



Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Физика. 2022. Т. 22, вып. 3. С. 229–243
Izvestiya of Saratov University. Physics, 2022, vol. 22, iss. 3, pp. 229–243
<https://fizika.sgu.ru>

<https://doi.org/10.18500/1817-3020-2022-22-3-229-243>

Научная статья
УДК 539.194:539.196.3:544.174.3



Проявления полиморфизма и влияние водного окружения на физико-химические свойства модифицированной янтарной кислоты

И. Л. Пластун¹✉, А. А. Захаров¹, Л. М. Бабков², Р. Ю. Яковлев³

¹Саратовский государственный технический университет имени Гагарина Ю. А., Россия, 410054, г. Саратов, ул. Политехническая, д. 77

²Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, Россия, 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, д. 83

³ООО «Смарт Полиморф Технолджиз», Россия, 121205, г. Москва, территория инновационного центра «Сколково», б-р Большой, д. 42, стр. 1, эт. 3, пом. 1278

Пластун Инна Львовна, доктор физико-математических наук, профессор кафедры информационной безопасности автоматизированных систем, inna_pls@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1246-8896>

Захаров Александр Алексеевич, аспирант кафедры информационной безопасности автоматизированных систем, wolfserk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1227-7253>

Бабков Лев Михайлович, доктор физико-математических наук, профессор кафедры «Общая, теоретическая и компьютерная физика», imbabkov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3403-3786>

Яковлев Руслан Юрьевич, кандидат химических наук, директор по науке компании «Смарт Полиморф Технолджиз», yarules@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2655-5154>

Аннотация. На основании комплексного подхода (эксперимент, теория) исследованы спектральные проявления полиморфизма модифицированной янтарной кислоты и влияния водного окружения на ее энергетические характеристики. В области 600–4000 см⁻¹ измерены ИК спектры янтарной кислоты. Методом теории функционала плотности рассчитаны структуры конформеров изолированной молекулы и фрагмента цепочечного ассоциата янтарной кислоты и их комплексов с водой. Рассчитаны их ИК спектры и проведено сравнение с экспериментальными данными. Дана оценка влияния водородного связывания на физико-химические свойства янтарной кислоты в условиях перекристаллизации.

Ключевые слова: янтарная кислота, ИК спектр, полиморфизм, молекулярное моделирование, теория функционала плотности, водородные связи, перекристаллизация

Благодарности: Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-33-90250.

Для цитирования: Пластун И. Л., Захаров А. А., Бабков Л. М., Яковлев Р. Ю. Проявления полиморфизма и влияние водного окружения на физико-химические свойства модифицированной янтарной кислоты // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Физика. 2022. Т. 22, вып. 3. С. 229–243. <https://doi.org/10.18500/1817-3020-2022-22-3-229-243>

Статья опубликована на условиях лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY 4.0)

Article

Polymorphism manifestations and aqueous environment influence on the physico-chemical properties of modified succinic acid

I. L. Plastun¹✉, A. A. Zakharov¹, L. M. Babkov², R. Yu. Yakovlev³

¹Yuri Gagarin State Technical University of Saratov, 77 Politechnicheskaya St., Saratov 410054, Russia

²Saratov State University, 83 Astrakhanskaya St., Saratov 410012, Russia

³Smart Polymorph Technologies Company, The territory of the innovation center "Skolkovo", Bolshoy Boulevard, 42, building 1, fl. 3, room 1278, Moscow 121205, Russia

Inna L. Plastun, inna_pls@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1246-8896>

Alexander A. Zakharov, wolfserk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1227-7253>

Lev M. Babkov, imbabkov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3403-3786>

Ruslan Y. Yakovlev, yarules@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2655-5154>

Abstract. Background and Objectives: Succinic acid is widely used in medicine, in particular, in the treatment of cardiological, neurological and endocrinological diseases. An urgent task of pharmacology is to increase the degree of bioavailability and solubility of drugs. One of ways



to increase the therapeutic effect of drugs is the development of their polymorphic modifications, which contribute to a more pronounced therapeutic effect. One of ways to obtain new forms of succinic acid with better solubility and bioavailability is polymorphic modification nanotechnology based on the recrystallization of organic substances. We analyze the conformers and the influence of the aqueous environment on the physical-chemical properties of succinic acid. **Materials and Methods:** Spectral manifestations of modified succinic acid polymorphism and aqueous environment influence on spectral and energy characteristics are investigated on the integrated approach (experiment, theory) basis. The IR spectra of succinic acid are measured in the region of 600–4000 cm^{-1} . The structures of an isolated molecule and a fragment of a chain associate of succinic acid conformers and their complexes with water are calculated using the density functional theory (DFT). The IR spectra and structures of complexes are calculated and compared with experimental data. The effect of hydrogen bonding on physical-chemical properties of succinic acid under recrystallization conditions is evaluated. **Results:** As a result of research, various succinic acid structures have been considered, as a result of which, by analyzing the energy difference, variants of conformers have been found both for one molecule and for the succinic acid dimer of the chain associate fragment. When water molecules are added, the characteristic peaks of the high-frequency region of the spectrum are shifted, that indicates the formation of hydrogen bonds. **Conclusions:** As a result of studies of the recrystallized succinic acid physical-chemical properties a change in the crystal morphology has been detected based on the results of scanning electron microscopy. Water molecules, which remain in the structure of the modified molecular complex, have a great influence on the spectral characteristics of succinic acid. This has been discovered by comparing experimentally measured and calculated IR spectra of modified succinic acid. When water molecules are added to the conformers of an isolated molecule and a fragment of a chain associate of succinic acid, a shift of the characteristic peaks of the high-frequency spectral region corresponding to the valence vibrations of the O-H bond of the hydroxyl group of succinic acid is observed, that indicates the formation of hydrogen bonds. Analysis of interaction of succinic acid with water molecules indicates that during the preparation of polymorphic modifications, after the freeze-drying stage, water molecules are present in the modified succinic acid. In turn, the presence of the interaction of succinic acid with water molecules promotes stronger hydrogen bonding, that leads to a change in the physical-chemical properties of succinic acid.

Keywords: succinic acid, IR spectrum, polymorphism, molecular modeling, density functional theory, hydrogen bonds, recrystallization

Acknowledgments: The reported study was funded by RFBR according to the research project No. 20-33-90250.

For citation: Plastun I. L., Zakharov A. A., Babkov L. M., Yakovlev R. Yu. Polymorphism manifestations and aqueous environment influence on the physico-chemical properties of modified succinic acid. *Izvestiya of Saratov University. Physics*, 2022, vol. 22, iss. 3, pp. 229–243 (in Russian). <https://doi.org/10.18500/1817-3020-2022-22-3-229-243>

This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC0-BY 4.0)

Введение

Янтарная, или бутандиовая, кислота $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_4$ принадлежит гомологическому ряду дикарбоновых кислот с общей формулой $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{n-2}\text{COOH}$ (сокращённо K_nK , где n – число атомов углерода в молекуле, а K – карбоксильная группа COOH). Как отмечается в [1], молекулы дикарбоновых кислот в кристаллическом состоянии образуют бесконечные цепи посредством водородных связей между концевыми карбоксильными группами (рис. 1).

Наличие таких связей приводит к появлению ряда новых физико-химических свойств по сравнению с кристаллами монокарбоновых кислот. К подобным особенностям можно отнести, например, значительно более высокие температуры плавления, наиболее значительно проявляющиеся в гомологах с малыми n , к которым относится и янтарная кислота.

Кристаллам дикарбоновых кислот также присущ полиморфизм, учёт которого необходим при создании на их основе полимерных материалов с повышенными механическими и термическими свойствами. Дикарбоновым кислотам присущ полиморфизм [2], определяемый различными способами упаковки цепей молекул, имеющих одинаковую конфигурацию (упаковочный полиморфизм).

Янтарная кислота входит в состав растительных и животных тканей. Она широко используется в медицине [3, 4], в частности, в терапии кардиологических, неврологических и эндокринных заболеваний, а также в токсикологии.

Актуальной задачей фармакологии является повышение степени биодоступности и растворимости лекарственных препаратов, следствием чего является увеличение их терапевтического эффекта. Существует множество различных

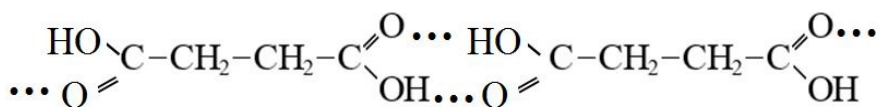


Рис. 1. Фрагмент цепочечного ассоциата янтарной кислоты

Fig. 1. Fragment of a chain associate of succinic acid



направлений повышения терапевтического действия лекарственных препаратов при сохранении их химического состава: адресная доставка, мультикомпонентные смеси, использование устойчивых конформеров. Одним из направлений повышения терапевтического действия лекарственных средств является разработка их полиморфных модификаций, способствующих более выраженному лечебному эффекту. Полиморфные свойства получаемых модификаций должны включать изменения морфологии кристаллов, их кристаллографических параметров, размера частиц, а также растворимости и скорости растворения каждой структуры [5]. Перечисленные параметры, а также физико-химические свойства исходного вещества необходимо контролировать для дисперсий и суспензий с участием полиморфных модификаций. Если в синтезе полиморфных модификаций термодинамические изменения доминируют, образуются стабильные структуры с наименьшей свободной энергией. Если преобладает кинетика, образуются метастабильные полиморфные структуры с большей свободной энергией. Исходя из этих особенностей контроль термодинамических и кинетических параметров при синтезе полиморфного соединения необходим как в фундаментальных, так и в прикладных исследованиях. Использование полиморфных структур осложняется тем, что для многих из них неизвестны форма и параметры элементарной ячейки. Кроме того, важным фактором, касающимся различных полиморфных соединений, является различие в их физических свойствах, таких как морфологические свойства, температура плавления, энтальпия, поведение при растворении и других.

