

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу *Евгения Александровича Лосева*
**«Исследование кристаллических фаз, образующихся в системах
"глицин - карбоновая кислота" и "серин – карбоновая кислота"»,**
представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 02.00.21 – химия твердого тела

Одним из наиболее интенсивно развивающихся направлений современной химии является целенаправленное получение соединений с заданными свойствами. В основе проведения подобных исследований должен лежать большой экспериментальный материал методам синтеза, как самих соединений, так и их предшественников, позволяющим получать целевые вещества в достаточном количестве, а также надежные данные по строению и свойствам. Однако научные публикации, в которых проводится сопоставление различных методов получения конкретного соединения и, тем более, определенной полиморфной модификации, крайне редки. По-видимому, это связано с тем, что такие исследования являются неотъемлемой частью разработки технологического процесса перед началом промышленного производства и выходят за традиционные рамки поисковых исследований. Тем не менее, это огромная скрупулезная работа совершенно необходима при разработке новых фармацевтических препаратов, повышении эффективности уже известных действующих лекарственных форм, создании новых функциональных материалов. В этом аспекте систематические исследования, направленные на сопоставление различных способов получения целевого продукта особенно в многокомпонентных системах, определения факторов, влияющих на его образование, несомненно, актуальны.

Выбранный круг соединений – аминокислоты глицин и серин – достаточно широко используются в промышленности, фармацевтике и медицине. Однако наличие для глицина нескольких полиморфных модификаций, отличающихся по фармакологическим свойствам, а для серина – оптических изомеров осложняет получение конкретных химических форм для них. Поэтому детальная разработка синтеза для получения кристаллических продуктов, изучение их строения поможет понять и объяснить, в частности, различие в способности к образованию кристаллов определенной полиморфной модификации при добавлении различных карбоновых кислот или при различных способах кристаллизации.

Диссертационная работа, включая 39 рисунка и 7 таблиц, изложена на 116 страницах и состоит из введения, обзора литературы (глава 1), экспериментальной части

(глава 2), описания и обсуждения полученных результатов (главы 3 и 4), заключения, выводов, списка цитируемой литературы (236 наименований), и двух Приложений.

Введение посвящено обоснованию актуальности работы, мотивации выбора круга объектов и методов исследования. Достаточно подробный литературный обзор знакомит с терминологией, принятой в области инженерии органических кристаллов, дает представление об имеющихся в литературе методах кристаллизации полиморфных модификаций и со-кристаллов, их физико-химических свойствах и применении. Обзор литературы завершается постановкой задачи исследования, которые определены как изучение "влияния условий эксперимента на полиморфизм и кристаллизацию молекулярных солей и со-кристаллов глицина и L-серина с карбоновыми кислотами, а также изучение изменения структуры молекулярных смешанных кристаллов глицина при варьировании температуры и давления". Отмечается, что подобные работы ведутся и в других исследовательских группах, о чем свидетельствует значительное число данных последних лет, в том числе, и 2014 года, которые Е.А. Лосев включил в литературный обзор. Это вызвало необходимость корректировки плана работы уже в ходе её выполнения.

Во второй главе – экспериментальной части - даны краткие характеристики использованных методов кристаллизации целевых продуктов и методов анализа. Несколько странно, что в разделе 2.2, озаглавленном "Экспериментальное оборудование" описано не столько оборудование, сколько характеристики растворов (концентрации, растворитель, температура, объем и пр.).

В третьей главе приведены результаты изучения влияния карбоновых кислот на образование полиморфных модификаций глицина при различных способах кристаллизации - медленным испарением, быстрым осаждением, при высокотемпературной распылительной сушке и механохимической кристаллизации. При этом во всех случаях варьировались как добавляемые органические кислоты, так и их концентрации - это большая кропотливая работа. Не менее сложна и часть, касающаяся получения смешанных кристаллов глицина с фталевой и DL-винной кислотами, изучения температурной динамики параметров элементарной ячейки, её объема и водородных связей в их структурах, исследование поведения кристалла глицина с DL-винной кислотой при изменении давления, обнаружившее наличие обратимого структурного фазового перехода. *Однако полученные в этой части исследования результаты никак не отражены в Выводах.*

Четвертая глава посвящена изучению продуктов, образующихся в системе "L-серин - щавелевая кислота" при использовании различных комбинаций исходных реагентов (L-серин, моногидрат L-серина, щавелевая кислота, дигидрат щавелевой кислоты). Установлено, что при механохимической обработке смесей образование формы I или II $[L-serH]_2[ox] \cdot 2H_2O$ зависит от содержания воды в системе, причем форма II является промежуточной, что позволяет зафиксировать ее образование при криогенной мехобработке.

