ТУМАНОВ Николай Андреевич

СОВМЕСТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ МОНОКРИСТАЛЬНОЙ И ПОРОШКОВОЙ РЕНТГЕНОВСКОЙ ДИФРАКЦИИ В ПРОБЛЕМНЫХ СЛУЧАЯХ ИССЛЕДОВАНИЯ НОВЫХ, В ТОМ ЧИСЛЕ, МЕТАСТАБИЛЬНЫХ ФАЗ МОЛЕКУЛЯРНЫХ КРИСТАЛЛОВ

02.00.21 – химия твердого тела

АВТОРЕФЕРАТ диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Новосибирском государственном университете»

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор

Болдырева Елена Владимировна

Официальные оппоненты: доктор химических наук,

Толочко Борис Петрович,

Учреждение Российской академии наук "Институт химии твердого тела и

механохимии" СО РАН,

г. Новосибирск

доктор химических наук,

Сереткин Юрий Владимирович,

Учреждение Российской академии наук "Институт геологии и минералогии"

СО РАН, г. Новосибирск

Ведущая организация: Учреждение Российской академии на-

ук "Институт неорганической химии им. А.В. Николаева " СО РАН.

г. Новосибирск

Защита диссертации состоится **«27» апреля 2011** г. в 10^{00} часов на заседании диссертационного совета Д 003.044.01 в Институте химии твердого тела и механохимии Сибирского отделения РАН по адресу: 630128, г. Новосибирск, ул. Кутателадзе, 18.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института химии твердого тела и механохимии СО РАН.

Автореферат разослан «24» марта 2011 г.

Ученый секретарь диссертационного совета, к.х.н.

Шах Т.П. Шахтшнейдер

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Исследование кристаллических структур молекулярных кристаллов, получаемых в ходе различных процессов с участием твердых веществ, сегодня остро востребовано. Молекулярные кристаллы широко используются в материаловедении, в фармации, при создании молекулярных устройств. Нередко при этом они находятся в формах, исследование которых стандартными, рутинными методами затруднено (невозможно получение монокристалла, образуется неустойчивая фаза, получаются многофазные поликристаллические образцы, фаза существует только при повышенной / пониженной температуре и / или высоком / пониженном давлении. Для получения достоверной и однозначной информации о структуре в таких случаях приходится разрабатывать и применять специальные приемы, сочетая порошковую и монокристальную дифракцию со спектральными методами, а также другими вспомогательными исследованиями.

Как показывает анализ литературы, особый интерес вызывает в последние годы исследование молекулярных кристаллов в условиях высоких давлений *in situ*, а также продуктов механохимического синтеза и новых полиморфных модификаций (обычно – метастабильных), получающихся в ходе синтеза или кристаллизации. О том, насколько актуальны сегодня не только само направление работ, но и выбор конкретных объектов исследования, свидетельствует, в частности, то, что уже в ходе выполнения данной работы, начатой всего несколько лет назад, в литературе в ведущих журналах стали появляться публикации зарубежных ученых, продолжающих и развивающих наши исследования, либо выполненные независимо и параллельно.

Работа выполнялась в соответствии с планами научноисследовательской работы кафедры химии твердого тела ФЕН и НОЦ "Молекулярный дизайн и экологически безопасные технологии" НГУ и была поддержана грантами РФФИ (06-03-00573-БНТС, 08-03-00143, 09-03-00451, 10-03-00252), государственными контрактами (02.740.11.5102, 16.740.11.0166 и П2529), интеграционными проектами СО РАН (13 и 109), проектами Президиума РАН № 21.44 и ОХНМ РАН №5.6.4, а также программой ВКНЕ (СКDF совместно с Минобрнауки РФ) и программами "Фундаментальные науки - медицине" и "Ведущие научные школы РАН".

Целью данной работы было показать дополнительные возможности исследования структуры молекулярных кристаллов, образующихся в ходе разных классов твердофазных превращений (полиморфные превращения в условиях переменных температур и высоких давлений *in situ*, кристаллизация, механохимический синтез) при совместном использовании методов монокристальной и порошковой рентгеновской дифракции.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

- дифракционные и спектроскопические исследования аминокислот (β-глицина, L- и DL-аланина) с гидрофобными заместителями при высоком давлении *in situ*.
- дифракционные исследования низкотемпературного фазового перехода в DL-цистеине.
- дифракционные исследования новой полиморфной модификации трибензоата висмута.
- дифракционные исследования метастабильных кристаллических форм семиоксалата глицина (полиморфная модификация II), метанольного сольвата оксалата бис-глицина и сольвата N,N-фталоил глицина с хлороформом.
- дифракционные исследования смешанных кристаллов мелоксикама и карбоновых кислот, полученных методом механосинтеза.

Научная новизна.

- впервые проведено детальное исследование структурных изменений в кристаллах бета-глицина в интервале давлений от 0.0001 до 2.6 ГПа
- впервые получены данные о структурах L- и DL-аланина при высоком давлении, сопоставлены анизотропия их сжатия, опровергнуты ранее опубликованные утверждения о протекании в этих системах фазовых переходов при высоких давлениях.
- уточнены данные о колебательных спектрах L- и DL-аланина при высоком давлении.
- впервые получены и охарактеризованы при помощи КРспектроскопии и рентгеновской дифракции метастабильные сольваты L-аланина, образующиеся при высоком давлении.
- впервые определены кристаллические структуры 7 новых фаз, получаемых при химическом синтезе в растворе, кристаллизации, СВЧ-синтезе и механохимическом синтезе трибензоат висмута, кислый оксалат глицина (полиморфная модификация II), метанольный сольват оксалата бисглицина, сольват *N,N*-фталоилглицина с хлороформом, смешанные кристаллы мелоксикама с янтарной, адипиновой и терефталевой кислотой.

