

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

УДК 544.015.2+ 544.1+ 548.5+615.33

**ИССЛЕДОВАНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ ОЛИГОМЕРОВ ДИОКСИДИНА
В ГАЗОВОЙ ФАЗЕ И СРЕДЕ CO₂ МЕТОДОМ DFT****А.В. Соловьев¹, А.Ю. Ермилов¹, Ю.Н. Морозов^{1,3}, И.В. Асташова^{2,4},
А.В. Филиновский^{2,3}, Т.И. Шабатина^{1,3}**¹ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
химический факультет² Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
механико-математический факультет³ Факультет фундаментальных наук МГТУ им. Н.Э. Баумана⁴ Российский экономический университет им. Г.В. Плеханова**Автор, ответственный за переписку:** Андрей Владимирович Соловьев,
fa.andrey@mail.ru

Аннотация. В рамках исследования были произведены расчеты молекулярных кластеров диоксида и комплексов диоксида с диоксидом углерода (CO₂) с помощью метода функционала электронной плотности (DFT) в параметризации B3LYP5. На основании полученных данных составлена модель фазового перехода диоксида, образования триклинной и моноклинной кристаллических структур на основе кинетической модели зародышеобразования. Оптимизированные структуры молекулярных кластеров диоксида соответствуют молекулярным упаковкам триклинной и моноклинной кристаллических форм. Энергии этих кластеров и комплексов диоксида с CO₂ были сопоставлены с экспериментальными данными о фазовом составе образцов диоксида при его криохимической модификации с использованием газа-носителя CO₂.

Ключевые слова: Моделирование методом функционала электронной плотности, антибактериальный препарат диоксидин, полиморфизм лекарственных препаратов, молекулярные кластеры, диоксид углерода (CO₂)

DOI: 10.55959/MSU0579-9384-2-2025-66-2-114-123

Финансирование. Работа выполнена при поддержке программы развития МГУ, междисциплинарного гранта Научных школ МГУ 23-III 05-26

Для цитирования: Соловьев А.В., Ермилов А.Ю., Морозов Ю.Н., Асташова И.В., Филиновский А.В., Шабатина Т.И. Исследование образования олигомеров диоксида в газовой фазе и среде CO₂ методом DFT // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2025. Т. 66. № 2. С. 114–123.

SCIENTIFIC ARTICLE

DFT STUDY OF DIOXIDINE OLIGOMERS FORMATION IN GAS PHASE AND CO₂ MEDIUM

**A.V. Soloviev¹, A.Yu. Ermilov¹, Yu.N. Morozov^{1,3}, I.V. Astashova^{2,4},
A.V. Filinovskiy^{2,3}, T.I. Shabatina^{1,3}**

¹ Department of Chemistry, Lomonosov Moscow State University

² Department of Mechanics and Mathematics, Lomonosov Moscow State University

³ Faculty of Fundamental Sciences, Bauman Moscow State Technical University

⁴ Plekhanov Russian University of Economics

Author responsible for correspondence: Andrey V. Soloviev, fa.andrey@mail.ru

Abstract. Density functional theory (DFT) with the B3LYP5 parameterization calculations of dioxidine molecular clusters and dioxidine–CO₂ complexes were performed in order to gain a theoretical understanding of the crystal phase transition of dioxidine between the triclinic and monoclinic phases based on the kinetic nucleation model. Molecular clusters structurally corresponding to the triclinic and monoclinic crystal forms were found. The energies of these clusters and the dioxidine–CO₂ complexes were then compared and contrasted with the experimental data on the triclinic and monoclinic crystal forms content ratio.

Keywords: DFT modelling, antibacterial medication dioxidine, drug polymorphism, molecular clusters, carbon dioxide (CO₂)

Financial support. The work was supported by the Program of the MSU Development, MSU Interdisciplinary Grant for Scientific Schools 23-SH 05-26.

For Citation: Soloviev A.V., Ermilov A.Yu., Morozov Yu.N., Astashova I.V., Filinovskiy A.V., Shabatina T.I. DFT study of dioxidine oligomers formation in gas phase and CO₂ medium // Vestn. Mosk. un-ta. Ser. 2. Chemistry. 2025. T. 66. № 2. S. 114–123.

Полиморфизм – наличие у вещества нескольких кристаллических структур, в которых оно может существовать. В фармацевтической промышленности полиморфы лекарственных средств играют важную роль, поскольку различные кристаллические формы лекарственного средства могут обладать разными физическими и химическими свойствами [1], включая растворимость, температуру плавления, стабильность при хранении и биодоступность [2–4]. Эти характеристики могут влиять на эффективность, безопасность и процесс производства лекарственного средства. Например, ритонавир [5] (ингибитор протеазы ВИЧ) имеет несколько полиморфов с разной растворимостью. То обстоятельство, что одна из форм оказалась менее растворимой и эффективной, привело к пересмотру рецептуры препарата. Карбамазепин [6] (средство для лечения судорог) также способно кристаллизоваться в нескольких полиморфных структурах со значительными различиями в биодоступности. Ключевым фактором улучшения биодоступности является повышение растворимости лекарственного средства. Этого

можно достичь путем получения метастабильных полиморфов, которые обладают большей эффективной растворимостью по сравнению со стабильными полиморфами [7–8].

