

## **Аннотация:**

Работа проводится в рамках проекта МинОбрНауки 1828 – получение и исследование новых форм органических веществ в виде молекулярных кристаллов. Работа основана на ранее выполненных работах, а именно усовершенствованном квантовохимическом описании отдельных молекул в периодических системах (выполнено в 2016 г.) и на основе разработанных (в 2014-2015 гг..) экспериментальных методиках кристаллизации новых форм известных биоактивных веществ. Так, в работе получены, охарактеризованы и исследованы системы серотонина, сольваты известного лекарственного вещества – фуросемида – из двойных систем с диметилсульфоксидом (ДМСО) и диметилформамидом (ДМФ) и тройных систем фуросемид – ДМСО – вода, фуросемид – ДМФ – вода. Показана зависимость кристаллических структур сольватов и их устойчивости от способов и режимов кристаллизации (быстрый, неравновесный – медленный, квазиравновесный, с использованием антисольвента или без). Из этих же теоретических и экспериментальных предпосылок получить из двойной системы новую органическая соль, предположительно гидромалеат l-валиния, со-кристалл одной из незаменимых аминокислот, перспективная не только как биоактивный препарат, но и как материал с нелинейными оптическими свойствами.

**Тема работы:** Разработка методик получения сокристаллов и солей органических соединений при кристаллизации многокомпонентных органических систем в различных условиях из растворов, расплавов, твердых смесей при совместной механической обработке

## **Состав коллектива:**

Рычков Денис Александрович – руководитель (НГУ, ИХТТМ СО РАН)

Тантардини Кристиан (НГУ)

Михальчук Адам (НГУ)

Белобородова Алина Александровна (НГУ)

Земцова Виктория Максимовна (НГУ)

Федоров Алексей Юрьевич (НГУ)

**Информация о гранте:** ГЗ МинОбрНауки (№ 1828) «Соотношение термодинамических и кинетических факторов при образовании солей и сокристаллов органических соединений»

## **Научное содержание работы:**

### **Постановка задачи:**

Фундаментальная задача заключается в создании способа прогнозирования новых форм лекарственных веществ без проведения трудоемких экспериментов по перебору всех возможных условий их получения. В настоящее время достигнут прогресс в предсказании кристаллических структур, но только для наиболее выгодной по энергии кристаллической структуры для данного состава, то есть термодинамически наиболее стабильной. Полиморфные модификации и другие формы, применяемые в фармацевтической промышленности, обычно, являются метастабильными, что выгодно меняет ряд важных свойств. Среди свойств прежде всего оценивается стабильность

полученной формы и скорость ее растворения. В настоящее время, поиск этих форм ведется в основном экспериментальными методами, что приводит к высоким временным и финансовым затратам. Заранее зная какие формы (структуры) планируется получить, и вероятность их образования, можно значительно сократить число экспериментов, отбросив наименее перспективные методы и условия эксперимента. Без решения задачи о прогнозировании новых форм, приходится перебирать максимально возможное количество условий и методов получения.

### **Современное состояние проблемы:**

В настоящее время достигнут значительный прогресс в предсказании структур органических веществ [1]. Тем не менее, предсказание структур осуществляется для энергетически наиболее выгодной структуры, а метастабильные формы фактически не предсказываются [2]. Для прогнозирования новых потенциальных форм разработано несколько инструментов с оригинальными подходами:

- построение энергетического пространства для различных кристаллических структур, реализованное в пакете DMACRYS [3];
- оценка риска полиморфизма на основании вероятности образования водородных связей, в качестве модуля Polymorphism Risk Assessment программы CCDC Mercury 3.9 [4-6];
- эволюционные алгоритмы, в том числе в программе USPEX [7-9];
- ряд методов по оценке энергий потенциальных структур методами классической механики [10];

Безусловно, также существуют и некоторые классические кристаллографические подходы, позволяющие получить информацию о вероятных синтонах, мотивах и упаковках молекул в кристаллах.

Тем не менее, в работах традиционно применяется только один из методов прогнозирования новых форм в сочетании с экспериментальной работой [5,6,11,12]. Сравнение разных подходов на одних системах даст незаменимую информацию об их эффективности и ограничениях, а также может послужить отправной точкой для совершенствования алгоритмов. Эти вопросы уже поднимались в работе [2,13], и этот проект призван ответить на них.

[1] A. M. Reilly et al., "Report on the sixth blind test of organic crystal structure prediction methods," *Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Sci. Cryst. Eng. Mater.*, vol. 72, no. 4, pp. 439–459, Aug. 2016.

[2] A. J. Cruz-Cabeza, "Crystal structure prediction: are we there yet?," *Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Sci. Cryst. Eng. Mater.*, vol. 72, no. 4, pp. 437–438, Aug. 2016.

