

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Санкт-Петербургский государственный университет»

На правах рукописи

Таратин Николай Вячеславович

**КРИСТАЛЛОХИМИЯ И ФАЗОВЫЕ РАВНОВЕСИЯ
В ХИРАЛЬНЫХ МОДЕЛЬНЫХ И ПРИРОДНЫХ
СИСТЕМАХ С ТВЕРДЫМИ РАСТВОРАМИ
(НА ПРИМЕРЕ СОЛИ МИНДАЛЬНОЙ КИСЛОТЫ И ТРЕОНИНА)**

Специальность 25.00.05 - минералогия, кристаллография

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата геолого-минералогических наук

Научный руководитель

доктор геолого-минералогических наук
Е. Н. Котельникова

Санкт-Петербург
2014

Оглавление

Введение	4
1. Основные представления о кристаллохимии и нахождении в природе молекулярных кристаллов органических веществ (обзор литературы)	9
1.1. Особенности строения органического кристалла	10
1.1.1. Упаковка молекул в кристалле	11
1.1.2. Кристаллохимические аспекты образования твердых растворов	14
1.2. Органическое вещество в геологической среде	16
1.2.1. Общие закономерности преобразования органического вещества в геосфере	18
1.2.2. Формы нахождения органического вещества в геосфере	20
1.3. Хиральные органические вещества: основные определения и особенности	22
1.3.1. Основные представления о стереохимии хиральных органических веществ	23
1.3.2. Распространенность правых и левых стереоизомеров в неживой и живой природе	25
1.3.3. Фазовые диаграммы хиральных органических веществ	27
1.4. Особенности кристаллизации хиральных органических веществ	29
1.5. Объекты исследования – типичные примеры хиральных органических веществ	31
1.5.1. Этаноламиновая соль 3-хлороминдальной кислоты: молекула с одним хиральным центром	31
1.5.2. Треонин: молекула с двумя хиральными центрами	35
2. Методико-экспериментальная часть	40
2.1. Исходные реактивы	40
2.2. Получение кристаллических образцов	41
2.2.1. Получение поликристаллов	41
2.2.2. Получение монокристаллов	41
2.2.3. Определение молекулярного состава кристалла: высокоразрешающая жидкостная хроматография	43
2.3. Исследование равновесий в бинарных системах: дифференциальная сканирующая калориметрия	43
2.4. Исследование равновесий в тройных системах	44
2.4.1. Политермическая методика	44
2.4.2. Изотермическая методика	45
2.5. Исследование кристаллического строения и фазовых превращений	46
2.5.1. Рентгеноструктурный анализ	46
2.5.2. Порошковая рентгенография	47
2.5.2. Терморентгенография	48
3. Система энантиомеров этаноламиновой соли 3-хлороминдальной кислоты (результаты и обсуждение)	49
3.1. Фазовые равновесия в бинарной системе	49
3.1.1. Диаграмма плавкости	49
3.1.2. Зависимость энтальпии плавления от состава образца	52
3.2. Равновесия в тройной системе	54
3.2.1. Растворимость в этаноле	54

3.2.2. Равновесные составы жидкой и твердой фаз	57
3.3. Кристаллическое строение энантиомеров и их соосажденных смесей	58
3.3.1. Кристаллическая структура R-энантиомера	58
3.3.2. Пределы твердых растворов и композиционные деформации кристаллической структуры	61
3.4. Морфология и дефектность кристаллов	65
4. Система диастереомеров треонина (результаты и обсуждение)	68
4.1. Фазовая характеристика образцов в бинарной системе L-треонин—L-аллотреонин	68
4.1.1. Типичные рентгенограммы L-треонина, L-аллотреонина и их соосажденных смесей	68
4.1.2. Зависимость параметров элементарной ячейки от содержания L-треонина в составе кристалла	71
4.1.3. Экспрессная методика диагностики твердых растворов (L,L-a)-треонина	73
4.2. Фазовая характеристика образцов в системе D-треонин—L-аллотреонин	75
4.3. Равновесия в системе L-треонин—L-аллотреонин—вода	79
4.3.1. Растворимость L-треонина, L-аллотреонина и их смесей в воде	80
4.3.2. Оценка равновесных составов твердой и жидкой фаз	83
4.4. Морфология и дефектность кристаллов в системе L-треонин—L-аллотреонин	83
4.5. Кристаллическое строение диастереомеров и твердых растворов в системе L-треонин—L-аллотреонин	84
4.5.1. Кристаллические структуры L-аллотреонина и твердого раствора (L _{0.34} L-a _{0.66})-треонина (наши данные)	85
4.5.2. Сравнительный анализ кристаллического строения L-треонина, L-аллотреонина и их твердых растворов (наши и литературные данные)	89
4.5.3. Композиционные деформации кристаллической структуры в изоморфном ряду L-треонин—L-аллотреонин	100
4.6. Конфигурация молекул стереоизомеров треонина как фактор, определяющий их смесимость в твердой фазе	104
4.7. Поведение при нагревании L-треонина, L-аллотреонина и их твердых растворов	107
4.7.1. Рентгенограммы, полученные при разных температурах	107
4.7.2. Зависимость параметров ромбической ячейки от температуры	109
4.7.3. Коэффициенты и сечения фигур теплового расширения кристаллической структуры	114
4.7.4. Термические деформации и особенности кристаллического строения	119
4.8. Соотношение композиционных и термических деформаций кристаллической структуры в системе L-треонин—L-аллотреонин	123
Заключение	126
Список литературы	132

Введение

Актуальность работы. В геологической среде органическое вещество часто находится в рассеянном виде и, как правило, представлено сложными поликомпонентными смесями – разными соединениями, полиморфными модификациями, твердыми растворами, гомологами, изомерами. При этом разные компоненты смесей могут находиться в разных твердофазовых состояниях – кристаллическом, аморфном, ротационно-кристаллическом (Котельникова, Филатов, 2002; Ковалева, 2006; Голубев, 2006). Поэтому диагностика фазового состава и строения природного органического вещества весьма нетривиальная задача.

Разнообразие смесей органических веществ может быть усложнено еще одним обстоятельством. Многие органические молекулы являются хиральными, т. е. могут быть представлены в виде нескольких оптических изомеров: энантиомеров и диастереомеров. Их важнейшим свойством является оптическая активность (вращение плоскости поляризованного света). Молекулы-энантиомеры являются зеркальными отображениями друг друга, что объясняет одинаковость их известных физико-химических свойств за исключением направления вращения плоскости поляризованного света. Молекулы-диастереомеры не являются зеркальными антиподами и, соответственно, все их физико-химические свойства хоть и незначительно, но различаются.

Вещества с хиральными молекулами имеют весьма широкое распространение в природе. Достаточно сказать, что из двадцати наиболее распространенных аминокислот, молекула только одной из них (глицин) не является хиральной. Обычно особенности строения и свойства энантиомерных (хиральных) веществ являются предметом пристального внимания со стороны химиков, физиков, биологов и фармакологов из-за использования таких веществ в разных отраслях промышленности (Janczak et al., 1997; Алексеев, 1998; Fleck, Petrosyan, 2014 и др.). С середины 60-ых годов XX века резко возрос интерес к органическим энантиомерам со стороны специалистов геологического профиля в связи с использованием соотношения правых и левых молекул оптических стереоизомеров для определения возраста осадка или усредненной температуры его формирования (Bada et al, 1975; Дроздова, 1977; Robins, 2001, Killops, Killops, 2005 и др.).

Однако, фазовые взаимоотношения в системах оптических изомеров, определяющие процессы их преобразования в геологической среде, изучены весьма слабо. Особенно это относится к системам с твердыми растворами. Перспективными методами для изучения таких хиральных систем оказались, прежде всего, рентгенодифракционные методы. В данной работе приводятся результаты изучения фазовых взаимоотношений в хиральных системах на примере модельных веществ – этаноламиновой соли 3-хлороминдальной кислоты и треонина.

Цель исследования. Установление закономерностей формирования твердых растворов в системах хиральных органических веществ на основе представлений, полученных при изучении кристаллохимии и фазовых равновесий в модельных системах энантиомеров этаноламиновой соли 3-хлороминдальной кислоты (*EZCIMA*) и диастереомеров треонина (Thr).

Для достижения поставленной цели решались следующие **задачи**:

1. Установление пределов твердых растворов в модельных энантиомерной и диастереомерных системах.
2. Получение данных по растворимости смесей компонентов в полярных растворителях (этанол, вода) в случае энантиомерной и диастереомерной систем.
3. Анализ кристаллического строения компонентов и их твердых растворов в энантиомерной и диастереомерной системах (на основе наших и литературных данных).
4. Установление взаимосвязей между особенностями кристаллического строения и пределами твердых растворов в энантиомерной и диастереомерной системах.
5. Изучение термических деформаций кристаллической структуры индивидуальных компонентов и их твердых растворов в диастереомерной системе.

Научная новизна. Впервые изучены пределы твердых растворов и построена фазовая диаграмма системы S- и R-энантиомеров этаноламиновой соли 3-хлороминдальной кислоты. Получены данные по растворимости и ширине метастабильной зоны (растворитель – этанол) в этой системе. Определена кристаллическая структура R-энантиомера.

Впервые изучены пределы твердых растворов в двух диастереомерных системах: L-треонин—L-аллотреонин и D-треонин—L-аллотреонин. Получены оригинальные данные по растворимости смесей L-Thr и L-aThr в воде. Определены кристаллические структуры L-Thr при 100 К и твердого раствора ($L_{0.34}, L_{a0.66}$)-Thr при комнатной температуре. Проведен сравнительный анализ кристаллического строения L-Thr, L-aThr и их твердых растворов на основе данных рентгеноструктурного анализа и порошковой рентгенографии. Изучены термические деформации кристаллической структуры диастереомеров и их твердых растворов в системе L-Thr—L-aThr.

Практическая значимость. Данные по фазовым равновесиям в изученных системах следует использовать при планировании процессов кристаллизации с целью разделения смесей их оптических изомеров. Оптически чистые энантиомеры и диастереомеры необходимы для нужд фармакологии, агрохимии, пищевой и других отраслей промышленности.

Предложенная рентгеновская методика диагностики твердых растворов диастереомеров треонина может найти применение для экспрессного контроля процессов синтеза и очистки треонина.

Наблюдаемые корреляции между особенностями кристаллического строения твердых растворов диастереомеров треонина и их растворимостью в воде могут быть использованы при поиске подходов к созданию кристаллических продуктов с заданными свойствами.

Материалы диссертации могут быть использованы в отдельных разделах курсов по органической минералогии и кристаллохимии.

Объекты и методы исследования. *Реактивы* (чистота > 99.9 %) для приготовления образцов: этаноламин (*EM*), R-энантиомер, рацемат 3-хлороминдальной кислоты (*3CIMA*), L-треонин, D-треонин, L-аллотреонин. *Образцы*: (1) R-энантиомер и R,S-рацемат этаноламиновой соли 3-хлороминдальной кислоты (*E3CIMA*) получены в результате реакции стехиометрических количеств *EM* и *3CIMA* в растворе ацетона; образцы 14 промежуточных составов R-энантиомера и R,S-рацемата *E3CIMA* кристаллизовались из водных растворов методом испарения растворителя; (2) L-треонин, L-аллотреонин, D-треонин и образцы их 20 промежуточных составов в системе L-Thr—L-aThr и 3 составов в системе D-Thr—L-aThr кристаллизовались из водных растворов методом испарения растворителя.

Методы исследования (количество образцов): дифференциальная сканирующая калориметрия (30), порошковая рентгенография (50), рентгеноструктурный анализ (3), терморентгенография (4), политермический (90) и изотермический (14) способы определения растворимости, высокоразрешающая жидкостная хроматография (45).

Защищаемые положения.

1. Фазовая диаграмма системы S- и R-энантиомеров этаноламиновой соли 3-хлороминдальной кислоты относится к диаграммам эвтектического типа с ограниченными твердыми растворами, о чем свидетельствуют коррелирующие между собой данные рентгенографии и ДСК. Интервалы составов (% R-энантиомера) 0–20 и 80–100 характеризуются зависимостью параметров ромбической ячейки от состава и одним эндотермическим пиком, а интервал составов 20–80 характеризуется отсутствием зависимости параметров ромбической ячейки от состава и двумя эндотермическими пиками.

2. Система L и L-алло диастереомеров треонина относится к системам с непрерывными твердыми растворами, а система D и L-алло диастереомеров треонина – к системам эвтектического типа. Об этом свидетельствует зависимость параметров ромбической ячейки от состава в случае первой системы и отсутствие таковой в случае второй системы.

3. Кристаллические структуры L-аллотреонина и твердого раствора (L_{0.34},L-алло_{0.66})-треонина (наши данные) и L-треонина и твердого раствора (L_{0.45},L-алло_{0.55})-треонина (литературные данные) характеризуются одинаковым каркасом, задаваемым водородными связями, длина которых практически нечувствительна к составу кристалла (исключение связь N1...O3). Чувствительной к составу кристалла является длина контактов между метильными

группами соседних молекул. В случае контактов между неидентичными молекулами (только твердые растворы) выявляются укороченные и удлиненные расстояния в сравнении с таковыми в случае контактов между идентичными молекулами (диастереомеры и твердые растворы). Соотношение количеств контактов между идентичными и неидентичными молекулами находится в корреляции с растворимостью смесей L-треонина и L-аллотреонина в воде.

4. В случае стереоизомеров треонина смесимость в твердой фазе молекул с одинаковым знаком оптической активности возможна, так как при их смешивании не происходит существенное нарушение ориентации водородных связей в кристаллической структуре (системы диастереомеров L—L-алло и D—D-алло), а смесимость молекул с разными знаками оптической активности невозможна, или весьма ограничена, так как при их смешивании происходит существенное нарушение ориентации водородных связей (системы энантиомеров L—D и L-алло—D-алло и диастереомеров L—D-алло и D—L-алло). В случае энантиомеров этаноламиновой соли 3-хлороминдальной кислоты возможна ограниченная смесимость молекул в твердой фазе, так как при их смешивании, несмотря на разные знаки их оптической активности, в кристаллической структуре сохраняется ориентация у четырех из пяти типов водородных связей.

Личный вклад автора. Постановка задач, выбор подходов к их решению и анализ полученных данных осуществлялись автором под руководством научного руководителя. Основные экспериментальные результаты, обработка и обобщение всех полученных результатов выполнены автором. Часть экспериментов (рентгеноструктурный анализ, терморентгенография) выполнена при его непосредственном участии. Обсуждение результатов проводилось совместно с научным руководителем, а также с соавторами публикаций и коллегами кафедры.

Основные исследования выполнены на кафедре кристаллографии с использованием оборудования ресурсных центров СПбГУ «Рентгенодифракционные методы исследования» и «Геомодель». Часть исследований выполнена на базе института Макса Планка динамики комплексных технических систем (Магдебург, Германия).

Работа поддержана в 2009–2010 гг. президентским грантом для обучения за рубежом. Являлся исполнителем грантов РФФИ (13-05-12053, 12-05-00876, 10-02-01303 и 10-05-00891) и исполнителем гранта Президента РФ для молодых кандидатов наук (442.2009.5) в 2010–2014 гг.

Апробация работы и публикации. Основные результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались на совещаниях разного уровня: XVII и XX Международных симпозиумах по промышленной кристаллизации BIWIC (Halle, Germany, 2010; Odense, Denmark, 2013); Международной школе по кристаллизации (Grenada, Spain, 2010); XXII Конгрессе международного союза кристаллографов (Madrid, Spain, 2011); Конференции стран

СНГ по росту кристаллов (Харьков, 2012); Федоровских сессиях (СПб, 2010, 2012); IV Международной конференции по биокосным взаимодействиям (СПб, 2011); III Международной конференции «Кристаллогенезис и Минералогия» (Новосибирск, 2013); IV Совещании по органической минералогии (Черноголовка, 2013); VIII Всероссийской конференции с международным участием «Менделеев-2014» (СПб, 2014); научном семинаре «Nucleation Theory and Applications» (Дубна, 2013); Международной молодежной конференции «Науки о Земле и цивилизация» (СПб, 2012), научном семинаре кафедры физической химии Санкт-Петербургского государственного технологического института (университета) (СПб, 2013), совместном семинаре химического факультета СПбГУ и компании Novartis «Novartis Lectures» (СПб, 2014), V международном симпозиуме «Биокосные взаимодействия в природных и антропогенных системах» (СПб., 2014).

По теме диссертации опубликовано 17 работ, в том числе 3 статьи, индицируемые в базах данных Web of Knowledge, 2 статьи в межд. сборниках и 12 публикаций в материалах научных конференций.

Объем и структура работы. Работа состоит из введения, четырех глав, заключения и содержит 136 стр. текста, 72 рисунка, 14 таблиц и список литературы, включающий 106 наименований.

Благодарности. Приношу глубокую благодарность д.г.-м.н., проф. кафедры кристаллографии Е.Н. Котельниковой за научное руководство и повседневное внимание. Искреннее благодарю проф. Х. Лоренц, проф. А. Зайдель-Моргенштерна (Институт Макса Планка, Магдебург, Германия) и проф. Ж. Кокреля (Университет Руана, Франция) за предоставление объектов исследования и обсуждение результатов. Очень благодарен за проведение экспериментов к.г.-м.н. О.И. Сийдре (рентгеноструктурный анализ) и к.г.-м.н. М.Г. Кржижановской (терморентгенография).

Крайне признателен за содействие и ценные обсуждения материалов В.С. Фундаменскому, С.Н. Бочарову, Л.Ю. Крючковой, А.И. Исакову, Д.В. Спиридоновой, Д. Биневу, Е. Хорошанской, а также всем сотрудникам кафедры кристаллографии за школу и доброжелательное отношение. Чрезвычайно благодарен своей семье и своим друзьям за неоценимую поддержку.

С особой благодарностью обращаюсь за многолетнее руководство моей научной работой к памяти д.г.-м.н., проф. А.Э. Гликина.

1. Основные представления о кристаллохимии и нахождении в природе молекулярных кристаллов органических веществ (обзор литературы)

Строение органических кристаллов существенно отличается от строения неорганических кристаллов. В случае неорганического вещества элементарными строительными блоками кристалла являются атомы. В случае органического вещества элементарными строительными блоками кристалла являются молекулы. При взаимодействии молекул друг с другом образуются связи нековалентной природы, существующие как в растворе, так и в кристалле (Стид, Этвуд, 2007). Органические вещества и большинство металлоорганических веществ образуют молекулярные кристаллы.

Физико-химические свойства твердого органического вещества (температура плавления, растворимость и др.) определяются строением молекулы и способом упаковки молекул в кристаллической структуре. Интерес к закономерностям строения органических кристаллов проявляют специалисты, работающие не только в областях кристаллографии, органической минералогии, органической геохимии, но и в областях органического синтеза, супрамолекулярной химии, биологии, фармакологии, фармацевтики.

Молекулярные кристаллы редко являются хорошо ограниченными индивидами в отличие от кристаллов неорганических веществ. Молекулярные кристаллы органических веществ, как правило, существуют в скрытокристаллической форме. Многие продукты агрохимической, пищевой и фармакологической промышленности являются сложными гетерогенными системами, включающими твердую фазу. Как правило, твердая фаза представлена органическими молекулярными кристаллами. Примерами кристаллических твердых фаз в гетерогенных системах могут служить кристаллы какао-масла в шоколаде и кристаллы молочного жира в сливочном масле (Garti, Sato, 2001). Кристаллическое состояние активных фармацевтических ингредиентов является преимущественным при производстве твердых лекарственных форм (Shan et al., 2008).

Органическое вещество, рассеянное в геосфере, имеет преимущественно биогенную природу. Исходное органическое вещество в ходе процесса диагенеза подвергается существенным преобразованиям, заключающимся (1) в разрушении биологических макромолекул и разложении наименее устойчивых органических веществ и (2) в формировании новых полимерных веществ, таких как гумусовые кислоты почв и кероген сланцев (Дроздова, 1977; Killips, Killips, 2005).

Особый класс природных и синтетических органических веществ представляют собой вещества, молекулы которых существуют в виде нескольких оптических стереоизомеров¹: энантиомеров и диастереомеров. У молекул энантиомеров все свойства (за исключением знака оптической активности) одинаковы (Моррисон, Бонд, 1974). Актуальная проблема химической технологии заключается в разделении смесей энантиомеров в связи с востребованностью тех или иных энантиомеров для нужд пищевой индустрии и фармакологии (Murakami, 2007). Избирательная кристаллизация (*preferential crystallization*) является одним из наиболее эффективных способов разделения смесей энантиомеров (Lorenz et al., 2006).

К важнейшему классу органических веществ относятся аминокислоты. Аминокислоты в составе белков, являются неотъемлемой частью живых организмов. Из 20-ти природных аминокислот лишь глицин не образует оптических стереоизомеров (Гринштейн, Виниц, 1965).

Живым организмам, как правило, присущи L-аминокислоты. В масштабах геологического времени L-аминокислоты преобразуются в D-аминокислоты. Аминокислоты могут быть найдены в органической матрице окаменелых остатков. Величина соотношения D/L энантиомеров используется для определения возраста таких остатков (Bada et al., 1975).

1.1. Особенности строения органического кристалла

Как уже говорилось, элементарными строительными единицами органического кристалла являются молекулы. В отличие от сферических атомов, слагающих неорганический кристалл, молекула имеет несферическую форму, обычно достаточно сложную. Форма молекулы определяется её строением. При этом молекулы одного и того же химического состава могут обладать разным пространственным расположением атомов в пространстве (см. раздел 1.3.1).

Молекулы, как совокупности атомов, четко обособляются в кристаллической структуре органического вещества. «...Геометрическая обособленность молекул означает, что энергия внутримолекулярных связей атомов существенно больше энергии межмолекулярных взаимодействий» (Китайгородский, 1971). В соответствии с этим, кристаллическая структура органического вещества, как правило, характеризуется укороченными (1–2 Å) внутримолекулярными расстояниями и удлинёнными (3–4 Å) межмолекулярными расстояниями. Укороченные расстояния соответствуют ковалентным связям между атомами внутри молекул. Удлиненные расстояния соответствуют вандерваальсовым связям и водородным связям (и иным специфическим направленным контактам) между атомами соседних молекул в кристалле.

¹ Стереоизомеры - вещества имеют один и тот же порядок связи, но отличаются друг от друга расположением атомов. Оптические стереоизомеры проявляют оптическую активность, т. е. вращают плоскость поляризованного света (Ногради, 1984) (см. раздел 1.3.1) .

1.1.1. Упаковка молекул в кристалле

Существует два основных взаимодополняющих подхода к изучению закономерностей строения органического кристалла: (1) геометрический анализ упаковки молекул в кристаллической структуре и (2) анализ межмолекулярных взаимодействий агрегатов молекул.

Геометрический анализ упаковки молекул. Этот подход заключается в изучении закономерностей упаковки молекул в кристаллической структуре. Он был предложен А. И. Китайгородским (Китайгородский, 1955) и получил развитие и обобщение в его работах (Китайгородский, 1971, 1983 и др.) и в работах его учеников и коллег (Мньюх, 1960). Основу подхода составило представление о том, что «...кратчайшие расстояния между атомами одного и того же химического сорта, принадлежащих соседним молекулам, колеблются в незначительных пределах. Именно это и говорит о возможности приближенного представления кристалла моделью, которую можно назвать геометрической моделью. Окаймляя молекулу ван-дерваальсовыми радиусами, придав ей тем самым форму, можно представить кристалл как упаковку твердых молекул» (Китайгородский, 1971).

На рисунке 1.1 в качестве примера упаковки молекул в кристалле, приведен фрагмент кристаллической структуры гексахлорбензола (Китайгородский, 1971). Несферическая форма молекул приводит к тому, что молекулы стремятся упаковаться по принципу «выступ к впадине», то есть «выступ» одной молекулы попадает во «впадины» соседних молекул. Это приводит к образованию максимально плотной упаковки молекул из числа возможных, с минимально возможными для данной ячейки размерами пустот между молекулами. Благодаря такому типу упаковки кристаллические структуры органических веществ обычно характеризуются большими координационными числами, т.е. большим числом соседних молекул. Наиболее часто встречается координационное число 12; менее часто – координационные числа 10 и 14 (Китайгородский, 1955).

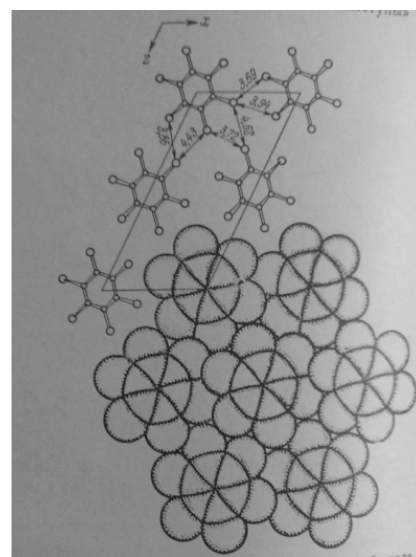


Рис. 1.1. Проекция кристаллической структуры гексахлорбензола на плоскость (101) (Китайгородский, 1971).

Кристаллы органических веществ, как правило, принадлежат к сингониям низшей категории. Предположение о том, что реальная кристаллическая структура соединения является наиболее плотной из всех возможных упаковок, позволило А.И. Китайгородскому (1977) теоретически выделить наиболее распространенные пространственные группы кристаллов органических веществ (см. табл. 1.1).

Таблица 1.1

Наиболее распространенные пространственные группы кристаллов органических веществ (Китайгородский, 1971)

Пространственная группа	% структур
<i>P2₁/c</i>	38.8
<i>P2₁2₁2₁</i>	10.0
<i>P-1</i>	9.5
<i>C2/c</i>	7.8
<i>P2₁</i>	4.4
<i>Pbca</i>	3.7
<i>Pnma</i>	3.1
<i>Pna2₁</i>	2.4
<i>P2₁/c</i>	1.2
<i>Cc</i>	1.0

Геометрическая модель строения органического кристалла оказалась незаменимой для решения и описания кристаллических структур, а также для объяснения полиморфных переходов и смесимости молекул в твердой фазе.

Однако сугубо геометрический подход имеет существенные ограничения. Основной недостаток заключается в том, что расположение молекул по принципу «выступ к впадине» не учитывает их химической природы. «Сближаясь, две молекулы не чувствуют друг в друге никаких силовых центров, никакой внутренней неоднородности и останавливаются в позиции, определяемой соответствием «выступ–впадина»» (Зоркий, 2001).

Для компенсации этого недостатка А.И. Китайгородским (1971, и др.) предложен метод атом-атомных потенциалов, позволяющий дать количественную оценку взаимодействию молекул. Согласно этому приближению, энергия взаимодействия двух молекул, занимающих фиксированные позиции ($U_{\text{мол-мол}}$), выражается как сумма атом-атомных потенциалов. Величина энергии взаимодействия таких молекул зависит от неких эмпирических параметров, постоянных для каждого сочетания химических элементов. Приближение является корректным лишь для достаточно крупных молекул, так как предполагает сферически симметричное усреднение параметров поверхности молекулы.

Несмотря на существенные поправки, результаты, полученные с использованием этого метода нельзя считать исчерпывающими. «Во многих случаях теория плотной упаковки и концепция атом-атомных потенциалов не соответствуют истинной картине строения кристаллов, не объясняют фазовых превращений органических веществ» (Зоркий, 2001).

Анализ межмолекулярных взаимодействий. Ключевым понятием при проведении анализа межмолекулярных взаимодействий является термин «супрамолекулярный² синтон» –

² Супрамолекулярная химия – изучает агрегаты молекул, сформированные межмолекулярными связями нековалентной природы. Отдельным направлением супрамолекулярной химии является инженерия кристаллов

структурная единица надмолекулярного уровня (объединение, или ансамбль молекул), которая является фрагментом кристаллической структуры или является термодинамически выгодной предростовой конфигурацией ансамбля молекул. Синтон может образовываться как в результате реализации специфических направленных взаимодействий между молекулами, так и в результате реализации наиболее плотной упаковки молекул (Hoskins, Robson, 1990; Desiraju, 2013, и др.).

Специфика такого – супрамолекулярного – подхода заключается в том, что рассматривается не только устройство кристалла, но и процесс его образования. Процесс кристаллизации рассматривается как самосборка молекул в агрегаты и дальнейшее формирование из этих агрегатов кристаллической структуры (Стив, Этвуд, 2007).

Так как кристаллизация является кинетическим процессом, предполагается, что в растворах, в первую очередь, реализуются наиболее направленные взаимодействия, приводящие к формированию супрамолекулярных синтонов (Desiraju, 2013).

При рассмотрении синтонов особое внимание уделяется наиболее сильным направленным межмолекулярным связям – в их числе, прежде всего, водородным связям. Для описания синтонов используется анализ графов. При этом узлом графа является молекула, а дугой графа является межмолекулярная связь (Стив, Этвуд, 2007). На рисунке 1.2, в качестве примера, показаны графы, выделенные в кристаллической структуре α -глицина (Bernstein et al., 1995).

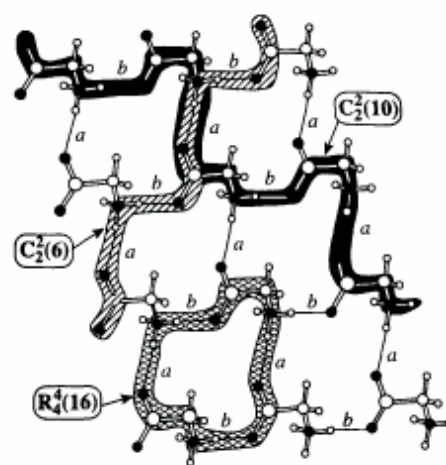


Рис. 1.2. Фрагмент кристаллической структуры α -глицина. Выделены два цепочечных (С) и один «кольцевой» (R) графа. Буквами *a* и *b* обозначены водородные связи двух типов (Bernstein et al., 1995).

Бурное развитие расчетных методов квантовой химии во второй половине XX века привело к тому, что часто при изучении кристаллических структур органических кристаллов стали применять методы молекулярного моделирования.

Согласно квантовохимическим представлениям, молекула состоит из группы положительно заряженных ядер атомов, окруженных облаком электронов. Упаковка молекул в кристалле определяется комбинацией кулоновских, дисперсионных и других взаимодействий, задаваемых электростатическими полями молекул (Fundamentals of Crystallography, 2000). Подробно принципы молекулярного моделирования в связи с изучением строения

органического кристалла рассматриваются в книге А. Гавизоти (Gavezzotti, 2007). Совершенствование техники рентгеноструктурного эксперимента и развитие расчетных квантовохимических методов привело к созданию направления анализа органического кристалла, при котором анализируются «поверхности молекул» (molecular surface, Pendas et al., 2002, Spackman, Jayatilaka, 2009, и др.). При таком анализе объем молекул ограничен задаваемыми пороговыми значениями электронной плотности. При некоторых значениях электронной плотности молекулярные поверхности будут полностью соответствовать геометрической модели упаковки органических кристаллов по А.И. Китайгородскому. На поверхности выделенного объема молекулы приведена информация (условные цвета, изолинии) о межмолекулярных контактах – например, об усредненных расстояниях между атомами «своей» молекулы и соседних молекул (Spackman, Jayatilaka, 2009, и др.).

Использование методов молекулярного моделирования позволяет рассчитывать энергии решетки (lattice energy) кристаллических структур и с различной степенью достоверности предсказывать характер упаковки молекул того или иного типа (Gervais, 2004; Gavezzotti, 2007; Gavezzotti, 2013, и др.).

1.1.2. Кристаллохимические аспекты образования твердых растворов

Явление изоморфизма в кристаллах, открытое в 1819 г. Э. Митчерлихом, состоит в замещении одних частиц кристаллической структуры (атомов, молекул, иных групп атомов) другими, химически родственными частицами. При этом частицы матрицы (или хозяина) и частицы примеси (или гостя) находятся по отношению друг к другу в нефиксированных соотношениях. Изоморфные замещения приводят, таким образом, к образованию «смешанных кристаллов» (Бокий, 1960; Китайгородский, 1983, и др.), состав которых непрерывно изменяется в определенных пределах. В химической и физико-химической литературе (Predel et al., 1983; Prieto, 2009, и др.) часто в качестве синонима смешанным кристаллам используется более строгий термин «твердые растворы».

Молекулярные кристаллы органических веществ формируют твердые растворы преимущественно по типу замещения. «...Укладка молекул «выступом во впадину» с коэффициентом упаковки 0.6–0.8 говорит о том, что пустоты в структуре слишком малы по сравнению с величиной этих молекул, так что заполнение этих пустот молекулами примеси... возможно, по-видимому, лишь в редких случаях» (Китайгородский, 1971).

Необходимым условием смесимости молекул в твердой фазе является близость их формы и размера (Китайгородский, 1971). В таком случае степень изоморфизма оценивается через коэффициент геометрического подобия ζ , то есть через близость форм двух замещающихся молекул и определяется как

$$\xi = 1 - \Gamma/r,$$

где r – перекрывающийся объем молекул при условии, что Γ – минимальный неперекрывающийся объем молекул.

Основное правило растворимости молекул в твердой фазе звучит следующим образом (Китайгородский, 1983): «Растворимость молекулы А в кристалле В имеет место в том случае, если коэффициент геометрического подобия больше 0.75 и если при мысленном замещении молекулы В молекулой А не происходит существенного нарушения упаковки молекул». Если ξ сильно отличается от единицы, то смешение невозможно. Но близость ξ к единице лишь необходимое, но не достаточное условие образования твердых растворов.

В случае непрерывных твердых растворов кроме близости размеров и формы молекул следует учитывать дополнительные факторы. В случае непрерывной смесимости должны быть выполнены требования накладываемые симметрией: кристаллические структуры индивидуальных компонентов должны обладать одинаковой пространственной группой, одинаковым числом молекул в элементарной ячейке и сходным характером упаковки молекул (Китайгородский, 1971).

При анализе замещения молекулы «хозяина» молекулой «гостя» необходимо также рассмотреть, как изменяются их межмолекулярные контакты в кристаллической структуре. Если при предполагаемом замещении расстояния должны сократиться на 15% и более, то возможность изоморфного смешения должна быть подвергнута сомнению (Китайгородский, 1983).

На основе расчетов методом атом-атомных потенциалов А.И. Китайгородский (1983) выделил два дополнения к основному правилу растворимости. Имеются два случая, когда заранее очевидна невозможность растворимости, несмотря на то, что замещение молекулы матрицы молекулой примеси не приводит к существенным изменениям межмолекулярных расстояний.

Первое дополнительное правило заключается в «сохранности» связей. Растворимость невозможна, если вхождение гостевой молекулы связано с разрывом межмолекулярных водородных связей. Энергия водородной связи весьма значительна, и выигрыш в конфигурационной энтропии никак не может скомпенсировать нарушения сетки связей.

Второе дополнительное правило касается молекул с дипольными моментами. Можно ожидать, что растворимость будет невозможной, когда кристалл в целом обладает электрическим моментом из-за того, что дипольные моменты молекул смотрят в одну сторону. В таком случае образование твердых растворов становится невыгодным из-за существенного нарушения энергии дипольного взаимодействия.

Методы молекулярного моделирования используют не только для определения кристаллической структуры (см. п. 1.1.1), но и для теоретического предсказания пределов смесимости молекул в твердой фазе (Gervais et al., 2004; Wermester et al., 2007, и др.). Исследования проводятся по следующей схеме. Сначала рассчитывается энергия решетки E для известных кристаллических структур компонентов системы. Затем моделируется кристаллическая структура, содержащая оба компонента в заданной пропорции, и рассчитывается энергия решетки такого гипотетического твердого раствора - E_r .

В случае идеального твердого раствора энергия решетки линейно зависит от состава кристалла, т. е. идеальное значение энергии решетки твердого раствора $E_{и}$ любого состава может быть найдено на основании линейной аппроксимации значений энергии решетки компонентов системы. Разница между идеальным $E_{и}$ и гипотетическим E_r значениями энергии решетки ΔE образца заданного состава является критерием образования твердого раствора (Gervais et al., 2004). Если эти значения совпадают ($\Delta E = 0$), то, можно предполагать образование в такой системе непрерывных твердых растворов. Если рассчитанные значения энергии гипотетического E_r твердого раствора значительно больше значений энергии идеального $E_{и}$ твердого раствора, т. е. $E_r - E_{и} = \Delta E \gg 0$, то система склонна к образованию эвтектических смесей. Если рассчитанные значения гипотетического твердого раствора несущественно отличаются от значений идеального твердого раствора, т. е. $\Delta E > 0$ или $\Delta E < 0$, то в системе возможна смесимость компонентов в твердой фазе.

1.2. Органическое вещество в геологической среде

Органическое вещество широко распространено в геологической среде. Идентификация рассеянного органического вещества в петрографических, литологических и палеонтологических объектах стала возможна благодаря применению методов хроматографии, спектроскопии и масс-спектрометрии, позволяющих, прежде всего, констатировать наличие органического вещества, и опосредовано определять его молекулярное строение. Во введении к своей монографии «Геохимия аминокислот» Т.В. Дроздова (1977) пишет: «В результате применения современных физико-химических методов удалось обнаружить в составе ископаемого органического вещества разных типов ряд природных биохимических важных органических соединений, органических кислот и др. Всего около 500 органических соединений». В монографии С. Киллопс и В. Киллопс «Введение в органическую геохимию» (Introduction to Organic Geochemistry) подробно освещены вопросы появления и преобразования органического вещества в геологических условиях, а также использование органических веществ в качестве маркеров различных геологических обстановок (Killops, Killops, 2005).

Наиболее распространено органическое вещество в осадочных породах. Согласно оценкам Т.В. Дроздовой (1977): «общее количество органического вещества в осадочных породах составляет более $3.8 \cdot 10^{15}$ т (около 2 % от общего количества осадков, отложенных на Земле за последние 3-4 млрд лет). При этом наибольшее количество ископаемого органического вещества осадочных пород, находится в рассеянном состоянии в глинистых отложениях – $3.6 \cdot 10^{15}$ т (95 %), а также в известняках, песчаниках. В углях сосредоточено $6 \cdot 10^{12}$ т ископаемого органического вещества, в нефтях – $1.5 \cdot 10^{12}$ т, а в пластовых водах – $2.5 \cdot 10^{12}$ т». Органическое вещество найдено даже в осадочных и метаморфических породах докембрия (McKirdy, 1974).

Как правило, органическое вещество геосферы имеет биогенное происхождение. При попадании в геологическую среду исходное органическое вещество преобразуется в ходе процессов диагенеза и катагенеза. В результате этих процессов органические молекулы либо разлагаются вплоть до органического углерода, входящего в состав карбонатных пород, либо образуют сложные продукты поликонденсации молекул, нерастворимые в воде и, как предполагается, являющиеся вполне устойчивыми в геологических условиях. По аналогии с биополимерами, в случае таких надмолекулярных образований используется термин «*геополимеры*»³ (Killops, Killops, 2005).

В молекулярном строении геополимеров невозможно выделить единую структурную единицу, т.е. органическое вещество в геологической среде является гетерогенным по составу. По-видимому, именно с этим связано то, что в литературе часто указывается на аморфную природу органического вещества осадков и горных пород. В составе геополимеров сохраняются лишь наиболее термически устойчивые органические вещества. Геополимеры являются структурными единицами, участвующими в молекулярном строении гумуса почв, бурого угля и керогена. Надмолекулярное строение органических веществ активно исследуется при помощи рентгеновских методов, атомно-силовой и электронной микроскопий, ИК-спектроскопии и других методов (Ковалева, 2006; Голубев, 2006; Рожкова, 2011; Филиппов, 2013).

Аморфное органическое вещество, рассеянное в геологической среде, можно рассматривать в качестве *минералоидов* – природных веществ некристаллического строения с некоторым постоянством состава (Попкова, 1984). Органические минералоиды являются объектами органической минералогии – науки «...о природных структурно упорядоченных соединений углерода с водородом и другими элементами» (Юшкин, 2009). «...Несмотря на рентгеноаморфность минералоидов, уже с середины XX века стали распространяться

³ Здесь и далее под полимером будем понимать группу молекул (надмолекулярное образование, или макромолекула), в пределах которой молекулы связаны между собой направленными связями. Полимеры биологического происхождения (например, белки) будем называть биополимерами. Полимеры, появляющиеся в результате процессов диагенеза, будем называть геополимерами.

представления о том, что эти вещества представляют собой агрегаты кристаллитов, и только малые размеры последних не позволяют получать дифракционную рентгеновскую картину от них...» (Голубев, 2011).

1.2.1. Общие закономерности преобразования органического вещества в геосфере

Источники органического вещества в геологической среде – живые организмы, состоящие примерно из одних и тех же органических веществ. Наиболее распространенными из них являются углеводы (соединения, содержащие карбонильную и несколько гидроксильных групп), белки (биополимеры, состоящие из аминокислот) и жиры (соединения глицерина и карбоновых кислот). Кроме того, высшие растения содержат значительное количество лигнина – сложной смеси ароматических полимеров сходного строения (Killops, Killops, 2005).

Эволюция органического мира отражается в появлении определенных классов органических соединений в разные периоды геологического времени. Подробно вопросы химической эволюции органического вещества освещены в монографии М. Келвина (Kelvin, 1971). Первыми органическими соединениями, возникшими на Земле, считаются аминокислоты. В своих опытах С. Миллер показал, что при воздействии электрического разряда на смесь газов (CH_4 , NH_3 , H_2O и O_2), соответствующую протоатмосфере Земли, образуются аминокислоты (Miller, 1953). Всего С. Миллеру удалось синтезировать 33 аминокислоты, 10 из которых встречаются в протеинах.

Дальнейшая эволюция органического мира, привела к тому, что уже в палеозое были сформированы основные классы природных органических соединений (Дроздова, 1977). Следуя принципу актуализма, можно предположить, что общие закономерности трансформации органических соединений в геологические эпохи и в настоящее время подобны друг другу.

Состав органического вещества осадочных пород контролируется процессами диагенетического преобразования исходных органических остатков. Как правило, такие процессы протекают в две стадии. Сначала происходит деградация органического вещества микроорганизмами, а затем происходит реакция полимеризации органических веществ, приводящая к образованию новых абиогенных макромолекул – геополимеров (Killops, Killops, 2005).

Важную роль в диагенезе органического вещества играют микроорганизмы. Молекулы, имеющие сравнительно небольшие молекулярные массы, – прежде всего, аминокислоты и сахара – хорошо растворимы в воде и быстро перерабатываются аэробными микроорганизмами. В результате их работы исходные органические вещества трансформируются в простые оксиды

(H₂O, CO₂, NH₃), которые затем участвуют в глобальном круговороте веществ. Нерастворимые белки и полисахариды гидролизуются ферментами грибов и бактерий в их водорастворимые составляющие – аминокислоты и моносахариды соответственно. Степень подверженности биополимера деградации зависит от его молекулярной природы и от параметров окружающей среды (температура, Eh, pH), определяющей активность микроорганизмов. В любом случае, в верхних слоях осадков остается не более 20 % от исходного количества биополимеров (Killops, Killops, 2005).

Оставшиеся непереработанными биологические макромолекулы, а также продукты их деградации, не вовлеченные в круговорот веществ, взаимодействуют друг с другом. Результатом этого взаимодействия являются новые полимерные материалы абиогенного происхождения называемые «геополимерами» (Killops, Killops, 2005).

Наиболее распространенной реакцией «сшивки» молекул – продуктов деградации исходного вещества – является реакция меланоидинообразования (реакция Майара), заключающаяся во взаимодействии соединений, содержащих аминные и карбоксильные группы. Иначе говоря, такая реакция протекает главным образом между аминокислотами и углеводами. Результатом реакции являются меланоидины – темноокрашенные аморфные азотсодержащие вещества. В присутствии металлов-катализаторов реакция может происходить не только при повышенных температурах порядка 70–90 °С, но и при достаточно низких температурах 30–37 °С. Невысокая температура протекания реакции позволяет предположить, что такие процессы могут происходить в природных условиях: в торфах, илах, почвах и т.д. (Дроздова, 1977).

В образование геополимеров наравне с описанными реакциями между аминокислотами и углеводами могут вносить свой вклад реакции конденсации жиров и лигнинов (Killops, Killops, 2005). Микробиологическое разрушение белков, полисахаридов и лигнина до мономеров⁴ является необходимым этапом образования гуминовых кислот. Характерной чертой гуминовых кислот является то, что реакции их образования не требуют повышенных температур (Дроздова, 1977).

Наконец, при рассмотрении процессов диагенетического преобразования органического вещества следует учитывать и роль повышенных температур и давлений. Для оценки химической устойчивости органических соединений в геологических условиях экспериментально изучен процесс пиролиза аминокислот (Vallentyne, 1968; Bada et al., 1978). Установлено, что среди известных 20-ти природных аминокислот наиболее устойчивыми являются аланин, глутаминовая кислота, глицин, изолейцин, лейцин и валин, а наименее

⁴ Мономер – низкомолекулярное вещество, образующее полимер в результате полимеризации

устойчивыми – треонин, лизин, тирозин и фенилаланин. Аспарагин разрушается до образования яблочной кислоты (Дроздова, 1977).

Таким образом, рассеянное органическое вещество в горных породах представляет собой комплексы высококонденсированных продуктов реакции гетерополиконденсации и пиролиза органических соединений биогенной природы

1.2.2. Формы нахождения органического вещества в геосфере

Рассмотрим основные формы нахождения рассеянного органического вещества в геосфере.

Органическое вещество, сорбированное на поверхности минералов. Слоистые силикаты являются хорошими сорбентами органического вещества (Siffert, Naidja, 1992; Hazen, 2006 и др.). При этом такие силикатные минералы как слюды могут в какой-то мере защищать органическое вещество от микробиологического преобразования. Поэтому органические молекулы, сорбированные на поверхности силикатных минералов, можно рассматривать как наименее преобразованные в ходе диагенеза (Дроздова, 1977).

Органическое вещество в органической матрице ископаемых остатков может сохраняться в наименее измененном виде. По мнению Т.В. Дроздовой (1977), «...плотное расположение кристаллов карбонатов кальция в раковинах препятствует проникновению воды и кислорода в слои органической матрицы органического вещества... Этим же объясняется относительно долгая сохранность органического вещества в костных остатках ископаемых позвоночных...». Это обстоятельство послужило основанием для того, чтобы использовать органические вещества, выделенные из органической матрицы раковин моллюсков, для датирования осадков (см. раздел 1.3.2).

Органическое вещество современных неконденсированных осадков. Биогеохимические процессы преобразования органического вещества активно протекают в таких типичных неконденсированных осадках, как почва, торф, бурый уголь. Именно эти осадки содержат весьма значительное количество органического вещества.

Рассмотрим основные черты биогеохимических процессов преобразования современных органогенных осадков на примере почв. На первом этапе в почвах происходит распад и интенсивное микробиологическое преобразование исходных растительных и животных остатков, приводящее к «освобождению» молекулярных соединений – аминокислот, углеводов, жиров, фенольных и других мономеров. На втором этапе в почвах происходят процессы полимеризации этих мономеров, приводящие к появлению таких сложных поликонденсированных соединений, таких как гуминовые кислоты (Дроздова, 1977).

Химический состав гуминовых кислот включает углерод (~50 вес. %), водород (~3 вес. %), кислород (~40 вес. %) и азот (~5 вес. %). Со структурной точки зрения макромолекулы гуминовых кислот представляют собой удлиненные, гибкие и слабо разветвленные цепочки с незначительной степенью мостиковых связей между молекулами. К концам этих цепочек могут быть присоединены фрагменты сахаров и аминокислот (Killops, Killops, 2005). Геохимическая роль гуминовых кислот состоит в том, что они активно участвуют в процессах миграции и концентрации редких элементов в почвах (Дроздова, 1977).

Генетически с твердым органическим веществом почв связаны жидкие органические вещества грунтовых вод. В грунтовых водах органические соединения присутствуют в форме истинных или коллоидных растворов (Thurman, 1985).

Органическое вещество, рассеянное в осадочных породах. Наиболее распространенной формой нахождения органического вещества в природе является *кероген*. Как правило, он находится в осадочных породах в рассеянном виде. Кероген – геополимер, состоящий из макромолекулярных комплексов, наибольшей частью нерастворимых ни в воде, ни в органических растворителях (Killops, Killops, 2005; Ковалева, 2006; Vanderbroucke, Largeau, 2007, и др.).

Кероген является заключительным продуктом диагенеза органических веществ и формируется в результате дальнейшей полимеризации гуминовых кислот. Наравне с геополимерами в строении керогена принимают участие устойчивые к микробиологическим преобразованиям макромолекулы, обогащенные серой и биомacroмолекулы. В составе керогена могут также содержаться «захороненные» молекулы с небольшими молекулярными массами (Vanderbroucke, Largeau, 2007).

Углерод и водород являются основными химическими элементами в составе керогена; кроме того в его состав входит 10–25 вес. % кислорода. Со структурной точки зрения кероген состоит из трехмерных макромолекул, содержащих «ядра» из группы ароматических колец. Ароматические кольца могут содержать азот, кислород и серу. Роль «мостиков» между ароматическими группами играют алифатические цепочки и/или различные функциональные группы, содержащие кислород или серу (Killops, Killops, 2005).

В составе керогена обычно содержится небольшое количество органического материала, растворимого в органических растворителях и называемого *твердым битумом*. Такое определение битума является аналитическим (Ковалева, 2006). Битумы состоят из полимеров, содержащих полярные молекулы, – асфальтенов и смол, а также из полимеров, содержащих относительно небольшие молекулы, представленных в основном углеводами липидной природы (Killops, Killops, 2005).

С генетической точки зрения – «...битум относится к веществам нефтяного и нафтоидного рядов, характерным признаком которых является их вторичность по отношению к вмещающей породе» (Ковалева, 2006). Вопросам надмолекулярного строения и химического состава природных битумов посвящен ряд монографий и множество статей (Ковалева, 2006; Голубев, 2006; Рожкова, 2011; Филиппов, 2013 и др.). Под действием высоких температур органическое вещество битумов претерпевает ряд структурных трансформаций: асфальты → асфальтиты → кериты → антраксолиты (шунгиты). В этом ряду теряется содержание водорода и, соответственно, возрастает содержание углерода (Ковалева, 2006). В работах В.В. Ковалевского (Ковалевский, 2009) и М.М. Филиппова (Филлипов, 2013) содержится много дискуссионного материала, касающегося проблемы номенклатуры и классификации антраксолитов – шунгитов.

Эволюция органического вещества в геосфере также приводит к образованию крупных скоплений соединений органического углерода – месторождениям нефти, природного газа и каменного угля – не рассматриваемых в данной работе.

