

Аннотация:

Работа проводится в рамках проекта по разработке и апробации метода прогнозирования фазовых переходов в молекулярных кристаллах при давлении. Для ряда кристаллов органических веществ исследуются энергетические характеристики фазы (энергия кристаллической решетки, терм PV и энтальпия), а также конкретные межмолекулярные взаимодействия. Расчеты проводятся как современными методами молекулярной механики (CrystalExplorer17), так и методами теории функционала плотности (Gaussian) в том числе с граничными периодическими условиями (VASP 5.3.5). На основе полученных данных строятся зависимости различных энергетических характеристик как функций от давления, и в последствии развитие предсказательной теории.

Тема работы: Разработка и апробация метода прогнозирования полиморфных превращений в кристаллах органических соединений при высоких давлениях

Состав коллектива:

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

Юрченкова Анна Алексеевна (НГУ)

Нгуен Тху Чанг (НГУ)

Информация о гранте: Грант РНФ (№ 18-73-00154) «Разработка и апробация метода прогнозирования полиморфных превращений в кристаллах органических соединений при высоких давлениях»

Научное содержание работы:

Постановка задачи:

Конкретная задача – разработка метода прогнозирования фазовых переходов в молекулярных кристаллах при давлении. В настоящее время нами уже предложена базовая модель для определения причин полиморфных переходов при давлении в органических кристаллах, содержащих водородные связи. В данной работе эта модель была проверена на ряде веществ с целью проверки ее универсальность и ограничений, последующей доработки и распространению на более широкий класс веществ (в настоящее время опробована только на аминокислотах при давлении).

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]. Таким образом, необходима отдельная разработка алгоритмов по определению возможности фазовых переходов в органических кристаллах при высоких давлениях. Решение этой задачи может дать предпосылки к формированию нового прорывного направления в фармацевтике, химии высокоэнергетических материалов и фундаментальном направлении - кристаллографии.

Наша идея заключалась в детальном исследовании ряда органических веществ при повышении давления, используя ограниченный набор экспериментальных данных с применением расчетных (в том числе квантово-химических) методов. На основе расчетных данных, опирающихся на экспериментальные, впервые будет предложен подход по предсказанию фазовых переходов при повышении давления в кристаллах органических веществ. В основе алгоритма по предсказанию фазовых переходов при давлении будет лежать ряд расчетных подходов, подробно описанный в работе [10]. Коротко формулируя, можно говорить о симулировании структуры при высоком давлении программными методами с последующей оценкой изменения энергий водородных связей вызванных изменениями позиций атомов при давлении. Иными словами, оценивая «перенапряжение» водородных связей при увеличении давления будет оценена «готовность» (способность) системы к фазовому переходу.

Научная новизна заключается в решении задачи по прогнозированию образования новых форм молекулярных кристаллов 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. Reutzler-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.

[10] D. A. Rychkov, J. Stare, and E. Boldyreva, “Pressure-driven phase transition mechanisms revealed by quantum chemistry: L-serine polymorphs,” Phys. Chem. Chem. Phys., 2017

Подробное описание работы, включая используемые алгоритмы:

Полученные результаты: в ходе реализации проекта во второй год была выполнена основная часть исследований по конкретным системам, связанные с исследованием подходов по изучению и предсказанию фазовых переходов в молекулярных кристаллах при давлениях расчетными методами. По итогам первого года были найдены основные программные продукты (наиболее оптимальный – VASP 5.3.5.), а также подобраны основные параметры расчетов геометрических и термодинамических характеристик различных фаз (функционал GGA-PBE, Ecutoff не менее 450 эВ, сетка k-точек индивидуальная для каждой системы). Во второй год мы использовали эти параметры непосредственно для расчетов и поиска оптимальных процедур исследований, которые смогут применять ученые, работающие с молекулярными кристаллами при давлениях. Исследуемые системы условно можно разделить на две группы: - большой объем экспериментальных данных высокого качества, фазовые переходы проходят в интервале 0 – 3 ГПа - малый объем экспериментальных данных, фазовые переходы проходят при высоких давлениях в интервале 0 – 10 ГПа. Для первой группы объектов было показано, что оптимальной процедурой является использование методов молекулярной механики (CrystalExplorer17) по экспериментальным данным с последующим построением разницы энтальпий для фаз в полном интервале давлений (Рис.1.).

