

ЗАКЛЮЧЕНИЕ диссертационного совета **24.1.225.01**,
созданного на базе Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
«Федеральный исследовательский центр
«Казанский научный центр Российской академии наук»
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 10 апреля 2024 г., протокол № 16

о присуждении Герасимовой Дарье Павловне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Экспериментальное и теоретическое исследование гомо- и гетерохирального типов связывания производных 5-гидрокси-3-пирролин-2-она» по специальности 1.4.4. Физическая химия, принята к защите 9 февраля 2024 года, протокол № 4, диссертационным советом 24.1.225.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук» (ФИЦ КазНЦ РАН) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 420111, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Лобачевского, д. 2/31, приказ Минобрнауки РФ № 553/нк от 23.05.2018.

Соискатель, **Герасимова Дарья Павловна**, 03.11.1997 года рождения, в 2020 г. окончила специалитет Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» по направлению 04.05.01 «Фундаментальная и прикладная химия», направленность «Физическая химия». В период подготовки диссертации и по настоящее время соискатель **Герасимова Дарья Павловна** является младшим научным сотрудником лаборатории дифракционных методов исследований ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН.

Диссертация выполнена в лаборатории дифракционных методов исследований ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН.

Научный руководитель – кандидат химических наук Лодочникова Ольга Александровна, старший научный сотрудник лаборатории дифракционных методов исследований ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН.

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, профессор РАН **Корлюков Александр Александрович**, ведущий научный сотрудник лаборатории рентгеноструктурных исследований Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук,

доктор химических наук, профессор РАН **Фукин Георгий Константинович**, ведущий научный сотрудник группы рентгенодифракционных исследований Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева Российской академии наук

дали положительные отзывы на диссертацию. В отзывах официальных оппонентов имеются следующие замечания:

Корлюков А.А.: 1) *Устойчивость упаковочных полиморфов можно было бы оценить с помощью расчета их полных энергий в программе CRYSTAL14;*

2) *Не приведены сведения о наличии или отсутствии дисперсионной поправки при выполнении оптимизации геометрии и вычислении полных энергий;*

3) *Использование гармонического приближения является не слишком удачным для воспроизведения эксперимента в квантовохимических расчетах ИК-спектров.*

Фукин Г.К.: 1) *Не отмечено, как были локализованы атомы водорода в главе 1.3.1 литературного обзора;*

2) *Отсутствуют расчёты кристаллической упаковки гексагонального конгломерата для триморфного соединения;*

3) *Отсутствует аргументация в пользу выбора растворителей при выращивании кристаллических образцов.*

Ведущая организация – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «**Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)**» – в своем положительном заключении, подписанном заведующим НИЛ Многомасштабного моделирования многокомпонентных функциональных материалов, профессором кафедры теоретической и прикладной химии, доктором химическим наук Барташевич Екатериной Владимировной, отметила в качестве замечаний, что *1) в работе не хватает определений ключевых понятий – гомо- и гетерохиральность, а также объяснение терминов “энантиофобность” и “дважды энантиофобное поведение”;* *2) не указано значения какой величины суммируются при сравнении суммы межмолекулярных взаимодействий.* Сделанные замечания являются частными и не снижают общей ценности работы. В отзыве также указано, что «Исследование гомо- и гетерохирального типов связывания в кристаллах органических соединений, в том числе, для гетероциклических систем на основе 5-гидрокс-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».

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации проводился из числа специалистов, компетентных в области физической и квантовой химии, особенно в области исследования кристаллической структуры и свойств веществ, обосновывался их публикационной активностью в рамках данной тематики и способностью предоставить профессиональную оценку новизны, практической и теоретической значимости рассматриваемой диссертационной работы.

На автореферат диссертации поступило 6 отзывов, все положительные. Отзывы получены от:

1) д.х.н., профессора Верещагиной Я.А. (Казанский (Приволжский) федеральный университет), *отзыв содержит вопрос о программах, методах и базисах, использованных для теоретических расчетов, замечания о оформлению автореферата.*;

2) к.х.н. Федянина И.В. (Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН), *отзыв содержит вопрос о сравнении энергии решёток и энергии когезии полиморфов в расчётах по программе CRYSTAL*;

3) к.х.н. Миняева М.Е. (Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН), *отзыв содержит вопросы, касающиеся природы растворителя при спонтанной кристаллизации; исходных образцов и проведения для них порошковых дифракционных исследований*;

4) к.х.н. Ворониной Ю.К. (Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН), *отзыв содержит замечание об отсутствии квантово-химических расчетов для некоторых соединений*;

5) к.х.н. Бодрова А.В. (Казанский государственный медицинский университет), *отзыв без замечаний*.

