

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Евгения Алексеевича Капустина "*Роль межмолекулярных взаимодействий в ряду N-метилированных производных глицина в формировании кристаллических структур и их отклике на изменение давления и температуры*", представленную соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.21 – химия твердого тела.

Представленная работа Евгения Алексеевича Капустина стала естественным продолжением исследований, начатых им еще во время выполнения дипломной работы. Именно это сделало возможным подготовку и оформление кандидатской диссертации в очень короткий срок – всего за два (!) года.

Несомненная актуальность работы определяется тем, что она относится к одной из самых современных областей междисциплинарных исследований, изучающих биомиметики - структурно или химически аналогичные биологическим объектам вещества и материалы. В качестве биоимитационных систем могут выступать и образованные на основе различных аминокислот кристаллические фазы, которые перспективны для создания, в частности, фармакологических препаратов. По этой причине детальное изучение влияния условий синтеза подобных соединений, их химического и фазового состава, условий кристаллизации для получения определенных полиморфных модификаций – это необходимый базовый комплекс исследований. Дальнейшее развитие таких работ предполагает изучение воздействия внешних факторов, таких как температура, давление, облучение и пр. на химические и физико-химические микро- и макроскопические свойства полученных твердых кристаллических фаз для установления закономерностей "состав–структура–свойство", выявление которых относится к важнейшим задачам химии твердого тела. Молекулярные кристаллы, в состав которых входят аминокислоты или их производные представляют собой удобные модельные объекты в виду широких возможностей по изменению конформации молекул, получению различных полиморфных модификаций, варьированию кристаллических структур и свойств за счет направленного модифицирования молекул, составляющих кристалл.

Выбранный Е.А. Капустиным круг объектов - N-метилированные производные глицина – типичен для органической химии, так как позволяет проследить постепенное замещение протонов на СН<sub>3</sub>-группы в терминальном Н<sub>3</sub>Н<sup>+</sup> фрагменте глицина и, на первый взгляд, очень узок. Тем не менее, детальное изучение этой группы соединений позволило выявить неизвестные ранее полиморфные модификации, установить

особенности формирования водородных связей и их динамики при изменении температуры и давления.

Результаты проведенных исследований изложены в рукописи, включающей введение, пять глав, заключение, выводы, список цитируемой литературы (210 наименований). Общий объем рукописи - 155 страниц, в том числе 53 рисунка, 5 таблиц и Приложение, в котором содержатся кристаллографические данные.

Во *введении* доказывається актуальность выбранного направления работы.

В *первой* главе – обзоре литературы - приводятся общие сведения об аминокислотах и основных структурных мотивах в их кристаллах, даются сведения о работах других исследовательских групп, работающих в этом направлении, рассматриваются имеющиеся в литературе данные по исследованию полиморфизма глицина при варьировании внешних воздействий и изучению водородных связей. На основании анализа литературы обосновывается выбор цели и объектов исследования, формулируются задачи и экспериментальные методы исследования, необходимые для их решения.

Во *второй* главе – экспериментальной части - описаны материалы и методики синтеза монокристаллических образцов N-метилпроизводных глицина. Дано краткое описание методов исследования – монокристаллической рентгеновской дифракции и поляризованной КР-спектроскопии, оборудования и программного обеспечения, а также некоторые детали дифракционных и спектроскопических экспериментов при варьировании температуры и давления.

В *третьей* главе приводится сравнение кристаллических структур N-метилглицина (саркозина), ромбической и моноклинной (впервые полученной Е.А Капустиным) полиморфных модификаций N,N-диметилглицина (ДМГ) и N,N,N-триметилглицина (бетаина). Анализ геометрических параметров цвиттерионов в полиморфных модификациях глицина и его метилированных производных свидетельствует о достаточной гибкости молекул, поскольку значение торсионного угла для остоного фрагмента O-C-C-N лежит в интервале  $5.34(2)$ - $22.9(2)^\circ$ , за исключением N,N,N-триметилглицина, в котором этот угол равен  $0^\circ$ . Автор не комментирует такое существенное различие в значениях углов, которое, возможно, связано с образованием слабых внутримолекулярных H-связей типа N-H...O во всех, кроме бетаина, молекулах. Это косвенно подтверждается увеличением этого угла при образовании пергидрата бетаина, в котором его молекулы связаны водородными связями O...H-O с молекулами H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Показано, что различие двух полиморфных модификаций N,N-диметилглицина

связано с формированием в одной из них бесконечных зигзагообразных цепочек «голова к хвосту» и четырехчленных тетрамеров во второй.

Выделены "основные" (с более короткими расстояниями N...O) и "дополняющие" Н-связи. Установлено, что прочность самых коротких водородных связей увеличивается в ряду N,N-диметилглицин, саркозин, глицин.

В *четвертой* главе приведены результаты по изучению влияния температуры на стабильность кристаллических структур саркозина, двух полиморфных модификаций N,N-диметилглицина и бетаина.

Данные РСА и поляризованных КР-спектров показали, что кристаллические структуры саркозина, ДМГ-2 и бетаина не претерпевают фазовых переходов в области 100-300 К и их сжатие при охлаждении анизотропно и монотонно. При этом направление наименьшего сжатия совпадает с направлением бесконечных зигзагообразных цепочек «голова к хвосту».