1.3. Хиральные органические вещества: основные определения и особенности

С точки зрения симметричных представлений любой объект может быть либо *хиральным*⁵, либо ахиральным. Хиральные объекты отличаются тем, что не могут быть совмещены со своими зеркальными отображениями, в то время как для ахиральных объектов такое совмещение возможно путем осуществления некоего количества перемещений и (или) поворотов (Ногради, 1984). Хиральные объекты могут существовать в виде правых и левых форм, иногда называемых *оптическими антиподами*. Кристаллы лишь аксиальных и примитивных классов всех сингоний могут быть хиральными, или энантиоморфными (Шаскольская, 1984). В качестве примера на рисунке 1.3а приведены правые и левые формы кристаллов кварца. Молекулы органических веществ также могут существовать в виде правых и левых форм. В качестве примера на рисунке 1.3б приведены правые и левые молекулы аминокислоты (в обобщенной форме R-C-

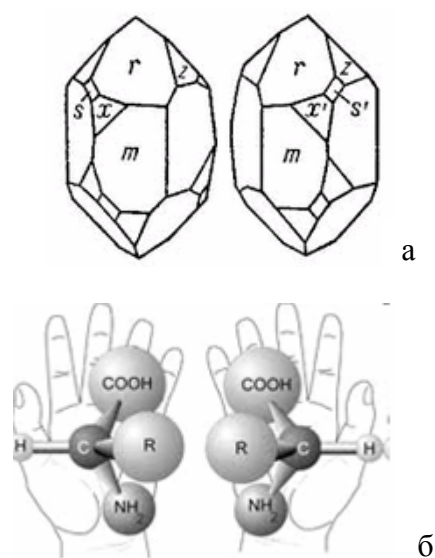


Рис. 1.3. Примеры хиральных объектов: кристаллы кварца (а), молекулы аминокислоты (б).

⁵ от греч. *χείρ* – рука, потому что рука наиболее привычный объект, несовместимый со своим зеркальным отображением (Ногради, 1984).

$\text{NH}_2\text{-COOH}$, *R*-радикал). Хиральные органические вещества широко распространены в природе. Достаточно сказать, что из 20-ти природных аминокислот лишь молекула глицина является ахиральной. Результаты изучения кристаллов, процессов кристаллизации, фазового и агрегатных состояний хиральных органических веществ могут быть востребованы при реконструкции процессов накопления, преобразования и накопления таких веществ в природе.

Разделение молекул оптических антиподов представляет собой одну из самых важных задач фармакологии, агрохимии и смежных областей промышленности.

1.3.1. Основные представления о стереохимии хиральных органических веществ

Вещества, имеющие один и тот же порядок связи, но отличающиеся друг от друга расположением атомов, называются *стереоизомерами*. Существуют пары стереоизомеров, настолько мало различающиеся по строению и, следовательно, по свойствам, что из всех физических свойств у них различно только одно свойство – *оптическая активность*. Такие стереоизомеры называются *оптическими изомерами*. Оптическая активность – это способность среды (кристаллов, растворов, паров вещества) вызывать вращение плоскости поляризации проходящего через нее оптического излучения (света). У органических веществ это явление на примере скипидара было открыто французским физиком Ж.Б. Био в 1815 г. (Моррисон, Бонд, 1974).

Кристаллы некоторых неорганических веществ – например, таких минералов как кварц (см. рис. 1.3а), киноварь – способны вращать плоскость поляризованного света. В данном случае оптическая активность является свойством кристалла как целого, но сами молекулы или ионы, составляющие кристалл, оптически не активны (Реутов и др., 1999).

В 1848 году Луи Пастер на основании многочисленных экспериментов показал, что оптическая активность кристаллов тартратов (солей винной кислоты) связана со строением молекулы, т. е. с её хиральностью. Кристаллографическим исследованиям Л. Пастера посвящен обзор Х. Флэка (Flack, 2009).

Хиральными молекулами являются все молекулы, у которых отсутствуют зеркально-поворотные оси симметрии. Молекулы могут обладать центральной (точка), аксиальной (ось), планарной (плоскость) и спиральной хиральностью (Ногради, 1984). Наиболее часто хиральность проявляется в случае молекул, у которых атом углерода связан с четырьмя разными заместителями. Такой атом углерода называется *асимметрическим* и является *центром хиральности*, или *хиральным центром* (Моррисон, Бонд, 1974, Реутов и др., 1999; и др.).

Термин «хиральность», «хиральный» стали активно использоваться во второй половине XIX века в связи с необходимостью описывать хиральные молекулы с использованием представлений о её хиральных элементах симметрии. Вант-Гофф и Де Билль независимо друг от друга в 1874 г. выдвинули гипотезу о том, что атом углерода является тетраэдрическим и, по-существу, заложили основы современной стереохимии.

Неидентичные стереоизомерные молекулы, которые относятся друг к другу как предмет и его зеркальное отображение, называются *энантиомерами*. Другие пары стереоизомерных молекул называются *диастереомерами*. Поскольку любой объект не может иметь более одного зеркального отображения, невозможно, чтобы какая-то молекула имела более одного энантиомера. В тоже время число возможных стереоизомерных молекул, находящихся друг относительно друга в диастереометрических отношениях, зависит от их строения (Ногради, 1984).

Количество возможных конфигураций молекулы в случае n хиральных центров равно 2^n , т. е. для $n=1$ возможны две конфигурации R и S. В случае $n=2$ возможны четыре конфигурации RR, RS, SR, SS и т.д. Следует иметь в виду, что в том случае, когда молекула имеет, например, два хиральных центра количество возможных конфигураций будет зависеть от того, являются ли эти центры одинаковыми или нет:

(1) если две равные части молекулы связаны между собой плоскостью симметрии, т.е. хиральные центры являются одинаковыми, энантиомерия исчезает – в результате имеет место так называемое *мезосоединение*;

(2) если две равные части молекулы не связаны между собой плоскостью симметрии – имеет место энантиомерия. При этом в первом случае мезосоединение является *диастереомером* по отношению к паре энантиомеров, а во втором случае представители одной пары энантиомеров являются *диастереомерами* по отношению к левому и правому представителям другой пары диастереомеров. В случае разных хиральных центров *мезосоединение* не образуется.

Энантиомерам присущи одинаковые физико-химические свойства: температура плавления, плотность, растворимость и др. Исключением является направление вращения плоскости поляризации, один энантиомер вращает плоскость поляризации света вправо, а другой – влево, различно только направление вращения, величина (угол) вращения у энантиомеров один и тот же. Это справедливо, если энантиомеры находятся в ахиральной среде. В том случае, если среда хиральная, то реакционная способность энантиомеров по отношению к оптически активным реагентам, может резко различаться (Моррисон, Бонд, 1974).

Энантиомеры классифицируются (1) по направлению вращения плоскости поляризованного света (знак оптической активности “+” и “-” при вращении по и против

часовой стрелки соответственно); (2) по абсолютной конфигурации (R или S) атомов вокруг хирального центра, определяемой по правилу Кана-Ингольда-Прелога; и (3) по относительной конфигурации (D или L), определяемой относительно молекулы глицерола, принимаемой за стандарт (Ногради, 1984; Реутов и др., 1999; и др).

Раствор эквимольной смеси энантиомеров оптически неактивен. Вещество, кристаллизующееся из оптически неактивной эквимольной смеси энантиомеров, называется *рацемической модификацией* или *рацематом*. Природа (строение) рацемической модификации рассматривается в разделе 1.3.3.

В противоположность энантиомерам, *диастереомеры* отличаются друг от друга (хоть и незначительно) такими физико-химическими свойствами, как температура плавления, величина оптического вращения, растворимость и др. Химические реакции, свойственные энантиомерам и диастереомерам одного и того же вещества, хотя, в общем, и одинаковые, но часто могут протекать с заметно различающимися скоростями (Гринштейн, Виниц, 1965).

1.3.2. Распространенность правых и левых стереоизомеров в неживой и живой природе

Благодаря идентичности физико-химических свойств энантиомеров в условиях абиотического синтеза образование правых и левых форм статистически равновероятно.

Иное наблюдается у органических веществ, участвующих в процессах жизнедеятельности растений и животных. Сложные биологические вещества, содержащие в структуре молекулы несколько хиральных центров, в природе встречаются лишь в ограниченном количестве конфигураций из числа возможных. Это связано с тем, что биохимический синтез приводит к избирательному образованию одной конфигурации из нескольких возможных. Молекулярная организация живых систем представлена, как правило, левыми формами, но есть и исключения. Например, аминокислоты и белки преимущественно левые, нуклеотиды и нуклеиновые кислоты тоже левые, а углеводы (сахара) – правые.

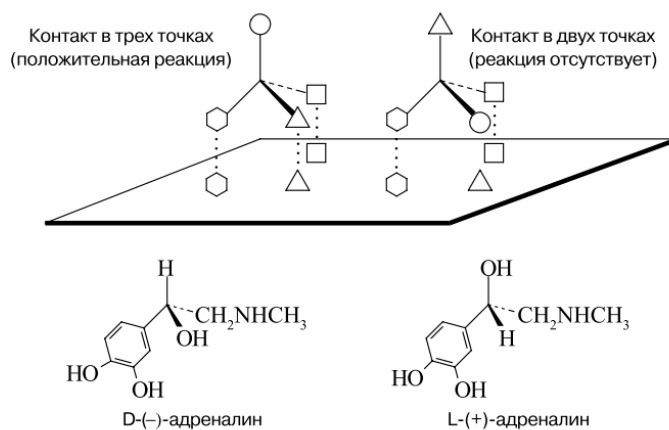


Рис. 1.4. Схема взаимодействия хиральных молекул (показаны тетраэдрической моделью) и участка рецептора (показан плоскостью). Взаимодействие происходит при совпадении «ключа» молекул и «замка» рецептора (Алексеев, 1998).

Оптическая конфигурация молекулы сказывается на протекании биохимических процессов. Взаимодействие между молекулой-энантиомером и участком рецептора в организме осуществляется по схеме «ключ-замок» и определяется их контактом в целом ряде точек (рис. 1.4.). Поэтому терапевтический эффект некоторых лекарственных веществ связан лишь с одной конфигурацией, в то время как противоположная форма может быть губительна для организма (Алексеев, 1998). Физиологические свойства хиральных веществ неоднозначны, так например гормональная активность (-) адреналина во много раз больше, чем активность его отрицательного энантиомера; другой пример – только один из стереоизомеров хлоромидетина (+) эфтедрин обладает свойствами антибиотика (Моррисон, Бонд, 1974).

В конце XIX в. было показано, что аминокислоты в растворах щелочей или кислот подвергаются процессам *рацемизации* – реакции, в процессе которой оптически активные вещества преобразуются в оптически неактивную смесь энантиомеров за счет превращения L-энантиомеров в D-энантиомеры вплоть до достижения эквимолярного соотношения. В случае аналогичного преобразования пары диастереомеров в оптически неактивную смесь говорят о процессе *эпимеризации*.

В 70-х годах XX в. обнаружилось, что эти процессы протекают даже при нейтральном pH раствора. При нагревании нейтрального раствора скорость процесса становится сопоставимой со скоростью рацемизации в кислотных или щелочных растворах (Bada et al., 1975; Robins et al., 2001, и др.). На скорость протекания процессов рацемизации-эпимеризации влияют (1) температура среды захоронения и (2) стереохимическое строение конкретной преобразуемой аминокислоты. Процессы рацемизации протекают не только в растворах, но и в твердых органических веществах, например в органических матрицах костей и зубов. Окаменелые остатки растений и животных характеризуются смесью L- и D-энантиомеров, при этом величина отношения D/L увеличивается с возрастом остатков.

Процессы рацемизации-эпимеризации аминокислот лежат в основе метода датирования относительно молодых археологических и палеонтологических объектов. Речь идет именно о молодых остатках, так как при достижении эквимолярного соотношения D и L энантиомеров процессы рацемизации прекращаются. Наиболее часто для определения возраста используют изолейцин ($O_2CCH(NH_2)CH(CH_3)CH_2CH_3$) и аспарагиновую кислоту ($COONCH_2CHNH_2COOH$). Эти аминокислоты являются наиболее стабильными в процессе диагенеза (см. раздел 1.2.1.) и часто содержатся в органической матрице ископаемых объектов (Bada et al., 1975; Robins et al., 2001).

Эпимеризация изолейцина протекает достаточно медленно; по соотношению диастереомеров изолейцина/аллоизолейцина возможно датировать образцы имеющим возраст от 20000 до 200000 лет при температуре среды захоронения 18–24 °С. Рацемизация

аспарагиновой кислоты происходит более быстро; по соотношению D/L можно датировать образцы с возрастом от нескольких тысяч лет в случае температуры 15–20 °С до 80000 лет при более низких температурах (Bada et al., 1975; Robins et al., 2001). В случае если возраст образца известен, например, на основании данных радиоуглеродного датирования, то соотношение стереоизомеров в составе образца может быть использовано для определения средней температуры захоронения.

1.3.3. Фазовые диаграммы хиральных органических веществ

Для понимания биогеохимических взаимодействий хиральных веществ необходимы сведения о фазовых взаимоотношениях таких компонентов в конкретных системах. Фазовые диаграммы энантиомеров симметричны относительно эквимольного состава, так как температура плавления кристаллов, состоящих из энантиомеров, идентичны. Как уже упоминалось ранее, вещество, кристаллизующееся из оптически неактивного раствора, называется рацематом. Природа рацемата связана с типом фазовой диаграммы (рис. 1.5).

Выделяется три основных типа рацемической модификации, или рацемата.

- Механическая смесь пары энантиомеров, или конгломерат; тип характерный для систем эвтектического типа (рис. 1.5а).
- Двойное соединение, или истинный рацемат энантиомеров (в англоязычной литературе употребляется термин «compound»); тип характерный для систем с конгруэнтным плавлением (рис. 1.5б).
- Эквимольный твердый раствор энантиомеров, или «псевдорацемат»⁶, – тип характерный для систем с непрерывной смесимостью в твердой фазе. При этом существуют как системы с постоянными температурами плавления для всех составов (прямая линия ликвидуса, параллельная оси ординат), так и системы с максимумом и минимумом температуры плавления (рис. 1.5в).

Кроме названных основных типов фазовых диаграмм в литературе описываются эвтектические и конгруэнтно плавящиеся системы с ограниченной смесимостью энантиомеров в твердой фазе (Jacques et al., 1994; Coquerel et al., 2000; Beckmann, 2006; Wermester et al., 2007; Kammerer et al., 2009, и др.). Описаны случаи формирования «аномальных рацематов»⁷ – двойных соединений дискретного состава, отличного от эквимольного. Для хиральных

⁶ Псевдорацемат – соединение S- и R- энантиомеров, в структуре которого правые и левые энантиомеры распределены по позициям абсолютно статистически (Jacques et al., 1994).

⁷ Аномальный рацемат – соединение S- и R- энантиомеров с упорядоченным расположением правых и левых энантиомеров по позициям структуры; в отличие от двойного соединения стереохимия аномального рацемата отличается от соотношения 1:1, характерного для конгруэнтно плавящегося соединения (Jacques et al., 1994).

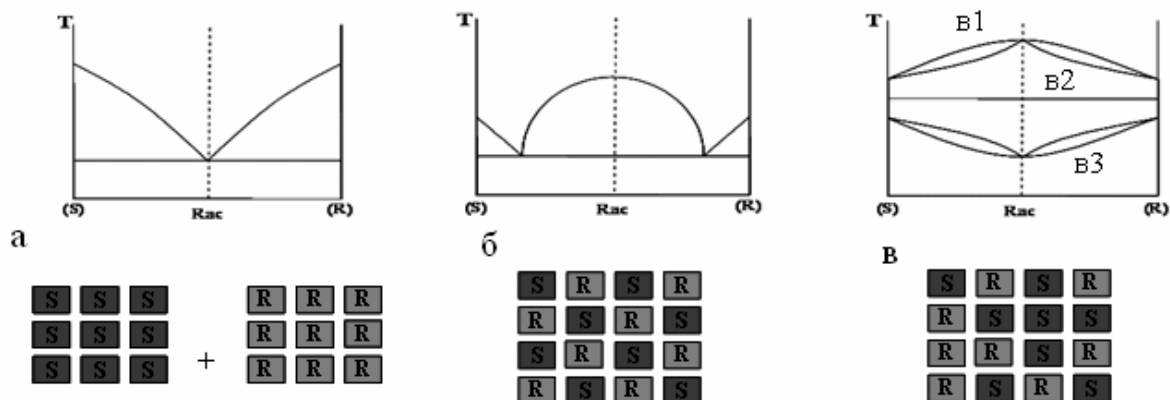


Рис. 1.5. Основные типы бинарных фазовых диаграмм энантиомерных систем и схематическое изображение строения рацемата (Jacques et al., 1994). S- и R- – левый и правый энантиомеры, Rac – рацемат.

а - диаграмма эвтектического типа, рацемат – механическая смесь кристаллов энантиомеров

б - диаграмма с конгруэнтным плавлением двойного соединения, рацемат – двойное соединение эквимольного состава с упорядоченным расположением молекул энантиомеров

в - диаграммы с псевдорацематами (возможные типы в1, в2 и в3), рацемат – твердый раствор эквимольного состава и со статистическим распределением молекул энантиомеров.

органических систем весьма характерно явление полиморфизма, существенно усложняющее фазовые взаимоотношения молекул-энантиомеров (Coquerel et al., 2000; Lorenz et al., 2004; Kaemmerer et al., 2009; Isakov et al., 2014, и др.).

Характер фазовой диаграммы хиральных органических веществ связан с кристаллохимическими особенностями «чистых» энантиомеров и природой рацемата. Молекулы энантиомера формируют кристаллы, описываемые в нецентросимметричных пространственных группах. Наиболее распространенными являются пространственные группы $P2_12_12_1$, $P2_1$, $P1$ и $C2$ (см. табл. 1.1). Такая ситуация характерна не только для кристаллов энантиомеров, но и для псевдорацематов, которые также характеризуются нецентросимметричными пространственными группами. При полном упорядочении молекул энантиомеров в кристаллической структуре формируется рацемическое двойное соединение, принадлежащее к одной из центросимметричных пространственных групп. Наиболее распространенными являются пространственные группы $Pbca$, $Pnma$, $P2_1/c$, Cc (см. табл. 1.1).

1.4. Особенности кристаллизации хиральных органических веществ

Традиционно кристаллизация вещества рассматривается с позиций двух последовательных процессов: зарождение кристалла и его рост. Широко известно, что на процесс зародышеобразования влияют такие факторы как: степень пересыщения и скорость кристаллизации, наличие в растворе чужеродных частиц – центров кристаллизации и воздействие внешних полей (Современная..., Т.3, 1980; и др.). Хиральность молекул находит отражение не только в особенностях кристаллического строения таких веществ, но и в процессах зародышеобразования и роста их кристаллов.

Зародышеобразование хиральных органических веществ. Появлению зародыша кристалла в растворе предшествует процесс формирования предростовых комплексов – кластеров. Кластеры формируются в пересыщенных метастабильных растворах и могут быть связаны с образованием жидких кристаллов, формированием мицелл/везикул, или гелей. Надмолекулярная структура и состав таких образований не могут быть изучены напрямую рентгеновскими или спектроскопическими методами. Однако, такие методы, как сканирующая электронная микроскопия и атомно-силовая микроскопия являются весьма эффективными при исследовании строения надмолекулярных комплексов.

Примером изучения предростовых структур является исследование процессов кристаллизации солей винной кислоты (Kellogg et al., 2007). Эксперименты проводились при высоких пересыщениях раствора. В результате кристаллизации из раствора образовывался гель, состоящий из микрочастиц. Морфология этих микрочастиц изучалась просвечивающей электронной микроскопией. Было установлено, что гель состоит из длинных спиралей, закрученных в соответствии с хиральностью компонентов системы. Было показано, что строение этих спиралей связано с типом фазовых взаимоотношений компонентов системы. В случае эвтектической системы гель представляет смесь «правых» и «левых» спиралей. В случае системы с двойным соединением в геле наблюдаются спиральные частицы с увеличенным на кратную величину периодом повторяемости.

Таким образом, хиральность молекул проявляется еще до зародышеобразования и роста кристаллов: она находит отражение в особенностях строения надмолекулярных комплексов, формирующихся в пересыщенных растворах. Строение таких комплексов связано с типом фазовой диаграммы системы.

Влияние примесей на рост хирального кристалла. Морфология кристалла формируется в процессе его роста. Известно, что габитус кристалла определяется относительными скоростями его роста в разных направлениях; чем больше скорость роста, тем менее будет развита грань в

соответствующем направлении. Следовательно, замедление скорости роста определенной грани приводит к её доминированию в морфологии кристалла. Такое замедление может происходить благодаря примесям, взаимодействующим со структурой поверхности растущего кристалла и ингибирующим его рост (Современная..., Т.3, 1980 и др.).

В случае хиральных органических веществ значительная роль во взаимодействии поверхности кристалла и примеси принадлежит асимметричным молекулам, слагающим хиральный кристалл, и содержащим зачастую, как гидрофильные, так и гидрофобные группы. В результате этого у хирального кристалла полярные грани $\{hkl\}$ и $\{-h-k-l\}$, идентичные с энергетической точки зрения, могут быть иметь разную химическую структуру поверхности (Weissbuch et al., 1995; Lahav, Leiserowitz, 2006). На рисунке 1.6 схематично показана упаковка асимметричных молекул в структуру хирального кристалла (Weissbuch et al., 1995). Из рассмотрения этого рисунка можно видеть, что одна грань кристалла может быть гидрофобной (рис. 1.6, лицевая часть ладони), а противоположная грань – гидрофильной (рис. 1.6, тыльная часть ладон)⁸. Такое строение поверхностей полярных граней органического кристалла может приводить к тому, что эти грани будут расти с разной скоростью. Причина этого кроется в разном характере взаимодействия вещества-растворителя с гидрофобными и гидрофильными гранями (Lahav, Leiserowitz, 2006). Понимание химической структуры поверхности граней кристаллов позволяет конструировать органические вещества, используемые для селективного торможения роста граней кристалла, и модификации его морфологии (Weissbuch et al., 1995; Weissbuch et al., 2003).



Рис. 1.6. Упаковка асимметричных молекул (условно показаны кистью руки) в структуре кристалла (Weissbuch et al., 1995).

В случае эвтектических систем эффекты селективного взаимодействия примеси и кристалла можно использовать для увеличения эффективности разделения энантиомеров (Kellogg et al., 2007). При этом в качестве примеси используются добавки «родственных» соединений, молекулярная структура которых близка к молекулярной структуре растущего кристалла. Например, кристаллизация эвтектической смеси R- и S-энантиомеров треонина в присутствии R-энантиомера глицина или аспарагина приводила к увеличению эффективности разделения энантиомеров треонина на 40–96 %. На основе этого и других примеров было

⁸ Из рассмотрения рисунка 1.6 можно так же видеть, что авторы не учли принцип плотнейшей упаковки при размещении молекул – кистей рук (прим. автора).

сформулировано «правило реверсии»: присутствие хиральной примеси S-энантиомера в пересыщенном растворе смеси S- и R- энантиомеров приводит к торможению процессов кристаллизации оптически чистого S-энантиомера. Это обстоятельство позволяет увеличить эффективность процесса кристаллизации противоположного R-энантиомера.

1.5. Объекты исследования – типичные примеры хиральных органических веществ

1.5.1. Этаноламиновая соль 3-хлороминдальной кислоты: молекула с одним хиральным центром

Система энантиомеров этаноламиновой соли 3-хлороминдальной кислоты $C_6H_4Cl-CH(OH)-COOH...NH_2-CH_2-CH_2-OH$ (ethanolamine salt of 3-chloromandelic acid, или *EZCIMA*) ранее не изучалась. Строение молекулы *EZCIMA* показано на рисунке 1.7.

Фазовые равновесия и особенности кристаллического строения описаны для веществ, из которых *EZCIMA* может быть получена в результате химического синтеза: миндальная кислота (Lorenz et al., 2004), этаноламиновая соль миндальной кислоты (Wermester et al., 2007) и 3-хлороминдальная кислота (Yan Zhang, 2009; Tam Le Min, 2011). Все эти системы являются энантиомерными.

Миндальная кислота $C_6H_5CH(OH)COOH$ относится к карбоновым оксикислотам: содержит гидроксильную и карбоксильную группы, присоединенные к бензольному кольцу. Карбоновые оксикислоты проявляют свойства спиртов и карбоновых кислот.

Миндальная кислота – белое кристаллическое вещество, хорошо растворимое в воде и в органических полярных растворителях. Применяется как лекарственное средство, предотвращающее развитие и рост бактерий. Ранее соли этой кислоты использовались для лечения инфекционных заболеваний, соединения миндальной кислоты активно используется в дерматологии и косметологии.

Этаноламин $HO-CH_2CH_2-NH_2$, или оксиэтиламин — относится к аминам гликолей неполного замещения или гидроаминам. Является простейшим стабильным аминспиртом. При комнатной температуре представляет собой вязкую маслянистую жидкость, которая смешивается с водой в любых соотношениях. Проявляет свойства аминов и спиртов и является слабым основанием (Моррисон, Бонд, 1974).

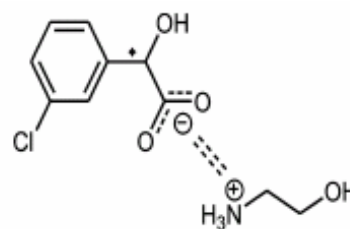


Рис. 1.7. Молекула этаноламиновой соли 3-хлороминдальной кислоты. Положение хирального центра отмечено точкой.

Система энантимеров миндальной кислоты $C_6H_5-CH(OH)-COOH$ (*MA*) относится к системам с двойным соединением (истинным рацематом). Равновесия в этой системе изучены Х. Лоренц и соавторами (Lorenz et al., 2004) (рис. 1.8). Установлено, что система характеризуется монотропным полиморфизмом рацемического соединения. Температура плавления стабильной и метастабильной фаз рацемата составляет 120 и 108 °С соответственно.

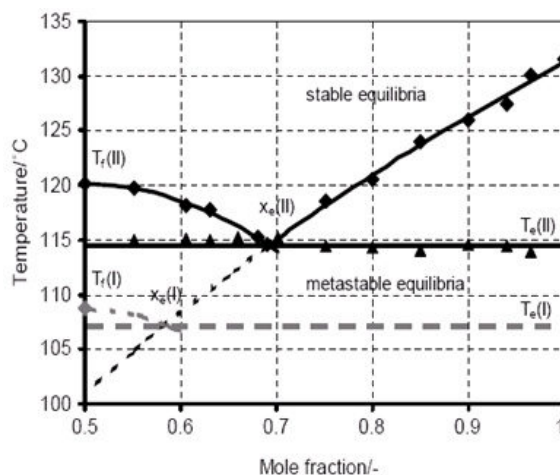


Рис. 1.8. Фазовая диаграмма системы энантимеров миндальной кислоты (Lorenz, 2004). Показан интервал составов от рацемической модификации до энантиомера.

Методом рентгеноструктурного анализа изучено кристаллическое строение S-энантиомера *MA* (Patil et al., 1987), метастабильной (Fisher, Profir, 2003) и стабильной (Mughal et al., 2006) полиморфных модификаций рацемата *MA*. Параметры элементарной ячейки приведены в таблице 1.2. Энантиомер *MA* кристаллизуется в пространственной группе $P2_1$. Метастабильная модификация рацемата *MA* принадлежит к пространственной группе $P2_1/c$, стабильная модификация рацемата *MA* – пространственной группе $Pbca$.

Таблица 1.2

Параметры элементарной ячейки S энантиомера и стабильной и метастабильной фаз RS рацемата миндальной кислоты

Вещество	Сингония, пр. группа	a , Å	b , Å	c , Å	β , град.	V , Å ³
S- миндальная кислота (Patil et al., 1987)	моноклинная, $P2_1$	8.62	5.86	15.18	102.76	749
RS- миндальная кислота, стабильная фаза (Fisher, Profir, 2003)	моноклинная, $P2_1/c$	5.84	29.24	8.722	92.16	1490
RS- миндальная кислота, метастабильная фаза (Mughal et al., 2006)	ромбическая, $Pbca$	9.40	15.91	10.19	90	1526

На рисунке 1.9 показаны фрагменты кристаллических структур энантиомера *MA* (а), метастабильной (б) и стабильной (в) фаз рацематов *MA*. Во всех кристаллических структурах молекулы миндальной кислоты соединены между собой водородными связями. В случае энантиомера (а) и метастабильной фазы (б) рацемата водородные связи определяют ленточный

мотив кристаллической структуры. В случае стабильной фазы (в) рацемата водородные связи определяют слоистый мотив кристаллической структуры.

Существование двух полиморфных форм рацемата отражается на фазовых равновесиях в бинарных системах. Положение эвтектической точки между энантиомером и рацематом в случае стабильной полиморфной модификации рацемата составляет 0.7 мол. долей R-энантиомера, а в случае метастабильной полиморфной модификации рацемата – 0.58 мол. долей R-энантиомера (Lorenz, 2004).

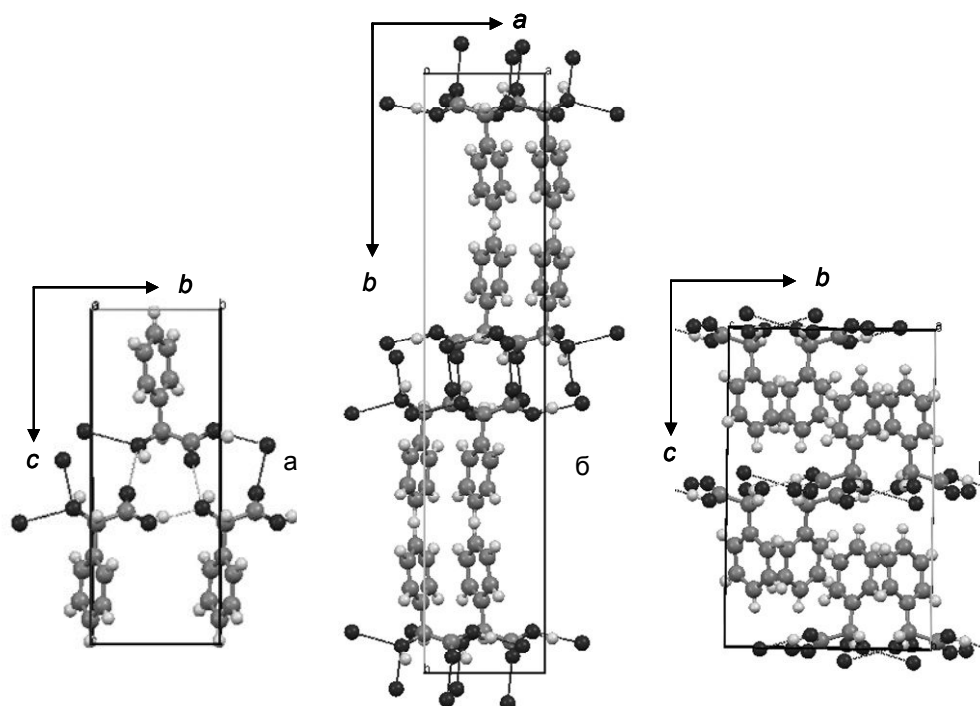


Рис. 1.9. Фрагменты кристаллических структур: а – S-энантиомера (Patil et al., 1987), б – метастабильной (Fisher, Profigr, 2003) и в – стабильной (Mughal et al., 2006) модификации рацемата миндальной кислоты.

Нами исследовалось влияние примеси этаноламина на кристаллизацию рацемата миндальной кислоты (Таратин и др. 2013). Было показано, что примесь этаноламина влияет на морфологию кристаллов рацемата миндальной кислоты. При добавлении 5 % этаноламина из раствора, содержащего эквимольное количество энантиомеров миндальной кислоты, кристаллизуются сферолиты наиболее стабильной полиморфной модификации рацемата. Кристаллизация из водного раствора, содержащего стехиометрическое количество миндальной кислоты и этаноламина, приводит к образованию этаноламиновой соли миндальной кислоты (Wermester et al., 2007).

Система энантиомеров этаноламиновой соли миндальной кислоты $C_6H_5-CH(OH)-COOH...NH_2-CH_2-CH_2-NH_2$ (EMA) принадлежит к системам эвтектического типа с ограниченными твердыми растворами (рис. 1.10). Равновесия в бинарной и тройных системах, а также кристаллическое строение энантиомера изучены Н. Верместером и соавторами

(Wermester et al., 2007). Показано, что в узком диапазоне составов ($\sim 10\%$) вблизи энантиомеров существует смесимость энантиомеров в твердой фазе.

Кристаллическая структура S-энантиомера *EMA* характеризуется ромбической пространственной группой $P2_12_12_1$ (табл. 1.3) и представляет собой чередование этаноламиновых и миндальных слоев, связанных между собой водородными связями в трехмерный каркас (рис. 1.11).

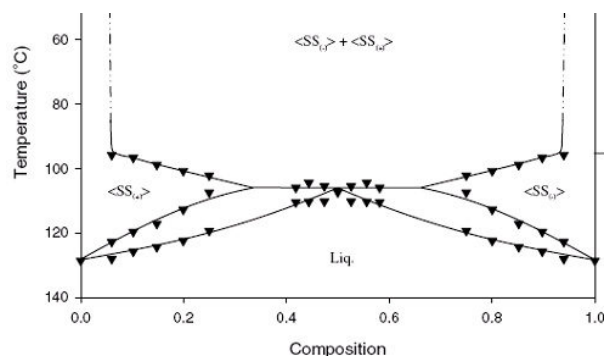


Рис. 1.10. Фазовая диаграмма системы энантиомеров *EMA* (Wermester et al., 2007).

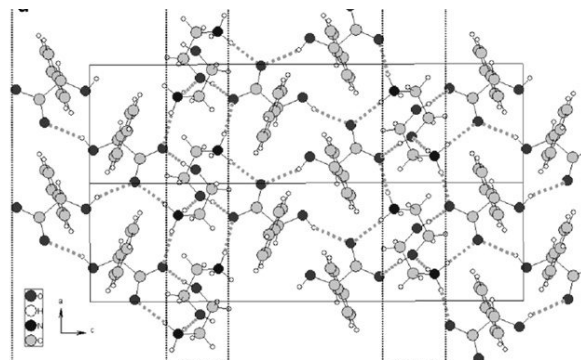


Рис. 1.11. Фрагмент кристаллической структуры S-энантиомера *EMA* (Wermester et al., 2007).

Таблица 1.3

Параметры элементарной ячейки S энантиомера этаноламиновой соли миндальной кислоты и S энантиомера 3-хлороминдальной кислоты

Вещество	Сингония, пр. группа	a , Å	b , Å	c , Å	β , град.	V , Å ³
S- этаноламиновая соль миндальной кислоты (Wermester et al., 2007)	ромбическая, $P2_12_12_1$	6.06	8.09	21.92	90	1074
S- 3-хлороминдальная кислота (J. Von Langerman, 2010)	моноклинная, $P2_1$	9.87	5.43	30.66	95.26	1623

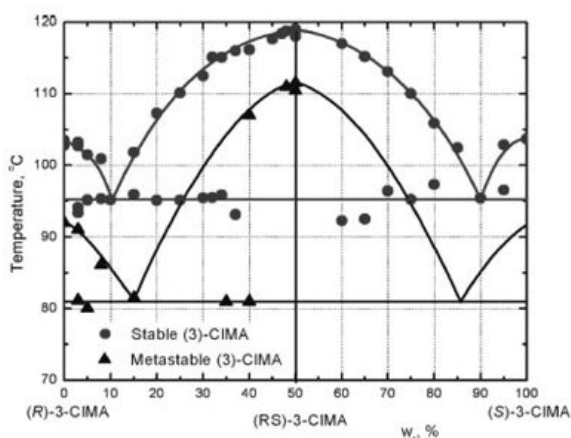


Рис. 1.12. Фазовая диаграмма системы энантиомеров 3-хлороминдальной кислоты (Le Min et al., 2011).

Система энантиомеров 3-хлороминдальной кислоты $C_6H_4Cl-CH(OH)-COOH$ (3CIMA) относится к системам с двойным соединением. Равновесия в этой системе изучены Т. Ле Мином и соавторами (Le Min et al., 2011) (рис. 1.12). Им же изучена растворимость смесей энантиомеров 3-хлороминдальной кислоты в воде и этаноле. Показано, что в системе существуют монотропные полиморфные переходы как в случае индивидуальных энантиомеров, так и

в случае рацемического соединения. Температуры плавления метастабильной и стабильной модификаций составляют 92 и 103 °С в случае индивидуального энантиомера, и 111 и 118 °С в случае рацемического соединения соответственно. Положение эвтектической точки между энантиомером и стабильным рацематом составляет 0.10 мол. долей R-энантиомера, а в случае метастабильной модификации – 0.15 мол. долей R-энантиомера (Yan Zhang et al., 2009; Le Min et al., 2011).

Кристаллическое строение компонентов системы изучено недостаточно. Изучена кристаллическая структура одной из полиморфных модификаций индивидуального энантиомера (приватное сообщение J. Von Langerman). Она характеризуется моноклинной пространственной группой $P2_1$ (таблица 1.3). Водородные связи определяют ленточный мотив кристаллической структуры (рис. 1.13).

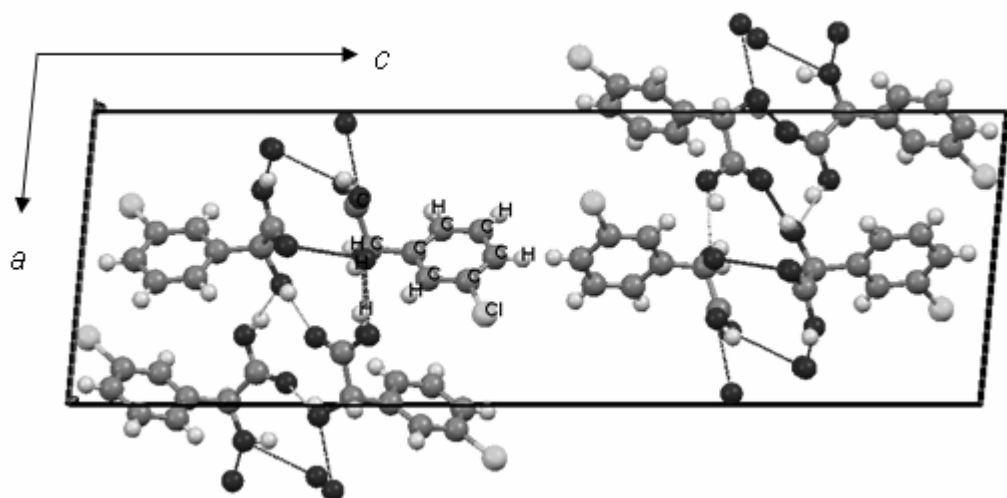


Рис. 1.13. Фрагмент кристаллической структуры S-энантиомера 3CIMA кислоты. Приватное сообщение Яна фон Лангермана (Макс Планк Институт, Магдебург - структура решена в университете Манчестера, Великобритания).

1.5.2. Треонин: молекула с двумя хиральными центрами

Треонин $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$ (Thr, рис. 1.14) – типичный представитель аминокислот. Химия аминокислот хорошо изучена в связи с их участием в строении белков и их ролью в биохимических взаимодействиях (Гринштейн, Вениц, 1965).

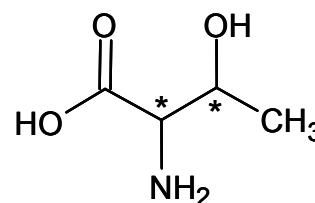


Рис. 1.14. Молекула треонина (D-энантиомер). Положение хиральных центров показано звездочкой.

Аминокислоты – карбоновые кислоты, содержащие одну или несколько аминогрупп. Аминокислоты можно представить общей формулой $R-CH(NH_2)COOH$, где R – боковая группировка, специфичная для каждой определенной аминокислоты. Существование аминогруппы и кислотной группы в одной и той же молекуле приводит к образованию цвиттер-иона (рис. 1.15), что соответствует переносу протона от карбоксильной группы к аминогруппе. Цвиттер-ионная форма является доминирующей формой у молекул аминокислот при физиологических значениях pH (4–9). Аминокислоты различаются между собой по характеру боковой группировки R , которая может быть алифатической, ароматической и гетероциклической. Кроме того, группировка может состоять из OH групп или серы (-S-S-, -SH-) (Гринштейн, Вениц, 1965; Карасев, Лучинин, 2009, и др.). На рисунке 1.16 приведены боковые группировки R для 20 основных аминокислот, входящих в состав белков (Killpos, Killpos, 2005).

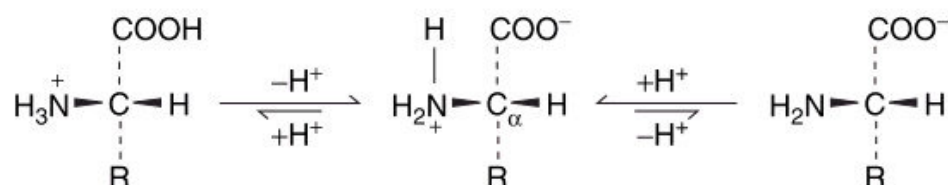


Рис. 1.15. Общая структурная формула L-аминокислот и схема образования цвиттер-ионной формы (Killpos, Killpos, 2005)

Все аминокислоты, за исключением глицина, являются оптически активными. При этом треонин и изолейцин содержат по два асимметрических атома углерода, а все остальные 17 аминокислоты, встречающиеся в белках, содержат лишь один асимметрический атом углерода (Гринштейн, Вениц, 1965).

Аминокислоты разлагаются до плавления и характеризуются весьма высокими температурами разложения. Наибольшая температура разложения 337 °С присуща лейцину, а наименьшая – 173 °С присуща цистеину (Дроздова, 1977). Температура разложения L-треонина составляет 253 °С (Olfason et al., 1970).

Аминокислоты хорошо растворимы в воде, аммиаке и в других полярных растворителях, менее растворимы в менее полярных и неполярных растворителях, таких как этанол, метанол, ацетон (Моррисон, Бонд, 1974).

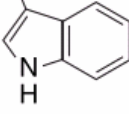
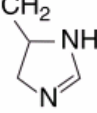
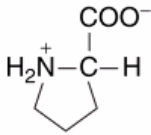
Боковая группа, R	Аминокислота	Боковая группа, R	Аминокислота
—H	glycine	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{—CH}_2\text{CNH}_2 \end{array}$	asparagine
—CH ₃	alanine	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{—CH}_2\text{CH}_2\text{CNH}_2 \end{array}$	glutamine
—CH(CH ₃) ₂	valine	—(CH ₂) ₄ NH ₂	lysine
—CH ₂ CH(CH ₃) ₂	leucine	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ \text{—(CH}_2\text{)}_3\text{NHCNH}_2 \end{array}$	arginine
$\begin{array}{c} \text{—CHCH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	isoleucine	—CH ₂	tryptophane
$\begin{array}{c} \text{—CH}_2\text{—} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	phenylalanine		
—CH ₂ OH	serine	—CH ₂	histidine
$\begin{array}{c} \text{—CHOH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	threonine		
$\begin{array}{c} \text{—CH}_2\text{—} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4\text{—OH} \end{array}$	tyrosine	—CH ₂ SH	cysteine
—CH ₂ OOH	aspartic acid	—CH ₂ CH ₂ SCH ₃	methionine
—CH ₂ CH ₂ OOH	glutamic acid		
			proline

Рис. 1.16. Структурная формула боковой группы R важнейших аминокислот (Killops, Killops, 2005).

В последнее время существенно возрос интерес к кристаллам аминокислот и их солей в связи с их использованием в нелинейной оптике (Fleck, Petrosyan, 2014).

Стереохимия треонина. Треонин относится к группе алифатических нейтральных аминокислот (Гринштейн, Виниц, 1965). Молекулу треонина характеризуют два разных хиральных центра (см. рис. 1.16). В связи с этим выделяют четыре конфигурации треонина: L-треонин (L-Thr), D-треонин (D-Thr), L-аллотреонин (L-aThr) и D-аллотреонин (D-aThr). Треонин и аллотреонин являются диастереомерами по отношению друг к другу – и не являются зеркальными отображениями друг друга. Молекулярное строение L-треонина и L-аллотреонина изучено при помощи рентгеноструктурного анализа (Shoemaker et al., 1950; Swaminathan, Srinivasan, 1975a; Swaminathan, Srinivasan, 1975b; Janzak et al, 1997). Эти данные будут детально обсуждаться в сравнении с нашими экспериментальными данными в разделе 4.5.2. Главное различие в молекулярном строении треонина и аллотреонина состоит в том, что их аминогруппы и метильные группы находятся по разные (треонин) или по одну (аллотреонин) сторону углеродной цепочки (см. рис. 4.16, раздел 4.5.2). Согласно расчетам Т. Сидаровского и соавторов (Szidarovszky et al., 2009), энергетическая разница между L- и L-алло-конфигурациями треонина составляет величину порядка 1 кДж/моль.

Тепловое расширение L-треонина, изученное с помощью дилатометрии, рассматривается в работе Лимы и соавторов (Lima et al, 2012). Эти данные будут использованы для сопоставления с результатами наших терморентгенографических исследований L-треонина, L-аллотреонина и их смешанных кристаллов: они обсуждаются в разделе 4.7.

Системы стереоизомеров треонина. На рисунке 1.17 нами показано схематическое изображение бинарных систем оптических стереоизомеров треонина. Из рассмотрения этого рисунка следует, что существует шесть бинарных систем оптических изомеров треонина, которые могут быть отнесены к трем типам:

- (1) энантиомерные системы: L-Thr—D-Thr, L-aThr—D-aThr (на рисунке объединены сплошной горизонтальной линией)
- (2) диастереомерные системы с одинаковым знаком оптической активности: L-Thr—L-aThr, D-Thr—D-aThr (на рисунке объединены штриховой вертикальной линией)
- (3) диастереомерные системы с разным знаком оптической активности: D-Thr—L-aThr, L-Thr—D-aThr (на рисунке объединены пунктирной диагональной линией).

Из рассмотрения рисунка 1.17 также следует, что с учетом идентичности свойств молекул энантиомеров, для полного описания фазовых взаимоотношений между стереоизомерами треонина достаточно изучить по одной системе каждого типа.

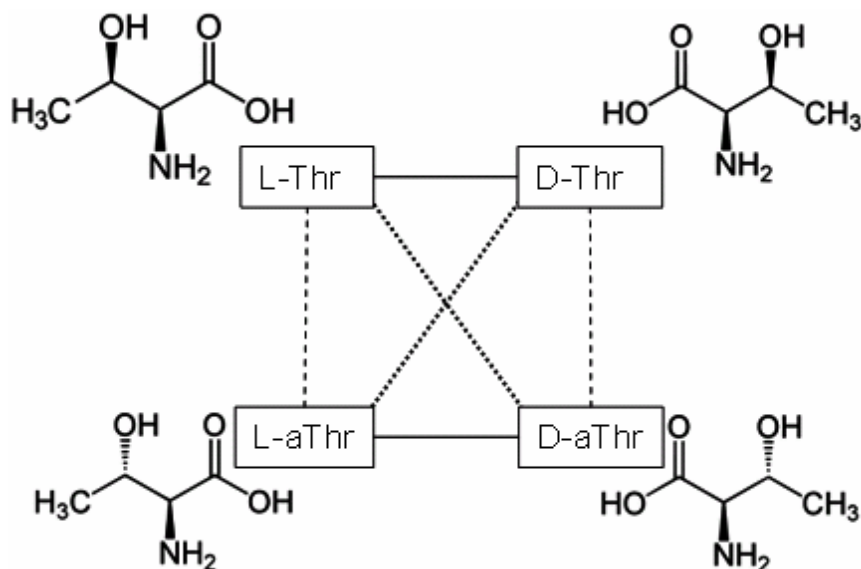


Рис. 1.17. Бинарные системы оптических изомеров треонина. Пояснения в тексте.

Напомним, что в случае энантиомерных систем диаграммы состояния будут симметричны относительно эквимолярного состава и, соответственно, будут одинаковыми их физико-химические свойства у «симметричных составов». В случае диастереомеров такие свойства как температура плавления, растворимость, плотность, и др. хоть и незначительно, но различаются. Следовательно, диаграммы состояния диастереомеров несимметричны относительно эквимолярного состава.

При изучении фазовых равновесий в системах стереоизомеров треонина приходится сталкиваться с серьезными методическими трудностями. Дело в том, что треонин, как и все аминокислоты, разлагается до плавления. Следовательно, фазовые равновесия в системах стереоизомеров треонина не могут быть изучены методом дифференциальной сканирующей калориметрии в полном объеме.

Фазовые равновесия в тройной системе L-треонин—D-треонин—вода детально изучены Д. Сапундиевым (Sapundjiev et al., 2006). На основании этих данных было показано, что L-треонин и D-треонин формируют эвтектические смеси.

Фазовые равновесия в диастереомерных системах треонина изучены нами впервые.

2. Методико-экспериментальная часть

Система этаноламиновой соли 3-хлороминдальной кислоты представлена парой энантиомеров. Свойства энантиомерной системы симметричны относительно эквимольного состава (рацемический состав, рацемат). В связи с этим, исследовалась область составов от R-энантиомера до рацемата.

В системе энантиомеров этаноламиновой соли 3-хлороминдальной кислоты нами изучены бинарные (дифференциальная сканирующая калориметрия) и тройные равновесия (политермический и изотермические методики), а также особенности кристаллического строения индивидуального энантиомера (рентгеноструктурный анализ) и кристаллов промежуточного состава (порошковая рентгенография).

Компоненты систем L-треонин—L-аллотреонин и D-треонин—L-аллотреонин являются диастереомерами. Напомним, что фазовые равновесия в системах стереоизомеров треонина не могут быть изучены методом дифференциальной сканирующей калориметрии, так как треонин разлагается до плавления (Olafson, 1950). Для установления фазовых отношений компонентов в системах L-треонин—L-аллотреонин и D-треонин—L-аллотреонин нами использована порошковая рентгенография. Порошковая рентгенография позволяет диагностировать природу соосажденного продукта – эвтектические смеси, двойные соединения или твердые растворы компонентов исследуемой системы. При этом пределы смесимости компонентов могут быть определены на основании характера зависимости параметров элементарной ячейки от состава образца. Равновесия в тройной системе L-треонин—L-аллотреонин—вода изучены при помощи политермической и изотермической методик.

Забегая вперед, отметим, что в системе L- и L-алло диастереомеров треонина нами обнаружены непрерывные твердые растворы. Кристаллическое строение L-аллотреонина и смешанного кристалла одного из составов изучено при помощи рентгеноструктурного анализа. Термическое поведение (фазовые превращения) индивидуальных диастереомеров и их смешанных кристаллов исследованы при помощи терморентгенографии.