Научная и практическая значимость работы состоят в разработке комплексного подхода к анализу структур молекулярных кристаллов, образующихся в ходе различных классов превращений, в случаях, когда применение стандартных рутинных методов невозможно или недостаточно. Совместное применение порошковой и монокристальной рентгеновской дифракции для определения структур позволило успешно решить поставленные задачи и в проблемных случаях. Разработаны приемы оптимизации сбора монокристальных дифракционных данных при высоком давлении *in situ* на 3-х и 4-х кружных дифрактометрах с двумерными детекторами и их обработки. Методическое пособие, в котором обобщен

накопленный опыт, может быть использовано другими исследователями, а также студентами и аспирантами высших учебных заведений при изучении структур в условиях высоких давлений. Важной областью применения предложенного приема оптимизации состава исходных смесей для получения монофазных образцов в ходе механохимического синтеза может стать разработка новых лекарственных форм, получаемых «сухим путем». Конкретные данные о структурах полученных фаз бензоата висмута и смешанных кристаллов мелоксикама также важны для фармацевтических приложений, в частности, для понимания взаимосвязи структуры новых форм – смешанных кристаллов с их свойствами (динамикой растворения и растворимостью), и в связи с вопросами патентной защиты. Информация о структурных изменениях в кристаллах ряда аминокислот в условиях высоких давлений важна для исследователей, занимающихся исследованием свойств водородных связей в кристаллах и их роли в формировании и реорганизации структуры при внешних воздействиях. Информация о структурах новой полиморфной модификации и метастабильного сольвата в системе «щавелевая кислота – глицин» важна для понимания механизма кристаллизации этих объектов из растворов.

На защиту выносятся:

- результаты исследования аминокислот (β-глицина, L- и DL-аланина) с гидрофобными заместителями при высоком давлении.
- результаты исследования метастабильных форм: сольвата *N,N*-фталоилглицина, кислого оксалата глицина (полиморфная модификация II) и сольвата оксалата бисглицина.
- результаты определения структуры новой полиморфной модификации трибензоата висмута методами порошковой и монокристальной рентгеновской дифракции и их сравнение.
- результаты исследования структур новых смешанных кристаллов мелоксикама и карбоновых кислот.

Апробация работы. Результаты, изложенные в диссертационной работе, докладывались и обсуждались на научных семинарах ИХТТМ СО РАН, а также на различных конференциях и семинарах: VI Национальная конференция по применению рентгеновского, синхротронного излучений, нейтронов и электронов для исследования материалов (Москва, 2007); Seminar on combined application of Raman spectroscopy and X-ray diffraction in physics, chemistry, biology, materials sciences (Grenoble, 2008); XLVI Международная Научная Студенческая Конференция "Студент и научнотехнический прогресс" (Новосибирск 2008); Терморентгенография и рентгенография наноматериалов (Екатеринбург, 2008); International School of Crystallorgaphy, 41st Course High-Pressure Crystallography: From Novel Experimental Approaches to Aplications in Cutting-edge Technologies (Erice,

2009); Indaba6 "Structure and Properties" (Берг-ен-Дал, 2009); 26th European Crystallographic Meeting (Darmstadt, 2010).

Личный вклад соискателя. Основные экспериментальные результаты, приведенные в диссертации, получены автором или при его непосредственном участии. Автор участвовал в постановке задачи, анализировал литературу, освоил методики дифракционных и спектроскопических экспериментов, самостоятельно выполнял эксперименты по изучению образцов методами порошковой и монокристальной рентгеновской дифракции и КР спектроскопии при высоком и нормальном давлении. Автором внесен вклад в разработку методики проведения экспериментов по монокристальной рентгеновской дифракции при высоком давлении на 3-х и 4-х кружных дифрактометрах с двумерными детекторами, оптимизированы параметры экспериментов и способы обработки данных. Отбор кристаллов L- и DL- аланина, сбор первичных экспериментальных дифракционных и KPспектроскопических данных для этих систем проводились лично соискателем. Выращивание кристаллов и сбор первичных экспериментальных данных порошковой рентгеновской дифракции для β-глицина проведен д. х. н. Е. В. Болдыревой в Европейском центре синхротронных исследований. Синтез сольвата N,N-фталоилглицина выполнялся сотрудником НИОХ СО РАН к. х. н. Н. А. Панкрушиной. Синтез новой полиморфной модификации кислого оксалата глицина и метанольного сольвата оксалата бисглицина выполнен студенткой НГУ Н. Е. Шикиной. Синтез трибензоата висмута выполнен сотрудником ИХТТМ СО РАН к. х. н. Е. В. Тимаковой. Синтез смешанных кристаллов мелоксикама с карбоновыми кислотами выполнен сотрудником ИХТТМ СО РАН С. А. Мызь. Эксперименты по термогравиметрии выполнялись сотрудником ИГМ СО РАН к. х. н. В. А. Дребущаком. Эксперименты по масс-спектроскопии выполнялись сотрудником НИОХ СО РАН к. х. н. А. А. Нефедовым. Автор проводил обработку всех дифракционных и КР-спектроскопических данных, обобщение всех полученных результатов, выявлял закономерности и формулировал основные выводы.

Публикации. Материалы диссертации представлены в 6 статьях, опубликованных в рецензируемых научных журналах из списка ВАК, и 19 тезисах докладов на всероссийских и международных конференциях.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, выводов и списка литературы. Работа изложена на 190 страницах машинописного текста, содержит 74 рисунка и 21 таблицу. Список цитируемой литературы включает 174 наименования.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении дается обоснование актуальности темы диссертационной работы, мотивируется выбор объектов исследования, формулируются цели и задачи работы, основные положения, выносимые на защиту, отражены

научная новизна, практическая значимость диссертации, апробация работы и личный вклад соискателя.

Первая глава представляет собой литературный обзор, в котором рассмотрены наиболее актуальные для исследования виды превращений молекулярных кристаллов и методики изучения структуры продуктов этих превращений.

Вторая глава посвящена описанию методик экспериментов. В ней описываются исходные реактивы, использованные для получения образцов, методики синтеза и кристаллизации. Дается описание экспериментальных методов исследования (монокристальная и порошковая дифракция, в том числе с применением синхротронного излучения; КРспектроскопия), использованных приборов и программного обеспечения для сбора, первичной обработки и последующего анализа полученных данных. В частности, наиболее подробно описаны все этапы проведения экспериментов *in situ* по монокристальной рентгеновской дифракции в ячейках высокого давления с алмазными наковальнями, а также особенности последующей обработки данных. Приведены методы реализации дифракционных и спектроскопических экспериментов при переменной температуре *in situ*. Описаны использованные приемы расшифровки и уточнения кристаллических структур по данным порошковой дифракции.