В связи с большой важностью изучения полиморфизма лекарственных средств было предложено несколько теоретических подходов для прогнозирования полиморфизма лекарственных средств. В настоящее время перед исследователями полиморфизма стоят две основные проблемы:

1) получить возможность прогнозировать новые полиморфные кристаллические структуры для определенной молекулы, основываясь только на ее структуре;

2) осуществить прогнозирование образования известных полиморфов в заданных экспериментальных условиях, что особенно важно при производстве лекарственных средств.

Первая задача часто решается с помощью методов компьютерного предсказания кристаллической структуры (ПКС), которые исследуют возможные стабильные схемы упаковки молекул в

твердом состоянии [9–12]. Для решения второй задачи необходимо рассмотреть как термодинамические, так и кинетические аспекты процесса образования кристаллических форм [13].

Существуют примеры использования таких параметров, как температура, давление и тип растворителя для получения метастабильных полиморфных форм [14–16]. При более низкой температуре скорость зародышеобразования выше, чем скорость роста кристаллов, следовательно, кинетические факторы могут влиять на процесс образования сильнее, чем показатели термодинамической стабильности той или иной структуры, приводя к кристаллизации метастабильной формы [17–18]. Быстрое снижение температуры пересыщенного раствора может привести к образованию критических зародышей метастабильных полиморфов быстрее, чем к образованию таковых у стабильных форм [19]. Кристаллизация под высоким давлением может привести к образованию метастабильных форм с измененной молекулярной упаковкой, хотя этот процесс, как правило, обратим [20]. Использование растворителя для получения метастабильных полиморфов является наиболее распространенным методом ввиду его простоты и эффективности. Растворитель оказывает множество воздействий на процесс кристаллизации вещества [21–24]. Растворители могут влиять на конформацию молекулы, взаимодействуя с ее функциональными группами посредством различных механизмов, таких как водородные связи, ван-дер-ваальсовы и дипольные взаимодействия, которые могут привести к организации молекул и образованию желаемой кристаллической структуры.

Другим возможным эффектом растворителя является направленное образование зародышей. Некоторые растворители могут способствовать образованию специфических молекулярных кластеров, которые, в свою очередь, приводят к формированию соответствующих кристаллических структур [25]. Растворители также влияют на скорость роста кристаллов, изменяя энергетический баланс между кристаллом и окружающим раствором [26]. Меньшая разница в энергии между двумя фазами способствует более быстрому росту и может привести к тому, что определенная форма кристалла станет доминирующей.

Эффекты, возникающие в результате взаимодействия растворителя с растворенным веществом, лежат в основе метода полиморфной трансформации, опосредованной растворителем

(SMPT) [27–29]. Растворитель, используемый для этого процесса, должен обладать селективной растворимостью, позволяющей легче растворять стабильную форму, сохраняя при этом метастабильную форму менее растворимой [30]. Кроме того, могут быть использованы растворители, слабо взаимодействующие с растворенным веществом, поскольку они существенно не влияют на самосборку метастабильных кластеров [31], что обеспечивает их зарождение и рост до перехода в стабильную форму, а это особенно эффективно в случае молекул с высокой склонностью к образованию водородных связей [32–33].

Криогенный метод трансформации кристаллической формы [34] был применен к антибактериальному препарату диоксидину [35]. Этот метод предусматривает сублимацию исходного лекарственного вещества в условиях высокого вакуума, создание направленного молекулярного пучка лекарственного средства с растворителем к охлажденной поверхности и одновременную конденсацию лекарственного средства и растворителя. Образованию полиморфных форм способствуют несколько факторов: температурный фактор ($-77\text{ }^{\circ}\text{C}$), взаимодействие между растворителем и растворяемым веществом, а также вызванный растворителем клеточный эффект, который ограничивает рост кристаллов и приводит к получению наноразмерных частиц. В предыдущих исследованиях исходная фармакопейная форма диоксидина была модифицирована с использованием газа-носителя CO_2 в качестве растворителя. При увеличении расхода газа-носителя (т.е. молярного соотношения CO_2 /диоксидин) содержание моноклинной метастабильной кристаллической фазы (М) увеличивалось по сравнению с содержанием триклинной формы (Т). Таким образом, при отсутствии газа-носителя образуется практически только триклинная фаза с небольшим содержанием гидратной формы (Н). При использовании низкого потока CO_2 (молярное соотношение CO_2 /диоксидин равно 1,85) получается смесь полиморфов диоксидина с соотношением Т:М, равным 2:1. И, наконец, при использовании более высоких потоков CO_2 (при молярном соотношении CO_2 /диоксидин, равном 9,24) соотношение Т:М увеличивается до 2:3.

Для того чтобы интерпретировать полученные результаты, важно рассмотреть кинетическую сторону процесса образования и роста кристаллов, поскольку, согласно данным ДСК, триклинная кристаллическая форма более

термодинамически стабильна, чем моноклинная кристаллическая форма [36]. Согласно данным о кристаллической структуре (рис. 1), триклинная и моноклинная структуры различаются по системам водородных связей. Для веществ с сильными межмолекулярными взаимодействиями была показана применимость кинетической модели зародышеобразования [37]. Эта модель допускает поэтапный процесс формирования критических зародышей из молекулярных кластеров, начиная с образования димеров.