Одним из способов получения новых форм лекарственных препаратов, обладающих улучшенными физико-химическими свойствами, вследствие чего повышается терапевтическое действие, является технология полиморфного модифицирования, основанная на перекристаллизации органических веществ [6]. Как отмечается в [6], в результате перекристаллизации изменяется растворимость, текучесть, смачиваемость, температура плавления, скорость растворения и, как следствие, повышается биодоступность модифицированных лекарственных форм в сравнении с основными.

Для янтарной кислоты технология модификации, основанная на перекристаллизации, была разработана и предложена ООО «Смарт Полиморф Технолоджиз». На основе этой технологии

получены образцы модифицированных кристаллов янтарной кислоты, отличающиеся более высокой растворимостью и скоростью растворения по сравнению с основной формой. Биологические эксперименты показали, что в результате полива растений водой с добавленной модифицированной янтарной кислоты ускоряется рост корневой системы и укрупняются размеры надземной части растения. Разработанная технология не предполагает химического синтеза и представляет собой технологию перекристаллизации уже готовой фармацевтической субстанции с целью придания ей новых полезных свойств, влияющих на эффективность применения. Принцип разработанной технологии перекристаллизации опирается на теорию относительной стабильности кристаллических модификаций одного и того же соединения – правило ступеней Оствальда [7], применение которого заключается в последовательном образовании твердых фаз вещества при его кристаллизации: от фазы с высокой энергией к фазе, обладающей меньшей свободной энергией с прохождением через метастабильные состояния, в которых «фиксируется» молекула. После преодоления следующего по величине энергетического барьера, метастабильная полиморфная модификация со временем переходит в другую метастабильную полиморфную модификацию. Весь процесс длится до тех пор, пока не образуется наиболее термодинамически стабильная фаза. После модификации происходит изменение морфологии кристаллов вещества.

Особенностями создаваемых полиморфных модификаций является повышение скорости растворения, возможность снижения дозировки, снижение токсического и побочного действия. Технология позволяет получать физически устойчивые метастабильные кристаллические и аморфные формы веществ со сверхвысокой скоростью растворения. Молекулы в таких кристаллах приобретают высокоэнергетическую конформацию, что в большинстве случаев приводит к их самосборке в растворе в кинетически устойчивые супрамеры.

Таким образом, представляет интерес выявление изменений морфологических и спектральных характеристик янтарной кислоты, возникающих вследствие её модификации, а также установление связи спектр – структура – свойства в модифицированной янтарной кислоте и анализ влияния водного окружения на её физико-химические свойства и спектральные характеристики.



С целью изучения влияния конформационной подвижности и водородного связывания [8] на энергетические характеристики и физико-химические свойства янтарной кислоты, изменяющиеся в процессе перекристаллизации, в представленном исследовании методами сканирующей электронной микроскопии были получены изображения и проанализированы морфологические характеристики модифицированной янтарной кислоты и экспериментально измерены её ИК спектры. Для проверки и обоснования экспериментальных результатов методами теории функционала плотности рассчитаны структуры и ИК спектры мономеров, Н-комплексов, представленных фрагментом цепочечного ассоциата, и моделей конформеров янтарной кислоты, исследованы параметры водородных связей, возникающих при наличии водного окружения у мономера и фрагмента цепочечного ассоциата янтарной кислоты.

1. Эксперимент и молекулярное моделирование

Технология получения модифицированной формы янтарной кислоты, разработанная ООО «Смарт Полиморф Технолоджи», является технологией криохимической перекристаллизации органических веществ и состоит из нескольких определяющих стадий: 1) растворение янтарной кислоты до образования истинного раствора; 2) получение молекул в высокоэнергетических конформациях, что достигается за счет воздействия на раствор температуры, лазерного или ультрафиолетового излучения; 3) охлаждение/заморозка раствора; 4) лиофильная сушка.

Необходимо отметить, что растворение кристаллов янтарной кислоты производилось в воде, а их конечная форма была получена при помощи криохимического замораживания в жидком азоте с дальнейшим лиофильным высушиванием на сублиматоре Zirbus 30 EKS-R (ZIRBUS Technology, Германия) при давлении 0.2 мбар и температуре 20°C.

Как показали экспериментальные исследования, проведённые в ООО «Смарт Полиморф Технолоджи», после модификации происходит значительное изменение морфологии кристаллов янтарной кислоты (рис. 2).

Исследования морфологических характеристик выполнялось на сканирующем электронном микроскопе TESCAN MIRA3 LMU (TESCAN, Чехия) при разрешении до 5 мкм (3.0 kV) с детектором BSE. Минимальное поле обзора составило 20 мкм, максимальное – 200 мкм.

Было обнаружено существенное увеличение удельной площади поверхности янтарной кислоты с 1.28 перед модификацией до 4.54 м²/г после модификации. Это хорошо видно на фотографиях, полученных методом сканирующей электронной микроскопии (см. рис. 2), где легко обнаружить произошедшие в результате модификации изменения, выражающиеся в том, что наночастицы кристаллов янтарной кислоты раздробились на более мелкие формы, фактически реструктурировались.

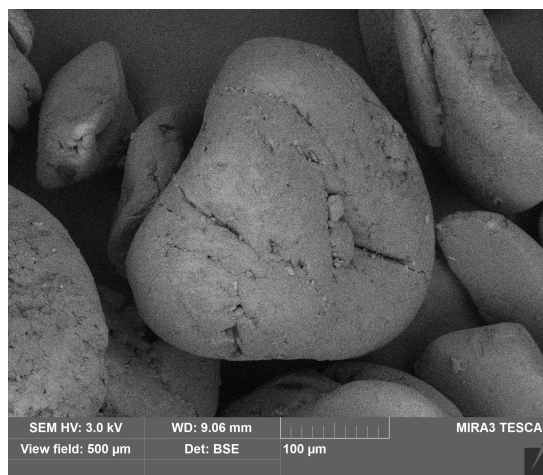
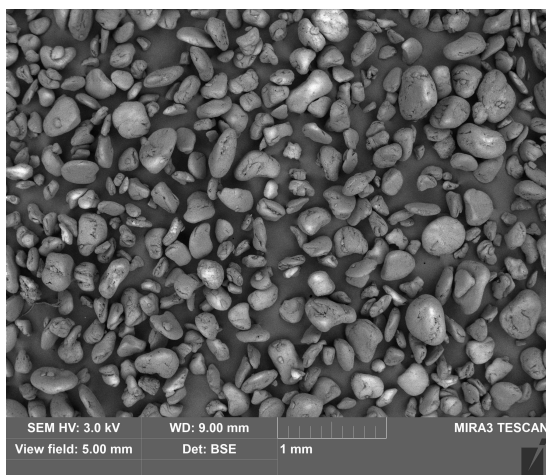
Как отмечается в статье [9], на морфологию получаемых кристаллов янтарной кислоты значительное влияние оказывает вещество-растворитель и температура кристаллизации, при которой происходит получение полиморфных модификаций.

Так, в [9] при выращивании кристаллов янтарной кислоты в водном растворе с температурой сублимации (ТС) 180°C и при контроле температуры кристаллизации (ТК) в 95°C были обнаружены крупные игольчатые кристаллы (рис. 3, б), в свою очередь, при относительно низкой температуре кристаллизации (40°C) были получены более мелкие игольчатые кристаллы (рис. 3, а). Подобная зависимость изменения морфологии янтарной кислоты от вещества-растворителя была также описана в исследовании [10].

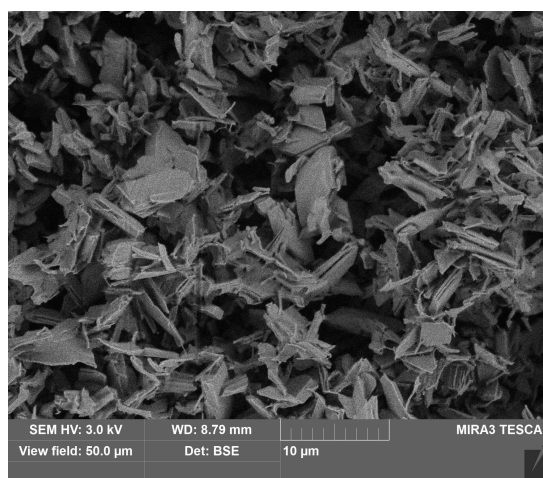
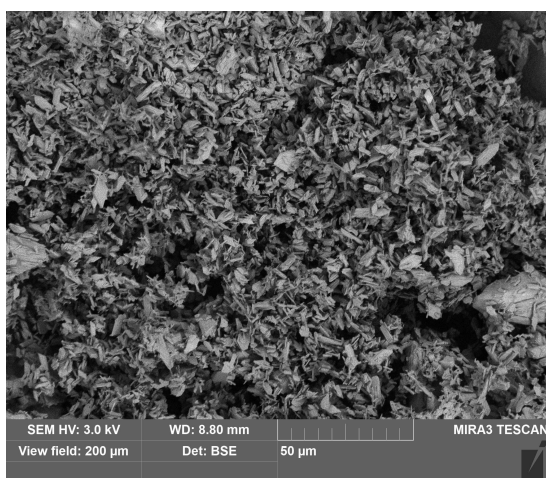
ИК спектры модифицированной янтарной кислоты, показанные на рис. 4, регистрировались авторами статьи на ИК-Фурье спектрометре Spectrum Two (Perkin Elmer, США) с приставкой диффузного отражения (без таблетирования в KBr) в диапазоне 4000–600 см⁻¹ с разрешением 2 см⁻¹ при температуре 20°C.

