

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет»

Диссертация Габдулхаева Мухаммета Нафисовича «Управление полиморфными превращениями производных каликсаренов, индуцированными парами «гостей»» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия выполнена на кафедре физической химии Химического института им. А.М. Бутлерова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (ФГАОУ ВО КФУ).

Габдулхаев Мухаммет Нафисович в 2016 году окончил Казанский (Приволжский) федеральный университет по специальности "Фундаментальная и прикладная химия". С 2016 по 2020 Габдулхаев М.Н. обучался в очной аспирантуре ФГАОУ ВО КФУ по направлению подготовки 04.06.01 Химические науки. С 2020 года работает в должности младшего научного сотрудника в Химическом институте им. А.М. Бутлерова Казанского федерального университета.

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор кафедры физической химии Химического института им. А. М. Бутлерова ФГАОУ ВО КФУ Горбачук Валерий Виленович.

Диссертационная работа обсуждалась на расширенном заседании кафедры физической химии Химического института им. А.М. Бутлерова ФГАОУ ВО КФУ 10 июня 2021 года (протокол № 17). На заседании присутствовали 22 чел., из них 6 докторов, 11 кандидатов химических наук.

При обсуждении диссертации соискателю были заданы следующие вопросы:

к.х.н., н.с. Нагриманов Р.Н.: Можно ли считать, что наблюдаемые на кривых высокоскоростной сканирующей калориметрии (ВСК) пики плавления соответствуют полному плавлению образцов?

к.х.н., ст. преп. Галухин А.В.: Как вы определили, что наблюдаемые на ВСК кривых эндотермические пики соответствуют плавлению, а не стеклообразному переходу?

к.х.н., доцент, с.н.с. Мухаметзянов Т.А.: Чему соответствует второй экзотермический пик, наблюдаемый на ДСК кривой нагрева клатрата трет-бутилкаликс[6]арена с бензолом?

д.х.н., проф. Киселев В.Д.: Различные растворители по-разному влияют на проявление полиморфизма производного тиакаликс[4]арена. Какие особенности растворителя (структурные или размерные) оказывают влияние?

д.х.н., доцент, в.н.с. Седов И.А.: Насколько целесообразно использовать трет-бутилкаликс[6]арен для разделения смесей на практике?

к.х.н., доцент Сироткин В.А.: Как можно описать полиморфы и их полиморфные превращения с точки зрения термодинамики?

д.х.н., доцент, в.н.с. Седов И.А.: Что означает термин «скрининг полиморфов»?

д.х.н., доцент, в.н.с. Егорова С.Р.: Насколько стабильны метастабильные полиморфы производного тиакаликс[4]арена при длительном хранении?

к.х.н., с. н.с. Ильясов И.Р.: Почему для исходной метастабильной **1В** формы каликсарена на кривой ВСК наблюдается сложная картина фазовых переходов?

д.х.н., проф. Соломонов Б.Н.: Что означает и чему соответствует $\Delta H_{\text{кол}}$ на слайде 23?

На поставленные вопросы соискатель дал исчерпывающие ответы.

С рецензией на работу выступил к.х.н., доцент Якимова Л. С.:

Рецензия положительная.

Диссертационная работа Габдулхаева М.Н. посвящена изучению управляемого полиморфизма, в частности, воспроизводимого образования метастабильных полиморфов. Решение этой проблемы важно для обеспечения эффективного скрининга полиморфов, а также для выбора подходящего способа приготовления метастабильных форм, например, лекарственных веществ и компонентов электронных устройств. Каликсарены являются хорошими модельными соединениями для разработки эффективных методов скрининга

полиморфов, позволяющими исследовать полиморфизм в зависимости от исходного состояния, наличия полимоффорных групп в молекулах и их стабильной конфигурации. В связи с этим данное исследование, посвящённое определению закономерностями управляемого полиморфизма, представляется весьма актуальным.

Целью диссертационной работы явилась разработка способов воспроизводимого приготовления метастабильных полиморфов, включая управление полиморфными превращениями из метастабильной формы в стабильную форму и обратно, а также выяснение особенностей влияния «гостей» в трехкомпонентной системе «хозяин + два гостя» на образование метастабильной формы «хозяина» в результате образования/разложения тройного клатрата и разделение смеси «гостей» в ходе этого процесса.