В настоящем исследовании были выполнены расчеты молекулярных кластеров диоксида азота и комплексов димеров диоксида азота с CO_2 с помощью теории функционала плотности (DFT) в целях получения теоретического представления о фазовом переходе диоксида азота между триклинной и моноклинной фазами на основе кинетической модели зародышеобразования. На первом этапе была проведена оптимизация геометрии для идентификации молекулярных кластеров, структурно соответствующих триклинной (Т) и моноклинной (М) кристаллическим формам. Затем энергии этих кластеров были сопоставлены с экспериментальными данными о соотношении содержания триклинных и моноклинных кри-

сталлических форм, чтобы подтвердить применимость модели.

Методика расчета

Для расчета геометрических конфигураций выбрана теория функционала плотности с параметризацией B3LYP5 и дисперсионной коррекцией D3(BJ) [38]. Для атомов Н, С и N выбран базисный набор cc-pVDZ, а для атомов кислорода использовали базисный набор aug-cc-pVDZ на этапе оптимизации геометрии. Для расчета конечные энергии Single point, для атомов Н, С и N выбран базисный набор cc-pVTZ, а для атомов кислорода использовали базисный набор aug-cc-pVTZ. Все расчеты выполнены с помощью программного обеспечения ORCA 4.2.1 [39]. Значения энергий single point применяли для сравнения структур диоксида азотных кластеров, а значения свободной энергии Гиббса при $T = 77 \text{ K}$ использовали для расчета энергии образования комплексов диоксид азот – CO_2 . Квадрупольный момент молекулы CO_2 , рассчитанный по этой методике, составляет $-4,47 \cdot 10^{-26} \text{ Кл} \cdot \text{см}^2$, что хорошо согласуется с экспериментальным значением $-4,30 \cdot 10^{-26} \text{ Кл} \cdot \text{см}^2$ [40]. Стартовая геометрия олигомеров диоксида азота получена из триклинной

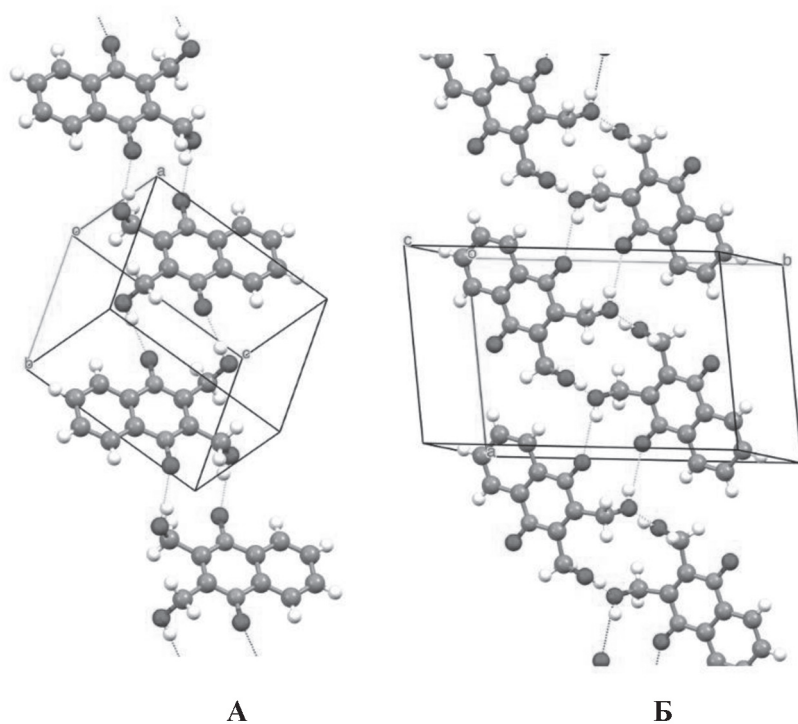


Рис. 1. А – Фрагмент триклинной кристаллической структуры диоксида азота,
Б – Фрагмент моноклинной кристаллической структуры диоксида азота

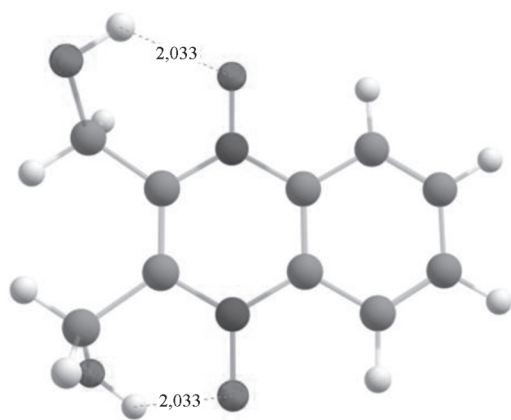


Рис. 2. Оптимальная геометрия мономера диоксида

и моноклинной кристаллических структур (далее в работе именуемые Т- и М-олигомерами соответственно), полученных из базы данных CCDC [41]. В целях получения стартовой геометрии комплексов диоксидин – CO_2 для дальнейшей оптимизации геометрии молекулы CO_2 были расположены в оптимизированных структурах димеров диоксида рядом с атомами кислорода нитрозогруппы, где происходит наиболее энергетически выгодное взаимодействие диоксида с CO_2 .

