

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор – проректор по научной работе ФГАОУ ВО "ЮУрГУ (НИУ)", Южно-Уральский государственный университет, доктор технических наук

Коржов Антон Вениаминович



02 2024 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертацию Герасимовой Дарьи Павловны «Экспериментальное и теоретическое исследование гомо- и гетерохирального типов связывания производных 5-гидрокси-3-пирролин-2-она», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4 – физическая химия

Работа Герасимовой Дарьи Павловны направлена на получение результатов фундаментального характера по исследованию причин и возможностей разделения энантиомеров на примере серии кристаллических производных 5-гидрокси-3-пирролин-2-она, изучение влияния хиральности молекул на особенности пространственного строения формируемых ими кристаллических форм, поиск закономерностей образования различных кристаллических фаз и оценку влияния нековалентных взаимодействий и формируемых ими особенностей пространственной укладки хиральных молекул на эффекты гомо- и гетерохирального типов связывания в кристаллах.

Объекты исследований – ряды органических гетероциклических кристаллов, представленных серией тиоэфиров N-замещенных 5-гидрокси-3-пирролин-2-онов, склонных к спонтанному энантиомерному расщеплению при кристаллизации и N-замещенными 5-гидрокси-3-пирролин-2-онов с фенилтриазольным заместителем.

Актуальность работы подтверждается тем, что поставленные в ней задачи, решаемые на примере кристаллических соединений производных 5-гидрокси-3-пирролин-2-она, несут важную информацию о наличии корреляций между кристаллическим строением и предпочтением образования одной из возможных форм рацематов, что, в свою очередь, важно для контроля хиральности при планировании процессов кристаллизации целого ряда близких по строению соединений, использующихся при разработке медицинских препаратов.

Исследование гомо- и гетерохирального типов связывания в кристаллах органических соединений, в том числе, для гетероциклических систем на основе 5-гидрокси-

3-пирролин-2-она, обладающих свойством биологической активности, имеет важную научную и практическую значимость для понимания принципов кристаллизации чистых энантиомеров, феномена спонтанного разделения рацемических смесей при кристаллизации, природы асимметрического синтеза в твердом состоянии и прогнозов физико-химических свойств, на которые влияют различные типы хиральности химических соединений. Практическая значимость работы обоснована тем, что решения задач, связанных с поиском рациональных путей получения чистых энантиомеров во все времена имели огромное прикладное значение. Борьба за экономичные способы получения энантиоцистых органических веществ остаются актуальными для модернизации технологических процессов в агрохимии и фармацевтической промышленности.

Исследовательская работа носит экспериментально-теоретический характер. При выполнении задач, поставленных в работе, в комплексе использовались современные физико-химические методы исследования структуры и свойств кристаллов, а именно, монокристалльный рентгеноструктурный анализ (РСА), порошковая дифрактометрия, методы ДСК для сравнения термического поведения индивидуальных веществ и отдельных полиморфных форм, твердотельные ИК спектры для характеристики поликристаллических образцов и изучения особенностей кристаллических модификаций. Теоретические исследования, необходимые для количественного описания и оценки свойств нековалентных взаимодействий, опирались на квантово-химические методы моделирования фрагментов структур, наблюдаемых в кристаллах, а также на модельные характеристики колебательных спектров, полученных в расчетах с учетом периодических граничных условий. Развитие таких подходов, сочетающих методы из разнообразных областей физической химии, могут только приветствоваться, поскольку они направлены на получение достоверных решений о структуре органических гетероциклических соединений и их свойствах, это несомненно важно для правильной интерпретации получаемых результатов и повышения достоверности выводов

Научная новизна полученных результатов не вызывает сомнения. Выявлено фундаментальное различие гомо- и гетерохирального типов связывания в ключевой серии кристаллических производных 5-гидрокси-3-пирролин-2-она. Впервые детально изучен фазовый переход между рацемическими конгломератами для бензил-5-гидрокси-3-хлор-4-[(4-хлорфенил)сульфанил]-1,5-дигидро-2Н-пиррол-2-она. Сформулированы эмпирические правила о том, что наличие метильного заместителя в бензольном кольце сообщает «энантиофильность» фазовому поведению вещества, когда энантиомеры не подвергаются спонтанному разделению в процессе кристаллизации в противоположность соединениям, для которых была характерна «энантиофобность». Впервые подробно изучен феномен

«двойной энантиофобности» при кристаллизации рацемических смесей хиральных соединений исследуемого ряда.

Структура диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, трёх глав, заключения, списка условных обозначений и сокращений и списка литературы. Общий объем диссертации составляет 152 страницы, включая 27 таблиц, 13 схем и 76 рисунков. Библиографический список насчитывает 230 ссылок. По теме диссертации опубликовано 6 статей в журналах, входящих в перечень, рекомендуемый ВАК РФ, и тезисы 7-ми докладов.

Во введении ставятся задачи диссертационного исследования, обосновывается актуальность работы. Сформулированная цель подтверждает, что работа направлена на экспериментальное и теоретическое выявление факторов, определяющих гомо- и гетерохиральный тип связывания в кристаллах производных 5-гидрокси-3-пирролин-2-она.

Первая глава посвящена обзору литературных источников, в историческом контексте повествующих о показательных примерах из практики разделения хиральных смесей, важности задач получения энантиомерно чистых химических соединений. Уделено внимание важности учета межмолекулярных взаимодействий и эффектов полиморфизма.

