

## Влияние перекристаллизации на инфракрасный спектр модифицированного глицина

© И.Л. Пластун<sup>1</sup>, П.А. Жулидин<sup>1</sup>, П.Д. Филин<sup>1</sup>, Р.Ю. Яковлев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Саратовский государственный технический университет имени Ю.А. Гагарина, 410054 Саратов, Россия

<sup>2</sup> ООО „Научный центр РТА“, 121205 Москва, Россия

e-mail: inna\_pls@mail.ru

Поступила в редакцию 28.12.2022 г.

В окончательной редакции 16.02.2023 г.

Принята к публикации 21.02.2023 г.

Дано объяснение изменения физико-химических и спектральных характеристик глицина, возникших вследствие его модификации. Экспериментально измеренные инфракрасные (ИК) спектры глицина были сопоставлены со спектрами, рассчитанными по методам теории функционала плотности. Проанализировано влияние одиночных молекул воды, связанных с глицином после процедуры перекристаллизации. Дана оценка влияния водородного связывания на изменение спектральных характеристик и физико-химических свойств модифицированного глицина.

**Ключевые слова:** глицин, молекулярное моделирование, ИК спектр, теория функционала плотности, водородные связи, криохимическая перекристаллизация, экспериментальные измерения.

DOI: 10.21883/OS.2023.06.55918.118-23

### Введение

Глицин (Gly) представляет собой протеиногенную аминокислоту с самой низкой молекулярной массой, состоящую из двух гидрофильных ( $-\text{NH}^+$ ,  $-\text{COO}^-$ ) и одной гидрофобной ( $-\text{CH}_2$ ) групп и содержащую единственный атом водорода в качестве боковой цепи. Исследования физико-химических свойств глицина начали проводиться достаточно давно и продолжают входить до настоящего времени [1–4]. В частности, было установлено, что нейтральный глицин находится в газообразной фазе, однако в водном растворе и в твердом состоянии в нейтральной среде (pH 7) цвиттер-ионная (ZW) форма глицина показывает стабильность большую, чем нейтральная. Цвиттер-ионная форма, обладающая большим локальным зарядом и большим дипольным моментом, имеет сильные взаимодействия с водой [5]. Процесс трансформации от нейтральной к цвиттер-ионной форме описывается как прямой переход протона между двумя функциональными группами: от карбоксильной ( $-\text{COO}^-$ ) к аминогруппе ( $-\text{NH}^+$ ) [6] (рис. 1).

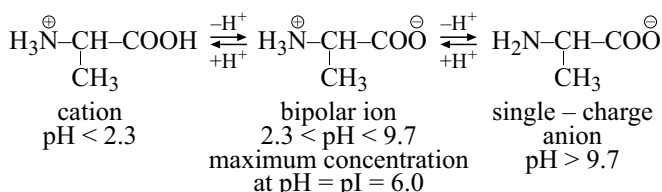
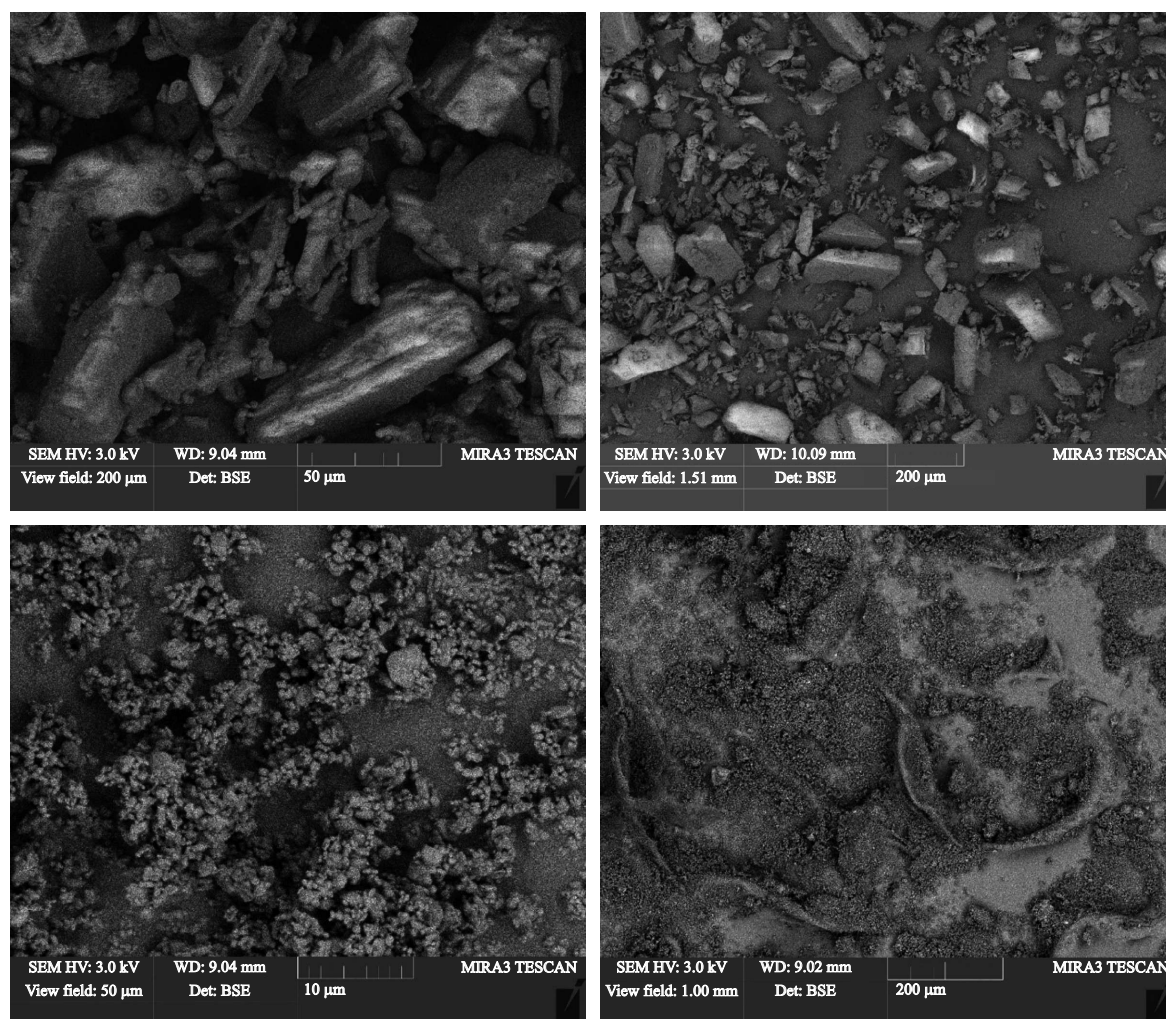


