

Аннотация:

Работа проводится в рамках проекта ГЗ и для создания задела для написания заявок на гранты РФФИ. Основным направлением является работа над низкомолекулярными веществами природного происхождения, их конформационный поиск, оценка энергий реагентов и продуктов возможных реакций, оценка энергетических барьеров протекания таких реакций. В качестве создания задела ведется работа над пластически деформируемыми кристаллами, а также работа по различным формам биологически активных веществ, в частности, бетулина. Для гибких кристаллов происходит первоначальный поиск необходимых методов для создания предсказательной модели по оценке механических свойств. Целью работы с различными формами бетулина является получение данных об энергетических характеристиках сольватов и предсказание структуры чистого бетулина. В работе используются такие программные продукты как Gaussian16, VASP 5.3.5.

Тема работы: Разработка и апробация метода прогнозирования новых форм биологически активных веществ в том числе в экстремальных условиях.

Состав коллектива:

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

Юрченкова Анна Алексеевна (НГУ)

Скакунова Ксения Денисовна (НГУ)

Информация о гранте: ГЗ (Номер проекта ГЗ в системе Минобрнауки - FWUS-2021-0005, Регистрационный номер в ЕГИСУ НИОКТР (государственная регистрация) - 121032500067-9) «Механохимия полимеров и низкомолекулярных веществ в составе биовозобновляемых ресурсов»

Научное содержание работы:

Постановка задачи:

Конкретная задача – разработка метода прогнозирования новых форм биологически активных веществ, в том числе при высоких давлениях. В настоящее время проводится работа над совершенствованием предложенной ранее модели и над разработкой подхода для предсказания и объяснения причин образования новых форм биологически активных веществ, источником которых являются биовозобновляемые ресурсы.

Современное состояние проблемы:

В литературе многократно отмечалось, что полиморфизм лекарственных и других органических веществ (в общем случае молекулярных материалов) – явление хорошо известное своей практической значимостью, но недостаточно изученное и прогнозируемое [1]. Полиморфные модификации обычно различаются важными для разных видов промышленности характеристиками [2-3]. В литературе отмечено, что при производстве лекарств, высокоэнергетических материалов или красителей были получены и стабилизированы новые полиморфные модификации при высоких давлениях, в том числе, возникающих в ходе технологической обработки (как желательные, так и нежелательные) [4-5]. Отдельно стоит отметить, что многие были получены при высоких давлениях. К сожалению, в настоящее время большая часть работ

ведется в области предсказания термодинамически стабильных структур [6]. Более того, исследования полиморфизма при высоких давлениях в основном изучаются кристаллографически, редко с применением расчетных методов [7-8]. Существует ряд программных продуктов, которые позволяют получить набор возможных полиморфных модификаций, однако без учета внешних условий и, обычно, хорошо работают только на некоторых системах [6,9]. Аналогичная ситуация происходит с другими формами лекарственных веществ – сольватами, гидратами, сокристаллами и органическими солями.

Наша идея эволюционирует и в настоящее время заключается в том, что образование новых форм (в т.ч. метастабильных) может опираться не только на термодинамические характеристики всей фазы, но и на локальные энергетические характеристики, так называемые парные взаимодействия. Ведется работа над изучением наиболее подходящих методов для оценки парных взаимодействий в различных структурах, в том числе с комбинацией методов молекулярной механики, полуэмпирических методов и теории функционала плотности. Отдельно ведется исследование влияния «стартовой» структуры на предсказанную в результате оптимизации. По данному направлению работа активно ведется на системе бетулина.

Научная новизна заключается в решении задачи по прогнозированию образования новых форм молекулярных кристаллов в том числе при давлении, и будет являться уникальным для данной области исследования, способной обобщить разрозненные экспериментальные факты. Глубокое понимание причин и механизмов фазовых переходов при давлении может стать существенным прорывом в области создания молекулярных материалов (в т.ч. фармацевтических препаратов) в твердом виде.

