

ОБЗОРЫ

Посвящается памяти чл.-корр. РАН Михаила Ювенальевича Антипина

УДК 548.31

КРИСТАЛЛОГИДРАТЫ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

А.М. Банару, Ю.Л. Словохотов

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Россия

E-mail: banaru@phys.chem.msu.ru

Статья поступила 18 апреля 2014 г.

С доработки — 21 июля 2014 г.

Рассмотрены структуры различных классов органических кристаллогидратов, приведена их структурная классификация на основе размерности и планарности входящего в них мотива $(\text{H}_2\text{O})_n$ (водного ассоциата). Проведено обобщение структурных данных по величине протоноизбыточности водного ассоциата.

DOI: 10.15372/JSC20150521

Ключевые слова: кристаллогидрат, водный ассоциат, планарный граф, протоноизбыточность.

ВВЕДЕНИЕ

Водородные связи, формируемые молекулами воды в конденсированных фазах, привлекают внимание исследователей достаточно давно. Особый интерес вызывает строение жидкой воды и возможность существования в ней молекулярных ассоциатов [1], способных влиять на течение многих физико-химических процессов в водной среде, в том числе процессов, протекающих в живых организмах. Формированием ассоциатов $(\text{H}_2\text{O})_n\text{R—L}$, где символом R обозначен любой участвующий в них фрагмент биоорганической молекулы, может, в частности, направляться перенос ионов через биомембраны, липофильные молекулы которых способствуют структурированию прилегающей водной фазы за счет энтропийного фактора.

Перспективными статическими моделями для исследования структурирования водной среды в присутствии биоорганических фрагментов являются кристаллогидраты органических соединений, а наиболее распространенным способом такого исследования является анализ структурных данных, депонированных в Кембриджский банк (CSD) [2]. По некоторым оценкам [3], кристаллогидраты образует примерно треть органических молекул. В ряде веществ данного класса обнаружены водные ассоциаты, аналогичные фрагментам кристаллических структур водного льда (в том числе устойчивых лишь при высоком давлении), а также другие протяженные мотивы $(\text{H}_2\text{O})_n$: цепи, сетки, клатратные каркасы. Известны органические соединения, полученные только в виде гидратов, например, комплекс *n*-гидроксibenзойной кислоты и N-метил-3-карбоксихипидиния, так называемого тригониллина, природного цвиттер-иона, найденного в ряде живых систем [4].

Кристаллогидраты органических соединений образуются и в результате глобальных природных процессов. Считается [5], что частицами льда перистых облаков в верхнем слое тропосферы захватываются молекулы летучих органических соединений с образованием кристаллогидратов. Кинетические кривые адсорбции, построенные по данным масс-спектрометрии в про-

точном реакторе, подтвердили поглощение льдом уксусной кислоты (которая преобладает в атмосфере среди летучих органических соединений и участвует в фотохимическом цикле озона) [6], а также спиртов и карбонильных соединений (этанол, ацетон, хлораль) [7]. Поэтому так называемые малые газовые примеси в атмосфере могут оказывать существенное влияние на парниковый эффект и экологическую обстановку на Земле в целом [8].

Структурам водного льда был посвящен обширный обзор [9], тогда как обзоров по структурам органических кристаллогидратов, в которых рассматривались бы все классы соединений, где они представлены, до настоящего времени нет. Также в литературе практически не обсуждаются возможные факторы, способствующие формированию различных водных ассоциатов в кристалле [10]. Настоящий обзор представляет собой одну из первых попыток систематизации данных во всей указанной области.

Наиболее эффективным инструментом, предоставляющим уникальные возможности для статистических исследований в органической кристаллохимии, является Кембриджский банк структурных данных. Версия CSD 2012 г. содержит более 20 000 структур органических кристаллогидратов с депонированными координатами атомов. Отметим, что при структурном исследовании гидратов огромное преимущество над рентгеновской дифракцией имеет нейтронография, которая позволяет объективно выявить положения протонов даже в поликристаллических образцах [11]. Пальму первенства по числу обзоров по Кембриджскому банку традиционно удерживает бывший исполнительный директор Кембриджского центра кристаллографических данных (CCDC) Ф. Аллен [2, 12, 13], однако в последнее десятилетие на первый план выступают работы С. Мазервелла [4, 14, 15], долгое время возглавлявшего исследовательские проекты CCDC. В России лидером в анализе и обобщении структурных данных с помощью CSD является Центр рентгеноструктурных исследований (ЦРСИ) в ИНЭОС РАН, до 2013 г. возглавлявшийся чл.-корр. РАН М.Ю. Антипиным [16—19].

Статистические исследования, использующие в качестве рабочего инструмента банк структурных данных, можно разделить на несколько категорий. Во-первых, это работы, посвященные анализу собственно кристаллических структур, т.е. взаимного расположения молекул или молекулярных фрагментов в кристалле химического соединения. Так исследуется проблема полиморфизма [15, 20] и примыкающая к ней проблема $Z' > 1$ (Z' — число молекул в симметрически независимой части ячейки; оно бывает целым и дробным) [19, 21], задачи кристаллоинженерии [22], систематизация сетей межмолекулярных взаимодействий [23], анализ распределения структур по пространственным группам [24, 25], а также большая и довольно автономная область предсказания кристаллических структур расчетными методами [26—28]. Структуры самих молекул в таких работах занимают подчиненное положение.

Во-вторых, это работы, в которых рассматриваются главным образом не кристаллохимические факторы, а систематические изменения молекулярных структур в некоторой серии кристаллических соединений: статистический анализ конформаций однотипных молекул в кристалле [29], моделирование механизма химических превращений [18] и др. В особую категорию можно выделить исследования, посвященные поиску корреляций макроскопических свойств кристалла с его структурными характеристиками, например, корреляции температуры плавления с размерностью мотива водородных связей [30] или с отклонением ван-дер-ваальсовой формы молекулы от симметрии среднего кристаллического поля [31], а также корреляции фармакокинетических свойств кристаллических лекарств с размерностью молекулярных ассоциатов в кристалле [32]. Однако, при всем многообразии исследований по CSD, органические кристаллогидраты до сих пор были рассмотрены лишь для отдельных классов соединений [4, 33, 34]. Таким образом, большой и быстро растущий объем данных по строению гидратов низкомолекулярных органических веществ остается мало систематизированным.

Кристаллогидраты являются наиболее распространенным типом структур с протяженными ассоциатами молекул или ионов, соединенных водородными связями (Н-связями). Эти взаимодействия относятся к вторичным, или "дополнительным"; по энергии они находятся между химическими связями и ван-дер-ваальсовыми взаимодействиями. Главным свойством, отличающим Н-связи от прочих "дополнительных" межмолекулярных взаимодействий, возможно, явля-

ется их лучшая изученность [35]. Одной из самых значительных работ последнего времени по обобщению накопленных за XX в. знаний о водородной связи, в том числе с привлечением данных Кембриджского банка, является обзор Т. Стайнера [36].

Все многообразие встречающихся в химии органических кристаллогидратов можно условно разделить на две большие группы: клатратные кристаллогидраты, в которых "гостевые" молекулы или ионы занимают полости каркаса из Н-связанных молекул воды, и неклатратные гидраты, в которых органические молекулы образуют контакты не только с молекулами воды, но и друг с другом. Если клатратные кристаллогидраты несколько десятилетий плодотворно исследовались новосибирской научной школой [37], то систематическое изучение неклатратных гидратов преимущественно проводится за рубежом. Вследствие этого к двум классам кристаллогидратов традиционно применяются совершенно разные описательные и классификационные схемы. Действительно, при образовании клатратного кристаллогидрата водный каркас остается до известной степени "безучастным" к параметрам органической молекулы-гостя (за исключением формы и ван-дер-ваальсова объема), поскольку взаимодействия этих молекул с молекулами воды преимущественно неспецифические. Напротив, в неклатратных структурах молекулы воды практически всегда образуют Н-связи с органической молекулой, и донорные Н-связи молекул воды чаще всего полностью насыщены. Это позволяет искать и находить корреляции содержания воды в неклатратном кристаллогидрате с топологией водного мотива, ключевой характеристикой которого становится относительное содержание протонов, Н-связанных с органической молекулой.

КЛАТРАТНЫЕ КРИСТАЛЛОГИДРАТЫ

Уже в конце XVIII в. были известны газовые гидраты хлора и сернистого газа, в 1823 г. Фарадей установил приблизительный состав гидрата хлора $\text{Cl}_2 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$. Однако лишь в 1950-е гг. рентгеноструктурные исследования, проведенные Штакельбергом, Мюллером и др., показали именно клатратную природу газовых гидратов. В настоящее время клатратные гидраты представляют собой, пожалуй, самый изученный класс кристаллогидратов — во многом благодаря усилиям научной школы, созданной в Институте неорганической химии СО РАН Ю.А. Дядиным и соавт. (см. [37] и ссылки в ней). В этих соединениях, по своему строению тесно примыкающих к обширному семейству водных льдов [9], присутствуют бесконечные каркасы $(\text{H}_2\text{O})_\infty$ из молекул воды с молекулами гостя в пустотах. Каждая молекула воды в каркасе обычно образует четыре Н-связи; некоторые молекулы могут замещаться на ионы близкого радиуса (H_3O^+ , OH^- , F^- , NH_4^+ [38]). Наиболее же устойчивый при атмосферном давлении трехмерный каркас из молекул воды реализуется в гексагональном льде I_h , где расстояния $\text{O} \dots \text{O}$ составляют 2,76 Å. В водных льдах высокого давления наблюдаются другие структурные мотивы $(\text{H}_2\text{O})_\infty$, в частности, искаженный тетраэдрический каркас с каналами в структуре льда II; в атмосфере гелия при давлении 0,28—0,50 ГПа (1 ГПа = 10 кбар) эти каналы могут заполняться гостевыми атомами He [39].