В третьей главе описаны результаты исследования структурных изменений в избранных молекулярных кристаллах в ходе воздействия на них высоких давлений *in situ*. В качестве примеров были выбраны кристаллы

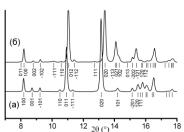


Рисунок 1. Дифрактограммы β-и β'глицина: а) до (0.7 ГПа) и б) после (0.9 ГПа) фазового перехода.

ряда аминокислот с гидрофобными заместителями (β -глицин, L- и DL-аланин), для которых ранее в литературе сообщалось о возможности протекания под давлением фазовых переходов с сохранением целостности исходных кристаллов, но не было достоверных структурных данных. Для β -глицина и фазы высокого давления β '-глицина по данным порошковой рентгеновской дифракции независимо для каждой точки были определены структуры в 9 точках по давлению (до давления 2.6 Γ Па).

Все найденные модели структуры до фазового перехода схожи с моделью структуры при атмосферном давлении, известной из монокристального рентгеновского эксперимента. Фазовый переход из β -глицина в β '-глицин при 0.7 ГПа проявляется в удвоении одного параметра элементарной решетки и изменении пространственной группы с $P2_1$ на $P2_1/c$, что приводит к появлению новых пиков на дифрактограммах (рис. 1). Модель структуры фазы высокого давления, предложенная на основании данных порош-

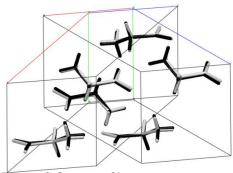


Рисунок 2. Структура β'-глицина при давлении 1.9 ГПа: сравнение моделей, полученных из порошковых (светлое изображение) и монокристальных (темное изображение) данных

ковой дифракции, хорошо согласуется с моделью структуры этой фазы, полученной по данным монокристальной дифракции [1]. Две структурные модели, в основном, различаются только положением атомов водорода групп NH₃ и CH₂ (рис. 2). Структурная модель в [1] рассчитана по данным об интенсивности только 100 рефлексов, что означает (при наличии в молекуле 5 неводородных атомов), что координаты оставшихся 5 атомов водорода не могли быть достоверно

уточнены.

В литературе сообщалось о фазовом переходе в L-аланине около 2.3 ГПа [2], найденном по данным КР-спектроскопии. По данным высокоразрешающей порошковой рентгеновской дифракции структурный фазовый переход не был обнаружен, по крайней мере, до 8.5 ГПа. Позже были опубликованы две работы [3], [4], в которых вновь сообщалось о фазовом переходе L-аланина в тетрагональную фазу при 2.3 ГПа и далее моноклинную при 9 ГПа на основании данных порошковой энергодисперсионной рентгеновской дифракции. Такое изменение симметрии при фазовом переходе около 2.3 ГПа требовало бы сильной структурной перестройки, кото-

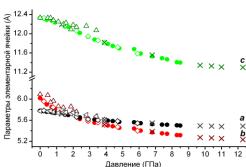


Рисунок 3. Зависимости параметров элементарной ячейки L-аланина от давления. ● — первая серия экспериментов по порошковой рентгеновской дифракции, × — вторая серия, ◊ — монокристальный эксперимент, треугольники — данные из работ [3], [4].

рую сложно представить при малом изменении параметров элементарной ячейки и без разрушения кристалла. проверки наличия этих фазовых переходов было проведено несколько дополнительных экспериментов с использованием методов монокристальной и порошковой рентгеновской дифракции. На рис. 3 представлена зависимость изменения параметров ментарной ячейки от давления по данным всех экспериментов. Данные обеих серий порошковых рентгеновских экс-

периментов с использованием синхротронного излучения хорошо согласуются как друг с другом, так и с данными монокристальных рентгеновских экспериментов проведенных на лабораторном дифрактометре, однако, значительно отличаются от абсолютных значений, приведенных в работах [3], [4]. Ни один из структурных фазовых переходов (при 2.3 ГПа и при 9 ГПа), описанных в этих работах, в наших экспериментах не наблюдался. Кривые зависимостей параметров a и b от давления пересекаются около 1.5 ГПа, т. е. эти два параметра становятся равными в этой области давлений. Дифрактограмма при данном давлении может быть формально проиндицирована и в тетрагональной сингонии, но на самом деле сингония остается ромбической. При повышении давления дифрактограммы вновь индицируются только в ромбической сингонии. Монокристальные рентгеновские эксперименты в диапазоне давлений до 5.9 ГПа, проведенные для 9 точек по давлению (табл. 1), однозначно показали, что пространственная группа симметрии $P2_12_12_1$ сохраняется, в данном интервале давлений. Для диапазона более высоких давлений, где были доступны только порошковые рентгеновские данные, решение и уточнение структуры оказались возможны только в начальной пространственной группе симметрии $P2_12_12_1$, и не было никаких признаков возможного изменения сингонии на моноклинную до давления 12.3 ГПа (максимальное достигнутое в эксперименте).

Качество полученных монокристальных данных позволило проанализировать основные тенденции изменений межмолекулярных контактов и отдельных внутримолекулярных длин связей. Все межмолекулярные расстояния в кристаллической структуре L-аланина изменялись без скачков

при

контактов.

изменении

Сжатие структуры в основном происходило за счет сокращения межмолекулярных

сжатие трех различных водородных связей N-H···O (показаны на рис. 4) различа-

лось. Так, самой длинной при

~2-3 ГПа стала водородная

связь N1-H12···O1, отвечаю-

давления.

Относительное

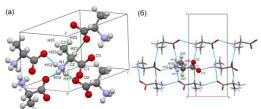


Рисунок 4. N-H···O водородные связи и короткие С-H···O контакты в L-аланине при 0.2 ГПа. (а) — показано расположение водородных связей относительно кристаллографических осей. (б) - показаны цепочки цвиттерионов «голова-к-хвосту» и различные типы N-H···O водородных связей.

