

## ОТЗЫВ

### официального оппонента

на диссертационную работу Мещеряковой Екатерины Сергеевны  
«**МОЛЕКУЛЯРНАЯ И КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА РЯДА  $\alpha,\omega$ -АЛКАН-ДИТИОЛОВ, 1,5,3-ДИТИАЗЕПАНОВ И 1,2-БЕНЗО-1,5,3-ДИТИАЗЕПИНОВ**», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.04 – Физическая химия

Представленная к защите диссертационная работа построена классическим образом, изложена на 117 страницах текста и включает 16 таблиц, 36 рисунков. Диссертация состоит из введения, обзора литературы (глава 1), экспериментальной части (глава 2), обсуждения полученных соискателем результатов (глава 3), заключения, выводов, списка использованной литературы (149 наименования) и 7 приложений.

По теме диссертации опубликовано 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК и включенных в базу данных WOS; тезисы 2 докладов международных и всероссийских научных конференций.

**Обзор литературы** содержит 149 ссылок, изложен на 17 страницах и занимает не более 1/4 диссертации по объему. Из 149 представленных ссылок 24% приходится на работы новее 2010г; на работы, опубликованные в период с 2000 по 2010г приходится 41%; остальные ссылки даны на работы до 2000г. Обзор включает 5 разделов:

- 1.1 Молекулярное и кристаллическое строение производных  $\alpha,\omega$ -алкан-дитиолов
- 1.2 Пространственное строение 1,4-дителипанов
- 1.3 Конформация производных 3,4-дигидро-2Н-1,5-бензодителипинов в кристаллическом состоянии.
- 1.4 Практическая ценность производных  $\alpha,\omega$ -алкан-дитиолов, 1,4-дителипанов и 3,4-дигидро-2Н-1,5-бензодителипинов

Завершает обзор заключение, в котором сформулированы актуальные проблемы и вопросы в рассматриваемой области.

В **экспериментальной части** дано описание приборов и методик использованных для установления структуры изучаемых веществ методами рентгеноструктурного анализа кристаллов и ЯМР спектроскопии. Также в разделе представлены схемы синтеза изучаемых соединений и описание программного обеспечения использованного для проведения квантовохимических расчетов и анализа результатов. Представлено обоснование выбора конкретных приближений для вычисления структурных параметров молекул. Результаты представлены в удобной для восприятия форме.

В **обсуждении результатов** в полной мере представлены экспериментальные и расчетные данные, их анализ и сопоставление. Представленные материалы исследований отражают решение поставленных задач и подтверждают обоснованность выводов диссертационной работы.

**Автореферат** в полном объеме отражает основные положения диссертационной работы, выдержан по форме и объёму, аккуратно оформлен в соответствии с предъявляемыми требованиями.

В целом содержание диссертации соответствует цели работы. Работа представляется завершённым научным исследованием, аккуратно оформлена в соответствии с требованиями ВАК.

### **1. Актуальность темы диссертации**

Изучение особенностей конформационного строения и стереоэлектронных эффектов их определяющих, для органических соединений и в частности гетероциклов, представляет большой интерес. Действительно выявление основных закономерности конформационного поведения таких соединений находит последующее применение при формировании лигандов каталитических систем, элементов молекулярной электроники, при моделировании взаимодействий «мишень рецептор» и разработке новых лекарственных препаратов. Проведенное в данной работе исследование по установлению зависимости кристаллической структуры соединений, содержащих 1,2-дитиоловый фрагмент, от конформационных особенностей строения исходных молекул несомненно является **актуальной** задачей для органической и физической химии гетероатомных соединений. Действительно, данное исследование расширяет представления о конформационной подвижности, стереоэлектронных эффектах и особенностях внутри- и межмолекулярных взаимодействий соединений содержащих 1,2-дитиоловый фрагмент, а также взаимосвязи отмеченных свойств с кристаллической структурой.

### **2. Обоснованность научных положений выводов и рекомендаций**

Диссертация содержит все необходимые сведения для оценки обоснованности сделанных выводов. Спектроскопические исследования проведены с использованием современных методов: монокристаллическая рентгеновская дифрактометрия, одномерная и двумерная спектроскопия ЯМР, которые соответствуют поставленным в работе целям и задачам. Квантово-химические исследования осуществлены с использованием неэмпирических квантово-химических приближений (B3LYP/6-31G(d,2p)) и современных подходов к анализу электронной плотности (AIMAll). Полученные расчетные результаты сопоставлены с экспериментальными данными. Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций данной работы не вызывает сомнений, так как они базируются на использовании современных достижений в области физико-химических методов анализа молекулярной и кристаллической структуры веществ и квантово-химических методов изучения структуры и межмолекулярных взаимодействий.

По результатам исследований автором обоснованы особенности молекулярной и кристаллической структура, а также влияние стереоэлектронных эффектов на конформацию фрагментов гетероатомных фрагментов в большом наборе серусодержащих соединений:  $\alpha,\omega$ -бис-сульфанилалканы и некоторых производных 1,5,3-дитиазепанов.

Установлена молекулярная и кристаллическая структура восьми новых производных 1,5,3-дитиазепанов и показаны проявления стереоэлектронных эффектов на участке N–C–S в 1,5,3-дитиазепановом цикле. Выявлена взаимосвязь между наличием асимметричного углеродного атома в заместителе и типом формируемого синтона в ряду аминокислотных производных 1,5,3-дитиазепана. Изучена молекулярная и кристаллическая структуры ряда новых галогенфенильных производных бензо-1,5,3-дитиазепинов и найдены проявления стереоэлектронных эффектов на двух геминальных N–C–S фрагментах.