Среди различных полостей-многогранников в структурах клатратов наименее напряженным является правильный додекаэдр с углом 108° между соседними Н-связями. Подобные каркасы или их фрагменты, стабилизированные включением гостевых молекул или ионов, образуются в многочисленных (около 500 структур в CSD) гидратах, содержащих от 2—3 до 20—30 молекул воды на формульную единицу гостя. Однако из-за невозможности заполнить трехмерное пространство одними, пусть и искаженными, додекаэдрами в клатратных водных каркасах обязательно присутствуют и другие полиэдрические полости [40]. Геометрию полиэдрических полостей клатрата обозначают, указывая число вершин у различных граней такого полиэдра (цифрами) и количество граней каждого типа (надстрочным индексом), кроме того, используются буквенные обозначения. Так, правильную додекаэдрическую полость обозначают символами 5^{12} или D . В структурно исследованных клатратах наблюдаются также полиэдры $4^2 5^8$ (d , декаэдрическая полость), $4^3 5^6 6^3$ (D' , полость-додекаэдр с квадратными, пятиугольными и шестиугольными гранями), $5^{12} 6^2$ (T , тетрадекаэдр), $5^{12} 6^3$ (P , пентадекаэдр), $5^{12} 6^4$ (H , гексадекаэдр),

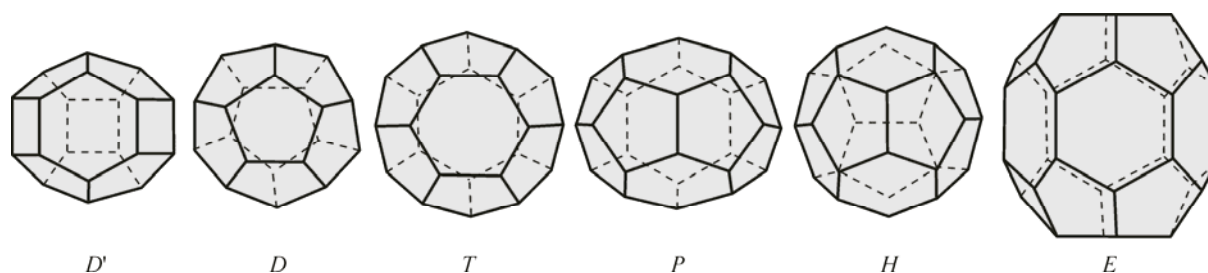


Рис. 1. Полиэдрические полости в структурах клатратных кристаллогидратов

$5^{12}6^8$ (E , двадцатигранник с пяти- и шестиугольными гранями) (рис. 1) и др. Внутри одного структурного типа полости разделяют на большие (T , H , P , E) и малые (D , D' , d). По мере получения новых клатратных гидратов в последнее десятилетие были обнаружены новые полости-многогранники, например, тетрадекаэдр $4^45^46^6$ в гидрате ТГФ· $6\text{H}_2\text{O}$, полученном под давлением 0,8 ГПа [41]. Интересно, что многогранники 5^{12} , $5^{12}6^2$, $5^{12}6^3$ и $5^{12}6^4$ дуальны к полиэдрам Франка—Каспера, которые отвечают наиболее равномерному окружению атомов металла в интерметаллидах [42].

Для большинства типов клатратных гидратов характерно сочетание разных полостей в одной структуре. К настоящему времени известно более 10 таких структурных типов. Наиболее распространены клатраты кубической сингонии КС-I и КС-II, встречаются также гексагональные (ГС-I, ГС-II, ГС-III) и тетрагональные (ТС-I, ТС-II) клатраты [43] (см. таблицу). Нумерация этих структурных типов соответствует хронологии их открытия.

Интересное строение имеет кубический кристаллогидрат гексафторфосфорной кислоты $\text{HPF}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (или, что более корректно, $\text{H}_3\text{O}^+\text{PF}_6^- \cdot 4\text{H}_2\text{O} \cdot \text{HF}$), содержащий только 14-гранные полости в форме усеченного октаэдра 4^66^8 (T'). Поскольку его каркас образован совместно молекулами воды, HF и ионами H_3O^+ , он обладает протонной проводимостью вплоть до температуры разложения (около 30 °C) [44]. Аналогичную каркасную антиструктуру имеет пентагидрат гидроксида тетраметиламмония $[\text{NMe}_4^+][(\text{H}_2\text{O})_5 \cdot \text{OH}^-]$ с катионами NMe_4^+ в пустотах 4^66^8 , устойчивый до 68 °C [45].

Малые полости клатратных каркасов могут заполняться молекулами небольшого размера — такими как водород, энергоноситель в топливных элементах, для которого устойчивые клатраты выступают перспективным емким хранилищем. Так, в смешанном полуклатрате триметил-амин молекулами H_2 при 80 МПа заполнены почти все малые полости [46]. Изучалось также внедрение H_2 в кубические клатраты ТГФ и других циклических эфиров [47]. Дисперсные частицы гидрата ТГФ в водной среде пробуются в качестве вторичного хладагента в холодильниках и системах кондиционирования воздуха [48].

Большие и малые полости
в идеализированных водных каркасах [43]

Тип структуры	Пространственная группа	Стехиометрия полостей в структуре
КС-I	$Pm\bar{3}n$	$6T \cdot 2D \cdot 46\text{H}_2\text{O}$
КС-II	$Fd\bar{3}m$	$8H \cdot 16D \cdot 136\text{H}_2\text{O}$
ГС-I	$P6/mmm$	$2P \cdot 2T \cdot 3D \cdot 40\text{H}_2\text{O}$
ГС-II	$P6_3/mmc$	$4H \cdot 8D \cdot 68\text{H}_2\text{O}$
ГС-III	$P6/mmm$	$E \cdot 3D \cdot 2D' \cdot 34\text{H}_2\text{O}$
ТС-I	$P4_2/mnm$	$4P \cdot 16T \cdot 10D \cdot 172\text{H}_2\text{O}$
ТС-II	$I4/mcm$	$8P \cdot 4d \cdot 68\text{H}_2\text{O}$

Первые структурные работы по клатратам были посвящены газовым гидратам, большинство которых кристаллизуется в одном из кубических типов КС-I и КС-II (степень заполнения и состав формульной единицы зависят от размера молекулы газа). В последнее десятилетие было накоплено много ценной информации о механизме образования и роста газовых гидратов с помощью компьютерного моделирования [49]. Проводились и экспериментальные работы по изучению механизма клатратообразования *in situ* — например, с помощью отражения нейтронов от границы фаз, меченых дейтерием (в данном случае тяжелой воды и CD_4 [50]).

Среди всевозможных клатратных гидратов органических соединений лучше всего изучены производные солей тетраалкиламмония, систематически исследовавшиеся в ИНХ СО РАН [51]. Разнообразные гидраты солей тетра-*n*-бутиламмония и тетра-*изо*-амиламмония, несмотря на возможную принадлежность к разным структурным типам, построены весьма похоже: атом N катиона вытесняет общую для четырех больших полостей молекулу воды, а сами полости заполняются связанными с ним углеродными фрагментами. Более крупные катионы R_4N^+ не совместимы с непрерывным водным каркасом. Примечательно, что температура разложения подобных клатратов (обычно лежащая в интервале от 0 до 30—35 °C) повышается по мере увеличения ван-дер-ваальсова объема фрагментов R, но только до тех пор, пока они не выходят за пределы занятой полости — в этом случае термическая стабильность гидрата скачкообразно падает [51]. С уменьшением содержания воды в формульной единице температура разложения растет, приближаясь к температуре плавления чистой соли. В отличие от катиона, анион соли внедряется в структуру гидрофильно и образует совместный водно-анионный каркас H-связей. Гидраты солей тетра-*n*-бутиламмония с вакантными D-полостями могут применяться для разделения газовых смесей и дегазации [52, 53]. Недавно было обнаружено [54], что при рекристаллизации полуклатрата тетра-*n*-бутиламмония проявляется эффект "памяти": образование зародыша кристалла происходит в более мягких условиях и вблизи той точки реакционной смеси, где растаял последний кристалл исходного гидрата. Предположения о сохранившихся в расплаве микроструктурах пока экспериментально не подтвердились.

В случае отсутствия рентгеноструктурных данных идеализированная стехиометрия, рассчитанная исходя из полного заполнения больших пустот, помогает отнести клатрат известного состава к тому или иному структурному типу. Возможные способы разбиения трехмерного пространства на клатратные полиэдры с успехом анализируются топологическими методами [55—57]. Вопросам, связанным с клатратными гидратами, было посвящено некоторое количество статей обзорного характера (см. [58, 59] и цитированную в них литературу). Главной целью научных исследований является систематизация данных по новым клатратным структурам [58], также обсуждалась проблема термической стабильности клатратов [59, 60], однако обобщающих выводов к настоящему времени не было сделано.

