



ОТЗЫВ

ведущей организации

на диссертационную работу Сергея Григорьевича Архипова

«Получение сокристаллов и солей аминокислот с органическими кислотами и сравнение их структуры и свойств со структурами и свойствами исходных компонентов», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.21 – химия твердого тела

Актуальность работы

Процессы получения материалов с заданными свойствами и, тем более фармацевтических препаратов, требуют тщательной проработки способов получения чистых веществ и всестороннего их исследования. Это огромная по объему и трудоемкости работа, требующая внимания, тщательности и ювелирной точности исполнения, которая, к сожалению, редко бывает представлена в научных публикациях, поскольку подробное описание процедур может сделать раздел статьи «Экспериментальная часть» большим, чем все остальные. Систематические исследования, представляющие сравнение различных способов получения целевого продукта, определения факторов, влияющих на образование определенных полиморфных модификаций, их кристаллизацию, несомненно, актуальны. Особенно это важно для многокомпонентных систем на основе аминокислот, для которых как было показано, возможно образование смешанных кристаллов, обладающих как ценными биологическими, так физическими свойствами.

Выбранный круг объектов – смешанные кристаллы в системах аминокислота/карбоновая кислота (L-аланин, DL-аланин, L-серин, DL-серин, D-серин, L-валин, L-изолейцин, L-лейцин, L-норвалин)/(L-аскорбиновая, щавелевая, малоновая, янтарная, глутаровая, малеиновая, фумаровая кислоты) - определен направлением фундаментальных исследований роли специфических взаимодействий в формировании кристаллических структур, их твердофазных превращениях и свойств кристаллов,

проводимых под руководством профессора Е.В. Болдыревой в ИХТТиМ СО РАН и на кафедре химии твердого тела НГУ.

Диссертационная работа С.Г. Архипова изложена на 173 страницах и состоит из введения, обзора литературных данных по теме диссертации, экспериментальной части, пяти глав, содержащих обсуждение результатов, заключения и выводов. Она содержит 48 таблиц, 25 рисунков, список цитируемой литературы (184 наименования) и три Приложения.

В первой главе – литературном обзоре – автором приведены имеющиеся в литературе терминологические особенности понятия "молекулярный комплекс", очень подробно рассмотрены теоретические и экспериментальные основы получения молекулярных комплексов, обобщены данные по изучению кристаллов молекулярных комплексов на основе аминокислот при изменении температуры и давления. В Заключении по литобзору делается вывод об актуальности исследования смешанных кристаллов на основе аминокислот и выборе их в качестве объектов исследования, ставятся цели и формулируются задачи исследования.

Вторая глава посвящена описанию проведенных экспериментов, оборудования, кратко дано описание получения порошков смешанных кристаллов и выращивания монокристаллов для РСА.

В третьей главе подробно описано получение смешанных кристаллов в различных системах, особенности методик. Отметим, что во всех случаях на первом этапе проводился скрининг системы: эквимольные количества реагентов растирались в ступке и методом РФА контролировали образование новых (отличных от исходных реагентов) фаз. При их отсутствии методику варьировали (растирание с добавлением воды, без добавления воды, изменение соотношения реагентов). В случае наличия новой фазы старались получить монокристаллы методом медленного испарения растворителя. Необходимо отметить тщательность и кропотливость данной работы, поскольку кристаллы выращивались в капле (!), и процесс роста контролировался с помощью микроскопа, что позволяло остановить кристаллизацию в момент достижения кристаллами нужного размера.

В результате проделанной работы С.Г. Архиповым разработан алгоритм, сочетающий ряд ранее известных приёмов кристаллизации, для воспроизводимого и устойчивого получения монокристаллов смешанных кристаллов аминокислот, что позволило получить 14 новых солей и смешанных кристаллов аминокислот, для 8 из которых удалось

вырастить монокристаллы, пригодные для РСА. Причем размер кристаллов можно было варьировать – от самых маленьких (для структурных экспериментов под давлением) до достаточно больших – для КР-спектроскопии.

Описанный подход для получения монокристаллов небольших органических молекул позволяет ускорить процесс получения кристаллов, уменьшает количество необходимых реагентов, упрощает пробоподготовку образцов для дальнейших исследований.

Методами РСА и КР детально исследована температурная динамика структуры кислого малеата L-сериния и сокристалла L-серина с L-аскорбиновой кислотой. Выявлены и охарактеризованы неизвестные ранее полиморфные модификации высокого давления для структуры кислого малеата L-сериния и сокристалла L-серина с L-аскорбиновой кислотой. Выделен общий для малеатов аминокислот структурный мотив – цепочки $C^2_2(12)$.

Установлен различный характер реализации фазового перехода при повышении давления в структурах кислого малеата L-сериния и сокристалла L-серина с L-аскорбиновой кислотой: в первом он связан с изменением конформации катиона L-сериния, тогда как во втором - с конформацией молекулы L-аскорбиновой кислоты.

Обнаружено, что кристаллы кислого малеата L-лейциния обладают уникальными пластическими свойствами – могут быть согнуты практически пополам и затем разогнуты.

Зафиксирован эффект генерации второй для гармоник для смешанных кристаллов кислых малеатов L-сериния, L-валиния, L-норвалиния L-норвалина, L-лейциния и L-изолейциния полугидрата.

Замечаний по диссертации нет. Есть незначительное количество опечаток, что обычно бывает в больших текстах. Например, на стр. 127 в подписи в Рис. 42 говорится "*В результате фазового перехода происходит поворот –ОН фрагмента цвиттериона L-серина (фрагмент выделен кружком)*", тогда как кружком на рисунке выделен фрагмент боковой группы L-аскорбиновой кислоты.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации. Сделанные выводы не вызывают сомнений, все соединения надежно охарактеризованы, методики воспроизводимы. Результаты работы опубликованы в ведущих изданиях по кристаллоструктурной тематике, неоднократно были представлены на международных и отечественных научных мероприятиях. По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований, достоверности, практической значимости, а также степени обоснованности выводов, представленная работа соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842, предъявляемым к

диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук, и соответствует паспорту специальности 02.00.21 –химия твердого тела в разделах 1, 2, 4, 5, 7, 8. Таким образом, Сергей Григорьевич Архипов заслуживает присуждения искомой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.21 –химия твердого тела.

Отзыв заслушан и утвержден на заседании Ученого совета МТЦ СО РАН, протокол № 13 от 4 декабря 2015 г.

Доктор химических наук
(специальность 02.00.04 – физическая химия)

Г.В. Романенко

Ученый секретарь

ФГБУН Институт "Международный томографический центр" СО РАН

Ул. Институтская, 3А, Новосибирск 630090,

romanenko@tomo.nsc.ru



Подпись *Г.В. Романенко*
заверяю.
Ученый секретарь МТЦ СО РАН
д.х.н. Г.В. Романенко

4.12.15