Диссертация построена традиционно и включает введение, литературный обзор (глава 1), экспериментальную часть (глава 2), обсуждение результатов (глава 3), основные результаты и выводы, а также список цитируемой литературы из 155 наименований и приложения. Диссертационная работа изложена на 163 страницах машинописного текста, включая 41 страницу приложения, содержит 55 рисунков и 6 таблиц.

В первой главе собраны и систематизированы литературные данные о полиморфизме молекулярных кристаллов, в частности, отдельно рассмотрен полиморфизм на примере каликсаренов. Рассматриваются способы скрининга полиморфов и методы их детектирования.

Экспериментальная часть работы, включающая описание объектов исследования, методик проведения экспериментов, используемое оборудование и программное обеспечение, применяемое для проведения экспериментов и обработки экспериментальных данных, изложена во второй главе диссертации.

Обсуждение результатов исследований приведено в третьей главе. Автором проведен скрининг полиморфов каликс[4]арена в однокомпонентной, бинарных и тройных системах путем нагрева, обработки насыщенными парами различных «гостей», твердофазного замещения и вытеснения связанного «гостя» в системе «соединение включения + второй паробразный гость», вакуумной сушки. Задача исследования состояла в разработке способа приготовления полиморфов, недоступных при использовании обычных способов скрининга с использованием кристаллизации из растворов и расплавов целевого вещества. Для трет-бутилкаликс[6]арена в работе была изучена нелинейность взаимного влияния двух «гостей» при совместном связывании их бинарной смеси этим «хозяином» на возможность образования метастабильных полиморфов при удалении «гостей» из клатратов.

В качестве наиболее значимых и интересных результатов, полученных автором исследования, можно выделить следующие:

1. Разработан способ воспроизводимого приготовления метастабильных полиморфов вещества, способного к образованию соединений включения (клатратов, сольватов).

2. Обнаружена возможность «умного» управления полиморфными превращениями каликс[4]арена, позволяющего переключать его упаковку из стабильной в метастабильную и обратно путем последовательного насыщения парами разных «гостей» без полного растворения «хозяина», нагрева и сушки.

3. Показано, что высокоскоростная сканирующая калориметрия позволяет более эффективно различать полиморфы по величине температуры плавления, чем обычная дифференциальная сканирующая калориметрия. На примере скрининга полиморфов каликс[4]арена показано, что тепловые эффекты низкотемпературных фазовых переходов, маловыраженные при обычной скорости нагрева, становятся намного более явными с увеличением скорости нагрева до 4000 К/с.

4. Обнаружена нелинейная зависимость способности трет-бутилкаликс[6]арена к образованию метастабильного полиморфа при связывании/удалении бинарной смеси «гостей» от ее состава. Метастабильный полиморф не образуется при определенном составе бензол/тетрахлорметан, где каждый из компонентов способен индуцировать образование метастабильного полиморфа в отдельности.

5. Показана возможность разделения смеси летучих соединений с близкими температурами кипения и размерами молекул путем связывания паров смеси трет-бутилкаликс[6]ареном и последующего ступенчатого разложения образующихся смешанных клатратов. Этот процесс позволяет выделить из смеси один из компонентов практически в чистом виде за один цикл связывания/разложения.

Для исследования клатратообразующих свойств и способности к образованию полиморфов использовались совмещенный ТГ/ДСК/МС анализ, дифференциальная сканирующая калориметрия, высокоскоростная сканирующая калориметрия, оптическая термомикроскопия, порошковая рентгеновская дифрактометрия, рентгеноструктурный анализ, атомно-силовая микроскопия, что обеспечило надёжность и достоверность полученных результатов.

Диссертационная работа обладает высокой степенью новизны и практической значимости.

Новизна работы заключается, в первую очередь, в разработке нового способа воспроизводимого приготовления метастабильных полиморфов, которые плавятся в температурном диапазоне ухода связанных «гостей» с последующей холодной кристаллизацией, для вещества, способного к образованию соединений включения

(клатратов, сольватов). Способ основан на твердофазном замещении или вытеснении связанного «гостя» (растворителя) и в ряде случаев позволяет переключать упаковку исследуемого вещества из стабильной в метастабильную и обратно путем последовательного насыщения парами разных «гостей» без полного растворения, нагрева и сушки.

Впервые показано, что высокоскоростная сканирующая калориметрия позволяет более эффективно различать полиморфы по температуре плавления, чем обычная дифференциальная сканирующая калориметрия.