Классифицируя всю совокупность клатратных гидратов по форме полостей, помимо каркасных клатратов (крипато-клатратов), иногда принято выделять тубулато-клатраты, содержащие объемные каналы, и интеркалато-клатраты (слоистые соединения включения). В современной литературе продолжает обсуждаться гипотеза Полинга—Миллера, согласно которой действие некоторых химически инертных анестетиков ($CHCl_3$, N_2O , Xe) на организм основано на возникновении гидратов клатратного типа в водном окружении их молекул *in vivo* [61]. В человеческих эритроцитах найдены водно-селективные каналы (аквапорины), в которых локальное электростатическое поле специально предотвращает формирование цепочки H-связанных молекул воды [62]. По расчетным данным, такие цепи могут возникать внутри одностенной углеродной нанотрубки диаметром 8,1 Å [63], а внутри углеродных нанотрубок диаметром 11,1, 11,9 и 12,6 Å при аксиальном давлении 50 МПа формируются уже льдоподобные мотивы $(H_2O)_\infty$, дающие в поперечном сечении четырех-, пяти- и шестичленные циклы и соответственно, названные нанотрубками льда [64]. В кристаллической структуре кристаллогидрата 18-краун-6· CH_3NH_3F · $6H_2O$ при атмосферном давлении и 163 К была обнаружена водная нанотрубка [65], представляющая собой полный аналог графеновой. В кристаллогидрате $TrpGly \cdot H_2O$ цепочка $(H_2O)_\infty$ повторяет форму надмолекулярной спирали, образованной молекулами дипептида, внутрь которой она заключена [66]. Интересно, что кинетические ингиби-

торы клатратообразования в трубопроводах, такие как поливинилпирролидон, поливинилкапролактан [67], полиалкилацетамид [68] и др., подобно пептидам, содержат амидогруппы, формирующие прочные Н-связи с молекулами воды. Клатратообразование также ингибируется минеральными солями (NaCl, CaCl₂ и др.) и спиртами (метанол, этиленгликоль и др.) [69].

Для образования крипато-клатратных гидратов их компоненты должны удовлетворять двум достаточно жестким условиям. Во-первых, ван-дер-ваальсовы размеры молекул или ионов гостя должны примерно соответствовать размерам полиэдрических полостей в клатратных каркасах (H₂O)_∞. Во-вторых, число молекул воды, приходящихся на одну гостевую частицу, не может быть меньше 5,7—6,0, что отвечает заполнению всех полиэдрических полостей в структурных типах КС-I и КС-II (см. таблицу). При нарушении этих условий правильный клатратный каркас искажается, и в общем случае в кристаллогидратах образуются другие водные ассоциаты: нерегулярные бесконечные каркасы, бесконечные слои, бесконечные ленты и цепи, островные ассоциаты или просто изолированные молекулы воды. По мере увеличения размеров гостевой молекулы, усложнения ее ван-дер-ваальсовой формы и добавления гидрофильных групп, структуры клатратных гидратов с большим числом молекул воды в формульной единице становятся сложнее простейших кубических типов. Так, октагидрат изопропиламина (CSD-рефкод IPRAMH10) еще относится к типу КС-II, тогда как декагидрат *трет*-бутиламина (BUTАНС10) образует совершенно иной структурный тип, в котором гость занимает большие гептаэдрические полости 4³5⁹6²7³. Другим интересным примером является гексагидрат уротропина (НХМТНН), в котором молекулы воды формируют колонки из шестиугольных циклов, вмещающие молекулы уротропина и образующие Н-связи с тремя из его четырех третичных аминогрупп. Этот кристаллогидрат можно считать важным связующим звеном между классическими клатратами и гидратами полярных органических молекул. По мере уменьшения содержания воды сложные каркасные гидраты постепенно сменяются слоистыми. Так, в слоистой структуре пентагидрата 6-метил-2-пиридона еще сохраняются некоторые черты клатратов (рис. 2): в ней присутствуют двойные водные слои (H₂O)_∞ из чередующихся колонок пяти- и шестиугольных циклов [70].

Клатратные соединения весьма разнообразны. Каркас хозяина способен образовываться не только на Н-связях и иных вторичных взаимодействиях (например, клатраты мочевины, тиомочевины или гидрохинона), но и на ковалентных связях. Так, усеченно-октаэдрической полости 4⁶6⁸, встречающейся в ионных клатратах, геометрически подобен "содалитовый фонарь" [Al_nSi_{12-n}O₂₄]ⁿ⁻ — весьма распространенный элемент структуры цеолитов [71]. Ковалентные клатраты *p*-элементов IV группы (Si, Ge, Sn), например, силицид натрия Na₈Si₄₆, очень близкие по строению к известным газовым гидратам, являются полупроводниковыми термоэлектрическими материалами [72]. В заполненных молекулами воды полостях неорганических оксомолибденовых наночастиц, исследованных Мюллером и соавт. [73], были обнаружены клатратные клетки H₂O@(H₂O)₂₀, в которых внутренняя молекула воды образует ван-дер-ваальсовы контакты с молекулами в вершинах додекаэдрического каркаса.

НЕКЛАТРАТНЫЕ КРИСТАЛЛОГИДРАТЫ

В серии работ [10, 33, 34] С. Мазервелл с соавт. предложили удобную классификацию конечных и бесконечных ассоциатов молекул воды. Она упрощает систематизацию большого массива разнородных, зачастую противоречащих друг другу описаний водных ассоциатов, представленных в текущей литературе [74]. По системе Мазервелла, конечная разветвленная

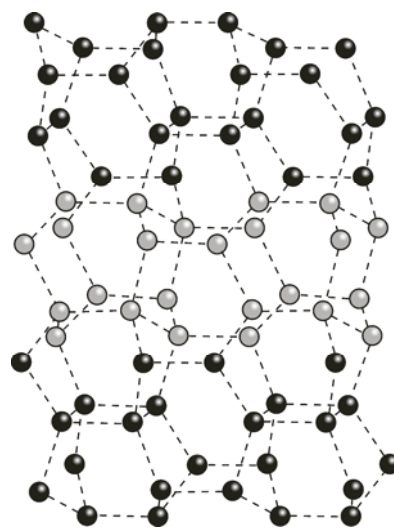


Рис. 2. Слои (H₂O)_∞ в структуре пентагидрата 6-метил-2-пиридона [70]. Атомы водорода не показаны. Выделен фрагмент структуры водного льда II

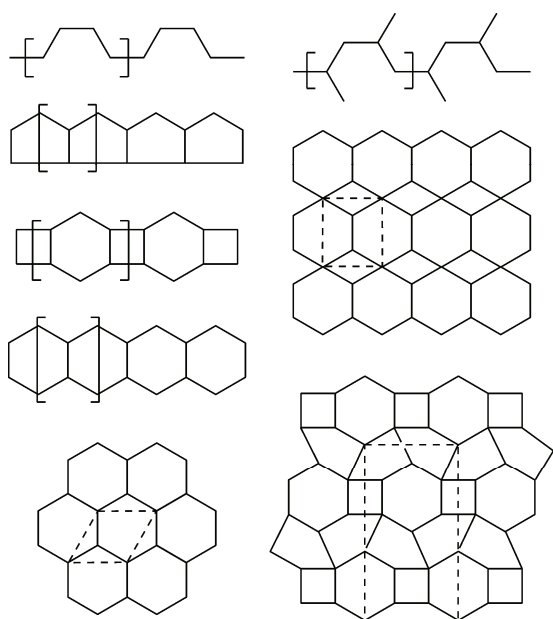


Рис. 3. Графы водных ассоциатов, соответствующие символам Мазервелла (сверху вниз, затем слева направо): C4, T5(2), T4(2)6(2), T6(2), L6(6), C4(1), L4(6)6(8), L4(6)5(7)6(8)

либо неразветвленная цепь молекул воды, объединенных Н-связями, обозначается Dn , где n — общее число молекул воды в цепи. Простой цикл (кольцо) из n связанных молекул обозначают Rn ; бесконечную цепь, не содержащую циклов, с n молекулами воды на элементарное звено цепи, обозначают Sn . Если в бесконечной цепи имеются ответвления, то в скобках после символа цепи указывается число звеньев в них. Бесконечные ленты из циклов с общими вершинами (рис. 3) обозначаются $Tm_1(n_1)m_2(n_2)\dots$, где m_1, m_2, \dots — число молекул воды в циклах; n_1, n_2, \dots — число общих молекул воды для двух смежных циклов. При чередовании в ленте колец и ациклических звеньев последние обозначаются Ak , где k — число молекул в таком звене. Бесконечные слои обозначаются $Lm_1(n_1)m_2(n_2)\dots$, где m_1, m_2, \dots — размеры непересекающихся циклов в слое (так же, как в обозначении ленты), а n_1, n_2, \dots — суммарное число общих молекул воды со всеми циклами, смежными данному циклу. К сожалению, в большинстве случаев символ по Мазервеллу не позволяет однозначно представить топологию ассоциата, в связи с чем используют и другие способы описания такого графа [75].

Одним из главных факторов, влияющих на устойчивость органического кристаллогидрата, является прочность Н-связей, образованных органической молекулой и водной матрицей. На последнюю, в свою очередь, влияет сила соответствующих сопряженных кислот и оснований. Согласно правилу выравнивания pK_a [76], Н-связь протонодонорной группы —DH и протонакцепторной группы —А тем прочнее, чем ближе к нулю разность $pK_a(DH) - pK_a(AH^+)$. С другой стороны, Н-связь представляет собой точку на поверхности потенциальной энергии, по которой проходит путь реакции переноса протона между фрагментами —DH и —А. Подобный перенос протона молекулы воды был обнаружен, например, в структуре моногидрата хлоранилата 1,3-диазиния [77].

