

УТВЕРЖДАЮ



Директор ИХКГ СО РАН

д.ф.-м.н.

В.А. Багрянский

» ноября 2015 г.

Отзыв ведущей организации

на диссертацию Дениса Александровича Рычкова

«Изучение взаимосвязи конформационных изменений в молекуле и формирования кристаллической структуры в ходе кристаллизации или полиморфных превращений (на примере полиморфных модификаций метациетамола, толазамида, L-серина и солей серотонина)», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.21— химия твёрдого тела

Диссертация Дениса Александровича Рычкова посвящена экспериментальному исследованию и теоретическому анализу структуры и взаимных переходов полиморфных форм четырех органических соединений, а именно, метациетамола, толазамида, L-серина и серотонина. Основной целью данной диссертации являлось установление взаимосвязи между структурой полиморфных форм, условиями их получения и конформациями составляющих их молекул. Кроме того, автором получена новая полиморфная форма метациетамола, а также найден удобный способ получения монокристаллов солей серотонина. Для решения поставленных задач В. А. Рычков использовал достаточно широкий набор экспериментальных методов, в том числе, монокристалльную и порошковую рентгеновскую дифракцию, термический анализ, ИК- и КР-спектроскопию, а также теоретические расчетные методы квантовой химии и молекулярной механики.

Актуальность тема диссертации определяется, прежде всего, практической важностью исследуемых соединений, обладающих биологической и фармакологической активностью. Известно, что различные полиморфные формы одного и того же соединения могут иметь различные свойства, в том числе существенно отличаться растворимостью. С растворимостью, скорее всего, связана различная фармакологическая активность полиморфных форм препаратов. Поэтому получение и исследование новых полиморфных

форм фармакологически активных соединений, несомненно, важно. В большей степени, актуальность диссертации Д. А. Рычкова связана с поисками для конкретных объектов решения фундаментальной проблемы установления факторов, влияющих на кристаллизацию соединения в виде определенной полиморфной модификации и взаимосвязи кристаллической структуры и строения молекул в газовой фазе и растворе.

Соискатель в своей работе грамотно и обоснованно сочетает традиционные экспериментальные методы исследования с современными расчетными методами, которые позволяют эффективно получать информацию, которую было бы трудно, если вообще возможно, извлечь только из экспериментальных данных.

Результаты диссертационной работы прошли хорошую апробацию, они опубликованы в четырех статьях в международных рецензируемых журналах, 10 тезисах докладов на российских и международных конференциях и защищены одним патентом.

Диссертация состоит из введения, трёх глав, выводов, заключения и списка цитируемой литературы, включающего 197 наименований. Работа изложена на 119 страницах, содержит 44 рисунка и 10 таблиц.

В первой главе (литературном обзоре) рассмотрены подходы к описанию кристаллических структур, типы межмолекулярных взаимодействий, полиморфизм молекулярных кристаллов, в том числе, конформационный полиморфизм и полиморфизм при высоких давлениях. Много внимания автор уделил вопросу сохранения в растворе конформации соединения, которая наблюдается в растворяемой полиморфной форме, однако, при этом процитированы в основном очень старые литературные данные (1910 – 1954 гг.). В этой части автор не проявил критического отношения к цитируемым источникам, так как из общих соображений ясно, что такое возможно, только если полиморфы отвечают изомерам вещества, разделенным высоким барьером (≥ 80 кДж/моль), например, цис-транс изомерам. В большинстве случаев речь в статьях шла о соединениях, для которых в растворе должно очень быстро устанавливаться конформационное равновесие.

В литературном обзоре также очень кратко перечислены теоретические расчетные методы и программы, использованные автором в диссертационной работе. К сожалению, ни в обзоре, ни в **методической главе 2** не приведены детали используемых автором эмпирических методов оптимизации кристаллической решетки и расчета отдельных вкладов в энергию кристаллической решетки. Подход, реализованный в программе AA-CLP, кардинально отличается от подхода, используемого в большинстве программ для расчетов

методом молекулярной механики. Краткое и четкое изложение особенностей использованных теоретических методов, во-первых, позволило бы продемонстрировать теоретический уровень автора, а также помогло бы читателю понять, какова точность и обоснованность полученных результатов.

Все полученные автором экспериментальные и расчетные результаты изложены в **третьей главе**. К наиболее важным, определяющим **научную новизну** диссертации, относятся следующие результаты:

1. Впервые получена и детально охарактеризована новая метастабильная полиморфная модификация метациетамола.
2. На основе анализа межмолекулярных взаимодействий различными расчетными методами (метод поверхностей Хиршфельда, метод молекулярной механики, расчет с использованием распределения электронной плотности) установлена изоэнергетичность трех полиморфных модификаций и связь структуры этих модификаций с конформацией толазамида.
3. На основе твердотельных квантово-химических расчетов определены давления (в интервале до ~ 10 ГПа), при которых происходят взаимные превращения полиморфов L-серина, которые неплохо согласуются с экспериментом. Предложена простая модель для оценки изменения энергии водородных связей различных полиморфов L-серина при изменении давления; на основании этих оценок дано объяснение наблюдаемых фазовых переходов.
4. Усовершенствована процедура получения монокристаллов солей серотонина и впервые получены и охарактеризованы кристаллы адипината серотонина. Для четырех солей серотонина проведен анализ межмолекулярных взаимодействий на основе расчёта поверхностей Хиршфельда и их проекций. Показано, что в исследованных кристаллах серотонин принимает плоскую конформацию в отсутствие π - π стекнинг-взаимодействий и изогнутую при их наличии.
5. На основании данных квантово-химических расчетов установлено, что глобальные минимумы на поверхности свободной энергии катиона серотонина в воде и газовой фазе отвечают разным конформациям. Установлено, что конформации катионов серотонина в кристаллах ближе к расчетным для водного раствора, чем к таковым для газовой фазы.