Вторая глава посвящена обсуждению особенностей кристаллической структуры, способностей к формированию гомохиральных и гетерохиральных взаимодействий и сравнению физико-химических свойств тиоэфиров N-замещенного 5-гидрокси-3-пирролин-2-она и N-замещенных 5-гидрокси-3-пирролин-2-онов с фенилтриазольным заместителем. Рассматриваются эффекты упаковочного полиморфизма для тиоэфиров. Отдельное внимание уделено конгломератообразующим соединениям на основе замещенных 4-сульфанил-1,5-дигидро-2H-пиррол-2-она, которые являются редкими представителями соединений, способных кристаллизоваться в разных энантиоморфных формах. Обсуждается так называемое «дважды энантиофобное» поведение соединения 1-бензил-5-гидрокси-3-хлор-4-[(4-хлорфенил)сульфанил]-1,5-дигидро-2H-пиррол-2-она. При анализе стереохимических факторов выделено, что важную роль играют стабилизирующие межмолекулярные взаимодействия, для которых прослеживается взаимосвязь с определенными конформационными состояниями.

В третьей главе изложены базовые методики проведения рентгеноструктурного анализа, порошковой дифрактометрии, ДСК и ИК спектроскопии, квантово-химических расчетов. Завершается текст диссертации «Заключением». В нем сформулированы главные выводы, которые автор сделал в результате своих исследований.

Обоснованность и достоверность выводов базируется на систематическом и скрупулезном сопоставлении теоретических и экспериментальных данных, согласованностью с экспериментальными данными рентгеноструктурных методов

определения кристаллической структуры и корректного использования физико-химических методов анализа.

Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 1.4.4 – Физическая химия: п. 1 – Экспериментально-теоретическое определение энергетических и структурно-динамических параметров строения молекул и молекулярных соединений, а также их спектральных характеристик и п. 11 – Получение методами квантовой химии и компьютерного моделирования данных об электронной структуре, т.д.

Имеются замечания, изложенные ниже.

1. В тексте диссертации и автореферата не хватает определений ключевых понятий – гомо- и гетерохиральность, которые характеризуют проявление эффекта диастереморфизма. Также хотелось бы видеть более четкое объяснение введенного термина “энантиофобность” и “дважды энантиофобное» поведение”, которые не являются классическими. Тот факт, что введенные термины могут относиться как к абстрактной молекуле, так и к конкретному кристаллу, лишь подчеркивает острую нужду в наличии расширенных формулировок.
2. В диссертационной работе сформулировано “эмпирическое правило”, о том, что наличие метильного заместителя приводит к энантиофильности из-за стерического фактора. Значит ли это, что отсутствие метильного заместителя гарантирует энантиофобность кристаллов? Также в говорится, что метильные заместители достаточно объемные; тогда получается, что еще более объемные заместители также должны вести к энантиофильности. Было бы уместным охарактеризовать границы применимости этого “эмпирическое правила” и возможности его использования в прогнозах.
3. Автор применяет традиционные квантово-химические расчеты молекул и димеров в изолированном состоянии, при этом, геометрия таких димеров обычно существенно отличается от установленной кристаллической структуры. Хотелось бы получить комментарии того, насколько сильно эти различия выражены для исследуемых объектов и обоснования того, какие из полученных квантово-химическими методами структурные модели и расчетные характеристики электронной плотности гарантированно могут быть использованы в анализе.
4. Автором сравниваются суммы межмолекулярных взаимодействий, и говорится, что несмотря на самую слабую классическую водородную связь, сумма всех межмолекулярных взаимодействий в случае димера 7a самая высокая среди остальных, но при этом не указывается, значения какой величины суммируются.
5. В работе используется чрезвычайно глубокая (до 5-го уровня) и нестандартная рубрикацию глав. Например, методы исследований приводятся в третьей главе, что не всегда удобно при анализе результатов, изложенных выше.

Сделанные замечания являются частными и не снижают общей ценности работы. Автор продемонстрировал владение навыками рентгеноструктурного анализа и теоретическими аспектами стереохимии на современном уровне. Результаты, полученные в диссертации, достаточно полно обосновывают научные положения, вынесенные на защиту. Автореферат диссертации соответствует ее содержанию.

Диссертационная работа «**Экспериментальное и теоретическое исследование гомо- и гетерохирального типов связывания производных 5-гидрокси-3-пирролин-2-она**», представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4 – Физическая химия является завершенной научно-квалификационной работой и удовлетворяет всем критериям, предъявляемым к работам на соискание научной степени кандидата химических наук в соответствии с п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» (утверждено постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013), предъявляемым ВАК РФ к кандидатским диссертациям, а ее автор, **Герасимова Дарья Павловна** заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4 – Физическая химия.

Отзыв подготовлен д.х.н., доцентом, заведующим НИЛ Многомасштабного моделирования многокомпонентных функциональных материалов, профессором кафедры теоретической и прикладной химии Е.В. Барташевич. Диссертационная работа **Герасимовой Дарьи Павловны** была заслушана и обсуждена на совместном научном семинаре сотрудников НИЛ Многомасштабного моделирования многокомпонентных функциональных материалов и кафедры теоретической и прикладной химии ЮУрГУ. (Протокол №1 от «12» февраля 2024 г.).

Заведующий НИЛ Многомасштабного моделирования многокомпонентных функциональных материалов, ведущий научный сотрудник, профессор кафедры теоретической и прикладной химии, доцент, д.х.н. по специальности физическая химия Барташевич Екатерина Владимировна
тел. +79123137705; e-mail: bartashevichev@susu.ru

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)»,
адрес: 454080, Россия, г. Челябинск, пр. Ленина, 76.
Тел.: +7 (351) 267-99-00 e-mail: info@susu.ru,
сайт: <http://www.susu.ru/>

Подпись *Da*
Начальник ул
по работе с к