ные типы N-H···O водородных связей. Щая за связывание цвиттерионов в цепочках голова-к-хвосту, самая короткая в кристаллической структуре при нормальных условиях (рис. 5б).

Таблица 1. Кристаллографические данные, параметры сбора данных, расшифровки и уточнения структуры L-аланина при высоком давлении по данным монокристальной дифракции. Для всех структур: $C_3H_7NO_2$, $M_r = 89.10$ г/моль, ромбическая пространственная группа симметрии $P2_12_12_1$, Z = 4. Эксперименты проводились при 293 К с использованием Мо К α -излучения на дифрактометре Oxford Diffraction Gemini R Ultra. Водородные атомы уточнялись по молели «наездника».

Diffraction Gemini K (ингасион Gemini к Utra. водородные атомы уточнялись по модели «наездника».								
Давление	0.2 ГПа	0.8 ГПа	1.5 ГПа	2.2 ГПа	2.9 ГПа	3.5 ГПа	3.9 ГПа	4.7 ГПа	5.9 ГПа
a, b, c (Å)	5.7952(6), 5.933(8), 12.362(3)	5.7464(5), 5.834(5), 12.260(2)	5.700(2), 5.772(7), 12.161(6)	5.6729(7), 5.671(2), 12.047(5)	5.6254(9), 5.573(3), 11.942(6)	5.6084(7), 5.552(2), 11.857(4)	5.6083(5), 5.514(2), 11.815(3)	5.5845(5), 5.475(2), 11.721(3)	5.5441(4), 5.401(2), 11.587(2)
$V(\text{Å}^3)$	425.0(6)	411.0(4)	400.1(5)	387.5(2)	374.3(3)	369.2(2)	365.4(2)	358.4(2)	346.9(1)
μ (мм ⁻¹)	0.12	0.12	0.12	0.13	0.13	0.13	0.14	0.14	0.14
Размер кристалла (мм)	$0.15 \times 0.1 \times 0.05$			$0.14 \times 0.06 \times 0.05$			$0.2 \times 0.11 \times 0.05$		
Число измеренных, независимых и наблюдаемых [I > $2\sigma(I)$] рефлексов	2729, 372, 249	2584, 361, 248	2561, 707, 336	3618, 565, 318	3586, 564, 325	3530, 544, 326	3567, 586, 388	2416, 492, 335	3335, 533, 402
$R_{\rm int}$	0.098	0.073	0.097	0.088	0.124	0.136	0.084	0.075	0.062
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)],$ $wR(F^2), S$	0.036, 0.086, 0.87	0.035, 0.079, 0.90	0.044, 0.094, 0.81	0.035, 0.085, 0.86	0.90	0.046, 0.107, 0.89	0.040, 0.085, 0.94	0.034, 0.063, 0.89	0.031, 0.066, 0.94
Число рефлексов, использованных в уточнении	372	361	707	565	564	544	586	492	533
Число параметров	57	52	57	57	57	57	57	57	57
$\Delta \rho_{\text{max}}, \Delta \rho_{\text{min}} (e \text{ Å}^{-3})$	0.11, -0.12	0.13, -0.10	0.16, -0.2	0.13, -0.13	0.22, -0.18	0.20, -0.18	0.17, -0.17	0.16, -0.13	0.17, -0.18

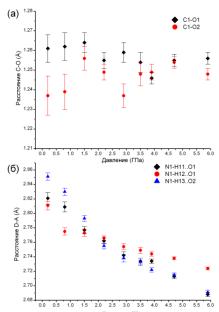


Рисунок 5. Зависим Дааление (ГПа) им внутримолекулярных С-О связей (а), межмолекулярных расстояний N-О в N-H···О водородных связях (б) в L-аланине от давления.

Внутримолекулярные углы длины связей также претерпевали некоторые изменения. При нормальных условиях две С-О связи внутри СОО группы в L-аланине не равны, в отличие от некоторых других аминокислот, что подтверждается рядом независимых экспериментов рентгеновской и нейтронной фракции. При повышении давления разница длин этих двух внутримолекулярных связей С-О в карбоксильной группе сокращалась. Укорочение двух водородных связей N1-H11...О1 и N1-H12...О1 сопровождалось сокращением более длинной связи С-О1, в то время как, укорочение N1-H13···O2 водородной связи привело к удлинению более короткой С-О2 связи, что согласуется с КР-спектрами.

Для большей уверенности в отсутствии признаков фазовых переходов были дополнительно измерены КР-спектры L-аланина при высо-

ком давлении. Изменения в диапазоне решеточных колебаний КР-спектров L-аланина при давлении ~2-3 ГПа были основными аргументами в пользу структурного фазового перехода, приводимыми в работе [2]. К таким изменениям было отнесено сильное перераспределение интенсивностей двух полос колебаний при 42 и 49 см-1 (при нормальных условиях), обозначенных как А и В в оригинальной публикации, а также появление новой полосы колебаний, обозначенной **G** при ~110 см⁻¹. В повторных экспериментах изменение соотношения интенсивностей полос А и В в целом совпадало с описанным, но отличалась амплитуда эффекта (рис. 6). Это могло быть следствием того, что в двух экспериментах использовались кристаллы с различной ориентацией. Более высокое разрешение повторного эксперимента позволило обнаружить присутствие полосы G на KP-спектре уже при нормальном давлении. При повышении давления происходило дальнейшее расщепление группы полос колебаний D, E и G на три хорошо разрешенных пика. Повторные спектры, в общем, совпали со спектрами, полученными в работе [2], но все изменения в них, происходящие при изменении давления, были непрерывными, а появления новых полос в спек-

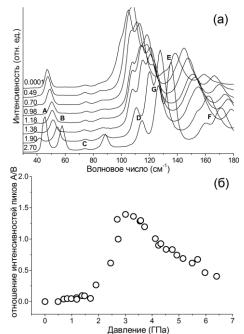


Рисунок 6. КР-спектры L-аланина в низкочастотной области при различных давлениях (а). Зависимость соотношения интенсивностей А и В пиков от давления (б).

трах не наблюдалось. Таким образом, изменения в спектрах при вариации давления нельзя связывать с фазовыми переходами, но они хорошо согласуются с изменениями динамики межмолекулярных водородных связей.

