

«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)»,

представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.21 «Химия твердого тела»

Диссертация Д.А. РЫЧКОВА посвящена исследованию полиморфных и конформационных модификаций метацетамола, толазамида, серина и солей серотонина. Все эти соединения объединяет их биологическая активность. По данным Web of Science количество публикаций за 2011-2015 гг. по серину более 59 000, серотонину 38 000, что говорит, с одной стороны, о большом интересе к этим соединениям, с другой – что свое место в этом потоке нужно определять особенно точно. При этом по толазамиду в WoS зафиксировано всего 8 публикаций, а по метацетамолу 2 (включая публикацию диссертанта), хотя по изомерному парацетамолу отмечено более 6 000 публикаций. Таким образом, выбор толазамида и метацетамола в качестве объектов исследования оригинален и понятен – при хорошо изученном парацетамоле его *мета*-изомер остался в тени; толазамид также малоизучен, хотя имеет несколько полиморфных модификаций. Главной идеей и целью работы являлось изучение взаимосвязи конформационных изменений в молекуле и формирования кристаллической структуры в ходе кристаллизации или полиморфных превращений. Поскольку синтез новых лекарственных препаратов и особенно их испытания требуют больших временных и финансовых затрат, заманчиво определять перспективные для фармацевтического применения вещества из теоретических расчетных методов. Обычный подход состоит в том, что квантовохимические расчеты проводятся для изолированных молекул. Однако нередко при переходе к реальным системам (растворам, кристаллам) конформационное состояние молекулы изменяется, что часто существенно меняет и его биоактивность, биодоступность, токсичность и т.п. Проблема управления формированием кристаллических структур и конформациями молекул в настоящее время не решена. Поэтому изучение факторов, определяющих структуры соединений и их эволюцию, важно и актуально как в плане поиска общих закономерностей, так и конкретных соединений.

С поставленной задачей, на наш взгляд, Д.А. РЫЧКОВ справился. К наиболее значимым результатам можно отнести: 1) получение и установление структуры новой метастабильной модификации метацетамола, что открывает возможности для сравнения между собой как свойств различных модификаций перспективного для фармацевтического использования метацетамола, так и сравнения изомерных мета- и давно применяемого парацетамола; 2) результаты квантовохимических расчетов для полиморфных модификаций толазамида и сравнение их с кристаллическими структурами; 3) определение причин полиморфных превращений L-серина; 4) обнаружение влияния конформации протонированной молекулы серотонина на кристаллическую структуру его солей.

В целом работа Д.А. РЫЧКОВА – комплексное физико-химическое исследование, включающее квантовохимические расчеты, синтез, установление кристаллической структуры и исследование эволюции структур. Отметим, что диссертант при выполнении работы проявил широкий набор компетенций – химика-синтетика; кристаллограф-структурщика; физико-химика и теоретика – расчётчика, что крайне редко сочетается в одном лице. Полученный диссертантом патент на способ получения монокристаллов солей

серотонина выглядит не просто удачной находкой, а логичным следствием проведенной комплексной работы.

Замечаний по содержанию работы и корректности выводов нет, но есть замечания по представлению результатов.

1. На рис. 1 указана скорость охлаждения, но не приведена скорость нагревания.

2. При анализе возможных ФП в серине (с. 13) приведены только внутренние энергии, но такой анализ невозможен без величины энтропийного слагаемого. В тексте автореферата о величине этого вклада или обоснованию пренебречь им ничего не сказано.

3. Не указано, каким методом, из каких предпосылок и т.п. получена ППЭ для серотонина в водном растворе – а учет сольватации в при квантовохимических расчетах не всегда тривиален (с. 16, рис. 6).

В целом, судя по автореферату, диссертация Д.А. РЫЧКОВА по актуальности темы, количеству и качеству (новизна, оригинальность, достоверность) полученных результатов полностью соответствует требованиям ВАК. Диссертант Д.А. РЫЧКОВ заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности «химия твердого тела».

Профессор кафедры общей химии  
Новосибирского государственного университета  
канд. хим. наук, доцент

А. П. ЧУПАХИН

Подпись А. П. Чупахина удостоверяю:

Ученый секретарь НГУ

к. х. н.

„ 15 ” декабря 2015 г.



Чупахин Алексей Павлович  
Факультет естественных наук, кафедра общей химии  
ФГАОВО НГУ  
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2  
Тел. (383)330-32-44  
Факс (383)330-32-55  
Эл. почта [rector@nsu.ru](mailto:rector@nsu.ru)  
<http://www.nsu.ru>