

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Рычкова Дениса Александровича *«Изучение взаимосвязи конформационных изменений в молекуле и формирования кристаллической структуры в ходе кристаллизации или полиморфных превращений (на примере полиморфных модификаций метацетамола, толазамида, L-серина и солей серотонина)»*, представленную к защите на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.21 – «химия твёрдого тела».

Поиск взаимосвязи электронной структуры химического соединения и образуемых им межмолекулярных взаимодействий в конденсированном состоянии, открывающий, в частности, путь к моделированию кристаллов с заданными свойствами, является на данный момент одним из наиболее интенсивно развивающихся направлений в химии. Совершенствование вычислительной техники привело к тому, что искать решение этой непростой проблемы можно на самом высоком теоретическом уровне, без явного привлечения эмпирических данных, в рамках так называемых первопринципных подходов. С другой стороны, современная экспериментальная техника позволяет быстро и надёжно устанавливать свойства вещества. Совместное применение теоретических и экспериментальных методов позволяет углубить наше понимание строения и свойств веществ, что, по существу, является основной целью химии. *Исходя из этого, изучение взаимосвязи конформационных изменений в молекуле и формирования кристаллической структуры в ходе кристаллизации или полиморфных превращений ряда фармакологически и биологически активных соединений, выполненное Денисом Александровичем Рычковым, бесспорно, является актуальным.*

Автор диссертационной работы, совместно используя экспериментальные и расчётные методики, последовательно изучил вопросы относительной устойчивости полиморфных модификаций, образования изоэнергетических

полиморфных модификаций при принципиально различной упаковке молекул в кристалле, причины и механизмы полиморфных превращений при повышении давления и различия конформаций молекул в структурах, полученных при кристаллизации из раствора. Полученные для выбранных соединений расчётные результаты, выделение и характеристика новой формы метацетамола, а также предложенный оригинальный способ кристаллизации солей серотонина *определяют научную новизну работы* и представляют бесспорный *практический интерес*.

Диссертационная работа (119 страниц) построена традиционным образом и состоит из введения, литературного обзора, экспериментальной части, главы обсуждения результатов, заключения и списка цитируемой литературы, который содержит 197 ссылок. Работа включает в себя 44 рисунка и 10 таблиц, написана хорошим литературным языком, практически не содержит опечаток и легко читается. К общим недостаткам следует отнести отсутствие списка используемых сокращений, некоторые из которых (ДСК, ТГ, РФА, GGA) в тексте не расшифрованы, а также повсеместное использование в качестве десятичного разделителя точки вместо запятой.

Во введении автором достаточно чётко сформулированы актуальность направленного моделирования кристаллических структур, прежде всего, для нужд фармакологии, цели и задачи работы, её научная новизна.

Обзор литературы, содержащий 111 литературных ссылок, построен весьма логично и не содержит повторов. Автор начинает эту часть с общего рассмотрения кристаллов органических соединений и особенностей упаковки молекул в них. Затем рассматриваются основные положения супрамолекулярной химии и классификация межмолекулярных взаимодействий, используемые при обсуждении результатов. Основные типы взаимодействий, реализующихся в молекулярных кристаллах, рассмотрены более подробно, особое внимание уделено водородным связям. Далее подробно рассматриваются вопросы полиморфизма и конформационной изомерии в молекулярных кристаллах, причём подчеркиваются актуальность

и практическая значимость их изучения. В небольшой заключительной части литературного обзора (стр. 29-31) приводится краткое описание теоретических приближений, используемых для исследования структуры веществ.

В главе 2 описана экспериментальная часть: используемые реактивы, оборудование и экспериментальные методики. Кроме того, имеется два подраздела с описанием методики проведения расчётов: один для первопринципных подходов и один – для эмпирических и полуэмпирических методов. К сожалению, первый из теоретических подразделов написан небрежно. Во-первых, почему-то расчётный метод, основанный на теории возмущений Мёллера-Плессе (MP2), отнесён к одному из функционалов теории функционала плотности. Эта же ошибка повторяется и в других частях работы. Во-вторых, DFT-D является не теорией, а условным обозначением метода учёта дисперсионных взаимодействий, предложенного С. Гримме. В-третьих, неясно, почему при расчётах в программе CASTEP использовалась поправка Ткаченко-Шеффлера, а при расчётах в VASP предпочтение было отдано поправке Гримме, проводилось ли тестирование различных дисперсионных поправок применительно к исследуемым системам, и что являлось критерием для их выбора.

Глава 3 состоит из нескольких частей, первая из которых посвящена метациетамолу. Процедура получения новой полиморфной модификации подробно описана и обсуждена. Безусловно, она будет представлять практический интерес для последующего исследования данной метастабильной формы. Затем рассматриваются экспериментальные методы, позволяющие установить, что полученное соединение является именно новой полиморфной модификацией метациетамола. В этих разделах автор проявляет себя как грамотный исследователь, свободно обращающийся с разнообразной экспериментальной техникой. Интерес представляет также изучение влияния воды на скорость перехода формы II метациетамола в

форму I. Единственное замечание касается рисунка 13(a), на котором перепутаны местами спектры двух форм метацетамола.

Следующая часть посвящена рассмотрению изоэнергетического полиморфизма на примере толазамида. Анализ межмолекулярных взаимодействий с использованием поверхностей Хиршфельда позволил сделать заключение о причинах стабильности той или иной полиморфной модификации, а анализ относительных вкладов различных типов взаимодействий определенно представляет научный интерес. Энергетические вклады различных типов взаимодействий проанализированы с использованием полуэмпирических методов и показана изоэнергетичность двух полиморфных форм.

