

Кембриджский банк структурных данных как инструмент изучения общих закономерностей строения органических молекулярных кристаллов

Л.Н.Кулешова, М.Ю.Антипин

*Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук
117813 Москва, ул.Вавилова, 28, факс (095) 135–5085*

Проанализированы и обобщены данные по использованию Кембриджского банка структурных данных для изучения и выявления общих закономерностей строения органических молекулярных кристаллов. Показано, что программные средства и возможности этого банка позволяют на большом статистическом материале проверить работоспособность ряда известных концепций органической кристаллохимии — принципа плотной упаковки, относительной распространенности пространственных групп, преимущественного образования centrosymmetric молекулярных кристаллов и т.д. Приведены примеры использования Кембриджского банка структурных данных в инженерии молекулярных кристаллов и систематическом поиске соединений с заданными свойствами. Библиография — 122 ссылки.

Оглавление

I. Введение	3
II. Организация и программное обеспечение Кембриджского банка структурных данных	5
III. Ван-дер-ваальсовы радиусы атомов и невалентные межмолекулярные контакты в органических кристаллах	6
IV. Принцип плотной упаковки в органических кристаллах и распределение центров молекул в кристаллической ячейке	8
V. Относительная распространенность пространственных групп	11
VI. Почему органические соединения предпочитают кристаллизоваться в centrosymmetric группах?	13
VII. Число молекул в независимой части ячейки и псевдосимметрия	17
VIII. Супрамолекулярные синтоны и предсказуемость кристаллической структуры	19
IX. Заключение	20

I. Введение

В настоящее время Кембриджский банк структурных данных (КБСД) является одной из наиболее мощных информационных баз в химии, содержащей исчерпывающую информацию (атомные координаты, молекулярная геометрия, симметрия кристаллов) о кристаллическом и молекулярном строении органических, биоорганических, элементо- и металлоорганических, а также в значительной степени координационных соединений, изученных методом рентгеноструктурного анализа и/или нейтронной дифракции. В данном случае под органическими кристаллами подразумеваются кристаллы, содержащие атомы «органического» углерода (образующие связи C—C или C—H). В КБСД также попадают сведения о кристаллах, которые вряд ли можно назвать в полном

смысле органическими молекулярными (например, сведения о неорганических алкиламмонийных солях и др.).

Таким образом, КБСД содержит информацию о разнообразных органических кристаллах. Поэтому проблема корректного выбора и отбраковки соединений при поиске структурных закономерностей в рядах родственных и близких по строению кристаллов является одной из наиболее важных при работе с КБСД. В настоящее время в КБСД имеется информация о 181000 кристаллических структур; банк ежегодно увеличивается на 7000–8000 новых структур. Естественно, наличие столь большой базы данных побуждает исследователей к поиску с помощью КБСД всевозможных частных закономерностей строения определенных классов соединений, а также общих закономерностей строения органических кристаллов на основе статистического анализа больших выборок. Работы в первом направлении начались фактически с появления начальных версий КБСД. Статистический анализ для изучения общих закономерностей строения органических кристаллов оказался возможным лишь после появления компьютеризированных версий Банка и создания специальных программ статистической обработки больших массивов данных.

Существуют два подхода к установлению общих правил и закономерностей организации кристаллического твердого тела из отдельных структурных элементов (атомов, молекул и их ассоциатов, ионов). Один подход связан с привлечением расчетных методов, в частности для априорного предсказания новых кристаллических структур. В последние годы в этом направлении отмечается большой прогресс.^{1–4} Второй

Л.Н.Кулешова. Кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории рентгеноструктурных исследований ИНЭОС РАН. Телефон: (095)135–9343.

Область научных интересов: строение молекулярных кристаллов, межмолекулярные взаимодействия, инженерия кристаллов.

М.Ю.Антипин. Член-корреспондент РАН, профессор, доктор химических наук, заведующий той же лабораторией.

Телефон: (095)135–9215, e-mail: mishan@xray.ineos.ac.ru

Область научных интересов: кристаллохимия, структурная химия.

Дата поступления 23 апреля 1998 г.

подход базируется на корректном статистическом анализе многочисленных кристаллоструктурных данных, накопленных в информационных банках. Мы остановимся на результатах и перспективах именно второго подхода с использованием современных средств и возможностей КБСД.

Полезная и новая кристаллохимическая информация может быть получена при систематическом и корректном статистическом анализе уже имеющихся многочисленных экспериментальных структурных данных. Эта идея очевидна и появилась она относительно давно. Так, многие химики и кристаллохимики до сих пор используют значения ван-дер-ваальсовых радиусов, найденных еще Полингом⁵ и Бонди⁶ на основании анализа весьма немногочисленных известных в то время кристаллоструктурных и иных данных (в частности, газокинетических). Основопологающие принципы строения органических молекулярных кристаллов (в том числе принцип плотной упаковки), впервые четко сформулированные Китайгородским,⁷ также были выведены на сравнительно небольшом статистическом материале. В 1970-х и начале 1980-х годов подобные систематические исследования казались весьма перспективными. Однако по мере того, как в литературе публиковалось все больше экспериментальных данных о кристаллических структурах, исследования такого рода усложнялись. Основным (и, казалось, непреодолимым) барьером были огромные трудозатраты, связанные с некомпьютерным поиском и обработкой большого объема числовых данных.

Примечательно, что именно кристаллографы (кристаллохимики), с самого начала осознав фундаментальное значение и возможность широкого применения получаемой ими информации, первыми начали систематическое архивирование результатов своих исследований. Так, спустя всего лишь 16 лет после появления рентгеновского метода начали публиковать краткие сообщения о результатах рентгеноструктурных исследований. В нашей стране такие данные для органических кристаллов впервые были обобщены Стручковым и опубликованы в 1955 г. в книге Китайгородского⁷. Позднее появились известные справочники Китайгородского, Зоркого, Бельского.^{9,10} Полный библиографический список такого рода источников опубликован Уотсоном.^{11,12}

Первые компьютерные банки данных были созданы на основе существовавших печатных изданий. Два из них — «Указатель картотеки данных по порошковой дифракции» и многотомный «Справочник кристаллографических данных Национального бюро стандартов» (см. работы^{13,14}) были непосредственно перенесены на ЭВМ. Эти банки содержат исчерпывающую с химической точки зрения информацию, но не включают координаты атомов. В основном они использовались (и используются до сих пор) для идентификации и сравнительных исследований параметров элементарных ячеек и симметрии кристаллов.

Формирование структурных банков, в которых наряду с кристаллографическими данными, деталями химической структуры и библиографическим описанием содержатся также и координаты атомов, началось в середине 1960-х годов. При создании подобных банков приходилось одновременно вводить информацию из текущих публикаций и собирать разбросанный по многим литературным источникам материал по уже исследованным структурам. Поэтому на начальном этапе приоритетное значение имела работа по развитию системы программного обеспечения для сбора, проверки, корректировки и депонирования данных. Затем были созданы программы для поиска, выбора и статистического анализа информации, а также программы для распространения баз данных. Систематические статистические исследования, использующие всю собранную в банках информацию, стали появляться только в последнее десятилетие.

В настоящее время информацию практически о всех типах химических соединений можно найти в четырех структурных банках данных: Кембриджский банк структурных

данных[†] содержит сведения о 181 000 структур, Банк неорганических кристаллических структур[‡] — о 41 500 структурах, Банк металлов и сплавов[§] — о более 11 000 структур, Банк белковых структур[¶] — о более 1500 структурах.

Самым крупным банком является КБСД.¹⁵ С использованием информационной базы этого банка возможны статистические исследования кристаллических и молекулярных структур. Знание точной геометрии молекул необходимо для понимания природы химической связи и химического строения, поэтому первыми результатами таких исследований стали значения среднестатистических («типичных») длин связей и валентных углов в различных классах химических соединений^{16,17} и данные об особенностях строения отдельных фрагментов или целых классов химических соединений.^{18–20}

Систематические исследования взаимного расположения молекул в кристаллах начались с изучения геометрии межмолекулярных контактов. В частности, были получены статистические величины ван-дер-ваальсовых радиусов атомов,^{21,22} установлены геометрические характеристики специфических взаимодействий (водородных связей,^{23–27} контактов $\text{CH}\cdots\text{O(N)}$, $\text{Hal}\cdots\text{Hal}$ и ряда других^{28–33}).

Позже, по мере расширения объема данных и совершенствования программного обеспечения, предназначенного для корректного выбора и статистического анализа результатов, стали появляться исследования, авторы которых при постановке задачи исходили из предположения, что в банке в какой-то форме содержится информация об общих закономерностях строения молекулярных кристаллов. В этом аспекте следует отметить работу³⁴, в которой при анализе распределений положения геометрических центров в молекулярных кристаллах была статистически подтверждена предпочтительность реализации принципа плотной упаковки. Незыблемость этого принципа в последнее время ставилась под сомнение некоторыми исследователями.³⁵ Сомнение обосновывалось тем, что принцип плотной упаковки должен противоречить стремлению молекул образовывать сильные межмолекулярные водородные связи, а также тем, что экспериментальная кристаллическая структура далеко не всегда соответствует рассчитанному глобальному минимуму энергии.

Наиболее изученной с использованием КБСД темой является относительная распространенность пространственных групп. Этой теме посвящены многочисленные статистические исследования,^{36–44} среди которых наиболее полными следует признать работы Бельского⁴², а также Брок и Данитца⁴⁵. Повышенный интерес к этой проблеме вполне понятен, поскольку от симметрии расположения молекул зависят многие физические свойства кристаллов. Априорная оценка возможной симметрии данного кристалла становится важной практической задачей, например, при создании материалов с нелинейно-оптическими свойствами на основе органических молекул-хромофоров.^{46,47}

В исследованиях, проводимых с использованием КБСД, авторы часто не ограничиваются простой констатацией фактов (например, о подавляющем преобладании рацемических кристаллов⁴⁸), а пытаются выяснить причины, побуждающие вещества предпочтительнее упаковываться в centrosymmetrichных (ахиральных) пространственных группах. Так, были предприняты попытки оценить влияние молекулярных диполей на организацию кристаллической упаковки,⁴⁹ проведен сравнительный анализ плотности и стабильности веществ, кристаллизующихся как в рацемических, так и в хиральных пространственных группах.⁵⁰ Для пар полиморфных модификаций, существующих при комнатной температуре, были рассмотрены корреляции плотностей,

[†] Cambridge Structural Database, University of Cambridge, UK.

[‡] Inorganic Crystal Structure Database, University of Bonn, FRG.

[§] Metals Data File, National Research Council of Canada, Ottawa, Canada.

[¶] Protein Data Bank, Brookhaven National Laboratories, USA.

вычисленной энергии упаковки и ряда термодинамических свойств кристаллов.³

В последние годы в работах, связанных с анализом распространенности пространственных групп, все большее внимание уделяется числу формульных единиц в независимой части элементарной ячейки (Z').⁴⁵ Впервые важность учета этой величины была отмечена Бельским и Зорким.^{51, 52} При изучении кристаллов с $Z' > 1$ появляется много вопросов. Например, одинакова или различна конформация независимых молекул в ячейке? Связаны ли независимые молекулы какими-либо симметрическими преобразованиями? Что такое псевдосимметрия? Какие соотношения связывают элементы псевдосимметрии и истинную симметрию реального кристалла? Обладают ли кристаллы с $Z' > 1$ какими-либо характерными свойствами? На последний вопрос попытался ответить Абрахамс.⁵³ Он предположил, что при наличии псевдосимметрии в кристаллах ряда неорганических соединений при повышении температуры возможны фазовые переходы второго рода. Эта гипотеза легла в основу методики поиска новых потенциальных ферроэлектриков,⁵⁴ которая успешно используется для предсказания неорганических соединений с высокотемпературными фазовыми переходами.⁵⁵

Интересно, что в кристаллах, молекулы которых способны образовывать стабильные ассоциаты за счет водородных связей, чаще других реализуются ячейки с $Z' > 1$.⁵⁶ Вероятность реализации ячейки с $Z' > 1$ и обнаружения псевдосимметрии весьма велика у соединений, проявляющих при плавлении жидкокристаллические свойства.^{57–59}

Для выявления общих закономерностей организации кристаллических структур плодотворными могут оказаться исследования характерных типов надмолекулярных фрагментов (супрамолекулярных синтонов), образующихся в кристаллах за счет наиболее сильных невалентных межмолекулярных взаимодействий для молекул сходного вида, или имеющих схожие химические функциональные группы.^{60–62} Эти исследования являются частью инженерии молекулярных кристаллов — новой, бурно развивающейся отрасли знания, возникшей «на стыке» материаловедения и кристаллохимии, и связанной с разработкой методов конструирования органических кристаллических материалов с прогнозируемыми свойствами. Симметрия кристаллической структуры, отражая расположение молекул в кристалле, определяет многие физические свойства твердого тела: электрические, магнитные, линейные и нелинейные оптические, электронную и ионную проводимость и др. Поэтому основная задача инженерии кристаллов на данном этапе заключается в выявлении факторов, влияющих на формирование кристаллической структуры с определенной молекулярной архитектурой, обуславливающей проявление желаемого физического свойства.

На важную роль банков данных, в частности КБСД, при разработке новых материалов указывается в обзоре Аакероя.⁶³ Отмечается, что развитие программного обеспечения КБСД (новые алгоритмы, статистический, кластерный анализы), а также включение в банк (по возможности) и ряда термодинамических и/или иных физико-химических характеристик веществ помогут целенаправленному поиску и созданию новых соединений с заданными свойствами.

Таким образом, использование КБСД представляется весьма перспективным для поиска основных закономерностей строения органических молекулярных кристаллов. Вместе с тем следует иметь в виду, что даже очень большие выборки статистического материала без должной отбраковки и обработки данных не могут автоматически гарантировать получение статистически достоверных характеристик и свойств. Поэтому при рассмотрении примеров использования КБСД авторы особое внимание уделили анализу того, каким образом в оригинальных цитированных исследованиях создавалась репрезентативная, статистически досто-

верная выборка. Современные версии КБСД позволяют составлять и отбраковывать отдельные данные по ряду критериев и признаков, каждый из которых был предметом специального обсуждения в литературе.

Настоящий обзор представляет собой первую попытку рассмотрения КБСД как инструмента изучения общих закономерностей строения органических молекулярных кристаллов.

II. Организация и программное обеспечение Кембриджского банка структурных данных

Как отмечалось выше, в КБСД хранятся результаты полных трехмерных рентгеноструктурных и нейтронографических исследований органических, биоорганических, металлоорганических и координационных соединений. Банк составляется путем реферирования оригинальных работ, публикующихся в 1025 научных журналах и других источниках (данные на 1998 г.). В настоящее время подавляющее большинство кристаллохимиков и кристаллографов, а также многие химики постоянно используют упомянутые выше базы данных в своей повседневной работе. Например, около 40 научных организаций России и стран СНГ пользуются версией КБСД 1998 г. О применении Банка написано более 150 статей. В одной из последних работ — обзоре Аллена⁶⁴ «Кристаллографические банки данных: выборка и анализ точной структурной информации из Кембриджского банка структурных данных» — подробно изложены и проанализированы принципы отбора информации и систематического численного анализа в кристаллографических банках данных. Поэтому мы лишь кратко изложим основные сведения об организации и программном обеспечении КБСД.

При работе с Банком данных используется специальное математическое обеспечение — пакет программ, предназначенных для поиска, извлечения необходимой информации, анализа геометрических параметров молекул и кристаллических структур, а также их изображения средствами машинной графики. Поиск необходимой информации в банке осуществляется с помощью программы QUEST, в которой формулируется запрос. Запрос может быть сформулирован в форме трех основных пакетов — 1D, 2D, 3D.

Запрос QUEST1D позволяет получить информацию о библиографической ссылке и названии соединения, молекулярной формуле или последовательности аминокислот, параметрах ячейки, R -факторе, а также необходимые комментарии (наличие неупорядоченности, ошибки и т.д.).

Запрос QUEST2D позволяет получить информацию о свойствах атомов и связей, формальном химическом типе связи, а также таблицу связностей атомов, структурную формулу.

Запрос QUEST3D позволяет получить описание кристаллической структуры, т.е. пространственную группу и операции симметрии, трехмерные атомные координаты, кристаллографическую связность, устанавливаемую ковалентными радиусами, информацию о соответствии «кристаллографических» атомов «химическим» из таблиц связности 2D-диаграмм.

Формирование запросов производится с помощью системы специальных меню (BILD, SEARCH и QUEST), при этом предусматривается возможность отбраковки информации с помощью набора задаваемых признаков BITSCREEN.

В результате работы программы QUEST3D из отобранной в соответствии с запросом информации формируется файл данных FDAT, который служит входным файлом для программ GSTAT(VISTA) и(или) PLUTO. Программа GSTAT первоначально разрабатывалась⁶⁵ для расчета внутри- и межмолекулярной геометрии и геометрии молекулярных фрагментов. В настоящее время GSTAT представляет собой целый программный комплекс, позволяющий анализировать геометрические характеристики при помощи стати-

стических и численных методов.⁶⁶ Основное назначение программы VISTA (графическое приложение к GSTAT) — проведение численного, статистического и графического анализа геометрической информации, извлекаемой из КБСД.

