На правах рукописи

Рычков Денис Александрович

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)

02.00.21 — химия твёрдого тела

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата химических наук

Новосибирск – 2015

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте химии твёрдого тела и механохимии Сибирского отделения Российской академии наук и Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет».

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Болдырева Елена Владимировна

Официальные оппоненты: **Гатилов Юрий Васильевич**,
доктор химических наук,
Новосибирский институт органической химии
СО РАН (г. Новосибирск),
ведущий научный сотрудник

Рыкунов Алексей Александрович,
кандидат химических наук,
Российский Федеральный Ядерный Центр –
Всероссийский научно-исследовательский инсти
технической физики имени академика
Е. И. Забабахина (г. Саров),
старший научный сотрудник

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Институт химической
кинетики и горения СО РАН
им. В.В. Воеводского (г. Новосибирск)

Защита состоится «25» декабря 2015 г. в 10^{00} на заседании диссертационного совета Д 003.044.01 при Институте химии твёрдого тела и механохимии Сибирского отделения РАН по адресу: 630128, г. Новосибирск, ул. Кутателадзе, 18.
С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Института химии твёрдого тела и механохимии СО РАН: http://www.solid.nsc.ru.

Автореферат разослан «6» ноября 2015 г.

Учёный секретарь диссертационного совета,
д.х.н. Шахтшнейдер Татьяна Петровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Исследования кристаллов органических веществ являются актуальными, прежде всего, в связи с возможностью получения новых полиморфных модификаций, солей и молекулярных комплексов биологически активных веществ, а также для разработки новых материалов. Важным направлением изучения органических кристаллов является исследование полиморфизма, включающее как предсказание оптимальных структур соединений, так и изучение закономерностей фазовых переходов в молекулярных кристаллах и управление ими. Предсказание структур малых жестких молекул, не говоря уже о гибких молекулах, по сей день вызывает проблемы. Описательные методы кристаллографии позволяют использовать их только постфактум, объясняя причины той или иной упаковки, но нередко являются бессильными для предсказания новых структур. Без понимания причин образования структур дальнейший прогресс в этой области проблематичен. В данной работе основной упор сделан не на получение новых форм, а именно на анализ причин образования новых форм веществ при различных внешних условиях.

Современные тенденции в области химии предполагают все более широкое и интенсивное использование не только экспериментальных, но и теоретических методов. Фактически, большинство рецензий на экспериментальные работы содержат рекомендацию по проведению DFT (ТФП) или МД (молекулярная динамика) расчетов. В данной работе сочетаются экспериментальный и теоретический подходы. Немаловажно, что в данной работе все расчеты опираются на экспериментальные данные, полученные либо самим автором, либо другими исследователями, и помогают объяснить некоторые вопросы, остававшиеся без ответов после экспериментальных исследований.

Целью данной работы являлось 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).

Предлагаемые объекты были выбраны так, чтобы рассмотреть проблемы, связанные с формированием кристаллических структур: 1) различная устойчивость полиморфных модификаций, сосуществующих при нормальных условиях, 2) возможность образования изоэнергетических полиморфных модификаций при принципиально различном строении кристалла, 3) причины и механизмы полиморфных превращений при повышении давления и 4) различия конформаций молекул в структурах, полученных при кристаллизации из раствора. Общим для всех веществ является то, что каждое из них обладает биологической и фармакологической активностью. Это не случайно – именно для биологически активных веществ проблема управления формированием кристаллических структур и конформациями молекул в них стоит особенно остро. Поэтому изучение факторов, определяющих кристаллические структуры данных соединений и их реорганизацию, помимо значения этих исследований для понимания общих закономерностей, было важно для решения конкретных частных задач.

Исходя из поставленной цели и выбора объектов исследования, были определены следующие **задачи**:

- сравнение межмолекулярных взаимодействий для полиморфных модификаций метацетамола, сосуществующих при одинаковых условиях;
- определение энергий различных полиморфных модификаций толазамида, определение основных межмолекулярных взаимодействий, обуславливающих возможность образования изоэнергетических структур;
- исследование межмолекулярных взаимодействий для разных

полиморфных модификаций L-серина, определение границ термодинамической стабильности полиморфных модификаций, причин фазовых переходов при повышении давления;

- исследование влияния внутри- и межмолекулярных взаимодействий на конформацию серотонина в газе, жидкости, а также в кристаллах его солей.