В третьей части Д.А. Рычков исследует влияние внешнего давления на полиморфизм в *L*-серине. Подробно излагается методика расчёта структурных и термодинамических свойств трёх полиморфных модификаций, выполненная с использованием пакета VASP.

В четвертой части третьей главы рассмотрены соли серотонина. Для кристаллов этих соединений проанализированы геометрические параметры водородных связей, проведено их сравнение, а также построены поверхности Хиршфельда. На основании этого анализа выдвигается интересное предположение о том, что конформацией серотонина в кристалле можно управлять посредством правильного выбора противоиона, которое может открыть путь к получению форм серотонина, отличающихся от имеющихся по биоактивности и биодоступности. Последующий конформационный анализ позволил построить сечение поверхности потенциальной энергии и сделать предположение о возможных путях конформационных переходов. Ценность данного расчёта существенно повышает учёт среды, выполненный в континуальном приближении. В результате, было показано, что даже в рамках этой простой модели можно правдоподобно описать поведение катиона серотонина в водном растворе.

В целом, работа характеризуется высокой значимостью результатов и большим объемом проведенных исследований. Замечания по диссертации, которые я счел необходимым выделить, относятся к проведенным первопринципным расчётам:

1. Часть литературного обзора, посвященная расчётным приложениям, в отличие от всего остального содержания главы 1, написана небрежно, а иногда неграмотно. В частности, при обсуждении классификации теоретических подходов диссертант несколько раз упоминает метод молекулярной динамики, по-видимому, смешивая его с методами молекулярной механики. Кроме того, при обзоре имеющихся расчётных приложений выделяется ряд «полноценных» приложений для расчётов кристаллической структуры, но совершенно неочевидно, что под этой «полноценностью» подразумевается. Логичнее и правильнее было бы, например, провести классификацию по типам используемых базисных наборов, разделение на программы, использующие псевдопотенциалы, или работающие в полноэлектронном приближении. У всех них есть свои плюсы, минусы и область применения. Поскольку в диссертации первопринципные расчёты проводились в программах VASP и CASTEP, было бы неплохо отметить, что это программы, использующие псевдопотенциалы и работающие с базисными наборами плоских волн, обсудить их сильные и слабые стороны. Без этого описания создаётся впечатление, что выбор используемых в работе расчётных приложений был осуществлён случайно, без учёта специфики решаемых задач;
2. Автор уделяет чрезвычайно мало внимания параметрам расчётов (форме обменно-корреляционного функционала, типу используемых псевдопотенциалов, базисному набору, сетке k -точек в обратном пространстве) и совершенно не обсуждает критерии выбора уровня теоретического приближения. Вместе с тем, для целого ряда систем и

круга задач выбранный в работе теоретический уровень недостаточен для получения надёжных количественных (а иногда и качественных) результатов, особенно когда речь идёт об относительной устойчивости, различия в энергии могут быть крайне невелики;

3. Результаты расчётов полиморфных модификаций *L*-серина относятся к нулевой температуре. В то же время, автор производит прямое сопоставление с экспериментальными данными, полученными для $T \neq 0$, и обсуждает возможные причины расхождений. При этом наиболее вероятная причина расхождений результатов расчёта и эксперимента, а именно отсутствие учёта энтропийного вклада в свободную энергию, обходится стороной. Однако его можно было учесть, например, проведя расчёт фононных спектров и учтя тепловой вклад в свободную энергию в квазигармоническом приближении, или проведя моделирование методами молекулярной динамики;
4. Стабильность оптимизированных кристаллических форм не была подтверждена проведением расчётов колебательных спектров. А ведь по наличию или отсутствию мнимых частот можно было бы однозначно судить о достаточности выбранного теоретического уровня для решения задач, поставленных в диссертации. Без этой работы результаты первопринципных расчётов свойств кристаллов не представляются надёжными.

Высказанные замечания не снижают общей высокой оценки вклада соискателя в изучение проблемы связи электронного строения и кристаллической структуры в органических соединениях. В целом, диссертационная работа Д.А. Рычкова представляет собой большое и содержательное законченное научное исследование в области химии твёрдого тела и полностью соответствует квалификации учёной степени кандидата химических наук.

Диссертация Д.А. Рычкова, основные результаты которой изложены в 4 статьях в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов кандидатских диссертаций, а также одном патенте, содержит внушительный набор данных, полученных из экспериментальных исследований и расчётов, проведенных на различных теоретических уровнях.

Содержание работы соответствует паспорту специальности 02.00.21 – «химия твёрдого тела», п. 2 – Конструирование новых видов и типов твердофазных соединений и материалов, п. 5 – Изучение пространственного и электронного строения твердофазных соединений и материалов, п. 7 – Установление закономерностей «состав – структура – свойство» для твердофазных соединений и материалов, п. 11 – Квантово-химическое описание и предсказание строения и свойств твердофазных соединений и композиций.

По новизне и актуальности полученных результатов, уровню их обсуждения и практической значимости представленная диссертационная работа в полной мере соответствует критериям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, установленным в разделе II «Положения о порядке присуждения учёных степеней», а её автор, Рычков Денис Александрович, заслуживает присуждения ему искомой учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.21 – «химия твёрдого тела».

Кандидат химических наук,
Старший научный сотрудник
РФЯЦ-ВНИИТФ

/А.А. Рыкунов/

Подпись А.А. Рыкунова заверяю
Кандидат физико-математических наук,
учёный секретарь НТС РФЯЦ-ВНИИТФ



/Ногин В.Н./