Результаты расчетов

Мономер диоксида. Равновесная структура молекулы диоксида показана на рис. 2. Молекула содержит две гидроксильные группы и две нитрозогруппы, которые отвечают за ее олигомеризацию. Оптимизированная молекулярная структура диоксида дополнительно стабилизируется двумя внутримолекулярными водородными связями, длина которых составляет 2,03 Å.

Димеры диоксида. Оптимизированная геометрия димеров диоксида показана на рис. 3. Существует только один стабильный димер, соответствующий триклинной структуре. Исходная геометрия, полученная из моноклинной кристаллической структуры, в газовой фазе приводит к образованию двух стабильных димеров: М-димера 1 и М-димера 2. Каждый димер стабилизирован двумя межмолекулярными и двумя внутримолекулярными водородными связями. Т-димер содержит две межмолекулярные связи $\text{OH}\text{--}\text{ON}$ и две внутримолекулярные связи $\text{OH}\text{--}\text{ON}$. М-димер 1 содержит две межмолекулярные водородные связи $\text{OH}\text{--}\text{ON}$ и две внутримолекулярные водородные связи $\text{OH}\text{--}\text{ON}$. Напротив, М-димер 2 имеет две межмолекулярные водородные связи $\text{OH}\text{--}\text{ON}$ и две внутримолекулярные водородные связи $\text{OH}\text{--}\text{ON}$. Структура водородных связей в димерах диоксида отражает строение соответствующих им кристаллических структур. Энергетические данные, представленные в табл. 1, свидетельствуют о большей стабильности Т-димера по сравнению с М-димером 1 и М-димером 2, что согласуется с экспериментальными данными об образовании в отсутствие газа-носителя CO_2 триклинной, а не моноклинной формы.

Тримеры и тетрамеры диоксида. Оптимизированные геометрии тримеров и тетрамеров диоксида, соответствующих триклинной и моноклинной кристаллическим формам, представлена на рис. 4, 5. Образование Т-олигомеров происходит путем присоединения молекул диоксида к Т-димеру по идентичным сайтам образования водородных связей. В результате Т-тетрамер содержит цепочку диоксидовых

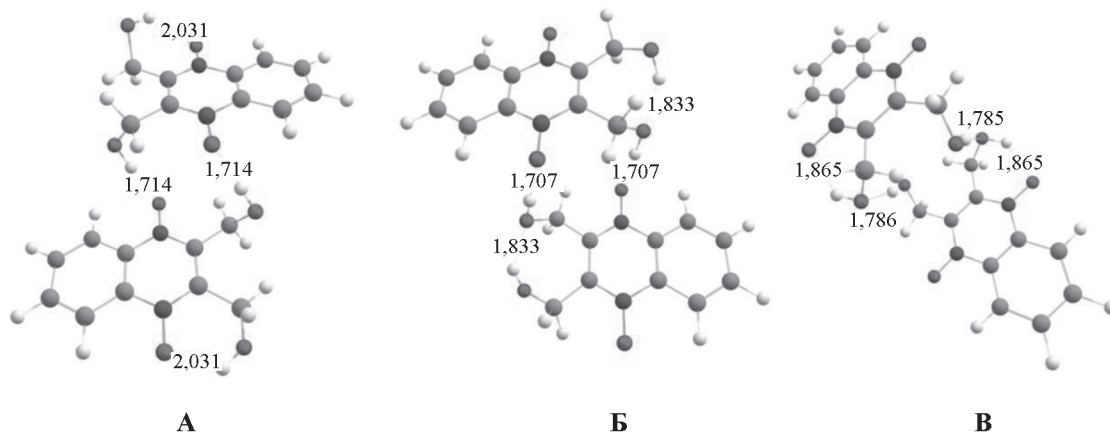


Рис. 3. Оптимальные геометрии: А – Т-димера, Б – М-димера 1, В – М-димера 2

Т а б л и ц а 1

Разница в энергиях Single point для процессов образования Т- и М-олигомеров

Реакция	ΔE , Т-олигомеры, кДж/моль	ΔE , М-олигомеры 1, кДж/моль	ΔE , М-олигомеры 2, кДж/моль
Мономер + мономер \rightarrow димер	-31,7	-20,1	-23,5
Димер + мономер \rightarrow тример	-27,2	-23,2	-19,8
Тример + мономер \rightarrow тетрамер	-28,0	-32,3	

Т а б л и ц а 2

Изменения свободной энергии Гиббса (при $T = 77$ К) образования комплекса димер диоксида азота – $(\text{CO}_2)_n$ по реакции 2 мономер + $n \text{CO}_2 \rightarrow$ димер – $(\text{CO}_2)_n$

Число молекул CO_2, n	$\Delta G_{\text{Г1}}$, Т-димер – $(\text{CO}_2)_n$, кДж/моль	$\Delta G_{\text{Г2}}$, М-димер 2 – $(\text{CO}_2)_n$, кДж/моль	$\Delta G_{\text{Г1}} - \Delta G_{\text{Г2}}$, кДж/моль
0	-41,6	-26,8	-14,8
1	-76,0	-66,2	-9,8
2	-98,6	-96,8	-1,8
4	-138,4*	-148,6*	+10,2

* Аппроксимация.

