

ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева»

На правах рукописи

Золотарев Павел Николаевич

**СТРУКТУРНЫЕ ДЕСКРИПТОРЫ И ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ
СТРОЕНИЕМ И НЕКОТОРЫМИ ФИЗИЧЕСКИМИ
СВОЙСТВАМИ МОЛЕКУЛЯРНЫХ КРИСТАЛЛОВ С
ВОДОРОДНЫМИ СВЯЗЯМИ**

Специальность 02.00.04 – физическая химия

*Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук*

Научный руководитель:
доктор химических наук, профессор
Блатов Владислав Анатольевич

Самара – 2018

Оглавление

Введение.....	5
Глава 1. Обзор литературы.....	9
Часть 1.1. Кристаллохимические методы описания топологии кристаллических структур	9
1.1.1. Кристаллохимические методы установления типа межатомных контактов	9
1.1.2. Представление кристаллической структуры в виде графа	13
1.1.2.1. Основные определения и положения теории графов	13
1.1.2.2. Номенклатура сеток.....	16
1.1.2.3. Топологическое представление структур кристаллических твёрдых тел	18
1.1.2.4. Результаты топологической систематики молекулярных кристаллов	20
1.1.3. Программные комплексы для автоматизированной работы с топологическими представлениями кристаллических структур	21
1.1.3.1. Программное обеспечение	22
1.1.3.2. Базы данных топологических типов	23
1.1.4. Подходы к описанию и анализу топологии системы водородных связей в молекулярных кристаллах.....	23
Часть 1.2. Современные методы прогнозирования локального и глобального связывания молекул водородными связями в кристаллах.....	27
1.2.1. Метод анализа распределения молекулярного электростатического потенциала	27
1.2.2. Методы, основанные на использовании информации о геометрических характеристиках межмолекулярных контактов в известных кристаллических структурах.....	28
1.2.3. Подходы к дизайну молекулярных кристаллов	29
Часть 1.3. Подходы к описанию энергетических характеристик структур молекулярных кристаллов.....	31
1.3.1. Методы расчёта энергии межмолекулярного взаимодействия в кристаллах.	31
1.3.2. Методы описания анизотропии прочности межмолекулярных взаимодействий в молекулярных кристаллах.....	35
Часть 1.4. Методы прогнозирования спайности молекулярных кристаллов	38
Глава 2. Экспериментальная часть	43
Часть 2.1. Объекты исследования	43
Часть 2.2. Методы исследования	46
2.2.1. Определение типов межатомных контактов в структуре изученных соединений.....	46

2.2.2. Топологическое представление структур молекулярных водородносвязанных кристаллов, расчёт дескрипторов, характеризующих локальную и глобальную топологию системы водородных связей и нахождение вероятностных корреляций между ними	46
2.2.3. Оценка силы доноров и акцепторов водородной связи в органических молекулах и расчёт вероятности реализации определённого водородносвязанного мотива	47
2.2.4. Дескрипторы для описания анизотропии прочности межмолекулярных взаимодействий в молекулярных кристаллах	48
2.2.5. Расчёт энергии межмолекулярных взаимодействий методами PIXEL и AA-CLP.....	50
2.2.6. Расчёт дескрипторов анизотропии энергии межмолекулярного взаимодействия	50
2.2.7. Квантовохимическое моделирование процесса относительного смещения молекулярных слоёв в молекулярных кристаллах	51
2.2.8. Методики выращивания кристаллов α -аминокислот и последующей проверки наличия спайности.....	52
2.2.9. Индексирование граней исследованных кристаллов	53
2.2.10. Поиск циклических водородносвязанных синтонов	53
Часть 2.3. Результаты исследования	54
2.3.1. Результаты топологической систематики молекулярных водородносвязанных кристаллов на основе дескрипторов локальной и глобальной связности	54
2.3.2. Результаты топологической систематики циклических водородносвязанных синтонов.....	54
2.3.3. Выявленные взаимозависимости между значениями дескрипторов локальной и глобальной связности для молекулярных водородносвязанных кристаллов	54
2.3.4. Результаты отбора структур α -аминокислот для проверки взаимосвязей между спайностью и величиной дескриптора X параметр	54
2.3.5. Результаты квантово-химического моделирования процесса относительного смещения молекулярных слоёв в молекулярных кристаллах	55
Глава 3. Обсуждение результатов	56
Часть 3.1. Топологическая систематика молекулярных водородносвязанных кристаллов....	56
3.1.1. Распределение базовых сеток молекулярных водородносвязанных кристаллов по топологическим типам	56
3.1.2. Распределение типов связывания молекул водородными связями в молекулярных водородносвязанных кристаллах.....	59

3.1.3. Распределение топологических типов базовых сеток и типов связывания молекул водородными связями в кристаллах с кристаллографически неэквивалентными молекулами, имеющими 2-периодическую систему водородных связей.....	60
3.1.4. Взаимосвязи между дескрипторами локальной и глобальной топологии в гомомолекулярных кристаллах с кристаллографически эквивалентными молекулами	61
3.1.5. Распределение встречаемости циклических водородносвязанных синтонов в молекулярных водородносвязанных кристаллах.....	64
Часть 3.2. Прогнозирование локальных и глобальных характеристик топологии системы водородных связей в кристаллах органических соединений.....	67
3.2.1. Прогнозирование связывания молекул гетероциклических карбогидразонамидов водородными связями в кристалле	67
3.2.2. Прогнозирование связывания молекулы N-(4-метилфенилсульфонил)-L-серина водородными связями в кристалле	72
Часть 3.3. Взаимосвязи между анизотропией прочности межмолекулярных взаимодействий и механическими свойствами молекулярных кристаллов.....	75
3.3.1. Взаимосвязи между величиной X параметра и спайностью исследованных молекулярных кристаллов	75
3.3.2. Пластическая деформация кристаллов исследованных аминокислот.....	76
3.3.3. Взаимосвязь между анизотропией прочности межмолекулярных взаимодействий и «гибкостью» молекулярных кристаллов.....	79
3.3.4. Результаты моделирования процесса смещения молекулярных слоёв в кристаллах	82
Основные результаты и выводы	84
Список литературы	86
Приложение	95

Введение

Актуальность работы. Практическое применение молекулярных кристаллов и материалов на их основе в агрохимической, оборонной, микроэлектронной и фармацевтической индустрии требует глубокого понимания их магнитных, электронных, оптических и механических свойств. Например, при выращивании тонких пленок органических полупроводников с помощью техники молекулярно-лучевой эпитаксии в качестве подложек используются гладкие поверхности свежесколотых органических кристаллов, что требует наличия у последних совершенной спайности [1–3]. Спайность молекулярных кристаллов обусловлена неоднородностью прочности межмолекулярных взаимодействий, что связано с особенностями упаковки молекул и/или наличием различных по силе межмолекулярных контактов. В частности, водородная связь представляет собой один из наиболее прочных и направленных видов межмолекулярного взаимодействия, который оказывает сильное влияние на упаковку молекул и, следовательно, в значительной степени определяет физические свойства молекулярных кристаллов. Так, например, известно, что кристаллы с двухпериодической системой водородных связей зачастую обладают спайностью по граням, в соответствующих кристаллографических плоскостях которых лежат водородносвязанные молекулярные слои [4].

Взаимосвязи «состав-структура», позволяющие прогнозировать структурные особенности кристаллов – такие как размерность и топология системы водородных связей – могут быть установлены при помощи комплексного анализа геометрических и топологических характеристик кристаллических структур из кристаллографических баз данных. Для выявления взаимосвязей «состав-структура» в молекулярных водородносвязанных кристаллах необходимы структурные дескрипторы, характеризующие как химические и геометрические свойства молекул, так и их связность между собой водородными связями. Важным достоинством геометрико-топологического подхода является возможность обработки статистическими методами больших объёмов экспериментальных структурных данных, что позволяет установить общие закономерности строения кристаллов [5–7]. В свою очередь, нахождение взаимозависимостей «структура-свойство», в частности взаимосвязей между структурой молекулярного кристалла и наличием спайности вдоль плоскостей, соответствующих определённым молекулярным слоям, требует создания и последующего применения дескрипторов, характеризующих анизотропию межмолекулярного силового поля. Таким образом, разработка новых структурных дескрипторов, их приложение при поиске взаимосвязей «состав-структура-свойство» и последующее использование найденных взаимосвязей при прогнозировании свойств кристаллов остаются актуальными проблемами современной органической кристаллохимии.

В связи с этим **целью работы** являлось установление взаимосвязей между составом, строением молекул, способом их локального связывания, глобальной топологией системы водородных связей кристалла и спайностью молекулярных органических кристаллов.

Основные **задачи работы** заключались в следующем:

- проведение систематизации кристаллических структур органических молекулярных кристаллов на основе дескрипторов, описывающих локальную и глобальную связность молекул водородными связями;
- выявление взаимосвязей между дескрипторами локальной и глобальной связности молекул по результатам проведённой систематизации;
- использование найденных взаимосвязей для прогнозирования способа связывания молекул водородными связями в кристаллах ряда новых органических соединений;
- разработка новых структурных дескрипторов, позволяющих количественно охарактеризовать анизотропию прочности межмолекулярных взаимодействий в молекулярных кристаллах;
- прогнозирование спайности кристаллов ряда α -аминокислот и их со-кристаллов, которые могут применяться в качестве перспективных кристаллических подложек для техники молекулярно-лучевой эпитаксии, на основе расчётов предложенных структурных дескрипторов и последующая экспериментальная проверка сделанных прогнозов.

Основные научные результаты и положения, выносимые на защиту:

- создана наиболее полная топологическая систематика 37422 структур водородно-связанных органических молекулярных кристаллов;
- предложено топологическое обобщение понятия «супрамолекулярный синтон», и на его основе получена обширная систематика циклических водородносвязанных синтонов для выборок 98523 структур органических и 46135 структур металл-органических молекулярных кристаллов;
- впервые установлены вероятностные взаимосвязи между дескрипторами глобальной и локальной связности на основе топологического анализа 36564 структур гомолекулярных органических кристаллов с кристаллографически эквивалентными молекулами с 3-, 2-, 1- и 0-периодической системой водородных связей;
- предложены два новых структурно-энергетических дескриптора – X параметр и индекс анизотропии AI, позволяющие количественно оценить анизотропию прочности межмолекулярных взаимодействий в молекулярных кристаллах;

- выявлены и экспериментально подтверждены взаимосвязи между значением предложенного структурно-энергетического дескриптора (X параметра) и спайностью молекулярных кристаллов.

Научная новизна работы заключается в том, что впервые был проведён поиск взаимосвязей между дескрипторами глобальной и локальной связности в молекулярных водородносвязанных кристаллах. Предложено обобщенное понятие «супрамолекулярный синтон» в рамках топологического представления кристаллической структуры. Разработаны структурные дескрипторы, позволяющие количественно охарактеризовать анизотропию прочности межмолекулярных взаимодействий в молекулярных кристаллах, а также найдена корреляция между величиной одного из дескрипторов (X параметр) и спайностью молекулярных кристаллов. У одиннадцати выращенных кристаллов аминокислот обнаружена способность выдерживать значительные пластические деформации, не приводящие к разрушению кристалла как целого, а также предложено объяснение наблюдаемого феномена.

Практическая значимость работы состоит в том, что найденные корреляции между дескрипторами локальной и глобальной связности позволяют давать оценку вероятности образования водородносвязанных сеток с заданной локальной и глобальной топологией связывания в органических молекулярных кристаллах, что может быть использовано при дизайне молекулярных кристаллов. Один из предложенных структурных дескрипторов (X параметр), характеризующий анизотропию межмолекулярных сил для данного молекулярного слоя, позволяет прогнозировать спайность молекулярных кристаллов. С применением предложенного дескриптора из Кембриджского банка структурных данных выделен ряд структур α -аминокислот и их со-кристаллов, которые могут найти применение в качестве перспективных кристаллических субстратов для техники молекулярно-лучевой эпитаксии.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность полученных результатов определяется математической строгостью использованных моделей и алгоритмов, большим объемом изученных выборок, а также прецизионностью использованных рентгеноструктурных методов определения кристаллической структуры. Полученные данные согласуются с результатами исследований других авторов.

Результаты диссертационного исследования были представлены на 1-й Международной научной конференции «Наука Будущего» (Россия, Санкт-Петербург, 2014), 2-й Совместной AIC-SILS конференции (Италия, Флоренция, 2014), XXIX Европейской кристаллографической конференции ESM29 (Хорватия, Ровинь, 2015), VIII Национальной кристаллохимической конференции (Россия, Суздаль, 2016), 2-й Международной научной конференции «Наука Будущего» (Россия, Казань, 2016).

По результатам диссертационной работы опубликованы 5 статей в рекомендованных ВАК рецензируемых журналах, а также тезисы 5 докладов.

Личный вклад автора. В основу диссертации положены результаты исследований, полученные автором или при его непосредственном участии в период 2013-2018 гг. в Межвузовском научно-исследовательском центре по теоретическому материаловедению при Самарском национальном исследовательском университете имени академика С.П. Королева. Автором проводился поиск и анализ литературных источников, отбор и топологический анализ структур молекулярных кристаллов, расчёт структурных дескрипторов и поиск взаимосвязей между их значениями, а также структурой и спайностью молекулярных кристаллов, расчёт вероятности образования водородносвязанных сеток с различной топологией, написание скриптов и программ на языке Python, выращивание кристаллов тринадцати выбранных аминокислот и последующая экспериментальная проверка их спайности. Индексирование граней кристалла и проверка кристаллической структуры на соответствие существующим кристаллоструктурным данным были проведены профессорами М. Морет и С. Риццато (Университет Милана, Италия). Синтез и последующее установление кристаллической структуры N-(4-метилфенилсульфонил)-L-серина осуществлены М.Н. Аршадом, А.М. Азири и З.М. Аль-Амшани (Университет Короля Абдулазиза, Саудовская Аравия). Синтез трёх гетероциклических карбогидразонамидов проведён к.х.н. А.В. Соколовым (Самарский Университет, Россия). Рентгеноструктурный анализ кристаллов и прогнозирование локальной связности водородными связями (методы FIM, HBP) молекул карбогидразонамидов с помощью модуля CSD-Materials программы Mercury выполнены с.н.с. А. В. Воложаниной (ИНЭОС РАН, Россия). Подготовка публикаций выполнялась совместно с соавторами работ и научным руководителем.

Объем и структура работы. Работа состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, обсуждения результатов, выводов, списка литературы (111 источников) и приложения (9 таблиц). Текст диссертационной работы изложен на 120 машинописных страницах, включает 9 таблиц и 38 рисунков.

Глава 1. Обзор литературы

Часть 1.1. Кристаллохимические методы описания топологии кристаллических структур

1.1.1. Кристаллохимические методы установления типа межатомных контактов

В кристаллохимии наиболее ранней, но до сих пор остающейся наиболее распространённой, является геометрическая модель кристаллической структуры, которая опирается на представлении атома в виде сферы определённого радиуса. Вследствие этого самым распространённым способом определения типа межатомного контакта является оценка его геометрических характеристик, прежде всего расстояния между атомами (R_{AX}), которое сравнивается с суммой соответствующих кристаллохимических радиусов атомов (r_A и r_X). При выполнении условия $R_{AX} < r_A + r_X + \delta$, где δ является поправкой для различных типов связи [8], считается, что установлено наличие определённого типа связи между данной парой атомов. Дополнительными критериями в случае водородной связи во фрагменте D-H...A выступает величина угла $\angle D-H-A$, который должен быть больше $110-120^\circ$ [9,10], а в случае галогенных связей во фрагменте X-Hal...Hal'-X' разность углов $\angle X-Hal-Hal' - \angle Hal-Hal'-X'$ [11]. Недостатком данного метода является неоднозначность в выборе величины радиуса из-за существования нескольких общепринятых систем валентных и ван-дер-ваальсовых радиусов атомов, в которых величины радиусов разнятся, причем в некоторых случаях эта разница достигает величины в 1 \AA для атомов одного элемента [12].

Кроме того, существует ряд методов определения типов межатомных взаимодействий, основанных на модели кристаллической структуры, в которой образами атомов являются *полиэдры Вороного-Дирихле* (ПВД), которые разбивают кристаллическое пространство на выпуклые многогранники [13]. Первые примеры использования разбиения Вороного-Дирихле в кристаллохимии относятся к работам Ниггли [14]. Грани полиэдров образованы плоскостями, проходящими через середины отрезков, связывающих пары соседних атомов. Если отрезок пересекает общую для двух атомов грань полиэдра, то эту пару атомов называют *прямыми соседями*, и считается, что между ними есть взаимодействие, при этом величину телесного угла Ω_i , отвечающего общей грани полиэдров двух атомов, можно считать пропорциональной прочности межатомного взаимодействия. Полная величина телесного угла равна 4π стерадиан, поэтому Ω_i можно считать пропорциональной доли электронной плотности атома, задействованной в образовании связи с i -ым атомом. Величину Ω_i принято обозначать в виде доли (в процентах) от полного телесного угла. Таким образом, в отличие от упомянутой выше геометрической модели кристаллической структуры в виде упаковки жёстких сфер, в которой характеристикой связи A-X выступает только межатомное расстояние (отрезок R_{AX}), в модели,

основанной на применении ПВД, химической связи соответствует трёхмерный объект – бипирамида, в аксиальных положениях которой находятся атомы А и Х, а в экваториальной плоскости лежит общая грань полиэдров Вороного-Дирихле пары атомов (рис. 1а).

Исторически первым методом определения типа межатомных контактов, в котором было использовано разбиение Вороного-Дирихле, стал применённый для анализа неорганических соединений *метод пересекающихся сфер* [15]. В этом методе атом представляется в виде двух сфер – внутренней, радиус которой равен слейтеровскому радиусу атома r_s (соответствует валентной оболочке несвязанного атома), и внешней, радиус которой R_{sd} (*радиус сферического домена*) равен радиусу сферы, имеющей тот же объём, что и полиэдр Вороного-Дирихле рассматриваемого атома в кристаллической структуре. Образованию химической связи соответствует представленное схематично на рис. 1б перекрывание двух и более сфер (перекрывания типа П2, П3 и П4), а в остальных случаях (перекрывания типа П0 и П1) контакты относят к невалентным взаимодействиям (ван-дер-ваальсовы и специфические взаимодействия).

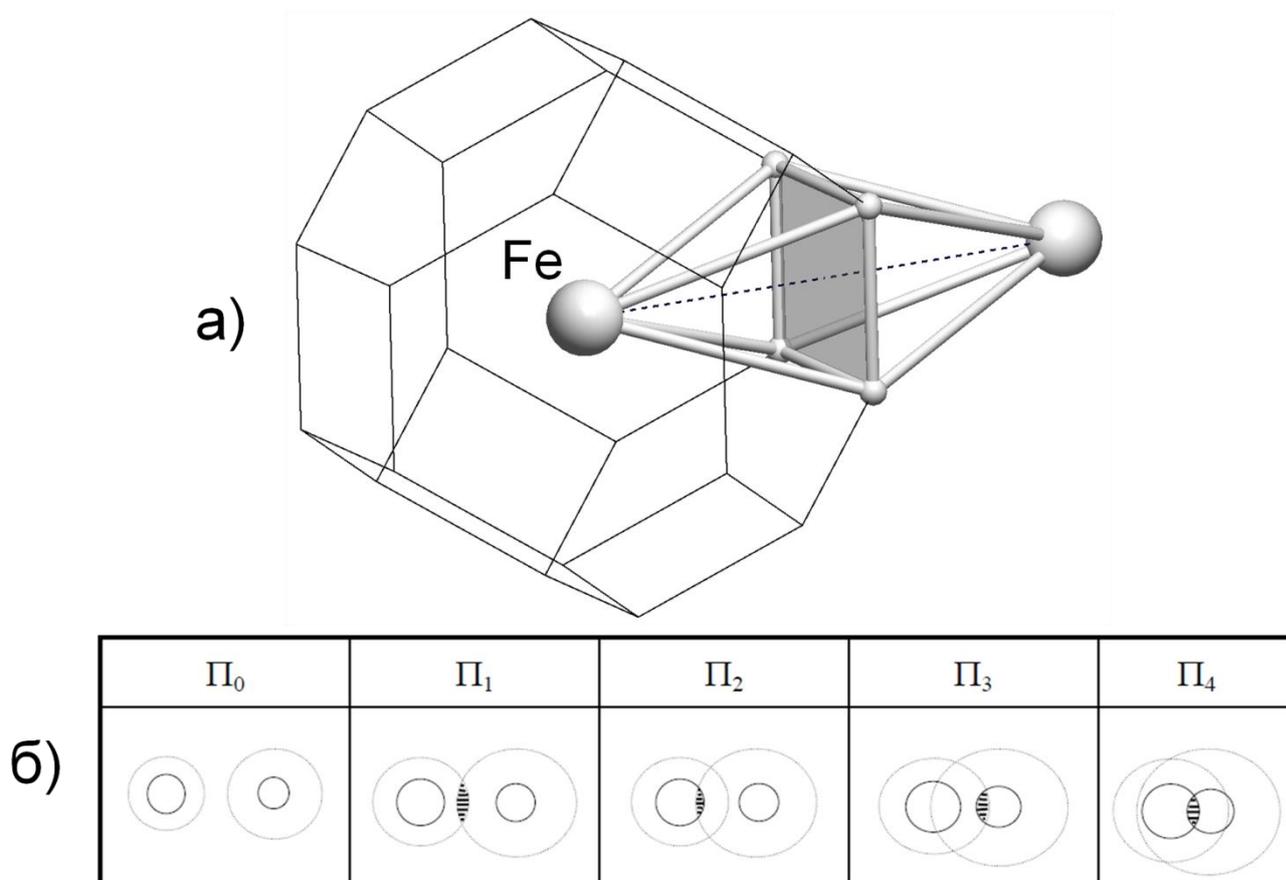


Рис. 1. (а) Полиэдр Вороного-Дирихле атома в структуре α -железа (ОЦК решётка). Показана грань полиэдра, отвечающая связи Fe-Fe. (б) Возможные типы перекрывания внутренней и внешней сфер атомов согласно методу пересекающихся сфер [15].

Развитием метода пересекающихся сфер для решения задачи установления типов межатомных взаимодействий в структурах органических и металл-органических соединений стал *метод сферических секторов* [16]. В этом методе учитывается анизотропия атомных доменов при образовании направленных валентных связей. Атому, по аналогии с предыдущим подходом, ставится в соответствие сфера слейтеровского радиуса, а его внешняя оболочка представляется в виде совокупности сферических секторов, количество которых равно числу прямых соседей данного атома (рис. 2).

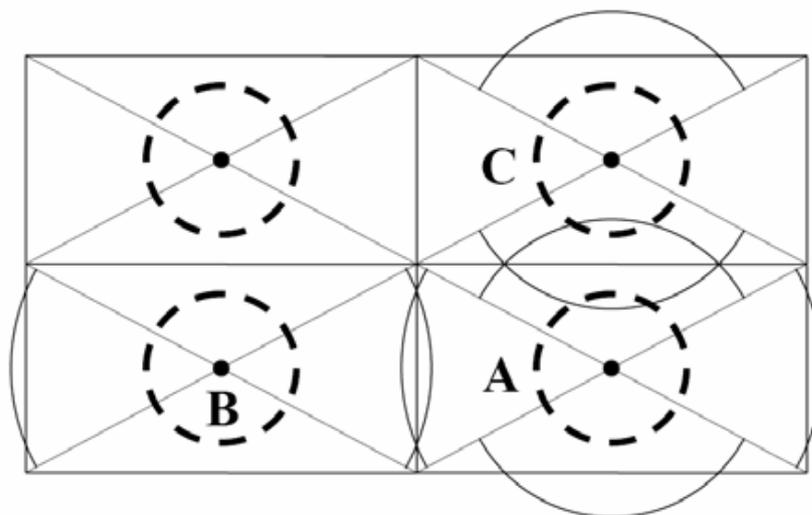


Рис. 2. Пример определения типа межатомного контакта методом сферических секторов [16] в случае двумерной решётки. Окружности, обозначенные пунктиром, отвечают сферам слейтеровского радиуса. ПВД атомов представляют собой прямоугольники, разделенные на четыре сферических сектора, радиусы которых определяются ограничивающими их дугами.

Универсальным алгоритмом определения типов межатомных контактов в кристаллических структурах соединений всех классов стал предложенный совсем недавно метод *Domains* [17]. Определение типа связи в этом методе осуществляется в соответствии со следующей последовательностью расчётов:

- 1) Первый шаг заключается в выявлении для каждого неэквивалентного атома А его прямых соседей Х и расчёту для каждого отобранного контакта А-Х величины телесного угла. Если Ω_i меньше 1.5% от величины полного телесного угла, то контакт относится к типу невалентных взаимодействий и классифицируется в дальнейшем с применением дополнительных геометрических критериев;
- 2) Для каждого атома определяются значения двух различных радиусов – радиус Слейтера и усреднённый радиус сферического домена, который эквивалентен радиусу сферы, объём которой равен усреднённому объёму полиэдров Вороного-Дирихле всех атомов данного химического сорта в структуре;

3) Далее для каждой пары контактов А-Х определяется референтное расстояние $D(A-X)$, равное минимальной из двух величин: $R_{sd}(A) + R_{sd}(X)$ или $(1+\delta) \cdot (r_s(A) + r_s(X))$, где по умолчанию параметр $\delta=0.25$. Таким образом, $D(A-X)$ характеризует максимальное расстояние, на котором контакт А-Х будет считаться сильной (валентной) связью;

4) Следующий шаг, дающий возможность учесть особенности структуры, состоит в изменении значения полученной на предыдущем шаге величины $D(A-X)$ в соответствии со следующими соображениями:

- если атом А является металлом, или оба атома А и Х являются неметаллами, то все расстояния $d(A-X)$ группируются при условии, что они не отличаются друг от друга более чем на величину 0.3\AA . Если значение величины $D(A-X)$ попадает в один из получившихся интервалов, то оно увеличивается до максимального значения соответствующего интервала;

- если атом А является металлом, и при данном значении $D(A-X)$ образует менее двух валентных связей, тогда величина этого параметра увеличивается до максимального значения величины $D(A-X)$ интервала, соответствующего ближайшей группе контактов А-Х;

- связи между атомами s- и p-металлов обрываются, кроме структур интерметаллических соединений. Также обрываются связи металл-бор, в случае, если атом бора связан с атомами кислорода или фтора;

- если в структуре присутствуют несколько неэквивалентных пар контактов А-Х, и, следовательно, каждой из них соответствуют несколько величин $D_i(A-X)$, то в качестве референтного расстояния для всех контактов А-Х выбирается расстояние $D_i(A-X)$, имеющее максимальное значение.

5) Все контакты А-Х с длиной $d(A-X) < D(A-X)$ принимаются валентными. Остальные контакты рассматриваются как невалентные (водородная связь, галогенная связь, ван-дер-ваальсово взаимодействие) и классифицируются в дальнейшем с применением дополнительных геометрических критериев.

Подход к определению типов межатомных контактов, представленный рассмотренными выше методами, опирается только на геометрические характеристики кристаллических структур, а потому является очень быстрым и используется для расчёта больших выборок [18]. Последовательное совершенствование подхода состоит в постепенном добавлении к одномерным геометрическим дескрипторам межатомных контактов (расстояния, углы) трёхмерных дескрипторов в методе пересекающихся сфер (телесный угол контакта), дальнейшем учёте анизотропии межатомных взаимодействий в методе сферических секторов и принятии во внимание особенностей кристаллической структуры в методе Domains. Более точными, но вместе с тем более ресурсоёмкими, а потому приложимыми в настоящее время только для анализа небольших выборок структур, являются подходы, основанные на анализе

функции распределения электронной плотности (методы QTAIM [19], NCI [20]), или же основанный на орбитальном приближении метод NBO [21].

1.1.2. Представление кристаллической структуры в виде графа

Простое и наглядное представление способа связывания различных строительных единиц кристалла можно получить, применяя *топологический подход* к описанию и анализу структуры кристалла. Отношение традиционного кристаллохимического и топологического подходов к представлению структуры кристалла отчасти напоминает таковое между молекулярной и структурной формулами химического соединения. Как молекулярная формула отражает в себе лишь состав и соотношение атомов различных элементов в молекуле, так и традиционный кристаллохимический подход ориентирован в большей степени на описание характеристик элементарной ячейки и взаимного расположения атомов, занимающих определённые позиции внутри неё. В свою очередь, топологический подход сконцентрирован на описании связности различных структурных единиц кристалла, так же, как и структурная формула содержит в себе информацию о способе связывания атомов в молекуле. В связи с этим базисом для обоих подходов к представлению структуры молекулы (структурная формула) и кристалла (топологический подход) является математическая теория графов.

Впервые топологическое представление кристаллической структуры в виде сетки, вершинам которой соответствуют различные строительные блоки, связанные друг с другом рёбрами, представляющими химическую связь между выделенными строительными единицами кристалла, было применено в работах А. Уэллса [22]. Он описал известные на тот момент кристаллические структуры в виде сеток, классифицировал их, а также указал на важность топологического представления кристаллических структур. Подобное представление позволяет выявить и наглядно продемонстрировать существующие между различными структурами взаимосвязи, наличие которых не всегда легко определить, применяя методы традиционного кристаллохимического анализа, ориентированного на локальные (длины, углы связей, формы координационных полиэдров) и симметричные (занимаемые атомами в ячейке позиции) характеристики структуры.

1.1.2.1. Основные определения и положения теории графов

Рассмотрим основные положения и определения теории графов, которые встречаются в её кристаллохимических приложениях при описании кристаллических структур с применением топологического подхода. Более подробное описание современных приложений теории графов, применяемых при анализе и описании кристаллических структур, дано в работах [22–28].

Граф – это математический объект, который состоит из множества *вершин* x_1, x_2, \dots, x_n и *рёбер*, связывающих пары вершин (x_i, x_j) . Множество упорядоченных пар вершин задаёт

топологию графа. Ребро является направленным, если пара (x_i, x_j) отличается от пары (x_j, x_i) , а граф, содержащий такие рёбра называется *ориентированным графом*. Особым видом рёбер является *петля* (x_i, x_i) . Два ребра называются *кратными*, если совпадают их начальные и конечные вершины. Граф, в котором нет петель, направленных и кратных рёбер называется *простым графом*. *Степень* или *координационное число* вершины равно количеству инцидентных ей рёбер (при этом петли считают дважды). Вершина называется *изолированной*, если она не является концом ни для одного ребра; *висячей* (или *листом*), если она является концом ровно одного ребра. *Маршрутом* в графе называют конечную последовательность вершин, в которой каждая вершина (кроме последней) соединена ребром со следующей в последовательности вершиной. *Цепью* называется маршрут без повторяющихся рёбер. *Простой цепью* называется маршрут без повторяющихся вершин (следовательно, в простой цепи нет повторяющихся рёбер). *Путём (маршрутом)* в графе называют конечную последовательность вершин и рёбер, в которой каждый элемент инцидентен предыдущему и последующему. *Связным* является граф, в котором для любых двух вершин есть связывающий их путь, т.е., в таком графе отсутствуют изолированные вершины. *Циклом* называют цепь, в которой первая и последняя вершины совпадают. При этом длиной пути (или цикла) называют число составляющих его рёбер. Суммой n циклов является цикл, состоящий из множества рёбер, которые встречаются нечётное число раз, в частности, суммой двух циклов является цикл, состоящий из вершин, соединённых рёбрами, которые встретились только единожды. Цикл, который не является суммой двух других циклов меньшего размера, называется *кольцом*. В свою очередь, кольцо, которое не может быть представлено в виде суммы любого числа (не только двух) меньших колец, называется *сильным кольцом*.

Бесконечный простой связный граф называют *сеткой*, а его вершины *узлами*. Две сетки являются *изоморфными*, если существует взаимно однозначное соответствие между множествами их рёбер и узлов. Симметрия сетки описывается при помощи *группы автоморфизмов*, которая перечисляет все возможные перестановки узлов сетки, переводящие её в себя. Сетка называется *периодической*, если её группа автоморфизмов содержит в качестве подгруппы группу трансляций. *Периодичность сетки* определяется наличием у группы автоморфизмов сетки подгруппы, изоморфной группе, имеющей n независимых трансляций. Сетка может быть реализована в евклидовом пространстве бесконечным числом способов, каждый из которых характеризуется своими координатами вершин, длинами рёбер и называется *вложением сетки*. Вложение сетки содержит коллизии, если в нём есть совпадающие узлы и/или пересекающиеся рёбра. *Размерность сетки* определяется размерностью евклидова пространства, в которое она может быть вложена без появления коллизий (самопересечений). Размерность и периодичность сетки могут в общем случае не

совпадать. Симметрия вложения не может быть выше максимальной симметрии сетки, определяемой её группой автоморфизмов. Более того, существуют *некристаллографические сетки*, чья максимальная симметрия не может быть описана кристаллографическими группами симметрии, а потому любое её вложение в евклидово пространство будет обладать более низкой симметрией. Вложение сетки называется *сферической упаковкой*, если рёбра одинаковой длины равны кратчайшим расстояниям между узлами. Сферические упаковки соответствуют равновесному размещению узлов сетки в пространстве, т.е. узлы имеют координаты, которые равны усреднённым координатам соседних узлов. Такие *барицентрические координаты* узлов сетки уникальны для данной выбранной элементарной ячейки вложения сетки. Более того, пространственная группа такого вложения является максимально симметричной для данной сетки.

Сетка является *уни-, би-, три-, ..., полинодальной*, если содержит один, два, три, ..., множество неэквивалентных узлов. Если все рёбра сетки симметрически эквивалентны, то сетка называется *рёберно-транзитивной*. Сетка называется *n-координированной*, если степень каждого её узла равна n . Сетки являются *взаимопроникающими* в случае отсутствия рёбер между узлами различных сеток, при этом эти сетки не могут быть пространственно разделены в любом вложении.

Сетку, являющуюся бесконечным периодическим графом, в программных реализациях для электронно-вычислительных машин представляют в виде описывающего эту сетку с точностью до изоморфизма *фактор-графа* или *свёрнутого графа* – конечного графа, вершины и рёбра которого соответствуют наборам трансляционно-эквивалентных узлов и рёбер соответствующей сетки. Фактор-граф может иметь кратные рёбра и петли, которые помечаются символами трансляций, что связывают различные вершины (рис. 3). Топология каждой сетки характеризуется посредством *матрицы смежности*. Матрица смежности для фактор-графа, содержащего N вершин, представляет из себя квадратную матрицу M размером $N \times N$, строки и столбцы которой соответствуют вершинам фактор-графа, а каждый элемент M_{ij} указывает на наличие ($M_{ij}=1$) или отсутствие ($M_{ij}=0$) ребра между данной парой узлов (i, j) .

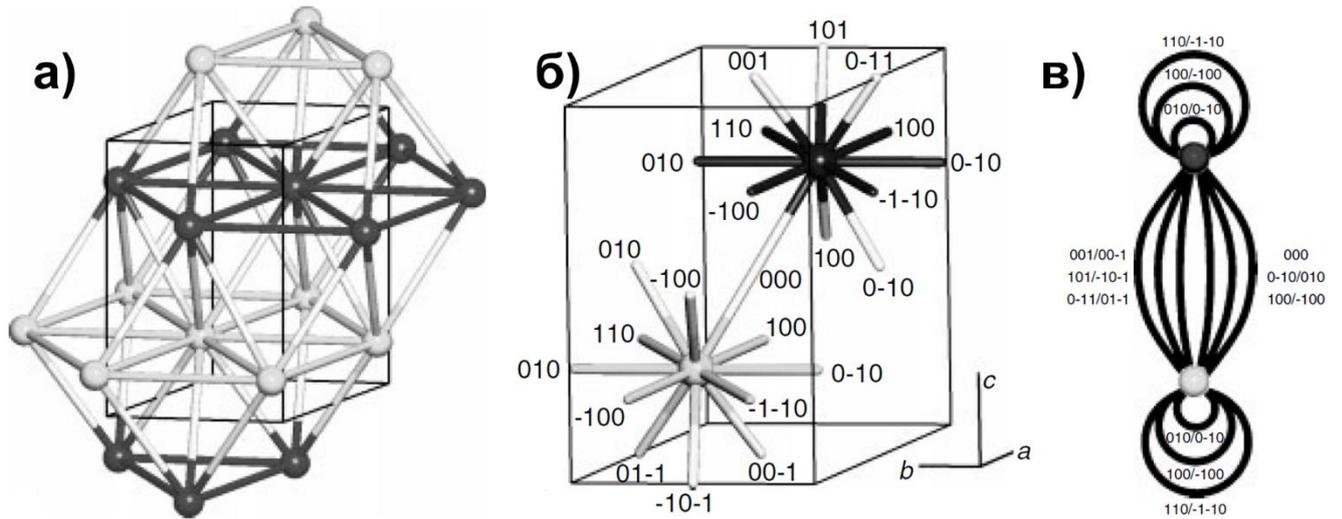


Рис. 3. (а) Фрагмент вложения сетки **hcp**, которое соответствует гексагональной плотнейшей упаковке [24]. Трансляционно-эквивалентные узлы раскрашены одним цветом. (б) Элементарная ячейка вложения. (в) Соответствующий сетке свёрнутый граф. Рёбра графа промаркированы в соответствии с трансляциями, связывающими эквивалентные узлы.

