

УТВЕРЖДАЮ

Директор Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук»,

М П

д-р физ.-мат. наук, проф. РАН / А. А. Калачев
2022



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу

Бикмухаметова Камиля Шамиловича

«Молекулярная и кристаллическая структура производных 1,2,4,5,7-тетраоксазоканов и тетраоксаспирододекан диаминов»,

представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия.

Органические пероксиды являются важным классом органических соединений, что связано с их разнообразными типами биологической активности, высокой реакционной способностью, рядом уникальных физических параметров. Циклические органические пероксиды нашли применение во многих лекарственных препаратах и в тонком органическом синтезе. Известно, что многие физические характеристики веществ и материалов, реакционная способность соединений, биологическая активность зависят от пространственного строения молекул этих соединений. В частности, биологическая активность энантиомеров нерацемических лекарственных средств может радикально отличаться, что привело к запрету применения нерацемических лекарственных препаратов без изучения биологической активности энантиомеров и возможных диастереомеров этих соединений. Также известно, что активность кристаллических препаратов различных полиморфных форм может различаться существенно. При этом можно отметить, что в литературе отсутствуют систематические исследования пространственного строения, молекулярной и кристаллической структуры циклических органических пероксидов, и в особенности

циклических дипероксидов (в гетероциклах имеются два пероксидных фрагмента). В связи с изложенным выше, тема диссертационной работы К.Ш. Бикмухаметова, направленная на изучение закономерностей молекулярной и кристаллической структуры дипероксидов с 8- и 7-членными гетероциклами, **является актуальной.**

Работа К.Ш. Бикмухаметова имеет высокую **научную значимость и новизну.** Впервые на основании результатов рентгеноструктурного исследования проведен систематический анализ молекулярной и кристаллической структуры тринадцати новых производных тетраоксазоканов и четырех тетраоксаспирододекан диаминов. Молекулярная структура исследованных соединений анализировалась в рамках модели стереоэлектронных взаимодействий (обобщённого аномального эффекта), методом натуральных связевых орбиталей оценены энергии множественных гиперконъюгационных взаимодействий неподелённых электронных пар гетероатомов (кислорода и азота) с разрыхляющими орбиталями эндо- и экзоциклических связей. Проведён конформационный анализ восьми- и семичленных дипероксидных гетероциклов, в том числе оценена степень складчатости циклов по методу Кремера-Попла. Методами квантово-химических вычислений найдены основные конформеры исследованных соединений и проведено сравнение конформации молекул в кристалле и в свободном состоянии, оценены барьеры конформационных переходов и энергии конформеров в локальных минимумах. Анализ кристаллической структуры проведён на основе найденных в кристаллах коротких межмолекулярных контактов, для оценки межмолекулярных взаимодействий выполнены расчёты по методу Бейдера «атомы в молекулах», и квантово-химические расчёты димеров по геометрии, наблюдаемой в кристаллах. Показано влияние межмолекулярных взаимодействий на геометрические параметры молекул.

Теоретическая и практическая значимость работы заключается в том, что установлены закономерности пространственного строения ряда новых циклических дипероксидов, и показано влияние стереоэлектронных взаимодействий на конформацию молекул. Установленные закономерности могут быть использованы для направленного синтеза новых биологически активных соединений.

Диссертационная работа К.Ш. Бикмухаметова построена традиционно: она состоит из введения, литературного обзора (Глава 1), экспериментальной части (Глава 2), обсуждения результатов (Глава 3), заключения, выводов, списка цитированной литературы и пяти приложений. Объём работы 138 страниц, включает 33 рисунка, 16 таблиц, список литературы содержит 183 ссылки (из них 8 работ за последние 5 лет).

Во введении автором обоснована актуальность исследования, сформулированы цель и задачи проведенного исследования, подтверждены научная новизна, теоретическая и практическая значимость, описаны использованные методы и методологические подходы, перечислены выносимые на защиту положения,

обоснован личный вклад автора, степень достоверности результатов, апробация результатов исследования.