Программу PLUTO используют не только кристаллографы, но и химики. Она предназначена для построения на основе трехмерных координатных данных разнообразных графических иллюстраций, включая визуализацию как молекулярной структуры, так и кристаллической упаковки.

Для анализа геометрических характеристик в КБСД применяют наиболее точно определенные данные. В самом простом случае отбрасывают объекты с ошибками и неупорядоченные структуры. В КБСД имеется два основных параметра, характеризующих точность кристаллической структуры. Это *R*-фактор, показывающий суммарное расхождение дифракционных данных и определенной по ним структуры, а также *AS*-признак, характеризующий среднее стандартное отклонение длин связей в структуре. Эти параметры могут быть использованы как в QUEST (для предварительной отбраковки при поиске), так и в GSTAT (при статистических усреднениях).

Расчет средних молекулярных геометрических параметров и их статистический анализ рассматривались во многих работах (см., например,^{67–69}). Как правило, проводят расчет либо простого среднего, либо взвешенного среднего. Взвешенное среднее больше подходит для случаев, когда эффекты окружения малы (например, для жестких параметров, таких как длины связей). Если эффекты окружения велики (торсионные и валентные углы), то предпочтительным является определение простого невзвешенного среднего. Простое среднее желательно использовать также в случаях, когда проводится статистическая проверка гипотез. Отсутствие в КБСД стандартных отклонений параметров для большинства структур не позволяет рассчитывать среднее взвешенное, не обращаясь к оригинальной литературе. Однако, как показали Тейлор и Кеннард,⁶⁹ простое среднее может оказаться приемлемым даже для жестких параметров при условии, что разброс экспериментальных значений ограничен критерием *AS*. Авторы считают, что при значениях *AS*, равных 1.2, оценка, например, длин связей в органических структурах будет вполне корректной. В программе GSTAT при расчете стандартных статистических характеристик используется простое среднее.

Нельзя не отметить, что КБСД содержит не всю кристаллоструктурную информацию, которую получают в дифракционных исследованиях монокристаллов. В частности, возможности Банка не позволяют анализировать параметры атомных анизотропных смещений («тепловых эллипсоидов», как их называли раньше). Эти параметры содержат уникальную информацию о динамике кристаллической структуры и характеристиках атомных движений и/или разупорядоченности в кристаллах. К сожалению, в КБСД такие данные отсутствуют. Впервые на это досадное обстоятельство обратили внимание Трублад и Даниц.⁷⁰ Они показали, как сведения о динамике кристаллической структуры могут использоваться для оценки энергетических характеристик (например, барьеров) медленных внутримолекулярных движений в кристаллах, важных для изучения свойств органических кристаллов.

III. Ван-дер-ваальсовы радиусы атомов и невалентные межмолекулярные контакты в органических кристаллах

Атомы элемента в достаточно грубом приближении могут быть представлены жесткой сферой с радиусом, являющимся геометрической характеристикой данного элемента.⁷ Эффективные значения этих характеристик называют ван-дер-ваальсовыми радиусами (ВР) элементов. Разумеется, такие представления весьма упрощены, поскольку атомы в моле-

кулах (тем более в молекулах кристаллов) не могут быть жесткими, а их эффективные размеры зависят и от ближайшего окружения, и от гибридного состояния атома. Уже в первых работах^{71,72}, проводившихся с привлечением КБСД, было показано, что некоторые связанные атомы не сферичны, а уплощены.⁷³ Тем не менее простая «жесткая» сферическая модель оказалась весьма живучей и чрезвычайно полезной.

Причиной использования ВР часто является необходимость сравнения ожидаемых невалентных межмолекулярных атом-атомных контактов в кристалле, определяемых как сумма соответствующих ВР, с расстояниями, наблюдаемыми в кристаллических структурах. Кроме того, в ранних работах⁷ ВР использовались для подбора параметров силового поля при расчетах энергии межмолекулярного взаимодействия в кристаллах. В настоящее время для подбора таких параметров все чаще используют КБСД^{1–4} и параметры парных взаимодействий $X \cdots Y$ подбирают на основе распределения длин соответствующих контактов в большом числе структур.

Известно несколько систем ВР: Полинга,⁵ Китайгородского,⁷ Бонди,⁶ Зефирова и Зоркого,⁷⁴ Найбурга и Файермана,⁷⁵ Бацанова.⁷⁶ Система (таблица) ВР Бонди⁶ используется чаще остальных, несмотря на ее неоднократную критику в более поздних работах^{71,74,77}. В нашей стране также распространена система радиусов Зефирова и Зоркого.⁷⁴

Роланд и Тэйлор,²² занимающиеся систематическим анализом невалентных контактов в кристаллах органических молекул,^{23–26,78} в одной из своих последних работ решили проверить совместимость общепризнанных систем ВР неметаллов H, C, N, O, F, P, S, Cl, Br, I с наблюдаемыми невалентными межатомными расстояниями в кристаллах, исследованных за последние 30 лет. Исследование проводилось с использованием версии КБСД 1995 г., содержащей 126 353 кристаллические структуры. Рассматривались только точные (*R*-фактор < 5%) и упорядоченные структуры, не содержащие других элементов, кроме указанных. Чтобы исключить влияние электростатических взаимодействий на межатомные расстояния, в выборку не включались структуры, содержащие заряженные группировки. В результате были отобраны 28403 структуры, отвечающие перечисленным выше требованиям. Для изучаемой пары атомов А и В учитывались все межмолекулярные расстояния, попадающие в интервал $(R_A + R_B) \pm 1.5 \text{ \AA}$, где R_A и R_B — ВР по Бонди. Значительная ширина интервала служила гарантией того, что подобная выборка не приведет к получению заранее запрограммированных результатов.

Гистограммы распределения невалентных расстояний для различных пар атомов были построены²² с шагом 0.1 Å. Получились гистограммы различного вида: одни показали монотонную зависимость числа пар атомов (*n*) от расстояния ($H \cdots H$); другие имели хорошо выраженный пик ($Cl \cdots Cl$); в некоторых случаях ($H \cdots F$) максимум присутствовал, но был плохо выражен, или его не было совсем, а на гистограмме имелось только плечо ($C \cdots N$) (рис. 1).

Гистограммы первого типа не анализировались, поскольку они не давали никаких численных характеристик распределения.[†] Чтобы охарактеризовать гистограммы остальных типов, авторы работы²² предложили параметр *d*, определяющий расстояние, при котором гистограмма дости-

[†] Подобный вид гистограмм обусловлен тем, что в рассмотрение берутся все межмолекулярные расстояния (в частности, типа $H \cdots H$), в том числе и не отвечающие реальным ван-дер-ваальсовым («опорным»)⁷ контактам в кристаллах. Однако именно на основании последних определяются кристаллические ВР атомов. Это означает, что подход авторов работы²² имеет ограниченную применимость и не может быть использован для оценки значений типичных ван-дер-ваальсовых контактов $H \cdots H$.

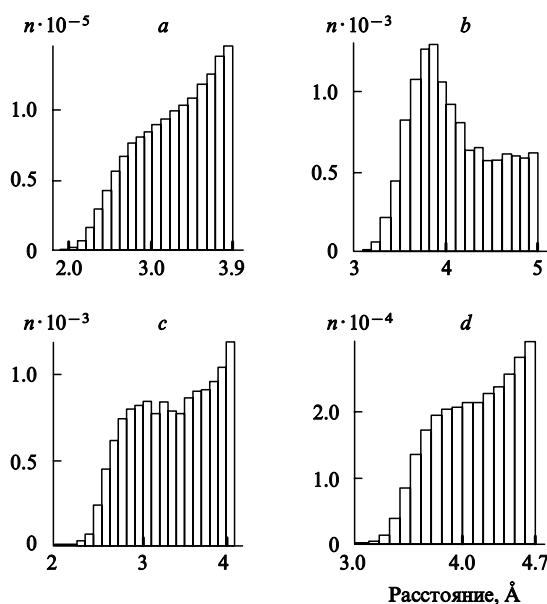


Рис. 1. Гистограммы распределения невалентных межмолекулярных расстояний для некоторых пар атомов:²² H...H (a), Cl...Cl (b), H...F (c), C...N (d).

гает половины высоты своего пика или плеча (рис. 2). Основным аргументом в пользу выбора этого параметра в качестве численной характеристики распределения была его стабильность. Оказалось, что другие возможные (и наиболее часто используемые) характеристики — кратчайшие контакты[‡] или положение максимума распределения — сильно зависят от выбора шага и границ распределения. Поэтому значение d может быть оценено гораздо надежнее, чем положение максимума гистограммы или кратчайшие контакты.

Распределения невалентных расстояний O...O, N...O, N...N имеют выраженный максимум на коротких расстояниях, соответствующих типичным длинам водородных связей (рис. 3). Так как в исследовании²² рассматривались только ван-дер-ваальсовы расстояния, то все контакты NH- и OH-групп также были исключены; это ограничение привело к удалению максимумов, отвечающих H-связям, из всех трех распределений.

Как и следовало ожидать, значения d (табл. 1) для (O,N)H...N(O) оказались заметно меньше, чем для расстояний (C)H...O(N) (рис. 4); а для (O,N)H...Cl(Br), напротив, значения d оказались больше, чем для (C)H...Cl(Br). Это можно объяснить тем, что OH- и NH-группы практически

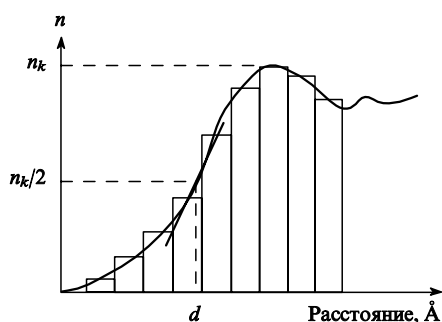


Рис. 2. Схема определения параметра d .²² n_k — высота максимума гистограммы.

[‡] Отметим здесь же, что выражение «межатомный контакт», разумеется, имеет смысл лишь для части гистограммы, где значения расстояний близки к сумме ВР.

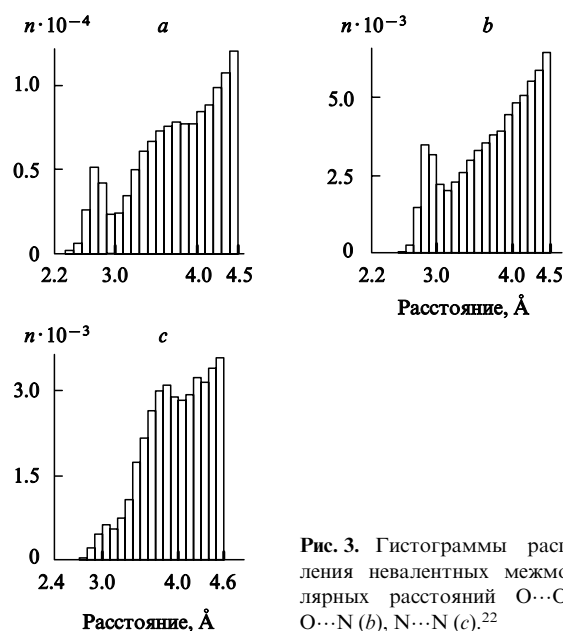


Рис. 3. Гистограммы распределения невалентных межмолекулярных расстояний O...O (a), O...N (b), N...N (c).²²

всегда участвуют в сильных водородных связях с атомами кислорода или азота, а связи с атомами галогенов оказываются как бы «вторичными», и по этой причине существенно ослабленными. Если данное предположение верно, концепция ВР для атомов кислорода и азота (по крайней мере для OH- и NH-групп) в органических кристаллических структурах с водородными связями становится бессмысленной. Учитывая сказанное выше, при оценке величин d для распределений типа H...O, H...N, H...S Роланд и Тейлор²² рассматривали только атомы водорода при углероде.

Используя значения d для всевозможных пар атом-атомных контактов (см. табл. 1) авторы рассчитали значения (r_i), характеризующие ВР атома i -го типа, путем минимизации функции

$$f = \sum_i \sum_{j < i} w_{ij} [d_{ij} - (r_i + r_j)]^2,$$

где d_{ij} — значение d для пары атомов i, j ; w_{ij} — весовой множитель ($w_{ij} = 1$ для шага 0.1 Å и $w_{ij} = 0.25$ для шага 0.2 Å); суммирование проводилось по всем типам атомов.

Напомним, что выбор d для характеристики распределения межатомных расстояний был сделан Роландом и Тейлором²² исходя из численного постоянства этой величины независимо от выбора шага и границ распределения, а не из-за ожидания, что d окажется равным сумме ВР данной пары атомов. Авторы лишь предполагали, что полученные ими значения r_i будут коррелировать с величинами ВР (R_w): $r_i = cR_{wi}$, где c — коэффициент корреляции. Оказалось, что коэффициент c близок к единице.

Таблица 1. Наблюдаемые значения d (Å).²²

Атом	H	C	N	O	F	S	Cl	Br	I
H		3.02	2.59		2.54	2.91	2.88	2.99	3.14
C	3.02	3.59	3.31	3.24		3.61			
N	2.59	3.31	3.43	3.28	3.13	3.42	3.41		
O		3.24	3.28		3.00	3.45	3.33	3.48	
F	2.54		3.13	3.00	2.90				
S	2.91	3.61	3.42	3.45		3.60	3.55		
Cl	2.88		3.41	3.33		3.55	3.50		
Br	2.99			3.48				3.70	
I	3.14								4.05

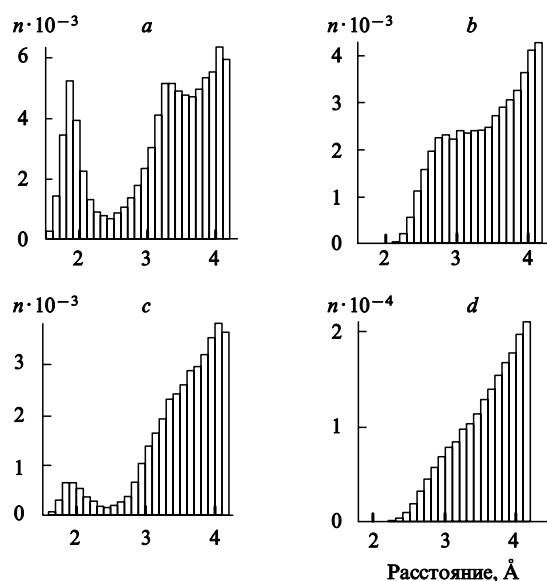


Рис. 4. Гистограммы распределения невалентных расстояний (O,N)H...O (a), (C)H...O (b), (O,N)H...N (c), (C)H...N (d).²²

Определенные таким образом значения r_i , а также ВР, найденные другими исследователями, представлены в табл. 2. Видно, что величины r_i ближе всех к системе радиусов Бонди. Авторы работы²² полагают, что это, скорее всего, случайность. Указывая на хорошее в целом согласие значений радиусов, полученных ими на основе большой выборки межатомных расстояний в кристаллах с ВР, найденными Бонди, они отмечают и некоторые исключения. В частности, ВР атомов водорода в системе Бонди больше на 0.1 Å. В расчете с учетом распределения контактов Н...Н, взятых только из данных нейтронографического эксперимента, получился радиус, равный 1.19 Å. Эта величина близка к значению, найденному Бонди. Добавление в рассмотрение контактов Н...О и Н...N приводит к уменьшению значения определяемого радиуса. Значения ВР в системе Бонди определялись, главным образом, по контактам Н...Н в алмадантане. Известно, что ковалентно связанные атомы водорода имеют частично положительный заряд в большинстве органических соединений, поэтому можно ожидать, что расстояния Н...Н будут несколько удлинены вследствие электростатического отталкивания. Наоборот, расстояния Н...О могут быть несколько укорочены из-за электростатического притяжения. Поэтому Роланд и Тейлор²² считают, что радиусы, определенные ими по всем типам контактов Н...Х на основании большого статистического материала, должны быть

Таблица 2. Ван-дер-ваальсовы радиусы некоторых атомов (Å).