[3] S. L. Price, M. Leslie, G. W. A. Welch, M. Habgood, L. S. Price, P. G. Karamertzanis, and G. M. Day, "Modelling organic crystal structures using distributed multipole and polarizability-based model intermolecular potentials," *Phys. Chem. Chem. Phys.*, vol. 12, no. 30, p. 8478, 2010.

- [4] C. F. Macrae, P. R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler, and J. van de Streek, “Mercury: visualization and analysis of crystal structures,” *J. Appl. Crystallogr.*, vol. 39, no. 3, pp. 453–457, May 2006.
- [5] E. Nauha and J. Bernstein, “‘Predicting’ Polymorphs of Pharmaceuticals Using Hydrogen Bond Propensities: Probenecid and Its Two Single-Crystal-to-Single-Crystal Phase Transitions,” *J. Pharm. Sci.*, vol. 104, no. 6, pp. 2056–2061, Jun. 2015.
- [6] E. Nauha and J. Bernstein, “‘Predicting’ crystal forms of pharmaceuticals using hydrogen bond propensities: Two test cases,” *Cryst. Growth Des.*, vol. 14, no. 9, pp. 4364–4370, 2014.
- [7] A. R. Oganov and C. W. Glass, “Crystal structure prediction using ab initio evolutionary techniques: Principles and applications,” *J. Chem. Phys.*, vol. 124, no. 24, p. 244704, Jun. 2006.
- [8] A. R. Oganov, A. O. Lyakhov, and M. Valle, “How Evolutionary Crystal Structure Prediction Works—and Why,” *Acc. Chem. Res.*, vol. 44, no. 3, pp. 227–237, Mar. 2011.
- [9] A. O. Lyakhov, A. R. Oganov, H. T. Stokes, and Q. Zhu, “New developments in evolutionary structure prediction algorithm USPEX,” *Comput. Phys. Commun.*, vol. 184, no. 4, pp. 1172–1182, Apr. 2013.
- [10] A. Gavezzotti, “Efficient computer modeling of organic materials. The atom–atom, Coulomb–London–Pauli (AA-CLP) model for intermolecular electrostatic-polarization, dispersion and repulsion energies,” *New J. Chem.*, vol. 35, no. 7, p. 1360, 2011.
- [11] S. L. Price, “Predicting crystal structures of organic compounds,” *Chem. Soc. Rev.*, vol. 43, no. 7, pp. 2098–111, 2014.
- [12] S. L. Price, “Why don’t we find more polymorphs?,” *Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Sci. Cryst. Eng. Mater.*, vol. 69, no. 4, pp. 313–328, Aug. 2013.

#### **Подробное описание работы, включая используемые алгоритмы:**

**Полученные результаты:** в ходе реализации проекта была выполнена основная часть исследований по конкретным системам, а именно была получена поверхность потенциальной энергии для молекулы серотонина как в газовой фазе, так и в растворителях. Особое внимание было уделено водным растворам, т.к. экспериментальные геометрии в кристаллических структурах были получены именно из воды [1]. Более конкретно, рассчитана энергия молекулы в зависимости от двух двугранных углов, описывающих геометрию этиламинового «хвоста» молекулы серотонина (Рис.1). Показано, что в системе есть 4 локальных минимума незначительно отличающихся по энергии (в пределах 10кДж/моль). Рассчитаны переходные состояния используя алгоритм QST2 и QST3, которые были проверены методом IRC, описаны энергетические барьеры таких переходов (до 30кДж/моль). Показано, что такие энергетические переходы достижимы в системе серотонин – вода. [1]

