

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу 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
специальности

02.00.21 «Химия твердого тела»

Актуальность выбранной темы. Одной из важнейших проблем современной фармакологии является создание эффективных лекарственных средств на основе биологически активных веществ, характеризующихся низкой биодоступностью. Проведение химических модификаций фармакологического агента, для решения этой проблемы, часто одновременно с получением новых хорошо растворимых в водных растворах соединений приводит к изменению эффективности терапевтического действия или появлению новых свойств. В настоящее время в качестве эффективного метода улучшения фармакологических характеристик лекарственных средств рассматривается механохимическая активация. Наряду с обработкой индивидуальных соединений, механохимической обработке подвергают и их смеси с вспомогательными веществами. В зависимости от характера физико-химических изменений, как результата мехактивации, возможно как улучшение их биологической доступности и фармакологической активности так и ухудшение. Таким образом, диссертационная работа Туманова И.А. посвященная изучению влияния различных видов механической обработки на протекание реакции в органических системах несомненно, является актуальной, а поставленные в работе цели и задачи обладают научной и практической значимостью. Актуальность темы подтверждается также тем, что работа поддержана грантами Российского фонда фундаментальных исследований (11-03-00684, 12-03-31663, 13-03-92704, 13-03-00795), проекта Минобрнауки РФ №1828, соглашения Мин.Обр.науки №14.В37.21.1093, а также грантом Президента РФ для поддержки ведущих научных школ (проект НШ-279.2014.3).

Общая характеристика работы. Диссертация Туманова Ивана Андреевича “Изучение влияния различных видов механической обработки на реакции в смесях молекулярных кристаллических веществ”, представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.21 - химия твердого тела изложена на 143 страницах машинописного текста, содержит 44 рисунка и 2 таблицы. Структура диссертации включает введение, обзор литературы, пять глав, выводы и список литературы. **Во введении** отражена актуальность выбранной темы, сформулированы цель, задачи и научная новизна проведенного исследования, приведены положения, выносимые автором на защиту. В **литературном обзоре** (глава 1) освещены основные понятия

механохимии, описаны аппараты используемые для механической обработки твердых тел. Рассмотрены физико-химические изменения происходящие в твердом теле при механическом воздействии, приведены исторические сведения о развитии механохимии для неорганических и органических систем и их основные направления. Литературный обзор изложен логично, последовательно и иллюстрирует важность темы исследования. **Во второй главе** диссертации приведено описание использованных модельных установок, характеристики исходных веществ и методики проведения механохимических исследований. Полученные автором оригинальные результаты представлены в **Главах 3 и 4**. Показано, что взаимодействие α -глицина с двухводной щавелевой кислотой как в условиях преимущественно ударной обработки так и в условиях преимущественно сдвигового механического воздействия протекает с образованием кислого оксалата глицина. Проведено исследование зависимости изменения фазового состава данной системы от времени механической обработки, установлено, что реакция идет в две стадии с первоначальным образованием оксалата бис-глицина. Показано, что сдвиговая обработка системы α -глицин - β -малоновая кислота дает соль кислого малоната глицина, в условиях стесненного удара наблюдалась низкая конверсия реагентов. Получены целевые продукты механохимических реакций мелоксикама и пироксикама с янтарной кислотой с помощью установки преимущественно ударной обработки. Обнаружено, что механическое воздействие в модельной установке стесненного удара на смесь оксида цинка с фумаровой кислотой в качестве конечного продукта реакции дает пентагидрат фумарата цинка. В **главе 5** подробно описаны и проанализированы данные дополнительных экспериментов проведенных для проверки выдвинутых предположений, что несомненно представляет большой интерес для разработки научных основ подбора эффективных условий проведения механохимических реакций.

Основные научные результаты диссертации опубликованы в 5 статьях в российских и международных научных журналах, рекомендованных ВАК, и 10 тезисах докладов на российских и международных конференциях.

Автореферат правильно и полностью отражает содержание диссертации.

Научная новизна состоит в том, что впервые детально исследовано влияние вида механического воздействия (преимущественно ударное или сдвиговое) на протекание реакций на примере пяти систем. Показано заметное различие в поведении смеси глицина с малоновой кислотой в условиях преимущественно ударного или сдвигового воздействия. В механохимических реакциях глицина с щавелевой кислотой и оксида цинка с фумаровой кислотой зарегистрировано образование кристаллических промежуточных продуктов. В случае последней системы показано, что в условиях преимущественно ударной обработки в качестве конечного продукта превращения образуется пентагидрат фумарата цинка.