Новизна работы состоит в следующем:

- впервые была получена и охарактеризована рядом физико-химических методов новая полиморфная модификация метацетамола с принципиально новой (по сравнению с ранее известной) упаковкой молекул метацетамола при одновременном изменении их конформации;
- впервые были получены результаты теоретических расчетов энергий парных межмолекулярных взаимодействий и кристаллических решеток для трех полиморфных модификаций толазамида;
- на примере трёх полиморфных модификаций L-серина применен метод расчета гипотетических кристаллических структур, образуемых органической молекулой, в широком диапазоне давлений, в том числе, при давлениях, при которых данная структура экспериментально не наблюдалась;
- изучены границы термодинамической стабильности полиморфных модификаций L-серина *ab-initio* методами;
- впервые при помощи расчётов *ab-initio* методами показано, что основной вклад в понижение энтальпии системы при фазовых переходах в L-серине при повышении давления дает уменьшение объёма, в то время как энергия решётки даже проигрывается;
- впервые при помощи расчётов *ab-initio* методами показано, что влияние повышения давления на энергию выделенной водородной связи в L-серине качественно различно для разных типов водородных связей, на основании чего предложены микроскопические механизмы полиморфных переходов

между фазами L-серин-I, L-серин-II, L-серин-III;

- предложен оригинальный способ кристаллизации солей серотонина, успешно апробированный на адипинате и креатинин сульфате моногидрате серотонина. Адипинат серотонина был закристаллизован впервые, что позволило также впервые определить его кристаллическую структуру;
- впервые проведены расчеты квантово-химическими методами с использованием построения поверхности потенциальной энергии, с большим количеством функционалов и базисных наборов для серотонина в присутствии жидкой фазы (в водном растворе);
- впервые проанализированы конформации молекулы серотонина в кристаллической фазе.

Практическая значимость полученных результатов состоит в развитии и усовершенствовании методов получения новых полиморфных модификаций и солей органических соединений, что важно, в частности, для фармацевтической промышленности и для разработки молекулярных материалов. Разработанный метод кристаллизации солей серотонина защищен патентом РФ. Кроме того, в работе использован новый подход к рассмотрению фазовых переходов при повышении давления, который в перспективе может быть использован для описания и прогнозирования фазовых переходов в других системах. В работе также отмечено, что учет влияния растворителя на конформации молекул в растворе может позволить добиться лучшего прогнозирования кристаллических структур, образующихся при кристаллизации.

На защиту выносятся следующие положения:

– факт получения новой формы метацетамола и результаты её исследования комплексом экспериментальных и теоретических методов;
– расчетные данные об энергиях кристаллических решеток трех полиморфных модификаций толазамида;

– метод теоретического определения границ термодинамической устойчивости различных фаз L-серина при различных давлениях (а также границы его применимости);
– расчётные данные об изменении энтальпии полиморфных модификаций L-серина- I, II, III при повышении давления от атмосферного до 8,1 ГПа;
– расчётные данные, полученные в приближении изолированных пар молекул, об изменении энергий отдельных водородных связей в полиморфных модификациях L-серина- I, II, III при повышении давления;
– факт изменения поверхности потенциальной энергии серотонина как функции от двух двугранных углов при переходе из газовой фазы в жидкую;
– результаты сравнения конформаций серотонина в различных кристаллах и гипотеза о влиянии π-π стекинг взаимодействий на итоговую конформацию серотонина в кристалле;

Личный вклад автора. При подготовке настоящей диссертации её автор лично выполнял всю экспериментальную работу, связанную с кристаллизацией адипината серотонина, расшифровку этой структуры, анализ конформаций в кристаллической фазе, а также построение и анализ поверхности потенциальной энергии серотонина в жидкой фазе. Дифракционные и спектроскопические эксперименты выполнены при непосредственном участии автора. Расчеты энергий кристаллических решеток и парных взаимодействий проводились лично автором работы. Планирование работы, формулирование её целей и задач, обсуждение результатов и формулирование выводов проводились совместно с научным руководителем. Подготовка публикаций осуществлялась совместно с со-

авторами и научным руководителем.

Работа была поддержана грантом РФФИ № 12-03-31663мол_а, грантом РНФ № 14-13-00834, проектом № 1828 Министерства образования и науки РФ, стипендией имени Лудо Фревеля 2015 года от Международного центра дифракционных данных (ICDD), стипендией Президента РФ 2015 года.

Апробация работы. Основные результаты исследования были представлены лично соискателем диссертации на национальных и зарубежных конференциях: Sagamore XVIII Conference on Charge, Spin and Momentum Densities (Сардиния, Италия, 2015), Международном научном форуме молодых ученых (Севастополь, Россия, 2015), 53-й Международной научной студенческой конференции "Студент и научно-технический прогресс" (Новосибирск, Россия, 2015), Ежегодной научной конференции ИХТТМ СО РАН (г.Новосибирск, Россия, 2013, 2014, 2015), 8th Annual Symposium of Pharmaceutical Solid State Research Cluster (Любляна, Словения, 2014), 10th Central European Symposium on Pharmaceutical (Порторош, Словения, 2014), 23rd Congress and General Assembly of the International Union of Crystallography (Монреаль, Канада, 2014), 52-ой Международной научной студенческой конференции "Студент и научно-технический прогресс" (Новосибирск, Россия, 2014), 51-ой Международной научной студенческой конференции "Студент и научно-технический прогресс" (Новосибирск, Россия, 2013), 21st International Conference on the Chemistry of Organic Solid State (Оксфорд, Великобритания, 2013), The 28th European Crystallography Meeting (г.Варвик, Великобритания, 2013)

Публикации и патенты. Материал диссертации опубликован в 4 статьях в рецензируемых журналах, представлен в виде 10 тезисов докладов и 1 патента РФ.