[1] J. Bernstein, *Polymorphism in Molecular Crystals*, vol. 14, no. 1. New York: Oxford University Press, 2002.

[2] J. Bauer, S. Spanton, R. Henry, J. Quick, W. Dziki, W. Porter, and J. Morris, “Ritonavir: An extraordinary example of conformational polymorphism,” *Pharm. Res.*, vol. 18, no. 6, pp. 859–866, 2001.

[3] S. L. Morissette, S. Soukasene, D. Levinson, M. J. Cima, and O. Almarsson, “Elucidation of crystal form diversity of the HIV protease inhibitor ritonavir by high-throughput crystallization,” *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 100, no. 5, pp. 2180–2184, Mar. 2003.

[4] F. P. A. Fabbiani and C. R. Pulham, “High-pressure studies of pharmaceutical compounds and energetic materials,” *Chem. Soc. Rev.*, vol. 35, no. 10, pp. 932–42, Oct. 2006.

[5] E. V Boldyreva, “High-pressure diffraction studies of molecular organic solids. A personal view,” *Acta Crystallogr. A.*, vol. 64, no. Pt 1, pp. 218–31, Jan. 2008.

[6] 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.

[7] A. J. Cruz-Cabeza, S. M. Reutzel-Edens, and J. Bernstein, “Facts and fictions about polymorphism,” *Chem. Soc. Rev.*, vol. 44, no. 23, pp. 8619–8635, 2015.

[8] N. Tsapatsaris, B. a Kolesov, J. Fischer, E. V Boldyreva, L. Daemen, J. Eckert, and H. N. Bordallo, “Polymorphism of Paracetamol: A New Understanding of Molecular Flexibility through Local Methyl Dynamics,” *Mol. Pharm.*, Feb. 2014.

[9] 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.

Подробное описание работы, включая используемые алгоритмы:

Полученные результаты: в ходе реализации проекта в 2020 – 2021 годах были получены данные по различным формам бетулина (10 сольватов, включая 1 гидрат). Для всех систем были подобраны параметры расчетов (Ecutoff, k-points mesh), которые обеспечивают сходимость итоговых метрик с экспериментальными данными – различие в параметрах элементарной ячейки не превышает 2%, сходимость по энергии на один атом не превышает 1мЭв на атом. В отчете не приводятся конкретные значения Ecutoff и k-points ввиду того, что эта работа еще не опубликовано. Тем не менее, показано, что на основании различных расчетов (VASP, Gaussian16), что все сольваты можно разделить на две группы в зависимости от природы взаимодействия бетулина с молекулой растворителя на донорные и донор-акцепторные. Также показана конкуренция молекул за образование водородных связей в кристаллической фазе. В настоящее время работа по данной системе продолжается с целью уточнения ряда параметров, а также для предсказания новых структур/форм бетулина.

За представленный период были также получены данные по структурам пластических солей и их модельных систем для объяснения проводимости в высокотемпературных фазах. Так, было показано, что возможно образование локально напряженных структур, которые стабилизируются внешним окружением (Рис.1).