1.1.2.2. Номенклатура сеток

Сетки, имеющие одинаковую топологию, относят к одному *топологическому типу*. Сетка определённого топологического типа может иметь бесконечное число вложений различной симметрии (группа симметрии вложения будет подгруппой группы автоморфизмов сетки), однако каждое из них будет иметь одну и ту же топологию, а следовательно, будет относиться к одному и тому же топологическому типу. Топологическая классификация сетки может быть осуществлена путём расчёта набора ряда топологических индексов – матрицы смежности фактор-графа, координационной последовательности, точечного и вершинного символов. Матрица смежности является наиболее строгим топологическим индексом и позволяет описать сетку с точностью до изоморфизма. Однако, применение ряда *топологических индексов* гораздо более удобно и универсально при сравнении двух сеток на изоморфизм, чем использование матрицы смежности [29]. *Координационная последовательность* – это набор чисел $\{N_1, N_2, \dots, N_m\}$, определяемый количеством вершин в первой, второй и т.д. координационной сфере данного узла сетки. *Точечный символ* записывается в виде $A^a \cdot B^b \cdot C^c \cdot \dots$ так что $A < B < C$ и $a + b + c = C_n^2 = n(n-1)/2$, где A, B, C, \dots – размеры, а a, b, c – количества циклов соответствующего размера, в которые входят рёбра, образованные инцидентными каждой неэквивалентной вершине степени n . *Вершинный символ* $X_x \cdot Y_y \cdot Z_z \cdot \dots$ содержит аналогичную информацию о размерах кратчайших колец (X, Y, Z, \dots) и их количестве (x, y, z, \dots) . Совместное применение трёх последних топологических индексов не позволяет строго и однозначно определить топологию сетки,

однако расчёта тройки этих индексов оказывается достаточно, чтобы различить практически все известные на данный момент топологические типы сеток.

Топологические типы обозначаются в соответствии с одной из наиболее распространённых в настоящее время номенклатур:

1) Трёхбуквенные обозначения, используемые в базе данных топологических типов *RCSR* (Reticular Chemistry Structure Resource). Например, топологический тип, соответствующий сетке атомов углерода в алмазе, обозначается символом **dia**. Дополнительные суффиксы позволяют расширить номенклатуру [30]. Например, суффикс **-a** означает, что данная сетка получена путём аугментации исходной сетки, т.е. замены вершин исходной сетки на группу узлов, образующих полиэдр той же формы, что и координационная фигура узлов исходной сетки; добавление суффикса **-c** применяется для обозначения взаимопроникающих сеток, а суффикс **-x** применяется для обозначения сеток с расширенной координацией узлов. Так, например, 4-координированной сетке **dia** соответствует 16-координированная сетка **dia-x**, в которой каждая из вершин сетки **dia** связана с вершинами, находящимися в её первой и второй координационных сферах.

2) Символы Фишера [31] записываются в виде $k/m/fn$, где k – степень вершины сетки, m – размер кольца наименьшего размера, f – символ сингонии, в которой шаровая упаковка реализуется в максимально симметричной конфигурации (c – кубическая, h – гексагональная/тригональная, t – тетрагональная, o – ромбическая, m – моноклиная, a – триклиная), n – порядковый номер сетки в списке всех неизоморфных сеток с данным $k/m/f$. Эта номенклатура применяется для обозначения сеток, соответствующих униодальным сферическим упаковкам и, например, сетка с алмазной топологией записывается как $4/6/c1$. Для обозначения 1- и 2-периодических сферических упаковок применяются символы, предложенные в работе [32].

3) В рамках проекта *EPINET* [33] (Euclidean Patterns in Non-Euclidean Tilings) сеткам присваиваются символы типа $sqcN$, где s указывает, что вложения сеток в трёхмерное евклидово пространство были найдены с помощью программы *Systre*, а сами сетки получены (q) отображением на кубическую (P), гироидальную (G) и алмазную (D) минимальные поверхности разбиения гиперболических двумерных тайлингов коксетеровской группы симметрии (c). Наконец, N ($N = 1 - 14352$) указывает на порядковый номер сетки. Алмазная сетка, сгенерированная с помощью этой методики, обозначается символом $sqc6$.

4) В работах [29,34] генерация сеток проводилась посредством итерационного удаления неэквивалентных наборов рёбер различных вложений сеток, полученных путём понижения симметрии максимально симметричного вложения исходной сетки посредством

последовательности трансформаций группа-подгруппа. Для обозначения полученных сеток применялись символы типа $s-d-G-n$, где s совпадает с символом исходной сетки, d равно степени узлов в полученной сетке, G обозначает пространственную группу наиболее симметричного вложения полученной сетки в евклидовом пространстве, n (опционально) порядковый номер сетки среди всех неизоморфных сеток с одинаковыми символами $s-d-G$. Например, алмазная сетка может быть получена из сетки **bsn** путём понижения симметрии пространственной группы её максимально симметричного вложения $I4_1/amd$ до $Imma$ и последующего удаления одного из трёх наборов неэквивалентных рёбер в данном вложении. В результате сетка будет иметь обозначение **bsn-4-Fd $\bar{3}m$** , поскольку наиболее симметричное вложение алмазной сетки реализуется в пространственной группе $Fd\bar{3}m$.

5) В работе [35] была предложена номенклатура, в которой для обозначения сеток используется символ NDn , где N является последовательностью степеней всех неэквивалентных узлов сетки, D показывает периодичность сетки ($D = M$ (0-периодическая), C (1-периодическая), L (2-периодическая), T (3-периодическая)), а n является порядковым номером сетки из совокупности всех неизоморфных сеток с данной последовательностью ND . Алмазную сетку в соответствии с данной номенклатурой можно обозначить символом $4T1$, если принять, что её порядковый номер равен единице среди остальных неизоморфных 3-периодических 4-координированных сеток. Для 0-периодических графов используется нотация $NDk-n$, где k равно количеству вершин графа.

1.1.2.3. Топологическое представление структур кристаллических твёрдых тел

В зависимости от преобразований, производимых над *полной сеткой* структуры, узлы которой соответствуют всем локализованным атомам, а рёбра – всем идентифицированным межатомным связям, каждой кристаллической структуре можно поставить в соответствие более одной сетки. Получение таких *топологических представлений* кристаллической структуры производится посредством ряда преобразований полной сетки, называемых *процедурами упрощения*:

- 1) удаление части рёбер;
- 2) удаление части вершин с инцидентными им рёбрами;
- 3) стягивание части узлов к другим узлам или к другим точкам.

Выбор процедуры упрощения диктуется особенностями структуры и целями анализа. Каждое топологическое представление, производное от полной сетки структуры, – *базовая сетка* – позволяет описать топологию связывания выбранных структурных группировок, игнорируя особенности их строения. Например, представленному на рис. 4 фрагменту

структуры формамида (FORMAM02)¹ можно поставить в соответствие две базовые сетки, которые описывают связывание водородными связями молекул формамида и её димеров, соответственно. Молекулы связаны водородными связями по мотиву плоской гексагональной сетки **hcb**, в то время как димеры связаны по мотиву плоской квадратной сетки **sql**.

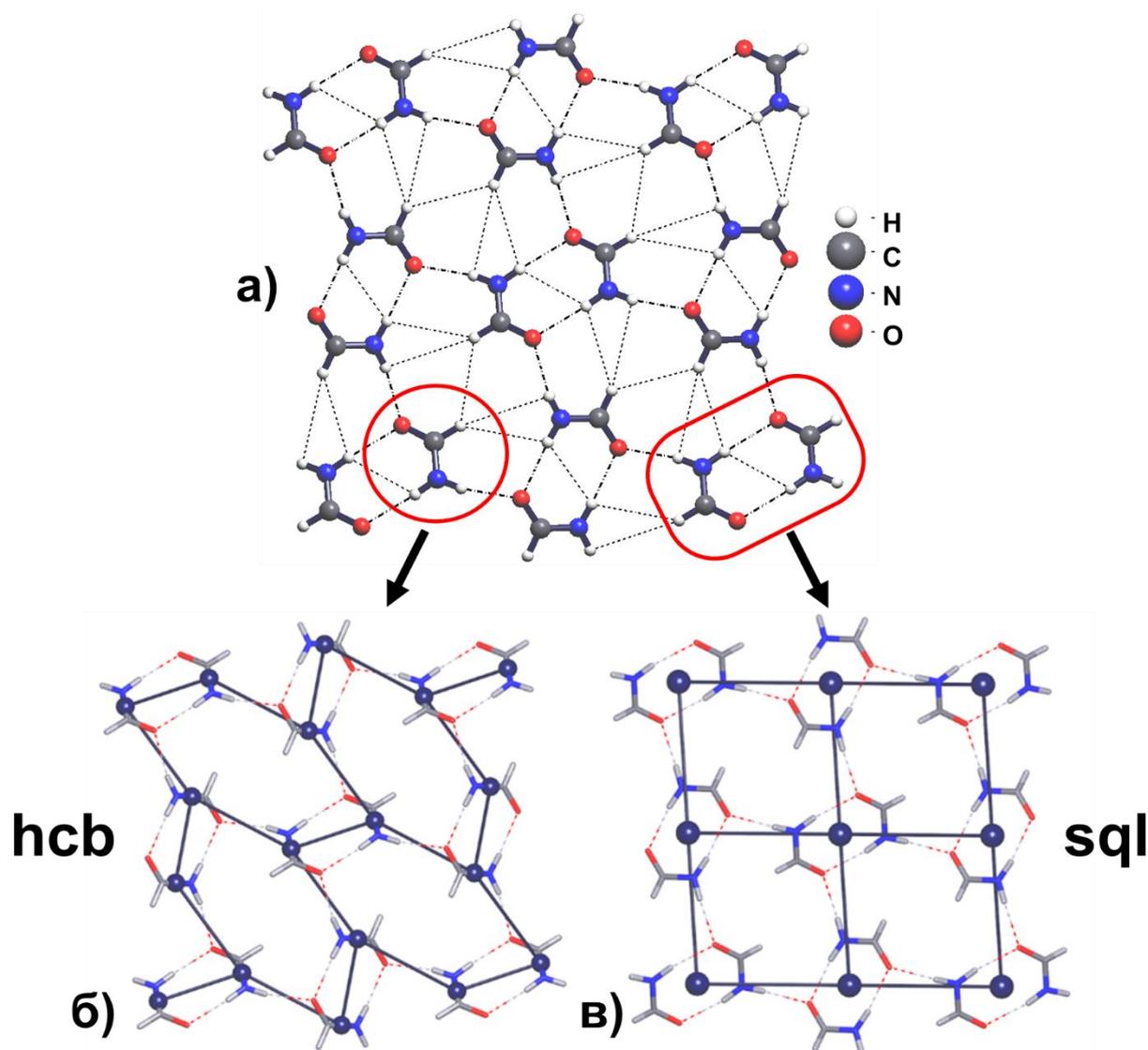


Рис. 4. Пример описания водородсвязанного слоя в кристалле формамида (FORMAM02) с применением топологического подхода: (а) фрагмент кристаллической структуры и соответствующая ему полная сетка для молекулярного слоя (101). Ван-дер-ваальсовы и водородные связи показаны прерывистыми линиями; (б) базовая сетка топологического типа **hcb**, состоящая из центроидов молекул (узлы), соединённых водородными связями (рёбра), характеризует связность молекул в кристалле водородными связями; (в) сетка топологического типа **sql**, характеризующая связность димеров формамида (узлы) водородными связями (рёбра).

¹ Здесь и далее в скобках указаны буквенные коды структур в Кембриджском банке структурных данных (КБСД)

Для каждого класса кристаллических структур существует так называемое *стандартное представление* – способ упрощения полной сетки структуры, согласующийся с общепринятыми кристаллохимическими представлениями и позволяющий описать связывание основных структурных единиц кристалла [35]. Так, например, для молекулярных кристаллов, содержащих водородные связи [10], стандартное представление включает в себя процедуру упрощения, в которой:

- 1) узлы, соответствующие атомам молекулы, заменяются на узел, соответствующий центру масс этой молекулы (*молекулярный центроид*), при сохранении связей молекулы с другими посредством водородных связей. Все водородные связи между данной парой молекул трансформируются в одно ребро между молекулярными центроидами в полученной *первично упрощённой* сетке;
- 2) за этим следует процедура *вторичного упрощения*, заключающаяся в удалении 0-координированных (не связанных водородными связями молекулы), 1-координированных (молекулы, аналогичные терминальным лигандам) и 2-координированных (молекулы, выполняющие роль мостика в системе водородных связей кристалла) узлов полученной на предыдущем этапе сетки при условии, что эта сетка 2- или 3-периодичная. Удаление 0- и 1-координированных узлов проводится для 1-периодических сеток.

В случае необходимости рассмотрения способа упаковки молекул, при проведении упрощения кристаллической структуры необходимо учесть все присутствующие в ней виды межмолекулярных контактов, а не только лишь водородные связи, как в предыдущем примере. Очевидно, что в получаемой таким образом сетке *молекулярной упаковки* степень узла равна числу молекул, связанных с данной посредством всех межмолекулярных связей. Представление кристаллической структуры в виде сетки молекулярной упаковки является стандартным для кристаллов, не содержащих специфических межмолекулярных связей.

1.1.2.4. Результаты топологической систематики молекулярных кристаллов

К настоящему моменту был проведён ряд исследований, посвященных систематике молекулярных водородносвязанных кристаллов на основе топологического подхода.

В статье [10] впервые был проведён анализ топологии водородносвязанных каркасов в выборке из 1546 структур гомомолекулярных (состоящих из химически однотипных молекул) органических кристаллов, содержащих 3-периодическую систему водородных связей. Всего было обнаружено 148 различных топологических типов сеток. 6-координированные сетки оказались наиболее многочисленными (32.5%), за ними следуют 4-координированные (30.2%) и 8-координированные (19.4%), более того, сетки с нечётными степенями узлов в целом более редки, чем сетки с чётными степенями узлов. Наиболее характерными для кристаллов с

кристаллографически эквивалентными молекулами являются топологические типы **dia** (22.8%), **pcu** (10.3%), **sxd** (6.3%), **hex** (5.0%). Авторы подчеркивают, что сравнение с известной на тот момент статистикой по встречаемости топологических типов в металл-органических каркасах приводит к заключению, что типы **dia** и **pcu** являются наиболее распространёнными для обоих классов кристаллических структур. Данный факт был объяснён тем, что водородная связь имеет частично направленный характер, что сближает её с ковалентной связью, которая соединяет между собой строительные единицы в структуре металл-органических каркасов.

Помимо рассмотренного выше исследования, позднее топологическая классификация была проведена для выборки 122 молекулярных органических кристаллов, содержащих 3-периодические взаимопроникающие водородносвязанные каркасы [36]. Самыми многочисленными являются 4-координированные сетки (68%), в то время как 3-координированные (13%) и 6-координированные (5%) оказались более редкими. Наиболее характерными топологическими типами для взаимопроникающих водородносвязанных каркасов являются типы **dia** (31%), **cds** (12%) и **lvt** (9%). Полученные для водородносвязанных каркасов распределения значительно отличаются от распределений топологических типов сеток, обнаруженных в металл-органических каркасах. Также в исследовании указывается, что взаимопроникающие каркасы в водородносвязанных кристаллах встречаются в десять раз реже, чем в металл-органических каркасах.

1.1.3. Программные комплексы для автоматизированной работы с топологическими представлениями кристаллических структур

К настоящему времени банки кристаллоструктурных данных накопили огромные массивы данных по неорганическим (Inorganic Crystal Structure Database – более 190000 структур), органическим и металл-органическим соединениям (КБСД – более 900000 структур), интерметаллидам (Pearson Database – более 300000 структур) и белкам (Protein Data Bank – более 130000 структур). В каждой кристаллической структуре находит своё отражение совокупность принципов и закономерностей, управлявших процессом кристаллизации и определивших её строение. Следуя Мазервеллу [37], можно сказать, что кристаллографические базы данных содержат множество ответов, но проблема состоит в том, что необходима постановка правильных вопросов. Таким образом, для выявления общих кристаллохимических закономерностей необходим исчерпывающий анализ всей совокупности доступной кристаллоструктурной информации с применением как традиционного кристаллохимического, так и топологического подходов. Без применения электронно-вычислительной техники и соответствующего программного обеспечения выполнить эту задачу не представляется возможным. За последние несколько десятилетий были созданы и продолжают развиваться ряд

программных продуктов, позволяющих проводить комплексный анализ больших выборок структурных данных.

1.1.3.1. Программное обеспечение

Первой программой, в которой для представления структуры был применён фактор-граф, стала программа, созданная в Университете г. Киля. Она была использована для классификации структур силикатов [38]. Среди возможностей программы были расчёт координационных последовательностей атомов, определение размерности силикатных структурных единиц, а также определение топологии соединения тетраэдров SiO_4 .

Программа TOPOLAN [39] позволяет анализировать 2-, 3- и 4-периодические свёрнутые графы. Она позволяет рассчитывать координационные последовательности, циклы, находить спектр графа и вложения 2- и 3- периодических фактор-графов в двух- и трёхмерные евклидовы пространства, соответственно.

Функционал программы Systre [40], разрабатываемой О. Дельгадо-Фридрихсом, позволяет получать максимально симметричное вложение сеток, а также проводить топологическую классификацию сеток (используется база топологических типов RCSR). В этой программе реализован строгий алгоритм поиска изоморфизма 3-периодических сеток.

Проведение комплексного кристаллохимического анализа больших выборок кристаллических структур можно проводить при помощи комплекса структурно-топологических программ TorosPro [18]. Комплекс позволяет рассчитывать целый ряд кристаллохимических и топологических характеристик кристаллических структур и выполнять следующие операции:

- 1) Получение представлений кристаллической структуры в автоматическом режиме;
- 2) Определение параметров локальной (координационное число, тип координационной фигуры, кристаллохимическая формула комплексных группировок и молекул) и глобальной (топологический тип базовой сетки и связанная с ним информация) топологии связывания структурных единиц кристалла;
- 3) Поиск кристаллических структур на основании различных критериев – состав, наличие определённых конечных структурных фрагментов, библиографические данные, топологические характеристики;
- 4) Поиск взаимосвязей между различными сетками и спектр других возможностей.

Существует также несколько программ, которые не используют для представления структуры фактор-граф. Тем не менее, с помощью них возможно получить топологическое представление исходной структуры посредством процедуры упрощения, а также рассчитать

точечные и вершинные символы и координационные последовательности, с помощью которых можно идентифицировать топологический тип полученных представлений. К ним относятся программы Olex [41] и TOTOPOL [42].

1.1.3.2. Базы данных топологических типов

В настоящее время существует несколько баз данных, содержащих информацию о характеристиках сеток различной размерности, как обнаруженных в реальных кристаллических структурах, так и сгенерированных при помощи различных алгоритмов (см. раздел 1.1.2.2).

Топологические типы, обнаруженные в реальных кристаллических структурах, собраны в базе RCSR (Reticular Chemistry Structure Resource, <http://rcsr.anu.edu.au>), которая по состоянию на январь 2018 года содержит информацию о 2806 3-периодических и 201 2-периодической сетке. В базе данных топологических типов цеолитных каркасов содержатся данные по более чем 200 топологическим типам, реализованным в структурах синтетических и природных цеолитов.

Сетки, сгенерированные посредством различных алгоритмов, содержатся в следующих базах данных:

- 1) Методы декорирования (замена вершин на группу вершин различных полиэдров) и расширения (замена ребер на группу узлов) сеток, обнаруженных в реальных структурах, были применены для генерации сеток в базе RCSR.
- 2) Полученные Э. Кох и В. Фишером шаровые упаковки для всех сингоний также содержатся в базе RCSR.
- 3) В рамках проекта EPINET (<http://epinet.anu.edu.au>) были получены 14532 сетки.
- 4) Данные по сеткам в гипотетических цеолитах представлены в базе Atlas of Prospective Zeolite Structures (<http://www.hypotheticalzeolites.net>)

Комплекс программ ToposPro для определения топологического типа сеток использует базу TTD (Topological Types Database). В ней скомпилированы данные из вышеперечисленных баз, а также добавлены данные по сеткам, сгенерированным в работах [29,34], данные по графам полиядерных кластерных группировок, данные по сеткам политипов некоторых структур и по другим сеткам из разнообразных источников (<http://topospro.com/databases/ttd/>).

1.1.4. Подходы к описанию и анализу топологии системы водородных связей в молекулярных кристаллах

Неослабевающий интерес к изучению водородной связи продиктован прежде всего исключительно важной ролью, которую она играет для структуры, функции и динамики различных химических систем. Водородная связь в разных контекстах встречается в самых

разнообразных отраслях науки таких, как минералогия, наука о материалах, неорганическая и органическая химия, супрамолекулярная химия, биохимия и фармакология. В органической кристаллохимии водородная связь имеет исключительное значение как один из наиболее прочных и направленных видов межмолекулярного взаимодействия, во многом определяющий структуру и свойства кристаллов.

В официально принятом IUPAC определении водородной связи [43] как «...притягивающего взаимодействия между атомом водорода молекулярного фрагмента $X-H$, где X является атомом, более электроотрицательным, чем H (донор водородной связи), и атомом или группой атомов той же самой или другой молекулы (акцептор водородной связи), для которого имеются свидетельства образования связи...» содержится ряд дополнительных критериев, которым должен удовлетворять контакт, причём упомянутые свидетельства образования водородной связи могут быть как экспериментальными, так и теоретическими, однако их комбинация предпочтительна. Таким образом, помимо общепринятых водородных связей (*conventional hydrogen-bonds*) во фрагменте $D-H...A$ ($D = N, O, F$; $A = N, O, S, F, Cl$) в настоящее время выделяют водородные связи, в которых донорными атомами могут быть, например, атомы C (sp, sp^2), а в качестве акцепторов выступать кратные связи ($C=C, C\equiv C$) или π -система. В кристаллохимии идентификацию водородных связей проводят, применяя ряд геометрических критериев [9]:

- 1) расстояние $d(H...A) \leq 2.5-3.0 \text{ \AA}$;
- 2) расстояние $d(D...A) \leq r_{vdw}(D) + r_{vdw}(A) + \epsilon$, где $r_{vdw}(D)$ и $r_{vdw}(A)$ – ван-дер-ваальсовы радиусы атомов D и A , ϵ – поправочный коэффициент, обычно принимаемый равным $0.1-0.2 \text{ \AA}$;
- 3) угол $D-H-A$ должен быть близок к 180° , но не меньше 110° .

Межмолекулярные водородные связи в кристаллах могут объединять молекулы не только в конечные ассоциаты (димеры, тримеры и т. д.), но также и в цепочечные, слоистые и каркасные молекулярные ансамбли, наподобие координационных полимеров и металл-органических каркасов. Описание систем водородных связей возможно на локальном и глобальном уровнях (рис. 5). Первыми работами, в которых было дано описание глобальных характеристик систем водородных связей в кристаллах, стали труды А. Уэллса [22]. В этих работах водородносвязанные кристаллические структуры были поделены на классы n_m в зависимости от числа водородных связей (n), образуемых молекулой, и числа молекул (m), с которыми данная связана водородными связями [44]. Внимание также было уделено топологии сеток, которые образуют водородносвязанные молекулы.

В 1980 году Л. Кулешовой и П. Зорким [45] было проведено исследование 776 структур гомомолекулярных органических кристаллов. В этой работе описание водородносвязанных ассоциатов проводилось посредством их представления в виде графов, для обозначения которых были применены символы $G_m^n(k)$, где G показывает размерность структуры (I – островная, C – цепочечная, L – слоистая, F – каркасная); n – число образуемых молекулой водородных связей; m – число молекул, связанных с центральной Н-связями, k – размер непересекающихся колец в графе.

Предложенный в работах М. Эттер [46,47] анализ набора графов (*graph-set analysis*) направлен на описание водородносвязанных мотивов (*hydrogen-bonded motif*), являющихся основным объектом классификации. Мотиву соответствует фрагмент структуры, составленный из молекул, связанных друг с другом одним (химическим) типом водородной связи. Молекулы, связанные друг с другом двумя, тремя и т.д. типами водородных связей, образуют мотивы высших (второго, третьего и т.д.) уровней. Нотификация мотивов производится при помощи символа $G_d^a(r)$, где G показывает размерность мотива (C – цепочечный, R – циклический, S – внутримолекулярный, D – конечные фрагменты – димеры, тримеры и т.д.); d – число доноров водородной связи, a – число акцепторов водородной связи; r – число атомов, входящих в повторяющийся фрагмент цепи или образующих цикл.

Для описания характеристик локального связывания молекул водородными связями в работе [48] было предложено обобщить символ, который изначально применялся для описания координационных соединений [49]. Предложенный символ молекулярного типа связывания (СМТС) записывается в виде $L^{mbtkpghond}$. Каждая топологически неэквивалентная (по-разному связанная водородными связями) молекула (L) обозначается одной из букв M, B, T, K, P, G, H, O, N, D в зависимости от количества $n=1-10$ атомов (и акцепторов и доноров водородной связи), участвующих в образовании межмолекулярных водородных связей (мы называем эти атомы *активными центрами*). Атомы, образующие только внутримолекулярную водородную связь, не учитываются, поскольку они не влияют на связность молекул в кристалле. Если молекула имеет более 10 активных центров, для её обозначения используется запись $X[n]$. Общее число молекул, связанных с данной, записывается в виде строки верхнего регистра $mbtkpghond\dots$, в которой каждое число m, b, t, k, \dots равно количеству молекул, связанных с данной одной, двумя, тремя, четырьмя, ... водородными связями. Сумма чисел $m+b+t+k+\dots$ равна числу молекул, связанных водородными связями с центральной, т.е. молекулярному координационному числу (МКЧ). Кроме того, количество водородных связей, образуемых данной молекулой, может быть рассчитано, как $BC = m \cdot 1 + b \cdot 2 + t \cdot 3 + k \cdot 4 + \dots$

Описание глобальной топологии системы водородных связей возможно при помощи рассмотренного выше (см. раздел 1.1.2.3) топологического подхода, в котором с помощью процедуры упрощения получают базовую сетку. Топологический тип базовой сетки позволяет в лаконичном виде описать глобальную связность молекул водородными связями в кристалле.

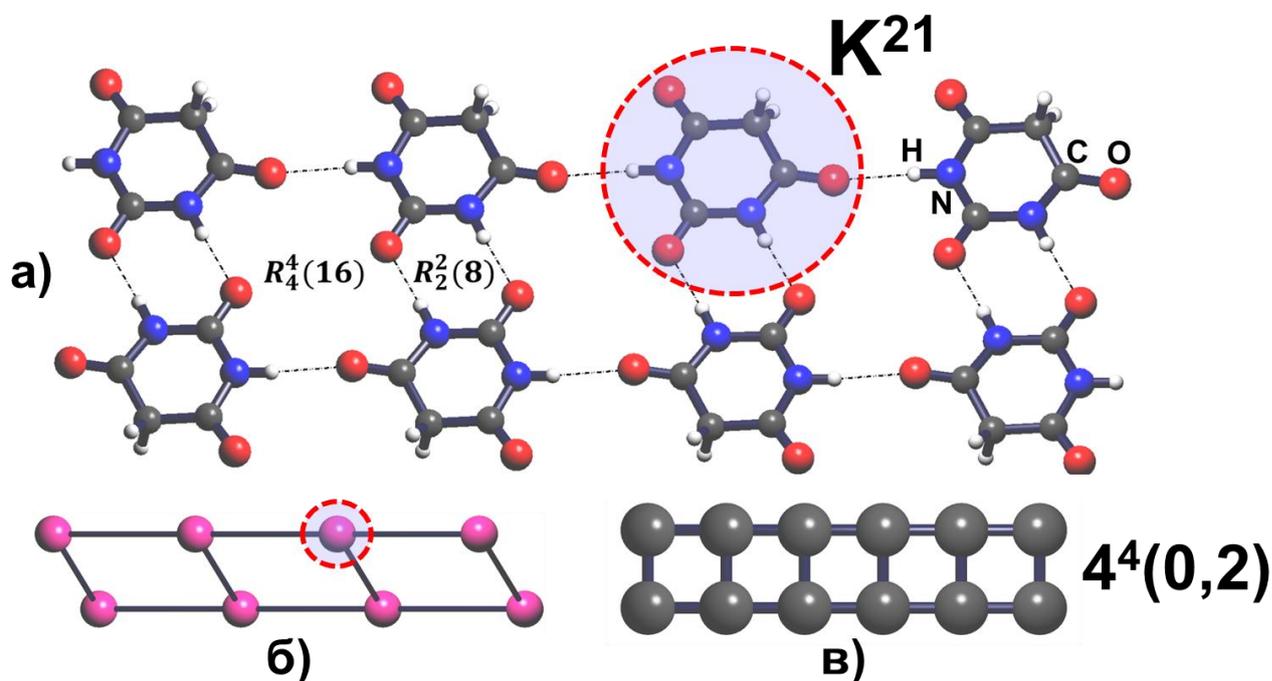


Рис. 5. Пример описания системы водородных связей в структуре молекулярного водородносвязанного кристалла барбитуровой кислоты (BARBAC01): (а) фрагмент кристаллической структуры; локальное связывание молекул можно охарактеризовать с помощью СМТС – K^{21} (МКЧ=3, ВС=4); в структуре можно выделить два мотива $(\text{HNCO})_n$, каждый из которых можно описать с помощью символов $R_2^2(8)$ ($n=2$) и $R_4^4(16)$ ($n=4$). Также система водородных связей кристалла может быть описана посредством символа $C_3^4(2,4)$. (б) Базовая сетка топологического типа $4^4(0,2)$, состоящая из центроидов молекул (узлы), соединённых водородными связями (рёбра), характеризует глобальную связность молекул водородными связями в кристалле. (в) Наиболее симметричное вложение базовой сетки.

Часть 1.2. Современные методы прогнозирования локального и глобального связывания молекул водородными связями в кристаллах

1.2.1. Метод анализа распределения молекулярного электростатического потенциала

Предложенные М. Эттер [47] на основе анализа структур органических кристаллов из КБСД эмпирические правила послужили базисом для прогнозирования водородносвязанных паттернов в кристаллах. Большинство из этих правил относились к определённым типам молекул или функциональным группам, однако среди них были и более общие, как например, «...все хорошие доноры и все хорошие акцепторы водородной связи в молекуле будут принимать участие в образовании водородной связи при условии, что имеются подходящие партнёры» или «...предпочтительно образование водородной связи между лучшим донорным и лучшим акцепторным атомами молекулы». Очевидно, что для применения этих правил необходимо каким-либо образом оценить, по меньшей мере на качественном уровне, силу потенциальных доноров и акцепторов водородной связи, присутствующих в молекуле. Приблизительно в то же время, когда были сформулированы эти правила, было обнаружено, что применение молекулярного электростатического потенциала позволяет дать оценку селективности образования водородных связей активными центрами молекулы [50].

Молекулярный электростатический потенциал (ЭСП) в данной точке пространства вокруг молекулы определяется как потенциальная энергия пробного точечного положительного заряда в этой точке. Знак молекулярного ЭСП в данной точке зависит от доминирования положительного вклада от атомных ядер или отрицательного вклада от распределения электронной плотности в величине потенциала [51]. Принято анализировать значения электростатического потенциала на изоповерхностях электронной плотности молекулы. Чаще всего, для построения изоповерхности используют значение электронной плотности равное $0.001 - 0.002 \text{ \AA}^{-3}$, что делает её близкой к ван-дер-ваальсовой поверхности молекулы. Атомам водорода, которые могут участвовать в образовании водородных связей, соответствуют области с относительно высокими положительными значениями ЭСП на изоповерхности молекулы. Напротив, в молекуле, выступающей в роли акцептора водородной связи, на изоповерхности обнаруживаются регионы со значительными отрицательными значениями потенциала вблизи акцепторных атомов. В работе [50] авторы утверждают, что из-за значительного вклада электростатической составляющей в общую энергию водородной связи значения электростатических потенциалов на изоповерхности можно использовать для ранжирования силы потенциальных донорных и акцепторных атомов молекулы.

Практическое применение анализа карт распределения молекулярного ЭСП было продемонстрировано в работе [52]. Анализ карт распределения молекулярного ЭСП для 3-

гидроксibenзойной и 4-гидроксibenзойной кислот, а также ряда других молекул, содержащих два различных акцепторных атома, позволил произвести ранжирование имеющихся в молекулах доноров и акцепторов водородной связи по величине ЭСП. Таким образом, были выявлены пары *лучший донор – лучший акцептор*, что было использовано для прогнозирования образования водородных связей между имеющимися потенциальными активными центрами. Лучшим донором в молекуле 4-гидроксibenзойной кислоты является гидроксильная группа, поскольку величина ЭСП возле атома водорода карбоксильной группы оказалась ниже, чем возле атома водорода ОН-группы. Рентгеноструктурный анализ полученных со-кристаллов позволил подтвердить прогноз о предпочтительном образовании водородной связи между лучшим донорным и акцепторным атомами. Так, например, в 1:1 со-кристалле 4-гидроксibenзойной кислоты и пиразин-N-оксида лучший донор (ОН-группа) образует водородную связь с лучшим акцептором (атом кислорода N-оксидного фрагмента). Следующие по силе донор (СООН-группа) и акцептор (пиридинильный атом азота) образуют водородную связь между собой.

1.2.2. Методы, основанные на использовании информации о геометрических характеристиках межмолекулярных контактов в известных кристаллических структурах

Помимо рассмотренного выше подхода к прогнозированию связности молекул водородными связями, основанного на анализе характеристик зарядового распределения в молекуле, в настоящее время предложены подходы, которые основаны на использовании баз данных, содержащих информацию о межмолекулярных взаимодействиях. Исследователи из Кембриджского банка структурных данных создали библиотеку IsoStar [53], хранящую данные по межмолекулярным контактам в форме диаграмм рассеяния (*scatterplots*). Каждая из диаграмм рассеяния соответствует определённой паре функциональных групп, связанных каким-либо идентифицированным межмолекулярным контактом. Инструменты библиотеки позволяют визуализировать трёхмерные диаграммы рассеяния, однако их анализ проводится только для отдельных пар функциональных групп и не позволяет перейти к выявлению активных центров конкретной молекулы. Диаграммы Full Interaction Maps (FIM) [54] стали развитием возможностей библиотеки IsoStar. При расчёте диаграммы FIM для конкретной молекулы производится учёт наличия не только других имеющихся в молекуле функциональных групп, но также и стерические эффекты окружения рассматриваемой функциональной группы (рис. 6). Данный метод позволяет визуально оценить предпочтительные места образования различных типов межмолекулярных контактов для конкретной молекулы в данной конформации.

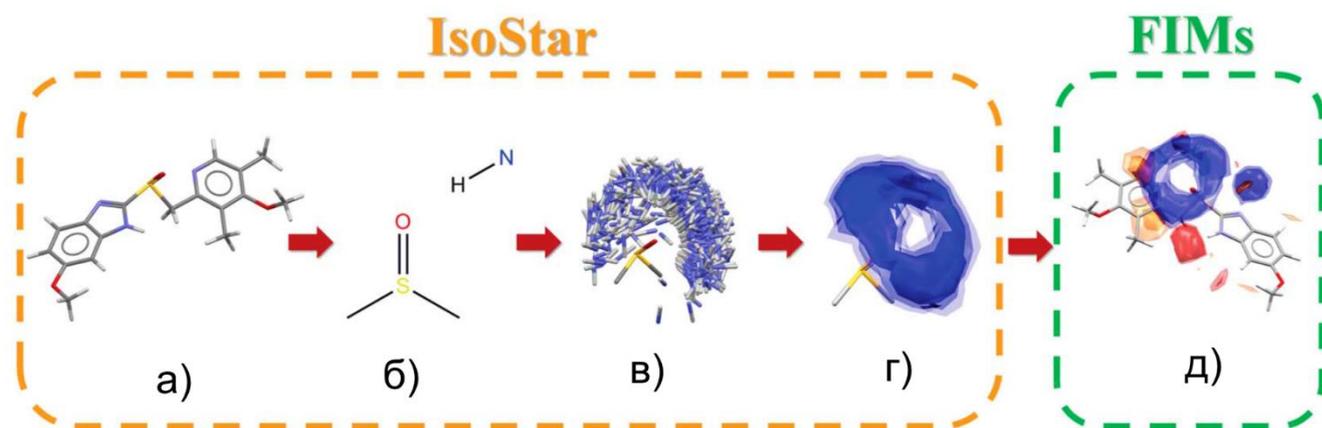


Рис. 6. (а) Рассматриваемая конформация молекулы. (б) Для каждой функциональной группы молекулы (в данном случае для сульфоксидной группы) выбирается зонд (*probe*), межмолекулярная связь с которым интересует пользователя. (в) Для каждой полученной пары функциональная группа – зонд генерируется трёхмерная диаграмма рассеяния, которая потом преобразуется (г) в масштабированную карту плотности; карты затем накладываются друг на друга (д) [54].

Реализованный в модуле CSD-Materials программы Mercury [55] метод Hydrogen Bond Propensities (НВР) [56] позволяет получать вероятностные оценки образования водородных связей между конкретными парами потенциальных донорных и акцепторных атомов различных функциональных групп. Метод основан на применении одной из моделей машинного обучения – логистической регрессии [57]. Модель обучается на выборке известных кристаллических структур, в которых присутствуют водородные связи. Параметрами модели выступают двумерные топологические и химические дескрипторы.

1.2.3. Подходы к дизайну молекулярных кристаллов

Одним из бурно развивающихся направлений современной кристаллохимии и супрамолекулярной химии является *инженерия кристаллов* (*crystal engineering*). Это направление исследований ставит своей целью дизайн кристаллических тел с желаемыми свойствами и последующий их синтез посредством применения знаний о межмолекулярных взаимодействиях [58–61]. В основе такого дизайна лежит возможность прогнозировать некоторые свойства и особенности кристаллической структуры, исходя из характеристик её строительных блоков – молекул, ионов, лигандов, комплексных группировок и других, более сложных и протяженных структурных единиц или модулей, соединенных между собой посредством как валентных, так и невалентных (водородных, галогенных и других специфических) связей. Прогресс методов инженерии кристаллов в последние десятилетия в значительной мере обусловлен распространением топологического подхода в

Часть 1.3. Подходы к описанию энергетических характеристик структур молекулярных кристаллов

1.3.1. Методы расчёта энергии межмолекулярного взаимодействия в кристаллах.