Объём и структура работы. Работа изложена на 119 страницах,

содержит 44 рисунка, 10 таблиц, и состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, списка цитируемой литературы (197 наименований) и 1 приложения.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

В **первой главе** представлен анализ публикаций и работ, посвящённых исследованию молекулярных кристаллов, а именно: проблем полиморфизма, конформационных особенностей молекул в различных фазах и межмолекулярных взаимодействий. Рассмотрены вопросы терминологии и классификации молекулярных кристаллов. Указаны основные подходы к описанию внутренней структуры кристаллов. Отдельно приведена классификация межмолекулярных взаимодействий, описаны особенности Ван-дер-Ваальсовых взаимодействий и водородных связей. Для водородных связей рассмотрены различные методы исследования. Подробно описано явление полиморфизма, наблюдаемое в молекулярных кристаллах как при нормальных условиях, так и при высоком давлении. Особое внимание уделено конформационному полиморфизму. Отмечено, что понятие конформационного полиморфизма было количественно определено в последние несколько лет, приведены параметры систем, указывающие на наличие данного типа полиморфизма. Рассмотрена методология определения конформационного полиморфизма для молекулярных кристаллов. Также особое внимание уделено работам, описывающим конформационные изменения молекул в различных фазах. Коротко перечислены основные методы изучения молекулярных кристаллов, как экспериментальные, так и расчетные.

Во **второй главе** охарактеризованы реагенты, которые были использованы в данной работе, а также описаны методы, использовавшиеся при проведении экспериментов. Описаны методы исследования образцов, включающие монокристальную и порошковую

дифракцию, ИК-, КР- и УФ-спектроскопию, оптическую микроскопию, хроматографию и термический анализ. Описаны методики и программы расчетов для молекул в различных фазах (газовой, жидкой, твердой), которые включали как квантово-химические, так и полуэмпирические подходы.

В **третьей главе** приведены результаты нескольких исследований, а именно: исследований полиморфизма метацетамола, толазамида, L-серина при высоком давлении и конформационные особенности серотонина в различных фазах. В работе впервые описан случай полиморфизма метацетамола, структурного изомера парацетамола. Рассмотрены условия для стабилизации новой фазы, а также условия перехода формы I в форму II и формы II в форму I. Новая форма (II) была получена медленным охлаждением расплава, что было показано в ходе экспериментов ТА (Рисунок 1) *in situ* методом ИК-спектроскопии.

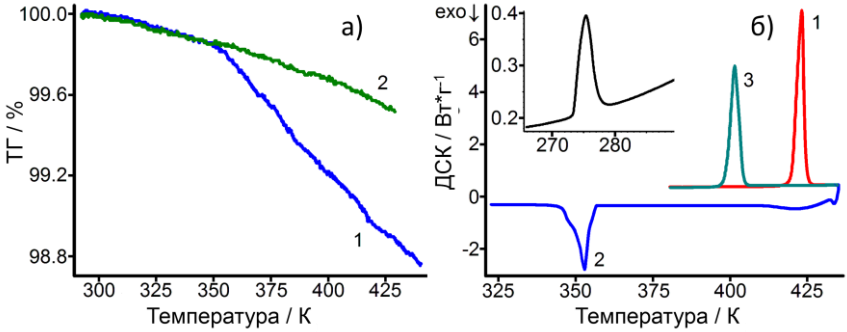

Рисунок 1. *а) ТГ анализ перекристаллизованной формы I (1) и формы II, полученной из расплава (2), показывающий потерю массы для формы I, обусловленную наличием включений маточного раствора. б) ДСК анализ перекристаллизованной формы I, показывающий плавление формы I при первом нагревании (1) при T = 420 K, последующую кристаллизацию при охлаждении (2) и плавление новой формы II при втором нагревании (3) при T = 400 K; охлаждение проводилось со скоростью 6 K/мин. Вставка на рисунке иллюстрирует ДСК сигнал от включений маточного раствора (небольшой пик при 273 K).*

Новая полиморфная модификация охарактеризована различными методами, в том числе порошковой и монокристальной дифракцией, методами ИК- и КР-спектроскопии, ДСК и ТГ. Определено, что из водного раствора кристаллизуется ранее известная форма I. Кроме того, в условиях влажности форма II переходит в форму I, что было показано методом порошковой дифракции.