Рис. 1. Ионные формы глицина.

Глицин является одним из компонентов многих животных и растительных белков, из которого в живых клетках синтезируются порфирины, образующие в комплексе с ионами железа неотъемлемую часть гемоглобина. Глицин как препарат используется в неврологической практике для устранения повышенного мышечного тонуса, улучшения обмена веществ и предотвращения гибели клеток мозга после инсульта [7]. Также в исследовании [8] доказано, что глицин при приеме перорально в достаточно больших дозировках (3–9 г) способствует улучшению качества сна и не оказывает серьезных побочных эффектов.

В последние годы, желая достигнуть большего терапевтического эффекта, уделяют большое внимание поиску средств повышения биодоступности и растворимости тяжело растворимых лекарственных препаратов. Проблема растворимости вынудила фармацевтические компании искать различные подходы к повышению растворимости лекарств с использованием химических и физических манипуляций с действующим веществом, а также подбор новых носителей действующих веществ. Химический метод включает в себя молекулярную модификацию лекарственного средства, приводящую к образованию новых химических связей или изменению структуры веществ. Физические методы увеличения растворимости работают по принципу уменьшения размера и увеличения площади контактной поверхности [9].

Компания ООО „Научный центр РТА“, осуществляющая разработку новых полиморфных модификаций лекарственных веществ и их сокристаллов, которые недостижимы в обычных условиях синтеза, недавно



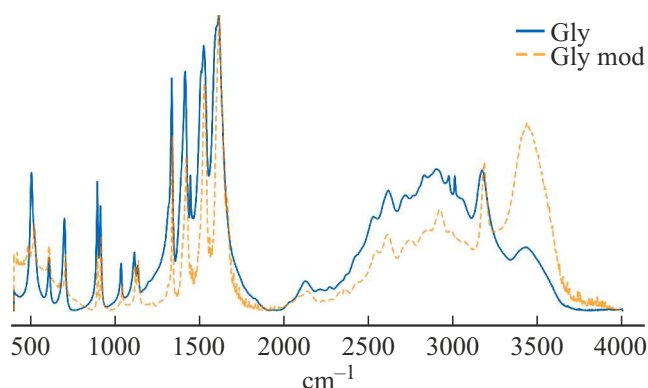
**Рис. 2.** Изображения кристаллов глицина до (вверху) и после (внизу) модификации, полученные методом сканирующей электронной микроскопии.

предложила новую схему модификации глицина. В её основы легла технология криохимической перекристаллизации органических веществ, опирающаяся на теорию относительной стабильности кристаллических модификаций одного и того же соединения — правило ступеней Оствальда [10]. В итоге специалисты компании смогли получить изменения в морфологии глицина. В ходе проведенных экспериментов с добровольцами было выявлено, что при модификации глицина увеличивается терапевтический эффект: седативный эффект наступает быстрее и при меньшей дозировке. Для сравнения стандартная доза для модифицированного глицина 0.25 g вещества, тогда как до модификации необходима доза 1 g. Процесс, предложенный ООО „Научный центр РТА“, не предполагает химического синтеза, а базируется на технологии перекристаллизации уже готовой фармацевтической субстанции с целью придания ей новых полезных свойств, влияющих на эффективность применения.

Целью работы является определение факторов, влияющих на изменение физико-химических свойств и морфологии глицина после модификации, и выяснение роли единичных молекул воды путем анализа рассчитанной структуры и сравнения экспериментально измеренных и рассчитанных ИК спектров глицина.