Количественная оценка энергии межмолекулярных взаимодействий (ММВ) необходима для нахождения закономерностей молекулярной агрегации в конденсированных фазах, а следовательно, для предсказания и контроля структуры и физических свойств веществ [64]. Для расчётов энергии межмолекулярного взаимодействия в кристаллических телах в настоящее время применяется ряд методов, различающихся своей точностью, степенью параметризации и ресурсоёмкостью. Существующие теоретические подходы можно разделить на три основные группы в зависимости от модели и используемых приближений, лежащих в основе каждого из подходов:

- 1) модель точечных зарядов (силовое поле AA-CLP [65]), модель распределённых мультиполей [66] и метод PIXEL [67], в которых молекула представляется в виде совокупности точечных зарядов или мультиполей;
- 2) подход Бейдера [19] (Quantum Theory of Atoms, QTAIM), в котором анализу подвергается функция распределения электронной плотности кристалла, которая определяется экспериментально при помощи прецизионных рентгенодифракционных методов или может быть рассчитана теоретически;
- 3) методы теории функционала плотности с эмпирическими поправками на дисперсионное взаимодействие (DFT-D) [68] и методы теории возмущений Меллера-Плессета для периодических систем (LMP2) [69].

Одним из первых методов расчёта энергии межмолекулярного взаимодействия стал метод силовых полей, позволяющий в простой функциональной форме аппроксимировать взаимодействие между молекулами. В наиболее общем виде двухчастичный потенциал взаимодействия U_{ij} между разделёнными расстоянием R атомами i и j можно выразить в виде суммы ряда слагаемых (1):

$$U_{ij} = A \exp(-BR_{ij}) - CR_{ij}^{-n} + DR_{ij}^{-m} + q_i q_j / R_{ij}, \quad (1)$$

где A, B, C, D, \dots являются эмпирическими параметрами, значение которых определяется природой атома; n, m – показатели степеней при слагаемых, отвечающих за притяжение на больших и отталкивание на коротких расстояниях, соответственно; q_i и q_j – формальные заряды, которые приписывают атомам, чтобы ввести в модель электростатическую составляющую взаимодействия. Вероятно, наиболее известной формой выражения межатомного потенциала является потенциал Леннарда-Джонса, в котором сохраняются только

два средних слагаемых (1) ($n = 6, m = 12$), моделирующие дисперсионное и обменное взаимодействия. Этот потенциал до настоящего времени широко используется в расчётах и при компьютерном моделировании. Потенциальная энергия взаимодействия между двумя молекулами k (содержащей i атомов) и l (содержащей j атомов) получается путем суммирования (2) рассчитанных значений U_{ij} по всем атомным парам.

$$U_{kl} = \sum_{i,j} U_{ij} \quad (2)$$

Значения эмпирических параметров получают путем подгонки под известные характеристики кристаллических структур (параметры элементарной ячейки, длины связей) и экспериментально определённые энтальпии сублимации большого числа кристаллов. Приложение метода атом-атомных потенциалов к моделированию органических кристаллов широко применялось в работах А. Китайгородского и его учеников [70]. В настоящее время в органической кристаллохимии используется разработанное А. Гавецотти специально для расчётов энергетических характеристик молекулярных кристаллов силовое поле AA-CLP [65], позволяющее разделить суммарную энергию взаимодействия между молекулами и энергию решётки кристалла на кулоновскую, поляризационную, дисперсионную и обменную составляющие. Парный межатомный потенциал этого силового поля имеет следующую форму:

$$E_{ij} = 1/(4\pi\epsilon_0) q_i q_j R_{ij}^{-1} - F_P P_{ij} R_{ij}^{-4} - F_D D_{ij} R_{ij}^{-6} + F_R T_{ij} R_{ij}^{-12} \quad (3)$$

В уравнении (3) $q_i = F_Q q_i^0$ – масштабированные формальные заряды атомов q_i^0 , рассчитываемые с помощью расширенного метода Хюккеля [71]; F_P, F_D, F_R, F_Q – эмпирические масштабирующие параметры; P, D, T – коэффициенты, зависящие от локального окружения каждого атома молекулы. Корректность данного силового поля была протестирована сравнением с экспериментальными данными по теплотам сублимации рассчитанных величин энергии решётки для 154 соединений [65].

Одной из модификаций метода силовых полей стал разработанный А. Стоуном [72] метод распределённых мультиполей. В нём вместо точечных формальных зарядов атомов электростатическое поле молекулы моделируется совокупностью мультиполей различных порядков, распределённых по молекулярному остову. Вклад электростатической компоненты в потенциальную энергию взаимодействия молекул рассчитывается как сумма по парным взаимодействиям мультиполей. Описание дисперсионного и обменного вкладов производится с помощью соответствующих слагаемых, идентичных по форме применяемым в методе атом-атомных потенциалов. Этот метод активно используется некоторыми группами [66] при прогнозировании структур органических кристаллов.

В рамках теории QТАИМ характеристики взаимодействия между атомами в кристалле получают посредством анализа градиентного поля и лапласиана функции распределения электронной плотности. Р. Бейдер показал [19], что структура многоэлектронной системы при данной конфигурации ядер полностью и единственным образом определяется набором и типом критических точек функции распределения электронной плотности, в которых градиент обращается в нуль. Особое значение в данной теории имеет критическая точка, лежащая на связевом пути. Межмолекулярный связевой путь есть линия, вдоль которой максимальна электронная плотность, связывающая два атома разных молекул; локальные свойства электронной плотности в критической точке связевого пути позволяют количественно охарактеризовать прочность данной связи. Так, в работе [73] была продемонстрирована взаимосвязь между величиной электронной плотности в критической точке связевого пути и прочностью водородной связи. Подобные параметризованные функциональные зависимости энергии межатомного контакта от различных локальных характеристик электронной плотности в критической точке связевого пути (в частности, от плотности кинетической энергии), были определены для целого ряда нековалентных взаимодействий [74]. Потенциальная энергия взаимодействия двух молекул в кристалле рассчитывается как сумма вкладов от каждой пары взаимодействующих атомов.

Метод теории функционала плотности зарекомендовал себя в расчетах свойств металлов и неорганических соединений, а широкое распространение его приложения к моделированию молекулярных кристаллов стало возможным только после модификации оригинального метода путём введения поправок на дисперсионное взаимодействие (DFT-D) [68]. Эта коррекция, или как её часто называют «ван-дер-ваальсовы поправки», вводится посредством параметризованных двухчастичных уравнений, аналогичных по своей форме слагаемым в методе силовых полей, которые моделируют вклады ван-дер-ваальсовых взаимодействий.

Особо широкое распространение при расчёте энергетических характеристик молекулярных кристаллов получил разрабатываемый с 2002 года А. Гавеццотти [67] метод полуклассического суммирования плотностей (*semi-classical density sums*) PIXEL. Расчёты этим методом начинаются с вычисления электронной плотности молекулы методами теории возмущений MP2/6-31G(d,p). Для молекулы среднего размера электронная плотность представляется в виде объёмной сетки, содержащей миллионы объёмных элементов (V_i) электронной плотности – так называемых \bar{e} -пикселей, которым соответствует заряд $q_i = \rho_i V_i$, где ρ_i равна рассчитанной величине электронной плотности, а V_i объёму \bar{e} -пикселя (кубика, обычно с длиной ребра в 0.08\AA). В зависимости от значения параметра *уровня конденсации* n ($3 \div 6$), \bar{e} -пиксели конденсируются в супер-пиксели, каждый из которых

содержит $n \times n \times n$ оригинальных \bar{e} -пикселей. Таким образом, молекула средних размеров представляется в виде 10-20 тысяч точечных зарядов. Далее посредством имеющихся в кристалле элементов симметрии вокруг центральной молекулы строится молекулярный кластер, являющийся моделью фрагмента кристалла. Кластер по сути является простым наложением идентичных, определённым образом ориентированных сконденсированных зарядовых плотностей индивидуальных молекул. Для пары молекул кулоновская энергия (E_{coul}) их взаимодействия рассчитывается (4) путем прямого суммирования по парам пиксель-пиксель, пиксель-ядро, и ядро-ядро (рис. 8); данный вклад в общую энергию взаимодействия свободен от параметризации.

$$E_{coul,AB} = \sum_k \sum_l \frac{q_k q_l}{r_{kl}} + \sum_k \sum_j \frac{q_k Z_j}{r_{kj}} + \sum_i \sum_l \frac{Z_i q_l}{r_{il}} + \sum_i \sum_j \frac{Z_i Z_j}{r_{ij}} \quad (4)$$

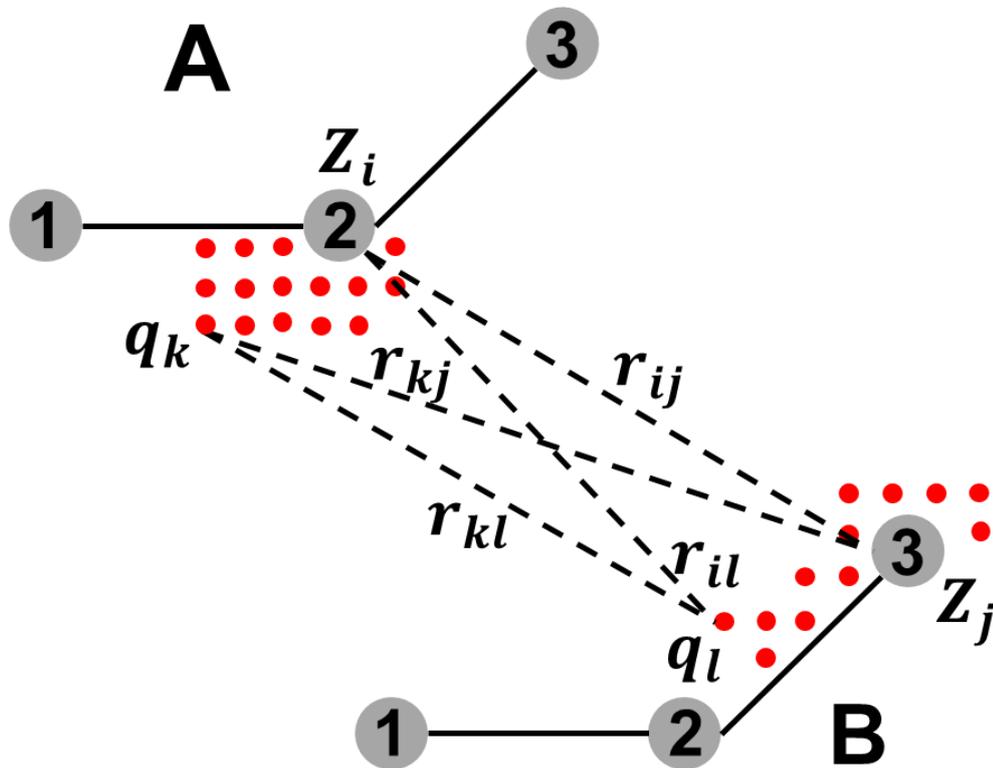


Рис. 8. Расчёт электростатического вклада в потенциальную энергию взаимодействия для двух молекул (А и В) в методе PIXEL. Большие пронумерованные круги соответствуют ядрам атомов с зарядами Z_i (молекула А) и Z_j (молекула В); маленькие кружки соответствуют сконденсированным \bar{e} -пикселям с зарядами q_k (молекула А) и q_l (молекула В).

Из-за взаимного влияния молекул в кластере распределение электронной плотности изолированной молекулы должно изменяться. Чтобы учесть эти эффекты, вводятся отдельные

слагаемые, отвечающие вкладом, обусловленным поляризацией электронной плотности (E_{polar}) и дисперсионным взаимодействиям (E_{disp}). Простое наложение молекулярных электронных плотностей не учитывает также антисимметризации волновых функций, что нельзя игнорировать при значительных перекрываниях зарядовых плотностей. В методе PIXEL слагаемое, моделирующее обменное взаимодействие (E_{rep}), пропорционально интегралу перекрывания между неконденсированными зарядовыми плотностями отдельных молекул. Наконец, полная энергия взаимодействия пары молекул E_{total} вычисляется (5) как сумма:

$$E_{total,AB} = E_{coul} + E_{polar} + E_{disp} + E_{rep} \quad (5)$$

Что касается точности, то параметризация метода PIXEL позволяет воспроизводить энтальпии сублимации органических кристаллов и даёт результаты, схожие с результатами высокоуровневых расчётов методами *ab initio*, что было продемонстрировано в работе [75].

1.3.2. Методы описания анизотропии прочности межмолекулярных взаимодействий в молекулярных кристаллах.

К настоящему моменту ряд авторов предложили свои подходы к описанию анизотропии молекулярного силового поля. В цикле работ исследователи из Харьковского национального университета применяют метод графического представления прочности межмолекулярных контактов в кристалле посредством энергетической диаграммы (*energy-vector diagram*) или “ёжика” (*hedgehog*) межмолекулярных взаимодействий [76,77]. В соответствии с этим подходом, взаимодействию между парой молекул в кристаллической структуре соответствует вектор, исходящий из геометрического центра одной молекулы и направленный в геометрический центр другой молекулы. Длина вектора масштабируется относительно величины энергии взаимодействия для данной молекулярной пары (рис. 9 а, б). Реализация этого подхода в виде программы *processPIXEL* [78] основана на использовании выходных файлов с рассчитанными методом PIXEL [67] парными энергиями взаимодействия. Применение энергетических диаграмм при анализе кристаллических структур позволяет получать их более состоятельные описания, как было показано на примере кристаллов 1,3,5-тригалогенбензолов [76], которые описывались как слоистые, на основе геометрических характеристик ряда межмолекулярных контактов, при этом энергетические характеристики молекулярных упаковок не рассматривались.

Ещё один подход разрабатывается учёными Университета Западной Австралии и реализован в программе *CrystalExplorer* [79]. Качественный анализ анизотропии межмолекулярных взаимодействий проводится посредством визуальной оценки энергетического каркаса (*energy framework*) (рис. 9 в, г). Энергия взаимодействия в

молекулярной паре представляется в виде цилиндра, связывающего центры масс молекул, причём радиус цилиндра пропорционален величине энергии взаимодействия. Таким образом, дополнительным графическим слоем в кристаллической структуре отображаются энергетические характеристики молекулярной упаковки. Представленный на рис. 9в энергетический каркас для кристалла ортоборной кислоты построен для парных энергий взаимодействия бóльших 15 кДж/моль, что объясняет наличие гексагональной сетки, представляющей связанные за счёт синтонов $(\text{НОВО})_2$ молекулы в плоскости (001). Для сравнения показан энергетический каркас более изотропного кристалла адамантан-1,3,5,7-тетракарбоновой кислоты.

Разрабатываемый исследователями из Университета г. Аахена [80–82] метод анализа размерности (*dimensionality analysis*) кристаллической структуры позволяет разделить энергию решётки на соответствующие вклады от выбранных молекулярных слоёв, цепочек или димеров. Следовательно, подобный анализ позволяет выявить в кристалле наиболее прочно связанные структурные мотивы.

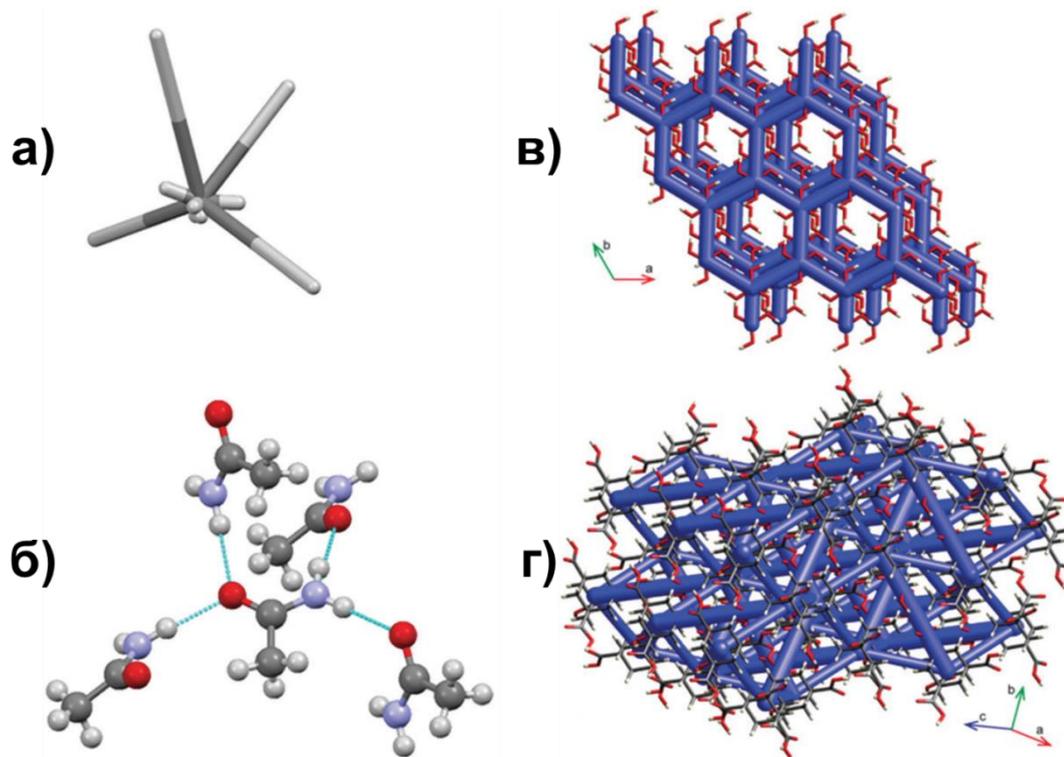


Рис. 9. (а) Энергетическая диаграмма для молекулы ацетамида в кристаллической структуре тригональной полиморфной модификации (АСЕМID06) [77]. (б) Фрагмент структуры АСЕМID06, в котором показаны молекулы, связанные водородной связью с центральной молекулой. Наиболее длинные векторы на энергетической диаграмме (а) соответствуют данным межмолекулярным контактам. (в) Энергетический каркас для кристаллической структуры

ортоборной кислоты. (г) Энергетический каркас для кристаллической структуры адамантан-1,3,5,7-тетракарбоновой кислоты [83].

Помимо описания кристаллической структуры, построение энергетических каркасов было применено для объяснения различий в механических свойствах двух полиморфных модификаций парацетамола и пары изоструктурных соединений 3,4-дихлорофенола и 4-бromo-3-хлорофенола [83]. Проведённая в работе визуальная оценка анизотропии каркаса позволила выявить различия в энергетических характеристиках молекулярных упаковок. Для указанных кристаллов различны величины энергии взаимодействий между молекулами внутри и вне выбранных структурных мотивов кристаллов – молекулярных слоёв или стопок, соответственно для структур ацетаминофена и галогензамещённых фенолов.

Тем не менее, вышеупомянутые подходы к описанию анизотропии прочности межмолекулярных взаимодействий в кристалле являются качественными, имеют некую долю субъективизма и не позволяют проводить анализ больших выборок структурных данных.

Часть 1.4. Методы прогнозирования спайности молекулярных кристаллов

Основными факторами, определяющими механические свойства молекулярного кристалла, являются его структура и связанная с ней прочность и направленность межмолекулярных взаимодействий в кристаллической решётке. Материалы могут реагировать на возникновение механического напряжения путём деформации, которая может быть эластической (нагрузка меньше предела упругости), пластической (нагрузка выше предела упругости) или же хрупким разрушением (при превышении предела прочности). В общем и целом, отношение кристалла к механическому воздействию [84] зависит не только от его кристаллической структуры, но и от 1) характеристик прикладываемой нагрузки и возникающих в результате этого напряжений – величины, скорости и режима приложения нагрузки [85] – и внешних условий (температура) [86]; 2) наличия несовершенств (микротрещины, различные макроскопические включения), дефектов (тип и количество вакансий, дислокаций, примесей) [86] и присутствия поверхностно-активных веществ (эффект Ребиндера) [87].

Пластические сдвиговые деформации происходят посредством относительного смещения молекулярных слоёв в имеющихся в кристалле системах скольжения, состоящих из плоскости скольжения (плоскость, в которой лежит молекулярный слой) и направления скольжения (направление, в котором этот слой сдвигается) [88]. Принято считать, что плоскостям скольжения отвечают молекулярные слои, связанные между собой наиболее слабыми межмолекулярными взаимодействиями. По этим же плоскостям кристалл раскалывается при фрагментации [89]. Сдвиг молекулярных слоёв в системах скольжения является предпочтительным способом деформации в молекулярных кристаллах по причине сохранения дальнего порядка и связанных с ним свойств кристалла [88]. Так, например, кристаллы 1,3,5-трихлоро-2,4,6-триидобезола легко подвергаются сдвиговой деформации (рис. 10) по плоскостям скольжения, которым соответствуют молекулярные слои, лежащие в плоскости (100). Помимо сдвиговых пластических деформаций наблюдаются также трещины параллельно этим плоскостям, появляющиеся при превышении нагрузкой предела прочности на сдвиг кристалла [90].

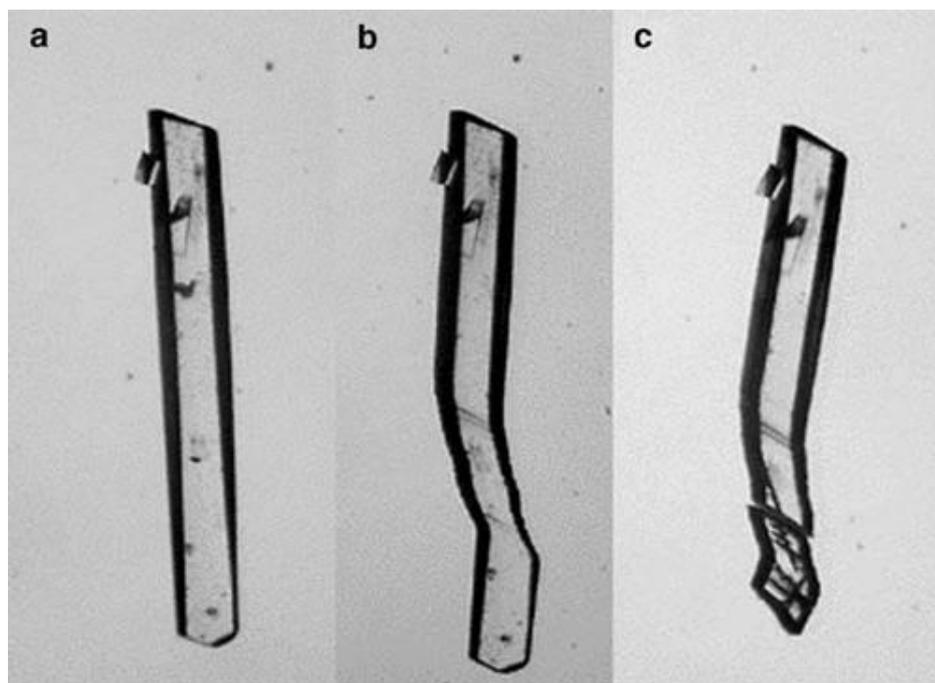


Рис. 10. Наблюдаемые сдвиговые деформации [90] в кристалле 1,3,5-трихлоро-2,4,6-трииодобезола. (Слева) исходный недеформированный кристалл; (в центре) кристалл, подвергшийся сдвиговой деформации; (справа) дальнейшая деформация приводит к раскалыванию кристалла по плоскости (100).

Идентификация плоскостей скольжения и спайности важна для понимания поведения молекулярных кристаллов во время различных технологических процессов в фармацевтической индустрии. Например, при перемалывании и прессовании кристаллы подвергаются фрагментации преимущественно вдоль плоскостей спайности, а для более пластичных материалов при прессовании сдвиговые деформации наблюдаются по плоскостям скольжения [91]. Ещё одной важной характеристикой, тесно связанной с механическими свойствами молекулярных кристаллов, является таблетруемость – способность прессовочного материала уплотняться при изготовлении таблеток. Если таблетки получаются недостаточно прочными, то они могут разрушиться во время транспортировки и хранения. Знание характеристик имеющихся в кристалле плоскостей скольжения используется для интерпретации анизотропии механических свойств молекулярных кристаллов, например, ацетаминофена [92], для объяснения значительной разницы в таблетруемости полиморфных модификаций сульфамеазина [93], кристаллов 4-гидроксibenзойной кислоты и её гидрата [94], а также для объяснения причин различной чувствительности к удару и трению взрывчатых веществ [95,96].

Основными подходами к нахождению возможных плоскостей скольжения на основе анализа установленной структуры кристалла в настоящее время являются:

1) *Визуальный поиск.* Этот подход к определению плоскостей скольжения основан на визуальной оценке кристаллической структуры [4] и поиске молекулярных слоёв, в которых

молекулы связаны какими-либо более прочными по сравнению с другими межмолекулярными взаимодействиями, например, водородными связями. Метод является качественным и может быть применён без затруднений лишь для выразительно слоистых кристаллов [4,97], в которых соответствующие плоскости легко идентифицируемы.

2) *Расчёт упругих констант кристалла.* Упругие константы кристалла представляют собой вторые производные энергии кристалла относительно положений атомов. Эти величины, однако, рассчитываются для минимальных смещений атомов относительно их равновесных положений в гармоническом приближении, а значит, они характеризуют только начальные стадии упругой деформации [98]. Тем не менее, в работе [99] было показано, что различия в таблетиремости двух полиморфных модификаций ацетаминофена можно объяснить отличиями тензоров упругости, рассчитанных для их кристаллических структур.

3) *Применение расчётов поверхностной энергии или энергии присоединения.* Расчёты поверхностной энергии или энергии присоединения (*attachment energy*) являются наиболее распространённым подходом [4,100] к выявлению слабо сцепленных кристаллографических плоскостей кристалла, которые соответствуют плоскостям скольжения или спайности. В этом подходе принимается, что кристаллографическая плоскость с наименьшей энергией присоединения ($E_{\text{прис}}$) или поверхностной энергией ($E_{\text{пов}}$) является плоскостью скольжения/спайности. Энергия присоединения определяется как энергия, выделяющаяся при присоединении молекулярного слоя к соответствующей растущей грани кристалла и может быть рассчитана по уравнению (6):

$$E_{\text{прис}} = E^{n+1} - E^n - E^1, \quad (6)$$

где E^{n+1} и E^n – энергия фрагмента кристаллической решётки, содержащего $n + 1$ и n слоев, соответственно, а E^1 – энергия одиночного слоя толщиной $d(hkl)$ (hkl – миллеровский индекс плоскости, которой соответствует присоединяемый слой) [100]. Помимо этого, расчёт величины $E_{\text{прис}}$ находит своё применение при прогнозировании морфологии кристалла, поскольку скорость роста грани кристалла пропорциональна соответствующей величине $E_{\text{прис}}$. Грани с максимальными значениями $E_{\text{прис}}$ растут с наибольшей скоростью, поскольку добавление соответствующего нарастающего слоя приводит к максимальному понижению энергии системы. Поверхностная энергия грани кристалла, определяемая работой образования единицы поверхности, рассчитывается по формуле (7):

$$E_{\text{пов}} = (E_{\text{кр}} - E_{\text{пласт}})/2S, \quad (7)$$

где $E_{\text{кр}}$ – энергия кристаллической решётки; $E_{\text{пласт}}$ – энергия пластины, вырезанной параллельно данной грани из структуры кристалла; S – площадь поверхности. Зачастую

ранжирование кристаллических плоскостей по величинам $E_{\text{прис}}$ и $E_{\text{пов}}$ даёт одинаковые результаты [88,101].

К недостаткам существующих способов предсказания плоскостей спайности в кристаллах органических соединений относится трудность их приложения к анализу больших выборок кристаллоструктурных данных. Подход, основанный на расчёте энергии присоединения или поверхностной энергии, требует определения параметров расчёта (силовое поле, выбор моделируемого фрагмента и другие), которые зависят от конкретной кристаллической структуры. То же относится и к способу, основанному на расчёте упругих констант кристалла. Наконец, для подхода, основанного на визуальной оценке кристаллической структуры, велика доля субъективности в оценке. Но даже если с помощью какого-либо автоматизированного метода производить расчёт размерности системы водородных связей (что соответствует неявному учёту прочности межмолекулярных взаимодействий), то возникает другая проблема, связанная с пренебрежением этим методом учёта прочности водородных связей. Как известно, прочность различных водородных связей может варьироваться в пределах от 15-35 кДж/моль в воде, спиртах, и карбоновых кислотах до 60-180 кДж/моль во фрагментах наподобие $[\text{RCOO}\dots\text{H}\dots\text{OOCR}]^-$, где существуют особо прочные усиленные зарядом водородные связи (*charge-assisted hydrogen bonds*) [102]. Также необходимо заметить, что другие межмолекулярные взаимодействия, иногда неспецифичные и трудно идентифицируемые на основании анализа геометрических характеристик межмолекулярных контактов, могут превосходить по прочности водородные связи. Так, например, в кристалле 3-(ацетамидо)-2,6-динитротолуола (YAHJUN), имеется молекулярная пара, энергия взаимодействия в которой превосходит энергию взаимодействия в связанной водородной связи N-H...O паре (рис. 11). Таким образом, данный подход пренебрегает важностью рассмотрения межмолекулярных взаимодействий в парадигме диффузного связывания [64,79,103,104], сводя их к единичным субъективно выделенным межатомным контактам между соседними молекулами.

d(ц.м.), Å	E_{coul}	E_{polar}	E_{disp}	E_{rep}	E_{tot}
4.753 СТЭКИНГ I	-27.3	-8	-42.1	21.9	-55.5
7.816 водородная связь	-42.2	-15.8	-21.5	36.7	-42.8
5.128 СТЭКИНГ II	-10.9	-5.7	-28.2	19.4	-25.4

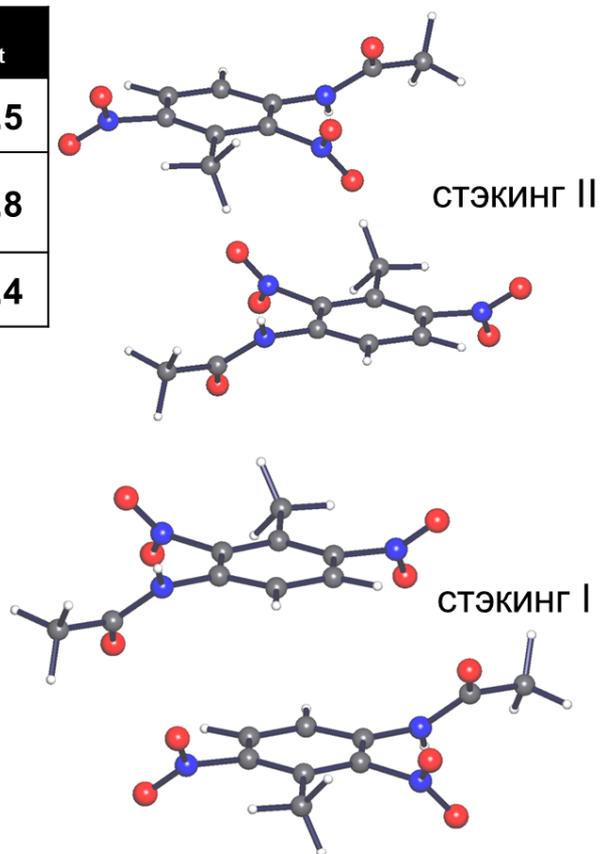
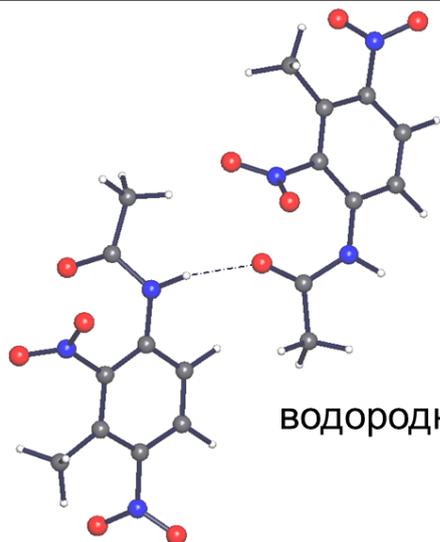


Рис. 11. Молекулярные пары, выделенные в структуре кристалла 3-(ацетамидо)-2,6-динитротолуола (YANJUN). Пара стэкинг I превосходит по величине энергии взаимодействия пару молекул, связанных водородной связью.

Глава 2. Экспериментальная часть

Часть 2.1. Объекты исследования

Отбор кристаллоструктурных данных (табл. 1) из Кембриджского банка структурных данных проводился при помощи комплекса программ ToposPro [18]. Кристаллические структуры, содержащие неполные структурные данные и/или разупорядочение (статистическое и/или динамическое), приводящее к несоответствию заявленного и рассчитанного состава элементарной ячейки, а также структуры, расшифрованные с фактором расходимости $R_f \geq 0.1$, были удалены из выборок. Для проведения топологической систематики и поиска вероятностных корреляций между топологическими дескрипторами были отобраны структуры гомомолекулярных (содержащих молекулы одного химического сорта) органических (не содержащих атомов металла) кристаллов с кристаллографически эквивалентными молекулами ($Z' \leq 1$), содержащие 0-, 1-, 2- и 3-периодические системы водородных связей.

Таблица 1

Общее количество исследованных структур

Вид исследования	Количество проанализированных структур и размерность системы водородных связей				Версия КБСД
	0D	1D	2D	3D	
Топологическая систематика и поиск корреляций между топологическими дескрипторами в гомомолекулярных кристаллах, содержащих водородные связи	8478	20235	5194	2657	вер. 5.34, ноябрь 2012
Систематика циклических водородносвязанных синтонов в молекулярных кристаллах	Органические соединения	98523			вер. 5.38, ноябрь 2016
	Металл-органические соединения	46135			
Отбор структур кристаллов производных α -аминокислот – потенциальных субстратов в технике молекулярно-лучевой эпитаксии			199		вер.5.36, февраль 2015

Дополнительно топологическая систематика была проведена для выборки 858 структур гомомолекулярных органических кристаллов с 2-периодической системой водородных связей, содержащих кристаллографически неэквивалентные молекулы ($Z' > 1$). Для систематизации циклических водородносвязанных синтонов из КБСД (вер. 5.38, ноябрь 2016) были отобраны структуры молекулярных кристаллов, содержащие межмолекулярные водородные связи.

Отдельно по схеме, представленной на рис. 12, были отобраны структуры кристаллов производных α -аминокислот, которые могут быть использованы в качестве кристаллических

подложек в технике молекулярно-лучевой эпитаксии, а также для проверки наличия спрогнозированных плоскостей спайности при помощи расчёта дескриптора анизотропии прочности межмолекулярных взаимодействий.



Рис. 12. Схема отбора структур α -аминокислот.

Кроме того, для подтверждения предложенной нами гипотезы, объясняющей наблюдаемые механические свойства ряда кристаллов, было проведено моделирование процесса относительного смещения молекулярных слоёв в плоскостях скольжения, выявленных в ходе экспериментов, с целью определения энергетических барьеров сдвигов. Для этого были отобраны одиннадцать структур молекулярных кристаллов – четыре соединения, исследованные в данной работе (первые четыре структуры в табл. 2) и ещё 7 соединений, механические свойства которых были экспериментально установлены в работе [105].

Структуры, отобранные для моделирования смещения молекулярных слоёв

Соединение	Код КБСД	Свойства*	Плоскость скольжения
β-аланин	BALNIN01	хрупкий	010
DL-валин	VALIDL02	гибкий	001
L-изолейцин – D-метионин	FITLID	гибкий	100
L-валин – D-метионин	BERQIY	гибкий	100
гексахлорбензол	HCLBNZ11	гибкий	001
2-метилтионикотиновая к-та	KAMQIZ	гибкий	010
пиразин-2-карбоксамид	PYZIN	гибкий	001
гексабромбензол	HBRBEN01	хрупкий	001
бензойная кислота	BENZAC12	хрупкий	001
глицин	GLYCIN20	хрупкий	010
ацетаминофен	HXACAN01	хрупкий	010

* Качественная характеристика отношения кристалла к деформации

Оценка вероятности реализации определённого водородносвязанного мотива на основании выявленных вероятностных корреляций между топологическими дескрипторами была проведена для молекул четырёх синтезированных органических соединений **1-4** (рис. 13).

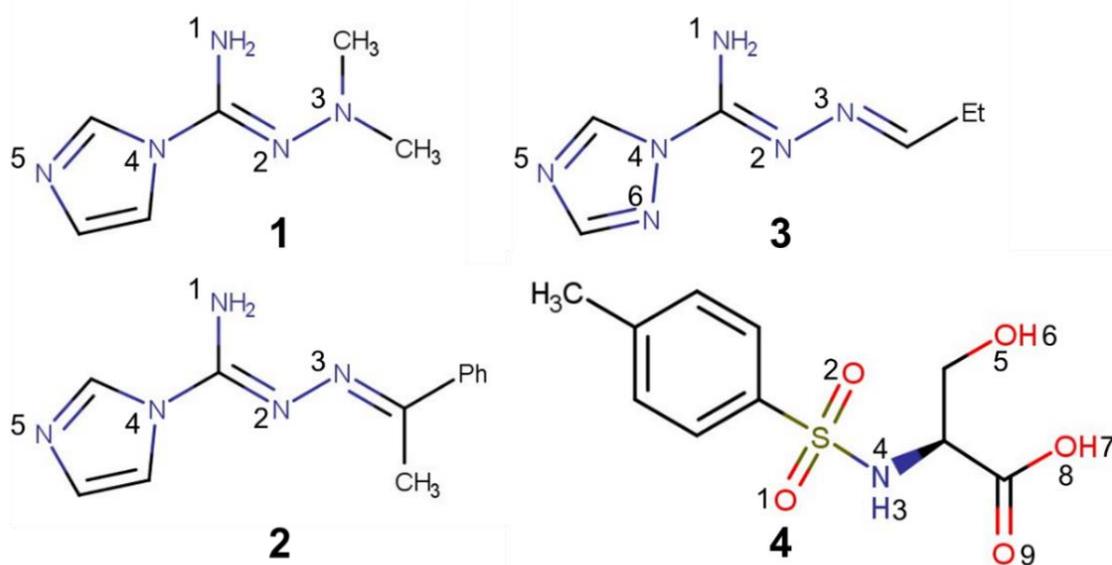


Рис. 13. Молекулы, для которых с помощью ряда методов был дан прогноз локальной связности водородными связями; **1**: (E)-N',N'-диметил-1H-имидазол-1-карбогидразонамид; **2**: (1E,N'E)-N'-(1-фенилэтилиден)-1H-имидазол-1-карбогидразонамид; **3**: (1E,N'E)-N'-пропилиден-1H-1,2,4-триазол-1-карбогидразонамид; **4**: N-(4-метилфенилсульфонил)-L-серин. Донорные атомы азота в молекулах карбогидразонамидов **1-3** пронумерованы. В молекуле **4** пронумерованы как потенциальные донорные, так и акцепторные атомы.

