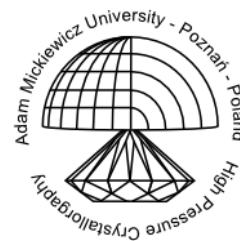




Zakład Chemii Materiałów
Wydział Chemii
Uniwersytet im. Adama Mickiewicza
w Poznaniu



WITOLD ZIELIŃSKI

Ciśnieniowe przemiany kryształów benzimidazoli z wiązaniami
wodorowymi $NH\cdots N$

*Pressure-induced transformations of $NH\cdots N$ bonded crystalline
benzimidazoles*

Praca przedstawiona

Radzie Naukowej Wydziału Chemii

Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu

celem uzyskania stopnia naukowego

doktora nauk chemicznych

Promotor: prof. dr hab. Andrzej Katrusiak

Poznań, czerwiec 2015



Podziękowania

Składam serdeczne podziękowania Panu Profesorowi Andrzejowi Katrusiakowi, opiekunowi mojej pracy, za poświęcony mi czas, cenne wskazówki, naukową inspirację oraz za okazaną cierpliwość i wiele życzliwości.

Dziękuję mojej Rodzinie a w szczególności Babci za niespotykaną cierpliwość i pomoc bez której nie zaszedłbym tak daleko. Dziękuję również mojej Żonie za nieustające wsparcie okazywane na każdym kroku.

Podziękowania kieruję także do moich kolegów i pracowników Zakładu Chemii Materiałów, za pomoc merytoryczną, techniczną oraz stworzenie miłej i niezapomnianej atmosfery pracy.

Badania zawarte niniejszej pracy doktorskiej były finansowane w ramach programu TEAM Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej, TEAM 2009-4/6.



Spis Treści

1. Wstęp.....	1
2. Metodyka badań.....	5
2.1. Komora diamentowa	5
2.2. Wysokociśnieniowa krystalizacja oraz dyfraktometria monokrystaliczna.....	7
2.3. Ciśnienie i jego kalibracja.....	9
2.4. Zastosowane oprogramowani.....	10
3. Wyniki badań.....	11
3.1. Benzimidazol.....	11
3.2. 2-Metylobenzimidazol.....	17
3.3. Hemihydrat 5,6-dimetylobenzimidazolu.....	24
3.4. Solwaty 5,6-dimetylobenzimidazolu.....	29
4. Podsumowanie.....	33
5. Summary.....	35
6. Piśmiennictwo.....	37
7. Załącznik A.....	41
Hydrogen Bonds NH···N in Compressed Benzimidazole Polymorphs <i>Cryst. Growth Des.</i> 2013 , <i>16</i> , 696-700.	
8. Załącznik B.....	47
Colossal Monotonic Response to Hydrostatic Pressure in Molecularcrystal Induced by a Chemical Modification. <i>Cryst. Growth Des.</i> 2014 , <i>14</i> , 4247-4253.	
9. Załącznik C.....	53
Hydrate Smaller than the Anhydrate. <i>CrystEngComm.</i> 2015 , w druku.	
10. Załącznik D, oświadczenia współautorów.....	62

1 Wstęp

Współczesny rozwój niemal wszystkich zaawansowanych technologii uwarunkowany jest jakością dostępnych materiałów z których tworzone są mechanizmy urządzeń. Przykładem jest postępująca w elektronice miniaturyzacja wymagająca coraz mniejszych podstawowych podzespołów i elementów elektronicznych, takich jak oporniki, cewki indukcyjne czy kondensatory, osiąganymi dorównującymi lub też przewyższającymi swoich większych odpowiedników. Stanowi to duże wyzwanie dla naukowców poszukujących nowych materiałów użytkowych wkraczając w dziedziny dotąd nieobecne w elektronice, jak choćby nanotechnologia, chemia związków organicznych czy tak zwane MOFy (*ang.* Metal Organic Frameworks). Do budowy zaawansowanych technologicznie urządzeń wykorzystuje się obecnie materiały o właściwościach relaksorowych i ferroelektrycznych posiadających w swojej strukturze perowskity typu BaTiO_3 i PbTiO_3 oraz ich kryształy mieszane. Dla dalszego rozwoju elektroniki na znaczeniu zyskują ferroelektryczne materiały ceramiczne oraz polimerowe, choć największym zainteresowaniem cieszą się relaksory i ferroelektryki pochodzenia organicznego.

Do podstawowych zalet nowoczesnych materiałów, oprócz lepszych parametrów użytkowych, zalicza się: nietoksyczność, niewielki ciężar, łatwość produkcji/utylicacji, niskie zużycie energii oraz przyjazność dla środowiska ze względu na brak metali ciężkich, takich jak ołów (Horiuchi *et al.*, 2008). Za ferroelektryczne właściwości związków organicznych mogą być odpowiedzialne wiązania wodorowe występujące w ich strukturze krystalicznej. Gdy kryształ ulega spontanicznej polaryzacji poniżej temperatury krytycznej (T_c) wiązania wodorowe są uporządkowane natomiast powyżej T_c wiązania wodorowe ulegają nieuporządkowaniu. Za przykład może posłużyć prototypowy kryształ diwodorofosforanu potasu (KH_2PO_4 , KDP), dla którego nieuporządkowanie protonu następuje powyżej 122 K (Slater, 1941). Na przełomie XX i XXI wieku odkryto właściwości ferroelektryczne w kompleksach 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktanu (dabco) z kwasami HClO_4 , HBF_4 , HReO_4 (Szafrński 2008; Szafrński, 2009). W solach tych kationy dabcoH^+ połączone są w łańcuchy wiązaniami wodorowymi $\text{NH}^+\cdots\text{N}$, które wykazują spontaniczną polaryzację dielektryczną (Katrusiak *et al.*, 1999a; Szafrński *et al.*, 2002). Ponadto dla

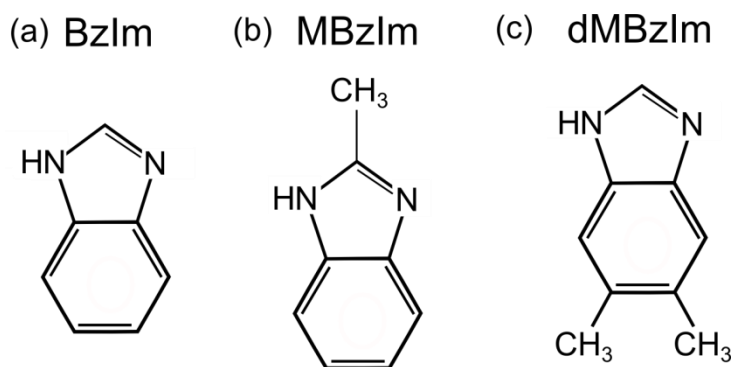
kompleksów dabco z kwasem bromowodorowym (dabcoHBr) i jodowodorowym (dabcoHI) otrzymano wyniki świadczące o nieuporządkowanych protonach w wiązaniach wodorowych $\text{NH}^+\cdots\text{N}$ już w temperaturze pokojowej. W kryształach wysoka polaryzowalność wiązań wodorowych prowadzi do ogromnej odpowiedzi dielektrycznej (*ang.* giant dielectric response) (Katrusiak *et al.*, 1999b; Budzianowski *et al.*, 2006; Szafranski, 2009; Olejniczak *et al.*, 2010; Szafranski *et al.*, 2010). Wszystkie te przykłady świadczą o tym, iż kryształy związków organicznych posiadających w swojej strukturze wiązania wodorowe $\text{NH}\cdots\text{N}$ o układzie liniowym (bez centrum symetrii) w których proton może zajmować pozycję zarówno przy jednym $\text{NH}\cdots\text{N}$ jak i drugim atomie $\text{N}\cdots\text{HN}$ w wiązaniu wodorowym mogą posiadać potencjalne właściwości ferroelektryczne. Natomiast relaksory ferroelektryczne mogą posiadać symetrię centrum inwersji dla uśrednionej struktury kryształu. Do badań tego typu oddziaływań oraz przemian fazowych związków o potencjalnych właściwościach ferroelektrycznych, metoda wysokociśnieniowej krystalografii monokrystalicznej stanowi nieocenione narzędzie. Wysokim ciśnieniem można w sposób monotoniczny modyfikować strukturę kryształów, a także wywoływać przemiany fazowe i otrzymywać nowe odmiany polimorficzne. Z jednej strony takie nowe polimorfy pozwalają lepiej zrozumieć i efektywniej projektować nowe materiały, a z drugiej strony tak otrzymane polimorfy same mogą wykazywać ciekawe i pożądane właściwości.

Przy wyborze związków o potencjalnym zastosowaniu starałem się dobrać symetryczne cząsteczki organiczne posiadające w swojej strukturze wiązania wodorowe $\text{NH}\cdots\text{N}$. Ponadto są one kryształami molekularnymi, które posiadają istotne zalety w porównaniu z badanymi dotychczas solami dabco, kryształami jonowymi z wiązaniami $\text{NH}^+\cdots\text{N}$. Pierwszym obiektem badań w mojej pracy doktorskiej został wybrany benzimidazol (BzIm), a następnie przeprowadziłem badanie jego pochodnych (Rysunek 1.1.1). BzIm jest względnie prostym związkiem, składającym się z pierścienia imidazolowego połączonego z sześćo-członowym pierścieniem benzenu. W sieci krystalicznej BzIm występuje układ wiązań wodorowych $\text{NH}\cdots\text{N}$ biegnących wzdłuż kierunku krystalograficznego [110] (Krawczyk, 2005; Escande, 1974). BzIm jak i jego pochodne wykazuje szereg aktywności biologicznych takich jak właściwości bakteriobójcze i antygrzybiczne (Bishop *et al.*, 1964; Hreila *et al.*, 1993; Pedini *et al.*, 1994) oraz jest ligandem dla

kationów kobaltu w witaminie B₁₂ (Hodgkin *et al.*, 1955). Pochodne BzIm mają ogromne znaczenie dla przemysłu farmakologicznego gdyż wykorzystuje się je jako substraty przy syntezie leków o działaniu przeciwnowotworowym czy przeciwgruźliczym (Velic *et al.*, 2003; Tonelli *et al.*, 2014; Gong *et al.*, 2014). W strukturze BzIm to wiązania wodorowe NH \cdots N są głównym czynnikiem warunkującym sposób upakowania cząsteczek w kryształach. BzIm poddany działaniu wysokiego ciśnienia ulega szeregu interesujących przemian fazowych przy 0.26 oraz 2.26 GPa. Struktura innej pochodnej BzIm, 2-metylobenzimidazolu (MBzIm), podobnie jak BzIm również jest uwarunkowana przez wiązania wodorowe NH \cdots N. Pomimo tej analogii strukturalnej ściśliwości BzIm i MBzIm drastycznie się różnią. Relatywnie niewielka chemiczna modyfikacja (podstawienie przy atomie węgla C2 w pierścieniu imidazolu) powoduje znaczne zmiany w zachowaniu w wysokim ciśnieniu obu związków. MBzIm wykazuje jedną z najrzadziej spotykanych właściwości kryształów, mianowicie ujemną powierzchniową ściśliwość (*ang.* Negative Area Compressibility – NAC) (Zieliński *et al.* 2014). NAC jest związana u układem cząsteczek wewnątrz łańcucha wiązań wodorowych co powoduje, iż dwa z trzech parametrów komórki elementarnej ulegają rozszerzeniu przy wzroście ciśnienia, natomiast trzeci kierunek kryształu ulega skróceniu. Co równie niespotykane, MBzIm wykazuje właściwości ferroelektryczne mimo iż krystalizuje w grupie przestrzennej posiadającej centrum inwersji (grupa przestrzenna: $P4_2/n$) (Horiuchi *et al.*, 2012). Tłumaczone jest to występowaniem polarnych nanodomen o symetrii jednoskośnej, odpowiedzialnych za nieuporządkowanie protonów w zewnętrznym polu elektrycznym. Nanodomeny MBzIm zostały zaobserwowane dzięki zastosowaniu mikroskopii sił z czujnikiem piezoelektrycznym, PFM (*ang.* Piezoresponse force microscopy).

Innym zagadnieniem o dużym znaczeniu dla przemysłu farmaceutycznego jest hydratacja oraz solwatacja wymuszona przez ciśnienie. Zjawisko to występuje dla kryształów kolejnej pochodnej BzIm, 5,6-dimetylobenzimidazolu (dMBzIm). W warunkach normalnych dMBzIm krystalizuje z wielu rozpuszczalników jako anhydrat. Natomiast już w 0.25 GPa krystalizacja z roztworu wodnego daje wyłącznie hemihydraty (dMBzIm $\cdot\frac{1}{2}$ H₂O), których nie udało się uzyskać w ciśnieniu atmosferycznym. Kryształy tego hemihydratu są stosunkowo stabilne w warunkach normalnych – przetrzymywane w otwartym naczyniu nie uległy żadnej przemianie

przez około rok do chwili pisania tych słów. Tak trwały hemihydrat $\text{dMBzIm} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ ilustruje możliwości zastosowań praktycznych otrzymanych wysokociśnieniowo solwatów. Hydratacja ma ogromne znaczenie dla przemysłu farmaceutycznego (Shan, N. et al., 2008; Steed, 2012) a hydraty związków biologicznie aktywnych z reguły mają lepszą rozpuszczalność i bio-dostępność. Zarówno hydratacja jak i solwatacja dMBzIm zaburza wiązania wodorowe występujące w czystych odmianach dMBzIm tworząc nowe typy oddziaływań, np. $\text{NH} \cdots \text{OH} \cdots \text{N}$. Procesy oraz zmiany towarzyszące wszystkim przemianom indukowanym ciśnieniem stały się tematem niniejszej rozprawy doktorskiej.



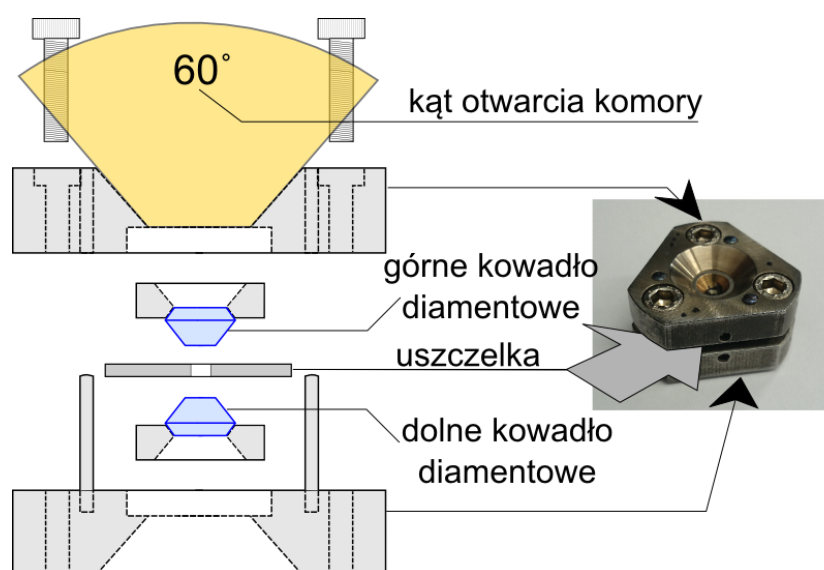
Rysunek 1.1.1 Wzory strukturalne kryształów badanych wysokociśnieniowo w niniejszej rozprawie: (a) benzimidazol, (b) 2-metylobenzimidazol, (c) 5,6-dimetylobenzimidazol.

2 Metodyka badań

2.1 Komora diamentowa

Początkowo eksperymenty wysokociśnieniowe leżały w kręgu zainteresowań geologów chcących zbadać przemiany jakie zachodzą w minerałach poddanych działaniu wysokiego ciśnienia jakie panuje wewnątrz Ziemi czy na dnie oceanów. Jednakże rozwój technik wysokociśnieniowych szybko zwrócił uwagę chemików oraz fizyków chcących wywierać stabilne ciśnienia na różnego typu substancje oraz badać wpływ ciśnienia na strukturę materii. Idealnym materiałem do budowy komór ciśnieniowych okazał się diament który pomimo swojej wysokiej ceny zapewnia odpowiednią twardość oraz przezroczystość dla promieniowania widzialnego oraz rentgenowskiego, co umożliwiło obserwację zmian zachodzących wewnątrz komory oraz zastosowanie komory diamentowej dla metod dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego. Pierwszego przełomu w wysokociśnieniowych badaniach dokonano w 1958 roku gdy do budowy aparatów wysokociśnieniowych wykorzystano diamenty odebrane przemytnikom przez amerykański urząd celny a następnie przekazane na cele badawcze (Basset, 2009). Choć do eksperymentów wysokociśnieniowych po raz pierwszy wykorzystano diament już w roku 1950 (Lawson, Tang, 1950) to dopiero w 1958 kowadełka diamentowe ustawiono w naprzeciwległej pozycji, nadal stosowanej we współczesnych konstrukcji. Kolejnym milowym krokiem było wprowadzenie metalowej uszczelki pomiędzy diamenty mającej na celu umożliwienie krystalizacji substancji z cieczy (Valkenburg, 1962). Skonstruowanie miniaturowej komory diamentowej przez Merrilla i Bassetta w 1974 roku przyczyniło się do znacznego rozpowszechnienia technik wysokociśnieniowych w badaniach dyfrakcyjnych (Merrill, Bassett, 1974). Komora Merrilla-Bassetta posiada szereg zalet do których należy zaliczyć mały rozmiar który pozwala na badanie monokryształów przy pomocy standardowych rentgenowskich dyfraktometrów czterokołowych po zamocowaniu komory na głowce goniometrycznej, bez większych modyfikacji samego dyfraktometru. Komora ta pozwala na osiągnięcie ciśnień do ok 10 GPa; kąt otwarcia w zależności od konstrukcji dysków na których osadzone są diamenty może sięgać nawet do 40° od osi komory.

Do badań nad przemianami fazowymi BzIm oraz jego pochodnych wykorzystałem miniaturową komorę wysokociśnieniową Merrilla-Bassetta, schematycznie przedstawioną na rysunku 2.1.1 (Merrill, Bassett, 1974). Zastosowanie technik krystalizacji wysokociśnieniowej pozwala na uzyskanie monokryształów badanej substancji w wysokim ciśnieniu hydrostatycznym przy stałej lub zmiennej temperaturze. Metoda ta pozwala na przeprowadzenie wysokociśnieniowych badań strukturalnych i dalszą analizę zmian oddziaływań w związanych wiązaniach wodorowymi kryształach.



Rysunek 2.1.1 Schemat budowy komory diamentowej typu Merrilla-Bassetta wykorzystywanej podczas eksperymentów wysokociśnieniowych.

Początkowo w komorach przeznaczonych do badań dyfrakcyjnych wykorzystywano płaskie dyski berylowe z małym otworem na środku dla wglądu do wnętrza komory. Dyski berylowe zapewniały większe kąty otwarcia ze względu na niską absorpcję dla promieniowania rentgenowskiego. Stanowiły one również stabilne podłoże dla diamentów, lecz posiadały szereg wad takich jak: plastyczność berylu powyżej 180°C, tworzenie groźnych dla zdrowia tlenków, a w badaniach rentgenowskich tworzenie charakterystycznych pierścieni w obrazie dyfrakcyjnym monokryształów. Obecnie rezygnuje się z dysków berylowych na rzecz dysków

stalowych posiadających niewiele mniejszy kąt otwarcia lecz dających lepsze wyniki pomiarów dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego.

2.2 Krystalizacja wysokociśnieniowa oraz dyfraktometria monokrystaliczna

Ciśnienie jest jednym z wielu czynników powodujących przemiany fazowe substancji i jednym z najefektywniejszych sposobów modyfikacji struktury. Częstym zjawiskiem podczas hydrostatycznego ściskania kryształów jest ich przemiana fazowa, której najczęściej towarzyszy popękanie lub rozpad monokryształu na wiele fragmentów. Jest to tak zwana przemiana destrukcyjna. Dużo rzadziej spotykanym rodzajem przemiany jest przemiana fazowa niedestrukcyjna podczas której badany monokryształ nie ulega uszkodzeniu. Ciśnienie powoduje szereg zmian wewnątrz struktury kryształu. Oprócz wspomnianych przemian fazowych pojawiają się często naprężenia sieci krystalicznej, które mają istotny wpływ na późniejszy pomiar dyfrakcyjny z wykorzystaniem promieniowania rentgenowskiego. Metoda wysokociśnieniowej krystalizacji pozwala na uzyskanie wysokiej jakości monokryształów badanej substancji w warunkach wysokiego ciśnienia i po zakończeniu krystalizacji, utrzymanie stałego ciśnienia hydrostatycznego. Pozwala to na badanie przekształceń zachodzących w kryształach pod wpływem wysokiego ciśnienia oraz na otrzymywanie nowych odmian polimorficznych nie będących możliwymi do otrzymania w normalnych warunkach. Monokryształy są otrzymywane w komorze ciśnieniowej mieszczącej się wewnątrz małego otworu, o średnicy $d = 0.30-50$ mm, znajdującego się w metalowej uszczelce. Niewielką ilość nasyconego roztworu rozpuszczalnika i badanej substancji umieszcza się w komorze pomiędzy diamentami a uszczelką, po czym możliwie szybko uszczelnia się komorę dociskając oba diamenty do uszczelki. W wyniku zamknięcia cieczy wewnątrz otworu uszczelki i dokręceniu śrub dociskających kowadła diamentowe do siebie można osiągnąć ciśnienia sięgające 10 GPa. Dla porównania, ciśnienie panujące na dnie Rowu Mariańskiego dochodzi do 0.12 GPa.

W DAC możliwe jest otrzymywanie kryształów na dwa sposoby, izotermicznie gdy temperatura pozostaje stała a zmianie ulega objętość oraz ciśnienie

lub też izochorycznie czyli przy zmiennym ciśnieniu i temperaturze. Istotnymi czynnikami mającymi wpływ na powodzenie eksperymentu mają między innymi dobór materiału z jakiego jest wykonana uszczelka. W praktyce laboratoryjnej najlepiej sprawdza się wolfram lub stal hartowana. Na maksymalną wysokość ciśnienia jakie można osiągnąć w komorze diamentowej Merrilla-Bassetta ma również wpływ jakość wykorzystanych diamentów oraz typ i wielkość koletu.

Obiektami moich badań były związki będące w warunkach normalnych ciałami stałymi. Po rozpuszczeniu ich w rozpuszczalnikach organicznych, takich jak metanol, etanol, mieszanina metanolu:etanolu:wody (w stosunku obj. 16:4:1), w celu otrzymania roztworu nasyconego i załadowaniu do komory, zwiększałem ciśnienie do momentu gdy rozpoczęła się samoistna krystalizacja. Następnie po ogrzewaniu komory za pomocą opalarki przemysłowej i obserwując zmiany zachodzące wewnątrz komory przez mikroskop doprowadzałem do sytuacji w której tylko jeden mały zarodek krystaliczny pozostawał wewnątrz komory. Wtedy stopniowo obniżając temperaturę powodowałem wzrost tego monokryształu. Tak otrzymane monokryształy były badane z wykorzystaniem dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego. Rozpuszczalnik doбираłem w taki sposób aby uwzględnić rozpuszczalność próbki ale również graniczną wartość ciśnienia do którego pozostaje on medium hydrostatycznym. Dla metanolu wartość ta wynosi 3.5 GPa (Piermarini *et. al.*, 1973) dla etanolu 1.80 GPa (Brugmans, Vos, 1995) natomiast dla mieszaniny metanol:etanol:woda ciśnienie krystalizacji wynosi 10 GPa (Hazen, Finger, 1982).

Pomiary wykonywałem z wykorzystaniem monokrystalicznego, czterokołowego dyfraktometru KUMA KM4CCD wyposażonego w lampę rentgenowską z antykatomą molibdenową ($\lambda_{\text{MoK}\alpha} = 0.71073 \text{ \AA}$). Komora diamentowa umieszczana jest na czas pomiaru na stabilnej, specjalnie do tego zaprojektowanej głowce goniometrycznej (Rysunek 2.2.1). Niezwykle ważne jest dokładne wycentrowanie otworu uszczelki względem środka dyfraktometru i wiązki pierwotnej promieniowania rentgenowskiego. Można wykonać to bardzo precyzyjnie za pomocą metody cienia uszczelki (Budzianowski, Katrusiak, 2003). Ponadto zakres położenia kół dyfraktometrycznych w trakcie pomiaru został tak dobrany aby zapewnić jak najlepszy dostęp pierwotnej wiązki promieniowania, jak najlepsze wyjście dla refleksów

pochodzących od próbki przez okno komory, minimalizację absorpcji komory jak i przysłaniania próbki przez uszczelkę.



Rysunek 2.2.1 Komora diamentowa umieszczona na dyfraktometrze KUMA KM4CCD na główce goniometrycznej. Z prawej strony widoczny jest detektor CCD a z lewej kolimator oraz lampa rentgenowska.

2.3 Ciśnienie i jego kalibracja

Pomiary wysokiego ciśnienia dokonywane podczas moich badań oparte były na metodzie fluorescencji rubinu (Piermarini *et al.* 1975; Mao *et al.* 1985). Polega ona na mierzeniu przesunięcia linii R_1 fluorescencji rubinu $d=0.3$ mm zawsze umieszczanego wraz z próbką wewnątrz uszczelki, która ulega niemal liniowemu przesunięciu w funkcji ciśnienia. Do pomiarów wykorzystałem spektrometr o zwiększonej rozdzielczości wykonany przez firmę Photon Control Inc., pozwalający na uzyskanie dokładności kalibracji ciśnienia dochodzącej do 0.02 GPa.

2.4 Zastosowane oprogramowanie

Oprogramowanie CrysAlisCCD oraz CrysAlisRED zastosowałem do zebrania danych i wstępnej ich redukcji (Oxford Diffraction CrysAlisPro, 2010). Intensywności refleksów skorygowałem ze względu na efekty absorpcji DAC oraz badanej próbki i przesłanianie jej przez uszczelkę za pomocą programu REDSHABS (Katrusiak, 2003, 2004). Do rozwiązania struktur zastosowałem metody bezpośrednie i udokładniłem je stosując programy SHELXS oraz SHELXL (Sheldrick, 2008); oba te programy są zaimplementowane do programu OLEX2-1.2 (Dolomov *et. al.*, 1995). Szczegółowe dane strukturalne badanych przeze mnie kryształów są dostępne on-line na stronie Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) (www.ccdc.cam.ac.uk) oraz są załączone na płycie CD dołączonej do niniejszej pracy.