Стремление кристалла к минимуму свободной энергии означает, что наиболее прочная связь, возможная в кристалле, будет также наиболее вероятной. Согласно этому правилу группа —ОН примерно равновероятно образует с молекулами воды связи как протонодонор и как протонакцептор (BEWYAE, PINOLH), и поэтому может насытить все трехкоординированные атомы О водного ассоциата. Напротив, группа —NH₂ выступает почти исключительно как протонакцептор (GIXDUM, GIXDOG), образуя донорную Н-связь лишь при π -резонансной стабилизации (HASPIA), т.е. при π -сопряжении протонодонора и протонакцептора органической молекулы (так называемым *resonance assisted hydrogen bond*, RAHB, рис. 4) [78—80]. По сравнению с нестабилизированными Н-связями RAHB носит частично ковалентный характер [81, 82]. Энергия RAHB обычно оказывается на 10—20 кДж/моль выше энергии Н-связи, не стабилизированной π -резонансом, в родственных соединениях [83]. Другими факторами, влияющими на термическую устойчивость кристаллогидратов, безусловно, являются молекулярная масса органического компонента [31] и стремление к минимуму энергии ван-дер-ваальсовых взаимодействий (т.е. к максималь-

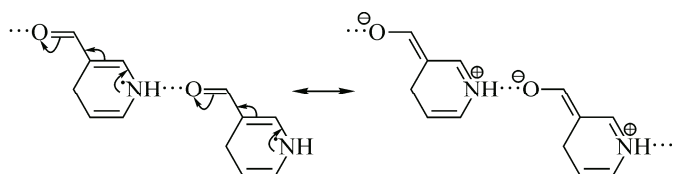


Рис. 4. RAHB (схема)

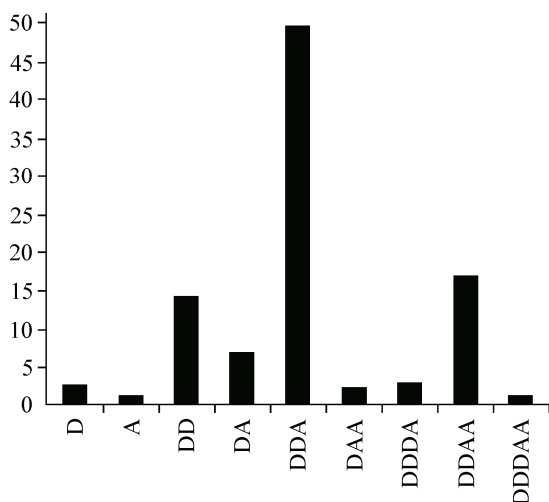


Рис. 5. Распределение молекул воды в кристаллогидратах (в %) в зависимости от типа координации Н-связями (D — протонодонорная, А — протоноакцепторная Н-связь) [34]

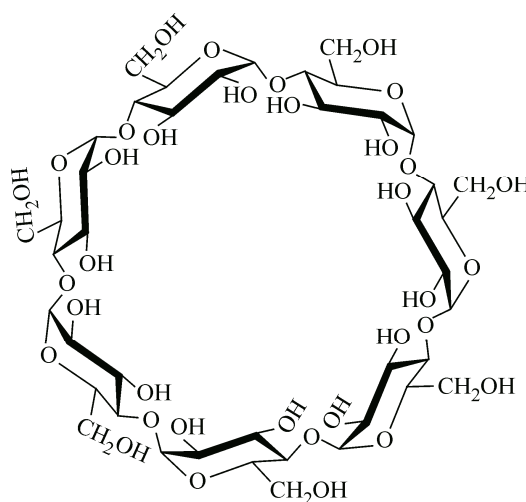


Рис. 6. Молекула β-циклодекстрина

ной плотности упаковки), конкурирующее с тенденцией к образованию регулярных мотивов из насыщенных Н-связей.

Известные из литературы [34, 84] результаты статистического анализа координации молекул воды (рис. 5) в гидратах органических соединений позволяют предположить, что молекула воды стремится насыщать в первую очередь свои донорные Н-связи. В работе [34] исследовалась зависимость частоты образования кристаллогидратов от параметров, учитывающих соотношение числа протонодоноров и протоноакцепторов, а также от дипольного момента молекулы и ее молекулярной массы. Было установлено, что молекулярная масса не влияет на вероятность образования гидратов, тогда как дипольный момент такое влияние оказывает: молекулы с дипольным моментом больше 15 Д образуют гидраты чаще, чем те, у которых дипольный момент ниже.

Увеличение общего числа полярных групп органической молекулы также увеличивает вероятность образования гидратов. В работе [84] изучалось окружение молекул воды Н-связанными с ней атомами О и N. Было установлено, что чаще всего молекула воды образует с органической молекулой три Н-связи (две донорные и одну акцепторную), при этом сила Н-связей не зависит от типа координации. Распределение гидратов по типам координации было впоследствии уточнено [34]. Примерно в 1 % случаев молекула воды не образует ни одной Н-связи, и соответствующие гидраты могут быть названы соединениями включения. Самыми частыми Н-связанными ассоциатами молекул воды в гидратах являются [10, 33] островные цепочки D (61 %) и бесконечные цепи C (20 %), затем идут кольца R (8 %), бесконечные ленты T (5 %) и, наконец, бесконечные слои L (2 %). Оставшиеся 4 % не были классифицированы (в основном это островные ассоциаты).

Особую группу органических кристаллогидратов составляют гидраты циклодекстринов (около 1000 структур в CSD). Полость, ограниченная макроциклом (рис. 6), гидрофобна, она имеет глубину ~8 Å и 6, 8 либо 10 Å в диаметре (для шести, семи и восьми глюкопиранозных колец в макроцикле соответственно). Такая полость может содержать как полярные, так и неполярные молекулы-гости в соединениях включения [85]. Изучаются также неорганические макрокомплексы с циклодекстринами [86]. "Торцы" макроцикла циклодекстрина являются гидрофильными, так как содержат некоторое число ОН-групп, способных к образованию прочных Н-связей. Поэтому кристаллизационная вода окружает макроцикл снаружи, однако в от-

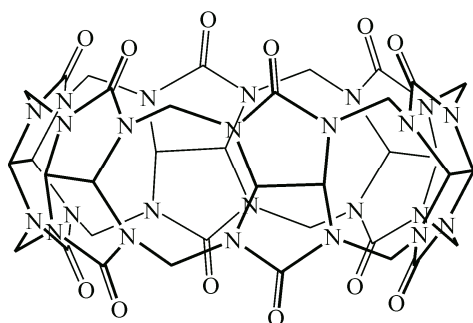


Рис. 7. Молекула кукурбит[6]урилы

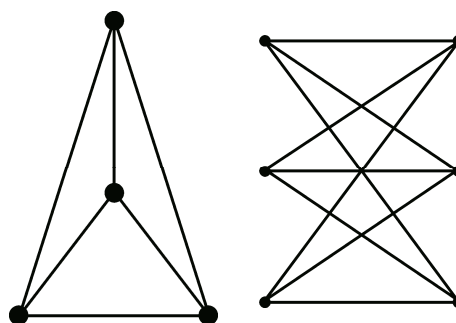


Рис. 8. Планарный (слева) и непланарный графы

существование гидрофобных гостей несколько молекул воды могут входить и вовнутрь, образуя при этом островной ассоциат, либо они изолированы друг от друга и ассоциата не образуют. Гидрат циклодекстрина обычно содержит от 2 до 20 молекул воды на один макроцикл, что означает принципиальную невозможность рассматривать такой гидрат как клатратный ввиду высокой молекулярной массы формульной единицы (свыше 900 а.е.м.). В результате термическая устойчивость таких гидратов обусловлена в основном природой самого циклодекстрина, и их $T_{пл}$ редко бывает ниже 250—300 °С. Благодаря образованию ван-дер-ваальсовых комплексов циклодекстрины катализируют растворение в воде метана и инертных газов и увеличивают скорость образования соответствующего газогидрата [87], что может сделать их востребованными для транспортировки натурального газа в гидратной форме.

Полости меньшего размера, в основном, не пригодные к размещению молекул воды, имеют такие обширные классы макроциклических соединений, как циклические олигопептиды и каликсарены. Полость циклического олигопептида, как правило, сшита Н-связями по типу белкового β -листа, а молекулы воды располагаются у его внешней поверхности (НЕВНУР). Внутренняя поверхность молекулы каликсарена, как правило, гидрофобна, а внешняя поверхность бывает гидрофильной при наличии соответствующих заместителей по верхнему или нижнему ободу макроцикла. Среди гидратов каликсаренов имеются примеры "антиклатратов", в которых изолированные гостевые молекулы воды не образуют ни одной Н-связи (FAYZEL [88], OGAKUC). Еще одним красивым примером класса макроциклических молекул, формирующих кристаллогидраты, являются кукурбитурилы $(C_6H_6N_4O_2)_n$, построенные из гликольурильных фрагментов, соединенных метиленовыми мостиками (рис. 7). Ван-дер-ваальсов размер полости так же, как в циклодекстринах, позволяет ей включать небольшие молекулы, такие как Kr (LOZNOD), CO₂ (LOZNIX), H₂O (LOZMUI) [89].

Кристаллогидраты с небольшим содержанием воды образуют также многие классы биоорганических соединений: липиды, олигосахариды, аминокислоты [90], белки [91] и др. Гидраты биоактивных соединений интересны тем, что они могут существенно изменить фармакокинетические свойства (а также увеличить растворимость в воде) чистого вещества и, в конечном счете, повысить его биодоступность. Это одна из причин непроходящего интереса к теоретическому предсказанию полиморфных модификаций для гидратов различных лекарств [92], а также к их структурному исследованию (например, модификации моногидрата антибиотика нитрофурантоина [93]).

Неклатратные гидраты удобно классифицировать по размерности водных ассоциатов в их кристаллической структуре: 0D (островные ассоциаты), 1D (бесконечные одномерные ассоциаты), 2D (бесконечные двумерные ассоциаты) и 3D (бесконечные каркасы, уже приближающиеся по строению к клатратным гидратам). Кроме этого водные ассоциаты можно разделить на планарные и непланарные (графы последних не укладываются на плоскость без пересечения ребер, рис. 8).

