

ОТЗЫВ

официального оппонента

на диссертацию Семенова Валентина Александровича
«Квантово-химические расчеты химических сдвигов ЯМР ^{15}N в
структурных исследованиях азотсодержащих гетероциклов»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 02.00.03 – органическая химия

Спектроскопия ЯМР в настоящее время является широко используемым методом для изучения структуры вещества. Важной задачей этих исследований является теоретическая интерпретация значений полученных химических сдвигов. Известно, что параметры спектра, оказываются очень чувствительными даже к незначительным изменениям в электронной и пространственной структуре молекул. Поэтому идея совместного использования данных ЯМР-спектроскопии с квантово-химическими расчетами высокого уровня, заложенная в данной работе, способна стать мощным инструментом структурного анализа, который позволит проводить исследования пространственного и электронного строения молекул и решать одну из актуальных задач органической химии – предсказывать реакционную способность органических соединений.

Работа Семенова Валентина Александровича посвящена разработке перспективного подхода, основанного на сочетании высокоточного расчета химических сдвигов ЯМР ^{15}N с экспериментом при изучении эффектов неспецифической и специфической сольватации, эффектов протонирования атомов азота различной гибридизации, а также таутомерных превращений на примере енамино-иминной таутомерии 1,4-дигидродиазепиновой системы.

Диссертационная работа В.А. Семенова изложена на 172 страницах машинописного текста и состоит из введения, трёх глав, выводов, списка используемых сокращений и списка литературы, насчитывающего 277 наименований, содержит 3 схемы, 14 таблиц и 36 рисунков.

Литературный обзор состоит из трех разделов. В первом разделе обсуждаются общие тенденции развития современных квантово-химических расчетов химических сдвигов ЯМР ^{15}N . В частности сопоставляются методы GIAO, IGLO, LORG. Во втором разделе обзора рассматриваются факторы, влияющие на точность квантово-химических расчетов химических сдвигов азотсодержащих соединений. Более подробно автор останавливается на обсуждении теории функционала электронной плотности ввиду ее большой практической значимости для серийных расчетов химических сдвигов ЯМР.

Автор приводит результаты сравнительного анализа ряда функционалов DFT, а также методов HF, DFT и MP2 между собой, на основании чего формулирует вывод о предпочтительности методов DFT при использовании специальных ЯМР-ориентированных функционалов для серийных расчетов химических сдвигов ЯМР ^{15}N азотсодержащих соединений среднего размера и биоорганических молекул. В третьем разделе обзора В.А. Семенов рассматривает работы связанные с квантово-

химическим расчетом химических сдвигов ЯМР ^{15}N конкретных соединений и формулирует заключение о том, что квантово-химические расчеты химических сдвигов ЯМР ^{15}N в сочетании с современными экспериментальными методиками спектроскопии ЯМР ^{15}N играют важную роль в структурных исследованиях азотсодержащих соединений. При этом расчеты требуют тщательного анализа многочисленных факторов точности: выбор уровня теории для учета эффектов электронной корреляции, качество базисного набора, учет эффектов сольватации, колебательных поправок и релятивистских эффектов, выбор и корректный расчет стандарта для пересчета констант экранирования в химические сдвиги ЯМР ^{15}N . На основании проведенного анализа литературных автор формулирует цель работы – разработка эффективных методик высокоточного квантово-химического расчета химических сдвигов ЯМР ^{15}N в целях их использования в структурных исследованиях азотсодержащих гетероциклов.

Во второй главе работы В.А. Семенов представил результаты собственных исследований. Несомненным достижением работы является ее методическая часть, которая заключалась в разработке подхода, основанного на сочетании эксперимента и масштабных высокоточных квантово-химических расчетов химических сдвигов ЯМР ^{15}N в представительном ряду азотсодержащих гетероциклов.