Видно, что после модификации в ИК спектре янтарной кислоты наблюдаются небольшие смещения характеристических максимумов полос, соответствующих колебаниям связей (см. рис. 4). Для более глубокого анализа полученных экспериментальных данных необходим расчет структуры и ИК спектров янтарной кислоты.

Моделирование структуры и расчёт спектров молекул и их комплексов осуществлялись на основе метода теории функционала плотности [11] с использованием функционала B3LYP и базисного набора 6-31G(d) [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



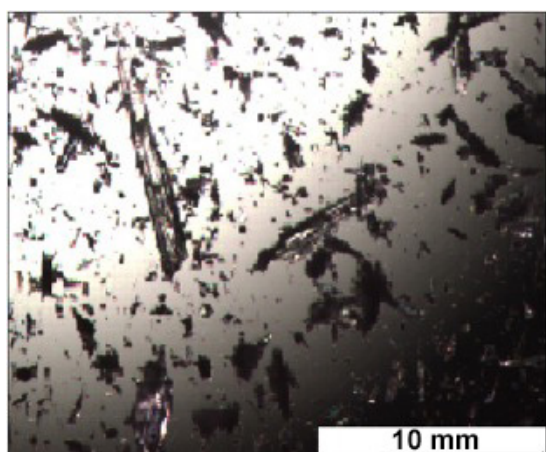
До модификации/Before modification



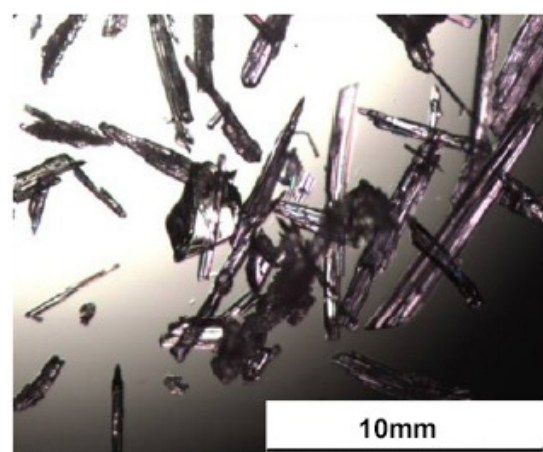
После модификации/After modification

Рис. 2. Изображения кристаллов янтарной кислоты до и после модификации, полученные методом сканирующей электронной микроскопии

Fig. 2. SEM images of succinic acid crystals before and after modification, obtained by the scanning electron microscopy method



a/a



б/б

Рис. 3. Оптические микрофотографии кристаллов, выращенных в присутствии воды при температуре сублимации 180°C и при температуре кристаллизации 40°C (а) и 95°C (б), полученные в [9]

Fig. 3. Optical micrographs of crystals grown in the presence of water at sublimation temperature 180°C and crystallization temperature 40°C (a) and 95°C (b) obtained in [9]

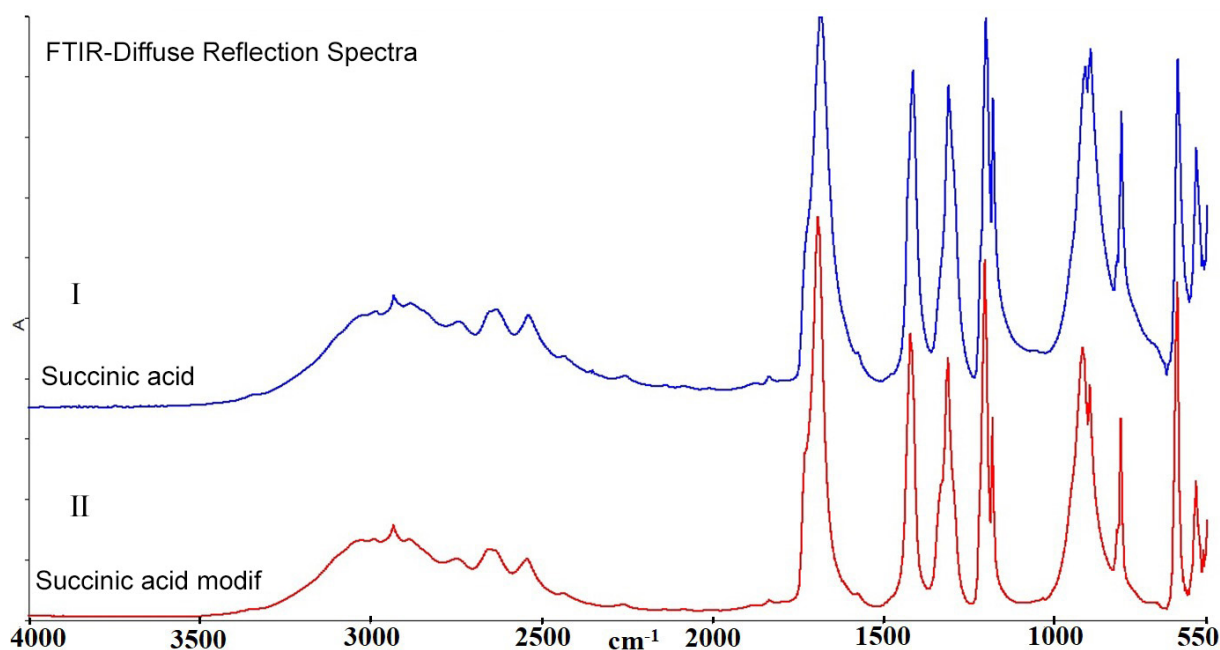


Рис. 4. Экспериментально измеренные ИК спектры янтарной кислоты: I – до модификации, II – после модификации
Fig. 4. Experimentally measured IR spectra of succinic acid: I – before modification, II – after modification

сферах вычислительной физики и химии, с применением редактора и визуализатора молекулярных структур Avogadro [14], строящего ИК спектр по числовым значениям, получаемым в Gaussian.

Методами молекулярного моделирования минимизированы энергии, оптимизированы структуры мономеров янтарной кислоты, фрагмента цепочечного ассоциата и их ИК спектры. Аналогично рассчитаны структуры и ИК спектры конформеров изолированной молекулы янтарной кислоты и конформеров фрагмента цепочечного ассоциата янтарной кислоты, различающихся углами поворота плоскости углеродного скелета относительно карбоксильных групп.

Для улучшения согласия измеренных и рассчитанных спектров проведено масштабирование частот, широко используемое в мировой практике [15, 16]. Используемые масштабирующие множители составили следующие значения: 0.98 для диапазона частот 0–1000 см⁻¹, 0.97 для диапазона 1000–2500 см⁻¹ и 0.94 для диапазона частот 2500–4000 см⁻¹.

2. Обсуждение результатов

Для выявления изменений колебаний молекулярных групп в центре молекулы янтарной кислоты, частоты колебаний которых лежат в низкой и средней областях спектра, было проведено сравнение рассчитанных и экспериментально полученных данных с известными

частотами колебаний молекулярных групп янтарной кислоты. Подобное исследование ранее было проведено в [17], но, к сожалению, некоторые спектральные данные, приведённые в этом исследовании, оказались неточны и невоспроизводимы, поэтому для сравнения будем использовать более достоверные данные, приведённые в [1].

Сравнительный анализ экспериментальных и рассчитанного ИК спектра янтарной кислоты приведены на рис. 5.

Видно, что модификация янтарной кислоты вызывает незначительный сдвиг частот колебаний. Значения этих частот и их изменения приведены на рис. 5, где стрелками показаны изменения частот до и после модификации. Эти небольшие частотные сдвиги свидетельствуют о небольших изменениях энергии молекулы при её перекристаллизации.

Соотнесение частот колебаний центральных молекулярных групп янтарной кислоты, приведённых в [1], с экспериментально измеренными и рассчитанными нами частотами колебаний этих же групп приведены в табл. 1.