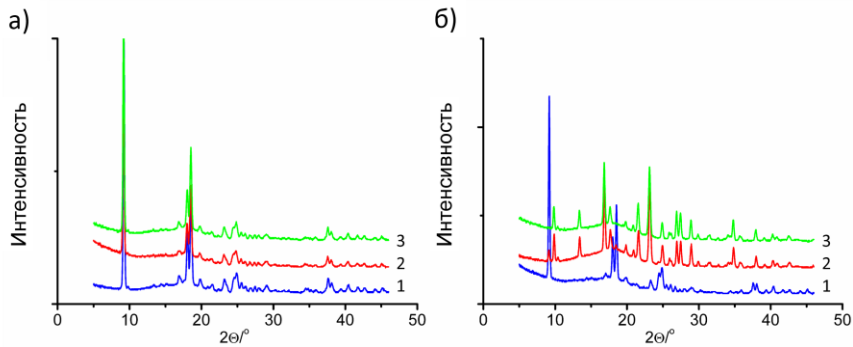

Рисунок 2. *а) Порошковые рентгеновские дифрактограммы образца, помещенного в сухие условия, показывающие, что форма II остается стабильной и не претерпевает превращение, б) Порошковые рентгеновские дифрактограммы образца, показывающие переход формы II в форму I при повышенной влажности(50%). 1 - первый день, 2 - второй день, 3 - третий день.*

В работе сопоставлены полиморфизм метацетамола и ранее хорошо изученный полиморфизм парацетамола.

Более сложным случаем полиморфизма и стабилизации различных форм лекарственного вещества является изоэнергетический полиморфизм толазамида. Данный случай даёт примеры как конформационного полиморфизма (формы I и II), так и конформационной подстройки (формы II и III). В работе рассчитаны энергии межмолекулярных взаимодействий различных форм толазамида (ранее полученных другими исследователями) и энергии соответствующих конформаций (Таблица 1), которые свидетельствуют о близких энергиях кристаллических решеток. Кроме

того, было рассчитано и показано, что различные упаковки для толазамида I и II стабилизируются разными межмолекулярными взаимодействиями. Была проведена оценка относительного вклада Ван-дер-Ваальсовых взаимодействий в стабилизацию структуры для формы I (≈ 47%) и формы II (≈ 10%).

Таблица 2. ***Энергии кристаллических решеток полиморфных модификаций толазамида, рассчитанные с использованием AA-CLP, AA-CLP с процедурой оптимизации, PIXEL, и энергии конформаций молекул, рассчитанные с использованием Gaussian 09 (MP2/6-31G(d,p)). Энергии приведены в кДж/моль.***

Толазамид, форма №	AA-CLP, сумма	AA-CLP, сумма (оптимизированная)	PIXEL, сумма	PIXEL, кулоновские взаимодействия	PIXEL, поляризационные взаимодействия	PIXEL, дисперсионные взаимодействия	PIXEL, отталкивающие взаимодействия	Относительная энергия конформеров	PIXEL сумма + энергия конформеров
I	-169.8	-173.8	-173.0	-83.6	-29.7	-167.6	107.9	3.9	-169.1
II	-169.2	-173.8	-175.3	-79.5	-45.6	-172.7	122.7	0.0	-175.3
III	-153.5	-165.4	-178.9	-96.9	-33.8	-169.3	121.1	3.5	-175.4

Было показано, что структуры полиморфных модификаций I и II принципиально различаются: толазамид I образован несвязанными друг с другом димерами (схожий мотив с метацетамолом II), стабилизированными стэкинг взаимодействиями и множественными слабыми межмолекулярными связями, в то время как в структуре толазамида II димеры связаны в протяженные цепи водородными связями. Форма I является доминирующей при кристаллизации из раствора и при высоких температурах, что объясняется более сильными индивидуальными водородными связями в димерах толазамида I в

сравнении с толазамидом II и большей плотностью первой структуры. Формы II и III являются примером конформационной подстройки молекулы толазамида, что вместе с меньшей стабильностью формы III объясняет сложности ее воспроизводимого получения.

Не менее интересным является случай полиморфизма при экстремальных условиях, а именно при высоких давлениях. На примере L-серина было показано, как расчетные методы позволяют ответить на вопросы о причинах и механизмах фазовых переходов. В работе получен ответ на ранее обсуждавшийся в литературе для данной системы вопрос: что важнее для кристалла при повышении давления – оптимизация индивидуальных водородных связей или реализация наиболее плотной упаковки молекул в кристаллической структуре? Анализ расчета энергий кристаллических решеток и энтальпий для трех полиморфных модификаций в диапазоне давлений 0 - 9 ГПа (без учета энтропии) показал, что основной вклад в понижение общей энергии системы дает уменьшение объема элементарной ячейки (Рисунок 3).