2.5 Dyfraktometria monokrystaliczna w zmiennych temperaturach

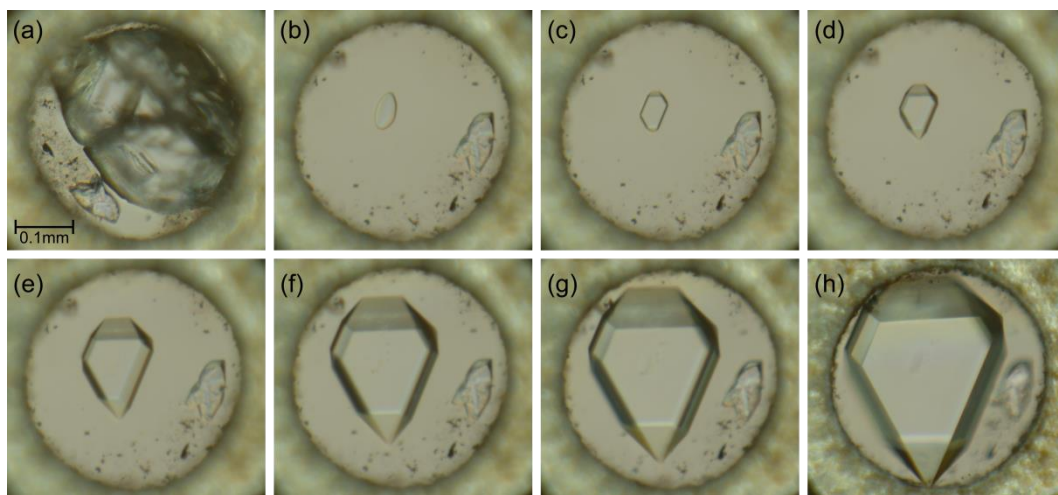
Pomiary wykonywałam używając monokrystalicznego dyfraktometru Xcalibur EOS-CCD z lampą rentgenowską z antykatodą molibdenową ($\lambda_{\text{MoK}\alpha} = 0.71073 \text{ \AA}$). Dyfraktometr wyposażony był w przystawkę niskotemperaturową Cryostream Oxford, której dokładność stabilizacji temperatury wynosiła 0.1 K.

3 Wyniki badań

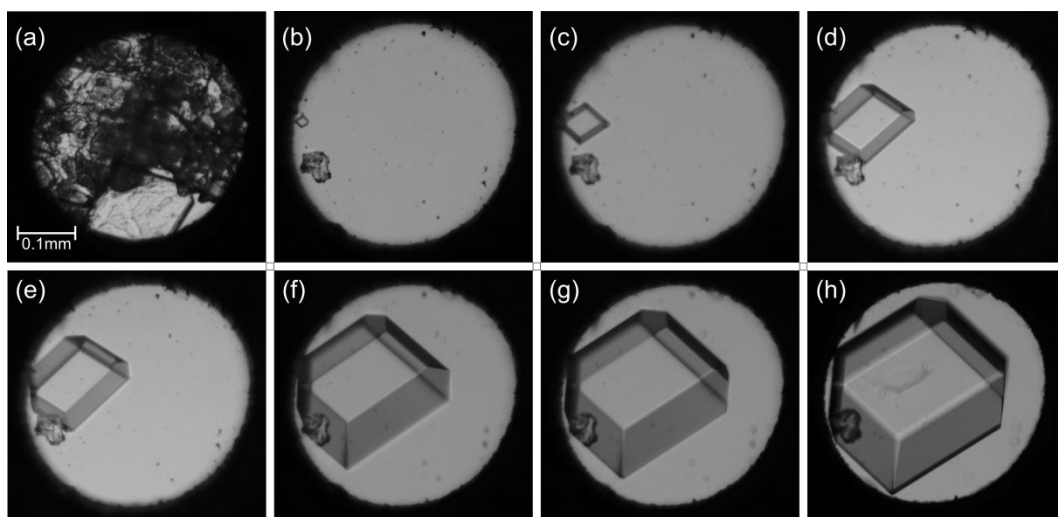
Kryształy BzIm znane były dotychczas w dwóch formach polimorficznych. Jako pierwszą określono formę α o symetrii rombowej grupy przestrzennej $Pna2_1$ (Escande, 1974). Trzydzieści lat później opublikowana została również forma β , odkryta przez prof. M. Gdaniec i S. Krawczyk w 2005 na wydziale Chemii UAM. Autorki tej pracy stwierdziły, że forma β jest niestabilna w normalnych warunkach i po kilku dniach przekształca się w stabilną formę α . Kryształy formy β są również rombowe o symetrii grupy przestrzennej $Pccn$. Tak więc w odróżnieniu od fazy α forma β jest niepolarna i centrosymetryczna. W obu formach α i β cząsteczki BzIm połączone są wiązaniami wodorowymi $NH\cdots N$ w łańcuchy: wyraźnie skręcone w formie α i znacząco niepłaskie w formie β .

3.1 Wysokociśnieniowe struktury benzimidazolu (BzIm)

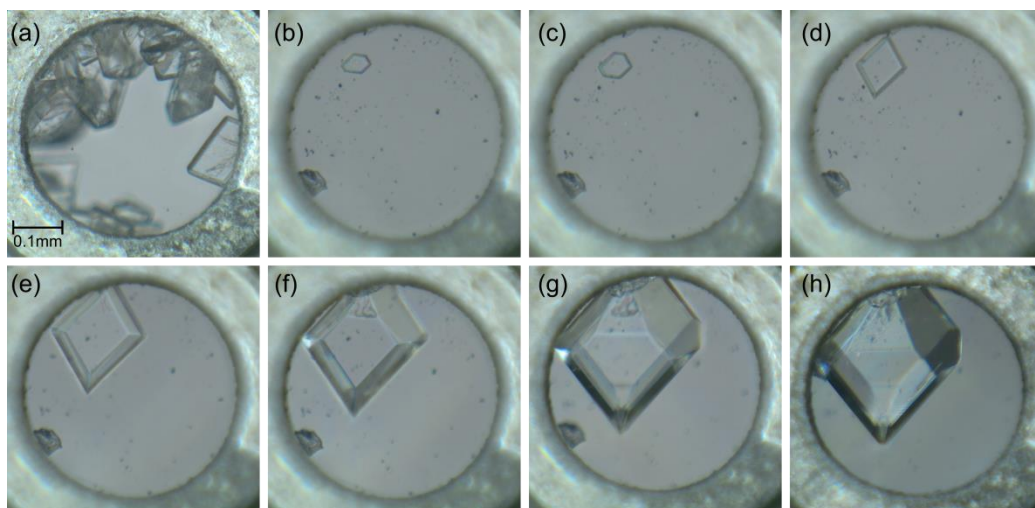
Hydrostatyczne ciśnienie powoduje monotoniczne ściskanie kryształów α -BzIm do 0.26 GPa, gdy kryształ ulega przemianie fazowej pierwszego rodzaju niszczącej próbkę monokrystaliczną. Dlatego dalsze badania monokrystaliczne BzIm ściskanego hydrostatycznie powyżej 0.26 GPa, dla próbki załadowanej do komory w ciśnieniu atmosferycznym było niemożliwe. W celu kontynuowania badań konieczne było przeprowadzenie krystalizacji *in situ* w komorze bezpośrednio w fazie β powyżej 0.26 GPa. Faza β pozostaje stabilna do ciśnienia 2.26 GPa powyżej którego zachodzi kolejna przemiana fazowa do fazy γ o symetrii rombowej grupy przestrzennej $Pbca$. Podobnie jak w przypadku fazy β , dalsze badania były wykonywane dla monokryształów otrzymanych *in situ* w komorze powyżej 2.26 GPa, gdyż przemiana fazowa z fazy β do γ jest również przemianą destrukcyjną powodującą rozpad monokryształu znajdującego się w komorze. Krystalizacje poszczególnych faz BzIm zostały przedstawione na rysunkach 3.1.1, 3.1.2 oraz 3.1.3. Wszystkie krystalizacje były wykonywane z nasyconych roztworów BzIm rozpuszczonego w mieszaninie metanol:etanol:woda. Kryształy form α , β i γ BzIm można wyraźnie odróżnić na podstawie ich morfologii.



Rysunek 3.1.1 Wzrost kryształów α -BzIm w komorze DAC: (a) obraz masy polikrystalicznej przed rozpoczęciem topienia; (b) zarodek monokrystaliczny odmiany α -BzIm. Zdjęcia od (b) do (h) przedstawiają wzrost kryształu podczas obniżania temperatury w komorze od 523 K do 296 K. końcowe ciśnienie ustabilizowało się na poziomie 0.23 GPa.



Rysunek 3.1.2 Wzrost kryształów β -BzIm w komorze DAC: (a) obraz masy polikrystalicznej przed rozpoczęciem topienia; (b) zarodek monokrystaliczny β -BzIm. Zdjęcia od (b) do (h) przedstawiają wzrost kryształu podczas obniżania temperatury w warunkach izochorycznych od 513 K do 296 K; ciśnienie w temperaturze 296 K wynosiło 1.05 GPa (h).

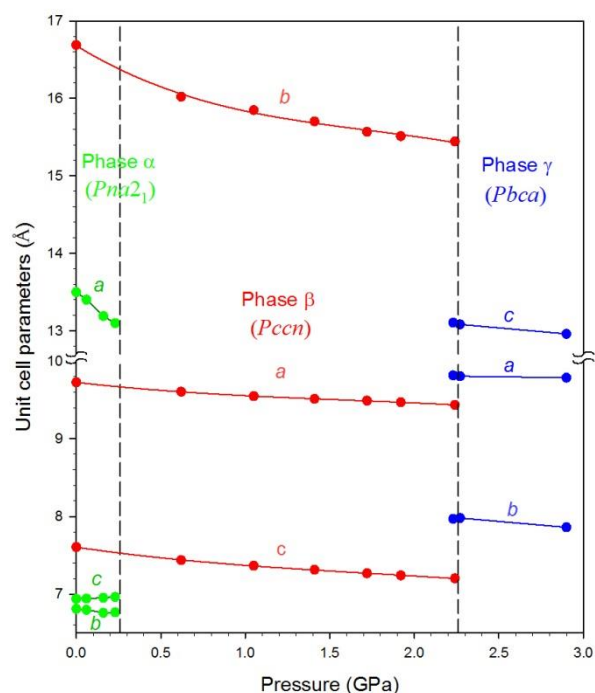


Rysunek 3.1.3 Wzrost kryształów formy γ -BzIm w komorze DAC: (a) grupa kryształów przed rozpoczęciem topienia; (b) zarodek monokrystaliczny γ -BzIm. Zdjęcia od (b) do (h) przedstawiają izochoryczny wzrost kryształu podczas obniżania temperatury od 500 K do 296 K. Końcowe ciśnienie wynosiło 1.72 GPa.

Występowanie przemian fazowych BzIm w sposób jednoznaczny przedstawione jest zależnością stałych sieciowych kryształu od ciśnienia, pokazanych na wykresie 3.1.4. Przemiany fazowe indukowane ciśnieniem zachodzące w strukturze BzIm są silnie skorelowane z ułożeniem cząsteczek BzIm, ale ich agregacje powiązane w łańcuchy wiązaniami wodorowymi $\text{NH}\cdots\text{N}$ pozostaje we wszystkich fazach niezmiennie (Rysunek 3.1.5). W α -BzIm cząsteczki są ułożone naprzemiennie, a kąt pomiędzy płaszczyznami związanych wodorowo cząsteczek wynosi około 78° . Wysokie ciśnienie wymusza gęstsze upakowanie cząsteczek BzIm. Powoduje to wypłaszczenie położeń cząsteczek w łańcuchach związanych wodorowo cząsteczek. Kąt pomiędzy płaszczyznami następujących po sobie cząsteczek w łańcuchu wiązania wodorowego $\text{NH}\cdots\text{N}$ w fazie β zredukowany jest do 23° , a dla γ -BzIm wzrasta do 35° . Oznacza to iż ciśnienie powoduje najpierw większe wypłaszczenie łańcuchów $\text{NH}\cdots\text{N}$ a następnie większe ich pofałdowanie wzdłuż kierunku krystalograficznego [100].

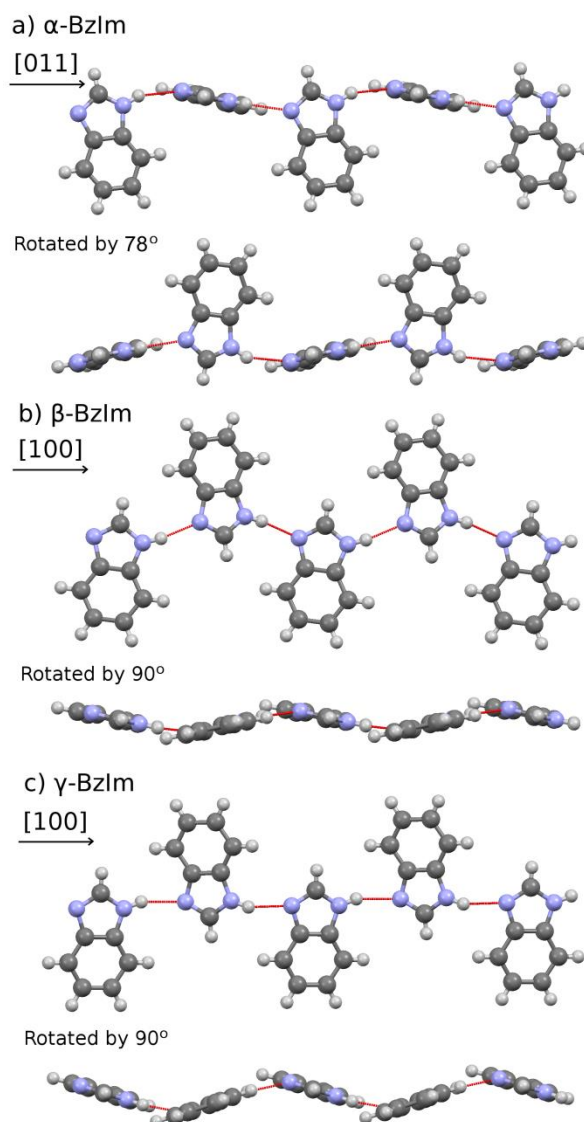
Ciśnienie wpływa również na długości wiązań wodorowych we wszystkich fazach BzIm. Najsilniejsze oddziaływania w wiązaniach wodorowych występują w fazie β gdzie kąt $\text{N-H}\cdots\text{N}$ w wiązaniu wodorowym jest najbliższy 180° a odległości między wodorem a azotem w wiązaniach wodorowych są najkrótsze. Zgodnie z

oczekiwaniaми najkrótsze wiązania wodorowe oraz kąty N-H...N w wiązaniu wodorowym najbliższe wartości 180° występują w fazie β -BzIm, co niezwykle ciekawe niestabilnej w warunkach normalnych, prawdopodobnie z przyczyn sterycznych. Oznacza to, że ciśnienie jest czynnikiem powodującym stopniową destabilizację wiązania wodorowego i zwiększenie jego roli w tworzeniu kryształu. Ta zmiana równowagi różnego typu oddziaływań może prowadzić do przemiany fazowej. Wykresy obrazujące te zależności zostały przedstawione w pracy „Hydrogen Bonds NH...N in Compressed Benzimidazole Polymorphs” na rysunku 8 (Załącznik A).



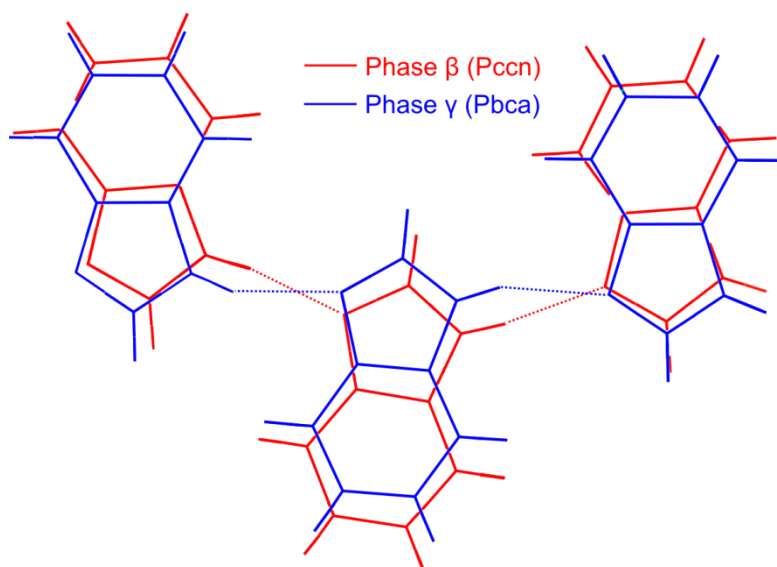
Rysunek 3.1.4 Zależność stałych sieciowych od ciśnienia dla BzIm. Przerwane pionowe linie wskazują ciśnienia przemian fazowych. Dla przemiany α -BzIm do β -BzIm ciśnienie to wynosi 0.26 GPa a dla przemiany β -BzIm do γ -BzIm ciśnienie przemiany wynosi 2.26 GPa (rysunek zaczerpnięty z artykułu A).

Podczas przejścia fazowego z fazy β do γ następuje bardziej subtelna zmiana ułożenia cząsteczek w łańcuchu BzIm. Długość wiązań wodorowych ulega skróceniu w całej fazie β aby w wyniku przemiany fazowej do fazy γ osiągnąć największą wartość z wszystkich trzech faz. Wykres długości wiązania NH...N w funkcji ciśnienia



Rysunek 3.1.5 Ułożenie cząsteczek BzIm w łańcuchu wiązań wodorowych $\text{NH}\cdots\text{N}$ w fazach wysokociśnieniowych: (a) faza α w ciśnieniu 0.06 GPa; (b) faza β w ciśnieniu 1.72 GPa; (c) faza γ w ciśnieniu 2.90 GPa. Każdy z łańcuchów pokazany został w dwóch kierunkach, prostopadle i równoległe do płaszczyzny cząsteczek BzIm (rysunek zaczerpnięty z artykułu A).

przedstawia wykres na rysunku 5 w publikacji A. W wyniku działania ciśnienia cząsteczki zostają „wciśnięte” w luki utworzone pomiędzy naprzemianległymi cząsteczkami, natomiast kąt pomiędzy płaszczyznami sąsiadujących ze sobą cząsteczek ulega nieznacznemu zwiększeniu zapewne w wyniku zbliżenia sąsiadujących cząsteczek i wynikającej stąd zawady sterycznej (Rysunek 3.1.6).



Rysunek 3.1.6 Różnice w upakowaniu cząsteczek dla fazy β -BzIm w ciśnieniu 1.92 GPa (kolor czerwony) oraz dla fazy γ -BzIm w ciśnieniu 2.90 GPa (kolor niebieski). Rysunek zaczerpnięty z pracy znajdującej się w załączniku A.

Inną wielkością charakteryzującą zmiany w wiązaniu wodorowym w strukturze BzIm są tak zwane kąty Donohue (Katrusiak, 1993; Katrusiak, 1995; Katrusiak, 1999b). Dla BzIm są to cztery kąty C-N \cdots N' i N \cdots N-C pomiędzy dwoma cząsteczkami związanymi wiązaniem wodorowym. Dla hipotetycznej cząsteczki BzIm z idealnie regularnym 5-cio-kątnym pierścieniem imidazolu i idealnie liniowego wiązania wodorowego (kąt N-H \cdots N równy 180°) naprężenia wiązania wodorowego są najmniejsze gdy wartość tego kąta wynosi 126°. Dla β -BzIm wartości kątów Donohue są najbardziej zbliżone do 126° co sugerowało, że jest to faza najkorzystniejsza energetycznie. Wydaje się jednak, że naprężenia wynikające z ułożenia cząsteczek w położeniach zbliżonych do jednej płaszczyzny zmniejszają ten zysk energetyczny i powodują, że to właśnie faza α dla której kąty Donohue oscylują w okolicach wielkości 130° jest fazą bardziej stabilną w normalnych warunkach ciśnienia i temperatury (Zieliński, 2013, rysunek numer 6).

Kolejnym ciekawym aspektem przemian fazowych indukowanych ciśnieniem w strukturze BzIm jest położenie protonu w wiązaniu wodorowym NH \cdots N. Zgodnie z wynikiem moich badań strukturalnych, położenie protonu w wiązaniu wodorowym BzIm pozostaje uporządkowane niezależne od ciśnienia. Proton zawsze pozostaje po

jednej stronie w wiązaniu wodorowym, mimo iż wiązanie to ulega skróceniu wraz ze wzrostem ciśnienia hydrostatycznego. Brak nieporządku protonu w wiązaniu wodorowym powoduje, iż BzIm nie wykazuje właściwości relaksorowych w badanym zakresie ciśnienia. Nie zmienia to jednak faktu, iż zrozumienia mechanizmów odpowiedzialnych za przemiany fazowe związków organicznych z wiązaniami wodorowymi przybliży nas do zaprojektowania układu mającego zamierzone właściwości fizyczne oraz chemiczne.

Rozpatrując wszystkie subtelne zmiany następujące podczas przemian fazowych w BzIm można dojść do wniosku, że: proton w wiązaniu wodorowym znajduje się po tej jego stronie, gdzie długość wiązania $N\cdots H$ jest krótsza a kąt $N-H\cdots N$ jest bliższy 180° (Katrusiak, 1999b). To proste kryterium może stanowić ogólną zasadę pomocną przy określaniu położenia protonu w wiązaniach wodorowych substancji organicznych w normalnych i ekstremalnych warunkach.

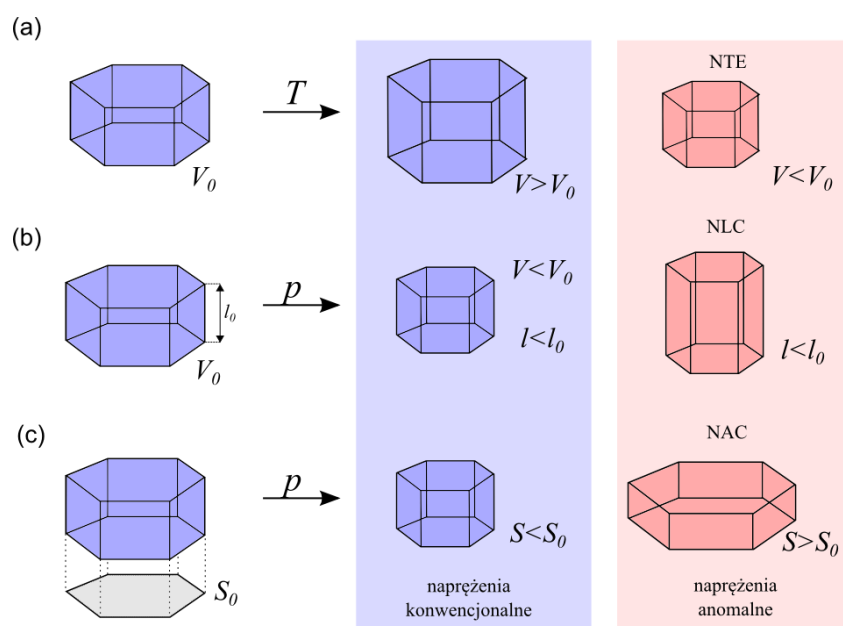
3.2 Wysokociśnieniowe struktury 2-metylobenzimidazolu (MBzIm)

W fazie β -MBzIm zwiększanie ciśnienia hydrostatycznego prowadzi do zjawiska ujemnej powierzchniowej ściśliwości (*ang.* negative area compression - NAC). Występowanie efektu NAC należy do rzadkości. Zjawisko to polega na tym, iż w wyniku działania ciśnienia hydrostatycznego jeden z wymiarów kryształu ulega znacznemu skróceniu a dwa pozostałe ortogonalne kierunki ulegają wydłużeniu. Naturalnie, zachowaniu ulega podstawowy wymóg termodynamiczny, że objętość komórki elementarnej ulega zmniejszeniu. Choć termodynamicznie możliwe, zjawisko NAC jest intuicyjnie sprzeczne z zachowaniem kryształów w wysokim ciśnieniu. Dotychczas odkryto zaledwie kilka kryształów wykazujących NAC (Hodgson *et. al.* 2014; Baughman, 1998). Do podobnie anomalnych zachowań kryształów w wysokim ciśnieniu należą ujemna liniowa ściśliwość (*ang.* negative linear compressibility – NLC) oraz ujemna rozszerzalność temperaturowa (*ang.* negative thermal expansion – NTE). W przypadku NLC jest to skracanie dwóch z trzech ortogonalnych kierunków

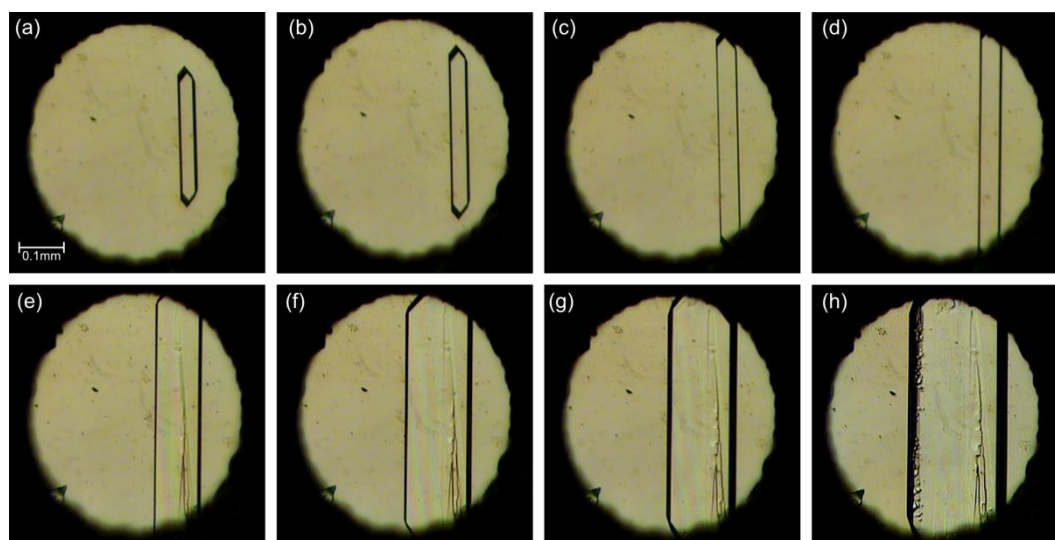
kryształu a wydłużanie jednego w wyniku działania ciśnienia (Li, 2012). Natomiast NTE jest związane z działaniem temperatury a nie ciśnienia. W wyniku ogrzewania kryształu może nastąpić zmniejszenie jego objętości lub skrócenie jednego lub dwóch jego wymiarów, a nie zgodnie z intuicją ich wydłużenie co rzeczywiście ma miejsce dla większości znanych związków (Miller, 2009). Przykłady różnic w najczęstszym oraz anomalnym zachowaniu kryształów w ciśnieniu oraz temperaturze ilustruje rysunek 3.2.1.

W ostatnich czasach stwierdzono, że znaczącą grupę związków wykazujących NLC stanowią związki z metalo-organicznym szkieletem tzw. MOF'y (*ang.* metal-organic frameworks). Związki te posiadają w swojej strukturze szkielet składający się z jonów metali połączonych wiązaniami koordynacyjnymi z organicznymi cząsteczkami, tzw. łącznikami (*ang.* linker) (Cai, Katrusiak, 2014), charakteryzują się najczęściej budową przypominającą kratownicę lub stojak na butelki wina (*ang.* wine rack) w węzłach którego znajdują się jony metalu. Taka konstrukcja tej struktury ze sztywnymi łańcuchami i zawiasami w spajających ich jonach metalu powoduje, że przy wzroście ciśnienia kryształ ulega ścisłaniu wzdłuż jednego kierunku i wydłużeniu w kierunku prostopadłym. Jest to jednak tylko zależność powodująca sprzężenie dwóch kierunków, prowadząca do efektu NLC. Natomiast efekt NAC wymaga sprzężenia pomiędzy trzema kierunkami kryształu co znacznie komplikuje zależności strukturalne. Z tego powodu zjawisko NAC w MOF'ach (*ang.* metal-organic frameworks) odkryto dotychczas tylko dla jednego kryształu dopiero w tym roku (Cai *et al.*, 2015).