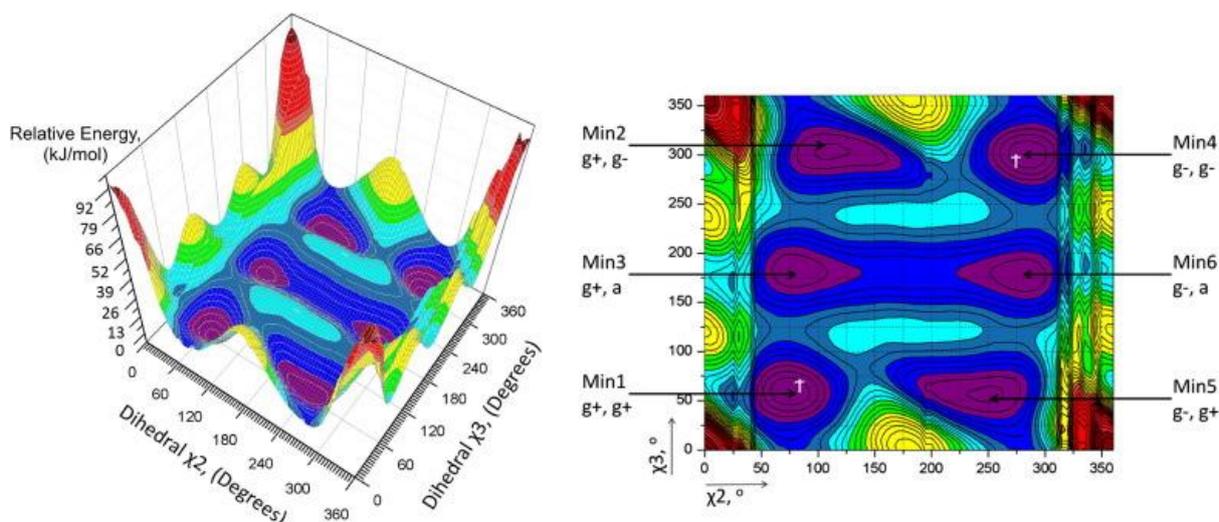


Рис.1. Поверхность потенциальной энергии (слева) и ее проекция (справа) как функция от двух двугранных углов молекулы серотонина в водном растворе.

В работе также был проведен расчет энергий взаимодействий молекул в кристаллической структуре кислого малеата L-валиния. [2] Было показано, что для данной соли необходимо учитывать не только ближайшее окружение для каждой молекулы, но и вторую и третью «координационную сферу». Были рассчитаны энергии «структурообразующих» кристаллографических мотивов с помощью пакета AA-CLP и модуля PIXEL. Аналогичным образом были исследованы новые структуры фуросемида, включая ряд полиморфных модификаций и сольватов. Полученные данные энергий кристаллических решеток позволили объяснить метастабильность этих форм. [3]

В завершении данного проекта был разработан алгоритм расчетов с использованием пакета VASP для определения точки фазовых переходов молекулярных кристаллов при давлении. В частности, подход был разработан при исследовании системы L-серин, в которой проходят два фазовых перехода при повышении давления до 8 ГПа. [4] Показано принципиальное различие в причинах фазовых переходов I – II и II – III, а также предложена модель определения «перенапряженности» водородных связей. Для данных расчетов использовался пакет VASP, функционал PBE, остальные параметры отдельно подбирались для каждой фазы. Аналогичные расчеты позволили определить стабильность двух полиморфных модификаций толазамида при давлении, а также предсказать их относительную стабильность при повышении давления до 20 ГПа в предположении отсутствия других форм, включая аморфную.

#### Перечень публикаций, содержащих результаты работы:

[1] Denis A. Rychkov, Steven Hunter, Viktor Yu. Kovalskii, Alexander A. Lomzov, Colin R. Pulham, Elena V. Boldyreva, « Towards an understanding of crystallization from solution. DFT studies of multi-component serotonin», Computational and Theoretical Chemistry, Volume 1088, Pages 52–61, 15 July 2016, DOI:10.1016/j.comptc.2016.04.027 (IF = 1.443)

[2] Rychkov, D., Arkhipov, S., Boldyreva, E., “Structure-forming units of amino acid maleates. Case study of l-valinium hydrogen maleate”, (2016) Acta Crystallographica Section B: Structural Science, Crystal Engineering and Materials, 72 (1), pp. 160-163. DOI: 10.1107/S2052520615021022 (IF = 2.892)

[3] Alina A. Beloborodova, Vasily S. Minkov, Denis A. Rychkov, Tatyana V. Rybalova, Elena V. Boldyreva, “The first evidence of polymorphism in furosemide solvates”, *Crystal Growth & Design*, (2017), 17 (5), pp 2333–2341, DOI: 10.1021/acs.cgd.6b01191 (IF = 3.972)

[4] D.A. Rychkov, J. Stare, E.V. Boldyreva, “Pressure-driven phase transition mechanisms revealed by quantum chemistry: l-serine polymorphs”, *Physical Chemistry Chemical Physics*, (2017), 19 (9), pp. 6671-6676, DOI: 10.1039/C6CP07721H (IF = 3.906)

[5] A.Yu. Fedorov, D.A. Rychkov, E.A. Losev, B.A. Zakharov, J. Stare, E.V. Boldyreva, “Effect of pressure on two polymorphs of tolazamide: why no interconversion?”, *CrystEngComm*, (2017), Volume 19, Pages 2243-2252, DOI: 10.1039/C6CE02527G (IF = 3.304)

**Эффект от использования кластера в достижении цели работы** Использование вычислительных мощностей оборудования ИВЦ НГУ является необходимой частью работы. Фактически, без ресурсов вычислительного центра проведение части этой работы было невозможно. Проведенные исследования позволили получить данные, характеризующие энергетические параметры ряда систем, что являлось краеугольным камнем при определении их свойств и вероятности образования новых форм.