

ОТЗЫВ

официального оппонента

на диссертационную работу БОРОДИНОЙ Татьяны Николаевны

**«Стэкинг-взаимодействия в новых производных сульфонамидов,
их металлокомплексах и координационных полимерах»,**

представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальностям 02.00.03 – органическая химия и 02.00.04 – физическая химия

Нековалентные взаимодействия управляют множеством химических явлений и являются ключевыми компонентами для построения молекулярных структур. При этом одним из наиболее обсуждаемых нековалентных взаимодействий являются π - π взаимодействия, присущие в основном системам с ароматическими фрагментами. Интерес к этим взаимодействиям связан с их потенциальным применением в различных областях науки о материалах, биоинженерии, а также с фундаментальным пониманием его сложной природы.

Диссертационная работа Бородиной Т.Н. посвящена экспериментальному и теоретическому изучению стэкинг-взаимодействий в производных сульфонамидов. Соединения этого класса являются основой для ряда медицинских препаратов, прежде всего, обладающих бактериостатическим эффектом в отношении бактерий, вирусов, грибов и т.д., но также гипогликемических, и даже противоопухолевых. При этом отмечается, что специфическая активность сульфонамидных препаратов в значительной степени определяется их конформационным строением. Таким образом, предпринятое Бородиной Т.Н. исследование представляется весьма *актуальным* как с точки зрения фундаментального знания о природе нековалентных взаимодействий, так и с точки зрения практической значимости новых производных сульфонамидов, в том числе для конструирования лекарственных форм на их основе.

Диссертационная работа изложена на 171 странице и состоит из введения, трех глав, выводов, списка литературных источников из 142 наименований, а также приложения.

Первая глава представляет собой литературный обзор. В первой части этого обзора излагаются базовые представления о механизме π - и t -стэкинга, приводятся примеры слабых нековалентных взаимодействий различных типов.

К сожалению, вторая часть литературного обзора, которая посвящена квантовохимическим подходам, представляется довольно слабо проработанной. По неясным причинам, этот раздел начинается с обсуждения сложностей выбора метода и базиса для квантовохимических расчетов. Впрочем, это обсуждение сворачивается уже в

первом абзаце с указанием на конкретный метод (B3LYP/6-311+G*) и перечислением использованных программ.

После обсуждения различных эмпирических зависимостей для оценки энергий π - и t -стэкинга на основе характеристик, не имеющих прямого отношения к квантовой химии, автор переходит к подходам на основе анализа характеристик распределения электронной плотности, получаемых непосредственно из квантовохимического расчета. В качестве одного из подходов рассматривается метод QTAIM, кратко обсуждается возможность анализа критических точек типа (3,-1) – BCP (bond critical points). К сожалению, в этот обзор не вошли многочисленные работы, использующие для описания π - π - взаимодействий другой тип критических точек – (3,+3), CCP (cage critical points)¹. И уж совсем поверхностно охарактеризован другой использованный в работе подход – DORI (Density Overlap Region Indicator): все «теоретическое» обоснование сводится к цветовой гамме, используемой в одной из программ анализа электронной плотности.

Третья, химическая часть литературного обзора, посвященная известным проявлениям невалентных внутримолекулярных взаимодействий в сульфонамидах представлена достаточно подробно, – настолько подробно, что становится не вполне понятной постановка задачи: какие принципиально новые сведения предполагалось получить, расширяя круг объектов того же класса. Тем не менее, именно эта часть литературного обзора позволяет оценить важность учета проявлений π - и t -стэкинга при конструировании новых материалов и лекарственных форм на основе исследуемых соединений.

Вторая глава, посвященная собственно анализу результатов, разбита на три раздела, связанных с исследованием собственно гетероциклических производных сульфонамидов, их комплексов с Cu(II) и координационных полимеров со щелочными металлами. Каждый из этих разделов организован по одной схеме:

- исследование пространственной структуры, выявление типичных структурных проявлений π - π – взаимодействий;
- анализ электронной плотности, нахождение связевых путей и критических точек, соответствующих невалентным взаимодействиям, в рамках QTAIM, оценка энергии соответствующих взаимодействий по уравнению Эспинозы, визуализация областей перекрывания по методу DORI;
- анализ кристаллической структуры.