Часть 2.2. Методы исследования

2.2.1. Определение типов межатомных контактов в структуре изученных соединений

Идентификация межатомных связей в выборках кристаллических структур проводилась при помощи программы AutoCN комплекса ToposPro [18] с применением метода сферических секторов [16] при стандартных параметрах расчёта. Для детектирования водородных связей во фрагменте **D-H...A** (**D**=N, O; **A**=N, O, F, S, Cl) использовали следующие дополнительные геометрические критерии: $d(\text{H...A}) \leq 2.5 \text{ \AA}$; $d(\text{D...A}) \leq 3.5 \text{ \AA}$; $\angle \text{D-H...A} \geq 120^\circ$ [10]. Для атомов **A**=S, Cl расстояния $d(\text{H...A})$ и $d(\text{D...A})$ увеличены на 0.2 Å.

2.2.2 Топологическое представление структур молекулярных водородносвязанных кристаллов, расчёт дескрипторов, характеризующих локальную и глобальную топологию системы водородных связей и нахождение вероятностных корреляций между ними

Процедура упрощения кристаллических структур, расчёт символа молекулярного типа связывания и установление топологического типа базовых сеток проводились при помощи программы ADS комплекса ToposPro [18]. Для определения топологического типа водородносвязанной сетки проводили стандартное упрощение полной сетки исходной структуры, в результате которого получали упрощенную сетку, узлами которой были центры масс молекул, связанные рёбрами, представляющими водородные связи. Для получения базовой сетки структуры проводили вторичное упрощение, заключающееся в удалении 0-, 1- и 2-координированных узлов для трёх- и двухпериодических сеток, 0- и 1- координированных узлов для однопериодических сеток и 0-координированных узлов для нольпериодических сеток. Определение топологического типа базовой сетки проводили путём расчёта набора топологических индексов [23] для каждого неэквивалентного узла базовой сетки (точечный, расширенный точечный и вершинный символы, координационная последовательность до десятой сферы включительно) и последующего сравнения с индексами представителей топологических типов, содержащихся в TTD-коллекции [18]. Для обозначения топологического типа базовой сетки использовали следующие номенклатуры: трёхбуквенные обозначения базы RCSR [30], символы Фишера и Кох для 1- и 2-периодических сферических упаковок [32], а также применяемую в TTD-коллекциях ND_n номенклатуру [35].

Нахождение вероятностных корреляций «размерность системы водородных связей – тип связывания молекул» и «топологический тип системы водородных связей – тип связывания молекул» проводили при помощи инструментов электронных таблиц Excel.

2.2.3. Оценка силы доноров и акцепторов водородной связи в органических молекулах и расчёт вероятности реализации определённого водородносвязанного мотива

Вероятность реализации (P) определённого водородносвязанного мотива рассчитывали, используя формулу полной вероятности (8) как произведение вероятности реализации определённого типа связывания молекулы в кристалле (p_{mc}), вероятности реализации определённой периодичности системы водородных связей при данном типе связывания молекул ($p_{разм}$) и вероятности реализации данной топологии системы водородных связей при данной связности молекулы и данной периодичности ($p_{мон}$):

$$P = p_{mc} \times p_{разм} \times p_{мон} \quad (8)$$

Значения вероятностей $p_{разм}$ и $p_{мон}$ были получены на основе анализа распределений типов связывания молекул и топологии системы водородных связей в депонированных в КБСД кристаллических структурах. Величину p_{mc} оценивали по формуле (9) как произведение вероятности $p(L)$, т.е. вероятности того, что определённое (L) число активных центров молекулы будет вовлечено в образование водородных связей и вероятности $p_{mc}(L)$ того, что молекула с данным числом активных центров L имеет данный тип связывания:

$$p_{mc} = p(L) \times p_{mc}(L) \quad (9)$$

Оценку вероятностей реализации различных типов связывания молекул **1-3** в кристалле проводили с применением следующих методов: 1) анализ карт распределения электростатического потенциала; реализованные в программе Mercury [55] методы 2) Full Interaction Maps [54] и 3) Hydrogen Bond Propensities [56]. Для получения данных о вероятных центрах связывания методами FIM и анализом распределения молекулярного электростатического потенциала на изоповерхности молекулы (соответствующей электронной плотности в $0.001 \text{ \AA}^3/\text{бор}^3$) была проведена оптимизация геометрии (с применением алгоритма сопряжённого градиента) изолированных молекул **1-3** с помощью программы Gaussian09 в рамках теории функционала плотности с использованием гибридного функционала B3LYP и базисного набора 6-311G++(d,p). Критериями останова оптимизации стала сходимость до значения менее $4,5 \cdot 10^{-4}$ хартри/бор величины максимальной силы, действующей на атомы, и сходимость до значения менее 10^{-8} хартри величины энергии системы.

Для оценки наиболее вероятного количества активных центров, принимающих участие в образовании водородных связей в молекуле **4**, из КБСД (вер. 5.34, ноябрь 2012) были отобраны одиннадцать структур, в которых содержатся фрагменты аминокислоты серина (-NH-CH(CH₂OH)-COOH). Визуальный анализ отобранных кристаллических структур позволяет

выявить активные центры, которые наиболее часто принимают участие в образовании водородных связей.

2.2.4. Deskriptory dlya opisanija anizotropii prochnosti mezhmolekulyarnyx vzaimodejstvij v molekulyarnyx kristallax

Для объективного количественного описания и анализа анизотропии межмолекулярных взаимодействий нами предложены два новых структурно-энергетических дескриптора. Первый дескриптор – *X параметр* – количественно характеризует долю энергии межмолекулярных взаимодействий (ММВ) в данном выбранном молекулярном слое, по отношению к суммарной энергии ММВ в модельной сферической области (рис. 14). Параметр *X* рассчитывается по формуле (10) как отношение суммы энергий ММВ между парами центральная молекула – молекулы в слое (*n* молекул в том же слое, что и центральная молекула) и суммой энергий ММВ между парами центральная молекула – все молекулы окружения (*m* молекул в сферическом кластере):

$$X = \frac{\sum_2^n E_{1n}}{\sum_2^m E_{1m}}, \quad (10)$$

где E_{1n} и E_{1m} равны величинам энергии ММВ, рассчитанным методом PIXEL. Следовательно, параметр *X* может принимать значения в интервале от 0 до 1. Чем ближе значения *X* параметра к 1, тем прочнее связаны молекулы внутри данного молекулярного слоя, и тем слабее взаимодействия между соседними слоями. Соответственно, такому слою соответствует бóльшая анизотропия прочности межмолекулярных взаимодействий. Наоборот, близкие к нулю значения *X* параметра соответствуют молекулярным слоям, в которых молекулы слабо связаны. Такая ситуация может возникнуть, например, при рассмотрении плоскостей с низкой ретикулярной плотностью (большие миллеровские индексы).

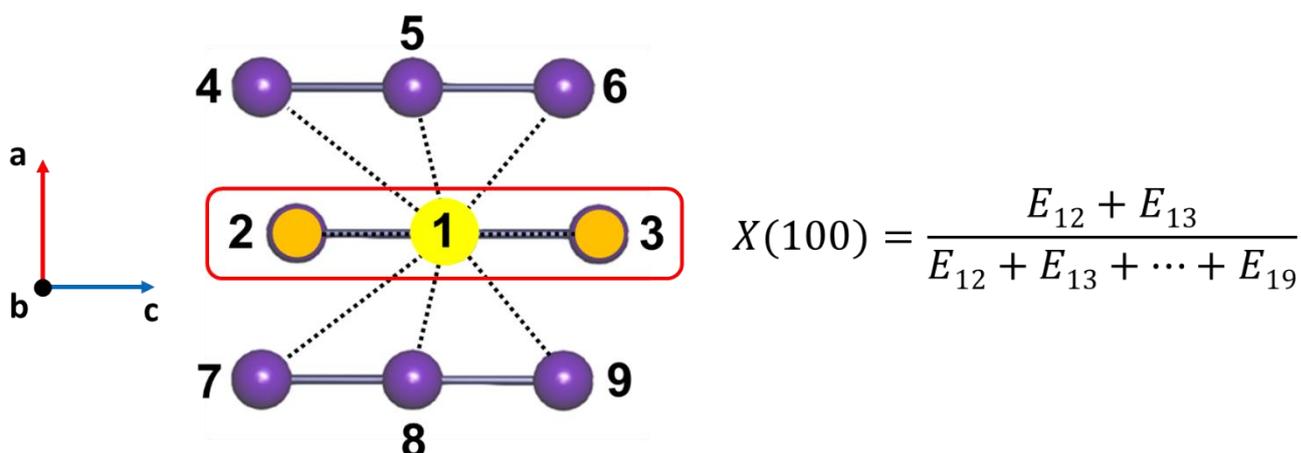


Рис. 14. Фрагмент базовой сетки кристаллической структуры. Молекулярные слои (100), для которых рассчитывается X параметр, представлены в виде соединённых сплошными линиями сфер (центроиды молекул). Прерывистыми линиями соединены молекулярные пары «центральная молекула – молекула окружения», для которых рассчитывается энергия ММВ.

Второй предложенный дескриптор – *индекс анизотропии AI* – характеризует анизотропию энергии ММВ кристаллической структуре в целом. Расчёт индекса анизотропии производится по формуле (11):

$$AI = \frac{|\sum_i^{CN} \overline{EV}_i|}{\sum_i^{CN} |\overline{EV}_i|}, \quad (11)$$

где CN – число молекул в первой координационной сфере, \overline{EV} – «энергетический» вектор, направление которого совпадает с направлением вектора, берущего начало в центре масс центральной молекулы и заканчивающегося в центре масс молекулы из первой координационной сферы, а длина равна модулю величины энергии взаимодействия (рис. 15).

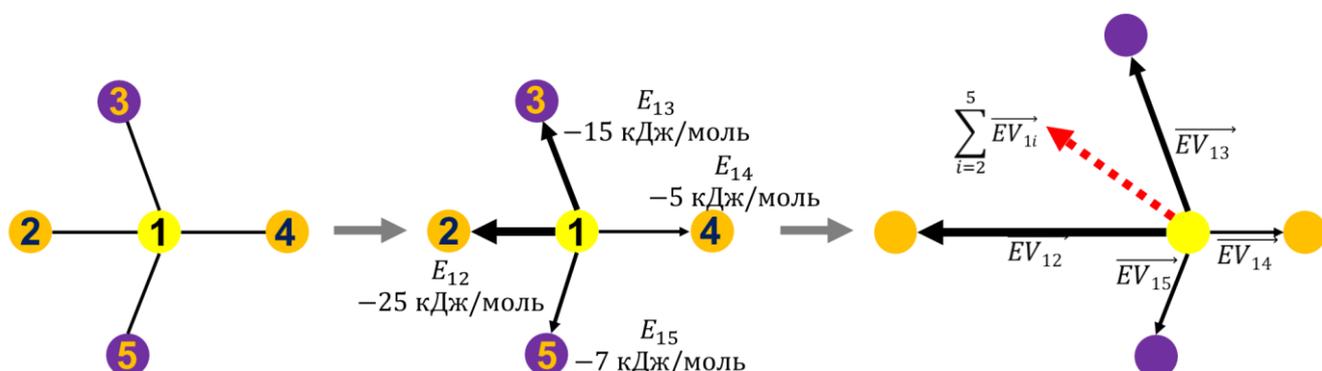


Рис. 15. Преобразование первой координационной сферы центральной молекулы для расчёта индекса анизотропии. Черные векторы – «энергетические» векторы \overline{EV} , красный вектор (прерывистая линия) – векторная сумма $\sum_i^{CN} \overline{EV}_i$.

Индекс анизотропии AI также принимает значения в интервале от 0 до 1. Близкие к 1 значения индекса анизотропии возможны для структур, в которых для молекулы в её первой координационной сфере имеется межмолекулярный контакт, значительно превосходящий по прочности все остальные. Наоборот, значение AI будет близким к нулю, например, для кристаллов, в которых молекула равномерно окружена соседними, прочность взаимодействия с которыми практически одинакова. В частности, для кристаллов, в которых молекулы лежат в частных положениях, точечная группа симметрии которых содержит центр инверсии, вне зависимости от прочности межмолекулярных взаимодействий $AI = 0$ из-за того, что векторная сумма «энергетических» векторов $\sum_i^{CN} \overrightarrow{EV}_i = 0$.

2.2.5. Расчёт энергии межмолекулярных взаимодействий методами PIXEL и AA-CLP

Расчёт парных энергий межмолекулярного взаимодействия проводили с помощью методов PIXEL [67] и AA-CLP [65], реализованных в комплексе программ CLP. Вследствие особенностей параметризации вышеупомянутых методов перед расчётом энергии ММВ необходима нормализация длин связей E–H до типичных значений межатомных расстояний, полученных методами нейтронографии, т.е. до величины 1.08 Å для C–H, 1.00 Å для O–H и N–H, и до 1.03 Å для четвертичных аммониевых N–H. Нормализацию длин связей проводили в программах Retscif и Retscor комплекса программ CLP. Расчёт электронных плотностей изолированных молекул проводился в программе Gaussian09 методом теории возмущений Меллера-Плессета второго порядка (MP2) с применением базисного набора 6-31G(d,p). Стандартный уровень конденсации зарядовых пикселей $n=5$ применялся при расчётах. Влияние величины этого параметра на величины рассчитанных значений X параметра было проверено на структуре DL-норлейцина (DLNLUA02). Показано, что рассчитанные величины X параметра для водородносвязанных слоёв лишь незначительно меняются с изменением параметра конденсации: $X(100) = 0.940$ при $n = 4$, 0.943 при $n = 5$ и 0.941 при $n = 6$.

2.2.6. Расчёт дескрипторов анизотропии энергии межмолекулярного взаимодействия

Расчёт дескриптора X параметр проводили в полуавтоматическом режиме при помощи алгоритма, реализованного в электронной таблице Excel. Из выходного файла программы ADS была извлечена информация о принадлежности молекул к различным молекулярным слоям. Таким образом определяли принадлежность молекул в парах, для которых методом PIXEL рассчитаны парные энергии взаимодействия, к одному и тому же или к разным молекулярным слоям.

Реализованный нами в виде программы на языке Python алгоритм расчёта индекса анизотропии AI был применён для оценки величины этого дескриптора для ряда кристаллических структур. Для проведения расчёта программе необходим выходной файл

программы Clpnet (модифицированная профессором А. Гавецотти версия программы Clpnet из комплекса CLP) с результатами расчётов парных энергий ММВ и выходной файл формата .cgd программы ToposPro, содержащий информацию о связности каждого неэквивалентного узла базовой сетки молекулярной упаковки структуры.

2.2.7. Квантовохимическое моделирование процесса относительного смещения молекулярных слоёв в молекулярных кристаллах

Моделирование процесса сдвига молекулярных слоёв в одиннадцати выбранных кристаллах, для которых экспериментально была установлена принадлежность к типам «хрупких» или «гибких» кристаллов, проводилось в рамках теории функционала плотности, реализованной в программе Vienna Ab initio Simulation Package (VASP) [106] с применением обменно-корреляционного функционала PBE и эмпирических поправок на дисперсионное взаимодействие D3 [68]. Для всех атомов были использованы стандартные псевдопотенциалы, рекомендованные разработчиками. Для определения максимального размера базисного набора (обрезка по энергии плоских волн) и плотности сетки разбиения обратного пространства для каждой структуры проводилась серия расчетов энергии ячейки до достижения сходимости (6 мэВ/атом) Для каждой кристаллической структуры была выбрана суперячейка, содержащая как минимум два молекулярных слоя (плоскость скольжения), один из которых был закреплён неподвижно, а второй смещался относительно первого с шагом в 1/10 величины выбранного направления скольжения $[uvw]$ (рис. 16). С помощью написанного нами на языке Python скрипта, из файла CONTCAR, содержащего координаты атомов в оптимизированных кристаллических структурах, был сгенерирован набор входных файлов POSCAR формата программы VASP с координатами атомов, которые отвечают структурам со смещёнными слоями. После этого полученные изменённые структуры были подвергнуты геометрической оптимизации формы элементарной ячейки и позиций атомов с применением метода *Selective Dynamics* («замораживание» двух компонент координат ряда выбранных атомов), что обеспечивало сохранность относительного расположения смещённых слоёв, но не препятствовало их разделению в направлении, перпендикулярном плоскости скольжения. Критерием сходимости при оптимизации геометрии структуры являлось уменьшение величины остаточных сил, действующих на ионы, до значения $5 \cdot 10^{-3}$ эВ/Å.

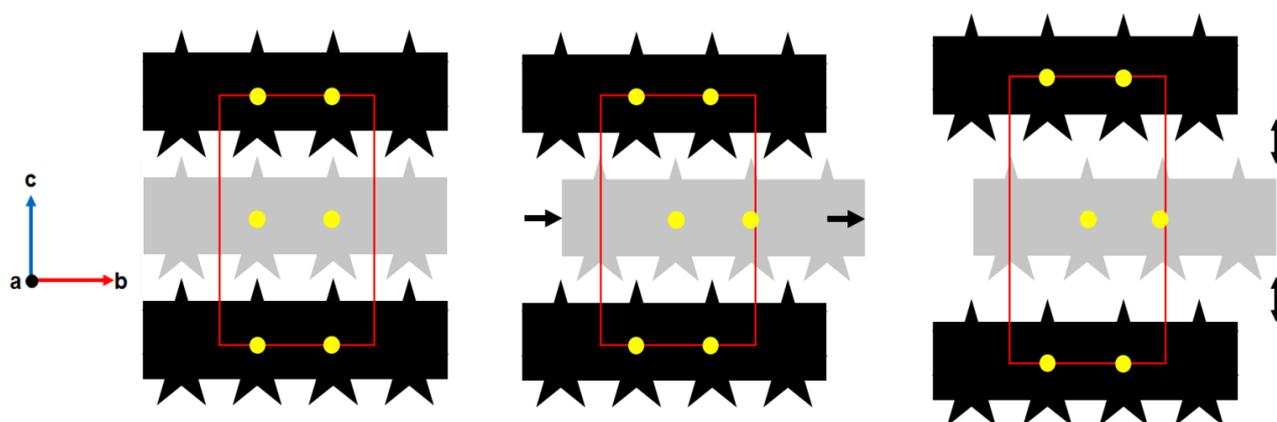


Рис. 16. Схематичное изображение процесса моделирования барьеров сдвига молекулярных слоёв, лежащих в плоскости (001). Красным прямоугольником показана элементарная ячейка; жёлтыми кружками обозначены выбранные атомы в молекулах, для которых зафиксированы две компоненты координат (x и y в данном случае). Чёрные слои зафиксированы, а серый слой смещается вдоль выбранного направления $[010]$ с заданным шагом.

Для гибких кристаллов информация о грани кристалла, по которой он может быть согнут, определяет соответствующую плоскость скольжения и молекулярный слой, лежащий в ней. В случае хрупких кристаллов выбор молекулярных слоёв, для которых рассчитывали барьеры относительного смещения, проводился на основании наличия водородсвязанного слоя в соответствующей плоскости (β -аланин, глицин, ацетаминофен). Для структур гексабромбензола и бензойной кислоты были выбраны молекулярные слои, гомологичные молекулярным слоям в кристаллах гексахлорбензола и 2-метилтионикотиновой кислоты соответственно. Данные молекулярные слои соответствуют граням, по которым указанные кристаллы могут быть согнуты.

Моделирование сдвига только в одном направлении скольжения $[uvw]$ для водородсвязанных слоёв в структурах L-изолейцин – D-метионин, L-валин – D-метионин и ацетаминофена обусловлено «волнистостью» межслоевой границы, что приводило бы к взаимному наложению частей молекул, лежащих в смежных слоях, при сдвиге слоёв в перпендикулярном компланарном направлении. Это приводило бы к значительному возрастанию энергии системы, а следовательно, таким направлениям априори соответствуют большие энергетические барьеры скольжения. В целях экономии расчётного времени смещения слоёв в таких направлениях не моделировались.

2.2.8. Методики выращивания кристаллов α -аминокислот и последующей проверки наличия спайности

Все отобранные α -аминокислоты (чистота $\geq 98\%$) были приобретены в компании Sigma-Aldrich. Выращивание кристаллов проводилось в пробирках, помещённых в термостат при температуре $30 \pm 0.05^\circ\text{C}$, методом изотермической диффузии паров изопропанола

(антирастворитель) в растворы соответствующих аминокислот или их эквимольных смесей в деионизированной воде. Кристаллы β-аланина были выращены в термостате из водного раствора методом изотермического испарения растворителя.

Наличие спайности кристалла проверялось путём надавливания острым лезвием на доступные грани кристалла, лежащего на рабочей поверхности микроскопа. Лёгкое раскалывание кристалла по плоскости, параллельной одной из граней кристалла, говорит о наличии спайности по соответствующей плоскости.

2.2.9. Индицирование граней исследованных кристаллов

Определение параметров элементарной ячейки выращенных кристаллов проводилось при комнатной температуре на дифрактометре Bruker Apex II с детектором на основе ПЗС матрицы. Соответствие структуры выращенных кристаллов хранящимся в КБСД кристаллическим структурам для одиннадцати исследованных соединений было установлено путём сравнения параметров элементарных ячеек. Индицирование граней кристаллов проводилось при помощи модуля индексации граней программы Apex2.

2.2.10. Поиск циклических водородносвязанных синтонов

Для автоматизации топологического анализа было формализовано понятие «супрамолекулярный синтон», в качестве которого мы рассматриваем конечный или бесконечный подграф полной (неупрощённой) сетки исходной кристаллической структуры, имеющий рёбра, соответствующие невалентным межмолекулярным контактам. Поиск трёх типов циклических водородносвязанных синтонов (рис. 17), был проведён с помощью реализованного в TorosPro алгоритма поиска конечного графа в бесконечной периодической сетке структуры. Генерация графов синтонов проведена с помощью написанного нами на языке Python скрипта с применением библиотеки для работы с графами NetworkX.

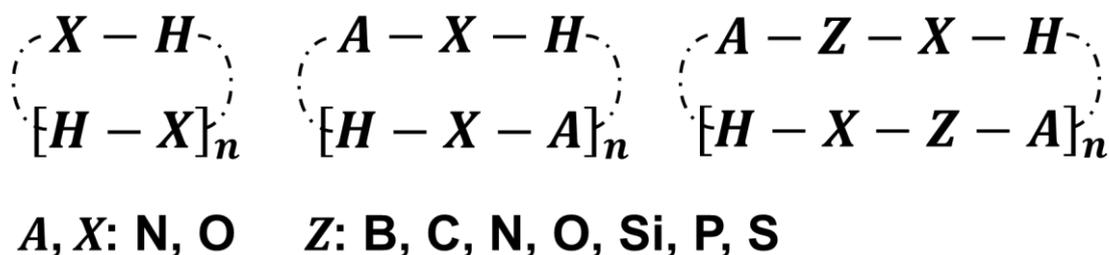


Рис. 17. Три группы синтонов, исследованных в работе. Для первой группы $n=1\div 5$; для второй группы $n=1\div 3$; для третьей группы $n=1\div 2$. В общей сложности рассмотрено 102 различных синтона, имеющих не более двенадцати атомов в цикле.

Часть 2.3. Результаты исследования

2.3.1. Результаты топологической систематики молекулярных водородносвязанных кристаллов на основе дескрипторов локальной и глобальной связности

Распределение по 71 (из 318) наиболее распространённому топологическому типу 3-, 2-, 1- и 0-периодических базовых водородносвязанных сеток в выборке органических гомомолекулярных кристаллов, содержащих кристаллографически эквивалентные молекулы ($Z \leq 1$), приведено в табл. П.1 (в приложении). Соответствующее распределение по 51 (из 250) наиболее распространённому типу связывания молекул представлено в табл. П.2. Дополнительно в табл. П.3 представлены вышеупомянутые распределения для кристаллических структур гомомолекулярных органических кристаллов с 2-периодической системой водородных связей, содержащих кристаллографически неэквивалентные молекулы ($Z' > 1$).

2.3.2. Результаты топологической систематики циклических водородносвязанных синтонов

В табл. П.4 содержатся распределения по встречаемости 53 (из 102 искомым) циклических водородносвязанных синтонов, обнаруженных в выборке 144658 кристаллических структур молекулярных водородносвязанных кристаллов. Распределение синтонов по их относительной встречаемости дано в табл. П.5.

2.3.3. Выявленные взаимозависимости между значениями дескрипторов локальной и глобальной связности для молекулярных водородносвязанных кристаллов

Вероятностные корреляции *«тип связывания молекул – размерность системы водородных связей»*, обнаруженные в результате анализа структур органических гомомолекулярных кристаллов с 3-, 2-, 1- и 0-периодической системой водородных связей, содержащих кристаллографически эквивалентные молекулы ($Z' \leq 1$), представлены в табл. П.6 для 49 различных типов связывания. Выявленные корреляции *«тип связывания молекулы – топологический тип системы водородных связей»* содержатся в табл. П.7 для 27 различных типов связывания.

2.3.4. Результаты отбора структур α -аминокислот для проверки взаимосвязей между спайностью и величиной дескриптора X параметр

В табл. П.8 показаны результаты расчётов X параметра для водородносвязанных слоёв в 40 кристаллических структурах, отобранных из списка 199 структур производных α -аминокислот или их со-кристаллов, не содержащих межмолекулярных водородных связей между атомами, принадлежащими боковой цепи. Экспериментальная проверка наличия спрогнозированных плоскостей спайности была проведена для одиннадцати выращенных кристаллов (табл. 3), которые были отобраны из списка 40 структур (табл. П.8), имеющих большие величины X параметра для водородносвязанных слоёв. Кристаллы L-лейцин – D-

метионина удалось получить только в форме тонких полых трубочек, что не позволило провести опыты по определению спайности этих кристаллов.

Таблица 3

Результаты экспериментов по проверке механических свойств выращенных кристаллов

Код КБСД	Название	Система водородных связей					
		Топология	СМТС	Плоскость (<i>hkl</i>)	X (<i>hkl</i>) (AA-CLP)	X (<i>hkl</i>) (PIXEL)	Плоскость спайности*
DLILEU02	DL-изолейцин	4 ⁴ Ia	P ⁴¹	(001)	0.927	0.967	(001)
VALIDL02	DL-валин	4 ⁴ Ia	P ⁴¹	(001)	0.845	0.949	(001)
BERNIV	L-Лейцин – D-метионин	4 ⁴ Ia	P ⁴¹	(010)	0.899	0.931	-
FIVGEW	DL-2- фенилглицин	4 ⁴ Пb	P ⁶	(100)	0.951	0.943	(100)
FITHIZ	L-изолейцин – D-аланин	4 ⁴ Пb	P ⁶	(001)	0.944	0.981	(001)
BERQEU	L-валин – D-норвалин	4 ⁴ Пb	P ⁶	(100)	0.940	0.950	(100)
FITJEX	L- изолейцин – D-норвалин	4 ⁴ Пb	P ⁶	(100)	0.937	0.966	(100)
FITLID	L-изолейцин – D-метионин	4 ⁴ Пb	P ⁶	(100)	0.934	0.944	(100)
POVYIJ	L-фенилаланин – D-норвалин	4 ⁴ Пb	P ⁶	(001)	0.928	0.988	(001)
POVYOP	L-фенилаланин – D-метионин	4 ⁴ Пb	P ⁶	(001)	0.926	0.928	(001)
BERQIY	L-валин – D-метионин	4 ⁴ Пb	P ⁶	(100)	0.899	0.965	(100)
LMETON02	L-метионин	5L7	P ³²	(001)	0.968	0.976	(001)

* Экспериментально определённая плоскость спайности кристалла

2.3.5. Результаты квантово-химического моделирования процесса относительного смещения молекулярных слоёв в молекулярных кристаллах

Результаты моделирования процесса сдвига молекулярных слоёв для одиннадцати структур органических кристаллов в виде значений энергетических барьеров (эВ/атом) для сдвига молекулярных слоёв вдоль направлений, которым соответствуют минимальные энергетические барьеры, представлены в табл. П.9.

Глава 3. Обсуждение результатов

Часть 3.1. Топологическая систематика молекулярных водородносвязанных кристаллов

3.1.1. Распределение базовых сеток молекулярных водородносвязанных кристаллов по топологическим типам

По результатам топологического анализа 36564 структур водородносвязанных гомомолекулярных органических кристаллов с кристаллографически эквивалентными молекулами была проведена классификация базовых сеток по 318 топологическим типам (табл. П.1). Разнообразие топологических типов базовых сеток уменьшается при уменьшении размерности системы водородных связей. Так 247 топологических типов найдено для 3-периодических сеток, в то время как для 2-периодических их уже 49, для 1-периодических 16 и всего лишь 6 типов для 0-периодических. Наиболее распространёнными среди 3-периодических являются сетки с координационными числами узла 4 и 6 (рис. 18), причём сетки с чётными КЧ явно преобладают.

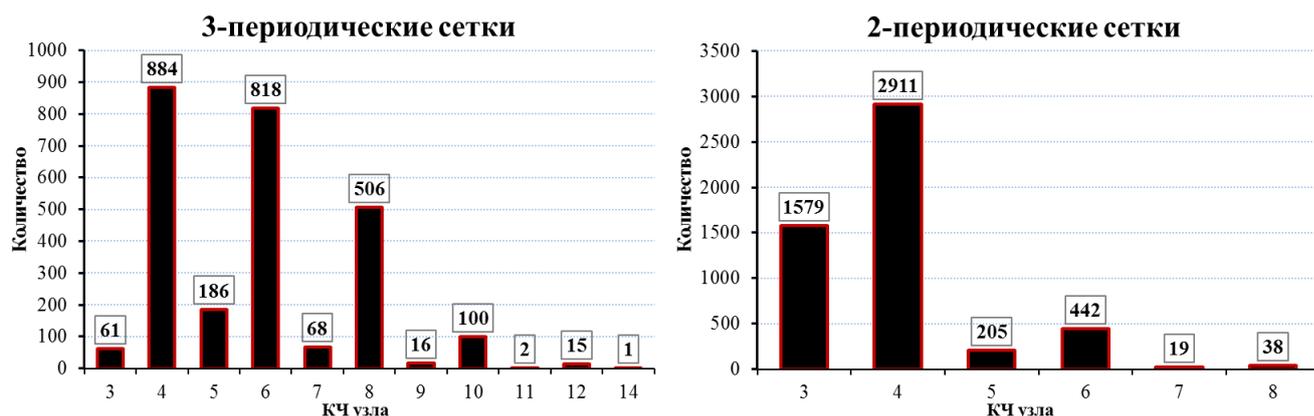


Рис. 18. Распределение КЧ узлов 3- и 2-периодических сеток в гомомолекулярных водородносвязанных органических кристаллах с кристаллографически эквивалентными молекулами.

Среди 2-периодических сеток также преобладают сетки с КЧ 4, но сетки с КЧ 3 становятся более многочисленными. Доминирование сеток с КЧ вершин равным 2 и 1 наблюдается среди структур с 1- и 0-периодической системой водородных связей соответственно (рис. 19).

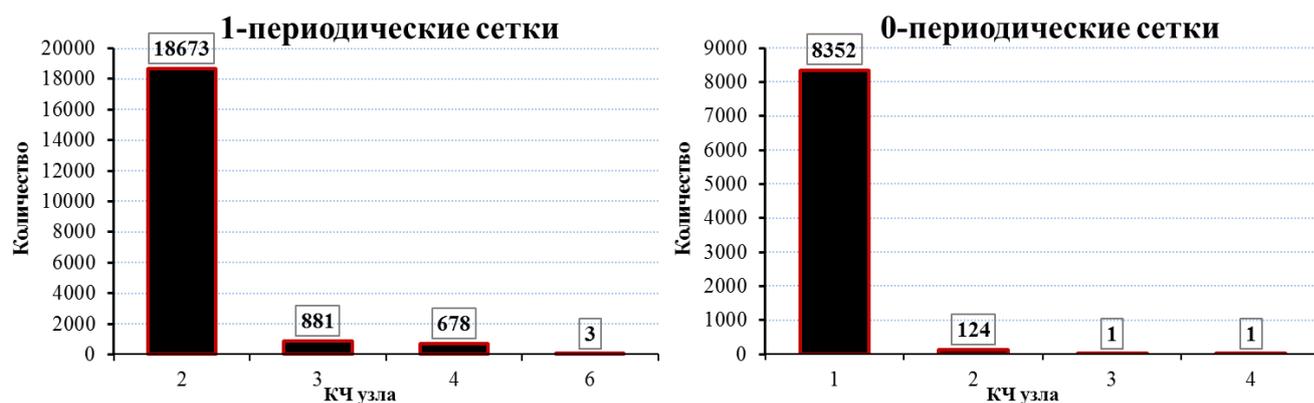


Рис. 19. Распределение КЧ вершин 1- и 0-периодических сеток в гомомолекулярных водородносвязанных органических кристаллах с кристаллографически эквивалентными молекулами.

Лидерами по распространённости (табл. П.1) среди 3-периодических сеток являются алмазная сетка **dia** (24.3%) и примитивная кубическая сетка **pcu** (10.5%), а среди 2-периодических сеток квадратная плоская сетка **sql** (54.8%) и гексагональная плоская сетка **hcb** (29.9%). Для 1- и 0-периодических водородносвязанных сеток наиболее характерны топологические типы простой цепи 2С1 (92.3%) и димерный тип 1М2-1 (98.5%). Намного менее распространены лестничный тип 4⁴(0,2) (4.5%) и тетрамерный тип 2М4-1 (0.8%) для 1- и 0-периодических сеток соответственно (рис. 20). Также следует отметить, что первые три наиболее распространённых топологических типа покрывают 41.2% всех 3-периодических сеток, тогда как для 2-, 1- и 0-периодических сеток эти величины намного больше и составляют 88.8%, 99.8% и 99.9% соответственно, что подтверждает тезис о меньшем топологическом разнообразии низкоразмерных сеток.

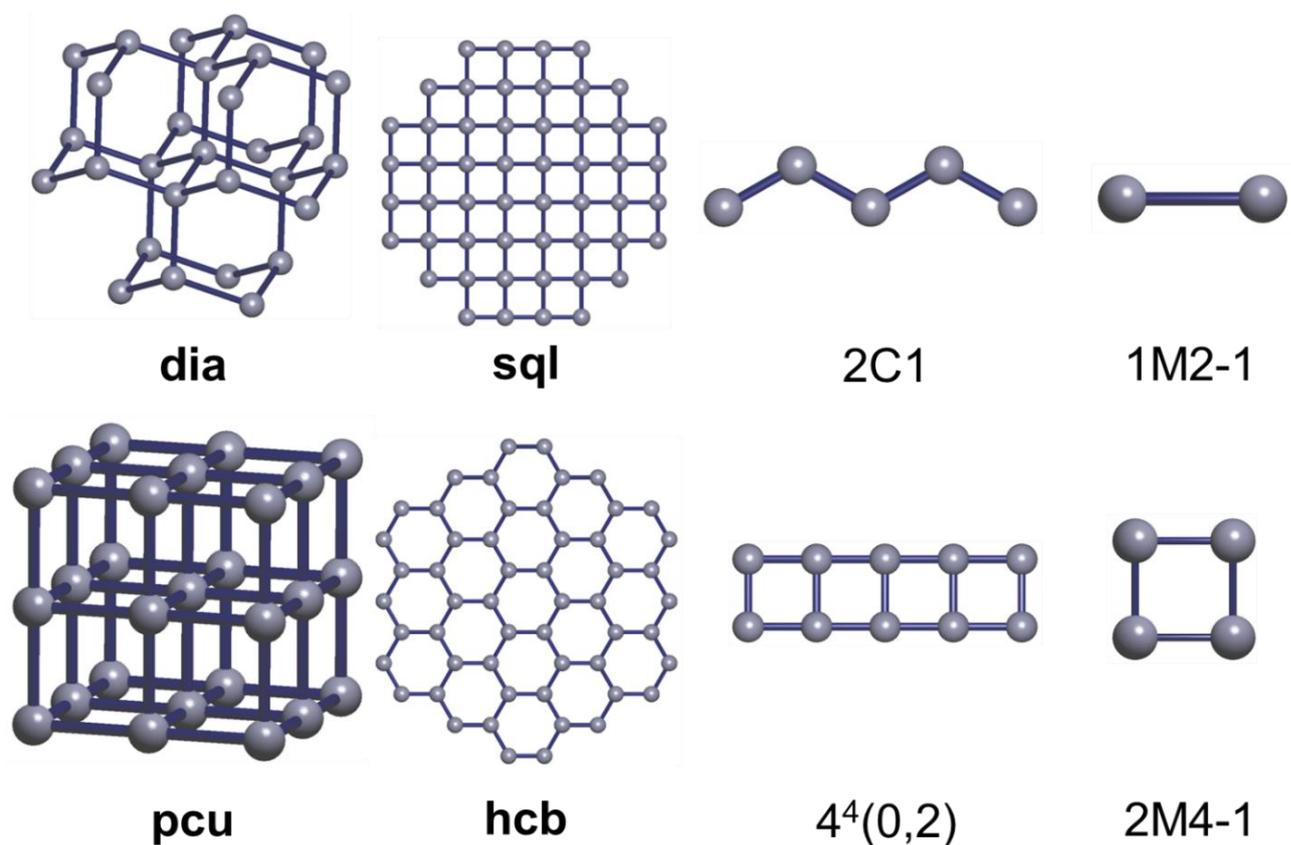


Рис. 20. Наиболее распространённые топологические типы (слева направо) 3-, 2-, 1- и 0-периодических базовых сеток в гомомолекулярных водородносвязанных органических кристаллах с кристаллографически эквивалентными молекулами.