Впервые установлено, что использование тройной системы с твердым «хозяином» и смесью двух гостей, каждый из компонентов которой в отдельности способен индуцировать образование метастабильного полиморфа, может привести к образованию тройного клатрата с повышенной термостабильностью, образующего только ста-бильный полиморф при разложении.

Разработанные способы воспроизводимого приготовления метастабильных полиморфов могут быть использованы для скрининга полиморфов лекарственных веществ, а также для приготовления рецепторов с заданной сорбционной емкостью и селективностью связывания парообразных веществ, например, в сенсорных системах.

Обнаруженная способность смешанных клатратов трет-бутилкаликс[6]арена высвободить на отдельных ступенях термического разложения только один из двух связанных летучих компонентов может быть использована в технологиях разделения смесей летучих соединений близкими температурами кипения и размерами молекул.

Выводы диссертации являются логичными, достоверными и обоснованными. Они базируются на собственных экспериментальных данных. Следует подчеркнуть, что работа написана в хорошем стиле, построение ее логично и последовательно.

Основное содержание диссертации изложено в 10 публикациях, в том числе в 2 статьях, входящих в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий...» ВАК РФ, обе в международных журналах. Результаты исследования были представлены на различных всероссийских и международных конференциях.

По диссертационной работе имеются следующие замечания:

1. **По оформлению работы:**

- В соответствии с требованием ВАК «Положения о присуждении учёных степеней» п. 14 «В диссертации соискатель ученой степени обязан ссылаться на автора и (или) источник заимствования материалов или отдельных результатов. При использовании в диссертации результатов научных работ, выполненных

соискателем ученой степени лично и (или) в соавторстве, соискатель ученой степени обязан отметить в диссертации это обстоятельство.». К сожалению, автор диссертации не ссылает на свои работы и это нужно исправить.

- Список литературы необходимо привести к единообразию в соответствии с требованиями ВАК РФ к квалификационным работам на соискание ученой степени кандидата наук.

- Раздел «Основные результаты и выводы» следует переименовать в «Заключение».

2. По содержанию работы:

- В работе рассматриваются два каликсарена, однако, нет явного объяснения, чем обусловлен выбор этих макроциклов и почему в обсуждении результатов.

- Можно говорить о том, что чем больше вещество образует полиморфов, тем лучше? Где есть необходимость использования именно метастабильных форм?

- Чем можно объяснить тот факт, что именно быстрый нагрев метастабильных полиморфов делает различия между ними более явными. Чаще наоборот, медленный нагрев позволяет в лучшей степени разделить пики на ДСК кривой.

- Что такое клатрат и в чем его отличие от комплексов «гость-хозяин» для макроциклов? Как располагается «гость» в клатратах и комплексах?

- можно ли перенести полученные закономерности для каликс[4]арена на другие макроциклы и какие параметры структуры необходимо в данном случае учитывать, какие будут определяющими в способности образовывать полиморфы.

- Какие типы полиморфов чаще всего используются в фармацевтике?

Перечисленные замечания не являются принципиальными и не влияют на положительную оценку работы, потребовавшей от автора значительного экспериментального мастерства и хорошей теоретической подготовки. В целом, диссертационная работа производит очень хорошее впечатление как по объему проведенной работы, так и по методам, выбранным для исследования клатратообразующих свойств и способности к образованию полиморфов, а также по стилю изложения результатов.

В диссертационной работе **Габдулхаев Мухаммет Нафисович** получены достоверные и значимые результаты на основе экспериментального материала, обладающие несомненной новизной, научной и практической ценностью как для супрамолекулярной химии, так и для физической химии, в целом.

Представленная диссертационная работа соответствует требованию «Положения о присуждении учёных степеней» (Постановление Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г.) и может быть представлена в диссертационный совет по специальности 1.4.4. Физическая химия.

По итогам обсуждения принято следующее **Заключение**:

Диссертационная работа Габдулхаева Мухаммета Нафисовича на тему «Управление полиморфными превращениями производных каликсаренов, индуцированными парами «гостей»», представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия, является целостным и законченным исследованием, написана автором самостоятельно, содержит оригинальные научные результаты и примеры их практического применения, полученные результаты и их анализ имеют существенное фундаментальное и прикладное значение: разработаны способы воспроизводимого приготовления метастабильных полиморфов.