## Экспериментальные результаты

Технология получения модифицированной формы глицина, разработанная ООО „Научный центр РТА“, основана на технологии криохимической перекристаллизации органических веществ и состоит из нескольких определяющих стадий: 1) растворение глицина до образования истинного раствора; 2) получение молекул в высокоэнергетических конформациях, что достигается за счет воздействия на раствор лазерного или ультрафиолетового излучения; 3) охлаждение/заморозка раствора; 4) лиофильная сушка. Методика получения



**Рис. 3.** Экспериментальные ИК спектры глицина (синий — до модификации, желтый — после модификации).

модифицированной формы глицина следующая: навеску глицина (Fluka, США) массой 1 g вносили в стеклянный стакан, содержащий 50 ml дистиллированной воды, перемешивали в течение 10 min при 50 °C и замораживали в жидком азоте, лиофильную сушку проводили на сублиматоре Heto 2.5 при давлении 0.15 mbar и температуре 20 °C в течение 36 h.

Как показали экспериментальные исследования, проведенные в ООО „Научный центр РТА“, после модификации происходит значительное изменение морфологии кристаллов глицина (рис. 2). Исследования морфологических характеристик выполнялось на сканирующем электронном микроскопе TESCANMIRA3 (Чехия) при разрешении до 5 μm (3.0 kV) с детектором BSE. Минимальное поле обзора составило 5 μm, максимальное — 200 μm. Было обнаружено существенное увеличение удельной площади поверхности глицина с 0.08 m²/g перед модификацией до 6.3 m²/g после модификации. На основе фотографий, полученных методом сканирующей электронной микроскопии (рис. 2), явно видно, что наночастицы глицина подверглись реструктуризации в ходе криохимической перекристаллизации.

Спектры ИК излучения (рис. 3) регистрировались на ИК фурье-спектрометре SpectrumTwo (PerkinElmer, США) с приставкой диффузного отражения (без таблетирования в KBr) в диапазоне 4000–600 cm⁻¹ с разрешением 2 cm⁻¹ при температуре 20 °C. Видно, что после модификации в ИК спектре глицина наблюдаются небольшое снижение интенсивности в диапазоне от 800 до 3100 cm⁻¹ и резкое повышение интенсивности в диапазоне от 3200 до 3800 cm⁻¹ (рис. 3). Одновременно с этим изменяется характер спектра в высокочастотной области. Это может говорить о наличии одиночных молекул воды в модифицированном глицине, поскольку область резкого повышения интенсивности совпадает с основными частотами спектра воды. Для более глубокого анализа полученных экспериментальных данных необходим расчет структуры ИК спектров глицина и его комплексов с водой.

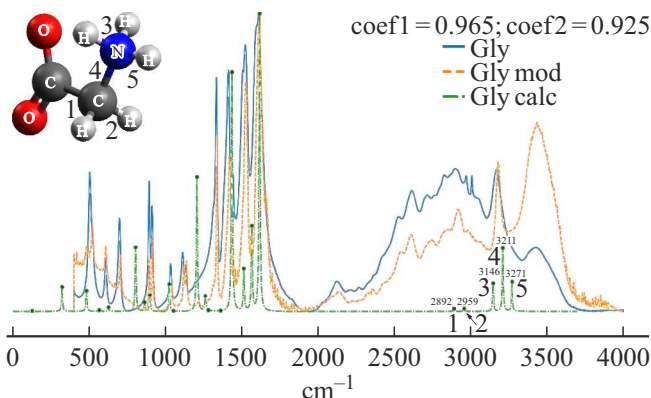
## Компьютерное моделирование ИК спектров глицина

Моделирование структуры и расчёт спектров молекул и их комплексов осуществлялись на основе теории функционала плотности (ТФП) [11] с использованием функционала B3LYP и базисного набора 6–31++G (3D2F,3P2D) [12]. Все процедуры молекулярного моделирования, включая оптимизацию молекулярных структур и расчёт ИК спектров, проведены на основе программного комплекса Gaussian [13], широко используемого для решения задач молекулярного моделирования в различных сферах вычислительной физики и химии, с использованием редактора и визуализатора молекулярных структур Avogadro [14] и авторской программы визуализации ИК спектров, строящей ИК спектр по числовым значениям, полученным в Gaussian.

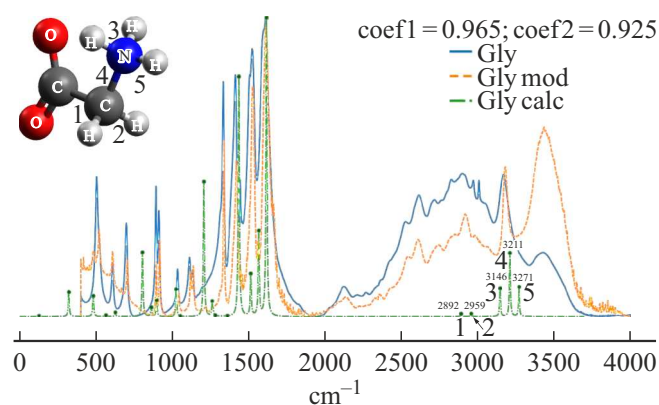
Для улучшения согласия измеренных и рассчитанных спектров проведено масштабирование частот, широко используемое в мировой практике [15,16]. Используемые масштабированные множители составили следующие значения: 0.965 для диапазона частот 0–2000 cm⁻¹ и 0.925 для диапазона частот 2000–4000 cm⁻¹.

Методами молекулярного моделирования минимизированы энергии, оптимизированы различные структуры глицина: Gly, Gly+n·H₂O (где n = 2, 3), 2Gly, 2Gly+4H₂O и 4Gly+8H₂O.