Сравнение полученных распределений с результатами более ранних исследований меньшей выборки из 1546 структур гомомолекулярных кристаллов с 3-периодической системой водородных связей показывает, что четвёрка наиболее распространённых сеток в кристаллах с кристаллографически эквивалентными молекулами остаётся неизменной – **dia** (22.8%), **pcu** (10.3%), **sxd** (6.3%) и **hex** (5.0%) [10]. Напротив, первая четвёрка топологических типов в одинарных (невзаимопроникающих) каркасных металл-органических соединениях – **pcu** (9.2%), **dia** (5.8%), **bcu** (2.6%), **pts** (2.3%) [35] – отличается не только порядком следования двух преобладающих типов, но и наличием в числе лидеров редкого для молекулярных кристаллов топологического типа **bcu**, являющегося лишь восьмым (2.8%) по встречаемости среди молекулярных кристаллов (табл. П1). Бинодальная сетка **pts** не встречается среди полученных нами распределений сеток в молекулярных кристаллах по причине наличия в ней двух неэквивалентных узлов. В целом следует отметить более выраженную неравномерность распределения топологических типов 3-периодических сеток в молекулярных кристаллах по сравнению с металл-органическими соединениями – первые три наиболее распространённые сетки охватывают 41.2% и 17.6% структур соответственно.

В молекулярных кристаллах с 2-периодической системой водородных связей и в слоистых координационных полимерах два самых распространённых топологических типа одинаковы: **sql** (45.1%) и **hcb** (18.5%) [5], а охватываемые ими доли структур близки. Однако, третья по распространённости в водородносвязанных кристаллах 6-координированная сетка **hxl** (4.7%) является достаточно редкой для координационных полимеров, для которых третьей по распространённости является бинодальная сетка 3,4L83. Подобное распределение можно объяснить тем фактом, что в молекулярных кристаллах молекулы в слоях стремятся образовать плотную упаковку, в которой каждая молекула окружена шестью соседями, однако число молекул, связанных с данной водородными связями, обычно меньше шести по причине недостатка количества активных центров либо их неподходящего расположения в пространстве.

Стоит отметить, что полученные наиболее распространённые способы связывания молекул из выборки, исследованной М. Кулешовой и П. Зорким [45], соответствуют наиболее распространённым топологическим типам, полученным нами, например, типы $I_1^2(2)$ и $I_1^4(2)$ соответствуют димерному типу 1M2-1 (были обнаружены в 95% островных структур); типы $C_2^2(0)$, $C_2^4(2)$ и др. – цепочке топологического типа 2C1 (были обнаружены в 92% цепочечных структур); типы $L_4^4(4)$, $L_4^8(2,4)$ и др. – квадратной сетке **sql** (были обнаружены в 59% слоистых структур); тип $F_4^4(6)$ – алмазной сетке **dia** (была обнаружена в 37% каркасных структур).

3.1.2. Распределение типов связывания молекул водородными связями в молекулярных водородносвязанных кристаллах

Распределения типов связывания (табл. П.2) показывает, что наиболее распространёнными и вторыми по распространённости типами связывания являются типы K^4 и G^6 , K^4 и K^{21} , B^2 и K^{02} , B^{01} и B^2 для кристаллов с 3-, 2-, 1- и 0-периодической системой водородных связей соответственно. В общем случае наиболее распространены те типы соединения, в которых число активных центров совпадает с количеством водородных связей, образуемых молекулой, что находится в согласии с другими статистическими данными по водородным связям [107]. Это справедливо для всех вышеперечисленных типов и говорит о том, что двухцентровые водородные связи более распространены по сравнению с бифуркатными и двойными водородными связями. В дополнение к этому, приведенные на рис. 21 распределения количества активных центров в молекулах, связанных в кристалле системами водородных связей различных размерностей, демонстрируют превалирование чётного количества активных центров, что также может быть связано с большей распространённостью двухцентровых водородных связей.

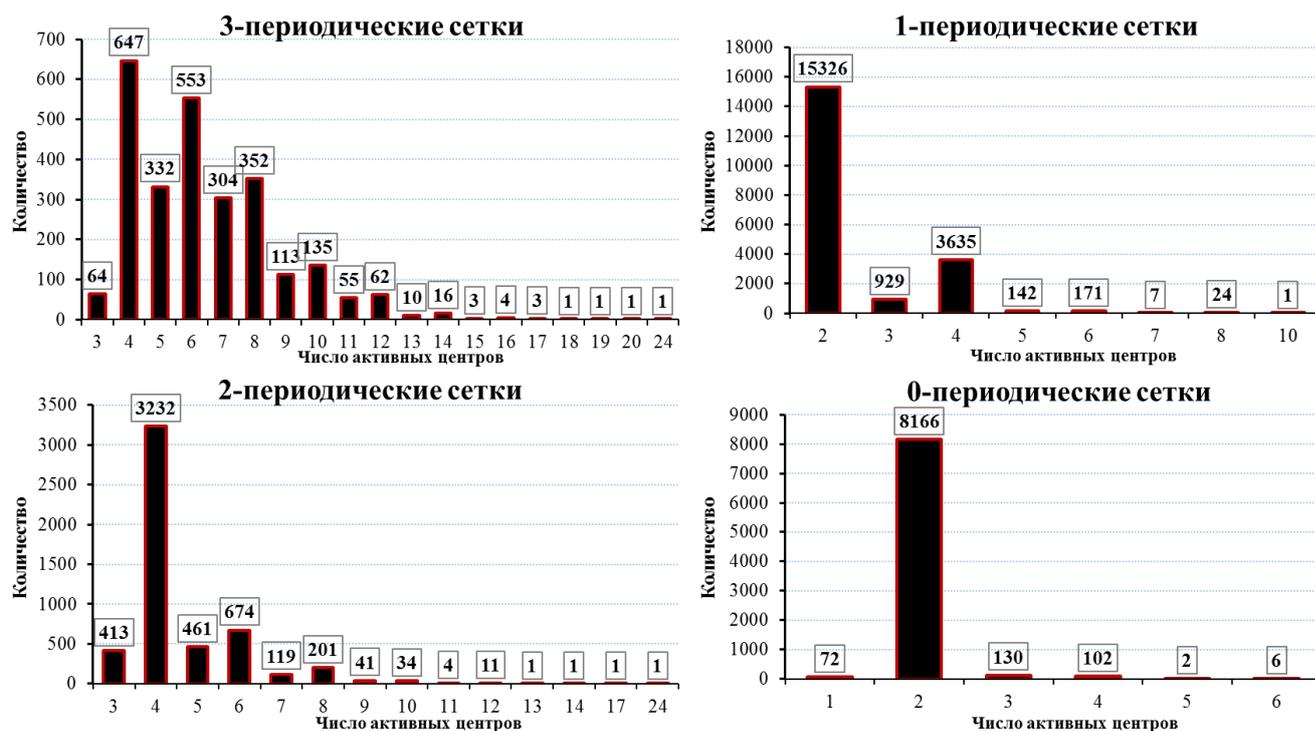


Рис. 21. Распределение количества активных центров в молекулах, связанных водородными связями в гомомолекулярных органических кристаллах с кристаллографически эквивалентными молекулами.

3.1.3. Распределение топологических типов базовых сеток и типов связывания молекул водородными связями в кристаллах с кристаллографически неэквивалентными молекулами, имеющими 2-периодическую систему водородных связей

По-прежнему остается нерешённым вопрос относительно причин существования кристаллических структур с кристаллографически неэквивалентными молекулами [108,109]. Упрощенные сетки подобных структур могут содержать неэквивалентные узлы с отличными значениями топологических дескрипторов, т.е. базовые сетки могут быть полинодальными. Тем не менее, унинодальные сетки преобладают над полинодальными и составляют 76.2% рассматриваемых структур (табл. П.3). В 10.3% структур имеются молекулы с типами связывания наподобие B^2 и T^{11} , которые расширяют сетку, т.е. играют роль спейсеров и не влияют на топологию базовой сетки. Первые два лидирующих топологических типа – сетки **sql** (30.9%) и **hcb** (33.7%) – остаются теми же самыми. Третье место занимает сетка **fes** (3.7%), которая была найдена лишь в двух из 5194 структур с кристаллографически эквивалентными молекулами. Наиболее распространенная бинодальная сетка 4,4L15 была обнаружена лишь в 1% соединений. Таким образом, молекулы, несмотря на их неэквивалентность (геометрическую и/или конформационную), склонны участвовать в образовании схожих водородносвязанных паттернов в структуре. В шести структурах обнаружены слои с двумя топологически неэквивалентными слоями водородносвязанных молекул. Например, в структуре одной из

полиморфных модификаций 2-тиобарбитуровой кислоты (THBARB03) можно выделить альтернирующие слои топологических типов **sql** и **hcb** (рис. 22).

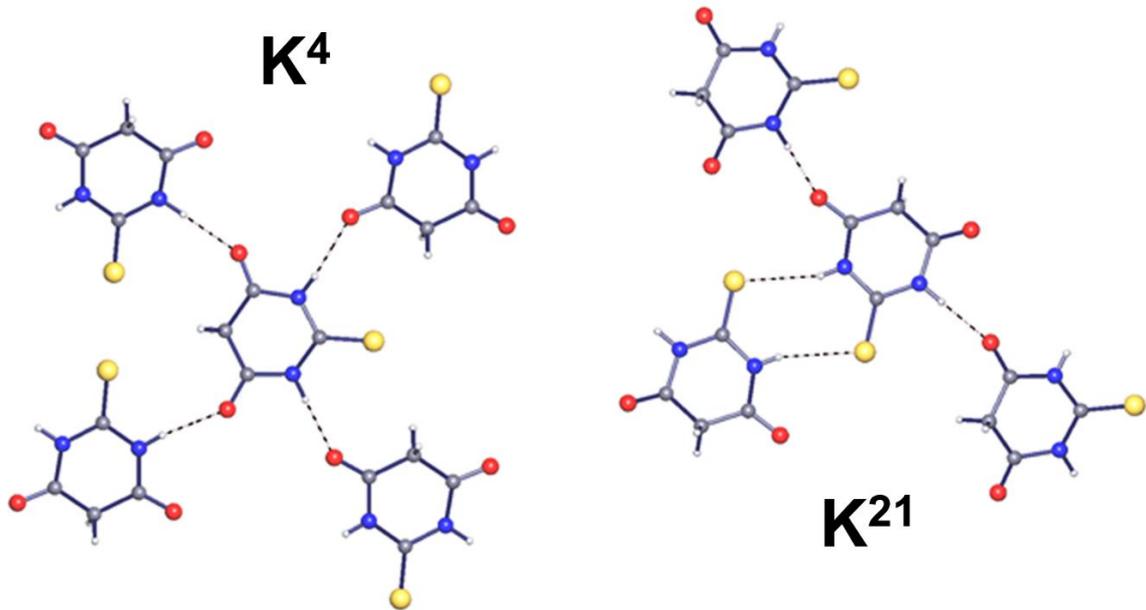


Рис. 22. Молекулы 2-тиобарбитуровой кислоты с типом связывания K^4 образуют слои топологического типа **sql**, а с типом связывания K^{21} связаны в слои топологического типа **hcb**.

3.1.4. Взаимосвязи между дескрипторами локальной и глобальной топологии в гомомолекулярных кристаллах с кристаллографически эквивалентными молекулами

Анализ рассмотренных выше распределений позволяет выявить корреляции между дескрипторами, характеризующими локальное связывание молекул (СМТС) и дескрипторами глобальной топологии, которые описывают всю систему водородных связей, в частности, размерностью и топологическим типом базовой сетки (табл. П.6, табл. П.7). Зная СМТС, можно спрогнозировать периодичность базовой сетки с достаточно высокой степенью вероятности. Например, типы связывания K^{21} и T^{21} типичны для молекул, образующих цепочечные и слоистые водородносвязанные сетки, и достаточно редки для молекул в кристаллах с 3-периодическими сетками (табл. 4, табл. П.6). С другой стороны, типы G^6 или P^6 характерны для 2- или 3-периодических мотивов, но не для островных или цепочечных ансамблей. Таким образом, увеличение количества активных центров в молекуле уменьшает вероятность реализации низкопериодической системы водородных связей в кристалле.

Распределение типов связывания молекул в системах водородных связей различной периодичности

СМТС	Количество структур	Доля (%) для данной периодичности			
		0	1	2	3
B ⁰¹	8040	100	0	0	0
B ²	15441	0.77	99.23	0	0
K ⁴	3134	0	16.2	65.3	18.5
K ²¹	1821	0.05	36	61.4	2.5
G ²²	439	0	12.3	65.1	22.6
T ²¹	402	0	38.3	60.7	1
T ⁴	279	0.36	20.8	58.1	20.8
P ²²	268	0	14.9	60.4	24.6
G ⁶	417	0	0.2	34.1	65.7
P ⁶	230	0	0.4	40	59.6
P ⁰³	115	0	27	71.3	1.7
P ⁴¹	138	0	0	59.4	40.6
O ⁴²	194	0	0	37.1	62.9
G ⁴¹	125	0	0	56	44
O ⁰⁴	93	0	3.2	75.3	21.5
G ⁰³	65	0	13.8	81.5	4.6
G ⁰⁴	66	0	1.5	75.8	22.7

Однако, даже многочисленные активные центры молекулы могут быть расположены в пространстве таким образом, что приведут к образованию низкоразмерных водородносвязанных сетей. Так комплементарность и вызванное особенностями конформации молекулы триэтанолamina взаимное пространственное расположение гидроксигрупп приводит к образованию водородносвязанных димеров (топологический тип 1M2-1) в кристаллической структуре BAFTAD10 (рис. 23). Аналогично молекулы 2,2'-диамино-4,4'-дихлоро-6,6'-(пропан-2,2-диолато)-бис-(1,3,5-триамина), имеющие восемь активных центров, участвующих в образовании водородных связей в кристалле (QIZHOW), связаны в цепочки топологического типа 2C1.

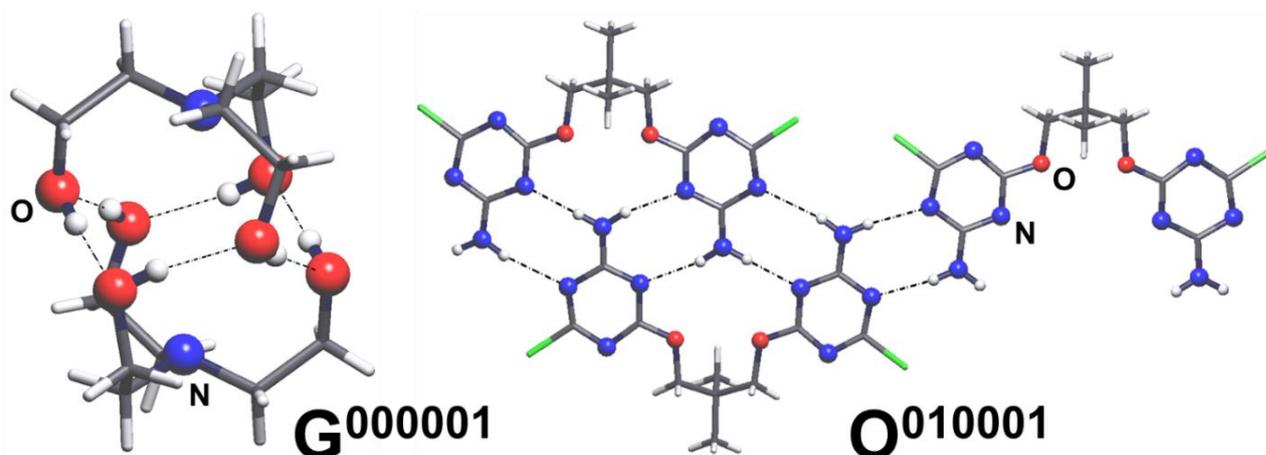


Рис. 23. Водородносвязанные димер (слева) в структуре кристалла триэтанолamina (BAFTAD10) и цепочка (справа) в структуре кристалла 2,2'-диамино-4,4'-дихлоро-6,6'-(пропан-

2,2-диолато)-бис-(1,3,5-триазина) (QIZHOW), а также символы молекулярного типа связывания в соответствующих структурах.

Для сеток с одинаковой размерностью СМТС позволяет спрогнозировать глобальную топологию структуры, причем в некоторых случаях с высокой вероятностью (табл. 5, табл. П.7). Например, если молекула имеет четыре активных центра и образует одну водородную связь с каждой из четырёх соседних молекул, т.е. имеет тип связывания K^4 , то базовая сетка будет иметь топологию алмазной сетки **dia** с вероятностью 74.2% или топологию квадратной плоской сетки **sql** с вероятностью 96.5% или же ленточную топологию $3^6(1,2)$ с вероятностью 95.5%, если изначально принять, что система водородных связей кристалла 3-, 2- и 1-периодическая, соответственно. В некоторых случаях топологический тип может быть определен практически со 100% вероятностью. Например, предполагая, что молекула образует по две водородные связи с каждой из трёх или четырёх соседних молекул – что приведет к типам соединения P^{03} или G^{04} – топология 2-периодической системы водородных связей будет **hcb** и **sql** соответственно.

Таблица 5

Возможные топологии 2-периодических базовых сеток при определенных типах связывания молекул

СМТС	Топологический тип	Количество структур	Доля, %
K^4	sql	1975	96.5
	4L2	48	2.4
	4L1	19	0.9
	kgm	2	0.1
	4L12	1	0.05
	4L7	1	0.05
K^{21}	hcb	1099	98.3
	KIa	17	1.5
	fes	2	0.2
G^{22}	sql	277	96.9
	4L2	4	1.4
	4L1	3	1.0
	6^3 Ib	2	0.7
P^{22}	sql	154	95.0
	4L2	3	1.9
	6^3 Id	3	1.9
	4L1	2	1.2
G^6	hxl	99	69.7
	4 ⁴ Pa	26	18.3
	Другие (7)	17	12.0
P^6	4 ⁴ Pb	33	35.8
	hxl	28	30.4
	4 ⁴ Pa	12	13.0
	6L7	10	10.8
	Другие (4)	9	9.6

В то же время, из табл. 5 видно, что даже если корреляция между топологическими дескрипторами сильна, есть случаи, в которых образование сеток разного топологического типа практически равновероятно, как например, для типа связывания P^6 , при котором вероятности реализации сеток типов 4^4Pb и **hxl** равны 35.8% и 30.4% соответственно. Также можно отметить наличие топологических типов сеток, реализующихся чрезвычайно редко. Например, каждый из топологических типов $4L7$ и $4L12$ обнаружен лишь в одной структуре с типом связывания молекул K^4 , для которого, в свою очередь, преимущественно образование сеток топологического типа **sql**. Очевидно, что при данном типе связывания молекулы, такие факторы, как относительное пространственное расположение активных центров молекул и/или их экранирование не участвующими в образовании водородных связей частями молекул, влияют на глобальную топологию системы водородных связей в кристалле.

3.1.5. Распределение встречаемости циклических водородносвязанных синтонов в молекулярных водородносвязанных кристаллах

Наиболее распространёнными (табл. П.4, рис. 24а) из 53 синтонов, обнаруженных в исследованной выборке 144658 структур молекулярных водородносвязанных кристаллов, являются димерные циклические синтоны $R_2^2(8)$, образованные фрагментами $HNCO$ (6711 структур), $НОСО$ (4100 структур) и $HNCN$ (3537 структур). Следующими по распространённости циклическими синтонами, образованными четырёхатомными фрагментами, являются намного реже встречающиеся тримерные синтоны $R_3^3(12)$, составленные из фрагментов $HNCO$ (69 структур) и $НОРО$ (30 структур). В то же время тримеры, состоящие из фрагментов $НОСО$ и $HNCN$, ещё более редки и обнаружены всего лишь в двух и четырёх кристаллических структурах соответственно.

Среди синтонов, состоящих из трёхатомных фрагментов, самыми распространённым являются синтоны типа $R_2^2(6)$, образованные фрагментами $НОН$ (407 структур) и NNH (285 структур). Фрагменты NNH входят в состав наиболее распространённых тримерных $R_3^3(9)$ (42 структуры) и тетрамерных $R_4^4(12)$ (36 структур) синтонов, хотя количество кристаллических структур с этими синтонами на порядок меньше по сравнению со структурами, содержащими димерные $R_2^2(6)$ синтоны.

Наиболее распространёнными среди циклических являются синтоны $R_n^n(2n)$, образованные гидроксильными группами. Причём синтоны, содержащие чётное количество гидроксильных групп, $R_4^4(8)$ (1789 структур) и $R_6^6(12)$ (523 структуры) более распространены по сравнению с нечётными $R_3^3(6)$ (61 структура) и $R_5^5(10)$ (91 структура). Структур, содержащих циклические синтоны, образованные исключительно аминогруппами, значительно меньше. Так, наиболее распространённый синтон $(NH)_4$ найден в 35, а синтон $(NH)_6$ – лишь в 5

структурах. Вероятно, это связано с меньшей прочностью NH...N водородных связей по сравнению со связями OH...O. Среди смешанных синтонов $R_n^n(2n)$ наиболее распространён тетрамерный синтон (NH-NH-OH-OH), обнаруженный в 175 структурах.

Помимо частоты встречаемости различных синтонов, знание об относительной встречаемости синтона (его робастности) может быть использовано для прогнозирования структуры и получения кристаллов, содержащих заданные структурные фрагменты. Относительная встречаемость определяется как отношение количества структур, содержащих данный синтон, к количеству структур, содержащих молекулярный фрагмент, из которого составлен данный синтон. Так, среди обнаруженных в кристаллических структурах 53 синтонов лидерами по относительной встречаемости (табл. П.5, рис. 24б) являются димерные синтоны $(\text{HOBO})_2$ – 58.9%, $(\text{HOPO})_2$ – 41.1% и $(\text{HNPO})_2$ – 34.1%.

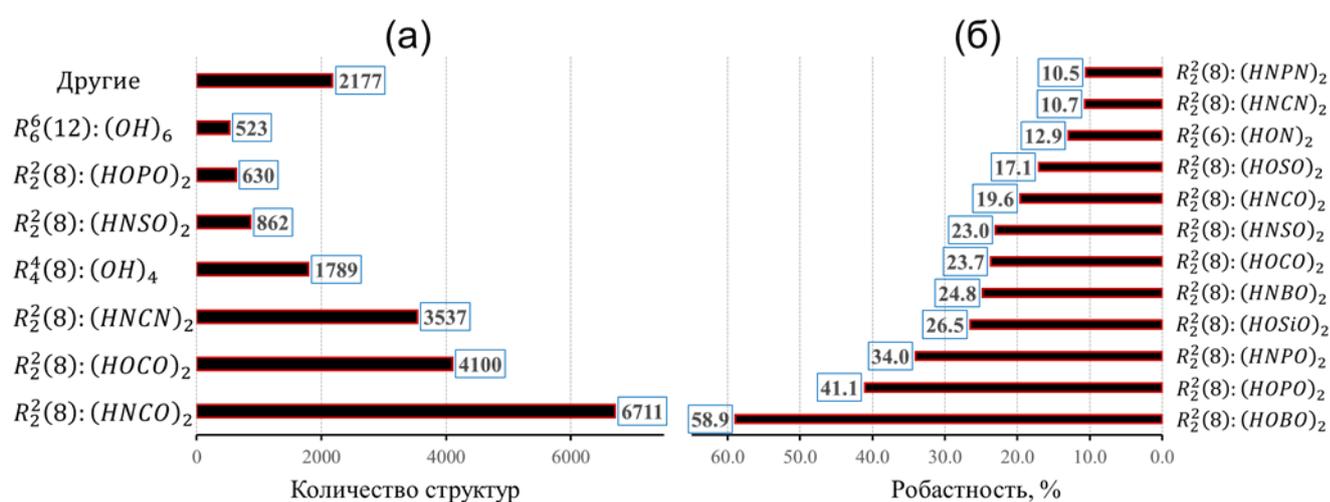


Рис. 24. Распределение по (а) абсолютной и (б) относительной (робастность) встречаемости водородносвязанных циклических синтонов.

Таким образом, введение в молекулу фрагментов, из которых образуются данные синтоны, может быть использовано для направленной модификации структуры молекулярных кристаллов. Полученные нами распределения в целом согласуются с результатами проведённого ранее исследования по анализу относительной встречаемости димерных синтонов в органических молекулярных кристаллах [63], однако в упомянутой работе круг исследованных синтонов был шире. Тем не менее, преобладающие синтоны, выявленные в нашем исследовании, были среди лидеров и в указанном более раннем исследовании за исключением синтона $(\text{HOBO})_2$. Данный факт можно объяснить тем, что из 249 структур органических кристаллов, содержащих указанный синтон, только 18 структур были известны к моменту выхода статьи в 1999 году. Однако, начиная с 2002 года, число ежегодно определяемых структур, содержащих синтон $(\text{HOBO})_2$, значительно увеличилось по сравнению

с предыдущими годами (рис. 25). Вероятное объяснение этому факту, по-видимому, заключается в появлении примерно в это время синтетических методик, которые позволили значительно упростить получение молекул, содержащих фрагмент НОВО.

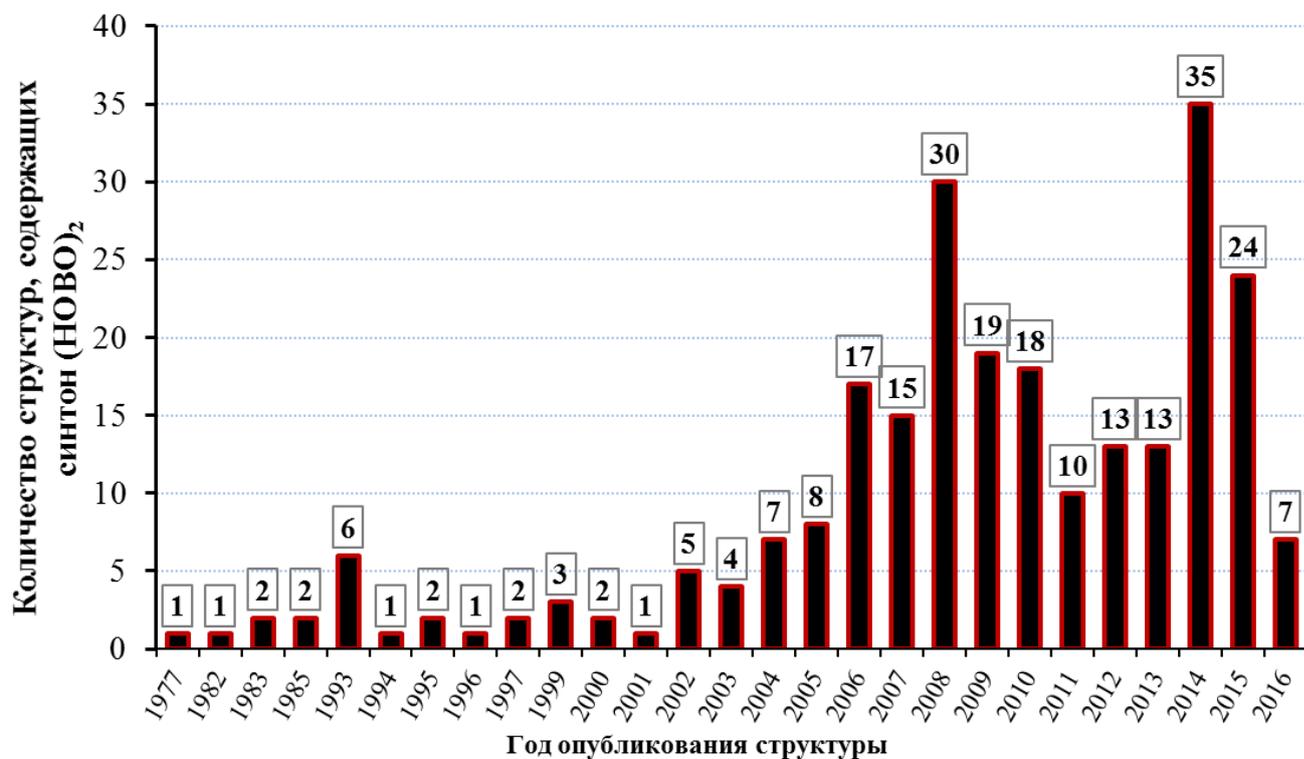


Рис. 25. Количество структур, содержащих синтон (НОВО)₂, опубликованных в разное время.

Данный пример наглядно демонстрирует, насколько сильно развитие методов органического синтеза влияет на кристаллохимию и насколько важно периодическое обновление статистики значений различных дескрипторов кристаллических структур.

Часть 3.2. Прогнозирование локальных и глобальных характеристик топологии системы водородных связей в кристаллах органических соединений

3.2.1. Прогнозирование связывания молекул гетероциклических карбогидразонамидов водородными связями в кристалле

Рассматриваемые молекулы карбогидразонамидов **1-3** содержат в составе аминогруппу, имеющую два атома водорода, которые способны выступать в роли доноров водородных связей. Количество атомов акцепторов водородных связей больше, поэтому для прогнозирования типа связывания молекул в кристалле необходимо иметь информацию о вероятности образования водородных связей парами донорных и акцепторных атомов. На основании анализа карт распределения электростатического потенциала для соединений **1** и **2** порядок силы акцепторов водородной связи следующий: $N5 > N2 \approx N3$, в то время как для **3** порядок немного изменён: $N5 > N2 > N6 \approx N3$ (нумерация атомов показана на рис. 13). В методе Full Interaction Maps информация о вероятности образования тем или иным атомом водородной связи представляется в виде диаграмм рассеяния. Диаграммы рассеяния, изображенные на рис. 26, показывают области наличие потенциальных акцепторов (области с диагональной штриховкой) и доноров водородной связи (области с горизонтальной штриховкой), причём более толстые линии штриховки в указанных областях соответствуют большей вероятности образования водородной связи с данным активным центром.

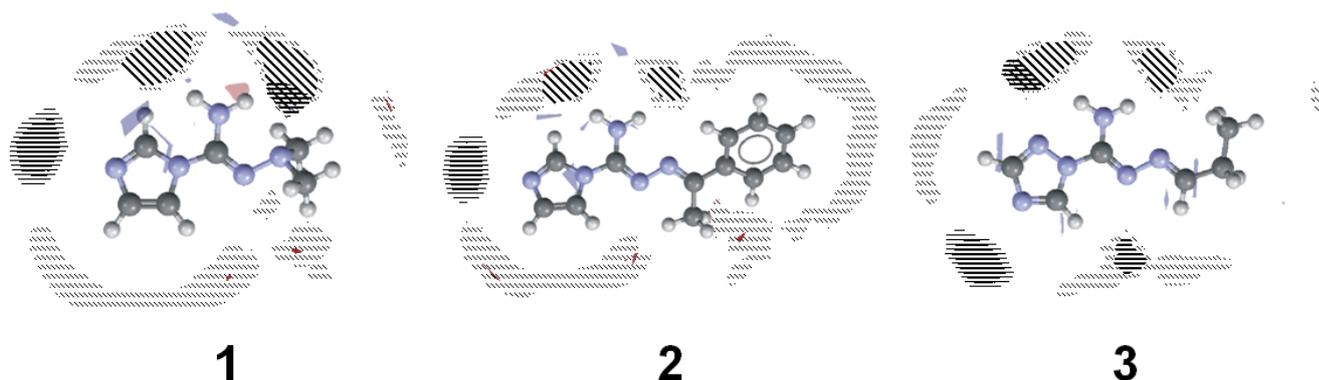


Рис. 26. Диаграммы рассеяния FIM, рассчитанные для молекул **1-3**: области наиболее вероятного расположения акцепторов показаны диагональной штриховкой, доноров – горизонтальной штриховкой.

Для всех трёх молекул наиболее сильно выделяется область вокруг атома N5 гетероцикла, что говорит о предпочтительности образования данным атомом водородной связи с аминогруппой. Атомы азота карбогидразонамидного фрагмента N2 и N3 в **2** экранированы заместителями (фенильная и метильная группы) таким образом, что вероятность образования водородной связи атомами азота изменяется как $N5 \gg N3 \approx N2$. В **1** объёмные заместители отсутствуют, и порядок силы акцепторов водородной связи следующий: $N5 > N3 \gg N2$. В

молекуле **3** атом N6 гетероцикла 1,2,4-триазола почти настолько же сильный акцептор, что и атом N5. В этом соединении порядок силы акцепторов изменён также благодаря большей пространственной доступности атома N2 карбогидразонамидного фрагмента: $N5 \approx N6 > N2 > N3$.

Вероятностная оценка участия акцепторных атомов азота при образовании водородной связи, полученная с помощью метода Hydrogen Bond Propensities, представлена в табл. 6. Снова атом N5 прогнозируется как наиболее сильный акцептор.

Таблица 6

Полученные методом Hydrogen Bond Propensities вероятности образования межмолекулярных водородных связей между аминогруппой и потенциальными акцепторными атомами азота гетероциклических карбогидразонамидов

Донор	Акцептор	Вероятность образования водородной связи для пары донор-акцептор
<i>Имидазол + карбогидразонамид</i>		
NH ₂	N5(имидазол)	0.97
NH ₂	N2(карбогидразон)	0.49
NH ₂	N3(карбогидразон)	0.30
<i>1,2,4-триазол + карбогидразонамид</i>		
NH ₂	N5(триазол)	0.94
NH ₂	N6(триазол)	0.62
NH ₂	N2(карбогидразон)	0.47
NH ₂	N3(карбогидразон)	0.27

Таким образом, для выбранных молекул количество активных центров (и донорных и акцепторных атомов) изменяется от двух (участие только одного акцептора в образовании водородной связи в кристалле спрогнозировано для **2**) до четырёх (два различных атома азота играют роль акцепторов). В дальнейшем мы будем рассматривать наиболее распространённые типы связывания молекул с чётным числом активных центров – B^{01} , B^2 , K^{02} , K^{21} и K^4 . Нечётное число активных центров возможно при образовании двойных водородных связей акцепторными атомами, что не подтверждается данными FIM, а потому в дальнейшем не рассматривается. Анализ 382 гомомолекулярных органических соединений состава $C_xH_yN_z$, содержащих лишь одну аминогруппу в качестве донорной при образовании водородносвязанных мотивов, показывает, что аминогруппа образует одну, две и три водородных связи в кристаллических структурах в 35%, 65% и менее чем 1% случаев соответственно. Эти данные можно рассматривать как величины $p(L)$ в (9). Величина вероятности $p_{mc}(L)$ может быть рассчитана как доля данного типа связывания среди всех типов связывания с соответствующим числом активных центров (табл. П.6). Например, $p_{mc}(B^{01})$ для типа можно рассчитать, как $8040/(8040+15441) = 0.34$ и, следовательно, p_{mc} для типа B^{01} равна $p(L=B) \times p_{mc}(B^{01}) = 0.35 \times$

0.34 = 0.12 в соответствии с (9). Рассчитанные значения для других типов связывания приведены в табл. 7.

Таблица 7

Вероятность реализации пяти рассматриваемых типов связывания молекул и вероятность реализации 0-, 1-, 2- и 3-периодической системы водородных связей для каждого из них

Тип связывания	Количество структур	p_{mc}	$p_{разм}$			
			0D	1D	2D	3D
B^{01}	8040	0.12	1.000	-	-	-
B^2	15441	0.23	0.008	0.992	-	-
K^{02}	2437	0.21	< 0.001	0.999	-	-
K^{21}	1821	0.16	<0.001	0.360	0.614	0.025
K^4	3134	0.28	-	0.162	0.653	0.185

Для каждого из выбранных нами типов связывания молекул в табл. 8 представлены данные по вероятности реализации определённого топологического типа базовой сетки системы водородных связей.

Таблица 8

Вероятность реализации и наиболее вероятные топологические типы базовых сеток для данного типа связывания молекул

Тип связывания	Топологический тип базовой сетки / $p_{разм} \times p_{мон}$			
	0D	1D	2D	3D
B^{01}	1M2-1 / 1.000	-	-	-
B^2	2M4-1 / 0.004	2C1 / 0.992	-	-
K^{02}	2M6-1 / 0.001	2C1 / 0.999	-	-
K^{21}	3M4-1 / 0.001	4 ⁴ (0,2) / 0.360	hcb / 0.603	ths / 0.008
K^4	-	3 ⁶ (1,2) / 0.154	sql / 0.630	dia / 0.138

Взяв величины p_{mc} из табл. 7 и $p_{разм} \times p_{мон}$ из табл. 8, можно рассчитать вероятности реализации различных водородносвязанных мотивов в кристаллах **1-3**, используя (8). Полученные оценки представлены на схеме на рис. 27. Лидером является мотив простой цепи 2C1 ($P=0.44$). Помимо этого, высокая вероятность реализации у молекулярных димеров 1M2-1 и слоистых мотивов топологических типов **hcb** ($P=0.10$) и **sql** ($P=0.17$). Если принять (на основе результатов анализа методом FIM) для карбогидразонамида **2** участие двух активных центров в образовании водородных связей ($p(L=B) = 1.000$, тогда $p_{mc}(B^2) = 15441/(8040 + 15441) = 0.658$), вероятность реализации цепочек 2C1 даже выше и составляет $P = p_{mc} \times p_{разм} \times p_{мон} = 0.658 \times 0.992 \times 1.000 = 0.652$.

