



№ 15324/ 9317

**Отзыв официального оппонента**

**на диссертацию Туманова Ивана Андреевича «ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ МЕХАНИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ НА РЕАКЦИИ В СМЕСЯХ МОЛЕКУЛЯРНЫХ КРИСТАЛЛИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальностям 02.00.21 – химия твердого тела**

Диссертационная работа Туманова И.А. посвящена сравнительному изучению влияния преимущественно «ударной» и «сдвиговой» механической обработки на протекание реакций в смесях органических кристаллов. Для решения поставленной задачи были созданы установки с преимущественно «ударным» и «сдвиговым» типом воздействия и разработаны методики проведения экспериментов, которые позволяли анализировать состав образующихся продуктов на любой стадии обработки реагентов. В качестве объектов исследования были выбраны системы глицин + щавелевая кислота, глицин + малоновая кислота, оксид цинка + фумаровая кислота, мелоксикам + янтарная кислота, пироксикам + янтарная кислота, для которых, согласно литературным данным, было установлено протекание механохимических реакций при обработке в мельницах.

**Актуальность** данной работы обусловлена перспективами развития механохимического метода для синтеза молекулярных кристаллов, особенно лекарственных, благодаря низким энергозатратам, отсутствию большого расхода растворителей, которые необходимо утилизировать, высоким выходам, а иногда и отсутствию других возможностей получения сокристаллов. Создание же новых технологий требует и обоснованного выбора соответствующего оборудования, который должен базироваться на



глубоком понимании принципов и закономерностей его действия, обеспечивающих максимальную эффективность процесса.

Диссертационная работа И.А. Туманова состоит из введения, 5 глав и выводов и изложена на 143 страницах, включая 44 рисунка, 2 таблицы и список литературы из 109 наименований.

**Во введении** обоснована актуальность исследования, сформулированы цель и задачи исследования, показаны научная новизна и практическая значимость работы.

**В первой главе** (литературный обзор) представлена общая характеристика явлений, происходящих в твердом теле при различных видах механической нагрузки, кратко описаны аппараты для механической обработки твердых тел. Коротко описаны работы, посвященные механохимическим реакциям в органических кристаллических веществах. Дано понятие энергетического выхода механохимической реакции и обоснована необходимость проведения данной исследовательской работы. Представленный материал может быть использован в учебных пособиях и курсах лекций по механохимии.

**Во второй главе** (экспериментальная часть) описаны методики проведения механохимических и физико-химических исследований, даны сведения об использованных реактивах и их наиболее важных физико-химических свойствах.

**В третьей главе** описаны механохимические реакции в исследуемых системах при обработке в установке с преимущественно «ударным» воздействием. Выявлены различия в составе продуктов по сравнению с литературными данными, полученными при обработке реагентов в мельнице.

Показано, что в системе **глицин + дигидрат щавелевой кислоты** с мольным соотношением 1:1 конечным продуктом при «ударной» механической обработке, как и при обработке в мельнице, является кислый оксалат глицина. Однако, как было установлено, его образование при



«ударном» воздействии происходит через формирование промежуточного продукта - соли оксалата бис-глициния (мольное соотношение 2:1).

В системе **глицин + малоновая кислота** с мольным соотношением 1:1 образуется кислый малонат глициния, однако реакция в условиях «ударной» механической обработки протекала не до конца. При мольном соотношении 3:1 после продолжительной (более 45 минут) обработке выявлено образование новой кристаллической фазы.

При «ударной» обработке смеси **оксид цинка + фумаровая кислота** с мольным соотношением оксид цинка : фумаровая кислота : вода = 1:1:3 образуется только пентагидрат фумарата цинка, в то время как при обработке смеси в мельнице конечным продуктом является тетрагидрат фумарата цинка.

Для систем **мелоксикам + янтарная кислота и пироксикам + янтарная кислота** с мольным соотношением компонентов 2:1 механохимический синтез сокристаллов в условиях «ударной» обработки происходит только в присутствии небольшой добавки неводного растворителя (этанола).