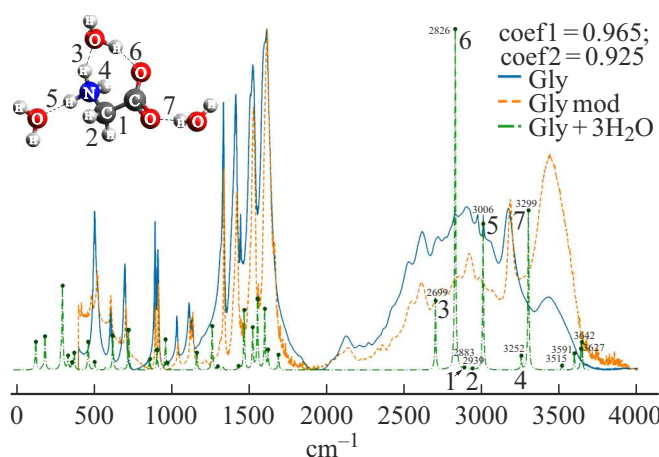
Для выявления причин изменения физико-химических свойств глицина в ходе его модификации необходимо отметить, что на первом этапе модификации кристаллов глицина происходит создание истинного раствора, в ходе которого кристаллы вещества растворяются в воде, а затем замораживаются при низкой температуре. Следовательно, можно предположить, что влияние остаточной воды даже после лиофильной сушки может быть весьма значительным. В связи с этим необходимо проанализировать и оценить степень влияния молекул воды, а также



**Рис. 4.** Рассчитанная структура (вверху) и ИК спектры (внизу) глицина (синий — экспериментальный, оранжевый — экспериментальный модифицированный, зеленый — рассчитанный). Цифрами 1–5 отмечены пики, соответствующие колебаниям групп –CH (1, 2) и –NH (3–5).



**Рис. 5.** Рассчитанная структура (вверху) и ИК спектры (внизу) глицина с двумя молекулами воды (синий — экспериментальный, оранжевый — экспериментальный модифицированный, зеленый — рассчитанный). Цифрами 1–5 отмечены связи и спектральные пики, соответствующие колебаниям групп –CH (1, 2) и –NH (3–5).

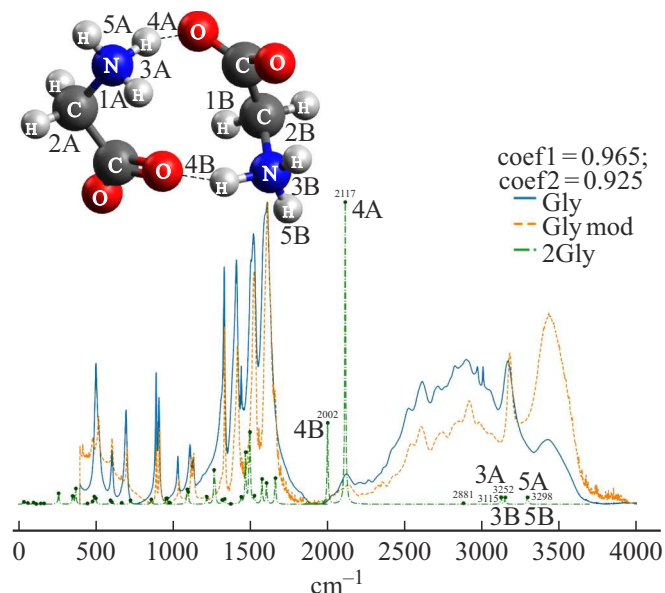


**Рис. 6.** Рассчитанная структура (вверху) и ИК спектры (внизу) глицина с тремя молекулами воды (синий — экспериментальный, оранжевый — экспериментальный модифицированный, зеленый — рассчитанный). Цифрами 1–7 отмечены связи и соответствующие этим связям спектральные пики.

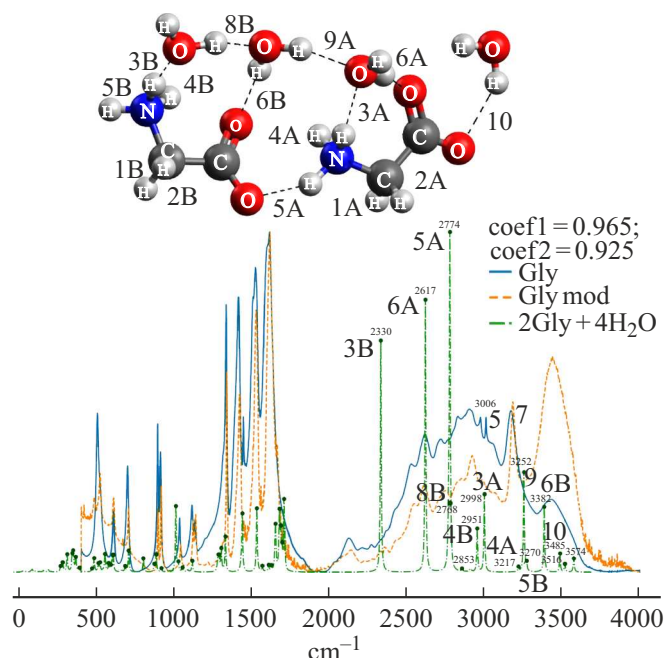
водородного связывания [17] на молекулы мономера и полимера глицина для выяснения причин и механизмов изменения физико-химических свойств.