Тип связывания	B^{01}	K^{02}	B^2	K^{21}	K^4				
Базовая сетка / вероятность реализации	1M2-1 0.12	2C1 0.44	$4^4(0,2)$ 0.06	$3^6(1,2)$ 0.04	sql 0.17	hcb 0.10	4L2 0.004	dia 0.04	cds 0.004
Периодичность	0D	1D		2D		3D			

Рис. 27. Рассчитанные по формуле (8) вероятности реализации различных топологий системы водородных связей, полученные на основании молекулярных структур соединений **1-3**.

Рентгеноструктурный анализ гетероциклических карбогидразонамидов показал, что **1** кристаллизуется в пространственной группе $Pbca$ ($Z' = 1$), в то время как **2** и **3** образуют кристаллы триклинной сингонии с пространственной группой $P\bar{1}$ и двумя кристаллографически неэквивалентными молекулами ($Z' = 2$). Геометрия молекул **1** и **3** в кристаллических структурах отличается лишь незначительно от геометрии оптимизированных молекул. Среднеквадратичные атомные отклонения от оптимизированной геометрии равны 0.08\AA , 0.15\AA и 0.2\AA для молекулы **1** и обеих неэквивалентных молекул в **3** соответственно. В кристалле **2** гетероцикл и фенильный заместитель обеих неэквивалентных молекул наиболее сильно отклоняются от положений имидазольного и бензольного колец в геометрически оптимизированных молекулах, а соответствующие величины среднеквадратичных атомных отклонений равны 0.23\AA и 0.33\AA . Указанные отклонения от геометрии изолированных оптимизированных молекул невелики и подтверждают валидность прогнозов участия различных активных центров в образовании водородных связей, полученных различными методами. Межмолекулярные водородные связи с соседними молекулами и соответствующие реализованные типы связывания молекул в кристаллах **1-3** представлены на рис. 28.

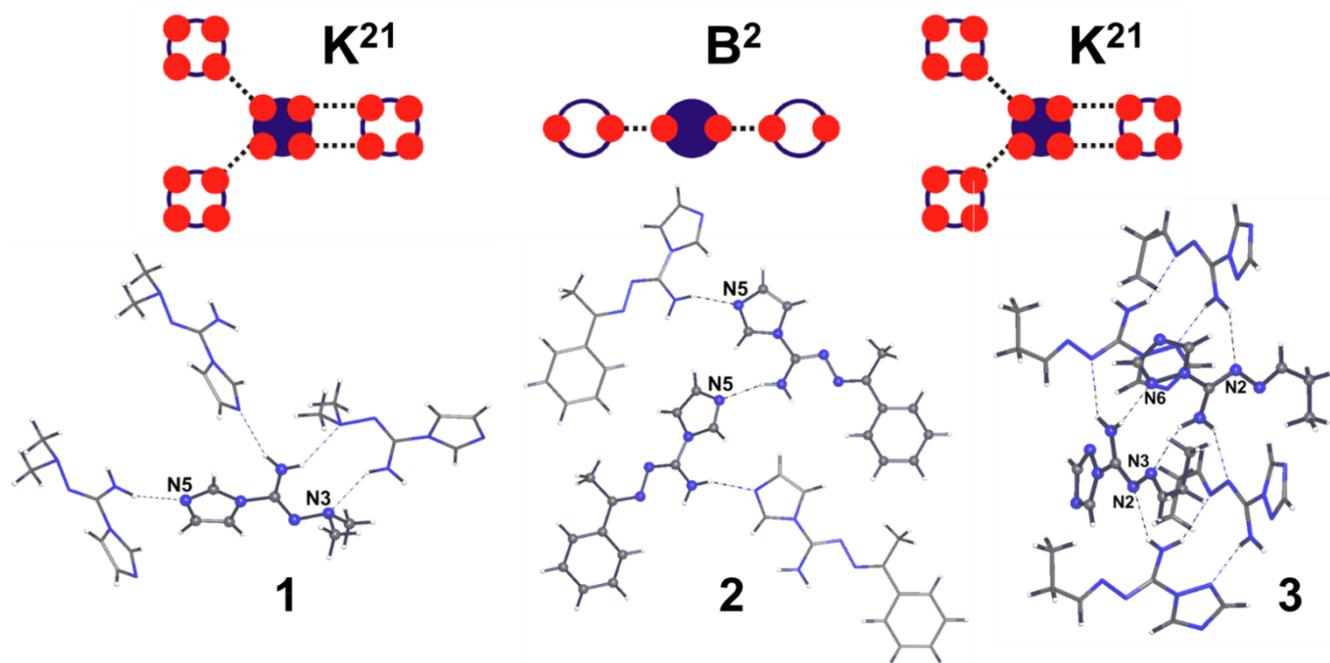


Рис. 28. Типы связывания молекул в кристаллах **1**, **2** и **3** и выявленные акцепторные атомы азота, участвующие в образовании межмолекулярных водородных связей.

В карбогидразонамидах **1** и **3** оба атома водорода аминогруппы принимают участие в образовании водородных связей, в то время, как только один из атомов водорода задействован при межмолекулярном связывании в **2**. Как и ожидалось, в **2** водородная связь N-H...N образована с наиболее сильным акцепторным атомом N5 имидазольного гетероцикла. Большая пространственная доступность активных центров в **1** и **3** приводит к типу связывания K^{21} . Акцепторами водородной связи в кристаллах **1** являются атомы N5 имидазольного кольца и N3 карбогидразон-амидного фрагмента, что находится в согласии с прогнозом метода FIM. В структуре кристалла **3** две кристаллографически неэквивалентные молекулы задействуют разные акцепторные атомы азота: атом N6 триазольного цикла и атом N2 карбогидразон-амидного фрагмента или только атомы N2 и N3, принадлежащие карбогидразон-амидному фрагменту. Стоит отметить, что ни в одной из двух неэквивалентных молекул в **3** атомы N5 триазольного гетероцикла, считающиеся наиболее сильными акцепторами по результатам прогнозов всех применённых методов, не участвуют в образовании водородных связей.

Глобальная топология системы водородных связей в кристаллах **2** описывается сеткой с топологией простой цепочки $2C1$ (рис. 29). В структуре кристаллов **1** найдены водородносвязанные слои (100) топологии **hcb**. В кристаллах **3** обнаружены водородносвязанные цепочки [010], имеющие лестничную топологию $4^4(0,2)$.

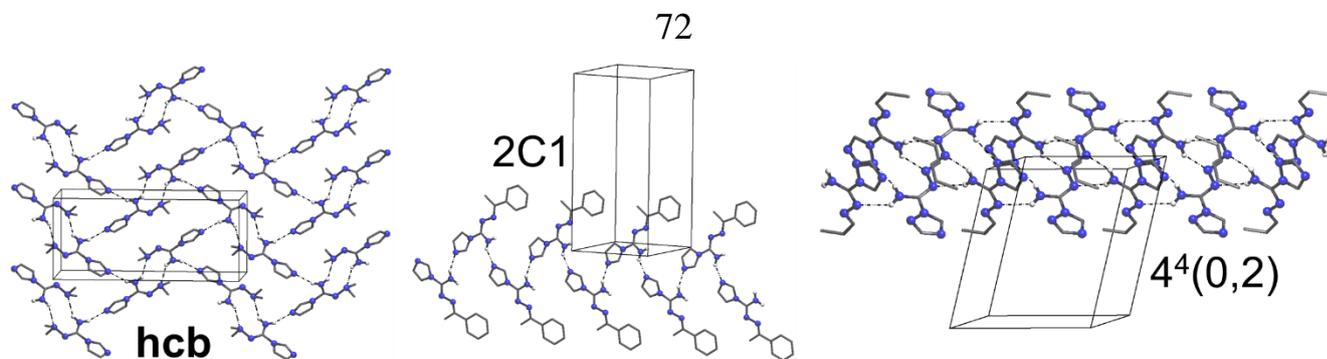


Рис. 29. Водородносвязанные мотивы и соответствующие им топологические типы базовых сеток, найденные в кристаллах соединений **1** (слева), **2** (в центре) и **3** (справа).

Подводя итог, можно сказать, что в кристаллах **1** и **2** реализованы наиболее вероятные топологии системы водородных связей, спрогнозированные с применением найденных корреляций между топологическими дескрипторами по вышеописанной схеме. Обнаруженный в кристалле **3** топологический тип водородносвязанной цепочки является вторым по вероятности реализации для возможного у молекул **3** типа связывания K^{21} .

3.2.2. Прогнозирование связывания молекулы N-(4-метилфенилсульфонил)-L-серина водородными связями в кристалле

Оценка вероятности реализации определённого типа связывания (p_{mc}) для молекулы **4** в кристалле была проведена путём анализа одиннадцати отобранных из КБСД кристаллических структур (табл. 9), содержащих фрагмент серина (структуры с фрагментом N-сульфонилсерина $-\text{SO}_2\text{-NH-CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{-COOH}$ отсутствовали), на предмет участия его активных центров в образовании водородных связей. В восьми из одиннадцати отобранных структур только четыре из семи потенциальных активных центров фрагмента серина ($-\text{NH-CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{-COOH}$) вовлечены в образование водородной связи.

Таблица 9

Структуры, содержащие фрагменты серина и номера активных центров (рис. 13), участвующих в образовании водородной связи

Молекула	Код КБСД	Номер активного центра, участвующего в образовании водородной связи
L-сериний	EYQOQY	3 5 6 7
N-(6-амино-3,4-дигидро-3-метил-5-нитрозо-4-оксопиримидин-2-ил)-серин	FUQKUX	6 7 9
L-сериний	JEJVAW	3 5 6 7 9
D-сериний	JEJVEA	3 5 6 7 9
L-сериний	KERMID	3 6 7 9
D-сериний, L-сериний	MIFQUN	3 5 6 7
D-сериний, D-серин	NELRAX	3 5 6 7
N-додеcanoил-L-серин	RESHOM	3 5 6 7
D-сериний, L-сериний	RIWKUD01	3 5 6 7
L-сериний	TIXGOW	3 5 6 7
L-сериний	XATVUK	3 6 7 9

Учитывая наличие двух акцепторных атомов кислорода в составе сульфогруппы молекулы N-сульфонилсерина, принимаем, что оба они будут участвовать в образовании водородных связей. Это допущение подкрепляется тем фактом, что соотношение между донорами и акцепторами водородных связей должно быть одинаковым в гомомолекулярных структурах; в этом случае соотношение равно 3:3=1:1. Таким образом, мы предполагаем, что в молекуле имеется шесть активных центров, а следовательно, СМТС будет G-типа. Далее, сделав предположение о том, что в кристалле для молекулы N-[(4-метилфенилсульфонил)серина реализуется один из пяти наиболее распространённых типов связывания с шестью активными центрами (типы G^{22} , G^6 , G^{41} , G^{04} , G^{03} из табл. П. 2), можно рассчитать вероятности реализации различных водородносвязанных мотивов по формуле (8), используя величины p_{mc} и $p_{разм}$ из табл. 9 и соответствующие величины $p_{мон}$ из табл. П.7. Например, для типа связывания G^{22} вероятность реализации 2-периодической сетки **sql** рассчитывается как $P(\mathbf{sql}) = p_{mc} \times p_{разм} \times p_{мон} = 0.3948 \times 0.6515 \times 0.9685 = 0.2491$. Результаты расчётов представлены на схеме на рис. 30 для топологических типов, вероятность реализации которых больше 0.015. Наиболее вероятной топологией системы водородных связей кристалла для молекулы **4** является тип **sql**, который может быть реализован при типах связывания G^{22} и G^{04} с суммарной вероятностью 0.294. Следующими по вероятности реализации являются 2-периодическая сетка **hxl** и 3-периодическая сетка **dia** с вероятностями $P(\mathbf{hxl}) = 0.089$ и $P(\mathbf{dia}) = 0.076$.

Таблица 9

Вероятность реализации определенного типа связывания (G-типа) в водородносвязанных мотивах различной периодичности

СМТС	Количество структур	p_{mc}	$p_{разм}$			
			0D	1D	2D	3D
G^{22}	439	0.3948	0	0.1230	0.6515	0.2255
G^6	417	0.3750	0	0.0024	0.3405	0.6571
G^{41}	125	0.1124	0	0	0.5600	0.4400
G^{04}	66	0.0594	0	0.0152	0.7576	0.2273
G^{03}	65	0.0585	0	0.1385	0.8154	0.0462

Тип связывания	G ²²		G ⁶		G ⁴¹		G ⁰⁴		G ⁰³	
	3 ⁶ (1,2) 0.048		sql 0.294	hxl 0.089	hcb 0.047	4 ⁴ 1a 0.029	dia 0.075	pcu 0.067	sxd 0.047	sqp 0.017
Базовая сетка / вероятность реализации										
Периодичность	1D		2D				3D			

Рис. 30. Рассчитанные по формуле (8) вероятности реализации различных топологий системы водородных связей, полученные исходя из молекулярной структуры 4.

На рис. 31 представлен фрагмент установленной рентгенодифракционным методом структуры кристалла 4. Данная молекула в кристалле имеет тип связывания G²² (наиболее вероятный тип связывания среди рассмотренных $p_{mc} = 0.3948$), а обнаруженная топология системы водородных связей **sql** является наиболее вероятной среди спрогнозированных. Кроме того, стоит отметить участие в образовании водородных связей обоих атомов кислорода сульфамидной группы и активных центров под номерами 3, 5, 6 и 7, то есть, тех самых активных центров, которые были связаны водородными связями и в восьми отобранных структурах (табл. 8). Таким образом, для данной молекулы применение метода аналогии оказалось в целом оправданным.

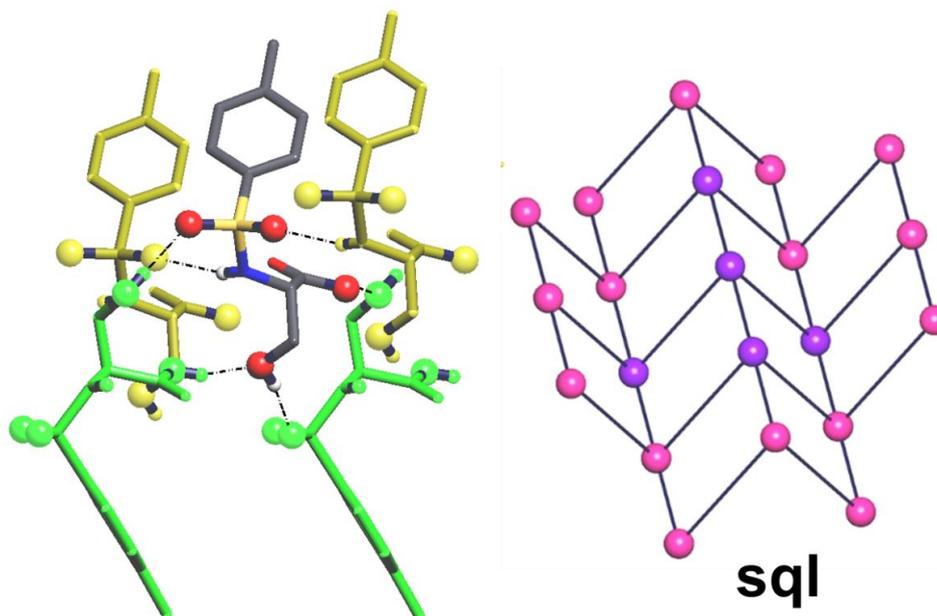


Рис. 31. Фрагменты структуры кристалла 4 (слева) и базовой сетки **sql** (справа). Молекула в кристалле имеет тип связывания G²² и образует одну и две водородные связи с каждыми двумя соседними молекулами, которые выделены, соответственно, желтым и зеленым цветом.

Часть 3.3. Взаимосвязи между анизотропией прочности межмолекулярных взаимодействий и механическими свойствами молекулярных кристаллов

3.3.1. Взаимосвязи между величиной X параметра и спайностью исследованных молекулярных кристаллов

Несмотря на то, что по определению величина X параметра не должна быть больше единицы, для некоторых структур аминокислот (XADVED, URODEL и др.) рассчитанные значения незначительно (на 0.005-0.061) превышают единицу (табл. П.8). Это может быть связано с тем, что из-за значительных кулоновских и поляризационных вкладов в общую энергию взаимодействия (медленнее спадающих с расстоянием по сравнению с дисперсионной составляющей) в кристаллических структурах аминокислот, содержащих цвиттер-ионные формы молекул, используемые для расчётов методом PIXEL молекулярные кластеры, вероятно, должны иметь бóльший размер, чтобы обеспечить сходимость значения X параметра. Величины X параметра, полученные с применением парных энергий ММВ, рассчитанных методом атом-атомных потенциалов AA-CLP, также близки к единице, но не превышают её, что может быть обусловлено особенностями параметризации метода или же взаимной компенсацией погрешностей. Более широкий диапазон значений X параметра ($X = 0.845 \div 0.986$), вероятно, связан с не совсем адекватным расчётом энергий взаимодействия в парах с короткими межмолекулярными контактами, где значительно перекрываются электронные плотности молекул. Такие ограничения присущи моделям с точечной локализацией зарядов, к числу которых относится и метод атомных потенциалов [64].

Для всех экспериментально изученных кристаллов (табл. 3) была обнаружена спайность по граням, соответствующим молекулярным плоскостям с наибольшим значением дескриптора анизотропии прочности энергии межмолекулярного взаимодействия. Например, обнаруженной плоскости спайности (001) в кристалле L-фенилаланин – D-метионин (рис. 32 а-в) соответствует водородносвязанный слой, для которого значение X параметра равно 0.928.

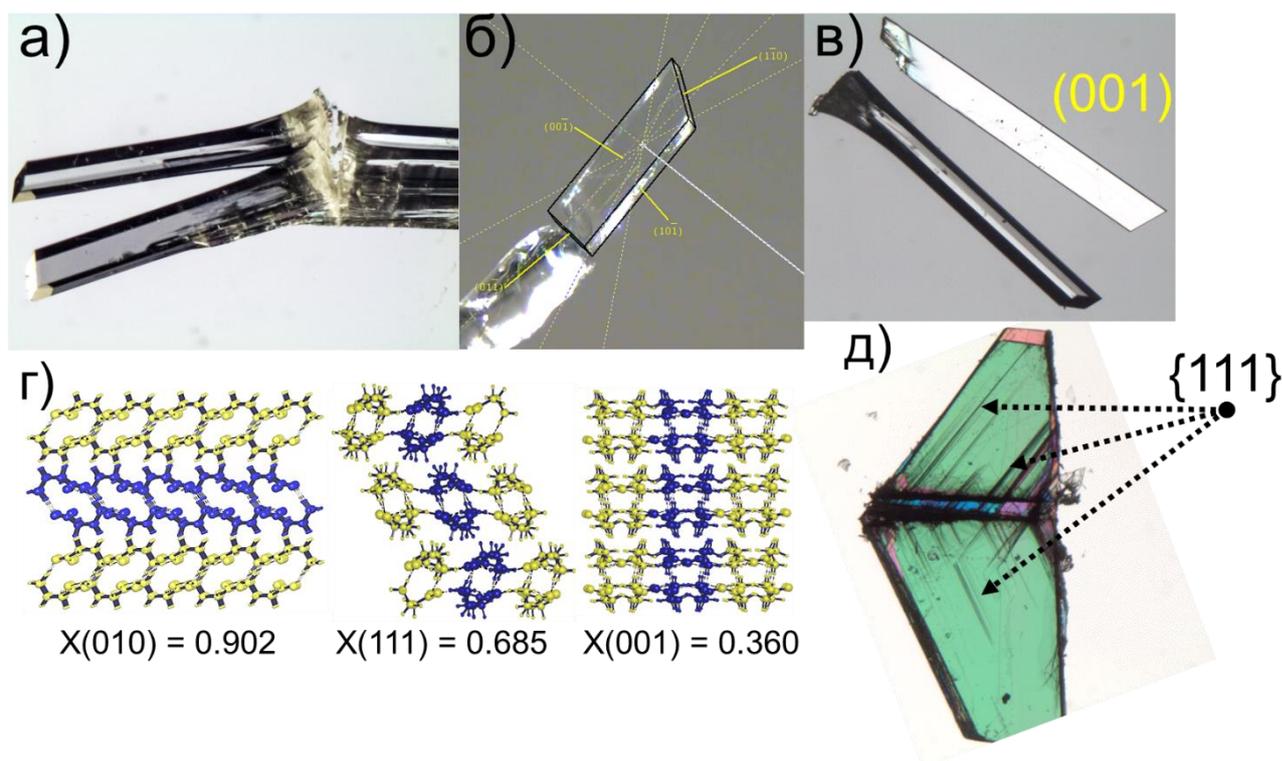


Рис. 32. Сросшиеся кристаллы (а) L-фенилаланин – D-метионин и (б) результаты индцирования граней одного из кристаллов, а также (в) результат проверки спайности кристалла. (г) Молекулярные слои во фрагментах кристаллической структуры β -аланина, для которых произведён расчёт параметра X. (д) При попытке раскалывания кристалла β -аланина вдоль $[100]$ перпендикулярно к основной плоскости спайности (010) , совпадающей с плоскостью рисунка, наблюдаются многочисленные трещины по плоскостям $\{111\}$.

На примере орторомбического кристалла β -аланина (BALNIN01) можно показать возможность приложения X параметра к интерпретации наблюдаемого при сдавливании кристалла образования трещин преимущественно вдоль плоскостей $\{111\}$ (рис. 32г-д). Лёгкость растрескивания кристалла по $\{111\}$, но не по плоскостям (001) или (100) можно объяснить большей изотропией ММВ для этих плоскостей, что находит отражение в меньших значениях X параметра для соответствующих им молекулярных слоёв – $X(001) = 0.360$ и $X(100) = 0.289$. В то же время для более анизотропного молекулярного слоя (111) величина X параметра значительно выше и составляет $X(111) = 0.685$.

3.3.2. Пластическая деформация кристаллов исследованных аминокислот

В процессе проверки наличия спайности у одиннадцати выращенных кристаллов индивидуальных аминокислот и их со-кристаллов была обнаружена способность не разрушаться при значительных пластических деформациях. Так на рис. 33 показаны результаты экспериментальной проверки механических свойств кристалла L-валин – D-метионин, который

может быть сложен практически пополам ($\varphi=0^\circ$). Подобное поведение кристалла под нагрузкой было обнаружено до этого у кристаллов соли аминокислоты – гидромалеата L-лейцина [110], но не у кристаллов индивидуальных аминокислот или их со-кристаллов. Изменения морфологии кристалла, наблюдаемые на поверхности его граней при сгибании, позволяют провести параллель со сгибанием стопки бумажных листов, где бумажные листы можно отождествить с водородносвязанными молекулярными слоями. Изначально стопка имеет прямые углы между своими гранями, но при изгибании межграневые углы изменяются по причине взаимного смещения практически недеформированных листов.

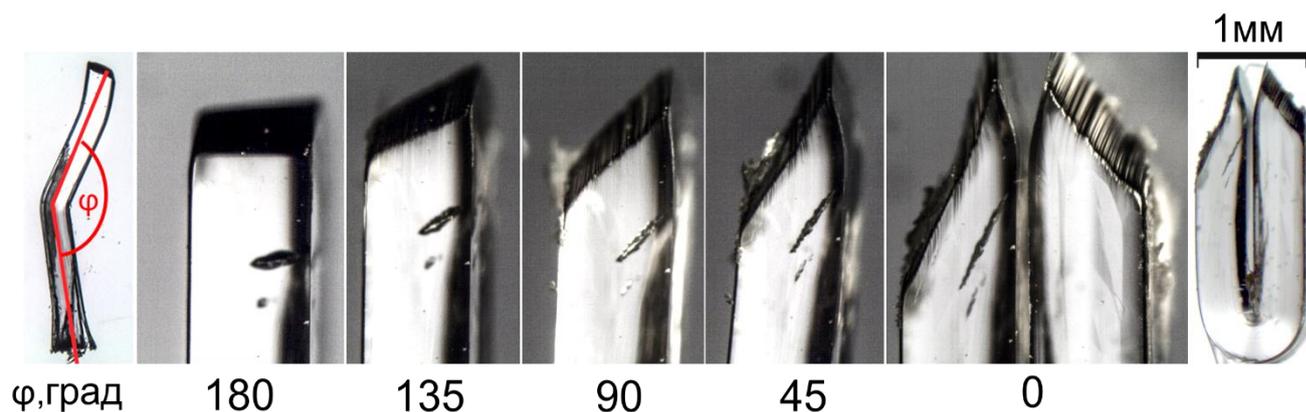


Рис. 33. Последовательность фотографий, на которых запечатлены изменения, происходящие с верхней частью одного из кристаллов L-валин – D-метионин при его постепенном изгибании ($\varphi = 180^\circ \div 0^\circ$).

При проведении опытов по проверке механических свойств кристаллов нами было обнаружено, что кристаллы могут изгибаться не по всем граням (рис. 34), т.е. обнаружена анизотропия этого свойства. Попытка согнуть кристалл по другим граням приводит к его хрупкому разрушению. Для всех экспериментально исследованных кристаллов грань, по которой наблюдалась спайность, совпадала с гранью, по которой кристалл мог быть согнут. Тем не менее, стоит отметить бóльшую (на качественном уровне) твёрдость и бóльшую хрупкость кристаллов DL-валина по сравнению с другими изученными кристаллами.

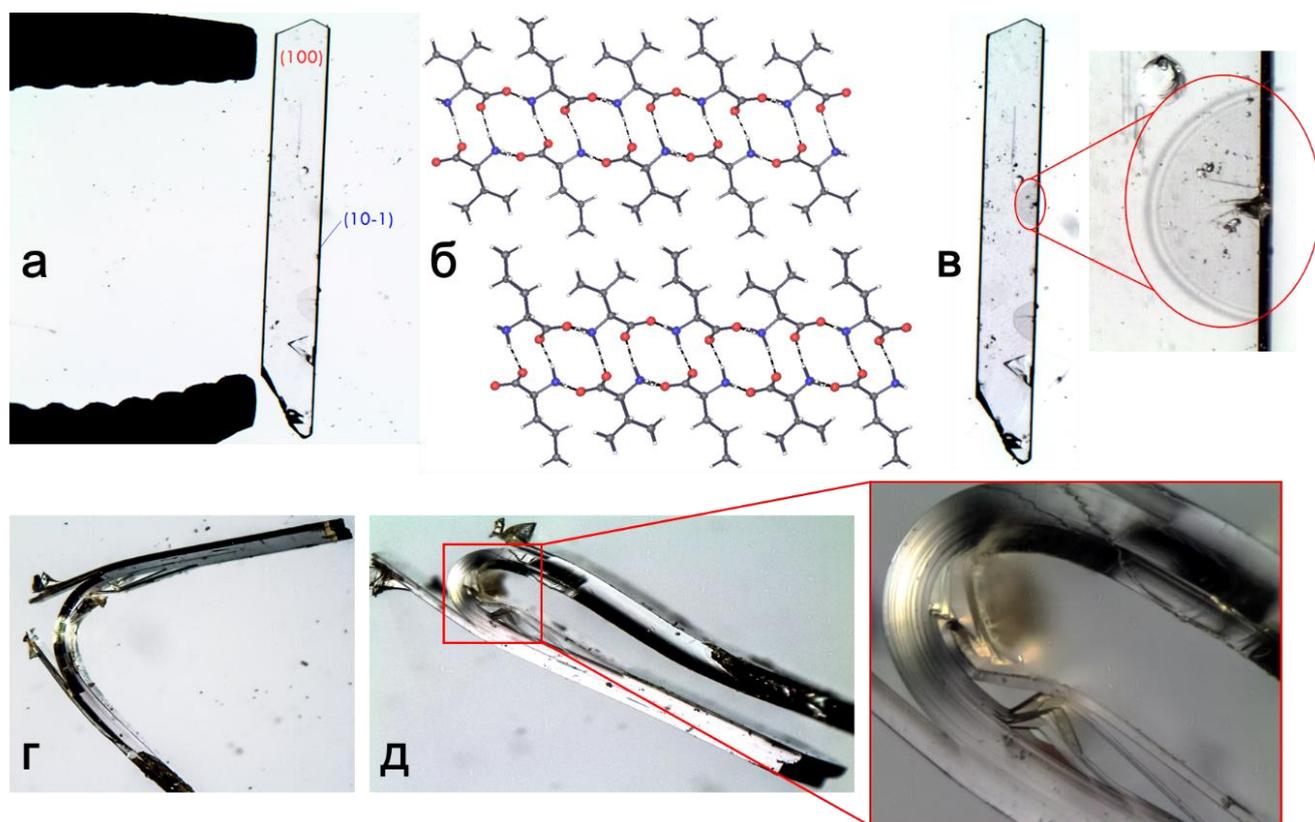


Рис. 34. (а) Кристалл L-валин – D-норвалин размером приблизительно 7 мм и его грани (100) и (10-1). (б) Фрагмент структуры со-кристалла L-валин – D-норвалин. Водородносвязанные слои лежат в плоскости (100). (в) Приложение силы к кристаллу перпендикулярно грани (10-1) приводит к откалыванию части кристалла и его локальному расщеплению по плоскостям спайности (100), что проявляется в виде появления полукруглого клина с центром в месте приложения давления. (г) Кристалл легко изгибается при приложении силы перпендикулярно к грани (100). (д) Изменения, происходящие на поверхности боковой грани (10-1) вследствие изгибания кристалла.

Необходимо отметить, что способность к большим пластическим деформациям характерна также и для так называемых пластических кристаллов [111]. Так называют кристаллы ряда органических соединений, в которых реализуется значительное или даже полное ориентационное разупорядочение молекул (потеря ближнего порядка), при этом дальний порядок в расположении центров масс молекул сохраняется. Вследствие этого для подобных кристаллов характерна высокая пластичность, они имеют воскоподобную консистенцию. Однако отсутствие разупорядочения в исследованных кристаллах индивидуальных аминокислот и их молекулярных комплексов (со-кристаллов), кристаллоструктурные данные по которым были получены при комнатной температуре, не позволяет отнести их к классу пластических кристаллов, а следовательно, способность рассматриваемых кристаллов изгибаться по некоторым граням имеет другие причины.

3.3.3. Взаимосвязь между анизотропией прочности межмолекулярных взаимодействий и «гибкостью» молекулярных кристаллов

Существующее представление о структурных особенностях некоторых молекулярных кристаллов, обуславливающих их способность изгибаться по определённым граням, заключается в том, что молекулярная упаковка в гибких кристаллах такова, что сильные и слабые межмолекулярные взаимодействия ортогональны друг другу. В то же время кристаллы с сопоставимыми (независимо от их силы) межмолекулярными взаимодействиями в трёх ортогональных направлениях будут хрупкими [84,105]. Предложенная в [105] модель изгибающегося кристалла была основана на анализе структуры 2-метилтионикотиновой кислоты и далее распространена на структуры других рассмотренных в этих работах кристаллов. Несмотря на применение понятия энергии межмолекулярных взаимодействий, авторы модели гибких кристаллов в своём исследовании [105] не проводили расчёт этих величин и использовали геометрические характеристики выделенных межатомных контактов в качестве показателей как прочности связи молекул в кристалле, так и анизотропии молекулярного силового поля. Используя предложенные нами дескрипторы, мы получили количественную оценку анизотропии прочности межмолекулярных взаимодействий в кристаллических структурах ряда хрупких и гибких кристаллов из [105], с целью проверить предложенное авторами объяснение.

На рис. 35 представлены результаты сравнения гомологичных слоёв в структурах кристаллов бензойной кислоты (хрупкий) и 2-метилтионикотиновой кислоты (изгибается по грани (010)). Как видно из рисунка, для кристаллических структур обеих кислот практически одинаковы доли когезионной энергии внутри двойных слоёв водородносвязанных димеров – $X(010) = 0.855$ для 2-метилтио-никотиновой кислоты и $X(001) = 0.839$ для бензойной кислоты. Очевидно, что указанное различие в механических свойствах обеих кристаллов не может быть обусловлено характеристиками анизотропии прочности ММВ, поскольку рассчитанные величины X параметра близки, что говорит об схожей анизотропии молекулярного силового поля, а значит, существующее представление о причинах проявления кристаллами гибкости не вполне корректно.

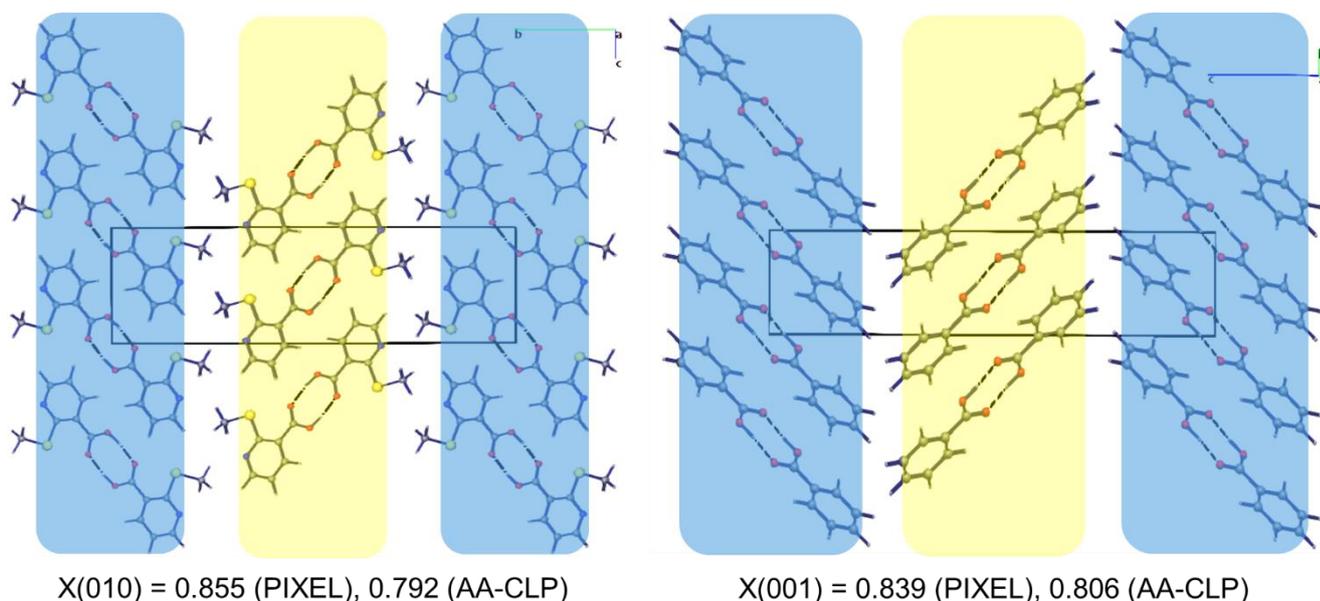


Рис. 35. Фрагменты кристаллических структур (слева) 2-метилтионикотиновой кислоты (KAMQIZ) и (справа) бензойной кислоты (BENZAC12).

Другим примером, опровергающим критерии «гибкости» кристаллов из работы [105], является следующая пара: гибкий кристалл 1,3-динитробензола (DNBENZ11) и хрупкий кристалл бензол-1,3-дикарбальдегида (INEMIR01), молекулярной упаковке которых соответствует одна и та же 14-координированная сетка топологического типа 14T3. Несмотря на отличие механических свойств кристаллов, энергии взаимодействия для молекул указанных соединений в первой координационной сфере невелики (не более 24 кДж/моль) и имеют очень близкие значения. Рассчитанные для ряда плоскостей значения X параметра – DNBENZ11: $X(010) = 0.393$, $X(100) = 0.501$, $X(011) = 0.338$; INEMIR: $X(10\bar{1}) = 0.714$, $X(101) = 0.598$ – говорят о большей анизотропии прочности ММВ в кристалле бензол-1,3-дикарбальдегида по сравнению с кристаллом 1,3-динитробензола. Расчёт индекса анизотропии AI также подтверждает (рис. 36) большую анизотропию прочности ММВ в кристалле бензол-1,3-дикарбальдегида (AI = 0.115) по сравнению с кристаллом 1,3-динитробензола (AI = 0.09). Визуальный анализ структурно-энергетических диаграмм также позволяет сделать вывод о более изотропном характере межмолекулярных взаимодействий в кристалле 1,3-динитробензола, поскольку на рис. 36 различия в толщине линий, связывающих центры масс молекул первой координационной сферы, больше для кристалла бензол-1,3-дикарбальдегида.