Для кристаллического ДМГ-1 обнаружен обратимый фазовый переход без разрушения монокристалла в области 200 К, связанный с разориентированием слабосвязанных четырехчленных кольцевых мотивов по отношению к друг другу.

На основании полученных данных по температурной динамике структур сделан вывод о том, что повышение стабильности кристаллических структур саркозина, ДМГ-2 и бетаина при уменьшении температуры происходит за счет упрочнения межмолекулярных связей.

В *пятой* главе рассмотрено поведение структур саркозина и бетаина при повышении гидростатического давления. Установлено, что для саркозина фазовый переход наблюдается при давлении ~0.8–1.3 ГПа. Он является кинетически контролируемым и сильно зависит от скорости изменения давления. Причем, в отличие от монотонного сжатия при охлаждении, при повышении давления структура саркозина сжимается более резко.

Для кристалла бетаина сравнительно быстрое повышение приводило к разрушению монокристалла, что не позволило определить структуру при повышенном давлении, но в КР-спектре в области 1.4-2.9 ГПа было отмечено расщепление нескольких полос валентных С–Н колебаний. При медленном повышении давления разрушения монокристалла и никаких изменений в КР-спектрах замечено не было.

При этом для саркозина и бетаина направление минимального сжатия при понижении температуры коррелирует с таковым при повышении давления. Но резко отличается для саркозина в направлении "дополнительной" Н-связи.

Существенных замечаний по диссертации нет, текст автореферата полностью соответствует представленной диссертации. Результаты работы докладывались на ведущих международных научных конференциях по тематике исследований, опубликованы в рецензируемых журналах, входящих в международные базы данных Web of Science и Scopus (5 статей и тезисы 11-ти докладов).

Выводы обоснованы и их достоверность не вызывает сомнений.

Количество опечаток минимально. Можно отметить лишь некоторые "странные" выражения и формулировки, например:

- "супрамолекулярные устройства";
- "повышение гидростатического давления ведет к прямому сдвигу атомных координат" (стр. 5);
- "панибратское" отношение к представителям других исследовательских групп: "группа Горбитца", "группа Петросяна", но "... группой профессора, д.х.н. Е.В. Болдыревой";
- "... все водородные связи во всех полиморфных модификациях [глицина] монотонно сжимаются, что определяет *анизотропию* сжатия структур в целом" (стр. 32);
- "... водородные связи вносят определяющий вклад в *упаковку кристаллических структур* аминокислот" (стр. 39);
- стр. 55: расстояния С-О в карбоксильной группе приблизительно равны не в *трех*, а в двух формах глицина;
- стр. 86: "в цвиттерине В угол увеличивается на  $0.4(4)^\circ$ , а в цвиттерине – уменьшается на  $0.5(4)^\circ$ " – в пределах ошибки угол не меняется.

Остается еще и "философский" вопрос о двойниковании при фазовом переходе в структуре ДМГ-1. Автор пишет (стр. 45): "Переход ... сопровождался *немероздрическим двойникованием*.", "... после фазового перехода количество рефлексов, относящихся к самому большому домену ... ", но "... двойникование не вызывало *фрагментации* кристалла". Как объяснить наличие домена и отсутствие фрагментации кристалла? Что автор имел в виду, говоря, что (стр. 80) "Наличие нескольких доменов, найденных при обработке дифракционных данных, свидетельствует, что двойникование происходит в различных частях монокристалла"?

Таким образом, в результате проделанной работы, Е.А. Капустиным впервые проведено детальное систематическое исследование роли водородных связей в формировании кристаллических структур N-метилпроизводных глицина и их динамики

при внешних воздействиях. Поставленные задачи успешно решены и цель работы достигнута. Полученные данные важны для понимания особенностей деформации структуры при изменении межмолекулярных взаимодействий и вносят вклад в изучение закономерностей "состав–структура–свойство" твердофазных соединений и материалов. Кроме того, экспериментальные данные о межмолекулярных взаимодействиях в данных системах могут служить основой для изучения внутримолекулярных взаимодействий в белках и пептидах.

По всем формальным параметрам диссертационная работа Евгения Алексеевича Капустина соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук, и паспорту специальности 02.00.21 – химия твердого тела, и является научно-квалификационной работой, в которой содержатся новые научно обоснованные решения поставленных задач, подтверждающие высокую квалификацию диссертанта. По объему полученных данных и результатам представленная работа, несомненно, соответствует требованиям П. 9 "Положения о присуждении ученых степеней", утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 и требованиям ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук. Её автор, Евгений Алексеевич Капустин, заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности "химия твердого тела".

Ученый секретарь Федерального государственного  
бюджетного учреждения науки Института  
«Международный томографический центр»  
Сибирского отделения Российской академии наук

д.х.н.



Романенко Галина Владиславовна

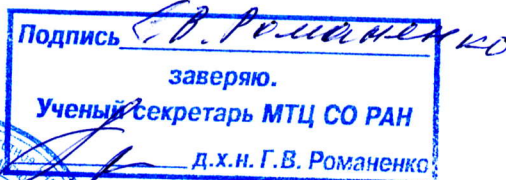
Почтовый адрес:

630090, г. Новосибирск, ул. Институтская, 3А

ФГБУН МТЦ СО РАН

Тел.: (383)330-76-35

E-mail: [romanenko@tomo.nsc.ru](mailto:romanenko@tomo.nsc.ru)



28.09.2015

28 сентября 2015 г.