Было произведено моделирование структуры и ИК спектра молекулярного комплекса глицина с водой с последовательным присоединением молекул воды к мономеру, димеру и к тетрамеру глицина. Все расчёты проводились для температуры 20 °С, соответствующей условиям эксперимента. Оценка силы образующихся водородных связей производилась по следующим характеристикам: по длине водородного мостика, частотному сдвигу колебаний связей в ИК спектрах молекулярного комплекса относительно ИК спектра отдельных молекул, а также по энергии связи.

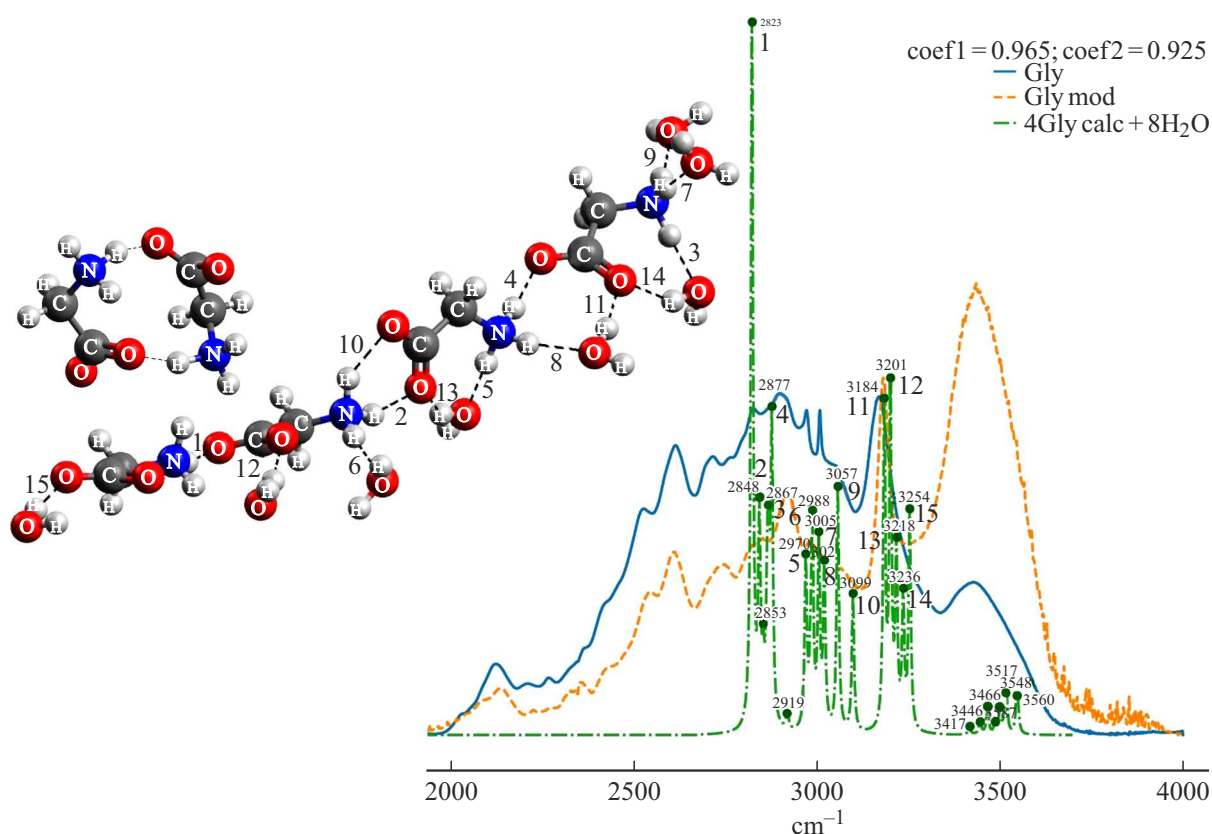
Рассчитанная структура и ИК спектр мономера глицина  $C_2H_5NO_2$  показаны на рис. 4. Точками обозначены рассчитанные пики частот колебаний связей глицина,



**Рис. 7.** Рассчитанная структура (вверху) и ИК спектры (внизу) димера глицина (синий — экспериментальный, оранжевый — экспериментальный модифицированный, зеленый — рассчитанный). Обозначениями 1А–5А и 1В–5В отмечены связи и спектральные пики, соответствующие этим связям.



**Рис. 8.** Рассчитанная структура (вверху) и ИК спектры (внизу) молекулярного комплекса димера глицина с водой (синий — экспериментальный, оранжевый — экспериментальный модифицированный, зеленый — рассчитанный). Обозначениями 1А–8А и 1В–9В, 10 отмечены связи и спектральные пики, соответствующие этим связям.



**Рис. 9.** Рассчитанная структура (слева сверху) и ИК спектры (справа внизу) четырёх молекул глицина с восемью молекулами воды (синий — экспериментальный, оранжевый — экспериментальный модифицированный, зеленый — рассчитанный).

индексы над точками указывают частоту пика колебания. Красным цветом отмечены атомы кислорода (O), темно-серым — атомы углерода (C), синим — атомы азота (N), светло-серым — атомы водорода (H). Для графика на рис. 4 видно хорошее согласие рассчитанного и измеренного ИК спектров. Цифрами 1–5 отмечены пики, соответствующие колебаниям групп –CH (1, 2) и –NH (3–5). Колебаниям аминогруппы –NH соответствуют пики с частотами 3146, 3211, 3271  $\text{cm}^{-1}$ .