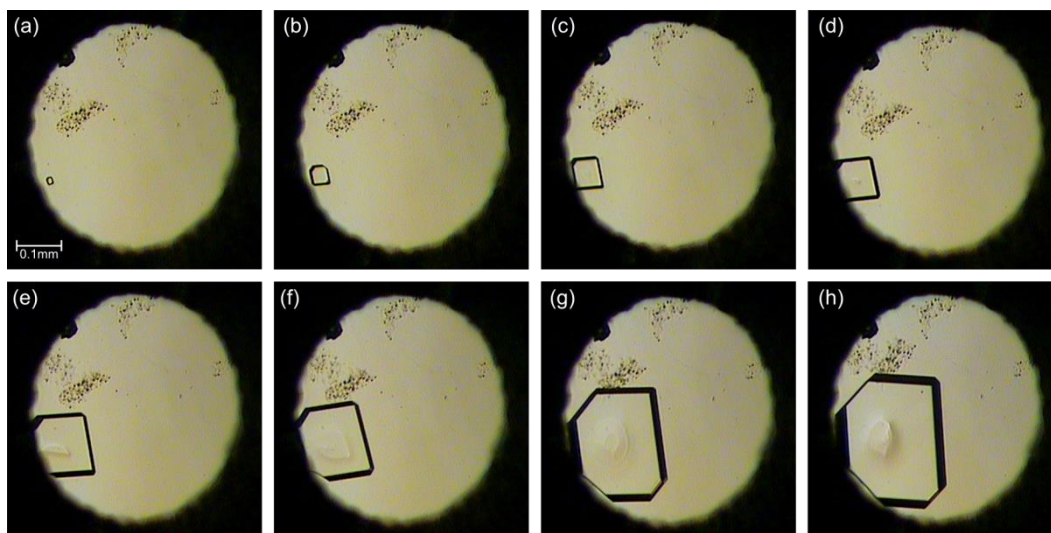
Przemiana fazowa zachodząca w ciśnieniu 0.25 GPa w MBzIm jest przemianą destruktywną. Oznacza to, że dla kolejnych pomiarów w różnych ciśnieniach konieczne było przeprowadzenie krystalizacji *in situ* w komorze. Zdjęcia obrazujące wzrost monokryształów fazy α oraz β MBzIm znajdują się na rysunkach 3.2.2 oraz 3.2.3.



Rysunek 3.2.1 Schematyczne porównanie konwencjonalnego zachowanie kryształów w różnych warunkach temperatury oraz ciśnienia z nietypowymi i rzadkimi typami naprężeń, takimi jak: (a) NTE – ujemna rozszerzalność temperaturowa; (b) NLC – negatywna liniowa ściśliwość oraz (c) NAC – ujemna powierzchniowa ściśliwość. Strzałki wskazują wzrost ciśnienia i temperatury.

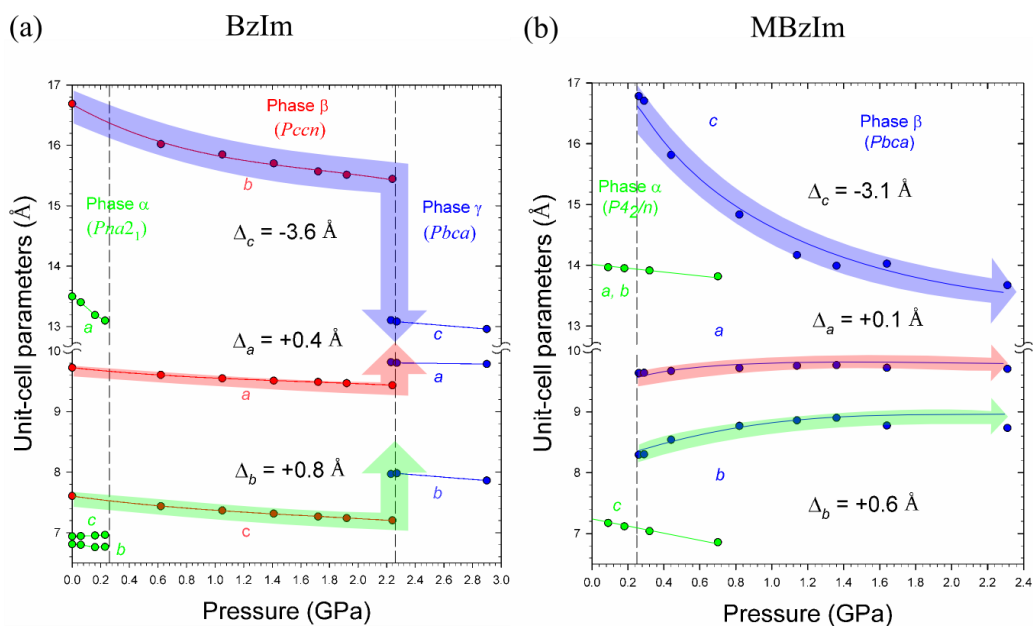


Rysunek 3.2.2 Wzrost kryształu α -MBzIm w komorze DAC: (a) zarodek monokrystaliczny w temperaturze 540 K. Zdjęcia od (b) do (h) przedstawiają wzrost kryształu przy obniżeniu temperatury do 296 K (h). Końcowe ciśnienie (h) wynosiło 0.32 GPa.

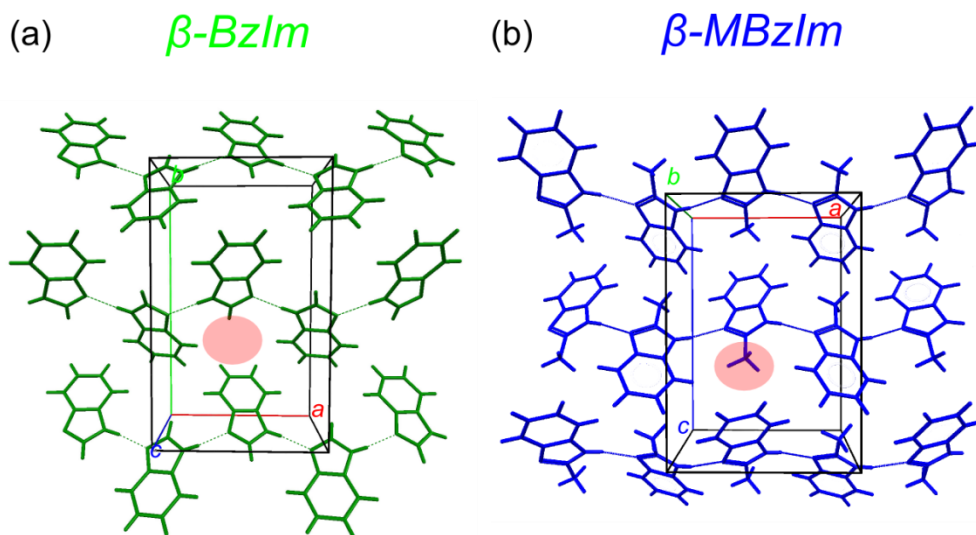


Rysunek 3.2.3 Wzrost kryształu formy β -MBzIm w komorze DAC: (a) zarodek monokrystaliczny w temperaturze 500 K. Zdjęcia od (b) do (h) obrazują wzrost kryształy podczas obniżania temperatury do 296 K. Końcowe ciśnienie (h) wynosi 0.82 GPa.

Porównując wykresy ścisłości parametrów komórki elementarnej dla faz β i γ BzIm oraz fazy β -MBzIm można stwierdzić, iż dokonujące się monotonicznie ściskanie kryształu fazy β -MBzIm odwzorowuje skokową przemianę zachodzącą w BzIm (Rysunek 3.2.3). Fazy β -MBzIm i γ -BzIm posiadają tę samą symetrię grupy przestrzennej $Pbca$ i zbliżone wymiary komórki elementarnej; zbliżone wymiary komórki elementarnej posiada również faza β -BzIm. Jest zastanawiające, że stosunkowo niewielka modyfikacja cząsteczki, o jedną grupę metylową w pozycji C2, wpływa w taki sposób na agregację cząsteczek i drastycznie zmienia sposób ścisłości kryształu pomimo podobieństwa ich struktur. Wyjaśnieniu tak drastycznie różnych właściwości dla dwóch homologów BzIm i MBzIm poświęcona została publikacja A2. Istotnym czynnikiem jest fakt, iż grupa metylowa wypełnia lukę utworzoną przez trzy kolejne cząsteczki połączone łańcuchem wiązań wodorowych $NH\cdots N$ (Rysunek 3.2.4).

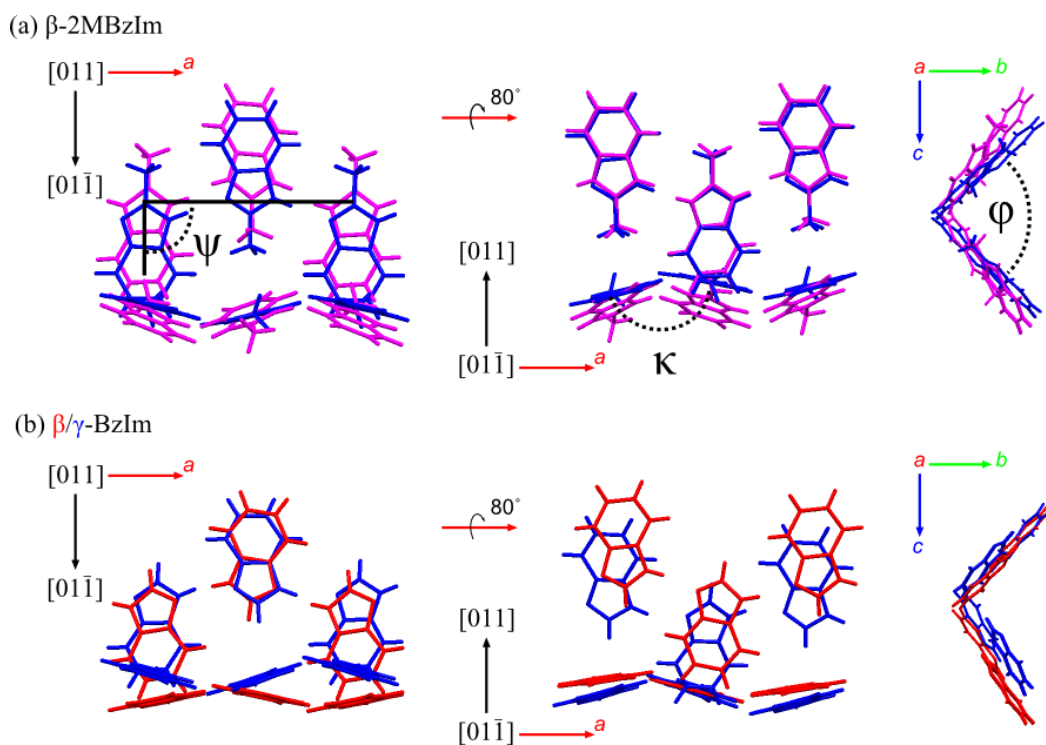


Rysunek 3.2.3 Porównanie parametrów komórki elementarnej w funkcji ciśnienia dla (a) BzIm oraz (b) MBzIm. Oznaczenie kolorowymi strzałkami odnosi się do przemiany niemonotonicznej parametrów komórki dla BzIm oraz monotonicznego ściskania komórki elementarnej MBzIm.

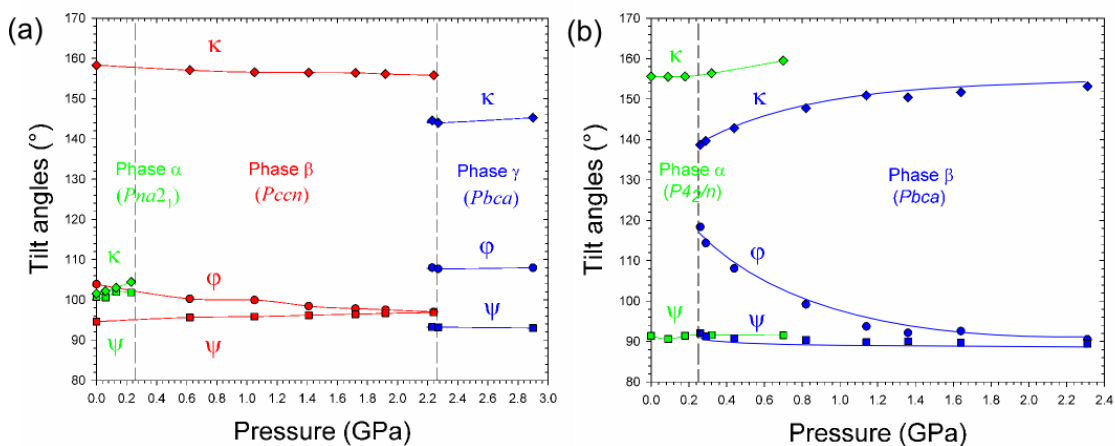


Rysunek 3.2.4 Upakowanie cząsteczek dla β -BzIm w ciśnieniu 1.92 GPa (a) oraz β -MBzIm w ciśnieniu 1.26 GPa. Wiązania wodorowe oznaczono na zielono (a) i niebiesko (b). Zacieniowany czerwono obszar odpowiada grupie metylowej w MBzIm.

Usztywnienie łańcucha w wyniku wprowadzenia sterycznej zawady w miejscu w którym cząsteczki BzIm miały swobodę ruchu, ma istotny wpływ na ściśliwość MBzIm i jest odpowiedzialne za efekt NAC dla fazy β tego związku. Mechanizm strukturalny występowania NAC w MBzIm został opisany za pomocą trzech kątów zobrazowanych na rysunku 3.2.5(a). Trzy kąty φ , ψ oraz κ zostały wyznaczone w taki sposób aby jak najlepiej odzwierciedlić zmiany zachodzące w łańcuchach wiązań wodorowych $\text{NH}\cdots\text{N}$. Kąt φ został wyznaczony pomiędzy płaszczyznami cząsteczek MBzIm leżącymi wzdłuż wiązania wodorowego $\text{NH}\cdots\text{N}$ i znajdujących się w dwóch sąsiadujących ze sobą łańcuchach. Kąt ten ilustruje przesuwanie się ku sobie obu łańcuchów w sposób przypominający składanie się skrzydeł motyla. Kąt ψ natomiast wybrany został pomiędzy centroidą utworzoną we wnętrzu 6-cio członowego pierścienia MBzIm, węglem C2 jednej cząsteczki oraz odpowiednikiem tego samego atomu węgla w cząsteczce przekształconej translacyjnie wzdłuż łańcucha (do położenia $x+1, y, z$). Zmiana tego kąta pokazuje zmiany nachylenia cząsteczek w łańcuchu MBzIm. Kąt κ został wyznaczony pomiędzy płaszczyznami dwóch cząsteczek MBzIm związanych bezpośrednio wiązaniem wodorowym $\text{NH}\cdots\text{N}$. Kąt κ odzwierciedla stopień pofałdowania łańcucha wzdłuż wiązania wodorowego $\text{NH}\cdots\text{N}$. Analizując zmiany wielkości tych trzech kątów można dogodnie opisać mechanizm powstawania NAC w kryształach MBzIm. Kąt φ w wysokim ciśnieniu ulega zmniejszeniu, co tłumaczy około osiemnasto procentowy skok długości parametru c komórki elementarnej MBzIm. Jednocześnie wydłużeniu ulega parametr a komórki elementarnej, co związane jest ze zmianą kąta κ ; łańcuch cząsteczek MBzIm ulega wypłaszczeniu wzdłuż wiązania wodorowego $\text{NH}\cdots\text{N}$, co prowadzi do wydłużenia kryształu w tym kierunku. Grupa metylowa połączona z atomem węgla C2 w MBzIm usztywnia łańcuch wiązań wodorowych $\text{NH}\cdots\text{N}$. Odzwierciedlają to wartości kąta ψ , który nie odbiega mocno od wartości 90° wraz ze wzrostem ciśnienia dla obu faz MBzIm. W przypadku BzIm wielkości tego kąta ulegają wahaniom, zwłaszcza po przemianie fazowej z około 100° w fazie α -BzIm do około 95° w fazach β -BzIm oraz γ -BzIm. Luka znajdująca się pomiędzy trzema kolejnymi cząsteczkami w łańcuchu powoduje przesunięcie cząsteczek BzIm w kierunku jej wnętrza wraz ze wzrostem ciśnienia.

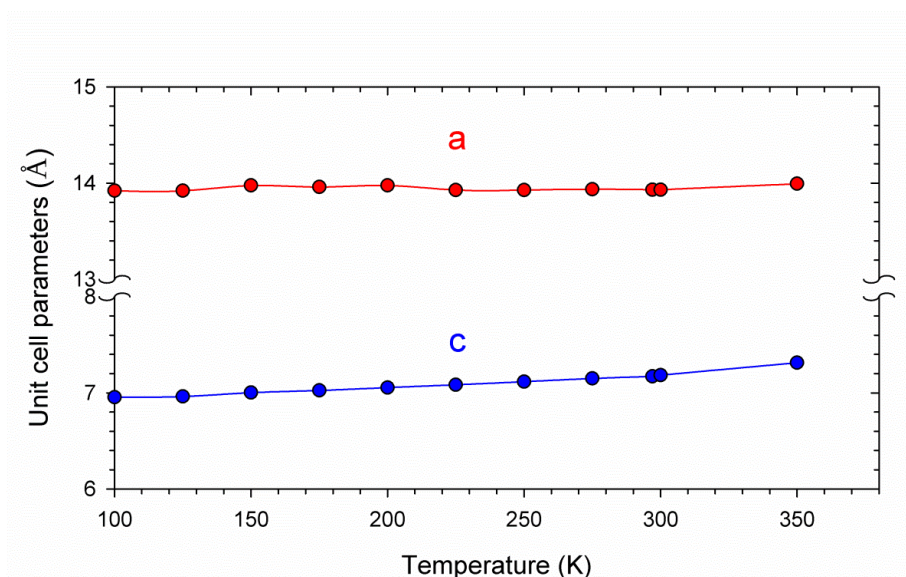


Rysunek 3.2.5 Porównanie zmian strukturalnych w ściskanych β -MBzIm i BzIm (a) faza β -MBzIm w ciśnieniu 0.26 GPa (kolor fioletowy cząsteczek) oraz w ciśnieniu 2.31 GPa (kolor niebieski); (b) faza β -BzIm (grupa przestrzenna $Pccn$) w 0.61 GPa i faza γ -BzIm (grupa przestrzenna $Pbca$) w ciśnieniu 2.90 GPa. Kąty ϕ , ψ oraz κ zostały oznaczone przerywanymi liniami na rysunku (a). Rysunek został przedrukowany z artykułu znajdującego się w załączniku B.



Rysunek 3.2.6 Zmiany wartości kątów ψ , ϕ oraz κ dla (a) BzIm i (b) MBzIm. Pokazane kąty odnoszą się do tych zdefiniowanych na rysunku poprzednim. Rysunek został przedrukowany z załącznika B.

Dla α -MBzIm zostały wykonane również pomiary temperaturowe mające na celu sprawdzenie czy wraz z NAC fazy β -MBzIm nie występuje również NTE fazy α -MBzIm. Oba te zjawiska często współistnieją w związkach o anomalnym zachowaniu w zwiększonym ciśnieniu lub temperaturze. Wykonane pomiary pokazały, że rozszerzalność termiczna kryształów α -MBzIm w kierunkach a i b , leżących w płaszczyźnie łańcuchów związanych wodorowo cząsteczkach, jest relatywnie niewielka pomiędzy 100 i 350 K.



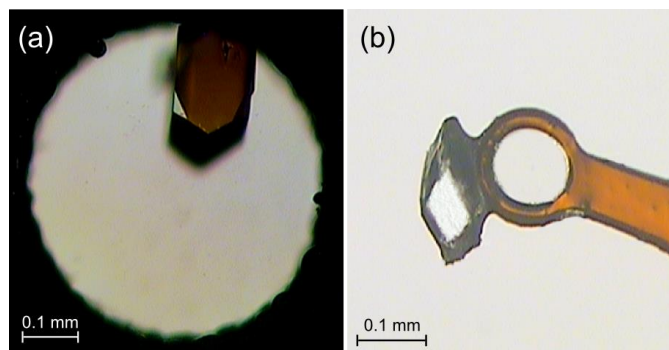
Rysunek 3.2.7 Zależność parametrów komórki elementarnej od temperatury dla fazy α -MBzIm.

3.3 Hemihydrat 5,6-dimetylobenzimidazolu ($\text{dMBzIm} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$)

5,6-Dimetylobenzimidazol (dMBzIm) jest symetrycznie podstawioną dwoma grupami metylowymi pochodną BzIm (grupy metylowe znajdują się w położeniu 5 i 6, czyli po przeciwnej stronie cząsteczki niż w przypadku MBzIm). Okazało się, że podstawniki metylowe w dMBzIm spowodowały, że związek ten uzyskał zdolności do tworzenia hydratów i solwatów podczas krystalizacji w wysokim ciśnieniu. Uzyskany tak hemihydrat dMBzIm ($\text{dMBzIm} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$) jest trwały w warunkach normalnych. Kryształ $\text{dMBzIm} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ można wyjąć z komory po jej otwarciu w ciśnieniu atmosferycznym.

Tak uzyskany hemihydrat zachowuje swoją monokrystaliczność i można go badać dyfraktometrycznie (Rysunek 3.3.1). Trwałość hemihydratu $\text{dMBzIm}\cdot\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ jest wyjątkowa. Powstające w wysokim ciśnieniu hydraty metanolu ulegają powolnemu rozkładowi w warunkach normalnych (Kevenvolden, 1995). Podobnie otrzymane w wysokim ciśnieniu solwaty metanolu oraz etanolu dMBzIm po zmniejszeniu ciśnienia hydrostatycznego ulegają rozpadowi.

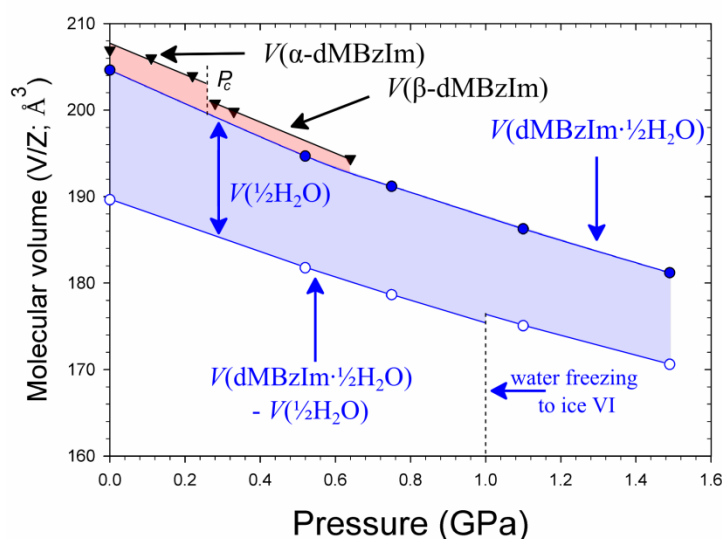
Biorąc pod uwagę znaczenie dMBzIm w procesach biologicznych oraz fakt, że jest on wykorzystywany podczas syntez nowej generacji leków na raka, zrozumienie mechanizmów prowadzących do powstawania hydratów i solwatów BzIm oraz jego pochodnych może posiadać znaczenie praktyczne. Ponadto hydraty zazwyczaj posiadają wyższą bio-dostępność i przyswajalność dla organizmów żywych, co również należy uwzględnić podczas formulacji leków. Hemihydrat $\text{dMBzIm}\cdot\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ tworzy się w stosunkowo niskim ciśnieniu 0.25 GPa, osiągalnym w urządzeniach typu tłok-cylinder, a więc możliwe jest jego otrzymywanie na znacznie większą skalę niż w komorze diamentowej.



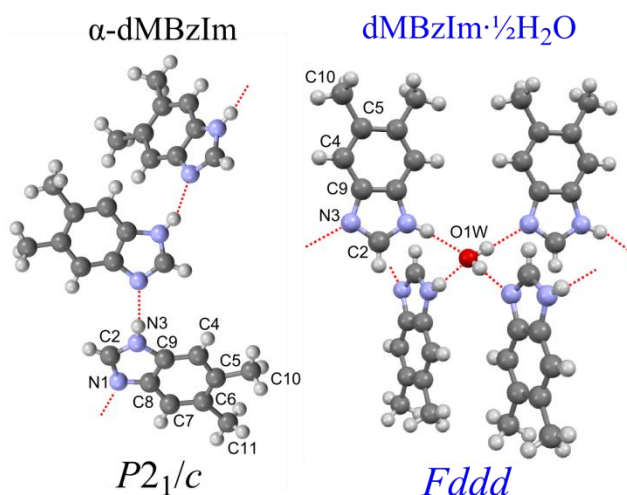
Rysunek 3.3.1 Monokryształ $\text{dMBzIm}\cdot\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ otrzymany *in situ* w komorze diamentowej w ciśnieniu 1.49 GPa (a) oraz ten sam kryształ po otwarciu komory w normalnych warunkach zamocowany na nylonowej pętelce.

Inną niezwykłą właściwością jaką wykazuje hemihydrat $\text{dMBzIm}\cdot\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ jest jego objętość molekularna mniejsza niż bezwodnego związku (Rysunek 3.3.2). Jest to sprzeczne z intuicją ponieważ wprowadzając do komórki elementarnej dodatkową cząsteczkę wody oczekiwalibyśmy zwiększenia objętości w stosunku do czystego

związku. Pojawienie się nowych oddziaływań typu $\text{OH}\cdots\text{N}$ w strukturze $\text{dMBzIm}\cdot\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ sprawia, iż upakowanie cząsteczek dMBzIm jest dużo gęstsze niż w przypadku czystego dMBzIm gdzie takie oddziaływania nie występują. Wiązania wodorowe $\text{OH}\cdots\text{N}$ łączą cząsteczki dMBzIm i wody w dwuwymiarową sieć, przedstawioną na rysunku 3.3.3. Każda cząsteczka wody łączy się z czterema cząsteczkami dMBzIm które łączą się z kolejnymi cząsteczkami wody tworząc przestrzenną sieć. Tak powstałe agregaty płaszczyznowe zachodzą częściowo na siebie powodując jeszcze gęstsze upakowanie cząsteczek w kryształach.

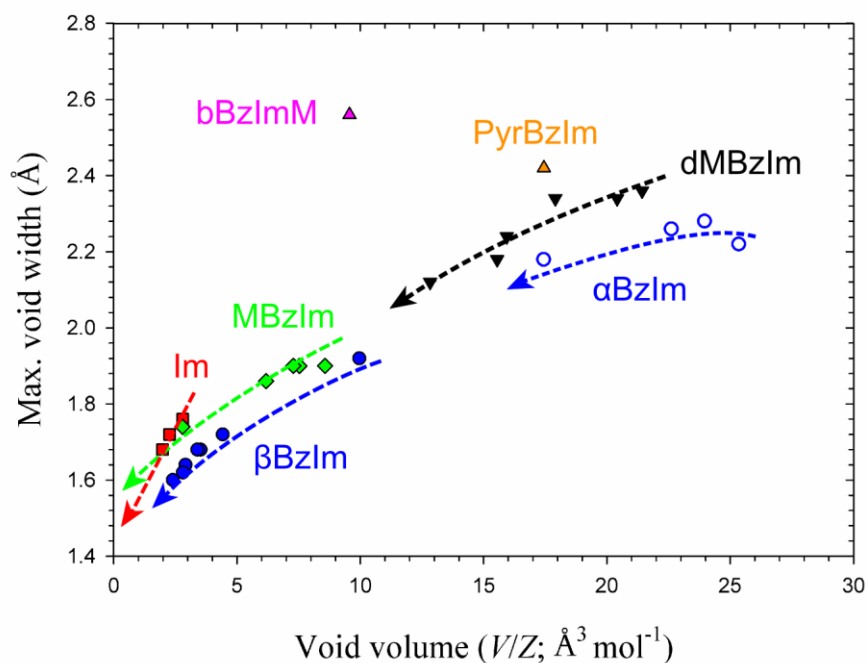


Rysunek 3.3.2 Wykres przedstawiający zależność objętości molekularnej (V/Z) od ciśnienia. Obszar zaznaczony na niebiesko oraz wykres z kółek z białym wypełnieniem obrazuje różnicę objętość dMBzIm po odjęciu objętości cząsteczek H_2O i lodu VI. Obszar zaznaczony na czerwono obrazuje różnicę w objętości pomiędzy $\text{dMBzIm}\cdot\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ a dMBzIm . Rysunek przedrukowany z pracy znajdującej się w załączniku B.