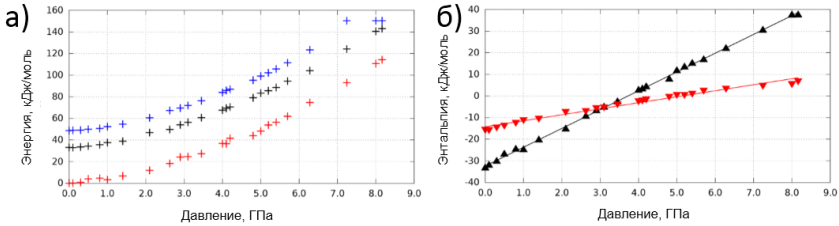

Рисунок 3. а) *Рассчитанные внутренние энергии фаз I –IIIL-серина во всем интервале давлений 0,001 – 8,1 ГПа; б) Рассчитанные фазовые переходы I →II и II →III. Черный - $\Delta H_{II\text{-}I}$, красный - $\Delta H_{III\text{-}II}$, фазовые переходы ожидаются при $\Delta H = 0$*

Кроме того, в данной работе было промоделировано поведение водородных связей при увеличении давления. В качестве модели для описания водородной связи было выбрано парное взаимодействие молекул вдоль водородной связи (линия, соединяющая донор и акцептор). Таким

образом, изменялось расстояние между донором и акцептором водорода при фиксированной геометрии молекул и отслеживалось изменение энергии системы из двух молекул в газовой фазе (Рисунок 4).

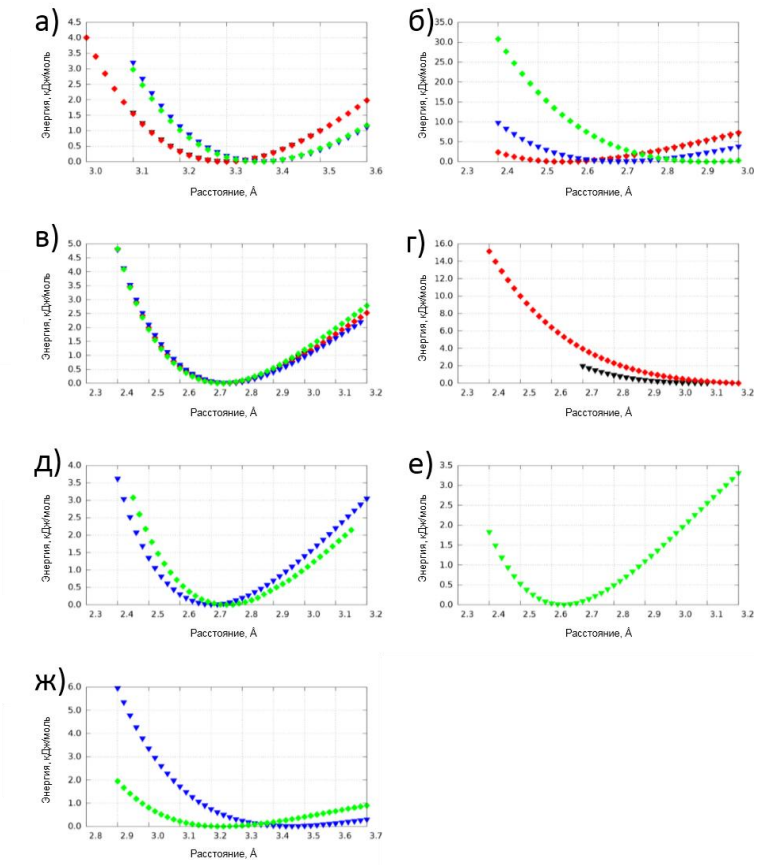

Рисунок 4. *Профили энергий межмолекулярных взаимодействий для пар молекул L-серина как функции от расстояния между донором и акцептором водородных связей. Слева направо: а) H1,2 (Энергии водородных связей H1 и H2 определялись вместе, т.к. это бифуркационная водородная связь); б) H3; в) H4; г) H5; д) H6; е) H7; ж) H8; Атмосферное давление - черный, 4,8 ГПа - красный, 5,4 ГПа - синий, 8,0 ГПа - зеленый. Профили изменяются для большинства водородных связей при фазовом переходе I →II. Нумерация соответствует литературным данным* (Boldyreva et al., 2006)

Профили некоторых водородных связей (№4, №6) были практически одинаковыми для всех трех полиморфных модификаций. Очевидно, что напряжение таких водородных связей не могло инициировать фазовый переход. С другой стороны, энергетические профили других водородных связей (№1, №2, №3, №8) существенно изменяются после фазовых переходов. Было показано, что повышение давления без перестройки структуры вызывает значительное перенапряжение водородной связи №5, что может обуславливать фазовый переход I → II в L-серине. В случае перехода II→III существенного перенапряжения водородных связей не наблюдается, что свидетельствует о другом механизме фазового перехода, сопровождающегося образованием новой бифуркационной водородной O-H...O связи, которая дает наибольший выигрыш во внутренней энергии системы.