Оценивая диссертационную работу Евгения Александровича Лосева в целом, следует отметить, что им на хорошем профессиональном уровне проделана большая кропотливая работа кристаллизации целевых веществ, их идентификации и анализу закономерностей образования. Такая тщательная работа для систем "глицин - карбоновая кислота" и "L-серин - щавелевая кислота" проведена впервые.

Конечно же, остается вопрос о термине "молекулярные соли", поскольку по определению "молекула - мельчайшая частица вещества, способная существовать самостоятельно и обладающая всеми свойствами данного вещества", причем "электрически нейтральная частица".

Можно поспорить также о том, что "глицин легко встраивается в разное кристаллическое окружение, благодаря малым размерам и своей конформационной жёсткости". Скорее всего, жесткость в данном случае вторична, а главную роль играет именно размер молекулы глицина.

По поводу температурной динамики структур: несмотря на приведенные графики изменения параметров и объема элементарной ячейки, нигде не приводится численное значение этого изменения (например, параметр a сокращается на 10%), а в Приложении (Табл. 1 и 2) приведены данные только для 298 К (глицин с DL-винной кислотой) и 300 К (глицин с фталевой кислотой).

Что касается водородных связей в структуре глицина с фталевой кислотой (Таблица 4 Приложения), то вызывает сомнение наличие Н-связи $N1-H1C...O2'$, поскольку расстояния Н..О превышают 2.4 Å и угол при атоме Н составляет всего $\sim 113^\circ$. По-видимому, это связано с тем, что положения атомов водорода в этой структуре рассчитаны геометрически и не уточнялись независимо от соответствующего неводородного атома (в отличие от структуры глицина с DL-винной кислотой, в которой подобные аномальные Н-связи отсутствуют).

Диссертация, как и большинство таких работ, содержит определенное количество опечаток, некорректных выражений, например:

- "аллотропные модификации реализуются на элементарном уровне" (стр. 17);
- в подписи к рис. 22 пропали номера связей 3-8;
- параметры элементарной ячейки (стр. 67) даны без размерностей;
- в подписи к рис. 30: "(б) порошок дигидрата щавелевой кислоты приводится в контакт с дигидратом щавелевой кислоты (начальный момент времени)".

Отдельный вопрос по поводу вывода 4: что автор имеет в виду говоря о "составе фазы продукта". Что такое в химическом смысле "фаза"?

С сожалением хочу отметить, что автор не привел в тексте диссертации, хотя бы для удобства читателя, ни изображения полиморфных модификаций глицина, ни схемы строения молекул глицина и серина, зато есть схемы строения молекул ацетона и этанола (стр. 51).

Высказанные замечания, скорее всего, следует отнести к известной доле невнимательности диссертанта при вычитывании текста. Они ни в коей мере не влияют на достоверность полученных результатов и сделанных выводов. В том числе и по вопросу о фазе - автор, по-видимому, хотел сказать "фазовый состав продуктов реакции".

Автореферат достаточно полно отражает содержание диссертации.

Оценивая работу в целом, следует отметить, что исследование, проведенное диссертантом, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержатся новые научно обоснованные решения поставленных задач, выполненной на уровне, подтверждающем высокую квалификации диссертанта. По объему полученных данных и результатам представленная работа, несомненно, соответствует требованиям П. 9 "Положения о порядке присуждения ученых степеней", утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 и требованиям ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук. Её автор, Евгений Александрович Лосев, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата химических наук по специальности "химия твердого тела".

Ученый секретарь МТЦ СО РАН
д.х.н.
Тел.: (383)330-76-35
E-mail: romanenko@tomo.nsc.ru



Романенко
Галина
Владиславовна

4 декабря 2014 г.

