

## ОТЗЫВ

на диссертационную работу БИКМУХАМЕТОВА КАМИЛЯ ШАМИЛОВИЧА  
**«МОЛЕКУЛЯРНАЯ И КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,4,5,7-тетраоксазоканов и тетраоксаспирододекан диаминов»**, представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4 – Физическая химия

Представленная к защите диссертационная работа построена классическим образом, изложена на 138 страницах текста и включает 16 таблиц, 33 рисунка. Диссертация состоит из введения, обзора литературы (глава 1), экспериментальной части (глава 2), обсуждения полученных соискателем результатов (глава 3), заключения, выводов, списка использованной литературы (183 наименования) и 4 приложений.

По теме диссертации опубликовано 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК и включенных в базу данных WOS; тезисы 7 докладов международных и всероссийских научных конференций.

**Обзор литературы** содержит 183 ссылки, изложен на 33 страницах и занимает не более 24% диссертации по объему. Из 183 представленных ссылок 21 % приходится на работы новее 2010г; на работы, опубликованные в период с 2000 по 2010г приходится 30 %; остальные ссылки даны на работы до 2000г. Обзор включает 4 раздела и посвящен рассмотрению литературных сведений по молекулярной и кристаллической структуре циклических пероксидов и их биологической активности:

1.1 Геометрическое строение циклических пероксидов в кристаллическом состоянии.

1.2 Физико-химические свойства и практическая значимость пероксидов.

1.3 Биологическая активность в классе органических пероксидов.

1.4 Заключение по литературному обзору.

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. Также в разделе представлено описание квантово-химических приближений и подходов, использованных при анализе геометрических и электронных параметров, а так-

же межмолекулярных взаимодействий изучаемых соединений. 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

Выявление связи «структура-свойство», несомненно является одной из важнейших задач химии, которая позволяет создавать материалы с заданными свойствами. Очевидно, что изучение особенностей конформационного строения и действующих стереоэлектронных эффектов в органических соединений и в частности циклических пероксидов, представляет большой интерес. Действительно выявление основных закономерностей конформационного поведения и присутствующих стереоэлектронных эффектов предоставляет важную информацию для последующего прогнозирования их свойств и реакционной способности, моделировании взаимодействий «мишень рецептор» и разработке новых лекарственных препаратов. Выбор циклических пероксидов в качестве объекта исследования тем интереснее и актуальнее, что многочисленными экспериментальными работами Терентьева А.О. показана их аномальная стабильность и подтверждена фармакологическая активность. Проведенное в данной работе исследование по установлению зависимости кристаллической структуры соединений, содержащих дипероксидный фрагмент в 7 членном азотсодержащем гетероцикле от конформационных особенностей строения, 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 дипероксидные фрагменты, 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. Исследования проведены с использованием современных экспериментальных и расчетных методов, которые позволяют решать поставленные в работе задачи. В качестве экспериментального метода автор использовал монокристалльную рентгеновскую дифрактометрию, расчеты осуществлены с использованием неэмпирических квантово-химических приближений B3LYP/6-31G(d,p) и современных подходов к анализу электронной плотности AIMAll и NBO. 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 структуры, а также влияние стереоэлектронных эффектов и внутримолекулярных взаимодействий на конформацию гетероатомных циклов в большом наборе 1,2,4,5,7-тетраоксазоканов и тетраоксаспирододекан диаминов.

Установлена молекулярная и кристаллическая структура семнадцати новых производных 1,2,4,5,7-тетраоксазоканов и тетраоксаспирододекан диаминов и показано влияние стереоэлектронных эффектов фрагментов N-C-O и O-C-O на преимущественное конформационное строение цикла с учетом присутствующих заместителей. Выявлены слабые внутримолекулярные взаимодействия и показана их взаимосвязь со складчатостью цикла.

## **3. Достоверность и новизна результатов, значимость для науки и практики результатов 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), 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.