0D АССОЦИАТЫ

Островные водные ассоциаты в кристаллогидратах представлены в основном кольцами R и конечными цепями D, самыми многочисленными среди всех гидратных ассоциатов. Наиболее распространенными являются циклы R4 (METROS [94], XEYWUT [95]) и R6 (AMIMZC10, CULHIA). Часто кольцо R4 имеет однозвенные ответвления при двух противоположных вершинах (LOHQAA [96], MUSJUF [97]). Среди конечных цепей самыми распространенными являются D2 и D3, реже встречаются изомеры цепей D4, D5 и т.д. Большое число молекул воды в цепи отвечает, как правило, большему содержанию воды в гидрате. Последнее особенно характерно для кристаллогидратов крупных органических молекул с большим числом гидрофильных групп, таких как циклодекстрины. Так, в структуре гидрата циклодекстрина $C_{55}H_{90}N_4O_{37} \cdot 9H_2O$ (KAYLAX) есть разветвленные цепи D9 [98]. Встречаются и гораздо более сложные островные ассоциаты: например, сшитые парой Н-связей два пятиугольных цикла (ACUXIG [99], XIVLOD01 [100]) и др. С другой стороны, некоторые простые 0D ассоциаты близки по строению к более сложным. Например, неразветвленная цепь D6 может почти замыкаться в R6 (O...O 3,7 Å в GAFWAM [101]) или своей зигзагообразной формой напоминать фрагмент бесконечной цепи C4 (GEJBAZ [102]).

Водные ассоциаты малой размерности (в предельном случае одиночные молекулы воды) оказывают существенное влияние на кристаллическую структуру. Анализ межмолекулярных взаимодействий в конкретном кристаллогидрате всегда выявляет структурообразующую роль молекул воды, как, например, в гидрате салициллата цитозиния (EPAMAK), где молекула воды связывает между собой Н-связанные ленты из разноименных молекул [103]. Потеря кристаллизационной воды обычно инициирует серьезную перестройку Н-связей в кристалле. Например, монокристалл моногидрата ацетата *трет*-бутиламмония уже при 24 °С, дегидратируясь, рассыпается в мелкокристаллический порошок безводной фазы [104], в котором лишь частично сохраняется исходный ленточный мотив.

1D АССОЦИАТЫ

Цепи C_n , расположенные как вдоль кристаллографической винтовой оси, за исключением оси 2_1 , так и вдоль направлений трансляции, часто бывают закручены в спираль. На проекции вдоль соответствующей оси спиральные цепи выглядят как правильные n -угольники. Среди бесконечных ассоциатов $(H_2O)_\infty$ именно цепи являются самыми распространенными. Как правило, число n молекул воды в элементарном звене увеличивается с увеличением содержания воды в кристаллогидрате, однако оно несет мало информации о кристаллической структуре. Чрезвычайно распространены разветвленные цепи, часто встречаются и цепи C2 (BIKGIM [105]) и C3 (PUDHIF). Известно несколько видов цепей с однозвенными ответвлениями: с чередованием трех- и двухкоординированных узлов — атомов О (COMBOV, YIMZAV), четырех- и двухкоординированных узлов (AEADMP), со всеми трехкоординированными узлами (DEBSOS) и др.

Как правило, разветвления основного водного ассоциата играют существенную структурообразующую роль. Так, в структуре тригидрата 1,7-диаминогептана (GIXDOG) "наросты" связывают две симметрически неэквивалентные молекулы, делая кристалл бисистемным [106]. Цепи без разветвлений часто стабилизированы N-содержащими протоноакцепторами органической молекулы (в основном фрагменты —N= пяти- и шестиугольных гетероциклов), а разветвленные цепи преимущественно стабилизированы O-содержащими акцепторами (карбонильная, карбоксильная, фосфатная, сульфо-группы). Таким образом, цепи $(H_2O)_\infty$, сформированные в присутствии C=O групп, обычно имеют большую тенденцию к разветвлению, чем остальные.

Цепочечные водные ассоциаты отличаются лабильностью трехмерной конфигурации. Как и в случае 0D ассоциатов, на примере таких структур удается проследить генезис более сложных ассоциатов. Так, синдиотактическая цепь C4 с ответвлениями из двух молекул воды в положениях 1 и 3 напоминает ленту T6(2) (см. рис. 3) (JASKAQ [107]), в "разорванной" Н-связи

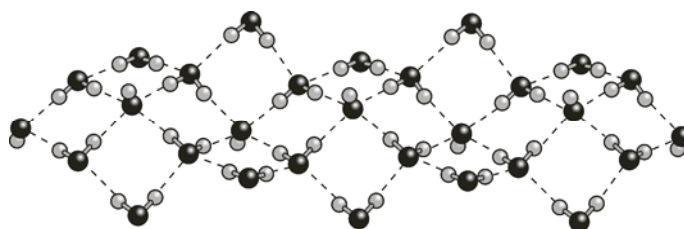


Рис. 9. Лента L4(8) в структуре [117] тетрагидрата гидроксида тетраэтиламмония

О...О 4,1 Å), а изотактическая цепь C2 с одиночным ответвлением через одну молекулу воды "доставляется" до ленты T4(1) (BIKGIM, O...O 3,3 Å). Ленточные мотивы наиболее распространены среди ассоциатов, образованных молекулами воды совместно с центрами Н-связей органической молекулы. В гомомолекулярных водных ассоциатах ленты встречаются реже, однако их геометрия весьма разнообразна.

В лентах T4(1) (MIFVUS [108], VUCGEF) и T4(0)A0 (LEJPOF, KACNIL) каждый двухкоординированный атом О имеет "свободный" протон, способный образовать Н-связь с органической молекулой (MIFVUS, KACNIL). Двухкоординированные атомы О содержатся также в лентах T5(2) (GIXDIA [106], KEBJAD [109]), T5(0)A1 (UCUYAT [110]), T6(1) (ENSUCP), T6(2) (EBAQII [111], ZZZPRW01 [112]). В ленте T4(2) "свободный" протон имеется лишь у половины трехкоординированных атомов О; они тоже, как правило, образуют Н-связи с органической молекулой (BIHWAR [113]). Весьма распространенная лента T4(2)6(2) (IWUDUZ [114], MEPYRZ) является промежуточным типом между лентами T4(2) и T6(2). Отметим, что ленты T4(1), T5(2) и T4(2)6(2) изомерны друг другу (в том смысле, что они имеют одинаковую долю "свободных" протонов). Ленты T5(2), как правило, расположены вдоль винтовой оси; для оси 2_1 период повторяемости ленты составляет около 7 Å. Ленты T4(2)6(2) содержат центры инверсии в центрах колец; их период повторяемости обычно чуть выше. Практически всегда органическая молекула стабилизирует водную ленту или даже формирует РАНВ с молекулами воды (OMONOT [115]), при этом "свободные" протоны насыщаются Н-связями в первую очередь.

Среди смешанных водных мотивов встречаются и более сложные ленты. Например, в тригидрате гидроксида бензилтриметиламмония лента T4(2)6(2) доставляется по краям дополнительными четырехугольными циклами (QIJDES [116]). Похожим образом гидроксид-анионы доставляют ленту T6(2)8(2) в структуре HIBJOR. В тетрагидрате гидроксида тетраэтиламмония (MATLEY [117]) присутствует еще более необычная лента со встроенными анионами OH⁻ (рис. 9), которая представляет собой фрагмент квадратной сетки L4(8), в индивидуальной форме не встречающейся в известных кристаллических структурах. Ленточный (трубчатый) непланарный мотив из четырех-, пяти- и шестиугольных циклов формируется в MOF (metal-organic frameworks — кристаллические структуры, в которых ионы или кластеры металла соединяются с органическими молекулами в протяженные мотивы [118]) с аббревиатурой MIL-53(Cr) при попадании неводного мотива в водную среду, что сопровождается его сильным расширением [119].

2D АССОЦИАТЫ

В слоистых кристаллогидратах, как правило, содержатся мономолекулярные гофрированные сетки (H₂O)_∞. Вершины таких сеток могут иметь степень 3 и 4 (реже 2); половина трехкоординированных вершин в них могут образовывать протонодонорные Н-связи с гостевой молекулой. Гофрировка слоев обычно является прямым следствием невозможности расположить соответствующую сетку на плоскости (т.е. непланарности графа, см. рис. 8). Так, в слое L5(7) (SEUYEN, PIPRH, PINOLH01 [120]) молекулы воды расположены в вершинах почти правильных пятиугольников, и вследствие этого слой составлен из фрагментов правильного доде-

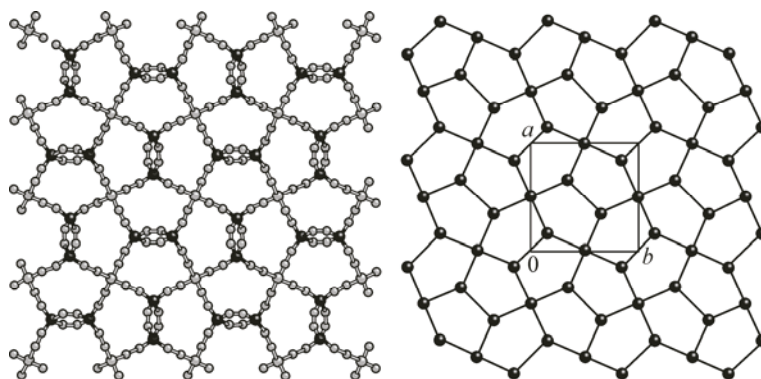


Рис. 10. Фрагмент структуры водного льда XII (слева) [9] и слой L5(7) в структурах органических кристаллогидратов

каэдра (рис. 10). Похожие слои обнаруживаются в структуре метастабильного водного льда XII, получаемого при изотермическом сжатии льда *Ih* до давления свыше 1 ГПа через стадию образования аморфного льда высокой плотности (АЛВП) [9]. Эти же слои присутствуют в крипато-клатрате аргона ТС-IV, устойчивом при 7,7—9,5 кбар. Он имеет полости в форме так называемого дигептаэдра Вильямса $4^25^86^4$, пятиугольные грани которых соединяются в сетку L5(7) [121]. Слоистая структура водного мотива может сохраняться даже при дегидратации: так, после высушивания модификации II кристаллического гидрата целлюлозы гидрофобные слои в структуре сближаются, но слоистость остается [122].