Работа актуальна и обладает научной новизной.

Диссертационная работа посвящена изучению одной из актуальных проблем современной физической химии: управляемого полиморфизма, в частности, воспроизводимого приготовления метастабильных полиморфов. Решение этой проблемы важно для обеспечения эффективного скрининга полиморфов, а также для выбора подходящего способа приготовления метастабильных форм, например, лекарственных веществ и компонентов электронных устройств.

Разработан новый способ воспроизводимого приготовления метастабильных полиморфов, которые плавятся в температурном диапазоне ухода связанных «гостей» с последующей холодной кристаллизацией, для вещества, способного к образованию соединений включения (клатратов, сольватов). Способ основан на твердофазном замещении или вытеснении связанного «гостя» (растворителя) и в ряде случаев позволяет переключать упаковку исследуемого вещества из стабильной в метастабильную и обратно путем последовательного насыщения парами разных «гостей» без полного растворения, нагрева и сушки.

Впервые показано, что высокоскоростная сканирующая калориметрия позволяет более эффективно различать полиморфы по температуре плавления, чем обычная дифференциальная сканирующая калориметрия.

Впервые установлено, что использование тройной системы с твердым «хозяином» и смесью двух «гостей», каждый из компонентов которой в отдельности способен индуцировать образование метастабильного полиморфа, может привести к

образованию тройного клатрата с повышенной термостабильностью, образующего только стабильный полиморф при разложении.

Впервые показана возможность разделения смеси летучих соединений с близкими температурами кипения и размерами молекул путем связывания паров смеси твердым клатратообразующим веществом и последующего ступенчатого разложения образующихся смешанных клатратов.

Теоретическая и практическая значимость.

В работе предложена термодинамическая схема образования полиморфов, позволяющая выбрать оптимальный способ их воспроизводимого приготовления с использованием твердофазного замещения/вытеснения связанных «гостей» (растворителей) из клатратов (сольватов, соединений включения), в том числе способ приготовления метастабильных полиморфов, плавящихся в диапазоне температур ухода связанных «гостей» (растворителей) с холодной кристаллизацией в стабильную форму при дальнейшем нагреве. Разработанные способы воспроизводимого приготовления метастабильных полиморфов могут быть использованы для скрининга полиморфов лекарственных веществ, а также для приготовления рецепторов с заданной сорбционной емкостью и селективностью связывания парообразных веществ, например, в сенсорных системах.

Обнаруженная способность смешанных клатратов трет-бутилкаликс[6]арена высвободить на отдельных ступенях термического разложения только один из двух связанных летучих компонентов может быть использована в технологиях разделения смесей летучих соединений с близкими температурами кипения и размерами молекул.

Ценность научной работы заключается в том, что впервые разработан способ воспроизводимого приготовления метастабильных полиморфов вещества, способного к образованию соединений включения (клатратов, сольватов) и имеющего низкую первую температуру плавления с холодной кристаллизацией при дальнейшем нагреве.

Достоверность результатов подтверждается согласованностью экспериментальных данных, полученных с помощью разных экспериментальных методов для приготовленных полиморфов и клатратов, а также соответствием полученных результатов общим положениям термодинамики полиморфных переходов.

Личное участие автора заключается в выполнении основной части экспериментальной работы по диссертации; в анализе литературных данных и обобщении полученных результатов; участии в подготовке публикаций по теме диссертационного исследования; в апробации результатов.

Основное содержание работы изложено в следующих работах:

1. Gabdul Khaev, M.N. Smart control of calixarene polymorphic states / M.N. Gabdul Khaev, M.A. Ziganshin, A.V. Buzyurov, C. Schick, S.E. Solovieva, E.V. Popova, A.T. Gubaidullin, V.V. Gorbachuk // CrystEngComm. – 2020. – V. 22. – P. 7002-7015.
2. Gabdul Khaev, M.N. Nonlinear effect of two remembered guests in their mixtures on the host memory for guest inclusion and release / M.N. Gabdul Khaev, A.K. Gatiatulin, M.A. Ziganshin, V.V. Gorbachuk // Journal of Thermal Analysis and Calorimetry. – 2016. – V. 126. – P. 627-632.
3. Gabdul Khaev, M.N. Using flash differential scanning calorimetry for detection of metastable calixarene polymorphs induced by guest inclusion and release / M.N. Gabdul Khaev, V.V. Gorbachuk, M.A. Ziganshin, S.L. Ionova // Program of the 10th International Symposium on Nano & Supramolecular Chemistry (ISNSC-10). – Dresden, Germany, July 09-12, 2018. — P.173.
4. Gabdul Khaev, M.N. Detection of metastable calixarene polymorphs by fast DSC / M.N. Gabdul Khaev, V.V. Gorbachuk, M.A. Ziganshin // Abstracts of the 2nd International Seminar on Advanced Calorimetry (ISAC-218). – Kazan, Russia, October 10-12, 2018. — P. 34.
5. Gabdul Khaev, M.N. Controlled polymorphic transitions and selectivity of guest exchange for calixarene derivatives / M.N. Gabdul Khaev, V.V. Gorbachuk, M.A. Ziganshin, S.L. Ionova // Program&Abstracts of the First Russian-Chinese Workshop on Organic and Supramolecular Chemistry (RCWOSC-1). – Kazan, Russia, August 27-29, 2018. — P 71.
6. Gabdul Khaev, M.N. Controlled selectivity of guest inclusion by calixarene derivatives / M.N. Gabdul Khaev, V.V. Gorbachuk, M.A. Ziganshin, A.K. Gatiatulin // The 9th International Symposium on Nano & Supramolecular Chemistry (ISNSC-9). – Napoli, Italy, September 4-7, 2017.
7. Gabdul Khaev, M.N. Controlled selectivity of clathrate formation with calixarene derivatives / M.N. Gabdul Khaev, V.V. Gorbachuk, M.A. Ziganshin, A.K. Gatiatulin // The 16th International Seminar on Inclusion Compounds and 3rd Youth School on Supramolecular and Coordination Chemistry. – Kazan, Russia, June 26-30, 2017. – P.70.
8. Gabdul Khaev, M.N. Molecular Recognition in Host-Guest Interactions with Calixarenes / M.N. Gabdul Khaev, V.V. Gorbachuk, M.A. Ziganshin // BOOK OF ABSTRACTS, Markovnikov Congress on Organic Chemistry, Russia, Moscow-Kazan, 21-28 June 2019. - Москва, 2019. - P.235.
9. Габдулхаев М.Н. Анализ и разделение смесей органических соединений с применением производных каликсаренов, (материалы конференции) / М.Н. Габдулхаев // Материалы Международного молодежного научного форума «ЛОМОНОСОВ-2017» [Электронный ресурс], Россия, Москва, 7-11 апреля 2017.
10. Габдулхаев М.Н. Умные кристаллы производного тиакаликс[4]арена / М.Н. Габдулхаев // Материалы Международного молодежного научного форума «ЛОМОНОСОВ-2016» [Электронный ресурс], Россия, Москва, 7-11 апреля 2016.

В диссертации соискатель ссылается на собственные опубликованные работы, а также работы других ученых. В тексте диссертации отсутствуют материалы без ссылки на автора или источник заимствования.

Специальность, которой соответствует диссертация.

Диссертационная работа Габдулхаева М.Н. «Управление полиморфными превращениями производных каликсаренов, индуцированными парами «гостей»» соответствует пунктам 2 «Экспериментальное определение термодинамических свойств веществ, расчет термодинамических функций простых и сложных систем, в том числе на основе методов статистической термодинамики, изучение термодинамики фазовых превращений и фазовых переходов», 3 «Определение термодинамических характеристик процессов на поверхности, установление закономерностей адсорбции на границе раздела фаз и формирования активных центров на таких поверхностях», 7 «Макрокинетика, механизмы сложных химических процессов, физико-химическая гидродинамика, растворение и кристаллизация» паспорта специальности 02.00.04 – Физическая химия (1.4.4. Физическая химия).

Диссертация Габдулхаева М. Н. удовлетворяет всем требованиям «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденной Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. и может быть представлена в диссертационный совет по специальности 1.4.4. Физическая химия.

Заключение принято на расширенном заседании кафедры физической химии Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского федерального университета (протокол № 17 от 10 июня 2021 года). Присутствовали: 22 человек. Итоги голосования: «За» - 22, «Против» - нет, «Воздержавшихся» - нет.

Заведующий кафедрой физической химии,
профессор, д.х.н.

Б.Н. Соломонов

Секретарь кафедры физ. химии,
к.х.н.

Н.В. Бусыгина