В ходе проверки наличия фазовых переходов было обнаружено явление, раннее не описанное в литературе. При медленном изменении давления в ячейке высокого давления в среде метанол: этанол: вода (16:3:1) наблюдалась кристаллизация новой поликристаллической фазы (предположительно сольвата Lаланина с одной из компонент среды), сосуществующей с Lаланином (рис. 7) в диапазоне давлений от 1.6 до 4.7 ГПа. Рост первого «сольвата» происходил в форме «сферолита» из зародыша, появившегося на поверхности первоначального монокристалла,

и сопровождался уменьшением размера первоначального кристалла. При давлении около 1.4 ГПа (рис. 7е) образец потемнел из-за частичного пре-

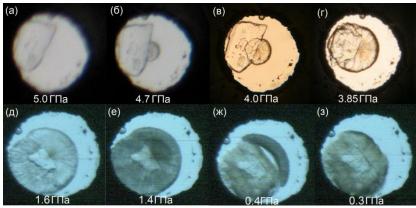


Рисунок 7. Фотографии образца, демонстрирующие перекристаллизацию с образованием двух новых поликристаллических фаз, давления указаны на рисунке.

вращения во «второй» сольват. «Второй» сольват существовал до 0.4 ГПа. Образование в форме полумесяца на рис. 7ж — это оставшееся количество «второго» сольвата. Весь остальной образец при этом давлении — L-аланин. Параметры элементарной ячейки обнаруженных фаз приведены в табл. 2. Таблица 2.

Давление (ГПа)	a (Å)	b (Å)	c (Å)	V (Å ³)	Фаза
3.8	4.608(1)	8.069(1)	15.938(3)	592.6(1)	
3.4	4.6218(1)	8.115(1)	15.994(3)	599.9(1)	
2.9	4.637(1)	8.179(2)	16.043(3)	608.4(2)	
2.6	4.6428(7)	8.210(2)	16.059(3)	612.2(1)	первый
2.2	4.658(1)	8.274(2)	16.114(3)	621.1(2)	«сольват»
1.9	4.6725(8)	8.337(1)	16.174(3)	630.0(2)	
1.6	4.6852(7)	8.387(1)	16.224(3)	637.6(2)	
1.4	4.697(4)	8.436(5)	16.259(2)	644.2(7)	
1.1	4.668 (1)	8.567(2)	10.012(3)	400.4(2)	второй
0.8	4.6856(7)	8.699(2)	10.019(2)	408.4(1)	«сольват»

Для DL-аланина также сообщалось о трех фазовых переходах (между 1.7 и 2.3 ГПа, 6.0 и 7.3 ГПа, 11.6 и 13.2 ГПа) [5], найденном по данным КР-спектроскопии. Проведенные эксперименты с использованием методов порошковой и монокристальной рентгеновской дифракции показали отсутствие структурных фазовых переходов до давления 8.3 ГПа (рис. 8). Повторные измерения КР-спектров с малым шагом по давлению до 6.2 ГПа показали, что изменения спектров при повышении давления непрерывны и могут быть описаны без привлечения предположения о протекании фазовых переходов. Зависимости положения максимумов полос от давления имели разный тангенс угла наклона (рис. 9), так что при опреде-

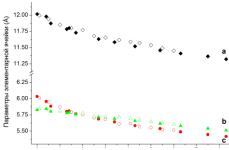
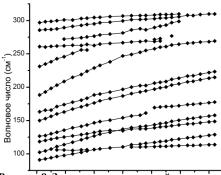


Рисунок 8. Зависимости параметров элементарной ячейки DL-аланина от давления. Пустые символы — данные монокристального эксперимента, заполненные — порошкового.

ствовали экспериментальные данные.

ленных давлениях пики сливались в один или, наоборот, один пик разделялся на несколько. При измерении с большим шагом такие изменения были восприняты как появление новых пиков (литературные данные [5]), на основании чего были сделаны ошибочные выводы о наличии фазовых переходов. Третий фазовый переход между 11.6 и 13.2 ГПа, описанный в работе [5], не анализировался, поскольку для этого диапазона давлений отсут-



Рисуною 9. Зависимость положений полос в КР-спектрах DL-а Жанинг % ГДавления.

В четвертой главе приводятся результаты структурных исследований фаз при нормальном давлении, в которых потребовалось применять сочетания методов монокристальной и порошковой дифракции. В частности, это относится к исследованиям новых полиморфных модификаций, и метастабильных продуктов твердофазных превращений. При исследовании структуры новой полиморфной модификации трибензоата висмута (рис.

10) применялось сочетание монокристального метода (для получения максимально однозначной информации о структуре) и порошковой дифракции (для проверки представительности выбранного монокристалла для всего образца в целом). На этом же примере сопоставлены возможности определения структуры по данным порошковой дифракции и монокристальной дифракции.

Кристаллические формы, образующиеся в результате кристаллизации,

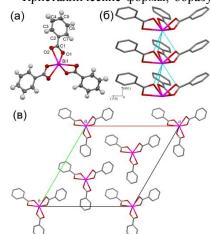


Рисунок 10. Фрагменты структуры три-

бензоата висмута.

могут быть сольватами и легко терять молекулы гостя при приготовлении образца для исследования методом порошковой дифракции (при растирании в порошок) (рис. 11). Структурные превращения при подготовке образцов возможны и без десольватации, за счет полиморфных превращений. Проблемы, кающие и решаемые в таком случае, рассмотрены на примерах исследования структур новых форм (полиморфной модификации и сольвата) семейства "глицин - щавелевая кисольвата N,N-фталоилглицина. Получить монокристаллический образец новой формы не всегда удается

даже при кристаллизации, не говоря уже о продуктах твердофазных превращений. Поэтому приходится расшифровывать и уточнять структуру, исходя только из данных порошковой дифракции. В ряде случаев, образец - продукт твердофазного превращения - не является ни "хорошим моно-

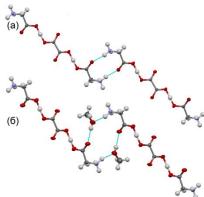


Рисунок 11. Фрагменты кристаллических структур: оксалат бисглицина (а) [6], образующийся при растирании в порошок его метанольного сольвата (б), существующего только в виде монокристаллов.