**В четвертой главе** описаны механохимические реакции в исследуемых системах при обработке в установке с преимущественно «сдвиговым» воздействием. Выявлены различия по сравнению с результатами обработки в мельнице и в установке с преимущественно «ударным» воздействием.

В системе **глицин + щавелевая кислота** при «сдвиговом» и «ударном» воздействии получены одинаковые результаты.

В системе **глицин + малоновая кислота** образование соли кислого малоната глициния при «сдвиговом» воздействии происходит более эффективно. Увеличение времени обработки (больше 20 минут) в «сдвиговой» установке приводит к превращению смеси порошков в вязкую влажную массу. Появления неизвестной фазы в этом случае не наблюдалось.



В системе **оксид цинка + фумаровая кислота** образование пентагидрата фумарата цинка происходит, но с малыми степенями превращения, вероятно, из-за испарения воды.

Аналогично, при «сдвиговой» обработке системы **мелоксикам + янтарная кислота** с добавлением этанола полного взаимодействия достичь не удалось, вероятно, из-за испарения этанола.

Для системы **пироксикам + янтарная кислота** при «сдвиговом» воздействии образования даже небольшого количества продукта не наблюдалось.

**В пятой главе** приведены обсуждения полученных результатов и данные дополнительных экспериментов, поставленных и выполненных с целью проверки высказанных гипотез.

Так, формирование оксалата бисглициния (промежуточного продукта в системе **глицин + дигидрат щавелевой кислоты**) при «ударном» и «сдвиговом» воздействии авторы объяснили различной растворимостью реагентов, проводя аналогию с кристаллизацией из растворов.

Показано, что основная причина формирования различных продуктов в системе **глицин + малоновая кислота** в условиях «ударной» или «сдвиговой» деформации связана с возможностью взаимодействия реакционной смеси с парами воды. В «ударной» установке из-за уплотнения реагентов взаимодействие с парами воды затруднено, что приводит к формированию, наиболее вероятно, безводного малоната глициния (новой фазы). В «сдвиговой» установке благодаря доступности паров воды обеспечивается гидратация малоната глициния и формируется вязкая масса кислого малоната глициния. Интересно, что при механической обработке смеси глицина и малоновой кислоты в мельнице Retsch образуется смесь продуктов «ударной» (новая фаза на торцах барабана) и «сдвиговой» (кислый



малонат глициния) обработки, поскольку в барабанах этой мельницы реализуются оба типа воздействия.

Сделано заключение о том, что формирование в модельных установках в системе оксид **цинка + фумаровая** кислота только пентагидрата фумарата цинка может быть обусловлено меньшей энергонапряженностью этих установок, поскольку дополнительными исследованиями показано, что обработка смеси в более мощной вибрационной мельницы SPEX-8000 при малых временах воздействия приводит к образованию пентагидрата, а увеличение времени обработки - к образованию тетрагидрата.

Показано, что низкий выход продукта в системе **мелоксикам + янтарная кислота** при «сдвиговой» обработке может быть обусловлен испарением неводного растворителя (этанола), а отсутствие продукта в системе **пироксикам + янтарная кислота**, кроме того, его разложением.

**Научная новизна.** К наиболее важным полученным результатам можно отнести следующие:

1. На примере систем глицин + малоновая кислота и пироксикам + янтарная кислота показано, что механическая обработка в установках преимущественно «ударного» и «сдвигового» воздействия приводит к различным результатам.
2. На примере систем глицин + щавелевая кислота и оксид цинка + фумаровая кислота выявлено различие результатов реакции при проведении процессов в модельных аппаратах и при обработке в планетарной мельнице.
3. Для ряда механохимических реакций в модельных аппаратах проведены оценки значений энергетического выхода.

### **Практическая ценность работы.**

1. Разработана методика механохимических экспериментов, позволяющая изучать динамику химических превращений при определенном и контролируемом механическом воздействии.
-



2. На примере изучаемых реакций установлено, что механическая обработка молекулярных кристаллических соединений, в зависимости от типа воздействия, природы растворителя и, вероятно, температуры может приводить к различным результатам, что важно учитывать при выборе оборудования и оптимальных условий синтеза фармакологических препаратов.