Таким образом, на примере трех соединений: метацетамола, толазамида и L-серина была рассмотрена в разных аспектах проблема полиморфизма. А именно, рассмотрен вопрос об образовании разных кристаллических структур, в том числе - во взаимосвязи с различными конформациями молекул. Тем не менее, во всех этих случаях речь шла о полиморфизме в системах с одним веществом (в расплаве или кристаллическом состоянии). В случае кристаллизации из раствора, тем более многокомпонентных систем, необходимо учитывать взаимное влияние молекул при образовании кристаллических структур. Одна из интересных систем для такого исследования - соли серотонина.

В работе была получена одна новая структура – адипинат серотонина. На примере этой и других солей серотонина было показано, что в многокомпонентных кристаллах эта биологически активная молекула находится только в двух конформациях – одной изогнутой и плоской (Рисунок 5). Для ответа на вопрос, почему при кристаллизации из раствора наблюдаются исключительно две конформации, был проведен расчет

энергий конформационных изменений и межмолекулярных взаимодействий в кристаллах.

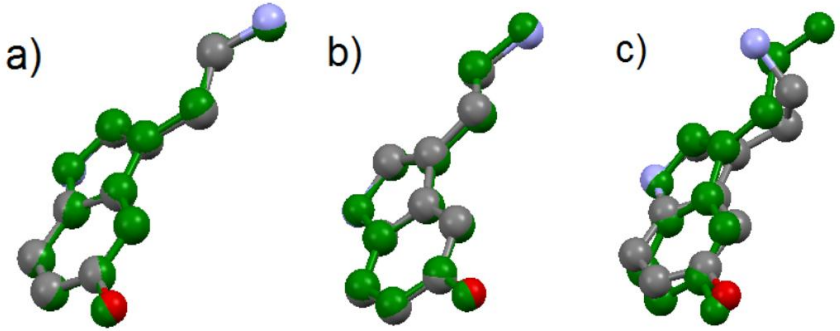

Рисунок 5. *Конформации серотонина в различных солях, показанные в виде наложения конформации молекулы в адипинате (зеленый) и (а) оксалате, (б) креатинин сульфате, (в) пикрате. Молекулы практически плоские и идентичные в случаях (а) и (б), но конформациясущественно отличная и неплоская в случае пикрата (в).*

Для более корректного описания конформационных изменений поверхность потенциальной энергии (ППЭ) серотонина была построена для водной фазы (Рисунок 6).

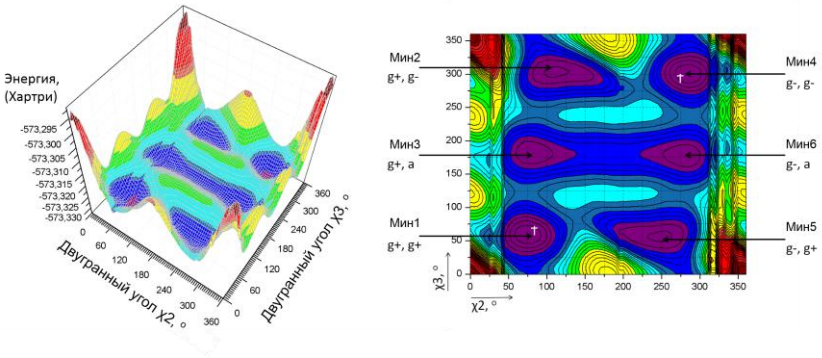

Рисунок 6. *Поверхность потенциальной энергии (ППЭ) для $\chi_1 = 180^o$, $E = f(\chi_2, \chi_3)$ (слева) и ее проекция (справа). Глобальный минимум для $\chi_1 = 180^o$ отмечен символом †.*

Результат расчета конформационных изменений молекулы серотонина и ее межмолекулярных взаимодействий в многокомпонентных кристаллах показал, что, несмотря на относительно слабые энергии конформаций, итоговая геометрия молекулы серотонина в кристаллическом состоянии во многом зависит от ППЭ в фазе, из которой проводится кристаллизация.

Результаты, полученные для системы солей серотонина, явно указывают на то, что среда, из которой происходит кристаллизация, существенно влияет на конформацию молекулы, что, в свою очередь, взаимосвязано с итоговой кристаллической структурой. Таким образом, рассматривая структурные особенности какого-либо кристалла, необходимо учитывать влияние среды кристаллизации, а смена растворителя или метода получения может принципиально изменить итоговую внутреннюю структуру кристалла.

