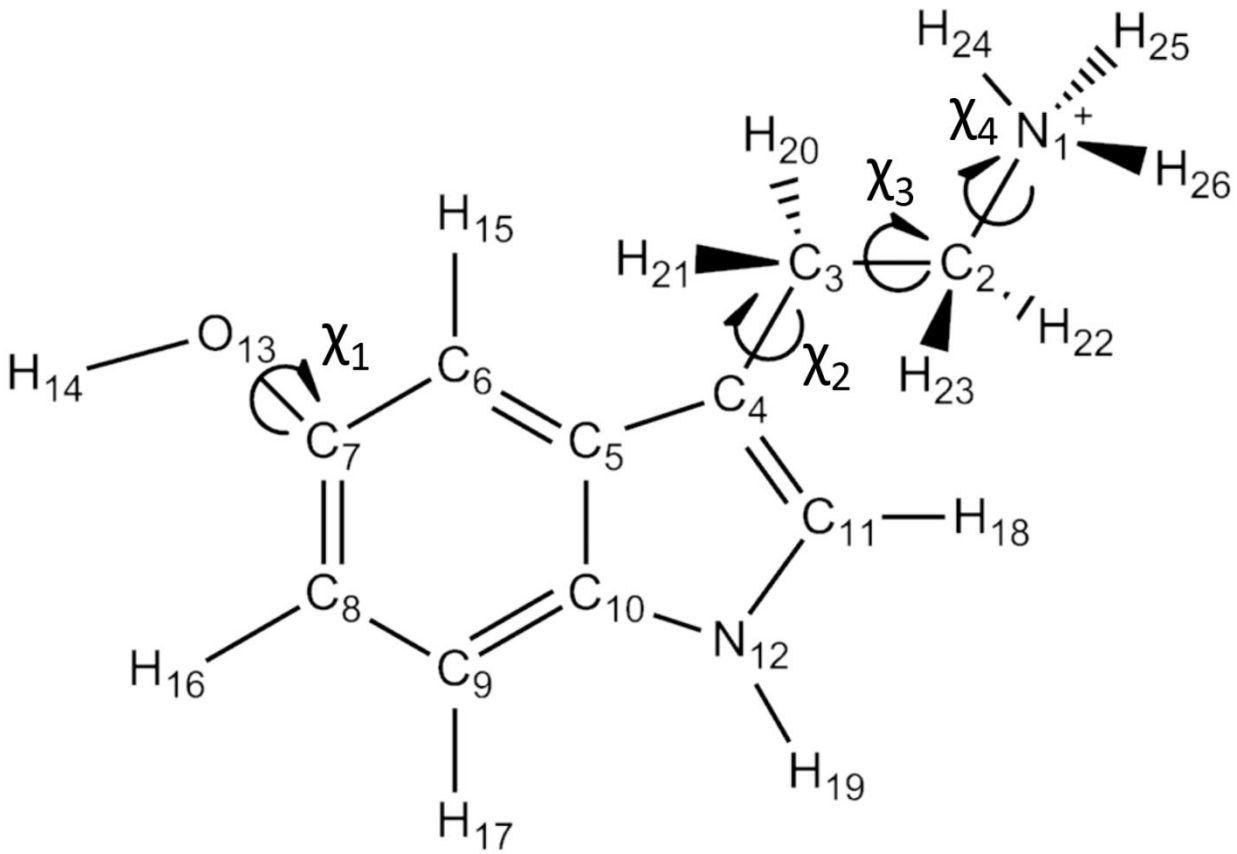


Рисунок 38. Структура протонированной молекулы серотонина при физиологическом значении pH (pH =7.2). Нумерация атомов и двугранных углов: χ_1 (H_{14} - O_{13} - C_7 - C_6), χ_2 (C_2 - C_3 - C_4 - C_5), χ_3 (N_1 - C_2 - C_3 - C_4), χ_4 (H_{24} - N_1 - C_2 - C_3)

Для ускорения расчетов были введены некоторые ограничения на подвижность молекулы - индольное кольцо было зафиксировано после первой оптимизации и $\chi_1 = 180^o$. Это привело к образованию складок на ППЭ, которые лежат вне минимумов или точек переходного состояния, то есть не искажают интересные для этого исследования области. На ППЭ хорошо видно несколько минимумов и переходные состояния (Рис. 39).

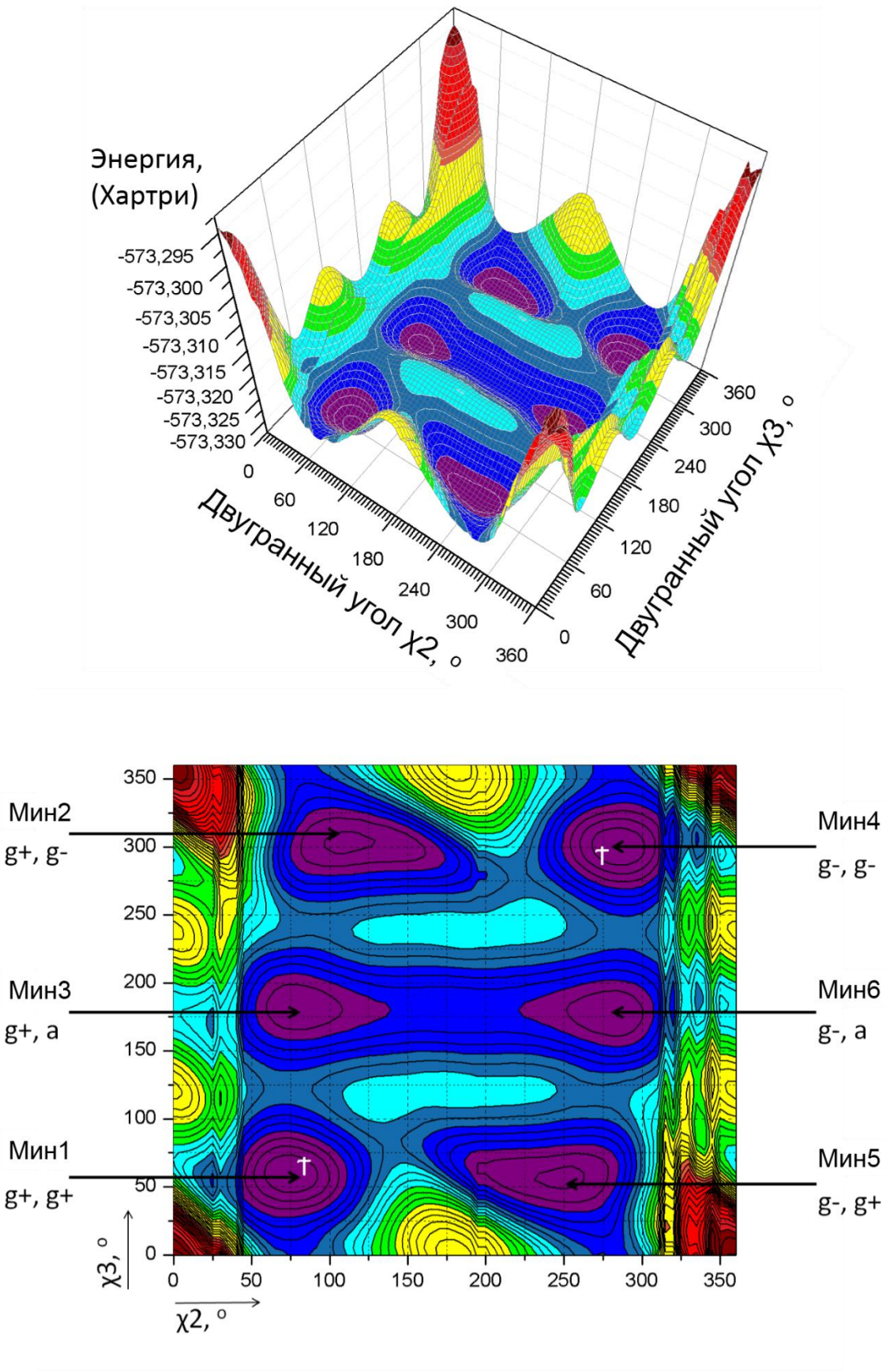


Рисунок 39. Поверхность потенциальной энергии (ППЭ) для χ_1 = 180°, E = $f(\chi_2, \chi_3)$ (сверху) и ее проекция (снизу). Глобальный минимум для χ_1 = 180° отмечен символом †.

Было обнаружено шесть минимумов (4 локальных, 2 глобальных). Более корректно, можно сказать, что ППЭ молекулы обладает тремя минимумами, так как другие три минимума соответствуют стереоизомеру серотонина (Рис. 40).

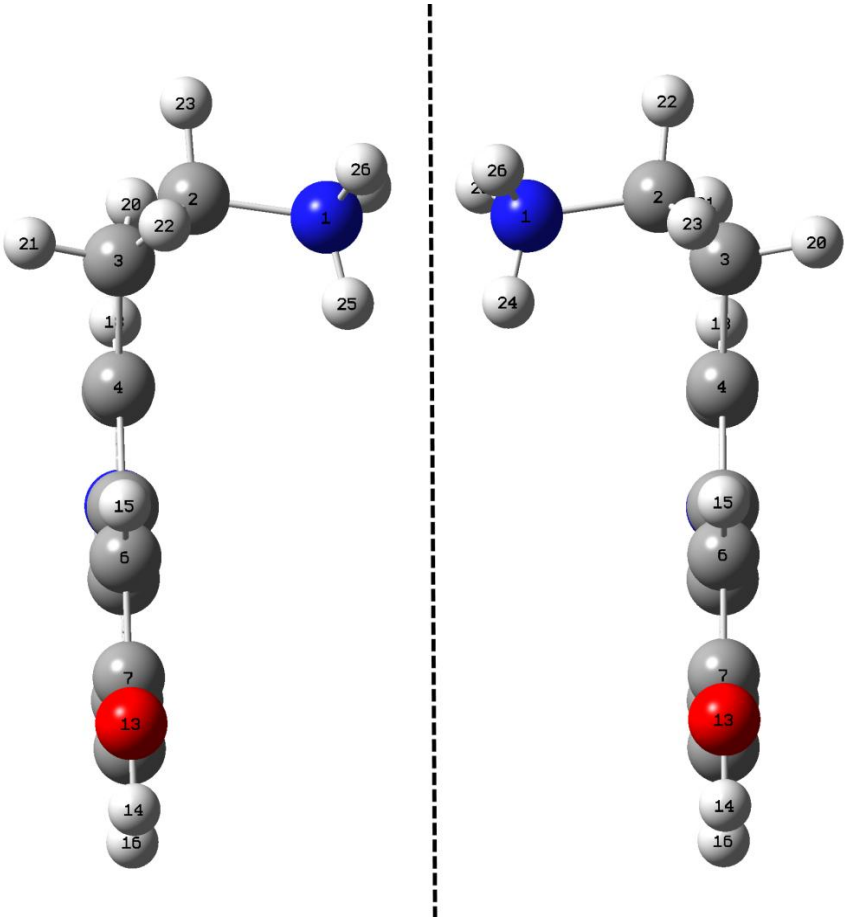


Рисунок 40. Энергетически эквивалентные для расчета конформации 1 (χ_1 = - 45° , χ_3 = - 45°) и 2 (χ_1 = 45° , χ_3 = 45°). Молекулы изображены вдоль C_{11} - C_4 связи. Водородные пары H_{20} и H_{21}, как и H_{22} и H_{23} эквивалентны, NH_3^+-свободно вращающийся ротор.

Конформации, соответствующие минимумам, представлены на рисунке 41.

Аналогичная ППЭ была построена и для развернутой в другую сторону гидроксильной группы (χ_1 = 0°). Она практически полностью совпадает с представленной выше (Рис.П3).