Самыми распространенными двумерными слоями являются изомерные друг другу L5(7), L4(6)6(8) и L4(6)5(7)6(8) (см. рис. 3 и 10), которые встречаются преимущественно в три-, гекса- и нонагидратах. Во всех структурах донорные Н-связи молекул воды полностью насыщены. Примечательно, что с водным слоем связан один протоноакцептор органической молекулы в тригидратах, а в гексагидратах — два. Это объясняется тем, что в первом случае водные слои чередуются с двумя гидрофобными слоями органических молекул, а во втором — лишь с одним, т.е. два соседних водных слоя оказываются связаны с одной органической молекулой.

В составе относительно нечасто встречающегося слоя L4(6)6(8) [10, 33] можно выделить конденсированные ленты T4(1) и T6(2), а также ленты T4(2)6(2), обычно проходящие вдоль диагонали грани элементарной ячейки. Слои L4(6)5(7)6(8) можно представить в виде наложенных лент T4(2)6(2) и T5(2). Разные способы такого наложения приводят к разной структуре слоев. Во всех структурах ленты T4(2)6(2) проходят через центры инверсии (в центрах циклов), а ленты T5(2) "нанизаны" на ось 2_1 . Параллельная ориентация соседних водных слоев приводит к пространственной группе $P2_1/c$, а "антипараллельная" — к группе $Pbca$. Период повторяемости лент варьируется от 6,3 до 7,1 Å. Таким образом, слои достаточно гибки и могут подстраиваться под размеры органической молекулы и сопутствующий гидрофобный мотив. Слой L5(7) образован лентами T5(2), проходящими вдоль оси 2_1 . В идеальном случае он содержит перпендикулярную ось 2_1 с той же величиной сдвига и диагональные плоскости σ_d и поэтому тетрагонален, однако в реальных структурах его симметрия всегда ниже (как правило, ортогональная), хотя периоды повторяемости слоя могут быть очень близкими (они лежат в пределах от 6,0 до 6,7 Å). Подобно тому, как пяти- и шестиугольные циклы формируют родственные друг другу ленты и слои, четырехугольные циклы также демонстрируют родство некоторых реже встречающихся лент и слоев (EBUNIZ [123], DUDPIB).

Гофрированный слой L4(6)5(7)6(8) координирует органические молекулы по обе стороны, насыщая все свои свободные протоны, которые могут находиться как в узлах, общих для четырех-, пяти- и шестиугольного циклов, так и в общих узлах одного шестиугольного и двух пятиугольных циклов. Одно из расстояний между ближайшими эквивалентными узлами в первом случае примерно на 0,5 Å меньше, чем во втором, поэтому можно ожидать, что более крупным и разветвленным молекулам гостя будут сопутствовать слои второго типа. Однако это предпо-

ложение не является общим, поскольку, вопреки известной тенденции, крупные молекулы в органическом слое могут как образовывать довольно рыхлую ван-дер-ваальсову упаковку, так и компактно объединяться Н-связями. Слои L5(7) тоже гофрированы, и здесь также возможны два типа насыщения Н-связей. Обычно каждая протонодонорная группа гостя донирует протон и неподеленную пару для Н-связи разным соседним слоям (PIPERH, PINOLH01 [120]); таким образом, с органической молекулой связаны два водных слоя. Более крупные, чем пинакол (PINOLH01) двухатомные спирты (MHEXDO10, МОСТДО10), не комплементарны водным слоям, и в этих структурах формируется особый тип слоя L5(7) с гидроксогруппами, встроенными в узлы. Фрагменты всех рассмотренных слоев соответствуют так называемым "шапочкам", которыми соединены полиэдрические "этажи" в тетраэдрических водных каркасах $(\text{H}_2\text{O})_\infty$ [124].

Помимо планарных слоев в кристаллогидратах, разумеется, встречаются и непланарные. Уникальной в своем роде структурой является пентагидрат 6-метил-2-пиридона (IZAPUU [70], см. рис. 2), в котором слой $(\text{H}_2\text{O})_\infty$ толщиной около 5 \AA не проектируется на плоскость без пересечения Н-связей. Он образован пентагональными и гексагональными колонками, которые встречаются в структуре водного льда II [9]. Звену пентагональной колонки в слое IZAPUU в точности соответствует островной мотив более сложных структур (ACUXIG [99], XIVLOD01 [100]).

ОБОБЩЕННОЕ ОПИСАНИЕ ВОДНЫХ АССОЦИАТОВ

Устойчивость кристаллогидратов $M \cdot n(\text{H}_2\text{O})$, где М — органический компонент, очевидно, коррелирует с максимальным насыщением Н-связей для содержащихся в них водных ассоциатов и резко увеличивается при резонансном π -сопряжении протонодонора и протоноакцептора М (РАНВ) [125, 126]. В большинстве случаев координационные возможности водного ассоциата, т.е. вероятное число "внешних" Н-связей с органическими молекулами, определяются его структурой в кристалле. Для формализации структуры было введено понятие *протоноизбыточности* p [127], равной числу протонов, не принадлежащих ребрам Н-связанного водного графа (так называемых избыточных протонов) в пересчете на одну молекулу воды. В структурах водных льдов $p = 0$, для изолированных молекул в "антиклатратах" $p = 2$, в гидратах органических соединений $0 \leq p \leq 2$. Поскольку произведение $pn \cdot Z'$ задает число избыточных протонов в независимой части элементарной ячейки кристалла, то, если атомы О не занимают частных позиций, а заселенность всех общих позиций равна единице, $2n \cdot Z'$ — целое число, и произведения $pn \cdot Z'$ и $(2 - p)n \cdot Z'$ одновременно являются либо целыми, либо дробными числами. Поэтому разупорядоченность избыточных протонов, как правило, сопровождается заселением остальными протонами водного ассоциата частных позиций. Если же в кристаллогидрате все атомы О молекул воды не занимают частных позиций, и все протоны этих молекул упорядочены, то произведение $pn \cdot Z'$ оказывается целочисленным. В моносистемных ($Z' = 1$) кристаллогидратах произведение pn — целое положительное число. Из этого условия следуют важные ограничения допустимой (и вероятной) топологии водных ассоциатов [127, 128], вывод которых идейно восходит к работам отечественных математиков Шубникова, Делоне, Штогринина и Галиулина [129]. Поскольку у большей части органических кристаллогидратов (примерно у 85 % структур) атомы Н молекул воды полностью насыщены Н-связями [34], число p , как правило, кратно $1/n$.

Протоноизбыточность для конечных цепей D заключена в интервале от 1 до 2, для колец R и бесконечных цепей C всегда $p = 1$, для лент обычно $p < 1$. Для слоев L также $p < 1$, и в зависимости от того, содержит ли слой двухкоординированные узлы, p может быть больше или меньше $1/2$. При гидратных числах $n < 1$ Н-связанные мотивы $(\text{H}_2\text{O})_\infty$ невозможны. Числа $n < 1/2$ в моносистемных кристаллогидратах встречаться не должны. При больших n могут возникать льдоподобные каркасы с очень малым p . Наоборот, при высоком относительном содержании протоноакцепторных групп в органической молекуле (например, в гидратах циклодекстринов) величина p стремится к своему наибольшему значению при заданном n . Поэтому в та-

ких кристаллогидратах чаще всего наблюдается несколько островных водных ассоциатов, а не один бесконечный мотив.

Наибольший интерес представляют слоистые кристаллогидраты [128, 130, 131] по следующим причинам. Во-первых, этой размерности отвечает самое большое разнообразие топологии водного ассоциата (если не принимать во внимание клатратные гидраты, имеющие другую структуру). Во-вторых, при понижении размерности водного ассоциата уменьшается доля структур с полным насыщением избыточных протонов Н-связями, тогда как для слоев она близка к 100 %. Для любой планарной водной сетки протоноизбыточность однозначно выражается через средний размер водного цикла в сетке [127]:

$$p = 1 - \frac{2}{\langle m \rangle - 2},$$

где $\langle m \rangle$ — средний размер водного цикла. Поскольку самым стерически выгодным для молекул воды является пятиугольный цикл, из этого выражения следует, что самым распространенным значением протоноизбыточности должно быть $p = 1/3$, что в точности соответствует слоям L5(7), L4(6)6(8), L4(6)5(7)6(8), которые действительно являются самыми распространенными среди реальных структур кристаллогидратов и встречаются преимущественно в структурах, где n кратно трем [131]. В отличие от слоев, в полиэдрических каркасах средний размер водного цикла не является инвариантом протоноизбыточности.