Атом	I	II	III	IV	V	VI	VII
H	1.2	1.17	1.16	—	1.2	1.2	1.10
C	—	1.72	1.71	—	1.7	1.7	1.77
N	1.5	1.57	1.50	1.60	1.6	1.55	1.64
O	1.40	1.36	1.29	1.54	1.5	1.52	1.58
F	1.35	—	—	1.38	1.4	1.47	1.46
S	1.85	2.02	1.84	2.03	1.85	1.80	1.81
Cl	1.80	1.78	1.90	1.78	1.8	1.75	1.76
Br	1.95	—	—	1.84	1.9	1.85	1.87
I	2.12	—	—	2.13	2.1	1.98	2.03

Примечание. Значения R_w определены: I — Полингом,⁵ II — Китайгородским,⁷ III — Зефировым и Зорким,⁷⁴ IV — Нейбургом и Фаерманом,⁷⁵ V — Бацановым,⁷⁶ VI — Бонди,⁶ VII — значения r_i , рассчитанные Роландом и Тейлором.²²

точнее значений, полученных Бонди. Другая заметная разница в значениях ВР обнаружена для атомов азота. Увеличенное по сравнению с радиусами Бонди значение r_N обусловлено неожиданно большим значением d для распределения расстояний N...N. Авторы работы²² считают, что при интерпретации контактов N...N в кристаллах надежнее пользоваться именно их значением ВР для атома азота.

Следует отметить, что дисперсия значений ВР атомов, полученных разными авторами, за небольшим исключением невелика и составляет ~ 0.1 Å. Именно с такой точностью (или даже меньшей) обычно и определяются ВР.⁷⁶ Поэтому представленные в данном разделе результаты следует рассматривать не как попытку очередного «уточнения» ВР атомов, а как демонстрацию нового статистического подхода к оценке данных величин. Одним из возможных направлений дальнейшего развития работ в этой области с привлечением КБСД, на наш взгляд, мог бы стать анализ типичных межмолекулярных расстояний в кристаллах при разных температурах. Известно, что при охлаждении молекулярных кристаллов больше других сокращаются именно межмолекулярные расстояния (до 0.2 Å), поэтому систематический анализ таких изменений в кристаллах при понижении температуры (обычно от комнатной до -100°C и ниже) может представлять отдельный интерес.

IV. Принцип плотной упаковки в органических кристаллах и распределение центров молекул в кристаллической ячейке

Главный принцип построения органических кристаллов — принцип плотной упаковки — был сформулирован Китайгородским в 1955 г.⁷ В последние годы многие исследователи, работающие в области расчетного моделирования кристаллической упаковки, отмечают, что в расчетах, использующих молекулярную геометрию соединений, обычно обнаруживаются несколько «плотнупакованных» структур с энергиями упаковки, отличающимися от глобального минимума не более чем на 5 кДж·моль⁻¹. При этом наблюдаемая кристаллическая структура не всегда соответствует рассчитанным значениям энергии в глобальном минимуме.^{1–4}

Некоторые авторы полагают, что принцип плотной упаковки противоречит стремлению молекул образовывать устойчивые ассоциаты в кристалле за счет водородных связей или других специфических межмолекулярных взаимодействий, по крайней мере для полифункциональных или объемных и разветвленных молекул.³⁵ В целом задача априорного расчета кристаллической структуры конкретного соединения еще далека от однозначного решения, однако именно в последние годы здесь наметился значительный прогресс. Гавеззотти в одном из последних обзоров⁴ заметил, что в настоящее время на вопрос «предсказуема ли структура кристалла?» можно ответить — «да, иногда». Этот вопрос подробно обсуждался также в статье⁶³.

Главная цель априорных расчетов кристаллической структуры — поиск оптимальной упаковки молекул и/или их ассоциатов. Принцип плотной упаковки может служить основой таких расчетов. Поэтому актуальной задачей является проверка его применимости с использованием огромного статистического материала КБСД.

Мазервелл³⁴ предпринял попытку найти закономерности расположения молекул в кристаллических веществах, рассчитывая обнаружить какие-либо предпочтительные расположения молекул и в дальнейшем использовать найденные правила в расчетном моделировании кристаллической структуры.

В указанном исследовании первоначально были выявлены наиболее распространенные пространственные группы. В версии КБСД 1996 г. (160 000 структур) семь пространственных групп охватывали 82% всех органических структур: $P\bar{1}$ (19%), $P2_1$ (6%), $P2_1/c$ (35%), $C2/c$ (7%), $P2_12_12_1$ (9%), $Pbca$

(4%), $Pnma$ (2%). Из банка с помощью поисковой программы QUEST выбирались только те кристаллы, относящиеся к перечисленным группам, в которых имелась одна молекула в асимметрической части ячейки ($Z' = 1$), исключались также неупорядоченные и полимерные структуры. Для группы $Pnma$, где все молекулы имеют собственную плоскость зеркального отражения, совпадающую с кристаллографической плоскостью m , было положено $Z' = 1/2$.

Для характеристики положения молекулы было решено использовать координаты ее геометрического центра, которые вычисляли как среднее арифметическое всех атомных координат (включая координаты атомов водорода, если они имелись). Координаты центра молекулы преобразовывали таким образом, чтобы он попадал в первую четверть элементарной ячейки. Вычисления производили с применением модифицированной стандартной программы PLUTO CSD, а затем полученные данные вводились в программу статистического описания VISTA.

Карты распределения рассчитанных таким образом центров молекул были представлены в виде трехмерных карт, которые наглядно иллюстрируют кластерный характер распределения. Карты представлены в виде плоских проекций на координатные плоскости и гистограмм распределения в направлении координатных осей.

1. Группа $P\bar{1}$

Для группы $P\bar{1}$ было отобрано 967 структур, удовлетворяющих перечисленным выше требованиям. Результаты расчетов геометрических центров молекул представлены на рис. 5. На нормализованном (т.е. с координатами, приведенными в первую четверть элементарной ячейки) распределении (рис. 5, *b*) точки, соответствующие концентрации центров молекул, образуют четкий крест с координатами его середины $x = 0.25$, $y = 0.25$, $z = 0.25$. Как и ожидалось, в этой

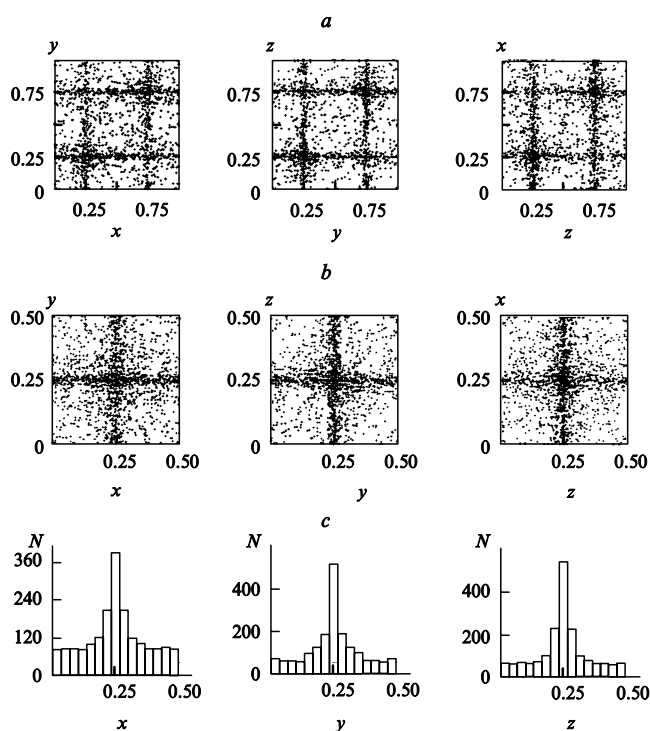


Рис. 5. Распределение геометрических центров молекул в группе $P\bar{1}$.³⁴ *a* — точечные диаграммы для полной ячейки; *b* — точечные диаграммы, нормализованные к первой четверти полной ячейки; *c* — гистограммы распределения положений геометрических центров молекул вдоль координатных осей ячейки. Здесь и далее N — число точек.

пространственной группе во всех трех проекциях получается одинаковая картина: области повышенной плотности распределения имеют координаты $(x, y) = (0.25, 0.25)$ и области низкой плотности — $(x, y) = (x, z) = (y, z) = (0, 0)$, $(0, 0.5)$, $(0.5, 0)$, $(0.5, 0.5)$. Области низкой плотности совпадают с положениями элементов симметрии в данной пространственной группе, т.е. с положениями центров симметрии.

По предположению Мазервелла,³⁴ подобная картина распределения положений центров молекул является графической иллюстрацией принципа плотной упаковки. Естественно, что молекулы не занимают положения центров инверсии, поскольку для рассмотрения были отобраны асимметричные молекулы, не имеющие собственных центров симметрии. Причины, побуждающие молекулы «избегать» областей, близких к центрам инверсии, становятся понятны, если рассмотреть положение данной молекулы между двумя центрами симметрии, находящимися на расстоянии d друг от друга. Очевидно, что лучшим местом расположения «сферической» молекулы будет половина этого расстояния. Однако формы реальных молекул далеки от сферических, кроме того, они имеют функциональные группировки, которые могут участвовать в специфических направленных взаимодействиях (например, водородных связях). Тем не менее, судя по результатам, существует некоторая общая тенденция, согласно которой молекулы предпочитают располагаться посередине между центрами симметрии на четверти расстояния по каждой из координатных осей.

2. Группа $P2_1$

Для группы $P2_1$ было отобрано 1000 структур. Чтобы упростить рассмотрение, в качестве информативной проекции была выбрана проекция вдоль оси моноклинности. Установлено, что центры молекулы группируются главным образом посередине между винтовыми осями $(x, z) = (0.25, 0.25)$ (рис. 6). В областях $(x, z) = (0, 0)$, $(1.0, 0.5)$, $(0.5, 0)$, $(0.5, 0.5)$, т.е. в положениях винтовых осей, наблюдаются области минимальной плотности распределения. Это подтверждает уже упомянутую тенденцию расположения молекул — на половине расстояния между элементами симметрии (в данном случае винтовыми осями).

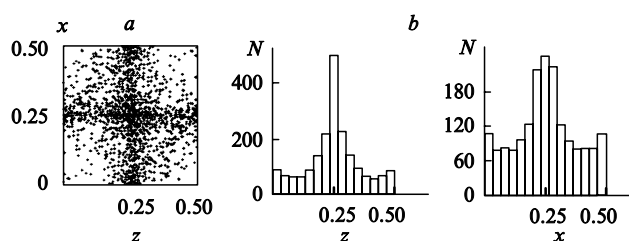


Рис. 6. Точечная диаграмма (*a*) и гистограммы распределения центров молекул в группе $P2_1$ (*b*).³⁴

3. Группа $P2_1/c$

В группе $P2_1/c$ после исключения структур с $Z' > 1$ осталось 994 структуры. Гистограмма распределения (рис. 7) имеет один узкий максимум на оси x . Максимумы распределения по оси y (0.125, 0.375, 0.5) и оси z (0.125, 0.25, 0.375) выражены гораздо слабее. Характерной чертой картины распределения в этой группе является наличие широкой полосы точек в плоскости $x = 0.25$, что соответствует положениям молекул вдоль плоскости скользящего отражения. Области низкой плотности точек на плоскости (x, z) располагаются в положениях соответствующих положениям центров симметрии: $(0, 0)$, $(0, 0.5)$, $(0.5, 0)$, $(0.5, 0.5)$.

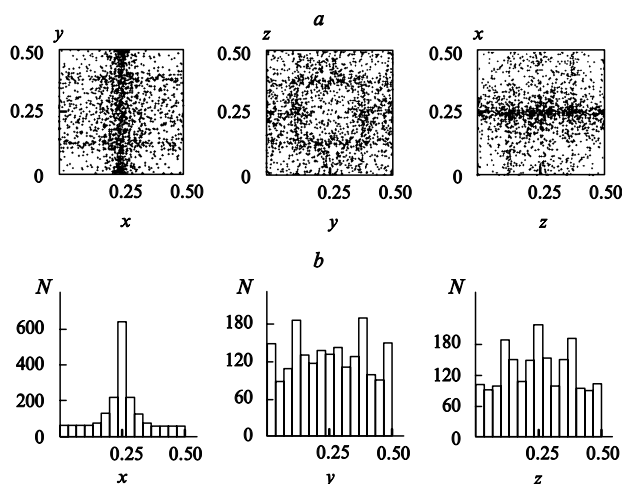


Рис. 7. Точечные диаграммы (a) и гистограммы распределения центров молекул в группе $P2_1/c$ (b).³⁴

4. Группа $C2/c$

Для группы $C2/c$ было отобрано 984 структуры. Гистограммы распределения имеют выраженные узкие максимумы на расстояниях $x = 0.125, 0.375$ (рис. 8). Картина распределения в направлении оси y менее определенная, но на гистограмме есть узкий максимум при $y = 0.25$. Гистограмма распределения вдоль направления z имеет выраженные пики в положениях 0.125, 0.375, как и гистограмма вдоль направления x . Картины плотностей распределения представляют собой узкие полосы в плоскости xz ($x = 0.125$ и 0.375). Можно отметить видимое увеличение плотности в направлении скользящей плоскости c и большое разрежение в областях $(x, z) = (0, 0.25)$ и $(0.5, 0.25)$, которые соответствуют положениям поворотных осей второго порядка. Это вполне ожидаемый результат, так как очевидно, что молекулы, связанные поворотными осями, не могут плотно упаковываться.

Как и в других пространственных группах, области низкой плотности обнаруживаются и в положениях центров инверсии.

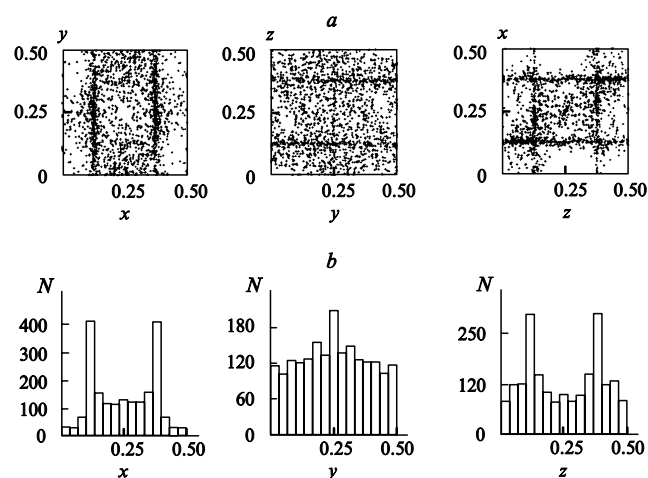


Рис. 8. Точечные диаграммы (a) и гистограммы распределения центров молекул в группе $C2/c$ (b).³⁴

5. Группа $P2_12_12_1$

Для группы $P2_12_12_1$ было отобрано 999 структур. Гистограммы и плотности распределения центров молекул в кристаллической ячейке оказались наиболее однородными. Единственной особенностью можно назвать область разреженной плотности вдоль винтовой оси, параллельной оси z .

6. Группа $Pbca$

Распределение центров молекул для группы $Pbca$ (999 структур) имеет выраженные максимумы на каждой оси в положениях 0.125 и 0.375. Точки распределяются в виде четких полос во всех трех плоскостях с координатами (0.125, 0.375) по каждой оси кристаллической ячейки. Области низкой плотности соответствуют положениям центров симметрии и винтовых осей. Все три направления эквивалентны, как и в группах $P\bar{1}$ и $P2_12_12_1$.

7. Группа $Pnma$

Распределения центров молекул для группы $Pnma$ строили на основании данных по структурам 731 соединения. Поскольку в этой группе все молекулы располагаются на плоскостях зеркального отражения, информативной является лишь одна проекция (x, z). Здесь имеются скопления точек в областях вблизи (0.25, 0) и (0.25, 0.5), однако эти кластеры размыты. Лучше определены области пониженной плотности (0, 0), (0.5, 0), (0.5, 0.5), соответствующие центрам инверсии.

Подчеркнем еще раз, что все использованные структуры были выбраны независимо от типа атомов, входящих в соединения. Результаты распределения центров молекул получены без учета водородных связей, электростатических взаимодействий и того обстоятельства, что ~45% всех рассматриваемых структур относились к сложным металлоорганическим молекулам, формы которых весьма далеки от сферических. Чтобы исключить возможные возражения, для группы $P2_1/c$ отдельно были рассмотрены картины распределения центров молекул только для углеводородов (126 структур), при этом никаких значительных расхождений в распределении положений центров замечено не было.

Для более детального анализа окружения молекул в кристаллах программа PLUTO была модернизирована таким образом, чтобы можно было изображать молекулярную координационную сферу исходной молекулы в соответствии с подходом Китайгородского⁷ и Гавеззотти.⁷⁹ Координационная сфера определялась на основе расчетов энергии межмолекулярного взаимодействия. В расчет включались только те молекулы, энергия взаимодействия которых с исходной была не ниже $-4.18 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$. При этом типичные координационные числа молекул в КБСД оказались равными 12–14, что подтвердило предположение Китайгородского.⁷ Потенциальную энергию вычисляли суммированием энергий парных атом-атомных взаимодействий с использованием эмпирического потенциала Гавеззотти;⁷⁹ значения электростатической составляющей не учитывали. Анализ многих сотен координационных сфер, определенных таким образом, показал, что в окружении молекулы почти всегда можно найти плотнейший слой из шести соседних молекул. Разумеется, реальная ситуация не так очевидна. Можно привести много примеров, когда молекулы образуют прочно связанные димеры или цепи. Тем не менее и в этих случаях молекулы проявляют тенденцию к образованию координационного окружения, максимально приближенного к плотнейшей упаковке сфер.