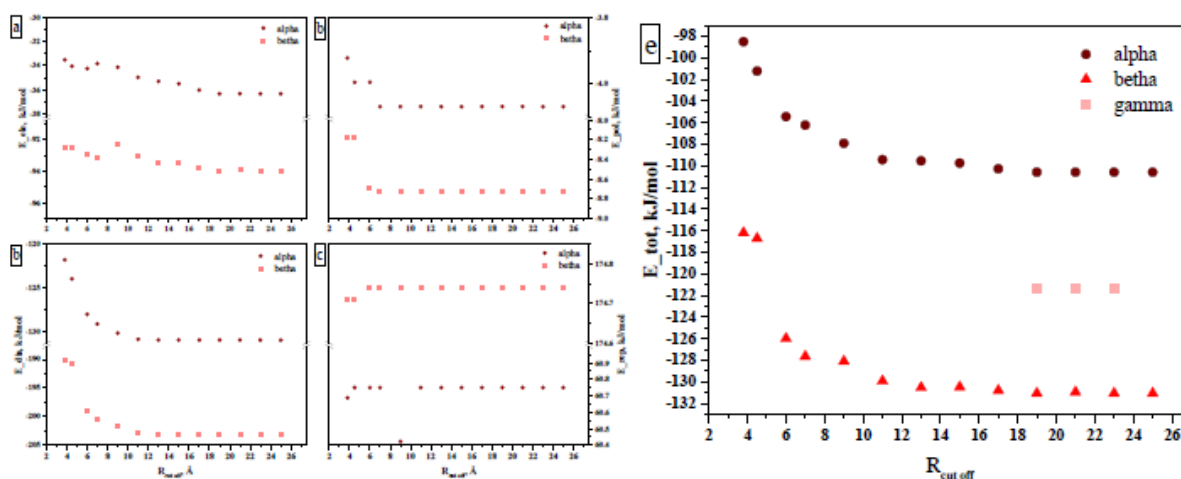


Рис.1. Зависимость различных энергетических вкладов в структуру бис-(4-метилфенил)-дисульфид в зависимости от выбранного радиуса (CE17).

Альтернативой является первоначальное построение уравнений состояния, фиксирование объема фазы при определенном давлении при выполнении оптимизации

и вычисление энтальпий. Оба подхода позволяют получить достаточно точные давления фазовых переходов. Использовались системы метакриловой кислоты, бис-(4-метилфенил)-дисульфид, бензамидазол, для всех были точно определены точки фазовых переходов. Для второй группы объектов использование вышеуказанного метода невозможно ввиду малого количества экспериментальных данных. Оптимальным методом является использование оптимизации каждой фазы при программном задании давления (PSTRESS) во всем интервале давлений. Важно, что значение мультипликатора сил взаимодействия POTIM был определен как 0.1. Далее проводится сравнение энтальпий и вычисление точек фазовых переходов при давлении. Такой подход также позволяет определить индивидуальные взаимодействия в структуре, отвечающие за фазовые переходы. Методология позволила выявить метастабильность второй формы бета-аланина, указать на возможно ошибочное ее определение в виде отдельной фазы, описать поведение толазамида, и L-серина.

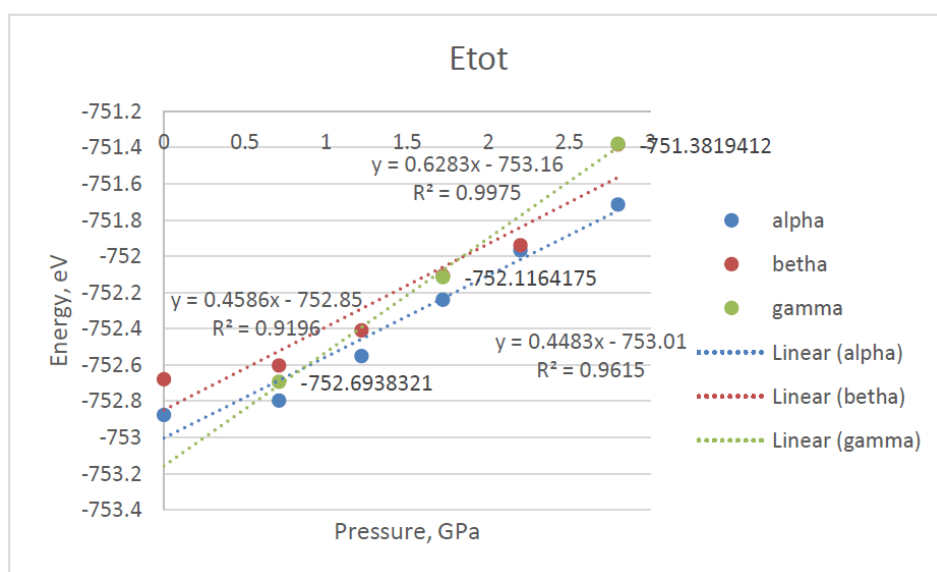


Рис.2. Зависимость энергии различных фаз от давления.

В работе также был совершен переход от макроскопических параметров систем к молекулярному уровню, где были определены вклады конкретных взаимодействий в фазовые переходы (или и отсутствие). Было показано, что методы молекулярной механики систематически недооценивают энергию парных взаимодействий в сравнении с газофазными методами квантовой механики. Также было определено, что учет изменения профиля энергии парных взаимодействий позволяет корректнее оценить энергию, «запасенную» в конкретном взаимодействии (водородной связи). Отдельно отметим, что важно учитывать не только взаимодействия в виде водородных связей, но и другие более слабые взаимодействия.

Перечень публикаций, содержащих результаты работы:

- 1) A.Y. Fedorov, D.A. Rychkov, Comparing different computational approaches for unveiling high-pressure behavior of organic crystals at a molecular level. Case study of tolazamide polymorphs, Журнал Структурной Химии. 61 (2020). https://doi.org/10.26902/JSC_id60651.

2) D.A. Rychkov, A Short Review of Current Computational Concepts for High-Pressure Phase Transition Studies in Molecular Crystals, Crystals. 10 (2020) 81. <https://doi.org/10.3390/cryst10020081>.

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 позволили не только заложить основу для создания метода прогнозирования фазовых переходов, но и опубликовать первый обзор по теме исследования фазовых переходов в молекулярных кристаллах при давлении расчетными методами.