Rysunek 3.3.3 Porównanie upakowania cząsteczek w fazie α -dMBzIm i hemihydratu dMBzIm $\cdot\frac{1}{2}$ H₂O. Dla α -dMBzIm przedstawiony został fragment łańcucha trzech cząsteczek związanych wiązaniem wodorowym NH \cdots N, natomiast dla dMBzIm $\cdot\frac{1}{2}$ H₂O przedstawione zostało otoczenie wody przez cztery cząsteczki dMBzIm. Rysunek został zaczerpnięty z pracy znajdującej się w załączniku B.

Zmiany parametrów komórki elementarnej w funkcji ciśnienia przedstawia rysunek 3 artykułu w załączniku B niniejszej rozprawy. Przemiana fazowa zachodząca w ciśnieniu 0.25 GPa jest przemianą destrukcyjną i wymusza przeprowadzenie ponownej krystalizacji w komorze DAC. Celem moich badań było określenie ogólnych zasad jakimi można się kierować przy przewidywaniu solwatacji dla związków o małych cząsteczkach organicznych w celu uzyskania pożądanych właściwości użytkowych. Podczas analizy zebranych danych, stwierdzono, iż efektywność upakowania cząsteczek w strukturze dMBzIm może być odpowiedzialna za możliwości tworzenia hydratów i solwatów nie tylko w przypadku dMBzIm ale może stanowić ogólną zasadę przy rozpatrywaniu innych związków. Nieefektywne upakowania cząsteczek w kryształach odzwierciedlona jest w wielkości luk (*ang.* voids), dlatego też w przypadku dMBzIm określenie wielkości luk w strukturze jest kluczowe. Zależność objętości luk w kryształach dMBzIm od maksymalnego promienia tych luk została wykreślona na rysunku 3.3.4. Wszelkie obliczenia dotyczące tych luk molekularnych w kryształach zostały przeprowadzone za pomocą programu Mercury 3.5, dla sfery próbkującej o promieniu 0.8 Å oraz kroku 0.1 Å.



Rysunek 3.3.4 Zależność objętości luk (obliczonych dla sfery próbkującej o promieniu 0.8 Å oraz kroku 0.1 Å) od maksymalnej szerokości luki (obliczonej dla kroku wynoszącego 0.1 Å) wyznaczone dla fazy α i β -BzIm, MBzIm, imidazolu (Im) oraz bis-benzimidazol-2-yl metanu (bBzImM) i 2-(4-pirydylo)benzimidazolu (PyrBzIm). Strzałki zaznaczone przerywaną linią wskazują wzrost ciśnienia.

Wykres na rysunku 3.3.4 wskazuje, że wielkość luk jest największa w przypadku dMBzIm oraz dla bBzImM i PyrBzIm dla których po przeszukaniu bazy danych krystalograficznych CSD, wersja 1.17, udało się odnaleźć pary hydratów i związków nieuwodnionych. Wykres wskazuje, że szerokość i wielkość luk koreluje ze zdolnością do tworzenia hydratów i solwatów: im większe luki w strukturze niesolwacyjnej tym większe prawdopodobieństwo tworzenia solwatów. Ciśnienie jest czynnikiem zwiększającym gęstość kryształu poprzez wypełnienie luk cząsteczkami rozpuszczalnika.

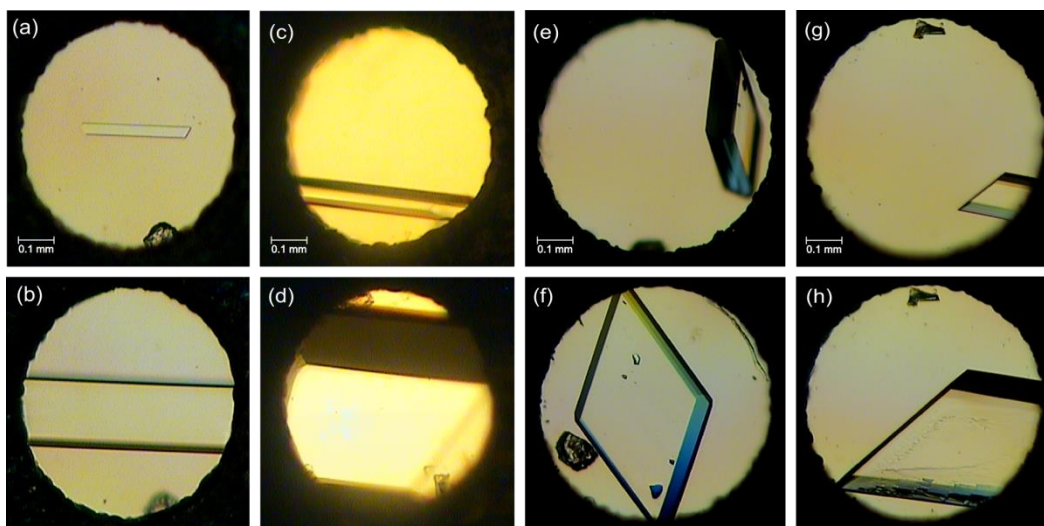
3.4 Solваты 5,6-dimetylobenzimidazolu (dMBzIm·MeOH/EtOH)

Wysokociśnieniowe rekrytalizacje dMBzIm *in situ* w miniaturowej komorze diamentowej z wypełnionej metanolem lub etanolem jako rozpuszczalnik i medium hydrostatyczne pozwoliły otrzymać monokryształy solwatu metanolu (dMBzIm·MeOH) oraz solwatu etanolu (dMBzIm·EtOH). Przyczyny takiej zmiany preferencji krystalizacji, podobnie jak w przypadku hemihydratu, należy doszukiwać się w wielkości luk molekularnych występujących w strukturze dMBzIm oraz pojawienia się nowych oddziaływań w strukturze krystalicznej tych solwatów. Wysokociśnieniowe krystalizacje niesolwatacyjnego dMBzIm oraz otrzymanych solwatów przedstawia rysunek 3.4.1.

Interesującym wątkiem badań solwatów dMBzIm jest odkrycie przemiany fazowej w dMBzIm·MeOH wymuszonej ciśnieniem 1.40 GPa. Fazę niskociśnieniową oznaczyłem jako α -dMBzIm·MeOH – posiada ona symetrię jednoskośnej grupy przestrzennej $P2_1/c$. Wysokociśnieniowa faza β -dMBzIm·EtOH posiada symetrię trójskośnej grupy przestrzennej $P\bar{1}$. Wybrane dane krystalograficzne dotyczące czystego dMBzIm i solwatów dMBzIm znajdują się w tabeli 3.4.1. Agregacja cząsteczek w związane wiązaniami wodorowymi NH \cdots OH \cdots N łańcuchy w obu fazach, mimo różnych grup przestrzennych, pozostaje niemal niezmienną i jest bardzo podobna do tej w łańcuchach dMBzIm·EtOH.

Tabela 3.4.1 Dane krystalograficzne struktury dMBzIm i jego solwatów.

	dMBzIm	α -dMBzIm·MeOH	β -dMBzIm·MeOH	dMBzIm·EtOH
Pressure (GPa)	0.33(2)	0.92(2)	1.53(2)	1.43(2)
Temperature (K)	296	296	296	296
Crystal system	Monoclinic	Monoclinic	Triclinic	Triclinic
Space group	$P2_1/c$	$P2_1/c$	$P\bar{1}$	$P\bar{1}$
a (Å)	6.538(3)	9.977(7)	6.6980(9)	7.0048(7)
b (Å)	26.99(14)	7.1746(3)	7.1012(7)	8.453(3)
c (Å)	13.930(5)	12.7576(6)	10.111(5)	9.3834(12)
α (°)	90	90	90.206(18)	66.49(2)
β (°)	102.68(4)	93.545(13)	94.60(2)	81.840(9)
γ (°)	90	90	114.719(11)	71.705(18)
Volume (Å ³)	2398(13)	911.4(6)	435.1(2)	483.6(2)
Z/Z'	12/4	4/1	2/1	2/1
D _{calcd} (g cm ⁻³)	1.212	1.299	1.36	1.32
Final R1/wR2	0.0863/0.1980	0.0848/0.2786	0.0798/0.2402	0.0971/0.2596



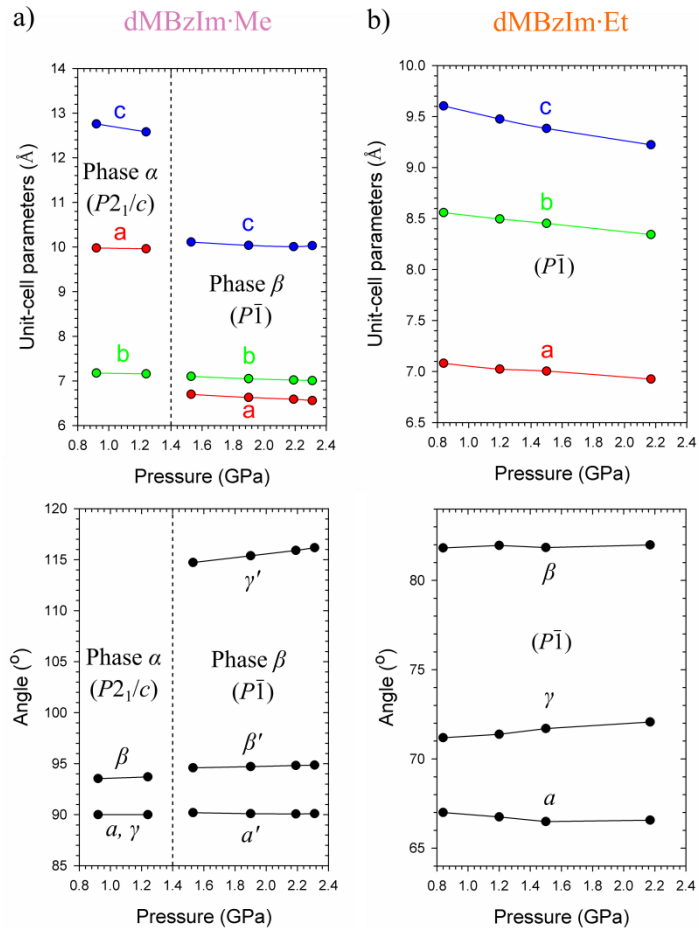
Rysunek 3.4.1 Wzrost kryształów *in situ* w komorze diamentowej w czasie chłodzenia komory i w temperaturze pokojowej dla kryształów: (a) dMBzIm i (b) w ciśnieniu 0.22 GPa; (c) α -dMBzIm·MeOH i (d) w ciśnieniu 0.92 GPa; (e) β -dMBzIm·MeOH i (f) w ciśnieniu 2.19 GPa; (g) dMBzIm·EtOH i (h) w ciśnieniu 1.42 GPa.

Zmiany parametrów komórki elementarnej w funkcji ciśnienia dla dMBzIm·MeOH oraz dMBzIm·EtOH zostały przedstawione na rysunku 3.4.2 wraz z zmianami kątów komórki elementarnej. Parametry komórek elementarnych dla solwatu dMBzIm·EtOH nie wykazuje anomalnej ściśliwości. Wraz ze wzrostem ciśnienia następuje skracanie wszystkich wymiarów kryształu. Przemiana fazowa w dMBzIm·MeOH przeprowadza komórkę jednoskośną (grupa przestrzenna $P2_1/c$) do komórki trójskośnej (grupa przestrzenna $P\bar{1}$). Komórka trójskośna fazy β jest dwukrotnie mniejsza ($Z=2$) niż komórka jednoskośna fazy α . Przekształcenie sieci przyjętej dla fazy α z komórki trójskośnej fazy β można dokonać za pomocą macierzy transformacji:

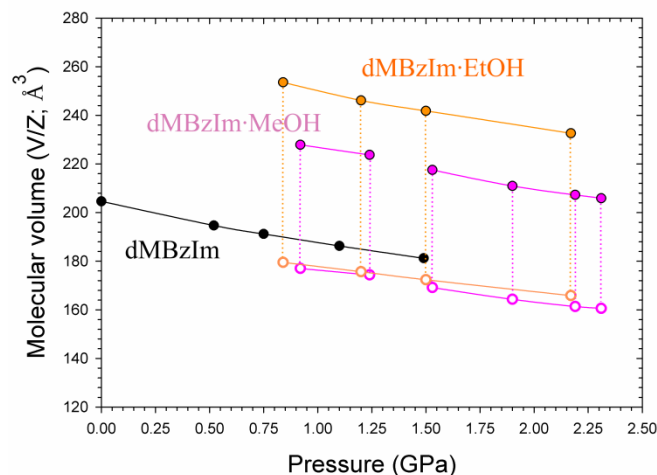
$$\begin{pmatrix} 0 & 0 & 1 \\ 1 & 1 & 0 \\ -1 & 1 & 0 \end{pmatrix}$$

Jednak w moim opisie struktury fazy β nie przyjąłem takiej sieci (odpowiadającej kierunkami podstawowymi fazy α), gdyż byłaby to sieć centrowana typu A, niezgodna z konwencją dla układu trójskośnego.

Wykres zależności zmian objętości molekularnej w funkcji ciśnienia dla wszystkich solwatów jak i czystego dMBzIm zostały zilustrowane na rysunku 3.4.2. Linie kropkowane oznaczają objętości odpowiednio metanolu i etanolu (Bridgman, 1942) jakie zostały odjęte od ich solwatów w celu porównania gęstości upakowania cząsteczek w kryształach czystego dMBzIm i jego solwatów.



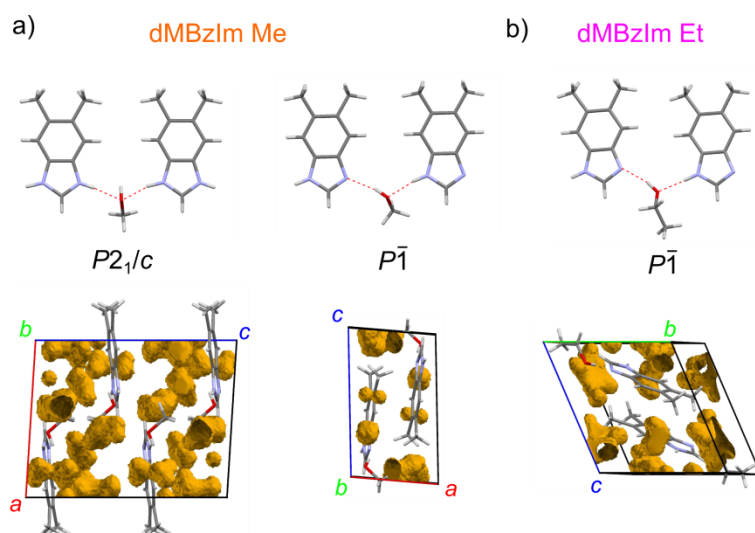
Rysunek 3.4.2 Zależności parametrów komórki elementarnej od ciśnienia dla (a) dMBzIm·MeOH oraz (b) dMBzIm·EtOH wraz z odpowiadającymi zmianami kątów komórki elementarnej. Komórki dMBzIm·MeOH oraz dMBzIm·EtOH nie zostały przekształcone do wspólnej sieci.



Rysunek 3.4.3 Zależność objętości molekularnej (zdefiniowanej jako V/Z komórki elementarnej) od ciśnienia dla czystego dMBzIm oraz jego solwatów. Kropkowane linie odpowiadają objętości cząsteczek metanolu i etanolu odjętych od objętości molekularnej solwatów w celu porównania gęstości ich upakowania

Niższa objętość solwatów po odjęciu objętości cząsteczek rozpuszczalników świadczy o tym, że do ich utworzenia przyczynia się gęstsze upakowanie cząsteczek w kryształach oraz zmniejszenie luk. Ciśnienie, podobnie jak w przypadku hemihydratu dMBzIm, powoduje wciśnięcie cząsteczek rozpuszczalnika w dostępne luki i tym samym gęstsze upakowanie cząsteczek. Również powstanie nowych oddziaływań powoduje, że właśnie solваты są stabilne w ciśnieniu powyżej 0.8 GPa. Różnice w upakowaniu cząsteczek oraz ich ułożenia w łańcuchu wiązań wodorowych $\text{NH}\cdots\text{N}$ pomiędzy dMBzIm·MeOH oraz dMBzIm·EtOH zostały przedstawione na rysunku 3.4.4.

Ciekawym zjawiskiem jest położenie protonu w wiązaniu wodorowym w dMBzIm·MeOH. Proton ten pozostaje zdelokalizowany w strukturze α -dMBzIm·MeOH, natomiast w β -dMBzIm·MeOH następuje jego uporządkowanie przy jednym z atomów azotu w wiązaniach wodorowych $\text{NH}\cdots\text{OH}\cdots\text{N}$. W kryształach dMBzIm·EtOH proton również pozostaje uporządkowany przy jednym z atomów azotu w wiązaniu wodorowym. Solваты dMBzIm·MeOH i dMBzIm·EtOH nie wykazują podobnej trwałości co hemihydrat dMBzIm· $\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ w wyniku zmniejszania ciśnienia ulegają rozpadowi. Ilustrują jednak potencjał i znaczenia ciśnienia dla tworzenia solwatów różnego typu.



Rysunek 3.4.4 Schematyczne przedstawienie wiązań wodorowych NH \cdots N i NH \cdots O w (a) strukturach fazy α i β dMBzIm·MeOH; (b) dMBzIm·EtOH. Przedstawiono również rzuty upakowania cząsteczek w komórkach elementarnych tych faz oraz ich luki (obliczone dla sfery próbkującej 0.5 Å i kroku 0.1 Å).

4 Podsumowanie

Zastosowana technika wysokociśnieniowej krystalizacji z użyciem miniaturowej komory Merrilla Bassetta pozwoliło na uzyskanie cennych danych dotyczących przemian fazowych zachodzących w kryształach benzimidazolu oraz jego pochodnych oraz właściwości tych związków. Dla każdego z badanych związków przebieg ściśliwości oraz mechanizmy odpowiedzialne za przemiany fazowe były inne i dostarczały nowych wniosków o przemianach kryształów z wiązaniami wodorowymi NH \cdots N w wysokim.

Badania nad przemianami fazowymi benzimidazolu indukowanymi ciśnieniem doprowadziła do odkrycia nowej fazy γ benzimidazolu, która formuje się powyżej 2.26 GPa. Oprócz fazy γ udało się otrzymać dwie znane już w literaturze fazy α i β tego związku stosując również techniki wysokociśnieniowe. Dwie przemiany fazowe ($p_1 = 0.26$ GPa; $p_2 = 2.26$ GPa) dokonujące się w strukturze

benzimidazolu w przedziale ciśnienia od 0.10 MPa do 2.90 GPa powodują zmiany ułożenia cząsteczek benzimidazolu w liniowym układzie wiązania wodorowego. Podczas obu przemian fazowych następuje wypłaszczenie agregatów i ich gęstsze upakowanie w kryształach poprzez zapełnianie przez cząsteczki luk występujących w strukturze kryształów.

W przypadku 2-metylobenzimidazolu, mała modyfikacja w strukturze drastycznie zmienia mechanizm odpowiedzialny za ściśliwość w porównaniu z benzimidazolem. Grupa metylowa znajdująca się w miejscu występowania największych luk w strukturze benzimidazolu została wypełniona. Prowadzi to do pojawienia się niezwykle rzadkiego zjawiska ujemnej powierzchniowej ściśliwości (NAC). Polega ono na tym, że dwa z trzech wymiarów kryształu ulegają wydłużeniu a pozostały zmniejszeniu przy podwyższaniu ciśnienia, i przy jednoczesnym zmniejszeniu objętości. NAC jest to całkowicie sprzeczne z intuicją jak i z danymi zebranymi dla tysięcy innych struktur. Za taki przebieg ściśliwości kryształów 2-metylobenzimidazolu odpowiedzialne jest również ułożenie cząsteczek w kryształach w dwuwymiarową sieć przypominającą skrzydło motyla, których składanie powoduje skracanie jednego z kierunków i wydłużanie dwóch pozostałych.

Z kolei dla 5,6-dimetylobenzimidazolu ciśnienie powoduje zmianę preferencji krystalizacji z roztworów. Już powyżej 0.25 GPa z roztworu wodnego powstaje hemihydrat 5,6-dimetylobenzimidazolu. Hemihydrat ten posiada szereg niezwykle interesujących właściwości do których należy zaliczyć trwałość w warunkach normalnych. Niezwykle rzadko się zdarza aby substancja otrzymana w wysokim ciśnieniu była również trwała w warunkach normalnych. Inną niezwykle ciekawą właściwością tego hemihydratu jest jego mniejsza objętość molekularna niż substancji czystej. Mniejszą objętość komórki elementarnej hemihydratu w porównaniu z nieuwodnionym 5,6-dimetylobenzimidazolem tłumaczy się wielkość luk w kryształach anhydratu. Ścisłe upakowanie cząsteczek i wiązania wodorowe $\text{NH}\cdots\text{O}$ odpowiedzialne są za trwałość kryształów hemihydratu w warunkach normalnych. Krystalizacja z roztworów metanolu lub etanolu, w ciśnieniu powyżej 0.6 GPa powoduje powstanie solwatów metanolu i etanolu z 5,6-dimetylobenzimidazolem. Solваты te jednak nie są stabilne w warunkach normalnych i nie udało się odzyskanie ich po otwarciu komory wysokociśnieniowej. W tych solwatach cząsteczki

rozpuszczalnika wbudowują się w łańcuch cząsteczek zastępując wiązania wodorowe $\text{NH}\cdots\text{N}$ występujące w kryształach 5,6-dimetylobenzimidazolu wiązaniami $\text{NH}\cdots\text{O}$ i $\text{OH}\cdots\text{N}$. Dla $\text{dMBzIm}\cdot\text{MeOH}$ zaobserwowano przemianę w około 1.40 GPa pomiędzy fazami jednoskośną i trójskośną. Układ cząsteczek 5,6-dimetylobenzimidazolu w agregacie z cząsteczkami metanolu lub etanolu w solwatach pozostaje podobny.

Badania nad zachowaniem kryształów zbudowanych z małych cząsteczek organicznych z wiązaniami wodorowymi $\text{NH}\cdots\text{N}$ w wysokim ciśnieniu dostarczyły wielu informacji o mechanizmach odpowiedzialnych za ich unikatowe właściwości i przemiany fazowe. Udało się stwierdzić ujemną powierzchnię ściśliwość (NAC) dla kryształów 2-metylobenzimidazolu oraz określić przemiany strukturalne odpowiedzialne za to zjawisko. Zważywszy na rzadkość występowania NAC niewątpliwie można mówić tu o niezwykle szczęśliwym trafie. Ponadto stosując wysokie ciśnienie doprowadziłem do powstania kryształu hemihydratu 5,6-dimetylobenzimidazolu, który okazał się trwały w warunkach normalnych. Właściwość ta ilustruje potencjał i możliwości praktycznego zastosowania ciśnień do otrzymywania nowych form substancji, na przykład dla zastosowań farmakologicznych.

5 Summary

High-pressure crystallization technique was applied for studying benzimidazole and its derivatives. For each of investigated compounds different mechanism of compression was observed and provided new information about the compression of small organic compounds.

One of investigated compounds was benzimidazole. Its compression over pressure range from 0.1 MPa to 2.90 GPa has shown two phase transitions at $p_1 = 0.26$ GPa and $p_2 = 2.26$ GPa. Two of three benzimidazole phases were already known in the literature and can be formed at ambient pressure. In all phases pressure forces molecules to reduce voids, more dense packing and more flat $\text{NH}\cdots\text{H}$ hydrogen-bonded chains.

Another benzimidazole derivative, 2-methylbenzimidazole, reveals drastically different compression pattern than benzimidazole. A small chemical modification is responsible for one of most rare effects of negative area compressibility (NAC): the decrease of one of crystal dimensions and extension of remaining two directions at elevated pressure. The molecular volume decreases as in normal crystals. In 2-methylbenzimidazole phase β unit-cell parameter c decreases by about 18% of its initial length. For NAC several factors are responsible. Molecular void present in benzimidazole near C2 carbon is in 2-methylbenzimidazole blocked by methyl group, so the molecules under pressure are gradually pushed to fill this void. This results in a stiff chain of NH \cdots N bonded molecules.

Next benzimidazole derivative under investigation during my work was 5,6-dimethylbenzimidazole. This compound compared to 2-methylbenzimidazole has two methyl groups substituted on the opposite site of molecule. It means that molecular void near C2 carbon is opened again. High-pressure experiments on this compound revealed that pressure is a key factor responsible for hydration and solvation of 5,6-dimethylbenzimidazole. The hemihydrate formed at high-pressure is stable at ambient conditions and can be applied for designing multi-component materials and new forms of pharmaceutical compounds. Unlike the hemihydrate, the methanol and ethanol solvates of 5,6-dimethylbenzimidazole could not be recovered to normal conditions.

The high-pressure investigations of NH \cdots N hydrogen bonded benzimidazole and its derivatives has shown new interesting phenomena these compounds, and also revealed general rules governing the behavior of molecular crystals. The knowledge can be helpful for designing new materials with desired properties.

6 Piśmiennictwo

Bassett, W. A. Diamond anvil cell, 50th birthday. *High Pressure Research* **2009**, *29*, 163-186.

Baughmann, R. H.; Stafström, S.; Ciu, C.; Dantas, S. O. Materials with Negative Compressibilities in One or More Directions. *Science* **1998**, *279*, 1524.

Bishop, B. C.; Chelton, E. T.; Jones, A. I. *Biochem. Pharmacol.* **1964**, *13*, 571–576.

Bridgman, P. W. Freezing parameters and compressions of twenty-one substances to 50,000 kg/cm². *Proc. Am. Acad. Arts Sci.* **1942**, *74*, 399–424.

Budzianowski, A.; Katrusiak, A. Pressure Tuning Between NH···N Hydrogen-Bonded Ice Analogue and NH···Br Polar DabcoHBr Complexes. *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 9755–9758.

Brugmans, M. J. P.; Vos, W. L. Competition Between Vitrification and crystallization of Methanol at High Pressure. *J. Chem. Phys.* **1995**, *103*, 2661–2669.

Cai, W.; Katrusiak, A.; Giant negative linear compression positively coupled to massive thermal expansion in a metal–organic framework. *Nat. Commun.* **2014**, DOI: 10.1038/ncomms5337

Cai, W.; Gładysiak, A. Anioła, M.; Smith, V.; Barbour, L. Katrusiak, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2015** – W druku.

Dolomanov, O.V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R.J.; Howard, J.A.K.; Puschmann, H., OLEX2: A complete structure solution, refinement and analysis program (2009). *J. Appl. Cryst.*, *42*, 339-341.

Escande, A.; Galinge, J. L. Structure cristalline du benzimidazole, C₇N₂H₆: comparaison des résultats de deux études indépendantes. *Acta Cryst. B* **1974**, *30*, 1647-1648.

