

УТВЕРЖДАЮ



Проректор МГУ имени М.В.Ломоносова  
д.ф.-м.н., профессор

*А.А. Федянин* А.А. Федянин

24 ноября 2014

**Отзыв ведущей организации**

на диссертацию Евгения Александровича Лосева  
«Исследование кристаллических фаз, образующихся в системах "глицин - карбоновая кислота" и "серин - карбоновая кислота"»,  
представленную к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук  
по специальности 02.00.21— химия твёрдого тела

Диссертация Е.А. Лосева посвящена процессам кристаллизации соединений, представляющих интерес для фармацевтики, и выполнена с целью определения влияния условий эксперимента на кристаллизацию полиморфов, молекулярных солей и со-кристаллов глицина и L-серина с карбоновыми кислотами, а также изучения устойчивости структуры молекулярных смешанных кристаллов глицина при изменении температуры и давления. Ради достижения цели были исследованы: влияние добавок карбоновых кислот на кристаллизацию различных полиморфных модификаций глицина и L-серина; возможность получения новых смешанных кристаллов глицина с карбоновыми кислотами; влияние способа введения воды на продукт реакции (на примере механохимического синтеза молекулярных солей в системе «L-серин — щавелевая кислота»). Были также сопоставлены кристаллические структуры со-кристаллов глицина с глутаровой и DL-винной кислотами, и выявлено влияние низкой температуры и высокого давления на кристаллическую структуру смешанного кристалла глицина с DL-винной кислотой.

Тема диссертации, безусловно, актуальная, и не только в силу практической важности объектов исследования, но и в силу фундаментальности проблемы: зависимость кристаллизации полиморфных модификаций от условий кристаллизации – это до сих пор важнейшая и все еще мало изученная проблема. Соискателем впервые обнаружена избирательность влияния карбоновых кислот на кристаллизацию полиморфных модификаций глицина как в растворе, так и при совместной механической обработке; синтезированы и структурно охарактеризованы двухкомпонентные молекулярные кристаллы глицина с малоновой и глутаровой кислотами; полученный со-кристалл глицина с глутаровой кислотой является первым примером смешанного кристалла глицина с карбоновой кислотой, в структуре которого глицин не протонирован; сопоставлены структуры смешанных кристаллов глицина с глутаровой и DL-винной кислотами и изучено влияние охлаждения и повышения давления на со-кристалл глицина с DL-винной кислотой; исследовано влияние способа введения воды на полиморфизм смешанного кристалла L-серина со щавелевой кислотой, образующегося в результате совместной механической обработки исходных компонентов; разработаны патентно чистые методы получения больших партий  $\gamma$ -глицина.

Заслуживает внимания разнообразие использованных соискателем методов и режимов кристаллизации. Очень обоснованно и эффективно использованы дифракционные и спектральные методы исследования полученных образцов.

Чрезвычайно интересным экспериментальным результатом является факт влияния затравки определенной полиморфной модификации на селективную кристаллизацию только в том случае, если лимитирующей стадией является процесс зародышеобразования, и отсутствие такого влияния, если лимитирующим фактором является скорость роста кристалла. Соискателем также показано, что для механохимической реакции между L-серином и щавелевой кислотой, состав фазы продукта зависит от относительного содержания воды в системе, что свидетельствует о протекании реакции в образующейся пленке маточного раствора на поверхности реагентов.

Соискателем обнаружено, что небольшая добавка определённых карбоновых кислот (щавелевая, малоновая, янтарная, малеиновая, L-яблочная) направляет процесс кристаллизации глицина в сторону получения  $\gamma$ -полиморфной модификации при использовании метода изотермического испарения водных растворов или при совместной механической обработке, в то время как глутаровая и ортофталевая кислоты не оказывают подобного влияния на полиморфизм глицина.

Распылительная сушка водного раствора глицина привела к получению чистой  $\beta$ -

полиморфной модификации глицина. При распылении кислотных растворов глицина доминирующей фазой выступала  $\gamma$ -форма глицина во всех случаях, кроме растворов с добавкой глутаровой кислоты, где основным продуктом была  $\beta$ -модификация глицина с небольшой примесью других полиморфов (также большое количество  $\beta$ -глицина было обнаружено в продукте распыления раствора, содержащего добавку янтарной кислоты). Несмотря на то, что распыление раствора проводилось при высокой температуре (105 С), ни в одном из экспериментов в составе продукта не наблюдалось присутствия  $\alpha$ -формы глицина, которая является термодинамически более стабильной при повышении температуры. Во всех экспериментах зафиксированы исключительно полиморфные модификации, которые нестабильны при нагревании и (особенно, в случае  $\beta$ -формы) в присутствии воды. Следует согласиться с соискателем в том, что полученные данные об образовании смесей  $\beta$ - и  $\gamma$ -форм глицина говорят о конкуренции между кинетически контролируемой кристаллизацией  $\beta$ -глицина и формированием  $\gamma$ -полиморфа при низких значениях рН среды. Действительно, подбор параметров процесса распылительной сушки, таких как скорость потока раствора, температура распыления и концентрация раствора, помогает создать благоприятные условия для кристаллизации требуемой полиморфной модификации.