Способность молекул воды к формированию протяженных ассоциатов тем выше, чем ниже протонофильность органического компонента. Установить четкий физический смысл протонофильности весьма непросто, но в целом ее можно охарактеризовать как специфическое средство к избыточным протонам водного ассоциата. Такое средство зависит от числа и природы протоноакцепторных групп органической молекулы (например, О-содержащие группы в среднем способны образовывать большее число Н-связей, чем N-содержащие), от формы молекулы (например, отсутствие гидрофобных областей на внешней поверхности затрудняет гидрофобную гидратацию и повышает протонофильность), от способа упаковки органических молекул и природы взаимодействий между ними (например, за протоноакцепторы могут конкурировать протоны самой органической молекулы; вероятность реализации и сила Н-связи подчиняется правилу выравнивания pK_a) и др. Возможно, детальное изучение этих факторов станет популярным направлением в химии кристаллогидратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Структуры кристаллогидратов делятся на два обширных класса: гидраты клатратные и неклатратные. Водные ассоциаты, встречающиеся в неклатратных гидратах, являются фрагментами таковых в клатратных гидратах. Кроме того, по мере уменьшения размерности водного ассоциата в неклатратном гидрате сохраняются фрагменты ассоциатов большей размерности.

Стехиометрический состав и структурный тип кристаллогидрата зависят от его химического состава. Даже при одинаковом стехиометрическом составе небольшое изменение центров водородной связи органической молекулы может повлечь за собой кардинальное изменение водного ассоциата. Вероятность образования того или иного ассоциата может быть частично предсказана на основании существующих статистических данных по структурам.

В целом, изучение структур органических кристаллогидратов носит несистематический характер как в России, так и за рубежом. Часто органический кристаллогидрат формируется вопреки желанию исследователей закристаллизовать чистое органическое вещество. Несмотря на это, структурные данные об органических кристаллогидратах могут иметь большое прикладное значение в биофизике, биохимии, фармакологии и других смежных дисциплинах.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ludwig R. // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2001. – **40**. – P. 1808.
2. Allen F.H. // *Acta Crystallogr., Sect. B.* – 2002. – **58**. – P. 380.
3. Stahly G.P. // *Cryst. Growth Des.* – 2007. – **7**. – P. 1007.
4. Dega-Szafran Z., Dutkiewicz G., Kosturkiewicz Z., Szafran M. // *J. Mol. Struct.* – 2011. – **985**. – P. 219.

5. *Symington A., Cox R.A., Fernandez M.A.* // *Z. Phys. Chem.* – 2010. – **224**. – P. 1219.
6. *Romanis M.N., Zogka A.G., Papadimitriou V.C., Papagiannakopoulos P.* // *J. Phys. Chem. A.* – 2012. – **116**. – P. 2198.
7. *Symington A., Leow L.M., Griffiths P.T., Cox R.A.* // *J. Phys. Chem. A.* – 2012. – **116**. – P. 5990.
8. *Монин А.С., Шишков Ю.А.* // *Успехи физ. наук.* – 2000. – **170**. – С. 419.
9. *Желиговская Е.А., Маленков Г.Г.* // *Успехи химии.* – 2006. – **75**. – С. 64.
10. *Infantes L., Motherwell S.* // *CrystEngComm.* – 2002. – **4**. – P. 454.
11. *Fucke K., Steed J.W.* // *Water.* – 2010. – **2**. – P. 333.
12. *Allen F.H.* // *Chem. Soc. Rev.* – 2004. – **33**. – P. 463.
13. *Allen F.H.* // *Cryst. Rev.* – 2004. – **10**. – P. 3.
14. *Motherwell W.D.S.* // *Cryst. Rev.* – 2008. – **14**. – P. 97.
15. *van der Streek J., Motherwell W.D.S.* // *Acta Crystallogr., Sect. B.* – 2005. – **61**. – P. 504.
16. *Кулешова Л.Н., Антипин М.Ю.* // *Успехи химии.* – 1999. – **68**. – С. 3.
17. *Hoffman W.D.M., Kuleshova L.N., Antipin M.Yu.* // *Cryst. Growth Des.* – 2004. – **4**. – P. 1395.
18. *Vologzhanina A.V., Korlyukov A.A., Antipin M.Yu.* // *Acta Crystallogr., Sect. B.* – 2008. – **64**. – P. 448.
19. *Kuleshova L.N., Antipin M.Yu., Komkov I.V.* // *J. Mol. Struct.* – 2003. – **647**. – P. 41.
20. *Бернштейн Дж.* *Полиморфизм молекулярных кристаллов.* – М.: Наука, 2007.
21. *Gavezzotti A.* // *CrystEngComm.* – 2008. – **10**. – P. 389.
22. *Nangia A.* // *CrystEngComm.* – 2002. – **4**. – P. 93.
23. *Baburin I.A., Blatov V.A., Carlucci L. et al.* // *Cryst. Growth Des.* – 2008. – **8**. – P. 519.
24. *Зоркий П.М., Олейников П.Н.* // *Журн. физ. химии.* – 2000. – **74**. – С. 1944.
25. *Зоркий П.М., Олейников П.Н.* // *Журн. структур. химии.* – 2001. – **42**. – С. 31.
26. *Hulme A.T., Price S.L.* // *J. Chem. Theory Comput.* – 2007. – **3**. – P. 1597.
27. *Дзябченко А.В.* // *Журн. физ. химии.* – 2008. – **82**. – С. 1861.
28. *Корлюков А.А., Антипин М.Ю.* // *Успехи химии.* – 2012. – **81**. – С. 105.
29. *Parkin A., Collins A., Gilmore C.J., Wilson C.C.* // *Acta Crystallogr., Sect. B.* – 2008. – **64**. – P. 66.
30. *Simperler A., Watt S.W., Bonnet P.A. et al.* // *CrystEngComm.* – 2006. – **8**. – P. 589.
31. *Slovokhotov Yu.L., Neretin I.S., Howard J.A.K.* // *New J. Chem.* – 2004. – **28**. – P. 967.
32. *Банару А.М., Зоркий П.М., Ободовская А.Е.* // *Кристаллография.* – 2007. – **52**. – С. 661.
33. *Infantes L., Chisholm J., Motherwell S.* // *CrystEngComm.* – 2003. – **5**. – P. 480.
34. *Infantes L., Fabian L., Motherwell W.D.S.* // *CrystEngComm.* – 2007. – **9**. – P. 65.
35. *Кузьмина Л.Г.* // *Координац. химия.* – 1999. – **25**. – С. 643.
36. *Steiner T.* // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2002. – **41**. – P. 48.
37. *Дядин Ю.А., Терехова И.С., Родионова Т.В.* // *Журн. структур. химии.* – 1999. – **40**. – С. 797.
38. *Shin K., Moudrakovski I.L., Davari M.D. et al.* // *CrystEngComm.* – 2014. – **16**. – P. 7209.
39. *Londono D., Kuhs W.F., Finney J.L.* // *Nature.* – 1988. – **332**. – P. 141.
40. *Желиговская Е.А.* // *Журн. структур. химии.* – 2004. – **45**. – С. 1034.
41. *Kurnosov E.A., Kotarov V.Yu., Voronin V.I. et al.* // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2004. – **43**. – P. 2922.
42. *Пирсон У.* *Кристаллохимия и физика металлов и сплавов.* – М.: Мир, 1977.
43. *Белослудов В.Р., Дядин Ю.А., Лаврентьев М.Ю.* *Теоретические модели клатратообразования.* – Новосибирск: Наука СО РАН, 1991.
44. *Cha J.-H., Shin K., Choi S.* // *J. Phys. Chem.* – 2008. – **112**. – P. 13332.
45. *Hesse W., Jansen M.* // *Z. Anorg. Allg. Chem.* – 1991. – **595**. – P. 115.
46. *Ogata T., Tsuda T., Amano S. et al.* // *Chem. Eng. Sci.* – 2010. – **65**. – P. 1616.
47. *Kawamura T., Takeya S., Ohtake M., Yamamoto Y.* // *Chem. Eng. Sci.* – 2011. – **66**. – P. 2417.
48. *Delahaye A., Fournaison L., Guilpart J.* // *Int. J. Refrigeration.* – 2010. – **33**. – P. 1639.
49. *Liang S., Kusalik P.G.* // *Chem. Phys. Lett.* – 2010. – **494**. – P. 123.
50. *Koga T., Wong J., Endoh M.K. et al.* // *Langmuir.* – 2010. – **26**. – P. 4627.
51. *Аладко Л.С., Дядин Ю.А., Родионова Т.В., Терехова И.С.* // *Журн. структур. химии.* – 2002. – **43**. – С. 1076.
52. *Katata Y., Oyama H., Shimada W. et al.* // *Jpn. J. Appl. Phys.* – 2004. – **43**. – P. 362.
53. *Katata Y., Yamakoshi Y., Ebinuma T. et al.* // *Energy & Fuels.* – 2005. – **19**. – P. 1717.
54. *Oshima M., Shimada W., Hashimoto S. et al.* // *Chem. Eng. Sci.* – 2010. – **65**. – P. 5442.
55. *Самойлович И.Л., Талис А.Л.* // *Докл. АН.* – 2008. – **420**. – С. 472.
56. *Delgado-Friedrichs O., O'Keeffe M.* // *Acta Crystallogr., Sect. A.* – 2010. – **66**. – P. 637.
57. *Kotarov V.Yu., Solodovnikov S.F., Grachev E.V. et al.* // *Cryst. Rev.* – 2007. – **13**. – P. 257.
58. *Sloan E., Dendy Jr.* // *Ind. Eng. Chem. Res.* – 2000. – **39**. – P. 3123.
59. *Tanaka H.* // *Theor. Comput. Chem.* – 1999. – **7**. – P. 533.

