

ОТЗЫВ

Официального оппонента

Корлюкова Александра Александровича

на диссертационную работу 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

Актуальность темы диссертации

Изучение движущих сил процессов кристаллизации, помимо теоретической значимости, имеет большое значение для объяснения явления спонтанного разделения, важного для очистки активных фармацевтических субстанций и красителей. Развитие рентгенодифракционных и квантовохимических методов исследований кристаллов позволяет провести детальный анализ межмолекулярных сил и прямое моделирование процессов нуклеации, по меньшей мере на начальном их этапе. Это позволяет объяснить склонность некоторых соединений к образованию кристаллических рацематов или конгломератов с точки зрения значений полной и свободной энергии как отдельных ассоциатов, являющихся моделями начальной стадии нуклеации, так и кристаллической упаковки в целом. Исследования подобного рода имеют высокую актуальность для развития современной кристаллохимии, поскольку придают более строгий базис заключениям, основанным на анализе совокупности межатомных расстояний. Исходя из этого, диссертационная работа Д.П. Герасимовой, посвященная исследованию производных 5-гидрокси-3-пирролин-2-она, структурно близких к молекулам различных фармацевтически активных субстанций, является актуальной не только для понимания физико-химических основ процессов их кристаллизации, но и для разработки технологии получения соответствующих очищенных оптических изомеров.

Оценка новизны и достоверности результатов

В качестве положений, описывающих новизну выполненных исследований, указан ряд пунктов (подробное изучение феноменов «двойной энантиофобности» и явления фазового перехода «рацемический конгломерат-рацемический конгломерат», выявление фундаментального различия гомо- и гетерохиральных типов связывания в серии тиоэфиров). Достоверность всех этих положений в достаточной мере обоснована анализом литературы и результатами использования большого числа физико-химических (рентгенодифракционные исследования, ИК-спектроскопия, ДСК) и расчетно-теоретических методов исследования. По мнению оппонента, к новизне данной работы можно причислить и получение новых рентгенодифракционных данных о кристаллических структурах рацемических и энантиочистых фаз производных 5-гидрокси-3-пирролин-2-она.

Оценка практической значимости работы

В ходе выполнения диссертационной работы выявлены факторы, оказывающие наибольшее влияние на кристаллизацию рацемических или энантиочистых фаз. Эти данные могут лечь в основу разработки процессов очистки соединений сходного строения.

Оценка теоретической значимости работы

Квантовохимические расчеты, выполненные в диссертационной работе, позволяют оценить энергию мотивов упаковки, образованных гомо- или гетерохиральными молекулами, что позволило обосновать количественно такие понятия как «энантиофильность» и «энантиофобность» в случае производных 5-гидрокси-3-пирролин-2-она. Рассмотрение межмолекулярных взаимодействий в кристаллических структурах исследованных молекул позволило установить своего рода «иерархию», в соответствии с которой может быть с высокой вероятностью реализован тот или иной тип упаковки. Прежде всего это различные виды водородных связей и так называемого «вторичного сшивания».

Степень обоснованности научных положений, вынесенных на защиту и заключения

На защиту вынесены результаты, полученные с помощью экспериментальных методов и квантовохимических расчетов. Рентгенодифракционные исследования выполнены на современном оборудовании и, судя по опубликованным данным, отвечают всем формальным требованиям, касающимся параметров расходимости и величины ошибок в параметрах элементарных ячеек и координат атомов. Для исследования термических параметров методом ДСК применены методики, позволившие воспроизводимо и с достаточно низкой величиной экспериментальной погрешности выделить температуры плавления полиморфов или иных фаз, кристаллическая структура которых состоит из гетерохиральных молекул. Параметры записи ИК-спектров позволили уверенно разрешить характеристические колебания для изученных кристаллических фаз. Квантовохимические расчеты кристаллических структур и ассоциатов проведены при использовании современного программного обеспечения (CRYSTAL14, CRYSTAL17 и Gaussian16), использующего гауссовы функции в качестве базисного набора, дисперсионная поправка не использовалась. Уровень теории и величина базисного набора в случае квантовохимических расчетов позволяет вполне уверенно воспроизвести экспериментальные значения координат атомов. В случае квантовохимических расчетов ассоциатов гомо- и гетерохиральных молекул уровень расчетов можно считать достаточным для качественного согласия с экспериментальными данными. Исходя из вышеописанного, можно заключить, что достоверность существования явлений, обнаруженных и изученных экспериментальным путем, а затем охарактеризованных с помощью квантовохимических расчетов (что составляет суть заключения диссертационной работы Д.П. Герасимовой), обоснована в полной мере.

Оценка основного содержания работы

Диссертация изложена на 143 страницах, содержит 23 таблицы, 13 схем и 70 рисунков. Структура диссертации стандартная: введение, три главы (литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальная часть) и заключение. Текст написан достаточно простым языком и доступен для понимания широкому кругу специалистов. Во введении сформулирована цель

и задачи диссертационного исследования, описана научная новизна, теоретическая и практическая значимость, приведена информация о личном вкладе диссертанта, апробации работы, опубликованных работах. Литературный обзор дает сведения о характере кристаллизации органических соединений, молекулы которых содержат асимметрические центры. Кроме этого, в данном разделе обсуждается полиморфизм, роль межмолекулярных взаимодействий в стабилизации кристаллических упаковок различного типа, а также примеры эффективного использования физико-химических методов и квантовохимических расчетов для решения задач, подобным тем, что были сформулированы во введении.