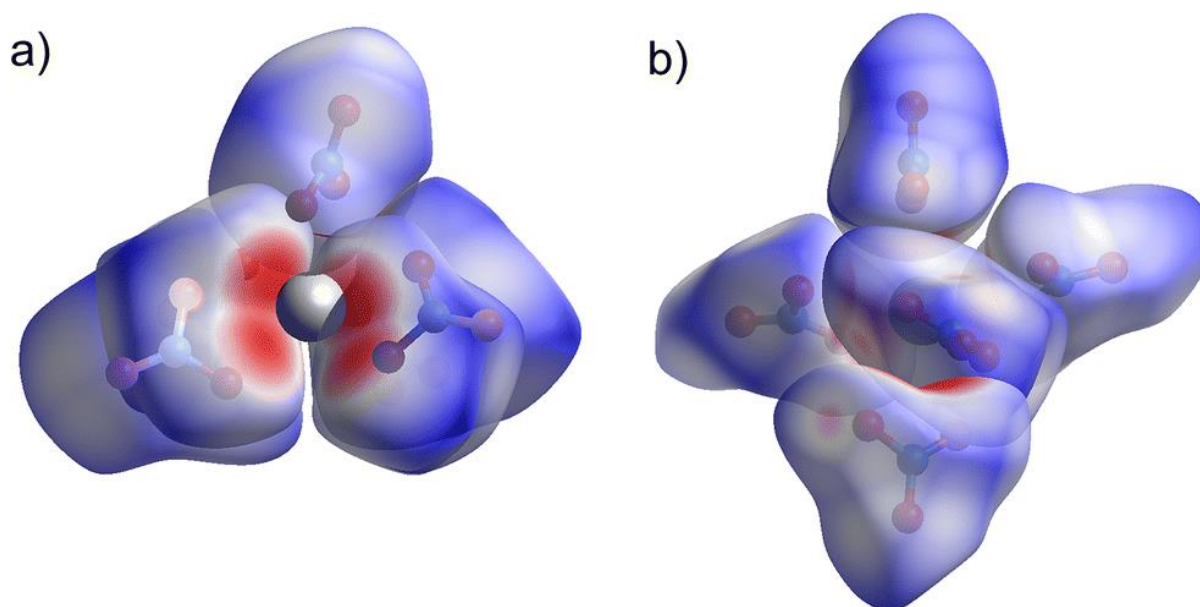


Рис.1 Поверхности Хиршфельда для анионов NO_3^- расположенных вокруг катиона Pb^{2+} , наглядно показывающие различие в формировании локальной структуры $\text{Pb}(\text{NO}_3)_5^{3+}$ в различных кристаллах (слева (a) – новая структура $[(\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{N}]_3[\text{Pb}(\text{NO}_3)_5]$).

Более того, были рассчитаны энергетические профили для изменения конформации катионов третбутиламмония (системы - четвертичные соли аммония), которые приводят к значительным искажениям молекулярной структуры катионов (Рис.2)