Gong, Y.; Karakaya, S. S.; Guo, X.; Zheng, P.; Gold, B.; Ma, Y. Little, D.; Roberts, J.; Warrior, T.; Jiang, X.; Pingle, M.; Nathan, C. F.; Liu, G. Benzimidazole-based compounds kill *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *75*, 336-353.

Hazen, R. M.; Finger, L. W. *Comparative Crystal Chemistry: Temperature, Pressure, Composition and the Variation of Crystal Structure*. J. Wiley & Sons, London **1982**.

Hodgson, S. A.; Adamson, J.; Hunt, S. J.; Cliffe, M. J. Cairns, A. B.; Thompson, A. B.; Tucker, M. G.; Funnell, N. P.; Goodwin, A. L. Negative Area Compressibility in Silver (I) Tricyanomethanide. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 5264-5266.

Hodgkin, D.; Pickworth, J.; Robertson, S. Structure of Vitamin B₁₂ : The Crystal Structure of the Hexacarboxylic Acid derived from B₁₂ and the Molecular Structure of the Vitamin. *Nature* **1955**, *176*, 325–328.

Horiuchi, S.; Tokura, Y. Organic Ferroelectrics. *Nature Materials* **2008**, *7*, 357–366.

- Slater, J. S. Theory of the Transition in KH₂PO₄. *J. Chem. Phys.* **1941**, *474*, 125–133.
- Horiuchi, S.; Kagawa F.; Hatahara, k.; Kobayashi, K.; Kumai, R.; Murakami Y. Tokura, Y. Above-room-temperature ferroelectricity and antiferroelectricity in benzimidazoles. *Nat. Commun.* **2012**, *3*[Onlineedition] DOI: 10.1038/ncomms2322.
- Hrelia, P.; Morotti, M.; Vigagni, F.; Maffei, F.; Paolini, M.; Cantelli Forti, G. *Mutagenesis* **1993**, *8*, 183–188.
- Katrusiak, A. Geometric Effects of H-Atom Disordering in Hydrogen-Bonded Ferroelectrics. *Phys. Rev. B* **1993**, *48*, 2992-3002.
- Katrusiak, A. Coupling of Displacive and Order-Disorder Transformations in Hydrogen-Bonded Ferroelectrics. *Phys. Rev. B* **1995**, *51*, 589-592.
- Katrusiak, A.; Szafranski, M. Ferroelectricity in NH \cdots N Hydrogen Bonded Crystals. *Phys. Rev. Lett.* **1999a**, *82*, 576-579.
- Katrusiak, A. Stereochemistry and transformations of NH \cdots N hydrogen bonds Part I. Structural preferences for the hydrogen site. *J. Mol. Struct.* **1999b**, *474*, 125-133.
- Katrusiak, A. REDSHABS. Uniwersytet im. Adama Mickiewicza, Poznań, Poland, **2003**.
- Katrusiak, A. Shadowing and Absorption Corrections of Single-Crystal High-Pressure Data. *Z. Kristallogr.* **2004**, *219*, 461–467.
- Kevenvolden, K. A. A review of the geochemistry of methane in natural gas hydrate. *Org. Geochem.* **1995**, *23*, 997-1008.
- Krawczyk, S.; Gdaniec, M. Polymorph β of 1H-benzimidazole. *Acta Cryst. Sect. E* **2005**, *61*, 4116-4118.
- Mao, H. K.; Xu, J.; Bell, P. M. Calibration of the Ruby Pressure Gauge to 800 kbar under Quasi-Hydrostatic Conditions. *J. Geophys. Res.* **1985**, *91*, 4673–4676.
- Merrill, L.; Bassett, W. A. Miniature Diamond Anvil Pressure Cell for Single Crystal X-Ray Diffraction Studies. *Rev. Sci. Instrum.* **1974**, *45*, 290–294.
- Miller, W.; Smith, C. W.; Mackenzie, D. S.; Evans, K. E. Negative thermal expansion: a review. *J. Mater. Sci.* **2009**, *44*, 5441-5451.
- Olejniczak, A.; Katrusiak, A. Pressure Induced Transformations of 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane(dabco) Hydroiodide: Diprotonation of Dabco, its NMethylation and co-Crystallization with Methanol. *CrystEngComm* **2010**, *12*, 2528–2532.
- Oxford Diffraction CrysAlisPro, *Data collection and Processing Software for X-ray Diffractometers GUI, Version 4*, September **2010**.

- Lawson, A. W.; Tang, T. Y. Diamond Bomb for Obtaining Powder Picture at High Pressures. *Rev. Sci. Instrum.* **1950**, *21*, 815.
- Piermarini, G. J.; Block, S.; Barnett, J. D. Hydrostatic limits in liquids and solids to 100 kbar. *J. Appl. Phys.*, **1973**, *44*, 5377–5382.
- Piermarini, G. J.; Block, S.; Bernett, J. D.; Forman, R. A. Calibration of the Pressure Dependence of the R1 Ruby Fluorescence Line to 195 kbar. *J. Appl. Phys.* **1975**, *46*, 2774–2780.
- Pedini, M.; De Meo, G.; Ricci, A.; Tassi, C.; Bastianini, L. *Farmaco* **1994**, *49*, 303–304.
- Shan, N.; Zaworotko, M. The role of cocrystals in pharmaceutical science. *Drug Discovery* 2008, *13*, 440-446.
- Sheldrick, G. M. J. A Short History of SHELX. *Acta Crystallogr., Sect. A* **2008**, *64*, 112–122.
- Steed, J. W. The role of co-crystals in pharmaceutical design. *Trends in Pharmaceutical Sci.* **2013**, *34*, 185-193.
- Szafrański, M.; Katrusiak, A.; McIntyre, G. J. Ferroelectric Order of Parallel Bistable Hydrogen Bonds. *Phys. Rev. Lett.* **2002**, *89*, 1–4.
- Szafrański, M.; Katrusiak, A. Short-Range Ferroelectric Order Induced by Proton Transfer-Mediated Ionicity. *J. Phys. Chem. B.* **2004**, *108*, 15709-15713.
- Szafrański, M.; Katrusiak, A. Giant Dielectric Anisotropy and Relaxor Ferroelectricity Induced by Proton Transfers in NH⁺···N-Bonded Supramolecular Aggregates. *J. Phys. Chem. B.* **2008**, *112*, 6779-6785.
- Szafrański, M. Bias-Field and Pressure Effects on the One-Dimensional Dielectric Response in NH⁺···N Hydrogen-Bonded 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane Hydrobromide Crystal. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 9479–9488.
- Szafrański, M.; Katrusiak, A.; McIntyre, G. J. Proton Disorder in NH···N Bonded [dabcoH]⁺T Relaxor: New Insights into H-Disordering in a One-Dimensional H₂O Ice Analogue. *Cryst. Growth Des.* **2010**, *10*, 4334–4338.
- Tonelli, M.; Novelli, F.; Tasso, B.; Vazzana, I.; Sparatore, A.; Boido, V.; Sparatore, F.; La Colla, P.; Sanna, G.; Giliberti, G.; Busonera, B.; Farci, P.; Ibba, C.; Loddo, R. Antiviral activity of benzimidazole derivatives. III. Novel anti-CVB-5, anti_RSV and anti Sb-1 agents. *Bioorg. & Med. Chem.* **2014**, *22*, 4893-4909.
- Valkenburg, A. Visual Observations of High Pressure Transitions. *Rev. Sci. Instrum.*, **1962**, *33*, 1462.
- Velik, J.; Baliharova, V.; Fink-Gremmels, J.; Bull, S.; Lamka, J.; Skalova, L. Benzimidazole drugs and modulation of biotransformation enzymes. *Res. Vet. Sci.* **2003**, *76*, 95-108.

Zieliński, W.; Katrusiak, A. Hydrogen Bonds $\text{NH}\cdots\text{N}$ in Compressed Benzimidazole Polymorphs. *Cryst. Growth & Des.* **2013a**, *13*, 696-700.

Zieliński, W.; Katrusiak, A. Colossal Monotonic Response to Hydrostatic Pressure in Molecular Crystal Induced by a Chemical Modification. *Cryst. Growth Des.* **2014**, *14*, 4247-4253.

7 Załącznik A

Witold Zieliński, Andrzej Katrusiak

Hydrogen Bonds NH...N in Compressed Benzimidazole polymorphs.

Cryst. Growth Des. **2013**, *16*, 696-700.

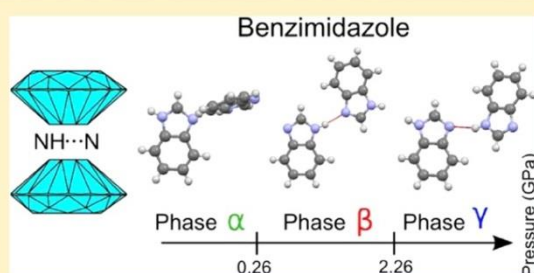
Hydrogen Bonds NH \cdots N in Compressed Benzimidazole Polymorphs

Witold Zieliński and Andrzej Katrusiak*

Faculty of Chemistry, Adam Mickiewicz University, Umultowska 89b, 61-614 Poznań, Poland

S Supporting Information

ABSTRACT: Two phase transitions in compressed benzimidazole polymorphs reveal a remarkable interplay of the H-site in NH \cdots N hydrogen-bonded aggregates and the crystal structure. The ambient-pressure polar polymorph α , space group $Pna2_1$, at $p_1 = 0.26$ GPa transforms into centrosymmetric phase β , space group $Pccn$, and above $p_2 = 2.26$ GPa into another centrosymmetric polymorph γ , space group $Pbca$. Single crystals of forms α , β , and γ have been *in situ* grown in isothermal and isochoric conditions in a diamond-anvil cell, and their structures were determined by X-ray diffraction. Both at p_1 and p_2 the H-bond distance N \cdots N increases in the higher-pressure phase. However, the H-atom always assumes the site for which the H \cdots N distance in the homoconjugated NH \cdots N bond is shorter.



INTRODUCTION

Compounds with switchable NH \cdots N bonds are promising new ferroelectric and relaxor materials with desired dielectric properties.^{1,2} Therefore, the structure–property relation of NH \cdots N bonds in different molecular environments are of primary importance for selecting chemical substances and engineering new materials of this kind. Molecular substitutes of ceramic ferroelectrics and relaxors are sought in connection to their envisaged improved characteristics — finer tuning of properties, easier production, deposition, and utilization. One direction of this search are organic compounds with highly polarizable bistable hydrogen bonds. The H-atom can switch its position between the donor and acceptor sites both in homoconjugated (AH \cdots A) and heteroconjugated (AH \cdots B) hydrogen bonds. However, equivalent reverse polarizations of the H-bonded aggregates,^{3–5} and in specific cases of domains⁶ or of all the crystal⁷ can be induced by H-transfers in homoconjugated H-bonds only. Hence we have focused our interest at the NH \cdots N bonds in benzimidazole (BzIm). Its molecule consists of fused benzene and imidazole rings. Like imidazole,⁸ BzIm molecules form NH \cdots N bonded aggregates (Figure 1). Our study on BzIm has been focused on the bistable NH \cdots N hydrogen bonded polar chains of molecules in its structure. We intended to investigate the structural transformations of NH \cdots N bonds and factors affecting the proton sites in this compound. The H-site coupling to structural dimensions and lattice-mode vibrations are essential for the ferroelectric properties of hydrogen-bonded crystals.

In chemical practice, BzIm is often used as a ligand in metal complexes,⁹ and it is also known for its function in the living organisms; e.g., it is the axial ligand for cobalt cations in vitamin B₁₂.¹⁰ BzIm and its derivatives exhibit antifungal, antibacterial, and antiviral activity.^{11–13} BzIm polymorph α , of polar space group $Pna2_1$, is a piezoelectric.¹⁴ It crystallizes from aqueous or

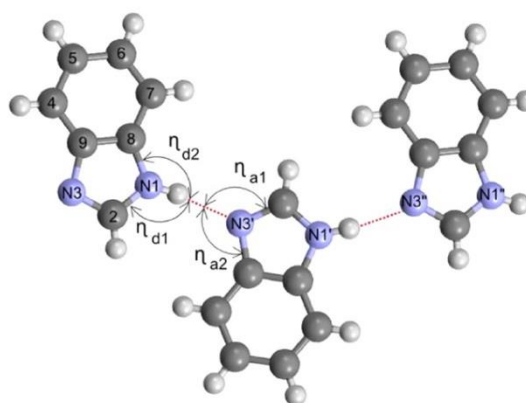


Figure 1. An interval of NH \cdots N hydrogen-bonded chain of BzIm molecules (in phase γ at 2.9 GPa), with labeled Donohue angles (C–N \cdots N' and N \cdots N'–C').

ethanol solution, but at the first stage of precipitation also another concomitant polymorph, of orthorhombic space group $Pccn$, can be obtained.¹⁵ This polymorph β is metastable at ambient conditions and after few days transforms into polymorph α .

EXPERIMENTAL METHODS

Benzimidazole (mp 443 K), analytical grade from Acros Organics, was used as delivered. High pressure studies were performed with a

Received: September 19, 2012

Revised: November 13, 2012

Published: December 10, 2012

modified Merrill-Bassett diamond-anvil cell (DAC);¹⁶ 0.2 mm thick tungsten gaskets with a spark-eroded hole 0.4 mm in diameter were used. The methanol/ethanol/water mixture 16:3:1 (vol) was applied as hydrostatic fluid and solvent. The DAC chamber was filled with the saturated solution of BzIm and compressed. Pressure was calibrated by the ruby-fluorescence method¹⁷ with a Photon Control Inc. spectrometer, with an accuracy of 0.02 GPa, before and after the diffraction measurements. Single crystals were grown at isochoric and isothermal conditions in the DAC. A hot-air gun with a digital control of temperature and an independent measurement of temperature by a thermocouple at one of the anvils inside the DAC were applied. The polycrystalline mass obtained by isothermal compression was heated till a single grain was left, and then the sample was slowly cooled to room temperature. We found that phase α is stable to $p_1 = 0.26$ GPa, above which it transforms to phase β . This, in turn, is stable up to $p_2 = 2.26$ GPa, when a new γ phase is formed. The crystal habits of BzIm single-crystal in phases α , β , and γ are shown in Figure 2.

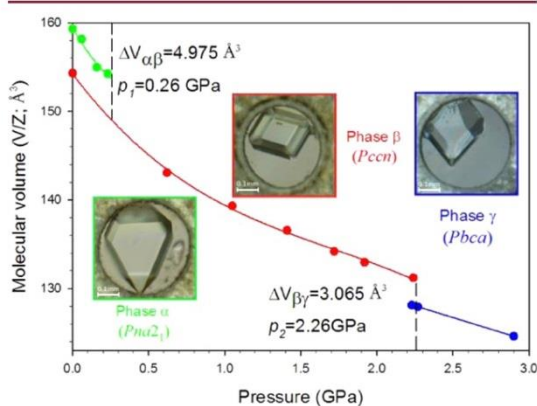


Figure 2. Pressure dependence of molecular volume (V/Z) in BzIm phases α , β , and γ . The dashed lines indicate transition points p_1 and p_2 at 296 K observed in the compression runs. The insets show crystals *in situ* grown in the DAC chamber (0.4 mm in diameter).

The single-crystal diffraction data for BzIm in high pressures were collected at 296 K using a KUMA KM-4 CCD diffractometer with the graphite-monochromated $\text{MoK}\alpha$ radiation. The DAC was centered by the gasket-shadow method.¹⁸ The reflections were collected in the ω -scan mode with 0.75° frames and 30 s exposures. The CrysAlisCCD and CrysAlisRED programs¹⁹ were used for the data collection, determination of the UB -matrix, and for initial data reduction and Lp corrections; reflections intensities have accounted for the effects of absorption of X-rays by the DAC, shadowing of the beams by the gasket edges, and absorption of the sample crystal itself by program REDSHABS.²⁰ The structure of phase γ was solved by direct methods.²¹ The ambient-pressure structures of phase α and β were used as starting models for refinements based on high-pressure data. The high-pressure structures at 1.41, 1.72, 1.92, and 2.24 GPa were refined with anisotropic displacement parameters for non H-atoms by program SHELXL-97,²¹ and in other structures only isotropic displacement parameters were used. The positions of carbon H-atoms were calculated from molecular geometry assuming the C–H bond length of 0.93 Å. The azole hydrogen was located from difference Fourier maps and then restrained to the molecular geometry by instruction AFIX 43 with the N–H distance of 0.83 Å. Its location was also checked in this way, that the H-atom was constrained at the idealized positions at both N-atoms, and then its site occupation factors (SOF) were refined with boundary condition $\text{SOF}(\text{H1}) + \text{SOF}(\text{H2}) = 1$. All these tests corroborated the ordered H-atom position in the NH \cdots N bonds found in the difference Fourier maps of phases α , β , and γ . The crystallographic information of selected

experiments is summarized in Table 1 (cf. Table S1 in Supporting Information). The crystallographic data of BzIm structures at 0.06,

Table 1. Selected Crystal Data of BzIm Phases α , β , and γ ^a

	phase α	phase β	phase γ
pressure (GPa)	0.23(2)	1.92(2)	2.23(2)
space group	$Pna2_1$	$Pccn$	$Pbca$
a (Å)	13.098(4)	9.469(1)	9.816(6)
b (Å)	6.764(6)	15.512(3)	7.969(5)
c (Å)	6.963(1)	7.240(1)	13.104(9)
V (Å ³)	616.9(7)	1063.5(3)	1025.0(12)
Z	4	8	8

^aThe complete data of all high-pressure measurements are listed in Table S1 in Supporting Information.

0.16, 0.23, 0.62, 1.05, 1.41, 1.72, 1.92, 2.24, 2.23, 2.27, and 2.90 GPa have been deposited with the Cambridge Crystallographic Database Center as Supplementary publications CCDC 897303–897314, respectively. The molecular and intermolecular dimensions were calculated with programs SHELXL-93 and Mercury;²² program Mercury was also used for assessing the voids volume by the method of probing sphere with the radius of 0.2 Å and approximate grid spacing of 0.3 Å. In all plots and discussion of hydrogen bond NH \cdots N geometry, the H-positions were normalized to the N–H bond length of 1.015 Å determined in neutron-diffraction studies.²³

RESULTS AND DISCUSSION

Two volume discontinuities mark pressure-induced phase transitions between BzIm phases α and β at $p_1 = 0.26$ GPa, and from phase β to γ at $p_2 = 2.26$ GPa (Figure 2). The abrupt volume changes testify that these are first-order transitions, according to Ehrenfest's classification. Another feature characteristic of the first-order phase transitions is a pressure hysteresis observed for both these transitions. It is particularly large between phases α and β . Strong discontinuities in the unit cell-dimensions, plotted in Figure 3, testify to considerable structural rearrangements at the phase transitions.

In the BzIm structures the molecules are NH \cdots N bonded into chains extending along [011] and [0 $\bar{1}$ 1] crystal directions in phase α , and along the [100] axis in phases β and γ (Figure 4). In phase α the average planes of NH \cdots N bonded molecules are inclined by nearly 78° to their neighbors, and in phases β and γ this inclination angle is close to 23° and 35°, respectively (cf. Figure S1 in Supporting Information). In the phase α the planes of neighboring molecules are rotated mainly about the direction of the chain quite differently than in phases β and γ where the planes of molecules are rotated perpendicular to the chain direction (Figure 4).

The phase transitions affect the dimensions and energy of NH \cdots N bonds. According to geometrical dimensions, the strongest NH \cdots N bonds are those in β -BzIm, where the N–H \cdots N angle is the closest to 180° and the H \cdots N distance is the shortest, except for the shorter H \cdots N distance in α -BzIm at 0.1 MPa (Figure 5).²⁴ It is remarkable that at 0.1 MPa the H \cdots N' and N \cdots N' distances are shorter in phase α than in phase β , which is metastable at ambient pressure. The increasing H \cdots N' distance indicates that the H-bond in α -BzIm is destabilized by pressure.

The N–H \cdots N' angle depends on the positions of N–H \cdots N bonded molecules. Their orientation can be also described by Donohue angles C–N \cdots N (Figure 6). For the ideally straight (NH \cdots N angle equal 180°) and unstrained H-bond between BzIm molecules, the Donohue angles should be close to 126°.

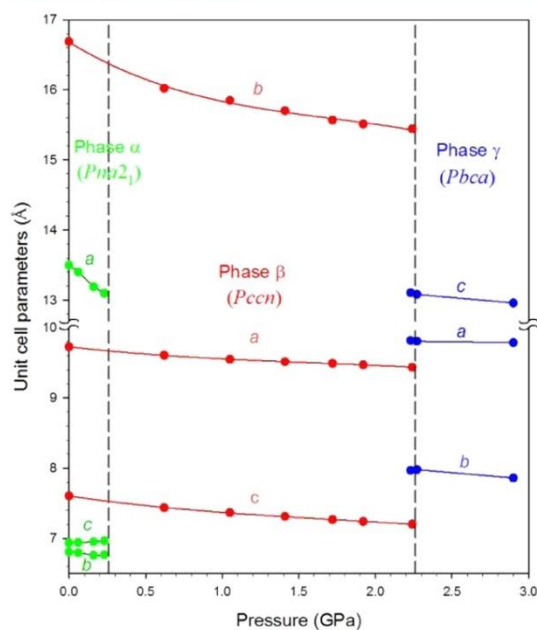


Figure 3. The pressure dependence of unit-cell parameters of BzIm phases α , β , and γ .

For these ideal angles the H-bond would lie along the bisector of the C–N–C angles. All C–N···N' angles in β -BzIm are within 10° from this ideal value, and those in α and γ -BzIm deviate from it by over 20° . It can be observed that the Donohue angles gradually depart from the ideal opening of 126° (Figure 6). Above 2.20 GPa the transformation to γ -BzIm takes place, where Donohue angles become larger than 140° and smaller than 110° , and the NH···N angle bends to less than 160° , which coincides with the NH···N elongation (Figure 5). Thus the N–H···N and Donohue angles consistently indicate that the least strained are hydrogen bonds in β -BzIm.

It appears that the inclined arrangements of molecules within the chain in α -BzIm maximize the intermolecular distances between hydrogen atoms H2, H4', and H7'', but otherwise it is disadvantageous for dense crystal packing. In the β -BzIm and γ -BzIm NH···N bonded molecules assume more planar arrangement, preferential for dense packing. Within the corrugated chains in phases β and γ some voids are formed between atoms H2, H4', and H7''. The distances between these atoms are considerably longer than the sum of van der Waals radii, 2.4 Å according to Bondi.²⁵ Figure 7 illustrates that the size of gaps between atoms H2, H4', and H7'' of the neighboring molecules within the chain in phase β is reduced on the transition to phase γ , when the molecules are pushed into the gaps to partly fill the voids between their neighbors. The voids in the crystal structures gradually decrease with pressure. In α -BzIm the voids volume ratio is at the level of 28.3–26.5% of unit cell-volume, and it decreases to 20.4–14.4% in β -BzIm, and to 11.4–9.8% in γ -BzIm, at the lower and upper pressure boundaries of the phases, respectively. The structural transformations show that at higher pressure the van der Waals contacts become increasingly important compared to the energy of NH···N bonds.

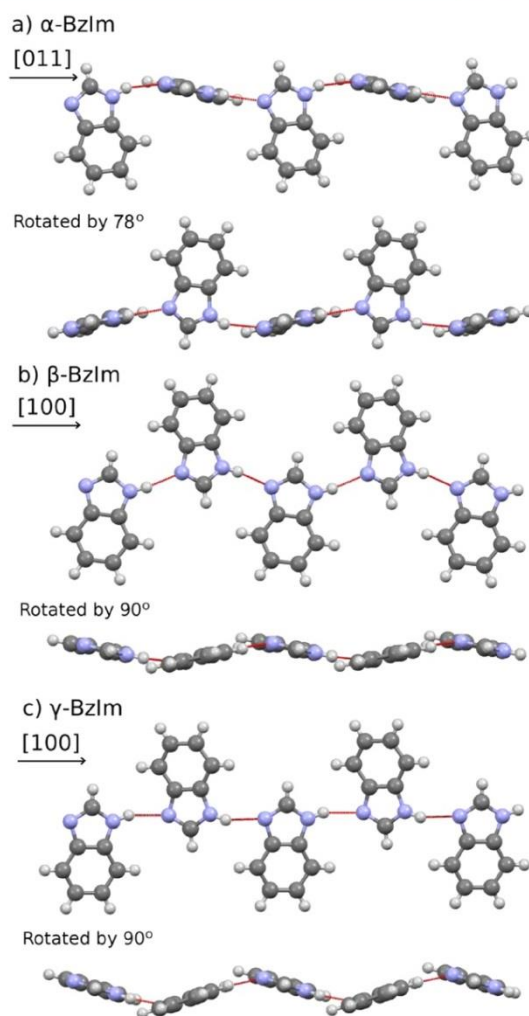


Figure 4. BzIm molecules NH···N' bonded into chains viewed perpendicular to their directions: (a) phase α at 0.06 GPa; (b) phase β at 1.72 GPa; (c) phase γ at 2.90 GPa. Each chain is shown in two projections, one perpendicular and the other parallel to the molecular plane.

It is remarkable that through BzIm phases α , β , and γ the simple criteria of the shorter H···N' distance and angle NH···N closer to 180° are fulfilled for the observed H-atom sites in bistable NH···N' bonds.²⁶ The N3 H-site would increase the H···N' distance, δ , by about 0.05 Å in phases α and β , and 4-times more in phase γ . The magnitudes of differences between observed and hypothetical NH···N bond dimensions increases in phases from α to γ (Figure 8). However, within phase α alone the δ (H···N') difference clearly decreases with pressure. Within phase β the δ (H···N') slowly increases, which corresponds to larger differences between the H-sites of the bistable NH···N' bond. Analogous pressure dependence is observed for the NH···N' angles.

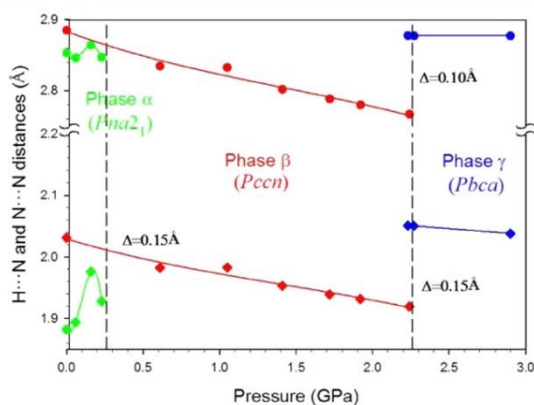


Figure 5. Hydrogen bond distances $N1\cdots N3'$ (circles) and $H1\cdots N3'$ (diamonds) in BzIm polymorphs.

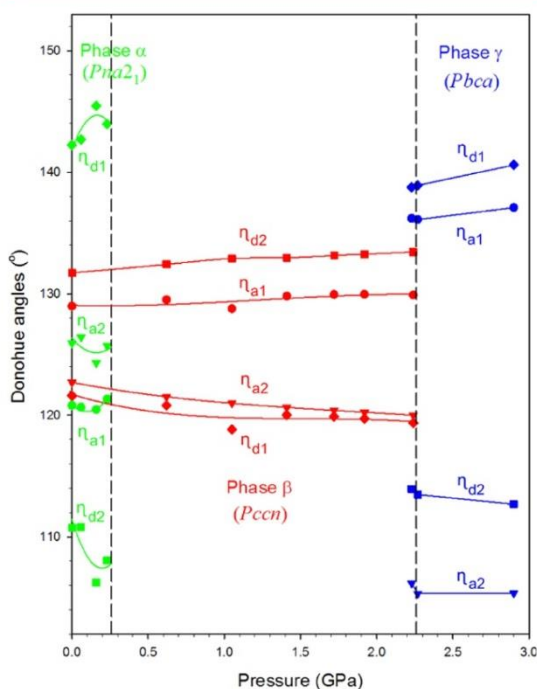


Figure 6. The pressure dependence of Donohue angles η_{d1} ($C2-N1\cdots N3'$), η_{d2} ($C8-N1\cdots N3'$), η_{a1} ($N1\cdots N3'-C2'$), and η_{a2} ($N1\cdots N3'-C9'$).