звеньев, соединенных двумя водородными мостиками ОН–ОН.

При присоединении молекул диоксида азота к М-димеру 1 и М-димеру 2 образуется единственная стабильная структура М-тримера. Ее форма объединяет в себе структурные особенности обоих М-димеров и полностью отражает расположение водородных связей в моноклинной кристаллической решетке. М-тетрамер представляет собой симметричную удвоенную копию М-димера 2, который является наиболее энергетически стабильным димером. Он содержит две пары межмолекулярных водородных связей ОН–ОН и одну пару связей ОН–ОН, которые служат структурным якорем, связывающим два М-димера.

Расчеты энергий образования тримера из димера показывают, что Т-тример более стабилен, чем М-тример, но разница в энергиях между тримерами меньше, чем между димерами. В случае тетрамеров наблюдается противоположная картина: реакция образования М-тетрамера из М-тримера на 4 кДж/моль энергетически более выгодна, чем аналогичная реакция для Т-тетрамера. Сопоставляя эти результаты с экспериментальными данными, можно прийти к выводу, что стадии образования димеров и тримеров являются определяющими при формировании зародышей моноклинной или триклинной кристаллических форм.

Комплексы димеров диоксида азота CO_2 . В целях получения механистического объяснения экспериментальным данным, касающимся трансформации кристаллической структуры диоксида азота в среде CO_2 , были определены наиболее стабильные комплексы, образованные Т- и М-димерами диоксида азота с одной и двумя молекулами CO_2 , а их структуры были оптимизированы. Полученные геометрии комплексов димера диоксида азота с CO_2 представлены на рис. 6, 7. Как в Т-, так и в М-димерных формах атом углерода CO_2 имеет тенденцию к взаимодействию с атомом кислорода нитрозо-группы в молекуле диоксида азота. Кроме того, присутствуют и другие взаимодействия, включая способность атомов кислорода в CO_2 группироваться с атомами водорода по связям С–Н и О–Н, а также с электрон-дефицитным атомом азота.

Значения энергии Гиббса образования комплексов димер – $(\text{CO}_2)_n$ представлены в табл. 2. Для комплексов М-димер – $(\text{CO}_2)_n$ наблюдается дополнительный стабилизирующий эффект по сравнению с комплексами Т-димер – $(\text{CO}_2)_n$ при включении взаимодействий диоксида азота с CO_2 . В частности, было обнаружено, что в отсутствие молекул CO_2 в системе Т-димер на 14,8 кДж/моль стабильнее М-димера. Однако, когда в систему вводится одна молекула CO_2 , разница в энергии между Т- и М-комплексами уменьшается до