Для выявления влияния воды было произведено численное моделирование межмолекулярного взаимодействия глицина с двумя молекулами воды ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2$ )–( $\text{H}_2\text{O}$ )<sub>2</sub> (рис. 5) и с тремя молекулами воды ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2$ )–( $\text{H}_2\text{O}$ )<sub>3</sub> (рис. 6).

Рассчитанная структура и ИК спектр димера глицина ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2$ )<sub>2</sub> показаны на рис. 7. В данном случае комплекс двух молекул глицина образует парные связи между амино- и карбоксильной группами и обозначены индексами 4А, 4В. Связь 4А, отвечающая за образование димера, имеет большую интенсивность по сравнению с остальными. Видно, что пик, соответствующий этой связи и возникающий на частоте 2117  $\text{cm}^{-1}$ , имеется и на экспериментальном спектре, что говорит о наличии димеров в составе модифицированного глицина.

Рассчитанная структура и ИК спектр димера глицина с четырьмя молекулами воды ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2$ )<sub>2</sub>–( $\text{H}_2\text{O}$ )<sub>2</sub> по-

казаны на рис. 8. Частоты колебаний водородных связей рассчитанного спектра совпадают с пиками измеренного ИК спектра модифицированного глицина. Это хорошо видно в высокочастотной области 3200–3610  $\text{cm}^{-1}$ . Пики свободных связей воды расположены в области выше 3650  $\text{cm}^{-1}$ .

Рассчитанная структура и ИК спектр четырёх молекул глицина с восемью молекулами воды ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2$ )<sub>4</sub>–( $\text{H}_2\text{O}$ )<sub>8</sub> показаны на рис. 9. Расчет данной структуры демонстрирует ещё большее согласие с экспериментом. В сравнении с предыдущими рис. 5, 6 и 8 на рис. 9 видно, что при кратном увеличении количества молекул глицина и молекул воды увеличивается число образующихся водородных связей в характерной области частот, соответствующих валентному колебанию связи ОН воды (3300–3650  $\text{cm}^{-1}$ ).

## Оценка водородных связей

Далее рассмотрим различные комбинации комплексобразования глицина с водой по отдельности и проанализируем динамику изменения параметров наиболее значимых водородных связей. Оценка силы образующихся водородных связей производилась по следующим характеристикам: по длине водородного мостика, частотному сдвигу валентных колебаний Н-связей в ИК спектрах

Таблица 1. Рассчитанные параметры водородных связей Н-комплекса глицин-вода

Номер связи	Тип связи	$R, \text{Å}$	$R_b, \text{Å}$	$\nu, \text{cm}^{-1}$	$\Delta\nu, \text{cm}^{-1}$	$\Delta H, \text{kkal/mol}$	$I_{\text{IR}}, \text{km/mol}$
Глицин $E = -284.334404$ а. у.							
1	C–H	1.09		2882			7.00
2	C–H	1.09		2947			9.00
3	N–H	1.02		3147			35.45
4	N–H	1.03		3212			81.50
5	N–H	1.02		3271			37.64
Глицин с двумя молекулами воды $E = -437.237263$ а. у.							
1		1.09		2885			5.80
2		1.09		2941			3.67
3		1.02		3142			82.55
4	N–H...O	1.6	2.55	2720	491.71	6.38	341.85
5	N–H...O	1.81	2.84	3050	221.30	4.04	581.25
6	O...H–O	1.7	2.64	2828			1545.57
Глицин с тремя молекулами воды $E = -513.677916$ а. у.							
1		1.09		2883			3.05
2		1.09		2939			2.69
3	N–H...O	1.65	2.64	2700	447.10	6.05	335.94
4		1.022		3253			64.54
5	N–H...O	1.78	2.81	3007	264.66	4.50	710.48
6	O...H–O	1.59	2.54	2827			1662.87
7	O...H–O	1.8	2.78	3299			785.46

молекулярного комплекса относительно ИК спектра отдельных молекул.

В табл. 1 и 2 приведены следующие параметры связей: тип,  $R$  — исходная длина Н-связи,  $R_b$  — длина водородного мостика N–H...O или O...H–O (в зависимости от типа связи),  $I_{\text{IR}}$  — интенсивность пика спектральной линии,  $\Delta\nu$  — сдвиг частоты валентных колебаний связей в ИК спектрах молекулярного комплекса относительно ИК спектра отдельных молекул, необходимый для расчёта энергии связи по эмпирической формуле Йогансена [18]:

$$-\Delta H = 0.3 \sqrt{\Delta\nu - 40}. \quad (1)$$

Вычисленные параметры водородных связей для молекулярных комплексов глицина с молекулами воды приведены в табл. 1, 2, где  $E$  — энергия молекулярного комплекса. Сила образовавшихся водородных связей оценивалась в соответствии с классификацией, приведённой в [19], где сильными водородными связями считаются связи с энергией 14.34–28.65 kkal/mol и длиной водород-

ного мостика 2.2–2.5 Å энергия средних связей лежит в диапазоне 3.82–14.43 kkal/mol, а длина водородного мостика — 2.5–3.2 Å у слабых связей энергия менее 2.87 kkal/mol, а длина водородного мостика — 3.2–4.0 Å.