Таким образом, на гистограммах распределения центров молекул в рассмотренных пространственных группах выделялись пики, соответствующие предпочтительным местам

положения центров молекул в ячейке. Эти положения соответствуют половине расстояния между центрами инверсий или винтовых осей в ячейке. Расчеты энергии межмолекулярного взаимодействия с соседними молекулами по координационной сфере подтвердили энергетическую обоснованность таких положений. Аппроксимация молекулы сферой оказалась полезной для визуализации преимущественного образования плотных слоев молекул и тенденции к образованию ими плотнейшей упаковки сфер.

V. Относительная распространенность пространственных групп

Одной из наиболее очевидных областей применения КБСД в изучении общих закономерностей строения кристаллов является анализ распространенности пространственных групп среди известных кристаллических структур. Такой анализ представляет интерес не только с теоретической точки зрения, но также и с практической, поскольку проявление многими кристаллами ряда важных свойств определяется именно симметрией кристалла. Видимо, поэтому на настоящий момент вопрос выбора молекулой пространственной группы является наиболее изученным.

Китайгородским⁷ впервые было показано, что из 230 теоретически возможных пространственных групп лишь некоторые встречаются достаточно часто в молекулярных кристаллах; для прочих известны немногочисленные примеры, а некоторые пространственные группы являются «запрещенными». Среди распространенных пространственных групп безусловными «лидерами» являются центросимметричные. Причины такой избирательности Китайгородский объяснил различной энергетической выгодностью симметрических расположений молекул в кристаллах. В целом, был сделан вывод, что органические молекулы предпочитают кристаллизоваться в тех пространственных группах (ПГ), которые могут обеспечить плотную упаковку сфер или трехосных эллипсоидов (которыми чаще всего аппроксимируются молекулы органических веществ). К наиболее удобным в этом смысле были отнесены группы $P2_1/c$ и $P\bar{1}$.

В серии публикаций Бельского и Зоркого^{40, 51, 52, 80} на основе достаточно большого объема данных^{9, 10} были установлены наиболее часто реализуемые ПГ. Таких групп оказалось всего девять: $P2_1/c$, $P\bar{1}$, $P1$, $P2_1$, $P2_12_12_1$, $Pbca$, $C2/c$, $Pna2_1$, $Pnma$. Они охватывали 79.2% всех известных к тому времени структур. Полученные результаты показали, что органические молекулы действительно кристаллизуются предпочтительно в центросимметричных ПГ: более 50% всех известных органических структур имели всего две группы симметрии — $P2_1/c$ и $P\bar{1}$. Кроме того, отмечена необходимость учета собственной симметрии молекулы и числа занятых молекулами кристаллографических орбит.

За последние годы было опубликовано более десятка работ, в которых с использованием компьютерных баз данных изучалась распространенность ПГ как для органических (Вилсон,^{36–39} Падмайя с соавт.,⁴¹ Бельский с соавт.,^{42, 81} Майгел с соавт.,^{44, 82} Брок и Данитц⁴⁵), так и для неорганических кристаллов (Маккей,⁴³ Майгел с соавт.,^{44, 82} Баур и Касснер⁸³).

Предпочтительность реализации центросимметричных ПГ отмечена всеми авторами, однако частота реализации таких групп для органических веществ по данным разных работ колеблется от 66 до 75%. Среди неорганических веществ (Банк неорганических кристаллических структур, версия 1992 г.) эта частота в среднем еще выше — 78%. Исключение составляют белки и другие природные полимеры, построенные из чистых энантиомерных молекул; среди них преобладают хиральные ПГ.⁴¹

Отметим, что выбор молекулой ПГ (центросимметричных или нецентросимметричных) необычайно важен с практической точки зрения для разработчиков новых органических

материалов. В частности, вещества, которые потенциально могут обладать нелинейно-оптическими свойствами и способны к генерированию второй гармоники лазерного излучения, кристаллизуются чаще всего именно в центросимметричных ПГ, исключая проявление соответствующих свойств в кристалле. Ниже мы остановимся на работах, авторы которых пытаются найти причину, побуждающую большинство органических молекул кристаллизоваться именно в центросимметричных ПГ.

Причина преобладания центросимметричных ПГ может не отражать их энергетическую предпочтительность, а лишь указывать на свойство органического вещества существовать в виде рацемической смеси правых и левых изомеров. Строго говоря, для корректного определения реальной распространенности ПГ необходимо знать, как получен кристалл: из раствора чистого энантиомера, из смеси энантиомеров или из раствора ахирального вещества. Подавляющее большинство кристаллов выращено из смеси энантиомеров, поэтому неудивительно, что их ПГ относятся к центросимметричным. Если это так, то проблема получения нецентросимметричных материалов может быть сведена к задаче спонтанного (самопроизвольного) разделения энантиомеров или к поиску способов их принудительного разделения. Отмеченный в последнее время рост числа нецентросимметричных групп в КБСД⁵² может означать возрастание количества исследованных природных соединений и продуктов стереоселективного синтеза.⁸

У кристаллических веществ, исследованных к настоящему времени, были обнаружены практически все из 230 возможных пространственных групп, за исключением 7 групп для неорганических веществ и 28 для органических и металлоорганических соединений.⁸³ Этот факт является экспериментальным подтверждением теории Китайгородского. Однако, что касается распространенности ПГ, только некоторые из них встречаются достаточно часто;^{7, 80} остальные обнаруживаются лишь на уровне единичных примеров.

Так, всего 18 наиболее «популярных» (по Бауру и Касснеру⁸³) ПГ охватывают 92.71% всех известных структур органических соединений; Бельский⁴² выделил девять наиболее распространенных групп, которые характерны для 89.8% всех соединений. Девять групп, отмеченных Бельским (табл. 3, 4), входят в упомянутые группы Баура (рис. 9).

Таблица 3. Распределение органических кристаллов по пространственным группам.⁴²

Порядковый номер	ПГ	<i>m</i>	<i>n</i> , %
1	$P2_1/c$	7634	37.97
2	$P2_12_12_1$	3052	15.18
3	$P\bar{1}$	2658	13.22
4	$P2_1$	1684	8.38
5	$C2/c$	1149	5.71
6	$Pbca$	998	4.96
7	$Pna2_1$	414	2.06
8	$Pnma$	257	1.28
9	$Pca2_1$	199	1.00

Примечание. Приняты следующие обозначения: ПГ — пространственная группа; *m* — число структур с данной ПГ; *n* — отношение числа структур с данной ПГ к общему числу исследованных структур.

Для неорганических соединений Баур выделил также 18 наиболее распространенных групп, однако они охватывают только 56.86% всех структур. Гистограмма распределения

§ Этот пример еще раз подтверждает, насколько тщательно нужно анализировать данные, создавая их выборку. Даже очень большое число структурных данных не обязательно гарантирует, что статистическая характеристика или свойство окажутся достоверными.

Таблица 4. Распределение органических кристаллов по сингониям.⁴²

Сингония	<i>m</i>	<i>n</i> , %
Триклинная	2823	14.04
Моноклинная	11061	55.01
Ромбическая	5563	27.67
Тетрагональная	360	1.79
Гексагональная	268	1.33
Кубическая	32	0.16

Примечание. Приняты следующие обозначения: *m* — число структур с сингонией данного типа; *n* — отношение числа структур с данным типом сингонии к общему числу исследованных структур.

пространственных групп неорганических соединений более полагая, чем органических (см. рис. 9), и здесь труднее выделить «лидеров», чем среди органических кристаллов. Доминирующие пространственные группы в органических и неорганических соединениях также оказались весьма различными, несмотря на отмеченное выше всеобщее преобладание centrosymmetricheskikh ПГ. Наиболее существенное различие заключается в кристаллизации неорганических соединений в пространственных группах более высокой симметрии — тригональной, тетрагональной, гексагональной и кубической. Так, в группах, относящихся к классам симметрии $3m$, $4/mmm$, $6/mmm$, $m\bar{3}$, кристаллизуется 31.58% от общего числа неорганических веществ. Среди органических систем таких структур всего 0.63%.

По данным Брок и Данитца,⁴⁵ среди белковых и полимерных структур тетрагональная и тригональная сингонии также более распространены (13% и 16% соответственно), чем в хиральных кристаллах органических соединений (3 и 2% соответственно). Группы $C2$ и $C22_1$ в Банке белковых структур составляют 13 и 5%, а в КБСД (среди хиральных кристаллов) только 4 и 1%. Распространенные ПГ органических соединений относятся в основном (95.38%) к триклинной,

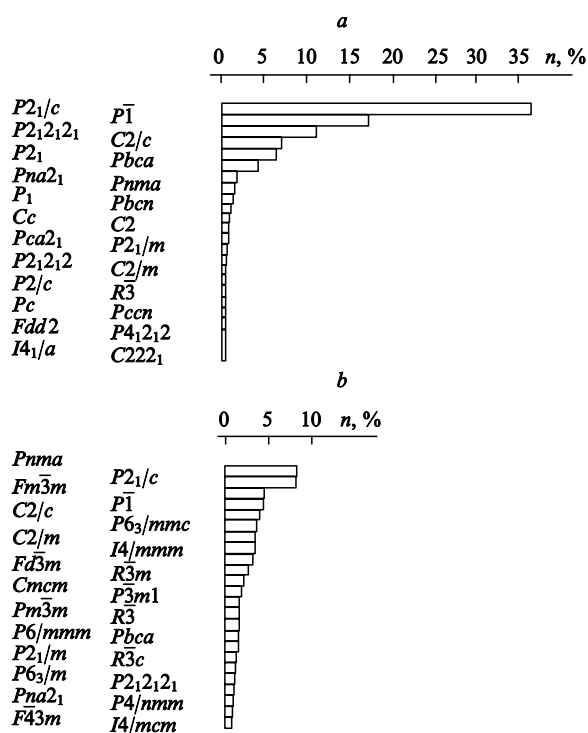


Рис. 9. Наиболее распространенные пространственные группы среди органических (а) и неорганических (б) кристаллов (в процентах к общему числу структур).⁸³

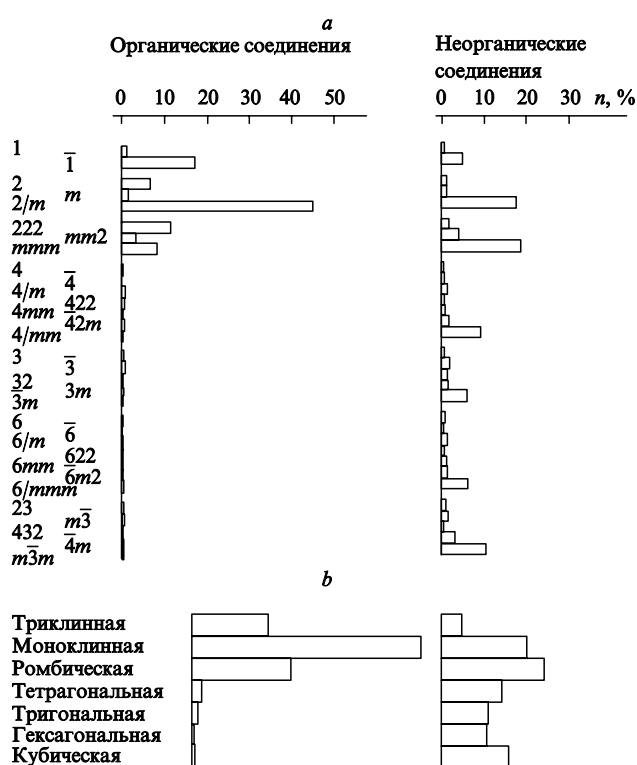


Рис. 10. Распределение распространенности кристаллов органических и неорганических соединений по классам точечной симметрии (а) и сингониям (б).⁸³

моноклинной и ромбической сингониям (рис. 10). Среди неорганических кристаллов эти сингонии встречаются лишь в 48.92% случаев. Таким образом, распределение неорганических кристаллов более разнообразно: среди отмеченных 18 наиболее распространенных ПГ неорганических систем представлены все типы сингоний (см. рис. 10).

Большинство органических молекул кристаллизуется в низкосимметричных пространственных группах, а большинство простых веществ, интерметаллических соединений и неорганических солей — в высокосимметричных. Однако это не означает, что правила упаковки для них различны. Разное строение скорее всего определяется формой исходной структурной единицы, а также наличием или отсутствием сильных дальнедействующих электростатических взаимодействий. Для неорганических веществ структурная единица — это, чаще всего, близкие к сферически симметричным атомы или ионы, октаэдрические или тетраэдрические фрагменты. Именно с этим связано наличие высокосимметричных групп у многочисленных неорганических соединений. Подавляющее большинство органических структур в КБСД построено из низкосимметричных электронейтральных молекул, поэтому преобладание низших ПГ для них неудивительно.

В настоящее время общепризнано, что форма молекулы влияет на симметрию образуемой кристаллической структуры,^{38, 39, 45, 84} и это обстоятельство должно учитываться при оценке распространенности ПГ. Брок и Данитц⁴⁵ вслед за Китайгородским⁷ проиллюстрировала это на примере кристаллов молекул, обладающих собственными элементами симметрии — поворотной осью второго порядка (2) и плоскостью зеркального отражения (*m*). Несмотря на очевидную «невыгодность» этих элементов,⁷ ПГ, включающие плоскость *m*, встречаются достаточно часто, но исключительно благодаря молекулам с собственной симметрией *m*: плоскость *m* в соответствующих ПГ фактически всегда «занята». Исключение из рассмотрения молекул, обладаю-

щих собственной зеркальной симметрией, приводит к изменению картины распределения ПГ (уже упомянутая группа $Pnma$ выпадает из числа часто встречаемых). Поворотная ось 2 в половине структур занята, в половине — свободна, причем в последнем случае (для хиральных молекул) она выполняет ту же функцию, что и центр инверсии для рацемической пары — за счет оси 2 образуются устойчивые димеры. Такие димеры, связанные с осью 2, часто формируют белковые молекулы с вогнутым профилем, что позволяет им осуществлять плотную упаковку. Возможно, поэтому пространственные группы, содержащие оси 2, чаще встречаются в Банке белковых структур, чем в КБСД.⁴¹

Анализируя частоту встречаемости пространственных групп в органических кристаллах в КБСД, Брок и Данитц⁴⁵ установили относительную предпочтительность отдельных элементов симметрии. Так, оказалось, что винтовая ось 2_1 гораздо предпочтительнее, чем простая трансляция и винтовые оси более высоких порядков. Обычно считается,⁷ что ось 2_1 предпочтительнее плоскости скользящего отражения, которая в свою очередь, предпочтительнее трансляции. Однако авторы считают, что в организации кристаллической структуры плоскости скользящего отражения играют такую же роль, как трансляции. Но этот вывод не вполне однозначен, поскольку трансляция — элемент симметрии первого рода, сохраняющий хиральность молекулы, а скользящая плоскость — элемент симметрии второго рода, инвертирующий хиральность. Поэтому может оказаться, что сравнение велось по разным классам веществ, что не вполне корректно.

Еще одной важной характеристикой, необходимой при анализе распространенности пространственных групп, является число формульных единиц (Z') в независимой части ячейки (число занятых орбит). Впервые важность учета Z' была отмечена Бельским и Зорким,^{51,80} разработавшим концепцию структурных классов. В последние годы важность учета этой величины отмечают и другие авторы. Падмайя с сотр.⁴¹ обратил внимание, что структуры с $Z' > 1$ концентрируются в основном в низкосимметричных кристаллических системах, и особенно часто в группе $P1$. Анализ результатов, полученных Брок и Данитцем с использованием версии КБСД 1991 г.,⁴⁵ подтвердил эти результаты, причем оказалось, что в наиболее распространенных хиральных группах структур с $Z' > 1$ в целом больше, чем в соответствующих centrosymmetричных группах:

Группа	$P1$	$P2_1$	$C2$	$P2_12_12_1$	$\bar{P}1$	$P2_1/c$	$C2/c$	$Pbca$
$n_{Z' > 1}, \%$	45.0	14.0	11.2	4.5	11.3	5.7	3.0	3.0

Брок и Данитц предполагают, что многие из ацентричных кристаллов с $Z' > 1$ представляют собой псевдоцентросимметричные структуры. Первые выборочные проверки показали, что 55 структур в группе $P2_1$ из общего числа 256 с $Z' = 2$ можно описать псевдогруппой $P2_1/c$. Чаще всего в указанном типе структур обнаруживаются элементы псевдосимметрии $\bar{1}$, 2, 2_1 , i . Подробнее явление псевдосимметрии и связанные с ним вопросы рассмотрены ниже.