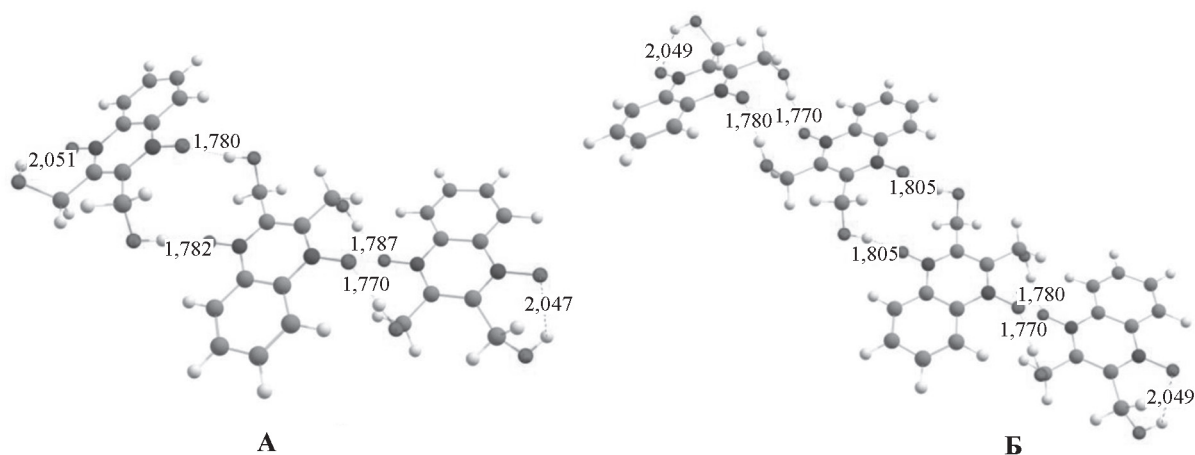


Рис. 4. Оптимальные геометрии: А – Т-тримера, Б – Т-тетрамера

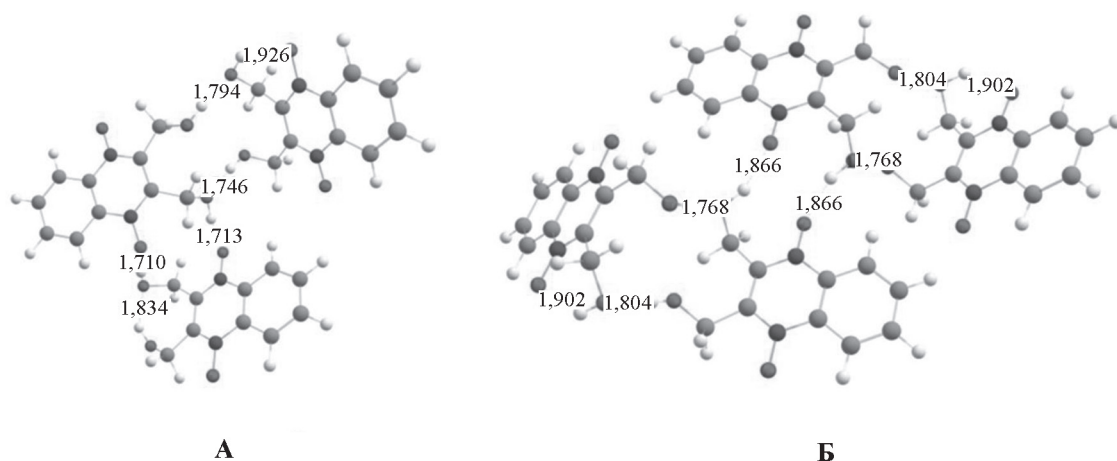


Рис. 5. Оптимальные геометрии: А – М-тримера, Б – М-тетрамера

9,8 кДж/моль. При наличии двух молекул CO_2 в системе энергии Т- и М-комплексов примерно равны. В предположении, что молекулы диоксида стабилизируются независимо, когда две дополнительные молекулы CO_2 добавляются к N–O-участку второй молекулы димера, обнаруживается, что комплекс М-димер – $(\text{CO}_2)_4$ на 10,2 кДж/моль более стабилен, чем комплекс Т-димер – $(\text{CO}_2)_4$.

Обсуждение результатов

Таким образом, были найдены два ряда стабильных молекулярных кластеров диоксида (от мономера диоксида до тетрамеров), оптимизирована их геометрия. По структуре водородных связей Т-олигомеры соответствуют триклинной кристаллической форме диоксида, М-олигомеры соответствуют моноклинной кристаллической форме. Энергия, необходимая

для образования Т-димера в отсутствие газ-носителя, на 8 кДж/моль меньше энергии, необходимой для образования М-димера 2, что согласуется с экспериментальными наблюдениями образования триклинной кристаллической структуры в отсутствие растворителя CO_2 . По мере увеличения размера олигомера энергетическое преимущество добавления новых молекул диоксида к кластеру смещалось в сторону М-олигомеров. Таким образом, образование Т-тримера на 4 кДж/моль более выгодно, чем образование М-тримера, и, наконец, образование М-тетрамера на 4 кДж/моль более выгодно, чем образование Т-тетрамера. Основываясь на полученных результатах расчетов и экспериментальных данных, можно сделать вывод, что димерная и тримерная стадии играют решающую роль в определении образующейся кристаллической формы диоксида.

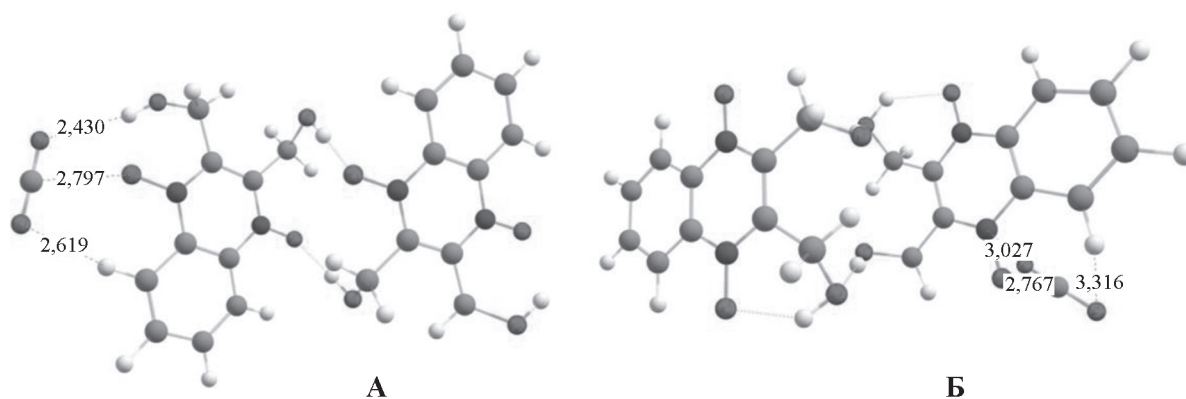


Рис. 6. Оптимальные геометрии: А – комплекса Т-димер – CO_2 , Б – комплекса М-димер – CO_2