Рассмотрим варианты комплексообразования мономера глицина с водой. Номера связи соответствуют друг другу в различных вариантах. Как видно из табл. 1, при присоединении двух молекул воды к аминогруппе глицина образуются две водородные связи N–H...O, сопровождающиеся частотными сдвигами в 531 и 239  $\text{cm}^{-1}$ . Им соответствуют спектральные пики с интенсивностями 342 и 581 kkal/mol. Также образовалась связь O...H–O, имеющая интенсивность 1546 kkal/mol. Все три связи относятся к водородным связям средней силы.

При добавлении еще одной молекулы воды к мономеру связь 5 из табл. 1 усиливается, что подтверждается увеличением частотного сдвига до 286.12  $\text{cm}^{-1}$ , уменьшением длины водородного мостика и повышением интенсивности спектрального пика до 710 kkal/mol. Сле-

Таблица 2. Рассчитанные параметры водородных связей Н-комплекса димер глицина-вода

Номер связи	Тип связи	$R, \text{Å}$	$R_b, \text{Å}$	$\nu, \text{cm}^{-1}$	$\Delta\nu, \text{cm}^{-1}$	$\Delta H, \text{kkal/mol}$	$I_{\text{IR}}, \text{km/mol}$
Димер глицина $E = -568.756390$ а. у.							
1A		1.09		2878			5.50
2A		1.09		2950			1.15
3A		1.03		3126			58.69
4A	N–H...O	1.5	2.56	2117	1094.86	9.74	2593.67
5A		1.02		3295			43.52
1B		1.09		2882			6.54
2B		1.09		2960			1.79
3B		1.03		3152			57.42
4B	N–H...O	1.47	2.54	2003	1208.96	10.26	698.73
5B		1.02		3300			42.65
Димер глицина с четырьмя молекулами воды $E = -874.532981$ а. у.							
1A		1.09		2854			13
2A		1.09		2902			10
3A	N–H...O	1.86	2.80	2999	113	2.56	452
4A		1.02		3217			27
5A	N–H...O	1.73	2.71	2775	604	7.12	1920
6A	O...H–O	1.55	2.55	2618			1581
9	O...H–O	1.79	2.74	3252			588
1B		1.09		2857			8
2B		1.09		2913			10
3B	N–H...O	1.57	2.63	2331	781	8.16	1345
4B		1.04		2952			251
5B		1.02		3271			43
6B	O...H–O	1.89	2.83	3383			383
8B	O...H–O	1.6	2.59	2768			342
10	O...H–O	2.12	2.94	3485			108

дую классификации [19], данная связь является связью средней силы. Образующаяся связь N–H...O (обозначена как 3) имеет интенсивность спектрального пика  $336 \text{ kkal/mol}$ , частотный сдвиг  $483 \text{ cm}^{-1}$  и также относится к связям средней силы. За счет этой связи комплекс стал более устойчивым. Присоединение молекул воды дает дополнительные пики в ИК спектре образующегося молекулярного комплекса (рис. 5, 6), совпадающие со спектральными пиками измеренного ИК спектра модифицированного глицина.

Расчет ИК спектра как для димера глицина, как и для мономера показал, что в высокочастотном диапазоне спектра пики имеют незначительную интенсивность. Для комплекса  $(\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2)_2$  водородные связи, образующиеся при соединении двух молекул глицина, характеризуются большой интенсивностью. Частоты этих связей —  $2003$  (связь 4A) и  $2117 \text{ cm}^{-1}$  (связь 4B). Сила этих связей подтверждается большими энергиями связи ( $10.15$  и  $10.68 \text{ kkal/mol}$  соответственно) и высокими интенсивностями:  $698.73$  и  $2593.67 \text{ km/mol}$ . Таким

образом, эти связи можно отнести к связям средней силы, приближающимся к сильным.

Аналогично вариантам комплекса мономера глицина с водой были рассчитаны структура и ИК спектр комплекса димера глицина с четырьмя молекулами воды, параметры приведены в табл. 2. Была отмечена большая интенсивность образования водородных связей в высокочастотном диапазоне от 3200 до 4000  $\text{cm}^{-1}$  рассчитанного ИК спектра. Также стоит обратить внимание, что связь N—H...O (обозначена как 5A), образующая димер, имеет энергию связи меньшую, чем у димера без воды. При сравнении параметров водородных связей комплексов можно сделать вывод, что энергия перераспределена в сторону молекул воды.

На основе расчета тетрамера глицина проведена качественная оценка его ИК спектра. Анализ показал, что при увеличении количества молекул воды и глицина образуется большое количество пиков водородных связей, входящих в диапазон валентной полосы воды и совпадающих с экспериментальным ИК спектром модифицированного глицина.

## Выводы

В результате изучения физико-химических свойств глицина, модифицированного путём перекристаллизации, на основе результатов сканирующей электронной микроскопии было обнаружено изменение морфологии кристаллов, существенное увеличение удельной площади поверхности глицина, а также изменение ИК спектра в высокочастотной области.

Было сделано предположение, что на спектральные характеристики глицина оказывают влияние одиночные молекулы воды, остающиеся в структуре модифицированного глицина после перекристаллизации, приводящей к более рыхлой структуре кристаллов, и как следствие — к более высокой степени растворимости за счёт существенного увеличения удельной площади поверхности глицина.