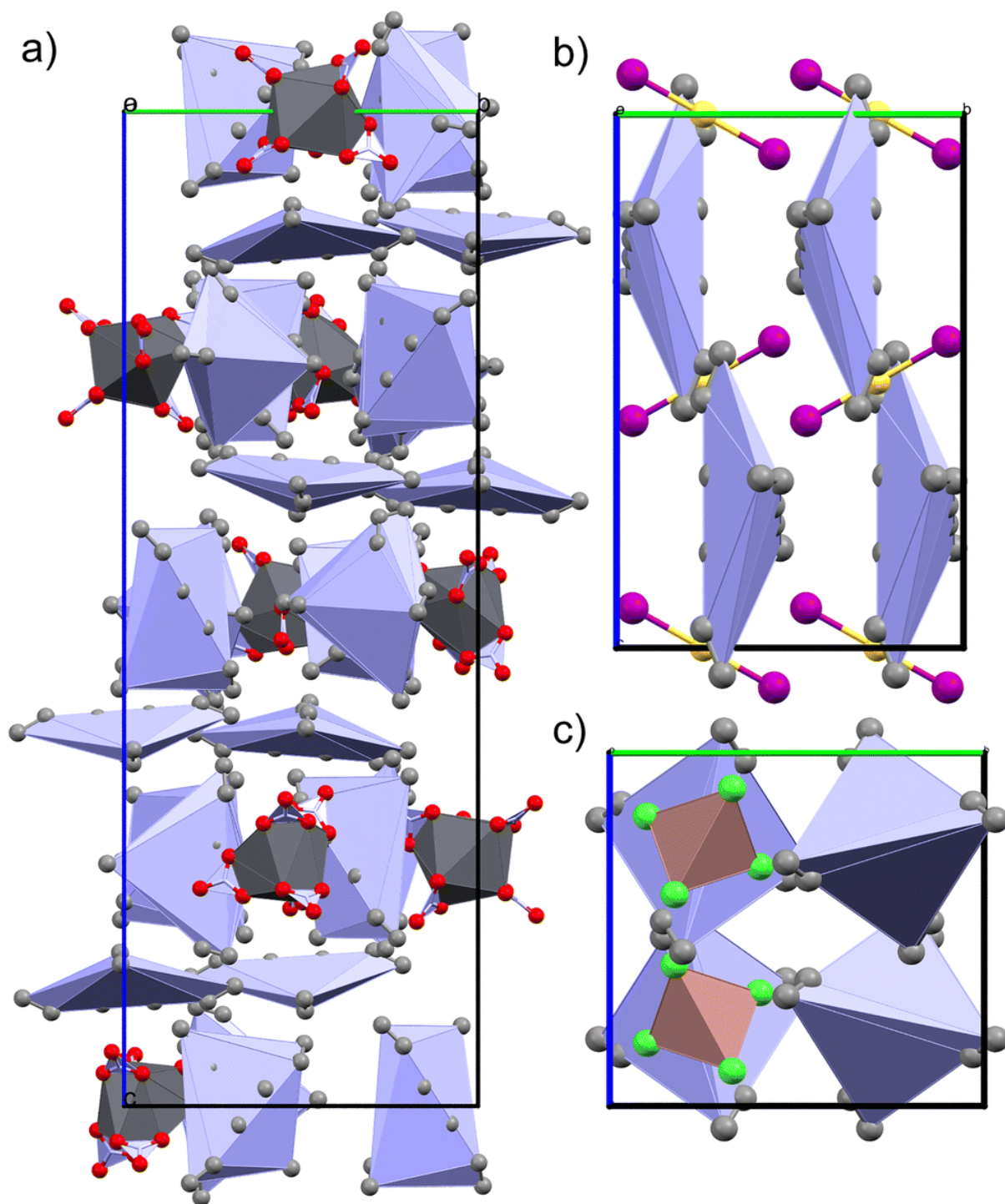


Рис.2. Кристаллические структуры, изображенные в виде полиэдров, показывающие искажения тетраэдров катионов тетра-н-бутиламмония в вдоль оси а. Слева - $[(C_4H_9)_4N]_3[Pb(NO_3)_5]$ (a), справа – $(NBu_4)(AuI_2)$ (b) и $(NBu_4)(InCl_4)$ (c).

Таким образом была проведена работа, показывающая, что искажение тетраэдров достигается за счет вращения «хвостов» катиона вокруг связей C_nH_{n+2} . Данный факт позволяет предложить модель для образования высокотемпературных проводящих фаз в системах четвертичных солей аммония.

В настоящее время также ведется работа по конформационному поиску и моделированию реакции гликозилирования одного из природных соединений с

помощью программы Gaussian16. Получены наборы конформеров и проводится оценка их энергий с учетом оптимизации. Данные находятся на предварительной стадии ввиду чего в полном объеме здесь не приводятся до публикации.

Перечень публикаций, содержащих результаты работы:

N.B. Asanbaeva, D.A. Rychkov, P.Y. Tyapkin, S.G. Arkhipov, N.F. Uvarov, The unique structure of $[(C_4H_9)_4N]_3[Pb(NO_3)_5]$ —one step forward in understanding transport properties in tetra-n-butylammonium-based solid electrolytes, Struct. Chem. 9 (2021) 171–175. <https://doi.org/10.1007/s11224-021-01732-y>.

Эффект от использования кластера в достижении цели работы Использование вычислительных мощностей оборудования ИВЦ НГУ является неизменной частью работы. Фактически, без ресурсов вычислительного центра проведение этой работы невозможно. Все проведенные исследования являются ресурсно-затратными и не могут проводиться без использования суперкомпьютера.