Видно, что рассчитанные и экспериментальные значения частот согласуются друг с другом, что стимулировало использование выбранных расчётных методик для исследования возможности конформационного полиморфизма и анализа межмолекулярного взаимодействия янтарной

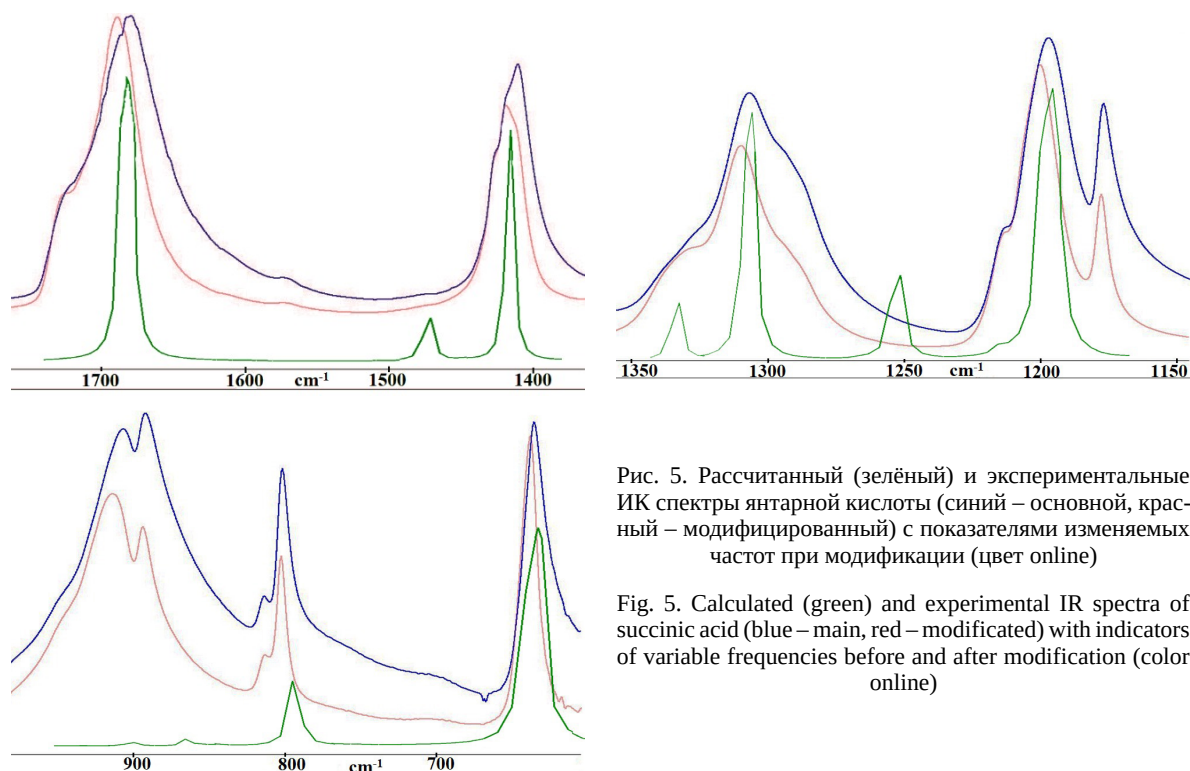


Рис. 5. Рассчитанный (зелёный) и экспериментальные ИК спектры янтарной кислоты (синий – основной, красный – модифицированный) с показателями изменяемых частот при модификации (цвет online)

Fig. 5. Calculated (green) and experimental IR spectra of succinic acid (blue – main, red – modified) with indicators of variable frequencies before and after modification (color online)

Таблица 1 / Table 1

Соотнесение частот колебаний, приведенных в [1], с полученными авторами статьи экспериментальными и рассчитанными значениями
Correlation of the oscillation frequencies given in [1] with the experimental and calculated values obtained by the authors of the paper

Форма колебания и группа/Vibration type and atom group	Измеренная частота $\nu_{\text{изм}}$, cm^{-1} /Measured frequency ν_{meas} , cm^{-1} [1]	Экспериментальная частота $\nu_{\text{экс}}$, cm^{-1} /Experimental frequency ν_{exp} , cm^{-1}	Рассчитанная частота $\nu_{\text{расч}}$, cm^{-1} /Calculated frequency ν_{calc} , cm^{-1}
Q(C=O)	1720	1723	1715
Q(C=O)	1690	1680	
β (OH)	1420	1419	1410
χ (CH ₂)	1294	1307	1285
χ (CH ₂)	1200	1197	1198
ρ (OH)	905	907	915
γ (OCO)	640	636	647

Примечание. Колебания: Q – валентные; β , γ – плоские деформационные; ρ – неплоские деформационные; χ – крутильные.

Note. Q – valence vibrations; β , γ – plane deformation vibrations; ρ – non-planar deformation vibrations; χ – torsional vibrations.

кислоты с водным окружением в ходе её модификации.

Рассчитанные структуры, а также рассчитанные и экспериментально измеренные ИК спектры конформеров янтарной кислоты представлены на рис. 6, 7. В исходном состоянии (основной конформер) (рис. 6, а) карбоксильные группы и атомы углерода лежат в одной плоскости, молекула имеет симметрию C_{2h} . В остальных

конформерах карбоксильная группа повернута относительно углеродного скелета на угол 6° , симметрия молекулы понижается до C_i . Выбранное значение угла лежит в интервале $\pm(9^\circ-3^\circ)$, установленном методами рентгенографии для стабильной формы (β -форма) дикарбоновых кислот с четным n [1], т. е. конфигурация конформеров близка к исходной. В исходном состоянии фрагмент цепочечного ассоциата янтарной

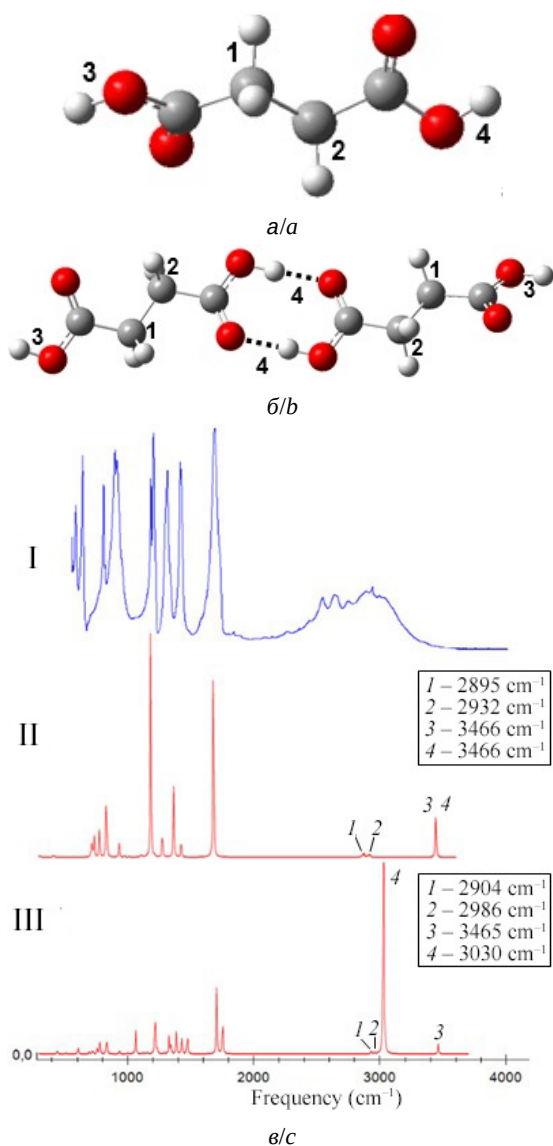


Рис. 6. Рассчитанная структура мономера (а), фрагмента цепочечного ассоциата (б) и ИК спектры янтарной кислоты (в) (I – экспериментальный, II – рассчитанный спектр мономера, III – рассчитанный спектр фрагмента цепочечного ассоциата)

Fig. 6. Calculated structure of the monomer (a), chain associate fragment (b) and IR spectra of succinic acid (c) (I – experimental, II – calculated monomer spectrum, III – calculated spectrum of the chain associate fragment)

кислоты представлен на рис. 6, б. Моделирование его конформеров включает два варианта: в первом варианте концевые карбоксильные группы повернуты на 6° относительно углеродных плоскостей (1 на рис. 7, б), во втором – на 6° повернуты относительно димерного кольца оставшиеся фрагменты молекулы (2 на рис. 7, б).

Энергетические и частотные характеристики конформеров представлены в табл. 2. Приведённые в ней частоты ν_1 , ν_2 соответствуют вален-

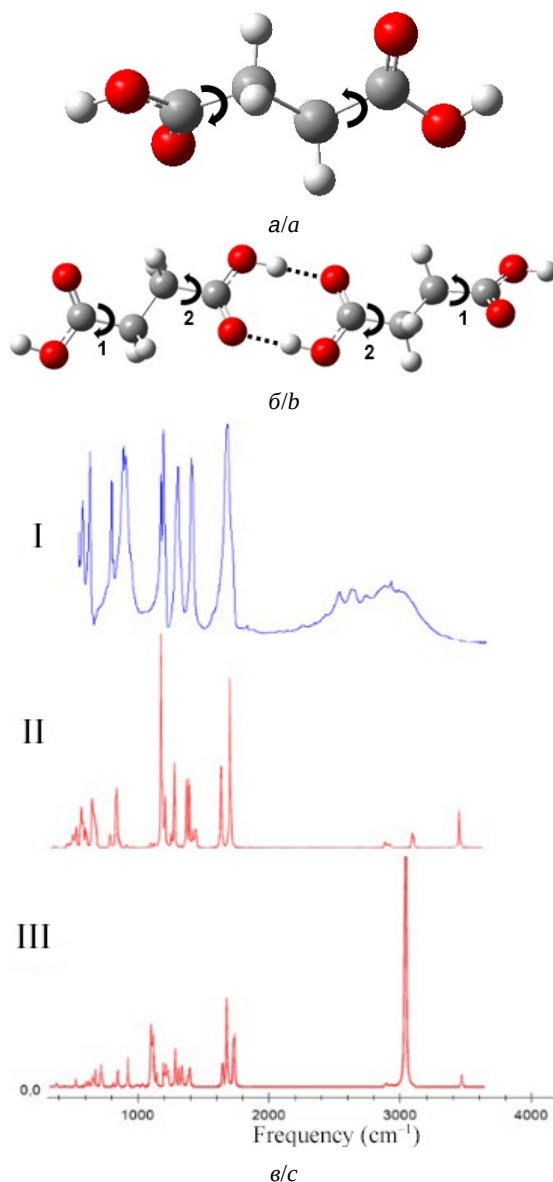


Рис. 7. Рассчитанная структура мономера (а), фрагмента цепочечного ассоциата с двумя схемами поворота (1, 2) (б) и ИК спектры (в) янтарной кислоты (I – экспериментальный, II – рассчитанный комбинированный спектр конформеров мономера, III – рассчитанный комбинированный спектр конформеров фрагмента цепочечного ассоциата)

Fig. 7. Calculated structure of the monomer (a), chain associate fragment with two rotation schemes (indicated by numbers 1 and 2) (b) and IR spectra (c) of succinic acid (I – experimental, II – calculated combined spectrum of monomer conformers, III – calculated combined spectrum of conformers of the chain associate fragment)

тным колебаниям С-Н связей, а частоты ν_3 , ν_4 – колебаниям О-Н связей.

