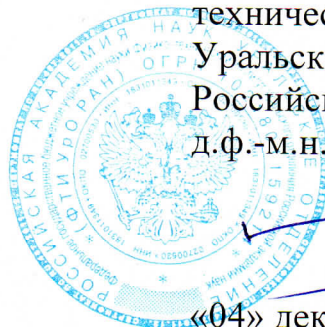


УТВЕРЖДАЮ
Директор Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки Физико-
технического института
Уральского отделения
Российской академии наук,
д.ф.-м.н.



Ладьянов В.И.

«04» декабря 2014 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного учреждения науки Физико-технического института Уральского отделения Российской академии наук на диссертационную работу «Изучение влияния различных видов механической обработки на реакции в смесях молекулярных кристаллических веществ», представленную Тумановым Иваном Андреевичем на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.21 – химия твердого тела

Актуальность работы. Использование механохимического подхода к синтезу новых соединений является предметом особого интереса исследователей в последние годы, в частности, в области химии фармацевтических компонентов. Возможность отойти от традиционных методов жидкофазного синтеза лекарственных соединений является выгодной как с экономической, так и с экологической точек зрения. В ряде случаев механохимический синтез позволяет добиваться более высокого выхода реакции или получать продукты, недоступные при использовании традиционного жидкофазного синтеза. Все это обуславливает актуальность работ, посвященных изучению механохимических реакций в фармацевтических субстанциях. Однако большая часть таких работ связана с непосредственным синтезом новых соединений, либо получением новых форм уже известных лекарственных веществ путем проведения механохимических реакций в мельницах или при ручном истирании в ступке. Лишь небольшое число известных работ включают в себя детальное

изучение механизмов механохимических реакций в таких системах.

Данная работа посвящена сравнительному изучению влияния ударной и сдвиговой компонент механической нагрузки на протекание химических реакции в твердой фазе, для чего были разработаны специальные устройства, позволяющие проводить механическую обработку в условиях преимущественно ударной нагрузки и в условиях преимущественно сдвиговой нагрузки.

Актуальность темы исследования подтверждается поддержкой, оказанной работе Российским фондом фундаментальных исследований (11-03-00684, 12-03-31663 (соискатель являлся руководителем данного проекта), 13-03-92704, 13-03-00795), Министерством образования и науки РФ (проект №1828, соглашение №14.В37.21.1093), а также грантом Президента РФ в поддержку ведущих научных школ.

Диссертация Туманова И.А. состоит из введения, пяти глав, выводов и списка цитируемой литературы. Работа изложена на 143 страницах машинописного текста, включая 44 рисунка, 2 таблицы и список литературы из 109 наименований.

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

В первой главе представлен обзор литературных данных. Рассмотрены основные понятия механохимии, представлена общая характеристика явлений, происходящих в твердом теле при различных видах механической нагрузки. Кратко описаны устройства, предназначенные и используемые для механической обработки твердых тел. Рассмотрены наиболее важные работы в области изучения механохимических реакций, выявления их механизмов, возможности их практического применения. Приведено понятие энергетического выхода механохимической реакции. Описан ряд работ, посвященным механохимическим реакциям в молекулярных кристаллических веществах.

Во второй главе описаны способы реализации контролируемой механической обработки преимущественно ударного или сдвигового типа с использованием модельных установок, разработанных в рамках данной работы. Представлены принципы действия модельных установок, описаны методики проведения механохимических реакций. Приведены данные об использованных реактивах и их физико-химических свойствах, наиболее важных в рамках данной работы.

В третьей главе приведены результаты изучения механохимических реакций в условиях преимущественно ударной механической нагрузки для пяти систем.

В системе «глицин – щавелевая кислота» было зарегистрировано протекание реакции между глицином и щавелевой кислотой с образованием промежуточного продукта – оксалата бис-глициния – который при дальнейшем протекании реакции превращался в конечный продукт, кислый оксалат глициния.

Для системы «глицин – малоновая кислота» было показано, что в результате механической обработки преимущественно ударного типа в модельной установке происходит образование соли кислого малоната глициния, но полного протекания реакции не происходит. При продолжительной (более 45 минут) механической обработке в реакционных смесях появляется новая кристаллическая фаза, не отвечающая ни одному из известных компонентов смеси.