CONCLUSIONS

The two phase transitions in BzIm are primarily driven by a collapse of voids between $NH\cdots N'$ bonded chains, retained through phases α , β , and γ . The dimensions of bistable $NH\cdots N$ bonds considerably change and reveal the interdependence between the H-site and positions of H-bonded molecules. This interdependence can be formulated into a simple criterion of the occupied H-site at the $H\cdots N$ distance shorter and angle $NH\cdots N'$ closer to 180° . This criterion can be applied for locating the H-atom from the heavy-atoms positions only,

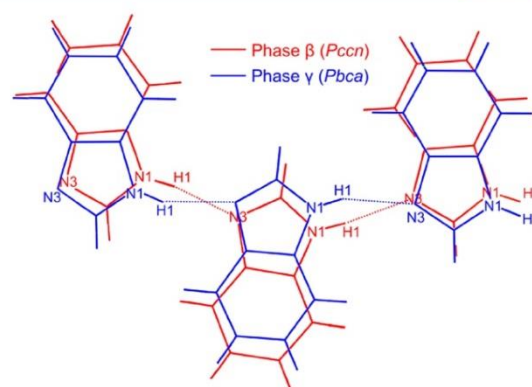


Figure 7. Two intervals of $NH\cdots N$ bonded chains in BzIm phase β (1.92 GPa, red bonds) and phase γ (2.90 GPa, blue bonds), at the same scale and with the axes of the chains superimposed.

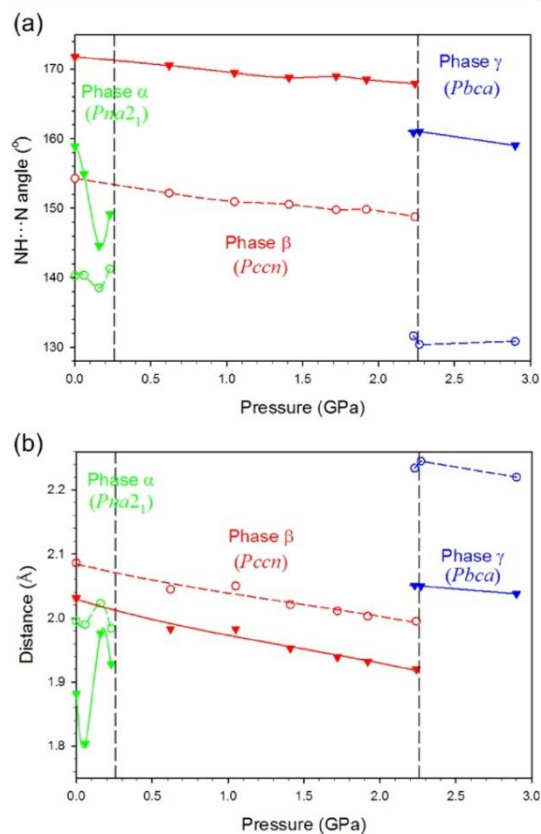


Figure 8. Dimensions of the $NH\cdots N'$ bonds in BzIm phases for the H-atom located at nitrogen $N1$ (experimental – solid lines) and at $N3'$ (theoretical considerations – dashed lines): (a) distances $H1\cdots N3'$ (triangle) and $H3'\cdots N1$ (circles); (b) angles $N1-H1\cdots N3'$ (triangles) and $N3'-H3'\cdots N1$ (circles). Both atoms $H1$ and $H3'$ have been calculated at idealized position (the $N-H$ distance of 1.015 Å).

where the quality of diffraction data is insufficient for the H-location, and for validating H-sites. It can be also used for assessing dynamic features of the protons, as the smaller difference $\delta(\text{H}\cdots\text{N}')$ indicates easier activation of the H-hopping and a possible transition to paraelectric phases; $\delta(\text{H}\cdots\text{N}')$ values small or equal to zero indicate the structures where the H-site is decoupled of the molecular orientation, which in turn is characteristic of materials with short-range polar order and relaxor properties.²⁷ In BzIm, $\delta(\text{H}\cdots\text{N}')$ initially decreases with pressure and would become zero at estimated 0.5 GPa. However, such a structure in α -BzIm is not reached, because the transition to β -BzIm takes place at 0.25 GPa. The increasing $\delta(\text{H}\cdots\text{N}')$ within β - and γ -BzIm shows that the coupling between the H-sites and molecular positions increases and that pressure-induced H-disordering is unlikely in the investigated pressure range. It was shown recently that pressure can either induce disorder of H-atoms in $\text{NH}\cdots\text{N}$ bonds, as in pyrazole,²⁸ which is analogous to the behavior of KH_2PO_4 (KDP) type ferroelectrics, but a reverse direction of transition can lead to a polar phase at high pressure, as in imidazole.²⁹

■ ASSOCIATED CONTENT

📄 Supporting Information

Plotted structural parameters for molecular arrangement and $\text{NH}\cdots\text{N}$ bonds dimensions; molecular packing in phases α , β , and γ ; detailed crystallographic information on high-pressure structures of all BzIm phases (Table S1); the crystal habit description of phase α with indexed faces and crystal directions indicated (Figure S6). This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

*E-mail: katran@amu.edu.pl.

Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported by the TEAM 2009-4/6 grant of the Foundation for Polish Science.

■ REFERENCES

- (1) Szafranski, M.; Katrusiak, A.; McIntyre, G. J. *Phys. Rev. Lett.* **2002**, *89*, 5507–5510.
- (2) Katrusiak, A.; Szafranski, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15775–15785.
- (3) Zundel, G. J. *Mol. Struct.* **2000**, *552*, 81–86.
- (4) Galezowski, W.; Jarczewski, A.; Stanczyk, M.; Brzezinski, B.; Barł, F.; Zundel, G. J. *Chem. Soc. Faraday Trans.* **1997**, *93*, 2515–2518.
- (5) Forlani, L. *In The Chemistry of Aniline*; John Wiley & Sons: New York, 2007.
- (6) Szafranski, M.; Katrusiak, A. *Cryst. Growth Des.* **2010**, *10*, 4334–4338.
- (7) Katrusiak, A.; Szafranski, M. *Phys. Rev. Lett.* **1999**, *82*, 576–579.
- (8) Daycock, J. T.; Jones, G. P.; Evans, J. R. N.; Thomas, J. M. *Nature* **1968**, *218*, 672–673.
- (9) Galal, S. A.; Hegab, K. H.; Kassab, A. S.; Rodrigez, M. L.; Kerwin, S. M.; El-Khamry, A.-M. A.; El Diwani, H. I. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 1500–1508.
- (10) Hodgkin, D.; Pickworth, J.; Robertson, S. *Nature* **1955**, *176*, 325–328.
- (11) Bishop, B. C.; Chelton, E. T.; Jones, A. I. *Biochem. Pharmacol.* **1964**, *13*, 571–576.
- (12) Hrelia, P.; Morotti, M.; Vigagni, F.; Maffei, F.; Paolini, M.; Cantelli Forti, G. *Mutagenesis* **1993**, *8*, 183–188.
- (13) Pedini, M.; De Meo, G.; Ricci, A.; Tassi, C.; Bastianini, L. *Farmaco* **1994**, *49*, 303–304.
- (14) Lines, M. E.; Glass, A. M. *Principles and Applications of Ferroelectrics and Related Materials*; Oxford University Press: New York, 1977.
- (15) Krawczyk, S.; Gdaniec, M. *Acta Crystallogr., Sect. E* **2005**, *61*, o4116–o4118.
- (16) Merrill, L.; Bassett, W. A. *Rev. Sci. Instrum.* **1974**, *45*, 290–294.
- (17) Mao, H. K.; Xu, J.; Bell, P. M. *J. Geophys. Res. Sect. B* **1986**, *91*, 4673–4676.
- (18) Budzianowski, A.; Katrusiak, A. *High-Pressure Crystallography*; Katrusiak, A., McMillan, P., Eds.; Kluwer: Dordrecht, 2004.
- (19) *Xcalibur CCD System, CrysAlisPro Software System*, version 1.171.33; Oxford Diffraction Ltd.: Wroclaw, Poland, 2009.
- (20) Katrusiak, A. *Z. Kristallogr.* **2004**, *219*, 461–472.
- (21) Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A* **2008**, *64*, 112–122.
- (22) Macrae, C. F.; Bruno, I. J.; Chisholm, J. A.; Edgington, P. R.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Rodriguez-Monge, L.; Taylor, R.; van de Streek, J.; Wood, P. A. *J. Appl. Crystallogr.* **2008**, *41*, 466–470.
- (23) Allen, F. H.; Bruno, I. J. *Acta Crystallogr. Sect. B* **2010**, *66*, 380–386.
- (24) Escande, A.; Galigne, J. L. *Acta Crystallogr. Sect. B* **1974**, *30*, 1647–1648.
- (25) Bondi, A. J. *Phys. Chem.* **1964**, *68*, 441–451.
- (26) Katrusiak, A. *J. Mol. Struct.* **1999**, *474*, 125–133.
- (27) Szafranski, M.; Katrusiak, A. *J. Phys. Chem. Sect. B* **2008**, *112*, 6779–6785.
- (28) Sikora, M.; Katrusiak, A., submitted.
- (29) Paliwoda, D.; Dziubek, K.; Katrusiak, A. *Cryst. Growth Des.* **2012**, *12*, 4302–4305.

8 Załącznik B

Witold Zieliński, Andrzej Katrusiak

Colossal Monotonic Response to Hydrostatic Pressure in Molecularcrystal Induced by a Chemical Modification.

Cryst. Growth Des. **2014**, *14*, 4247-4253.

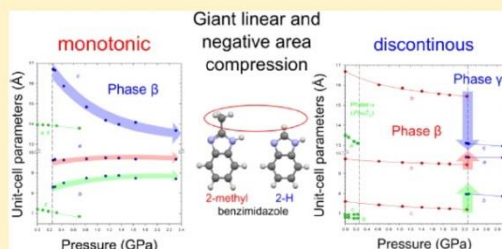
Colossal Monotonic Response to Hydrostatic Pressure in Molecular Crystal Induced by a Chemical Modification

Witold Zielinski and Andrzej Katrusiak*

Faculty of Chemistry, Adam Mickiewicz University, Umultowska 89b72, 61-614 Poznań, Poland

Supporting Information

ABSTRACT: Monotonic compression of 2-methylbenzimidazole mimics the pressure-induced discontinuous transition between benzimidazole phases β and γ . Both are built of similarly arranged chains of NH...N bonded molecules. Although the methyl substituents prevent the collapses of voids, 2-methylbenzimidazole monotonically follows the abrupt lattice strain of benzimidazole. This generates the effects of giant linear compression and negative-area compression in 2-methylbenzimidazole. The observation of converted discontinuous and monotonic compression provides a new method for engineering materials of required elastic properties.



INTRODUCTION

Most transformations of crystals are monotonic, and occasionally solid–solid transformations occur. The solid-state transitions are of primary importance for basic and applied sciences. This information is essential in all fields involving mechanics and materials: geology (seismic-waves propagation, earthquakes),¹ pharmaceutical processes (formulation of pills, transforming polymorphs),^{2,3} and the electronic industry (sensors, etc.).⁴ Recently, the latent heat of discontinuous transitions in mixtures of waxes was employed as solar-energy storage in buildings.⁵ However, there is still a limited understanding of the occurrence and structural mechanisms underlying the phase transitions of solids, as well as their monotonic or discontinuous compression and thermal expansion. Here, we show that a strongly discontinuous collapse of a crystal can be “smoothed out” into monotonic compression by introducing a small substituent in the constituent molecules. According to such a conversion the giant monotonic positive linear compression (PLC) and negative area compression (NAC) in 2-methylbenzimidazole (2MeBzIm) mimic the discontinuous compression at the first-order transition between benzimidazole (BzIm) phases β and γ . The methyl substituent in 2MeBzIm prevents this crystal from assuming the symmetry of the BzIm β phase; however, the unit cell dimensions of β phases in 2MeBzIm and BzIm remain similar. While BzIm abruptly transforms to phase γ , its isostructural phase β of 2MeBzIm exhibits the giant monotonic compressibility ($\beta_c = 1/c \partial c / \partial p$ of -0.30 GPa^{-1} at 0.22 GPa, gradually reduced in the pressure range exceeding 2.4 GPa. This effect of a relatively small chemical modification capable of “switching off” the phase transition and “compensating” the effects of its discontinuous strain by monotonic compression sheds new light on the relation between molecular and crystal structures and their properties. 2-Methylbenzimidazole phase α

is an organic compound with ferroelectric properties at normal conditions.⁶ The crystals are built of monoclinic polar domains arranged into a pattern approximating centrosymmetric tetragonal space group $P4_2/n$. We have found that at 0.25 GPa α -2MeBzIm transforms to phase β of orthorhombic space-group $Pbca$. In both phases α and β molecules are NH...N bonded into chains. Phase β -MeBzIm is isostructural with the high-pressure phase γ of benzimidazole (γ -BzIm⁷); however, their compression is drastically different: β -2MeBzIm exhibits the most unusual NAC, while the compression of γ -BzIm is positive in all directions. The methyl substituent at atom C2 fills the voids present in BzIm and restricts the molecular orientation in NH...N bonded chains, which changes the mechanism of 2MeBzIm compression. The microscopic mechanism of molecular-level changes combining into macroscopic elastic properties of 2MeBzIm and BzIm crystals opens a new route as a method for obtaining materials with desired properties. For this purpose huge databases documenting phase transitions and crystal structures can be employed.

Most crystals compress in all directions at high hydrostatic pressure. The negative linear compressibility (NLC),⁸ in which at increased hydrostatic pressure the crystal expands in one direction, is unusual; still more exceptional is NAC,⁹ in which two directions expand and one direction is strongly compressed. Materials with such rare types of compressibility are sought for their possible applications in strain-eliminating composites, shock absorbers, and energy transducers.¹⁰ Other functional properties of the materials, such as piezoelectricity, ferromagnetism, ferroelectricity second-harmonic generation, or luminescence, make their possible applications even wider.

Received: June 11, 2014

Revised: July 17, 2014

Published: July 21, 2014

The search for new NLC and NAC materials is hindered by the lack of general rules allowing the prediction of elastic properties. Usually, the strongest compression is in a direction perpendicular to chain and sheet aggregates in crystals, whereas they are least compressed along the aggregates. No such intuitive reasoning can generally predict NLC and NAC. Most recently, considerable progress in this field was based on the mechanistic approach to the structure of the metal–organic framework (MOF) materials modeled by “wine-rack” and “wire-fence” constructions.^{11,12} The “wine-rack” model was also used for explaining the compression of some molecular crystals;^{13,14} however, other general models are needed. Molecular crystals can exhibit giant-strain effects significantly exceeding those in other materials.¹⁵ It was found that “wine-rack” structures can have pressure regions of negative-linear and all-positive compression. Presently, we demonstrate that a relatively small chemical modification can convert the discontinuous compression of the BzIm crystal into the giant PLC and NAC of 2MeBzIm. The different compression of BzIm and 2MeBzIm despite their very similar structures can be explained by the methyl groups blocking tilts of the molecules in the chains, and a simple “butterfly wing” model accounts for the strongly anisotropic compression of the crystals.

Recently, ferroelectric properties of 2MeBzIm were discovered,⁶ for which the sites of H atoms in NH \cdots N bonded chains of molecules play a crucial role (Figure 1). According to these

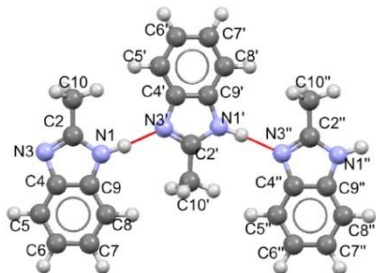


Figure 1. Interval of NH \cdots N hydrogen bonded chain of 2MeBzIm in phase β at 1.26 GPa.

results, the 2MeBzIm crystals are built of monoclinic polar domains (microns across), which nearly ideally, with the exception of amine protons, approximate the tetragonal symmetry of space group $P4_2/n$. The crystal domains are so closely pseudosymmetric that no splitting of reflections was observed in diffraction data. The polar domains were evident from dielectric measurements and confirmed by piezoresponse force microscopy (PFM). The monoclinic symmetry, space group Pn , of the microdomains was assumed. However, the averaged structure of α -2MeBzIm determined by X-ray diffraction can be refined in the tetragonal space group $P4_2/n$. That result was consistent with our study on analogous BzIm showing that protons are ordered in NH \cdots N bonded chains. Even in the structure at 2.4 GPa with the compressed NH \cdots N bonds the H atoms remained ordered. Our present high-pressure study on phase β -2MeBzIm reveals the most striking isostructural relation with phases β and γ of analogues BzIm. To our knowledge, the giant compression of 2MeBzIm is the first example of monotonic strain mimicking the jump-like transition between phases β and γ of BzIm. The PLC and NAC effects in β -2MeBzIm coincide with the ferroelectric properties

of the α phase of this compound, and with recently intensely studied ferroelectric and relaxor properties of NH \cdots N hydrogen-bonded organic compounds,⁶ e.g., Dabco monosalts,^{16–18} imidazole,¹⁹ and pyrazole.²⁰

EXPERIMENTAL SECTION

2-Methylbenzimidazole (mp 449 K), analytical grade from Acros Organics, was used as delivered. High pressure studies were performed with a modified Merrill-Bassett diamond-anvil cell (DAC);²¹ 0.2-mm-thick tungsten gaskets with a spark-eroded hole 0.4 mm in diameter were used. The methanol:ethanol:water mixture 16:3:1 (vol) was applied as hydrostatic fluid and solvent. The DAC chamber was filled with the saturated solution of 2-MeBzIm and compressed. Pressure was calibrated before and after the diffraction measurements by the ruby-fluorescence method²² with a Photon Control Inc. spectrometer, with accuracy of 0.02 GPa. Single crystals were grown at isochoric and isothermal conditions in the DAC. A hot-air gun with digital temperature control and an independent thermocouple measuring temperature at one of the anvils inside the DAC were applied. The polycrystalline mass obtained by isothermal compression was heated until a single grain was left, and then the sample was slowly cooled to room temperature. The single crystal grown at 0.1 GPa in phase α could be compressed up to 0.7 GPa, above which they crushed on transition to phase β . By repeating recrystallizations in gradually increased pressure we established that phase β becomes stable above 0.22 GPa. Phases α and β are clearly distinguishable by their crystal habits (Figure 2).

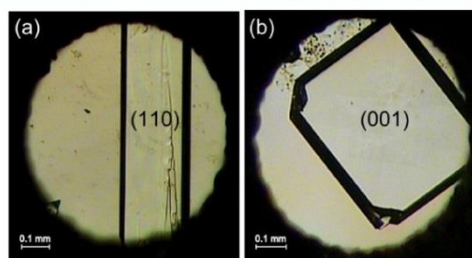


Figure 2. Single crystals of 2MeBzIm grown inside the DAC at (a) 0.70 GPa, phase α , and (b) at 1.26 GPa, phase β . Miller indices of the largest faces of the crystals are given in brackets. The ruby chips for pressure calibration lie at the bottom-left edge of the chamber (a) and at the top-left edge (b).

The single-crystal diffraction data for BzIm in high pressure were collected at 296 K using a KUMA KM-4 CCD diffractometer with the graphite-monochromated MoK α radiation. The DAC was centered by the gasket-shadow method.²³ The reflections were collected in the ω -scan mode with 0.75° frames and 30 s exposures. The CrysAlisCCD and CrysAlisRED programs²⁴ were used for the data collection, determination of the UB -matrix, and initial data reduction and Lp corrections; reflection intensities have accounted for the effects of absorption of X-rays by the DAC, shadowing of the beams by the gasket edges, and absorption of the sample crystal itself by program REDSHABS.²⁵ The structure of phase β was solved by direct methods. High-pressure structures were refined with anisotropic displacement parameters for C and N atoms by the program SHELXL,²⁶ implemented into the OLEX2²⁷ program. The positions of carbon H atoms were calculated from molecular geometry assuming the C–H bond length of 0.93 Å.

The azole hydrogen was located from difference Fourier maps and then restrained to the molecular geometry with the N–H distance of 0.83 Å. The H-location was also checked by refining the site occupation factors (SOF) of both possible locations at N1 and N3 with boundary condition SOF(H1) + SOF(H3) = 1. All these tests corroborated the ordered H atom position in the NH \cdots N bonds found

Table 1. Selected Crystal Data of 2MeBzIm Phases α , β ,^a and BzIm Phases α , β , and γ

compound	2-methylbenzimidazole			benzimidazole		
	phase α	phase β	phase β	phase α	phase β	phase γ
Pressure (GPa)	0.09(2)	0.26(2)	2.31(2)	0.23(2)	1.41(2)	2.23(2)
Space Group	$P4_2/n$	$Pbca$	$Pbca$	$Pna2_1$	$Pccn$	$Pbca$
a (Å)	13.961(2)	9.6288(9)	9.6733(4)	13.098(4)	9.52(1)	9.816(6)
b (Å)	13.961(2)	8.2997(11)	8.7143(3)	6.764(6)	15.65(3)	7.969(5)
c (Å)	7.1713(12)	16.703(19)	13.686(10)	6.963(1)	7.31(1)	13.104(9)
V (Å ³)	1399.6(9)	1340.8(7)	1216(2)	616.9(7)	1089.6(4)	1025.0(12)
Z	8	8	8	4	8	8

^aDetailed data of all high-pressure measurements of 2MeBzIm are listed in Table S1 in Supporting Information.

in the difference Fourier maps. The crystallographic information on selected experiments is summarized in Table 1 (cf. Table S1 in Supporting Information).

The crystallographic data of 2MeBzIm structures at 0.09, 0.18, 0.26, 0.29, 0.32, 0.44, 0.70, 0.82, 1.14, 1.36, 1.64, and 2.31 GPa have been deposited with the Cambridge Crystallographic Database Center as Supplementary Publications CCDC 1004479–1004490, respectively. The molecular and intermolecular dimensions were calculated with programs SHELX and Mercury;²⁸ program Mercury was also used for assessing the void volume by the method of probing sphere with the radius of 0.2 Å and approximate grid spacing of 0.3 Å. In all plots and discussion of hydrogen bond NH...N geometry the H-positions were normalized to the N–H bond length of 1.015 Å, determined in neutron-diffraction studies.²⁹

DISCUSSION

It is amazing that the disordered structure of α -2MeBzIm crystals ideally approximate the centrosymmetric tetragonal model of space group $P4_2/n$. The ferroelectric properties of α -2MeBzIm originate from its microscopic polar domains, detected by piezoresonance force microscopy (PFM)⁶ imaging, while the crystal twinning results in the azole H atom disorder in the structural model. The striking coincidence between α -BzIm and α -2MeBzIm, the unit cell dimensions of which are approximately equal or equal to their doubled counterparts (Table 1), is partly accidental. These relations result from the NH...N bonded chains between BzIm units (with links nearly identical in length) running down diagonals [011], [0 $\bar{1}$ 1] in α -BzIm and along diagonals [110], [$\bar{1}$ 10] in α -2MeBzIm. Consequently, parameters b and c of α -BzIm are approximately halves of a and b of α -2MeBzIm. The third parameter of these unit cells is related through a similar molecular volume. Hence, parameter a of α -BzIm is approximately twice as large as c of α -2MeBzIm.

We have found that high pressure destabilizes the α -2MeBzIm crystals and induces a strongly reconstructive phase transition. The crystals compressed to about 0.7 GPa, as a result of this phase transition, break into very small pieces. In order to investigate the structure of the new high-pressure phase β -2MeBzIm, we have performed a series of isothermal and isochoric recrystallizations of 2MeBzIm of its solution in a diamond-anvil cell (DAC). We have established that the new form of this compound is formed above 0.25 GPa. The new β -2MeBzIm phase clearly differs from α -2MeBzIm in the crystal habit (Figure 2).

The abrupt molecular volume drop of 3.5 Å³ at the critical pressure at 0.25 GPa (Figure 3) marks the first-order phase transition, according to Ehrenfest's classification, between tetragonal phase α and orthorhombic phase β in 2MeBzIm. At this transition the perpendicular arrangement of NH...N bonded molecular chains in α -2MeBzIm changes to the parallel

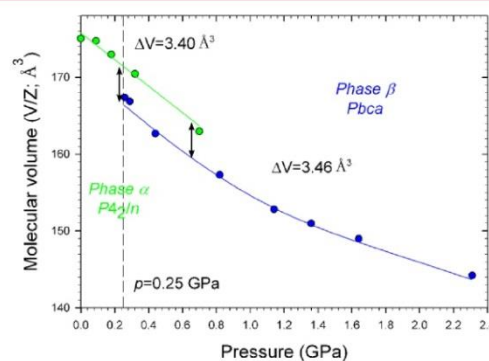


Figure 3. Pressure dependence of molecular volume (V/Z) in 2MeBzIm phases α and β . The vertical dashed line indicates the low-pressure stability limit at 0.25 GPa (296 K), where recrystallizations in the DAC yield the β phase.

arrangement in β -2MeBzIm. Hence, the approximate unit cell relations are $a_\alpha = a_\beta\sqrt{2}$ and $a_\alpha = b_\beta\sqrt{2}$ (the Greek subscript indicates the phases). This is a strong structural reconstruction and the transition is associated with a large hysteresis of 0.5 GPa at least. The NH...N bonded chains are transformed, too, in this way that the significant reorientations of molecules about the chain axis in phase α -2MeBzIm are eliminated in phase β , as illustrated in Figure 4. In this respect the α -to- β transition in 2MeBzIm is similar to the α -to- β transition in BzIm.

The difference between these analogous compounds is that BzIm transforms first to phase β of orthorhombic space group $Pccn$, and then at 2.2 GPa to phase γ of orthorhombic space group $Pbca$, whereas α -2MeBzIm transforms directly to $Pbca$ symmetric phase β (no phase of symmetry $Pccn$ is formed). Both phases β and γ of BzIm have similar structures, with parallel NH...N bonded chains similar to those in β -2MeBzIm. The discontinuous change of the unit cell dimensions between BzIm phases β and γ is very strong (Figure 5). For example, the corresponding parameters b_β and c_γ change by nearly 3 Å (subscript indices refer to phases β and γ). This is the most striking feature of β -2MeBzIm: its giant monotonic compression within about 1 GPa above the transition mimics the discontinuous changes between β -BzIm and γ -BzIm:

(i) The unit cell dimensions of β -2MeBzIm at 0.25 GPa are similar to those of β -BzIm at 2.22 GPa.

(ii) At 2.30 GPa the unit cell dimensions of β -2MeBzIm are similar to those of γ -BzIm.