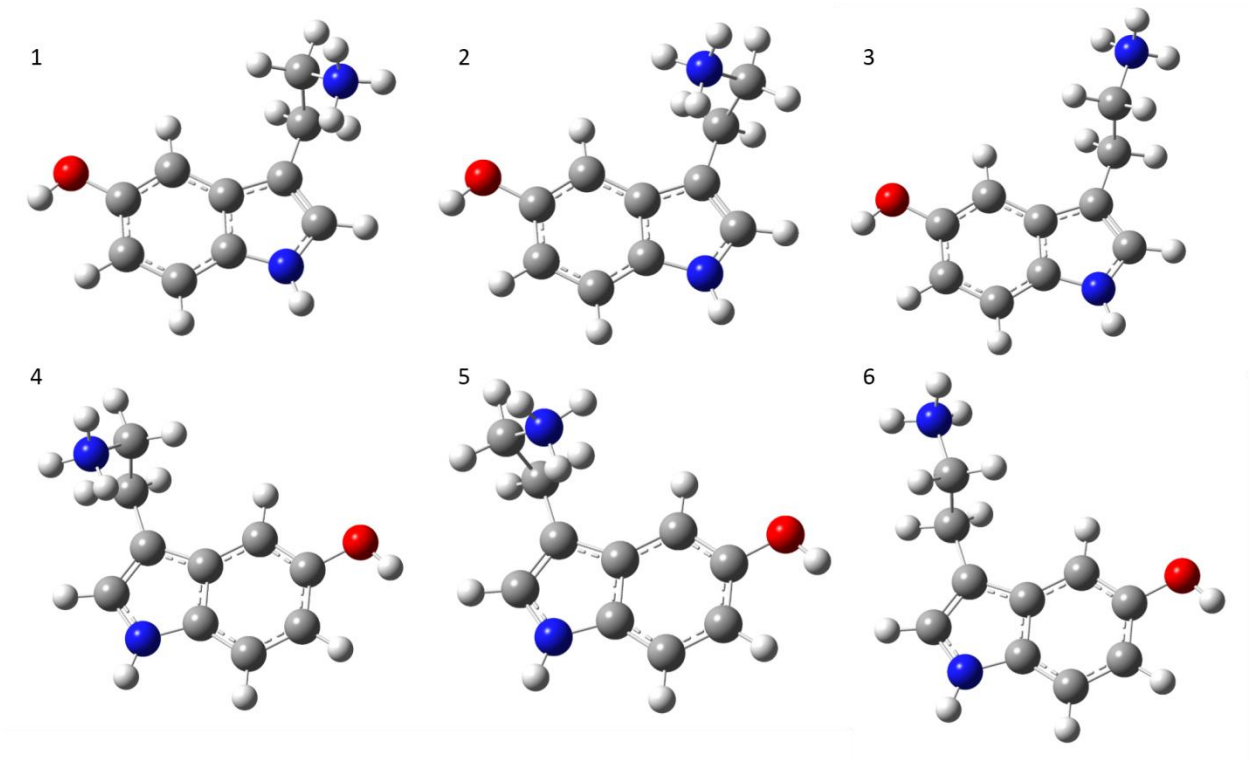


Рисунок 41. Структуры шести наиболее стабильных конформаций серотонина (1) Мин1, (2) Мин2, (3) Мин3, (4) Мин4, (5) Мин5, (6) Мин6 (Min6 (g+,g+; g+,g-; g+,a; g-,g-; g-,g+; g-,a; соответственно, в терминах гош/анти конформаций)

Детальный анализ ППЭ показал, что минимум 1 (эквивалентный минимум 4) и минимум 3 (эквивалентный минимум 6) сходятся в одну точку, в то время как минимум 2 (эквивалентный минимум 5) сходятся к двум точкам с различием в конформации в 4° ($\chi2=4^{o}$) и соответствующим различием в энергии в 0.02 кДж/моль. Здесь и далее мы будем считать минимум 2 (эквивалентный минимум 5) как одну точку с наименьшей энергией. Все конформации молекул и их энергии, соответствующие минимумам, показаны в таблице 7.

Таблица 7. Оптимизированные структуры серотонина в водном растворе, полученные используя B3LYP/6-31G(d,p) расчет, и их относительные энергии в сравнении с глобальным минимумом

Min#	Конформер			Оптимизированная геометрия			Энергия /Хартри	**Относительная энергия/ кДж/моль**
	χ1	χ2	χ3	χ1	χ2 (D1234)	χ3 (D2345)		
Мин1	anti	g+	g+	179.7	75.7	60.4	-573.50982	**0.90**
Мин2	anti	g+	g-	178.8	102.9	-56.7	-573.50803	**5.59**

Мин3	anti	g+	anti	179.4	77.8	-178.3	-573.50769	**6.50**
Мин4	anti	g-	g-	-179.9	-73.9	-58.3	-573.50988	**0.74**
Мин5	anti	g-	g+	-179.1	-106.9	56.0	-573.50806	**5.52**
Мин6	anti	g-	anti	-179.7	-75.6	179.1	-573.50766	**6.58**
Мин1*	syn	g+	g+	0.1	74.5	58.4	-573.51017	**0.00**
Мин2*	syn	g+	g-	0.2	107.4	-55.9	-573.50834	**4.79**
Мин3*	syn	g+	anti	0.2	80.9	-178.1	-573.50790	**5.95**
Мин4*	syn	g-	g-	-0.1	-74.5	-58.4	-573.51017	**0.00**

Для оценки энергетических барьеров и поиска соответствующих минимумов положения гидроксильной группы, был проведен расчет энергии молекулы серотонина в зависимости от угла χ_1 (Рис. 42). Наиболее выгодным является положение $\chi4=0^o$, в то время как $\chi4=180^o$ менее выгодно всего на 1 кДж/моль. Энергетический барьер в 14 кДж/моль свидетельствует о том, что данный угол может достаточно свободно изменяться в растворе при комнатной температуре. Кроме того, это показывает, что ППЭ не изменяется значительно при изменении данного угла на 180°.

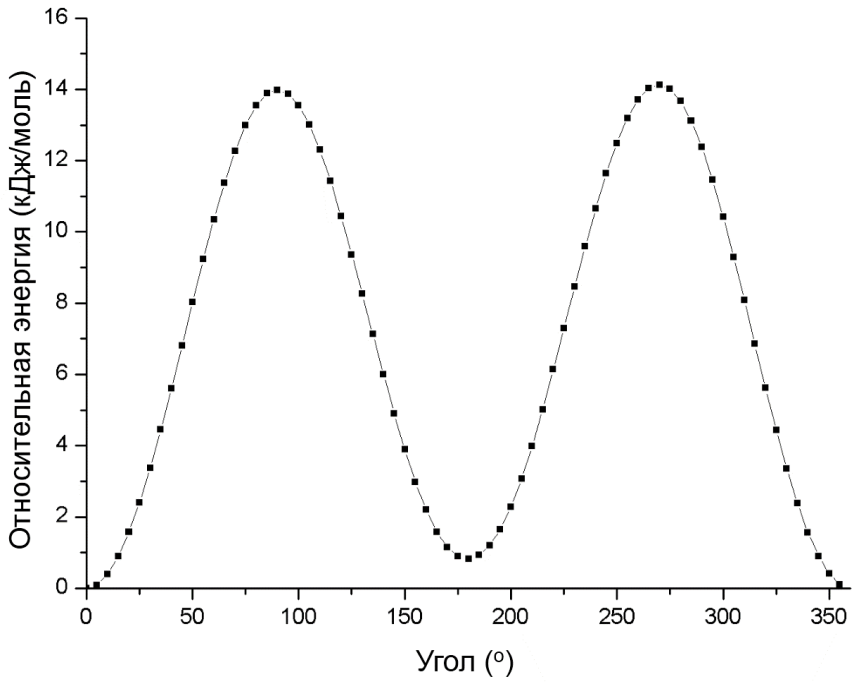


Рисунок 42. Зависимость относительной энергии протонированной молекулы серотонина в зависимости от угла вращения -OH группы вокруг C - O связи (χ_1) с шагом 5° для конформации, соответствующей Мин1. Наиболее выгодные углы 0° и 180°.

Чтобы убедиться, что локальные минимумы не зависят от выбора функционала или базисного набора, в данной работе были использованы их различные комбинации. Результаты представлены в таблице 8. Среднее отклонение составило всего 4.6^{o}, максимальное - 9°. Таким образом было показано, что минимумы не зависят от выбранного функционала или базисного набора, т.е. являются достоверными.

Таблица 8. Оптимизированные минимумы серотонина с использованием различных функционалов и базисных наборов

Min#	B3LYP/6-31G(d,p)		B3LYP/6-31+G(d,p)		MP2/6-31G(d)		M062X/6-311+G(d,p)		**Максимальное изменение углов $\chi_{макс}$ - $\chi_{мин.}$**	
χ	χ^2	χ^3	χ^2	χ^3	χ^2	χ	χ^2	χ^3	**χ^2**	**χ^3**
Мин1	75.7	60.4	76.2	60.8	72.1	59.4	69.3	57.1	**6.4**	**3.7**
Мин2	102.9	-56.7	106.1	-57.4	97.1	-57.6	99.7	-54.3	**9.0**	**3.3**
Мин3	77.8	181.7	78.7	181.8	74.9	181.7	75.4	183.2	**3.8**	**1.5**

Кроме расчетов минимальных по энергии конформаций молекулы, был проведен расчет переходных состояний (таблица 9.). Для получения относительных энергий за ноль была взята меньшая энергия конформации одного из двух ближайших локальных минимиумов.

Таблица 9. Двугранные углы и относительные энергии переходных структур (ПС), соединяющих минимумы. Энергии получены относительно ближайшего минимума с меньшей энергией.

ПС#	Ближайший минимум с меньшей энергией	Ближайший минимум с большей энергией	χ_2	χ_3	Энергия переходного состояния/ Хартри	Энергия соответствующего минимума/ Хартри	Относительная энергия/ кДж/моль
ПС12	Min1	Min2	77.01	-1.09	-573.50328	-573.50982	**17.16**
ПС13	Min1	Min3	74.52	122.59	-573.50199	-573.50982	**20.56**
ПС15	Min1	Min5	138.97	79.48	-573.50142	-573.50982	**22.05**
ПС23	Min2	Min3	90.05	-116.69	-573.50141	-573.50803	**17.38**
ПС36	Min3	Min6	154.54	-179.71	-573.50536	-573.50769	**6.09**

ПС42	Min4	Min2	-142.36	-79.65	-573.50143	-573.50988	**22.18**
ПС45	Min4	Min5	-77.37	0.76	-573.50329	-573.50988	**17.73**
ПС46	Min4	Min6	-71.85	-122.55	-573.50197	-573.50988	**20.77**
ПС56	Min5	Min6	-95.72	118.66	-573.50131	-573.50806	**17.73**

Используя данные переходные состояния, могут быть соединены любые два минимума (Рис.43). Несмотря на возможность перехода через другие конформации, представленные в таблице являются наиболее вероятными, так как обладают минимальной энергией. Некоторые другие (например, $\chi_2 = \chi_3 = 0^o$) не могут быть реальными переходными состояниями, так как являются энергетически невыгодными согласно ППЭ.

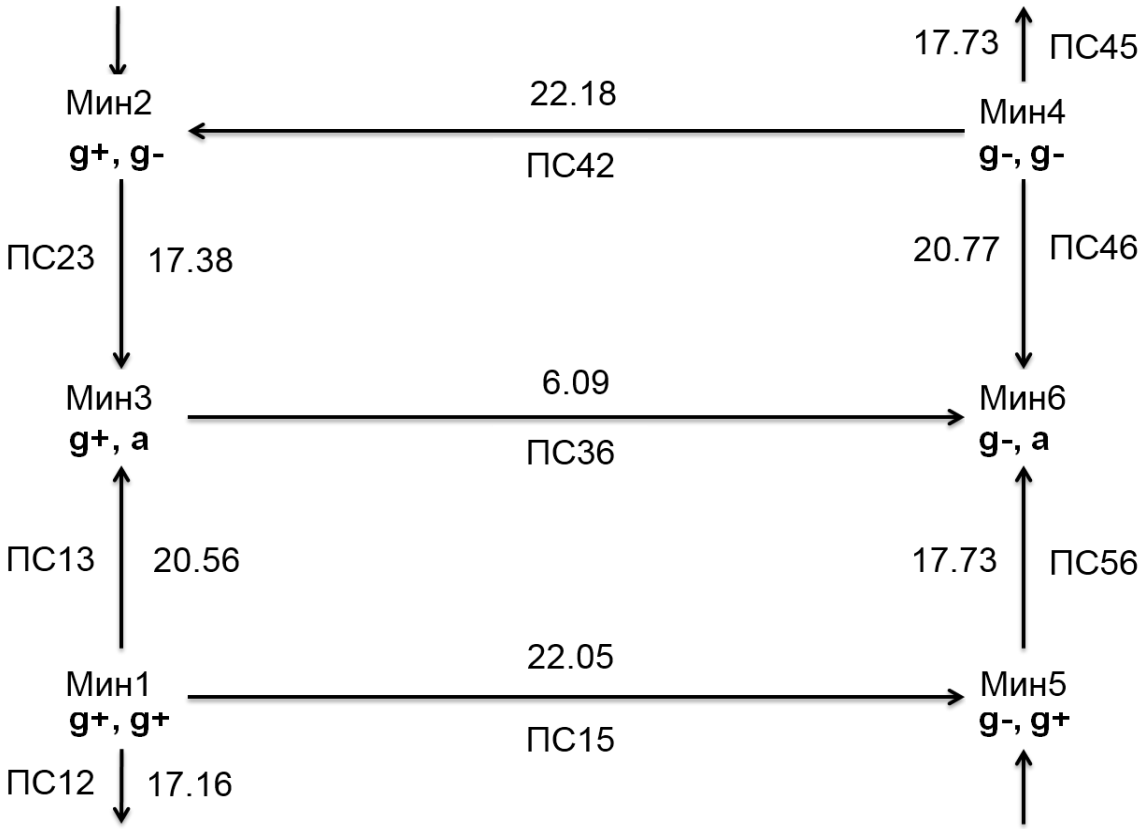


Рисунок 43. Схема, показывающая переходные состояния между минимумами. Стрелки показывают направление расчета для поиска переходных состояний, путём соединения начального и конечного минимумов. Энергии приведены в кДж/моль.