60. Kosyakov V.I., Polyanskaya T.M. // J. Struct. Chem. – 1999. – **40**. – P. 239.
61. Wlodarczyk A., McMillan P.F., Greenfield S.A. // Chem. Soc. Rev. – 2006. – **35**. – P. 890.
62. Agre P. // Angew. Chem., Int. Ed. – 2004. – **43**. – P. 4278.
63. Hummer G., Rasaiah J.C., Noworyta J.P. // Nature. – 2001. – **414**. – P. 188.
64. Koga K., Gao G.T., Tanaka H., Zeng X.C. // Nature. – 2001. – **412**. – P. 802.
65. Удачин К.А., Липковски Я. // Журн. структур. химии. – 2002. – **43**. – С. 757.
66. Birkedal H., Schwarzenbach D., Pattison P. // Angew. Chem., Int. Ed. – 2002. – **41**. – P. 754.
67. Kellard M.A. // Energy & Fuels. – 2006. – **20**. – P. 825.
68. Ajiro H., Takemoto Y., Akashi M. et al. // Energy & Fuels. – 2010. – **24**. – P. 6400.
69. Masoudi R., Tohidi B. // J. Petroleum Sci. Eng. – 2010. – **74**. – P. 132.
70. Clegg W., Nichol G.S. // Acta Crystallogr., Sect. E. – 2004. – **60**. – P. o1433.
71. Лубау Ф. Структурная химия силикатов. – М.: Мир, 1988.
72. Ковчир К.А., Шевельков А.В. // Успехи химии. – 2004. – **73**. – С. 999.
73. Muller A., Beckmann E., Voegelé H. et al. // Angew. Chem., Int. Ed. – 2002. – **41**. – P. 1162.
74. Mascall M., Infantes L., Chisholm J. // Angew. Chem., Int. Ed. – 2006. – **45**. – P. 32.
75. Гринева О.В. // Журн. структур. химии. – 2007. – **48**. – С. 802.
76. Gilli P., Pretto L., Bertolasi V., Gilli G. // Acc. Chem. Res. – 2009. – **42**. – P. 33.
77. Asaji T., Hoshino M., Ishida H. et al. // Hyperfine Interactions. – 2010. – **198**. – P. 85.
78. Viswanathan R., Asenio A., Dannenberg J.J. // J. Phys. Chem. A. – 2004. – **108**. – P. 9205.
79. Mojaheri A. // J. Mol. Struct. – 2001. – **678**. – P. 201.
80. Лысенко К.А., Антитин М.Ю. // Изв. АН. Сер. хим. – 2006. – **1**. – С. 1.
81. Grabowski S.J., Sokalski W.A., Dyguda E., Leszcynski J. // J. Phys. Chem. B. – 2006. – **110**. – P. 6444.
82. Gilli P., Bertolasi V., Pretto L., Gilli G. // J. Mol. Struct. – 2006. – **790**. – P. 40.
83. Gilli P., Bertolasi V., Ferretti V., Gilli G. // J. Am. Chem. Soc. – 2000. – **122**. – P. 10405.
84. Gillon A.L., Feeder N., Davey R.J., Storey R. // Cryst. Growth Des. – 2003. – **3**. – P. 663.
85. Uyar T., Hunt M.A., Gracz H.S., Tonelli A.E. // Cryst. Growth Des. – 2006. – **6**. – P. 1113.
86. Song L.X., Bai L., Xu X.M. et al. // Coord. Chem. Rev. – 2009. – **253**. – P. 1276.
87. Kuji Yu., Yamasaki A., Yanagisawa Yu. // Energy & Fuels. – 2006. – **20**. – P. 2198.
88. Wang M.-X., Yang H.-B. // J. Am. Chem. Soc. – 2004. – **126**. – P. 15412.
89. Miyahara Y., Abe K., Inazu T. // Angew. Chem., Int. Ed. – 2002. – **41**. – P. 3020.
90. Fabian L., Chisholm J.A., Galek P.T.A. et al. // Acta Crystallogr., Sect. B. – 2008. – **64**. – P. 504.
91. Hovmoller S., Zhou T., Ohlson T. // Acta Crystallogr., Sect. D. – 2002. – **58**. – P. 768.
92. Braun D.E., Karamertzanis P.G., Price S.L. // Chem. Commun. – 2011. – **47**. – P. 5443.
93. Tian F., Qu H., Louhi-Kultanen M., Rantanen J. // J. Pharm. Sci. – 2010. – **99**. – P. 753.
94. Boubals N., Drew M.G.B., Hill C. et al. // J. Chem. Soc., Dalton Trans. – 2002. – **1**. – P. 55.
95. Kozłowski M.C., Xu Z., Santos A.G. // Tetrahedron. – 2001. – **57**. – P. 4537.
96. Палюлин В.А., Грек О.М., Емец С.В. и др. // Докл. АН. – 2000. – **370**. – С. 53.
97. Kostyanovsky R.G., Lyssenko K.A., Lenev D.A., Bronzova I.A. // Tetrahedron: Asymmetry. – 2002. – **13**. – P. 2697.
98. Impellizzeri G., Pappalardo G., D'Alessandro F. et al. // Eur. J. Org. Chem. – 2000. – **6**. – P. 1065.
99. Ghosh S.K., Bharadwaj P.K. // Eur. J. Inorg. Chem. – 2006. – **7**. – P. 1341.
100. Ermer O., Neudorfl J. // Chemistry – A European Journal. – 2001. – **7**. – P. 4961.
101. Steinmetz H., Glaser N., Herdtweck E. et al. // Angew. Chem., Int. Ed. – 2004. – **43**. – P. 4888.
102. Bauri A.K., Sabine F., Lindner H.J., Nayak S.K. // Acta Crystallogr., Sect. E. – 2006. – **62**. – P. o2321.
103. Sridhar B., Ravikumara K. // Crystallography Reports. – 2010. – **55**. – P. 240.
104. Marti-Rujas J., Morte-Rodenas A., Guo F. et al. // Cryst. Growth Des. – 2010. – **10**. – P. 3176.
105. Hardie M.J., Mills R.M., Sumbly S.J. // Nat. Prop. Liais. Coord. Paris. – 2004. – **2**. – P. 2958.
106. Janeda S., Mootz D. // Z. Naturforsch., Teil B. – 1999. – **54**. – P. 103.
107. Murata T., Morita Y., Nakasuji K. // Tetrahedron. – 2005. – **61**. – P. 6056.
108. Cai Y., Zhou Z., Qiu L. et al. // Acta Crystallogr., Sect. E. – 2002. – **58**. – P. o167.
109. Font D., Linden A., Heras M., Villalgordo J.-M. // Tetrahedron. – 2006. – **62**. – P. 1433.
110. Konopleva M.M., Matlawska I., Wojcinska M. et al. // J. Nat. Prod. – 2006. – **69**. – P. 394.
111. Venkataramanan B., James W.L.G., Vittal J.J., Suresh V. // Cryst. Growth Des. – 2004. – **4**. – P. 553.
112. Smith G., Wermuth U.D., Healy P.C., White J.M. // Acta Crystallogr., Sect. C. – 2006. – **62**. – P. o203.
113. Cai Y.-P., Li G.-B., He G.-P. et al. // Acta Crystallogr., Sect. E. – 2004. – **60**. – P. o2062.
114. Huang X.-C., Zhen M.-H., Ng S.W. // Acta Crystallogr., Sect. E. – 2004. – **60**. – P. o939.
115. Fridman N., Kapon M., Kaftory M. // Acta Crystallogr., Sect. C. – 2004. – **60**. – P. o44.
116. Wiebcke M., Felsche J. // Acta Crystallogr., Sect. C. – 2001. – **57**. – P. 306.

117. *Wiebcke M., Felsche J.* // *Acta Crystallogr., Sect. C.* – 2000. – **56.** – P. 901.
118. *Long J.R., Yaghi O.M.* // *Chem. Soc. Rev.* – 2009. – **38.** – P. 1213.
119. *Guillon N., Millage F., Walton R.I.* // *Chem. Commun.* – 2011. – **47.** – P. 713.
120. *Hao X., Parkin S., Brock C.P.* // *Acta Crystallogr., Sect. B.* – 2005. – **61.** – P. 689.
121. *Manakov A.Yu., Voronin V.I., Kurnosov A.V. et al.* // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* – 2004. – **48.** – P. 11.
122. *Kobayashi K., Kimura S., Togawa E., Wada M.* // *Carbohydrate Polymers.* – 2011. – **86.** – P. 975.
123. *Oresic M., Danilovski A., Dumic M., Kosutic-Hulita N.* // *J. Heterocycl. Chem.* – 2001. – **38.** – P. 785.
124. *Комаров В.Ю., Солодовников С.Ф., Курносов А.В.* // *Журн. структур. химии.* – 2005. – **46.** – С. S177.
125. *Банару А.М., Словохотов Ю.Л.* // *Журн. структур. химии.* – 2009. – **50.** – С. 761.
126. *Банару А.М., Словохотов Ю.Л.* // *Вестн. МГУ. Сер. 2. Химия.* – 2010. – **51.** – С. 435.
127. *Banaru A., Slovokhotov Yu.L.* // *CrystEngComm.* – 2010. – **12.** – P. 1054.
128. *Banaru A.* // *CrystEngComm.* – 2011. – **13.** – P. 212.
129. *Галиулин Р.В.* *Кристаллографическая геометрия.* – М.: КомКнига, 2005.
130. *Банару А.М., Банару Г.А.* // *Вестн. МГУ. Сер. 2. Химия.* – 2011. – **52.** – С. 192.
131. *Банару А.М., Банару Г.А.* // *Вестн. МГУ. Сер. 2. Химия.* – 2012. – **53.** – С. 8.