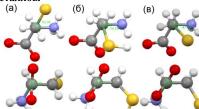


Рисунок 12. Конформация молекул DLцистеина. (а) - DL-цистеин-I, (б) - DLцистеин-II (данные монокристальной дифракции), (в) - DL-цистеин-II (данные порошковой дифракции).

(a)

кристаллом", ни "хорошим порошком". В этом случае решение задачи удается получить только при сочетании методов монокристальной и порошковой дифракции при обработке данных. Примером такой ситуации может служить расшифровка структуры новой низкотемпературной формы DL-цистеина. (рис. 12).

В пятой главе описаны результаты исследования смешанных кристаллов мелоксикама с карбоновыми кислотами, в том числе полученных методом механохимического синтеза. Для смешанных кристаллов мелоксикама с янтарной, адипиновой и терефталевой кислотой по данным порошковой дифракции определены параметры элементарной ячейки и стехиометрия соединений. С использованием данных монокристальной дифракции для них впервые получены структурные модели (табл. 3).

Во всех трех структурах каждая карбоксильная группа дикарбоновой кислоты связана с NH-группой и тиазольной группой мелоксикама через водородные связи N-H···O и О-

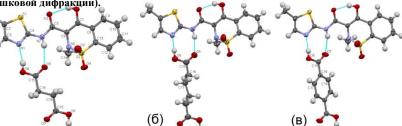


Рисунок 13. Фрагменты структур смешанных кристаллов мелоксикама с янтарной (а), адипиновой (б) и терефталевой (в) кислотой. Пунктиром обозначены H-связи.

Н… N. Можно выделить основной структур-

Таблица 3. Кристаллографические данные, параметры сбора данных, расшифровки и уточнения структуры смешанных кристаллов мелоксикама с карбоновыми кислотами. Для всех структур: триклинная пространственная группа симметрии $P\ ,Z=2.$ Экспе-

рименты проводились при 293 K с использованием Мо К α -излучения на дифрактометре Oxford Diffraction Gemini R Ultra.

Мелоксикам: янтарная кислота (2:1)	Мелоксикам: адипиновая кислота (2:1)	Мелоксикам : терефталевая кислота (2:1)	
C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₄ S ₂ · ·0.5(C ₄ H ₆ O ₄)	$C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ · ·0.5($C_6H_{10}O_4$)	$C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ · ·0.5($C_8H_6O_4$)	
410.44	424.46	434.46	
7.3668(2), 8.5483(3), 15.0473(6)	8.3589(9), 10.6257(12), 11.7957(13)	8.5979(6), 10.4551(6), 11.7515(7)	
83.076(3), 80.991(3), 70.116(3)	80.02(1), 72.50(1), 73.13(1)	91.355(5), 107.856(6), 109.444(6)	
877.79(6)	951.94(18)	938.79 (12)	
0.34	0.32	0.33	
$0.38 \times 0.16 \times 0.11$	$0.29 \times 0.08 \times 0.03$	$0.20 \times 0.13 \times 0.08$	
Аналитически	Мульти-сканирование		
0.921, 0.969	0.897, 1.000	0.973, 1.000	
22269, 5354, 4022	11767, 3892, 2218	17934, 5721, 3365	
0.031	0.052	0.051	
0.033, 0.094, 1.00	0.044, 0.085, 0.86	0.043, 0.095, 0.88	
5354	3892	5721	
297	309	326	
Смешанное	Смешанное	Свободное	
0.29, -0.35	0.23, -0.25	0.32, -0.30	
	янтарная кислота (2:1) С ₁₄ Н ₁₃ N ₃ O ₄ S ₂ · ·0.5(С ₄ Н ₆ O ₄) 410.44 7.3668(2), 8.5483(3), 15.0473(6) 83.076(3), 80.991(3), 70.116(3) 877.79(6) 0.34 0.38 × 0.16 × 0.11 Аналитически 0.921, 0.969 22269, 5354, 4022 0.031 0.033, 0.094, 1.00 5354 Смешанное	янтарная кислота $(2:1)$ пиновая кислота $(2:1)$ $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ · $0.5(C_4H_6O_4)$ $0.5(C_6H_{10}O_4)$ 410.44 424.46 $7.3668(2), 8.3589(9), 10.6257(12), 11.7957(13)$ $83.076(3), 80.02(1), 72.50(1), 70.116(3)$ $73.13(1)$ $877.79(6)$ $951.94(18)$ 0.34 0.32 $0.38 \times 0.16 \times 0.11$ $0.29 \times 0.08 \times 0.03$ Аналитически Мульти-сканирован $0.921, 0.969$ $0.897, 1.000$ $0.921, 0.969$ $0.897, 1.000$ 0.031 0.052 $0.033, 0.094, 1.00$ $0.044, 0.085, 0.86$ 0.039 0.039 $0.044, 0.085, 0.86$ 0.04 0.04 0.085 0.08 0.09 0.0	

ный фрагмент, состоящий из одной молекулы кислоты и двух молекул мелоксикама (рис. 13).

Такой структурный мотив наблюдается во всех известных структурах смешанных кристаллов мелоксикама с карбоновыми кислотами. Эти структурные фрагменты образуют плоские слои, как показано на рис. 14. В случае смешанных кристаллов с адипиновой и терефталевой кислотами расстояние между молекулами мелоксикама оказывается достаточным для того, чтобы между двумя молекулами мелоксикама одного фрагмента поместилась молекула мелоксикама другого фрагментна, т. е. соседние фрагменты «зацепляются» друг за друга (рис. 14а). В смешанном кристалле с янтарной кислотой это расстояние меньше, и недостаточно для того, что бы между ними поместилась молекула мелоксикама от соседнего фрагмента (рис. 14б).

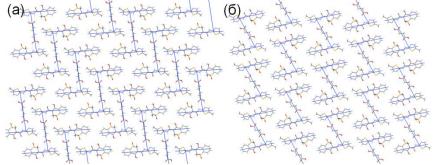


Рисунок 14. Строение плоских слоев в структурах смешанных кристаллов мелоксикама с адипиновой (а) и янтарной кислотой (б).