Первая глава диссертации (Литературный обзор) объёмом 23 страницы, в ней описаны пространственное строение циклических пероксидов в кристаллической фазе (от трёхчленных до восьмичленных), рассмотрены некоторые физические свойства циклических пероксидов, их практическая значимость и области применения, и их биологическая активность.

Во второй главе объёмом 8 страниц описаны прибор, на котором выполнены рентгеноструктурные эксперименты, методика РСА экспериментов, использованные программы обработки экспериментальных данных, расшифровки и уточнения структур, представления и анализа геометрии молекул и кристаллических структур. Кратко в виде таблиц приведены основные параметры кристаллов и результатов уточнения структур. В следующих разделах главы описаны применяемые программы и базисные работы квантово-химических расчётов, расчётов и анализа распределения деформационной (валентной) электронной плотности в рамках теории Бейдера «Атомы в молекулах», расчёты энергии кристаллической упаковки с помощью пакета программ Coulomb – London – Pauli (CLP).

В третьей главе диссертации (48 страниц) приведены основные результаты экспериментальных и теоретических исследований и их обсуждение. Глава содержит 2 крупных раздела, первый посвящён изучению особенностей молекулярной и кристаллической структуры ряда производных 1,2,4,5,7-тетраоксазоканов. Во втором разделе главы обсуждается молекулярная и кристаллическая структура четырёх производных тетраоксаспирододекан диаминов. Автором проведён детальный анализ конформации восьмичленных и семичленных дипероксидных гетероциклов, рассмотрены и рассчитаны возможные стереоэлектронные взаимодействия в этих сложных системах, в которых 5 из 8 и 4 из 7 атомов цикла являются гетероатомами с неподелёнными электронными парами, способными вступать в гиперконъюгационные взаимодействия с полярными связями циклов. Кристаллическая структура исследованных соединений анализировалась на основе межмолекулярных коротких контактов и расчётов распределения электронной плотности по методу Бейдера и по методу PIXEL.

Приведённые автором аргументы и рассуждения свидетельствуют о том, что им проведена кропотливая и глубокая работа по анализу молекулярной и кристаллической структуры большой группы малоизученных сложных органических соединений. Совокупность использованных диссертантом экспериментальных методов и квантово-химических расчётов высокого уровня не вызывают сомнений в **достоверности результатов работы. Заключение** по результатам работы и **выводы**, сформулированные на основании материалов третьей главы, **обоснованы и значимы.**

Поставленная цель работы достигнута, сформулированные задачи решены: выполнен структурный и конформационный анализ представительной группы новых циклических дипероксидов, проведён анализ проявлений стереоэлектронных взаимодействий в молекулах, кристаллическая структура исследованных соединений исследована с применением современных методов расчёта распределения электронной плотности.

Как в большой по объёму работе, в тексте диссертации имеются погрешности и ошибки, в первую очередь касающиеся её оформления.

Начнём с литературного обзора (**Глава 1**): на стр. 10 и 11 перечислены органические циклические пероксиды с присвоением им номеров, а на Рис.1 структурные формулы этих гетероциклических соединений не пронумерованы. На стр. 16 во фразе «Значительное укорочение С–О связи (1.386(6) и 1.364(5) Å) в 6-гидрокси-3-метокси-1,2-диоксане [25] объясняется аномерным эффектом, возникающим в молекуле» непонятно, о каких связях говорится. Аномерный эффект в молекуле наблюдается, а не возникает, и может приводить к укорочению только эндоциклических С–О связей, но при этом экзоциклические С–О связи при атомах С3 и С6 должны удлиняться. Следует отметить, что изучение аномерного эффекта и его проявлений в органических соединениях имеет богатую историю, его активно исследуют более 60 лет. К сожалению, в списке литературы отсутствуют ссылки на фундаментальные работы по теории эффекта и его проявлениях в строении молекул и в реакционной способности. В частности, ряд работ академика Н.С. Зефирова, монографии Э. Керби «Аномерный эффект кислородсодержащих соединений» (М. «Мир», 1985 г., 176с.), монографию Epiotis N.P., et al, “Structural Theory of Organic Chemistry”, 1977, -250 p. В этих и других работах показано, что оптимальной конформацией для проявлений эффекта является гош-конформация вдоль связи С–О, при которой НЭП атома кислорода и полярная связь (как правило, тоже С–О) находятся в транс-ориентации. За счёт $n-\sigma^*(C-O)$ гиперконъюгационного взаимодействия наблюдается некоторое удлинение разрыхляемой связи и укорочение связи С–О «аномерного» атома углерода. Причём удлинение разрыхляемой связи более сильное. Хотелось бы видеть в литературном обзоре аналитическое обобщение известных структур, а не простое описание конформаций и геометрических параметров известных структур циклических пероксидов.