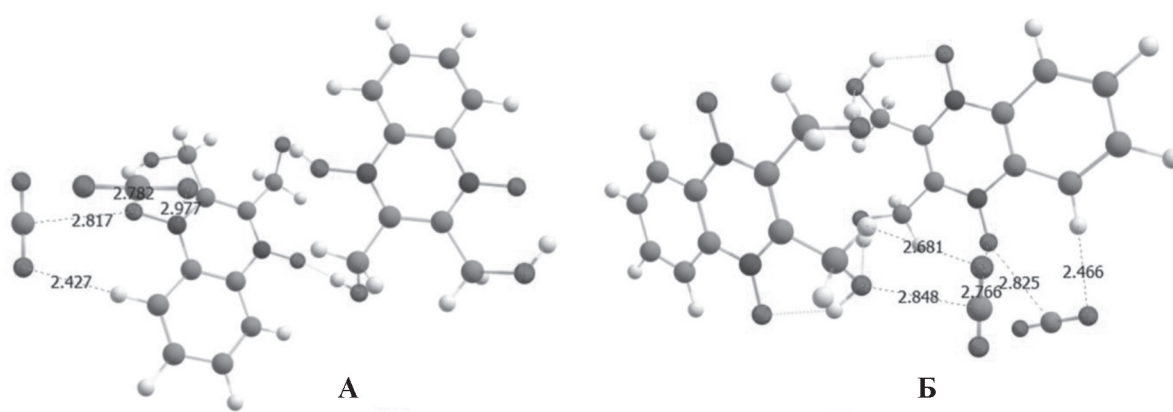


Рис. 7. Оптимальные геометрии: А – комплекса Т-димер – 2CO_2 , Б – комплекса М-димер – 2CO_2

В рамках более общей модели, включающей взаимодействия с растворителем в целях объяснения его влияния на образование кристаллических фаз, на основании кинетической модели полиморфизма были определены структуры и энергетические эффекты образования комплексов димеров диоксидаина с молекулами растворителя CO_2 . При последовательном добавлении молекул CO_2 к наиболее энергетически выгодным сайтам взаимодействия диоксидаина с CO_2 обнаружено, что М-димер 2, в отличие от Т-димера, может быть дополнительно стабилизирован за счет его

взаимодействий с CO_2 . Это указывает на то, что в среде CO_2 могут расти олигомеры структуры, соответствующей моноклинной фазе, а это приводит к данным по фазовому составу, наблюдаемым в эксперименте. Необходимы дальнейшие исследования, включая статистический учет большего числа комплексов диоксидаина с CO_2 и расчет взаимодействий CO_2 с тримерами диоксидаина. Кроме того, необходимо продемонстрировать применимость кинетической модели зародышеобразования для других систем и с другими растворителями.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brittain H.G., Grant D.J.R. Effects of Polymorphism and Solid-State Solvation on Solubility and Dissolution Rate / In Polymorphism in Pharmaceutical Solids. Abingdon, UK, 2009. P. 510.
2. Censi R., Di Martino P. // *Molecules*. 2015. Vol. 20. P. 18759 (<https://doi.org/10.3390/molecules201018759>).
3. Raza K., Kumar P., Ratan S., Malik R., Arora S. // *SOJ Pharm. Pharm. Sci.* 2014. Vol. 1 (2). P. 1.
4. Zhou Y., Wang J., Xiao Y., Wang T., Huang X. The effects of polymorphism on physico-chemical properties and pharmacodynamics of solid drugs // *Curr. Pharm. Des.* 2018. Vol. 24. P. 2375.
5. Bauer J., Spanton S., Henry R. // *Pharm. Res.* 2001. Vol. 18. P. 859 (<https://doi.org/10.1023/A:1011052932607>).
6. Sá Filho A., Martins J.L.R., Costa R.F., Pedrino G.R., Duarte V.S., Silva O.N., Napolitano H.B., Fajemiroye J.O. // *Int. J. Mol. Sci.* 2024. Vol. 25. P. 9835 (<https://doi.org/10.3390/ijms25189835>).