VI. Почему органические соединения предпочитают кристаллизоваться в centrosymmetричных группах?

1. Влияние молекулярных диполей на организацию кристаллической упаковки

Одной из первых работ, посвященных выяснению причин предпочтительности centrosymmetричных упаковок, проведенной с использованием КБСД, можно считать исследование Витсела с соавт.⁴⁹ Авторы попытались проверить распространенный среди специалистов, работающих в области нелинейной оптики молекулярных кристаллов,^{46,47} тезис о

предпочтительной кристаллизации молекул с большим дипольным моментом в centrosymmetричных пространственных группах. Этот тезис основывается на простых умозаключениях о возрастании роли электростатической составляющей в стабилизации кристаллической структуры в случае антипараллельного расположения молекулярных диполей, что и приводит, в конечном счете, к образованию centrosymmetричного кристалла.

Необходимость учета электростатического взаимодействия (в диполь-дипольном приближении) в кристаллах сильнополярных молекул отмечалась еще Китайгородским.⁷ Однако в последних расчетах Гавеззотти и Филиппини,^{85,86} проведенных для малых молекул, содержащих группы $C=O$ и $N\equiv C$, было показано, что диполь-дипольные взаимодействия дают лишь незначительный вклад в общую энергию стабилизации кристалла.

При оценке роли дипольного момента молекулы в формировании симметрии кристалла, авторы статьи⁴⁹ предположили, что если антипараллельная ориентация молекул с большими значениями дипольного момента предпочтительна, то среди наблюдаемых centrosymmetричных кристаллических структур таких молекул должно оказаться гораздо больше, чем среди неcentrosymmetричных.

Для проверки этого предположения из КБСД (версия 1994 г.) были выбраны кристаллические структуры, относящиеся к трем пространственным группам: $\bar{P}1$, $P1$ и $P2_1$. На рис. 11 представлены типичные схемы расположения молекул в этих группах. В группе $P1$ из-за отсутствия других симметрических операций кроме трансляций t , все молекулярные диполи расположены параллельно, поэтому средний дипольный момент кристалла определяется суммой всех молекулярных дипольных моментов. В группе $\bar{P}1$ каждому молекулярному диполу соответствует антипараллельный сосед и суммарный дипольный момент равен нулю. В группе $P2_1$ пары молекул связаны комбинацией вращения и трансляции и значение кристаллического диполя должно зависеть от ориентации молекулярного диполя относительно винтовой оси (угол θ). Поскольку экспериментальные данные о дипольных моментах (μ) молекул скудны, для большого выбранного ряда соединений был проведен их полуэмпирический квантовохимический расчет с параметризацией AM1.⁸⁷

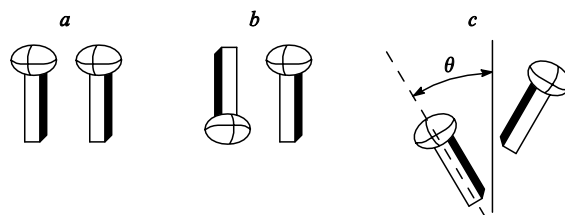


Рис. 11. Взаимное расположение молекулярных дипольных моментов в кристаллах пространственных групп $P1$ (a), $\bar{P}1$ (b), $P2_1$ (c).

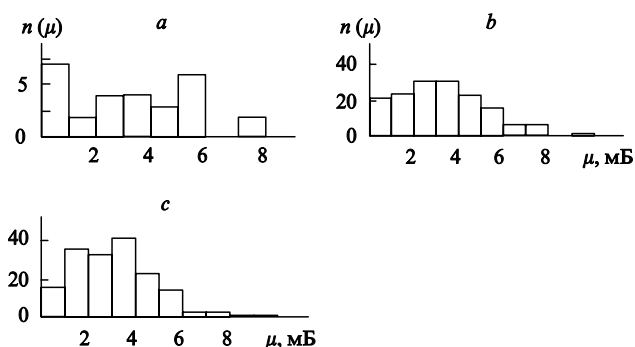
Кристаллические структуры из КБСД выбирались таким образом, чтобы для них в рамках указанного приближения можно было корректно рассчитать значения μ . Поэтому при создании статистической выборки для трех упомянутых пространственных групп исключались: 1) соединения с возможными d -орбитальными взаимодействиями; 2) металлоорганические ионные и полимерные структуры; 3) структуры, содержащие сольватные молекулы; 4) структуры, в которых молекулы занимают несколько систем эквивалентных позиций; 5) структуры, в которых молекулы образуют сильные водородные связи (т.е. соединения, содержащие группы OH или NH). В результате число отобранных примеров составило 28 в группе $P1$, 161 (из 1229) в $\bar{P}1$ и 179 (из 722) в $P2_1$.

Таблица 5. Значения средних дипольных моментов органических молекул.⁴⁹

Пространственная группа	<i>n</i>	μ , мБ	σ	$\bar{\mu}$, мБ
$P1$	28	3.41	0.37	3.36
$P\bar{1}$	161	3.33	0.15	3.22
$P2_1$	179	3.14	0.15	3.04

Примечание. Приняты следующие обозначения: *n* — число изученных структур, σ — погрешность расчета μ ; $\bar{\mu}$ — значение дипольного момента для середины распределения.

Результаты, полученные в работе⁴⁹, отражены в табл. 5 и на гистограммах (рис. 12). Видно, что средние дипольные моменты молекул в центросимметричных и нецентросимметричных ПГ фактически не различаются в пределах довольно малой дисперсии. Не удалось обнаружить и статистически достоверной корреляции между значениями дипольного момента молекулы и его ориентацией относительно полярного направления в группе $P2_1$. Это означает, что дипольный момент молекулы не является определяющим при выборе пространственной группы и не объясняет наблюдаемого преобладания рацемических пространственных групп над хиральными. Однако такие эффекты, как водородная связь, специфические взаимодействия полярных группировок, а также форма молекулы, способны оказывать влияние на кристаллическую упаковку. По-видимому, взаимодействия молекулярных диполей играют важную роль на дальних расстояниях; в кристалле же соседние молекулы находятся на расстояниях, сравнимых с их размерами. Более того, размеры большинства молекул гораздо больше, чем кратчайшие расстояния между ними. Поэтому попытки конструирования молекулярного массива, основанные прежде всего на рассмотрении усредненных молекулярных дипольных моментов, имеют мало шансов на успех.

**Рис. 12.** Гистограммы распределения молекулярных дипольных моментов в пространственных группах $P1$ (а), $P\bar{1}$ (б), $P2_1$ (с).⁴⁹

2. Плотность и стабильность рацемических кристаллов и их хиральных контрпар

Общепринятый постулат, объясняющий предпочтительную распространенность центросимметричных кристаллов, известен как правило Валлаха.⁸⁸ Согласно этому правилу рацемические кристаллы имеют тенденцию упаковываться плотнее, чем их хиральные контрпары.

Вопрос о том, действительно ли молекулы в рацемических кристаллах упакованы более плотно, чем соответствующие им хиральные кристаллы, является предметом дискуссий, начиная с 1895 г.⁸⁸ На самом деле этот вопрос имеет два аспекта:⁸⁹ являются ли рацемические кристаллы в общем случае более стабильными, чем их хиральные контр-

пары и является ли такая стабильность отражением большей плотности рацемических кристаллов?

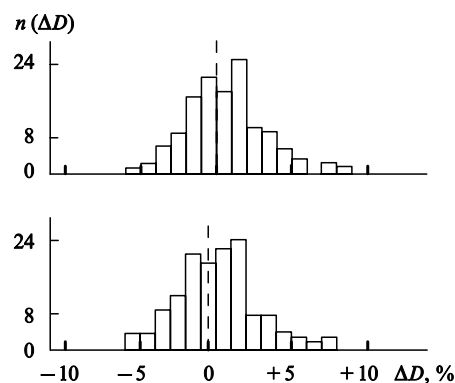
Валлах вывел свое правило, рассмотрев восемь хирально-рацемических пар, одна из которых оказалась исключением. Жагу, Колле и Вилен⁸⁹ рассмотрели 12 соответствующих пар и обнаружили уже 4 исключения. С повышением точности значений рентгеновских плотностей кристаллов (точность определения $\sim 0.15\%$) появилась возможность более корректной проверки обоснованности правила Валлаха. Первым это сделал Мэйсон,⁹⁰ который проанализировал 14 пар соединений и обнаружил 9 исключений из правила Валлаха. Очевидно, что только статистический анализ большой выборки данных может дать достоверный ответ на поставленный выше вопрос.

Брок с соавт.⁵⁰ использовала для этой цели КБСД (версия банка 1989 г.). Авторы создали два файла: один содержал данные только для нецентросимметричных групп ($\sim 25\%$ случаев), второй — только для рацемических групп ($\sim 75\%$ случаев). Данные файлов рассортировывали в зависимости от химического состава соединений и сравнивали. Наборы структур, имеющих одинаковый химический состав, рассматривали как потенциальные объекты исследования. В некоторых случаях вещества, обозначенные одним кодом, оказывались диастереомерами — в этом случае они не рассматривались. Особое внимание уделялось исключению возможной неоднозначности в определении пространственной группы. Группы, различающиеся только наличием или отсутствием центра инверсии, были подвергнуты специальной проверке. Для каждой пары рассчитывали относительные разности плотностей рацемического (D_r) и хирального (D_h) кристаллов

$$\Delta D = \frac{100(D_r - D_h)}{0.5(D_r + D_h)}.$$

Конечный список содержал 129 пар. Этого числа примеров оказалось недостаточно для получения гладкого распределения (вид гистограммы зависит от выбора шага и начальных границ распределения), поэтому авторы представили два варианта распределения величины ΔD , отличающиеся выбором начальных границ (рис. 13). Несмотря на различия, оба распределения имеют бимодальный характер. Среднее значение ΔD для 129 пар составило 0.56% , однако оно слишком мало, чтобы подтвердить правило и слишком велико, чтобы его опровергнуть.

Учитывая бимодальность распределения ΔD , авторы попытались разделить отобранные объекты на две группы. Один из методов такого подразделения — выделение пар, которые являются полиморфными модификациями; дру-

**Рис. 13.** Гистограмма распределения значений ΔD для 129 хирально-рацемических пар исследованных структур (приведены два варианта выбора начального шага).⁵⁰

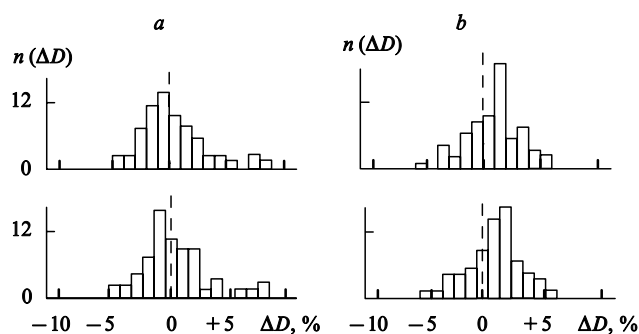


Рис. 14. Гистограммы распределения значений ΔD для 64 пар структур первой группы (быстроконвертируемые энантиомеры, ахиральные соединения) (a) и для 65 пар структур второй группы (разделяемые энантиомеры) (b).⁵⁰

гой — выделение пар, которые таковыми не являются. Это разделение было проведено в соответствии с определением полиморфов Мак Крона:⁹¹ полиморфными модификациями считаются разные твердые тела, которые при плавлении или растворении дают одну и ту же жидкость. Поэтому кристаллические пары первой группы (полиморфные модификации) содержат либо ахиральные молекулы, либо хиральные, способные быстро рацемизироваться в растворе. Кристаллические пары второй группы построены из легко разделяемых (следовательно, трудно конвертируемых) энантиомеров.

Для 64 пар объектов первой группы среднее значение ΔD составило $\sim +0.20\%$ (рис. 14,a). Это значит, что при сравнении полиморфных пар заметной разности плотности упаковки рацемических и хиральных кристаллов не обнаружено.

Среднее значение ΔD для второй группы объектов, состоящей из 65 пар, оказалось равным $+0.92\%$ (рис. 14,b). Рацемические кристаллы второй группы в среднем упакованы на $\sim 1\%$ более плотно, чем их хиральные пары. Таким образом, авторы работы⁵⁰ пришли к выводу, что правило Валлаха, вероятно, действует, но только для разделяемых энантиомеров.

Не исключено, что причиной различия средних значений ΔD для рассмотренных групп кристаллов являются разные исходные условия кристаллизации. Если соединения первой группы всегда кристаллизуются из растворов ахиральных веществ или смеси энантиомеров, то кристаллизация веществ второй группы может происходить из растворов как смеси энантиомеров, так и чистых энантиомеров.

Кристаллизация из растворов соединений первой группы зависит от относительной стабильности возможных твердых фаз и иногда приводит к образованию нескольких кристаллических форм. Очевидно, такие формы должны иметь приблизительно одинаковую стабильность: энтальпии полиморфных модификаций редко отличаются больше чем на $1 \text{ ккал} \cdot \text{моль}^{-1}$. Поэтому у соединений первой группы модификации с меньшей стабильностью, возможно, вообще не могут быть получены.

Для второй группы ситуация совершенно другая. Из рацемических растворов образуются рацемические кристаллы, рацемические конгломераты хиральных кристаллов, или смеси тех и других в зависимости от их относительной стабильности. Кристаллы, полученные из энантиомерно чистых растворов, должны быть хиральными. Таким образом, хиральный кристалл может быть получен, даже если он термодинамически гораздо менее стабилен, чем рацемический. Это означает, что вторая группа соединений статистически более неоднородна. Поэтому пары, в которых рацемические кристаллы энергетически предпочтительнее, могут встречаться чаще, чем в первой группе. Это и находит свое отражение в различных распределениях величины ΔD .

Жагу с соавт.⁸⁹ сравнил термодинамические характеристики процесса плавления для 36 пар хиральных и рацемических кристаллов, относящихся ко второй группе. Средние значения таких величин, как ΔH , ΔS и T , составили соответственно $7.54 \text{ ккал} \cdot \text{моль}^{-1}$, $18.5 \text{ ккал} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{град}^{-1}$ и 405 К для рацемического кристалла и $6.28 \text{ ккал} \cdot \text{моль}^{-1}$, $15.7 \text{ ккал} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{град}^{-1}$ и 395 К для хирального кристалла. На основании этих данных авторы заключили, что с термодинамической точки зрения рацемический кристалл более стабилен, чем хиральный.

Тем не менее распространение этого вывода в качестве общего правила вряд ли корректно, поскольку набор статистических данных (особенно термодинамических) все еще явно недостаточен. Вполне вероятно, что рацемические кристаллы оказываются более стабильными потому, что пары, в которых они менее стабильны, отсутствуют не в природе, а лишь среди исследованных соединений.

Таким образом, к настоящему времени не обнаружено статистически достоверных свидетельств о большей плотности и термодинамической стабильности рацемических кристаллов по сравнению с их хиральными контрпарам.

3. Сравнение термодинамических характеристик полиморфных модификаций органических кристаллов

Явление полиморфизма в органических кристаллических структурах известно давно. Достаточно подробно изучены такие его аспекты, как термодинамическая стабильность, фармацевтические свойства полиморфов, конформационный полиморфизм и т.д.^{4,92–98} К сожалению, до сих пор эти исследования носили в основном описательный характер и каждый случай полиморфизма рассматривался отдельно. По мере накопления в КБСД структурных данных о полиморфных модификациях (ПМ) появилась реальная возможность систематических статистических исследований в данной области. До сих пор существование полиморфных модификаций являлось лишь источником неприятностей для специалистов, работающих в области расчетного моделирования упаковки молекул. Однако очевидно, что благодаря постоянству химического состава в полиморфных парах (тройках и т.д.), такие системы являются потенциальным источником детальной информации о взаимосвязи структура–свойства в органических твердых телах, поскольку разница в физических свойствах здесь может быть объяснена различиями их структурной организации.

Первой попыткой исследования такого рода следует считать работу Гавеззотти и Филиппини,³ сопоставивших термодинамические и структурные характеристики полиморфных модификаций в версии КБСД 1993 г. Отбирались только соединения, построенные из атомов C, H, N, O, Cl, S, исследованные при комнатной температуре и имеющие более одной полиморфной модификации. Всего было обнаружено 163 соединения, удовлетворяющих этим условиям; 147 из них имели по две ПМ, 13 — по три и 3 — по четыре, всего 345 кристаллических структур.

Для отобранных полиморфных модификаций рассчитывали термодинамические характеристики кристаллов, как было предложено в работах^{3,86,99,100}. Параметры для потенциальной функции межмолекулярного взаимодействия типа «6-хр» подбирали так,^{98,100} чтобы можно было воспроизвести значения термодинамических характеристик при комнатной температуре. Обычно согласие между вычисленными и экспериментально определенными величинами термодинамических характеристик в лучшем случае носит лишь качественный характер (из-за неточности как вычисленных, так и экспериментальных величин), однако, полученные авторами закономерности можно считать обоснованными, поскольку возможная неточность одинаково влияет на расчеты для обеих форм. Разности же рассчитанных величин, которыми оперируют авторы, менее подвержены погрешностям расчетов.