¹ см., например, пионерскую работу Zhikol et al. [J. Chem. Phys. **122**, 144104 (2005)]

Одним из замечательных результатов этого исследования является вывод о том, что при формировании металлокомплексных соединений и координационных полимеров присущий исходным лигандам внутримолекулярный π -стэкинг сохраняется, в том числе, сохраняются его качественные и количественные характеристики, полученные на основе анализа электронной плотности.

В то же время, эти количественные характеристики представляют собой, по-видимому, самую дискуссионную часть исследования Т.Н. Бородиной. Конечно, самым прямым, с точки зрения квантовой химии, подходом было бы сопоставление полных энергий открытой и закрытой форм, однако проведение прецизионных расчетов для систем такого размера в настоящее время вряд ли осуществимо. Тем не менее, ориентация исключительно на анализ связевых критических точек (3,-1) представляется не вполне оправданной, тем более, что соответствующие связевые пути иногда приводят к парадоксальным результатам. Так, для соединения L6 автор отмечает, что линия связи приводит не к конкретному углеродному атому, а к середине углерод-углеродной связи.

Как бы то ни было, проведенные исследования позволили Т.Н. Бородиной определить строение 10 новых сульфонамидов, двух комплексов Cu(II) с сульфонамидными лигандами, а также полимерных структур, образуемых ими с натрием (P1) и калием (P2 и P3). Охарактеризованы структурные особенности, свидетельствующие о наличии π - и t -стэкинг-взаимодействия, как внутримолекулярного, определяющего строение молекул, так и межмолекулярного, задающего архитектурный мотив построения кристалла. В рамках единого подхода количественно охарактеризованы энергии тетрельного, пниктогенного, халькогенного взаимодействий, π - и t -стэкинга. В частности, представляет несомненный интерес установленное наличие выраженного межлигандного взаимодействия в комплексе C2 и сравнительная оценка для него энергий разных типов взаимодействий. Эти результаты определяют несомненную новизну выполненного Т.Н. Бородиной исследования.

Третья глава обозначена как «Экспериментальная часть» и содержит четыре раздела. Первые два описывают методики получения новых гетероциклических производных сульфонамидов и результаты физико-химических методов анализа, соответственно. Неочевиден вклад диссертанта в эти исследования: с одной стороны, во введении указано, что «автором выполнена вся экспериментальная работа», с другой стороны, в качестве задач исследования синтез соединений не фигурирует, а в соответствующем разделе значится: «Синтез ... проведен в Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН в лаборатории галогенорганических соединений». Возможно, следовало

ограничиться ссылкой на соответствующие публикации. Третий раздел, «Данные экспериментов РСА», содержит два абзаца текста, за которым на стр. 96–150 (!) следуют таблицы данных. Обычно такие данные принято выносить в приложение. Наконец, заключительный раздел, «Квантово-химические расчеты» (именно с такой опечаткой) содержит всего пять строк, однако заключительная фраза «Стартовая геометрия для оптимизации структурных параметров молекул взята из данных РСА» вызывает недоумение: так оптимизация геометрии все-таки проводилась? Если да – то почему расчетные геометрические характеристики нигде не приведены? Если нет (а именно так написано на стр. 10: «Расчет проводился на основе геометрических параметров, полученных из РСА эксперимента, поэтому процедура оптимизации не проводилась»), то почему фраза об оптимизации геометрии фигурирует не только в диссертации, но и в автореферате, вводя в заблуждение читателей?

Далее следуют выводы, потом почему-то Приложение, содержащее визуализированные структуры или структурные формулы обсуждаемых соединений. Вообще говоря, ссылку на это приложение следовало дать где-нибудь в начале второй главы, иначе из текста невозможно понять, почему после L1 и L2 обсуждаются L4, L5 и L6. Завершает диссертацию список использованных источников.