2.1. Исходные реактивы

Система энантиомеров этаноламиновой соли 3-хлороминдальной кислоты. R-энантиомер и рацемат этаноламиновой соли 3-хлороминдальной кислоты (E3CIMA) – синтезировались из 3-хлороминдальной кислоты (компания Sigma-Aldrich) и этаноламина (компания Alfa Aesar) с содержанием примесей в исходных реактивах менее 0.5 %. Синтез осуществлялся по следующей схеме. В приготовленный спиртовой раствор R-энантиомера или

рацемата 3-хлороминдальной кислоты добавлялось, при непрерывном перемешивании раствора, стехиометрическое количество этаноламина (жидкое вещество при комнатной температуре). После спонтанной кристаллизации при комнатной температуре полученный осадок отфильтровывался и высушивался. Фазовый состав полученных продуктов кристаллизации контролировался по температуре их плавления (дифференциальная сканирующая калориметрия).

Системы диастереомеров треонина. Использовались реактивы L-треонина (компания Sigma-Aldrich), D-треонина (компания Merck) и L-аллотреонина (компания TCI) с содержанием примесей менее 0.5 %.

2.2. Получение кристаллических образцов

2.2.1. Получение поликристаллов

Поликристаллические образцы индивидуальных компонентов и образцы промежуточных составов этих систем *S-EZCIMA—R-EZCIMA*⁹; L-Thr—L-aThr и D-Thr—L-aThr осаждались из водных растворов по следующей схеме. Количество реактива, необходимое для приготовления смеси заданного состава, взвешивалось с точностью ≤ 0.1 вес. %. Масса образца составляла обычно 50 мг. Определенное количество исходных компонентов полностью растворялось в воде. Полученный раствор помещался в чашку Петри и выдерживался при температуре 50 °C до полного испарения растворителя и появления поликристаллического осадка. Высокая скорость испарения растворителя приводила к массовой кристаллизации всего объема раствора, что позволяло избегать эффекта непрерывного фракционирования состава раствора. В результате, усредненный состав полученных кристаллов соответствовал составу исходного раствора.

2.2.2. Получение монокристаллов

Монокристаллы R-энантиомера этаноламиновой соли 3-хлороминдальной кислоты выращены для решения и уточнения кристаллической структуры этой соли с помощью рентгеноструктурного анализа. Эксперименты по кристаллизации из растворов, содержащих S- и R-энантиомеры *EZCIMA*, проводились для изучения влияния условий экспериментов (состав, концентрация раствора) на морфологию кристаллов.

⁹ В случае системы энантиомеров этаноламиновой соли 3-хлороминдальной кислоты в качестве исходных компонентов использовались R-энантиомер и эквимольная смесь S- и R-энантиомеров.

Монокристаллы промежуточных составов в системе L-треонин—L-аллотреонин выращивались для решения и уточнения кристаллической структуры с помощью рентгеноструктурного анализа.

Монокристаллы исследуемых веществ выращены из водных растворов. При кристаллизации из раствора, содержащего оба компонента, состав получаемых кристаллов не обязательно равен составу исходного раствора. Состав продуктов, полученных из растворов промежуточного состава, определялся при помощи высокоразрешающей жидкостной хроматографии (см. раздел 2.2.3.). Морфология и дефектность полученных кристаллов изучалась при помощи оптической микроскопии (Carl Zeiss Imager).

Монокристаллы R-энантиомера E3CIMA. Выращивались методом снижения температуры и методом изотермического испарения растворителя. В качестве растворителя использовалась вода или этанол. При этом на первом этапе исследования какие-либо данные по равновесиям в растворе – температура насыщения, ширина метастабильной зоны – отсутствовали. Такие параметры эксперимента, как исходные концентрации растворов и значения переохлаждения подбирались нами экспериментально.

Метод снижения температуры. Раствор объемом 10 мл помещался в герметичную кювету и термостатировался. В попытках достичь насыщения раствора концентрации варьировали от 5 до 500 мг/мл, а температуры эксперимента – от 5 до 30 °С.

Метод испарения растворителя. Раствор объемом 10 мл и концентрации от 5 до 500 мг/мл заливался в чашку Петри диаметр 30 мм. Чашка прикрывалась лабораторной полимерной пленкой с отверстиями и помещалась в вытяжной шкаф.

Кристаллы из растворов R- и S-энантиомеров E3CIMA. Использован метод испарения растворителя. Условия эксперимента были идентичны условиям выращивания кристаллов R-энантиомера, за исключением значений концентрации раствора.

Составы и концентрация раствора при выращивании кристаллов в системе E3CIMA

Состав, % R-энантиомера	Концентрация, мг/мл
1	450
0.9	540
0.75	670
0.5	1000

В качестве концентрации водного раствора, наиболее подходящей для получения монокристаллов R-энантиомера, использовалось экспериментально подобранное значение – 450 мг/мл. Концентрации растворов (табл. 2.1) для синтеза смешанных кристаллов определялись на основании известной зависимости растворимости смеси от её состава (см. далее раздел 3.2.1). При этом нами предполагалась сходная зависимость растворимости от состава в

случае водного раствора и раствора этанола. Такая ситуация наблюдается в аналогичной системе – в системе 3-хлороминдальной кислоты (Le Minn, 2009).

Кристаллы из растворов L- и L-алло диастереомеров треонина. Выращены из водных растворов методом испарения растворителя. Объем раствора составлял 90 мл. В качестве исходного использовался раствор, оставшийся после изотермического исследования равновесий (см. раздел 2.4.2) в системе L-Thr–L-aThr-вода.

2.2.3. Определение молекулярного состава кристалла: высокоразрешающая жидкостная хроматография

Система энантиомеров этаноламиновой соли 3-хлороминдальной кислоты. Перед проведением анализа кристаллы растворялись в ацетоне. Относительное содержание молекул S- и R-энантиомеров в растворе определялось с использованием высокоразрешающей жидкостной хроматографии (1200 Series equipment, Agilent Technologies, Germany; Chirobiotic, 5 мкм, 1%-ТЕАА MeOH-(80/20) при рН 4.02; аналитик Жаклин Кауфман).

Системы диастереомеров треонина. Перед проведением анализа кристаллы растворялись в этаноле. Относительное содержание молекул L-Thr и L-aThr в растворе определялось с использованием высокоразрешающей жидкостной хроматографии (1200 Series equipment, Agilent Technologies, Germany; Chirobiotic T, 5 мкм, ethanol/water eluent (70/30); аналитик Жаклин Кауфман).

2.3. Исследование равновесий в бинарных системах: дифференциальная сканирующая калориметрия

Для изучения фазовых равновесий в бинарной системе энантиомеров этаноламиновой соли 3-хлороминдальной кислоты исследовались методом дифференциальной сканирующей калориметрии образцы R-энантиомера, рацемического (эквимольного) состава и 14 образцов промежуточных составов (% R-ЕЗCIMA): 95, 90, 87, 85, 83, 80, 78, 75, 73, 70, 65, 63, 60 и 55. Дифференциальная сканирующая калориметрия проводилась на приборе DSC 131 (SETARAM Ltd.); в качестве ячейки сравнения использовался пустой алюминиевый тигель, скорость нагрева составляла 5 К/мин, масса образца 10-12 мг. Фиксировалась зависимость величины теплового потока от температуры образца. Определялись значения температуры (°C) начала процесса фазового превращения – T_{onset} , его окончания T_{offset} и максимальной интенсивности $T_{\text{top of peak}}$, а также величина его теплового эффекта J (Дж/моль). Полученные кривые ДСК обрабатывались с помощью стандартного программного обеспечения, поставляемого вместе с приборами компании SETARAM.

Системы стереоизомеров треонина не могут быть изучены методом ДСК, так как треонин разлагается до плавления (см. раздел 1.5.2).

2.4. Исследование равновесий в тройных системах

Исследована растворимость смесей энантиомеров этаноламиновой соли 3-хлороминальной кислоты в этаноле и растворимость L- и L-алло- диастереомеров треонина в воде. В случае системы энантиомеров этаноламиновой соли 3-хлороминдальной кислоты получены данные по ширине метастабильной зоны. Дополнительно оценивались равновесные составы раствора и твердой фазы в обеих системах. Исследования проводились при помощи политермической и изотермической методик.

2.4.1. Политермическая методика

Растворимость и ширина метастабильной зоны в растворе этанола определялись по политермической методике (Mullin, 2001) при помощи прибора Crystal16 (Avantium Techn. Ltd.). Кратко рассмотрим устройство и принцип работы этого прибора. Прибор позволяет контролировать температуру, согласно заданной программе в 16 термоячейках (диаметр ячейки ~ 6 мм, высота ~ 15 мм). Прибор снабжен оптической системой, позволяющей осуществлять лазерную фиксацию изменения прозрачности раствора. В каждую термоячейку помещается герметичная пробирка-кювета с суспензией заданной концентрации раствора и заданного состава смеси. Активное перемешивание раствора и его маленький объем (1 мл) обеспечивают высокую однородность суспензии в ходе эксперимента. Эксперимент проводится следующим образом. Необходимое количество исходных веществ взвешивается на весах. Далее при помощи механического дозатора добавляется 1 мл этанола, а на дно кюветы помещается магнитная мешалка. Необходимым условием является неполное растворение вещества до начала эксперимента. Объяснение этому состоит в следующем. В процессе нагревания фиксируется момент полной прозрачности раствора, что отвечает полному растворению исходной взвеси; соответствующая температура принимается за температуру насыщения раствора. После этого раствор охлаждается, и в результате спонтанной кристаллизации происходит помутнение раствора, начало помутнения и соответствующая температура также фиксируются. Ширина метастабильной зоны определяется как разница между температурами полного растворения и начала кристаллизации (Myerson, 2001). Согласно нашим оценкам, погрешность в определении температуры насыщения раствора составляет 0.4 °C.

Система энантиомеров этаноламиновой соли 3-хлороминдальной кислоты. В качестве растворителя использован этанол. Исследованы растворы разного состава (% R-E3CIMA) и концентраций (от 20 мг/мл в случае индивидуального энантиомера до 220 мг/мл для

рацемического состава) в температурном интервале 0–70 °С. Изотермы растворимости 30 и 40 °С строились путем интерполяции соответствующих значений температуры на кривые растворимости смесей разного состава. Характеристики изотерм растворимости уточнялись при помощи дополнительных измерений вблизи предполагаемого равновесия по вышеописанной методике. Для корректного сравнения значений ширины метастабильной зоны использовались значения, полученные при одной и той же скорости охлаждения/нагрева раствора равной 0.05 °С в минуту.

Система L- и L-алло диастереомеров треонина. В качестве растворителя использовалась деионизированная вода. Исследованы растворы разного состава (% L-Thr) и концентраций (от 80 мг/мл до 150 мг/мл) в температурном интервале 0–73 °С. Изотермы растворимости (10, 20, 30 и 40 °С) строились путем интерполяции соответствующих значений температуры на кривые растворимости смесей различного состава.

2.4.2. Изотермическая методика

Соотношения равновесных содержаний компонентов в жидкой и твердой фазах оценивались при помощи изотермической методики (Mullin, 2001). Принцип методики заключается в термостатировании неравновесного раствора, состав которого задается экспериментом, на длительный период времени. Результатом эксперимента являются твердая и жидкая фазы, находящиеся в равновесии. Состав этих фаз определяется высокоразрешающей жидкостной хроматографией (см. раздел 2.2.3).

Схемы изотермических экспериментов в случае этаноламиновой соли 3-хлороминдальной кислоты и в случае треонина принципиально отличались. В первом случае достижение равновесия происходило за счет частичного растворения смеси энантиомеров при повышенной температуре экспозиции. Во втором случае достижение равновесия происходило за счет осаждения кристаллов при пониженной температуре экспозиции.

Система энантиомеров этаноламиновой соли 3-хлороминдальной кислоты. Избыточное количество исходной смеси заданного состава (мол. % R-EZCIMA) помещалось в 5 мл растворителя (этанол). Полученная суспензия помещалась в герметичные кюветы и непрерывно перемешивалась при помощи магнитной мешалки. Температура экспозиции раствора составила 30 °С. Через каждые 12 часов производился отбор микропроб раствора. Состав анализировался при помощи высокоразрешающей жидкостной хроматографии. Система считалась достигнувшей равновесия, если имело место совпадение составов жидких проб, отобранных с интервалом в несколько суток. Время проведения эксперимента по определению равновесных составов твердой и жидких фаз составляло примерно две недели. Полученная взвесь отфильтровывалась.

Система L- и L-алло диастереомеров треонина. Необходимое количество L-треонина и L-аллотреонина полностью растворялось в 5 мл воды. Полученный раствор помещался в герметичные кюветы и непрерывно перемешивался при помощи магнитной мешалки. Температура экспозиции раствора составляла 10 °С, период экспозиции – одна неделя. Полученная взвесь отфильтровывалась.

2.5. Исследование кристаллического строения и фазовых превращений

Данные монокристаллической рентгеновской дифракции использованы для решения и уточнения кристаллических структур R-энантиомера этаноламиновой соли 3-хлороминдальной кислоты, L-алло диастереомера треонина и смешанного кристалла L-треонина/ L-аллотреонина одного из изученных составов

Данные порошковой рентгенографии компонентов и их сокристаллизованных смесей в системах: энантиомеров этаноламиновой соли 3-хлороминдальной кислоты, L- и L-алло диастереомеров треонина и D- и L-алло диастереомеров треонина использованы для фазовой диагностики результатов кристаллизации и установления зависимости параметров элементарной ячейки от состава.

Данные порошковой терморентгенографии использованы для изучения поведения при нагревании образцов L-треонина, L-аллотреонина и их смешанных кристаллов состава 34 и 90 % L-Thr.

2.5.1. Рентгеноструктурный анализ

Монокристалл R-энантиомера *E3CIMA* исследован на дифрактометре STOE IPDS II (излучение Mo, расстояние до детектора 100 mm, область углов 2Θ 6–40°) при комнатной температуре.

Монокристалл L-аллотреонина исследован на дифрактометре Карра APEX DUO (излучение Mo, область углов 2Θ 7–35°) при температуре 100 К (низкотемпературная приставка Oxford Cobra Plus). Образец смешанного кристалла L-треонина/ L-аллотреонина изучен на дифрактометре STOE IPDS II (излучение Mo, расстояние до детектора 100 mm, область углов 2Θ 3–60°) при комнатной температуре.

Для решения и уточнения кристаллических структур использованы программные комплексы ShelX (Sheldrick, 1997) и/или SIR2011 (Burla, 2004). Атомы водорода локализованы расчетными методами. Неводородные и водородные атомы уточнены в анизотропном и изотропном приближениях соответственно. Для визуализации и геометрического анализа кристаллических структур использован программный комплекс Mercury.

2.5.2. Порошковая рентгенография

Система энантиомеров этаноламиновой соли 3-хлороминдальной кислоты.

Исследованы образцы R-энантиомера, рацемата и 14 образцов промежуточных составов (% R-EZCIMA): 95, 90, 87, 85, 83, 80, 78, 75, 73, 70, 65, 63, 60 и 55. Эти же образцы изучены дифференциальной сканирующей калориметрией. Съёмки проводились на приборе PanAnalytical X'Pert Pro. Режим съёмки определялся задачами исследования. Для контроля фазового состава смесей, синтезированных из разных растворителей, проводились обзорные съёмки (излучение $\text{CuK}\alpha$, интервал углов 2Θ 3-40°, шаг 2Θ 0.017°, время экспозиции 50 с). Для определения параметров элементарной ячейки проводились прецизионные съёмки (излучение $\text{CuK}\alpha$, интервал углов 2Θ 3-40°, шаг 2Θ 0.004°, время экспозиции 300 с); в качестве внутреннего эталона использован хлорид натрия. Положение 2Θ , интенсивность и полуширина пиков определялись при помощи программного обеспечения X'Pert HighScore Plus. Расчет параметров элементарной ячейки осуществлялся с использованием программы UnitCell. При расчете параметров всех составов использован одинаковый набор из 18 пиков.

Система L- и L-алло диастереомеров треонина. Исследованы образцы индивидуальных диастереомеров и 20 образцов промежуточных составов (% L-Thr): 6.5, 15.5, 20, 25, 31, 34, 38, 45, 50, 58, 65, 69, 75, 78, 80, 82, 86, 90, 95 и 97. Съёмки проводились на дифрактометрах Stoe Stadi P (излучение $\text{CuK}\alpha$, интервал углов 2Θ 3-50°, шаг 2Θ 0.01°, время экспозиции 30 с) и PANanalytical X'Pert Pro (излучение $\text{CuK}\alpha$, интервал углов 2Θ 3-40°, шаг 2Θ 0.004°, время экспозиции 300 с); в качестве внутреннего эталона использовался порошок германия. Положение 2Θ , интенсивность и полуширина пиков определялись при помощи программного обеспечения WinXPow Fit. При расчете параметров элементарной ячейки в программе UnitCell для всех составов использован одинаковый набор из 25 пиков. Разработанная нами экспрессная методика рентгенографической диагностики твердых растворов представлена в разделе 4.1.3.

Система D- и L-алло диастереомеров треонина. Исследованы образцы D-треонина, L-аллотреонина, образцы их соосажденных смесей трех промежуточных составов (% D-Thr): 20, 55 и 80 и образец их механической смеси эквимолярного состава. При приготовлении механической смеси реактивы D-треонина и L-аллотреонина измельчались в отдельных ступках и смешивались без перетирания. В этой системе пределы смесимости молекул в твердой фазе оценивались при помощи рентгенографической экспрессной методики диагностики твердых растворов (см. раздел 4.2).

2.5.2. Терморентгенография

Исследованы образцы L-треонина, L-аллотреонина и образцы двух промежуточных составов: 34 и 90 % L-Thr. Использован дифрактометр Rigaku Ultima IV (излучение $\text{CuK}\alpha$, интервал углов 2Θ 3–50°, шаг 2Θ 0.1°, время экспозиции 3 с), оснащенный высокотемпературной камерой Rigaku SHT-1500. Образцы исследованы при комнатной температуре и в интервале температур 20–200 °С с шагом по температуре 5–20 °С. Эталонирование проводилось по однозначно индицируемым рефлексам самого исследуемого состава. Положение таких рефлексов уточнялось по рентгенограммам, предварительно полученных при комнатной температуре с добавлением внутреннего эталона (германий) на дифрактометре Stoe Stadi P (излучение $\text{CuK}\alpha$, интервал углов 2Θ 3–50°, шаг 2Θ 0.01°, время экспозиции 30 с). Параметры элементарной ячейки рассчитывались по 13 рефлексам, расположенным в интервале углов $2\Theta_{\text{CuK}\alpha}$ 12–32°. Для расчета параметров тензора термических деформаций и построения проекций коэффициентов термических деформаций на кристаллографические плоскости использовалась оригинальная компьютерная программа, созданная Р.И. Белоусовым и С.К. Филатовым (Belousov, Filatov, 2006).

3. Система энантиомеров этаноламиновой соли 3-хлороминдальной кислоты (результаты и обсуждение)

3.1. Фазовые равновесия в бинарной системе

Изучены фазовые равновесия в системе R- и S-энантиомеров этаноламиновой соли 3-хлороминдальной кислоты (*EZCIMA*) при помощи дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). Идентичность свойств пары энантиомеров (см. раздел 1.3) обуславливает симметричность их фазовой диаграммы относительно эквимольного (рацемического состава). Исследована область составов между R-энантиомером и рацемическим составом, достаточная для описания всей системы. Изучены образцы R-энантиомера, рацемического состава и образцы 14 соосажденных смесей промежуточных составов.

3.1.1. Диаграмма плавкости

Типичные кривые ДСК образцов разного состава. Кривые ДСК всех изученных составов характеризуются наличием эндотермического пика, связанного с плавлением вещества. На рисунке 3.1 в качестве примера представлены кривые плавления образца R-энантиомера, образца рацемата и образцов соосажденных смесей двух составов 65 и 85 %¹⁰ R-*EZCIMA*.

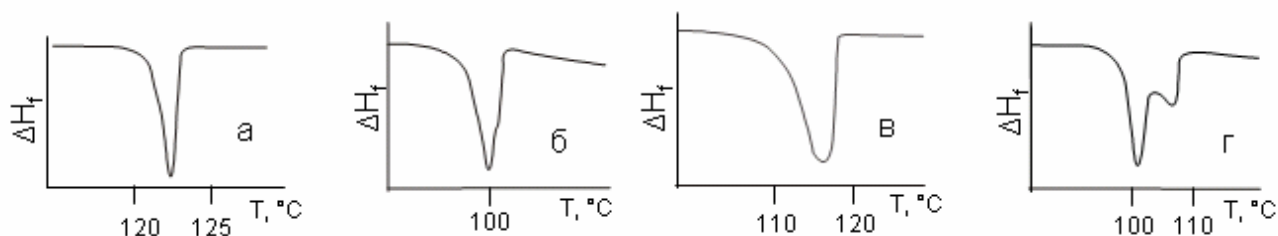


Рис. 3.1. Характерные кривые плавления образцов энантиомера (а), рацемического состава (б) и образцов промежуточных составов (% R-энантиомера): 85 (в) и 65 (г).

При плавлении R-энантиомера наблюдается узкий и слегка асимметричный пик на кривой ДСК (рис. 3.1а). Кривые плавления всех изученных образцов энантиомера идентичны и не зависят от условий кристаллизации: типа растворителя (вода, ацетон, этанол) и температуры экспозиции. Температура плавления образца R-энантиомера составила 123 °С, а энтальпия плавления – ΔH_f – 47 кДж/моль.

¹⁰ Молекулы оптических изомеров имеют одинаковые молекулярные массы, поэтому значения весовых и мольных концентраций смесей энантиомеров равны между собой.

При плавлении образца рацемического состава наблюдается один уширенный пик со слабо выраженным «плечом» справа (рис. 3.1б). Температура плавления образца рацемата составила 100 °С, а энтальпия плавления – 34 кДж/моль.

Между энантиомером и рацемическим составом можно выделить две области составов, отличающиеся количеством пиков плавления на кривых ДСК. Это области составов (% R-энантиомера): 80–100 и 50–80.

Область составов 80–100 % R-энантиомера. Каждому составу в этой области присущ один уширенный пик. На рисунке 3.1в на примере состава 85 % R-энантиомера можно видеть типичную кривую плавления образцов в этой области составов. Профиль пика является асимметричным. Один пик плавления на кривой ДСК образца, содержащего оба компонента в своем составе, позволяет считать, что молекулы S- и R-энантиомеров сосуществуют в пределах одной кристаллической структуры. Таким образом, данные ДСК свидетельствуют о существовании твердых растворов в интервале составов 80–100 % R-энантиомера. Уширение и асимметрия профиля пика может быть следствием неоднородности твердого раствора по составу и/или по дефектности. Аналогичная область твердых растворов, обусловленная симметрией диаграммы, находится в области составов 0–20 % R-энантиомера.

Область составов 50–80 % R-энантиомера. Каждому образцу (за исключением образца рацемического состава) в этой области присущи два пика плавления. На рисунке 3.1г на примере состава 65 % R-энантиомера показана типичная кривая плавления образцов в этой области составов. В области составов 50–80 % R-энантиомера на кривых ДСК наблюдаются два пика плавления (рис. 3.1г). Температура первого эндотермического эффекта (положение левого пика) практически не зависит от состава образца и составляет примерно 100 °С, а температура второго эндотермического эффекта (положение правого пика) – увеличивается по мере обогащения смеси R-энантиомером относительно рацемического состава. Площадь первого пика уменьшается, а площадь второго пика пропорционально увеличивается по мере обогащения смеси R-энантиомером относительно рацемического состава. Наличие двух пиков плавления такого типа характерно для эвтектических смесей. В данном случае следует говорить об эвтектических смесях двух твердых растворов, сосуществующих в области составов 50–80 % R-энантиомера. Составы этой области характеризует лишь разное количественное соотношение твердых растворов в такой эвтектической смеси.

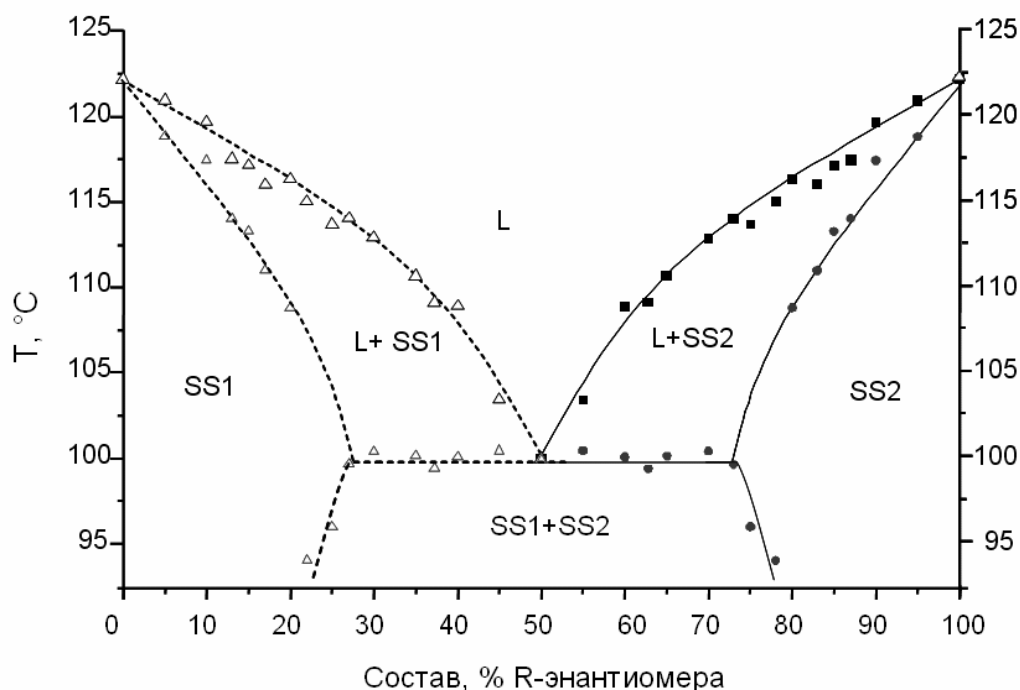


Рис. 3.2. Фазовая диаграмма системы энантимеров этаноламиновой соли 3-хлороминдальной кислоты. Правая часть построена по данным ДСК (показана сплошными линиями), левая часть построенная как зеркальное отображение правой (показана штриховыми линиями).

Диаграмма плавкости. По данным ДСК построена бинарная фазовая диаграмма, приведенная на рисунке 3.2. Эта диаграмма представляет собой зависимость температуры плавления от состава образца (% R-энантиомера). Энантимеры этаноламиновой соли 3-хлороминдальной кислоты формируют эвтектическую систему с ограниченными твердыми растворами. Граница между однофазными областями (твердые растворы, обогащенные S- или R-энантиомером) и двухфазной областью (эвтектическая смесь двух твердых растворов) находится в интервале составов 80–83 % R-энантиомера.

Рассмотрим отдельно области диаграммы плавкости системы S- и R-энантимеров этаноламиновой соли 3-хлороминдальной кислоты, показанные на рисунке 3.2.

Областям SS1 и SS2 соответствуют твердые растворы, состав которых варьирует в интервалах 0–20 и 80–100 % R-энантиомера соответственно. Области SS1+SS2 соответствует механическая смесь двух твердых растворов в интервале составов 20–80 % R-энантиомера. Состав этих твердых растворов – компонентов механической смеси отвечает границе смесимости энантимеров в твердой фазе и составляет примерно $(S_{0.8}, R_{0.2})$ -E3CIMA и $(S_{0.2}, R_{0.8})$ -E3CIMA.

При повышении температуры часть кристаллов твердых растворов плавится. В результате этого образуются две области – L+SS1 и L+SS2, в пределах которых твердые растворы

существуют с расплавом. Область L соответствует расплаву этаноламиновой соли 3-хлороминдальной кислоты.

Рассмотрим детально процесс плавления вещества у образцов, относящихся к эвтектической области.

В случае рацемического состава происходит плавление эквимольной смеси двух твердых растворов. На кривой ДСК (см. рис. 3.1б) наблюдается лишь один пик со слабо выраженным плечом. Наличие лишь одного пика плавления связано с тем, что температура плавления твердых растворов в эвтектической смеси одинакова из-за идентичности свойств энантиомеров. Наличие слабо выраженного «плеча», наблюдаемого на рисунке 3.1б, может быть связано с тем, что реальный усредненный состав механической смеси твердых растворов, хоть и незначительно, но отличается от «идеальной» смеси эквимольного состава.

В эвтектической области плавление образцов с составами, отличающимися от рацемического, происходит в два этапа. На кривых ДСК таких образцов наблюдается два пика (см. рис 3.1г). Первый пик соответствует плавлению смеси, состоящей из эквимольного количества твердых растворов $(S_{0,2}, R_{0,8})-E3CIMA$ и $(S_{0,8}, R_{0,2})-E3CIMA$. Второй пик соответствует плавлению оставшейся в избытке части твердого раствора $(S_{0,2}, R_{0,8})-E3CIMA$. Такие «оставшиеся» твердые растворы выплавляются при температурах более высоких, чем эквимольная смесь двух твердых растворов.

Проиллюстрируем эти рассуждения примером. Образец состава 60 % R-энантиомера представляет собой смесь твердых растворов $(S_{0,2}, R_{0,8})-E3CIMA$ и $(S_{0,8}, R_{0,2})-E3CIMA$ в количественном соотношении 1:3. При нагревании сначала выплавляется эквимольная смесь (1:1) $(S_{0,2}, R_{0,8})-E3CIMA$ и $(S_{0,2}, R_{0,8})-E3CIMA$ соответственно. Оставшиеся две части твердого раствора $(S_{0,2}, R_{0,8})-E3CIMA$ взаимодействуют с появившимся расплавом и плавятся при более высоких температурах.

Количественные соотношения содержаний эвтектической смеси твердых растворов и избыточного твердого раствора зависят от состава исследуемого образца и определяются правилом рычага. По мере обогащения образца примесным энантиомером, относительно рацемического состава, количество эквимольной смеси двух твердых растворов уменьшается, а количество избыточного твердого раствора увеличивается.

3.1.2. Зависимость энтальпии плавления от состава образца

Энтальпия плавления ΔH_f (кДж/моль) пропорциональна площади эндотермического пика на кривой ДСК образца. В системе энантиомеров этаноламиновой соли 3-хлороминдальной кислоты можно рассмотреть (1) общую энтальпию плавления образца – энтальпию, пропорциональную суммарной площади всех пиков на кривых ДСК (см. рис. 3.1 а–г) и (2)

энтальпию плавления эквимольной смеси – энтальпию, пропорциональную площади левого пика, наблюдаемого на кривых ДСК в интервале составов 80–50 % R-энантиомера (см. рис. 3.1б, 3.1г).

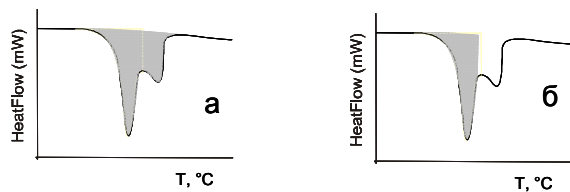


Рис. 3.3. Кривая плавления образца состава 65 % R-энантиомера и площадь пиков, отвечающая общей энтальпии плавления (а) и энтальпии плавления эквимольной смеси (б).

В качестве примера на рисунке 3.3 показана кривая плавления образца состава 65 % R-энантиомера: залитыми областями показаны суммарная площадь двух пиков, отвечающая общей энтальпии (а) и площадь левого пика, отвечающая эквимольной смеси (б).

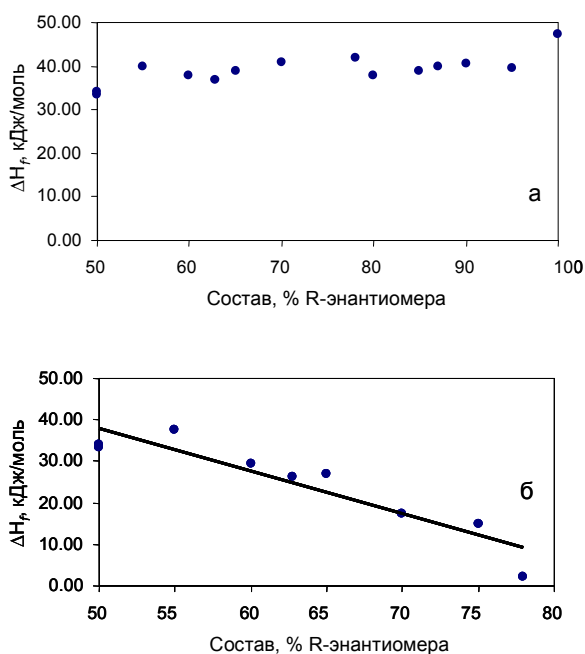


Рис. 3.4. Зависимость от состава смеси (% R-энантиомера) энтальпии плавления ΔH_f всего образца (а), эквимольной смеси твердых растворов SS1 и SS2 (б).

В интервале составов 95–100 % R-*EZCIMA* значения общей энтальпии плавления уменьшаются примерно на 5 кДж/моль. В интервале составов 55–95 % R-энантиомера значения общей энтальпии плавления практически не изменяются и составляют 40 ± 2 кДж/моль.

В интервале составов 55–75 % R-энантиомера величина энтальпии плавления изменяется от 32 кДж/моль в случае образца состава 50 % R-энантиомера до 2 кДж/моль в случае образца состава 78 % R-энантиомера.

Линейное уменьшение энтальпии плавления эвтектической смеси при изменении состава образца учитывается при определении границы смесимости компонентов системы в твердой фазе по методу Таммана.

Общая энтальпия плавления образца.

Зависимость величины общей энтальпии плавления образца от состава приведена на рисунке 3.4а. Энтальпия плавления R-энантиомера составляет 47 кДж/моль. В интервале составов 95–100 % R-*EZCIMA* значения общей энтальпии плавления уменьшаются примерно на 5 кДж/моль. В интервале составов 55–95 % R-энантиомера значения общей энтальпии плавления практически не изменяются и составляют 40 ± 2 кДж/моль.

Энтальпия плавления эквимольной смеси твердых растворов. Зависимость величины энтальпии плавления эквимольной смеси приведена на рисунке 3.4б. В интервале

В случае системы энантиомеров этаноламиновой соли 3-хлороминдальной кислоты зависимость энтальпии плавления эвтектической смеси от состава образца существенно отклоняется от линейного характера (рис. 3.4б). R-фактор линейной функции аппроксимации составляет 80 %, а координата точки её пересечения с осью абсцисс отвечает составу 85 % R-энантиомера. Полученное значение должно соответствовать границе смесимости энантиомеров в твердой фазе. Однако, на кривых ДСК образцов состава 83 % R-*EZCIMA* наблюдался лишь один пик, соответствующий плавлению твердых растворов, а не два пика, как следовало бы ожидать при условии справедливости линейной аппроксимации.

Причина отклонения значений энтальпии плавления эквимольной смеси от линейной зависимости может состоять в том, что пределы смесимости молекул в твердой фазе могут зависеть от скорости кристаллизации. В таком случае состав твердых растворов в эвтектической области будет отличаться от «симметричных» значений – $(S_{0.2}, R_{0.8})$ -*EZCIMA* и $(S_{0.8}, R_{0.2})$ -*EZCIMA*.

3.2. Равновесия в тройной системе

Фазовые равновесия в тройной системе S-энантиомер–R-энантиомер–этанол изучены при помощи политермической и изотермической методик. Получены данные по зависимости температуры насыщения раствора от его состава и концентрации. Изучена зависимость ширины метастабильной области от состава раствора. Проведены эксперименты по оценке равновесных составов жидкой и твердой фаз.

3.2.1. Растворимость в этаноле

Результаты экспериментов по определению температуры насыщения растворов разного состава (% R-энантиомера) представлены в виде кривых растворимости – зависимостей равновесной концентрации раствора определенного состава от температуры. Получено шесть кривых растворимости для R-энантиомера, рацемического состава и их смесей состава 90, 80, 70 и 60 % R-энантиомера (рис. 3.5). Растворимость смесей всех изученных составов нелинейно увеличивается с повышением температуры.

По результатам интерполяции полученных кривых растворимости построены изотермы растворимости 30 и 40 °С. Эти изотермы показаны на рисунке 3.6. При фиксированной температуре насыщения равновесная концентрация раствора нелинейно и монотонно увеличивается от энантиомера к рацемическому составу: растворимость энантиомера и рацемата в этаноле при 30 °С составляет 22 и 58 г/л, а при 40 °С она составляет 43 и 104 г/л соответственно.

Характерным признаком эвтектических систем (Jacques, 1994) является то, что значение растворимости образца рацемической смеси энантиомеров в два раза (1:2) больше значения растворимости энантиомера. В случае системы *EZCIMA*, представленной эвтектическими смесями твердых растворов, количественное соотношение значений растворимости рацемата и энантиомера составляет (приведены значения при 30 °С) 22 : 58 ≈ 1 : 2.5 соответственно.

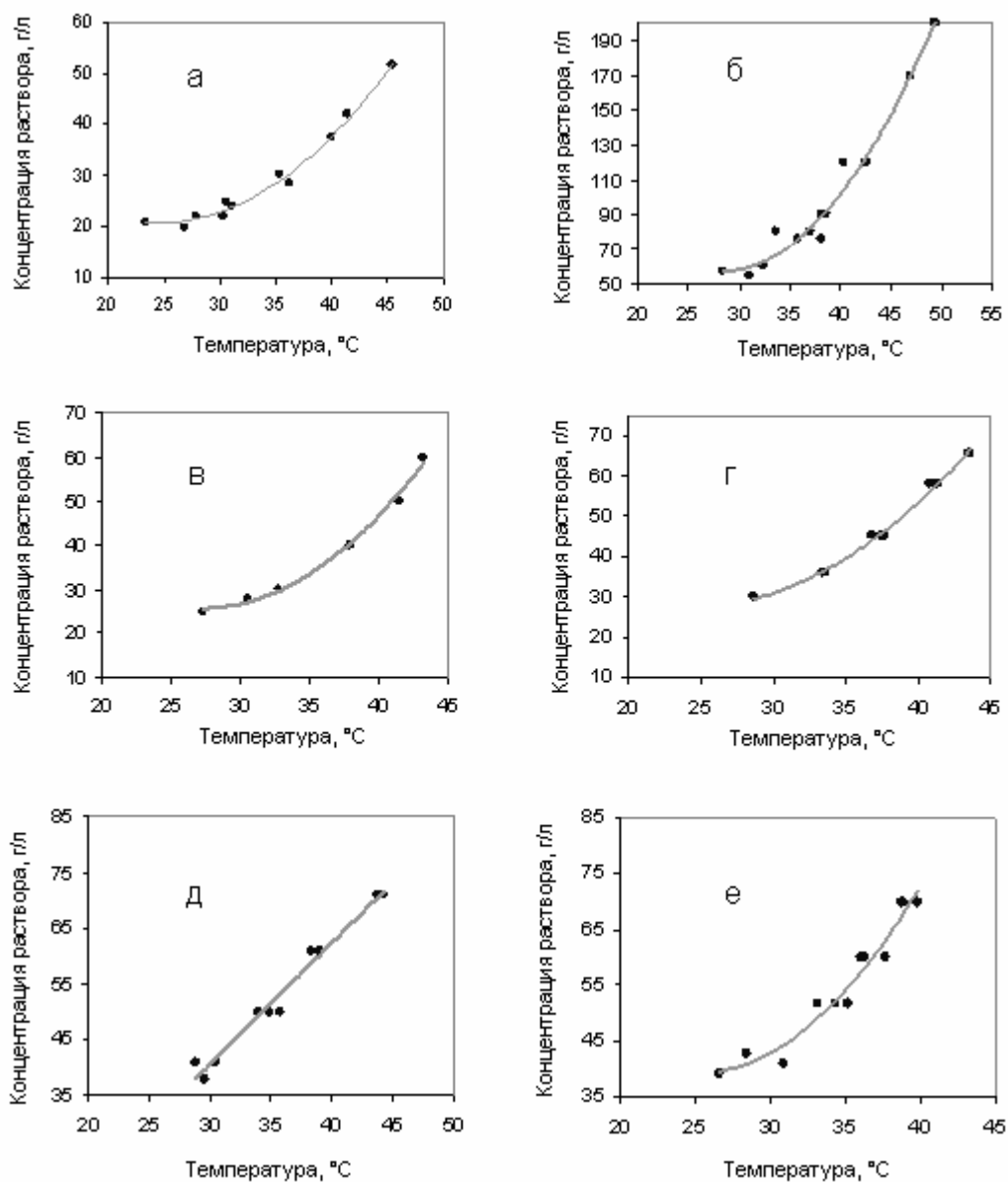


Рис. 3.5. Температурные зависимости растворимости образцов R-энантиомера (а), рацемата (б) и образцов их смесей состава (% R-энантиомера) 90 (в), 80 (г), 70 (д) и 60 (е).

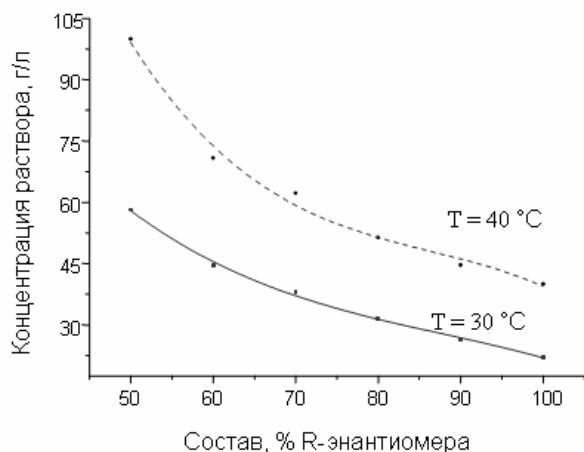


Рис. 3.6. Зависимость растворимости смеси в этаноле от состава раствора при 30 и 40 °C.

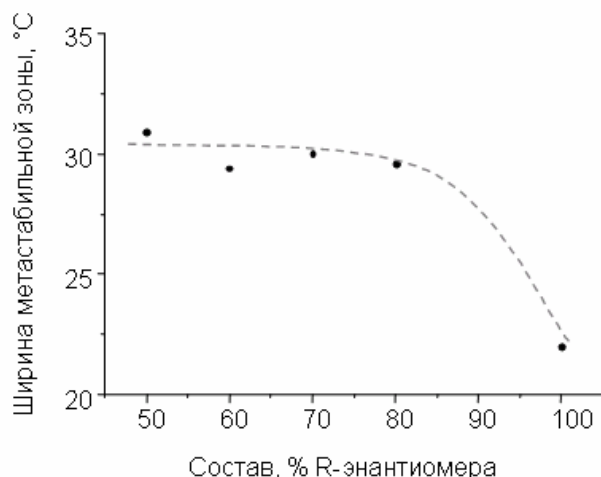


Рис. 3.7. Зависимость ширины метастабильной зоны раствора этанола от состава (% R-энантиомера).

На рисунке 3.7 показана зависимость ширины метастабильной зоны раствора от его состава. В случае политермической кристаллизации ширина метастабильной зоны определяется как переохлаждение (относительно температуры насыщения раствора), необходимое для начала гомогенного зародышеобразования в растворе. Ширина метастабильной зоны раствора 100 % R-энантиомера составляет ~ 23 °C. Для растворов в интервале составов 100–80 % R-энантиомера ширина метастабильной зоны уменьшается примерно на 7 °C. Для растворов в интервале составов 80–50 % R-энантиомера ширина метастабильной зоны практически не изменяется и составляет примерно 30 °C ($\pm 1-2$ °C).

Ширина метастабильной зоны изменяется в области существования твердых растворов (80–100 % R-*E3CIMA*) и практически не изменяется в эвтектической области (50–80 % R-*E3CIMA*). Таким образом, можно заключить, что характер зависимости ширины метастабильной зоны от состава кристалла находится в согласии с природой смесей в твердой фазе.

3.2.2. Равновесные составы жидкой и твердой фаз

Равновесные составы жидкой и твердой фаз в системе энантиомеров этаноламиновой соли 3-хлороминдальной кислоты оценивались по результатам изотермического экспонирования образцов в виде суспензии. Для определения состава равновесных фаз использована высокоразрешающая жидкостная

Таблица 3.1
Содержание (доля) R-энантиомера в исходном образце и в равновесных фазах

Состав исходной смеси, доля R-энантиомера	Составы равновесных фаз, доля R-энантиомера	
	Жидкая	Твердая
0.9	0.88	0.98
0.8	0.68	0.93
0.7	0.63	0.86
0.6	0.5	0.84
0.5	0.5	0.5

хроматография. Результаты экспериментов по определению равновесных составов жидкой и твердой фаз представлены в таблице 3.1. Из представленных в ней данных следует, что (1) составы равновесных твердой и жидкой фаз существенно различаются между собой (за исключением рацемического состава), (2) в интервале составов 50–100 % R-*EZCIMA* состав твердой фазы обогащен R-энантиомером относительно состава жидкой фазы.

Существование ограниченных твердых растворов энантиомеров этаноламиновой соли 3-хлороминдальной кислоты (см. раздел 3.1) находит отражение в соотношении равновесных составов твердой и жидкой фаз. В интервале составов 50–80 % R-энантиомера твердая фаза представляет собой механическую смесь твердых растворов двух составов. Поэтому равновесный состав твердой фазы, определяемый высокоразрешающей жидкостной хроматографией, является результатом усреднения состава смеси, состоящей из двух твердых растворов. Наиболее ярко это проявляется в случае кристаллизации образца рацемического состава. Состав твердой фазы оказался равен составу исходного раствора. Это совпадение объясняется тем, что твердая фаза представляет собой эквимольную смесь твердых растворов, состав которых отвечает границам смесимости энантиомеров в твердой фазе и примерно составляет (S-энантиомер/R-энантиомер, %) 80/20 и 20/80.

В заключение этого раздела отметим, что в случае систем с твердыми растворами мы не можем быть полностью уверены в достижении системой равновесия, так как процессы роста/растворения кристалла осложнены процессами изоморфного обмена. При протекании таких процессов поверхность кристалла может быть заблокирована от дальнейшего преобразования за счет слоя осаждающегося вещества на его поверхности (Гликин, 2006).

3.3. Кристаллическое строение энантиомеров и их соосажденных смесей

Кристаллическая структура R-энантиомера этаноламиновой соли 3-хлороминдальной кислоты решена и уточнена на основании данных монокристаллической рентгеновской дифракции. Пределы твердых растворов и композиционные деформации кристаллической структуры твердых растворов энантиомеров нашли отражение в характере зависимости параметров ромбической ячейки от состава смеси.

3.3.1. Кристаллическая структура R-энантиомера

Кристаллическая структура R-энантиомера этаноламиновой соли 3-хлороминдальной кислоты решена в пространственной группе $P2_12_12_1$ с параметрами ромбической ячейки $a = 5.95$, $b = 8.39$ и $c = 22.37$ Å при комнатной температуре. Параметры окончательного уточнения кристаллической структуры составили $R1 = 0.045$ и $Goodness-of-Fit = 1.030$ для всего массива, состоящего из 3021 рефлексов.

На рисунке 3.8а показана молекулярная структура R-энантиомера этаноламиновой соли 3-хлороминдальной кислоты. Кристаллическая структура R-энантиомера этаноламиновой соли 3-хлороминдальной кислоты в трех проекциях (по направлениям осей) представлена на рисунке 3.8б–г. Кристаллическая структура R-энантиомера *E3CIMA* представляет собой в плоскости ab , перпендикулярной оси c , чередование слоев, построенных из хиральных молекул 3-хлороминдальной кислоты (два слоя) и ахиральных молекул этаноламина (один слой) (рис. 3.8г). Молекулы в кристаллической структуре связаны между собой водородными связями (ВС). Длины и углы водородных связей показаны в таблице 3.2.

Таблица 3.2

Водородные связи (ВС) в кристаллической структуре R-энантиомера этаноламиновой соли 3-хлороминдальной кислоты

Обозначение связи	Взаимодействующие атомы, D–H...A	Длина D...A, Å	Длина H...A, Å	Угол D–H...A, град
BC1	N–H7...O2 ⁽ⁱ⁾	2.748	1.842	169.64
BC2	N–H3...O3 ⁽ⁱⁱ⁾	2.790	1.913	168.96
BC3	N–H8...O4 ⁽ⁱⁱⁱ⁾	2.830	1.981	174.04
BC4	O4–H14...O2 ^(iv)	2.694	2.010	170.57
BC5	O1–H13...O3 ^(v)	2.957	2.210	154.68

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

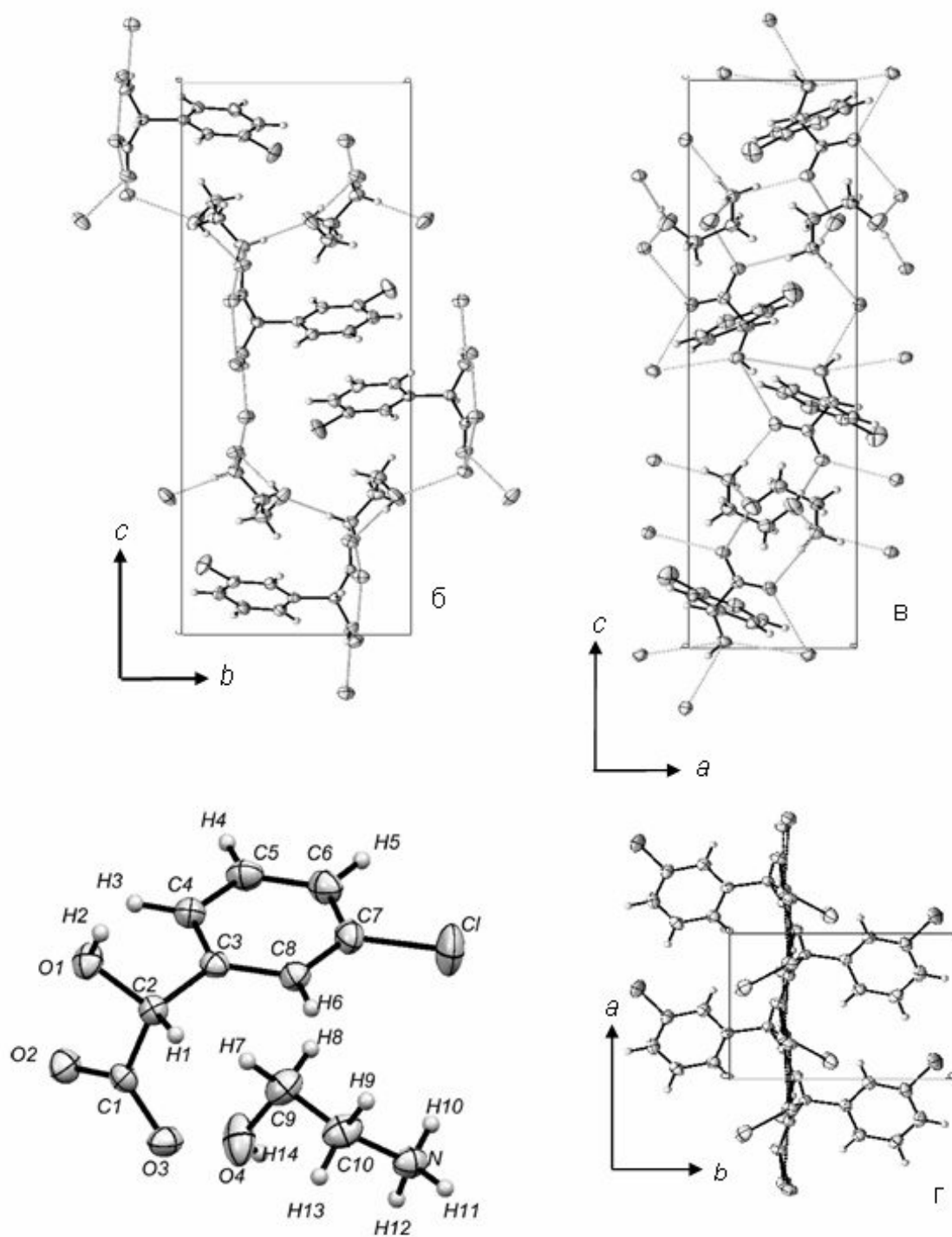


Рис. 3.8. Структура молекулы 3-хлороминдальной кислоты и этаноламина (а). Проекция кристаллической структуры R-энантиомера этаноламиновой соли 3-хлороминдальной кислоты на плоскости bc (б), ac (в) и ab (г).

