

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

В настоящее время исследование взаимосвязи структура-свойство является одним из наиболее активно развивающихся направлений во многих областях химии, включая химию твердого тела. Проблема прогнозирования структуры кристаллических объектов для органических молекул и, как результат, их свойств остается по-прежнему нерешенной, несмотря на совершенствование экспериментальных методов и бурное развитие теоретических подходов. Совместное применение теоретических и экспериментальных методов может позволить приблизиться к пониманию внутреннего строения органических кристаллов, причин и механизмов фазовых переходов, а также возможностей стабилизации метастабильных состояний. *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 использовал экспериментальные и расчётные методики для изучения полиморфизма в кристаллах органических веществ. В работе исследованы вопросы относительной устойчивости полиморфных модификаций ряда веществ, образование изоэнергетических форм при принципиально отличающемся внутреннем строении кристаллов, причины и механизмы фазовых переходов при повышении давления, а также изменения конформации в ходе кристаллизации. Получение новой формы метацетамола, впервые расшифрованная структура и оригинальный метод кристаллизации

адипината серотонина, вместе с расчетными данными, позволяющими объяснить причины изоэнергетичности толазамида и фазовые переходы в системе L-серина, *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, содержит малое количество опечаток и легко читается. Необходимо отметить несколько общих недостатков, а именно использование точки вместо запятой в виде десятичного разделителя (что характерно для англоязычных документов), а также малое количество деталей в описании методик и результатов расчетной части, которые автор, видимо, считает очевидными.

Во введении автором чётко сформулированы актуальность направленного моделирования кристаллических структур, как с точки зрения фундаментальной науки, так и с прикладной, для нужд фармации. Цели и задачи работы, её научная новизна, также сформулированы четко и полно.

Обзор литературы, содержащий 111 литературных ссылок, логично построен и не содержит повторов. Автор представляет анализ публикаций и работ, посвященных исследованию молекулярных кристаллов, уделяя особое внимание различным подходам описания кристаллографических структур. Отдельная часть посвящена описанию водородных связей, которые впоследствии активно обсуждаются в результатах работы. Ключевым аспектом литературного обзора является описание полиморфизма и изложения современных представлений о различии между конформационным полиморфизмом и конформационной подстройкой. В завершении литературного обзора приведено краткое описание теоретических подходов и программ, используемых для исследования структур кристаллов органических веществ. Большая часть введенных в литературном обзоре понятий активно используется в дальнейшем при обсуждении результатов работы.

В главе 2 описаны методики экспериментов: используемые реактивы, оборудование и экспериментальные техники. Также имеется подраздел описания методик теоретических расчетов, который содержит не критические для данной работы ошибки - расчётный метод, основанный на теории возмущений Мёллера-Плессе (MP2), отнесён к одному из функционалов теории функционала плотности; методы теории функционала плотности отнесены к *ab initio* методам. Тем не менее, данные замечания не снижают научную ценность работы.

В Главе 3 описаны результаты работы, которые разбиты на несколько частей. Первая часть посвящена получению и характеристике новой полиморфной модификации метациетамола. Подробно описана методика получения метастабильной формы, а также экспериментальные подходы, доказывающие образование новой формы и меньшую относительную стабильность в сравнении с ранее известной фазой. Необходимо отметить, что автор грамотно использует экспериментальные техники, свободно анализирует полученные спектроскопические и кристаллографические данные, дополненные методами термического анализа. Интерес представляет также часть хроматографического анализа образцов, которая, к сожалению, мало обсуждается в данной работе.

Следующая часть посвящена рассмотрению изоэнергетического полиморфизма в структурах толазамида. Помимо стандартного кристаллографического анализа, проведенного коллегами автора, в работе представлен анализ поверхностей Хиршфельда, а также анализ относительных вкладов различных типов взаимодействий в структурах с использованием эмпирических и полуэмпирических методов. Такой анализ, безусловно, представляет научный интерес и свидетельствует о высокой эрудированности автора.