Полиморфные пары одного соединения располагали в порядке уменьшения плотности, поэтому разности плотностей ΔD для полиморфных модификаций здесь положительны по определению; разности (%) прочих свойств (P) определяли так

$$\Delta P = \frac{100(P_i - P_j)}{P_j}, \quad j > i.$$

Общее число точек составило 204. Рассчитывали следующие величины: P — плотность кристалла, V — объем молекулы, K — коэффициент плотности упаковки по Китайгородскому, E — энергия упаковки, S — колебательная энтропия решетки, G — свободная энергия кристалла, Z' — число молекул в асимметрической части ячейки.

На рис. 15 представлены гистограммы распределения величин ΔD , ΔE , ΔS и $\Delta Z'$. Оказалось, что разница в плотности кристаллов между полиморфами невелика и редко превышает несколько процентов: 93% значений ΔD меньше 5%, что подтверждает результаты, полученные в работе⁵⁰. Это означает, что молекулы могут упаковываться различными способами, но, по-видимому, не за счет уменьшения компактности упаковки. Случаи $\Delta D > 7\%$ возникают или благодаря неточности определения координат атомов, или вследствие больших конформационных различий в молекулах.

Сходные заключения сделаны и при анализе гистограмм ΔE : энергии упаковок ПМ, как правило, близки между собой. Немногочисленные исключения могут быть отнесены за счет структурной неупорядоченности или неточности в определении положения некоторых ключевых атомов системы. Решеточные энтропии ΔS в полиморфных парах также различаются незначительно (см. рис. 15).

Таким образом, для полиморфной пары значения плотности, энергии упаковки и величины решеточной энтропии очень близки. Результаты оценки числа молекул в независимой части ячейки Z' оказались неожиданными: в 62 структурах (18% от найденных пар) $Z' > 1$ (это заметно больше, чем в среднем по банку (8.3%)), а 46 соединений (28%) из 163 отобранных имеют модификации с разными значениями Z' .

Авторы рассмотрели также и возможные взаимосвязи между рассчитанными величинами (бивариантная статистика). Зависимость ΔD от ΔE (рис. 16,а) показала, что в большинстве случаев более высокая энергия упаковки сопро-

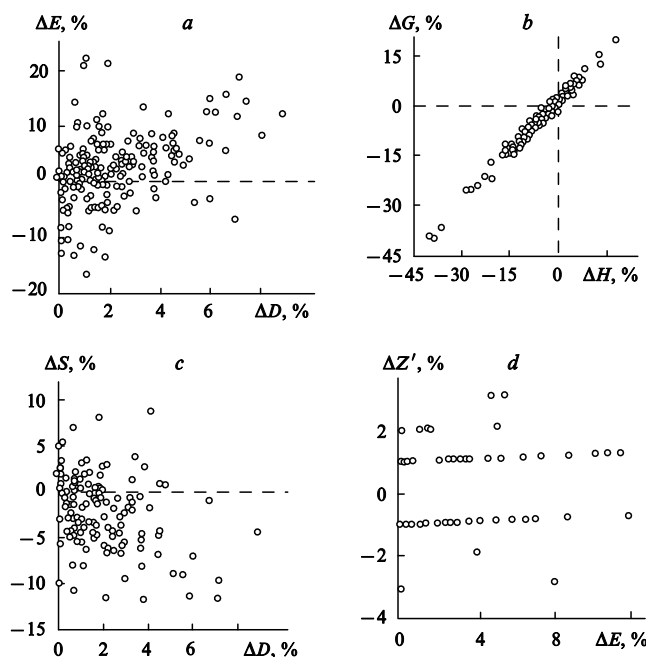


Рис. 16. Взаимосвязь ΔE и плотностей ΔD (а), ΔG и энтальпий ΔH (б), ΔS и ΔD (с), $\Delta Z'$ и ΔE (д).³

вождается большей плотностью. Существование кристаллических структур с высокими значениями энергии и низкой плотностью упаковки можно объяснить наличием в кристалле необычайно сильных и направленных водородных связей. Во всех рассмотренных случаях разность свободных энергий внутри полиморфной пары ΔG (рис. 16,б) имеет тот же знак, что и разность энергий упаковки ΔE . Как и ожидалось, в полиморфных парах более высокая плотность ассоциируется с низкой энтропией (рис. 16,с). Эти результаты показывают, что большая плотность кристалла соответствует более высокой энергии упаковки и низкой колебательной энтропии.

Зависимость $\Delta Z'$ от ΔE представлена на рис. 16,д. Структуры с $Z' > 1$ стабильнее в ~50% случаев. Это означает, что наличие более чем одной молекулы в асимметрической части ячейки не уменьшает стабильности кристалла.

Таким образом, для объяснения относительной стабильности полиморфов, существующих при комнатной температуре, недостаточно знания их термодинамических характеристик, поскольку разность между ними обычно мала. Поэтому для понимания путей формирования кристаллической структуры в различных полиморфных модификациях полезно проанализировать симметрию молекулярных упаковок.

Пространственная группа остается неизменной у 28% рассмотренных полиморфных пар; 82% всех структур относятся к группе $P2_1/c$, остальные 18% распределились между группами $P\bar{1}$, $Pbca$, $C2/c$ и $P2_12_12_1$. Наибольшее число возможных расположений для одной и той же молекулы найдено у органических кристаллов группы $P2_1/c$.

Выше отмечалось, что часто одна из полиморфных форм имеет $Z' > 1$. Детальный анализ таких случаев не проводился, но предварительное рассмотрение данных позволило выявить примеры, в которых молекулы в независимой части ячейки оказывались связаны псевдосимметрическими операциями. Детальное рассмотрение псевдосимметрических соотношений внутри кристалла позволит «визуализировать» возможные, но не реализованные пути формирования кристаллической структуры.

Авторы отметили также, что в 20 полиморфных парах (24%) молекулы выбирают между центросимметричными и нецентросимметричными пространственными группами.

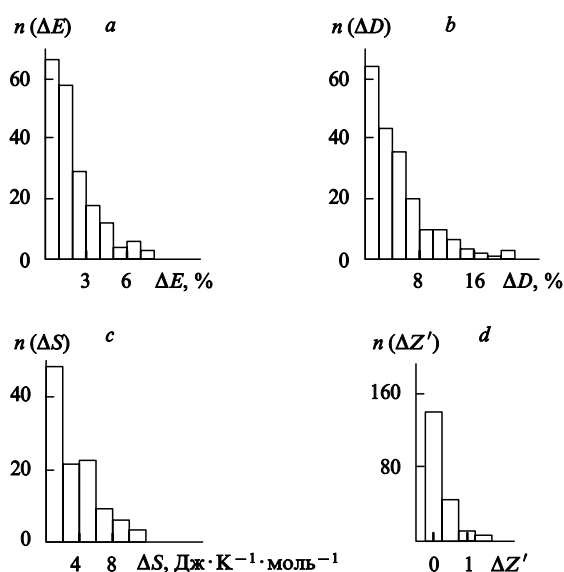


Рис. 15. Гистограммы распределения величин ΔE (а), ΔD (б), ΔS (с), $\Delta Z'$ (д).³

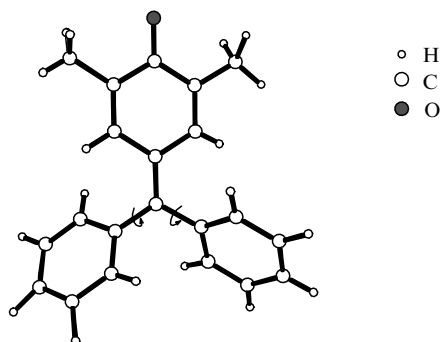


Рис. 17. Строение молекулы 2,6-диметил-4-(дифенилметил)-циклогекса-2,5-диенона (DMFUSC).^{101, 102}

Обнаружено 10 пар $P2_1/c-P2_12_12_1$, 6 пар $P2_1/c-P2_1$, 4 пары $P2_1/c-Pc$ и 4 пары $P2_1/c-Pna2_1$.

Сопоставление термодинамических характеристик полиморфов не позволило авторам работ^{3, 49, 50} сделать определенные выводы о закономерностях организации кристаллической структуры. В то же время анализ структурных закономерностей в полиморфных модификациях, если и не ответил на поставленные вопросы, то, безусловно, позволил наметить пути и стратегию дальнейших исследований в этой области.

Мы предприняли попытку поиска ПМ с хирально-рацемическими партнерами в версии КБСД 1996 г. Всего было найдено 102 таких пары. Установлено следующее распределение хиральных и рацемических модификаций по пространственным группам: 45 пар (44.1%) $P2_1/c-P2_12_12_1$, 17 пар (16.7%) $P2_1/c-P2_1$, 14 пар (13.6%) $P2_1/c-Pna2_1$, 10 пар (9.8%) $P2_1/c-Pc$, 3 пары (2.9%) $P2_1/c-P\bar{1}$, 7 пар (6.9%) $P\bar{1}-P2_12_12_1$, 2 пары (2.0%) $P\bar{1}-P2_1$, 2 пары (2.0%) $P\bar{1}-Pc$, 2 пары (2.0%) $P\bar{1}-Pna2_1$. Причины предпочтительности именно таких хирально-рацемических пар мы надеемся выявить при детальном анализе строения этих полиморфных модификаций.

В качестве характерного примера приведем пару $P2_1/c-P2_12_12_1$. В 2,6-диметил-4-(дифенилметил)циклогекса-2,5-диеноне^{101, 102} (DMFUSC)[†] конформация молекул идентична в обеих полиморфных модификациях. Хиральность в молекуле (рис. 17) обусловлена различным поворотом фенильных колец; в растворе, благодаря вращению колец, присутствуют обе энантиомерные формы. В обоих

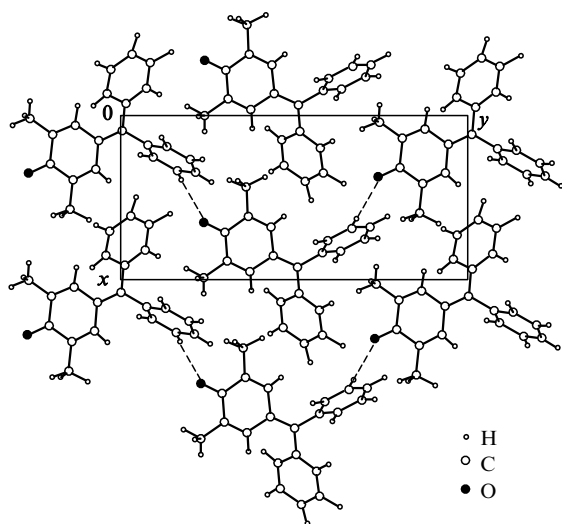


Рис. 18. Строение слоя в ромбической модификации DMFUSC (проекция на плоскость xy). Слой в моноклинной модификации построен аналогично.

кристаллах молекулы одной энантиомерной формы образуют идентичные слои (рис. 18). Соседние слои в β -форме ($P2_12_12_1$) накладываются конгруэнтно, а в α -форме ($P2_1/c$) соседние слои связаны центрами симметрии. Обнаружен фазовый переход из α - в β -форму при 383 К. Таким образом, существование двух полиморфных модификаций в данном случае обусловлено различными способами упаковки слоев, а инверсия энантиомерных форм происходит легко и без больших затрат энергии. Аналогичная картина обнаружена в бис(1-пиперидил)дисульфиде¹⁰³ (DPIPDS),[¶] *o*-хлорбензамиде¹⁰⁴ (CLBZAM),[¶] *m*-нитрофеноле^{105, 106} (MNPOL),[¶] бис(триметилбензиламмоний)тетрахлоркупрате(II)¹⁰⁷ (MBAMCC)[¶]. Эти соединения могут быть отнесены к первой группе, т.е. представляют собой быстро инвертируемые энантиомеры.

VII. Число молекул в независимой части ячейки и псевдосимметрия

Как мы отмечали при анализе распространенности пространственных групп, в современной кристаллохимии все больше внимания уделяется анализу структур с $Z' > 1$. Опубликовано несколько компьютерных программ, предназначенных для выявления псевдосимметрии в подобных кристаллических структурах.^{108, 109} Эти программы создавались для выявления ошибочной симметрии в структурных исследованиях и поэтому рассматривают псевдосимметрию как «отрицательный фактор». Их главное назначение — определить отклонения атомов от некоторого идеального симметрического положения, которое означает, что какая-то симметрическая операция была пропущена при определении симметрии кристалла.

Вначале, когда было известно лишь несколько примеров кристаллов с двумя независимыми молекулами в элементарной ячейке, большие надежды возлагались на сравнение их конформаций и молекулярной геометрии. Это казалось наиболее многообещающим и перспективным подходом для изучения влияния кристаллического окружения на молекулярную структуру.⁷ Однако ожидания не вполне оправдались, поскольку число таких структур долго оставалось весьма незначительным.

С накоплением соответствующей структурной информации все больше внимания стали уделять изучению некристаллографических (псевдосимметрических) операций симметрии, связывающих независимые молекулы в кристалле.^{45, 53, 54} При анализе данных, содержащихся в КБСД версии 1991 г., обнаружено,[‡] что в 27% структур с $Z' > 1$ молекулы связаны приближенными элементами псевдосимметрии $\bar{1}$, 2, 2_1 , t (трансляцией), т.е. теми же элементами, которые чаще всего присутствуют и в пространственных группах кристаллов. Наиболее распространенным элементом, безусловно, является псевдоцентр симметрии.

Следующим шагом стал поиск взаимосвязи между пространственной группой симметрии кристалла и найденным псевдосимметрическим преобразованием. Часто оказывается, что симметрия реального кристалла является подгруппой симметрии некоего «гипотетического» кристалла и получается при «изъятии» соответствующего элемента симметрии (который становится псевдоэлементом) из набора элементов группы гипотетического кристалла. Так, Брок и Данитц⁴⁵ в версии КБСД 1989 г. обнаружили 256 кристаллов группы $P2_1$ с $Z' = 2$; из них в 55 структурах обнаружен псевдоцентр инверсии и псевдогруппа симметрии $P2_1/c$. Было предположено, что подавляющее число структур с $Z' > 1$, относящихся к группе $P1$, представляют собой псевдоцентросимметричные структуры.

[¶] Код вещества в КБДС.

[‡] Р. Дэвис, А. Уиллер — частное сообщение (см.⁴⁵).

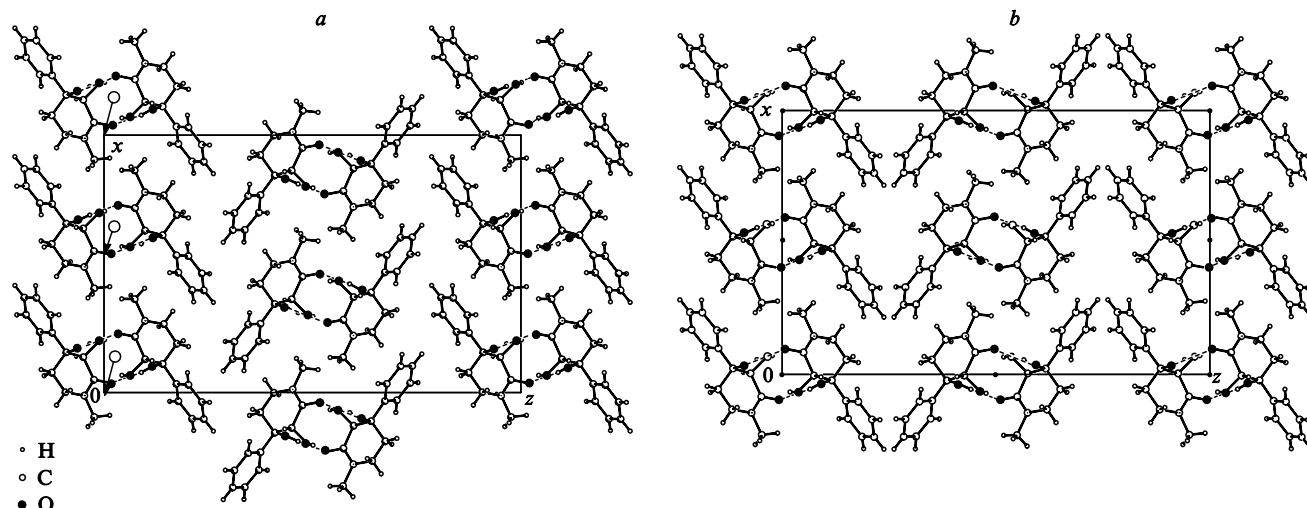


Рис. 19. Проекция кристаллической структуры 3,4-дигидрокси-2-оксо-1-метил-4-фенилпиперидина на плоскость xOz (a) и гипотетическая кристаллическая структура, полученная сдвигом псевдоцентросимметричных цепей в кристалле (b).¹¹¹

С помощью КБСД удалось установить и некоторые другие статистические закономерности. Падмая с соавт.⁴¹ обратил внимание, что структуры с $Z' > 1$ гораздо чаще встречаются в низкосимметричных кристаллических системах и особенно часто — в группе $P1$. Эти результаты были подтверждены в работе⁴⁵: было показано, что в хиральных группах структур с $Z' > 1$ в целом больше, чем в соответствующих centrosymmetричных группах (см. раздел IV). Есть уже и некоторые предварительные выводы, в каких классах химических соединений чаще всего реализуются структуры с $Z' > 1$. В частности, ~40% кристаллов алифатических спиртов из КБСД имеют $Z' > 1$. Кравен¹¹⁰ указывал, что в ~50% кристаллов производных холестерина $Z' > 1$.