6) д.ф.-м.н., профессора Усачева К.С. (Казанский (Приволжский) федеральный университет), *отзыв без замечаний*.

Соискатель является соавтором 31 статьи, из них 6 статей по теме диссертации, которые опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ. Работы написаны соискателем в соавторстве с другими исследователями, личный вклад диссертанта заключается в выполнении основной части экспериментальной работы, в анализе литературных данных и обобщении полученных результатов. Основные результаты диссертации изложены в следующих публикациях:

1. Герасимова, Д.П. Упаковочный полиморфизм на примере 5-гидрокси-1-(4-метилбензил)-3-хлор-4-[(4-хлорфенил)сульфанил]-1,5-дигидро-2H-пиррол-2-она: кристаллографическое, термохимическое и спектроскопическое исследование / Д.П. Герасимова, А.Ф. Сайфина, Р.Р.

Файзуллин, Д.В. Захарычев, И.И. Вандюкова, А.Р. Курбангалиева, О.А. Лодочникова // Журн. структ. химии. – 2020. – Т. 61. – №. 3. – С. 498–510.

2. Герасимова, Д.П. Хирально-зависимое водородное связывание и энергетика диастереоморфных кристаллов 1-бензил-3-бром-5-гидрокси-4-[(4-метилфенил)сульфанил]-1,5-дигидро-2Н-пиррол-2-она / Д.П. Герасимова, А.Ф. Сайфина, Д.В. Захарычев, А.Р. Зарипова, Р.Р. Файзуллин, А.Р. Курбангалиева, О.А. Лодочникова // Журн. структ. химии. – 2021. – Т. 62. – №. 5. – С. 781–794.

3. **Gerasimova, D.P.** The second example of doubly enantiophobic behavior during crystallization: a detailed crystallographic, thermochemical and spectroscopic study / D.P. Gerasimova, A.F. Saifina, D.V. Zakharychev, R.R. Fayzullin, A.R. Kurbangaliev, O.A. Lodochnikova // *CrystEngComm*. – 2021. – V. 23. – №. 21. – P. 3907–3918.

4. Герасимова, Д.П. Воспроизводимость гомохиральной водородносвязанной цепочки в кристаллах конгломерата и рацемического соединения триазольного производного 3-пирролин-2-она / Д.П. Герасимова, Е.Ш. Сайгитбаталова, Д.Р. Исламов, Д.В. Захарычев, А.Ф. Сайфина, А.Р. Курбангалиева, О.А. Лодочникова // Журн. структ. химии. – 2022. – Т. 63. – №. 9. – № 97832.

5. Герасимова, Д.П. Устойчивость и воспроизводимость димерного мотива в кристаллах тиоэфиров 3-бром-5-гидрокси-1-(4-метилбензил)-1,5-дигидро-2Н-пиррол-2-онов / Д.П. Герасимова, Р.Г. Фаизова, Д.В. Захарычев, А.Ф. Сайфина, А.Р. Курбангалиева, О.А. Лодочникова // Журн. структ. химии. – 2022. – Т. 63. – №. 10. – № 99529.

6. **Gerasimova, D.P.** Homochiral vs. heterochiral crystallization of 3-pyrrolin-2-one thioether results in the score 2:1 in favour of homochirality / D.P. Gerasimova, D.V. Zakharychev, A.F. Saifina, R.R. Fayzullin, A.R. Kurbangaliev, O.A. Lodochnikova // *Cryst. Growth Des.* – 2022. – V. 22. – №. 12. – P. 7273–7284.