Оценка стабильности конформационной структуры производилась на основе энергии молекулы, где наиболее оптимальными являются варианты с наименьшими энергетическими показателями. На основе этого показателя было



Таблица 2 / Table 2

Значения энергий и частот валентных колебаний водородных связей конформеров янтарной кислоты
Energies and frequencies of stretching vibrations of hydrogen bonds of succinic acid conformers

Номер конформера/ Number of conformer	Энергия, атомных единиц/ Energy, a.u.	Частота, см ⁻¹ /Frequency, cm ⁻¹				Разности энергий конформеров, см ⁻¹ / Conformer energy differences, cm ⁻¹
		ν_1	ν_2	ν_3	ν_4	
0 – основное состояние/ Basic state	-456.962174417	2894	2932	3465	3465	–
1	-456.959116648	2894	2932	3140	3465	671
2	-456.957441633	2894	2931	3139	3465	1039
3	-456.953204710	2894	2930	3133	3463	1968

выявлено три устойчивых варианта поворотных конформеров (см. табл. 2). Поскольку модифицированная янтарная кислота способна содержать различные структуры конформеров, то ИК спектр модифицированной кислоты будет включать в себя все спектральные изменения, характерные для каждого конформера. В связи с этим весьма актуальным является создание комбинированного спектра, представленного в виде суперпозиции спектров различных конформеров. На рис. 7, б (II) продемонстрирован комбинированный спектр, изображенный в виде наложения ИК спектров трех поворотных конформеров и основного конформера янтарной кислоты. Экспериментально измеренный ИК спектр приведен на рис. 7, б (I).

Видно хорошее согласие экспериментально измеренного ИК спектра с рассчитанными спектрами, в том числе и в высокочастотной области, которой соответствуют частоты колебаний ν_1 , ν_2 , ν_3 , ν_4 образующихся водородных связей, показанных на рис. 7, а как 1, 2, 3, 4.

Анализ рассчитанных ИК спектров конформеров показал, что они близки как для мономера (см. табл. 2), так и для фрагмента цепочечного ассоциата.

Для выявления причин изменения физико-химических свойств янтарной кислоты в ходе её модификации необходимо отметить, что на первом этапе модификации кристаллов янтарной кислоты происходит создание истинного раствора, в ходе которого кристаллы кислоты растворяются в воде, а затем замораживаются при низкой температуре. Следовательно, можно предположить, что влияние воды, даже после лиофильной сушки, может быть весьма значительным. В связи с этим необходимо проанализировать и оценить степень влияния молекул воды [18], а также водородного связывания [19]

на молекулы мономера и фрагмента цепочечного ассоциата янтарной кислоты для выяснения причин и механизмов изменения физико-химических свойств.

Было произведено моделирование структуры и ИК спектра молекулярного комплекса янтарной кислоты с водой с последовательным присоединением молекул воды к мономеру и к фрагменту цепочечного ассоциата янтарной кислоты. Все расчёты проводились для температуры 20°C, соответствующей условиям эксперимента.

Оценка силы образующихся водородных связей производилась по следующим характеристикам: по длине водородного мостика, частотному сдвигу валентных колебаний Н-связей в ИК спектрах молекулярного комплекса относительно ИК спектра отдельных молекул, а также по энергии связи.

Как отмечается в [1, 20], общепринятой термодимической мерой энергии водородной связи является приращение энтальпии $-\Delta H$, которая традиционно рассчитывается по эмпирической формуле Иогансена [20]:

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

где $\Delta\nu$ – величина частотного сдвига валентных колебаний водородных связей (ΔH , kcal/mol, $\Delta\nu$, cm⁻¹). В связи с этим в дальнейших оценках будет рассматриваться приращение энтальпии $-\Delta H$ в качестве количественного выражения энергии водородной связи. Расчёты по формуле (1) полностью совпадают с расчётами, выполненными при помощи программы Gaussian [13].

Рассчитанная структура и ИК спектр мономера и фрагмента цепочечного ассоциата янтарной кислоты с 1 и 2 молекулами воды показаны на рис. 8, 9 соответственно.

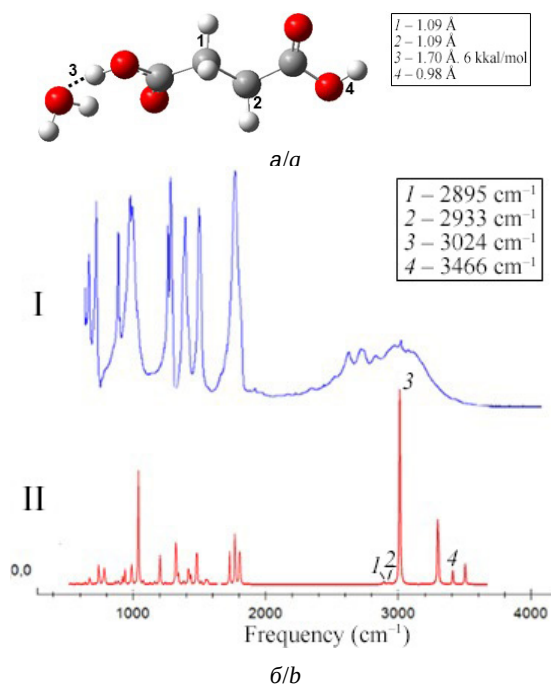


Рис. 8. Рассчитанная структура (а) и ИК спектр (б) молекулярного комплекса $C_4H_6O_4 - H_2O$ (I – экспериментальный, II – рассчитанный). Цифрами 1–4 обозначены образующиеся водородные связи и соответствующие им спектральные пики

Fig. 8. Calculated structure (a) and IR spectrum (b) of the molecular complex $C_4H_6O_4 - H_2O$ (I – experimental, II – calculated). Numbers 1–4 denote formed hydrogen bonds and corresponding spectral peaks

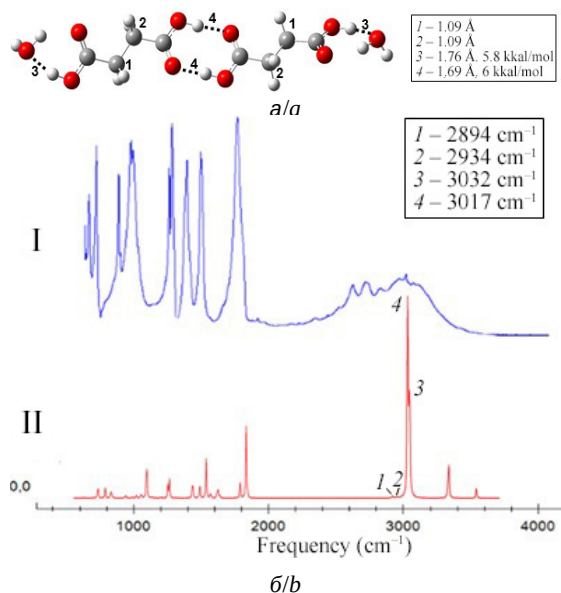


Рис. 9. Рассчитанная структура (а) и ИК спектр (б) молекулярного комплекса $(C_4H_6O_4)_2 - (H_2O)_2$ (I – экспериментальный, II – рассчитанный). Цифрами 1–4 обозначены образующиеся водородные связи и соответствующие им спектральные пики

Fig. 9. Calculated structure (a) and IR spectrum (b) of the molecular complex $(C_4H_6O_4)_2 - (H_2O)_2$ (I – experimental, II – calculated). Numbers 1–4 denote formed hydrogen bonds and corresponding spectral peaks

На рис. 10 представлены структура и ИК спектр молекулярного комплекса $C_4H_6O_4 - (H_2O)_8$ (молекула янтарной кислоты в окружении восьми молекул воды). Структура и ИК спектр фрагмента цепочечного ассоциата янтарной кислоты в окружении двенадцати молекул воды $(C_4H_6O_4)_2 - (H_2O)_{12}$ показаны на рис. 11.