По **Главе 2** (Экспериментальная часть) можно сделать следующие замечания: все эксперименты сняты при комнатной температуре (293 К), тогда зачем на стр. 36 указывать марку низкотемпературной приставки в комплекте рентгеновского дифрактометра? В таблицах 2.1 – 2.4 целочисленный параметр $F(000)$ приводится с точностью до десятых долей. Но это число электронов в элементарной ячейке кристалла, и дробным он бывает только в структурах с дробной заселённостью

сольватных молекул, но ни один из исследованных кристаллов не содержит разупорядоченных молекул растворителей. В этих же таблицах факторы расходимости (R-факторы) приведены по наблюдаемым отражениям с $[I \geq 2\sigma(I)]$, но не указано число наблюдаемых отражений, а приведены число измеренных отражений и число независимых отражений. Не произошла ли путаница в данных? В приборах с координатным детектором при съёмке экспериментов измеряются интенсивности отражений по полной сфере, и их обычно бывает несколько десятков тысяч, а при обработке они усредняются при учёте симметрии кристалла. Не являются ли приведённые в таблице «Число измеренных отражений» в реальности числом независимых отражений, а «Число независимых отражений» числом наблюдаемых?

Замечания по **Главе 3**. В начале главы указано, что в растворе все исследованные соединения представлены несколькими конформационными изомерами, и что «единственным методом для установления энергетически наиболее выгодного конформера является рентгеноструктурный анализ». Но конформационный изомер и конформер – это разные понятия. Конформерами называются такие соединения, пространственное строение которых может изменяться без разрыва связей в молекуле, а конформационные изомеры – это соединения, молекулы которых могут изменять конформацию только через разрывы связей и обратное замыкание тех же связей, но с изменением конформации молекул. Кроме того, пример соединения 9 показывает, что в кристалле могут наблюдаться 2 различных конформера одновременно, то есть в кристалле не всегда реализуется основной изомер или конформер.

Также неверно утверждение, что восьмичленный карбоцикл может принимать только 6 перечисленных конформаций. В действительности возможных конформаций циклооктана значительно больше: это корона симметрии оси четвёртого порядка и близкая к ней форма кресло-кресло симметрии оси второго порядка, кресло-ванна, ванна-ванна, восьмичленное кресло и восьмичленная ванна (цикл состоит из трёх 4-атомных плоских фрагментов, сочленённый по типу кресло или ванна), длинное кресло и длинная ванна (центральный плоский 6-атомный фрагмент, и 2 противоположащих атома отклоняются от него по разные или по одну сторону), и восьмичленный «твист» симметрии C_2 . По всевозможным несимметричным конформациям до сих пор нет единой номенклатуры, авторы статей называют их по-разному. Так что применяемые автором названия несимметричных конформаций типа «твист-ванна-кресло» тоже допустимы.

Непонятно, зачем оценивалась амплитуда складчатости гетероциклов по Кремеру-Поплу (стр. 43). Для молекул 1–4, степень складчатости приведена без среднеквадратичных отклонений, показано, что она варьирует от 1.191 до 1.198 Å, а в молекулах 6, 7 и 8 имеет значения 1.183(4), 1.214(2) и 1.2173(18) Å соответственно.