Практическое значение работы, определяется тем, что полученные результаты диссертации могут быть использованы для более полного понимания динамики химических превращений в условиях сложной комплексной механической обработки, и для рационального поиска эффективных условий синтеза целевых соединений с помощью механохимических реакций.

Достоверность полученных экспериментальных данных основывается на методе рентгеноструктурного анализа. Научные положения работы достаточно обоснованы и прошли апробацию при подготовке публикаций в рецензируемых журналах и при их представлении в стендовых и устных докладах на международных и национальных конференциях.

Личный вклад соискателя отражен и подробно описан вклад соавторов в данное исследование.

Диссертация удовлетворяет требованиям новизны и достоверности полученных результатов.

Вместе с тем по диссертации Туманова И.А. есть ряд вопросов и замечаний.

1. На стр. 55 приведен список использованных соискателем физико-химических методов анализа, включающий рентгеноструктурный анализ, высокоэффективную жидкостную хроматографию, спектрофотометрию в диапазоне видимого света, ИК- и УФ-спектроскопию. При этом в обсуждении результатов, помимо рентгеноструктурного анализа, применение озвученных методов анализа не представлено.
2. При проведении механохимической реакции глицина с малоновой кислотой в условиях преимущественно ударной обработки Туманова И.А. ограничился констатацией факта об отсутствии полного превращения реагентов и регистрации образования новой неизвестной фазы. Не совсем ясно, отсутствие эксперимента по проведению обсуждаемого превращения с добавлением воды особенно с учетом использования соискателем растворителей в других исследуемых системах и в частности в свете сделанного вывода о поглощении данной смеси реагентов атмосферной воды при их обработке в сдвиговом устройстве.
3. При проведении механохимических реакций в установке преимущественно ударной обработки использована одна из двух частот импульса 1.67 Гц или 3.33 Гц (за исключением реакции α -глицина с дигидратом щавелевой кислотой). При этом из текста диссертации не понятно из каких соображений для исследуемых систем был сделан выбор режим механической обработки из данных двух частот.
4. Были рассчитаны энергетические выходы четырех механохимических реакций на основе дифрактограмм реакционных смесей. Поскольку продукты реакций не выделяли в индивидуальном виде а, упомянутый метод анализа не позволяет

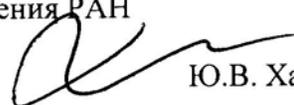
однозначно исключить содержание в реакционной смеси иных соединений, возникает сомнение в точности значений энергетических выходов и правомерности их сопоставления.

5. На странице 114 некорректно употреблять словосочетание “реакция прошла на половину” применительно к взаимодействию оксида цинка с фумаровой кислотой протекающая с образованием пентагидрата фумарата цинка, а на странице 116 его называть интермедиатом.
6. Текст диссертации содержит ограниченное число отпечаток, среди которых можно отметить не соответствие цитируемой работы ссылке под номером 21 и идентичность работ в списке литературы под № 20 и № 42.

Заключение. Указанные замечания не влияют на общую высокую оценку диссертационной работы Туманова И.А. Исследование выполнено на современном экспериментальном и теоретическом уровне. Основные научные положения доказаны, а выводы диссертации не вызывают сомнений, работа хорошо иллюстрирована и изложена ясным языком.

Считаю, что диссертационная работа Туманова И.А. является наукоемким и полноценным научным исследованием, результаты которой обладают научной новизной и представляет существенный интерес для специалистов занятых решением проблем химии твердого тела, и по полноте решенных задач соответствует пункту 9 “Положения о порядке присуждения ученых степеней”, утвержденном постановлением правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г., а ее автор достоин присвоения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.21 – химия твердого тела.

Официальный оппонент
старший научный сотрудник
лаборатории медицинской химии
Отдела медицинской химии
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Новосибирский институт
органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения РАН
кандидат химических наук


Ю.В. Харитонов

Подпись с.н.с., к.х.н. Харитонova Ю. В. удостоверяю:
ученый секретарь
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Новосибирский институт
органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения РАН
кандидат химических наук




И.А. Халфина