3.3.3. Сравнение конформаций серотонина в водной и газообразной среде

Сравнивая ППЭ для серотонина в газовой и жидкой фазе, можно заметить их общее сходство, а также одинаковое количество локальных минимумов и совпадение некоторых из них (Рис. 44).

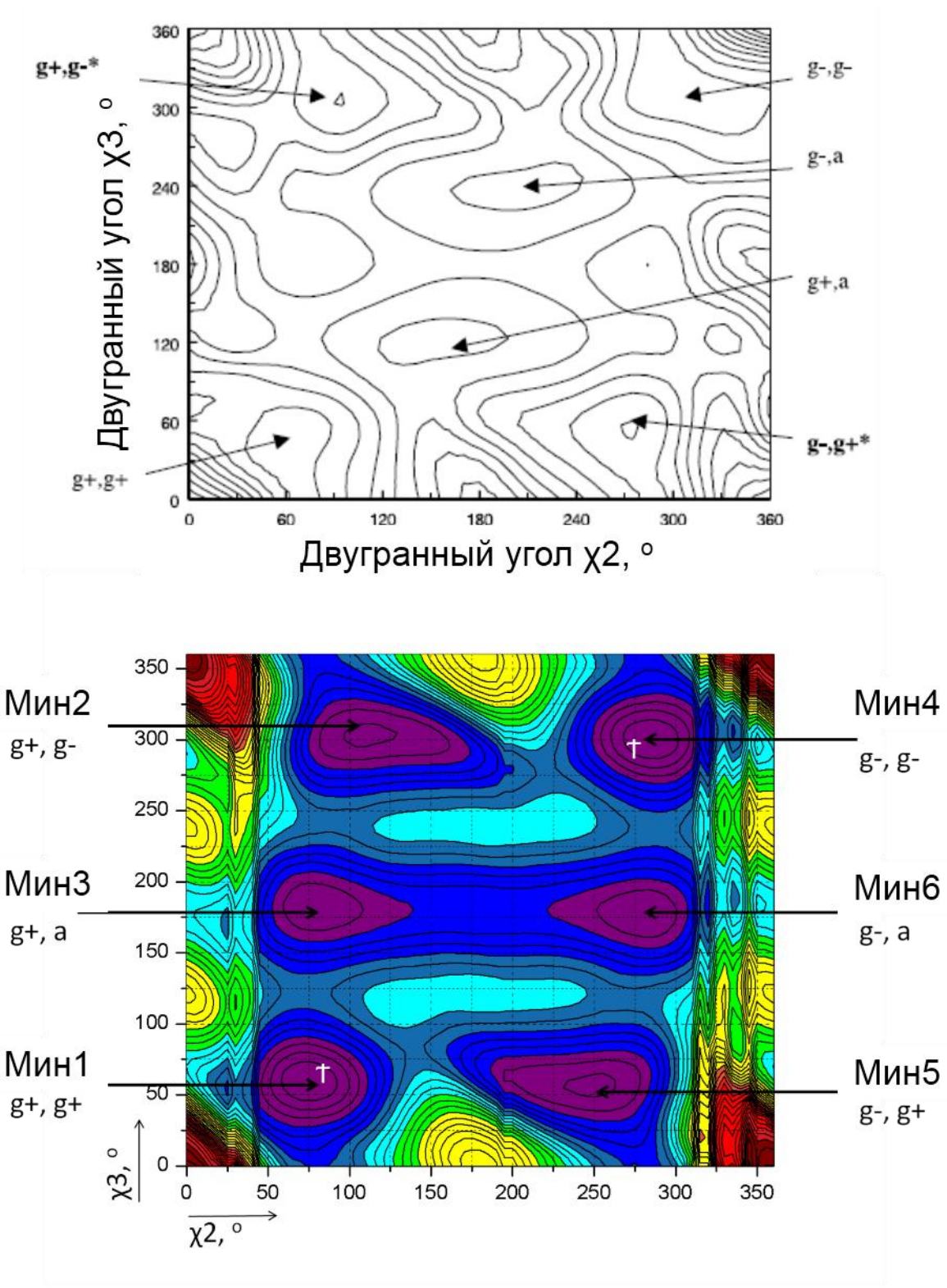


Рисунок 44. ППЭ для протонированного серотонина в газовой (сверху) и водной (снизу) среде

Различие в положениях минимума 1 составляет 4° и 7.5° для χ2 и χ3, соответственно, и 16.5° и 4.4° для минимума 2. Такие изменения можно считать малозначимыми, особенно учитывая двойной минимум 2. Ситуация с минимумами 3 и 6

является более сложной. На ППЭ хорошо видно серьезное смещение этих минимумов. Соединяющая их линия также проходит вдоль оси χ2, в то время как для газовой фазы она шла вдоль оси χ3. Кроме того, было обнаружено перераспределение энергий минимумов ППЭ. В газовой фазе минимум 3 был от 21 до 33 кДж/моль менее выгоден в сравнении с минимумом 1. В жидкой фазе это различие существенно уменьшается и составляет только 6 кДж/моль. Более того, глобальным минимумом в газовой фазе является минимум 2, в то время как в воде - минимум 1. Изменения в ППЭ обусловлены, прежде всего, добавлением в модель растворителя, а именно - его влиянием на взаимодействие протонированной аминогруппы с π-системой индола. Такое взаимодействие значительно ослабляется, что приводит к получению более выгодного минимума 3 в сравнении с газовой фазой. Кроме того, уменьшается относительная энергия переходных состояний. Это также объясняется уменьшением взаимодействия этиламинового фрагмента молекулы и индольного кольца, так как именно это взаимодействие необходимо преодолеть для перехода из одного минимума в другой. Таким образом, было показано, что даже простой модели растворителя достаточно для описания поведения катиона серотонина в водном растворе. Также можно сделать вывод о том, что результаты исследования газовой фазы нежелательно применять для конформационного анализа в твердом теле, если кристаллизация проводилась из раствора.

3.3.4. Сравнение серотонина в воде и кристаллическом окружении

Другой поставленной задачей являлся расчёт энергии межмолекулярных взаимодействий в солях серотонина, то есть расчёт энергии решетки данных кристаллов. Значения энергии решетки пикрата серотонина и адипината серотонина составили -716.9 кДж/моль и -741.7 кДж/моль, соответственно. Интересным фактом является то, что, несмотря на различие в энергиях межмолекулярных и внутримолекулярных (конформационных) взаимодействий, конформации серотонина в кристаллическом состоянии близки к конформациям с минимальной энергией в растворе. Например, конформация серотонина в пикрате соответствует положению минимума 4 на ППЭ в водной среде (Табл. 10), а плоская конформация располагается между минимумами 3 и 6 и всего на 6 кДж/моль менее выгодна, чем минимум 3.

Таблица 10. Геометрические параметры молекулы серотонина в различных солях и соответствующие ближайшие локальные минимумы

Соль серотонина	Конформер	χ_1	χ_2	χ_3	Ближайший минимум
Адипинат	anti, anti	4.0	178.7	177.2	Min3
Креатинин сульфат моногидрат	anti, anti	180	166.7	172.6	Min3
Оксалат	anti, anti	174.2	171.7	179.7	Min3
Пикрата моногидрат	g-, g-	161.1	-67.5	-66.6	Min4

Таким образом, можно говорить о том, что энергетически конформации серотонина в твердом теле находятся очень близко к минимумам ППЭ для жидкой фазы, откуда происходит кристаллизация.

3.3.5. Взаимосвязь конформации серотонина в растворе и кристаллах

В этой части работы было показано, что энергии конформационных переходов на 1-2 порядка меньше энергий межмолекулярных взаимодействий. Тем не менее, исходя из выше описанных и литературных данных, было бы очень грубым приближением, а иногда может быть совсем некорректно, считать, что за итоговую конформацию отвечают исключительно межмолекулярные взаимодействия. Исходя из накопленного опыта, можно предположить, что конформация молекулы в растворе может играть большую роль в образовании зародыша, а, как следствие, и всего кристалла. Следуя наиболее известной теории кристаллизации, начальные кластеры не являются кристаллическими, а значит, конформация в растворе является очень важной именно в момент образования такого кластера [112]. Межмолекулярные взаимодействия корректируют исходную геометрию молекулы в растворе для образования эффективных межмолекулярных связей. Таким образом, можно говорить о компромисе между растворной конформацией и конформацией, оптимальной для межмолекулярных взаимодействий в кристалле. Кроме того, необходимо понимать, что кристаллизация является быстрым, но последовательным процессом, а значит, некоторые конформации (в случае серотонина $\chi_2 = \chi_3 = 0^o$ с относительной энергией более 100 кДж/моль) не могут быть достигнуты даже при использовании любых противоионов. Таким образом, для серотонина стоит ожидать еще одну принципиально отличающуюся конформацию, близкую к минимуму 2 в кристаллических структурах. Также можно говорить о том, что чем более изогнута ППЭ, тем больше различных конформаций стоит ожидать в кристаллическом теле. Такой

подход может объяснить многие факты, не укладывающиеся в современные представления.

Таким образом, на примере серотонина было изучение влияние внутримолекулярных и межмолекулярных взаимодействий в различных фазах на внутреннее строение кристаллов. Было установлено, что ввиду особенностей ППЭ серотонин принимает лишь несколько (на сегодняшний день две) принципиально различных конформаций в кристалле, а результаты исследования газовой фазы стоит переносить крайне осторожно на кристаллические объекты, если кристаллизация проводилась из раствора.

Результаты, полученные для системы солей серотонина, явно указывают на то, что среда, из которой происходит кристаллизация, существенно влияет на конформацию молекулы, что, в свою очередь, взаимосвязано с итоговой кристаллической структурой. Таким образом, рассматривая структурные особенности какого-либо кристалла, необходимо учитывать влияние среды кристаллизации, а смена растворителя или метода получения может принципиально изменить итоговую внутреннюю структуру кристалла.

Обобщая всю проделанную работу, можно сказать, что конформационные изменения молекул и межмолекулярные взаимодействия имеют взаимное влияние при образовании кристаллических структур. Конформационные особенности молекул нельзя игнорировать при прогнозировании новых структур, а также при выборе методов получения новых форм известных веществ. Более того, взаимное влияние кристаллической структуры и конформации молекул является ключевым фактором при предсказании и объяснении причин фазовых переходов, как при нормальных, так и при экстремальных условиях.

Выводы

1. Получена новая метастабильная полиморфная модификация метацетамола (II), формирующаяся из расплава, принципиально отличающаяся сеткой водородных связей и конформацией молекулы от известной модификации.

2. Определено, что вторая форма метацетамола переходит в первую при контакте с парами воды, что объясняется новыми межмолекулярными взаимодействиями метацетамол - вода, обуславливающими перестройку системы, или перекристаллизацией, начинающейся с поверхности [196].

3. Рассчитаны энергии парных межмолекулярных взаимодействий и энергии кристаллических решеток трех форм толазамида. Анализ межмолекулярных взаимодействий несколькими методами помог объяснить феномен изоэнергетического полиморфизма для принципиально разных кристаллических структур полиморфных модификаций толазамида.

4. Разработана модель для изучения фазовых переходов в L-серине, используя инструменты квантово-химических расчетов, заключающаяся в моделировании структур при давлениях вне интервала их структурной устойчивости и селективном анализе водородных связей как функции энергии от расстояния донор - акцептор.

5. Промоделированы фазовые переходы полиморфных модификаций L-серина на макроскопическом и микроскопическом уровне:

- фазовый переход I →II обусловлен меньшим объемом фазы L-серин II в сравнении с фазой L-серин I;
- фазовый переход I →II связан с перенапряжением одной из водородных O-H...O связей (№ 5 в данной работе и литературе);
- фазовый переход II →III сопровождается упрочнением множественных межмолекулярных контактов, а также уменьшением объема системы.