Становится понятно, что в молекулах 1–4 этот параметр в пределах погрешностей одинаков. Также не сделано никаких выводов из приведённых значений степени складчатости.

В таблице 3.3 нет пояснений к приведённым параметрам электронной плотности в критических точках (3,-1) связей гетероциклов. Далеко не каждый знает, что такое ϵ , $\rho(r)$, e/au^3 , $-\nabla^2\rho(r)$, e/au^5 и что из этого следует.

Почему в качестве стандартной длины связи C-N принято 1.47 Å, но единой стандартной длины связи C-N не существует. Она сильно зависит от гибридизации атома азота и от гибридизации атома углерода, а также от заместителей при них. Также автор не всегда учитывает погрешности определения длин связей, которые равны не среднеквадратичными отклонениями, приведёнными в скобках при значении длины связи, а равны утроенному значению среднеквадратичного отклонения. При σ 0.005 диапазон от 1.405 до 1.427 Å полностью перекрывается погрешностью 0.015 Å.

На стр. 49 приведена фраза «В исследуемых структурах обнаружены стереоэлектронные эффекты на N–C–O, O–C–O и O–O–C участках, а длины C–O связей принимают значения в широком диапазоне, что указывает на отсутствие геометрических критериев в проявлении стереоэлектронных эффектов на N–C–O участках в отличие от установленных для C–S связей в N–C–S фрагментах [172].» (ссылка на диссертацию Ивана Бушмаринова). Вообще-то стереоэлектронные эффекты не обнаруживают, а используют модель обобщённого аномального эффекта для интерпретации результатов РСА. Строят ньюменовские проекции вдоль связей C–O и C–N, достраивают НЭП гетероатомов и анализируют, с какими связями могут взаимодействовать НЭП а с какими нет, и к чему это приводит – к стабилизации наблюдаемых конформаций, положения заместителей при атомах гетероцикла, удлинению или укорочению связей. В принципе, автор так и поступает, но следует напомнить, что на проекциях Ньюмена, показанных на стр. 50, НЭП атомов азота, сопряжённых с ароматическими заместителями, находится на sp^2 -гибридизованной орбитали, а на атомах кислорода имеются две НЭП, которые можно достраивать в предположении его sp^3 -гибридизации (так называемые «кроличьи уши») или sp^2 -гибридизации.

Расчёт энергии гиперконъюгационных взаимодействий по методу натуральных орбиталей связей не сопровождается анализом влияния этих взаимодействий на длины соответствующих связей. Так, на рис. 3.3 показаны энергии взаимодействия НЭП атомов азота и кислорода с разрыхляющими орбиталями связей C–O и C–N в молекуле соединения 2. Известно из монографий, приведённых выше, что если энергия этого взаимодействия около 25 Ккал/моль (105 Кдж/моль), то связь C–O удлиняется на 0.1 Å, причём наблюдается линейная зависимость удлинения разрыхляемой связи с энергией взаимодействия. В молекуле 2 энергия взаимодействий варьирует от 4.5 до

78.5 Кдж/моль, что должно сопровождаться существенными различиями в длинах соответствующих связей, но этого анализа не приведено. Также не показаны проекции Ньюмена вдоль связей О-О. Они приведены в Приложении Б, на которое нет ссылки в тексте диссертации. На них видно, что по связям О-О должны наблюдаться сильные стерические взаимодействия из-за заслонённой конформации НЭП атомов кислорода.

В разделе 3.1.4 анализируются внутримолекулярные взаимодействия в молекулах тетраоксазоканов 1 – 5. Вызывают вопросы высокие значения энергии С-Н...О и Н...Н взаимодействий, достигающих 15.9 Кдж/моль (около 3.5 Ккал/моль) что превышает энергию многих «классических» водородных связей О-Н...О типа!