Диссертация хорошо апробирована, ее результаты опубликованы в семи статьях в рецензируемых журналах, 15 тезисах докладов и защищены пятью патентами.

Результаты диссертации могут найти применение при разработке методов контроля кристаллизации и полиморфизма молекулярных кристаллов, в том числе – фармацевтических веществ. С их результатами целесообразно ознакомить сотрудников организаций, занимающихся данными проблемами, в частности, Института неорганической химии им. Николаева СО РАН (г. Новосибирск), Института катализа им. Борескова СО РАН (г. Новосибирск), Института химии растворов им. Крестова РАН (г. Иваново), Института общей и неорганической химии им. Курнакова РАН (г. Москва), Московского государственного университета им. Ломоносова, Санкт-Петербургского государственного университета, Новосибирского государственного университета, Воронежского государственного университета, Казанского государственного университета. Информация о новых достижениях в области получения фазово чистых полиморфных модификаций глицина и о различиях биологической активности альфа- и гамма- глицина имеет важное практическое значение для таких производителей препаратов глицина, как Медицинский научно-производственный комплекс «БИОТИКИ» (г. Москва), Фармацевтические компании «Мосхимфармпрепараты» им. Н. А. Семашко» (г. Москва) и «Алтайвитамины» (г. Бийск).

В целом, Е.А.Лосев получил множество очень интересных и важных результатов, которые свидетельствуют о его высокой квалификации, соответствующей степени кандидата химических наук, и критические замечания в адрес его диссертации не могут изменить это мнение. Главным недостатком диссертации соискателя является отсутствие исследования зародышеобразования полученных соискателем кристаллов. Е.А. Лосев неоднократно в тексте диссертации упоминает о зародышеобразовании, но полностью сосредотачивается на результатах кристаллизации. Такой подход позволяет решать задачи прикладного характера, но фундаментальные аспекты исследования при этом раскрываются недостаточно полно. Конечно, исследования зародышеобразования очень трудны, но стабилизация зародышей кристаллов с последующей расшифровкой их структур методами современной электронной дифракции в настоящее время стали возможными при благоприятном стечении обстоятельств. Такие исследования необходимы для проверки правила ступеней Оствальда, о котором упоминается в начале диссертации.

В литературном обзоре соискатель слишком доверчиво воспроизводит сведения, опубликованные в статье *I. Weissbuch, V. Yu. Torbeev, L. Leiserowitz et al. // Angew. Chem. Int. Ed. - 2005. - V. 44. - N. 21. - P. 3226–3229*, заявляя: «Более того, скорость процесса сорбции-десорбции молекул спирта на определённых гранях растущего кристалла является лимитирующей при рассмотрении роста конкретной грани, что сказывается на конечном полиморфном составе продукта». На самом деле, сорбция-десорбция растворителя или высаливающей добавки приводят к изменению габитуса одной и той же полиморфной модификации, о чем соискатель неоднократно упоминает в других разделах диссертации.

Диссертация хорошо написана и оформлена, но в ней часто встречаются ошибки в падежных окончаниях, например, стр. 15, 3-я строка снизу: «В других случаях в кристаллической решётке может присутствовать», стр. 16, 15-я строка сверху «но и кристаллическим окружением в твёрдом состоянии», стр.27 «В настоящее время выделяют несколько основных методов кристаллизации молекулярных солей», стр. 30. «упомянуть процессы с участием сухих твёрдых реагентов» и т.д.

Отмеченные недостатки являются ничем иным, как естественными трудностями роста молодого ученого.

Оценивая диссертацию, можно констатировать, что она является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей значение для развития химии, в частности, химии твердого тела и физической химии. По своему уровню, актуальности, достоверности и обоснованности выводов данная работа соответствует

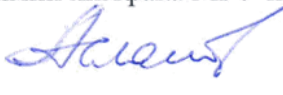
требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, установленным в п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», а ее автор, Евгений Александрович Лосев, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.21 «Химия твердого тела».

Отзыв составил д.х.н. проф. Леонид Александрович Асланов.

Отзыв рассмотрен на научном семинаре лаборатории структурной химии кафедры общей химии химического факультета МГУ протокол 3/11 от 04 ноября 2014 г.

Зав. лаб. структурной химии химфака МГУ имени М.В. Ломоносова

д.х.н., профессор



Л. А. Асланов

Секретарь семинара, к.х.н., ст.н.с.



В. Б. Рыбаков

Зам. декана химического факультета МГУ

д.х.н., проф.



В. И. Тишков