**Достоверность полученных экспериментальных данных и сделанных на их основе выводов** базируется на применении комплекса взаимодополняющих современных физико-химических методов исследования состава, структуры и свойств твердого тела, а также на тщательном сопоставлении полученных результатов с имеющимися литературными данными.

**Апробация работы.** Результаты работы неоднократно докладывались на многочисленных отечественных и зарубежных научных конференциях, семинарах, симпозиумах. По теме диссертации опубликованы 5 статей в журналах, рекомендуемых ВАК.

В целом, диссертация удовлетворяет требованиям новизны и достоверности полученных результатов. Вместе с тем, к диссертации И.А. Туманова есть ряд вопросов и замечаний.

1. 35 страниц текста литобзора посвящены истории науки механохимия, что, безусловно, может быть полезно для использования в курсе лекций или в качестве главы учебника по механохимии. Собственно о механохимии органических соединений и полимеров написаны только 3 страницы (глава 1.4, стр. 35-38). Не приведены сведения об условиях механохимических реакций в выбранных объектах исследования, а также сведения о физико-химических процессах во время обработки. Не приведены примеры противоречивых результатов



синтеза молекулярных кристаллов в зависимости от условий и используемого оборудования, что напрямую связано с постановкой задач исследования.

2. Главы 3.5 и 5.6 изложены на 1 странице. Приведенные в них сведения вполне могли быть включены в соответствующие изучаемым системам главы.
3. В главе 5.1. обсуждаются причины образования оксалата бисглициния в системе глицин + дигидрат щавелевой кислоты при обработке в модельных «ударной» и «сдвиговой» установках. Было бы полезно обсудить и причины, по которым образования оксалата бисглициния, как промежуточного продукта, не наблюдали при обработке данной системы в мельнице.
4. Связаны ли наблюдаемые различия в продуктах реакции для системы глицин + малоновая кислота именно с различием в механическом воздействии («ударном» или «сдвиговом») или различия обусловлены различной доступностью паров воды для обрабатываемой системы в модельных установках различного типа, в том числе и из-за их различной компактности?
5. Связано ли неполное превращение в системах цинк + фумаровая кислота и мелоксикам + янтарная кислота при обработке в «сдвиговой» установке с природой воздействия, или причина в испарении растворителя?
6. Поскольку синтез молекулярных кристаллов определяется наличием и природой растворителя, изменением растворимости реагентов под действием обработки, то было бы полезно проанализировать полученные в работе различные результаты синтеза с учетом особенностей растворения реагентов.



Однако сделанные замечания не затрагивают выводов и основных результатов работы. В целом диссертационная работа И.А. Туманова выполнена на современном экспериментальном и теоретическом уровне. Основные научные положения доказаны, а выводы диссертации не вызывают сомнений, работа хорошо иллюстрирована, изложена ясным языком. Основные результаты работы опубликованы в 5 статьях в рецензируемых журналах и докладывались на 11 конференциях. Реферат диссертации отражает ее содержание.

На основании вышеизложенного считаю, что диссертационная работа ТУМАНОВА Ивана Андреевича «ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ МЕХАНИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ НА РЕАКЦИИ В СМЕСЯХ МОЛЕКУЛЯРНЫХ КРИСТАЛЛИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ», удовлетворяет требованиям ВАК Российской Федерации, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор достоин присвоения ему ученой степени кандидата химических наук по специальностям 02.00.21 – химия твердого тела.

Заведующий научно-технологическим  
отделом прикладного катализа  
Института катализа СО РАН,  
Доктор химических наук

Л.А. Исупова

«Подпись Л.А. Исуповой заверяю»

Ученый секретарь ИК СО РАН,

к.х.н.



А.А. Ведугин

исполнитель Исупова Л.А.  
Тел.: (383) 326 96 03  
e-mail: isupova@cataysis.ru