6. Поверхность потенциальной энергии как функция от двух двугранных углов протонированной молекулы серотонина в воде существенно отличается от поверхности потенциальной энергии в газовой фазе.

7. Обнаружено влияние конформации протонированной молекулы серотонина на кристаллическую структуру солей серотонина (в том числе одну новую - адипинат серотонина), где водородные связи в отсутствие стекинг взаимдействий стабилизируют плоскую конформацию серотонина.

Заключение

Представленные в работе результаты непосредственно связаны с проблемой влияния внутримолекулярных и межмолекулярных взаимодействий на итоговую кристаллическую структуру системы. В работе рассмотрены важнейшие примеры солей биологически активных веществ на примере серотонина, а также вопросы полиморфизма, которому уделяется большое внимание в последние годы.

За время написания данной работы было опубликовано несколько независимых исследований, связанных с темой и объектами исследований. Тем не менее, подходы и выводы в данном исследовании являются оригинальными и во многом уникальными. Эти результаты были апробированы в публикациях в рецензируемых международных журналах и в ходе выступлений на российских и международных конференциях; а автор был удостоен нескольких премий по темам, связанным с данной работой.

Данная работа является оригинальным трудом, несмотря на широкое использование литературных данных в различных частях исследования. Автором были использованы как экспериментальные, так и расчетные техники для поиска ответов на вопросы взаимосвязи итоговой кристаллической структуры с конформацией молекул. Большая часть экспериментов и расчетов была проведена автором самостоятельно, что не ограничило возможность проведения совместных исследований по нескольким направлениям работы с ведущими зарубежными научными группами.

Стоит заметить, что для подтверждения некоторых идей необходим много больший объем экспериментальных данных, а также разработка и использование новых программ и расчетных методов. Это позволит углубить выводы данной работы, детальнее разобраться в процессах, свойственных всем молекулярным кристаллам органических веществ.

Благодарности

Автор работы выражает благодарность своему научному руководителю д.х.н. проф. Болдыревой Е.В. за мудрое руководство и предоставление большой свободы при постановке целей, выборе методов, а также за помощь в анализе полученных данных и за предоставленные возможности учиться у специалистов по расчетным методам как в России (профессор М.В. Венер, профессор В.Г. Цирельсон), так и за ее пределами (профессор Е. Старе, Словения; П.Костер, К.Мориссон, Великобритания), которым автор также благодарен.

Автор также признателен всему коллективу НОЦ "Молекулярный дизайн и экологически безопасные технологии" за помощь в изучении экспериментальных методов РСА, РФА, ТА, ИКС, КРС. Наибольшую помощь оказали к.х.н. Туманов Н.А, к.х.н. Захаров Б.А., к.х.н. Лосев Е.А., к.х.н. Дребущак Т.Н., к.х.н. Дребущак В.А., Ачкасов А.Ф. Отдельно хотелось бы поблагодарить Ачкасова А.Ф. и Ачкасову Е.Ф. за обеспечение ресурсов для полноценной работы как с приборами, так и с документами. Автор также выражает благодарность Архипову С.Г. за совместную увлекательную работу по ряду тем, часть которых вошла в данную диссертацию. Автор благодарит всех коллег как в НГУ, так и в ИХТТМ СО РАН и университете Эдинбурга (Л. МакГрегор, П. Костер, С.Дэй, К.Р. Пулхэм и др.) за помощь в проведении экспериментальной работы. Автор благодарит Ачкасову Е.Ф. и Полякову А.П. за помощь в оформлении работы.

Отдельную благодарность автор выражает членам своей семьи: маме - Савчук В.В., папе - Рычкову А.Н., брату - Рычкову Д.А., за поддержку в течение работы над данной диссертацией. Отдельная благодарность выражается моей девушке Юдкиной А.В. за поддержку при написании диссертации и непоколебимую веру в проводимую работу.

Кроме того, хотелось бы поблагодарить друзей, которые поддерживали меня на протяжении всей научной деятельности в аспирантуре.

Список литературы

1. Van de, Streek J. Validation of experimental molecular crystal structures with dispersion-corrected density functional theory calculations/ Streek J.Van de, M.A. Neumann // Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Sci. Intern. Union of Crystal. - 2010. - V. 66, № 5. - P. 544–558.
2. Van de, Streek J. Validation of molecular crystal structures from powder diffraction data with dispersion-corrected density functional theory (DFT-D) / Streek J. Van de, M. A.Neumann // Acta Crystallogr. Sect. B. Struct. Sci. Cryst. Eng. Mater. Intern. Union of Crystal. - 2014. - V. 70, № 6. - P. 1020–1032.
3. Significant progress in predicting the crystal structures of small organic molecules - a report on the fourth blind test / G. M. Day, T. G. Cooper, A. J. Cruz-Cabeza, K. E. Hejczyk, H. L. Ammon // Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Sci. Intern. Union of Crystal. - 2009. - V. 65, № 2. - P. 107–125.
4. Towards crystal structure prediction of complex organic compounds--a report on the fifth blind test / D.A.Bardwell, C.S. Adjiman, Y.A. Arnautova, E. Bartashevich [et al] // Acta Crystallogr. B. Intern. Union of Crystal.- 2011. -V. 67, № 6. - P. 535-551.
5. Hansen, L.K. N -(3-Hydroxyphenyl)acetamide / Hansen, L.K., Perlovich G.L., A. Bauer-Brandl // Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online. - 2006. -V. 62, № 9. - P. o3627–o3628.
6. In Situ Characterization of Polymorphic Forms- The potential of Raman techniques / M. Szelagiewicz, C. Marcolli, S. Cianferani, A. P. Hard, A. Vit, A. Burkhard [et al] // J. Therm. Anal. Calorim. - 1999. - V. 57, № 1. - P. 23–43.
7. IR spectra of paracetamol and phenacetin. 1. Theoretical and experimental studies / E. B. Burgina, V. P. Baltakhinov, E. V. Boldyreva, T. P. Shakhtschneider // J. Struct. Chem.- 2004. -V. 45, № 1. - P. 64–73.
8. DSC and adiabatic calorimetry study of the polymorphs of paracetamol: An old problem revisited / E.V. Boldyreva, V.A Drebushchak, I.E. Paukov, Y.A.Kovalevskaya, et al // J. Therm. Anal. Calorim. - 2004. - V. 77.- P. 607-623.
9. Polymorphism in Paracetamol: Evidence of Additional Forms IV and V at High Pressure. / S.J. Smith, M.M. Bishop, J. M. Montgomery, T. P. Hamilton [et al] // J. Phys. Chem. A. - 2014. - V. 118, № 31. - P. 6068–6077.

10. Polymorphism of Paracetamol: A New Understanding of Molecular Flexibility through Local Methyl Dynamics / N. Tsapatsaris, B.A. Kolesov, J. Fischer, E.V.Boldyreva, L. Daemen L, J. Eckert, et al. // Mol Pharm. - 2014. - V.11, N3. - P.1032−41.
11. Capes, J.S. Contact line crystallization to obtain metastable polymorphs / J.S. Capes, R.E.Cameron // Cryst. Growth Des. - 2007.- V. 7.- P. 108–112.
12. 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, № 1-3. - P. 169–172.
13. 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.Seryatkin, T.N. Drebushchak, H.Ahsbahs, et al. // Chem. Phys. Lett. - 2006. - V. 429, № 4-6. - P. 474–478.
14. A study of the high-pressure polymorphs of L-serine using ab initio structures and PIXEL calculations / Peter A. Wood, Duncan Francis, William G. Marshall, Stephen A. Moggach, Simon Parsons // CrystEngComm. - 2008. - V. 10, № 9. - P. 1154-1166.
15. Moggach, S.A. High-pressure neutron diffraction study of L-serine-I and L-serine-II, and the structure of L-serine-III at 8.1 GPa / S.A. Moggach, W.G. Marshall, S.Parsons // Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Sci. Intern. Union of Cryst. - 2006. -V. 62, № 5. - P. 815–825.
16. High-pressure polymorphism in L-serine monohydrate: identification of driving forces in high pressure phase transitions and possible implications for pressure-induced protein denaturation / R.D.L. Johnstone, D.J Francis, A.R. Lennie, W.G. Marshall, S. Parsons // CrystEngComm. - 2008. - V. 10, № 12. - P. 1758-1769.
17. Thewalt, U. The crystal and molecular structure of serotonin picrate monohydrate / U.Thewalt, C.E.Bugg // Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Crystallogr. Cryst. Chem. Intern. Union of Crystal. - 1972. -V. 28, № 1. - P. 82–92.
18. Karle, I.L. The crystal and molecular structure of the serotonin–creatinine sulphate complex / I.L.Karle, K.S.Dragonette, S. A. Brenner // Acta Crystallogr. Intern. Union of Crystallogr. -1965. - V. 19, № 5. - P. 713–716.
19. The Crystal Structure of Serotonin Hydrogen Oxalate / A. Aniy , L.Mester, .B. Klewe, S. Furberg, V. Kaewchansilp [et al] // Acta Chem. Scand. A. - 1978. - V. 32, № 3. - P. 267–270.
20. Density functional molecular computations on protonated serotonin in the gas phase and various solvent media / L.F. Pisterzi, D.R.P Almeida, G. A. Chass, L.L. Torday / Chem. Phys. Lett. - 2002. - V. 365, № 5-6. - P. 542–551.

21. Conformational dependence of serotonin theoretical pKa prediction / J. Pratuangdejkul, W. Nosoongnoen, G.-A.Guérin, S. Loric, M. Conti // Chem. Phys. Lett. - 2006. - V. 420, № 4-6. - P. 538–544.
22. Cox, E.G. The Crystal Structure of Benzene at -3°Formula C / E.G. Cox, D.W.J.Cruickshank, J.A.S. Smith // Proc. R. Soc. A Math. Phys. Eng. Sci., 1958. -V. 247. - P. 1–21.
23. Ward, S. 750,000 Structures and Counting… // CCDC. 2014. URL: http://www.ccdc.cam.ac.uk/Community/Blog/pages/BlogPost.aspx?bpid=45.
24. Китайгородский, А. И. Молекулярные кристаллы. - М.: Наука, 1971. - 424 с.
25. Китайгородский, А.И. Смешанные кристаллы. - М.: Наука, 1983. - 280 р.
26. Китайгородский, А. И. Строение органического вещества. Данные структурных исследований 1929—1970 / А.И. Китайгородский, П.М. Зоркий, В.К. Вельский. - М., 1980. - 648 с.
27. Зоркий, П.М. Симметрия молекул и кристаллических структур. - М.: Изд-во МГУ, 1986.-232 с.
28. Polymorphism of glycine: thermodynamic aspects. 1. Relative stability of the polymorphs / E.V.Boldyreva, V.A. Drebushchak, T.N. Drebushchak, I.E. Paukov , et al // J. Therm. Anal. Calorim. (Pharma Issue). - 2003. - V. 73.- P. 409–418.
29. Polymorphism of glycine: thermodynamic aspects. 2. Polymorphic transformations /E.V.Boldyreva, V.A. Drebushchak, T.N. Drebushchak, I.E. Paukov , et al // J. Therm. Anal. Calorim.(Pharma Issue). - 2003. - V. 73. - P. 419–428.
30. Srinivasan, K. Crystal growth of α and γ glycine polymorphs and their polymorphic phase transformations / K. Srinivasan // J. Cryst. Growth. - 2008. - V. 311, № 1. - P. 156-162.
31. 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. - P. 699–715.
32. Effect of High Pressure on the Crystal Structures of Polymorphs of Glycine / A. Dawson, D. R. Allan, S. A. Belmonte, S. J. Clark, W. I. F. David, P .A. McGregor, et al. // Cryst. Growth Des. - 2005. - V. 5, № 4. - P. 1415–1427.
33. Goryainov, S.V. Raman observation of a new (ζ) polymorph of glycine? / S.V. Goryainov, E.V. Boldyreva, E.N. Kolesnik // Chem. Phys. Lett. - 2006. -V. 419, № 4-6. - P. 496–500.
34. Glycine crystallization during freezing: the effects of salt form, pH, and ionic strength / M.J. Akers, N. Milton, S.R.Bym, S.L.Nail // Pharm. Res. - 1995.- V. 12, № 10. - P. 1457–1461.