Активное участие в образовании водородных связей принимает аминогруппа этаноламина, являющаяся донором протонов для образования трех водородных связей: ВС1, ВС2 и ВС3. Связи ВС1 и ВС2 расположены преимущественно в плоскости ab и соединяют одну молекулу этаноламина с двумя молекулами 3-хлороминдальной кислоты. Акцепторами протонов являются карбоксильные группы этих молекул. Укороченные расстояния D...A связей ВС1 и ВС2 указывают на их ионно-водородную природу (Wermester et al., 2007). Связь ВС3 расположена практически параллельно оси b и соединяет между собой молекулы этаноламина (рис. 3.8б и 3.8г). Гидроксильная группа этаноламина является донором протонов для образования еще одной водородной связи: ВС4. Связь ВС4 соединяет молекулу этаноламина и молекулу 3-хлороминдальной кислоты, карбоксильная группа которой является акцептором протонов. Молекулы 3-хлороминдальной кислоты связаны между собой связью ВС5. Донором протонов является гидроксильная группа, принадлежащая хиральному центру, а акцептором протонов является карбоксильная группа. Связь ВС5 расположена практически параллельно оси c (рис. 3.8б и рис. 3.8в).

Водородные связи определяют каркасный мотив этой кристаллической структуры. Каркасный мотив может быть представлен как комбинация полостей, оконтуренных водородными связями и соединяющих между собой молекулы 3-хлороминдальной кислоты и молекулы этаноламина.

Наиболее крупные полости располагаются в плоскости ac и формируют в кристаллической структуре каналы, параллельные оси b (рис. 3.8в). Внутри таких каналов располагаются хлоробензольные кольца; при этом атомы хлора ориентированы из центра канала к его периферии.

Кристаллическая структура этаноламиновой соли 3-хлороминдальной кислоты подобна кристаллической структуре этаноламиновой соли миндальной кислоты (Wermester et al., 2007). В случае этаноламиновой соли 3-хлороминдальной кислоты, замещающий атом хлора не принимает никакого принципиального участия в организации кристаллической структуры. Однако, замещение атома водорода атомом хлора в бензольном кольце сказывается на увеличении области смесимости энантиомеров в твердой фазе. Пределы твердых растворов в системе этаноламиновой соли миндальной кислоты ограничены 5 % энантиомера–примеси, тогда как пределы твердых растворов в системе этаноламиновой соли 3-хлороминдальной кислоты существенно расширены и они ограничены 20 % энантиомера–примеси.

Формирование «дополнительных» водородных связей между этаноламином и 3-хлороминдальной кислотой может определять отличия между данной («солевой») системой (энантиомеры этаноламиновой соли 3-хлороминдальной кислоты) и «кислотной» системой (энантиомеры 3-хлороминдальной кислоты). Последняя характеризуется формированием

двойного эквимольного соединения, существующего в виде двух полиморфных модификаций (Le Minh et al., 2010). Энантиомеры 3-хлороминдальной кислоты не смешиваются в твердой фазе.

3.3.2. Пределы твердых растворов и композиционные деформации кристаллической структуры

Существование ограниченных твердых растворов в системе энантиомеров этаноламиновой соли 3-хлороминдальной кислот проявляется при рентгенографическом изучении R-энантиомера, рацемического состава и их соосажденных смесей в заданных весовых (% R-энантиомера) отношениях.

Рентгенограммы всех изученных образцов практически одинаковы: они характеризуются одинаковым набором пиков со сходными относительными интенсивностями (рис. 3.9). Рентгенограммы всех образцов проиндексированы в ромбической пространственной группе $P2_12_12_1$.

На рисунке 3.10 показана зависимость параметров ромбической ячейки a , b и c , Å и объема V , Å³ от содержания R-энантиомера в составе образца. В интервале составов 80–100 % R-энантиомера параметры a и b увеличиваются ($\Delta a \approx 0.03$ Å и $\Delta b \approx 0.05$ Å), а параметр c уменьшается ($\Delta c \approx 0.08$ Å). Объем ячейки V в этой области составов увеличивается примерно на 10 Å³. В интервале составов 50–80 % R-энантиомера значения параметров ромбической ячейки слабо зависят от состава: изменения не выходят за пределы 0.01 Å.

Зависимость параметров ромбической ячейки от состава кристалла, показанная на рисунке 3.10, подтверждает образование в системе энантиомеров этаноламиновой соли 3-хлороминдальной кислоты ограниченных твердых растворов. Результаты порошковой рентгенографии и дифференциальной сканирующей калориметрии согласуются между собой.

В области составов 80–100 % R-энантиомера, отвечающей твердым растворам энантиомеров, параметры ромбической ячейки чувствительны к изменению состава кристалла. Плавление таких образцов происходит в один этап (см. рис. 3.1в, раздел 3.1.1).

В области составов 50–80 % R-энантиомера, соответствующих механической смеси двух твердых растворов, значения параметров ромбической ячейки практически не изменяются. Это происходит потому, что эти твердые растворы характеризуются одинаковыми значениями параметров ромбической ячейки, что является следствием идентичности свойств энантиомеров. Плавление образцов в области составов 50–80 % происходит в два этапа (см. рис. 3.1г, раздел 3.1.1).

Изменение характера зависимости параметров ромбической ячейки от состава, маркирующее границу смесимости молекул в твердой фазе, происходит в интервале составов

75–80 % R-энантиомера. Отсутствие четкой границы между однофазной и двухфазной областями связано с тем, что в эвтектической области (50–75 % R-энантиомера) параметры ромбической ячейки незначительно отличаются от постоянных средних значений. На рентгенограммах соответствующих составов наблюдается уширение профилей пиков.

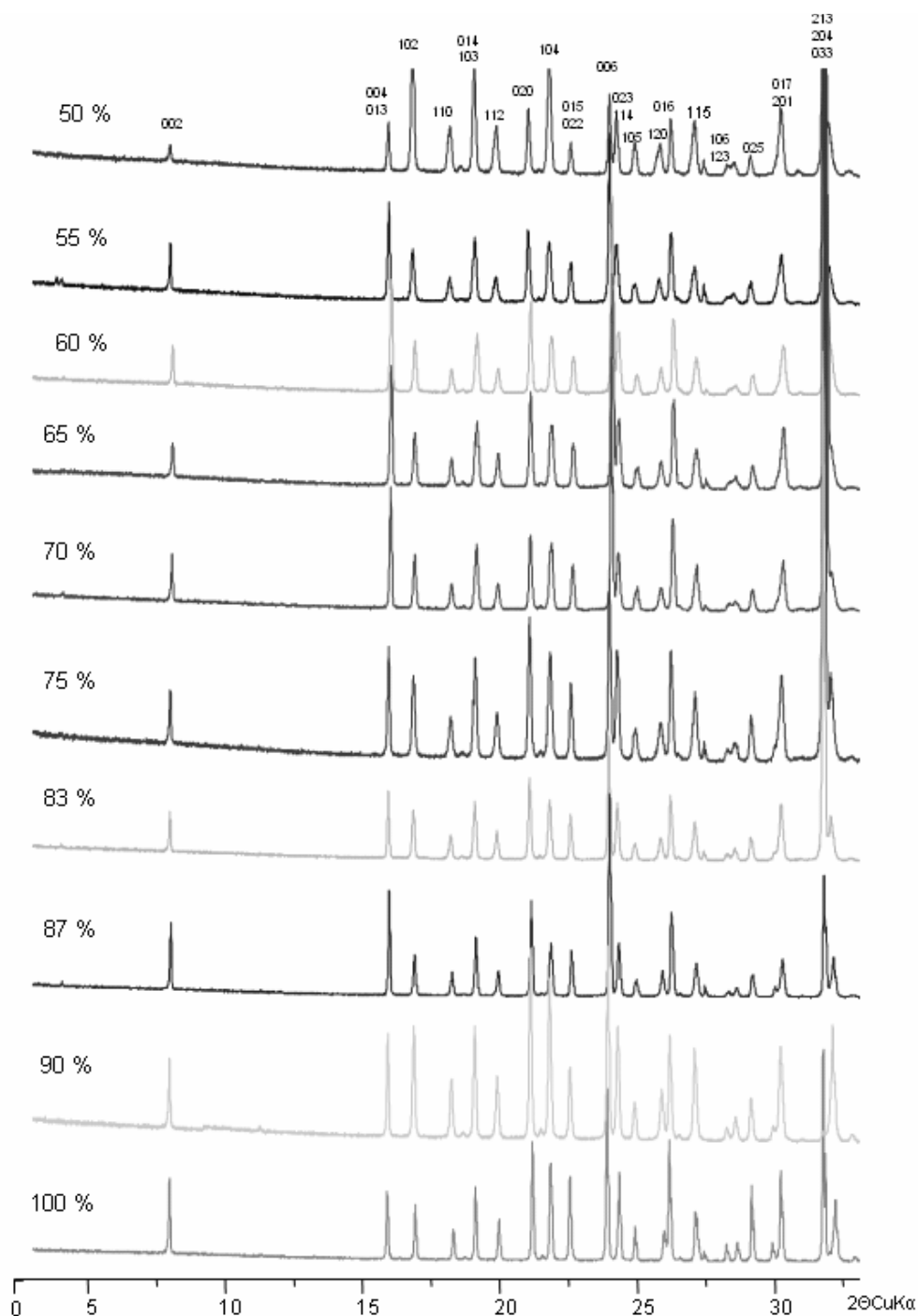


Рис. 3.9. Рентгенограммы образцов смесей R-энантиомера (100 %), эквимольной смеси (50 %) и их смесей с разным содержанием R-энантиомера (%).

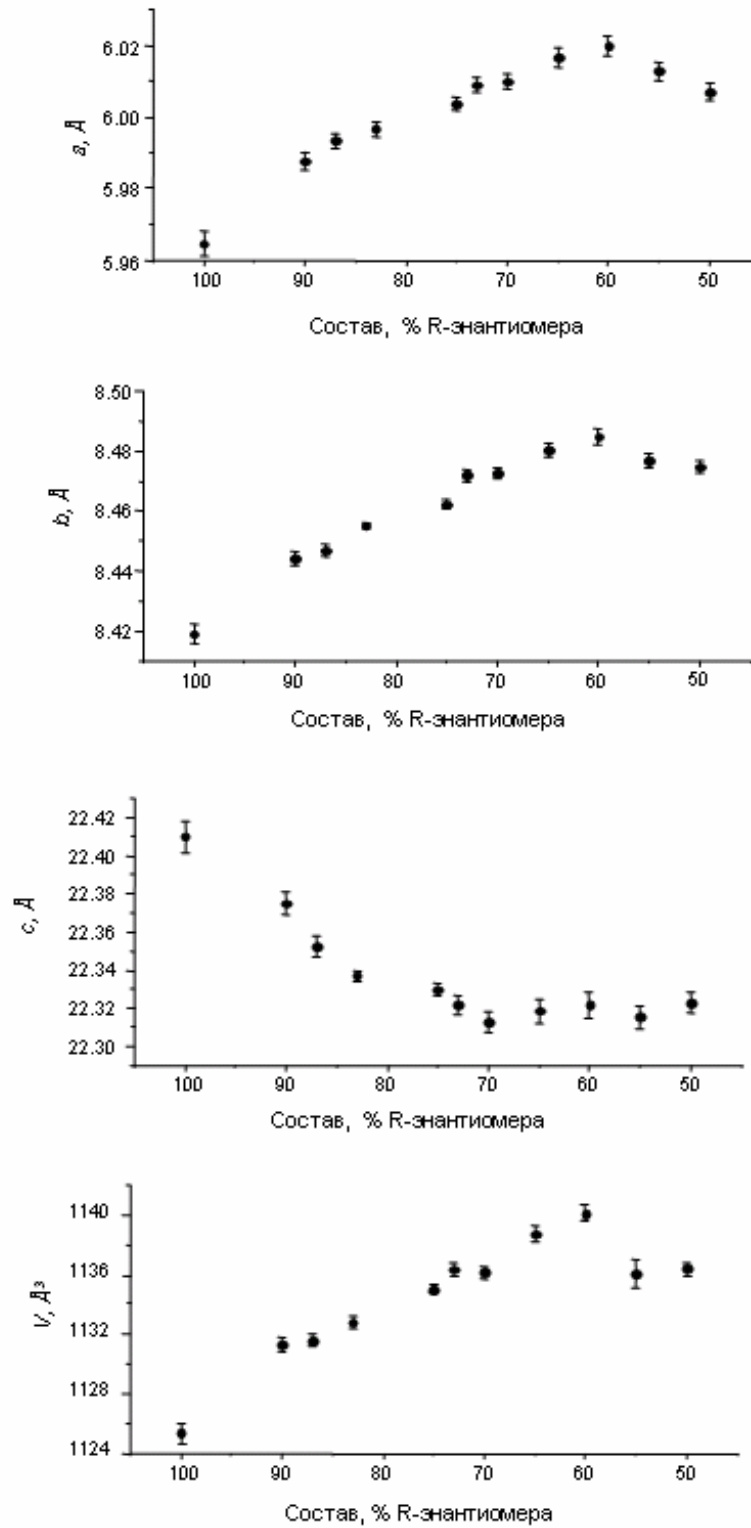


Рис. 3.10. Зависимость параметров ромбической ячейки a , b , c (Å) и объема V (Å³) от состава образца (% R-энантиомера).

Причиной этому могут являться (1) высокая дефектность кристаллов в интервале составов 50–75 % R-энантиомера (см. далее рис. 3.13, раздел 3.4) и (2) существование некоторого разброса состава твердых растворов относительно среднего значения.

Деформации структуры молекулярного кристалла, обусловленные вхождением в нее примесных молекул, обычно называют композиционными деформациями (Котельникова, Филатов, 2002). Такие деформации нашли отражение в характере изменения параметров ромбической ячейки кристаллической структуры при изменении состава образца. Содержание энантиомера-примеси в кристаллической структуре энантиомера этаноламиновой соли 3-хлороминдальной кислоты не может превышать 20 %. Следовательно, композиционные деформации кристаллической структуры наблюдаются в областях составов 0–20 и 80–100 (% R-энантиомера), т. е. в областях, характеризующихся существованием твердых растворов энантиомеров.

Как и следовало ожидать, при вхождении молекул энантиомера-примеси в кристаллическую структуру энантиомера-матрицы, т. е. при образовании твердого раствора, происходит увеличение объема элементарной ячейки (см. рис. 3.10). Увеличение объема ячейки указывает на нарушение плотной упаковки молекул в кристаллической структуре твердого раствора. Причина этого может заключаться в нарушении упаковки молекул-оптических антиподов.

Архитектура кристаллической структуры *E3CIMA* предопределяет чувствительность, прежде всего, параметров *a* и *b* к изменению состава кристалла. В плоскости *ab* кристаллическая структура является наиболее рыхлой и, следовательно, в наибольшей степени подвержена композиционным деформациям.

Проанализируем характер водородных связей в кристаллической структуре в связи с сосуществованием в ней молекул R- и S-энантиомеров. Вхождение молекул S-энантиомера в кристаллическую структуру R-энантиомера не изменяет направление водородных связей BC1 (N1...O2), BC2 (N1...O3), BC3 (N1...O4) и BC4 (O4...O2). Направление этих связей не зависит от конфигурации (R или S) молекулы 3-хлороминдальной кислоты. Эти водородные связи соединяют хиральные молекулы 3-хлороминдальной кислоты и ахиральные молекулы этаноламина между собой. Направление связи BC5 (O1...O3), задается конфигурацией (хиральностью) молекулы 3-хлороминдальной кислоты, так как соответствующая гидроксильная группа напрямую связана с хиральным центром. Эта связь соединяет молекулы 3-хлороминдальной кислоты между собой. При вхождении S-энантиомера в кристаллическую структуру R-*E3CIMA*, т. е. при образовании твердых растворов (S,R)-*E3CIMA*, конфигурация связи BC5 может существенно изменяться. Напомним, что связь BC5 расположена примерно параллельно оси *c*. На важную роль связи BC5 в композиционных деформациях

кристаллической структуры указывает тот факт, что при увеличении количества молекул S-энантиомера в составе кристалла параметр c уменьшается.

3.4. Морфология и дефектность кристаллов

Монокристаллы R-энантиомера выращивались из водного раствора двумя методами: снижением температуры и испарением растворителя.

Метод снижения температуры. Попытки вырастить кристаллы R-энантиомера из водного раствора методом снижения температуры не увенчались успехом. При максимально задаваемом переохлаждении 25 °С и концентрации 500 г/л раствор превращается в гель.

Метод испарения растворителя. Монокристаллы R-энантиомера выращены из водного раствора методом испарения растворителя. Экспериментально были подобраны оптимальные условия кристаллизации: диаметр чашки Петри 30 мм, объем водного раствора 5 мл и концентрация раствора 500 г/л при комнатной температуре. Длительность эксперимента составляла 3-7 дней. В результате кристаллизации осаждался массив из 3-7 кристаллов со средним размером 3 мм по его удлинению.

Кристаллы R-энантиомера хорошо огранены и относятся к ромбо-тетраэдрическому виду симметрии. Наиболее развиты грани пинакоидов, наблюдались также грани ромбической призмы и ромбического тетраэдра. Скульптура граней у разных простых форм существенно отличается друг от друга. Для пинакоида характерны эшелоны ступеней, зачастую сложной конфигурации. Для ромбической призмы характерна шагреновая поверхность, сформированная множеством ограненных наростов (рис. 3.11 и 3.12).

Влияние состава раствора на морфологию и дефектность кристаллов. На рисунке 3.13 показаны кристаллы, выращенные методом испарения растворителя из растворов с разным содержанием R-энантиомера. Несмотря на все наши

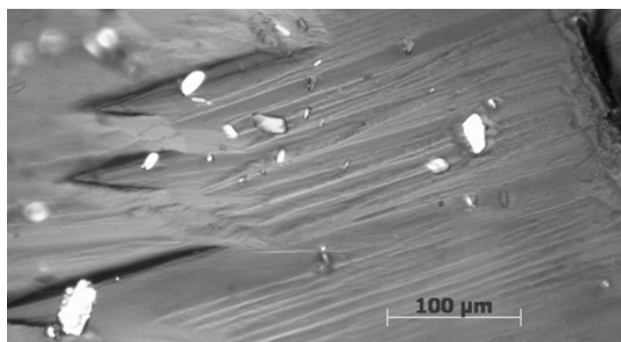


Рис. 3.11. Характерный вид поверхности грани пинакоида кристалла R-энантиомера со ступенями и эшелонами ступеней.

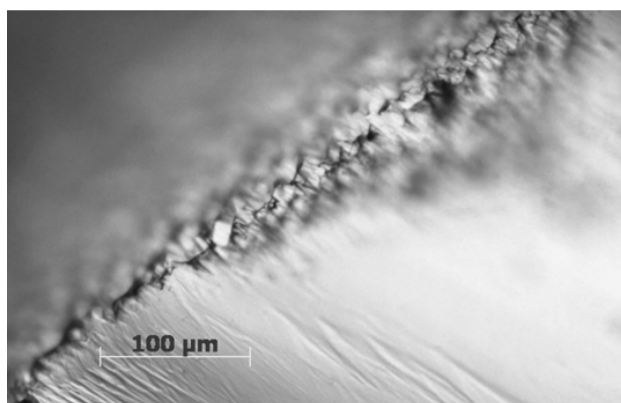


Рис. 3.12. Характерный вид шагреновой поверхности грани ромбической призмы кристалла R-энантиомера.

попытки, ни в одном эксперименте не удалось вырастить монокристалл твердого раствора (S,R)-E3CIMA.

Состав раствора сильно влияет на морфологию и дефектность получаемых кристаллов (рис. 3.13). Добавление 10 % S-энантиомера в раствор R-энантиомера существенно изменяет морфологию кристаллов и усиливает дефектность. Хорошо ограненные кристаллы (рис. 3.13а) R-энантиомера становятся более вытянутыми, с характерным грубым рельефом и следами расщепления (рис. 3.13б). При увеличении количества S-энантиомера до 25 % расщепление кристаллов усиливается (рис. 3.13в). Из раствора эквимолярного состава кристаллизуются сферолиты (рис. 3.13г).

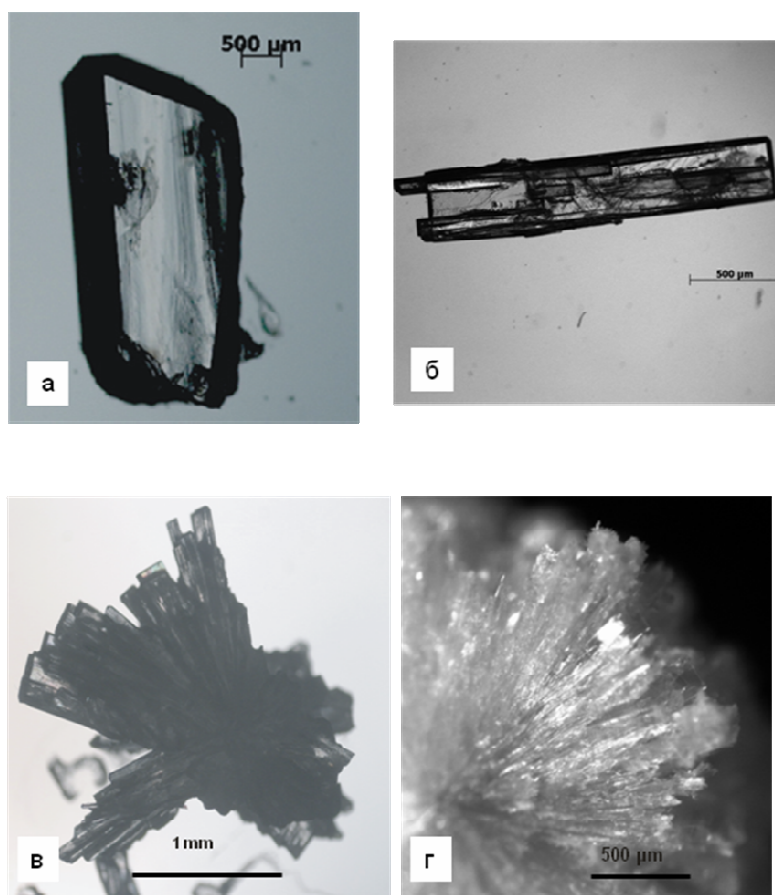


Рис. 3.13. Морфология кристаллов E3CIMA, выращенных из растворов разного состава и разной концентрации.

Составы растворов (% R-энантиомера): 100 (а), 90 (б), 75 (в) и 50 (г).

Морфология кристаллов и особенности кристаллического строения. Сопоставим морфологию кристалла R-энантиомера (см. рис. 3.13а) с его кристаллической структурой (см. рис. 3.8, раздел 3.3.1). Кристаллы R-энантиомера являются существенно неизометричными. Соотношение длины к ширине кристалла, показанного на рисунке 3.13а, составляет 1:3 соответственно. Это находится в согласии с данными рентгеновских исследований: параметры ромбической ячейки соотносятся между собой как $a : b : c \approx 1 : 1.5 : 3.7$. На основании этого будем считать, что кристалл R-энантиомера удлиннен вдоль оси c . Таким образом, грани

пинакоида (100), наблюдаемой на рис. 3.13а, отвечает чередованию ахиральных этаноламиновых и хиральных 3-хлороминдальных слоев. На рисунке 3.13б видно, что расщепление кристалла начинается вдоль направления *c*. Вдоль этой оси в кристаллической структуре располагаются водородные связи ВС5, ориентация которых зависит от конфигурации молекулы 3-хлороминдальной кислоты (см. раздел 3.3.1). Можно предположить, что вхождение S-энантиомера в кристаллическую структуру R-энантиомера может приводить к возникновению напряжений и началу расщепления кристалла вдоль направления оси *c*.

Морфология кристаллов и особенности фазовых равновесий. Дефектность кристаллов может быть связана с наличием в системе энантиомеров этаноламиновой соли 3-хлороминдальной кислоты широкой метастабильной зоны.

Как уже сообщалось (см. рис. 3.7, раздел 3.2.1), ширина метастабильной зоны составляет 23–30 °С. В случае изотермического испарения растворителя ширина метастабильной зоны определяется количеством испарившегося растворителя, а не величиной переохлаждения раствора. Очевидно, что в прямой зависимости от количества испарившегося растворителя будет находиться концентрация раствора. Из-за широкой метастабильной зоны возникает необходимость испарения большого количества растворителя. Отсюда становится понятным то, что кристаллизация начинается при высоких пересыщениях раствора. Высокие пересыщения приводят к высокой дефектности получаемых кристаллов.

4. Система диастереомеров треонина (результаты и обсуждение)

4.1. Фазовая характеристика образцов в бинарной системе L-треонин—L-аллотреонин

Как и большинство аминокислот, треонин разлагается до плавления (Olafson, 1950). Следовательно, диаграммы состояния бинарных систем стереоизомеров треонина не могут быть изучены в полной мере методом дифференциальной сканирующей калориметрии. Представления о бинарных равновесиях в таких системах могут быть получены на основе результатов изучения фазового состава образцов с разным соотношением компонентов. Метод порошковой рентгенографии позволяет установить фазовую характеристику, т.е. природу образца: эвтектическую смесь, двойное соединение, твердый раствор.

4.1.1. Типичные рентгенограммы L-треонина, L-аллотреонина и их соосажденных смесей

Исследованы образцы L-треонина (L-Thr) и L-аллотреонина (L-aThr) и образцы их соосажденных смесей 20 промежуточных составов. Рентгенограммы образцов всех составов проиндцированы в пространственной группе $P2_12_12_1$. В качестве примеров на рисунке 4.1 приведены рентгенограммы чистых диастереомеров и трех промежуточных составов. На первый взгляд, рентгенограммы L-Thr, L-aThr и их соосажденных смесей практически одинаковы. На самом деле, такое заключение справедливо лишь для рентгенограмм чистых диастереомеров. Они конфигурационно подобны друг другу, т. е. характеризуются одинаковым набором пиков со сходными относительными интенсивностями. Рентгенограммы образцов промежуточных составов характеризуются уширенными дифракционными максимумами по сравнению с рентгенограммами образцов индивидуальных диастереомеров. Кроме того, при внимательном рассмотрении рентгенограмм промежуточных составов в этой системе можно видеть, что они отличаются от рентгенограмм диастереомеров. Отличия особенно ярко проявляются в областях углов $2\Theta_{CuK\alpha}$ (град) 12–13 и 23–24. В случае образцов индивидуальных диастереомеров каждая из этих областей представлена двумя пиками 200–110 и 310–020 соответственно (рис. 4.2а, 4.2д). В случае образцов промежуточных составов в интервалах (% L-Thr) 0–30 и 70–100, пики в парах 200–110 и 310–020 частично перекрываются. Это проявляется в уширении и/или асимметрии обобщенного профиля каждой из названных пар пиков (рис 4.2б; рис. 4.2г). В случае образцов, принадлежащих интервалу составов (% L-Thr) 30–70, соответствующие пики в каждой из пар сливаются полностью (рис 4.2 в).

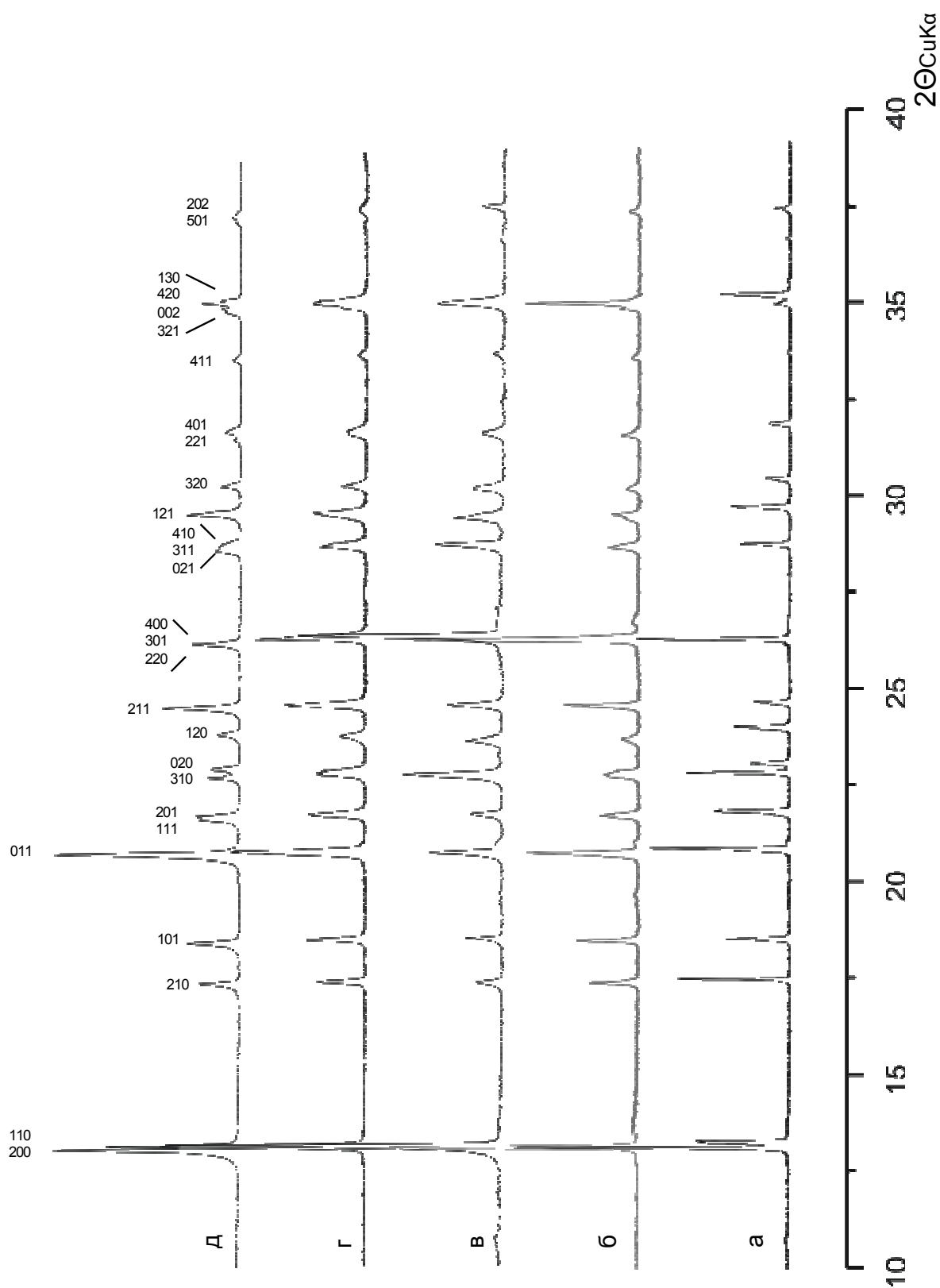


Рис. 4.1. Рентгенограммы диастереомеров L-треонина (а) и L-аллотреонина (д) и их промежуточных соосаженных смесей 75 % L-треонина (б), 50 % L-треонина (в) и 25 % L-треонина (г). На всех рентгенограммах индексы hkl у соответствующих пиков всех рентгенограмм одинаковы.

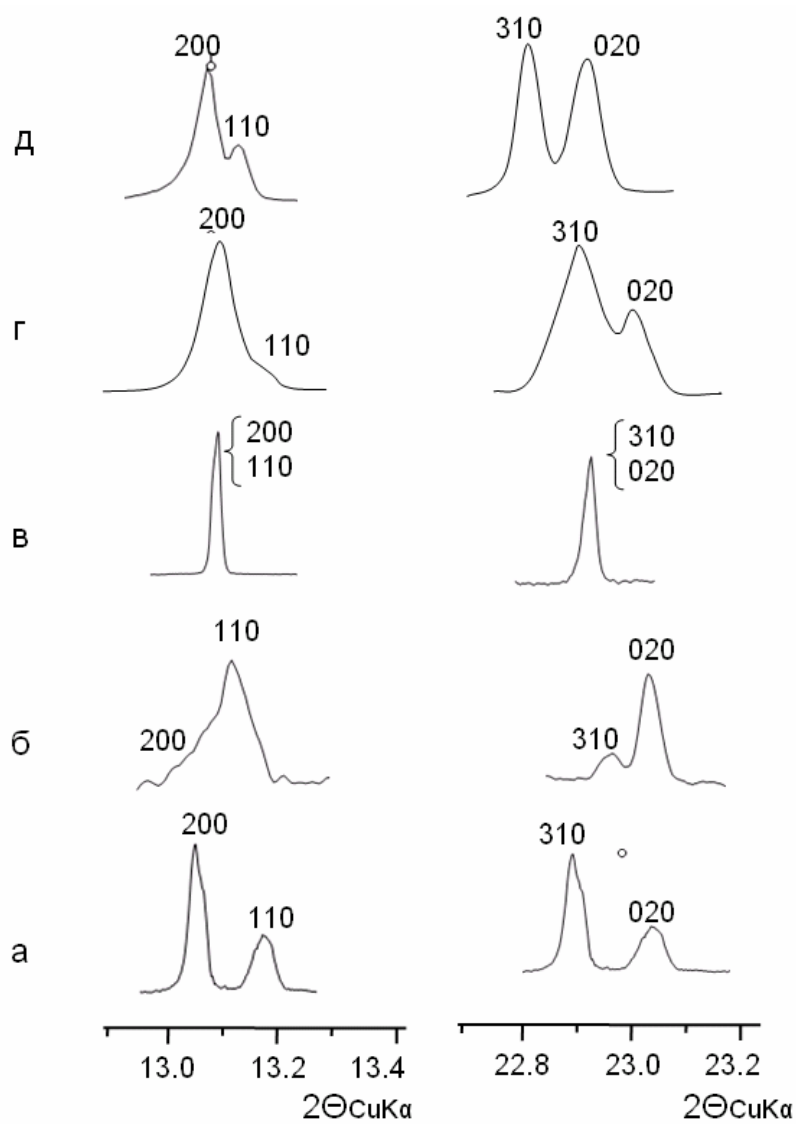


Рис. 4.2. Фрагменты рентгенограмм («характеристические» области) L-треонина (а), L-аллотреонина (д) и их промежуточных смесей составом: 95 (б), 58 (в) и 16 (г).

4.1.2. Зависимость параметров элементарной ячейки от содержания L-треонина в составе кристалла

На рисунке 4.3 показана зависимость параметров ромбической ячейки a , b и c , Å и объема V , Å³ от состава образцов (% L-Thr). В интервале составов 0–45 % L-Thr параметр a монотонно уменьшается, а параметр b – увеличивается. При этом изменение параметра a сопоставимо по величине с изменением параметра b : $\Delta a \approx 0.08$ Å и $\Delta b \approx 0.09$ Å. В интервале составов 40–100 % L-Thr значения параметра a практически одинаковы (не выходят за пределы 0.01–0.02 Å). Изменение параметра b носит более сложный характер. В случае составов 45–65 % L-Thr его значения также практически одинаковы – не выходят за пределы 0.01 Å, а в случае составов 65–100 % L-Thr они существенно уменьшаются – $\Delta b \approx 0.13$ Å. Параметр c наименее чувствителен к изменению состава кристалла $\Delta c \approx 0.03$ Å, его значения незначительно уменьшаются от L-аллотреонина к L-треонину во всем интервале составов. В соответствии с приведенными зависимостями параметров a , b и c объем V ромбической ячейки практически не меняется $\Delta V \approx 0.5$ Å³ в области составов 0–65 % L-Thr и уменьшается $\Delta V \approx 10$ Å³ в области составов 65–100 % L-Thr.

Характер зависимости параметров ромбической ячейки от состава кристалла (рис. 4.3) указывает на образование в системе непрерывных твердых растворов молекул L-треонина и L-аллотреонина. Результаты порошковой рентгенографии (рис. 4.3, затушеванные кружки) хорошо согласуются с данными рентгеноструктурного анализа кристаллов L-аллотреонина (Swaminathan, Srinivasan, 1975a), L-треонина (Janczak et al., 1997) и смешанного кристалла состава 45 % L-Thr (Swaminathan, Srinivasan, 1975б) (рис. 4.3, полые треугольники).

Особенностью твердых растворов (L,L-а)-треонина является то, что в области составов, расположенных вблизи эквимолярного соотношения компонентов (37–70 % L-Thr), значения параметров их ромбической ячейки a и b становятся практически «нечувствительными» к вхождению примесных молекул одного диастереомера в кристаллическую структуру другого диастереомера. В таких зависимостях, полученных с использованием порошковой рентгенографии, находят отражение композиционные деформации кристаллической структуры. Интерпретация таких деформаций основывается на результатах рентгеноструктурного анализа. Подробно этот вопрос будет обсуждаться в разделе 4.5.3.

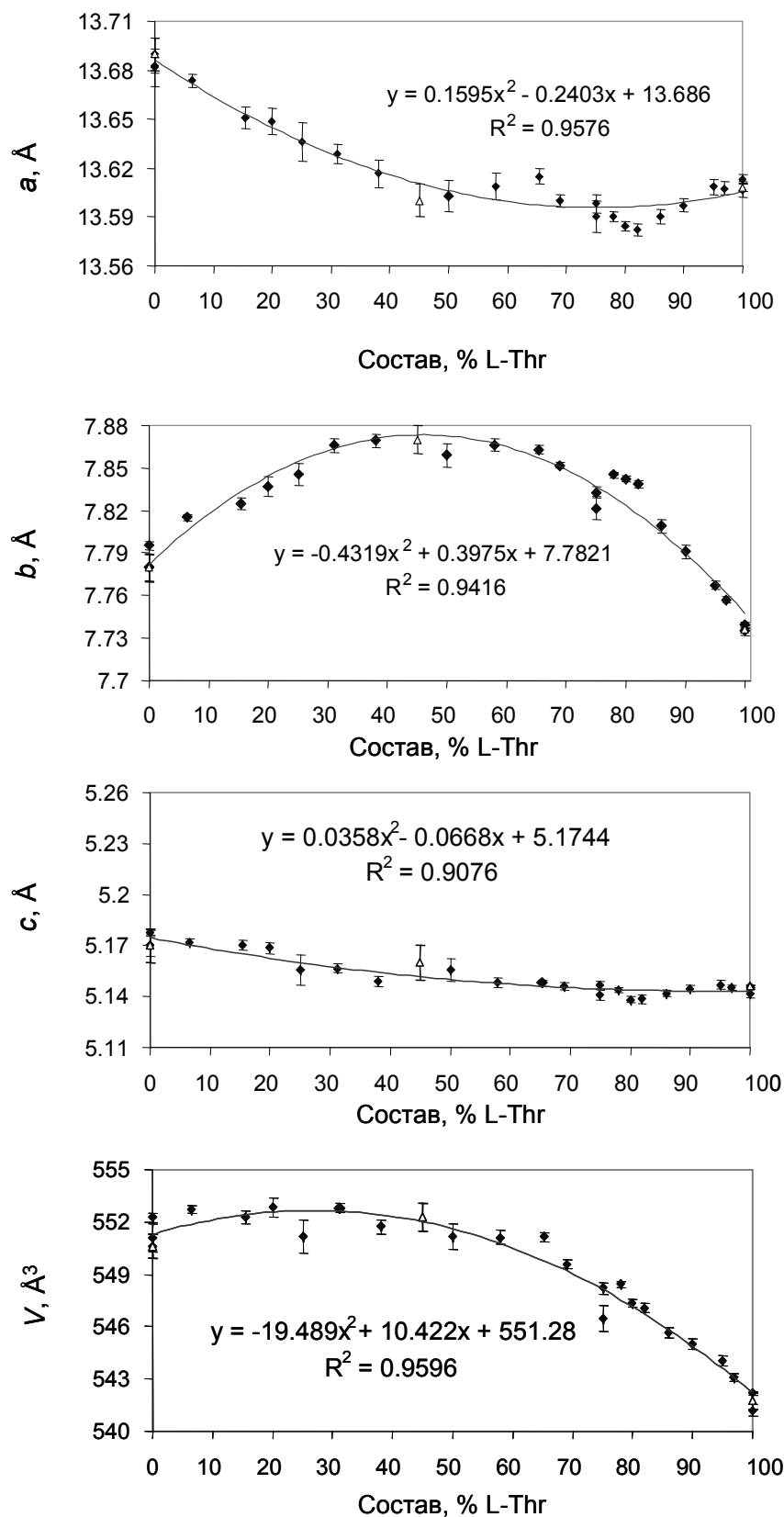


Рис. 4.3. Зависимость параметров ромбической ячейки a , b и c (Å) и объема V (Å³) от состава образца (% L-треонина). Кривые аппроксимации и их уравнения обсуждаются в разделе 4.5.3.

4.1.3. Экспрессная методика диагностики твердых растворов (L,L-a)-треонина

Обычно, идентификация твердых растворов основывается на результатах расчета параметров элементарной ячейки в зависимости от состава образца (см. рис. 4.3). Качество таких расчетов во многом зависит от точности определения положения рефлексов на дифрактограммах (2θ , град), что требует учета систематической погрешности измерения. Для учета такой погрешности используется внутренний эталон. Применение эталона требует дополнительных экспериментальных и расчетных усилий. По результатам рентгенографического изучения системы L-треонин—L-аллотреонин предлагается безэталонная экспрессная методика диагностики твердых растворов в бинарных системах диастереомеров треонина. Она основывается на том, что величина $\Delta 2\theta$ между положениями двух дифракционных пиков на рентгенограмме не зависит от систематической ошибки измерения положения пика и определяется параметрами элементарной ячейки кристаллической структуры. В практических целях удобнее пользоваться разницей в межплоскостных расстояниях d (Å) соответствующих рефлексов – величиной Δd (Å), так как её значение не зависит от длины волны используемого рентгеновского излучения. Факт плавного изменения величины Δd с изменением состава образца будет указывать на существование в системе твердых растворов. Стандартное отклонение Δd оценивалось по результатам исследования L-треонина, проведенного при разных условиях съемки: дифрактометры X'Pert и STOE Stadi P, шаг 2θ (град) 0.05–0.004, время экспозиции 30 с или 300 с. Стандартное отклонение величины межплоскостного расстояния между плоскостями плоских сеток 200 и 110 составило $\Delta d(200-110) \approx 0.003$ Å.

На рисунке 4.4 показана зависимость от состава величины Δd для двух пар рефлексов: $\Delta d(200-110)$ и $\Delta d(310-020)$ в областях углов $2\theta_{CuK\alpha}$ (град) 12–13 (а) и 22–23 (б) соответственно. Эти пары пиков наиболее чувствительны к изменению состава образца (см. рис. 4.2).

С использованием квадратичной формулы (Практическая..., 1983), на основе определенных параметров элементарной ячейки, можно рассчитать значение величины Δd для пары пиков с известными индексами hkl . Рассчитаны величины $\Delta d(200-110)$ и $\Delta d(310-020)$ для L-треонина, L-аллотреонина и промежуточных составов 16, 45, 58 и 95 % L-Thr. На рисунке 4.4 значения $\Delta d(200-110)$ и $\Delta d(310-020)$, найденные непосредственно из экспериментальных рентгенограмм, показаны залитыми фигурами (треугольниками и кружками), а рассчитанные

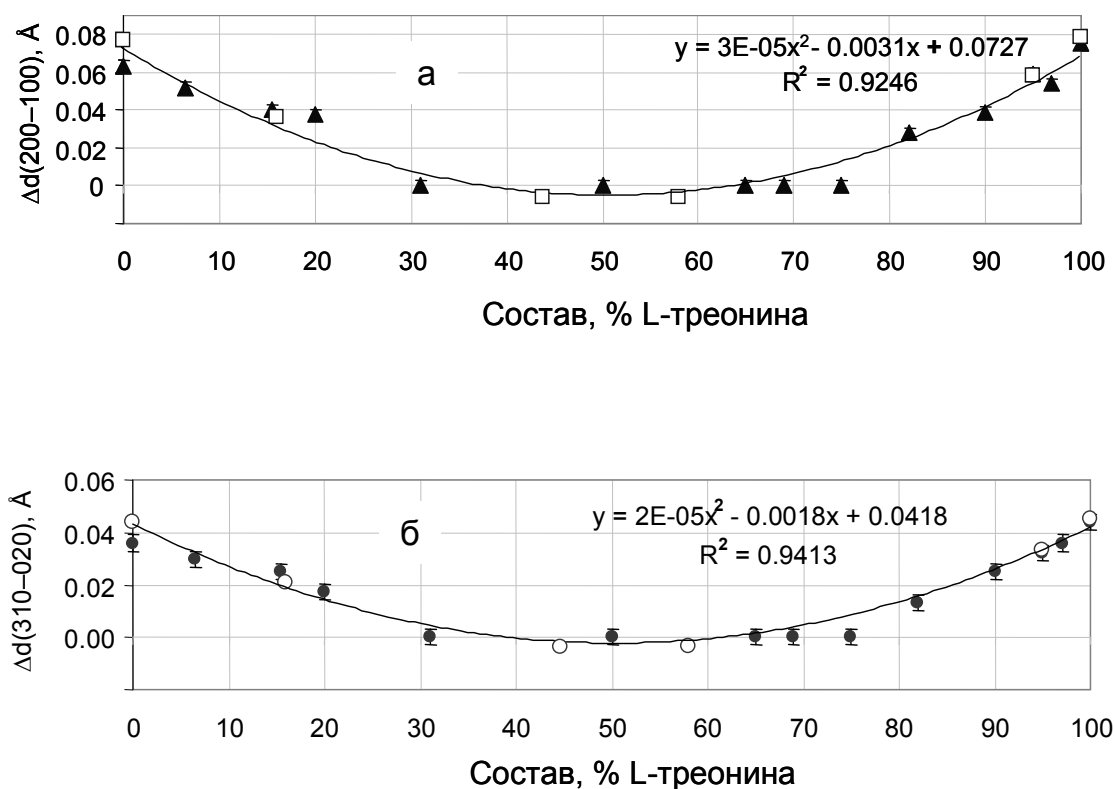


Рис. 4.4. Зависимость значений Δd пар рефлексов 200–110 (а) и 310–020 (б) от состава образца. Залитые треугольники и кружки – экспериментально измеренные величины Δd ; полые квадраты и кружки – величины Δd , рассчитанные по параметрам ячейки образцов соответствующего состава.

значения соответствующих величин Δd показаны полыми фигурами (квадратами и кружками). Для образцов L-треонина и 16 % L-Thr экспериментальные и рассчитанные значения Δd хорошо согласуются между собой. Рассчитанные значения Δd для образцов L-аллотреонина, и промежуточных составов 45, 58 и 95 % L-Thr хорошо согласуются с аппроксимированными экспериментальными значениями.

Как видно из рассмотрения рисунка 4.4, индивидуальные диастереомеры характеризуются наибольшими значениями $\Delta d(200-110)$ и $\Delta d(310-020)$ примерно равными 0.07

Å и 0.04 Å соответственно. Плавное изменение величин Δd этих пар пиков будет указывать на образование твердых растворов L-треонина и L-аллотреонина. При этом можно воспользоваться величинами $\Delta d(200-110)$ и $\Delta d(310-020)$ для оценки состава твердого раствора в «симметричных» интервалах составов 0–30 и 70–100 % L-Thr. Очевидно, что по величине Δd нельзя судить о том, к какой из областей составов (левой или правой) относится твердый раствор, но можно судить, о том, какие относительные количества (%) компонентов участвуют в образовании твердого раствора. Например, составы 20/80 и 80/20 L-треонин/L-аллотреонин будут характеризоваться одинаковыми значениями Δd . Полное слияние пиков ($\Delta d = 0$) в парах пиков 200–110 и 310–020 будет указывать на образование твердых растворов L-треонина и L-аллотреонина в широком интервале составов 30–70 % L-Thr.

Интересно отметить, что характер изменения $\Delta d(200-110)$ и $\Delta d(310-020)$ находится в обратной корреляции с зависимостью параметра b от состава (см. рис. 4.3): $\Delta d = 0$ в области максимальных значений параметра b .

4.2. Фазовая характеристика образцов в системе D-треонин–L-аллотреонин

На рисунке 4.5 приведены рентгенограммы образцов D-треонина (а), L-аллотреонина (е), их соосажденных смесей состава (% D-Thr) 20 (б), 55 (е) и 80 (д) и их механической смеси состава 50 % D-Thr (в). Все рентгенограммы соосажденных смесей конфигурационно подобны друг другу и рентгенограмме механической смеси. На рентгенограммах выделяются две системы пиков, расположенные весьма близко друг к другу. Каждая из систем пиков проиндексирована в пространственной группе $P2_12_12_1$. Отличия между рентгенограммами заключаются в разной относительной интенсивности соответствующих пиков. Поскольку речь идет о диастереомерах, то их механическая смесь проявит себя на рентгенограмме в виде двух систем рентгенодифракционных пиков. Это принципиально отличает систему диастереомеров от системы энантиомеров. В отличие от механической смеси диастереомеров, механическая смесь энантиомеров, априори, не может быть диагностирована, поскольку её рентгенограммы не отличаются от рентгенограмм компонентов – энантиомеров с одинаковыми параметрами элементарной ячейки.