Обобщая всю проделанную работу, можно сказать, что конформационные изменения молекул и межмолекулярные взаимодействия оказывают взаимное влияние при образовании кристаллических структур. Конформационные особенности молекул нельзя игнорировать при прогнозировании новых структур, а также при выборе методов получения новых форм известных веществ. Более того, взаимное влияние кристаллической структуры и конформаций молекул является ключевым фактором при предсказании и объяснении причин фазовых переходов, как при нормальных, так и при экстремальных условиях.

В **заключении** проведён обобщающий анализ представленных результатов и определены перспективные направления дальнейшей работы.

ВЫВОДЫ

1. Получена новая метастабильная полиморфная модификация метацетамола (II), формирующаяся из расплава, принципиально отличающаяся сеткой водородных связей и конформацией молекулы от известной модификации.

2. Определено, что вторая форма метацетамола переходит в первую при контакте с парами воды, что объясняется новыми межмолекулярными взаимодействиями метацетамол - вода, обуславливающими перестройку системы, или перекристаллизацией, начинающейся с поверхности.

3. Рассчитаны энергии парных межмолекулярных взаимодействий и энергии кристаллических решеток трех форм толазамида. Анализ межмолекулярных взаимодействий несколькими методами помог объяснить феномен изоэнергетического полиморфизма для принципиально разных кристаллических структур полиморфных модификаций толазамида.

4. Разработана модель для изучения фазовых переходов в L-серине, используя инструменты квантово-химических расчетов, заключающаяся в моделировании структур при давлениях вне интервала их структурной устойчивости и селективном анализе водородных связей как функции энергии от расстояния донор - акцептор.

5. Промоделированы фазовые переходы полиморфных модификаций L-серина на макроскопическом и микроскопическом уровне:

- фазовый переход I →II обусловлен меньшим объемом фазы L-серин II в сравнении с фазой L-серин I;
- фазовый переход I →II связан с перенапряжением одной из водородных O-H...O связей (№ 5 в данной работе и литературе);
- фазовый переход II →III сопровождается упрочнением множественных межмолекулярных контактов, а также уменьшением объема системы.

6. Поверхность потенциальной энергии как функция от двух двугранных углов протонированной молекулы серотонина в воде существенно отличается от поверхности потенциальной энергии в газовой фазе.

7. Обнаружено влияние конформации протонированной молекулы серотонина на кристаллическую структуру солей серотонина (в том числе одну новую - адипинат серотонина), где водородные связи в отсутствие стекинг взаимодействий стабилизируют плоскую конформацию серотонина.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

Статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах.

1. A new polymorph of metacetamol / L. McGregor, **D.A. Rychkov**, P.L. Coster, S. Day, V.A. Drebushchak, A.F. Achkasov, G..S. Nichol, C.R. Pulham, E.V. Boldyreva // CrystEngComm. – 2015. – V.17. – P. 6183-6192. DOI: 10.1039/C5CE00910C.
2. Isoenergetic polymorphism: The puzzle of tolazamide as a case study / E.V. Boldyreva, S.G. Arkhipov, T.N. Drebushchak, V.A. Drebushchak, E.A. Losev, A.A. Matvienko, V.S. Minkov, **D.A. Rychkov**, Y.V. Seryotkin, J. Stare, B.A. Zakharov // Chem. Eur. J. – 2015. –V. 21. – P. 1-11. DOI: 10.1002/chem.201501541.
3. A new structure of a serotonin salt: comparison and conformational analysis of all known serotonin complexes // **D. Rychkov**, E.V. Boldyreva, N.A. Tumanov // Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun. - 2013. - V. 69, Special Issue: SI. - P. 1055-1061. DOI: 10.1107/S0108270113019823.
4. Simple and efficient modifications of well known techniques for

reliable growth of high-quality crystals of small bioorganic molecules / **D.A. Rychkov**, S.G. Arkhipov, E.V. Boldyreva // Journal of Applied Crystallogr. – 2014. – V. 47. – P. 1435-1442.

Тезисы докладов, представленных на научных конференциях.