Влияние одиночных молекул воды было обнаружено путём сравнения измеренных ИК спектров исходного и модифицированного глицина, на которых отчётливо видно, что после процедуры модификации глицина существенно увеличивается интенсивность полосы, соответствующей спектру воды.

Для подтверждения сделанного предположения были выполнены расчеты молекулярной структуры и ИК спектров глицина с водой и проанализированы параметры образующихся водородных связей. Было обнаружено, что при добавлении молекул воды к мономеру, димеру и тетрамеру глицина наблюдается усиление интенсивности пиков в высокочастотной области ИК спектра, соответствующей спектру воды, а также возникновение пиков, соответствующих связям воды с амино- и карбоксильными группами глицина. Эти же спектральные пики наблюдаются и в измеренном ИК спектре, что указывает

на наличие межмолекулярного взаимодействия между водой и глицином и на влияние единичных молекул воды на ИК спектр модифицированного глицина.

Анализ результатов межмолекулярного взаимодействия глицина с молекулами воды указывает, что после процедуры перекристаллизации в модифицированном глицине остаются единичные молекулы воды, взаимодействие с которыми приводит к изменению физико-химических свойств модифицированного глицина, выражающемуся в существенном повышении скорости растворения и биодоступности глицина. Это влияние можно обнаружить по изменениям ИК спектра глицина после модификации.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

## Список литературы

- [1] M. Pita, R. Mosquera. *Compounds*, **2**(4), 252–266 (2022). DOI: 10.3390/compounds2040021
- [2] G. Albrecht, R. Corey. *J. Am. Chem. Soc.*, **61**, 1087–1103 (1939). DOI: 10.1021/ja01874a028
- [3] Y. Ding, K.J. Krogh-Jespersen. *J. Comput. Chem.*, **17**, 338–349 (1996). DOI: 10.1002/(SICI)1096-987X(199602)17:3%3C338::AID-JCC8%3E3.0.CO;2-W
- [4] W. Wang. *J. Mol. Struct.*, **618**(3), 235–244 (2002). DOI:10.1016/s0166-1280(02)00543-2
- [5] С.Е. Кручинин, М.В. Федотова. *Журн. физ. хим.*, **86** (12), 1968–1973 (2012).
- [6] K. Leung, S. Rempe. *J. Chem. Phys.*, **122**(18), 184506(2005). DOI: 10.1063/1.1885445
- [7] О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Е.И. Гусев, А.А. Никонов, О.А. Лиманова. *Трудный пациент*, **8** (4), 25–31 (2010).
- [8] M. Bannai, N. Kawai. *J. Pharm. Sci.*, **118**(2), 145–148 (2012). DOI:10.1254/jphs.11r04fm
- [9] *Advanced Topics in Crystallization*, ed. by Yitzhak Mastai (IntechOpen, London, United Kingdom, 2015), P. 191–211. DOI: 10.5772/59627
- [10] M. Volmer. *Kinetics of Phase Formation* (Steinkopf Verl, Leipzig, 1939), 220 p.
- [11] W. Kohn. *Rev. Mod. Phys.*, **71** (5), 1253–1265 (1999). DOI: 10.1103/RevModPhys.71.1253 [В. Кон. УФН, **172** (3), 336–348 (2002). DOI: 10.3367/UFNr.0172.200203e.0336].
- [12] A.D. Becke. *J. Chem. Phys.*, **98** (7), 5648–5652 (1993). DOI: 10.1063/1.464913
- [13] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, J.A. Montgomery, Jr.T. Vreven, K.N. Kudin, J.C. Burant, J.M. Millam, S.S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J.E. Knox, H.P. Hratchian, J.B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, P.Y. Ayala, K. Morokuma, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, V.G. Zakrzewski, S. Dapprich, A.D. Daniels, M.C. Strain, O. Farkas, D.K. Malick, A.D. Rabuck, K. Raghavachari,



- J.B. Foresman, J.V. Ortiz, Q. Cui, A.G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B.B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R.L. Martin, D.J. Fox, T. Keith, M.A. Al-Laham, C.Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P.M.W. Gill, B. Johnson, W. Chen, W. Wong, C. Gonzalez, J.A. Pople. *Gaussian03, Revision B.03* (Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 2003), 302 p.
- [14] Avogadro - Free cross-platform molecular editor. [Электронный ресурс]. URL <https://avogadro.cc/>
- [15] H. Yoshida, A. Ehara, H. Matsuura. *Chem. Phys. Lett.*, **325**(4), 477–483 (2000). DOI: 10.1016/S0009-2614(00)00680-1
- [16] H. Yoshida, K. Takeda, J. Okamura, A. Ehara, H. Matsuura. *J. Phys. Chem. A.*, **106**(14), 3580–3586 (2002). DOI: 10.1021/jp013084m
- [17] И.В. Крауклис, А.В. Тулуб, А.В. Головин, В.П. Челибанов. *Опт. и спектр*, **128** (10), 1488 (2020). DOI: 10.21883/OS.2020.10.50019.161-20 [I.V. Krakulis, A.V. Tulub, A.V. Golovin, V.P. Chelibanov. *Opt. Spectrosc.*, **128** (10), 1488 (2020). DOI: 10.1134/S0030400X20100161].
- [18] А.В. Иогансен. *Водородная связь* (Наука, М., 1981), С. 112–155.
- [19] Дж.В. Сид, Дж.Л. Этвуд. *Супрамолекулярная химия* (Академкнига, М., 2007), 479 с.