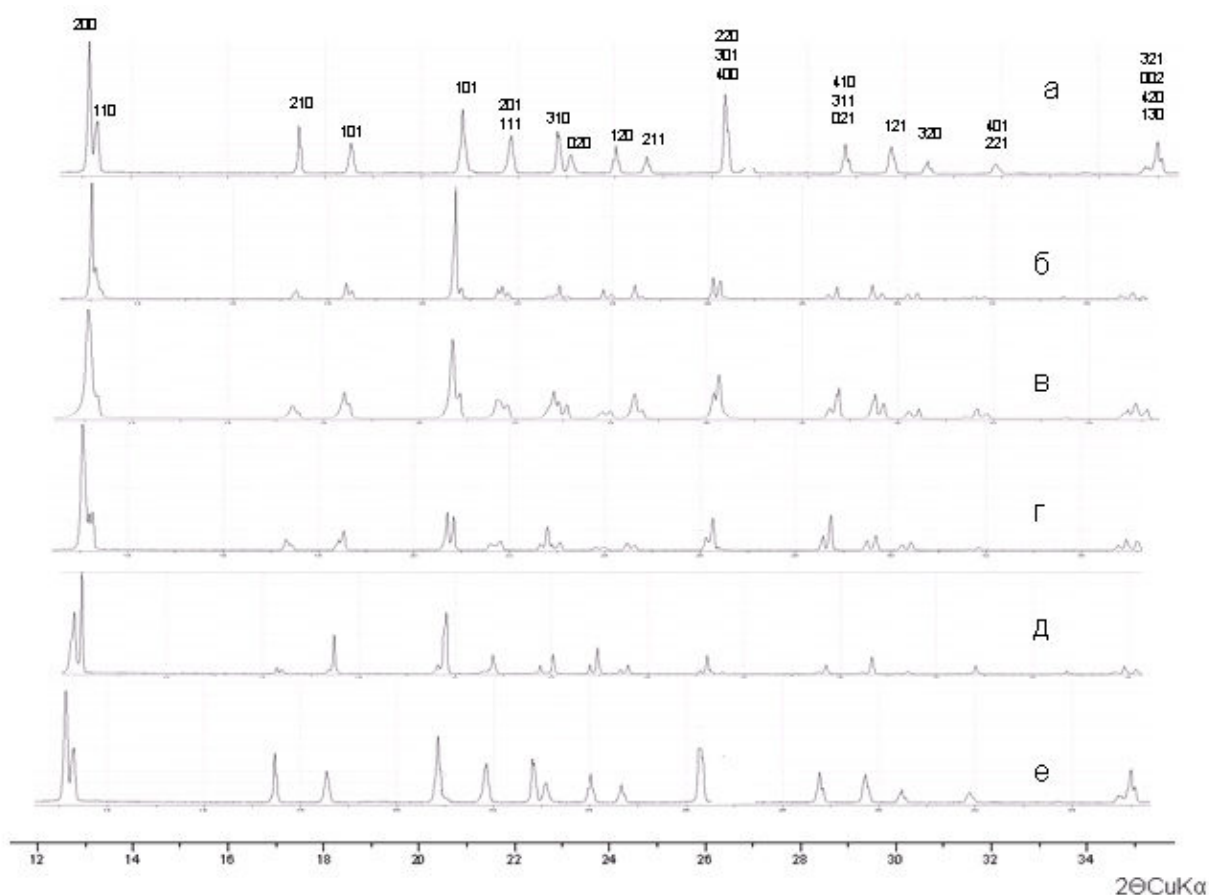


Рис. 4.5. Рентгенограммы D-треонина (а), L-аллотреонина (е), их сосажженных смесей состава (% D-треонина): 20 (б), 55 (г) и 80 (д) и эквимолярной механической смеси D-треонина и L-аллотреонина (е). Приведены индексы hkl фазы D-треонина.

Тот факт, что все полученные рентгенограммы смесей D-треонина и L-аллотреонина подобны друг другу и на них выделяются две системы пиков, позволяет считать, что в интервале состава (% D-Thr) 20–80 существуют эвтектические смеси. При этом, в интервалах состава (% D-Thr): 0–20 и 80–100, в принципе, возможно существование твердых растворов; составы в этих интервалах пока не изучались.

О природе смеси диастереомеров можно судить по характеру зависимости параметров элементарной ячейки от состава. Также как и составы в системе L-Thr—L-aThr, составы данной системы характеризуются пространственной группой $P2_12_12_1$. В случае механической смесей параметры элементарной ячейки не будут изменяться от состава к составу, а в случае твердых растворов, наоборот, они будут меняться.

Как уже упоминалось ранее (см. раздел 4.1.3), межплоскостное расстояние d_{hkl} плоскости hkl определяется параметрами элементарной ячейки кристаллической структуры. Разница

величин межплоскостных расстояний Δd_{hkl} не зависит от систематической погрешности измерения положения пика 2Θ . Факт изменения параметров ромбической ячейки может быть установлен на основании сравнения величин Δd_{hkl} у образцов разного состава.

Напомним, что в случае системы L-Thr—L-aThr пики с индексами Миллера $h00$ – $hk0$ и $hk0$ – $0k0$ являются самыми чувствительными к изменению состава. Наиболее ярко это проявляется в случае пар пиков 200–110 и 310–020, расположенных в областях углов $2\Theta_{CuK\alpha}$ (град) 12–13 и 23–24 (см. рис. 4.2, раздел 4.1.3). На основании этого нами предложена методика экспрессного диагностирования твердых растворов молекул L-треонина и L-аллотреонина. Эта методика позволяет установить является ли этот образец твердым раствором или представляет собой механическую смесь.

Аналогичный подход был использован нами при изучении другой диастереомерной системы – системы D-Thr—L-aThr. На рисунке 4.6 приведены фрагменты рентгенограмм в области углов 12–13 град $2\Theta_{CuK\alpha}$ смесей D-треонина и L-аллотреонина. Сложный профиль обобщенных пар пиков 200–110 может быть разложен на отдельные составляющие – гауссианы. Найденные таким образом положения пиков 200 и 110 каждой из двух фаз показаны на рисунке 4.6 вертикальными линиями.

Из рассмотрения рисунка 4.6 видно, что пары пиков 200–110, относящиеся к двум фазам, полностью или частично накладываются друг на друга. В случаях образцов состава 50 % D-Thr (механическая смесь, рис. 4.6б) и 55 % D-Thr (соосажденная смесь, рис. 4.6в) пары 200–110, относящиеся к одной фазе, и такая же пара пиков, относящаяся к другой фазе, полностью или частично накладываются друг на друга. В случаях образцов соосажденных смесей состава 20 и 80 % D-Thr наблюдается лишь частичное перекрытие таких пар пиков (рис. 4.6а и рис. 4.6г). Отсюда становится понятным, что точность определения положения пиков в паре 200–110 является недостаточной для выявления зависимости от состава параметров ромбической ячейки каждой из двух фаз.

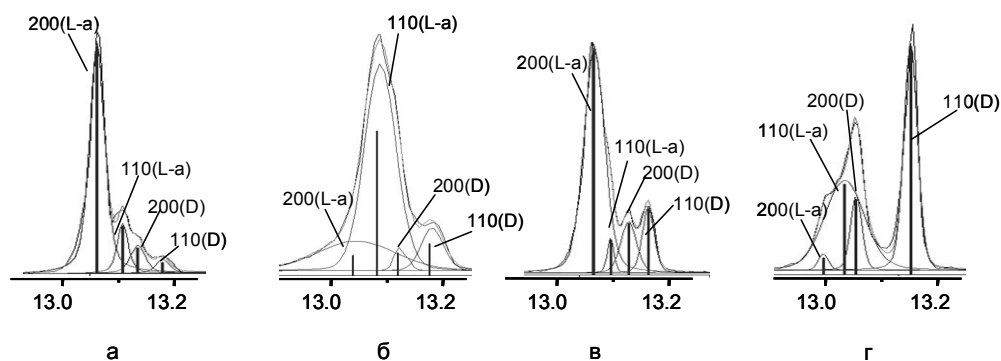


Рис. 4.6. Фрагменты рентгенограмм ($2\theta\text{CuK}\alpha$), отвечающие парам пиков 200–110 двух фаз – L-аллотреонина (L-a) и D-треонина (D), смесей состава (% D-Thr): 20 (а), 50 (б), 55 (в) и 80 (г).

В случае диастереомерной системы D-Thr—L-aThr удобно воспользоваться величинами Δd между другими пиками – между однозначно индицируемыми пиками, соответствующих фаз в смесях D-треонина и L-аллотреонина. На рисунке 4.7 приведены фрагменты рентгенограмм, полученные при изучении механической эквимольярной смеси (б) и сосажженных смесей состава 20 (а), 55 (в) и 80 (г) % D-Thr. Поскольку диастереомеры, хоть и незначительно, но все-таки различаются между собой по величине параметров, то в области углов $2\theta\text{CuK}\alpha$ 23–24 пик 211 одной фазы уже достаточно хорошо отделен от такого же пика другой фазы.

Относительные интенсивности пиков 211, принадлежащих к разным фазам, согласуются с содержанием L-аллотреонина и D-треонина в составе смеси. В случае образца состава 20 % D-

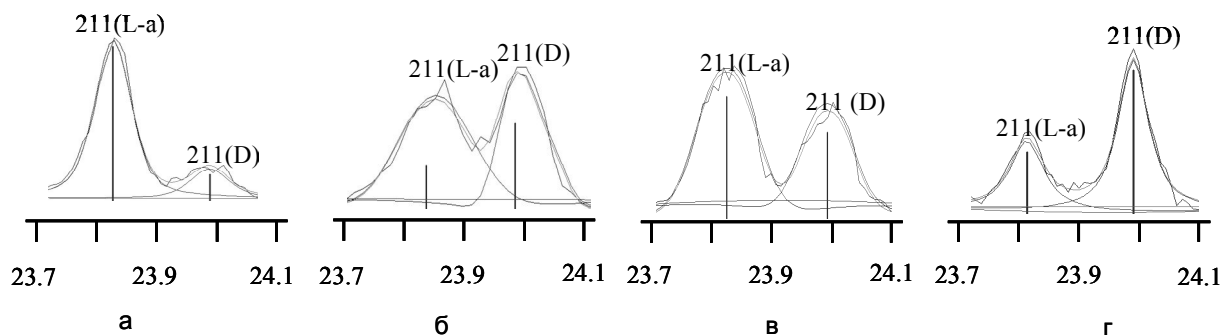


Рис. 4.7. Фрагменты рентгенограмм ($2\theta\text{CuK}\alpha$) в области проявления пиков 211 (L-aThr) и 211 (D-Thr), полученные для составов сосажженных смесей (% D-Thr) 20 (а), 55 (в) и 80 (г) и механической эквимольярной смеси (б).

Thr интенсивность пика 211 L-aThr в 3–4 раза больше интенсивности пика D-Thr (рис. 4.7а). В случае образца состава 80 % D-Thr наблюдается противоположное соотношение интенсивности этих пиков (рис. 4.7г). В случае образцов составов 50 (рис. 4.7б) и 55 (рис. 4.7в) % D-Thr интенсивности пика 211 у этих фаз несущественно отличаются друг от друга.

Используем величину Δd_{211} между соответствующими пиками 211 двух фаз $\Delta d_{211} = d_{211}(\text{L-aThr}) - d_{211}(\text{D-Thr})$ для оценки зависимости параметров a , b и c их ячеек от состава. Экспериментальные значения Δd_{211} измерены непосредственно с рентгенограмм (рис. 4.7). Наравне с этим, значения Δd_{211} между пиками 211 L-аллотреонина и D-треонина могут быть рассчитаны с использованием квадратичной формулы (Практическая..., 1983) на основании известных параметров их ромбических ячеек.

Результаты сравнения значений Δd_{211} приведены на рисунке 4.8. Из рассмотрения этого рисунка следует, что рассчитанные значения (заштрихованные столбики) и экспериментальные значения (затушеванные столбики) Δd_{211} также близки друг другу: разница значений не превышает 0.006 Å. Экспериментальные значения Δd_{211} у всех изученных составов, как у соосаженных образцов, так и у образца механической смеси, практически одни и те же: разница значений составляет 0.003–0.004 Å.

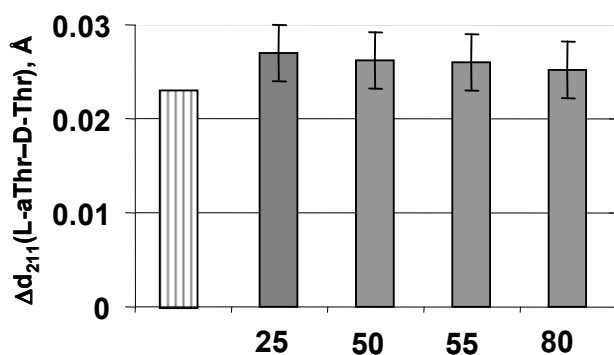


Рис. 4.8. Значения Δd между пиками 211 D-треонина и L-аллотреонина. Затушеванные столбики – экспериментальные значения, указан состав образцов. Заштрихованный столбик – рассчитанные значения.

образом, молекулы D-треонина и L-аллотреонина не смешиваются в твердой фазе, как минимум, в интервале составов 20–80 % D-Thr. Практически одинаковые значения рассчитанных и экспериментальных величин Δd_{211} является косвенным свидетельством того, что молекулы D-Thr и L-aThr не смешиваются в твердой фазе во всем интервале составов.

Для оценки погрешности определения экспериментального значения Δd воспользуемся величиной, установленной на примере пары пиков 200 и 110 на рентгенограммах образцов системы L-Thr—L-aThr (см. раздел 4.1.3). Величина $\Delta d_{200-110}$ составила 0.003 Å.

Отсюда следует, что величина параметров ромбической ячейки у обеих фаз в области составов 20–80 % D-Thr не зависит от состава образца. Таким

4.3. Равновесия в системе L-треонин—L-аллотреонин—вода

Равновесия в тройной системе L-треонин—L-аллотреонин—вода изучены при помощи политермических и изотермических методик. Получены данные по характеру изменения

температур насыщения раствора в зависимости от его концентрации и состава. Оценены равновесные составы твердой и жидких фаз.

Исследования равновесий в тройных системах проводятся лишь с целью получения данных по растворимости. Обычно эти данные служат основой для разработки процессов очистки вещества при помощи кристаллизации. Эти данные могут свидетельствовать и о характере фазовых взаимоотношений компонентов в бинарной системе. Особенности равновесий в бинарных системах находят отражение в форме кривых изотерм растворимости, а также в соотношении равновесных составов твердой и жидких фаз.

4.3.1. Растворимость L-треонина, L-аллотреонина и их смесей в воде

Растворимость L-треонина, L-аллотреонина и их смесей 7 промежуточных составов (75, 70, 65, 60, 55, 50 и 25 % L-Thr) в воде изучена при помощи политермической методики (см. раздел 2.4.1). В таблице 4.1 представлены результаты экспериментов в виде температур насыщения растворов разной концентрации и составов.

В случае растворов с концентраций 7.41 и 9.09 вес. % у большинства изученных составов (отмечены одной звездочкой в таблице 4.1) достижение равновесия происходило в области отрицательных температур. Это приводило к появлению в эксперименте льда – дополнительной твердой фазы. Растворы состава 25 и 0 % L-Thr и концентрацией 13.04 вес. % (отмечены двумя звездочкам в таблице 4.1) в ходе измерения растворимости приобретали желтоватые оттенки, что может указывать на начало процесса разложения треонина. Результаты этих экспериментов были исключены из дальнейшего рассмотрения.

Установлено, что растворимость образцов всех изученных составов увеличивается с увеличением температуры. Как видно из рассмотрения таблицы 4.1 увеличение количества примесного диастереомера в составе смеси приводит к уменьшению температуры насыщения раствора, достигающей минимальных значений в области составов 60–65 % L-Thr. Изотермы растворимости были построены по результатам экстраполяции составов раствора при постоянных значениях температуры насыщения. Ошибка экстраполяции составляет ~ 2 %.

Температура насыщения растворов с разной общей концентрацией и с разным содержанием L-треонина (%)

Общая концентрация раствора (вес. %)	Состав исходной смеси (% L-треонина)									
	100	75	70	65	60	55	50	25	0	
	Температура насыщения раствора, °С									
7.41	16.3	*	*	*	*	*	*	28.7	47.4	
9.09	32.9	1.7	*	*	*	*	1.5	43.8	60.7	
10.71	44.8	18.6	14	6.7	2.6	12.1	29.4	55.3	71.4	
13.04	59.7	35.3	29.4	8.3	18.1	27.5	41	**	**	

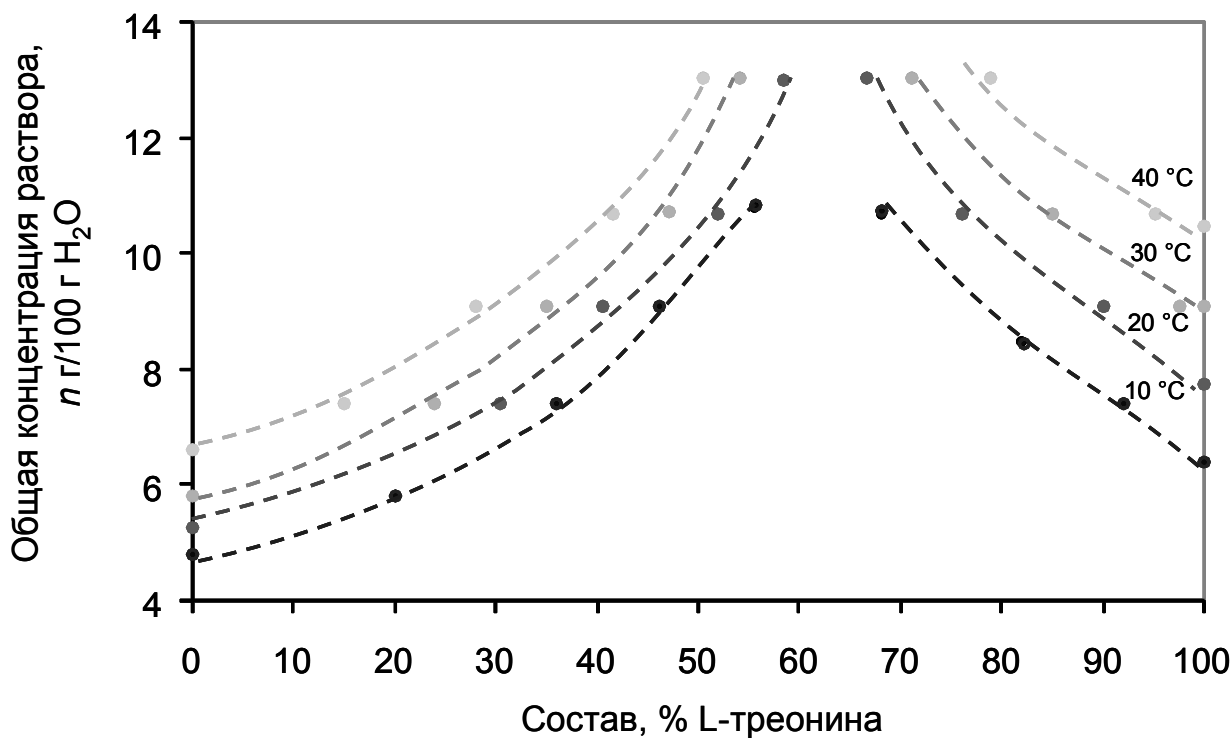


Рис. 4.9. Псевдобинарная диаграмма растворимости (диаграмма Липпманна) системы L-треонин—L-аллотреонин—вода. Штриховыми линиями показаны изотермы 10, 20, 30 и 40 °С.

На рисунке 4.9 представлена псевдобинарная диаграмма растворимости (диаграмма Липпманна) тройной системы L-треонин—L-аллотреонин—вода. При фиксированной температуре насыщения раствора его равновесная концентрация (сумма компонентов) нелинейно зависит от состава смеси: максимальные значения достигаются в области составов 45–70 вес. % L-Thr: т. е. максимум смещен вправо относительно эквимолярного состава (в сторону L-треонина). Это отличает диастереомерную систему L-треонин—L-аллотреонин от

энантиомерной системы L-треонин—D-треонин. В энантиомерной системе L-треонин—D-треонин максимум растворимости, как и следовало ожидать, приходится на эквимольный состав (Sapondjiev et al., 2006).

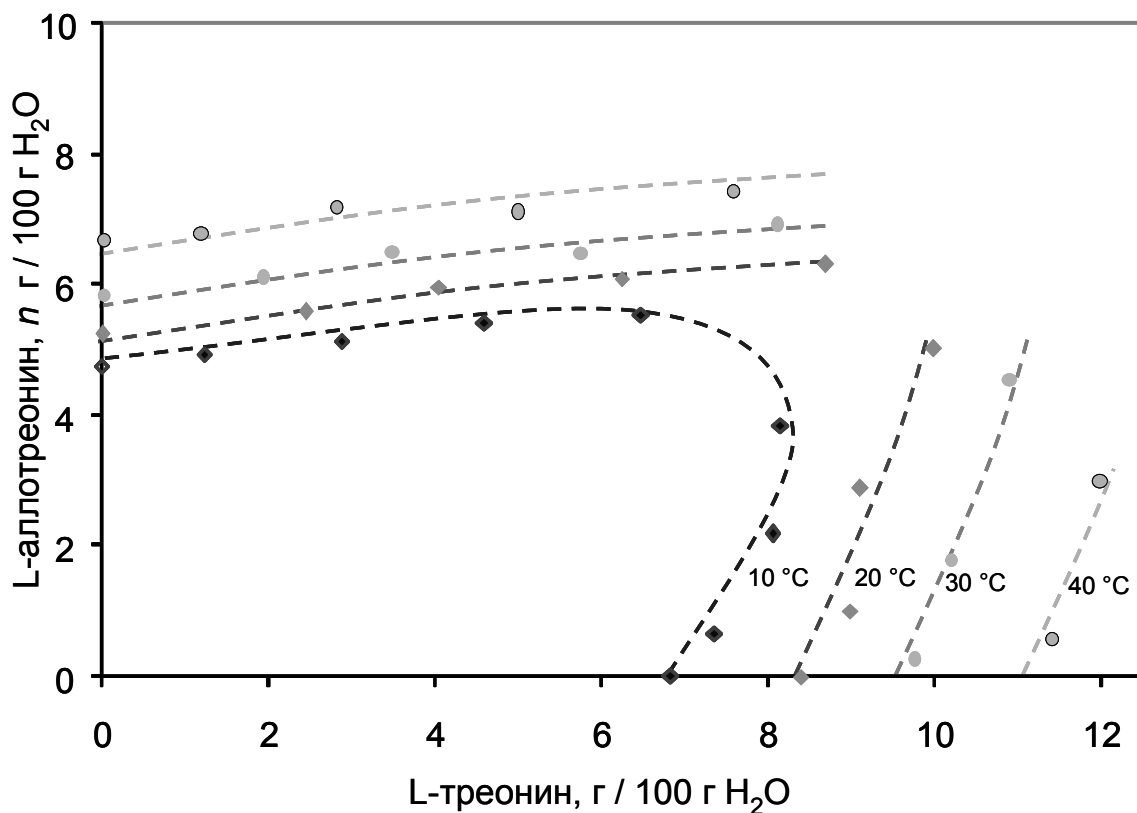


Рис. 4.10. Диаграмма Скрейнемакера системы L-треонин—L-аллотреонин—вода. Штриховыми линиями показаны изотермы 10, 20, 30 и 40 °C.

Для изучения взаимного влияния компонентов системы на растворимость смесей – для изучения эффектов высаливания и всаливания – построена так называемая диаграмма Скрейнемакера. Она приведена на рисунке 4.10. Для анализа кристаллогенетических процессов диаграмма такого типа была предложена А.Э. Гликиным (2006). На осях диаграммы отложены абсолютные значения растворимости компонентов в фиксированном количестве растворителя (г вещества на 100 г воды).

Из рассмотрения рисунка 4.10 видно, что характер изменения растворимости существенно разный у составов, обогащенных L-треонином и L-аллотреонином. При добавлении к L-аллотреонину L-треонина растворимость полученной смеси практически не изменяется в области составов 0–54 % L-Thr, т. е. добавление L-треонина в раствор практически не сказывается на растворимости L-аллотреонина. Напротив, в области составов 54–100 % L-

Thr растворимость L-треонина резко увеличивается, т. е. наблюдается эффект всаливания L-треонина по мере увеличения доли L-aThr в составе образца.

4.3.2. Оценка равновесных составов твердой и жидкой фаз

Равновесные составы твердой и жидкой фаз оценивались по результатам изотермического экспонирования водного раствора заданого состава при пониженной температуре. В таблице 4.2 приведены составы исходных растворов и составы полученных из них кристаллов. Коэффициент распределения L-Thr рассчитывался как отношение величины содержания (вес. %) L-треонина в кристалле к величине содержания (вес.

Таблица 4.2

Содержание (вес. %) L-треонина в составе исходного водного раствора и в составе выращенных из него кристаллов.

Состав исходного раствора	Состав кристаллов	Коэффициент распределения L-треонина
24.94	12.16	0.49
50.19	44.60	0.89
70.07	67.84	0.97
84.97	96.96	1.14

%) L-треонина в растворе. Значение коэффициента распределения L-Thr меньше единицы, т. е. кристаллы обогащаются L-аллотреонином, в области составов 0–70 % L-Thr. Значение коэффициента распределения L-Thr больше единицы, т. е. кристаллы обогащаются L-треонином, в области составов 85–100 % L-Thr. В окрестностях состава 65 % L-Thr в системе существует азеотропная точка фазовых равновесий, в пределах которой равновесный коэффициент распределения равен единице, т. е. состав раствора равен составу кристалла.

4.4. Морфология и дефектность кристаллов в системе L-треонин—L-аллотреонин

Кристаллы, полученные из водных растворов с разным соотношением в них L-треонина и L-аллотреонина, существенно отличаются друг от друга по морфологии (рис. 4.11). При этом все кристаллы, независимо от состава, хорошо огранены и относятся к ромбо-тетраэдрическому виду симметрии. Наиболее развитыми являются грани пинакоидов, наблюдались также грани ромбической призмы и ромбического тетраэдра. По мере увеличения относительного количества L-aThr в составе кристаллов уменьшается средний размер кристаллов и увеличивается их дефектность. Так, кристаллы, близкие по составу к L-аллотреонину (7 % L-Thr), достаточно крупные (0.5–1.0 мм) и трещиноватые (рис. 4.11a). Кристаллы состава 34 % L-Thr имеют сходные размеры с кристаллами состава 7 % L-Thr, но отличаются от них грубой

штриховкой грани пинакоида (рис.4.11б). Кристаллы состава 75 и 94 % L-Thr характеризуются существенно меньшими размерами (0.1–0.3 мм) и заметной блочностью и трещиноватостью (рис. 4.11в и 4.11г соответственно).

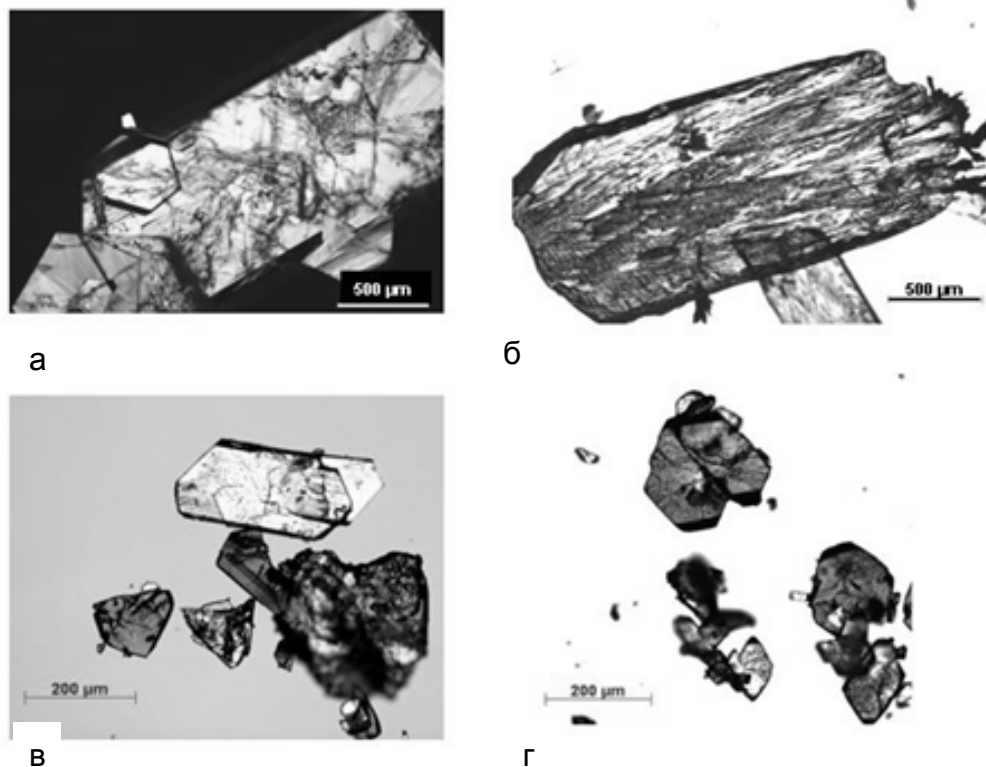


Рис. 4.11. Морфология кристаллов, выращенных из водных растворов с разным содержанием L-треонина. Состав кристаллов: 7 (а), 34 (б), 75 (в) и 94 (г) % L-треонина (данные хроматографии).

4.5. Кристаллическое строение диастереомеров и твердых растворов в системе L-треонин–L-аллотреонин

Напомним, что кристаллическая структура L-треонина изучена при комнатной температуре (Shoemaker et al., 1950) и при температуре 15 К (Janczak et al., 1997). Кристаллическая структура L-аллотреонина изучена при комнатной температуре (Swaminathan, Srinivasan, 1975a) и при температуре 100 К нами. Что касается кристаллической структуры смешанных кристаллов, то нам известна одна работа (Swaminathan, Srinivasan, 1975б). Ее авторы изучили монокристалл состава 45 % L-треонина и пришли к выводу о статистическом распределении молекул в его кристаллической структуре. Нами изучен смешанный кристалл еще одного

состава. На основании наших и литературных данных, полученных с использованием монокристалльного рентгеновского структурного метода, выполнен сравнительный анализ кристаллических структур L-треонина (L-Thr), L-аллотреонина (L-aThr) и их смешанных кристаллов.

4.5.1. Кристаллические структуры L-аллотреонина и твердого раствора ($L_{0.34}, L_{a0.66}$)-треонина (наши данные)

Кристаллическая структура L-аллотреонина. Кристаллическая структура решена в пространственной группе $P2_12_12_1$ с параметрами ромбической ячейки $a = 13.71$, $b = 7.74$ и $c = 5.14$ Å при температуре 100 К. Параметры окончательного уточнения кристаллической структуры составили $R1 = 0.0548$ и $Goodness-of-Fit = 1.044$ для массива из 2612 рефлексов. Молекула L-аллотреонина представлена на рисунке 4.12а. Полученные нами данные хорошо согласуются с данными П. Свамнатана и Р. Шринивасана (Swaminathan, Srinivasan, 1975a), полученными для L-aThr при комнатной температуре.

Кристаллическая структура смешанного кристалла. Кристаллическая структура решена в пространственной группе $P2_12_12_1$ с параметрами ромбической ячейки $a = 13.61$, $b = 7.85$ и $c = 5.17$

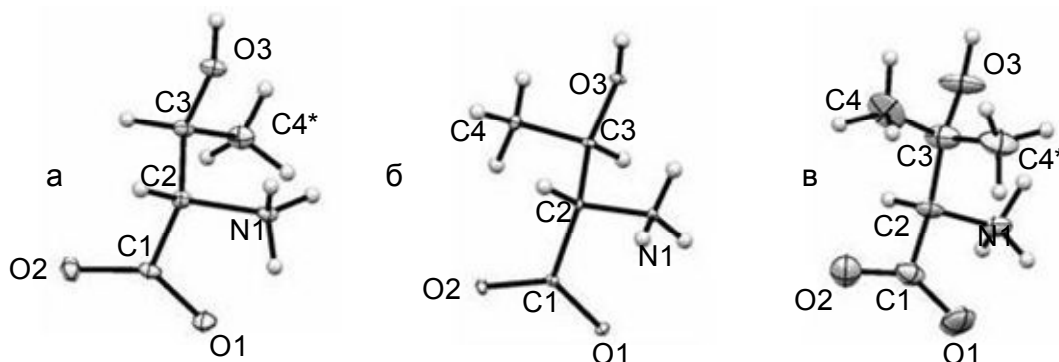


Рис. 4.12. Строение молекулы L-аллотреонина (а), молекулы L-треонина (б) и «усредненной» молекулы смешанного кристалла ($L_{0.34}, L_{a0.66}$)-треонина (в).

Å при комнатной температуре. Параметры окончательного уточнения кристаллической структуры составили $R1 = 0.075$ и $Goodness-of-Fit = 1.091$ для массива из 1468 рефлексов. На основании данных рентгеноструктурного анализа установлено сосуществование в кристаллической структуре смешанного кристалла молекул обоих диастереомеров. Сосуществование представляется как частичная заселенность позиций атомов метильных групп, отвечающих за конфигурацию молекул L-аллотреонина (рис. 4.12а) и L-треонина (рис. 4.12б) в гипотетической «усредненной» молекуле смешанного кристалла (рис. 4.12в). Это является результатом статистического распределения молекул L-Thr и L-aThr в кристаллической структуре твердого раствора. Вследствие частичной заселенности атомов

метильных групп, соответствующие атомы водорода, а также атом водорода, связанный с атомом С3, не могут быть локализованы на основании данных рентгеновской дифракции. Такие нелокализованные атомы водорода не участвуют в образовании водородных связей. Уточненные частичные заселенности позиций атомов углерода С4 и С4*, определяемые долями L-Thr и L-aThr в составе кристалла, составили 0.34 и 0.66 соответственно. Состав второго образца смешанного кристалла из этой же исходной выборки анализировался высокоразрешающей жидкостной хроматографией. Согласно результатам анализа, кристалл состоит из 34 % молекул L-Thr и 66 % молекул L-aThr. Таким образом, результаты определения молекулярного состава (% L-Thr) смешанного кристалла двумя разными методами (рентгеноструктурный анализ и хроматография) хорошо согласуются между собой.

Фактически одинаковые значения состава, полученные двумя независимыми методами для двух кристаллов из одной исходной выборки, свидетельствуют об адекватности предлагаемой структурной модели изученного смешанного кристалла.

На адекватность модели указывает также тот факт, что теоретическая порошковая рентгенограмма (рис. 4.13), рассчитанная на основе кристаллической структуры смешанного

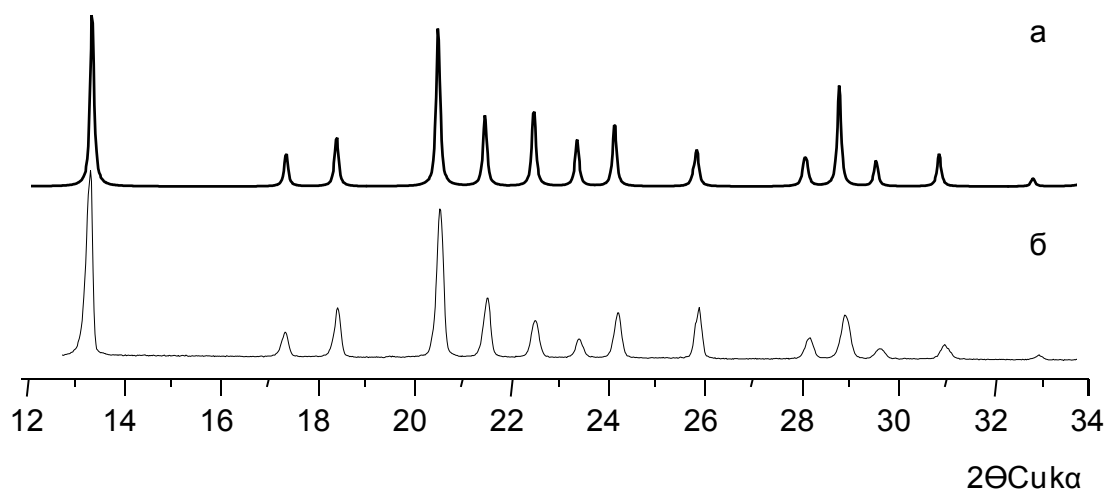


Рис. 4.13. Теоретическая (а) и экспериментальная (б) рентгенограммы смешанного кристалла (L_{0.34},L-a_{0.66})-треонина.

кристалла (L_{0.34},L-a_{0.66})-треонина, идентична порошковой рентгенограмме образца такого же состава (~ 34 % L-треонина и ~ 66 % L-аллотреонина).

Из анализа выполненных нами экспериментальных исследований следует, что в кристаллическом строении L-аллотреонина и смешанного кристалла (L_{0.34},L-a_{0.66})-треонина много общего.

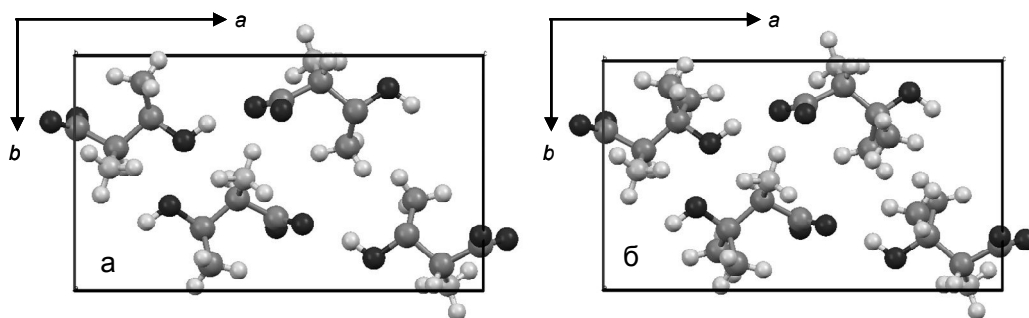


Рис. 4.14. Проекция кристаллических структур L-аллотреонина (а) и смешанного кристалла (L_{0.34},L-a_{0.66})-треонина (б) на плоскость *ab*. Водородные связи не показаны.

На рисунке 4.14 показаны фрагменты кристаллических структур L-аллотреонина и смешанного кристалла (L_{0.34},L-a_{0.66})-Thr. Водородные связи (ВС), определяющие каркасный мотив кристаллических структур, показаны на примере смешанного кристалла (L_{0.34},L-a_{0.66})-Thr (рис. 4.15). Длины и углы водородных связей в кристаллических структурах L-аллотреонина и (L_{0.34},L-a_{0.66})-Thr представлены в таблицах 4.3 и 4.4 соответственно. Молекула треонина существует в виде цвиттер-ионной формы, т.е. атом азота N1 является протонированным. Наиболее короткие связи ВС1 формируются между атомом кислорода O3 гидроксильной группы OH, выступающей в качестве донора протона, и атомом кислорода O1 карбоксильной группы COOH, выступающей в качестве акцептора протона. Атом азота N1 является донором протонов для образования водородных связей трех типов ВС2, ВС3 и ВС4. Атом кислорода O2 группы COOH является акцептором протонов для образования связей двух типов ВС2 и ВС3, атом кислорода O3 группы OH может являться одновременно и донором (ВС1) и акцептором (ВС4) протонов.

Таблица 4.3

Водородные связи (ВС) в кристаллической структуре L-аллотреонина

Обозначение связи	Взаимодействующие атомы	D...A, Å	H...A, Å	<D-H...A
BC1	O3 ... O1 ⁱ	2.65	1.86	163
BC2	N1 ... O2 ⁱⁱ	2.79	2.00	146
BC3	N1 ... O2 ⁱⁱⁱ	2.89	2.02	166
BC4	N1 ... O3 ^{iv}	2.92	2.10	151

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

Таблица 4.4

Водородные связи (ВС) в кристаллической структуре (L_{0.34},L-a_{0.66})-треонина

Обозначение связи	Взаимодействующие атомы	D...A, Å	H...A, Å	<D-H...A
BC1	O3 ...O1 ⁱ	2.64	1.85	164
BC2	N1...O2 ⁱⁱ	2.80	1.95	159
BC3	N1 ...O2 ⁱⁱⁱ	2.93	2.05	166
BC4	N1 ...O3 ^{iv}	3.00	2.19	151
Преобразования симметрии: (i) $x-\frac{1}{2}, \frac{1}{2}-y, 1-z$; (ii) $1-x, y-\frac{1}{2}, \frac{1}{2}-z$; (iii) $x, y, 1+z$; (iv) $\frac{1}{2}-x, -y, \frac{1}{2}+z$;				

Обе кристаллической структуры обладают наименьшей ретикулярной плотностью в плоскости *ab*. Рассмотрим это на примере смешанного кристалла (L_{0.34},L-a_{0.66})-Thr. Каркасный мотив структуры может быть представлен как комбинация полостей, оконтуренных водородными связями. Самая крупная полость сформирована двумя парами водородных связей BC1 (O3...O1) и BC2 (N1...O2) и одной водородной связью BC3 (N1...O2). Эти полости образуют в кристаллической структуре наиболее крупные каналы, расположенные вдоль оси *c*. Внутри таких каналов располагаются метильные группы CH₃ ближайших молекул: они связаны между собою осью 2₁. Аналогичные каналы можно увидеть и при рассмотрении кристаллических структур L-треонина и L-аллотреонина.

Помимо водородных связей, в кристаллической структуре смешанного кристалла (L_{0.34},L-a_{0.66})-Thr рассмотрим кратчайшие расстояния между атомами углерода C4 и C4* метильных групп молекул L-треонина и L-аллотреонина соответственно. Эти расстояния соединяют ближайшие молекулы, расположенные поперек и вдоль наиболее крупного канала. Области с такими расстояниями показаны на рисунке 4.15 овалами. Поперечное расстояние 2.79 Å сопоставимо по длине с длиной водородной связи BC1 (2.65 Å), а продольное расстояние 3.29 Å примерно на 0.3 Å больше длины водородной связи BC4 (3.00 Å).

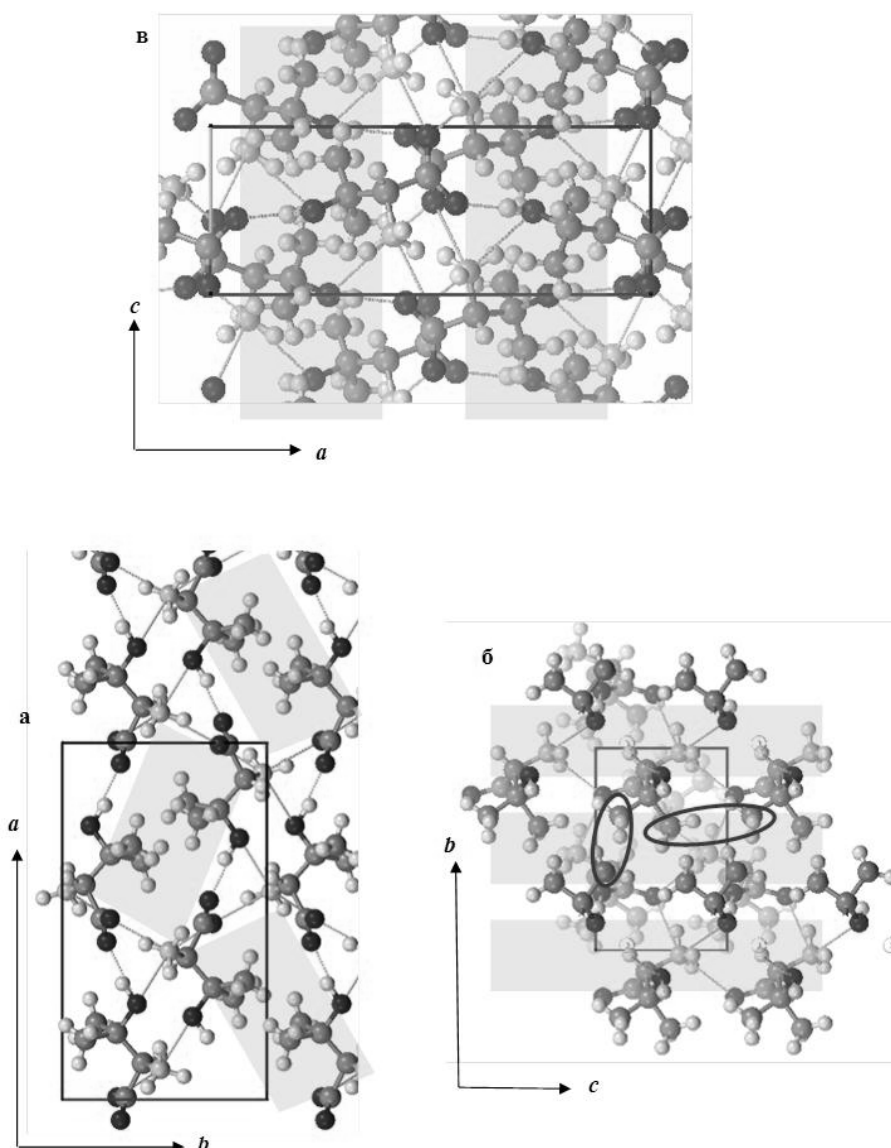


Рис. 4.15. Проекция кристаллической структуры смешанного кристалла ($L_{0.34},L-a_{0.66}$)-треонина на плоскости ab (а), ac (б) и bc (в).

Серыми полупрозрачными прямоугольниками выделены фрагменты проекции кристаллической структуры, в которой располагаются наиболее крупные каналы. Овалами (в проекции на плоскость bc) показаны участки с кратчайшими расстояниями между углеродами метильных групп.

4.5.2. Сравнительный анализ кристаллического строения L-треонина, L-аллотреонина и их твердых растворов (наши и литературные данные)

Нами выполнен сравнительный анализ наших и известных в литературе результатов изучения четырех кристаллических структур – членов изоморфного ряда L-Thr–L-aThr. В их числе: кристаллические структуры L-треонина (Shoemaker et al., 1950; Janczak et al., 1997), L-аллотреонина (Swaminathan, Srinivasan, 1975a; Таратин, Котельникова, 2012), смешанного

кристалла ($L_{0.45}, L\text{-}a_{0.55}$)-треонина (Swaminathan, Srinivasan, 1975b) и исследованного нами смешанного кристалла ($L_{0.34}, L\text{-}a_{0.66}$)-треонина (Taratin et al., 2013).

Все известные к настоящему времени кристаллические структуры в ряду L-The—L-aThr весьма сходны между собой. Каждая молекула треонина соединена с четырьмя соседними молекулами при помощи водородных связей. Образованный ими каркасный мотив структуры одинаков у всех кристаллов изоморфного ряда L-Thr—L-aThr. Это связано с тем, что метильные группы, связанные с атомами C4 и C4* и отвечающие за конфигурацию молекул L-треонина и L-аллотреонина, не участвуют в образовании водородных связей.

Выполнен сравнительный анализ внутримолекулярных (ковалентных) и межмолекулярных (вандерваальсовых и водородных) связей. Анализ внутримолекулярных связей включает сравнение длин и углов ковалентных связей и торсионных углов в молекуле. Анализ межмолекулярных связей включает сравнение длин и углов водородных связей и длин контактов между углеродами метильных групп соседних молекул.

Внутримолекулярные связи. Молекулы L-треонина и L-аллотреонина являются диастереомерами и, следовательно, не являются зеркальными отображениями по отношению друг к другу.

Различия в молекулярном строении L-треонина и L-аллотреонина наиболее ярко выявляются при сравнении их торсионных (двугранных) углов (рис. 4.16). Наиболее сильно примерно на 110 град различаются между собой значения торсионных углов N1-C2-C3-C4 (L-треонин) и N1-C2-C3-C4* (L-аллотреонин). Это проявляется в том, что в случае L-треонина

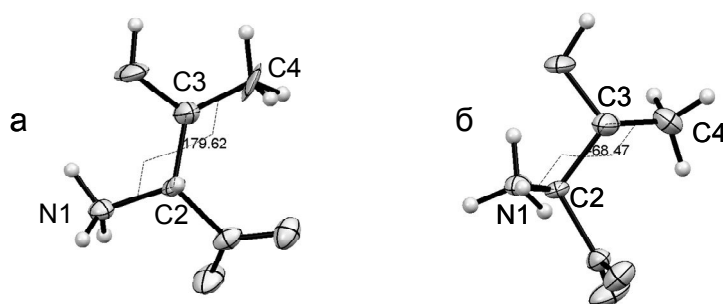


Рис. 4.16. Молекулы L-треонина (а) и L-аллотреонина (б). Обозначены торсионные углы N1-C2-C3-C4 и подписаны их значения.

атомы азота N и углерода C4 находятся по разные стороны оси цепочки атомов C1-C2-C3-O3, а в случае L-аллотреонина атомы азота N и углерода C4* находятся по одну сторону оси цепочки атомов C1-C2-C3-O3. На рисунке 4.17 показаны величины измеренных торсионных углов у L-треонина и у L-аллотреонина. Можно видеть, что разница в значениях соответствующих торсионных углов O1-C1-C2-C3, O2-C1-C2-C3, O1-C1-C2-N1 и O2-C1-C2-N1 не превышает 15

град, а значения торсионных углов C1-C2-C3-C4, C1-C2-C3-O3 и N1-C2-C3-O3 практически совпадают.

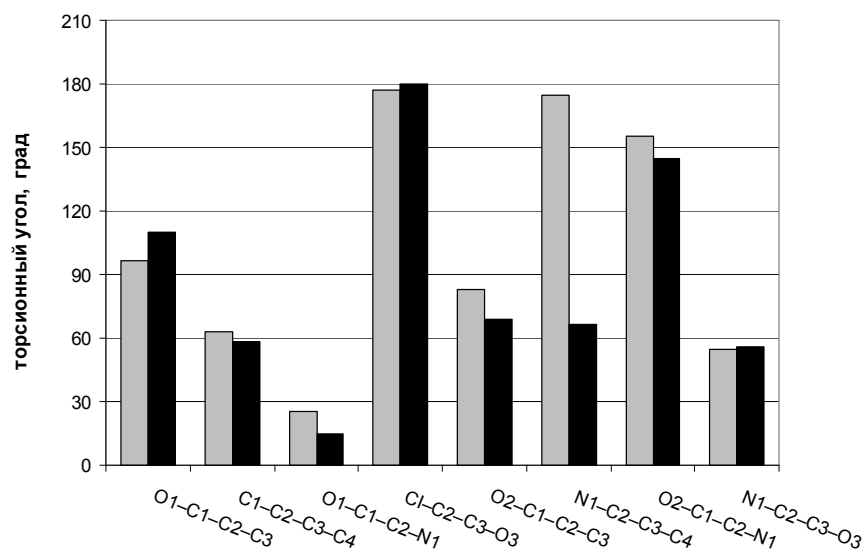


Рис. 4.17. Значения торсионных углов молекул L-треонина (серые столбики, Janczak et al., 1997) и L-аллотреонина (черные столбики, Taratin et al., 2013).