В разделе 3.1.5 обсуждаются межмолекулярные взаимодействия в кристаллах тетраоксазоканов. Среди анализируемых взаимодействий перечислены все возможные типы: С-Р...О, Н...Н, С-Н...Х, С-Н...л взаимодействия и О-Н...О водородные связи. Утверждается, что в кристаллах 1 – 4, 6 и 7 реализуются двумерные мотивы межмолекулярных взаимодействий, в 5 – трехмерный мотив, 10 – 13 одномерный и в кристалле 9 замкнутый 0-мерный. Следует напомнить, что в любом кристалле с учётом всех возможных межмолекулярных взаимодействий реализуется трёхмерный мотив, иначе не будет трёхмерной упорядоченной периодической структуры, называемой кристаллом. В таблице 3.7 приведены топологические параметры межмолекулярных связей (следует сделать замечание, что для межмолекулярных связей необходимо приводить операцию симметрии для атома-акцептора связи), в которой, так же как и в разделе о внутримолекулярных взаимодействиях, вызывают сомнения большие величины энергии С-Н...О водородных связей, достигающих 13 Кдж/моль (около 3 Ккал/моль).

В разделе 3.2 анализируется молекулярная и кристаллическая структура четырёх тетраоксаспирододекан диаминов – соединений с 7-членным дипероксидным гетероциклом. В начале раздела есть неточности в описании конформации гетероцикла, в первом абзаце она описана как твист, а во втором – как твист-кресло. На рисунках молекул, построенных из сиф-файлов этих кристаллов, ясно видно, что гетероциклы имеют симметрию оси второго порядка, проходящую через атом С1 и середину связи С9-С10, то есть их конформация семичленный твист, что и подтверждается торсионными углами в таблице 3.8.

Вследствие слабой полярности связей С-Н по сравнению со связями С-О в молекулах 14 – 17 следует ожидать обратного аномального эффекта, то есть взаимодействия НЭП экзоциклических атомов азота с разрыхляющими орбиталями эндоциклических связей С-О. Это предположение подтверждается результатами NBO-анализа энергии гиперконъюгационных взаимодействий (табл. 3.11). Также на Рис. 3.19 на проекциях Ньюмена показано, что НЭП атомов азота находится в транс-положении к связям С-О, что благоприятно для этих взаимодействий. Оценка

внутримолекулярных коротких контактов показала отсутствие сильных невалентных взаимодействий в молекулах. Возможно, этим можно объяснить симметричные конформации гетероциклов. Кристаллическая структура соединений 14 – 17 определяется в первую очередь межмолекулярными водородными связями N-H...X типа (X = O, Hal) и C-H взаимодействиями с различными акцепторами. В качестве замечания опять можно указать на отсутствие операций симметрии в акцепторах N-связей.

Приведённые выше замечания не носят принципиального характера, и не снижают научной значимости и практической ценности полученных автором результатов.

Результаты диссертационной работы могут быть полезны для организаций, работающих в области синтеза биологически активных органических соединений класса органических пероксидов и изучении молекулярной и кристаллической структуры кислородсодержащих гетероциклических соединений: ИОХ им. Н. Д. Зелинского РАН, Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, ИОФХ им. А.Е.Арбузова КазНЦ РАН, ИНЭОС им. А.Н. Несмеянова АН, ТИБОХ им. Г.Б. ЕЛЯКОВА ДВО РАН, Московском государственном университете им. М.В.Ломоносова, Казанском федеральном университете, Новосибирском федеральном университете.

Заключение. Диссертация Бикмухаметова Камиля Шамиловича «Молекулярная и кристаллическая структура производных 1,2,4,5,7-тетраоксазоканов и тетраоксаспирододекан диаминов» соответствует паспорту специальности 1.4.4. Физическая химия и представляет собой научно-квалификационную работу, в которой методами монокристалльного рентгеноструктурного анализа и квантово-химических расчётов проведено исследование молекулярной и кристаллической структуры ряда новых сложных гетероциклических соединений с восьмичленными и семичленными дипероксидными гетероциклами. Установлены закономерности пространственного строения этих соединений в кристаллической фазе и в свободном состоянии. Работа вносит существенный вклад в развитие структурной химии циклических дипероксидов, а также в решение проблемы направленного синтеза биологически активных соединений класса органических пероксидов.