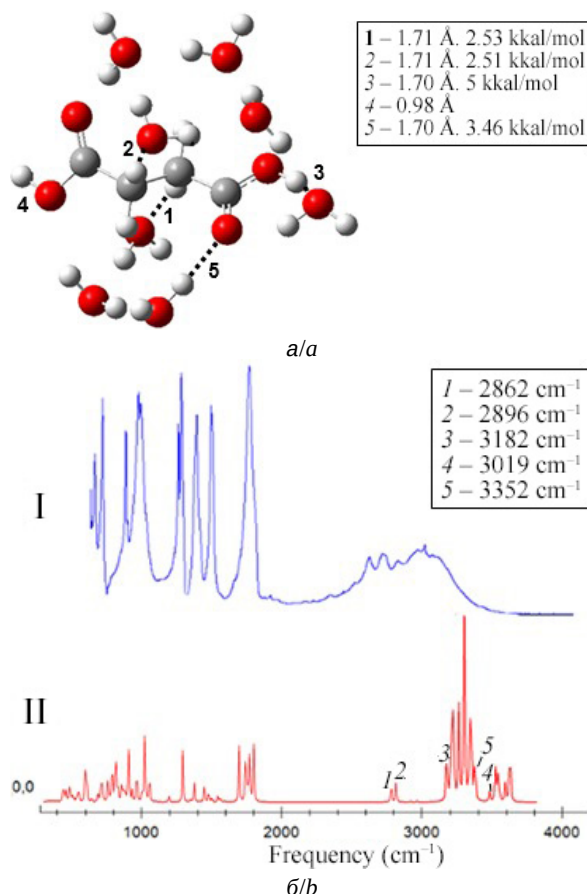


Рис. 10. Рассчитанная структура (а) и ИК спектр (б) молекулярного комплекса $C_4H_6O_4 - (H_2O)_8$ (I – экспериментальный, II – рассчитанный)

Fig. 10. Calculated structure (a) and IR spectrum (b) of the molecular complex $C_4H_6O_4 - (H_2O)_8$ (I – experimental, II – calculated)

Вычисленные параметры водородных связей для молекулярных комплексов янтарной кислоты с молекулами воды приведены в табл. 3, а для молекулярных комплексов фрагмента цепочечного ассоциата янтарной кислоты с молекулами воды – в табл. 4.

Проанализируем динамику нескольких водородных связей, отмеченных на рис. 8–11 и в табл. 3, 4. Цифрами 1 и 2 отмечены связи С–Н группы в центре молекулы янтарной кислоты; 3 – связь О–Н группы на краю молекулы янтарной кислоты, к которой может присоединяться молекула воды через кислород; 4 – симметричная

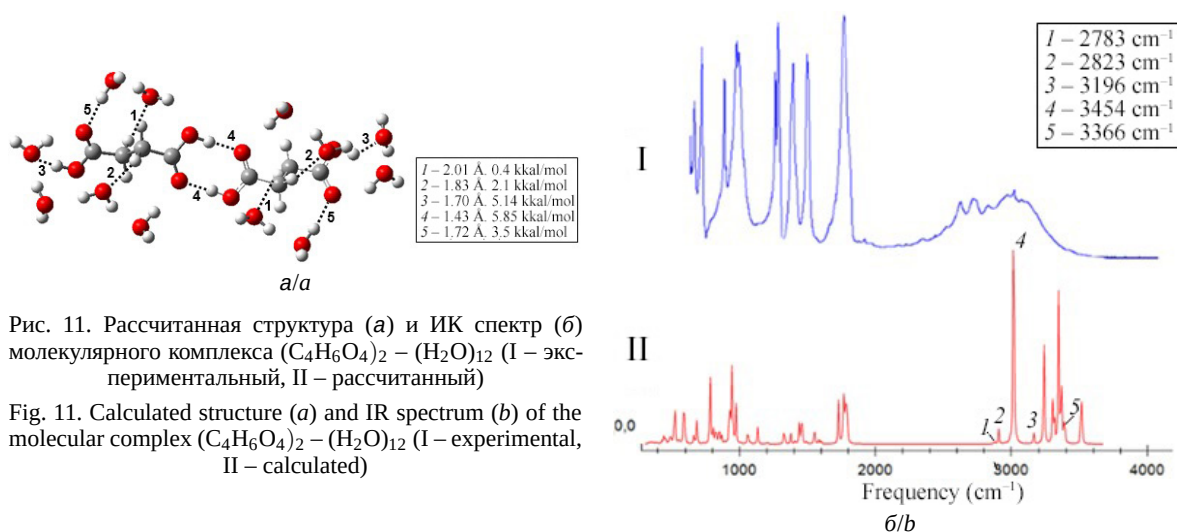


Рис. 11. Рассчитанная структура (а) и ИК спектр (б) молекулярного комплекса $(C_4H_6O_4)_2 - (H_2O)_{12}$ (I – экспериментальный, II – рассчитанный)

Fig. 11. Calculated structure (a) and IR spectrum (b) of the molecular complex $(C_4H_6O_4)_2 - (H_2O)_{12}$ (I – experimental, II – calculated)

Таблица 3 / Table 3

Рассчитанные параметры водородных связей Н-комплекса мономер – вода
Calculated parameters of monomer – water H-complex hydrogen bonds

Номер связи/ Bond number	Тип связи/ Bond type	Длина Н-связи R , Å/ H-bond length R , Å	Длина водородного мостика R_b , Å/ Hydrogen bridge length R_b , Å	Частота ν , cm^{-1} / Frequency ν , cm^{-1}	Частотный сдвиг, $\Delta\nu$, cm^{-1} / Frequency shift, $\Delta\nu$, cm^{-1}	Энергия связи $-\Delta H$, ккал/моль/ Bond energy $-\Delta H$, kcal/mol	Интенсивность I_{IR} , км/моль/ Intensity I_{IR} , km/mol
Янтарная кислота/Succinic acid. $E = -456.9621$ a.u.; $d = 0.474$ debye							
1	C-H	1.09		2895			11
2	C-H	1.09		2932			7
3	O-H	0.98		3466			95
4	O-H	0.98		3466			95
Янтарная кислота с 1 молекулой воды/Succinic acid with 1 water molecule. $E = -533.3951$ a.u.; $d = 2.266$ debye							
1	C-H	1.09		2895			14
2	C-H	1.09		2933			7
3	O-H...O	1.70	2.7	3024	442	6	723
4	O-H	0.98		3466			47
Янтарная кислота с 3 молекулами воды/Succinic acid with 3 water molecule. $E = -686.2340$ a.u.; $d = 3.935$ debye							
1	C-H	1.09		2876			25
2	C-H	1.09		2929			9
3	O-H...O	1.67	2.67	2970	496	6.4	881
4	O-H	0.98		3466			46
5	O-H...O	1.93	2.91	3435	71	1.7	198
Янтарная кислота с 8 молекулами воды/Succinic acid with 8 water molecule. $E = -1068.3832$ a.u.; $d = 2.171$ debye							
1	C-H...O	1.71	2.8	2783	111	2.5	129
2	C-H...O	1.71	2.8	2823	110	2.5	137
3	O-H...O	1.70	2.7	3196	270	5	324
4	O-H	0.98		3454			60
5	O-H...O	1.70	2.8	3366	140	3.5	294

Примечание. E – энергия молекулярного комплекса, d – дипольный момент.

Note. E – energy of molecular complex, d – dipole moment.



Таблица 4 / Table 4

Рассчитанные параметры водородных связей Н-комплекса фрагмент цепочечного ассоциата – вода
Calculated parameters of a chain associate fragment – water H-complex hydrogen bonds

Номер связи/ Bond number	Тип связи/ Bond type	Длина Н-связи R , Å/ H-bond length R , Å	Длина водородного мостика R_b , Å/ Hydrogen bridge length R_b , Å	Частота ν , cm^{-1} / Frequency ν , cm^{-1}	Частотный сдвиг, $\Delta\nu$, cm^{-1} / Frequency shift, $\Delta\nu$, cm^{-1}	Энергия связи $-\Delta H$, ккал/моль/ Bond energy $-\Delta H$, kcal/mol	Интенсивность I_{IR} , км/моль/ Intensity I_{IR} , km/mol
Фрагмент цепочечного ассоциата/Fragment of a chain associate. $E = -913.955$ a.u.; $d = 1.2819$ debye							
1	C-H	1.09		2904			31
2	C-H	1.09		2986			10
3	O-H...O	0.98		3465			96
4	O-H...O	1.69	2.7	3030	436	6	3470
Фрагмент цепочечного ассоциата с 2 молекулами воды/ Fragment of a chain associate with 2 water molecules. $E = -1066.8210$ a.u.; $d = 2.442$ debye							
1	C-H	1.09		2894			43
2	C-H	1.09		2934			11
3	O-H...O	1.76	2.76	3032	432	5.8	1285
4	O-H...O	1.69	2.69	3017	449	6	3819
Фрагмент цепочечного ассоциата с 6 молекулами воды/ Fragment of a chain associate with 6 water molecules. $E = -1372.4986$ a.u.; $d = 1.516$ debye							
1	C-H	1.09		2874			106
2	C-H	1.09		2931			9
3	O-H...O	1.68	2.68	2971	493	6.4	2434
4	O-H...O	1.66	2.66	3027	439	6	3130
5	O-H...O	1.98	2.96	3436	69	1.6	168
Фрагмент цепочечного ассоциата с 12 молекулами воды/ Fragment of a chain associate with 12 water molecules. $E = -1831.0700$ a.u.; $d = 1.970$ debye							
1	C-H...O	2.01	3.14	2862	42	0.4	16
2	C-H...O	1.83	2.84	2896	90	2.1	175
3	O-H...O	1.70	2.7	3182	283	5.1	105
4	O-H...O	1.43	2.43	3019	420	5.9	4165
5	O-H...O	1.72	2.8	3352	153	3.5	186

Примечание. E – энергия молекулярного комплекса, d – дипольный момент.