Выводы

- 1. На ряде конкретных примеров показано, что сочетание монокристальной и порошковой рентгеновской дифракции позволяет находить решение в проблемных случаях изучения структуры новых, в том числе, метастабильных фаз молекулярных кристаллов, образующихся в ходе процессов с участием твердых веществ.
- 2. Показано, что использование современных приемов сбора и обработки монокристальных дифракционных данных дает возможность даже для молекулярных кристаллов при высоком давлении *in situ* получать структурные данные, качество которых достаточно для анализа тонких эффектов изменения внутри- и межмолекулярных взаимодействий.
- Установлено, что в L- и DL-аланине при высоком давлении отсутствуют структурные фазовые переходы, о которых сообщалось ранее в литературе на основании данных порошковой энергодисперсионной дифракции и KP-спектроскопии.
- 4. Обнаружено, что в определенном интервале давлений в метанолэтанол-водной среде образуются сольваты L-аланина. Образование данных сольватов кинетически заторможено и поэтому выявлено только при проведении длительного монокристального дифракционного

- эксперимента, но не обнаруживалось при проведении КРспектроскопических и порошковых дифракционных экспериментов, которые проводятся сравнительно быстро. В то же время, исследование структур сольватов было возможно только при помощи порошковой дифракции с использованием синхротронного излучения.
- 5. Показано, что структуры метастабильных сольватов *N,N*-фталоилглицина, оксалата бис-глицина и полиморфную модификацию семиоксалата глицина можно исследовать только методом монокристальной дифракции, так как они не могут быть получены в виде порошков.
- 6. На примере смешанных кристаллов мелоксикама с янтарной, адипиновой и терефталевой кислотой показана возможность применения предложенной в работе методики для определения стехиометрии, а затем и структуры продуктов механосинтеза в смесях молекулярных кристаллов.
- Показано, что применение различных экспериментальных методов увеличивает мерность экспериментального пространства и позволяет обнаруживать дополнительные фазы в исследуемых системах.

Список литературы

- Effect of High Pressure on Crystal Structures of Polymorphs of Glycine / A. Dawson, D. R. Allan, S. A. Belmonte, S. J. Clark [et al] // Cryst. Growth Design. – 2005. – Vol. 5. – P. 1415-1427.
- 2. High-pressure Raman study of L-alanine crystal / A.M.R. Teixeira, P.T.C. Freire, A.J.D. Moreno, J.M. Sasaki [et al.] // Solid State Commun. 2000. Vol. 116. P. 405-409.
- 3. High Pressure X-Ray Diffraction of L-alanine Crystal / J.S. Olsen, L.Gerward, A.G. S.Filho, P.T.C. Freire [et al] // High Pressure Research. 2006. Vol. 26. P. 433-437.
- Pressure-induced Phase Transformation in L-Alanine Crystals / J.S. Olsen, L.Gerward, P.T.C. Freire, M. Filho [et al] // J. Phys. Chem. Solids. – 2008. – Vol. 69. – P. 1641-1645.
- 5. High-pressure Raman spectra of racemate dl-alanine crystals [Article] / E.A. Belo, Jr. J.A. Lima, P.T.C. Freire, F.E.A. Melo [et al] // Vibrational Spectroscopy. 2010. Vol. 54, N2. P. 107-111.
- 6. Bis(glycinium) oxalate: evidence of strong hydrogen bonding [Article] / R. Chitra, V. Thiruvenkatam, R. R. Choudhury, M. V. Hosur [et al] // Acta Cryst. C. 2006. Vol. 62. P. o274-o276.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. Tumanov, N. A. Structure solution and refinement from powder or single-crystal diffraction data? Pros and cons: an example of the high-pressure β' -

- polymorph of glycine / N. A. Tumanov, E. V. Boldyreva, H. Ahsbahs // Powder Diffraction. 2008. Vol.23. P. 307-316.
- 2. Phase Transitions in the Crystals of L- and DL-Cysteine on Cooling: The Role of the Hydrogen-Bond Distortions and the Side-Chain Motions. 2. DL-Cysteine / V.S. Minkov, N.A. Tumanov, B.A. Kolesov, E.V. Boldyreva [et al] // J. Phys. Chem. B. 2009. Vol. 113, N15. P. 5262-5272.
- Tumanov, N. A. Two new structures in the glycine-oxalic acid system / N. A. Tumanov, E. V. Boldyreva, N. E. Shikina // Acta Cryst. Sect. C. 2010. Vol.66. P. o279-o283.
- Low temperature / high pressure polymorphism in DL-cysteine / Vasily S. Minkov, Nikolay A. Tumanov, Raul Quesada Cabrera, Elena V. Boldyreva // CrystEngComm. – 2010. – Vol.12. – P. 2551-2560
- Pressure-induced phase transitions in L-alanine, revisited / N.A. Tumanov, E.V. Boldyreva, B.A. Kolesov, A.V. Kurnosov [et al] // Acta Cryst. Sect. B. – 2010. – Vol. 66. – P. 458-471.
- Tumanov, N. A. Tribenzoatobismuth(III): a new polymorph / N.A. Tumanov, E. V. Timakova, E. V. Boldyreva // Acta Cryst. Sect. E. – 2010. – Vol.66. – P. m1248.
- 7. Туманов, Н. А. Рентгено-дифракционные исследования при высоких давлениях *in situ* / Н. А. Туманов, Е. В. Болдырева // НГУ. 2009. URL: http://sscd.nsu.ru/x-ray_at_hp/
- 8. Туманов, Н.А. Сравнение результатов нейтронографического и рентгенографического исследований фазы III высокого давления L-серина при 8 ГПа / Н.А. Туманов, Е.В. Болдырева // XLV Международная Научная Студенческая Конференция "Студент и научно-технический прогресс". Новосибирск, 2007. Физика. С. 159.
- 9. Туманов, Н.А. Дифракционные исследования бета-глицина при высоких давлениях / Н.А.Туманов, Е.В. Болдырева // Всероссийская конференция студентов, аспирантов и молодых ученых по физике. Владивосток, 2007. С.76-77.
- 10. Туманов, Н.А. Дифракционные исследования бета-глицина при высоких давлениях / Н.А. Туманов, Е.В. Болдырева // VI Национальная конференция по применению рентгеновского, синхротронного излучений, нейтронов и электронов для исследования материалов, 12-17 ноября, Институт кристаллографии РАН. –Москва, 2007. P.138.
- 11. Raman spectroscopy and X-ray diffraction study of low-temperature phase transitions in L- and DL-cysteine / V.S. Minkov, N.A. Tumanov, B.A. Kolesov, E.V. Boldyreva // Seminar on combined application of Raman spectroscopy and X-ray diffraction in physics, chemistry, biology, materials sciences, June 18 19, 2008, ESRF, Grenoble, France, electronic version.
- 12. Туманов, Н.А. Расшифровка структуры метастабильного полиморфа DL-цистеина методами порошковой и монокристальной дифракции /