35. Effect of hydrostatic pressure on the g -polymorph of glycine 1 . A polymorphic transition into a new d -form /E.V. Boldyreva, S.N. Ivashevskaya, H.Sowa, H. Ahsbahs, H.-P.Weber // Zeits. für Krist.. - 2005. - V. 220, N1. - P. 50–57.
36. Crystallization in Polymorphic Systems: The Solution-Mediated Transformation of β to α-Glycine / E.S. Ferrari, R.J. Davey, W.I.Cross, A.L. Gillon, C.S. Towler // Cryst. Growth Des. - 2003. - V. 3, № 1. - P. 53–60.
37. Nonphotochemical, Laser-Induced Nucleation of Supersaturated Aqueous Glycine Produces Unexpected γ-Polymorph / J. Zaccaro, J. Matic, A. S. Myerson, B.A. Garetz // Cryst. Growth Des. - 2000. - V.1, № 1. - P. 5–8.
38. Nicnols, G. Physicochemical characterization of the orthorhombic polymorph of paracetamol crystallized from solution / G. Nicnols, C.S. Frampton // J. Pharm. Sci. - 1998. - V. 87, № 6. - P. 684–693.
39. Price, C.P. Crystalline polymorph selection and discovery with polymer heteronuclei / C.P.Price, A.L.Grzesiak, A.J. Matzger // J. Am. Chem. Soc. - 2005. - V. 127, № 15. - P. 5512–5517.
40. Effect of high pressure on the polymorphs of paracetamol /E.V. Boldyreva, T.P. Shakhtshneider, H.Ahsbahs, H.Sowa, et al // J. Therm. Anal. Calorim. - 2002. - V. 68. - P. 437–452.
41. Kolesov, B.A. Dynamics of the intermolecular hydrogen bonds in the polymorphs of paracetamol in relation to crystal packing and conformational transitions: a variable-temperature polarized Raman spectroscopy study / B.A.Kolesov, M.A.Mikhailenko, E.V.Boldyreva // Phys. Chem. Chem. Phys. - 2011. - V. 13, № 31. - P. 14243–14253.
42. Zhang, G. Phase transformation considerations during process development and manufacture of solid oral dosage forms / G. Zhang // Adv. Drug Deliv. Rev. - 2004. - V. 56, № 3. - P. 371–390.
43. Price, S. The computational prediction of pharmaceutical crystal structures and polymorphism/ S. Price // Adv. Drug Deliv. Rev. - 2004. - V. 56, № 3. - P. 301-319.
44. Hilfiker, R. Polymorphism: in the Pharm. Ind. / Ed. Hilfiker R. - Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2006. - 414 p.
45. Lehn, J. Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives /Von J.-M. Lehn. - VCH, Verlagsgesellschaft, Weinheim, 1995.- 271 s.
46. Storey, A.A.. Introduction to Supramolecular Chemistry // Proc. Natl. Acad. Sci. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers. - 2002. - V. 104, № 25. - P.10335-10339.
47. Corey, E.J.J. General methods for the construction of complex molecules / E. J. J. Corey, // Pure Appl. Chem. - 1967. - V. 14, № 1. - P. 19–38.

48. Simard, M. Use of hydrogen bonds to control molecular aggregation. Self-assembly of three-dimensional networks with large chambers/ M.Simard, D. Su, J.D. Wuest // J. Am. Chem. Soc. - 1991. - V. 113, № 12. - P. 4696–4698.
49. Desiraju, G.R. Supramolecular Synthons in Crystal Engineering-A / G.R. Desiraju // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. - 1995. - V. 34. - P. 2311–2327.
50. Walsh, R.D.B. Crystal engineering of the composition of pharmaceutical phases / R. D. B. Walsh, M. W. Bradner, S. Fleischman, L. A. Morales // Chem. Commun. - 2003. - P. 186–187.
51. Crystal Engineering of the Composition of Pharmaceutical Phases: Multiple-Component Crystalline Solids Involving Carbamazepine /G. Scott Fleischman, Srinivasan S. Kuduva, Jennifer A. McMahon, Brian Moulton, et al // Cryst. Growth Des. - 2003. - V. 3, № 6. - P. 909-919.
52. Kuleshova, L.N. Graphical enumeration of hydrogen-bonded structures / L.N. Kuleshova, P.M. Zorky // Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Crystallogr //Cryst. Chem. - 1980. - V. 36, № 9. - P. 2113–2115.
53. Etter, M.C. Graph-set analysis of hydrogen-bond patterns in organic crystals / M.C. Etter, J.C. MacDonald, J. Bernstein // Acta Crystallogr. B. Intern. Union of Cryst. - 1990. -V. 46. - P. 256–262.
54. Etter, M. C. Hydrogen bonds as design elements in organic chemistry // J. Phys. Chem. - 1991.- V. 95, № 12. - P. 4601-4610.
55. Patterns in Hydrogen Bonding: Functionality and Graph Set Analysis in Crystals / J. Bernstein, D.E.Raymond, L.Shimoni, N.-L. Chang // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. -1995. -V. 34, №15.- P. 1555–1573.
56. Macrae, C.F. Mercury: visualization and analysis of crystal structures /C. F. Macrae, P. R. Edgington, P.McCabe, E. Pidcock, et al // J. Appl. Cryst. Intern. Union of Crystallography. - 2006. -V. 39, № 3. - P. 453-457.
57. The Cambridge Crystallographic Data Centre. Mercury 3.0 User Guide and Tutorials, 2012. - P. 290.
58. Воробьева, А.Ф. Общая и неорганическая химия. Т.1. Теоретические основы химии: Учебник для вузов в 2 томах. Под ред. А.Ф. Воробьева. – М.: ИКЦ "Академкнига", 2004. – 371 с.
59. Хьюи, Д. Неорганическая химия. Строение вещества и реакционная способность. - Химия, 1987. - 696 р.
60. Jeffrey, G.A. An Introduction to Hydrogen Bonding. - Oxford Univercity Press: Oxford, 1997.- 303p.

61. Werner, A. Ueber Haupt- und Nebenvalenzen und die Constitution der Ammoniumverbindungen / A. Werner // Justus Liebig's Ann. der Chemie. - 1902. - V. 322, № 3. - P. 261-296.
62. Hantzsch, A. Über die Isomerie-Gleichgewichte des Acetessigesters und die sogen. Isorrhopesis seiner Salze / A. Hantzsch // Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft. - 1910. - V. 43, № 3. - P. 3049-3076.
63. Moore, T.S. The state of amines in aqueous solution / T.S. Moore, T.F. Winmill // J. Chem. Soc. Trans. - 1912. - V. 101. - P. 1635-1676.
64. Pauling, L. The nature of chemical bond. Application of results obtained from a theory of parmagnetic susceptibility to the structure of molecules / L.Pauling // J. Am. Chem. Soc. - 1931. - V. 53, № 4. - P. 1367-1400.
65. Jeffrey, G. A. A survey of hydrogen bond geometries in the crystal structures of amino acids / G.A. Jeffrey, H. Maluszynska // Int. J. Biol. Macromol. - 1982. - V. 4, № 3. - P. 173–185.
66. Taylor, R. Geometry of the nitrogen-hydrogen... oxygen-carbon (NH... O: C) hydrogen bond. 2. Three-center (bifurcated) and four-center (trifurcated) bonds/ R. Taylor, O. Kennard, W. Versichel // J. Am. Chem. Soc. - 1984. - V. 106, № 1.- P. 244–248.
67. Taylor, R. The geometry of the N-HO= C hydrogen bond. 3. Hydrogen-bond distances and angles/ R. Taylor, O. Kennard, W.Versichel // Acta Crystallogr. -1984. -V. B40. -P. 280–288.
68. Taylor, R. Comparison of X-ray and neutron diffraction results for the N-H ...O=C hydrogen bond / R.Taylor, O.Kennard // Acta Crystallogr. - 1983. - V. B39. - P. 133–138.
69. Newton, M.D. Application of ab initio molecular orbital calculations to the structural moieties of carbohydrates. 5. The geometry of the hydrogen bonds / M.D.Newton, G. A. Jeffrey, S.Takagi // J. Am. Chem. Soc. -1979. -V. 101, № 8. - P. 1997–2002.
70. Steiner, T. Reliability of assigning O-H ⋯ O hydrogen bonds to short intermolecular O ⋯ O separations in cyclodextrin and oligosaccharide crystal structures: Addendum / T.Steiner, W. Saenger // Carbohydr. Res. - 1995. - V. 266, № 1. - P. 1-3.
71. Allen, L.C. Simple model of hydrogen bonding / L.C. Allen // J. Am. Chem. Soc. - 1975. - V. 97, № 24. - P. 6921–6940.
72. Hadži, D. Hydrogen Bonding — Theoretical and Spectroscopic Aspects / D.Hadži // Spectrosc. Biol. Mol. Dordrecht: Springer Netherlands, 1984.- P. 39–60.
73. Coulson, C.A. Recent developments in valence theory / C.A.Coulson // Pure Appl. Chem. -1970. -V. 24, № 1. - P. 257-287.

74. Warshel, A. Calculations of electrostatic interactions in biological systems an- d in solutions/ A. Warshel, S.T.Russell // Q. Rev. Biophys. - 1984. - V.17, № 3. - P. 283-422.
75. Ryan, M.D. Effect of Hydrogen Bonding on Molecular Electrostatic Potential / M.D.Ryan // Model. Hydrog. Bond. - 1994. - P. 36-59.
76. Klaproth, M. H. Phosphorsäure, ein Bestandtheil des Apatits / M.H. Klaproth // Archiv fur Mineral., Geognosie und Hüttenkunde. - 1788. - Bd.1.- P.294-300.
77. Berzelius, J. Ueber die Verbindungen des Phosphors mit dem Schwefel / J.Berzelius // Ann. der Phys. und Chemie. - 1843. - V. 135, № 5. - P. 76–94.
78. McCrone, W. C. Polymorphism in Physics and Chemistry of the Organic Solid State / D. Fox, M. M. Labes, A. Weissberger, ed. - New York: Wiley Interscience, 1965. - V. 2. - P. 725–767.
79. Buerger, M.J. The Kinetic Basis of Crystal Polymorphism / M.J.Buerger // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. - 1936. - V. 22, № 12. - P. 682–685.
80. Haleblian, J. Pharmaceutical applications of polymorphism / J. Haleblian, W. McCrone // J. Pharm. Sci. - 1969. - V. 58, № 8. - P. 911–929.
81. Jensen, W.B. Report: New England Association of Chemistry Teachers. Logic, History, and the Chemistry Textbook: I . Does Chemistry Have a Logical Structure? / W.B. Jensen // J. Chem. Educ. - 1998. - V. 75, № 6. - P. 679–687.
82. 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, № 7. - P. 817-828.
83. Berstein, J. Polymorphism in Molecular Crystals. - New York: Oxford University Press, 2002.- V. 14, № 1. - 410 p.
84. Brittain, H.G. Polymorphism in pharmaceutical solids. - Taylor & Francis, 1999. - 448 p.
85. Effect of polymorphism on the absorption of chloramphenicol from chloramphenicol palmitate / A.J. Aguiar, J. Jr.Krc, A.W. Kinkel, J.C. Samyn // J. Pharm. Sci. - 1967. -V. 56, № 7. - P. 847–853.
86. Khalafallah, N. Bioavailability determination of two crystal forms of sulfameter in humans from urinary excretion data / N.Khalafallah, S. Khalil, M.Moustafa // J. Pharm. Sci. - 1974. - V. 63, № 6. - P. 861–864.
87. Ali, H.M. Comparative bioavailability of eight brands of ampicillin / H.M. Ali // Int. J. Pharm. - 1981. - V. 7, № 4. - P. 301–306.
88. Ritonavir: An extraordinary example of conformational polymorphism / J. Bauer, S. Spanton, R.Henry, J. Quick, W. Dziki // Pharm. Res. - 2001. - V. 18, № 6. - P. 859–866.
89. Pudipeddi, M. Trends in solubility of polymorphs /M. Pudipeddi, A.T.M. Serajuddin // J. Pharm. Sci. - 2005. -V. 94, № 5. - P. 929–939.