В системе «оксид цинка – фумаровая кислота» было зарегистрировано образование кристаллогидрата на основе фумарата цинка – пентагидрата фумарата цинка, при этом конечным продуктом реакции, в соответствии с литературными данными, являлся тетрагидрат фумарата цинка.

Для систем «мелоксикам – янтарная кислота» и «пироксикам – янтарная кислота» было показано, что для протекания механохимического синтеза со-кристаллов в условиях стесненного удара требуются добавки каталитически малых объемов растворителя (этанола). Были проведены

оценки энергетических выводов и было показано, что для синтеза со-кристаллов мелоксикама с янтарной кислотой энергетический выход выше, чем для синтеза аналогичных со-кристаллов пироксикама с янтарной кислотой. Такие оценки позволяют сравнивать эффективность механохимического подхода к проведению того или иного синтеза.

В четвертой главе приведены результаты механохимических экспериментов с установкой преимущественно сдвиговой механической обработки для каждой из пяти систем. Сопоставлены результаты «ударного» и «сдвигового» воздействий.

В системе «глицин-щавелевая кислота» существенных различий в протекании синтеза в условиях преимущественно ударной или сдвигой обработки замечено не было.

В системе «глицин-малоновая кислота» было показано образование соли кислого малоната глициния при непродолжительной сдвиговой механической обработке (5-10 минут), при этом длительная (больше 20 минут) обработка в «сдвиговой» установке приводила к превращению смеси порошков в вязкую влажную массу. Подобного превращения реакционных смесей не наблюдалось при использовании «ударной» установки. Появления неизвестной фазы после «сдвиговой» механической обработки не наблюдалось, в отличие от «ударной» обработки.

В системе «оксид цинка-фумаровая кислота» было обнаружено, что в «сдвиговой» установке происходит образование пентагидрата фумарата цинка, но с малыми степенями превращения. Вызвано это потерями жидкой воды из зоны реакции вследствие конструкции сдвиговой модельной установки.

Для системы «пироксикам-янтарная кислота» показано существенное различие между ударным и сдвиговым механическим воздействием: в «ударной» установке происходило образование со-кристалла с полным превращением реагентов, в «сдвиговой» установке наблюдался только цвиттер-ионный переход в пироксикаме.

В пятой главе приведены данные дополнительных экспериментов, проведенных для проверки выдвинутых предположений, и обсуждение полученных результатов.

В конце работы изложены основные результаты и выводы.

Научная новизна исследований не вызывает сомнений и свойственна всем этапам работы. В частности, для проведения и изучения механохимических реакций использовались модельные установки для контролируемой механической обработки в условиях стесненного удара и в условиях сдвига. Таким образом, было достигнуто равномерное распределение механической нагрузки на образец по времени и по интенсивности обработки, обычно недостижимое при использовании мельниц (или при ручном истирании в ступке). Благодаря этому стало возможно использовать методику детального изучения механохимической реакции как при преимущественно ударном механическом воздействии, так и при преимущественно сдвиговом. Было показано различное протекание химических превращений в системе «глицин – малоновая кислота» в условиях «удара» и «сдвига», наблюдаемое как в модельных установках, так и в различных участках мельничного барабана. Также было показано различие влияния удара и сдвига на систему «пироксикам – янтарная кислота»: в условиях ударной обработки наблюдается образование со-кристалла, чего не происходит в условиях сдвиговой обработки; более того, со-кристалл пироксикама и янтарной кислоты при сдвиговом механическом воздействии разлагается на составляющие. Благодаря использованию модельных установок стало возможно зарегистрировать образование промежуточного продукта в реакции между глицином и щавелевой кислотой, отследить динамику расходования реагентов и накопления продукта, оценить энергетический выход реакции.

Практическая значимость работы. Разработанные при выполнении работы модельные установки и методика исследования механохимических реакций могут найти применение в фармацевтической синтезе:

- полученные данные о влиянии ударной и сдвиговой составляющих механической обработки на протекание химической реакции в твердой фазе позволят выбрать наиболее оптимальные условия для проведения механохимического синтеза различных комплексов на основе активных фармацевтических ингредиентов.

- возможность оценки энергетического выхода механохимической реакции позволит выбрать более выгодные для синтеза фармацевтические компоненты из числа аналогов.