Достоверность полученных в диссертационной работе результатов обусловлена грамотным использованием современных экспериментальных методик и программных пакетов, взаимной согласованностью экспериментальных данных и результатов теоретических расчётов, а также согласием полученных результатов с имеющимися литературными данными.

Диссертация соответствует паспорту специальности 02.00.21— «Химия твёрдого тела». Выводы диссертации достаточно обоснованы и не вызывают сомнения. Полученные Д.А. Рычковым результаты могут найти применение при разработке методов контроля кристаллизации и полиморфизма молекулярных кристаллов, в том числе соединений, обладающих фармакологической активностью. С результатами диссертации целесообразно ознакомить сотрудников организаций, занимающихся данными проблемами, в частности, Института неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН (г. Новосибирск), Института катализа им. Г.К. Борескова СО РАН (г. Новосибирск), Института химии растворов им. Г.А. Крестова РАН (г. Иваново), Московского государственного университета им. Ломоносова, Санкт-Петербургского государственного университета, Новосибирского государственного университета, Воронежского государственного университета, Казанского государственного университета.

Диссертационная работа Д.А. Рычкова представляет собой цельное и законченное научное исследование, выполненное в рамках важного научного направления. В целом диссертационная работа ясно изложена, неплохо оформлена, но имеется ряд замечаний, в основном, связанных с литературным обзором, а также ряд пожеланий для дальнейшего развития данного направления:

1. Как уже отмечено ранее, не стоило уделять излишнее внимание обсуждению сомнительных результатов, полученных в первой половине 20-го века.
2. Практически полностью отсутствует содержательная информация об использованной расчетной методологии: не приведены основные уравнения методов, физически обоснованные приближения и подходы, например, к разделению вкладов в энергию межмолекулярных взаимодействий. Как уже отмечено ранее, такого рода подходы не являются тривиальными, и достоверность полученных результатов критически зависит от использованных приближений.
3. Излишне кратко освещены и методологические вопросы квантово-химических расчетов, как изолированных молекул, так и твердотельных. Вместо соответствующего изложения

методологии приводится перечисление использованных программ, что также нельзя признать удовлетворительным.

4. Стоит отметить использование методов теории функционала плотности и теории возмущений (MP2) с базисными наборами недостаточного размера (double-zeta); также при расчете термодинамических потенциалов кристаллов методически более корректно учитывать энергию нулевых колебаний и термические поправки.
5. Имеется ряд серьезных терминологических неточностей – например, метод MP2 автор называет функционалом плотности, а к методам ab initio автор относит также методы теории функционала плотности.
6. Не ясно, что же все-таки рассчитывали в случае конформационных превращений катиона серотонина в воде – поверхность потенциальной энергии или поверхность свободной энергии Гиббса? При учете влияния растворителя в рамках континуальной модели имеет смысл говорить именно о последней величине.
7. Полученные автором результаты для разных исследованных систем изложены последовательно в рамках одной главы, что создает некоторые трудности при чтении; обсуждение некоторых результатов было бы более полноценным при наличии рисунков.

Отмеченные замечания и недостатки не влияют на высокую и положительную оценку диссертационной работы и ни в коей мере не снижают научную и практическую значимость проведенных исследований.

Автореферат правильно отражает содержание диссертации.

Диссертация Д.А. Рычкова является научно-квалификационной работой, в которой сформулирована и решена задача, состоящая в выявлении взаимосвязи между структурой полиморфных форм, условиями их получения и конформациями составляющих их фармакологически активных молекул, что имеет важное значение для развития химии твердого тела и физической химии. По своему уровню, актуальности, достоверности и обоснованности выводов данная работа соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года, а ее автор, Денис Александрович Рычков, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.21 – химия твердого тела.

Отзыв составили

д.х.н., проф. Нина Павловна Грицан и к.ф.-м.н. Виталий Георгиевич Киселев.

Диссертация заслушана и отзыв одобрен на физико-химическом семинаре ИХКГ СО РАН, протокол № 1818 от 11 ноября 2015 г.

Зав. лаб. механизмов реакций ИХКГ СО РАН

д.х.н., профессор

e-mail: gritsan@kinetics.nsc.ru,

тел. +7(383) 333-30-53

Н.П. Грицан

С.н.с. лаб. механизмов реакций ИХКГ СО РАН

к.ф.-м.н.

e-mail: vitaly.kiselev@kinetics.nsc.ru,

тел. +7(383) 333-30-53

В.Г. Киселев

Секретарь семинара, к.х.н., с.н.с.

И. П. Поздняков