Мы провели собственную выборку структур 3- и 4-гидроксипроизводных гидропиперидина в версии КБСД 1996 г. Обнаружено более 320 структур, и в 21% случаев оказалось $Z' > 1$. По-видимому, для всех классов соединений, содержащих гидроксильные группы, существует высокая вероятность образования кристаллов с $Z' > 1$. Известно, что соединения с гидроксильными группами образуют в кристаллах устойчивые ассоциаты за счет водородных связей. Можно предположить, что эти ассоциаты присутствуют уже в исходном маточном растворе, из которого проводится кристаллизация. В таком случае монокристаллы могут образовываться не из отдельных молекул, а из их ассоциатов, упаковка которых может и не приводить к оптимальной симметрии вследствие незначительных сдвигов для достижения более плотной упаковки.

Проиллюстрируем сказанное на примере кристаллической структуры 3,4-дигидрокси-2-оксо-1-метил-4-фенилпиперидина,¹¹¹ кристаллизующегося в пространственной группе $Pca2_1$, $Z' = 2$. Две независимые молекулы объединены в псевдоцентросимметричные димеры за счет водородных связей. Такие димеры соединяются водородными связями в бесконечную цепь, а кристаллическая структура в целом строится наложением таких цепей (рис. 19,a). Эта нецентросимметричная структура может быть преобразована в centrosymmetричную (симметрия $Pbcn$) путем незначительного сдвига цепей друг относительно друга (~1.5 Å). На рис. 19,a видны псевдоцентросимметричные димеры; цепи, образованные в структуре за счет водородных связей, располагаются перпендикулярно плоскости рисунка. Гипотетическая нереализованная кристаллическая структура и расположение молекул представлены на рис. 19,b. Видно, что сдвиг

цепей друг относительно друга в реальном кристалле происходит с достижением более плотной упаковки.

Вероятность обнаружения $Z' > 1$ и, следовательно, наличия псевдосимметрии весьма велика также среди кристаллов мезогенных соединений, являющихся предшественниками жидких кристаллов (к ним также относятся и производные холестерина).¹¹⁰ Известно, что мезогенные соединения проявляют склонность к агрегации в жидком состоянии, и не обязательно за счет образования водородных связей. Например, в кристаллических структурах ряда производных бензоата холестерина, не образующих межмолекулярных связей,⁵⁸ четыре из восьми исследованных структур имеют $Z' > 1$. Расчеты энергии межмолекулярного взаимодействия показали, что в кристаллах реализуется слоисто-стопочный характер упаковки, а наиболее сильно взаимодействуют молекулы, связанные либо винтовыми осями, либо трансляциями в направлении этой оси. Существование такого энергетически выделенного направления весьма важно, так как при переходе в мезофазу в первую очередь ослабляются менее сильные взаимодействия между слоями и стопками. При этом становятся возможными как сдвиг стопок друг относительно друга, так и небольшие взаимные повороты соседних молекул в стопках вокруг осей последних. Повороты приводят к появлению надмолекулярной структуры, закрученной вокруг направления стопок. Эта структурная особенность подчеркивает роль винтовых осей в холестерогенных кристаллах. Результаты, полученные в работе⁵⁸, свидетельствуют о генетической взаимосвязи кристаллических и жидкокристаллических структур и могут стать основой для будущих систематических исследований с использованием данных, направленных на поиск новых соединений, потенциально способных проявлять свойства жидких кристаллов.

Интересно, что часто хотя бы одна из полиморфных форм имеет $Z' > 1$: если в целом по КБСД частота реализации структур с $Z' > 1$ составляет 8.3%, то среди полиморфных модификаций она вдвое выше (16%).³ Таким образом, наличие в кристалле более одной независимой молекулы может указывать на возможность существования нескольких различных кристаллических упаковок.

Наличие псевдосимметрии в данной кристаллической структуре является индикатором возможного существования искаженной структуры более высокой симметрии. Опираясь на этот факт, Абрахамс^{53,54} предположил, если такое искажение достаточно мало, можно ожидать, что кристалл приобретет более симметричную конфигурацию при более высокой температуре после фазового перехода. Напомним,

что для фазовых переходов второго рода симметрия кристаллов меняется скачком в точке перехода. При переходах первого рода может существовать корреляция между структурами исходной и возникшей фаз, но ее может и не быть. Характерная особенность фазового перехода второго рода заключается в том, что группа симметрии низкосимметричной фазы является подгруппой группы симметрии другой фазы, поскольку при смещении атомов теряются лишь некоторые элементы симметрии, а другие остаются; они и образуют подгруппу. Более симметричная фаза соответствует, как правило, высокотемпературной модификации. Эти соображения легли в основу предложенного Абрахамсом метода поиска новых кристаллов с сегнетоэлектрическими свойствами в кристаллографических базах данных. Метод основывается на анализе имеющихся структурных данных. При сегнетоэлектрическом фазовом переходе теряется либо инверсионный центр, либо плоскость зеркального отражения m или поворотная ось 2. Если H — полярная пространственная группа исследуемой структуры, то минимальная супергруппа G параэлектрической фазы может быть записана следующим образом:

$$G = H + \left(\frac{g}{t} \right) H,$$

где оператор $g(\bar{1}, m, 2)$ представляет вращательную часть. Ориентация плоскости m или оси 2 в общем случае ограничена пространственной группой H , но трансляционная часть уравнения (t) может иметь любые значения внутри некоторого предела, обусловленного группой G . Другими словами, для потерянного центра инверсии, зеркальной плоскости или оси возможны любые положения по отношению к оригиналу, выбранному для описания группы H . Абрахамс ограничил исследования только псевдоцентрами и зеркальными псевдоплоскостями. В качестве материалов, с большой степенью вероятности имеющих фазовые переходы сегнетоэлектрик–параэлектрик, рассматривались полярные кристаллические структуры, имеющие отклонения (сдвиг) атомов Δr по отношению к гипотетической неполярной конфигурации меньше чем $1 \text{ \AA}$ и больше $0.1 \text{ \AA}$. Максимальное отклонение атомов Δr вдоль полярной оси от полносимметричной позиции предложено рассматривать как количественный параметр для оценки степени псевдосимметричности структуры. На основе этой величины найдено эмпирическое уравнение для предсказания температуры фазового перехода

$$T_c = C(\Delta r)^2,$$

где $C \approx 2.0 \cdot 10^4 \text{ K} \cdot \text{\AA}^2$. Структуры с $\Delta r < 0.1 \text{ \AA}$ Абрахамс считает сомнительными с точки зрения определения их пространственной группы. С использованием структурных данных Банка неорганических кристаллических структур версии 1987 г. были выделены вещества, удовлетворяющие приведенным выше условиям,⁵⁴ среди которых предсказано более 50 новых сегнетоэлектрических кристаллов.

Игартуа с соавт.⁵⁵, используя подход, разработанный Абрахамсом, предложил методику систематического поиска материалов, имеющих высокотемпературные фазовые переходы любого типа, по банку структурных данных. Авторы полагают, что материалы со структурным фазовым переходом при повышении температуры в обычных условиях обладают псевдосимметрией. Это было продемонстрировано на примере пространственной группы $P2_12_12_1$. В Банке неорганических структур удалось найти 442 структуры, для 407 из них были рассчитаны значения Δr . Оказалось, что во всех 14 соединениях, для которых известно, что они имеют высокотемпературный фазовый переход и псевдосимметричны, $\Delta r < 1.5 \text{ \AA}$. Выявлено дополнительно ~ 20 структур с псевдосимметрией и $\Delta r < 1 \text{ \AA}$ с высокой вероятностью фазового перехода.

Таким образом, очевидно, что систематические исследования псевдосимметрических кристаллов перспективны для установления закономерностей строения и создания материалов с желаемыми физическими свойствами.

Аналогичный поиск органических кристаллов в КБСД не проводился. Однако можно наметить пути такого поиска соединений с желаемыми физическими свойствами на основании наличия каких-либо кристаллоструктурных «индикаторов» (например, величин $Z' > 1$) в изученном ряду соединений. В частности, систематический анализ структур длинноцепочечных молекул с $Z' > 1$, вероятно, сможет выявить кристаллы новых мезогенных соединений. Предпринята успешная попытка поиска новых нелинейно-оптических нецентросимметричных кристаллов в КБСД на основании поиска молекул, геометрическая форма которых близка к форме молекулы дициановиниланизола (известного нелинейно-оптического материала).¹¹² Оказалось, что КБСД уже содержал информацию о кристаллической структуре n -хлор(дициановинил)бензола,¹¹³ обладающего высокой способностью к генерированию второй гармоники лазерного излучения в кристалле.

VIII. Супрамолекулярные синтоны и предсказуемость кристаллической структуры

Определяющая роль межмолекулярных взаимодействий, в частности водородных связей, в строении органических молекулярных кристаллов стала очевидной еще около 40 лет назад.^{114,115} Уже тогда было замечено, что водородные связи способствуют образованию устойчивых молекулярных ассоциатов в кристаллах. Первым систематическим исследованием в этой области следует считать цикл работ Лейзеровича с соавт.,^{116–118} появившийся в 1969–1978 гг. В этих исследованиях предпринята попытка вывода возможных молекулярных ассоциатов, реализующихся в некоторых классах химических соединений: карбоновых кислотах, первичных и вторичных амидах. В работе¹¹⁹ впервые на основе статистических данных по известным кристаллическим структурам определены геометрические характеристики водородных связей в кристаллах и использована теория графов для вывода теоретически возможных фрагментов, образующихся за счет водородных связей в кристаллах. Кроме того, на основании анализа более 2000 структур были определены типичные и аномальные способы образования таких молекулярных ассоциатов.¹²⁰

С созданием КБСД появились работы, в которых геометрические параметры различных типов водородных связей определялись на основе более полной статистики. В работе²³ впервые определены геометрические параметры взаимодействий типа $\text{CH}\cdots\text{O}$, которые относят к слабым водородным связям. Беркович-Йеллин и Лейзерович¹²¹ заметили, что такие слабые $\text{CH}\cdots\text{O}$ -взаимодействия в кристаллах, наряду с традиционными водородными связями, способны приводить к образованию устойчивых молекулярных ассоциатов. Наиболее полный обзор работ, рассматривающих роль водородных связей $\text{CH}\cdots\text{O}$ в организации кристаллической структуры, приведен в исследовании²⁹.

В последующие годы было показано, что большинство функциональных группировок образуют ограниченное число графов ассоциатов, которые повторяются от структуры к структуре. Более того, даже химически различные функциональные группы часто образуют ассоциаты с одинаковыми графами.¹²² При этом каждый тип взаимодействия характеризуется собственной идеальной геометрией контакта. Поэтому, зная функциональные группы молекулы, можно с большой долей вероятности предсказать, какие молекулярные ассоциаты будут присутствовать в кристалле.

Эттер¹²² разработала правила образования водородных связей в кристаллах. Она дополнила принцип Донохью, согласно которому в твердом теле все «кислые» атомы

водорода участвуют в водородных связях, следующими положениями: 1) акцепторы Н-связей используются максимально, если есть доноры Н-связи; 2) в кристаллах, содержащих несколько потенциальных доноров и акцепторов, Н-связи предпочтительнее образуются между лучшим донором и лучшим акцептором. Последнее правило весьма полезно при анализе строения кристаллов полифункциональных молекул, поскольку позволяет устанавливать «иерархию» образования водородных связей. Основываясь на этом правиле в случае существования разветвленной системы Н-связей в кристалле, Бернштейн с соавт.⁶¹ предложил разбивать систему Н-связей на отдельные подфрагменты с учетом межмолекулярных расстояний и симметрических операций пространственной группы. Этот подход позволяет унифицировать выявление молекулярных ассоциатов, образованных Н-связями во всех кристаллах, собранных в КБСД. Работы^{61,122} положили начало исследованиям в области инженерии кристаллов.

В настоящее время исследования в этой области ведутся по двум основным направлениям. Первое — установление правил агрегации молекул в кристаллах на основе изучения многообразия кристаллических структур. Второе — развитие расчетных методов моделирования строения кристаллической структуры, исходя из геометрии молекулы.^{1–3} Эти направления представляют собой «две стороны одной медали» и предназначены решать соответственно «прямую и обратную задачу» инженерии кристаллов.

В исследованиях первого направления в кристаллической структуре сначала определяют природу сил, объединяющих молекулы в данный ассоциат (это могут быть водородные связи или другие более слабые специфические, или даже обычные ван-дер-ваальсовы взаимодействия), а затем пытаются выделить структурные фрагменты, состоящие из наиболее прочно связанных молекул (надмолекулярных или супрамолекулярных синтонов). В работах второго направления исходят из молекулярной геометрии: сначала пытаются рассчитать наиболее выгодное расположение двух молекул (димер), затем — цепей или плоскостей, образованных молекулами, и только потом — трехмерную кристаллическую структуру.¹ Существуют и другие алгоритмы расчетов (см.³¹).

Отметим, что химики, работающие в области расчетного моделирования кристаллической структуры, обращаются к банкам структурных данных (чаще всего к КБСД) при подборе параметров потенциальных функций, а также для «проверки» расчетных методик на большом числе известных кристаллических структур. В работе¹ предложенный авторами для предсказания кристаллической структуры органических молекул алгоритм (FlexCryst) был использован для расчета 131 кристалла с пространственной группой $P1$ и 95 кристаллов с пространственной группой $P\bar{1}$, выбранных из КБСД. Совпадение рассчитанной структуры с реальной для группы $P1$ составило 98%, а для группы $P\bar{1}$ — 85%. Результаты, безусловно, весьма многообещающие. Однако в настоящее время этот алгоритм пока не позволяет проводить расчеты для других пространственных групп. Алгоритм (MOLPAK), предложенный в исследовании², позволяет работать также и с пространственными группами $P2_1$, $P2_1/c$ и $P2_12_1$; в общей сложности с помощью этой программы были рассчитаны 242 кристаллические структуры. Хорошей предсказательной способностью в отношении реализации той или иной пространственной группы обладает программа PROMET, позволившая рассчитать полиморфные модификации сульфатаизола, пробуккола и аспирина.³

IX. Заключение

Попытки использования КБСД как инструмента исследования общих закономерностей строения органических кристаллов показали результативность подобного подхода. Так,

принцип плотной упаковки органических и металлоорганических молекул в кристаллах подтверждается статистическим анализом положений геометрических центров молекул в кристаллической ячейке. Статистические значения ван-дер-ваальсовых радиусов неметаллов получены на основе анализа большой выборки невалентных межатомных расстояний в исследованных структурах. Установлены предпочтительные для органических молекул типы молекулярных упаковок и отмечено подавляющее преобладание центросимметричных пространственных групп. Однако при статистическом анализе не удалось обнаружить ни энергетической предпочтительности центросимметричных упаковок в сравнении с нецентросимметричными, ни выигрыша в плотности, ни ощутимых различий в термодинамических характеристиках.

Возможно, факт преобладания центросимметричных пространственных групп отражает свойство вещества существовать в виде рацемической смеси правых и левых изомеров, а не их энергетической предпочтительностью. Если это так, то для получения кристаллов с нецентросимметричными ПГ достаточно выявить причины спонтанного (самопроизвольного) разделения энантиомеров при кристаллизации или найти способы их принудительного разделения. Может быть также, что структуры нецентросимметричных кристаллов просто структурно менее изучены, и в данном случае выборка материала, несмотря на большой объем КБСД, все еще не является репрезентативной. Статистическими исследованиями подтверждена важнейшая роль ассоциации молекул в кристаллах при формировании кристаллической упаковки. Установлены некоторые структурные особенности строения кристаллов с устойчивыми синтонами (димеры, цепи, слои) в упаковке. Это, прежде всего, большая вероятность существования полиморфных модификаций, структур с $Z' > 1$ и псевдосимметрией, а также случаи самопроизвольного разделения энантиомеров. Такие структуры часто обладают (или могут обладать) полезными физическими свойствами. Разработана методика поиска новых сегнетоэлектриков и других материалов, имеющих фазовые переходы.