Результаты диссертации И.А. Туманова могут быть рекомендованы к использованию в научно-исследовательских организациях и вузах, где проводятся исследования влияния механохимической обработки на свойства как неорганических, так и органических соединений, таких как Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Институт синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова РАН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (г. Москва), Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН, Ивановский государственный химико-технологический университет, Физико-технический институт УрО РАН и др.

Оценивая диссертационную работу можно констатировать, что она является законченной научно-исследовательской квалификационной работой, в которой на основании выполненных Тумановым И.А. исследований содержится решение задачи деформационно-индуцированного структурообразования в модельных органических молекулярных кристаллах с выяснением вкладов ударных и сдвиговых нагрузок. Диссертационная работа обладает всеми необходимыми признаками: актуальностью, научной новизной, достоверностью результатов и практической значимостью. Она грамотно и логично изложена и хорошо проиллюстрирована. Научные положения, вынесенные на защиту, обоснованы, достоверны и отличаются

новизной. Содержание автореферата отвечает содержанию диссертации. Тема диссертации соответствует заявленной специальности.

Материалы диссертационной работы представлены в 16 публикациях, из них 5 статей в рецензируемых журналах, входящих в базу WoS и список ВАК и 11 тезисов докладов на российских и международных конференциях.

Общие замечания по диссертационной работе:

1. Из текста диссертации не понятно почему при оценке энергии, передаваемой при ударной нагрузке, используются уравнения для потенциальной энергии, что не позволяет оценить потери на трение в канале копра, хотя экспериментальная установка позволяет, по-видимому, измерять кинетическую энергию бабы копра в момент удара.

2. Вызывает вопрос, почему после механохимического синтеза для анализа продуктов реакции не используется масс-спектрометрия, которая является стандартом при химическом синтезе. Это придало бы работе большую доказательность сделанных выводов.

3. В литературном обзоре и при описании объектов исследования не приведены достаточные структурные данные, как то: пространственная группа, параметры элементарной ячейки и т.п., что затрудняет восприятие материала при прочтении.

4. Из текста не понятно, как учитывалось влияние текстуры укладки неравноосных кристаллов и их габитуса при механообработке на конечные продукты реакции.

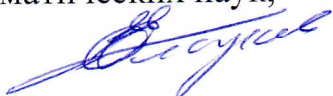
5. При общем приятном впечатлении, которое производит эта работа, следует отметить досадные проявления поспешности при оформлении как автореферата, так и текста диссертации: в тексте встречаются большие пустоты, висячие строки, подписи к рисункам могут находиться на другой странице и т.п., что не облегчает восприятия материала при прочтении.

Сделанные замечания не затрагивают основных выводов и положений диссертационной работы.

На основании изложенного считаем, что диссертация Туманова Ивана Андреевича на тему: «Изучение влияния различных видов механической обработки на реакции в смесях молекулярных кристаллических веществ» по актуальности, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, предъявляемых к кандидатским диссертациям, а ее автор, Туманов Иван Андреевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.21 – химия твердого тела.

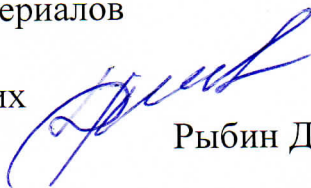
Доклад Туманова И.А. по диссертационной работе заслушан на научном семинаре отдела физики и химии наноматериалов Физико-технического института УрО РАН 04.12.2014 г.

Заведующий отделом
физики и химии наноматериалов ФТИ УрОРАН,
доктор физико-математических наук,
профессор



Елсуков Евгений Петрович

Старший научный сотрудник лаборатории
механоактивации органических систем
отдела физики и химии наноматериалов
ФТИ УрО РАН,
кандидат физико-математических
наук

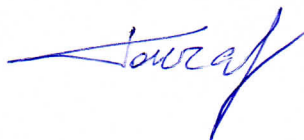


Рыбин Дмитрий Станиславович

426001, РФ, г. Ижевск, ул. Кирова, 132, ФГБУН ФТИ УрО РАН,
тел.8(3412)723261, e-mail: fnms@ftiudm.ru

Отзыв рассмотрен и утвержден на заседании Ученого совета ФТИ УрО РАН
4 декабря 2014 г. протокол № 9

Ученый секретарь ФТИ УрО РАН,
к.х.н.



О.Ю.Гончаров