На рисунках 4.18 и 4.19 приведены значения длин и углов ковалентных связей (расстояния и углы между соответствующими атомами) у молекул L-треонина и L-аллотреонина в кристаллических структурах диастереомеров и их смешанных кристаллов состава 34 и 45 % L-Thr.

Можно ожидать, что в случае кристаллов диастереомеров длины и углы ковалентных связей молекул L-треонина и L-аллотреонина будут одинаковыми. В действительности так и оказалось. Значения, как длин, так и углов ковалентных связей молекул L-треонина и L-аллотреонина практически совпадают. Различия в длинах не выходят за пределы 0.03 Å, а различия в углах – за пределы 3 град.

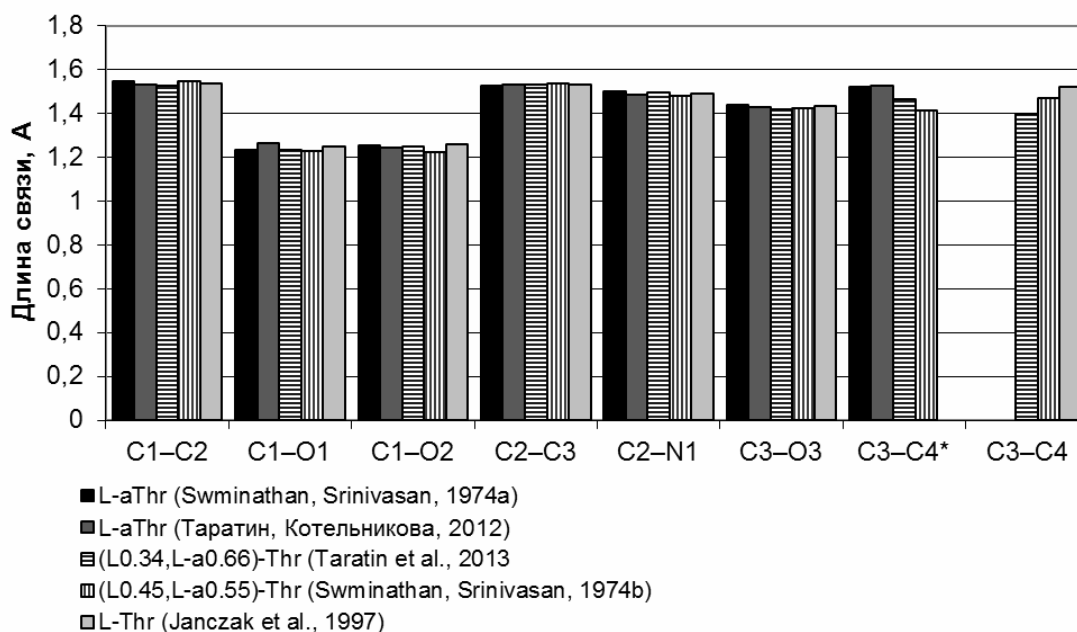


Рис. 4.18. Расстояния между атомами (длины ковалентных связей) в молекулах L-треонина и L-аллотреонина кристаллов диастереомеров и их смешанных кристаллов состава 34 и 45 % L-треонина.

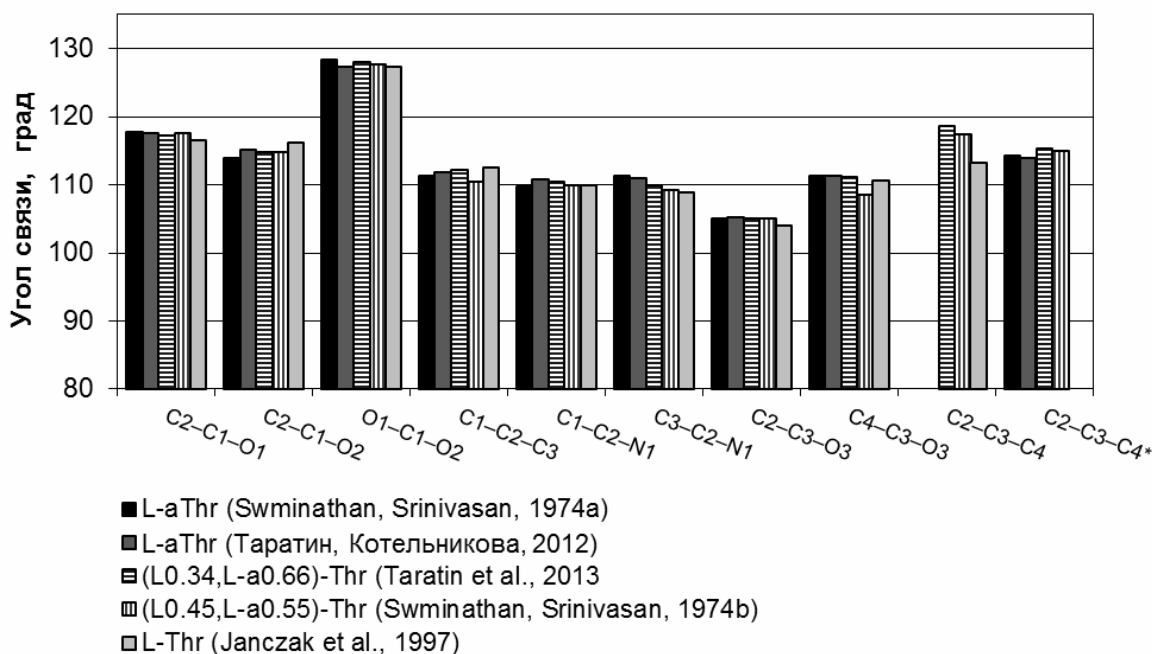


Рис. 4.19. Углы между атомами (углы между ковалентными связями) в молекулах L-треонина и L-аллотреонина кристаллов диастереомеров и их смешанных кристаллов состава 34 и 45 % L-треонина.

В случае смешанных кристаллов большинство значений длин и углов ковалентных связей молекул L-треонина и L-аллотреонина хорошо согласуются между собой и также хорошо согласуются с длинами и углами ковалентных связей кристаллов чистых диастереомеров.

Исключения составляют значения длин связей C3-C4 и C3-C4* и значения углов C2-C3-C4, C2-C3-C4*.

У диастереомеров средние значения длин связей C3-C4 у кристалла L-треонина и C3-C4* у кристалла L-аллотреонина практически не различаются и составляют 1.54 Å. У смешанного кристалла 45 % L-Thr (Swaminathan, Srinivasan, 19756) длины ковалентных связей C3-C4 (молекула L-Thr) и C3-C4* (молекула L-aThr) составляют 1.47 и 1.42 Å соответственно. У смешанного кристалла 34 % L-Thr длины таких связей составляют 1.40 и 1.47 Å соответственно.

В случае смешанных кристаллов отклонения значений углов C2-C3-C4 (молекула L-Thr) и C4*-C3-O3 (молекула L-aThr) от значений соответствующих углов молекул в кристаллах индивидуальных диастереомеров в среднем составляют 8 градусов.

Уменьшенные расстояния C3-C4 и C3-C4* и отличающиеся значения углов C2-C3-C4, C2-C3-C4* у смешанных кристаллов в сравнении с диастереомерами могут быть связаны со смещением электронной плотности к атому углерода C3 вследствие статистического распределения (разупорядочения) атомов C4 и C4* в кристаллической структуре твердого раствора.

Межмолекулярные связи: водородные связи. Напомним, что в кристаллической структуре молекулы треонина соединены между собой водородными связями (см. табл. 4.3 и табл. 4.4). Рассмотрим, на какие величины изменяются углы и длины водородных связей в зависимости от содержания L-треонина в составе кристалла.

Углы водородных связей. На рисунке 4.20 показаны результаты сопоставления значений

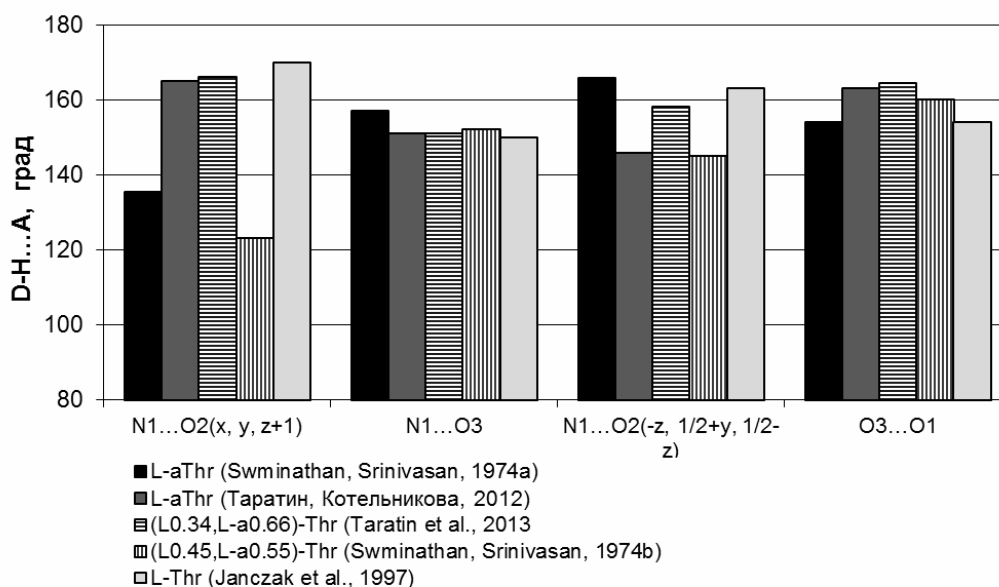


Рис. 4.20. Величина угла D-H...A водородных связей в кристаллических структурах L-треонина, L-аллотреонина и их смешанных кристаллов состава 34 и 45 % L-треонина.

углов D-H...A водородных связей в кристаллических структурах L-треонина, L-аллотреонина и смешанных кристаллов двух составов 34 и 45 % L-Thr. В зависимости углов водородных связей от состава кристалла (% L-Thr) не прослеживается каких-либо закономерностей.

Усредненные значения углов водородных связей в пределах всех типов находятся в интервале значений 151–160 град.

Наиболее значимое отклонение угла водородной связи от средних значений наблюдаются в случае связи типа BC3 (N1...O2): максимальное значение составляет 170 град у кристалла L-треонина (Janczak et al., 1997), минимальное значение составляет 123 град у смешанного кристалла (L_{0.45},L-a_{0.55})-Thr (Swaminathan, Srinivasan, 1975b).

Наименее значимое отклонение угла водородных связей от средних значений наблюдается в случае связи типа BC4 (N1...O3): максимальное значение составляет 157 град у кристалла L-аллотреонина (Swaminathan, Srinivasan, 1975b), у кристаллов остальных составов угол этой связи составляет 150 град.

Существенный разброс значений углов водородных связей может объясняться сложностью локализации атомов водорода и разной температурой проведения экспериментов.

Длины водородных связей. Атомы водорода в разных работах локализованы с разной

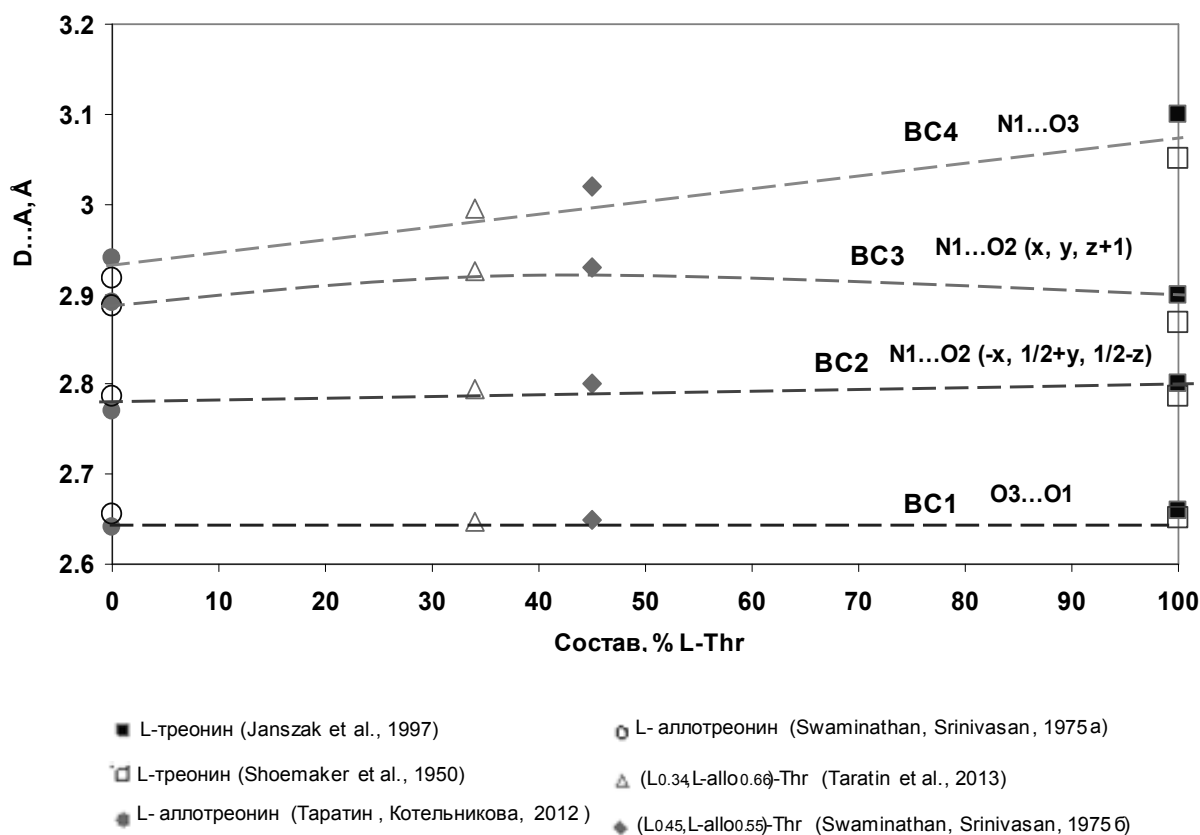


Рис. 4.21. Зависимость длины водородных связей D...A (Å) от содержания L-треонина в составе кристалла.

степенью достоверности. Поэтому при сравнении длин водородных связей у кристаллов с разным содержанием L-Thr атомы водорода не принимались во внимание. На рисунке 4.21 показана зависимость от состава кристалла (% L-Thr) длины ($D \dots A$, Å) водородных связей BC1, BC2, BC3 и BC4 (см. табл. 4.3 и 4.4).

Можно видеть, что в случае L-треонина длины водородных связей хорошо согласуются между собой по результатам экспериментов, выполненных при комнатной (Shoemaker et al., 1950) и температуре 12 К (Janczak et al., 1997). Это же наблюдается и при сопоставлении длин связей в случае L-аллотреонина по результатам экспериментов, выполненных при комнатной (Swaminathan, Srinivasan, 19756) и температуре 100 К (Таратин, Котельникова, 2013). В свою очередь, длины трех из четырех связей BC1(O3...O1), BC2 (N1...O2) и BC3 (N1...O2) практически одинаковы у обоих диастереомеров. При этом длина связей BC1 и BC2 практически одинакова во всех рассматриваемых кристаллических структурах. Отсюда следует, что длина этих связей не зависит от состава кристаллов. Длина связи BC3 у смешанных кристаллов состава 34 и 45 % L-Thr превышает таковую у диастереомеров примерно на 0.04 Å.

Водородная связь BC4 (N1...O3) является наиболее чувствительной к изменению состава кристалла. Её длина от L-aThr к L-Thr увеличивается на 0.19 Å. Это находится в противоречии с другим экспериментальным фактом – с уменьшением объема V ромбической ячейки от 552 Å³ (L-aThr) к 542 Å³ (L-Thr) (см. рис. 4.3). Интересно отметить, что эта наиболее чувствительная к изменению состава связь BC4, не участвует в образовании наиболее крупного канала кристаллической структуры (см. рис. 4.15, раздел 4.5.1). Это будет обсуждаться при сопоставлении композиционных и термических деформаций в разделе 4.8.

Межмолекулярные связи: контакты между метильными группами. Рассмотрим, как меняются расстояния между атомами углерода метильных групп, расположенных внутри наиболее крупного канала кристаллической структуры.

На рисунке 4.22 показано, как размещаются соответствующие молекулы в каналах кристаллических структур L-треонина (Janczak et al., 1997), L-аллотреонина (Таратин, Котельникова, 2012) и смешанного кристалла состава 34 % L-Thr (Taratin et al., 2013).

L-треонин и L-аллотреонин (рис. 4.22а и 4.22б). Расстояния между атомами углерода метильных групп в кристаллических структурах L-aThr и L-Thr различаются незначительно. В случае углеродов метильных групп, расположенных поперек канала, или в плоскости ab (связаны осью 2_1), эти расстояния составляют 3.80 Å и 3.78 Å для L-аллотреонина и L-треонина соответственно. В случае углеродов метильных групп, расположенных вдоль канала, или по направлению оси c (через трансляцию), они составляют 5.14 Å и 5.11 Å для L-аллотреонина и L-треонина соответственно. Отсюда следует, что упаковка молекул в кристаллической структуре L-aThr является несколько менее плотной в сравнении с упаковкой молекул в

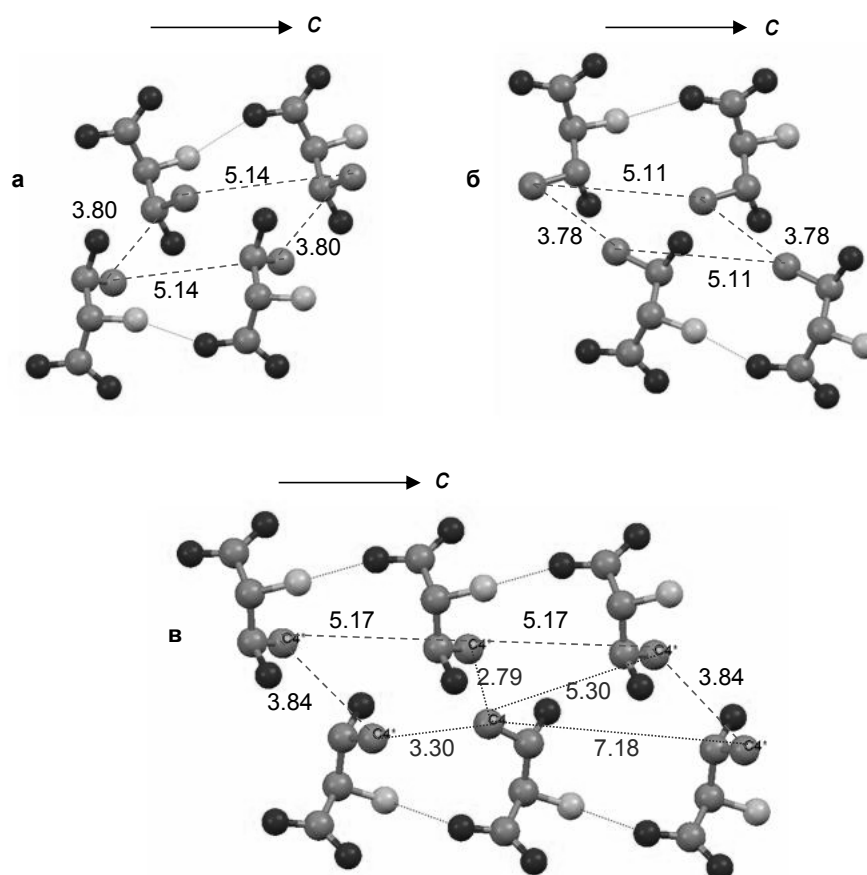


Рис. 4.22. Расстояния между углеродами метильных групп у идентичных (штриховые линии) и неидентичных (пунктирные линии) пар соседних молекул, расположенных поперек (в плоскости ab) и вдоль (параллельно оси c) канала в кристаллической структуре L-аллотреонина (а), L-треонина (б) и смешанного кристалла ($L_{0.34}, L-a_{0.66}$)-треонина (в). Водородные связи показаны сплошными серыми линиями.

кристаллической структуре L-Thr. Важно отметить, что в данном случае, этот экспериментальный факт, напротив, находится в согласии с уменьшением объема V ромбической ячейки от 552 \AA^3 (L-aThr) к 542 \AA^3 (L-Thr) (см. рис. 4.3).

Смешанный кристалл ($L_{0.34}, L-a_{0.66}$)-треонин (рис. 4.22в). В случае смешанного кристалла следует учитывать то, что молекулы L-треонина и L-аллотреонина распределены в кристаллической структуре статистически. Поперечные и продольные расстояния между метильными группами соседних молекул в наиболее крупном канале кристаллической структуры будут разными в зависимости от того, какие молекулы контактируют друг с другом. Можно выделить два типа контактов. Контакты первого типа (рис. 4.22в, штриховые линии) предполагают, что две контактирующие молекулы являются одинаковыми (идентичными). Это пары молекул типа L-aThr—aThr или L-Thr—L-Thr. В этом случае расстояния между углеродами метильных групп, расположенных вдоль и поперек канала, составляют 3.84 и 5.17

Å соответственно. Контакты второго типа (рис. 4.22в, пунктирные линии) предполагают, что контактирующие молекулы являются разными (неидентичными). Это пары молекул типа L-aThr—L-Thr. Вследствие этого выявляются два варианта, как поперечных, так и продольных расстояний между метильными группами соседних неидентичных молекул (L-aThr—L-Thr) в канале. Поперечные расстояния составляют 2.79 и 5.30 Å, а продольные – 3.30 и 7.18 Å. Различия в расстояниях могут привести к «локальной утрате» осей 2_1 в реальной кристаллической структуре твердого раствора состава 34 % L-Thr.

Относительное количество идентичных и неидентичных контактов между метильными группами соседних молекул будет зависеть от состава твердого раствора. Проанализируем, как зависит количество идентичных и неидентичных контактов от соотношения молекул L-aThr и L-Thr в составе кристалла.

Очевидно, что в случае кристаллов индивидуальных диастереомеров все контакты между метильными группами будут осуществляться идентичными молекулами.

В случае эквимольного состава количественные соотношения контактов разного типа будут зависеть от природы смешанного кристалла.

Если бы кристалл представлял собой двойное соединение, то все контакты осуществлялись бы между неидентичными молекулами. На рисунке 4.23 представлена зависимость распределения идентичных и неидентичных контактов от состава в случае такого гипотетического варианта. Все составы, расположенные слева от эквимольного состава, будут характеризоваться контактами типа L-aThr—L-aThr (идентичные) и типа L-aThr—L-Thr (неидентичные), а все составы, расположенные справа от эквимольного состава, будут характеризоваться контактами типа L-Thr—L-Thr (идентичные) и L-Thr—L-aThr (неидентичные). Следовательно, в идеальном гипотетическом варианте состав изученного смешанного кристалла ($L_{0.34}, L_{a_{0.66}}$)-Thr предполагает 34 пары разных контактов типа L-Thr—L-aThr (68 %) и 16 пар одинаковых контактов типа L-aThr—L-aThr (32 %).

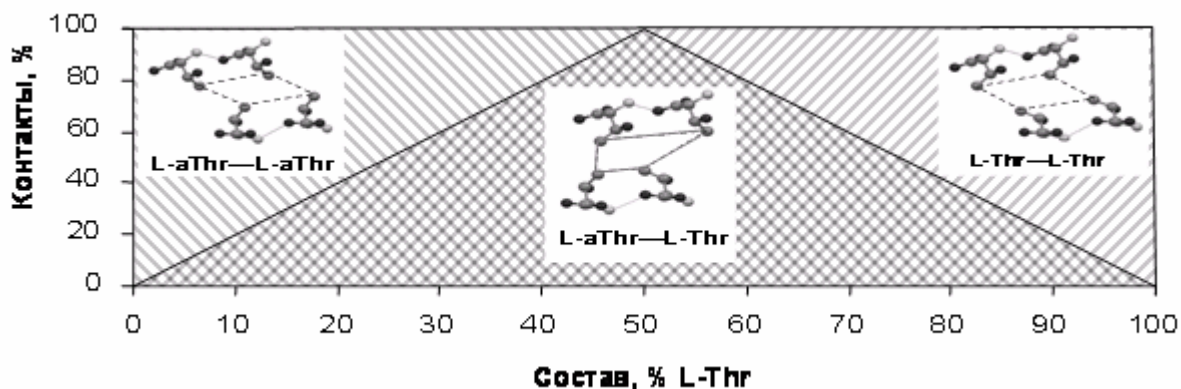


Рис. 4.23. Области составов, в которых могут быть реализованы контакты между углеродами метильных групп идентичных и неидентичных молекул (области заштрихованы в одном и в двух направлениях соответственно). Штриховыми линиями показаны контакты между идентичными молекулами L-aThr—L-aThr (составы в интервале 0–50 % L-Thr) и L-Thr—L-Thr (составы в интервале 50–100 % L-Thr); серыми сплошными линиями показаны контакты между неидентичными молекулами L-aThr—L-Thr (составы в интервале 0–100 % L-Thr; исключение индивидуальные диастереомеры).

Из рассмотрения рисунка 4.23 следует, что в интервале составов 25–75 % L-Thr в кристаллической структуре смешанного кристалла будут преобладать контакты между разными молекулами типа L-Thr—L-aThr, а в интервалах составов 0–25 % и 75–100 % L-Thr будут преобладать контакты между одинаковыми молекулами L-aThr—L-aThr и L-Thr—L-Thr соответственно.

Если кристалл эквимольного состава представляет собой твердый раствор, то возможны контакты обоих типов: как между неидентичными молекулами (большинство), так и между идентичными молекулами (меньшинство). В любом случае, количество неидентичных контактов будет уменьшаться по мере увеличения доли L-треонина или L-аллотреонина относительно эквимольного состава.

На рисунке 4.24 показаны результаты сравнения расстояний между углеродами метильных групп соседних молекул в плоскости ab и вдоль оси c в кристаллических структурах L-треонина, L-аллотреонина и смешанного кристалла (L_{0.34}L_{a0.66})-Thr. Можно видеть, что в кристаллической структуре твердого раствора расстояния между идентичными молекулами (показаны серым цветом) весьма близки соответствующим расстояниям в кристаллических структурах L-треонина и L-аллотреонина (показаны штриховкой).

Иначе обстоит дело в случае контактов между неидентичными молекулами. Сильно различающиеся расстояния между метильными группами соседних неидентичных молекул могут приводить к деформации каналов в реальной кристаллической структуре твердого раствора. Эти расстояния показаны на рисунке 4.24 черным цветом. Оценим относительную

деформацию каналов в поперечном и продольном направлениях путем вычисления соответствующих величин удлинения контактов с использованием известной формулы:

$$\varepsilon = (\ell_{non-ident} - \ell_{ident}) / \ell_{ident} \quad (4.1),$$

где ε – относительное удлинение контактов между углеродами метильных групп, $\ell_{non-ident}$ – усредненное расстояние укороченных и удлиненных контактов между углеродами метильных групп неидентичных молекул (L-aThr—L-Thr), ℓ_{ident} – усредненное расстояние между углеродами метильных групп идентичных молекул (L-aThr—L-aThr или L-Thr—L-Thr).

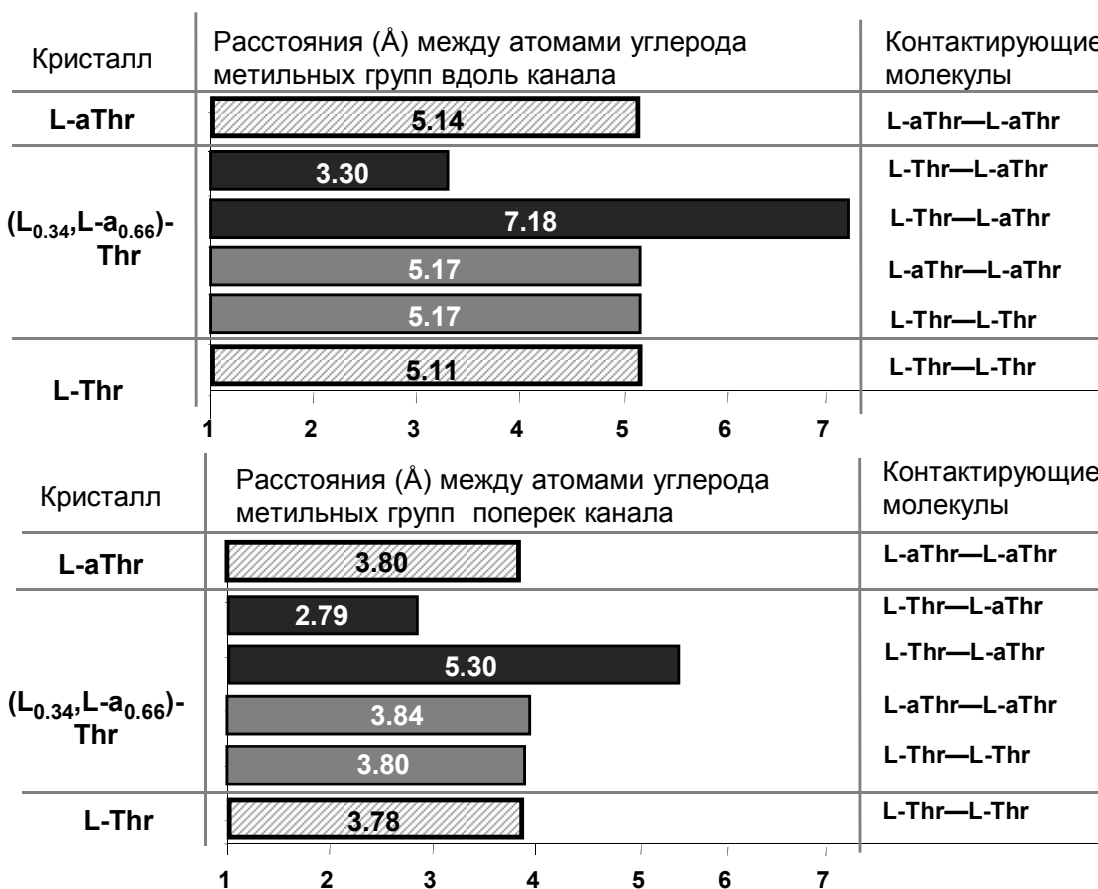


Рис. 4.24. Расстояния между атомами углерода метильных групп соседних молекул вдоль и поперек наиболее крупного канала в случае L-треонина, L-аллотреонина и смешанного кристалла (L_{0.34},L-a_{0.66})-треонина.

Для смешанного кристалла (L_{0.34},L-a_{0.66})-Thr величина относительного удлинения контактов между углеродами метильных групп составляет $\varepsilon = 0.055$ в случае поперечных, и $\varepsilon = 0.013$ в случае продольных контактов.

Относительное удлинение поперечных контактов соответствует деформации канала в плоскости ab , а относительное удлинение продольных контактов – деформации канала вдоль оси c . Такой деформацией каналов кристаллической структуры хорошо объясняется

существенно большая чувствительность параметров a и b в сравнении с параметром c к изменению состава кристалла (см. данные порошковой рентгенографии – рис. 4.3, раздел 4.1.1).

Подведем основные итоги сравнительного анализа кристаллического строения L-треонина, L-аллотреонина и их смешанных кристаллов. Кристаллы изоморфного ряда L-Thr—L-aThr характеризуются одинаковым каркасным мотивом кристаллической структуры, задаваемым водородными связями. Наиболее чувствительными к изменению состава кристалла оказались контакты между метильными группами, а не длины водородных связей, как это можно было ожидать. Смешанные кристаллы отличаются от кристаллов диастереомеров характером взаимного расположения метильных групп в наиболее крупных каналах кристаллической структуры. Между метильными группами идентичных (L-aThr—L-aThr и L-Thr—L-Thr) и неидентичных соседних молекул (L-aThr—L-Thr) выявляются разные по длине контакты. Реальный смешанный кристалл является неоднородным: в каналах его кристаллической структуры могут реализовываться контакты, как между идентичными молекулами, так и контакты между неидентичными молекулами. Неоднородное распределение изоморфных компонентов в объеме кристалла на макроуровне наблюдалась нами в смешанных кристаллах неорганических веществ (Гликин и др., 2010).

4.5.3. Композиционные деформации кристаллической структуры в изоморфном ряду L-треонин—L-аллотреонин

Деформации структуры молекулярного кристалла, обусловленные вхождением в нее примесных молекул, будем называть композиционными деформациями (Котельникова, Филатов, 2002). Такие деформации нашли отражение в характере изменения параметров ромбической ячейки кристаллической структуры при изменении состава твердого раствора.

Показанная ранее в разделе 4.1.1 (см. рис. 4.3), зависимость параметров ромбической ячейки от состава кристалла указывает на существование в системе L-Thr—L-aThr непрерывных твердых растворов. Здесь приводится интерпретация этих данных с учетом полученных представлений об особенностях кристаллического строения твердых растворов (L,L-a)-Thr (см. раздел 4.5.2).

В случае твердых растворов должно выполняться правило аддитивности параметров элементарной ячейки (правило Вегарда), которое с учетом параболической поправки на неидеальность твердых растворов имеет вид (Урусов, 1987):

$$a = x_1 a_1 + x_2 a_2 + x_1 x_2 \delta \quad (4.2),$$

где x_1 и x_2 – доли изоморфных компонентов в составе кристалла ($x_1 + x_2 = 1$), a – любой из параметров ячейки, a_1 и a_2 – параметры ячейки чистых компонентов, δ – некоторый параметр

«неидеальности», который может иметь знак плюс, или знак минус (положительные и отрицательные отклонения соответственно).

Зависимость параметров элементарной ячейки от состава (см. рис. 4.3) была аппроксимирована с использованием параболической формы уравнения 4.2. Это позволило определить значение «параметра неидеальности» δ . Наибольшие отклонения от «идеальности» демонстрируют параметры a и b ; для параметра a значение $\delta = 0.18$ (отрицательное отклонение), а для параметра b значение $\delta = 0.49$ (положительное отклонение). Существенно меньшее значение $\delta = 0.05$ (положительное отклонение) характеризует изменение параметра c .

Приведенные для разных параметров величины δ указывают на то, что наибольшие деформации при вхождении примеси кристаллическая структура испытывает в плоскости ab . В согласии с этим находится тот факт, что на дифрактограммах образцов с составами, близкими к эквимолярному соотношению диастереомеров, наблюдается слияние пар пиков (см. рис. 4.2) с индексами Миллера $h00-hk0$ и $hk0-0k0$ (ромбическая группа $P2_12_12_1$). Подобные закономерности изменения параметров элементарной ячейки наблюдаются у нормальных парафинов (Котельникова, Филатов, 2002). Авторы объясняют их полиморфным переходом II рода из ромбической низкотемпературной ротационно-кристаллической фазы $Or_{rot.1}$ в гексагональную высокотемпературную ротационно-кристаллическую фазу $H_{rot.2}$. Фазовому переходу $Or_{rot.1} \rightarrow H_{rot.2}$ соответствует достижение соотношения между параметрами: $a_{Or}/\sqrt{3} = b_{Or} = a_H$.

Характерная особенность твердых растворов (L,L-a)-Thr заключается в том, что по обе стороны от эквимолярного состава, в интервале 37–80 % L-Thr, величина соотношения

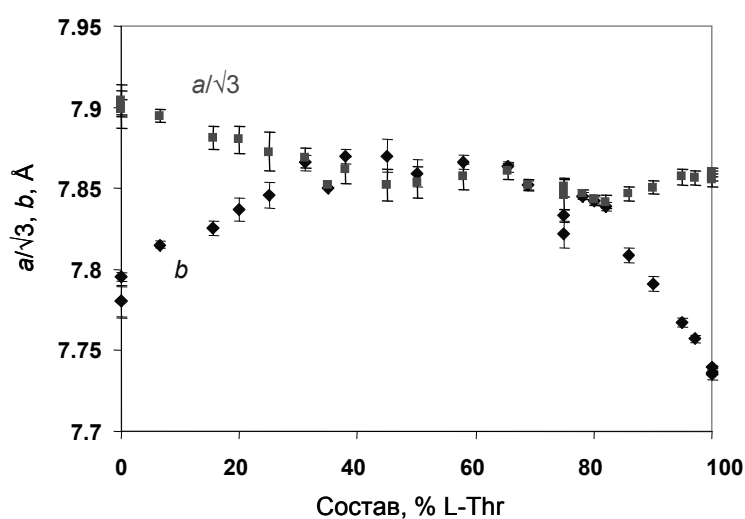


Рис. 4.25. Зависимость параметров $a/\sqrt{3}$ (прямоугольники) и b (кружки) ромбической ячейки от состава образца (% L-Thr).

параметров a и b их ромбической ячейки приблизительно равна $a/b \approx 1.732 \approx \sqrt{3}$. Это означает, что между ромбическими (Or) параметрами a и b у этих твердых растворов формально выполняется гексагональное (H) соотношение между параметрами в плоскости ab : $a_{Or}/\sqrt{3} \approx b_{Or} \approx a_H$.

В интервалах составов 0–37 % и 80–100 % L-Thr наблюдается весьма существенное изменение параметров $a/\sqrt{3}$ и b (рис. 4.25) и

величины их соотношения a/b (рис. 4.26) в зависимости от состава твердого раствора (% L-Thr). Еще раз подчеркнем, что в интервале составов 37–80 % L-Thr значения параметров $a/\sqrt{3}$ и b близки друг другу (рис. 4.25):

соответственно и величины отношений этих параметров мало меняются и близки величине $a/b \approx 1.732 \approx \sqrt{3}$.

Для индирования рентгенограммы образцов смешанных кристаллов (L,L-a)-Thr в гексагональной сингонии выбрана пространственная группа $P6_322$. Выбор пространственной группы был сделан на том основании, что кристаллическая структура L-треонина и L-аллотреонина не содержит плоскостей симметрии.

Поскольку полученные результаты позволяют предположить, что в данной области составов 37–80 % L-Thr как будто бы может формироваться гексагональная фаза, нами была предпринята попытка проиндировать рентгенограммы таких составов в гексагональной ячейке.

В гексагональной сингонии индировался образец смешанного кристалла состава 65 % L-Thr, величина соотношения a/b у этого образца приблизительно составляет 1.731. На рисунке 4.27а приведена рентгенограмма этого образца проиндированная в ромбической группе $P2_12_12_1$.

На рисунке 4.27б показаны рассчитанные для этого же кристалла положения пиков hkl в случае гексагональной ячейки с параметрами $a_H = b_{Or}$ и $c_H = c_{Or}$. Как видно из рассмотрения этого рисунка, значительная часть (примерно половина) пиков на рентгенограмме не может быть проиндирована в гексагональной ячейке с параметрами $a_H = b_{Or}$.

Еще один вариант гексагональной ячейки можно быть представлен в виде удвоенной ромбической ячейки. На рисунке 4.27в показаны рассчитанные положения пиков hkl для гексагональной ячейки с параметрами $a_H = 2b_{Or}$ и $c_H = c_{Or}$. Формально экспериментальная рентгенограмма смешанного кристалла состава 65 % L-Thr может быть успешно проиндирована в такой «удвоенной» гексагональной ячейке с параметрами $a_H = 2b_{Or}$. В

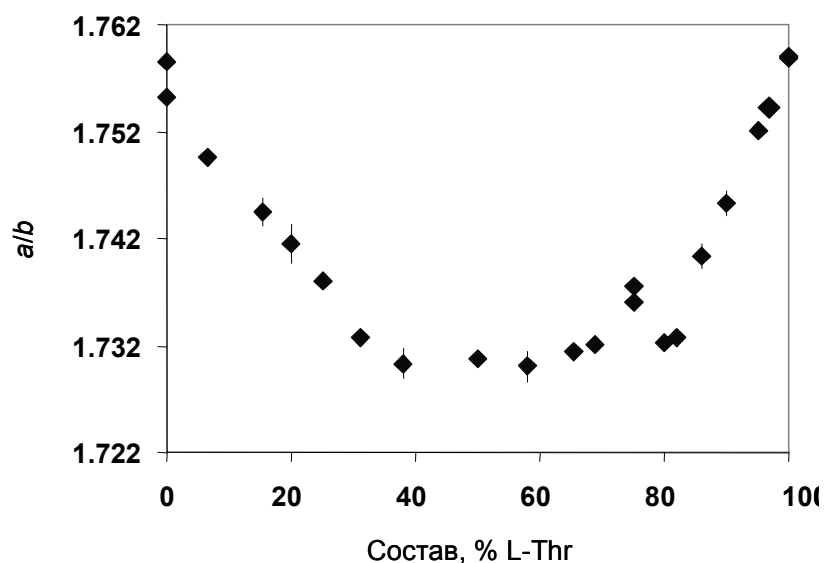


Рис. 4.26. Зависимость величины отношения параметров a/b ромбической ячейки от состава образца (% L-Thr).

таблице 4.5 приведены параметры ромбической и гексагональной ячейки образца состава 65 % L-Thr. Рассчитанные параметры гексагональной ячейки имеют погрешности сопоставимые с погрешностями параметров ромбической ячейки (таблица 4.5).

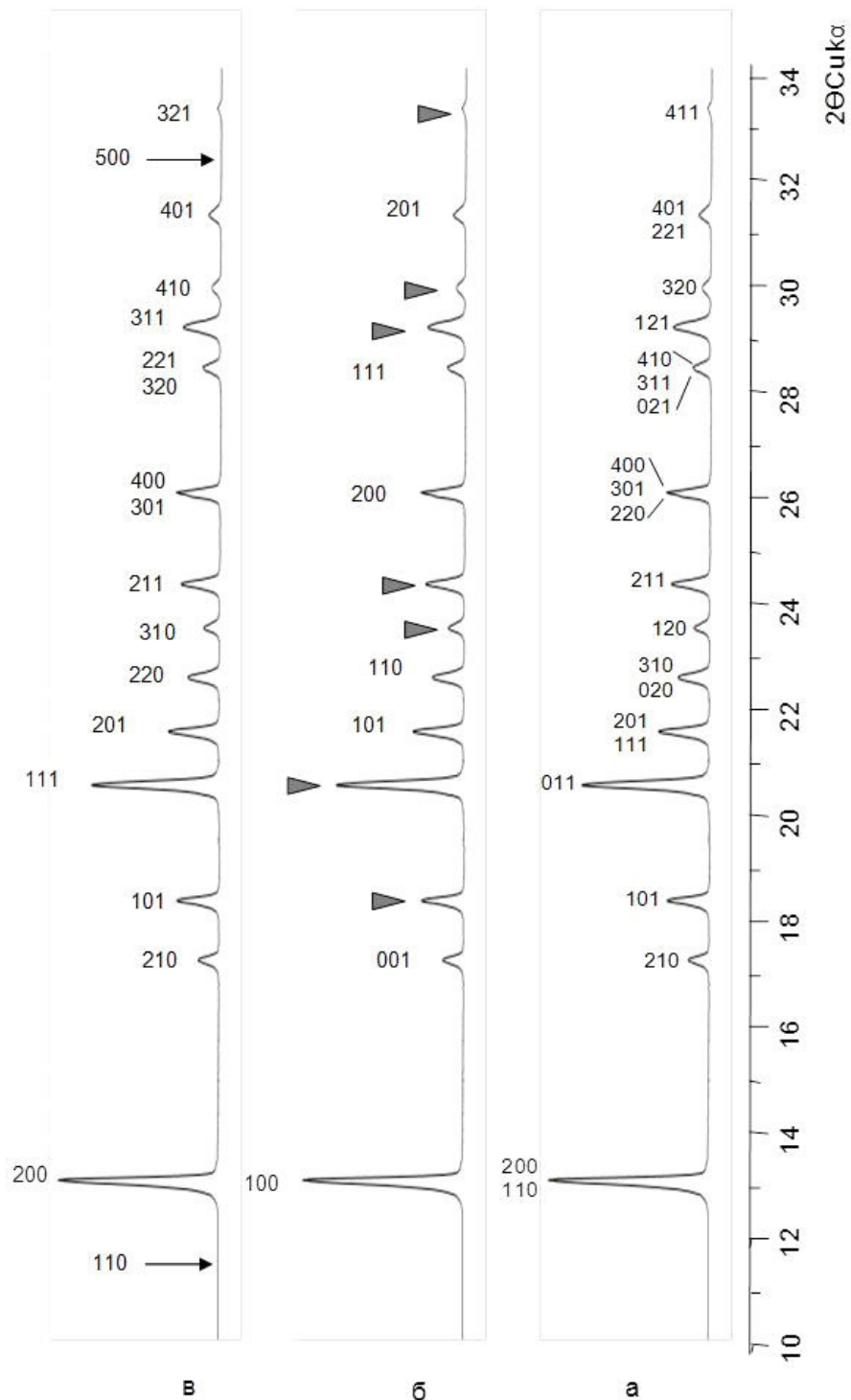


Рис. 4.27. Рентгенограмма образца смешанного кристалла состава 65 % L-Thr, проиндексированная в ромбической группе $P2_12_12_1$ (а), гексагональной группе $P6_322$ (б) и гексагональной группе $P6_322$ с удвоенным параметром b (в). Сплошными треугольниками отмечены неиндексируемые пики, стрелками указаны участки рентгенограмм, на которых отсутствуют теоретически возможные пики.

Параметры ромбической и гексагональной ячейки образца смешанного кристалла 65 % L-треонина

Сингония	$a, \text{Å}$	$b, \text{Å}$	$c, \text{Å}$	$\gamma, \text{град}$	$V, \text{Å}^3$
Ромбическая	13.615(5)	7.863(3)	5.148(2)	90	551.1(2)
Гексагональная	15.721(5)	15.721(5)	5.148(2)	120	1101.9(6)

Однако, обращает на себя внимание тот факт, что на рентгенограмме, рассчитанной в такой ячейке отсутствуют некоторые «разрешенные» пики, присутствие которых представляется обязательным. Например, на рентгенограмме (рис. 4.27в) присутствует весьма интенсивный пик с индексом 220, а соответствующий ему и ожидаемый в малоугловой области пик с индексом 110 отсутствует.

Из анализа экспериментальных данных следует, что ромбическая ячейка твердых растворов в интервале составов 37–80 % L-Thr может быть формально рассчитана в гексагональной сингонии. В таком случае, систему L-Thr—L-aThr можно было бы рассматривать как систему с твердыми растворами между индивидуальными диастереомерами и гипотетической гексагональной фазой эквимольного состава (двойного соединения).

Однако, мы склоняемся к тому, что двойное соединение в этой системе не образуется т.е., что она полностью относится к системам с непрерывными твердыми растворами. Во-первых, кристаллическая структура смешанного кристалла была решена в ромбической пространственной группе $P2_12_12_1$: теоретическая порошковая рентгенограмма (см. рис. 4.13), рассчитанная на основе кристаллической структуры смешанного кристалла (L_{0.34},L-a_{0.66})-треонина, идентична порошковым рентгенограммам образцов такого же состава (~34 % L-треонина и ~66 % L-аллотреонина). Во-вторых, как будет показано на основании результатов терморентгенографических исследований (см. раздел 4.7), в системе L-треонин—L-аллотреонин можно говорить лишь о стремлении ромбической ячейки к соотношению параметров. Интерпретация композиционных деформаций кристаллической структуры будет проведена совместно с интерпретацией термических деформаций в разделе 4.8.

4.6. Конфигурация молекул стереоизомеров треонина как фактор, определяющий их смесимость в твердой фазе

На примере треонина рассмотрим, как влияет конфигурация оптических изомеров на их смесимость в твердой фазе. Как уже говорилось (раздел 4.5.2), конфигурация молекулы треонина отличается от конфигурации молекулы аллотреонина лишь расположением метильной и аминной групп относительно оси цепочки атомов C1-C2-C3-O3 – по разные стороны от нее (треонин) и по одну сторону (аллотреонин) (см. рис. 4.16, раздел 4.5.2).

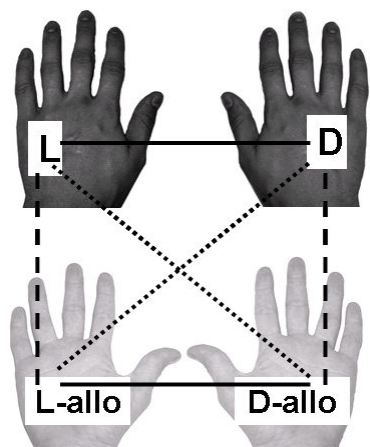


Рис. 4.28. Иллюстрация четырех конфигураций молекул треонина с помощью темных ладоней с тыльной стороны (L- и D-энантиомеры) и светлых ладоней с лицевой стороны (L-алло- и D-алло-энантиомеры). Пояснения см. в тексте.

Для наглядности стереоизомеры треонина обозначены на рисунке 4.28 в виде ладоней рук. Молекулы L- и D-энантиомеров изображены в виде темных ладоней с тыльной стороны, а молекулы L-алло- и D-алло-энантиомеров – в виде светлых ладоней с лицевой стороны. При этом (1) направление большого пальца ладони указывает на направление вращения плоскости поляризованного света и (2) направление пальцев задает направление водородных связей от донора (основание пальца) к акцептору (окончание пальца).

Можно видеть (рис. 4.28), что большие пальцы левых ладоней, отвечающих L- и L-алло-диастереомерам, смотрят в одну и ту же сторону и, соответственно, характеризуются одинаковым знаком оптической активности. Большие пальцы правых ладоней, отвечающих D- и D-алло-диастереомерам, так же смотрят в одну и ту же сторону, но в другую и, соответственно, характеризуются одинаковым, но другим знаком оптической активности. Направление водородной связи, задаваемой большим пальцем, зависит от оптической активности молекулы.

Для анализа упаковки молекул в кристаллической структуре снова воспользуемся ладонями – представим упаковку молекул в виде «упаковки ладоней» (рис. 4.29). С их помощью удобно проследить, как меняется упаковка молекул в кристаллической структуре L-треонина (а) при вхождении в нее примесных молекул D-треонина (б), молекул D-аллотреонина (в) и молекул L-аллотреонина (г).