бензол-1,3-дикарбальдегид

$AI_{E_{total}}$ (PIXEL) 0.115

$AI_{E_{total}}$ (AA-CLP) 0.136

1,3-динитробензол

$AI_{E_{total}}$ (PIXEL) 0.092

$AI_{E_{total}}$ (AA-CLP) 0.049

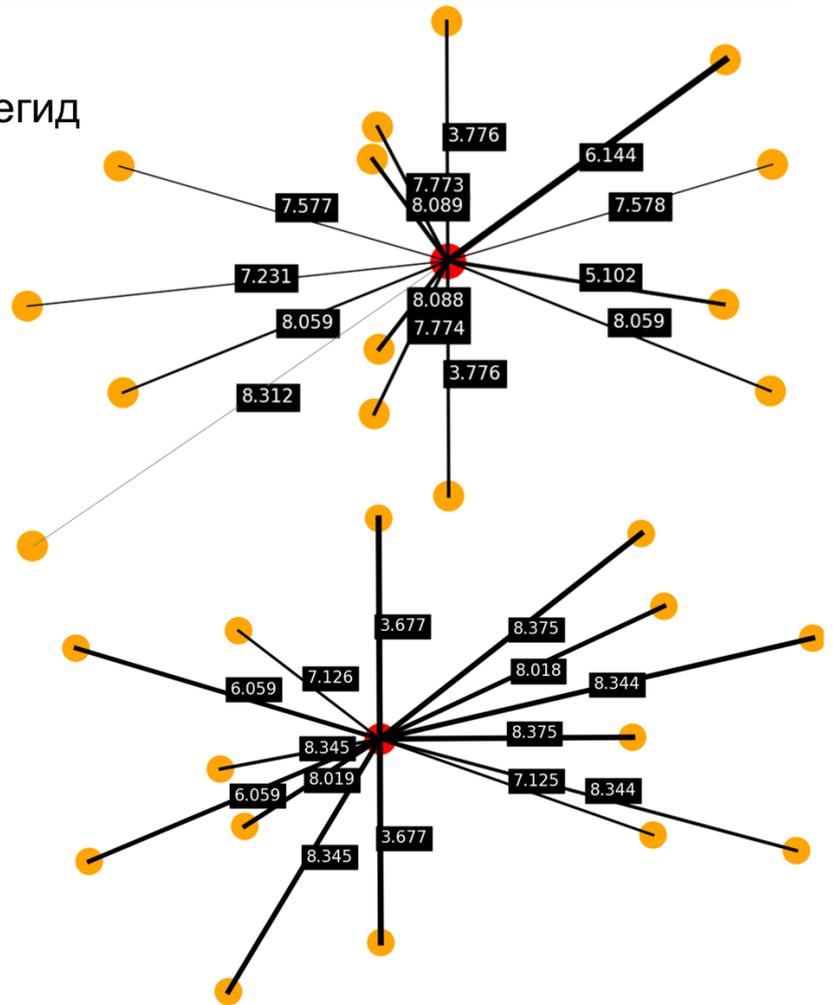


Рис. 36. Величины индекса анизотропии AI для кристаллов (сверху) бензол-1,3-дикарбальдегид (INEMIR01) и (снизу) 1,3-динитробензола (DNBENZ11), полученные на основе парных энергий взаимодействия, рассчитанных методами PIXEL и AA-CLP. На структурно-энергетических диаграммах оранжевые сферы представляют собой центры масс молекул первой координационной сферы центральной молекулы, обозначенной, в свою очередь, красной сферой. Толщина линий, связывающих центры масс молекул, пропорциональна величинам парных энергий взаимодействия. Цифрами показаны расстояния в ангстремах между центрами масс молекул.

Таким образом, существующее объяснение гибкости ряда молекулярных кристаллов не вполне корректно, что было продемонстрировано нами путём расчёта количественных характеристик анизотропии молекулярного силового поля ряда кристаллов. В результате оказалось, что кристаллы как с высокой, так и с низкой анизотропией прочности ММВ – например, 2-метилтионикотиновая кислота и 1,3-динитробензол соответственно – могут являться гибкими.

3.3.4. Результаты моделирования процесса смещения молекулярных слоёв в кристаллах

На основании упомянутых ранее изменений в морфологии граней кристалла, наблюдающихся при его изгибании, логично предположить, что граням, по которым кристалл может изгибаться, соответствуют молекулярные слои, для которых низки энергетические барьеры для их относительного смещения в определённых направлениях. Таким образом, для дислокаций, возникших в данной плоскости, низки барьеры их продвижения. Можно предположить, что оценка величины подобных барьеров возможна только посредством моделирования процесса деформации, но никак не при помощи дескрипторов, описывающих статичную структуру недеформированного кристалла.

Результаты моделирования динамики процесса сдвига молекулярных слоёв (табл. П.9) подтверждают гипотезу о причинах подобного поведения кристаллов при сдвиговой деформации. На рис. 37в показана рассчитанная для структуры гексахлорбензола (HCLBNZ11) карта поверхности потенциальной энергии смещения молекулярных слоёв, лежащих в плоскости (001), в направлениях [010] и [100]. Анализ полученной карты позволяет заключить, что минимальный барьер для слоя (001) будет наблюдаться при его смещении в направлении [010]. На энергетическом профиле, соответствующем этому смещению (рис. 37б), обнаруживается один максимум (барьер) величиной ≈ 4 мэВ/атом.

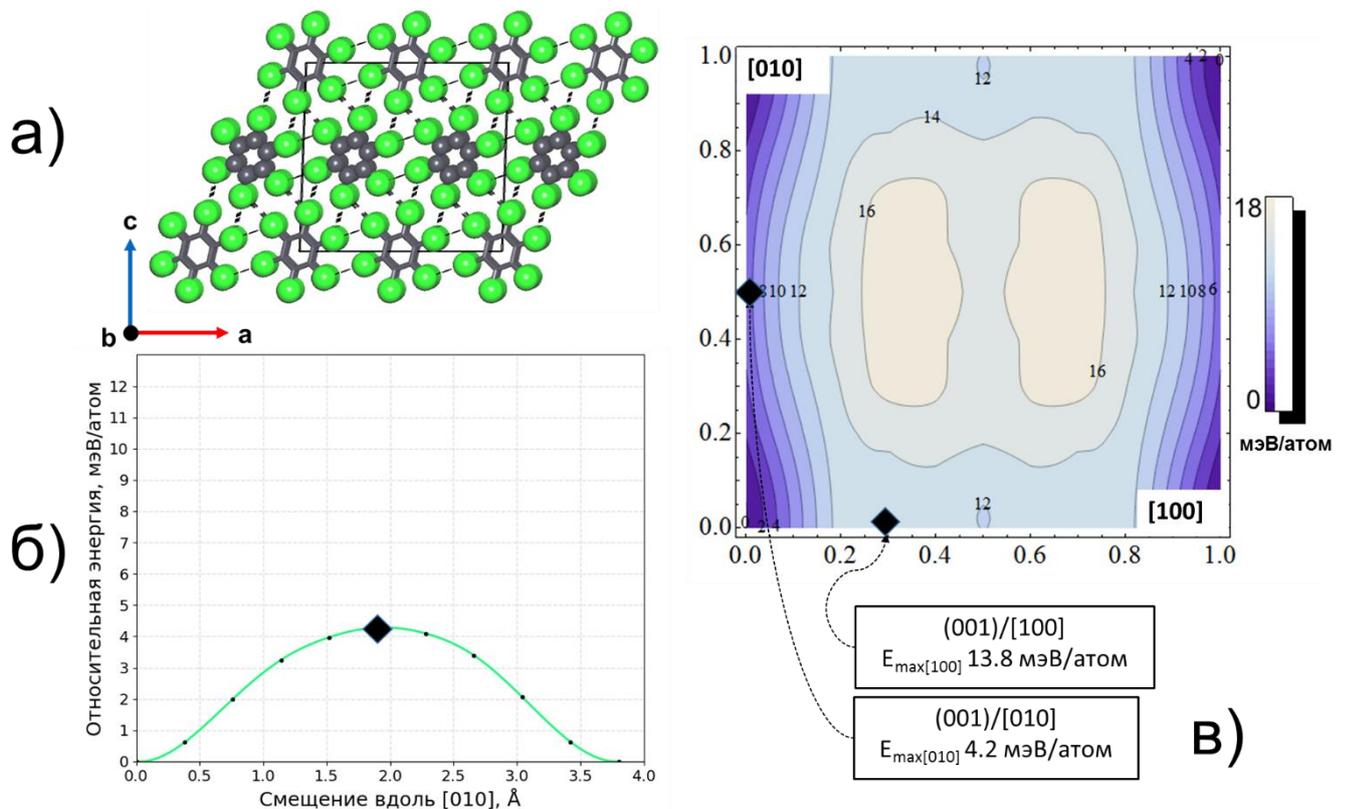


Рис. 37. (а) Фрагмент структуры гексахлорбензола (HCLBNZ11). (б) Энергетический профиль, соответствующий смещению молекулярных слоёв (001) в направлении [010]. (в) Полная карта

поверхности потенциальной энергии смещения слоёв (001) в направлениях [010] и [100]. Положения ромбов соответствуют барьеру – максимуму потенциальной энергии смещения слоёв в данном направлении на профиле или карте.

Представленные на рис. 38 энергетические профили сдвига молекулярных слоёв вдоль направлений, которые соответствуют минимальным энергетическим барьерам сдвига, демонстрируют, что гибким кристаллам соответствуют более низкие величины барьеров сдвига по сравнению с хрупкими кристаллами.

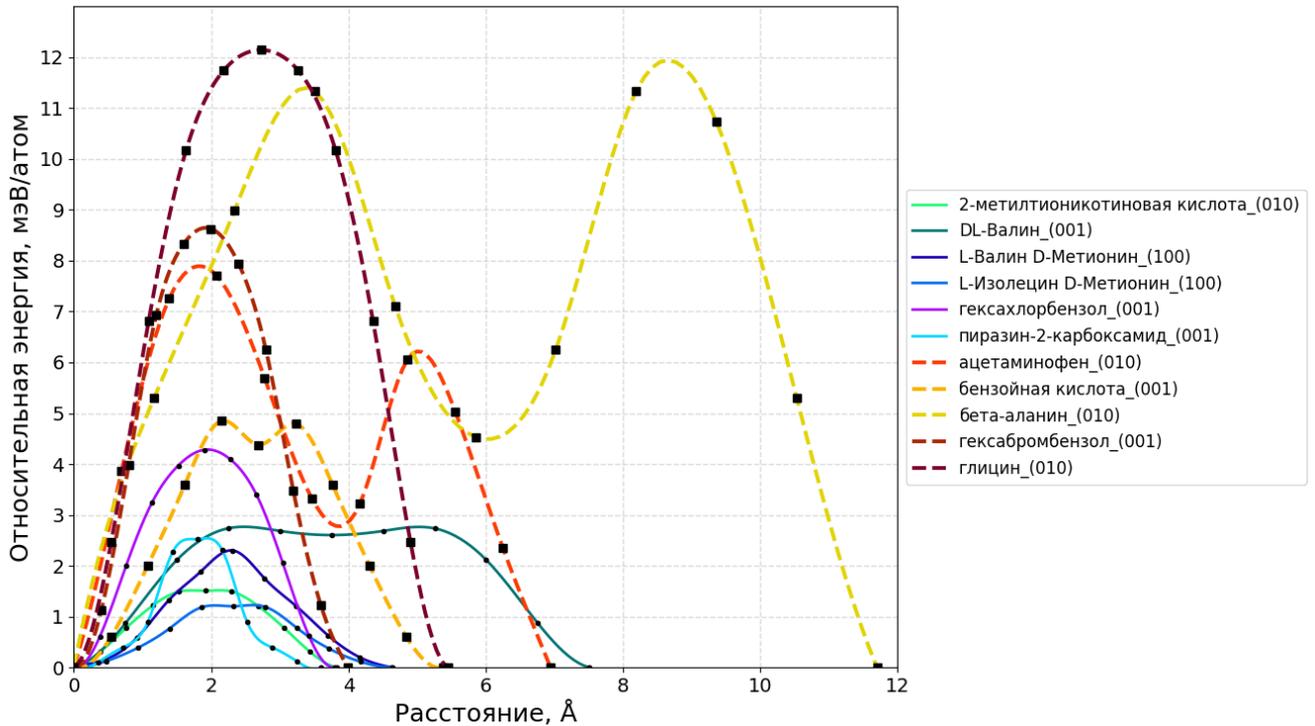


Рис. 38. Энергетические профили сдвига молекулярных слоёв вдоль направлений, которые соответствуют минимальным энергетическим барьерам сдвига. Профили для гибких и хрупких кристаллов показаны сплошными и пунктирными линиями соответственно.

Отметим также, что хрупким кристаллам соответствуют профили с большей крутизной и относительно высокими (большими приблизительно 4.5 мэВ/атом) барьерами сдвига. Силы, возникающие при сдвиге слоёв и препятствующие этому сдвигу, зависят от величины тангенса угла наклона касательной к профилям. Соответственно, в гибких кристаллах силы, препятствующие сдвигу слоёв, будут меньшими (из-за меньшей крутизны профилей) и, благодаря относительной лёгкости сдвига слоёв, напряжения не будут накапливаться в кристалле, что и обуславливает наблюдаемый характер пластических деформаций.

Основные результаты и выводы

1. Проведена систематика водородно связанных сеток в 37422 структурах органических гомомолекулярных кристаллов. Показано, что наиболее часто молекулы связаны по типу алмазной решётки **dia** (24.1%), плоской квадратной решётки **sql** (54.2%), простой цепи 2C1 (92.3%) и димера 1M2-1 (98.5%) в кристаллах с 3-, 2-, 1- и 0-периодической системой водородных связей соответственно.
2. Введено топологическое обобщение понятия «супрамолекулярный синтон» как подграфа полной сетки кристаллической структуры, часть рёбер которого соответствует невалентным межмолекулярным контактам.
3. Получено распределение встречаемости 53 найденных из 102 искомым циклических водородно связанных синтонов, поиск которых проводился в выборках 98523 органических и 46135 металл-органических структур молекулярных кристаллов, содержащих водородные связи. Наиболее распространёнными являются циклические синтоны $R_2^2(8)$, образованные фрагментами HNCO, HOCO и HNCN (соответственно 6711, 4100 и 3537 структур). Лидерами по относительной встречаемости являются синтоны (НОВО)₂ – 58.9%, (НОРО)₂ – 41.1% и (HNPO)₂ – 34.1%.
4. Установлены следующие корреляции между дескрипторами локальной и глобальной топологии связывания для выборки 36564 структур гомомолекулярных органических кристаллов с кристаллографически эквивалентными молекулами, содержащих 3-, 2-, 1- и 0-периодические системы водородных связей:
 - а) тип связывания молекулы позволяет спрогнозировать периодичность базовой сетки с высокой степенью вероятности;
 - б) для сеток с одинаковой размерностью тип связывания позволяет прогнозировать глобальную топологию системы водородных связей в кристалле.
5. Выявленные корреляции были применены для прогнозирования топологии системы водородных связей в кристаллах четырёх новых органических соединений. Рентгеноструктурный анализ кристаллов соединений показал, что обнаруженные топологии системы водородных связей соответствуют сеткам, вероятность реализации которых была наивысшей среди спрогнозированных.
6. Предложены два дескриптора (X параметр и индекс анизотропии AI), количественно характеризующие анизотропию прочности межмолекулярных взаимодействий в молекулярных кристаллах. Показано, что X параметр может быть использован как для объяснения наблюдающейся спайности молекулярных кристаллов, так и для её прогнозирования.

7. Получен список из 40 структур индивидуальных α -аминокислот и их со-кристаллов, подходящих для использования в качестве органических подложек в технике молекулярно-лучевой эпитаксии благодаря наличию спайности. Экспериментальная проверка одиннадцати соединений подтвердила наличие спайности кристаллов по граням, соответствующим молекулярным плоскостям с большими значениями дескриптора анизотропии энергии межмолекулярного взаимодействия.

8. Выявлена способность выдерживать значительные пластические деформации (изгиб), не приводящие к разрушению кристалла, у одиннадцати выращенных кристаллов индивидуальных α -аминокислот и их со-кристаллов. На основании данных эксперимента предложена модель гибкого кристалла, имеющего молекулярные слои, у которых низкие энергетические барьеры для смещения в определённых направлениях. По результатам моделирования относительного смещения молекулярных слоёв в ряде кристаллов, относящихся к гибким и хрупким, получена оценка величины энергетического барьера сдвига. Показано, что для гибких кристаллов величина барьера меньше, чем для хрупких.

Список литературы

1. Campione M. et al. Organic-organic epitaxy of incommensurate systems: Quaterthiophene on potassium hydrogen phthalate single crystals // *J. Am. Chem. Soc.* 2006. Vol. 128, № 41. P. 13378–13387.
2. Kaviyil S.E. et al. Growth of pseudomorphic structures through organic epitaxy // *J. Chem. Phys.* 2012. Vol. 137, № 22. P.224703
3. Trabattoni S. et al. Epitaxial growth of organic semiconductor polymorphs on natural amino acid single crystals // *Cryst. Growth Des.* 2013. Vol. 13, № 10. P. 4268–4278.
4. Sun C.C., Kiang Y.H. On the identification of slip planes in organic crystals based on attachment energy calculation // *J. Pharm. Sci.* 2008. Vol. 97, № 8. P. 3456–3461.
5. Mitina T.G., Blatov V.A. Topology of 2 - Periodic Coordination Networks: Toward Expert Systems in Crystal Design // *Cryst. Growth Des.* 2013. Vol. 13. P. 1655–1644.
6. Akhmetshina T.G. et al. Topology of Intermetallic Structures: From Statistics to Rational Design // *Acc. Chem. Res.* 2018. Vol. 51, № 1. P. 21–30.
7. Alexandrov E. V. et al. New knowledge and tools for crystal design: local coordination versus overall network topology and much more // *CrystEngComm.* 2015. Vol. 17, № 15. P. 2913–2924.
8. Вайнштейн Б.К., Фридкин В.М., Инденбом В.Л. Современная кристаллография: Том 2. М.:Наука, 1979. 360 p.
9. Steiner T. The Hydrogen Bond in the Solid State // *Angew. Chemie Int. Ed.* 2002. Vol. 41, № 2. P. 265–271.
10. Baburin I.A., Blatov V.A. Three-dimensional hydrogen-bonded frameworks in organic crystals: A topological study // *Acta Crystallogr.* 2007. Vol. B63, № 5. P. 791–802.
11. Mukherjee A., Tothadi S., Desiraju G.R. Halogen Bonds in Crystal Engineering: Like Hydrogen Bonds yet Different // *Acc. Chem. Res.* 2014. Vol. 47, № 8. P. 2514–2524.
12. Zefirov Y. V. Comparative analysis of systems of van der Waals radii // *Crystallogr. Reports.* 1997. Vol. 42, № 1. P. 111–116.
13. Blatov V.A. Voronoi–dirichlet polyhedra in crystal chemistry: theory and applications // *Crystallogr. Rev.* 2004. Vol. 10, № 4. P. 249–318.

14. Niggli P. XXIV. Die topologische Strukturanalyse. I. // Zeitschrift für Krist. 1927. Bd. 65, № 1–6. S. 391–415.
15. Serezhkin V.N., Mikhailov Y.N., Buslaev Y.A. The method of intersecting spheres for determination of coordination numbers of atoms in crystal structures // Russ. J. Inorg. Chem. 1997. Vol. 42, № 12. P. 2036–2077.
16. Peresyphkina E. V., Blatov V.A. Topology of molecular packings in organic crystals // Acta Crystallogr. 2000. Vol. B56, № 6. P. 1035–1045.
17. Blatov V.A. A method for topological analysis of rod packings // Struct. Chem. 2016. Vol. 27, № 6.
18. Blatov V.A., Shevchenko A.P., Proserpio D.M. Applied Topological Analysis of Crystal Structures with the Program Package ToposPro // Cryst. Growth Des. 2014. Vol. 14, № 7. P. 3576–3586.
19. Бейдер Р. Атомы в молекулах: Квантовая теория. М.: Мир, 2001. 532 р.
20. Johnson E.R. et al. Revealing noncovalent interactions // J. Am. Chem. Soc. 2010. Vol. 132, № 18. P. 6498–6506.
21. Weinhold F., Landis C.R., Glendening E.D. What is NBO analysis and how is it useful? // Int. Rev. Phys. Chem. 2016. Vol. 35, № 3. P. 399–440.
22. Wells A.F. The geometrical basis of crystal chemistry. Part 2 // Acta Crystallogr. 1954. Vol. 7, № 8. P. 545–554.
23. Blatov V.A., O’Keeffe M., Proserpio D.M. Vertex-, face-, point-, Schläfli-, and Delaney-symbols in nets, polyhedra and tilings: recommended terminology // CrystEngComm. 2010. Vol. 12, № 1. P. 44.
24. Modern Methods of Crystal Structure Prediction / ed. Oganov A.R. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH, 2010. 251 p.
25. Braga D., Grepioni F. Making Crystals by Design. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH, 2007. 364 p.
26. Александров, Е. В. Кристаллохимические закономерности формирования каркасных координационных полимеров на примере цианокомплексов *d*- и *f*-металлов : дис. ... канд. хим. наук : 02.00.01 / Александров Евгений Викторович. — Самара, 2014. — 187 с.
27. Klee W.E. Crystallographic nets and their quotient graphs // Cryst. Res. Technol. 2004. Vol. 39,

- № 11. P. 959–968.
28. Блатов В.А. Методы топологического анализа атомных сеток // Журнал структурной химии. 2009. Т. 50. С. 166–173.
 29. Blatov V.A. Topological relations between three-dimensional periodic nets. I. Uninodal nets // *Acta Crystallogr.* 2007. Vol. A63, № 4. P. 329–343.
 30. O’Keeffe M. et al. The Reticular Chemistry Structure Resource (RCSR) database of, and symbols for, crystal nets // *Acc. Chem. Res.* 2008. Vol. 41, № 12. P. 1782–1789.
 31. Fischer W. Existenzbedingungen homogener Kugelpackungen in Raumgruppen tetragonaler Symmetrie // *Zeitschrift für Krist. - New Cryst. Struct.* 1971. Vol. 133, № 133. P. 18–42.
 32. Koch E., Fischer W. Types of sphere packings for crystallographic point groups, rod groups and layer groups // *Zeitschrift für Krist.* 1978. Vol. 148, № 1. P. 107–152.
 33. Ramsden S.J., Robins V., Hyde S.T. Three-dimensional Euclidean nets from two-dimensional hyperbolic tilings: Kaleidoscopic examples // *Acta Crystallogr.* 2009. Vol. A65, № 2. P. 81–108.
 34. Blatov V.A., Proserpio D.M. Topological relations between three-periodic nets. II. Binodal nets // *Acta Crystallogr.* 2009. Vol. A65, № 3. P. 202–212.
 35. Alexandrov E. V. et al. Underlying nets in three-periodic coordination polymers: topology, taxonomy and prediction from a computer-aided analysis of the Cambridge Structural Database // *CrystEngComm.* 2011. Vol. 13, № 12. P. 3947.
 36. Baburin I.A. et al. Interpenetrated Three-Dimensional Networks of Hydrogen-Bonded Organic Species : A Systematic Analysis of the Cambridge Structural Database & DESIGN 2008. 2008.
 37. Samuel Motherwell W.D. The CSD-450,000 answers... but what are the questions? // *Crystallogr. Rev.* 2008. Vol. 14, № 2. P. 97–116.
 38. Goetzke K., Klein H.-J., Kandzia P. Automatic Crystal Chemical Classification of Silicates Using Direction-Labeled Graphs // *Lect. Notes Comput. Sci.* 1988. Vol. 314. P. 242–254.
 39. Thimm G. et al. TOPOLAN – Topological Analysis of Crystal Structures // *Zeitschrift für Krist.* 1994. № Suppl. Issue 8. P. 595.
 40. Delgado-Friedrichs O., O’Keeffe M. Identification of and symmetry computation for crystal nets // *Acta Crystallogr.* 2003. Vol. A59, № 4. P. 351–360.
 41. Dolomanov O. V et al. OLEX: New software for visualization and analysis of extended crystal

- structures // *J. Appl. Crystallogr.* 2003. Vol. 36. P. 1283–1284.
42. Treacy M.M.J., Foster M.D., Randall K.H. An efficient method for determining zeolite vertex symbols // *Microporous Mesoporous Mater.* 2006. Vol. 87, № 3. P. 255–260.
 43. Arunan E. et al. Definition of the hydrogen bond (IUPAC Recommendations 2011) // *Pure Appl. Chem.* 2011. Vol. 83, № 8. P. 1637–1641.
 44. Уэллс А. Структурная неорганическая химия. Т.1-3. Мир, 1988.
 45. Kuleshova L.N., Zorky P.M. Graphical enumeration of hydrogen-bonded structures // *Acta Crystallogr.* 1980. Vol. B36, № 9. P. 2113–2115.
 46. Etter M.C., MacDonald J.C., Bernstein J. Graph-set analysis of hydrogen-bond patterns in organic crystals. // *Acta Crystallogr.* 1990. Vol. B46. P. 256–262.
 47. Margaret E. Etter. Hydrogen Bonds as Design Elements in Organic Chemistry // *J. Phys. Chem.* 1991. Vol. 95, № 8. P. 4601–4610.
 48. Aman F. et al. Multilevel topological description of molecular packings in 1,2-benzothiazines // *CrystEngComm.* 2014. Vol. 16, № 10. P. 1963–1970.
 49. Serezhkin V. et al. Crystallochemical formula as a tool for describing metal – ligand complexes – a pyridine-2,6-dicarboxylate example // *Acta Crystallogr.* 2009. Vol. B65. P. 45–53.
 50. Politzer P., Murray J.S. Quantitative Analyses of Molecular Surface Electrostatic Potentials in Relation to Hydrogen Bonding and Co-Crystallization // *Cryst. Growth Des.* 2015. Vol. 15, № 8. P. 3767–3774.
 51. Murray J.S., Politzer P. Molecular electrostatic potentials and noncovalent interactions // *Rev. Comput. Mol. Sci.* 2017. Vol. 7, № 6. P. 1–10.
 52. Aakeroy C.B. et al. Ranking relative hydrogen-bond strengths in hydroxybenzoic acids for crystal-engineering purposes // *Chem. - A Eur. J.* 2013. Vol. 19, № 44. P. 14998–15003.
 53. Bruno I.J. et al. IsoStar: a library of information about nonbonded interactions. // *J. Comput. Aided. Mol. Des.* 1997. Vol. 11, № 6. P. 525–537.
 54. Wood P.A. et al. Evaluation of molecular crystal structures using Full Interaction Maps // *CrystEngComm.* 2013. Vol. 15, № 1. P. 65–72.
 55. Macrae C.F. et al. Mercury CSD 2.0 - New features for the visualization and investigation of crystal structures // *J. Appl. Crystallogr.* 2008. Vol. 41, № 2. P. 466–470.

56. Galek P.T.A., Fábíán L., Allen F.H. Truly prospective prediction: Inter- and intramolecular hydrogen bonding // *CrystEngComm*. 2010. Vol. 12, № 7. P. 2091–2099.
57. Galek P.T.A. et al. Knowledge-based model of hydrogen-bonding propensity in organic crystals // *Acta Crystallogr.* 2007. Vol. B63, № 5. P. 768–782.
58. Desiraju G.R. Crystal engineering: A holistic view // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007. Vol. 46, № 44. P. 8342–8356.
59. Aakeroy C.B., Champness N.R., Janiak C. Recent advances in crystal engineering // *CrystEngComm*. 2010. Vol. 12. P. 22–43.
60. Aakery C.B., Beatty A.M., Helfrich B.A. “Total synthesis” supramolecular style: Design and hydrogen-bond-directed assembly of ternary supermolecules // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001. Vol. 40, № 17. P. 3240–3242.
61. Desiraju G.R. Supramolecular Synthons in Crystal Engineering—A New Organic Synthesis // *Angew. Chem. Int. Ed.* 1995. Vol. 34, № 21. P. 2311–2327.
62. Blatov V.A. Multipurpose crystallochemical analysis with the program package TOPOS // *IUCr CompComm Newsletter*. 2006. Vol. 7, № 7. P. 4-38
63. Allen F.H. et al. Systematic analysis of the probabilities of formation of bimolecular hydrogen-bonded ring motifs in organic crystal structures // *New J. Chem.* 1999. Vol. 23, № 1. P. 25–34.
64. Dunitz J.D., Gavezzotti A. How molecules stick together in organic crystals: weak intermolecular interactions. // *Chem. Soc. Rev.* 2009. Vol. 38, № 9. P. 2622–2633.
65. Gavezzotti A. Efficient computer modeling of organic materials. The atom–atom, Coulomb–London–Pauli (AA-CLP) model for intermolecular electrostatic-polarization, dispersion and repulsion energies // *New J. Chem.* 2011. Vol. 35, № 7. P. 1360–1368.
66. Day G.M., Motherwell W.D.S., Jones W. Beyond the Isotropic Atom Model in Crystal Structure Prediction – Atomic Multipoles vs Point Charges // *Cryst. Growth Des.* 2005. Vol. 5, № 3. P. 1023–1033.
67. Gavezzotti A. Calculation of intermolecular interaction energies by direct numerical integration over electron densities. I. Electrostatic and polarization energies in molecular crystals // *J. Phys. Chem. B.* 2002. Vol. 106, № 16. P. 4145–4154.
68. Moellmann J., Grimme S. DFT-D3 Study of Some Molecular Crystals // *J. Phys. Chem. C.* 2014. Vol. 118, № 14. P. 7615–7621.

69. Pisani C. et al. Periodic Local MP2 Method for the Study of Electronic Correlation in Crystals: Theory and Preliminary Applications // *J. Comput. Chem.* 2009. Vol. 29, № 13. P. 2113–2124.
70. Pertsin A.J., Kitaigorodsky A.I. The Atom-Atom Potential Method. Applications to Organic Molecular Solids. Berlin-Heidelberg-New York: Springer-Verlag, 1987. 397 p.
71. Hoffmann R. Extended Hückel theory. I. Hydrocarbons // *J. Chem. Phys.* 1963. Vol. 39, № 6. P. 1397–1412.
72. Stone A.J. Distributed multipole analysis, or how to describe a molecular charge distribution // *Chem. Phys. Lett.* 1981. Vol. 83, № 2. P. 233–239.
73. Choi S.C., Boyd R.J. A bond-length-bond-order relationship for intermolecular interactions based on the topological properties of molecular charge distributions // *Chem. Phys. Lett.* 1985. Vol. 120, № 1. P. 80–85.
74. Mata I. et al. Universal Features of the Electron Density Distribution in Hydrogen-Bonding Regions: A Comprehensive Study Involving $H\cdots X$ ($X=H, C, N, O, F, S, Cl, \pi$) Interactions // *Chem. - A Eur. J.* 2010. Vol. 16, № 8. P. 2442–2452.
75. Maschio L. et al. Intermolecular Interaction Energies in Molecular Crystals: Comparison and Agreement of Localized Møller-Plesset 2, Dispersion-Corrected Density Functional, and Classical Empirical Two-Body Calculations // *J. Phys. Chem. A.* 2011. Vol. 115. P. 11179–11186.
76. Shishkin O. V., Medvediev V. V., Zubatyuk R.I. Supramolecular architecture of molecular crystals possessing shearing mechanical properties: columns versus layers // *CrystEngComm.* 2013. Vol. 15, № 1. P. 160–167.
77. Shishkin O. V. et al. Role of supramolecular synthons in the formation of the supramolecular architecture of molecular crystals revisited from an energetic viewpoint // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2014. Vol. 16, № 14. P. 6773.
78. Bond A.D. ProcessPIXEL: A program to generate energy-vector models from Gavezzotti's PIXEL calculations // *J. Appl. Crystallogr.* 2014. Vol. 47, № 5. P. 1777–1780.
79. Edwards A.J. et al. Intermolecular interactions in molecular crystals: what's in a name? // *Faraday Discuss.* 2017. Vol. 203. P. 93–112.
80. Deringer V.L. et al. Intermolecular contacts in bromomalonic aldehyde-intuition, experiment, and theory // *CrystEngComm.* 2014. Vol. 16, № 2. P. 135–138.

81. George J., Deringer V.L., Dronskowski R. Dimensionality of intermolecular interactions in layered crystals by electronic-structure theory and geometric analysis // *Inorg. Chem.* 2015. Vol. 54, № 3. P. 956–962.
82. Hoepfner V., Deringer V.L., Dronskowski R. Hydrogen-Bonding Networks from First-Principles : Exploring the Guanidine Crystal // *J. Phys. Chem. A.* 2012. Vol. 116. P. 4551–4559.
83. Turner M.J. et al. Energy frameworks: insights into interaction anisotropy and the mechanical properties of molecular crystals // *Chem. Commun.* 2015. Vol. 51, № 18. P. 3735–3738.
84. Varughese S. et al. Nanoindentation in Crystal Engineering: Quantifying Mechanical Properties of Molecular Crystals // *Angew. Chemie Int. Ed.* 2013. Vol. 52, № 10. P. 2701–2712.
85. Sanchez-castillo F.X., Anwar J., Heyes D.M. Molecular Dynamics Simulations of Granular Compaction // *Chem. Mater.* 2003. Vol. 15, № 3. P. 3417–3430.
86. Иоффе А.Ф. Механические свойства кристаллов // *Успехи Физических наук.* 1928. Т. 8, № 4. С. 441–482.
87. Ребиндер П.А., Щукин Е.Д. Поверхностные явления в твердых телах в процессах их деформации и разрушения // *Успехи Физических наук.* 1972. Т. 108. С. 3–42.
88. Munday L.B., Solares S.D., Chung P.W. Generalized stacking fault energy surfaces in the molecular crystal RDX // *Philos. Mag.* 2012. Vol. 92, № 24. P. 3036–3050.
89. Morris K.R. et al. Theoretical approaches to physical transformations of active pharmaceutical ingredients during manufacturing processes // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2001. Vol. 48, № 1. P. 91–114.
90. Reddy C.M. et al. Isostructurality, polymorphism and mechanical properties of some hexahalogenated benzenes: The nature of halogen···halogen interactions // *Chem. - A Eur. J.* 2006. Vol. 12, № 8. P. 2222–2234.
91. Feng Y., Grant D.J.W., Sun C.C. Influence of Crystal Structure on the Tableting Properties of n-Alkyl 4-Hydroxybenzoate Esters (Parabens) // *J. Pharm. Sci.* 2007. Vol. 96, № 12. P. 3324–3333.
92. Duncan-Hewitt W.C., Mount D.L., Yu A. Hardness Anisotropy of Acetaminophen Crystals // *Pharm. Res.* 1994. Vol. 11, № 5. P. 616–623.
93. Sun C., Grant D.J.W. Influence of crystal structure on the tableting properties of sulfamerazine polymorphs // *Pharm. Res.* 2001. Vol. 18, № 3. P. 274–280.

94. Sun C., Grant D.J.W. Improved Tableting Properties of p-Hydroxybenzoic Acid by Water of Crystallization: A Molecular Insight // *Pharm. Res.* 2004. Vol. 21, № 2. P. 382–386.
95. Ma Y. et al. Crystal packing of impact-sensitive high-energy explosives // *Cryst. Growth Des.* 2014. Vol. 14, № 11. P. 6101–6114.
96. Tian B. et al. Relationship between the crystal packing and impact sensitivity of energetic materials // *CrystEngComm.* 2018. Vol. 20, № 6. P. 837–848.
97. Roberts R.J., Rowe R.C., York P. The Relationship between Indentation Hardness of Organic-Solids and Their Molecular-Structure // *J. Mater. Sci.* 1994. Vol. 29, № 9. P. 2289–2296.
98. Day G.M., Price S.L., Leslie M. Elastic Constant Calculations for Molecular Organic Crystals // *Cryst. Growth Des.* 2001. Vol. 1, № 1. P. 13–27.
99. Beyer T., Day G.M., Price S.L. The prediction, morphology, and mechanical properties of the polymorphs of paracetamol // *J. Am. Chem. Soc.* 2001. Vol. 123, № 21. P. 5086–5094.
100. Bandyopadhyay R., Grant D.J.W. Plasticity and slip system of plate-shaped crystals of L-lysine monohydrochloride dihydrate // *Pharm. Res.* 2002. Vol. 19, № 4. P. 491–496.
101. Shariare M.H. et al. Prediction of the Mechanical Behaviour of Crystalline Solids // *Pharm. Res.* 2012. Vol. 29, № 1. P. 319–331.
102. Gilli G., Gilli P. *The Nature of the Hydrogen Bond.* Oxford University Press, 2009. 337 p.
103. Gavezzotti A. The “sceptical chymist”: intermolecular doubts and paradoxes // *CrystEngComm.* 2013. Vol. 15, № 20. P. 4027–4035.
104. Dunitz J.D. Intermolecular atom–atom bonds in crystals? // *IUCrJ.* 2015. Vol. 2, № 2. P. 157–158.
105. Reddy C.M., Padmanabhan K.A., Desiraju G.R. Structure-property correlations in bending and brittle organic crystals // *Cryst. Growth Des.* 2006. Vol. 6, № 12. P. 2720–2731.
106. Kresse G., Furthmüller J. Efficient iterative schemes for ab initio total-energy calculations using a plane-wave basis set // *Phys. Rev. B.* 1996. Vol. 54, № 16. P. 11169–11186.
107. Infantes L., Motherwell W.D.S. Hydrogen bond competition between chemical groups: New methodology and the Cambridge Structural Database // *Zeitschrift für Krist.* 2005. Bd. 220, № 4. S. 333–339.
108. Gavezzotti A. Structure and energy in organic crystals with two molecules in the asymmetric unit: causality or chance? // *CrystEngComm.* 2008. Vol. 10, № 4. P. 389–398.

109. Desiraju G.R. On the presence of multiple molecules in the crystal asymmetric unit ($Z' > 1$) // CrystEngComm. 2007. Vol. 9, № 1. P. 91–92.
110. Arkhipov S.G. et al. New hydrophobic l-amino acid salts: Maleates of l-leucine, l-isoleucine and l-norvaline // Acta Crystallogr. 2015. Vol. C71, № 12. P. 584–592.
111. Kolesov V.P. The order-disorder transitions in some organic crystals // Thermochim. Acta. 1995. Vol. 266, № C. P. 129–145.