(iii) The giant monotonic compression of β -2MeBzIm "compensates" the difference in corresponding unit cell dimensions of BzIm phases β and γ : the magnitudes and

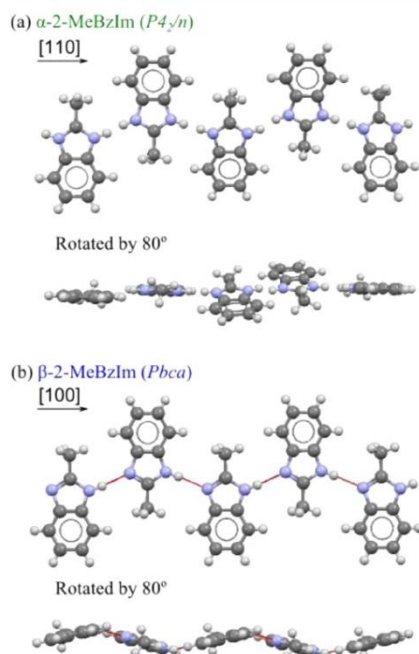


Figure 4. Projections of NH...N bonded chains perpendicular to their average plane (top) and along the molecular plane (bottom), respectively, in (a) phase α -2MeBzIm at 0.09 GPa and (b) β -2MeBzIm at 1.26 GPa. Half-occupied sites of amine protons have been shown in (a).

sense of discontinuous changes of unit cell dimensions between BzIm phases β and γ are consistent with the monotonic compression of β -2MeBzIm.

(iv) Consequently, parameters a and b in β -2MeBzIm expand with increasing pressure, and hence the NAC of the β phase.

(v) The β -2MeBzIm crystal exhibits an unprecedented giant PLC, β_c equal to -0.30 GPa^{-1} at 0.22 GPa, along the $[001]_\beta$ direction.

These giant PLC and NAC effects in β -2MeBzIm can be associated with a relatively small modification of the molecular structure between BzIm and 2MeBzIm, responsible for their systematic changes in compressibility and stability of phases. Hence the analysis of structural mechanism underlying the conversion between discontinuous and continuous compression of these closely analogous compounds has been focused on the role of the methyl substituent in β -2MeBzIm and its absence in BzIm phases β and γ .

Parameter c in β -2MeBzIm decreases strongly from 16.703(19) Å at 0.26 GPa to 13.686(10) Å at 2.31 GPa, which corresponds to 18% of its initial value (Figure 5). This giant compression of c is partly compensated by the NAC due to parameters a and b both becoming longer in this pressure range. The reason for this continuous compression is the methyl group in 2-MeBzIm filling the void between three NH...N bonded molecules in one chain. The methyl group controls the tilts of molecules and their interactions with the neighboring chain, by blocking the access of the molecules of neighboring chain to the space between three NH...H bonded molecules, as shown in Figure 6b.

The inclination angle ψ between the molecular axis passing through the phenyl-ring centroid and the methyl carbon atom (Figure 7) is close to 90° in 2MeBzIm phases α and β (Figure 8). In BzIm the ψ angle is considerably larger than 100° in phase α , larger than 95° in phase β , and in phase γ it is reduced

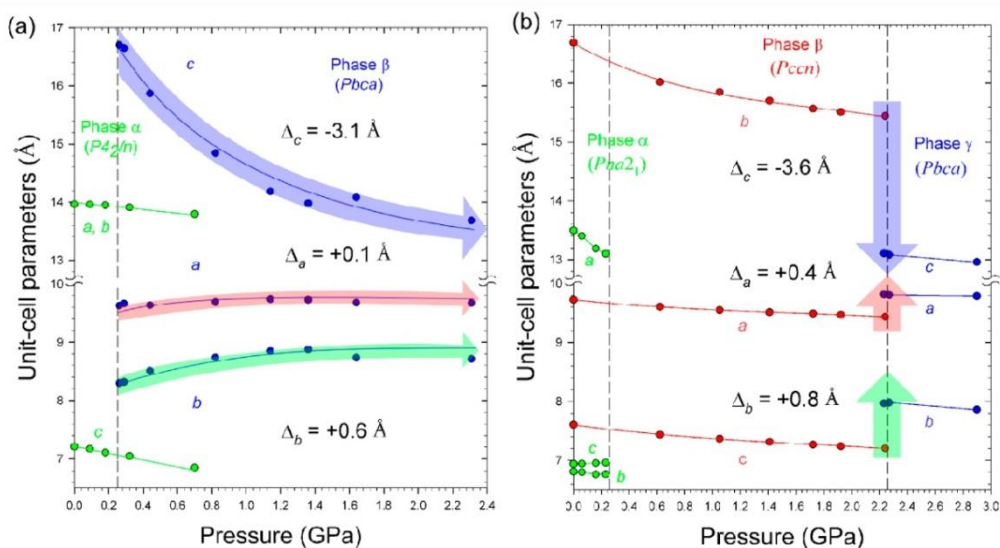


Figure 5. Compression of unit cell dimensions in (a) 2MeBzIm and (b) BzIm. The corresponding discontinuous changes from β -BzIm to γ -BzIm and monotonic compression in β -2MeBzIm have been highlighted red, green, and purple for parameters a , b , and c in β -BzIm, respectively.

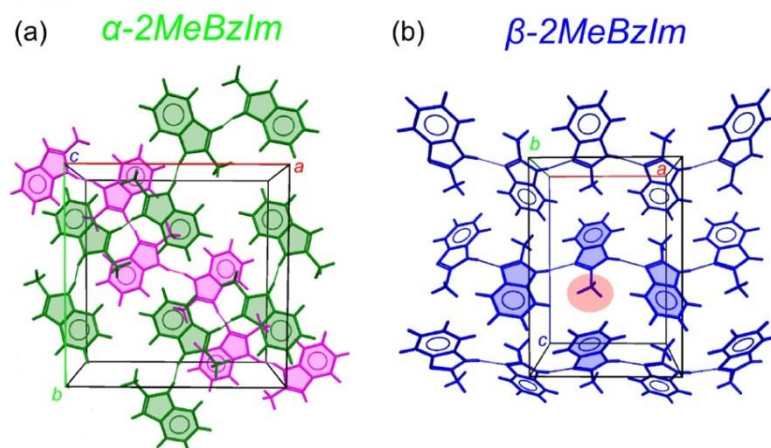


Figure 6. Packing motifs in (a) phase α -2MeBzIm at 0.09 GPa and (b) phase β -2MeBzIm at 1.26 GPa. In phase α (a), the chains of molecules running along direction $[1\bar{1}0]$ (shaded green) are located at the average elevation at $z \approx 0$ and the chains running along $[110]$ (shaded magenta) are at $z \approx 0.5$. Four blue-shaded molecules in phase β (b) surround the space partly filled by the methyl substituent (red).

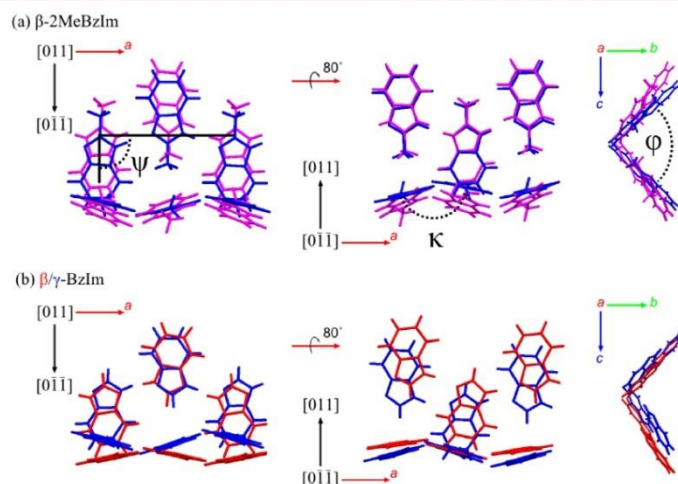


Figure 7. Comparison of NH...N bonded chains within (a) phase β -2MeBzIm at 0.26 GPa (purple) and at 2.31 GPa (blue); (b) phase β -BzIm (space group $Pccn$) at 0.61 GPa and phase γ (space group $Pbca$) at 2.90 GPa. Angles φ , ψ , and κ are marked by dotted lines in (a). The color code refers to the initial (purple, red) and final (blue) structural distortions.

to below 94° . Thus, the ψ angle changes much more strongly in the BzIm phases compared to that in 2MeBzIm. The inclination of average planes of NH...N bonded molecules, described by angle κ (Figure 7) in β -BzIm slightly decreases from 158° at 0.1 MPa to about 155° at 2.31 GPa, when it abruptly drops to 145° in γ -BzIm. In β -2MeBzIm angle κ gradually increases between 140° at 0.2 GPa and 153° at 2.31 GPa. The direction of abrupt κ drop between β - and γ -BzIm phases is in the opposite direction to the continuous increase of the κ angle in β -2MeBzIm. The ψ and κ angles can be directly connected with the length of unit cell dimension a , as the more corrugated chain becomes shorter (when assuming the intramolecular N...N distance and the length of NH...N hydrogen bonds approximately constant). Thus, in β -2MeBzIm, where ψ is nearly constant, the κ angle increasing its opening can be accounted for the NLC of the crystal along

$[x]$. The compression of β -2MeBzIm is shown in the animated cartoon including the pressure changes, in the form of a GIF file in the Supporting Information.

In β -2MeBzIm the most prominent changes in molecular orientation are in the φ angle, which measures the inclination between average planes each fitted to one NH...N bonded chain (Figure 7). The two interlocked chains in the projection along the chains resemble butterfly wings (see also Figure 6 where the molecules of two chains around one void are marked blue). Between 0.22 and 2.31 GPa the "wings" close up from 120° to nearly 90° , respectively. This motion corresponds to the giant PLC along c and NLC along b (Figure 5). It is apparent that the abrupt changes in angles κ and φ between BzIm phases β and γ are in the opposite directions to the continuous changes of these angles in β -2MeBzIm. Consequently, one would expect the opposite jump-like changes of

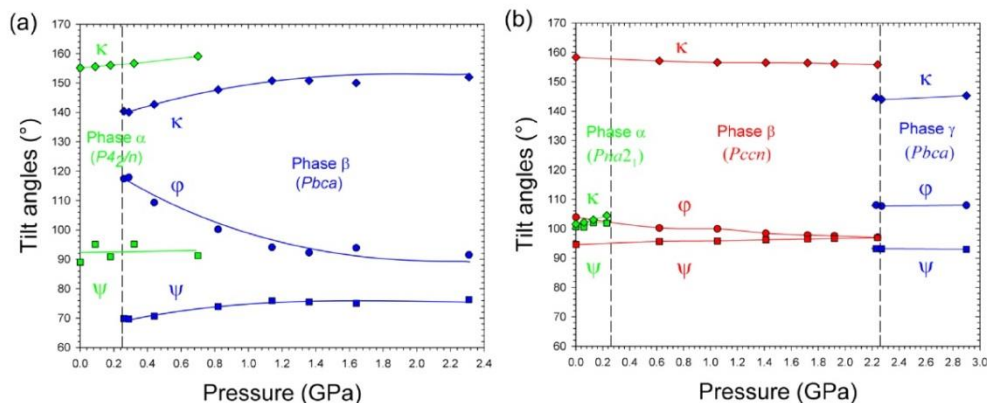


Figure 8. Molecular tilts in NH...N bonded chains in (a) 2MeBzIm and (b) BzIm. Angle φ (circles) measures the inclination between two interlocked chains (Figure 7); angle ψ (squares) describes the tilt of molecular axis (passing through atom C2 and the benzene ring centroid) with respect to the chain direction [100] at the H-donor site (the acute angle has been chosen for the H atom disordered); the dihedral angle κ (diamonds) between the mean planes of NH...N bonded molecules.

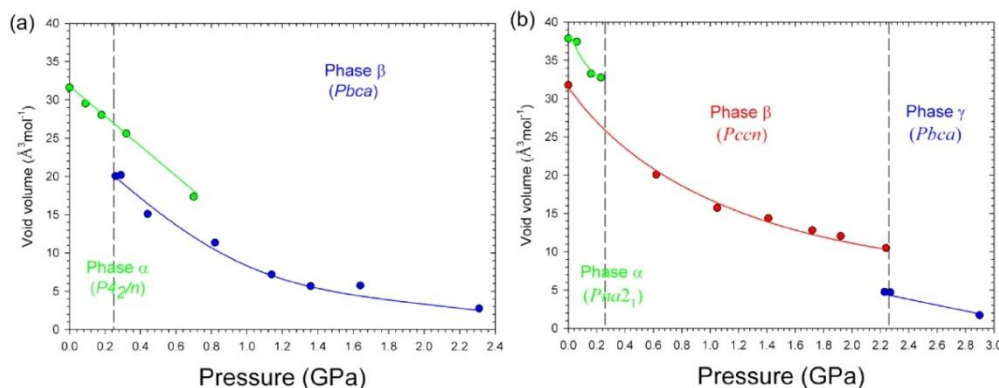


Figure 9. Volume of voids in (a) 2MeBzIm and (b) BzIm phases, calculated by program Mercury²⁵ for probe-sphere radius 0.5 Å and grid spacing 0.2 Å.

unit cell dimensions b_{β} to c_{γ} and c_{β} to b_{γ} in BzIm. However, these jump-like changes in BzIm and the corresponding continuous changes in 2MeBzIm are consistent. This is due to the intrusion of the neighboring BzIm molecules into the voids, in 2MeBzIm occupied by the methyl group. This effect of interpenetration of BzIm molecules of neighboring chains compensates the changes in lattice dimensions, as derived from orientational changes in angles φ , κ , and ψ only.

The role of methyl substituent for the phase transitions in BzIm and 2MeBzIm as well as their elastic properties is further corroborated by the pressure dependence of voids in these structures (Figure 9). It is remarkable that at ambient pressure the void space in α -BzIm is larger than in the α -2MeBzIm phase. Also, the voids in β -BzIm are larger throughout all pressure range to 2.2 GPa than in β -2MeBzIm. However, above 2.2 GPa the volume of voids in γ -BzIm becomes comparable to that in β -2MeBzIm, where the methyl groups block the collapse of the structure.

CONCLUSIONS

The crystals of 2MeBzIm and BzIm illustrate the extent of elastic properties that can be induced by small chemical modifications and can be employed for designing new materials. The unprecedented large magnitudes of monotonic PLC and NAC in β -2MeBzIm can be rationally connected with discontinuous transition between BzIm phases α and β . The conversion from the first-order type of transition in BzIm into the monotonous one in 2MeBzIm is due to the methyl substituent, blocking the molecular tilts essential for the phase transition in BzIm. This relationship between analogous compounds reveals a method of chemical modifications for controlling the pressure-induced changes in materials. The giant PLC and NAC are the most desired properties of functional materials, and the results reported for 2MeBzIm suggest a route for obtaining similar elastic properties also in other compounds, for which discontinuous transitions have been observed. The PLC and NAC effects in β -2MeBzIm exemplify the significance of the method of chemical modifications for potentially useful material, as its α phase was recently shown to be ferroelectric. It represents a larger

class of intensely studied ferroelectric and relaxor NH...N hydrogen-bonded organic compounds.^{6,13–17} It thus appears that the method of controlling the elastic properties presented for this class of compounds can be of practical importance for all materials designed for special applications in future.

■ ASSOCIATED CONTENT

📄 Supporting Information

Crystal packing figures and crystallographic data. The compression of 2-methylbenzimidazole phase β has been illustrated in an animation cartoon encoded in the GIF file. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>. CCDC 1004479–1004490 and CCDC 897303–897314 contain the supplementary crystallographic data for high pressure measurements 2-methylbenzimidazole and benzimidazole crystals, respectively. These data can be obtained free of charge from the CCDC via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

*E-mail: katran@amu.edu.pl.

Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ ACKNOWLEDGMENTS

The study was supported by the TEAM Programme of the Foundation for Polish Science, TEAM 2009-4/6.

■ REFERENCES

- (1) Clewell, D.; Simon, R. Seismic Wave Propagation. *Geophysics* **1950**, *15* (1), 50–60.
- (2) Fabbiani, F. P. A.; Pulham, C. R. High-Pressure Studies of Pharmaceutical Compounds and Energetic Materials. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 932–942.
- (3) Bernstein, J. *Polymorphism in Molecular Crystals*; International Union of Crystallography Monographs on Crystallography, 2007.
- (4) Janata, J.; Josowicz, M. Conducting Polymers in Electronic Chemical Sensors. *Nat. Mater.* **2003**, *2*, 19–24.
- (5) Lewis, N. S.; Nocera, D. G. Powering the Planet: Chemical Challenges in Solar Energy Utilization. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2006**, *103* (43), 15729–15735.
- (6) Horiuchi, S.; Kagawa F.; Hatahara, k.; Kobayashi, K.; Kumai, R.; Murakami Y. Tokura, Y. Above-room-temperature ferroelectricity and antiferroelectricity in benzimidazoles. *Nat. Commun.* **2012**, *3* [Online edition] DOI: 10.1038/ncomms2322.
- (7) Zielinski, W.; Katrusiak, A. Hydrogen Bonds NH...N in Compressed Benzimidazole Polymorphs. *Cryst. Growth Des.* **2013**, *13*, 696–700.
- (8) Li, W.; Probert, M. R.; Kosa, M.; Bennett, T. D.; Thirumurugan, A.; Burwood, R. P.; Parinello, M.; Howard, J. A. K.; Cheetham, A. K. Negative Linear Compressibility of a Metal–Organic Framework. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (29), 11940–11943.
- (9) Hodgson, S. A.; Adamson, J.; Hunt, S. J.; Cliffe, M. J.; Cairns, A. B.; Thompson, A. B.; Tucker, M. G.; Funnell, N. P.; Goodwin, A. L. Negative Area Compressibility in Silver(I) Tricyanomethanide. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 5264–5266.
- (10) Priya, S. Advances in energy harvesting using low profile piezoelectric transducers. *Journal of Electroceramics* **2007**, *19*, 167–184.
- (11) Baughman, R. H.; Stafström, S.; Ciu, C.; Dantas, S. O. Materials with Negative Compressibilities in One or More Dimensions. *Science* **1998**, *279*, 1524.
- (12) Barnes, D. L.; Miller, W.; Evans, K. E.; Marmier, A. Modelling negative linear compressibility in tetragonal beam structures. *Mech. Mater.* **2012**, *46*, 123–128.
- (13) Lekin, K.; Phan, H.; Winter, S. M.; Wong, J. W. L.; Leitch, A. A.; Laniel, D.; Yong, W.; Secco, R. A.; Tse, J. S.; Desgreniers, S.; Dube, P. A.; Shatruk, M.; Oakley, T. Heat, Pressure and Light-Induced Interconversion of Bisdithiazolyl Radicals and Dimers. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8050–8062.
- (14) Shepherd, H. J.; Palamarcic, T.; Rosa, P.; Guionneau, Ph.; Molnar, G.; Letard, J. F.; Bousseksou, A. Antagonism between Extreme Negative Linear Compression and Spin Crossover in [Fe(dpp)₂(NCS)₂]-py. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 3910–3914.
- (15) Aniola, M.; Katrusiak, A.; Kia, R. Negative linear compression and expanding NHN bonds in an imidazoline compound. *CrystEngComm* **2012**, *14*, 6424.
- (16) Olejniczak, A.; Katrusiak, A. Pressure induced transformations of 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (dabco) hydroiodide: diprotonation of dabco, its N-methylation and co-crystallization with methanol. *CrystEngComm* **2010**, *12*, 2532.
- (17) Budzianowski, A.; Katrusiak, A. Pressure Tuning between NH...N Hydrogen-Bonded Ice Analogue and NH...Br Polar dabcoHBr Complexes. *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 9755–9758.
- (18) Szafranski, M. Bias-Field and Pressure Effects on the One-Dimensional Dielectric Response in N-H+...N Hydrogen-Bonded 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane Hydrobromide Crystal. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 9479–9488.
- (19) Paliwoda, D.; Kowalska, K.; Hanfland, M.; Katrusiak, A. U-Turn Compression to a New Isostructural Ferrocene Phase. *J. Phys. Chem. Lett.* **2013**, *4*, 4032–4037.
- (20) Sikora, M.; Katrusiak, A. Pressure-Controlled Neutral-Ionic Transition and Disordering of NH...N Hydrogen Bonds in Pyrazole. *J. Phys. Chem. C* **2013**, *117*, 10661–10668.
- (21) Merrill, L.; Bassett, W. A. Miniature diamond anvil pressure cell for single crystal x-ray diffraction studies. *Rev. Sci. Instrum.* **1974**, *45*, 290–294.
- (22) Mao, H. K.; Xu, J.; Bell, P. M. Calibration of the ruby pressure gauge to 800 kbar under quasi-hydrostatic conditions. *J. Geophys. Res. Sect. B* **1986**, *91*, 4673–4676.
- (23) Budzianowski, A.; Katrusiak, A. High-Pressure Crystallographic Experiments with a CCD Detector. *High-Pressure Crystallography*; Katrusiak, A., McMillan, P., Eds.; Kluwer: Dordrecht, 2004.
- (24) *CrysAlisCCD, CrysAlisRed*; Oxford Diffraction (2006); Oxford Diffraction Ltd, Abingdon, England.
- (25) Katrusiak, A. Shadowing and absorption corrections of single-crystal high-pressure data. *Z. Kristallogr.* **2004**, *219*, 461–472.
- (26) Sheldrick, G. M. A short history of SHELX. *Acta Crystallogr., Sect. A* **2008**, *64*, 112–122.
- (27) Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H. OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, *42*, 339–34.
- (28) Macrae, C. F.; Edgington, P. R.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Shields, G. P.; Taylor, R.; Towler, M.; van de Streek, J. Mercury: visualization and analysis of crystal structures. *J. Appl. Crystallogr.* **2006**, *39*, 453–457.
- (29) Allen, F. H.; Bruno, I. J. Bond lengths in organic and metal-organic compounds revisited: X-H bond lengths from neutron diffraction data. *Acta Crystallogr. Sect. B* **2010**, *66*, 380–386.

9 Załącznik C

Witold Zieliński, Andrzej Katrusiak

Hydrate Smaller than the Anhydrate

CrystEngComm. **2015**, w druku.

Hydrate Smaller than the Anhydrate

Cite this: DOI: 10.1039/x0xx00000x

Witold Zieliński^a and Andrzej Katrusiak^aReceived 00th January 2012,
Accepted 00th January 2012

DOI: 10.1039/x0xx00000x

www.rsc.org/

Anhydrous 5,6-dimethylbenzimidazole (dMBzIm) crystals are obtained from the aqueous solution at ambient pressure, but above 0.25 GPa a hemihydrate dMBzIm·½H₂O is formed. It can be stored for months in open vials. Counterintuitively the volume of dMBzIm·½H₂O is smaller than that of the anhydrate. Ambient and high-pressure structures of dMBzIm and dMBzIm·½H₂O crystals grown *in situ* in a diamond-anvil cell have been determined by X-ray diffraction methods. An isostructural phase transition observed in dMBzIm at 0.25 GPa coincides with the changed preference to the hemihydrate crystallization. Significantly different ambient and high-pressure hydration preferences of imidazole and benzimidazole derivatives have been explained by the interplay of interactions and the efficiency of crystal packing measured by the size and volume of voids.

Introduction

Solvation is one of key characteristics of all chemical substances and pharmaceutical ingredients. Solvates can be superior to the nonsolvated compounds due to their physical and chemical properties such as solubility, bio-accessibility, stability etc.^{1,2,3} Moreover, these properties can be further tuned by exchanging the solvent. The preference to form solvates is characteristic for some substances, while other compounds are known as unsolvated crystals only.⁴ It was shown recently that high pressure can favour the crystallization of solvates of compounds forming exclusively unsolvated crystals at ambient conditions. For example, hydrates of thiourea,^{5,6} 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane hydroiodide⁷ (dabcoHI) and 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane dibromide⁸ (dabco2HBr) were obtained at high pressure. Also methane hydrate (CH₄·4H₂O), the main deposit of carbon on Earth, is stable at high pressure.⁹ However, all these hydrates listed above become unstable and decompose at normal conditions. Moreover, it was shown that above 1 GPa thiourea⁵ and dabcoHI,⁶ as well as methane⁸ above 8 GPa, lose their preference to crystallize as hydrates. Here we report the preference for the hydration of 5,6-dimethylbenzimidazole (dMBzIm) induced by pressure. We compare the pressure effects for the solvation of this compound with other derivatives of imidazole. The pressure of 0.25 GPa favors the formation of 5,6-dimethylbenzimidazole hemihydrate (dMBzIm·½H₂O), which can be stored for months in opened vials in laboratory (Figure 1). Moreover, the molecular volume of this hemihydrate, $V_m(\text{dMBzIm}\cdot\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O})$, is smaller than that of the anhydrate, $V_m(\text{dMBzIm})$. This counterintuitive relation between unsolvated compound and its hydrate is a clear indication of the effect of pressure for the hydration. We show that exceptionally compact molecular

arrangement in dMBzIm·½H₂O is induced both by the structure compression and the pressure-favored interactions, unlikely to form at ambient conditions.

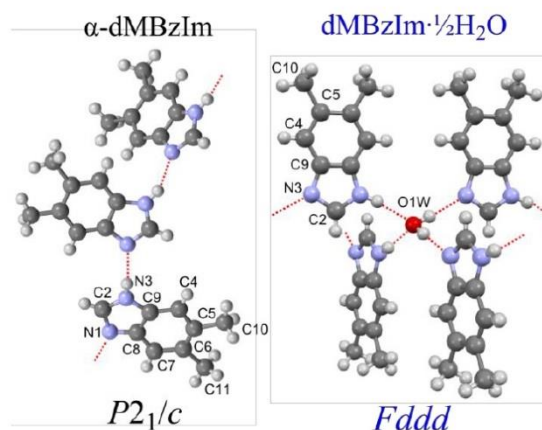


Figure 1. Symmetry-independent chain interval of three NH...N bonded molecules in phase α of 5,6-dimethylbenzimidazole (dMBzIm), and crystal environment of one H₂O molecule in dMBzIm·½H₂O viewed approximately along direction [100]. In both structures only one configuration of disordered H-bonding atoms has been drawn for clarity.

Benzimidazole (BzIm) and imidazole derivatives are significant in nature and for pharmaceutical applications. For example, N-ribosyl-dimethylbenzimidazole serves as an axial ligand for cobalt in vitamin B12⁹ and BzIm derivatives are analgesic, anti-inflammations¹⁰, antiviral¹¹ and antituberculosis agents.¹² Recently, new interest in these compounds was

sparked by the discovery of ferroelectricity in 2-methylbenzimidazole¹³ (MBzIm) and its giant strain and negative-area-compression¹⁴ mimicking a discontinuous phase transition in benzimidazole (BzIm).¹⁵ Neither BzIm nor MBzIm forms solvates, which contrasts with the relatively easy high-pressure hydration of dMBzIm. In this respect the BzIm derivatives are ideal for investigating the factors controlling crystallization preferences at varied thermodynamic conditions. At atmospheric pressure the structures of benzimidazoles are governed by hydrogen bond NH \cdots N arranging the molecules into chains (Figure 1). Presently we have analyzed the structural features of imidazole and benzimidazole derivatives in order to understand the general rules governing the solvation.

Results and discussion

At ambient conditions dMBzIm hardly dissolves in water and when crystallized from aqueous or water:alcohol mixtures, exclusively dMBzIm anhydrate is obtained. It is monoclinic, space group $P2_1/c$. dMBzIm $\cdot\frac{1}{2}$ H₂O crystallizes in orthorhombic system, space group $Fddd$. Crystals of dMBzIm $\cdot\frac{1}{2}$ H₂O grown *in situ* in a diamond-anvil cell (DAC), as well as the crystal recovered from the DAC, are shown in Figure 2.