В разделе, посвященном обсуждению результатов, большое внимание уделено описанию кристаллической структуры исследованных соединений, что сопровождается большим количеством иллюстративного материала. Для очень многих соединений описание выполнено по следующей схеме: при обсуждении полиморфов, структур с гомо- и гетерохиральным типом ассоциации рассмотрение межатомных расстояний дополнено данными порошковой дифракции. При этом нередко приведены и результаты исследования термической (термодинамической), а также кинетической стабильности изученных кристаллических фаз. Использование такой схемы при обсуждении результатов свидетельствует о том, что диссертант использовала методы и подходы, отвечающие мировому уровню современной кристаллохимии. В отличие от данных экспериментальных методов, описание результатов квантовохимических расчетов заметно короче. В большинстве случаев оно сведено к расчету ИК-спектров кристаллических фаз. Исключением является раздел 2.1.2.3.4, посвященный описанию модельных ассоциатов (димеров).

В экспериментальной части приведены все сведения, позволяющие получить основную информацию, касающуюся методологической части диссертации.

Вопросы и замечания

По тексту диссертации сформулирован ряд замечаний и вопросов, касающихся в основном обоснования выбора методов исследования, а также описания результатов и неудачных фраз и выражений.

1. По мнению оппонента исследования, диссертанту следовало бы более широко использовать квантовохимические расчеты в качестве дополнительного метода оценки устойчивости кристаллических фаз. В частности, это было бы уместным в разделе 2.1.1.1. Устойчивость упаковочных полиморфов можно было бы оценить хотя бы с помощью расчета их полных энергий в программе CRYSTAL14. Аналогичные исследования можно было бы провести и в случае других соединений, хотя прямое сравнение энергий кристаллических фаз зачастую было бы менее однозначным.

2. Для квантовохимических расчетов рекомендовано использование дисперсионной поправки. Сведения о наличии или отсутствии такой поправки при выполнении оптимизации геометрии и вычислении полных энергий в третьей главе не приведены.

3. Очень интересными являются результаты квантовохимических расчетов ИК-спектров с помощью программы CRYSTAL14, однако описание их результатов в диссертации слишком лаконичное. Сравнение расчетного и экспериментального ИК-спектров приведено только на стр. 86, из которого видно, что использование гармонического приближения является не слишком удачным для воспроизведения эксперимента (по-видимому, из-за ангармонизма колебаний и влияния температуры). В квантовой химии нередко используются поправочные множители, нивелирующие вышеуказанные факторы, однако диссертант их, по-видимому, не использовала.

4. Сравнение фазовой чистоты порошкообразных образцов в диссертации выполнено качественным образом при наложении экспериментальной и расчетной (по данным монокристалльного рентгенодифракционного исследования) дифрактограмм. Выполнялись ли количественные оценки такого рода с помощью полнопрофильного уточнения порошковых дифрактограмм (метод Ритвельда)? В тексте диссертации такие сведения отсутствуют.

5. При уточнении структур и дальнейшем анализе водородных связей O-H...O соответствующий атом водорода уточнен без ограничений, что выглядит не самым удачным методическим решением. Прежде всего потому, что длины

связей О-Н, рассчитанные таким образом, не выглядят реалистичными. Более удачным решением было бы нормализовать длины связей О-Н на величину, соответствующую данным нейтронной дифракции или использовать более современные методы уточнения положения атомов водорода с помощью асферических структурных факторов (встроено в программу Olex2 как NoSpherA2).

7. Наличие неудачных формулировок (по-видимому, вследствие калькирования англоязычных выражений) вроде «экспериментальная деформационная плотность НЭП распадается на две отдельные доли» (стр. 24), «поворотная разупорядоченность» (стр. 68), «микрофокусная рентгеновская труба» (стр. 111) и т.д.

Заключение

Выдвинутые вопросы и замечания не ставят под сомнение результаты проведенных исследований, уровень их интерпретации, и не позволяют сомневаться в обоснованности и научной состоятельности сделанных выводов.

Таким образом, несмотря на сформулированные замечания и вопросы, диссертация Герасимовой Дарьи Павловны, «Экспериментальное и теоретическое исследование гомо- и гетерохирального типов связывания производных 5-гидрокси-3-пирролин-2-она», является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой проведено систематическое исследование межмолекулярных взаимодействий и особенностей процессов кристаллизации органических соединений, обладающих сходной структурой молекул. Публикации, в которых описаны результаты работы, соответствуют основному содержанию работы, изложенному в тексте диссертации, а их общее количество в журналах, индексируемых в основных научно-информационных базах данных, составило 6, что более чем достаточно при соискании ученой степени кандидата наук.

Диссертационная работа соответствует всем критериям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (с изменениями и дополнениями),

предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Герасимова Дарья Павловна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия.

Официальный оппонент:

Доктор химических наук, профессор РАН
в.н.с. лаборатории рентгеноструктурных исследований Федерального
государственного бюджетного учреждения науки Института
элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской
академии наук ИНЭОС РАН

Корлюков Александр Александрович

22.03.2024

Контактные данные:

тел.: +7(499) 135-92-02, e-mail: alex@ineos.ac.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом
защищена диссертация:

02.00.04 – «Физическая химия» и 02.00.08 – «Химия элементоорганических
соединений»

Адрес места работы: 119334 Москва, ул. Вавилова, д. 28, стр. 1