В второй части главы 3 (которая ошибочно пронумерована как 3.3) Д. А. Рычковым подробно исследовано влияние внешнего давления на полиморфизм в *L*-серине. В этом разделе использованы исключительно расчетные методики с использованием пакета VASP, позволяющие объяснить ранее полученные экспериментальные данные нескольких групп. Данное исследование позволяет достоверно определить причины фазовых переходов в *L*-серине при давлении, что являлось предметом споров в научной литературе. Кроме того,

прослеживается потенциал данной методики для предсказания фазовых переходов в других системах при давлении.

В третьей части главы 3 рассмотрены конформационные изменения протонированной молекулы серотонина в различных фазах - газовой (литературные данные), жидкой и кристаллической в ряде солей. Для кристаллов солей серотонина проанализированы геометрические параметры водородных связей, проведено их сравнение, а также построены и проанализированы поверхности Хиршфельда. Необходимо отметить, что кристаллографические данные для одного из соединений (серотонина креатинин сульфат моногидрат), взятого из банка структурных данных, отличаются низким качеством, вследствие чего можно рекомендовать исследовать данную систему заново экспериментально. На основании анализа конформационных изменений серотонина в кристаллическом состоянии высказано предположение о том, что биодоступностью можно управлять путем изменения конформации активного вещества, изменяя его кристаллическое окружение и соответствующий противоион. Для определения возможных конформационных состояний и энергетических барьеров между ними, был проведен расчет поверхности потенциальной энергии молекулы серотонина. Ценность данного расчёта состоит в учёте среды, выполненном в континуальном приближении, что позволяет отследить изменения пространства конформационных изменений при переходе из газовой в жидкую среду. В результате, было показано, что даже в рамках этой достаточно простой модели можно правильно описать поведение катиона серотонина в водном растворе.

В целом, работа характеризуется высокой значимостью результатов и большим объемом проведенных исследований. Замечания по диссертации, уже высказанные выше по ходу текста, можно дополнить, видимо, опечатками:

1. На стр. 44 приведено «определив пространственную группу как $P2_1$ и $Z = 4$.» Однако $Z = 4$ не соответствует данным таблицы 1.

2. На рисунке 13 а) переставлены номера 1 и 2, так как это не согласуется с фразой на стр. 49 «Другой особенностью ИК-спектров второй формы метадетамола является появление слабой моды 3952 см^{-1} ». На рисунке 14 а) вверху переставлены номера 2 и 3, поскольку на красной кривой 2 нет пиков 3327 или 3398 см^{-1} .

3. В подписи к рисунку 29 написано «Нумерация соответствует Рис. 37 и Табл. 7.» Но рисунок 37 представляет проекции поверхностей Хиршфельда для серотонина, таблица 7 также относится к серотонину, а не L-серину.

4. На стр. 74 имеется предложение «Профили некоторых водородных связей (№4, №6) были практически одинаковыми для всех трех полиморфных модификаций». Но согласно таблице 5 и рисунку 28 водородная связь №6 в фазе I отсутствует.

5. На рисунке 30 представлены «Адипинат серотонина - а) структурная формула, б) молекулярная структура». Однако на схеме нарисован сукцинат, а не адипинат.

Высказанные замечания не снижают общей высокой оценки вклада соискателя в изучение проблемы взаимосвязи конформационных изменений в молекуле и формирования кристаллической структуры в ходе кристаллизации или полиморфных превращений. В целом, диссертационная работа Д.А. Рычкова представляет собой объемное, прогрессивное и 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 широкий спектр данных, полученных из экспериментальных исследований и расчётов, с использованием различных методов.

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 присуждении 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.

Автореферат диссертации и публикации по теме отражают основное содержание диссертационной работы.

Официальный оппонент:

ведущий научный сотрудник лаборатории физических методов исследования ФГБУН Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, д.х.н.

Гатилов Юрий Васильевич

“ 10 ” декабря 2015 г.

Подпись Ю.В. Гатилова заверяю.

Заместитель директора по науке ФГБУН Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, д.х.н.

/А.Я. Тихонов/



Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН

630090, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, д. 9

Тел.: (383) 330-88-50, факс: (383) 330-97-52

E-mail: benzol@nioch.nsc.ru <http://www.nioch.nsc.ru>