90. Park, K. Determination of Solubility of Polymorphs Using Differential Scanning Calorimetry / K.Park, J.M.B. Evans, A.S. Myerson // Cryst. Growth Des. - 2003. - V. 3, № 6. - P. 991–995.
91. 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, № 3. - P. 380–388.
92. Aakeröy, C.B. Crystal Engineering: Strategies and Architectures / C.B. Aakeröy // Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Sci. Intern. Union of Cryst. - 1997. - V. 53, № 4. - P. 569–586.
93. Dunitz, J.D. Disappearing Polymorphs / J.D. Dunitz, J.Bernstein // Acc. Chem. Res. - 1995. - V. 28, № 4. - P. 193–200.
94. Putting pressure on elusive polymorphs and solvates / I.D.H. Oswald, I. Chataigner, S. Elphick, F.P.A. Fabbiani, A.R. Lennie // CrystEngComm. - 2009. - V. 11, № 2. - P. 359-366.
95. Bučar, D.-K. Disappearing Polymorphs Revisited / D.-K. Bučar, R.W.Lancaster, J Bernstein // Angew. Chemie Int. Ed. - 2015. - V. 54, № 24. - P. 6972–6993.
96. Ostwald, W. Studien über die Bildung und Umwandlung fester Körper. 1. Abhandlung: Übersättigung und Überkaltung / W. Ostwald // Z. Phys. Chem. - 1897.- V. 22.- P. 289–330.
97. Ostwald, W. Studies on formation and transformation of solid materials / W. Ostwald // Phys. Chem. - 1897. – V.22. - P. 289–330.
98. Price, S.L. Predicting crystal structures of organic compounds / S.L.Price // Chem. Soc. Rev.- 2014. -V. 43, № 7. -P. 2098–2111.
99. Neumann, M. A. A major advance in crystal structure prediction / M.A.Neumann, F.J.J.Leusen, J. Kendrick // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. - 2008. -V. 47, № 13. - P. 2427–2430.
100. Katrusiak, A. High-pressure crystallography // Acta Crystallogr. Sect. A Found. Cryst. - 2008. - V. 64, № 1. - P. 135–148.
101. Boldyreva, E. V. High-pressure diffraction studies of molecular organic solids. A personal view // Acta Crystallogr. A. Intern. Union of Cryst. - 2008. - V. 64.- P. 218–231.
102. Fabbiani, F.P.A. High-pressure studies of pharmaceutical compounds and energetic materials / F.P.A. Fabbiani, C.R. Pulham // Chem. Soc. Rev. - 2006. - V. 35, № 10. - P. 932–942.

103. High-Pressure Studies of Pharmaceuticals: An Exploration of the Behavior of Piracetam / F.P.A. Fabbiani, D.R. Allan, W.I.F. David, A.J.Davidson, A.R. Lennie, et al // Cryst. Growth Des. - 2007. - V. 7, № 6. - P. 1115–1124.
104. Anisotropic crystal structure distortion of the monoclinic polymorph of acetaminophen at high hydrostatic pressures / E.V. Boldyreva, T.P.Shakhtshneider, M.A.Vasilchenko, H.Ahsbahs, H.Uchtmann // Acta Crystallogr. B. - 2000. - V.56, N2. - P. 299–309.
105. Variable-temperature and variable-pressure studies of small- molecule organic crystals / E.V.Boldyreva, T.N. Drebushchak, T.P. Shakhtshneider, H.Sowa, H. Ahsbahs [et al] // Arkivoc. - 2004.- № XII.- P. 128–155.
106. Vezzoli, G.C. Sulfur Melting and Polymorphism under Pressure: Outlines of Fields for 12 Crystalline Phases / G. C.Vezzoli, F. Dachille, R.Roy // Science. - 1969. - V. 166. - P. 218–221.
107. Block, S. Polymorphism in benzene, naphthalene, and anthracene at high pressure / S. Block, C.E. Weir, G.J. Piermarini // Science . - 1970. - V. 169. - P. 586–587.
108. Nangia, A. Conformational polymorphism in organic crystals / A. Nangia // Acc. Chem. Res. - 2008. - V. 41, № 5. - P. 595–604.
109. Boldyreva, E. High-Pressure Polymorphs of Molecular Solids: When Are They Formed, and When Are They Not? Some Examples of the Role of Kinetic Control / E. Boldyreva // Cryst. Growth Des. - 2007. - V. 7, № 9. - P. 1662–1668.
110. Bernstein, J. Conformational Polymorphism. The Influence of Crystal Structure on Molecular Conformation / J. Bernstein, A.T. Hagler // J. Am. Chem. Soc. - 1978. - V. 100, № 3. - P. 673–681.
111. Cruz-Cabeza, A.J. Conformational Polymorphism / A.J.Cruz-Cabeza, J.Bernstein // Chem. Rev. - 2014. - V. 114, № 4. - P. 2170–2191.
112. Леонидов, Н. Б. История развития концепции полиморфизма химических веществ (краткий очерк) / Н. Б. Леонидов // Российский химический журнал. 1997.-Т. 41, №5.-С. 10-22.
113. Мак -Кроун, У. в сб.: Проблемы физики и химии твердого состояния органических соединений. - М. Мир.- 1968.- С.424-428.
114. Schaum, K. Vollständiges Bücher-Lexicon // Chemiker-Zeit. - 1910. - V. 47. - P. 417.
115. Schaum, K. Ibid // ibid. - 1910. - V. 51. - P. 257.

116. Schaum, K. Über hylotrop-isomere Körperformen (udc 548.33) / K. Schaum, K. Schaeling, F. Klausing // Justus Liebigs Annalen der Chemie. - 1916. - V.411, N 2. - P.161-195.

117. Pfeiffer, P. Farbendimorphismus bei Stilben-Derivaten // Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft. - 1915. - Bd. 48. - P. 1777-1809.

118. Pfeiffer, P. Untersuchungen auf dem Grenzgebiet zwischen Isomerie und Polymorphie. IV / P. Pfeiffer, E. Kalckbrenner,H. Behr // Journal für Praktische Chemie. - 1925. - V.109, Iss.1. - P.191–229.

119. C. Dufraisse, Les deux formes stèréoisomériques du dibromure de benzoylphénylaeétylène (’). Note de M. Charles Dufraissb, présentée par M. Charles Moureu // Comp. rend. -1914. -V. 158. - P. 1691-1694.

120. C. Dufraisse, Les formes stëréo-isomériques du diiodure de benzoylphényiacélylène. Note de M. Charles Dofraisse, présentée par M. Charles Moureu // Comptes rendus hebdomadaires des séances de l’Académie des sciences. - 1920. - V. 170. - P. 1262-1264.

121. C. Dufraisse, Recherches slérèochimiques dans la série de la benzalacètophénone. Sur quelques dérivés du dibenzoylméthane et de la benzalacètophénone. Note (■) de MM. Chaules Dcfraisse et Alfred Gilijet, présentée par M. Charles Moureu.// Comptes rendus hebdomadaires des séances de l’Académie des sciences, tome 178, 1924.djvu/948 // Comptes rendus hebdomadaires des séances de l’Académie des sciences. - 1924. -V. 178. - P. 948-950.

122. C. Dufraisse, Recherches stéréochimiques dans la série de la benzalacétophénone. Isomérie èlhylènique et polymorphisme. Note (’) de MM. Charles Dufraisse et Alfred Gillet, présentée par M. Charles Moureu // Comptes rendus hebdomadaires des séances de l’Académie des sciences. - 1926. - V. 183. - P. 746-748.

123. C. Weygand, Das p′-Methylchalkon. Ein Beitrag zur Isomerie der cis-Zimtsäuren / C. Weygand and A. Matthes // Justus Liebigs Annalen der Chemie. - 1926. - V. 449, Iss.1. - P. 29–62.

124. C. Weygand, Über ein natürliches System der polymorphen Formen des p´-Methylchalkons. Zugleich VII. Mitteilung. über die Isomerieverhältnisse in der Chalkonreihe / C. Weygand and H. Baumgärtel // Justus Liebigs Annalen der Chemie. - 1929. -V. 469, Iss.1. - P. 225–256.

125. Weugand, C. (mit E. Bauer und H. Henning): Uber Beziehungen zwischen Polumorphismus und Athulen-Stereomerie, zugleich VI. Mitteilung uber die Isomerie-Verhaltnisse in der Chalkon-Reihe // Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft. - 1929. - Bd. 62. - P. 562-573.

126. Weugand, C., Baumgartel H. Uber die metastabilen Modifikationen der cis-Zimtsaure / C.Weugand, H. Baumgartel // Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft. - 1932. - Bd. 65. - P. 693-696.
127. Плисов, А.К. Конфигурация и свойства непредельных кислот и их производных. II Свойства коричных кислот и их эфиров / А.К.Плисов, А.И.Быковец // Ж.общ.хим. - 1954. - V. 24, Вып.5. - P. 852-856.
128. Ворошин, Е.М. Тр. ХХТИ им. С. Кирова / Е.М. Ворошин, Е.С. Клеопова. - 1947. - V. 6.- P. 232.
129. Уразовский, С.С. Полиморфизм и электролитические свойства карбоновых кислот в растворах / С.С.Уразовский // Докл. АН СССР. - 1959. - V. 127, №2. - P. 389-391.
130. Уразовский, С. С. Молекулярный полиморфизм. / Уразовский, С. С. - Киев: А. УССР, 1956. - 336 p.
131. Urushibara, Y. Polymorphism in solution of cis- and trans-β-methoxy-p-nitrochalcone // J. Chem. Phys. - 1954. - V. 22, № 11. - P. 1943–1944.
132. Леонидов, Н.Б. Тез.докл. 4-го Всесоюз. симп. по мед. энзимологии / Н.Б. Леонидов. - 1983. - С.153-154.
133. Leonidov N.B. IUPAC Conf. Solution Chemistry Leicester, 1993. -17 p.
134. Leonidov N.B. Brit. Pharm. Conf. Chiltern, 1993. - 121 p.
135. Combined crystal structure prediction and high-pressure crystallization in rational pharmaceutical polymorph screening / M. A. Neumann, J. van de Streek, F. P. A. Fabbiani, P. Hidber, O. Grassmann // Nat. Commun. - 2015. - V. 6. - P. 7793.
136. Progress in Crystal Structure Prediction / J. Kendrick, F. J. J. Leusen, M.-A.Neumann, J. van de Streek // Chem. - A Eur. J. - 2011. - V. 17, № 38. - P. 10736–10744.
137. Jensen, F. Introduction to Computational Chemistry / F.Jensen. - Chichester, U.K.: John Wiley and Sons, 2007. - 599 p.
138. Case, D.A. et al. AMBER 11. University of California, San Francisco, 2010.
139. CHARMM general force field: A force field for drug-like molecules compatible with the CHARMM all-atom additive biological force fields/ K.Vanommeslaeghe, E. Hatcher, C. Acharya, S. Kundu, S. Zhong , et al // J. Comput. Chem. - 2010.- V. 31, № 4. - P. 671–690.
140. Gavezzotti, A. Molecular Aggregation: Structure Analysis and Molecular Simulation of Crystals and Liquids. - Oxford: Oxford University Press, 2007. - 425 p.
141. Gavezzotti, A. Efficient computer modeling of organic materials. The atom–atom, Coulomb–London–Pauli (AA-CLP) model for intermolecular electrostatic-polarization,

dispersion and repulsion energies / A. Gavezzotti // New J. Chem. - 2011. - V. 35, № 7. - P. 1360-1368.

142. Some comments on the DFT+D method / I. Snook, M. Per, A. Seyed Razavi, S.Russo // Chem. Phys. Lett. - 2009. - V. 480, № 4-6. - P. 327–329.
143. Grimme, S. Semiempirical GGA-type density functional constructed with a long-range dispersion correction // J. Comput. Chem. - 2006. - V. 27, № 15. - P. 1787–1799.
144. Zhao,Y. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other function / Y. Zhao, D.G. Truhlar // Theor. Chem. Acc. - 2008. - V.120, № 1-3. - P. 215–241.
145. Gaussian 09, Revision A.02, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
146. VASP the Guide, http://cms.mpi.univie.ac.at/vasp/vasp/vasp.html.
147. Kresse, G. Efficient iterative schemes for ab initio total-energy calculations using a plane-wave basis set / G.Kresse, J. Furthmüller // Phys. Rev. B. - 1996. - V. 54, № 16. - P. 11169–11186.
148. First principles methods using CASTEP / Stewart J. Clark, Matthew D. Segall, Chris J. Pickard, Phil J. Hasnip, Matt I. J. Probert, et al // Z. Kristallogr. - 2005. - V. 220. - P. 567–570.
149. Rychkov, D.A. Simple and efficient modifications of well known techniques for reliable growth of high-quality crystals of small bioorganic molecules /D.A.Rychkov, S.G.Arkhipov, E.V.Boldyreva // J.Appl. Crystallogr. Intern. Union of Crystal.- 2014. - V. 47, № 4. - P. 1435–1442.
150. ‘CRYSTAL14: A program for the ab initio investigation of crystalline solids’ / R. Dovesi, R. Orlando, A. Erba, C. M.Zicovich-Wilson, B.Civalleri, et al // Intern. Journal of Quantum Chemistry. - 2014. - V.114, N19. - P. 1287–1317. doi: 10.1002/qua.24658
151. CPMD.org [Electronic resource]. URL: http://www.cpmd.org/ (accessed: 07.10.2015).
152. http://www.cp2k.org/ [Electronic resource]. URL: http://www.cp2k.org/ (accessed: 07.10.2015).
153. http://www.quantum-espresso.org/ [Electronic resource]. URL: http://www.quantum-espresso.org/ (accessed: 07.10.2015).
154. Sheldrick, G. The SHELX-97 manual // Göttingen (Germany): Univ. of Göttingen. - 1997.
155. Sheldrick, G.M. A short history of SHELX // Acta Crystallogr. A. - 2008. - V. 64, № 1. - P. 112–122.