Note. E – energy of molecular complex, d – dipole moment.

ей связь на другом конце молекулы; в фрагменте цепочечного ассоциата на основе этой связи формируется димерное кольцо; связь 5 образуется от присоединения молекулы воды к группе C=O через водород.

Было обнаружено, что по мере увеличения количества присоединённых молекул воды энергия связи O-H...O сначала увеличивается с 6 до 6.4 ккал/моль для мономера (связь 3 в табл. 3) и с 5.8 до 6.38 ккал/моль для фрагмента цепочечного ассоциата (связь 3 в табл. 4), сопровождаясь увеличением интенсивности с 723 до 881 км/моль для мономера и с 1285 до 2434 км/моль для фрагмента цепочечного ассоциата. Обе образовавшиеся водородные связи можно отнести

к связям средней силы в соответствии с классификацией, приведённой в [21].

Дальнейшее увеличение количества молекул воды привело к образованию слабых водородных связей с группами -CH₂ (связи 1 и 2 в табл. 3 и 4), но одновременно с этим ослабла связь 3, что хорошо заметно как для мономера, так и для фрагмента цепочечного ассоциата. Образование водородных связей C-H...O у мономера янтарной кислоты намного более выражено, особенно в присутствии большего количества молекул воды. Эти два спектральных пика хорошо видны как на экспериментальном, так и на рассчитанном спектре (пики 1 и 2 на рис. 8, б, рис. 9, б и рис. 10, б), что свидетельствует



о наличии в модифицированной янтарной кислоте как фрагментов цепочечного ассоциата, так и мономеров. О наличии фрагментов цепочечного ассоциата свидетельствует хорошо заметный на экспериментальном ИК спектре пик в районе $3020\text{--}3030\text{ см}^{-1}$, соответствующий образованию водородной связи в димерном кольце. Этой связи (связь 4 на рис. 9, а и рис. 11, а) соответствует спектральный пик с максимальной интенсивностью – пик 4 на рис. 6, в, III, рис. 9, б и рис. 11, б. С увеличением количества молекул воды интенсивность данного пика сначала уменьшается, а затем вновь возрастает (см. связь 4 в табл. 4), что может свидетельствовать о влиянии симметрии молекулярного комплекса: связь в димерном кольце усиливается для более симметричных комплексов.

В целом необходимо отметить хорошее согласие рассчитанных ИК спектров с экспериментальными измерениями. Расчёты показали, что в модифицированной янтарной кислоте присутствуют не только цепочечные ассоциаты, но и момеры янтарной кислоты, что говорит о возможности разрыва цепочек связей в результате процедуры перекристаллизации. Из сравнения рассчитанного и экспериментального ИК спектров хорошо заметно присутствие воды и её влияние на физико-химические свойства модифицированной янтарной кислоты.

Выводы

В результате изучения физико-химических свойств янтарной кислоты, модифицированной путём перекристаллизации, на основе результатов сканирующей электронной микроскопии было обнаружено изменение морфологии кристаллов. Возможность изменения физико-химических свойств янтарной кислоты из-за наличия конформеров не подтвердилась, поскольку в результате расчетов ИК спектров и структур конформеров изолированной молекулы и фрагмента цепочечного ассоциата янтарной кислоты оказалось, что все конформеры спектрально близки и, следовательно, не вносят вклад в изменения физико-химических свойств. Кроме того, как отмечается в [22], конформационные формы некоторых дикарбоновых кислот, в том числе и янтарной, становятся нестабильными в водной фазе. Это может приводить к отсутствию вклада новых конформеров в ИК спектр после процедуры перекристаллизации. Значительно большее влияние на спектральные характеристики янтарной кислоты оказывают молекулы воды, которые

остаются в структуре модифицированного молекулярного комплекса. Это было обнаружено путём сравнения экспериментально измеренных и рассчитанных ИК спектров модифицированной янтарной кислоты. При добавлении молекул воды к конформерам изолированной молекулы и фрагменту цепочечного ассоциата янтарной кислоты наблюдается смещение характерных пиков высокочастотной области спектра, соответствующих валентным колебаниям связи О–Н гидроксильной группы янтарной кислоты, что указывает на образование водородных связей.

Анализ результатов взаимодействия янтарной кислоты с молекулами воды указывает, что во время получения полиморфных модификаций, после этапа лиофильной сушки, в модифицированной янтарной кислоте присутствуют молекулы воды. В свою очередь, наличие взаимодействия янтарной кислоты с молекулами воды способствует более сильному водородному связыванию, что приводит к изменению физико-химических свойств янтарной кислоты.

Список литературы

1. Бабков Л. М., Пучковская Г. А., Макаренко С. П., Гаврилко Т. А. ИК спектроскопия молекулярных кристаллов с водородными связями. Киев : Наукова думка, 1989. 160 с.
2. Corradini P., Frasci A., Martuscelli E. Conformational polymorphism of unsaturated dicarboxylic acids // Journal of the Chemical Society D : Chemical Communications. 1969. Iss. 14. P. 778–780.
3. Смирнов А. В., Нестерова О. Б., Голубев Р. В. Янтарная кислота и её применение в медицине. Часть I. Янтарная кислота : метаболит и регулятор метаболизма организма человека // Нефрология. 2014. Т. 18, № 2. С. 33–41.
4. Смирнов А. В., Нестерова О. Б., Голубев Р. В. Янтарная кислота и её применение в медицине. Часть II. Применение янтарной кислоты в медицине // Нефрология. 2014. Т. 18, № 4. С. 12–24.
5. Chistyakov D., Sergeev G. The Polymorphism of Drugs : New Approaches to the Synthesis of Nanostructured Polymorphs // Pharmaceutics. 2020. Vol. 12, iss. 1. URL: <https://www.mdpi.com/1999-4923/12/1/34> (дата обращения: 01.05.2022).
6. Javadzadeh S. Y., Dizaj M. D., Vazifehasl Z., Mokhtarpour M. Recrystallization of Drugs – Effect on Dissolution Rate // Recrystallization in Materials Processing. London, United Kingdom : IntechOpen, 2015. P. 191–211.
7. Фольмер М. Кинетика образования новой фазы / пер. с нем. ; под ред. К. М. Горбуновой и А. А. Чернова. М. : Наука. Гл. ред. физ.-мат. лит., 1986. 208 с.
8. McCoy L. L. The Geometry of Intramolecular Hydrogen Bonding in 1,2-Dicarboxylic Acids // Journal of the



- American Chemical Society. 1967. Vol. 89, iss. 7. P. 1673–1677. <https://doi.org/10.1021/ja00983a024>
9. Yu Q., Dang L., Black S., Wei H., Huang X. Crystallization of the polymorphs of succinic acid via sublimation at different temperatures in the presence or absence of water and isopropanol vapor // *Journal of Crystal Growth*. 2012. Vol. 340, iss. 1. P. 209–215.
 10. Van der Voort E. The morphology of succinic acid crystals : The role of solvent interaction // *Journal of Crystal Growth*. 1991. Vol. 110, iss. 4. P. 662–668. [https://doi.org/10.1016/0022-0248\(91\)90621-B](https://doi.org/10.1016/0022-0248(91)90621-B)
 11. Кон В. Электронная структура вещества – волновые функции и функционалы плотности // *Успехи физических наук*. 2002. Т. 172, № 3. С. 336–348.
 12. Becke A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange // *Journal of Chemical Physics*. 1993. Vol. 98, № 7. P. 5648–5652. <https://doi.org/10.1063/1.464913>
 13. Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B., Scuseria G. E., Robb M. A., Cheeseman J. R., Montgomery J. A., Vreven Jr. T., Kudin K. N., Burant J. C., Millam J. M., Iyengar S. S., Tomasi J., Barone V., Mennucci B., Cossi M., Scalmani G., Rega N., Petersson G. A., Nakatsuji H., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Klene M., Li X., Knox J. E., Hratchian H. P., Cross J. B., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R. E., Yazyev O., Austin A. J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J. W., Ayala P. Y., Morokuma K., Voth G. A., Salvador P., Dannenberg J. J., Zakrzewski V. G., Dapprich S., Daniels A. D., Strain M. C., Farkas O., Malick D. K., Rabuck A. D., Raghavachari K., Foresman J. B., Ortiz J. V., Cui Q., Baboul A. G., Clifford S., Cioslowski J., Stefanov B. B., Liu G., Liashenko A., Piskorz P., Komaromi I., Martin R. L., Fox D. J., Keith T., Al-Laham M. A., Peng C. Y., Nanayakkara A., Challacombe M., Gill P. M. W., Johnson B., Chen W., Wong W., Gonzalez C., Pople J. A. Gaussian 03, Revision B.03. Gaussian, Inc. Pittsburgh PA, 2003. 302 p.
 14. Avogadro – Free cross-platform molecular editor – Avogadro. Funding for the Avogadro manual was provided by the University of Pittsburgh Department of Chemistry. Pittsburgh, Pennsylvania, 2015. URL: <https://avogadro.cc/> (дата обращения: 10.12.2021).
 15. Yoshida H., Ehara A., Matsuura H. Density functional vibrational analysis using wave number-linear scale factors // *Chem. Phys. Lett.* 2000. Vol. 325, № 4. P. 477–483.
 16. Yoshida H., Takeda K., Okamura J., Ehara A., Matsuura H. New approach to vibrational analysis of large molecules by density functional theory : Wavenumber-linear scaling method // *J. Phys. Chem. A*. 2002. Vol. 106, № 14. P. 3580–3586.
 17. Селеменев В. Ф., Рудаков О. Б., Мироненко Н. В., Карпов С. И., Семенов В. Н., Беланова Н. А., Синяева Л. А., Лукин А. Н. Гидратация и межмолекулярные взаимодействия в карбоновых кислотах // *Конденсированные среды и межфазные границы*. 2020. Т. 22, № 3. С. 373–387.
 18. Werner J., Julin J., Dalirian M., Prisle N. L., Öhrwall G., Persson I., Riipinen I. Succinic acid in aqueous solution : Connecting microscopic surface composition and macroscopic surface tension // *Physical Chemistry Chemical Physics*. 2014. Vol. 16, iss. 39 P. 21486–21495. <https://doi.org/10.1039/c4cp02776k>
 19. Chen C., Wang X., Binder K., Ghahremanpour M. M., van der Spoel D., Pöschl U., Su H., Cheng Y. Energetic analysis of succinic acid in water droplets : Insight into the size-dependent solubility of atmospheric nanoparticles // *Atmospheric Chemistry and Physics Discuss* [preprint], 2021. <https://doi.org/10.5194/acp-2020-1329>
 20. Иогансен А. В. Инфракрасная спектроскопия и спектральное определение энергии водородной связи // *Водородная связь* / отв. ред. Н. Д. Соколов. М. : Наука. 1981. С. 112–155.
 21. Студ Дж. В., Этвуд Дж. Л. Супрамолекулярная химия : в 2 т. М. : Академкнига, 2007. Т. 1. 479 с.
 22. Nguyen T. H., Hibbs D. E., Sian T. H. Conformations, energies, and intramolecular hydrogen bonds in dicarboxylic acids : Implications for the design of synthetic dicarboxylic acid receptors // *Journal of Computational Chemistry*. 2005. Vol. 26, iss. 12. P. 1233–1241. <https://doi.org/10.1002/jcc.20259>