- Н.А. Туманов, В.С. Миньков // XLVI Международная Научная Студенческая Конференция "Студент и научно-технический прогресс". Новосибирск, 2008, Физика. С. 241.
- 13. Туманов, Н.А. Исследование DL-цистеина методами порошковой и рентгеновской дифракции / Н.А. Туманов, В.С. Миньков, Е.В. Болдырева // Терморентгенография и рентгенография наноматериалов. Екатеринбург, 2008.- С.
- 14. Structure refinement of high-pressure polymorphs of selected amino acids. Single crystal vs powder diffraction data / N. A.Tumanov, E. V. Boldyreva, H. Ahsbahs, A. V. Kurnosov [et al] // Programme, Lecture Notes & Poster Abstracts of International School of Crystallorgaphy, 41st Course High-Pressure Crystallography: From Novel Experimental Approaches to Aplications in Cutting-edge Technologies, June 4-14, Erice, Italy, 2009. Vol. 2. P.678.
- 15. X-ray diffraction and Raman spectroscopy study of L-alanine and DL-alanine at high pressure / N. A. Tumanov, E. V. Boldyreva, A. V. Kurnosov, N. Casati // International Conference Indaba 6 Structure and properties, Berg-en-Dal, Kruger National Park, South Africa, August 30 September 4, 2009. P. 159.
- 16. Pressure-induced phase transitions in L-alanine, revisited / N.A. Tumanov, E.V. Boldyreva, B.A. Kolesov, A.V. Kurnosov [et al] // Proceedings of 26th European Crystallographic Meeting (ECM 26), 29 August - 02 September, Darmstadt, 2010. – P. s89.
- 17. Synthesis of co-crystals of meloxicam with carboxylic acids by co-grinding / S.A. Myz, T.P. Shakhtshneider, K. Fucke, N.A. Tumanov [et al] // The Book of Abstracts of the International Conference on Mechanochemistry and Mechanical Alloying, India, December 1-4, 2008. P. 53.
- Preparation of co-crystals. A comparing study for piroxicam / K. Fucke, T.P. Shakhtshneider, S.A. Myz, N.A. Tumanov [et al] // The Book of Abstracts of the International Conference on Mechanochemistry and Mechanical Alloying, India, December 1-4, 2008. – P. 55.
- 19. Синтез наноструктурированных фаз мелоксикама с карбоновыми кислотами с помощью механохимических методов / С.А. Мызь, Т.П. Шахтшнейдер, К. Fucke, Н.А. Туманов [и др]. // Материалы Третьей Всероссийской конференции по наноматериалам НАНО 2009, Екатеринбург, 20-24 апреля, 2009. С. 665.
- Preparing of co-crystals of meloxicam by mechanochemistry method / S.A. Myz, T.P. Shakhtshneider, K. Fucke, N.A. Tumanov [et al] // The Book of Abstracts of the III International Conference Fundamental Bases of Mechanochemical Technologies (FBMT-2009), Novosibirsk, May 27 - 30, 2009. – P. 206.

- 21. Mechanochemical synthesis of co-crystals of meloxicam with carboxylic acids / S.A. Myz, T.P. Shakhtshneider, K. Fucke, N.A. Tumanov [et al] // The Book of Abstracts of the Eleventh Annual Conference YUCOMAT 2009. Herceg Novi, Montenegro, August 31 September 4, 2009. P. 17.
- 22. Синтез и свойства смешанных кристаллов мелоксикама / С.А. Мызь, Т.П. Шахтшнейдер, Н.А. Туманов, Е.В. Болдырева //Материалы Всероссийской научной молодёжной школы-конференции Химия под знаком «СИГМА» исследования, инновации, технологии. Омск, 16-24 мая, 2010. С. 209.
- 23. Influence of solvent on the formation of meloxicam-carboxylic acid cocrystals / S.A. Myz, T.P. Shakhtshneider, N.A. Tumanov, E.V. Boldyreva // The Book of Abstracts of the Twelfth Annual Conference YUCOMAT 2010. Herceg Novi, Montenegro, September 6-10, 2010. P. 83.
- 24. Наноструктурированные фазы мелоксикама / С.А. Мызь, Т.П. Шахтшнейдер, Н.А. Туманов, Е.В. Болдырева // Докл. Междунар. науч.-тех. конф. «Нанотехнологии функциональных материалов». Санкт-Петербург, 22-24 сентября 2010. С. 116-117.
- 25. Синтез и свойства наноструктурированных фаз мелоксикама / С.А. Мызь, Т.П. Шахтшнейдер, Н.А. Туманов, Е.В. Болдырева // Материалы X международной научной конференции «Химия твёрдого тела: наноматериалы, нанотехнологии». г. Ставрополь, 17-22 октября, 2010. С. 351.
- 26. Механохимический синтез наноструктурированных фаз мелоксикама / С.А. Мызь, Т.П. Шахтшнейдер, Н.А. Туманов, Е.В. Болдырева //Материалы II Международной научной конференции «Наноструктурные материалы-2010: Беларусь-Россия-Украина»: г. Киев, 19-22 октября, 2010. С. 679.

Подписано в печать 22.03.2011 г. Формат 60х84 1/16 Заказ № Офсетная печать. Объем 1.5 п.л. Тираж 100 экз. Редакционно-издательский центр НГУ. 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2.