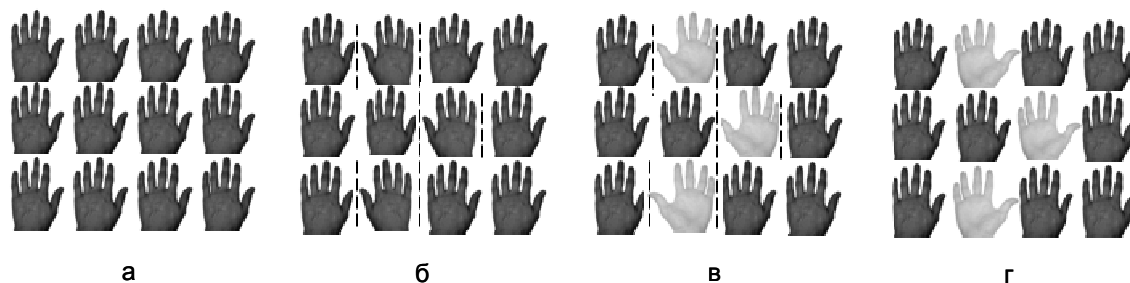


Рис. 4.29 . Иллюстрация с помощью ладоней упаковки молекул одинаковой конфигурации в кристаллической структуре L-треонина (а) и упаковки молекул разной конфигурации (матрицы и примеси) в кристаллической структуре L-треонина и D-треонина (б), L-треонина и D-аллотреонина (в) и L-треонина и L-аллотреонина (г). Пояснения см. в тексте.

При этом будем иметь в виду, что максимальное количество водородных связей возможно в том случае, когда все пальцы смотрят в одну сторону. Это и другие приведенные выше допущения позволяют считать (независимо от цвета и стороны ладоней), что совместная упаковка молекул матрицы и молекул примеси будет возможной, если большие пальцы ладоней «смотрят» в одну сторону, и затрудненной и даже невозможной, если большие пальцы «смотрят» в разные стороны.

Рассмотрим совместную упаковку молекул L-треонина (матрицы) и молекул D-треонина (примеси) в гипотетической кристаллической структуре (рис. 4.29б). Можно видеть, что вхождение молекул D-треонина в кристаллическую структуру L-треонина приводит к существенному нарушению упаковки молекул в кристалле. Участки существенного нарушения показаны на рисунке 4.29 штриховой линией. Нарушение обусловлено тем, что группа-донор или группа-акцептор водорода молекулы одной хиральности (оптической активности одного знака) соседствует с группой-донором или группой-акцептором молекулы другой хиральности (оптической активности другого знака). В результате «несовпадения» доноров и акцепторов соседних молекул часть водородных связей в кристаллической структуре гипотетического твердого раствора не образуется. Этим можно объяснить тот факт, что энантиомеры треонина не смешиваются в твердой фазе. Система L-треонин—D-треонин (Sapondjiev et al., 2004) и, соответственно, система L-аллотреонин—D-аллотреонин относятся к системам эвтектического типа. Эти системы попарно объединены на рисунке 4.28 сплошными (горизонтальными) линиями.

Теперь рассмотрим совместную упаковку молекул L-треонина (матрицы) и молекул D-аллотреонина (примеси) в гипотетической кристаллической структуре (рис. 4.29в). И в этом случае вхождение молекул D-аллотреонина в кристаллическую структуру L-треонина приводит к изменению направления водородных связей и, как следствие, к существенному нарушению упаковки молекул в кристалле (соответствующие участки показаны на рис. 4.29в штриховой линией). Следовательно, система L-треонин—D-аллотреонин (см. раздел 4.2) и, соответственно, система D-треонин—L-аллотреонин так же относятся к системам эвтектического типа. Эти системы попарно объединены на рисунке 4.28 пунктирными (диагональными) линиями.

Рассмотрение энантиомерных и диастереомерных систем, схематично показанных на рисунках 4.29б и 4.29в, позволяет сделать важный вывод: молекулы энантиомеров и молекулы диастереомеров треонина, характеризующиеся *разными* знаками оптической активности, *не образуют* твердые растворы.

Наконец, рассмотрим третий случай – совместную упаковку молекул L-треонина (матрицы) и L-аллотреонина (примеси) в кристаллической структуре твердого раствора (рис 4.29г). Можно видеть, что упаковка молекул в этом кристалле аналогична упаковке молекул в

кристалле индивидуального диастереомера (рис. 4.29а), т. е. вхождение молекул L-аллотреонина в кристаллическую структуру L-треонина не приводит к изменению направления водородных связей и, следовательно, к их существенному нарушению. Система L-треонин—L-аллотреонин (см. раздел 4.1) и, соответственно, система D-треонин—D-аллотреонин относятся к системам с непрерывными твердыми растворами. Эти системы попарно объединены на рисунке 4.28 штриховыми (вертикальными) линиями.

Рассмотрение другой диастереомерной системы, схематично показанной на рисунке 4.29г, позволяет сделать еще один важный вывод: молекулы диастереомеров треонина, характеризующиеся *одинаковыми* знаками оптической активности, *образуют* твердые растворы.

Таким образом, ключевую роль в образовании твердых растворов с участием хиральных молекул играет «сохранность» (отсутствие существенных нарушений – «разрывов») водородных связей в кристаллической структуре. Сохранность водородных связей у сосуществующих молекул разной конфигурации возможна в том случае, когда конфигурации таких молекул характеризуются одинаковым знаком оптической активности.

4.7. Поведение при нагревании L-треонина, L-аллотреонина и их твердых растворов

Изучено поведение при нагревании образцов L-треонина (L-Thr), L-аллотреонина (L-aThr) и образцов смешанных кристаллов состава 34 и 90 % L-треонина с использованием терморентгенографии.

4.7.1. Рентгенограммы, полученные при разных температурах

Рентгенограммы образцов диастереомеров L-треонина и L-аллотреонина и рентгенограммы образцов их смешанных кристаллов состава 34 и 90 % L-Thr подобны друг другу. Они характеризуются одинаковым набором пиков со сходными интенсивностями.

Рентгенограммы образцов всех изученных составов проиндексированы в ромбической пространственной группе $P2_12_12_1$ при всех температурах исследования.

В качестве примера на рисунке 4.30 показаны рентгенограммы L-треонина, полученные при комнатной температуре и в интервале температур 80–200 °С (шаг по температуре 5–10 °С). Можно видеть, что во всем исследованном интервале температур рентгенограммы конфигурационно подобны друг другу, т. е. характеризуются одинаковым набором пиков с близкими положениями 2Θ и со сходными относительными интенсивностями. Как и следовало ожидать, по мере увеличения температуры пики смещаются в область малых углов 2Θ . Никаких принципиальных изменений (резких, со скачком) на рентгенограммах, полученных при разных температурах исследования, не наблюдалось. Это свидетельствует о том, что кристалл при нагревании испытывает только термические деформации (тепловое расширение).

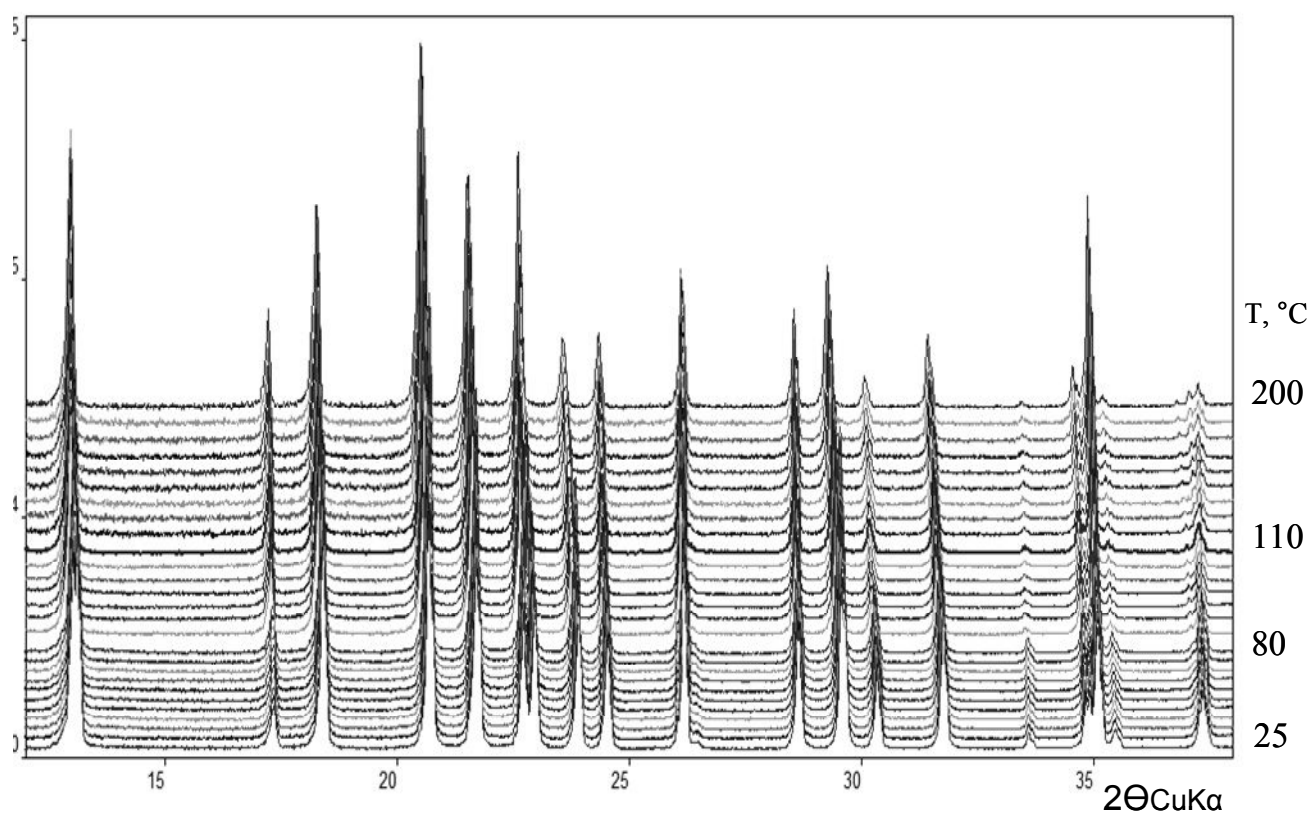


Рис. 4.30. Рентгенограммы L-треонина, полученные при разных температурах.

Тем не менее, при внимательном рассмотрении можно увидеть различия между рентгенограммами, полученными при разных температурах. Они проявляются в двух областях углов дифракции (рис. 4.31). В случае L-треонина (рис. 4.31а) по мере повышения температуры наблюдается постепенное сближение пиков 200 и 110 (в области углов $2\Theta_{CuK\alpha} = 12\text{--}14$ град) и пиков 310 и 020 (в области углов $2\Theta_{CuK\alpha} = 22\text{--}24$ град). При достижении температуры 200 °С пики в каждой из пар практически полностью сливаются.

Сходные закономерности наблюдались при нагревании L-аллотреонина (рис. 4.31б) и смешанных кристаллов (L_{0.34},L-a_{0.66})-Thr (рис. 4.31в) и (L_{0.90},L-a_{0.10})-Thr (рис. 4.31г) с тем отличием, что в случае L-аллотреонина при 200 °С (конечной температуре исследования) полное слияние пиков в указанных парах не достигается, а в случае промежуточных составов 34 и 90 % L-Thr слияние этих пиков достигается при весьма низких температурах – примерно при 25 и 70 °С соответственно.

Важно подчеркнуть, что при дальнейшем нагревании образцов промежуточных составов возможен «обратный эффект» – расщепление «слившихся» пиков, что проявляется в нарастании асимметрии их профиля по мере увеличения температуры (см., например, рис. 4.31в).

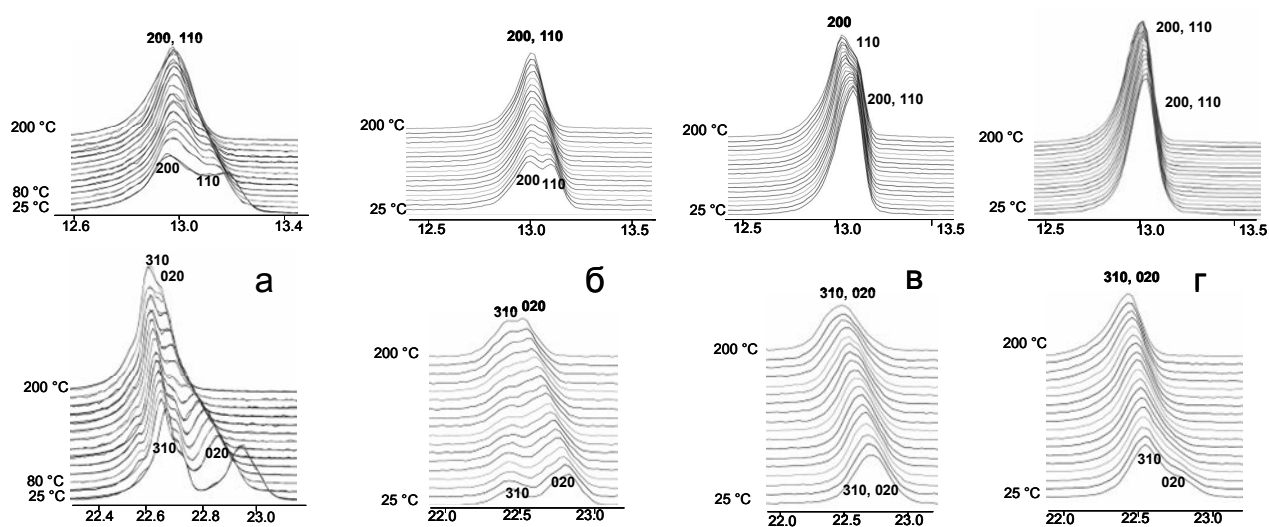


Рис. 4.31. Профили пар пиков 200—110 (сверху) и 310—020 (снизу) на рентгенограммах L-треонина (а), L-аллотреонина (б) и их смешанных кристаллов 34 (в) и 90 (г) % L-Thr.

4.7.2. Зависимость параметров ромбической ячейки от температуры

Зависимость от температуры параметров ромбической ячейки L-треонина, L-аллотреонина и смешанных кристаллов состава 34 % L-Thr и 90 % L-Thr показана на рисунках 4.32, 4.33, 4.34 и 4.35 соответственно.

Индивидуальные диастереомеры. L-треонин и L-аллотреонин обнаружили практически одинаковое поведение при нагревании как в отношении характера, так и в отношении величин изменения параметров (a , b , c) и объема V их ромбических ячеек.

L-треонин (рис. 4.32): параметр a незначительно уменьшается ($\Delta a \approx 0.02 \text{ \AA}$), а параметры b и c заметно увеличиваются ($\Delta b \approx 0.10 \text{ \AA}$ и $\Delta c \approx 0.04 \text{ \AA}$).

L-аллотреонин (рис. 4.33): параметр a также незначительно уменьшается ($\Delta a \approx 0.01 \text{ \AA}$), а параметры b и c также заметно увеличиваются ($\Delta b \approx 0.07 \text{ \AA}$ и $\Delta c \approx 0.04 \text{ \AA}$).

Увеличение объема V ромбической ячейки составляет в случае L-треонина $\Delta V \approx 10.57 \text{ \AA}^3$, а в случае L-аллотреонина $\Delta V \approx 9.54 \text{ \AA}^3$.

Смешанные кристаллы. В случае смешанных кристаллов все параметры ромбической ячейки увеличиваются с повышением температуры.

Смешанный кристалл состава 34 % L-Thr (рис. 4.34) параметры a , b и c увеличиваются практически одинаково $\Delta a \approx \Delta b \approx \Delta c \approx 0.05 \text{ \AA}$

Смешанный кристалл состава 90 % L-Thr (рис. 4.35) параметры a , b и c увеличиваются на $\Delta a \approx 0.02$, $\Delta b \approx 0.06$ и $\Delta c \approx 0.05 \text{ \AA}$.

Увеличение объема V ромбической ячейки составляет в случае образца состава 34 % L-Thr $\Delta V = 11.07 \text{ \AA}^3$, а в случае образца состава 90 % L-Thr $\Delta V = 10.26 \text{ \AA}^3$.

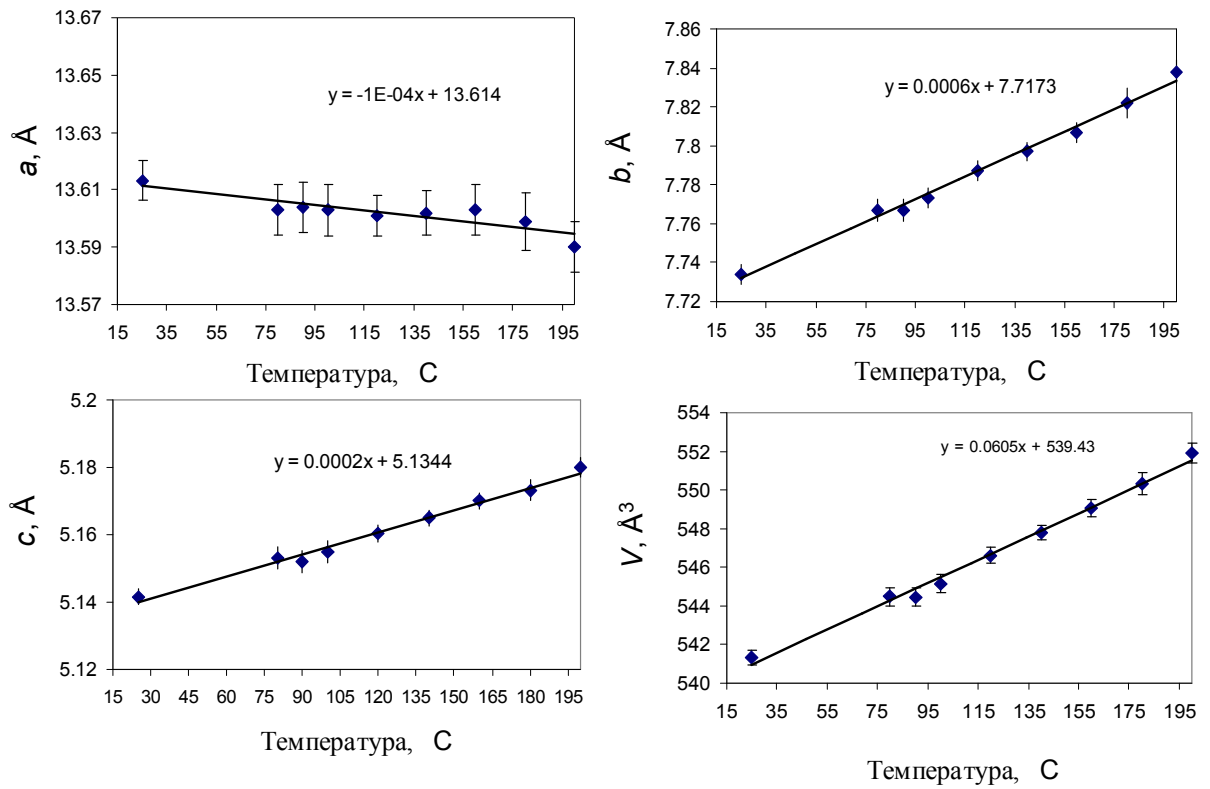


Рис. 4.32. Температурная зависимость параметров a , b , c и объема V ромбической ячейки L-треонина.

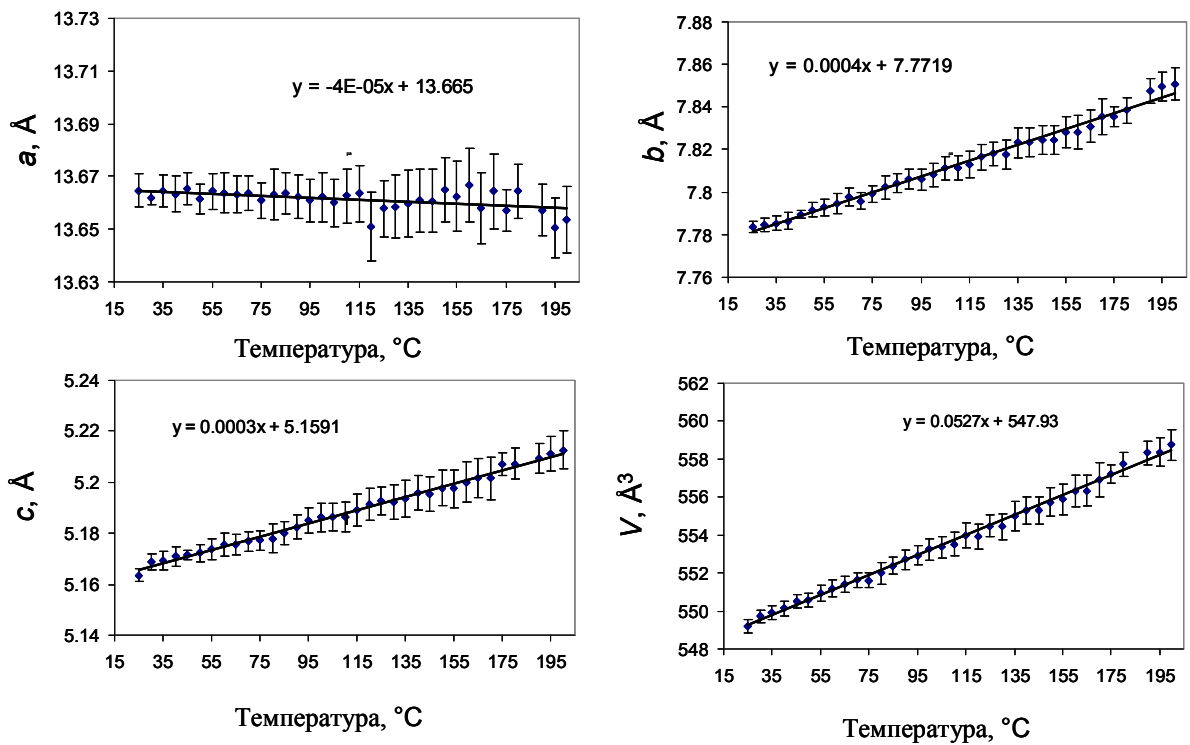


Рис. 4.33. Температурная зависимость параметров a , b , c и объема V ромбической ячейки L-аллотреонина.

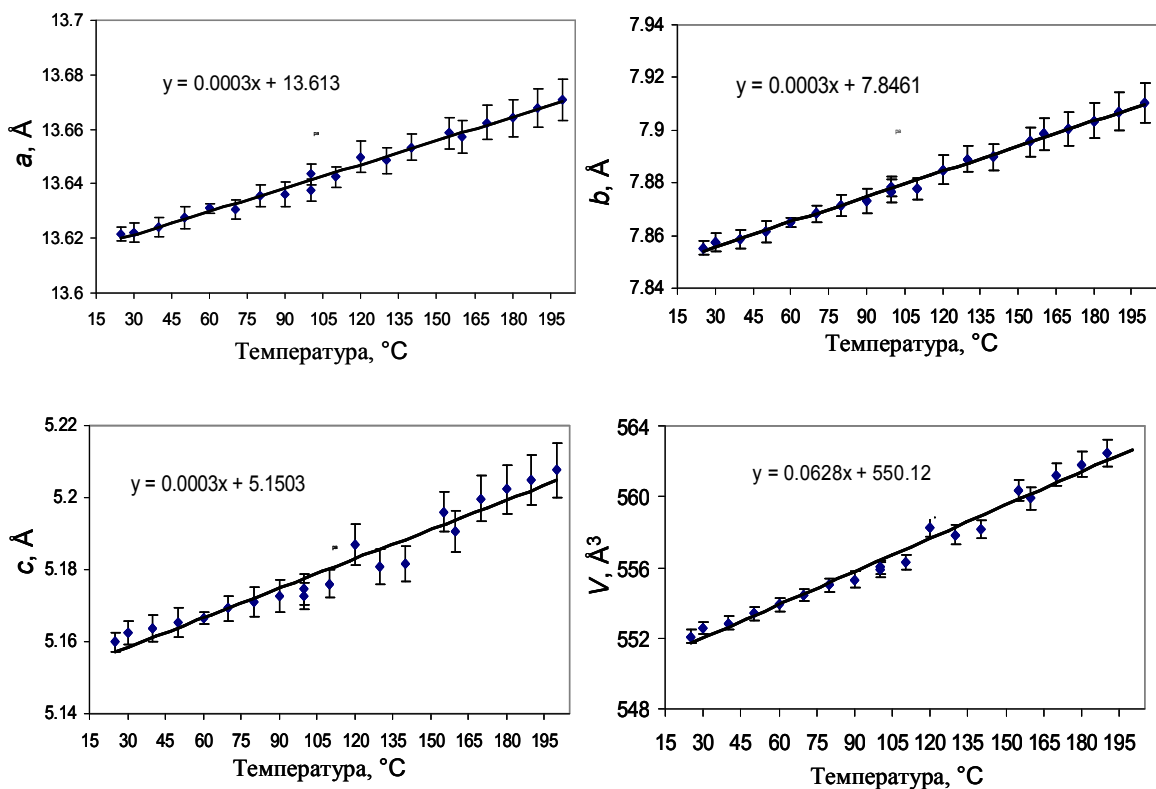


Рис. 4.34. Температурная зависимость параметров a , b , c и объема V ромбической ячейки смешанного кристалла состава 34 % L-треонина.

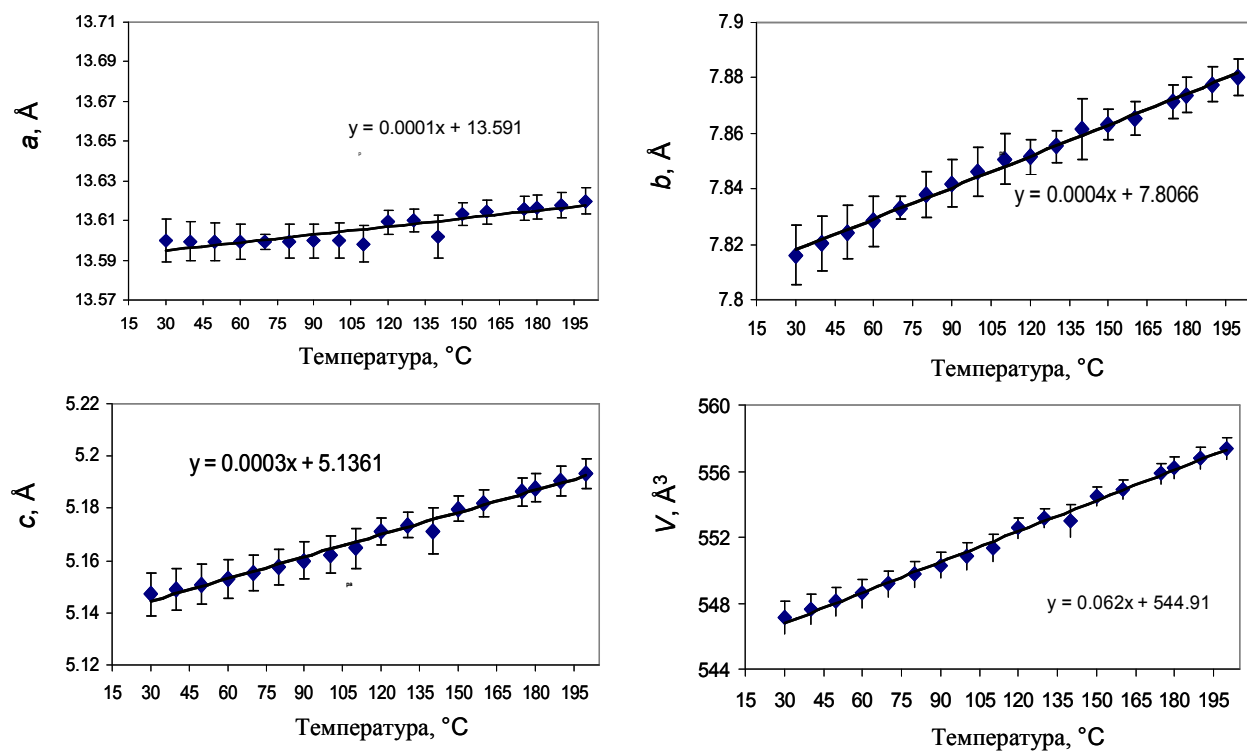


Рис. 4.35. Температурная зависимость параметров a , b , c и объема V ромбической ячейки смешанного кристалла состава 90 % L-треонина.

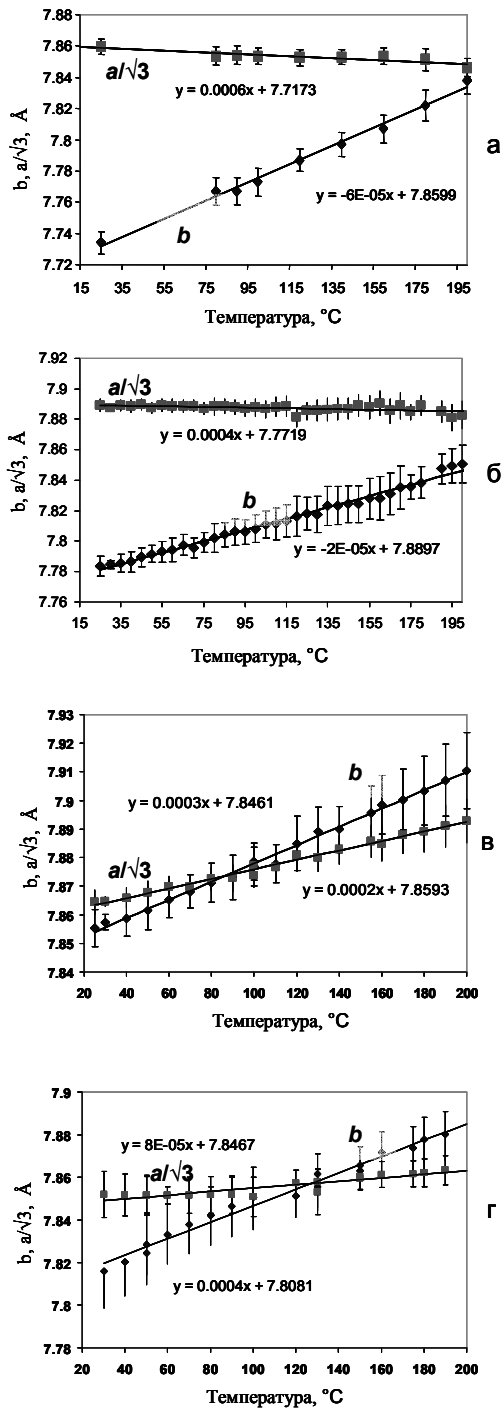


Рис. 4.36. Зависимость параметров $a/\sqrt{3}$ и b от температуры образцов L-треонина (а), L-аллотреонина (б) и смешанных кристаллов состава 34 (в) и 90 (г) % L-треонина.

Общие и отличительные черты характера температурной зависимости параметров ромбической ячейки диастереомеров и смешанных кристаллов.

Общие черты заключаются: во-первых, в линейном характере температурной зависимости всех параметров и объема V ; во-вторых, в практически одинаковом увеличении параметра c (варьирует в интервале 0.04–0.05 Å); в-третьих, в похожем и существенном увеличении объема V (варьирует в интервале 9.5–11.0 Å³).

Отличительные черты заключаются в характере изменения параметров a и b ромбической ячейки образцов диастереомеров и их смешанных кристаллов (рис. 4.36).

Для удобства параметр a ромбической (Or) ячейки представлен на этом рисунке в форме $a/\sqrt{3}$, в которой он равен параметру a в случае гексагональной (H) ячейки: $b_{Or} = a_{Or}/\sqrt{3} = a_H$.

Параметр b элементарной ячейки L-треонина при 200 °C становится равным значению $a/\sqrt{3}$ в пределах ошибки определения параметров (рис. 4.36а). В случае L-аллотреонина параметры $a/\sqrt{3}$ и b заметно сближаются по величине, однако гексагональное соотношение между ними при этой температуре не достигается (рис. 4.36б). Экстраполирование зависимостей параметров $a/\sqrt{3}$ и b привело бы к их пересечению при 320 °C. Эта температура существенно выше температуры разложения молекулы L-треонина (250 °C, Olafsson, 1970). В случае образцов промежуточного состава с разным содержанием L-Thr разный темп температурного увеличения параметров приводит к тому, что соотношение $a/\sqrt{3} = b$ достигается у них при разных температурах. У образца состава 90 %

L-Thr температурные зависимости параметров $a/\sqrt{3}$ и b пересекаются при ~ 125 °C (рис. 4.36г), а у образца 34 % L-Thr они пересекаются при ~ 90 °C (рис. 4.36в).

Итак, можно заключить, что в системе L-Thr—L-aThr отсутствуют твердофазовые (полиморфные) переходы. Об этом свидетельствуют: (1) отсутствие принципиальных изменений дифракционных картин (см. рис. 4.30); (2) линейная зависимость (без скачков и перегибов) параметров a , b , c и объема V ромбической ячейки от температуры (см. рис. 4.32–4.35); и, как следствие, (3) формальное выполнение гексагонального соотношения ромбических параметров $a/\sqrt{3} = b$ (см. рис. 4.36) только в одной точке – в точке пересечения температурных зависимостей соответствующих параметров.

4.7.3. Коэффициенты и сечения фигур теплового расширения кристаллической структуры

Коэффициенты теплового расширения. Коэффициенты теплового расширения (КТР, или α) кристаллической структуры образцов L-треонина (100 % L-Thr), L-аллотреонина (0 % L-Thr) и образцов смешанных кристаллов состава 34 и 90 % L-Thr, рассчитанные на основании параметров ромбической ячейки при разных температурах (данные терморентгенографии), представлены в таблице 4.6.

Таблица 4.6

Коэффициенты теплового расширения (α) кристаллической структуры кристаллов разного состава (% L-Thr).

Состав, % L-Thr	Коэффициенты теплового расширения, $\alpha \times 10^{-6} \text{ } ^\circ\text{C}^{-1}$			
	α_a	α_b	α_c	α_v
100	-7.4	77.7	39.0	109
90	7.4	51.2	58.4	117
34	22.0	38.2	58.2	119
0	-2.9	51.5	58.1	107

На основании данных таблицы 4.6 рассмотрим зависимость величин коэффициентов теплового расширения от состава кристалла.

Вдоль направления оси a кристаллы диастереомеров проявляют отрицательное тепловое расширение: $\alpha_a = -7.4 \times 10^{-6} \text{ } ^\circ\text{C}^{-1}$ и $\alpha_a = -2.9 \times 10^{-6} \text{ } ^\circ\text{C}^{-1}$ в случае L-треонина и L-аллотреонина соответственно. Напротив, смешанные кристаллы проявляют вдоль этого направления положительное тепловое расширение: $\alpha_a = 22.0 \times 10^{-6} \text{ } ^\circ\text{C}^{-1}$ и $\alpha_a = 7.4 \times 10^{-6} \text{ } ^\circ\text{C}^{-1}$ в случае смешанных кристаллов состава 34 и 90 % L-Thr соответственно.

Разница в значениях α_a кристалла L-треонина и смешанного кристалла состава 90 % L-Thr составляет $\Delta\alpha_a \approx 14.8 \times 10^{-6} \text{ } ^\circ\text{C}^{-1}$. Разница в значениях α_a кристалла L-аллотреонина и

смешанного кристалла состава 34 % L-Thr составляет $\Delta\alpha_a \approx 24.9 \times 10^{-6} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$. На основании этих данных, можно заключить, что α_a увеличивается по мере изменения состава кристалла от индивидуального диастереомера к эквимольному составу.

Вдоль направления оси *b* кристалл L-треонина испытывает максимальное тепловое расширение $\alpha_b = 77.7 \times 10^{-6} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$. Смешанный кристалл состава 34 % L-Thr, напротив, испытывает минимальное тепловое расширение $\alpha_b = 38.2 \times 10^{-6} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$. Значения α_b кристалла L-аллотреонина и смешанного кристалла состава 90 % L-Thr практически равны между друг другом и составляют $\alpha_b \approx 51.3 \pm 0.2 \times 10^{-6} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$. Таким образом, в зависимости значений α_b от состава кристалла не прослеживаются какие-либо закономерности.

Вдоль направления оси *c* кристалл L-аллотреонина и изученные смешанные кристаллы характеризуются практически одинаковыми значениями $\alpha_c \approx 58.3 \pm 0.2 \times 10^{-6} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$. Кристалла L-треонина характеризуется существенно меньшими значениями теплового расширения вдоль оси *c*: $\alpha_c \approx 39.0 \times 10^{-6} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$. Следовательно, в зависимости значений α_c от состава кристалла также не прослеживаются каких-либо закономерности.

Объемный коэффициент теплового расширения α_v у кристаллов всех изученных составов весьма близок $\alpha_v \approx 113 \pm 6 \times 10^{-6} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$.

Данные по тепловому расширению кристаллов некоторых аминокислот, в том числе L-треонина, приводятся в работе Р. Лимы с соавторами (Lima et al., 2013). Исследования проводились методом дилатометрии, т. е. фиксировалось изменение линейных размеров кристалла при нагревании.

Значения линейных коэффициентов теплового расширения L-треонина, приведенные в этой работе, составляют ($\times 10^{-6} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$): $\alpha_a = 30.1$, $\alpha_b = 23.8$ и $\alpha_c = 45.4$.

Эти данные кардинально расходятся с данными, полученными нами для L-треонина ($\times 10^{-6} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$): $\alpha_a = -7.4$, $\alpha_b = 23.8$ и $\alpha_c = 45.4$ (см. табл. 4.6). Примечательно, что при этом значения объемного коэффициента теплового расширения α_v хорошо согласуются друг с другом: по литературным данным в работе (Lima et al., 2013) $\alpha_v = 100 \times 10^{-6} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$, и по нашим данными $\alpha_v = 109 \times 10^{-6} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$. Различия в величинах в случае параметров (α_a , α_b , α_c) и их сходство в случае объема (α_v) может найти объяснение. Дело в том, что в терморентгеновском эксперименте нами выполнены измерения вдоль кристаллографических осей, а при исследовании методом дилатометрии тепловое расширение возможно измерялось у граней, расположенных под углом к кристаллографическим осям.

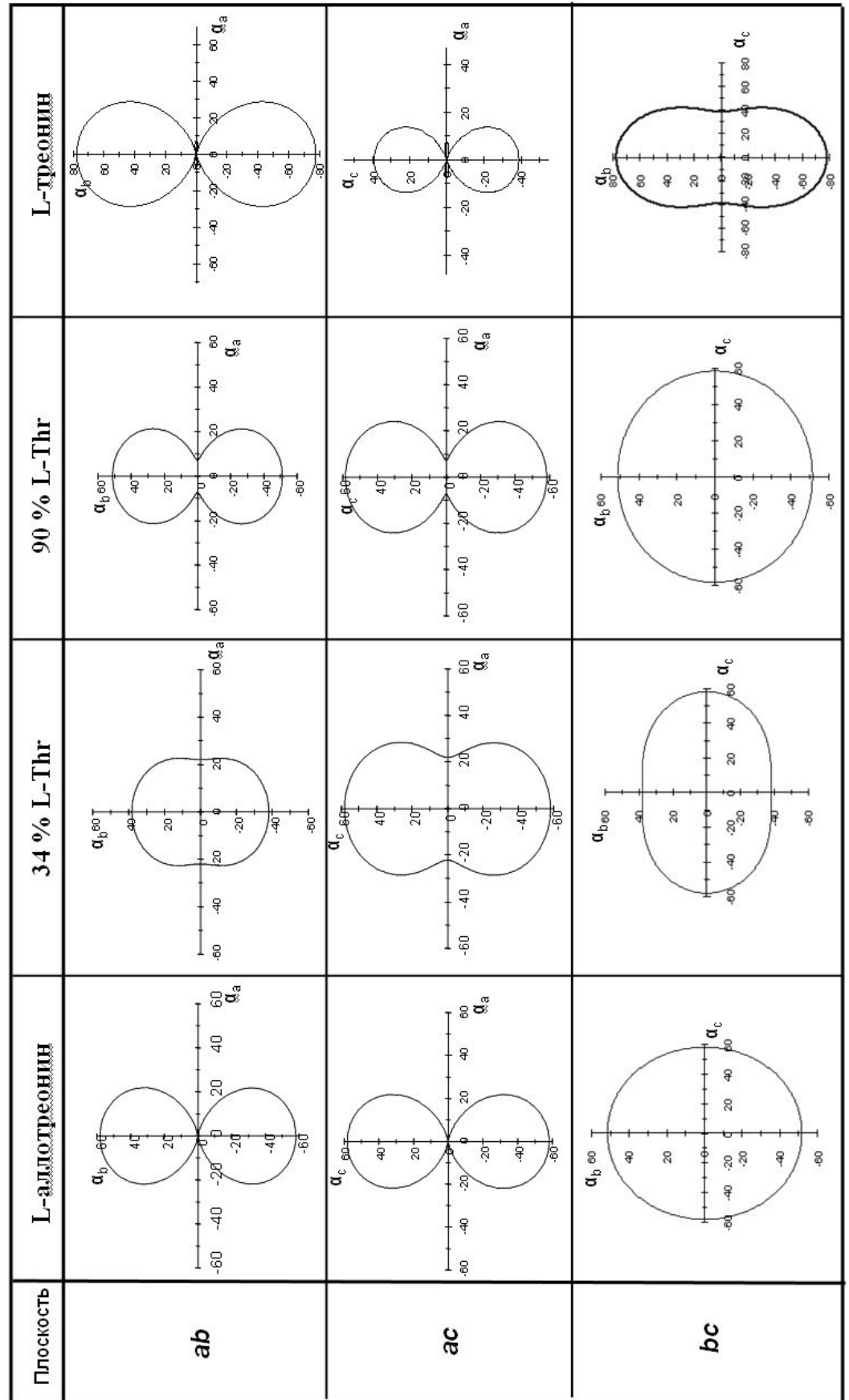


Рис. 4.37. Проекции фигур коэффициентов теплового расширения ($\alpha \times 10^{-6} \text{ } ^\circ\text{C}^{-1}$) L-аллотреонина, L-треонина и их смешанных кристаллов состава 34 и 90 % L-Thr.

Обнаруженный нами эффект отрицательного теплового расширения L-треонина вдоль оси a находит косвенное подтверждение в работе Я. Янзака с соавторами (Janczak et al., 1997). Изучая кристаллическую структуру L-треонина при комнатной температуре и температуре 15 К, авторы отметили увеличение параметра a при понижении температуры. Это находится в согласии с тем, что нами наблюдалось уменьшение параметра a при повышении температуры.

Проекции фигур коэффициентов теплового расширения. На рисунке 4.37 показаны проекции фигуры коэффициентов теплового расширения кристаллической структуры на плоскости ab , ac и bc для L-аллотреонина, L-треонина и смешанных кристаллов состава 34 и 90 % L-Thr. Эти проекции являются сечениями трехосного эллипсоида. Длина полуосей этого эллипсоида соответствуют значениям линейных коэффициентов теплового расширения кристаллической структуры, представленных в таблице 4.6.

Анизотропия теплового расширения кристаллической структуры в заданной плоскости находит отражение в форме соответствующего сечения фигуры коэффициентов теплового расширения.

В плоскостях ab и ac сечения фигур коэффициентов теплового расширения вытянуты вдоль осей b и c и сильно отличаются по форме от эллипса. Это определяется отрицательными значениями α_a в случае кристаллов диастереомеров, небольшими положительными значениями α_a в случае изученных смешанных кристаллов и весьма существенными положительными значениями α_b и α_c в случае всех четырех изученных кристаллов.

В плоскости bc сечения фигур коэффициентов теплового расширения близки по форме к эллипсу. В случае кристалла L-аллотреонина и смешанного кристалла состава 90 % L-Thr эллипсоиды практически изометричные, а в случае кристалла L-треонина и смешанного кристалла состава 34 % L-Thr эллипсоиды вытянуты вдоль оси b и вдоль оси c соответственно.

Анизотропия теплового расширения в плоскостях ab , ac и bc . Количественно анизотропия расширения в заданной плоскости определяется разницей в соответствующих линейных коэффициентах теплового расширения. Например, в плоскости ab анизотропия теплового расширения $\Delta\alpha_{ab}$ соответствует (по абсолютной величине) разнице в значениях коэффициентов теплового расширения α_a и α_b . В таблице 4.7 приведены значения анизотропии теплового расширения в плоскостях ab , ac и bc для кристаллов L-треонина, L-аллотреонина и смешанных кристаллов состава 34 и 90 % L-Thr.

Таблица 4.7

Анизотропия теплового расширения $\Delta\alpha$ кристаллической структуры образцов разного состава (% L-Thr) в плоскостях ab , ca и bc

Состав, % L-Thr	Анизотропия теплового расширения в плоскости , $\Delta\alpha \times 10^{-6} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$		
	$\Delta\alpha_{ab}$	$\Delta\alpha_{ac}$	$\Delta\alpha_{bc}$
100	85.1	46.4	38.7
90	43.8	51	7.2
34	16.2	36.2	20
0	54.4	61.2	6.6

На основании анализа сечений фигур коэффициентов теплового расширения (см. рис. 4.37) и данных по анизотропии теплового расширения (табл. 4.7) можно получить представление о том, как зависит анизотропия теплового расширения в плоскостях ab , ac и bc от состава кристалла.

В плоскости ab наибольшие значения анизотропии установлены у кристаллов диастереомеров: $\Delta\alpha_{ab} = 85.1 \times 10^{-6} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$ и $\Delta\alpha_{ab} = 54.4 \times 10^{-6} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$ в случае L-треонина и L-аллотреонина соответственно. Значения анизотропии в этой плоскости у смешанных кристаллов меньше, чем у кристаллов диастереомеров. При этом наименьшим значением $\Delta\alpha_{ab} = 16.2 \times 10^{-6} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$ характеризуется смешанный кристалл состава 34 % L-Thr.

Разница в значениях $\Delta\alpha_{ab}$ кристалла L-треонина и смешанного кристалла состава 90 % L-Thr составляет $41.3 \times 10^{-6} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$. Разница значений $\Delta\alpha_{ab}$ кристалла L-аллотреонина и смешанного кристалла состава 34 % L-Thr составляет $38.2 \times 10^{-6} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$. На основании этих данных, можно заключить, что анизотропия теплового расширения в плоскости ab уменьшается по мере изменения состава кристалла от индивидуального диастереомера к эквимольному составу.

В плоскости ac максимальными значениями $\Delta\alpha_{ac} = 61.2 \times 10^{-6} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$ характеризуется кристалл L-аллотреонина, а минимальными $\Delta\alpha_{ac} = 36.2 \times 10^{-6} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$ характеризуется смешанный кристалл состава 34 % L-Thr. Промежуточными значениями обладают смешанный кристалл состава 90 % L-Thr $\Delta\alpha_{ac} = 51 \times 10^{-6} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$ и кристалл L-треонина $\Delta\alpha_{ac} = 46.4 \times 10^{-6} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$. Отсюда следует, что в зависимости анизотропии теплового расширения в плоскости ac от состава не прослеживаются каких-либо закономерностей.

В плоскости bc максимальными значениями $\Delta\alpha_{bc} = 38.7 \times 10^{-6} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$ характеризуется кристалл L-треонина, а минимальными значениями $\Delta\alpha_{bc} = 6.6 \times 10^{-6} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$ – смешанный кристалл L-аллотреонина. Промежуточные значения $\Delta\alpha_{bc}$ присущи смешанным кристаллам: $\Delta\alpha_{bc} = 7.2 \times 10^{-6} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$ и $\Delta\alpha_{bc} = 20 \times 10^{-6} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$ в случае смешанного кристалла состава 90 % L-Thr и смешанного кристалла состава 34 % L-Thr.

Суммарная анизотропия теплового расширения. В таблице 4.8 приведены значения суммарной анизотропии теплового расширения $\Sigma\Delta\alpha = \Delta\alpha_{ab} + \Delta\alpha_{ac} + \Delta\alpha_{bc}$.

Максимальными значениями $\Sigma\Delta\alpha = 170.2 \times 10^{-6} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$ характеризуется кристалл L-треонина, а минимальными значениями $\Sigma\Delta\alpha = 72 \times 10^{-6} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$ – смешанный кристалл состава 34

% L- Thr. Промежуточные значения присущи смешанному кристаллу состава 90 % L-Thr $\Sigma\Delta\alpha = 101 \times 10^{-6} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$ и кристаллу L-аллотреонина $\Sigma\Delta\alpha = 122 \times 10^{-6} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$.

Таблица 4.8
Суммарная анизотропия теплового расширения $\Sigma\Delta\alpha$ кристаллических структур кристаллов разного состава (% L-Thr)

Состав, % L-Thr	Суммарная анизотропия теплового расширения, $\Sigma\Delta\alpha$ $\times 10^{-6} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$
	$\Sigma\Delta\alpha$
100	170.2
90	101
34	72
0	122.2

Закономерности теплового расширения кристаллической структуры в изоморфном ряду L-треонин—L-аллотреонин.

Итак, главное отличие в характере теплового расширения кристаллической структуры диастереомеров и смешанных кристаллов в системе L-треонин—L-аллотреонин заключается в том, что индивидуальные диастереомеры характеризуются отрицательным тепловым

расширением вдоль оси *a*. В случае изученных смешанных кристаллов значения α_a являются положительными и увеличиваются с увеличением доли «примесного» диастереомера в составе твердого раствора: от L-аллотреонина к составу 34 % L-Thr и от L-Thr к составу 90 % L-Thr. При этом максимальными значениями α_a характеризуется кристалл, содержащий наибольшее количество примесных молекул диастереомера – смешанный кристалл состава 34 % L-Thr.

Напротив, значения анизотропии теплового расширения в плоскости *ab* и значения суммарной анизотропии теплового расширения уменьшаются с увеличением доли молекул «примесного» диастереомера в составе твердого раствора. Можно ожидать, что чем ближе по составу твердые растворы к эквимольному соотношению диастереомеров, тем меньше будет суммарная анизотропия теплового расширения образца и будет более изотропным тепловое расширение в плоскости *ab*.

В анизотропии теплового расширения в плоскостях *ac* и *bc* не прослеживается зависимости от состава кристалла в отличие от анизотропии теплового расширения в плоскости *ab*. Интересно отметить, что объемный коэффициент теплового расширения является минимальным и практически одинаковым ($108 \pm 1 \times 10^{-6} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$) в случае кристаллов диастереомеров и максимальным, и также практически одинаковым ($118 \pm 1 \times 10^{-6} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$) в случае смешанных кристаллов (см. табл. 4.6).

4.7.4. Термические деформации и особенности кристаллического строения

Известно, что при повышении температуры кристалл испытывает «собственно тепловое расширение» (Филатов, 1990, с. 158) – в кристаллической структуре происходит увеличение

межплоскостных расстояний вследствие ангармоничности тепловых колебаний атомов (Современная кристаллография, 1980). Кроме собственно теплового расширения, при повышении температуры, может происходить перестройка кристаллической структуры, связанная с изменением относительных координат атомов. «Перестройка не коррелирует с прочностью связей. Зачастую именно перестройка определяет характер анизотропных деформаций структуры и затрудняет их предсказание» (Филатов, 1990, с. 158).