1. **Rychkov, D.A.** Unveiling the mysteries of L-serine pressure-induced polymorphism. Why do phase transition occur? / D.A Rychkov, J. Stare, E.V Boldyreva // Sagamore XVIII conference on Charge, Spin and Momentum Densities, Sardinia, Italy, 7-12 June, 2015. – P.84.
2. **Рычков, Д.А.** Фазовые переходы L-серина при давлении // Материалы 53-й международной научной студенческой конференции "Студент и научно-технический прогресс" (МНСК 2015), Новосибирск, Россия, 11-17 апреля 2015. Химия. - С.156.
3. Serotonin in different compounds: Crystallographic and computational insight / **D.A. Rychkov**, E.V. Boldyreva, V.Y. Kovalskii, S. Hunter, C.R. Pulham, C.A. Morrison // 8th Annual Symposium of Pharmaceutical Solid State Research Cluster (PSSRC), Ljubljana, Slovenia, September 16-18, 2014. – P.72.
4. Serotonin in different compounds: Crystallographic and computational insight // **D.A. Rychkov**, E.V. Boldyreva, V.Y. Kovalskii, S. Hunter, C.R. Pulham, C.A. Morrison // 10th Central European Symposium on Pharmaceutical Technology (CESPT), Ljubljana, Slovenia, September 19-21, 1914. - P. 204.
5. Serotonin in different compounds: crystallographic and computational insight / **D. Rychkov**, E. Boldyreva, V. Kovalskii, S. Hunter, C. Pulham, C. Morrison // 23rd Congress and General Assembly of the International Union of Crystallography, Montreal, Canada, August 5-12, 2014. Acta Cryst. – 2014. – V. A70. - C918.
6. **Рычков, Д.А.** Серотонин в различных соединениях:

кристаллография и квантово-химические расчеты // 52-ая Международная научная студенческая конференция "Студент и научно-технический прогресс" (МНСК 2014), Новосибирск, Россия, 11-18 апреля 2014. Химия. – P. 146.

7. **Рычков, Д.А.** Соли серотонина - влияние противоиона на конформацию в кристалле // Материалы 51-ой Международной научной студенческой конференции "Студент и научно-технический прогресс" (МНСК 2013), Новосибирск, Россия, 12-18 апреля 2013. Химия. –С. 153.
8. **Rychkov, D.A.** Serotonin salts - the effect of anions on serotonin conformation. Is it a key to understanding and modifying its biological activity? / D.A. Rychkov, N.A. Tumanov, E.V. Boldyreva // The 21st International Conference on the Chemistry of Organic Solid State (ICCOSS XXI), Oxford UK, August 5-9, 2013. - P.90.
9. **Rychkov, D.A**. New structure of serotonin salt - comparison and conformational analysis of all known serotonin complexes / D.A. Rychkov, E.V. Boldyreva // The 28th European Crystallography Meeting, ECM28, UK, August 25-29, 2013. Acta Cryst. A. - 2013. A69, s550-s551.
10. **Рычков, Д.А.** Расчетные методы в химии – новые возможности для науки и технологии // Сборник тезисов Международного научного форума молодых ученых, Севастополь, 29 сентября – 2 октября 2015. – Т. 2. – С. 433.

Список патентов.

1. Пат. №2530093 РФ. Способ получения монокристаллов солей серотонина кристаллизацией из водных растворов / Д.А. Рычков, Е.В. Болдырева // Заявка № 2013122515.05; Заявл. 15.05.2013; Опубл. 10.10.2014, Бюл. № 28, 6 с.

Благодарности

Автор работы выражает благодарность своему научному руководителю д.х.н. проф. Болдыревой Е.В. за мудрое руководство и предоставление большой свободы при постановке целей, выборе методов, а также за помощь в анализе полученных данных и за предоставленные возможности учиться у специалистов по расчетным методам как в России (профессор М.В. Венер, профессор В.Г. Цирельсон), так и за ее пределами (профессор Е. Старе, Словения; П. Костер, К. Мориссон, Великобритания), которым автор также благодарен.

Автор также признателен всему коллективу НОЦ "Молекулярный дизайн и экологически безопасные технологии" за помощь в изучении экспериментальных методов РСА, РФА, ТА, ИКС, КРС. Наибольшую помощь оказали к.х.н. Туманов Н.А, к.х.н. Захаров Б.А., к.х.н. Лосев Е.А., к.х.н. Дребущак Т.Н., к.х.н. Дребущак В.А., Ачкасов А.Ф. Отдельно хотелось бы поблагодарить Ачкасова А.Ф. и Ачкасову Е.Ф. за обеспечение ресурсов для полноценной работы как с приборами, так и с документами. Автор также выражает благодарность Архипову С.Г. за совместную увлекательную работу по ряду тем, часть которых вошла в данную диссертацию. Автор благодарит всех коллег как в НГУ, так и в ИХТТМ СО РАН и университете Эдинбурга (Л. МакГрегор, П. Костер, С. Дэй, К.Р. Пулхэм и др.) за помощь в проведении экспериментальной работы. Автор благодарит Ачкасову Е.Ф. и Полякову А.П. за помощь в оформлении работы.

Отдельную благодарность автор выражает членам своей семьи: маме - Савчук В.В., папе - Рычкову А.Н., брату - Рычкову Д.А., за поддержку в течение работы над данной диссертацией. Отдельная благодарность выражается моему другу Юдкиной А.В. за поддержку при написании диссертации и непоколебимую веру в проводимую работу.

Кроме того, хотелось бы поблагодарить друзей, которые

поддерживали меня на протяжении всей научной деятельности в аспирантуре.