156. Sheldrick, G.M. Crystal structure refinement with SHELXL / G.M.Sheldrick // Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem. Intern. Union of Crystal. - 2015. - V. 71, № 1. - P. 3–8.
157. Spek, A.L. Single-crystal structure validation with the program PLATON / A.L.Spek // J. Appl. Crystallogr. Intern. Union of Crystal. - 2003. - V. 36, № 1. - P. 7–13.
158. McKinnon, J.J. Hirshfeld Surfaces: A New Tool for Visualising and Exploring Molecular Crystals/ J.J. McKinnon, A.S.Mitchell, M.A.Spackman // Chem. - A Eur. J. - 1998. -V. 4, № 11.- P. 2136–2141.
159. Allen, F.H. CIF applications. XV. enCIFer: A program for viewing, editing and visualizing CIFs / F.H.Allen, O.Johnson, G. P.Shields, B.R. Smith, M.Towler // J. Appl. Crystallogr. - 2004. - V. 37, № 2. - P. 335–338.
160. enCIFer User Guide & Tutorials. Cambridge Crystallogr. Data Centre, 2008. - 114p. .
161. Westrip, S.P. publCIF: software for editing, validating and formatting crystallographic nformation files/ S.P. Westrip // J. Appl. Crystallogr. - 2010. - V. 43, № 4. - P. 920–925.
162. Software WinXPOW - STOE & Cie GmbH [Electronic resource]. URL: http://www.stoe.com/product/software-powder-xrd/ (accessed: 07.10.2015).
163. GaussView, Version 5, Roy Dennington, Todd Keith and John Millam, Semichem Inc., Shawnee Mission KS, 2009.
164. Http://www.chemcraftprog.com. http://www.chemcraftprog.com [Electronic resource].
165. Becke, A.D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange / A.D.Becke // J. Chem. Phys. AIP Publ. - 1993. - V. 98, № 7. - P. 5648-52.
166. Lee, C. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density / C. Lee, W.Yang , R.G. Parr // Phys. Rev. B. - 1988. - V. 37, № 2. - P. 785–789.
167. Ab Initio Calculation of Vibrational Absorption and Circular Dichroism Spectra Using Density Functional Force Fields: A Comparison of Local, Nonlocal, and Hybrid Density Functionals /F. J. Devlin, J. W. Finley, P. J. Stephens, M. J. Frisch // J. Phys. Chem. - 1995. - V. 99, № 46. - P. 16883–16902.
168. MP2 energy evaluation by direct methods // M. H.-Gordon, J. A. Pople, M. J. Frisch //Chem. Phys. Lett. - 1988. - V. 153, № 6. - P. 503–506.
169. Perdew, J.P. Generalized Gradient Approximation Made Simple / J.P.Perdew, K.Burke, M.Ernzerhof // Phys. Rev. Lett. - 1996. - V. 77, № 18. - P. 3865–3868.
170. Björkman, T. CIF2Cell: Generating geometries for electronic structure programs / T. Björkman // Computer Phys. Commun. - 2011. - V. 182, № 5. - P. 1183-1186.

171. Kenna, J.G. A new twist to an old tale: novel insights into the differential toxicities of acetaminophen and its regioisomer N-acetyl-meta-aminophenol (AMAP) / J. G. Kenna // Arch. Toxicol. - 2013. - V. 87, № 1. - P. 15–18.
172. Transcriptomic Studies on Liver Toxicity of Acetaminophen /E.Toska, R. Zagorsky, B. Figler, F. Cheng // Drug Dev. Res. - 2014. - V. 75, № 6. - P. 419-423.
173. Howell, B. A. Use of a systems model of drug-induced liver injury (DILIsym(®)) to elucidate the mechanistic differences between acetaminophen and its less-toxic isomer, AMAP, in mice / B.A. Howell, S.Q.Siler, P.B. Watkins // Toxicol. Lett. - 2014. - V. 226, № 2. - P. 163–172.
174. Beamline I11 at Diamond: A new instrument for high resolution powder diffraction / S. Thompson, J.E. Parker, J. Potter, T.P. Hill, A. Birt [et al] // Rev. Sci. Instrum. - 2009. - V. 80, N7. -P.075107. DOI: 10.1063/1.3167217.
175. DASH: A program for crystal structure determination from powder diffraction data / W. I. F. David, K. Shankland, J. van de Streek, E. Pidcock, W. D. S. Motherwell [et al] // J. Appl. Crystal.- 2006. - V. 39. - P. 910–915.
176. The crystal structure of beta-RDX-an elusive form of an explosive revealed / D. I. Millar, I. D. Oswald, D. J., Francis, W. G. Marshall, C. R.Pulham // Chem. Commun. (Camb). - 2009. - N5. - P. 562–564.
177. Al-Zoubi, N. Effects of harvesting and cooling on crystallization and transformation of orthorhombic paracetamol in ethanolic solution /N.Al-Zoubi, K. Kachrimanis, S. Malamataris // Eur.J. Pharm. Sci. - 2002. - V. 17. - P.13-21.
178. Isoenergetic Polymorphism: The Puzzle of Tolazamide as a Case Study / Elena V. Boldyreva, Sergey G. Arkhipov, Tatiana N. Drebushchak, Valeri A. Drebushchak, Evgeniy A. Losev [et al] // Chemistry. - A Eur. J. - 2015. doi: 10.1002/chem.201501541.
179. FT-IR and FT-Raman spectra of five polymorphs of chlorpropamide. Experimental study and ab initio calculations / Yu.A. Chesalov, V.P. Baltakhinov, T.N. Drebushchak, E.V. Boldyreva, N.V. Chukanov, V.A. Drebushchak // J. Mol. Struct. - 2008. - V. 891, № 1-3. - P. 75–86.
180. Boldyreva, E. V. Effect of pressure up to 5.5GPa on dry powder samples of chlorpropamide form-A / E. V. Boldyreva, V.Dmitriev, B.C. Hancock // Int. J. Pharm. - 2006. - V. 327, № 1-2. - P. 51–57.
181. Drebushchak, T.N. A new γ-polymorph of chlorpropamide: 4-chloro- N -(propylaminocarbonyl)benzenesulfonamide / T.N.Drebushchak, N.V. Chukanov, E.V. Boldyreva // Acta Crystallogr. Sect. C Cryst. Struct. Commun. - 2007. -V. 63, № 6. - P. o355–o357.

182. Transitions among five polymorphs of chlorpropamide near the melting point / V.A Drebushchak, T.N.Drebushchak, N.V.Chukanov, E.V.Boldyreva // J. Therm. Anal. Calorim. - 2008. - V. 93, № 2. - P. 343–351.
183. The Polymorphic phase transformations in the chlorpropamide under pressure / S.E. Kichanov, D.P. Kozlenko, J.Wąsicki, V.V.Nawrocik, L.S. Dubrovinsky [et al] // Pharm. Sci. - 2015. - V. 104, № 1. - P. 81–86.
184. Conformational polymorphism of the antidiabetic drug chlorpropamide / A. P. Ayala, M. W.C. Caetano, S.B. Honorato, J. Mendes Filho, H. W. Siesler [et al] // J. Raman Spectr.- 2012. - V. 43, № 2. - P. 263–272.
185. Nath, N.K. Novel form V of tolbutamide and a high Z′ crystal structure of form III / N.K. Nath, A.Nangia // CrystEngComm. The Royal Soc. Chem.. - 2011. - V. 13, № 1. - P. 47–51.
186. Conformational polymorphism of tolbutamide: A structural, spectroscopic, and thermodynamic characterization of Burger's forms I-I / S. Thirunahari, S. Aitipamula, P.S. Chow, R.B.Tan // J. Pharm. Sci. - 2010. - V. 99, № 7. - P. 2975–2990.
187. Kimura, K. Characterization of tolbutamide polymorphs (Burger's forms II and IV) and polymorphic transition behavior / K.Kimura, F.Hirayama, K.Uekama // J. Pharm. Sci. - 1999.- V. 88, № 4. - P. 385–391.
188. The structure of the orthorhombic form of tolbutamide (1-n-butyl-3-p-toluenesulphonylurea) / J. D. Donaldson, J. R. Leary, S. D. Ross, M. J. K. Thomas, C. H. Smith // Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Crystallogr. Cryst. Chem. Intern. Union of Crystal. - 1981. - V. 37, № 12. - P. 2245–2248.
189. Stephenson, G.A. Solid-state investigation of the tautomerism of acetohexamide / G.A.Stephenson, R.R.Pfeiffer, S.R.Byrn // Int. J. Pharm. - 1997. - V. 143. - P. 93–99.
190. Stephenson, G.A. Structure determination from conventional powder diffraction data: Application to hydrates, hydrochloride salts, and metastable polymorphs / G.A. Stephenson // J. Pharm. Sci. - 2000. - V. 89, № 7. - P. 958–966.
191. Kinetic Control of High-Pressure Solid-State Phase Transitions: A Case Study on L-Serine / M.Fisch, A. Lanza, E.Boldyreva, P.Macchi, N.Casati // J. Phys. Chem. C. - 2015. - V. 119, N32.- P.18611–18617.
192. Mohammad-Zadeh, L.F. Serotonin: a review/ L.F. Mohammad-Zadeh, L. Moses, S.M. Gwaltney-Brant // J. Vet. Pharmacol. Ther. - 2008. - V.31, N3. - P.87-99.

193. Berge, Miles. The Expanded Biology of Serotonin / Miles Berge, John A. Gray, Bryan L. Roth // Annual Review of Medicine. – 2009. – V.60. – P. 355-366.
194. Dongju, Seo. Role of Serotonin and Dopamine System Interactions in the Neurobiology of Impulsive Aggression and its Comorbidity with other Clinical Disorders/ Dongju Seo , Christopher J. Patrick, Patrick J. Kennealy// Aggress.Violent Behav. - 2008. – V.13, N5. – P.383-395.
195. Rychkov, D. A new structure of a serotonin salt: comparison and conformational analysis of all known serotonin complexes/ D. Rychkov, E.V.Boldyreva, N.A. Tumanov // Acta Crystallogr C. - 2013. - V.69, N 9. - P.1055-61.
196. A new polymorph of metacetamol / Lindsay McGregor, Denis A. Rychkov, Paul L. Coster, Sarah Day, Valeri A. Drebushchak, Andrei F. Achkasov, Gary S. Nichol, Colin R. Pulham, Elena V. Boldyreva // CrystEngComm. - 2015. - V.17. - P.6183-6192.
197. Politov A. Conditions of preparation and crystallization of amorphous paracetamol/ A.A. Politov, V. G Kostrovskii., V.V. Boldyrev // Russian Journal of Physical Chemistry. – 2001. - V.75. - P 1903-1911.