Рассмотрим предполагаемый механизм термических деформаций кристаллической структуры кристаллов изоморфного ряда L-треонин—L-аллотреонин. В молекулярном кристалле термические деформации кристаллической структуры должны происходить за счет изменения длин межмолекулярных контактов. Ранее, на основании сравнительного анализа кристаллического строения кристаллов L-треонина, L-аллотреонина и их смешанных кристаллов (см. раздел 4.5.2), было показано, что (1) длина водородных связей незначительно зависит от состава кристалла: лишь длина водородной связи N1...O3 увеличивается от L-аллотреонина к L-треонину (см. рис. 4.21); (2) существенную роль в кристаллическом строении играют контакты между метильными группами, расположенными внутри канала каркаса (см. рис. 4.22 и 4.24). Надо полагать, что эти особенности кристаллического строения членов изоморфного ряда L-Thr—L-aThr должны находить отражение в характере их термических деформаций.

Изменение водородных связей. Разной длиной водородных связей может быть объяснено наибольшее значение суммарной анизотропии теплового расширения $\Sigma\Delta\alpha$ (см. табл. 4.8) L-треонина в сравнении с L-аллотреонином и изученными смешанными кристаллами (34 и 90 % L-Thr). Кристаллическая структура L-треонина характеризуется наибольшей длиной водородной связи BC4 N1...O3 в сравнении с другими изученными кристаллами (см. рис. 4.21). Увеличение длины связи соответствует уменьшению ее прочности. В свою очередь, уменьшение прочности связи приводит к более выраженному тепловому расширению кристаллической структуры.

Деформация каналов. Отрицательные коэффициенты теплового расширения α_a кристаллов индивидуальных диастереомеров могут быть связаны с тем, что повышение температуры приводит как к тепловому расширению кристаллической структуры, так и к ее локальной перестройке. Логично предположить, что локальная перестройка будет происходить в области наиболее крупных и, соответственно, наиболее «пустых» каналах кристаллической структуры треонина (см. рис. 4.15).

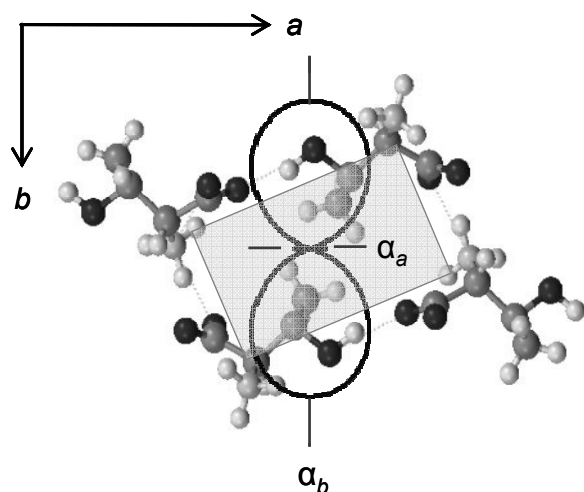


Рис. 4.38. Фигура коэффициентов теплового расширения в проекции на плоскость ab в области наиболее крупного канала кристаллической структуры L-треонина.

Рассмотрим механизм локальной перестройки на примере кристаллической структуры L-треонина. На рисунке 4.38 показана проекция фигуры коэффициентов теплового расширения в плоскости ab L-треонина, совмещенная с фрагментом его кристаллической структуры в этой же плоскости; прямоугольником выделен участок, отвечающий каналу. Из рассмотрения этого рисунка можно видеть, что при нагревании структура расширяется вдоль направления, практически совпадающего с осью b , вдоль которой располагаются метильные группы соседних верхних и нижних молекул; в перпендикулярном направлении – вдоль оси a наблюдается «сужение» кристаллической структуры. Это может быть объяснено изменением взаимного

расположения молекул диастереомера, определяющих геометрию канала (рис. 4.39). Механизм локальной перестройки кристаллической структуры может состоять в «проскальзывании» метильных групп относительно друг друга, что может приводить к сдвиговой деформации канала.

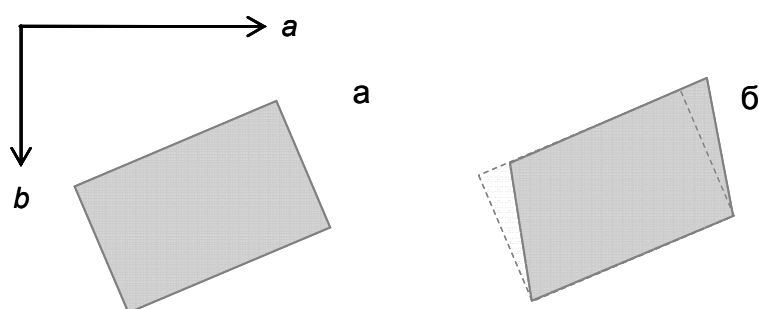


Рис. 4.39. Схематическое изображение канала кристаллической структуры L-треонина в проекции на плоскость ab до (а) и после (б) его локальной перестройки.

Положительные коэффициенты теплового расширения α_a смешанных кристаллов вдоль оси a указывают на то, что их кристаллические структуры испытывают преимущественно тепловое расширение. То есть при нагревании не происходит значительной перестройки в

области наиболее крупных каналов, и, как следствие, кристаллическая структура смешанных кристаллов характеризуется меньшей анизотропией теплового расширения в сравнении с анизотропией индивидуальных диастереомеров (см. рис. 4.37). Отсутствие заметной локальной перестройки структуры у смешанных кристаллов может быть объяснено существованием укороченных расстояний между метильными группами неидентичных соседних молекул (L-Thr—L-aThr) в их кристаллических структурах (см. раздел 4.5.2). Такие укороченные расстояния могут препятствовать проскальзыванию метильных групп относительно друг друга, в результате чего геометрия наиболее крупных каналов при повышении температуры не изменяется. Дальнейшее повышение температуры может привести к тому, что будет наблюдаться «компенсационный» эффект – самые короткие расстояния между метильными группами неидентичных молекул (L-Thr—L-aThr) будут увеличиваться, а самые длинные расстояния между метильными группами соседних идентичных молекул (L-Thr—L-Thr, L-aThr—L-aThr) будут уменьшаться. Данное предположение хорошо объясняет тот факт, что с увеличением количества примесного диастереомера в составе кристалла уменьшается степень суммарной анизотропии теплового расширения его кристаллической структуры (см. табл. 4.8).

В заключение раздела отметим, что в случае твердофазовых превращений повышение температуры, как правило, приводит к повышению симметрии кристалла (Филатов, 1990). Повышение температуры вызывает цепочку преобразований кристаллической структуры: повышение вибрационной симметрии атомов и молекул → деформация-перестройка структуры в направлении повышения ее симметрии → превращение в более симметричную высокотемпературную модификацию (Филатов, 1990; Бубнова, Филатов, 2008). Нагревание n-парафинов приводило к образованию гексагональной модификации, характеризующейся свободным вращением молекул относительно осей их цепочек (динамическая модель строения ротационных кристаллов) (Котельникова, Филатов, 2002).

В случае твердых растворов в системе L-Thr—L-aThr динамическое разупорядочение вряд ли возможно, поскольку оно неизбежно должно приводить к разрыву водородных связей между молекулами в кристаллической структуре. В кристаллической структуре твердых растворов (см. раздел 4.5) также не выявлены гексагональные элементы симметрии, которые могли бы появиться вследствие статистического беспорядка молекул. В случае статистического беспорядка молекул в кристаллической структуре твердого раствора (L,L-a)-Thr также должно было бы произойти существенное нарушение водородных связей.

4.8. Соотношение композиционных и термических деформаций кристаллической структуры в системе L-треонин—L-аллотреонин

В характере зависимости параметров ромбической ячейки кристаллической структуры от состава кристалла (композиционные деформации) и от температуры (термические деформации) можно выделить *общие* черты.

Они проявляются в том, что оба фактора – изменение состава (% L-Thr) и изменение температуры – находятся в прямой корреляции друг с другом. Одним из ярких свидетельств такой корреляции может служить одинаково направленный характер изменения параметров и объема ромбической ячейки. Сказанное, прежде всего, относится к параметрам a и b – к их стремлению достичь соотношения $a/\sqrt{3} = b$ (сравн. рис. 4.25 и 4.26, раздел 4.5.3 и рис. 4.36, раздел 4.7.2. соответственно).

Наглядно это проявляется в том, что при увеличении доли примесного диастереомера в составе образца, равно как и при увеличении температуры, на соответствующих рентгенограммах наблюдается тенденция к слиянию пиков в парах с индексами $h00$ — $hk0$ и $hk0$ — $0k0$ (см. рис. 4.2, раздел 4.1.1 и рис. 4.31, раздел 4.7.1 соответственно).

Состав и температура, которым формально отвечает гексагональная метрика ячейки ($a/\sqrt{3} = b$), могут служить своеобразными «реперами» – удобными физическими точками для сопоставления композиционных и термических деформаций кристаллической структуры. Здесь будет уместно еще раз напомнить о том, что речь идет не о гексагональной модификации (сингонии), а только о метрике ромбической ячейки, линейные размеры которой в плоскости ab формально соответствует ячейке с «гексагональным» соотношением параметров a и b ($a/\sqrt{3} = b$).

На рисунке 4.40 показаны точки (кружки), которым отвечают составы (по оси абсцисс) и температуры (по осям ординат) в случае достижения между параметрами a и b соотношения $a/\sqrt{3} \approx b$. Черные точки – экспериментальные; полученные при терморентгенографическом изучении L-Thr и двух составов 34 и 90 % L-Thr. Полая точка – результат экстраполяции терморентгеновских данных ($a/\sqrt{3}$ и b); полученная для L-аллотреонина. Линии, соединяющие все четыре точки, отвечают составам и температурам, при которых достигается соотношение $a/\sqrt{3} \approx b$. Эти линии разделяют составы и температуры, для которых это соотношение не выполняется. Области, отвечающие соотношению параметров $a/\sqrt{3} > b$ и $a/\sqrt{3} < b$, показаны вертикальной и горизонтальной штриховкой соответственно.

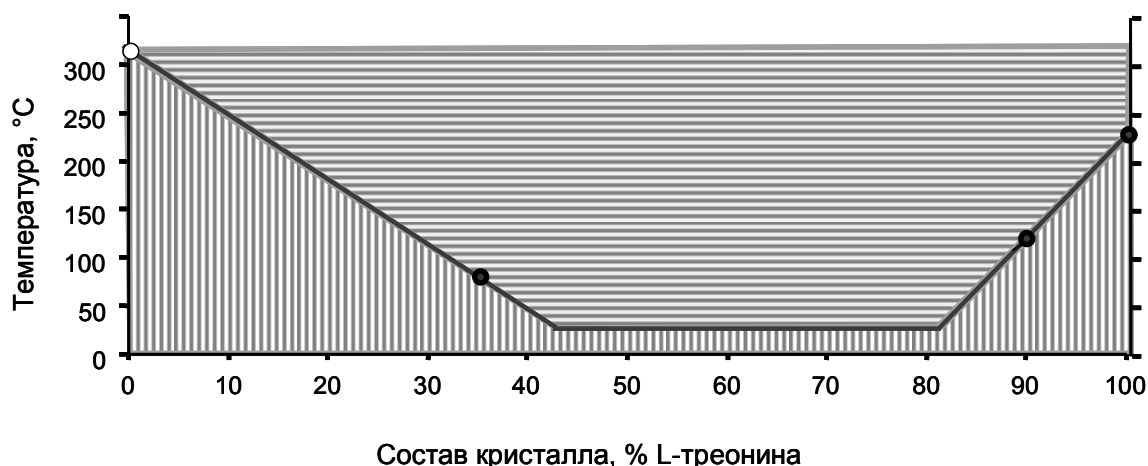


Рис. 4.40. Схема, иллюстрирующая соотношение между композиционными и термическими деформациями кристаллической структуры в системе L-аллотреонин – L-треонин. Области составов, которым отвечают соотношение между параметрами $a/\sqrt{3} > b$ и $a/\sqrt{3} < b$ показаны вертикальной и горизонтальной штриховкой соответственно. Остальные пояснения см. в тексте.

Из рассмотрения рисунка 4.40 можно видеть, что соотношение $a/\sqrt{3} \approx b$ может быть достигнуто двумя путями: (1) при постоянной температуре путём изменения состава кристалла от индивидуального диастереомера к эквимолярному составу и (2) при изменении температуры кристалла заданного состава. При этом достижение соотношения $a/\sqrt{3} \approx b$ в случае смешанных кристаллов происходит при существенно более низких температурах, чем это происходит или могло бы происходить в случае кристаллов L-треонина и L-аллотреонина соответственно.

Как было показано в разделе 4.7.4, посвященном анализу термических деформаций «стремление» параметров a и b к достижению соотношения между ними $a/\sqrt{3} = b$ обусловлено перестройкой кристаллической структуры в области наиболее крупного канала кристаллической структуры (см. рис. 4.38, раздел 4.7.4). Аналогичная перестройка, по-видимому, происходит и при композиционных деформациях кристаллической структуры. Возникает вопрос, изменением каких расстояний – длин связей или контактов, - объясняются искажения (деформации) кристаллической структуры.

В связи с этим напомним о том, что длина водородных связей типа BC1, BC2 и BC3 не зависит от состава кристалла; исключение составляет водородная связь типа BC4 (см. рис. 4.21, раздел 4.5.2). Кроме того, именно три первые названные связи участвуют в «обрамлении» самого большого канала кристаллической структуры.

Тем не менее одинаковые значения длин водородных связей BC1, BC2 и BC3 не будут противоречить локальной перестройке кристаллической структуре. В этом случае должны меняться углы соответствующих водородных связей (D-H...A). Однако, результаты

рентгеноструктурного анализа не позволяют получить однозначные результаты по измерению этих углов (см. раздел 4.5.2).

На наш взгляд основной вклад в деформации кристаллической структуры при изменении состава (композиционные деформации) или температуры (термические деформации) связан с изменением расстояний между метильными группами соседних молекул. Эти метильные группы обращены внутрь наиболее крупного канала кристаллической структуры. Согласно данным рентгеноструктурного анализа, эти расстояния наиболее чувствительны к изменению состава кристалла (см. рис. 4.22 и рис. 4.24, раздел 4.5.2).

В случае составов, близких к эквимольному составу, превалируют контакты между метильными группами неидентичных молекул L-Thr—L-aThr. Как следует из результатов рентгеноструктурного анализа смешанного кристалла состава 34 % L-Thr, в случае соседства неидентичных молекул выявляются так называемые укороченные (2.79 и 3.30 Å) и удлиненные (5.30 и 7.18 Å) расстояния между углеродами метильных групп. Локальные искажения такого типа могут быть частично скомпенсированы при тепловом расширении кристаллической структуры: укороченные расстояния могут удлиниться, а удлиненные расстояния за счет этого, напротив, сократиться. Косвенным подтверждением этому может служить тот факт, что твердые растворы состава 34 и 90 % L-Thr характеризуются наиболее изотропным тепловым расширением в сравнении с чистыми диастереомерами (см. рис. 4.37, раздел 4.7.3).

Интересно видеть, что характер зависимости величины $a/\sqrt{3} \approx b$ от состава и температуры (см. рис. 4.40) находится в хорошей корреляции с конфигурацией изотерм растворимости (см. рис. 4.9, раздел 4.3.1): образцы в интервале составов 45–80 % L-Thr характеризуются максимальными значениями растворимости.

Заключение

Обобщим основные результаты, полученные в нашей работе.

Особенности хиральных органических веществ и их место в геосфере. В природе наиболее широко распространены хиральные молекулы, содержащие полярные группы (карбокисильные, гидроксильные, аминные и др.). Это, прежде всего, молекулы карбоновых кислот, аминокислот, сахаров и терпенов – молекулы, которые синтезируются живыми организмами. Наличие полярных групп у молекул обуславливает хорошую растворимость таких веществ в воде и в других полярных растворителях. Именно поэтому хиральные молекулы легко мигрируют в геологической среде и легко трансформируются в ходе процессов диагенеза. Хиральные молекулы могут быть «защищены» от воздействия окружающей среды в том случае, если они «включены» в состав органической матрицы ископаемых остатков. Однако даже в этом случае, хиральные органические молекулы не остаются неизменными, т. к. им свойственен процесс рацемизации – процесс самопроизвольного превращения левых молекул в правые молекулы. Данный процесс может происходить вплоть до достижения эквимолярного соотношения между левыми и правыми молекулами. Соотношение энантиомеров аминокислот в органической матрице ископаемых остатков используется для датирования осадка или для оценки средней температуры его формирования (Bada, 1975; и др.).

Органическое вещество в геосфере находится, как правило, в трудно диагностируемом агрегатном состоянии, что связано со сложностью и многообразием молекулярного строения компонентов таких агрегатов. По-видимому, закономерности строения отдельной «гомогенной» по составу структурной единицы агрегата определяются теми же факторами, что и строение индивидуального молекулярного кристалла. В пределах гомогенной структурной единицы возможны разные взаимоотношения между молекулами, в том числе и изоморфные взаимоотношения.

Отсюда становится понятным, почему изучение твердых растворов хиральных органических веществ является актуальной задачей биогеохимии, а не только фармакологии, агрохимии и косметологии.

Диагностика и определение пределов твердых растворов хиральных органических веществ является достаточно сложной задачей даже при исследовании модельных систем. Дело в том, что физические и химические свойства энантиомеров и, соответственно, свойства их механических смесей одинаковы во всем диапазоне составов, а свойства диастереомеров и, соответственно, свойства их механических смесей, хоть и различаются, но недостаточно существенно для того, чтобы могла быть осуществлена их надежная диагностика. Во многом этими обстоятельствами объясняется слабая изученность систем хиральных органических

веществ в сравнении с системами других органических веществ. Несколько проще изучать систему, если в ней формируе(ю)тся двойное (рацемат) или иные дискретные (аномальные рацематы) соединения. И существенно сложнее изучать системы, в которых формируются твердые растворы.

Как правило, для решения задач фазовой диагностики в хиральных системах используется дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК). В результате нашей работы по изучению энантиомерной системы (на примере этаноламиновой соли 3-хлороминдальной кислоты, *EZCIMA*) и диастереомерной системы (на примере треонина, Thr) было показано, что порошковая рентгенография является эффективным инструментом для диагностики фаз и, соответственно, для определения пределов смесимости хиральных молекул в твердой фазе.

В случае системы энантиомеров *EZCIMA* нами были использованы оба метода – ДСК и порошковая рентгенография. При этом было показано, что данные ДСК (см. рис. 3.2, раздел 3.1.1) и данные рентгенографии (см. рис. 3.10, раздел 3.3.2) хорошо согласуются между собой и указывают на образование в этой системе ограниченных твердых растворов в интервалах составов 0–20 и 80–100 % R-энантиомера.

В случае треонина использование рентгеновских методов становится, по-видимому, определяющим. Дело в том, что фазовые равновесия в системах стереоизомеров треонина не могут быть изучены методом ДСК, так как треонин разлагается до наступления плавления вещества.

Благодаря использованию метода порошковой рентгенографии при изучении диастереомерной системы L-треонин—L-аллотреонин была установлена зависимость параметров ромбической ячейки от состава (см. рис. 4.3, раздел 4.1.2). Плавный характер этой зависимости свидетельствует о том, что в этой системе формируются непрерывные твердые растворы. На изоморфную смесимость молекул L-треонина и L-аллотреонина указывают также результаты сравнительного рентгеноструктурного анализа L-треонина, L-аллотреонина и их твердых растворов (смешанных кристаллов) с использованием наших и литературных данных.

Отсутствие зависимости положения дифракционных максимумов от состава (см. рис. 4.8, раздел 4.2) указывает на то, что в другой диастереомерной системе D-треонин—L-аллотреонин формируются эвтектические смеси.

Факт принадлежности стереоизомеров треонина к твердым растворам (L-треонин—L-аллотреонин) или, напротив, их непринадлежности к твердым растворам (D-треонин—L-аллотреонин), может быть быстро и надежно установлен с помощью предложенной нами экспрессной рентгенографической методики. Эта методика может быть использована для

контроля процессов получения и/или очистки стереоизомеров треонина, проводимых как в лабораторных, так и в промышленных условиях.

Закономерности образования твердых растворов оптических изомеров. Объемы молекул энантиомеров – оптических изомеров – одинаковы, а формы таких молекул являются зеркальными отображениями друг друга. Казалось бы, геометрическое сходство таких оптических изомеров должно способствовать их смесимости в твердой фазе. Однако, формирование твердых растворов в системах оптических изомеров является достаточно редким явлением (Jacques et al., 2004). Этому можно найти объяснение. Молекулы энантиомеров плохо смешиваются в твердой фазе, потому что внедрение молекул энантиомера-примеси в кристаллическую структуру энантиомера-хозяина вызывает существенное нарушение направленных (прежде всего водородных) связей (см. раздел 1.1.2). Ориентация таких связей задается конфигурацией (знаком оптической активности) хиральной молекулы (см. раздел 4.6). Сказанное относится не только к энантиомерам, но и к диастереомерам, характеризующимися разными знаками оптической активности.

Отсюда следует, что смесимость хиральных молекул в твердой фазе возможна только в том случае, когда вхождение примесных молекул не приводит к существенному изменению направления водородных связей. На примерах исследованных систем рассмотрим два случая, когда возможна частичная или полная смесимость оптических изомеров в твердой фазе. Случай частичной смесимости рассмотрим на примере энантиомеров (этаноламиновая соль 3-хлороминдальной кислоты). Случай полной смесимости рассмотрим на примере диастереомеров (треонин).

Энантиомер по молекулярному строению может быть гомогенным, т. е. состоять только из хиральных молекул, или гетерогенным, т. е. состоять из ахиральных и хиральных молекул. Ярким представителем второй группы энантиомеров является этаноламиновая соль 3-хлороминдальной кислоты, состоящая из ахиральных молекул этаноламина и хиральных молекул 3-хлороминдальной кислоты. Существование твердых растворов у таких веществ становится возможным благодаря образованию «дополнительных» водородных связей между ахиральными и хиральными молекулами. Из пяти типов водородных связей в кристаллической структуре *E3CIMA* четыре типа относятся к дополнительным. И только благодаря одному типу водородных связей хиральные молекулы соединяются между собой (см. раздел 3.3.1). Как следствие, направление водородной связи этого типа будет разным у правой и левой молекул. Надо полагать, что сказанное справедливо и для этаноламиновой соли миндальной кислоты. Известно, что система этаноламиновой соли миндальной кислоты также относится к системам с органиченными твердыми растворами (Wermester et al, 2007).

Таким образом, при вхождении молекулы энантиомера-примеси в кристаллическую структуру энантиомера-матрицы гетерогенного хирального вещества существенно изменяются только те водородные связи, за направление которых отвечает хиральная молекула. По-видимому, именно с этим связано то, что в «солевых» системах (эаноламинавая соль 3-хлороминдальной кислоты, эаноламинавая соль миндальной кислоты) образуются ограниченные твердые растворы, а в «кислотных» системах (3-хлороминдальная кислота, миндальная кислота) твердые растворы не образуются.

Рассмотрим образование непрерывных твердых растворов в случае молекул диастереомеров, т. е. молекул, не являющихся зеркальными отображениями друг друга. Ярким представителем веществ, которые могут формировать диастереомерные системы, является треонин. Напомним, что молекулы треонина характеризуются двумя хиральными центрами. Расположение одного хирального центра определяет знак оптической активности и, соответственно, L- или D- конфигурацию молекулы треонина. Расположение второго хирального центра определяет положение метильной и аминной групп относительно оси цепочки атомов C1-C2-C3-O3: по разные стороны (треонин) или по одну сторону (аллотреонин) (см. рис. 4.16, раздел 4.5.2).

Существование твердых растворов диастереомеров треонина в принципе становится возможным благодаря тому, что метильные группы не участвуют в образовании водородных связей в кристаллической структуре. Однако, это необходимое, но не достаточное условие.

Важную роль в образовании твердых растворов диастереомеров треонина играет знак оптической активности молекулы (см. раздел 4.6). Несмотря на разную конфигурацию, молекулы L-треонина и L-аллотреонина (или D-треонина и D-аллотреонина) имеют одинаковый знак оптической активности. Поэтому не происходит изменения направления водородных связей и, соответственно, эти молекулы хорошо смешиваются друг с другом в твердой фазе. Напротив, молекулы энантиомеров L-треонина и D-треонина (или L-аллотреонина и D-аллотреонина) и молекулы диастереомеров L-треонина и D-аллотреонина (или L-аллотреонина и D-треонина) имеют разные знаки оптической активности. В результате сосуществование таких молекул в кристаллической структуре приводит к значительному нарушению водородных связей. Как следствие, твердые растворы в таких системах не образуются.

Понимание закономерностей образования твердых растворов хиральных органических веществ необходимо для решения двух взаимно исключающих задач. Одна задача предполагает разделение, или очистку твердых растворов, а другая задача – их создание, или направленный синтез. Решение первой задачи становится необходимым, например, в фармакологии, в случае, когда левые и правые энантиомеры обладают разным терапевтическим эффектом. Решение

второй задачи важно для получения кристаллических материалов с заданными свойствами на основе хиральных органических веществ. Свойства твердых растворов задаются их составом и кристаллическим строением, что находит отражение в особенностях фазовых равновесий в системах со смесимостью компонентов в твердой фазе. Твердые растворы хиральных органических веществ могут найти применение в фармакологии – в создании продуктов с увеличенной растворимостью, а также в нелинейной оптике – в выращивании монокристаллов с заданными свойствами.

Взаимосвязь фазовых равновесий и особенностей кристаллического строения твердых растворов. Характерная особенность системы L-треонин – L-аллотреонин заключается в наличии вблизи состава 65 % L-Thr алеотропной точки (alyotropic point) фазовых равновесий, в пределах которой равновесный коэффициент распределения равен единице, из чего следует, что состав смешанного кристалла равен составу исходного раствора (см. раздел 4.3). Наличие алеотропной точки свидетельствует о том, что твердые растворы в этой системе относятся к *неидеальным твердым растворам* с точки зрения термодинамики (Prieto, 2009).

Неидеальность твердых растворов проявляется в характере зависимости параметров ромбической ячейки от состава: ярким примером является широкий максимум параметра b в области составов 31–78 % L-Thr. Этому максимуму отвечают составы, характеризующиеся наибольшей растворимостью в воде и находящиеся в окрестностях алеотропной точки.

Неидеальность твердых растворов находит отражение и в особенностях кристаллического строения твердых растворов молекул L-треонина и L-аллотреонина.

Кристаллическая структура твердых растворов характеризуется статистическим распределением/разупорядочением молекул компонентов. Рентгеноструктурный анализ позволяет получить «усредненную» картину расположения молекул в твердом растворе. В случае твердых растворов L- и L-алло диастереомеров треонина это приводит к тому, что «усредненная» молекула включает в себя метильные группы как L-треонина, так и L-аллотреонина (раздел 4.5.2). Кристаллические структуры индивидуальных диастереомеров и изученных твердых растворов (два состава) характеризуются одинаковым каркасом, задаваемым водородными связями. Сравнение кристаллических структур индивидуальных диастереомеров и их твердых растворов (смешанных кристаллов) показало, что (1) длина водородных связей *незначительно зависит* от состава кристалла и (2) расстояния между метильными группами соседних молекул *существенно зависят* от состава кристалла.

Рассмотрение контактов между метильными группами соседних молекул выполнено с учетом статистического распределения молекул L-треонина и L-аллотреонина в кристаллической структуре твердого раствора. В соответствии с этим моделировалось «реальное» заполнение канала кристаллической структуры метильными группами,

относящихся к L-треонину и к L-аллотреонину (см. рис. 4.22в, раздел 4.5.2). Реальное заполнение предполагает, что в кристаллической структуре твердого раствора контакты между метильными группами существенно различаются по длине у идентичных (L-Thr—L-Thr и L-aThr—L-aThr) и неидентичных (L-aThr—L-Thr) пар соседних молекул. При этом в случае пар неидентичных соседних молекул выявляются укороченные и удлиненные контакты в сравнении с парами идентичных молекул (см. рис. 4.24, раздел 4.5.2). Количество контактов того или другого типа зависит от состава кристалла. Вблизи диастереомеров будут преобладать контакты между идентичными молекулами, а вблизи твердого раствора эквимольярного состава – контакты между неидентичными молекулами.

Косвенная информация об особенностях кристаллического строения реального твердого раствора может быть получена на основании анализа зависимости параметров ромбической ячейки от состава (композиционные деформации) и температуры (термические деформации). Эти деформации интересно сопоставить между собой. В случае системы L-треонин—L-аллотреонин удобной величиной сопоставления термических и композиционных деформаций является величина отношения параметров a и b ромбической ячейки. Удобным «репером» для такого сопоставления является приближенное равенство параметров $a/\sqrt{3}$ и b (см. рис. 4.40, раздел 4.8).

Мы предполагаем, что характер изменения параметров a и b обусловлен «локальной» перестройкой кристаллической структуры, происходящей как при изменении состава, так и при изменении температуры кристалла. Такая перестройка состоит в сдвиговой деформации наиболее крупных каналов кристаллической структуры (см. рис. 4.38 и рис. 4.39, раздел 4.7.4). Результатом сдвиговой деформации является существование удлиненных и укороченных контактов между метильными группами неидентичных соседних молекул в кристаллической структуре смешанного кристалла. В согласии с этим кристаллические структуры с максимальным количеством таких контактов уже при комнатной температуре характеризуются близкими по величине значениями $a/\sqrt{3}$ и b .

Наблюдаемые корреляции между особенностями кристаллического строения и свойствами твердых растворов могут быть полезны при поиске новых подходов к созданию кристаллических продуктов с заданными свойствами.

Список литературы

1. Алексеев В.В. Оптическая изомерия и фармакологическая активность лекарственных препаратов // Соровский Образовательный Журнал. 1998. № 1. С. 49–55.
2. Бокий Г.Б. Кристаллохимия. М.: Московский Университет, 1960. 357 с.
3. Бубнова Р.С., Филатов С.К. Высокотемпературная кристаллохимия боратов и боросиликатов. СПб.: Наука, 2008. 706 с.
4. Гликин А.Э., Крючкова Л.Ю., Плоткина Ю.В., Таратин Н.В. Микромозаичное распределение компонентов и особенности генезиса смешанных кристаллов в растворах // Доклады РАН. 2010. Вып. 433. № 1. С. 85–87.
5. Гликин А.Э. Полиминеральный метасоматический кристаллогенез. СПб.: журнал «Нева», 2004. 320 с.
6. Голубев Е.А. Надмолекулярные структуры природных рентгеноаморфных веществ. Екатеринбург: УРО РАН, 2006. 153 с.
7. Голубев Е.А. О структурном аспекте сопоставления минералов и минералоидов / Минералогические перспективы: мат. межд. минер. Семинара. Сыктывкар: ИГ Коми НЦ УрО РАН, 2011. С. 39–40.
8. Гринштейн Дж., Виниц М. Химия аминокислот и пептидов. М.: Мир, 1965. 791 с.
9. Дроздова Т.В. Геохимия аминокислот. М.: Наука, 1977. 177 с.
10. Китайгородский А.И. Органическая кристаллохимия. М.: Академия Наук СССР, 1955. 559 с.
11. Китайгородский А.И. Молекулярные кристаллы. М.: Наука, 1971. 424 с.
12. Китайгородский А.И. Смешанные кристаллы. М.: Наука, 1983. 277 с.
13. Кельвин М. Химическая эволюция. Пер. с англ. М.: Мир, 1971. 240 с.
14. Ковалева О.В. Структурная эволюция твердых углеводородов в условиях термального воздействия / Екатеринбург: Уро РАН, 2006. 135 с.
15. Ковалевский В.В. Шунгит или высший антраксолит? // Записки РМО. 2009. Вып. 5. С. 97–105.
16. Карасев В.А., Лучинин В.В. Введение в конструирование бионических наносистем. М.: ФИЗМАТЛИТ, 2009. 464 с.
17. Котельникова Е.Н., Филатов С.К. Кристаллохимия парафинов. СПб: Нева, 2002. 352 с.
18. Мнюх Ю.В. Структура нормальных парафинов и их твердых растворов // Жур. структур. химии. 1960. Вып. 3. № 1. С. 370–388.
19. Моррисон Р., Бонд Р. Органическая химия. М.: Мир, 1974. 1132 с.
20. Ногради М. Стереохимия. М.: Мир, 1984. 391 с.
21. Попкова Т.Н. О некоторых структурно-энергетических принципах классификации минералов // Записки ВМО. 1984. Вып. 6. С. 683–696.
22. Портнов В.Н., Чупрунов Е.В. Возникновение и рост кристаллов. М.: Физматлит, 2006. 328 с.
23. Реутов О.А., Курц А.Л., Бутин К.П. Органическая химия. М.: Московский Университет, 1999. 281 с.
24. Рожкова Н.Н. Нанокристаллы шунгитов. Петрозаводск: Карельский научный центр РАН, 2011. 100 с.
25. Руководство по рентгеновскому исследованию минералов / под ред. В.А. Франк-Каменецкого. Л.: Недра, 1973. 569 с.
26. Современная кристаллография (под редакцией А. А. Чернова), Т.3. М.: Наука, 1980. 407 с.
27. Сид Дж. В., Этвуд Дж. Л. Супрамолекулярная химия. Пер. с англ.: в 2 т. М.: ИКЦ Академкнига, 2007. 883 с.
28. Таратин Н.В., Лоренц Х., Котельникова Е.Н., Гликин А.Э., Крючкова Л.Ю., Галланд А., Дюпрей В., Кокрель Ж., Зайдель-Моргенштерн А. Изучение хиральных органических систем с твердыми растворами на примере этаноламиновой соли 3-хлороминдальной кислоты // Материалы конференции «Федоровская сессия 2010», Санкт-Петербург, 2010. С. 155-157.

29. Таратин Н.В., Котельникова Е.Н., Лоренц Х., Бинев Д., Гликин А.Э., Зайдель-Моргенштерн А. Твердые растворы L- и L-алло диастереомеров треонина // XVII международная конференция по кристаллохимии, рентгенографии и спектроскопии минералов, Санкт-Петербург, 2011. С. 153-154.
30. Таратин Н.В., Котельникова Е.Н., Лоренц Х., Бинев Д., Гликин А.Э., Зайдель-Моргенштерн А. Смешанные кристаллы в хиральных органических системах на примере этаноламиновой соли 3-хлороминдальной кислоты и треонина // Материалы IV международной конференции по биокосным взаимодействиям, Санкт-Петербург, 2011. С. 422-424.
31. Таратин Н.В., Гликин А.Э., Молодцова Е.А. Кристаллизация рацемата миндальной кислоты в присутствии этаноламина // Материалы конференции «Федоровская сессия 2012». Санкт-Петербург. 2012. С. 477-479.
32. Таратин Н.В., Молодцова Е.А., Гликин А.Э. Влияние этаноламина на кристаллизацию миндальной кислоты // Тезисы конференции стран СНГ по росту кристаллов, Харьков, 2012. С. 110.
33. Таратин Н.В., Котельникова Е.Н., Бинев Д., Лоренц Х., Зайдель-Моргенштерн А. Диагностика и пределы твердых растворов в бинарных системах диастереомеров треонина по данным рентгенографии // Международная конференция «Кристаллогенезис и Минералогия». Новосибирск. 2013. С. 341.I – 431.II.
34. Таратин Н.В., Котельникова Е.Н. Кристаллическое строение и пределы твердых растворов энантиомеров (этаноламиновая соль 3-хлороминдальной кислоты) и диастереомеров (треонин) / Науки о Земле и цивилизация: Материалы Международной молодежной конференции. Т.1. Науки о Земле / Под общ. ред. Е.М. Нестерова. СПб: РГПУ им. А.И. Герцена. 2012. С. 117–121.
35. Таратин Н.В., Котельникова Е.Н., Бинев Д., Лоренц Х., Зайдель-Моргенштерн А. Изоморфизм в хиральных органических системах на примере этаноламиновой соли 3-хлороминдальной кислоты и треонина // Материалы IV Российского совещания по органической минералогии, Черногловка, 2013. С. 151-153.
36. Таратин Н.В., Котельникова Е.Н., Бинев Д., Лоренц Х., Зайдель-Моргенштерн А. Кристаллическое строение твердых растворов и фазовые равновесия в системе L-треонин – L-аллотреонин / Материалы VIII Всероссийская конференция с международным участием «Менделеев-2014», Санкт-Петербург, 2014. С. 214-216.
37. Урусов В.С. Теоретическая кристаллохимия. М.: МГУ, 1987. 275 с.
38. Филатов С.К. Высокотемпературная кристаллохимия. Л.: Недра, 1990. 287 с.
39. Филиппов М.М. Антраксолиты. СПб.: ФГУР ВНИИГРИ, 2013. 296 с.
40. Шаскольская М.П. Кристаллография. М.: Высшая школа, 1984. 375 с.
41. Юшкин Н.П. Органическая минералогия: проблемы становления / Материалы III Российского совещания с международным участием, Сыктывкар, 2009. С. 7–8.
42. Bada J., Diego S., Jolla L. Amino acid racemization reactions and their geochemical implications // *Naturwissenschaften*. 1975. Vol. 62. № 3. P. 71–79.
43. Bada J., Shou M., Man E. Decomposition of hydroxy amino acids in foraminiferal test; kinetics, mechanism and geochronological implications // *Earth & Pl. Sc. Lett.* 1978. Vol. 41. № 1. P. 67–76.
44. Beckmann W., Lorenz H. Partial miscibility of organic compounds in the solid state. The case of two epimers of a diastereoisomer // *Chem. Ing. Techn.* 2006. Vol. 29. P. 226–232.
45. Bernstein J., Davis R.E. Shimoni L., Chang N.L. Patterns in hydrogen bonding: functionality and graph set analysis in crystals // *Angew.Chem., Int.Ed.Eng.* 1995. Vol. 34. P. 1555–1574.
46. Binev D., Taratin N., Kotelnikova E., Seidel-Morgenstern A., Lorenz H. Solubility Behavior and Crystallographic Characterization of the L-Threonine – L-allo-Threonine System. Part 1: Solubility equilibria in the Threonine Diastereomeric System // *Cryst. Grow. & Des.* 2014. Vol. 14. № 1. P. 367–373.
47. Coquerel G. Review on the Heterogeneous Equilibria between Condensed Phases in Binary Systems of Enantiomer // *Enantiomer*. 2000. Vol. 5. P. 481–489.

48. Desiraju G. Crystal engineering: from molecule to crystal // *J. of Am. Chem. Soc.* 2013. Vol. 135. № 17. P. 9952–9967.
49. De Torres T., Ortiz J.E., Arribas I., Delgado A., Julia R., Martín.Rubí J.A. Geochemistry of *Persististrombus latus* Gmelin from the Pleistocene Iberian Mediterranean realm // *Lethaia*. 2010. Vol. 43. P. 149–163.
50. Fischer A., Profir V.M. A metastable modification of. (RS).mandelic acid // *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep.* 2003. Vol. 59. № 8. P. 1113–1116.
51. Flack H. Louis Pasteur's discovery of molecular chirality and spontaneous resolution in 1848, together with a complete review of his crystallographic and chemical work // *Act. Cryst. Sec A*. 2009. Vol. 65. P. 371–389.
52. Fleck M., Petrosyan M. *Salts of Amino Acids*. London: Springer, 2014. 573 p.
53. *Fundamentals of Crystallography* / Giacovazzo C., Monaco H.L., Viterbo D., etc.: ed. by Giacovazzo C. – New York: Oxford University Press, 2000. 668 p.
54. Garti N., Sato K. *Crystallization Processes in Fats and Lipids System*. New York: Marcel Dekker, 2001. 527 p.
55. Gavezzotti A., Hierarchies of Intermolecular Potentials and Forces: Progress Toward a Quantitative Evaluation // *Structural Chemistry*. 2005. Vol. 16. № 3. P. 177–184.
56. Gavezzotti A. *Molecular aggregation*. New York: Oxford University Press, 2007. 442 p.
57. Gavezzotti A. Crystal formation and stability: physical principles and molecular simulation // *Cr. Res. & Tech.* 2013. Vol. 48. № 10. P. 793–810.
58. Gervais C., Grimbergen R., Markovits et al. Predictions of solid solutions in a family of diastereomeric salts // *J. of Am. Chem. Soc.* 2004. Vol. 126. № 2. P. 655–662.
59. Hazen R.M. Mineral surfaces and the prebiotic selection and organization of biomolecules // *Am. Miner.* 2006. Vol. 91. № 11. P. 1715–1729.
60. Hoskins B., Robson R. Design and Construction of a new class of scaffolding-like materials comprising infinite polymeric frameworks of 3D.linked molecular rods // *J. of Am. Chem. Soc.* 1990. Vol. 112. № 4. P. 1546–1554.
61. Isakov. A.I., Kotelnikova E.N., Lorenz H. Phases with discrete compositions formed in the system of malic acid enantiomers // *Proceedings of 21st International Workshop on Industrial Crystallization*, Rouen, France. P. 42-49.
62. Janczak J., Zobel D., Luger P. L-Threonine at 12 K // *Acta. Cryst.* 1997. C53. P. 1901–1904.
63. Jacques J., Collet A., Wilen S. H. *Enantiomers, Racemates and Resolution*. Malabar: Kreiger Publishing Company, 1994. 447 p.
64. Kaemmerer H., Lorenz H., Black S. N., Seidel-Morgenstern A. Study of system thermodynamics and the feasibility of chiral resolution of the polymorphic system of malic acid enantiomers and its partial solid solutions // *Cryst. Gr. & Des.* 2009. Vol. 9. P. 1851–1862.
65. Kellogg R. M., Kaptein B., Vries T. R. Dutch Resolution of Racemates and the Roles of Solid Solution Formation and Nucleation Inhibition // *Top Curr. Chem.* 2007. Vol. 269. P. 159–197.
66. Killips S., Killips V. *Introduction to organic geochemistry*. Oxford: Blackwell Publishing, 2005. 393 p.
67. Lahav M., Leiserowitz L. A Stereochemical Approach that Demonstrates the Effect of Solvent on the Growth of Polar Crystals: A Perspective // *Cryst. Grow. & Des.* 2006. Vol. 6. № 3. P. 619–624.
68. Le Minh T., Von Langerman J., Lorenz H., Seidel.Mordenstern A. Enantiomeric 3.Chloromandelic Acid System: Binary Melting Point Phase Diagram, Ternary Solubility Phase Diagrams and Polymorphism // *Journal of Pharm. Sc.* 2010. Vol. 99. № 9. P. 4084–4095.
69. Lima R., Santos-Junior A., Moreno A. Thermal study of L.alanine, L.threonine, and taurine crystals related to hydrogen bonding // *J. Therm. Anal. Calor.* 2012. .Vol. 111. № 1. P. 627–631.
70. Lorenz H., Perlberg A., D. Sapoundjiev et al. Crystallization of enantiomers // *Chem.Eng. and Proc.* 2006. Vol. 45. № 10.P. 869–873.
71. Lorenz H., Seidel.Morgenstern A. A contribution to the mandelic acid phase diagram // *Thermochimica Acta*. 2004. Vol. 415. № 1. P. 55–61.

72. Lorenz H., Kotelnikova E.N., Taratin N.V., Binev D., Seidel-Morgenstern A. Solid solutions in organic systems: identification, verification and phase diagrams // Труды III Международной конференции «Кристаллогенезис и Минералогия», Новосибирск, 2013. С. 134-135.
73. McKirdy D. Organic geochemistry in Precambrian research // Precambrian Research. 1974. Vol. 2. № 1. P. 75–137.
74. Miller S.L. A production of amino acids under possible primitive Earth conditions // Science. 1953. Vol. 117. № 3014. P. 528–529.
75. Mughal R.K., Gillon A.L., Davey R.J. Private Communications, 2006.
76. Mullin J.W. Crystallization. Oxford: Butterworth Heinemann, 2001. 313 p.
77. Murakami H. From Racemates to Single Enantiomers – Chiral Synthetic Drugs over the last 20 year // Top. Curr. Chem. 2006. 269. P. 273–299.
78. Myerson A.S. Handbook of Industrial Crystallization. Boston: Butterworth Heinemann, 2001. 612 p.
79. Olafsson G., Bryan A.M. Evaluation of Thermal Decomposition Temperatures of Amino Acids by Differential Enthalpic Analysis // Mikrochimica Acta. 1970. Vol. 58. № 5. P. 871–878.
80. Patil A.O., Pennington W.T., Paul I.C., Curtin D.Y., Dykstra C.E. Reactions of crystalline (R)-(-)- and (S)-(+)- mandelic acid with amines. Crystal structure and dipole moment of (S)-mandelic acid. A method of determining absolute configuration of chiral crystals // J. of Am. Chem. Soc. 1987. Vol. 109. № 5. P. 1529–1535.
81. Pendas A.M., Luana V., Puerio L., Francisco E., Mori.Sanchez P. Hirshfeld surface as approximations to interatomic surfaces // Journal of Chemical Physics. 2002. Vol. 117. № 3. P. 1017–1023.
82. Predel B., Hoch M., Pool M. Phase Diagrams and Heterogeneous Equilibria. A Practical Introduction. NY: Springer, 2003. 330 p.
83. Prieto M. Thermodynamics of Solid Solutions-Aqueous Solution Systems // Reviews in Mineralogy & Geoch. 2009. Vol. 70. P. 47–85.
84. Robins J., Jones. M and Matisoo. Smith El. Amino Acid Racemization Dating in New Zealand: An overview and Bibliography // Auckland: Auckland University. 2001. 31 p.
85. Belousov R. I., Filatov S.K., Программа для расчета тензоров термического расширения DTC // Санкт-Петербургский государственный университет, 2006.
86. Sapoundjiev D., Lorenz H., Seidel.Morgenstern A. Solubility of Chiral Threonine Species in Water/Ethanol Mixtures // Jour. Chem. Eng. Data. 2006. Vol. 51. № 5. P. 1526–1566.
87. Shan N., Zaworotko M. The role of cocrystals in pharmaceuticals science // Drug Discovery Today. 2008. 13. P. 440–446.
88. Sheldrick, G. M. SHELX.97, Program for Crystal Structure Refinement. Göttingen: Univ. of Göttingen. 1997.
89. Shoemaker D. P., Donohue J., Schomaker V. & Corey, R. B. The Crystal Structure of L.Threonine // J. Am. Chem. Soc. 1950. Vol. 72. P. 2328–2349.
90. Siffert B., Naidja A. Stereoselectivity of montmorillonite in the absorption and deamination of some amino acids // Clay Minerals. 1992. Vol. 27. P. 109–118.
91. Spackman M.A., Jayatilaka D. Hirshfeld surface analysis // CrystEngComm. 2009. Vol. 11. P. 19–32.
92. Swaminathan P., Srinivasan R. Studies in Molecular Structure, Symmetry and Conformation. VIII. Crystal and Molecular Structure of L-Allothreonine // Acta Cryst. 1975. B31. P. 217–221.
93. Swaminathan P., Srinivasan R. Studies in Molecular Structure, Symmetry and Conformation. IX. Crystal and Molecular Structure of the Mixed Crystal of L-threonine and L-allothreonine // J. Cryst. Mol. Struct. 1975. Vol. 5. P. 101–111.
94. Szidarovszky T., Czako G., Csaszar A. Conformers of gaseous threonine // Molecular Physics. 2009. Vol. 107. № 8. P.761–775.
95. Taratin N., Lorenz H., Kotelnikova E., Glikin A., Kryuchkova L., Galland A., Dupray V., Coquerel G., Seidel-Morgenstern A. Mixed crystals in chiral organic systems: phase diagram and crystal

- structure features of an ethanolamine salts of 3-chloromandelic acid // Proceedings of 17th International Workshop on Industrial Crystallization, Halle (Germany), 2010. P. 476-482.
96. Taratin N., Glikin A., Kotelnikova E., Lorenz H., Seidel-Morgenstern A. On mixed crystals of chiral organic substances // *Acta Cryst., Supplementary Issue*, 2011. A67. C748.
 97. Taratin N.V., Lorenz H., Kotelnikova E.N., Glikin A.E., Galland A., Dupray V., Coquerel G., and Seidel-Morgenstern A. Mixed crystals in chiral organic systems: a case study on (R) and (S) ethanolammonium 3-chloromandelate // *Crystal Growth and Design*, 2012. Vol. 12. № 12. P. 5882-5888.
 98. Taratin N.V., Kotelnikova E.N., Binev D., Seidel-Morgenstern A., Lorenz H. Characterization of Chiral Organic Systems with Solid Solutions on the Example of (L-, L-allo-) Threonine // Proceedings of 20 International Workshop on Industrial Crystallization. Odense (Denmark), 2013. P. 312-319.
 99. Taratin N.V., Lorenz H., Kotelnikova E., Glikin A., Seidel-Morgenstern A. Mixed Crystals in chiral organic systems: an ethanolamine salt of 3-chloromandelic acid as a case of study // Abstract of International School of Crystallization, Granada (Spain), 2010. P. 119.
 100. Thurman E. Organic geochemistry of natural waters. NY: Springer, 1985. 497 p.
 101. Vallentyne J.R. Pyrolysis of proline, leucine, arginine and lysine in aqueous solutions // *Geoch. & Cosm. Acta*. 1968. Vol. 68. № 12. P. 1353-1356.
 102. Vanderbroucke M., Largeau C. Kerogen origin, evolution and structure // *Organ. Geochem.* 2007. Vol. 38. № 5. P. 719-833.
 103. Weissbuch I., Popovitz-Biro R., Lahav M., Leiserowitz L. Understanding and Control of Nucleation, Growth, Habit, Dissolution and Structure of Two- and Three- Dimensional Crystals Using 'Tailor-Made' Auxiliaries // *Acta Cryst.* 1995. B51. P. 115-148.
 104. Weissbuch I., Popovitz-Biro R., Lahav M., Leiserowitz L. Toward Stereochemical Control, Monitoring and Understanding of Crystal Nucleation // *Cryst. Grow. & Des.* 2003. Vol. 3. № 2. P. 125-150.
 105. Wermester N., Aubin E., Pauchet M., Coste S., Coquerel G. Preferential crystallization in an usual case of conglomerate with partial solid solution // *Tetrahedron: Asymmetry*. 2007. Vol. 18. № 7. P. 821-831.
 106. Zhang Y, Ray A, Rohani S. Measurement and prediction of phase diagrams of the enantiomeric 3-chloromandelic acid system // *Chem. Eng. Sci.* 2009. Vol. 64. P. 192-197.