Анализ результатов первых систематических статистических исследований строения органических кристаллов с помощью КБСД позволяет наметить программу дальнейших работ в этой области. Так, изучение причин, вызывающих спонтанное разделение энантиомеров при кристаллизации, вероятно, следует начать с установления типов и форм молекул, способных к спонтанному разделению, а также с анализа роли ассоциации молекул в кристалле (возможно, начиная с исходного раствора). С этой точки зрения весьма полезно сравнить кристаллические упаковки веществ, имеющих centro- и нецентросимметричные полиморфные модификации. Достаточно простым может оказаться поиск в КБСД веществ с полиморфными переходами и веществ, потенциально способных проявлять жидкокристаллические и нелинейно-оптические свойства. И это только некоторые из возможных направлений использования КБСД.

Литература

1. D.W.M.Hofmann, T.Lengauer. *Acta Crystallogr., Sect A*, **53**, 225 (1997)
2. J.R.Holden, Z.Du, H.L.Ammon. *J. Comput. Chem.*, **14**, 422 (1993)
3. A.Gavezzotti, G.Filippini. *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 12299 (1995)
4. A.Gavezzotti. *Acc. Chem. Res.*, **27**, 309 (1994)
5. L.Pauling. *The Nature of the Chemical Bond*. Cornell University Press, Ithaca, New York, 1948. P.187
6. A.J.Bondy. *J. Phys. Chem.*, **68**, 441 (1964)
7. А.И.Китайгородский. *Органическая кристаллохимия*. Изд-во АН СССР, Москва, 1955; *Молекулярные кристаллы*. Наука, Москва, 1971

8. P.P.Ewald, C.Hermann. *Strukturberichte 1913–1928*. Akademische Verlagsgesellschaft, Leipzig, 1929
9. А.И.Китайгородский, П.М.Зоркий, В.К.Бельский. *Строение органического вещества. Т. 1*. Наука, Москва, 1980
10. А.И.Китайгородский, П.М.Зоркий, В.К.Бельский. *Строение органического вещества. Т. 2*. Наука, Москва, 1982
11. D.G.Watson. In *CODATA Directory of Data Sources for Science and Technology*. CJLFNF, Paris, 1977. P.15
12. D.G.Watson. In *Crystallographic Data Bases*. (Eds F.H.Allen, G.Bergerhoff, R.Sievers). International Union of Crystallography, Chester, 1987. P.25
13. R.Jenkins, D.K.Smith. In *Crystallographic Data Bases*. (Eds F.H.Allen, G.Bergerhoff, R.Sievers). International Union of Crystallography, Chester, 1987. P.158
14. A.D.Mighell, J.K.Stalick, V.L.Himes. In *Crystallographic Data Bases*. (Eds F.H.Allen, G.Bergerhoff, R.Sievers). International Union of Crystallography, Chester, 1987. P.134
15. F.H.Allen, O.Kennard. *Chem. Design Autom. News*, **8**(1), 31 (1993)
16. F.H.Allen, O.Kennard, D.G.Watson, L.Brammer, A.G.Orpen, R.Taylor. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, S1 (1987)
17. A.G.Orpen, L.Brammer, F.H.Allen, O.Kennard, D.G.Watson, R.Taylor. *J. Chem. Soc., Dalton Trans. 1*, S1 (1989)
18. F.H.Allen. In *Modelling of Structure and Properties of Molecules*. (Ed. Z.B.Maksic). Horwood-Wiley, Chichester, 1987. P.51
19. А.И.Яновский, Ю.Т.Стручков. В кн. *Проблемы кристаллохимии*, Наука, Москва, 1984. С.161
20. Yu.L.Slovokhotov, I.V.Moskaleva, V.I.Shilnikov, E.F.Valeev, Yu.N.Novikov, A.I.Yanovsky, Yu.T.Struchkov. *Mol. Mater.*, **8**, 117 (1996)
21. S.C.Nyburg, C.H.Faerman. *Acta Crystallogr., Sect. B*, **41**, 274 (1985)
22. R.S.Rowland, R.Taylor. *J. Phys. Chem.*, **100**, 7384 (1996)
23. R.Taylor, O.Kennard. *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 5063 (1982)
24. R.Taylor, O.Kennard. *Acta Crystallogr., Sect. B*, **39**, 517 (1983)
25. R.Taylor, O.Kennard. *Acta Crystallogr., Sect. B*, **39**, 133 (1983)
26. R.Taylor, O.Kennard. *Acta Crystallogr., Sect. A*, **41**, 85 (1985)
27. R.Taylor, O.Kennard, W.Versichel. *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 244 (1984)
28. J.A.R.Sarma, G.R.Desiraju. *Acc. Chem. Res.*, **19**, 222 (1986)
29. G.R.Desiraju. *Acc. Chem. Res.*, **29**, 441 (1996)
30. F.H.Allen, O.Kennard, R.Taylor. *Acc. Chem. Res.*, **16**, 146 (1983)
31. G.R.Desiraju. *Crystal Engineering*. Elsevier, Amsterdam, 1989
32. T.Dahl. *Acta Chem. Scand., Ser. B*, **48**, 95 (1994)
33. A.Gavezzotti. *Chem. Phys. Lett.*, **161**, 67 (1989)
34. W.D.S.Motherwell. *Acta Crystallogr., Sect. B*, **53**, 726 (1997)
35. П.М.Зоркий. *Журн. физ. химии*, **68**, 9667 (1994)
36. A.J.C.Wilson. *Acta Crystallogr., Sect. A*, **44**, 715 (1988)
37. A.J.C.Wilson. *Acta Crystallogr., Sect. A*, **46**, 742 (1990)
38. A.J.C.Wilson. *Z. Kristallogr.*, **197b**, 85 (1991)
39. A.J.C.Wilson. *Acta Crystallogr., Sect. A*, **49**, 795 (1993)
40. V.K.Belsky, P.M.Zorky. *Acta Crystallogr., Sect. A*, **33**, 1004 (1977)
41. N.Padmaja, S.Ramakumar, M.A.Viswamitra. *Acta Crystallogr., Sect. A*, **46**, 725 (1990)
42. V.K.Belsky. In *The XVII Congress of the International Union of Crystallography. (Abstracts of Reports)*. Seattle, KY, 1996. NT. 12. P.1
43. A.Mackay. *Acta Crystallogr.*, **22**, 329 (1967)
44. A.D.Mighell, J.R.Rodgers. *Acta Crystallogr., Sect. A*, **36**, 321 (1980)
45. C.P.Brock, J.D.Dunitz. *Chem. Mater.*, **6**, 1118 (1994)
46. J.F.Nicoud, R.J.Twig. In *Non-Linear Optical Properties of Organic Molecules and Crystals. Vol. 1*. (Eds D.S.Chemla, J.Zyss). Academic Press, New York, 1987. P.253
47. G.R.Meredith. *ACS Symp. Ser.*, **233**, 29 (1983)
48. J.Jacques, A.Collet, S.H.Wilen. *Enantiomers, Racemates and Resolutions*. Wiley, New York, 1981. P. 81
49. J.K.Whitsell, R.E.Davis, L.L.Saunders, R.J.Wilson, J.P.Feagins. *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 3267 (1991)
50. C.P.Brock, W.B.Schweizer, J.D.Dunitz. *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 9811 (1991)
51. В.К.Бельский, П.М.Зоркий. *Кристаллография*, **15**, 704 (1970)
52. Н.Ю.Черникова, В.К.Бельский, П.М.Зоркий. *Журн. структ. химии*, **31**, 661 (1991)
53. S.C.Abrahams. *Acta Crystallogr., Sect. B*, **45**, 228 (1989)
54. S.C.Abrahams. *Ferroelectrics*, **104**, 35 (1990)
55. J.M.Igartua, M.I.Aroyo, J.M.Perez-Mato. *Phys. Rev. B, Condens. Matter*, **45**, 12744 (1996)
56. W.Nowacki. *Helv. Chim. Acta*, **34**, 1957 (1951)
57. T.V.Timofeeva, A.P.Polischuk, M.Yu.Antipin, V.I.Kulishov, Yu.T.Struchkov. In *The VIII European Crystallography Meeting. (Abstracts of Reports)*. Liege, 1983. P.1627
58. А. П. Полищук. Дис. канд. хим. наук. ИНЭОС АН СССР, Москва, 1983
59. Б.К.Вайнштейн, В.М.Фридкин, В.Л.Инденбом. *Современная кристаллография. Т. 2*. Наука, Москва, 1979. С.185
60. G.R.Desiraju. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **34**, 2311 (1995)
61. J.Bernstein, R.Davis, L.Shimoni, Ning-Leh Chang. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **34**, 1555 (1995)
62. J.J.Wolff. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **35**, 2115 (1996)
63. С.В.Аакерой. *Acta Crystallogr., Sect. B*, **53**, 569 (1997)
64. Ф.Х.Аллен. В кн. *Молекулярные структуры*. (под ред. А.Доменикано, И.Харгиттай). Мир, Москва, 1997. С.418
65. F.H.Allen, S.Bellard, M.D.Brice, B.A.Cartwright, A.Doubleday, A.Higgs, T.Hummelink, B.G.Hummelink-Peters, O.Kennard, W.D.S.Matherwell, J.R.Rodgers, D.G.Watson. *Acta Crystallogr., Sect. B*, **35**, 2331 (1979)
66. P.Murray-Rust, J.Raftery. *J. Mol. Graphics*, **3**, 50 (1985)
67. R.Taylor, O.Kennard. *Acta Crystallogr., Sect. B*, **39**, 517 (1983)
68. R.Taylor, O.Kennard. *Acta Crystallogr., Sect. A*, **41**, 85 (1985)
69. R.Taylor, O.Kennard. *J. Chem. Inform. Comput. Sci.*, **26**, 28 (1986)
70. K.N.Trueblood, J.Dunitz. *Acta Crystallogr., Sect. B*, **39**, 120 (1983)
71. S.C.Nyburg, W.Wong-Ng. *Proc. R. Soc. London, A Math. Phys. Sci.*, **367**, 29 (1979)
72. F.H.Allen. *Acta Crystallogr., Sect. B*, **42**, 515 (1986)
73. S.L.Price, A.J.Stone, J.Lucas, R.S.Rowland, A.E.Thornley. *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 4910 (1994)
74. Ю.В.Зефирова, П.М.Зоркий. *Журн. структ. химии*, **15**, 118 (1974)
75. S.C.Nyburg, C.H.Faerman. *Acta Crystallogr., Sect. B*, **41**, 274 (1985)
76. С.С.Бацанов. *Журн. неорг. химии*, **36**, 3015 (1991)
77. Ю.В.Зефирова. *Кристаллография*, **42**, 122 (1997)
78. R.O.Gould, A.M.Gray, R.Taylor, M.D.Walkinshaw. *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 5921 (1985)
79. A.Gavezzotti. *Acta Crystallogr., Sect. B*, **46**, 275 (1990)
80. В.К.Бельский. *Журн. структ. химии*, **15**, 726 (1974)
81. V.K.Belsky, O.N.Zorkaya, P.M.Zorky. *Acta Crystallogr., Sect. A*, **51**, 473 (1995)
82. A.D.Mighell, V.L.Himes, J.R.Rodgers. *Acta Crystallogr., Sect. A*, **39**, 737 (1983)
83. W.H.Baur, D.Kassner. *Acta Crystallogr., Sect. B*, **48**, 356 (1992)
84. R.P.Scaringe. In *Electron Crystallography of Organic Molecules. Vol. 328*. (Eds J.R.Fryer, D.L.Dorset). Kluwer Academic Dordrecht, Netherlands, 1991. P.85
85. A.Gavezzotti. *J. Phys. Chem.*, **94**, 4319 (1990)
86. A.Gavezzotti, G.Filippini. *J. Phys. Chem.*, **98**, 4831 (1994)
87. M.J.S.Dewar, E.G.Zoebisch, E.F.Healy, J.P.Stewart. *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 3902 (1985)
88. O.Wallach. *Liebigs Ann. Chem.*, **286**, 90 (1895)
89. J.Jacques, A.Collet, S.H.Wilen. *Enantiomers, Racemates and Resolutions*. Wiley, New York, 1981. P. 4; 23; 94
90. S.F.Maison. *Molecular Optical Activity and the Chiral Discriminations*. Cambridge University Press, Cambridge, 1982. P.171
91. W.C.McCrone. In *Physics and Chemistry of the Organic Solid State. Vol. II*. (Eds D.Fox, M.M.Labes, A.Weissberger). Interscience, New York, 1965. P.725
92. A.Burger. *Pharm. Int.*, **3**, 158 (1982)
93. A.Ellern, J.Bernstein, J.Y.Becker, S.Zamir, L.Shahal. *Chem. Mater.*, **6**, 1378 (1994)
94. J.D.Dunitz, J.Bernstein. *Acc. Chem. Res.*, **28**, 193 (1995)
95. J.Bernstein. *J. Phys. D, Appl. Phys.*, **26**, B66 (1993)
96. K.Sato. *J. Phys. D, Appl. Phys.*, **26**, B77 (1993)
97. L.Borka, J.K.Haleblan. *Acta Pharm. Yugosl.*, **40**, 71 (1990)
98. G.Filippini, A.Gavezzotti. *Chem. Phys. Lett.*, **231**, 86 (1994)
99. A.Gavezzotti, G.Filippini. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1399 (1995)
100. G.Filippini, A.Gavezzotti. *Acta Crystallogr., Sect. B*, **49**, 868 (1993)
101. W.Lewis, I.C.Paul, D.Y.Curtin. *Acta Crystallogr., Sect. B*, **36**, 70 (1980)

102. P.C.Minshall, G.M.Sheldrick. *Acta Crystallogr., Sect. B*, **33**, 160 (1977)
103. R.Kivekas, T.Laitalainen. *Acta Chem. Scand., Ser. B*, **41**, 213 (1987)
104. Y.Kato, Y.Takaki, K.Sakurai. *Acta Crystallogr., Sect. B*, **30**, 2683 (1974)
105. F.Pandarese, L.Ungaretti, A.Coda. *Acta Crystallogr., Sect. B*, **31**, 2671 (1975)
106. F.Hamzaoui, F.Baert, G.Wojcik. *Acta Crystallogr., Sect. B*, **52**, 159 (1996)
107. M.Bonamico, G.Dessy, A.Vaciago. *Theor. Chim. Acta*, **7**, 367 (1967)
108. Y.Le Page. *J. Appl. Crystallogr.*, **20**, 264 (1987)
109. Y.Le Page. *J. Appl. Crystallogr.*, **21**, 983 (1988)
110. B.M.Craven. *Acta Crystallogr., Sect. B*, **35**, 1123 (1979)
111. Л.Н.Кулешова, В.Н.Хрусталеv, Ю.Т.Стручков, А.Т.Солдатенков, И.А.Бекро, Ж.А.Мамырбекова, С.А.Солдатова. *Кристаллография*, **41**, 673 (1996)
112. T.V.Timofeeva, V.N.Nesterov, M.Yu.Antipin, R.D.Clark, M.Sanghadasa, B.Cardelino, C.Moore, D.Frazier. *J. Phys. Chem.*, (1999) (in the press)
113. Y.Delugeard. *Cryst. Struct. Commun.*, **4**, 289 (1975)
114. A.F.Wells. *Structural Inorganic Chemistry*. Clarendon Press, Oxford, 1962. P.294
115. W.C.Hamilton, J.A.Ibers. *Hydrogen Bonding in Solids*. Benjamin, New York, 1968
116. L.Leiserowitz. *Acta Crystallogr., Sect. B*, **32**, 775 (1976)
117. L.Leiserowitz, G.M.J.Schmidt. *J. Chem. Soc., A*, 2372 (1969)
118. L.Leiserowitz, M.Tuval. *Acta Crystallogr., Sect. B*, **34**, 1230 (1978)
119. L.N.Kuleshova, P.M.Zorky. *Acta Crystallogr., Sect. B*, **37**, 1363 (1981)
120. L.N.Kuleshova, P.M.Zorky. *Acta Crystallogr., Sect. B*, **36**, 2113 (1980)
121. Z.Berkovitch-Yellin, L.Leiserowitz. *Acta Crystallogr., Sect. B*, **40**, 159 (1984)
122. M.C.Etter. *Acc. Chem. Res.*, **23**, 120 (1990)

CAMBRIDGE STRUCTURAL DATABASE AS A RESEARCH TOOL IN ESSENTIAL PRINCIPLES OF ORGANIC MOLECULAR CRYSTAL PACKING INVESTIGATIONS

L.N.Kuleshova, M.Yu.Antipin

*A.N.Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds, Russian Academy of Sciences
28, Ul. Vavilova, 117813 Moscow, Russian Federation, Fax +7(095)135-5085*

Data on application of the Cambridge Structural Database to study the general features of the structure of molecular crystals are analysed and reviewed. It was shown that Cambridge Structural Database opportunities allow one to check a workability of main well known concepts of organic crystal chemistry — the close packing principle, space groups distribution, the preference of the centrosymmetrical molecular crystal in comparison with eccentric ones. Examples of the Cambridge Structural Database use for a molecular crystal engineering and a systematical search for crystals with special physical properties are given.

Bibliography — 122 references.

Received 23rd April 1998