In the series of analogues imidazole-related compounds investigated at low and high-pressure conditions only for dMBzIm the hydrated crystals were obtained. All these compounds – imidazole (Im), BzIm, 2MBzIm and dMBzIm – crystallize as anhydrates at normal conditions. We have systematically investigated high-pressure crystallization of imidazole, BzIm and 2MBzIm at isothermal and isochoric conditions and all these trials yielded the anhydrates only. Thus dMBzIm clearly exempts from this series and therefore it is invaluable for understanding the solvation and aggregation of chemical compounds at their molecular level. The NH \cdots N bonds are common especially among natural products and in the living tissue.¹⁶ Also, a very large group of ammonium salts form analogous NH⁺ \cdots N bonds. The systematic studies on 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane monosalts (hereafter dabcoHA, where A = Br, I, BF₄ for hydrobromite, hydroiodide and hydrotetrafluoroborate, respectively) revealed that they all crystallize as anhydrates at normal conditions (e.g. dabcoHBr, dabcoHI, dabcoHBF₄, dabcoHClO₄, dabcoHReO₄). It was shown that above 0.5 GPa dabcoHI forms α -dabcoHI \cdot H₂O monohydrates, and above 0.7 GPa another polymorph of the monohydrate, β -dabcoHI \cdot H₂O, is formed. Above 1.0 GPa this crystallization preference is reversed and anhydrous dabcoHI is formed again.

The NH \cdots N bonds characteristic of BzIm,^{15,16} 2MBzIm¹⁴ and dMBzIm,¹⁸ as well as of other unsolvated cyclic diazoles, such as imidazole¹⁹ and pyrazole,²⁰ in hemihydrate dMBzIm $\cdot\frac{1}{2}$ H₂O are replaced by hydrogen bonds NH \cdots O and OH \cdots N, linking the water and four surrounding dMBzIm molecules (Figure 1). The dMBzIm molecule is located on a 2-fold axis, so its two amine groups are symmetry-equivalent and

the azole H-atom is disordered in two half-occupied sites. The D_2 -symmetric site of water molecules remarkably resembles those of water molecules in hexagonal I_h and cubic I_c ices, where H-atoms are disordered in four half-occupied tetrahedrally distributed sites (Figure 3). This is an ideally stable coordination of water molecules, and also each dMBzIm molecule forms two hydrogen bonds ideally directed along the NH \cdots O and N \cdots HO bonds.

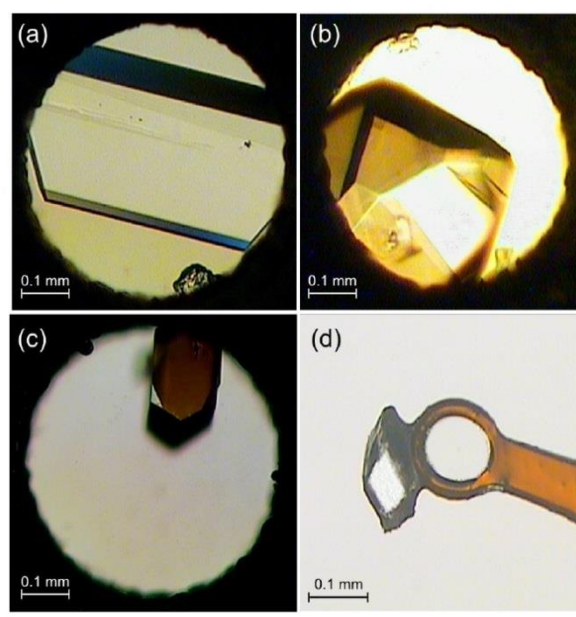


Figure 2. Single crystals grown *in situ* inside the DAC chamber of aqueous dMBzIm solution: (a) dMBzIm at 0.11 GPa, (b) dMBzIm $\cdot\frac{1}{2}$ H₂O at (b) 0.52 GPa; (c) 1.49 GPa, and (d) this hemihydrate crystal recovered to ambient conditions and mounted on a nylon loop.

The compression of dMBzIm unit-cell (Figure 3) and molecular-volume (Figure 4) is monotonic to 0.25 GPa, when anomalies in the unit-cell dimensions indicate an isostructural phase transition. Although this phase transition occurs at relatively low pressure, no indication of any solid-solid phase transitions were detected by the differential scanning calorimetry (DSC) for dMBzIm at ambient pressure between 163.15 K and 483.15 K (Figure S1 in Supporting Information). It shows that this transition occurs at high pressure only and that it can be classified as a structural collapse, like it was observed in the crystals of D-glucose,²¹ D-sucrose,²² mandalic acid,^{23,24} L-alanine,²⁵ 3-methyl-4-nitropiridine N-oxide (POM),²⁶ methal organic framework Ag(ethylenediamine)NO₃,²⁷ 1,3-cyclohexanedione²⁸ and others.²⁹ Apart from discontinuities in the unit-cell dimensions, this isostructural phase transition significantly increases the compression of parameter *b* and decreases the compression of

parameter a . The dMBzIm crystal below and above 0.25 GPa has been denoted as phases α and β . Although the molecular dimensions and positions of molecules change only slightly at 0.25 GPa, all recrystallizations above 0.25 GPa resulted exclusively in the hemihydrate crystals dMBzIm \cdot ½H₂O (Figure 2). Thus it appears that the transition between phases α and β changed the crystallization preference of dMBzIm.

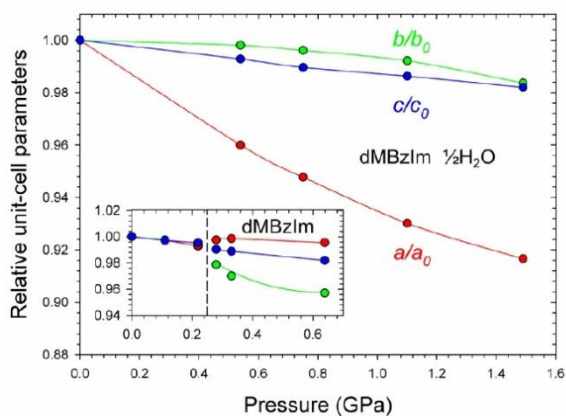


Figure 3. Relative changes of the unit-cell parameters as a function of pressure in dMBzIm \cdot ½H₂O, as well as in dMBzIm anhydrate, shown in the inset. The isostructural phase transition in dMBzIm at 0.25 GPa is marked by the dashed vertical line. The standard deviations are smaller than the symbols used.

The volume compression of anhydrate dMBzIm and hemihydrate dMBzIm \cdot ½H₂O are compared in Figure 4. The hemihydrate is compressed at a similar rate as α - and β dMBzIm, except for the anomaly at 0.25 GPa. At 0.1 MPa the molecular volume of dMBzIm \cdot ½H₂O is 98.5 % of that of the anhydrate, and when subtracting the molecular volume of half of the water molecule, it is 91.5 % only (Figure 4). In most anhydrate-hydrate pairs, the hydrate volume is larger on average by 20 Å³ per each water molecule (e.g. by 22 Å³ in thiourea monohydrate⁴).

After obtaining dMBzIm \cdot ½H₂O, we have repeated isothermal and isochoric crystallizations of BzIm and 2MBzIm of aqueous solution in the 0.1- 1.0 GPa high-pressure range, but the anhydrates have been obtained only. It confirms that the formation of dMBzIm \cdot ½H₂O is exceptional in the series of analogous compounds aggregating into NH \cdots N bonded chains. This indicated that the preference to form hydrate dMBzIm \cdot ½H₂O could be due to the inefficient crystal packing of NH \cdots N bonded chains in the dMBzIm anhydrate, rather than due to the high-pressure preference to form NH \cdots O/N \cdots HO bonds. We have investigated the efficiency of molecular packing in crystals by measuring the volume of voids and their maximum width (Figure 5).

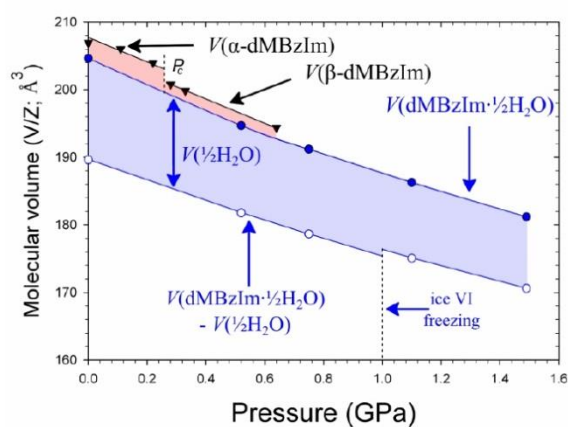


Figure 4. Pressure dependence of molecular volume in dMBzIm (black triangles) and in dMBzIm \cdot ½H₂O (blue circles), both calculated from the unit-cell volume (V/Z) per the formula unit including water. Area marked red is the volume surplus of dMBzIm over dMBzIm \cdot ½H₂O; the blue area and open circles below the molecular volume of dMBzIm \cdot ½H₂O indicates the volume portion occupied by half of the water molecule, estimated according to the compression of water below 1.0 GPa and of ice VI above.³⁰

It is apparent that at 0.1 MPa the width of the voids in dMBzIm is the largest of the NH \cdots N bonded structures investigated vs. pressure, and the volume of voids in dMBzIm is the next largest after those in BzIm. The similarly inefficiently packed BzIm crystal undergoes a solid-state phase transition to a considerably better-packed anhydrous high-pressure phase, however no such a phase transition occurs for dMBzIm. Thus it is plausible that the efficiency of molecular packing in anhydrates is a prerequisite of the formation of hydrates. To check this assumption we have extended our study to other BzIm analogues. The search in Cambridge Structural Database (CSD, version 1.17) revealed 1300 BzIm derivatives and complexes, but we limited the search to BzIm molecules with small substituents (*cf.* Figure S2. in Supplementary Information), for which both anhydrate and hydrate were described. The dimensions of voids for such anhydrates confirm that large voids favour the formation of hydrates. In the crystal of bis(benzimidazole-2-yl)methane (bis-BzImM) voids are even larger than in dMBzIm, which explains the formation of the hydrate at normal conditions. Thus inefficient packing and large voids in anhydrous crystals indicate a possible hydration of the compounds.

Noteworthy, the dMBzIm \cdot ½H₂O can be classified as the wine-rack H-bonding pattern (Figure 6). Consequently, the compression of lattice dimensions a and b is coupled: the strong compression of a reduces the compression of b (Figure 3). This type of compression in H-bonded structures³¹ and some metal-

organic frameworks (MOF's) can lead to negative linear compression.³²

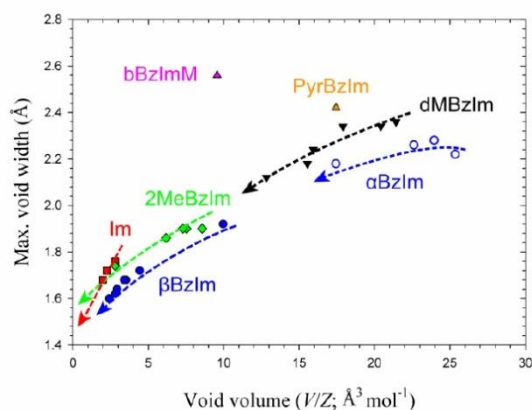


Figure 5. Correlation of the maximum void width in unsolvated BzIm and its derivatives (calculated by Mercury using 0.1 Å grid spacing) versus the voids volume (calculated for the probing-sphere radius of 0.8 Å and 0.1 Å grid spacing). The pink and orange triangles up mark the voids dimensions in bis(benzimidazole-2-yl)methane (bBzImM) and 2-(4-pyridyl)benzimidazole (PyrBzIm).

Conclusions

That the anhydrous crystal of dMBzIm has all features favouring its hydration: (i) suitable H-donor and H-acceptor sites for H-bonding to H₂O molecules; (ii) large voids in the structure due to inefficient packing of molecules in the crystal; and (iii) large Z' number *i.e.* three independent molecules in the asymmetric part of the unit cell, which is an additional indication of the molecular shape unsuitable for efficiently filling the space. The criterion of the voids volume and diameter (ii) appears essential for the pressure-induced hydration. In dMBzIm the voids volume is significantly larger than in other benzimidazole compounds and in imidazole, which do not crystallize as hydrates at high-pressure. The survey of CCDC deposits revealed anhydrate-hydrate pairs that confirm the significance of the volume voids and volume in the anhydrate structure for the compound hydration. Thus these structural features of anhydrate alone can be an indication of likelihood of the hydration of the compound. The effect of thermodynamic conditions of temperature and pressure for the hydration still requires further investigation, for using them efficiently in technological applications. However the experimental reduction of volume of dMBzIm·½H₂O compared to dMBzIm illustrates the potential of high-pressure techniques for obtaining new solvates.

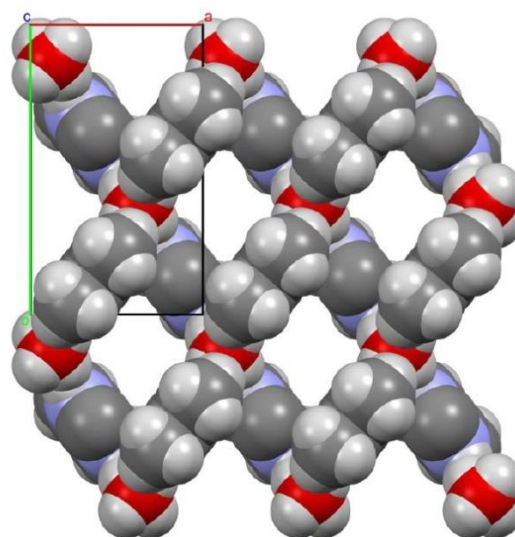


Figure 6. One sheet of NH...O/N...HO bonded molecules on the crystal structure of dMBzIm·½H₂O viewed along the [001] direction. The disordered sites of H₂O and azole H-atoms have been included in this drawing. The interpenetration of neighbouring sheets is shown in Supplementary Figure S3.

Experimental

Crystal Growth at high pressure

5,6-Dimethylbenzimidazole (m.p. 475 K), analytical grade from Acros Organics, was used as delivered. High pressure studies were performed with a modified Merrill-Bassett diamond-anvil cell (DAC),³³ tungsten gaskets with a spark-eroded hole, 0.40 mm in diameter and 0.30 mm thick, were used. Single crystals of hydrate dMBzIm·½H₂O were obtained from saturated solution from the water:isopropanol mixture 1:1 (vol.) applied as solvent and hydrostatic medium. Pressure was calibrated by the ruby-fluorescence method³⁴ before and after the diffraction measurements, with a Photon Control Inc. spectrometer, affording the accuracy of 0.02 GPa. High-pressure diffraction data were measured either on the single crystal, grown at normal conditions by evaporating the ethanol solution, mounted in the DAC chamber and then filled with isopropanol:water solution as the hydrostatic fluid, or on the single crystal grown *in situ* in the DAC. The single crystals were grown of aqueous solution at isothermal and isochoric conditions in the DAC. A hot-air gun with a digital control of temperature and an independent measurement of temperature by a thermocouple at one of the anvils inside the DAC were applied. The polycrystalline mass obtained by isothermal compression was heated till a single grain was left and then the sample was slowly cooled to room temperature. A single crystals of dMBzIm and two crystals of dMBzIm·½H₂O obtained *in situ* in the DAC are shown in Figure 2. These crystals of dMBzIm·½H₂O were recovered to ambient conditions after

releasing pressure and opening the DAC (Figure 2d) and then they were studied by X-ray diffraction. In these recovered samples no signs of decomposition have been noted for several months in open air.

X-Ray diffraction analyses

The single-crystal diffraction data for dMBzIm·½H₂O in high pressures were collected at 296 K using a KUMA KM-4 CCD diffractometer with the graphite-monochromated MoK α radiation. The DAC was centered by the gasket-shadow method.³⁵ The reflections were collected in the ω -scan mode with 0.75° frames and 30 s exposures. The CrysAlis programs³⁶ were used for the data collection, determination of the UB-matrix, and for initial data reduction including the *Lp* effects; reflections intensities have been accounted for the effects of absorption of X-rays by the DAC, shadowing of the beams by the gasket edges, and absorption of the sample crystal itself by program REDSHABS.³⁷ All structure were solved by direct methods³⁸ of SHELXS and refined by SHELXL,³⁸ both implemented in OLEX2.³⁹

The positions of carbon H-atoms were calculated from molecular geometry assuming the C-H bond length of 0.93 Å. The azole and water hydrogen atoms are disordered due to the symmetry requirements; in the crystal of dMBzIm·½H₂O molecules are located on C₂ axes, and water molecules on D₂ symmetric sites. Thus the azole and water H-atoms are disordered with the site occupancy factor (SOF) equal to 0.5. They clearly appeared in the difference Fourier map, but their positions have been fixed according to the molecular geometry and symmetry requirements. In all plots and H-bonds discussions the H-positions were normalized to average distances determined by neutron diffraction: N-H of 1.015 Å and O-H of 0.993 Å.⁴⁰ The crystallographic information of selected experiments is summarized in Table 1 (cf. Table S1 in Supplementary Information). The crystallographic data of dMBzIm at 0.11, 0.22, 0.28, 0.33, 0.64 GPa and dMBzIm·½H₂O structures at 0.1 MPa, 0.54, 0.70, 1.10, 1.49 GPa have been deposited with the Cambridge Crystallographic Database Center as Supplementary Publications CCDC 1050857-1050866, respectively. The molecular and intermolecular dimensions were calculated with programs SHELXL³⁸ and Mercury.⁴¹

Table 1. Selected crystals data and structure refinements details for high-pressure measurements of dMBzIm and dMBzIm·½H₂O.

	56diMeBzIm		56diMeBzIm·½H ₂ O	
Pressure (GPa)	0.11(2)	0.64(2)	0.0001 (2)	0.52(2)
Crystal system	monoclinic	monoclinic	orthorhombic	orthorhombic
Space group	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>F</i> ddd	<i>F</i> ddd
<i>a</i> (Å)	6.5001(11)	6.487(2)	7.5684(10)	7.2661(15)
<i>b</i> (Å)	27.740(7)	26.63(12)	12.432(2)	12.407(8)
<i>c</i> (Å)	14.0469(12)	13.831(4)	34.803(4)	34.550(5)
β (°)	102.570(7)	102.50(3)		
<i>V</i> (Å ³)	2472.2(8)	2333(11)	3274.5(8)	3115(2)
<i>Z</i> / <i>Z'</i>	12/3	12/3	16/0.5	16/0.5
<i>D_x</i> (g cm ⁻³)	1.178	1.249	1.255	1.328

Acknowledgements

This study was supported by the TEAM 2009-4/6 grant of the Foundation for Polish Science.

Notes and references

^a Faculty of Chemistry, Adam Mickiewicz University, Umultowska 89b, 61-614 Poznań, Poland

- F. P. A. Fabbiani, D. R. Allan, W. I. David, S. A. Moggach, S. Parsons, C. R. Pulham, High-pressure recrystallisation - a route to new polymorphs and solvates. *CrystEngComm* 2004, **6**, 504-511.
- N. Shan, M. Zaworotko, The role of cocrystals in pharmaceutical science. *Drug Discovery Today*, 2008, **13**, 440-446.
- P. Vishweshwar, J. A. McMahon, J. A. Bis, M. J. Zaworotko, Pharmaceutical co-crystals. *J. Pharm. Sci.* 2006, **95**, 499-516.
- H. Tomkowiak, A. Olejniczak, A. Katrusiak, Pressure-Dependent Formation and Decomposition of Thiourea Hydrates. *Cryst. Growth Des.* 2013, **13**, 121-125.
- P. Figuiere, M. Ghelfenstein, H. Szwarc, First-order phase diagram of thiourea and raman spectroscopy. *Chem. Phys. Lett.* 1975, **3**, 99-103.
- A. Olejniczak, A. Katrusiak, Pressure induced transformations of 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (dabco) hydroiodide: diprotonation of dabco, its N-methylation and co-crystallization with methanol. *CrystEngComm*, 2010, **12**, 2528-2532.
- M. Andrzejewski, A. Olejniczak, A. Katrusiak, Humidity Control of Isostructural Dehydration and Pressure-Induced Polymorphism in 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]Octane Dihydrobromide Monohydrate. *Cryst. Growth Des.* 2011, **11**, 4892-4899.
- K. A. Kevenvolden, A review of the geochemistry of methane in natural gas hydrate. *Organic geochemistry*, 1995, **23**, 997-1008.
- H. A. Barker, R. D. Smyth, H. Weisbach, J. I. Toohey, J. N. Ladd, B. E. Volcani, Isolation and properties of crystalline cobamide coenzymes containing benzimidazole or 5,6-dimethylbenzimidazole. *J. Biol. Chem.* 1960, **235**(2), 480-488.
- M. Gaba, S. Singh, C. Mohan, Benzimidazole: An emerging scaffold for analgesic and anti-inflammatory agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2014, **76**, 494-505.
- M. Tonelli, F. Novelli, B. Tasso, I. Vazzana, A. Sparatore, V. Boido, F. Sparatore, P. La Colla, G. Sanna, B. Busonera, P. Farci, C. Ibba, R. Loddo, Antiviral activity of benzimidazole derivatives. III. Novel anti-CVB-5, anti-RSV and anti-Sb-1 agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2014, **22**, 4893-4909.
- Y. Gong, S. Somersan Karakaya, X. Guo, P. Zheng, B. Gold, Y. Ma, D. Little, J. Roberts, T. Warriar, X. Jiang, M. Pingle, C. F. Nathan, G. Liu, Benzimidazole-based compounds kill Mycobacterium tuberculosis. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2014, **75**, 336-353.
- S. Horiuchi, F. Kagawa, K. Hatahara, K. Kobayashi, R. Kumai, Y. Murakami and Y. Tokura, Above-room-temperature ferroelectricity and antiferroelectricity in benzimidazoles. *Nature communications* Online Edition: 2012/12/18, DOI:10.1038/ncomm-s2322.
- W. Zieliński, A. Katrusiak, Colossal Monotonic Response to Hydrostatic Pressure in Molecular Crystal Induced by a Chemical Modification *Cryst. Growth Des.* 2014, **14**(9), 4247-4253.

ARTICLE

- 15 W. Zielinski, A. Katrusiak, Hydrogen Bonds NH \cdots N in Compressed Benzimidazole Polymorphs. *Cryst. Growth Des.* 2013, **13**, 696-700.
- 16 G. A. Jeffrey, The role of the hydrogen bond and water in biological processes. *J. Mol. Struct.* 1994, **322**, 21-25.
- 17 S. Krawczyk, M. Gdaniec, Polymorph β of 1H-benzimidazole. *Acta Crystallogr. Sect. E* 2005, **61**, 4116-4118.
- 18 Y. Lee, W. R. Scheidt, Structure of 5,6-dimethylbenzimidazole. *Acta Crystallogr. Sect. C* 1986, **42**, 1652-1654.
- 19 D. K. Paliwoda, K. F. Dziubek, A. Katrusiak, Imidazole Hidden Polar Phase. *Cryst. Growth Des.* 2012, **12**, 4302-4305.
- 20 M. Sikora, A. Katrusiak, Pressure-Controlled Neutral-Ionic Transition and Disorder of NH \cdots N Hydrogen Bonds in Pyrazole. *J. Phys. Chem. C*, 2013, **117**, 10661-10668.
- 21 E. Patyk, A. Katrusiak, Transformable H-Bonds and Conformation in Compressed Glucose. *Chem. Sci.* 2015, **6**, 1991-1995.
- 22 E. Patyk, J. Skumiel, A. Katrusiak, Transformable H-Bonds and Conformation in Compressed Glucose. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012, **51**, 2146-2150.
- 23 J. Marciniak, M. Andrzejewski, W. Cai, A. Katrusiak, Wallach's Rule Enforced by Pressure in Mandelic Acid. *J. Phys. Chem. C*. 2014, **118**, 4309-4313.
- 24 W. Cai, J. Marciniak, M. Andrzejewski, A. Katrusiak, Pressure Effect on DL-Mandelic Acid Racemate Crystallization. *J. Phys. Chem. C*. 2013, **117**, 7279-7285.
- 25 N. A. Tumanov, E. V. Boldyreva, B. A. Kolesov, A. V. Kurnosov, R. Quesada Cabrera, Pressure-induced phase transitions in L-alanine, revisited. *Acta Crystallogr., Sect. B*, 2012, **68**, 465-471.
- 26 W. Cai, J. He, W. Li, A. Katrusiak, Anomalous compression of weakly CH \cdots O bonded nonlinear optical molecular crystal. *J. Mat. Chem. C*, 2014, **2**, 6471-6476.
- 27 W. Cai, A. Katrusiak, Giant Negative Linear Compression Positively Coupled to Massive Thermal Expansion in a Metal-Organic Framework. *Nat. Commun.* 2014, **5**, 4337.
- 28 A. Katrusiak, Structure and Phase Transition of 1,3-Cyclohexanedione Crystals as a Function of Temperature. *Acta Crystallogr., Sect. B*, 1991, **47**, 398-404.
- 29 E. V. Boldyreva, Combined X-ray diffraction and Raman spectroscopy studies of phase transitions in crystalline amino acids at low temperatures and high pressures: selected examples. *Phase Transitions.*, 2009, **82**, 303-321.
- 30 W. F. Kuhs, J. L. Finney, C. Vettier, D. V. Bliss, H $_2$ O form VI. *J. Chem. Phys.* 1984, **81**, 3612-3623.
- 31 R. H. Baughman, S. Stafstrom, C. Ciu, S. O. Dantas, Materials with Negative Compressibilities in One or More Dimensions. *Science*, 1998, **279**, 1524.
- 32 D. L. Barnes, W. Miller, K. E. Evans, A. Marmier, Modelling negative linear compressibility in tetragonal beam structures. *Mech. Mater.* 2012, **46**, 123-128.
- 33 L. Merrill, W. Bassett, A. Miniature diamond anvil pressure cell for single crystal X-ray diffraction studies. *Rev. Sci. Instrum.* 1974, **45**, 290-294.
- 34 H. K. Mao, J. Xu, P. M. Bell, Calibration of the ruby pressure gauge to 800 kbar under quasi-hydrostatic conditions. *J. Geophys. Res. Sect. B* 1986, **91**, 4673-4676.
- 35 A. Budzianowski, A. Katrusiak, High-Pressure Crystallographic Experiments with a CCD Detector. *High-Pressure Crystallography*; A. Katrusiak, P. McMillan, (Eds.) Kluwer, Dordrecht (2004).
- 36 *CrysAlisCCD*, *CrysAlisRed*; Oxford Diffraction (2006); Oxford Diffraction Ltd, Abingdon, England.
- 37 A. Katrusiak, Shadowing and absorption corrections of single-crystal high-pressure data. *Z. Kristallogr.*, 2004, **219**, 461-472.
- 38 G. M. Sheldrick, A short history of SHELX. *Acta Crystallogr., Sect. A* 2008, **64**, 112-122.
- 39 O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, H. Puschmann, OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program. *J. Appl. Crystallogr.* 2009, **42**, 339-341.
- 40 F. H. Allen, I. J. Bruno, Bond lengths in organic and metal-organic compounds revisited: X-H bond lengths from neutron diffraction data. *Acta Crystallogr. Sect. B*, 2010, **66**, 380-386.
- 41 C. F. Macrae, P. R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler, M.; van de Streek, J. Mercury: visualization and analysis of crystal structures. *J. Appl. Crystallogr.* **2006**, **39**, 453-457.

10 Załącznik D

Oświadczenia współautorów.