References

1. Babkov L. M., Puchkovskaya G. A., Makarenko S. P., Gavrillko T. A. *ИК спектроскопия молекулярных кристаллов с водородными связями* [IR Spectroscopy of Molecular Crystals With Hydrogen Bonds]. Kiev, Naukova dumka Publ., 1989, 169 p. (in Russian)
2. Corradini P., Frasci A., Martuscelli E. Conformational polymorphism of unsaturated dicarboxylic acids. *Journal of the Chemical Society D : Chemical Communications*, 1969, iss. 14, pp. 778–780.
3. Smirnov A. V., Nesterova O. B., Golubev R. V. Succinic acid and its application in medicine. Part I. Succinic acid : Metabolite and regulator of metabolism of the human body. *Nephrology*, 2014, vol. 18, no. 2, pp. 33–41 (in Russian).
4. Smirnov A. V., Nesterova O. B., Golubev R. V. Succinic acid and its application in medicine. Part II. Application of succinic acid in medicine. *Nephrology*, 2014, vol. 18, no. 4, pp. 12–24 (in Russian).
5. Chistyakov D., Sergeev G. The Polymorphism of Drugs : New Approaches to the Synthesis of Nanostructured Polymorphs. *Pharmaceutics*, 2020, vol. 12, iss. 1. Available at: <https://www.mdpi.com/1999-4923/12/1/34> (accessed 01 May 2022).
6. Javadzadeh S. Y., Dizaj M. D., Vazifehasl Z., Mokhtar-pour M. Recrystallization of Drugs – Effect on Dissolution Rate. In: *Recrystallization in Materials Processing*. London, United Kingdom, IntechOpen, 2015, pp. 191–211.
7. Volmer M. *Kinetik der Phasenbildung* [Kinetics of Phase Formation]. Dresden, Leipzig, Steinkopf Verl., 1939, 220 S.
8. McCoy L. L. The Geometry of Intramolecular Hydrogen Bonding in 1,2-Dicarboxylic Acids. *Journal of*



- the American Chemical Society, 1967, vol. 89, iss. 7, pp. 1673–1677. <https://doi.org/10.1021/ja00983a024>
9. Yu Q., Dang L., Black S., Wei H., Huang X. Crystallization of the polymorphs of succinic acid via sublimation at different temperatures in the presence or absence of water and isopropanol vapor. *Journal of Crystal Growth*, 2012, vol. 340, iss. 1, pp. 209–215.
 10. Van der Voort E. The morphology of succinic acid crystals : The role of solvent interaction. *Journal of Crystal Growth*, 1991, vol. 110, iss. 4, pp. 662–668. [https://doi.org/10.1016/0022-0248\(91\)90621-B](https://doi.org/10.1016/0022-0248(91)90621-B)
 11. Kohn W. Nobel Lecture : Electronic structure of matter—wave functions and density functionals. *Rev. Mod. Phys.*, 1999, vol. 71, no. 5, pp. 1253–1265. <https://doi.org/10.1103/RevModPhys.71.1253>
 12. Becke A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *Journal of Chemical Physics*, 1993, vol. 98, no. 7, pp. 5648–5652. <https://doi.org/10.1063/1.464913>
 13. Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B., Scuseria G. E., Robb M. A., Cheeseman J. R., Montgomery J. A., Vreven Jr. T., Kudin K. N., Burant J. C., Millam J. M., Iyengar S. S., Tomasi J., Barone V., Mennucci B., Cossi M., Scalmani G., Rega N., Petersson G. A., Nakatsuji H., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Klene M., Li X., Knox J. E., Hratchian H. P., Cross J. B., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R. E., Yazyev O., Austin A. J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J. W., Ayala P. Y., Morokuma K., Voth G. A., Salvador P., Dannenberg J. J., Zakrzewski V. G., Dapprich S., Daniels A. D., Strain M. C., Farkas O., Malick D. K., Rabuck A. D., Raghavachari K., Foresman J. B., Ortiz J. V., Cui Q., Baboul A. G., Clifford S., Cioslowski J., Stefanov B. B., Liu G., Liashenko A., Piskorz P., Komaromi I., Martin R. L., Fox D. J., Keith T., Al-Laham M. A., Peng C. Y., Nanayakkara A., Challacombe M., Gill P. M. W., Johnson B., Chen W., Wong W., Gonzalez C., Pople J. A. *Gaussian 03, Revision B.03*. Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 2003. 302 p.
 14. *Avogadro – Free cross-platform molecular editor – Avogadro*. Funding for the Avogadro manual was provided by the University of Pittsburgh Department of Chemistry. Pittsburgh, Pennsylvania, 2015. Available at : <https://avogadro.cc/> (accessed 10 December 2021).
 15. Yoshida H., Ehara A., Matsuura H. Density functional vibrational analysis using wave number-linear scale factors. *Chem. Phys. Lett.*, 2000, vol. 325, no. 4, pp. 477–483.
 16. Yoshida H., Takeda K., Okamura J., Ehara A., Matsuura H. New approach to vibrational analysis of large molecules by density functional theory : Wavenumber-linear scaling method. *J. Phys. Chem. A*, 2002, vol. 106, no. 14, pp. 3580–3586.
 17. Selemenev V. F., Rudakov O. B., Mironenko N. V., Karpov S. I., Semenov V. N., Belanova N. A., Sinyaeva L. A., Lukin A. N. Hydration and intermolecular interactions in carboxylic acids. *Condensed Matter and Interphases*, 2020, vol. 22, no. 3, pp. 373–387.
 18. Werner J., Julin J., Dalirian M., Prisle N. L., Öhrwall G., Persson I., Riipinen I. Succinic acid in aqueous solution : Connecting microscopic surface composition and macroscopic surface tension. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2014, vol. 16, iss. 39, pp. 21486–21495. <https://doi.org/10.1039/c4cp02776k>
 19. Chen C., Wang X., Binder K., Ghahremanpour M. M., van der Spoel D., Pöschl U., Su H., Cheng Y. Energetic analysis of succinic acid in water droplets : Insight into the size-dependent solubility of atmospheric nanoparticle. *Atmospheric Chemistry and Physics Discuss* [preprint], 2021. <https://doi.org/10.5194/acp-2020-1329>
 20. Iogansen A. V. Infrared Spectroscopy and Spectral Determination of Hydrogen Bond Energy. In: Sokolov N. D., executive ed. *Hydrogen Bond*. Moscow, Nauka Publ., 1981, pp. 112–155 (in Russian).
 21. Steed J. W., Atwood J. L. *Supramolecular Chemistry*. 2nd ed. New York, John Wiley & Sons, 2009. 1002 p.
 22. Nguyen T. H., Hibbs D. E., Sian T. H. Conformations, energies, and intramolecular hydrogen bonds in dicarboxylic acids : Implications for the design of synthetic dicarboxylic acid receptors. *Journal of Computational Chemistry*, 2005, vol. 26, iss. 12, pp. 1233–1241. <https://doi.org/10.1002/jcc.20259>

Поступила в редакцию 21.06.2022; одобрена после рецензирования 03.07.2022; принята к публикации 15.07.2022
The article was submitted 21.06.2022; approved after reviewing 03.07.2022; accepted for publication 15.07.2022