Представленная работа отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям и соответствует критериям, изложенным в пп. 9-14 Положения о присуждении учёных степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции от 20.03.2021 г.), а ее

автор, Бикмухаметов Камиль Шамилович, заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия.

Настоящий отзыв рассмотрен и утверждён на заседании объединенного семинара по физической химии Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук» (ИОФХ ФИЦ КазНЦ РАН) «4» мая 2022 г. (протокол № 5 от «4» мая 2022 г.), присутствовали 18 чел. категории «научный персонал»).

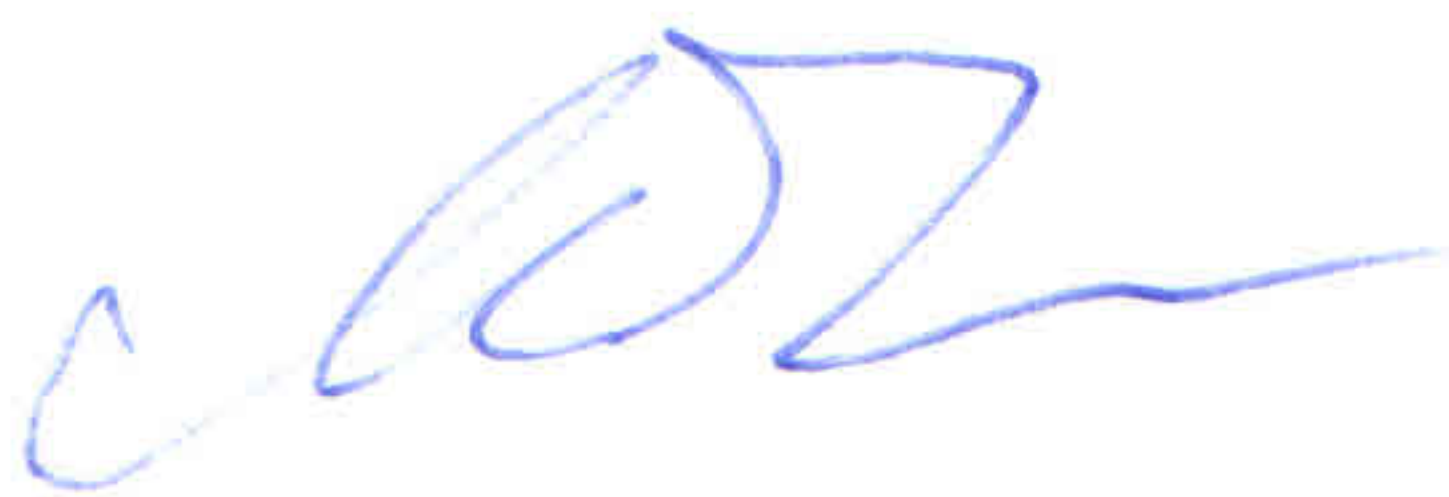
Литвинов Игорь Анатольевич,

д-р хим. наук (02.00.04 – Физическая химия), профессор, главный научный сотрудник лаборатории дифракционных методов исследований Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук».

E-mail: litvinov@iopc.ru;

тел.: +7(843) 272-75-73

Я, Литвинов Игорь Анатольевич, согласен на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.1.218.02, и их дальнейшую обработку.



«11» 05 2022 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук»

Адрес: 420111, Российская Федерация, Татарстан г. Казань, ул. Лобачевского, 2/31

Тел.: +7(843)231-90-00

E-mail: presidium@knc.ru

Сайт: <https://knc.ru>