7. Chistyakov D., Sergeev G. // *Pharmaceutics*. 2020. Vol. 12. P. 34 (<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12010034>).
8. Guranda D.T., Gil'deeva G.N. // *Pharm. Chem. J.* 2010. Vol. 44 (5). P. 254.
9. Price S. L. // *Chem. Phys.* 2008. Vol. 10. P. 1996.
10. Beran G.J.O. // *Chem. Rev.* 2016. Vol. 116 (9). P. 5567.
11. Ectors P., Zahn D. // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2013. Vol. 15. P. 9219.
12. McDonagh D., Skylaris C.K., Day G.M. // *J. Chem. Theory Comput.* 2019. Vol. 15. P. 2743.
13. Rodríguez-hornedo N., Murphy D. // *J. Pharmaceutical Sciences*. 1999. Vol. 88. Iss. 7. P. 651.
14. Mangin D., Puel F., Veessler S. // *Organic Process Research & Development*. 2009. Vol. 13 (6). P. 1241.
15. Cruz P.C., Rocha F.A., Ferreira A.M. // *Organic Process Research & Development*. 2019. Vol. 23 (12). P. 2592.
16. Chowdhury A.U., Dettmar C.M., Sullivan S.Z., et al. // *J. Am. Chem. Society*. 2014. Vol. 136 (6). P. 2404.
17. Beckmann W. // *Organic Process Research & Development*. 2000. Vol. 4 (5). P. 372.
18. Kitamura M. // *Cryst. Eng. Comm.* 2009. Vol. 11. P. 949.
19. Shen S., Xia G., Jiang Z., et al. // *Crystal Growth & Design*. 2019. Vol. 19 (1). P. 320.
20. Yan T., Xi D., Fang Q., Zhang Y., Wang J., Wang X. // *Crystals*. 2022. Vol. 12. P. 739 (<https://doi.org/10.3390/cryst12050739>).
21. Threlfall T. // *Organic Process Research & Development*. 2000. Vol. 4 (5). P. 384.
22. Khoshkhoo S., Anwar J. // *J. Phys. D: App. Phys.* 1993. Vol. 26. P. B90.
23. Tran T.T.D., Tran P.H.L., Park J.B. et al. // *Arch. Pharm. Res.* 2012. Vol. 35. P. 1223 (<https://doi.org/10.1007/s12272-012-0713-7>).
24. Zheng Z., Huang X., Wang N. // *Crystal Growth & Design*. 2024. Vol. 24 (7). P. 2873.
25. Hamad S., Moon S., et al. // *J. Physical Chemistry*. 2006. Vol. 110 (7). P. 3323.
26. Mahato R.I., Narang A.S. // CRC Press: Boca Raton, FL, USA. 2017. P. 437.
27. Gu C.H., Young V., Grant D.J.W. // *J. Pharmaceutical Sciences*. 2011. Vol. 90. Iss. 11. P. 1878.
28. Nguyen D.L.T., Kim K.J. // *Chem. Eng. Technol.* 2016. Vol. 39. P. 1281.
29. Schöll J., Bonalumi D., Vicum L., et al. // *Crystal Growth & Design*. 2006. Vol. 6 (4). P. 881.
30. ter Horst J.H., Cains P.W. // *Crystal Growth & Design*. 2008. Vol. 8 (7). P. 2537.
31. Cardew P.T., Davey R.J. // *Proc. R. Soc. L.*, 1985. Vol. A398. P. 415.
32. Kobayashi K., Sato A., Sakamoto S., Yamaguchi K. // *J. American Chemical Society*. 2003. Vol. 125 (10). P. 3035.
33. Ahn S., Guo F., Kariuki B.M., Harris K.D.M. // *J. American Chemical Society*. 2006. Vol. 128 (26). P. 8441.
34. Shabatina T.I., Morozov Y.N., Soloviev A.V., et al. // *Nanomaterials*. 2021. Vol. 11. N 6. P. 1.
35. Dvoryantseva G.G., Lindeman S.V., Aleksanyan M.S. et al. // *Pharm. Chem. J.* 1990. Vol. 24. P. 672 (<https://doi.org/10.1007/BF00767037>).
36. Shabatina T.I., Vernaya O.I., Shabatin V.P., Evseeva I.V., Melnikov M.Y., Fitch A.N., Chernyshev V.V. // *Crystals*. 2018. Vol. 8. P. 298 (<https://doi.org/10.3390/cryst8070298>).
37. Mazzotti M., et al. // *Nucleation, Polymorphism in the Pharmaceutical Industry*. 2018. P. 261.
38. Grimme S., Ehrlich S., Goerigk L. // *J. Comput. Chem.* 2011. Vol. 32. P. 1456.
39. Neese F. // *Comput. Mol. Sci.* 2012. Vol. 2 (1). P. 73 (DOI: 10.1002/wcms.81).
40. Радциг А.А., Смирнов Б.М. Справочник по атомной и молекулярной физике. М., 1980.
41. Groom C.R., Bruno I.J., Lightfoot M.P., Ward S.C. // *Acta Cryst.* 2016. Vol. B72. P. 171 (DOI: 10.1107/S2052520616003954).

Информация об авторах

Андрей Владимирович Соловьев – аспирант кафедры химической кинетики химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова (fa.andrey@mail.ru);

Александр Юрьевич Ермилов – ст. науч. сотр. кафедры физической химии химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, канд. хим. наук (sanchik-u@yandex.ru);

Юрий Николаевич Морозов – ст. науч. сотр. кафедры физической химии химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, доцент кафедры химии факультета фундаментальных наук МГТУ им. Н.Э. Баумана, канд. хим. наук (yunmor@mail.ru);

Ирина Викторовна Асташова – докт. физ.-матем. наук, профессор кафедры дифференциальных уравнений мех.-матем. факультетата МГУ; проф. кафедры высшей математики Рос. эконом. университета им. Г.В. Плеханова (ast.diffiety@gmail.com);

Алексей Владиславович Филиновский – докт. физ.-матем. наук, профессор кафедры высшей математики Моск. гос. технического университета им. Н.Э. Баумана; профессор кафедры дифференциальных уравнений мех.-матем. факультета МГУ (flnv@yandex.ru);

Татьяна Игоревна Шабатина – зав. лабораторией химии низких температур, вед. науч. сотр. кафедры химической кинетики химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, профессор кафедры химии факультета фундаментальных наук МГТУ им. Н.Э. Баумана, докт. хим. наук (tatyashabatina@yandex.ru).

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических стандартов

В данной работе отсутствуют исследования человека и животных.

Статья поступила в редакцию 10.12.2024;
одобрена после рецензирования 16.12.2024;
принята к публикации 25.12.2024.