### **3. Достоверность и новизна результатов, значимость для науки и практики результаты диссертационного исследования**

Научные положения и выводы основаны на корректно поставленных физико-химических и вычислительных экспериментах, грамотно обсуждены с позиций современных представлений о строении молекул, молекулярных комплексов и кристаллов и не вызывают сомнений. Достоверность сведений о молекулярной и кристаллической структуре обеспечивается применением современных приборов (дифрактометр Xcalibur Gemini Eos, ЯМР спектрометр Bruker Avance III HD 500), программных комплексов для обработки спектральных данных (CrysAlis Oxford Diffraction, Mercury) и квантово-химического моделирования (Gaussian-09, PIXEL, AIMAll). Результаты, приведенные в диссертации получены впервые и обоснованы.

Оппонент особенно хотел отметить комплексный подход к изучению молекулярной структуры на основе всестороннего анализа экспериментальных и расчетных данных, тщательность при проведении расчетных и спектроскопических исследований, что позволило получить в ходе выполнения диссертационной работы достоверные данные.

Таким образом, научная и практическая ценность работы заключается в установлении экспериментальными и теоретическими методами особенностей молекулярной и кристаллической структуры циклических и ациклических производных  $\alpha,\omega$ -алкан- и 1,2-бензодитиолов, с общим структурным фрагментом S–(CH<sub>n</sub>)<sub>m</sub>–S. Показано, что в  $\alpha,\omega$ -бис-сульфанилалканы с четным числом CH<sub>2</sub>-групп в метиленовой цепи в преобладающем числе случаев занимают частное положение в кристалле, а при нечетном числе метиленовых групп занимают общее положение. Выявлена взаимосвязь между наличием асимметричного углеродного атома в заместителе и типом формируемого синтона в ряду аминокис-



лотных производных 1,5,3-дитиазепана. Впервые изучена молекулярная и кристаллическая структуры пяти новых галогенфенильных производных бензо-1,5,3-дитиазепинов и определены стереоэлектронные особенности проявляющиеся для в случае двух геминальных N–C–S фрагментов, которые проявляются в симбатном увеличении длины C–S и укорочении C–N связей. Полученные закономерности пространственного строения соединений ряда *α,ω*-бис-сульфанилалканов, 1,5,3-дитиазепанов и бензо-1,5,3-дитиазепинов могут использоваться при выявлении взаимосвязи «структура – активность», что имеет важное значение при разработке фармакологически активных веществ.

#### 4. Замечания по содержанию и оформлению диссертационного исследования

В качестве замечания к содержанию диссертации и оформлению оппонент отмечает следующие моменты:

1. Известно, что методы DFT и B3LYP в частности, плохо воспроизводят межмолекулярные взаимодействия. В этой связи адекватность использованного приближения B3LYP/6-31G(d,2p) с несбалансированным базисным набором представляется недостаточно обоснованной.
2. Все значения расчетных энергетических параметров приведены в ккал/моль. В том числе и прочности неклассических водородных связей. Например по данным автора прочность водородной связи C–H...O в изучаемых соединениях составляет до 4,12 ккал/моль. В пересчете на кДж/моль эта связь сопоставима по прочности с обычной водородной связью O–H...O.
3. Оппонент считает, что использование современного метода анализа электронной плотности NBO в сравнении с данными AIMAll расширило бы ценность полученных расчетных данных.
4. В экспериментальной части, в отличие от классических синтетических работ, даны только схемы синтезов без указания конкретных методик, выходов продуктов, условий проведения и методов выделения
5. Раздел экспериментальной части посвященный квантов-химическим расчетам занимает всего 2 стр. и не позволяет составить детального представления об использованных автором конкретных приемах, подходах и расчетных формул, при проведении и обработке результатов квантово-химических вычислений.
6. Наличие описок, опечаток и несогласованных фрагментов в тексте диссертации., например 4 абзац на стр.39.

Тем не менее, присутствующие в работе замечания и недостатки не снижают ее научный уровень и практическую значимость.

## 5. Оценка содержания диссертации в целом, степень ее завершенности

В целом диссертация Мещеряковой Екатерины Сергеевны представляется завершенной научной работой. Описанию собственных результатов предшествует информативный обзор литературы, посвященный состоянию работ в области экспериментального изучения особенностей конформационного и пространственного строения серусодержащих гетероциклов и их практической значимости. Экспериментальная часть посвящена описанию использованных в работе квантово-химических программ, экспериментальных методов синтеза и установления тонкой структуры полученных соединений. В обсуждении приведены сведения о полученных результатах, проведен их анализ и сопоставление с экспериментом; представлены, аргументировано сформулированные выводы.

Диссертация представляет собой научно-квалификационную работу, в которой содержится решение задачи, имеющей важное значение для физической химии в области изучения особенностей и закономерностей пространственного и электронного строения гетероциклических соединений.

Диссертационная работа представляет собой завершенную научно-исследовательскую работу, которая соответствует всем требованиям п.9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г., а ее автор Мещерякова Екатерина Сергеевна, несомненно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.04 – физическая химия.

### Официальный оппонент:

Доктор химических наук (02.00.04 – Физическая химия), профессор кафедры органической и биорганической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный университет»



Вакулин Иван Валентинович

27.05.2019

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный университет» 450076, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Заки Валиди, д. 32. Тел. 89373333594, e-mail: VakulinIV@mail.ru.  
Сайт: www.bashedu.ru



Подпись И.В. Вакулин  
Заверяю: ученый секретарь Ученого совета  
Башкирского государственного университета  
С.Р. Баимова С.Р. Баимова  
« 27 » мая 2019 г.