Продолжение таблицы П. 1

3-периодические сетки			2-периодические сетки			1-периодические сетки			0-периодические сетки		
Топологический тип базовой сетки	Количество структур	Доля, %	Топологический тип базовой сетки	Количество структур	Доля, %	Топологический тип базовой сетки	Количество структур	Доля, %	Топологический тип базовой сетки	Количество структур	Доля, %
nbo	15	0.56									
tsi	15	0.56									
ose	15	0.56									
mab	15	0.56									
srs	14	0.53									
gis	12	0.45									
chb	12	0.45									
cco	12	0.45									
8T25	12	0.45									
feb	12	0.45									
sma	11	0.41									
8T27	11	0.41									
Остальные	448	16.89									

* Для кристаллов с 3- и 2-периодической системой водородных связей представлена информация по сеткам, встретившимся более чем в 10 структурах; полные таблицы, содержащие данные по топологическим типам базовых в конкретных структурах доступны для скачивания по следующему адресу: https://pubs.acs.org/doi/suppl/10.1021/cg500066p/suppl_file/cg500066p_si_001.zip

Распределение типов связывания молекул в органических гомомолекулярных кристаллах, содержащих кристаллографически эквивалентные молекулы ($Z' \leq 1$) с 3-, 2-, 1- и 0-периодической системой водородных связей*

3-периодические сетки			2-периодические сетки			1-периодические сетки			0-периодические сетки		
Тип связывания	Количество структур	Доля, %	Тип связывания	Количество структур	Доля, %	Тип связывания	Количество структур	Доля, %	Тип связывания	Количество структур	Доля, %
K ⁴	581	21.87	K ⁴	2046	39.39	B ²	15322	75.72	B ⁰¹	8040	94.83
G ⁶	274	10.31	K ²¹	1118	21.52	K ⁰²	2436	12.04	B ²	119	1.40
P ⁶	137	5.16	G ²²	286	5.51	T ⁰²	696	3.44	T ⁰⁰⁰¹	118	1.39
O ⁴²	122	4.59	T ²¹	244	4.70	K ²¹	656	3.24	K ⁰⁰⁰¹	97	1.14
O ⁸	100	3.76	T ⁴	162	3.12	K ⁴	507	2.51	M ¹	72	0.85
G ²²	99	3.73	P ²²	162	3.12	T ²¹	154	0.76	T ⁰⁰¹	7	0.08
H ⁴²	99	3.73	G ⁶	142	2.73	T ⁴	58	0.29	B ⁰⁰¹	7	0.08
H ⁸	84	3.16	P ⁶	92	1.77	G ²²	54	0.27	G ⁰⁰⁰⁰⁰¹	6	0.07
P ²²	66	2.48	P ⁰³	82	1.58	G ⁰⁰²	43	0.21	T ⁰²	4	0.05
T ⁴	58	2.18	P ⁴¹	82	1.58	P ²²	40	0.20	K ⁰⁰⁰⁰⁰¹	3	0.04
P ⁴¹	56	2.11	O ⁴²	72	1.39	P ⁰⁰²	39	0.19	P ⁰⁰⁰⁰⁰¹	2	0.02
G ⁴¹	55	2.07	G ⁴¹	70	1.35	P ⁰³	31	0.15	T ⁴	1	0.01
D ⁶²	54	2.03	O ⁰⁴	70	1.35	G ⁰⁰⁰²	29	0.14	K ⁰²	1	0.01
K ²¹	46	1.73	G ⁰³	53	1.02	K ⁰⁰²	28	0.14	K ²¹	1	0.01
N ⁶²	39	1.47	G ⁰⁴	50	0.96	G ⁰¹⁰¹	24	0.12			
G ⁴²	37	1.39	H ⁴²	34	0.65	P ⁰¹⁰¹	22	0.11			
P ⁴²	36	1.35	K ²²	31	0.60	Остальные	96	0.47			
H ⁶²	34	1.28	G ⁴²	24	0.46						
H ²³	32	1.20	H ⁰⁴	24	0.46						
G ⁸	32	1.20	K ⁰³	24	0.46						
O ⁶²	30	1.13	P ²⁰⁰¹	23	0.44						
X[11] ⁴⁴	24	0.90	H ²³	21	0.40						

Продолжение таблицы П. 2

3-периодические сетки			2-периодические сетки			1-периодические сетки			0-периодические сетки		
Тип связывания	Количество структур	Доля, %	Тип связывания	Количество структур	Доля, %	Тип связывания	Количество структур	Доля, %	Тип связывания	Количество структур	Доля, %
H ⁶¹	23	0.87	N ²⁴	20	0.39						
N ²⁴	20	0.75	Остальные	262	5.05						
O ⁰⁴	20	0.75									
Остальные	499	18.79									

* Для кристаллов с 3-, 2- и 1-периодической системой водородных связей представлена информация по типам связывания молекул, встретившимся более чем в 20 структурах; полные таблицы, содержащие данные по топологическим типам базовых в конкретных структурах, доступны для скачивания по следующему адресу: https://pubs.acs.org/doi/suppl/10.1021/cg500066p/suppl_file/cg500066p_si_001.zip

Распределение топологических типов базовых сеток и типов связывания молекул водородными связями в органических гомомолекулярных кристаллах, содержащих кристаллографически неэквивалентные молекулы ($Z' > 1$) с 2-периодической системой водородных связей*

Распределение топологических типов			Распределение по типам связывания		
Топологический тип базовой сетки	Количество структур	Доля, %	Тип связывания	Количество структур	Доля, %
hcb	291	33.68	K^4	279	22.07
sql	267	30.90	K^{21}	243	19.22
fes	32	3.70	T^3	72	5.70
tts	15	1.74	T^{21}	56	4.43
hxl	14	1.62	G^{22}	41	3.24
KIa	14	1.62	B^2	39	3.09
5L7	13	1.50	P^{31}	37	2.93
cem	12	1.39	T^{11}	34	2.69
4L1	12	1.39	P^{22}	29	2.29
4⁴Ia	10	1.16	P^{41}	22	1.74
4⁴IIa	9	1.04	G^{41}	21	1.66
4,4L15	9	1.04	G^6	18	1.42
3,5L50	7	0.81	P^6	17	1.34
6L13	7	0.81	K^{31}	17	1.34
kgm	7	0.81	P^{32}	17	1.34
4⁴IIb	6	0.69	K^{02}	17	1.34
3,4L22	5	0.58	P^{12}	16	1.27
3,5L52	5	0.58	G^{32}	16	1.27
Остальные	129	14.94	Остальные	273	21.62

* Представлена информация по типам связывания молекул, встретившимся более чем в 15 структурах, и по топологическим типам базовых сеток, встретившимся более чем в 5 структурах.

Распределение по абсолютной встречаемости 53 циклических водородносвязанных синтонов, обнаруженных в выборке 144658 кристаллических структур молекулярных водородносвязанных кристаллов

Тип синтона	Молекулярный фрагмент, из которого составлен синтон	Количество структур, содержащих синтон
$R_2^2(8)$	HNCO	6711
$R_2^2(8)$	HOCO	4100
$R_2^2(8)$	HNCN	3537
$R_4^4(8)$	OH-OH-OH-OH	1789
$R_2^2(8)$	HNSO	862
$R_2^2(8)$	HOPO	630
$R_6^6(12)$	OH-OH-OH-OH-OH-OH	523
$R_2^2(6)$	HON	407
$R_2^2(8)$	HOBO	294
$R_2^2(6)$	HNN	285
$R_2^2(8)$	HNPO	270
$R_4^4(8)$	NH-NH-OH-OH	175
$R_2^2(8)$	HOCN	140
$R_5^5(10)$	OH-OH-OH-OH-OH	91
$R_2^2(8)$	HNPН	70
$R_3^3(12)$	HNCO	69
$R_3^3(6)$	OH-OH-OH	61
$R_2^2(8)$	HOSO	43
$R_3^3(9)$	HNN	42
$R_2^2(8)$	HNNN	38
$R_4^4(12)$	HNN	36
$R_2^2(8)$	HOSiO	35
$R_4^4(8)$	NH-NH-NH-NH	35
$R_2^2(8)$	HNBO	30
$R_3^3(12)$	HOPO	30
$R_2^2(8)$	HNSN	26
$R_4^4(12)$	HON	26
$R_3^3(9)$	HON	24
$R_2^2(6)$	HNO	20
$R_6^6(12)$	NH-OH-OH-NH-OH-OH	18
$R_3^3(12)$	HNPO	10
$R_6^6(12)$	OH-NH-NH-OH-OH-OH	6
$R_2^2(8)$	HNSiN	5
$R_6^6(12)$	NH-NH-NH-NH-NH-NH	5
$R_2^2(6)$	HOO	4
$R_2^2(8)$	HNNO	4
$R_3^3(12)$	HNCN	4
$R_3^3(12)$	HNSO	4
$R_4^4(12)$	HNO	4
$R_4^4(8)$	OH-OH-OH-NH	4

Продолжение таблицы П. 4

Тип синтона	Молекулярный фрагмент, из которого составлен синтон	Количество структур, содержащих синтон
$R_5^5(10)$	OH-OH-OH-OH-NH	4
$R_2^2(8)$	HNSiO	2
$R_2^2(8)$	HNBN	2
$R_2^2(8)$	HONO	2
$R_2^2(8)$	HOSiN	2
$R_3^3(12)$	HOCO	2
$R_3^3(6)$	NH-OH-OH	2
$R_3^3(9)$	HNO	2
$R_4^4(8)$	NH-OH-NH-OH	2
$R_5^5(10)$	NH-OH-OH-NH-OH	2
$R_6^6(12)$	NH-OH-NH-NH-OH-NH	2
$R_6^6(12)$	NH-OH-OH-OH-OH-OH	2
$R_6^6(12)$	OH-NH-OH-OH-OH-NH	2

Распределение по относительной встречаемости 53 циклических водородносвязанных синтонов, обнаруженных в выборке 144658 кристаллических структур молекулярных водородносвязанных кристаллов

Тип синтона	Молекулярный фрагмент, из которого составлен синтон	Количество структур, содержащих данный синтон	Количество структур, содержащих фрагмент, из которого составлен синтон*	Относительная встречаемость, %
$R_2^2(8)$	HOBO	294	499	58.92
$R_2^2(8)$	HOPO	630	1534	41.07
$R_2^2(8)$	HNPO	270	793	34.05
$R_2^2(8)$	HOSiO	35	132	26.52
$R_2^2(8)$	HNBO	30	121	24.79
$R_2^2(8)$	HOCO	4100	17311	23.68
$R_2^2(8)$	HNSO	862	3749	22.99
$R_2^2(8)$	HNCO	6711	34249	19.59
$R_2^2(8)$	HOSO	43	252	17.06
$R_2^2(8)$	HNSN	26	163	15.95
$R_2^2(6)$	HON	407	3145	12.94
$R_2^2(8)$	HNCN	3537	33076	10.69
$R_2^2(8)$	HNPN	70	664	10.54
$R_2^2(8)$	HOSiN	2	19	10.53
$R_2^2(8)$	HNSiN	5	51	9.80
$R_2^2(8)$	HNSiO	2	21	9.52
$R_2^2(8)$	HOCN	140	1788	7.83
$R_2^2(8)$	HONO	2	29	6.90
$R_2^2(8)$	HNNN	38	730	5.21
$R_2^2(8)$	HNNO	4	87	4.60
$R_2^2(6)$	HNO	20	544	3.68
$R_2^2(6)$	HNN	285	12835	2.22
$R_2^2(8)$	HNBN	2	95	2.11
$R_3^3(12)$	HOPO	30	1534	1.96
$R_2^2(6)$	HOO	4	211	1.90
$R_4^4(8)$	HO	1789	95486	1.87
$R_3^3(12)$	HNPO	10	793	1.26
$R_4^4(12)$	HON	26	3145	0.83
$R_3^3(9)$	HON	24	3145	0.76
$R_4^4(12)$	HNO	4	544	0.74
$R_6^6(12)$	HO	523	95486	0.55
$R_4^4(8)$	HN HO	175	37028	0.47
$R_3^3(9)$	HNO	2	544	0.37
$R_3^3(9)$	HNN	42	12835	0.33
$R_4^4(12)$	HNN	36	12835	0.28
$R_3^3(12)$	HNCO	69	34249	0.20
$R_3^3(12)$	HNSO	4	3749	0.11
$R_5^5(10)$	HO	91	95486	0.10
$R_3^3(6)$	HO	61	95486	0.06

Продолжение таблицы П. 5

Тип синтона	Молекулярный фрагмент, из которого составлен синтон	Количество структур, содержащих данный синтон	Количество структур, содержащих фрагмент, из которого составлен синтон*	Относительная встречаемость, %
$R_6^6(12)$	HN HO	18	37028	0.05
$R_4^4(8)$	HN	35	103630	0.03
$R_6^6(12)$	HN HO	6	37028	0.02
$R_3^3(12)$	HNCN	4	33076	0.01
$R_3^3(12)$	HO CO	2	17311	0.01
$R_4^4(8)$	HN HO	4	37028	0.01
$R_5^5(10)$	HN HO	4	37028	0.01
$R_4^4(8)$	HN HO	2	37028	0.01
$R_5^5(10)$	HN HO	2	37028	0.01
$R_6^6(12)$	HN HO	2	37028	0.01
$R_6^6(12)$	HN HO	2	37028	0.01
$R_6^6(12)$	HN HO	2	37028	0.01
$R_3^3(6)$	HN HO	2	37028	0.01
$R_6^6(12)$	HN	5	103630	0.005

* Для синтонов, составленных из аминогрупп и гидроксогрупп представлено число структур, содержащих оба фрагмента одновременно.

Вероятностные корреляции «тип связывания молекул – размерность системы водородных связей», выявленные в структурах 36564 органических гомомолекулярных кристаллов, содержащих кристаллографически эквивалентные молекулы ($Z' \leq 1$)*

Тип связывания молекулы при данной размерности системы ВС	Количество структур	Доля, %
B²	15441	100.00%
0D	119	0.77%
1D	15322	99.23%
B⁰¹	8040	100.00%
0D	8040	100.00%
K⁴	3134	100.00%
1D	507	16.18%
2D	2046	65.28%
3D	581	18.54%
K⁰²	2437	100.00%
0D	1	0.04%
1D	2436	99.96%
K²¹	1821	100.00%
0D	1	0.05%
1D	656	36.02%
2D	1118	61.39%
3D	46	2.53%
T⁰²	700	100.00%
0D	4	0.57%
1D	696	99.43%
G²²	439	100.00%
1D	54	12.30%
2D	286	65.15%
3D	99	22.55%
G⁶	417	100.00%
1D	1	0.24%
2D	142	34.05%
3D	274	65.71%
T²¹	402	100.00%
1D	154	38.31%
2D	244	60.70%
3D	4	1.00%
T⁴	279	100.00%
0D	1	0.36%
1D	58	20.79%
2D	162	58.06%
3D	58	20.79%

Продолжение таблицы П. 6

Тип связывания молекулы при данной размерности системы ВС	Количество структур	Доля, %
P²²	268	100.00%
1D	40	14.93%
2D	162	60.45%
3D	66	24.63%
P⁶	230	100.00%
1D	1	0.43%
2D	92	40.00%
3D	137	59.57%
O⁴²	194	100.00%
2D	72	37.11%
3D	122	62.89%
P⁴¹	138	100.00%
2D	82	59.42%
3D	56	40.58%
H⁴²	133	100.00%
2D	34	25.56%
3D	99	74.44%
G⁴¹	125	100.00%
2D	70	56.00%
3D	55	44.00%
T⁰⁰⁰¹	118	100.00%
0D	118	100.00%
P⁰³	115	100.00%
1D	31	26.96%
2D	82	71.30%
3D	2	1.74%
O⁸	112	100.00%
2D	12	10.71%
3D	100	89.29%
K⁰⁰⁰¹	97	100.00%
0D	97	100.00%
O⁰⁴	93	100.00%
1D	3	3.23%
2D	70	75.27%
3D	20	21.51%
H⁸	92	100.00%
2D	8	8.70%
3D	84	91.30%
M¹	72	100.00%
0D	72	100.00%
G⁰⁴	66	100.00%
1D	1	1.52%
2D	50	75.76%
3D	15	22.73%

Продолжение таблицы П. 6

Тип связывания молекулы при данной размерности системы ВС	Количество структур	Доля, %
G⁰³	65	100.00%
1D	9	13.85%
2D	53	81.54%
3D	3	4.62%
G⁴²	62	100.00%
1D	1	1.61%
2D	24	38.71%
3D	37	59.68%
D⁶²	56	100.00%
2D	2	3.57%
3D	54	96.43%
H²³	53	100.00%
2D	21	39.62%
3D	32	60.38%
K²²	45	100.00%
1D	6	13.33%
2D	31	68.89%
3D	8	17.78%
G⁰⁰²	43	100.00%
1D	43	100.00%
P⁴²	42	100.00%
2D	6	14.29%
3D	36	85.71%
N⁶²	41	100.00%
2D	2	4.88%
3D	39	95.12%
N²⁴	40	100.00%
2D	20	50.00%
3D	20	50.00%
P⁰⁰²	39	100.00%
1D	39	100.00%
H⁰⁴	37	100.00%
1D	2	5.41%
2D	24	64.86%
3D	11	29.73%
G⁸	34	100.00%
2D	2	5.88%
3D	32	94.12%
H⁶²	34	100.00%
3D	34	100.00%

Продолжение таблицы П. 6

Тип связывания молекулы при данной размерности системы ВС	Количество структур	Доля, %
P²⁰⁰¹	31	100.00%
1D	6	19.35%
2D	23	74.19%
3D	2	6.45%
O⁶²	31	100.00%
2D	1	3.23%
3D	30	96.77%
G⁰⁰⁰²	29	100.00%
1D	29	100.00%
K⁰⁰²	28	100.00%
1D	28	100.00%
H⁶¹	25	100.00%
2D	2	8.00%
3D	23	92.00%
K⁰³	25	100.00%
1D	1	4.00%
2D	24	96.00%
X[11]⁴⁴	24	100.00%
3D	24	100.00%
G⁰¹⁰¹	24	100.00%
1D	24	100.00%
P⁰¹⁰¹	22	100.00%
1D	22	100.00%
O²⁴	21	100.00%
2D	5	23.81%
3D	16	76.19%
T³	20	100.00%
1D	11	55.00%
2D	7	35.00%
3D	2	10.00%
D⁴⁴	20	100.00%
2D	1	5.00%
3D	19	95.00%

* Представлены корреляции для типов связывания молекул, которые встречаются более чем в 20 кристаллических структурах

Вероятностные корреляции «тип связывания молекулы – топология системы водородных связей», выявленные в 36564 структурах органических гомомолекулярных кристаллов, содержащих кристаллографически эквивалентные молекулы ($Z' \leq 1$)*

Тип связывания молекулы в системе водородных связей данной топологии	Количество структур	Доля, %
3-периодические сетки		
K⁴	581	100.00%
4/4/t16	1	0.17%
bcu-x-4-P ₃ 212	1	0.17%
cds	44	7.57%
crb	1	0.17%
dia	431	74.18%
dmp	18	3.10%
gis	10	1.72%
lvt	19	3.27%
nbo	11	1.89%
neb	2	0.34%
qtz	13	2.24%
qzd	6	1.03%
snw-4-I ₄ 22	4	0.69%
sod	2	0.34%
svi-x-4-P ₄ 2/nbc	1	0.17%
tcb	5	0.86%
unc	1	0.17%
unh	1	0.17%
unj	2	0.34%
uny	1	0.17%
uoc	4	0.69%
usf	1	0.17%
zst	2	0.34%
G⁶	274	100.00%
6T21	2	0.73%
6T22	1	0.36%
6T24	1	0.36%
6T25	1	0.36%
6T26	1	0.36%
6T27	1	0.36%
6T28	1	0.36%
6T30	3	1.09%
6T31	1	0.36%
6T33	1	0.36%

Продолжение таблицы П. 7

Тип связывания молекулы в системе водородных связей данной топологии	Количество структур	Доля, %
6T39	1	0.36%
acs	33	12.04%
bcs	2	0.73%
bcu-x-6-P ₄ ₃ ₂ ₁ ₂	3	1.09%
bsn	15	5.47%
ecu-6-Pnna	1	0.36%
hxg-d-6-Cmmm	2	0.73%
hxg-d-6-P ₄ ₂ ₂ ₂	1	0.36%
jsm	3	1.09%
lcy	51	18.61%
mab	7	2.55%
msw	2	0.73%
pcu	75	27.37%
sda	3	1.09%
sma	3	1.09%
smb	1	0.36%
smi	1	0.36%
snm	1	0.36%
sxa	1	0.36%
sxc	1	0.36%
sxd	52	18.98%
tcc-6-P ₆ ₄	2	0.73%
P⁶	137	100.00%
6T21	2	1.46%
6T36	1	0.73%
6T4	1	0.73%
acs	9	6.57%
bct-6-I ₄ ₁ cd	1	0.73%
bcu-6-P ₄ ₂ /ncm	2	1.46%
bsn	9	6.57%
cco-6-Pbcm	1	0.73%
eca-6-Pnna	6	4.38%
lcy	7	5.11%
pcu	45	32.85%
rob	1	0.73%
sma	7	5.11%
sne	1	0.73%
sni	1	0.73%
sxa	3	2.19%
sxb	1	0.73%

Продолжение таблицы П. 7

Тип связывания молекулы в системе водородных связей данной топологии	Количество структур	Доля, %
sxd	39	28.47%
O⁴²	122	100.00%
6T23	1	0.82%
6T37	2	1.64%
6T40	1	0.82%
6T41	1	0.82%
acs	30	24.59%
bsn	4	3.28%
cco-6-Pbcm	1	0.82%
ecu-6-P2₁/c-1	3	2.46%
ecu-6-Pnna	1	0.82%
jsm	2	1.64%
lcy	9	7.38%
mab	3	2.46%
msw	2	1.64%
nce-6-C2/c	1	0.82%
pcu	41	33.61%
rob	1	0.82%
sxd	19	15.57%
O⁸	100	100.00%
8T25	5	5.00%
8T26	1	1.00%
8T32	4	4.00%
8T34	1	1.00%
8T35	1	1.00%
8T9	1	1.00%
bcu	21	21.00%
bcu-x-8-Cc	1	1.00%
bcu-x-8-P3₂	1	1.00%
bcu-x-8-Pcca	1	1.00%
cco-8-Pbcm	1	1.00%
ddi	1	1.00%
eca	11	11.00%
eci	5	5.00%
ecu	17	17.00%
hex	15	15.00%
tsi	2	2.00%
vcs	11	11.00%

Продолжение таблицы П. 7

Тип связывания молекулы в системе водородных связей данной топологии	Количество структур	Доля, %
G²²	99	100.00%
4/4/t16	1	1.01%
4T14	1	1.01%
4T16	1	1.01%
cds	3	3.03%
dia	74	74.75%
dmp	3	3.03%
hxg-d-4-Cccm	1	1.01%
irl	2	2.02%
lcv	1	1.01%
lvt	2	2.02%
neb	5	5.05%
qzd	1	1.01%
snw-4-I4₁22	1	1.01%
sow	1	1.01%
unj	1	1.01%
uoc	1	1.01%
H⁴²	99	100.00%
6T20	3	3.03%
6T34	1	1.01%
6T5	1	1.01%
acs	6	6.06%
bsn	6	6.06%
cco-6-Pbcm	1	1.01%
eca-6-Pnna	1	1.01%
ecu-6-P2₁/c-1	1	1.01%
hxg-d-6-P4₂22	1	1.01%
jsm	1	1.01%
ley	10	10.10%
mab	1	1.01%
ncc-6-C2/c	1	1.01%
pcu	46	46.46%
rob	1	1.01%
sxd	17	17.17%
vme	1	1.01%
H⁸	84	100.00%
8T27	11	13.10%
8T33	1	1.19%
8T38	1	1.19%
8T41	1	1.19%

Продолжение таблицы П. 7

Тип связывания молекулы в системе водородных связей данной топологии	Количество структур	Доля, %
eca	7	8.33%
8T44	3	3.57%
bcu	13	15.48%
bcu-x-8-P4 ₂ /nmc	1	1.19%
eci	9	10.71%
ecu	11	13.10%
fcu-8-P3 ₂ 21	1	1.19%
hex	11	13.10%
sqc876	2	2.38%
vcs	12	14.29%
P22	66	100.00%
afw	1	1.52%
cdl	1	1.52%
cds	6	9.09%
dia	48	72.73%
dmp	2	3.03%
gis	1	1.52%
neb	1	1.52%
qtz	2	3.03%
sra	1	1.52%
und	1	1.52%
unn	1	1.52%
zst	1	1.52%
T⁴	58	100.00%
cds	5	8.62%
crb	1	1.72%
dia	38	65.52%
dmp	4	6.90%
gis	1	1.72%
lvt	1	1.72%
nbo	4	6.90%
qtz	1	1.72%
sod	1	1.72%
tcb	1	1.72%
uoc	1	1.72%
P⁴¹	56	100.00%
5/4/t5	1	1.79%
5T12	1	1.79%
5T17	1	1.79%

Продолжение таблицы П. 7

Тип связывания молекулы в системе водородных связей данной топологии	Количество структур	Доля, %
noz	2	3.57%
5T2	1	1.79%
5T8	4	7.14%
bnn	14	25.00%
ftb	1	1.79%
loh	1	1.79%
nov	11	19.64%
sev-5-Cccm	2	3.57%
sqc3255	1	1.79%
sqp	13	23.21%
sxa-5-Cmmm	2	3.57%
zfb	1	1.79%
G⁴¹	55	100.00%
5/4/t5	1	1.82%
5T11	1	1.82%
5T12	1	1.82%
5T15	1	1.82%
5T2	1	1.82%
bnn	17	30.91%
loh	1	1.82%
ncd-5-P4 ₂ 2 ₁ 2	1	1.82%
nov	10	18.18%
noz	1	1.82%
sqp	19	34.55%
svg-5-I422	1	1.82%
D⁶²	54	100.00%
8T25	5	9.26%
8T29	1	1.85%
8T39	1	1.85%
8T42	1	1.85%
bcu	1	1.85%
eca	1	1.85%
eci	4	7.41%
ecu	18	33.33%
fcu-8-P3 ₂ 21	1	1.85%
hex	10	18.52%
tsi	5	9.26%
vcs	6	11.11%
K²¹	46	100.00%
bto	4	8.70%

Продолжение таблицы П. 7

Тип связывания молекулы в системе водородных связей данной топологии	Количество структур	Доля, %
dia-f	5	10.87%
etb	2	4.35%
lig	7	15.22%
pcu-h	2	4.35%
srs	11	23.91%
ths	15	32.61%
2-периодические сетки		
K⁴	2046	100.00%
4L1	19	0.93%
4L12	1	0.05%
4L2	48	2.35%
4L7	1	0.05%
kgm	2	0.10%
sql	1975	96.53%
K²¹	1118	100.00%
fes	2	0.18%
hcb	1099	98.30%
KIa	17	1.52%
G²²	286	100.00%
6 ³ Ib	2	0.70%
4L1	3	1.05%
4L2	4	1.40%
sql	277	96.85%
T²¹	244	100.00%
hcb	241	98.77%
KIa	3	1.23%
P²²	162	100.00%
6 ³ Id	3	1.85%
4L1	2	1.23%
4L2	3	1.85%
sql	154	95.06%
T⁴	162	100.00%
4L1	2	1.23%
4L2	4	2.47%
sql	156	96.30%
G⁶	142	100.00%
4 ⁴ IIa	26	18.31%
4 ⁴ IIb	3	2.11%
6L11	1	0.70%
6L12	1	0.70%

Продолжение таблицы П. 7

Тип связывания молекулы в системе водородных связей данной топологии	Количество структур	Доля, %
6L4	2	1.41%
6L6	1	0.70%
6L7	4	2.82%
6L8	5	3.52%
hxl	99	69.72%
P⁶	92	100.00%
4 ⁴ IIa	12	13.04%
4 ⁴ IIb	33	35.87%
6L10	1	1.09%
6L4	2	2.17%
6L7	10	10.87%
6L8	5	5.43%
6L9	1	1.09%
hxl	28	30.43%
P⁴¹	82	100.00%
4 ⁴ Ia	45	54.88%
4 ⁴ Ib	2	2.44%
6 ³ IIa	1	1.22%
5L2	1	1.22%
5L4	1	1.22%
5L7	1	1.22%
5L9	1	1.22%
cem	15	18.29%
tts	15	18.29%
P⁰³	82	100.00%
hcb	82	100.00%
O⁴²	72	100.00%
4 ⁴ IIa	11	15.28%
4 ⁴ IIb	2	2.78%
6L6	1	1.39%
6L7	3	4.17%
6L8	1	1.39%
6L9	1	1.39%
hxl	53	73.61%
O⁰⁴	70	100.00%
4L13	1	1.43%
sql	69	98.57%
G⁴¹	70	100.00%
4 ⁴ Ia	32	45.71%
4 ⁴ Ib	3	4.29%

Продолжение таблицы П. 7

Тип связывания молекулы в системе водородных связей данной топологии	Количество структур	Доля, %
5L2	1	1.43%
5L3	1	1.43%
5L7	1	1.43%
5L8	1	1.43%
cem	12	17.14%
tts	19	27.14%
G⁰³	53	100.00%
hcb	53	100.00%
G⁰⁴	50	100.00%
sql	50	100.00%
1-периодические сетки		
B²	15322	100.00%
2C1	15322	100.00%
K⁰²	2436	100.00%
2C1	2436	100.00%
T⁰²	696	100.00%
2C1	696	100.00%
K²¹	656	100.00%
4 ⁴ (0,2)	656	100.00%
K⁴	507	100.00%
3 ⁶ (1,2)	484	95.46%
4 ⁴ (2,2)	12	2.37%
4 ⁴ (1,3)	2	0.39%
4 ⁴ (2,3)	2	0.39%
4C3	1	0.20%
4 ⁴ (0,6)	1	0.20%
4C2	1	0.20%
4C1	1	0.20%
4 ⁴ (3,3)	1	0.20%
4 ⁴ (0,3)	1	0.20%
4 ⁴ (0,4)	1	0.20%
T²¹	154	100.00%
4 ⁴ (0,2)	154	100.00%
T⁴	58	100.00%
3 ⁶ (1,2)	53	91.38%
4 ⁴ (2,2)	2	3.45%
4 ⁴ (1,3)	1	1.72%
4 ⁴ (0,3)	1	1.72%
4 ⁴ (0,4)	1	1.72%

Продолжение таблицы П. 7

Тип связывания молекулы в системе водородных связей данной топологии	Количество структур	Доля, %
G²²	54	100.00%
3 ⁶ (1,2)	53	98.15%
4 ⁴ (1,3)	1	1.85%
G⁰⁰²	43	100.00%
2C1	43	100.00%
P²²	40	100.00%
3 ⁶ (1,2)	39	97.50%
4 ⁴ (1,3)	1	2.50%
0-периодические сетки		
B⁰¹	8040	100.00%
1M2-1	8040	100.00%
B²	119	100.00%
2M4-1	68	57.14%
2M6-1	41	34.45%
2M3-1	10	8.40%
T⁰⁰⁰¹	118	100.00%
1M2-1	118	100.00%
K⁰⁰⁰¹	97	100.00%
1M2-1	97	100.00%
M¹	72	100.00%
1M2-1	72	100.00%

* Представлены корреляции для типов связывания молекул, которые встречаются более чем в 40 кристаллических структурах.

Результаты расчётов величины X параметра для водородносвязанных слоёв в 40 кристаллических структурах, отобранных из списка 199 структур α -аминокислот и их производных, не содержащих межмолекулярных водородных связей между атомами в боковой цепи

Код КБСД	Формула	Название соединения	Плоскость водородно-связанного слоя, (hkl)	X (AA-CLP)	X (PIXEL)
BERNAN	$C_{10}H_{22}N_2O_4$	L-лейцин – D-2-аминобутановая кислота	010	0.907	0.932
BERNER	$C_{11}H_{24}N_2O_4$	L-лейцин – D-2-аминопентановая кислота	001	0.929	1.026
BERNIV	$C_{11}H_{24}N_2O_4S_1$	L-лейцин – D-метионин	010	0.899	0.931
BERPET	$C_{11}H_{24}N_2O_4$	L-лейцин – D-валин	010	0.905	0.969
BERQAQ	$C_9H_{20}N_2O_4$	L-валин – D-2-аминобутановая кислота	001	0.903	0.967
BERQEU	$C_{10}H_{22}N_2O_4$	L-валин – D-2-аминопентановая кислота	100	0.940	0.950
BERQIY	$C_{10}H_{22}N_2O_4S_1$	L-валин – D-метионин	100	0.899	0.965
DLILEU02	$C_6H_{13}N_1O_2$	DL-2-амино-3-метилпентановая кислота	001	0.927	0.967
DLNLUA01	$C_6H_{13}N_1O_2$	DL-норлейцин	001	0.952	0.950
DLNLUA02	$C_6H_{13}N_1O_2$	DL-норлейцин	100	0.941	0.943
FITHIZ	$C_9H_{20}N_2O_4$	L-изолейцин – D-аланин	001	0.944	0.981
FITJAT	$C_{10}H_{22}N_2O_4$	L-изолейцин – D-аминобутановая кислота	100	0.904	0.923
FITJEX	$C_{11}H_{24}N_2O_4$	L-изолейцин – D-норвалин	100	0.937	0.966
FITLEZ	$C_{12}H_{26}N_2O_4$	L-изолейцин – D-норлейцин	001	0.943	-*
FITLID	$C_{11}H_{24}N_2O_4S_1$	L-изолейцин – D-метионин	100	0.934	0.944
FITMEA	$C_{11}H_{24}N_2O_4$	L-изолейцин – D-валин	010	0.900	0.930
FITNIF	$C_{12}H_{26}N_2O_4$	L-изолейцин – D-лейцин	001	0.937	1.021
FIVGEW	$C_8H_9N_1O_2$	DL-2-амино-2-фенилэтановая кислота	100	0.951	0.943
GOLVIM	$C_{11}H_{24}N_2O_4$	L-норвалин – D-норлейцин	001	0.952	0.956
GOLVOS	$C_{11}H_{24}N_2O_4S_1$	L-метионин – D-норлейцин	001	0.954	0.948
GOLVUY	$C_{11}H_{24}N_2O_4$	L-валин – D-норлейцин	100	0.944	0.969
GOLWAF	$C_{12}H_{26}N_2O_4$	L-алло-изолейцин – D-норлейцин	100	0.950	0.952
HUWSOI04	$C_4H_9N_1O_2$	DL-2-аминобутановая кислота	100	0.909	0.914

Продолжение таблицы П. 8

Код КБСД	Формула	Название соединения	Плоскость водородно-связанного слоя, (<i>hkl</i>)	X (AA-CLP)	X (PIXEL)
LCYSTN04	C ₃ H ₇ N ₁ O ₂ S ₁	L-цистеин	001	0.976	1.061
LEUCIN01	C ₆ H ₁₃ N ₁ O ₂	L-лейцин	100	0.986	1.032
LISLEU02	C ₆ H ₁₃ N ₁ O ₂	L-изолейцин	001	0.990	1.029
LMETON02	C ₅ H ₁₁ N ₁ O ₂ S ₁	L-метионин	001	0.968	0.976
LVALIN01	C ₅ H ₁₁ N ₁ O ₂	L-валин	001	0.975	1.046
POVYEF	C ₁₃ H ₂₀ N ₂ O ₄	L-фенилаланин – D-2-аминобутановая кислота	001	0.904	0.967
POVYIJ	C ₁₄ H ₂₂ N ₂ O ₄	L-фенилаланин – D-норвалин	001	0.928	0.988
POVYOP	C ₁₄ H ₂₂ N ₂ O ₄ S ₁	L-фенилаланин – D-метионин	001	0.926	0.928
POVYUV	C ₁₅ H ₂₄ N ₂ O ₄	L-фенилаланин – D-лейцин	010	0.920	0.951
POVZAC	C ₁₅ H ₂₄ N ₂ O ₄	L-фенилаланин – D-изолейцин	001	0.958	1.005
POXGAL	C ₁₅ H ₂₄ N ₂ O ₄	L-фенилаланин – D-алло-изолейцин	010	0.921	0.949
URODEL	C ₁₂ H ₂₆ N ₂ O ₄	L-алло-изолейцин – D-лейцин	001	0.931	1.022
URODIP	C ₁₀ H ₂₂ N ₂ O ₄ S ₁	L-норвалин – D-метионин	001	0.927	0.951
VALIDL	C ₅ H ₁₁ N ₁ O ₂	DL-валин	010	0.877	0.942
VALIDL02	C ₅ H ₁₁ N ₁ O ₂	DL-валин	001	0.845	0.949
XADTUR	C ₅ H ₉ N ₁ O ₂	DL-2-амино-4-пентеновая кислота	001	0.896	0.952
XADVED	C ₁₂ H ₂₆ N ₂ O ₄	L-изолейцин – D-алло-изолейцин	001	0.931	1.024

* Расчёт методом PIXEL для структуры L-изолейцин – D-норлейцин невозможен по причине присутствия четырёх молекул в асимметрической части ячейки.

Результаты моделирования процесса относительного смещения молекулярных слоёв в виде величин барьеров для сдвига вдоль направлений, которым соответствуют минимальные энергетические барьеры

Соединение	Код КБСД	Эксперимент		Моделирование				
		Грань		(<i>hkl</i>)	[<i>u₁v₁w₁</i>]	[<i>u₂v₂w₂</i>]	Положение барьера (в долях направления смещения)	Барьер сдвига, мэВ/атом
β-аланин	BALNIN01	хрупкий	010	010	100	001	0.3 [101]	11.33
DL-валин	VALIDL02	гибкий	001	001	100	010	0.3 [110]	2.74
L-изолейцин – D-метионин	FITLID	гибкий	100	100	010	-	0.5 [010]	1.20
L-валин – D-метионин	BERQIY	гибкий	100	100	010	-	0.5 [010]	2.30
гексахлорбензол	HCLBNZ11	гибкий	001	001	100	010	0.5 [010]	4.28
2-метилтионикотиновая к-та	KAMQIZ	гибкий	010	010	100	001	0.5 [100]	1.51
пиразин-2-карбоксамид	PYRZIN	гибкий	001	001	100	010	0.5 [100]	2.52
гексабромбензол	HBRBEN01	хрупкий	001	001	100	010	0.5 [010]	8.63
бензойная кислота	BENZAC12	хрупкий	001	001	100	010	0.4 [100]	4.85
глицин	GLYCIN20	хрупкий	010	010	100	001	0.5 [001]	12.15
ацетаминофен	HXACAN01	хрупкий	010	010	001	-	0.3 [001]	7.70