Диссертационная работа не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

1. **Обнаружена** склонность к спонтанному разделению энантиомеров в серии тиоэфиров *N*-замещенных 5-гидрокси-3-пирролин-2-онов. Выявлены структурные особенности изученных соединений, влияющие на образование конгломератов: отсутствие заместителя в *para*-положении бензильного фрагмента при атоме азота необходимо для формирования обоих типов конгломератов, в то время как наличие атома галогена в *para*-положении ароматического цикла при атоме серы необходимо для построения кристалла моноклинного конгломерата.

2. **Выявлено**, что коренным отличием гомо- и гетерохирального типов связывания в кристаллах серии тиоэфиров *N*-замещенных 5-гидрокси-3-пирролин-2-онов является различная взаимная ориентация донорной и акцепторной групп в межмолекулярной водородной связи – направленность донорного атома водорода к НЭП атома кислорода карбонильной группы в случае пары молекул одинаковой конфигурации, и его ориентация вдоль биссектрисы угла между двумя НЭП в случае пары молекул противоположной конфигурации.

3. **Установлена** воспроизводимость гомохирального водородносвязанного мотива в кристаллах *N*-замещенных 5-гидрокси-3-пирролин-2-онов с фенилтриазольным заместителем как конгломерата, так и рацемического соединения, несмотря на разную конформацию ключевой молекулы и различный тип вторичных взаимодействий, дополнительно сшивающих однотипную гомохиральную цепочку.

4. **Выявлена** вероятная причина воспроизводимости и стабильности гомохиральных цепочек в кристаллах всей серии *N*-замещенных 5-гидрокси-3-пирролин-2-онов – дополнительное межмолекулярное связывание, реализуемое за счет слабых вторичных взаимодействий: С–Н \cdots О типа в кристаллах тиоэфиров и $\pi\cdots\pi$ типа в кристаллах соединений с фенилтриазольным заместителем.

5. Установлено, что высокая степень подобия структурной организации кристаллов, характерная для упаковочных полиморфов, может сочетаться с кинетической устойчивостью метастабильного полиморфа.

Теоретическая значимость исследования заключается в

получении важных результатов по изучению феномена спонтанного разделения энантиомеров и в формулировке эмпирических закономерностей на основе обобщения полученных данных. На примере серии производных 5-гидрокси-3-пирролин-2-она показано, что проявление хиральности в кристаллах тесно связано с супрамолекулярной структурой, и следовательно, небольшие структурные изменения на молекулярном уровне могут вызвать значительные изменения за пределами молекулы и повлиять на тип кристаллизации, а именно, на образование гетеро- и гомохирального кристалла.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

найлены корреляции между особенностями кристаллического строения и предпочтением образования одной из возможных форм, например, рацемического соединения или рацемического конгломерата, которые могут быть использованы при планировании процессов кристаллизации в нерацемических системах родственных или близких по строению соединений с целью разделения смесей их оптических изомеров при разработке и тестировании новых препаратов для медицины.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

данные, полученные с применением широкого комплекса физико-химических методов исследования, а также статистических и математических инструментов анализа результатов, интерпретированы в рамках современных теоретических представлений, не противоречат имеющимся литературным данным, опубликованы в рецензируемых профильных и междисциплинарных журналах.

Личный вклад соискателя заключается в анализе литературных данных, участии в постановке целей и задач исследования, выполнении основного объема экспериментальной (рентгеноструктурный анализ) и

теоретической работы (квантово-химические расчеты), анализе и обработке результатов физико-химических и квантово-химических методов исследования, а также в обсуждении полученных результатов, формулировке научных выводов, в написании и оформлении статей, апробации результатов работы.

В ходе заседания критических замечаний высказано не было. Соискатель аргументированно ответил на все заданные вопросы.

На заседании 10 апреля 2024 года диссертационный совет принял решение присудить Герасимовой Дарье Павловне ученую степень кандидата химических наук за решение актуальной научной задачи, имеющей важное значение для развития физической химии, а именно: выявление факторов, определяющих гомо- и гетерохиральный тип связывания в кристаллах производных 5-гидрокси-3-пирролин-2-она, что может быть использовано при разработке новых препаратов для медицины на стадии разделения смесей их оптических изомеров.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человека, из них 8 докторов наук по специальности 1.4.4. Физическая химия, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали за – 21, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель совета

академик

Олег Герольдович Синяшин

Ученый секретарь совета

к.х.н.

Асия Васильевна Торопчина

10.04.2024