Приложение 1

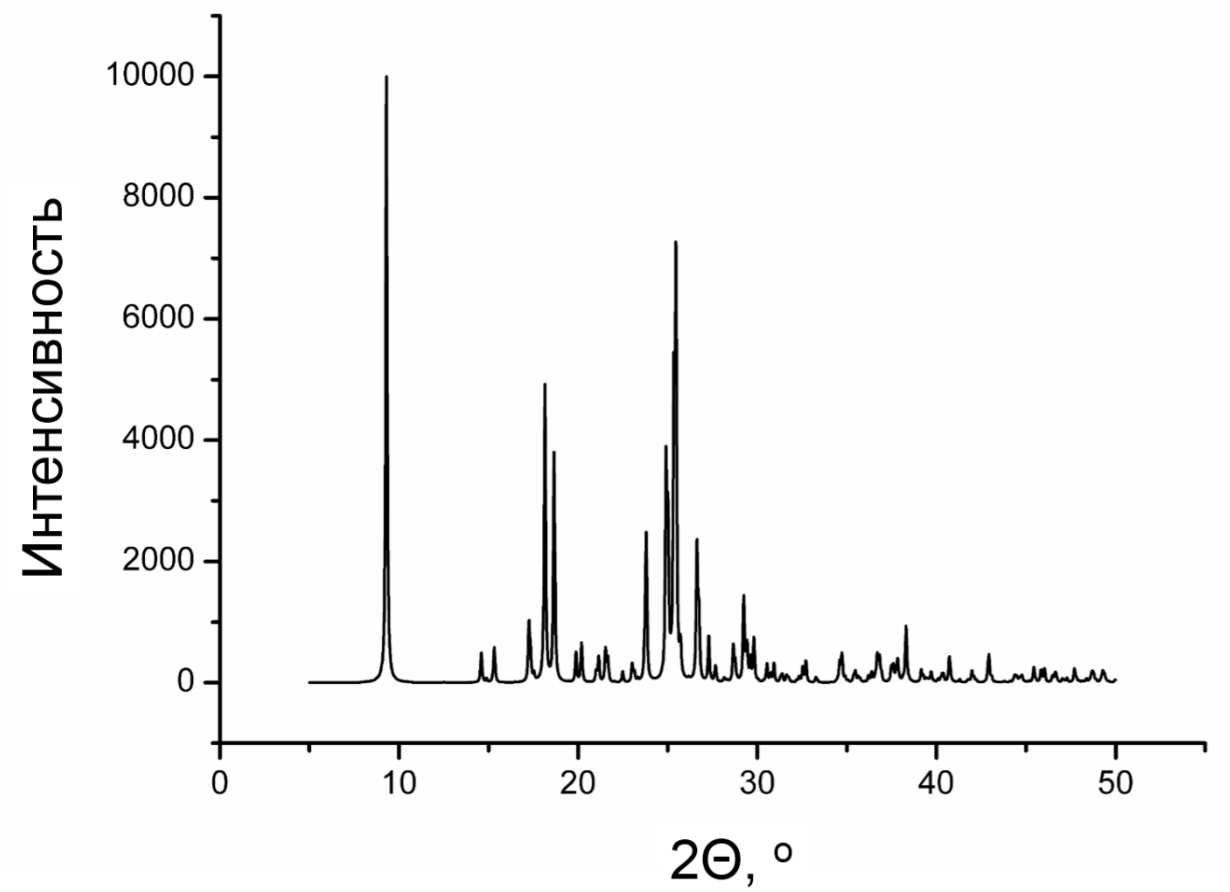
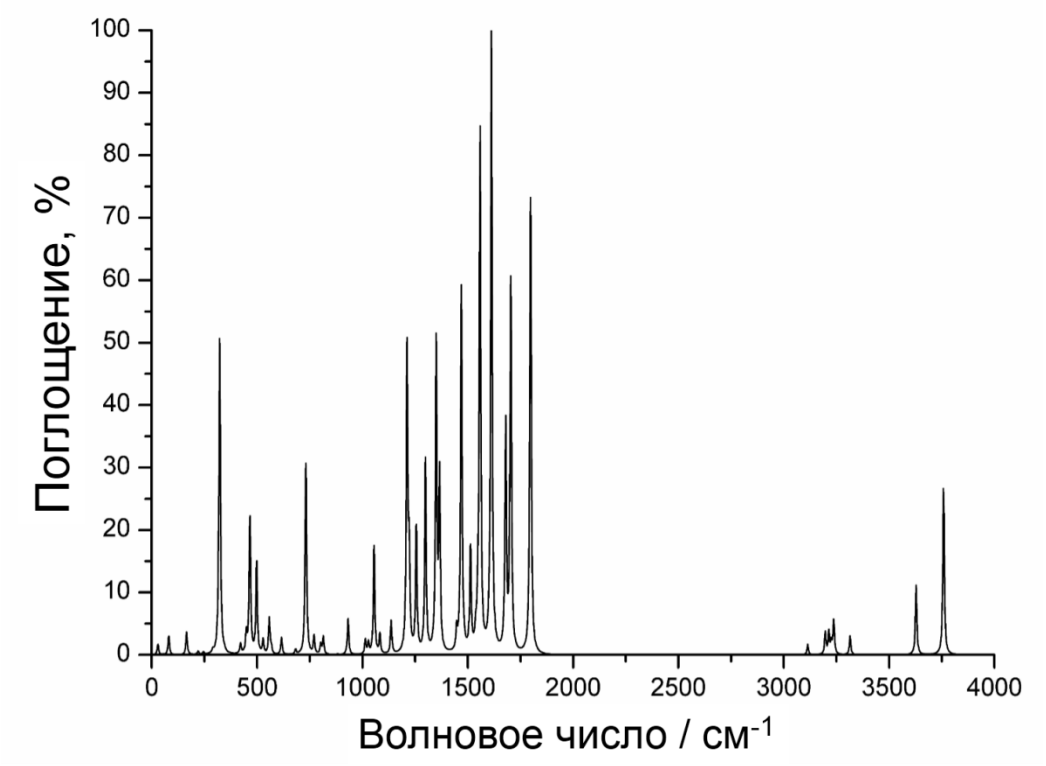


Рисунок П.1. Порошковая рентгеновская дифрактограмма, полученные для растертой формы II метацетамола на источнике синхротронного излучения Diamond Light Source (BeamlineI11).



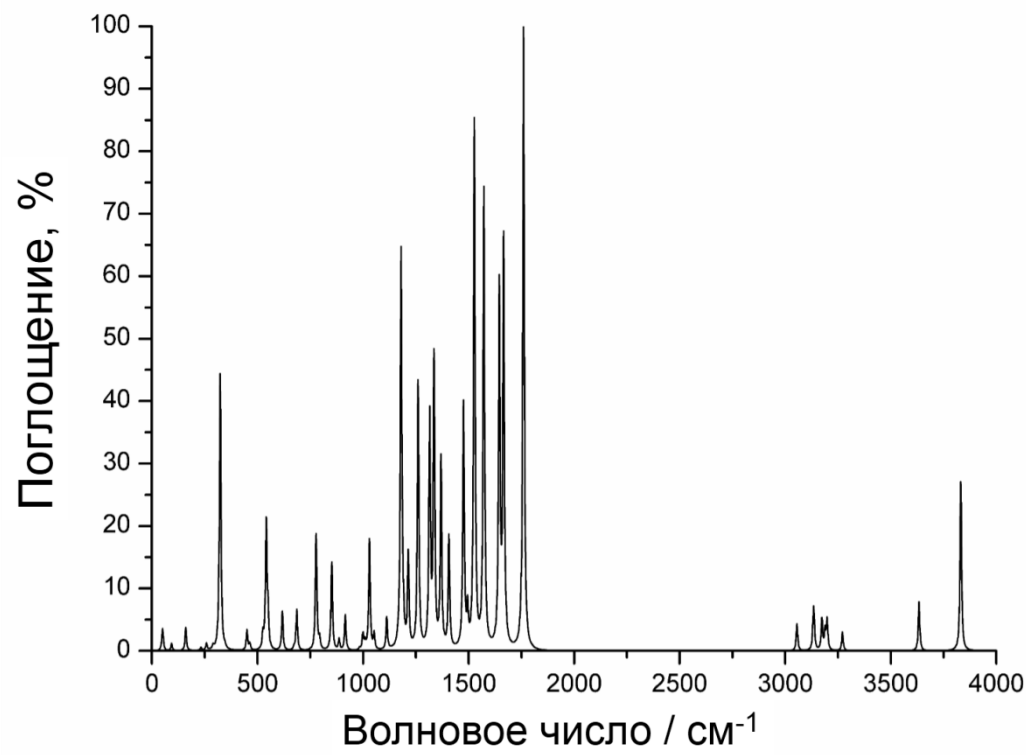
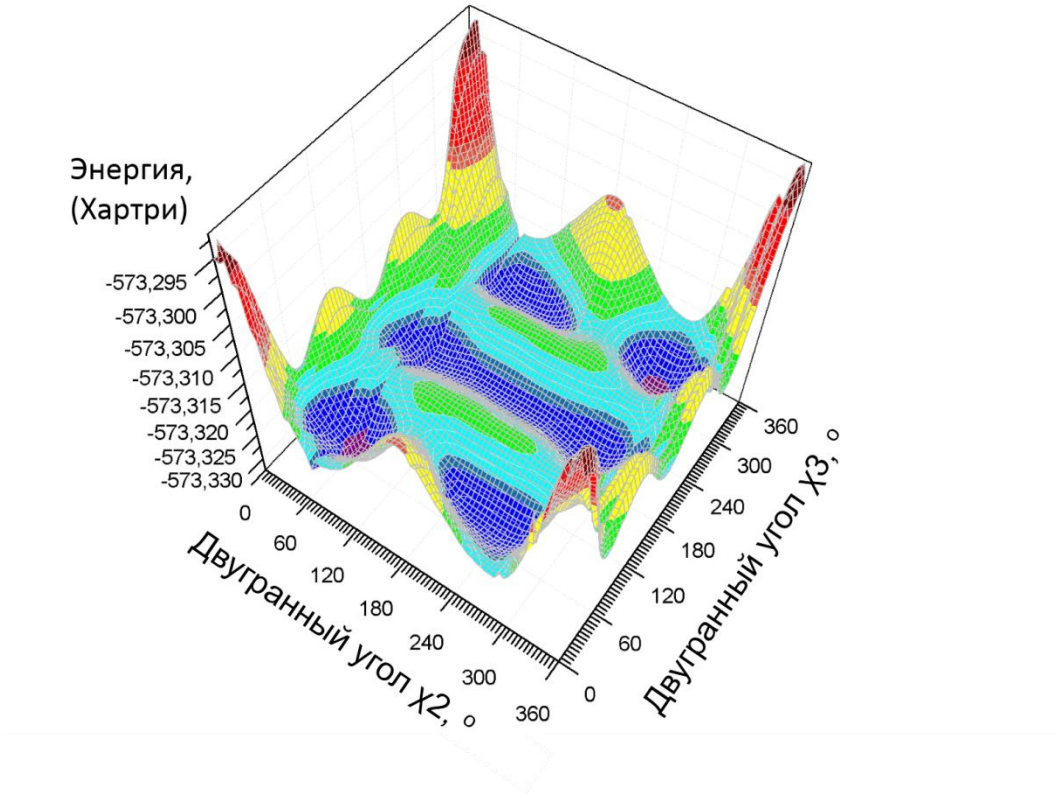


Рисунок П.2. Колебательные спектры молекулы метацетамола, оптимизированной в газовой фазе. методов (Gaussian09 [145], DFT, B3LYP/6-31+G(d,p) (сверху), MP2/6-31G(d) (снизу))



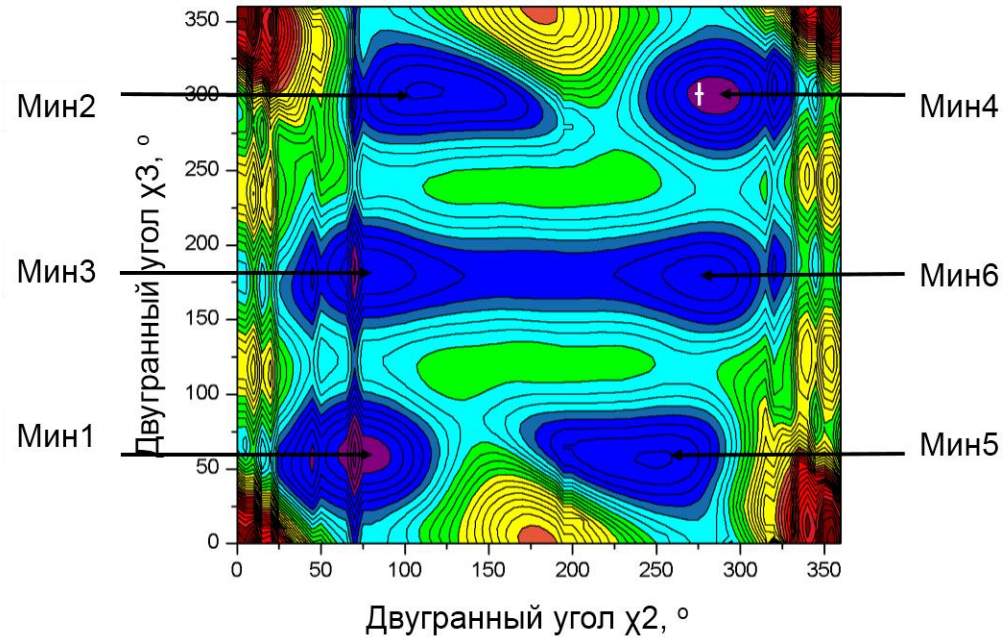


Рисунок П.3. Поверхность потенциальной энергии (ППЭ) для $\chi_1 = 0^o$, $E = f(\chi_2, \chi_3)$ (сверху) и ее проекция (снизу). Глобальный минимум для $\chi_1 = 0^o$ отмечен символом †.