

## О Т З Ы В

**официального оппонента о диссертации Герасимовой Дарьи Павловны «Экспериментальное и теоретическое исследование гомо- и гетерохирального типов связывания производных 5-гидрокси-3-пирролин-2-она», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия.**

Работа Герасимовой Дарьи Павловны представляет собой современное физико-химическое исследование, посвящённое исследованию явления спонтанного разделения энантиомеров при кристаллизации избранного класса соединений – производных 5-гидрокси-3-пирролин-2-она.

**Актуальность** работы обусловлена важностью разработок новых подходов к получению биологически активных соединений в энантиоцистом виде. Действительно, современные требования к лекарственным средствам диктуют необходимость их исследования и применения в виде конкретного энантиомера. Энантиоселективный синтез по определению является дорогостоящим, что побуждает активно обращаться к процессам разделения рацемических смесей. Для выхода на эти процессы необходим тщательный анализ всей совокупности межмолекулярных взаимодействий, реализующихся в гомо- и гетерохиральных системах ключевых соединений и поиск пар последних, в которых преимущества имеет гомохиральный тип связывания. Успешный пример такого рода представлен в работе Герасимовой Д.П.

Понимание закономерностей образования стерео- и кристаллохимически различных кристаллических форм крайне важно для создания конструктивной базы современных исследований по обнаружению соединений с выраженной биологической активностью – в этом заключается как **теоретическая**, так и **практическая** несомненная значимость работы.

**Научная новизна** диссертационной работы очевидна и очень существенна. Пожалуй, по уровню новизны работа превосходит среднестатистический уровень кандидатской диссертации. В то время как группы исследователей работают годами, чтобы подобрать условия осаждения одного вещества в виде конгломерата, диссертантом обнаружена совершенно уникальная серия, представители которой формируют каждый по два конгломерата. Это первый пример такого рода.

Крайне интересной для кристаллохимика является часть работы, посвящённая исследованию фазового перехода в столь нетривиальной системе «конгломерат 1-конгломерат 2». Соответствующий раздел работы отлично написан и проиллюстрирован. Выращивание кристалла гексагональной модификации из расплава представляет собой тонкий, практически ювелирный труд. Наблюдать процесс перехода в расплав моноклинных кристаллов и одновременно заметить зарождение кристаллов новой фазы, вовремя остановить нагрев и добиться роста нужного кристалла может только специалист-экспериментатор. Удивительно, что полученный монокристалл оказался пригоден для получения рентгенодифракционных данных отличного качества.

Впечатляют теоретические находки диссертанта Герасимовой Д.П. В настоящее время, когда доступен широкий спектр программ для квантово-химических расчётов, основной задачей является грамотно подобрать их комбинацию, необходимую для решения конкретной задачи, и корректно проинтерпретировать в совокупности результаты расчётов. Так, в работе показано успешное использование комбинации расчёта периодических систем (кристаллов различных модификаций) в рамках программы Crystal17, и конечных ассоциатов (димеров различного стереохимического состава), «вырезанных» из соответствующих кристаллических структур, в рамках программы Gaussian16. Результаты расчётов кристаллических структур, дополненные анализом вычисленной электронной плотности, позволили сравнить энергии водородных связей в различных модификациях, а также аргументированно соотнести и

проанализировать в сравнении полосы ИК спектров, вызывающие вопросы. Обнаруженный эффект удвоения полосы валентных колебаний карбонильной группы, зафиксированный в ИК спектре моноклинного полиморфа и отсутствующий в аналогичном спектре гексагонального, удачно и убедительно соотношен с отличиями в кристаллической упаковке данной полиморфной пары. В свою очередь, расчёты модельных димерных ассоциатов, также с привлечением данных топологического анализа, позволили констатировать аналогичную кристаллической выгодную взаимную ориентацию донорной и акцепторной групп двух молекул одинаковой конфигурации и невыгодную – в случае молекул противоположных энантиомеров. Выявление фундаментальной разницы между гомо- и гетерохиральным типом связывания в ключевой серии соединений является основной теоретической находкой работы.