Таким образом, научная и практическая ценность работы заключается в установлении экспериментальными и теоретическими методами особенностей молекулярной и кристаллической структуры производных 1,2,4,5,7-тетраоксазоканов и тетраоксаспирододекан диаминов. Установлена молекулярная и кристаллическая структура семнадцати новых производных 1,2,4,5,7-тетраоксазоканов и тетраоксаспирододекан диаминов и показано влияние стереоэлектронных эффектов фрагментов N-C-O и O-C-O на преимущественное конформационное строение цикла с учетом присутствующих заместителей. Показано, что в производных тетраоксазоканов в кристаллах цикл принимает три основные конформации: твист-ванна-кресло, кресло-кресло и ванна-кресло. Введение галогена в фенильный заместитель при атоме азота в цикле стабилизирует конформацию твист-кресло.

Выявлены слабые внутримолекулярные взаимодействия C-H...O, C-H...N и показано их влияние на амплитуду складчатости цикла, что приводит к фиксации пространственного расположения атомов кислорода относительно фенильных заместителей при атомах азота и спироциаклоалкильных фрагментов.

Полученные закономерности пространственного строения соединений ряда 1,2,4,5,7-тетраоксазоканов и тетраоксаспирододекан диаминов 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. Не представлено обоснование выбора метода, особенно для анализа невалентных взаимодействий. Приближений MP2/6-31G(d) и B3LYP/6-31G(d,p) достаточно для получения геометрических параметров молекул с точностью сравнимой с данными РСА. Тем не менее расчет энергетических параметров и тем более для невалентных взаимодействий требует приближений более высокого уровня. Особенно это касается учета электронной корреляции в приближении DFT с гибридным функционалом B3LYP, для которого расчет невалентных взаимодействий, в силу особенностей этого подхода, является "ахиллесовой пятой"
2. Нет данных о точности использованного приближения и метода определения энергии N-связей, в силу чего данные об энергиях связи порядка 1.97 кДж/моль представляются крайне сомнительными.

3. Используемый автором подход при анализе структуры и других параметров димеров представленный на стр. 39 "...Wfn-файлы, являющиеся входными для AIM расчетов, были получены в программе Gaussian09 по окончании процедуры оптимизации геометрических параметров с учетом процедуры «заморозки» координат неводородных атомов..." не имеет четкого обоснования. При таком подходе структурные и прочие характеристики димеров, определенных, как "глобальный минимум", сильно отличаются от аналогичных, но вычисленных без "заморозки". При этом степень отклонения значений энергетических параметров представляется слабо прогнозируемой величиной.
4. Информативный компонент экспериментальной части составляет всего 4 стр., что не позволяет в полной мере оценить адекватность задействованных квантово-химических приближений применительно к решаемой задаче и составить детальное представление об использованных автором конкретных подходах и расчетных формулах при проведении и обработке результатов квантово-химических вычислений.
5. Неудачное представление результатов, например на стр. 54 напрашивается замена рис. 3.4 на таблицу со средними и максимальными абсолютными отклонениями для оценки точности использованных методов.

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 Бикмухаметова Камиля Шамиловича представляется завершенной научной работой. Описанию собственных результатов предшествует обзор литературы, посвященный состоянию работ в области экспериментального изучения особенностей конформационного и пространственного строения производных 1,2,4,5,7-тетраоксазоканов и тетраоксаспирододекан диаминов и их практической значимости. Экспериментальная часть посвящена описанию использованных в работе квантово-химических программ и экспериментальных методов для установления и анализа структуры и внутримолекулярных взаимодействий в исследуемых соединениях. 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 особен-

ностей и закономерностей пространственного и электронного строения гетероциклических соединений.

Диссертационная работа представляет собой завершённую 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 Бикмухаметов Камиль Шамилович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4 – физическая химия.

**Официальный оппонент:**

Доктор химических наук (1.4.4 – Физическая химия), профессор кафедры органической и биорганической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный университет»



Вакулин Иван Валентинович

13.05.2022

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.

Личную подпись <i>Вакулина И. В.</i>
заверяю Начальник отдела кадров Башкирского государственного университета <i>И. Котига Л. А.</i>
<i>13.05</i>