Помимо уже упомянутых недочетов, можно сделать следующие **замечания**:

1. Автору следовало бы быть осторожнее в формулировке выводов. Так, в выводе 2 читаем: «Выявлены внутримолекулярные невалентные взаимодействия типа π - и t -стэкинга. Установлены **закономерности** формирования этих взаимодействий». – На самом деле «выявлены» и «установлены» – это не выводы, а результаты. А установленные закономерности, вероятно, и следовало вынести в выводы.
2. Раздел 2.1. «Гетероциклические производные сульфонамидов как перспективные лиганды» оставляет впечатление незавершенности: неясно, почему данные соединения рассматриваются как лиганды, и что дает основания рассматривать их как «перспективные».
3. Сравнение строения сульфонамидов с открытой и закрытой конформацией приводит автора к заключению о том, что «... структурным элементом, определяющим внутримолекулярный π -стэкинг в изученных замещенных сульфонидах, является конформация сульфонамидной группы» (стр. 32). Но возможна и обратная трактовка: конформация сульфонамидной группы определяется возможностью и эффективностью внутримолекулярного π - π взаимодействия. Как здесь выяснить, что является причиной, а что – следствием?

4. Многочисленные опечатки, неудачные конструкции, неряшливые построения, например: «в *видимой* области *УФ*-спектра поглощения» «энергия N...C взаимодействий *сильнее*, чем энергия S...C взаимодействий» (стр. 66), «Конформация фенильных фрагментов» (подпись к рис. 2.2), «... условий, необходимых для t-стэкинга взаимодействия» (стр. 27), предложения, начинающиеся с «Что, однако ...» и «Хотя...» (стр. 19). В уравнениях (1.2)–(1.9) не приведена размерность. На стр. 27 по тексту приводятся расстояния между центроидами в L3, L4 и L5, хотя на самом деле эти величины относятся к L4, L5 и L6, соответственно.

Эти замечания не снижают оценку надежности и достоверности полученных в работе данных о строении исследованных соединений, проявлениях в них внутри- и межмолекулярных невалентных взаимодействий, а многие из сделанных замечаний лишь подчеркивают дискуссионный характер работы, связанный с неоднозначностью не устоявшихся еще подходов и трактовок – что, в свою очередь, еще раз свидетельствует об актуальности выполненного Т.Н. Бородиной исследования.

В целом представленная диссертационная работа представляет собой квалификационное исследование в области строения производных сульфонамидов, в частности, проявления стэкинг-взаимодействия в их молекулах, металлокомплексах и соединениях со щелочными металлами, образующих полимерные структуры. Ее содержание соответствует профилю специальности 02.00.03 – Органическая химия (химические науки) в п. 4. – «Развитие теории химического строения органических соединений» и п. 10. – «Исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений», а также профилю специальности 02.00.04 – Физическая химия (химические науки) в п. 1 – «Экспериментальное определение и расчет параметров строения молекул и пространственной структуры веществ».

Требования к публикации основных научных результатов диссертации, предусмотренные пунктами 11, 13 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление от 24.09.2013 № 842) выполнены. По теме диссертации опубликованы 3 статьи и тезисы 4 докладов.

Автореферат отражает содержание диссертации.

По актуальности и объему выполненных исследований, новизне полученных результатов и достоверности сформулированных выводов диссертационная работа Бородиной Т.Н. «Стэкинг-взаимодействия в новых производных сульфонамидов, их металлокомплексах и

координационных полимерах» соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук (п. 9–14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. в редакции Постановления Правительства РФ от 28 августа 2017 г.), так как в ней на основании выполненных автором исследований содержится решение научной задачи поиска и анализа проявлений невалентных взаимодействий в ряде новых соединений сульфонамидов. Автор работы, Бородина Татьяна Николаевна, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальностям 02.00.03 – Органическая химия и 02.00.04 – Физическая химия.

Профессор кафедры физической и коллоидной химии ФГБОУ ВО «ИГУ», д.х.н., проф.

В.Б. Кобычев



Кобычев Владимир Борисович
664003 г. Иркутск, К. Маркса, 1
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный университет»
Химический факультет
Кафедра физической и коллоидной химии
Телефон +7-3952-52-12-11 (раб.), +7-914-873-0040 (моб.)
e-mail: gimli@cc.isu.ru

Подпись В.Б. Кобычева заверяю