Диссертационная работа имеет классическую структуру. Собственные результаты автора предваряются хорошим и объёмным обзором современной литературы по вопросам спонтанного разделения энантиомеров, попыткам их понимания и управления ими, а также разных типов полиморфизма – всё перечисленное составляет предмет первой главы.

Вторая глава посвящена обсуждению собственных стереохимических и физико-химических результатов. Выполнен тщательный скрининг на предмет наличия всех возможных кристаллических фаз, проведена полная характеристика полученных кристаллических форм широким спектром современных методов и выполнено комплексное экспериментально-теоретическое исследование гомо- и гетерохирального связывания в сравнении.

Третья глава представляет собой экспериментальную часть, в которой приведены названия исследованных соединений, а также описание использованных методов исследования.

В заключении диссертационной работы приведены основные результаты и выводы, представлен список цитируемой литературы. Выводы чётко сформулированы и хорошо обоснованы. Список литературы оформлен по

правилам ГОСТа, предъявляемым к библиографическому описанию, используемому в научно-исследовательских и научно-квалификационных работах.

Есть небольшие замечания и вопросы по диссертационной работе.

1) В главе 1.3.1 литературного обзора обсуждаются водородные связи, но нигде не отмечено как были локализованы атомы водорода.

2) стр. 56 (последний абзац) «В действительности же кинетическая устойчивость метастабильной кристаллической формы **1b** такова, что признаков твердофазной трансформации ее в стабильную **1a** не наблюдается на ДСК термограммах вплоть до температуры ее плавления». Проводился ли анализ пустот в **1b** для оценки возможности твердофазного перехода в **1a**?

3) В Таблицах 9, 11, 13 и 18 не для всех О-Н и Н...О расстояний указаны погрешности. С чем это связано? И насколько корректно использовать такие данные?

4) Не совсем удачно сформулированная фраза «Интересно, что несмотря на самую слабую классическую водородную связь, сумма всех межмолекулярных взаимодействий в случае димера **7a** самая высокая среди остальных» (стр. 97 диссертации) позволяет двоякое толкование: либо в димере **7a** реализуется большее количество взаимодействий, либо выше их суммарная энергетика.

5) Для триморфного соединения **7** в работе представлены расчёты кристаллических упаковок моноклинного конгломерата и моноклинного рацемата, в то время как расчёты гексагонального конгломерата отсутствуют.

6) Обсуждаемые в работе кристаллические образцы выращены из бензола и ацетонитрила, но отсутствует аргументация в пользу выбора данных растворителей.

Высказанные вопросы и замечания носят частный характер и не умаляют достоинств диссертационной работы.

В целом, работа представляет собой актуальное, цельное, научно и практически значимое исследование, выполненное и представленное на высоком профессиональном уровне. Работа написана хорошим научным языком, материал изложен логично и ясно, особо хочется отметить отличное оформление – текст практически не содержит опечаток, материал отлично проиллюстрирован рисунками хорошего качества.

Материалы диссертации опубликованы в шести статьях в профильных журналах, рекомендованных ВАК и многократно апробированы на международных и всероссийских научных конференциях. Автореферат и опубликованные работы максимально полно (на сто процентов) отражают содержание диссертации.

Считаю, что диссертация Герасимовой Дарьи Павловны соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (пункты 9-11,13,14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. N 842 «О порядке присуждения ученых степеней»), а сам соискатель – Герасимова Дарья Павловна – достойна присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия.

Официальный оппонент – доктор химических наук (специальность 02.00.04 – Физическая химия), ведущий научный сотрудник группы рентгенодифракционных исследований Института металлоорганической химии имени Г.А. Разуваева Российской Академии Наук, профессор РАН Георгий Константинович Фукин, 603137, г. Нижний Новгород, ул. Тропинина, 49, [gera@iomc.ras.ru](mailto:gera@iomc.ras.ru), +7(831)4627709.

22.03.2024

Г.К. Фукин

Подпись заверяю  
Учёный секретарь ИМХ РАН



к.х.н. Шальнова К.Г.