На начальном этапе работы с целью выбора метода расчета в рамках теории функционала электронной плотности были протестированы различные функционалы LDA, B3LYP, B3PW91, PBE, PBE0, KT2 и KT3 в сочетании с базисными наборами Попла, Даннинга и Йенсена. Тестирование проводилось на примере 23 ключевых азотсодержащих гетероциклов, включающих ряд азолов, оксазолов, тиазолов и азинов. Качество расчета определялось на основе оценок средних абсолютных ошибок. В результате удалось показать, что наилучшую сходимость с экспериментальными данными дают ЯМР-ориентированные функционалы Кила-Тозера KT2 и KT3 в сочетании с базисом Йенсена pcS-3. Далее на контрольной группе соединений химические сдвиги ЯМР ^{15}N были получены с применением различных схем локально плотных базисных наборов (LDBS). В результате была выбрана расчетная схема на основе базисных наборов Йенсена pcS-3//pc-2. Для перевода рассчитанных абсолютных констант экранирования ^{15}N в химические сдвиги ЯМР ^{15}N было проведено сравнение эталонных соединений пиридина и нитрометана, показана предпочтительность использования последнего. Учитывая, что параметры спектра оказываются весьма чувствительными даже к незначительным изменениям электронной и пространственной структуры молекул, важным фактором для проведения высокоточных квантово-химических расчетов является качественное воспроизведение геометрии. Автором на примере расчета представительного ряда азотсодержащих соединений (17 азолов и 6 азинов) было показано, что для расчета химических сдвигов ЯМР ^{15}N наиболее предпочтительным для оптимизации геометрии является метод MP2 с использованием базисного набора 6-311++G(d,p).

Отдельное внимание в работе уделяется учетам эффектов сольватации при расчете химических сдвигов ЯМР ^{15}N . Для решения данной задачи автором была проведена представительная серия квантово-химических расчетов азотсодержащих гетероциклов (460 химических сдвигов для 27 соединений в 10 растворителях). Учет сольватационных эффектов проводился с использованием двух моделей. Для оценки влияния эффектов неспецифической сольватации на величину химического сдвига была использована модель поляризуемого континуума IEFPCM. Для оценки влияния как специфических, так и неспецифических эффектов сольватации использована модель супермолекулы, предполагающая непосредственное включение молекулы растворителя в расчетное пространство молекулы исследуемого вещества с последующим их помещением в электростатическую полость поляризуемого континуума Томаси.

Автором установлено, что в случае неспецифической сольватации учет сольватационных эффектов при расчете химических сдвигов ЯМР ^{15}N может быть адекватно проведен в рамках сольватной модели поляризуемого континуума. Для учета явления специфической сольватации, включающей образование сольватных комплексов, модели поляризуемого континуума недостаточно, и требуется привлечение сольватной модели супермолекулы с включением в расчет одной и более молекул растворителя в явном виде.

В результате проведенные серийные расчеты показали, что для расчетов химических сдвигов ЯМР ^{15}N наиболее эффективным является использование функционала Кила-Тозера КТ3 в сочетании с базисными наборами Йенсена pcS-3 на атомах азота и pc-2 на всех других атомах с обязательным учетом влияния растворителя в рамках модели поляризуемого континуума или сольватной модели супермолекулы.

Предложенный в работе подход был успешно применен для исследования динамики и причин слабопольного и сильнопольного смещений химического сдвига ЯМР ^{15}N при протонировании атомов азота с разным типом гибридизации, а также для изучения енамино-иминной таутомерии в 4-трифторметилбензо[*b*]-1,4-диогидродиазепиновой системе. При изучении эффектов протонирования для учета эффектов растворителя автором была дополнительно предложена оригинальная модель, предполагающая введение молекулы-противоиона $[\text{CF}_3\text{COO}]^-$ в расчетное пространство в явном виде в сочетании с моделью IEFPCM. В рамках предложенного подхода В.А. Семеновым определены точные значения химических сдвигов ЯМР ^{15}N протонированных форм пиридина, *N*-метилимидазола, триэтиламина и оксима ацетона, моделирующих основные стереоэлектронные конфигурации атома азота. Впервые дано теоретическое объяснение эффектов протонирования в химических сдвигах ЯМР ^{15}N в рамках орбитального анализа. При изучении енамино-иминной таутомерии установлено, что 4-трифторметилбензо[*b*]-1,4-дiazепиновая система существует в растворе в преобладающей дииминной таутомерной форме, в то время как мольная доля двух альтернативных енамино-иминных таутомеров составляет в сумме менее 1%.

К работе имеется ряд замечаний:

1. Для оценки влияния эффектов неспецифической сольватации на величину химического сдвига В.А. Семенов предлагает использовать модель поляризуемого континуума IEFPCM, сравнивая результаты расчета с расчетом в газовой фазе. На рисунке 15 приведена диаграмма распределения средних абсолютных ошибок расчета химических сдвигов ЯМР ^{15}N . Сравнивая изменение величины средней абсолютной ошибки (САО) при переходе от газофазного расчета к расчету в континуальной модели автор делает вывод, что модель поляризованной среды Томаси адекватно описывает неспецифические сольватационные эффекты в значениях химических сдвигов ЯМР ^{15}N азидов лишь в случае малополярных апротонных растворителей. Однако, из представленной диаграммы видно, что величины САО близки как для неполярных апротонных, так и для полярных апротонных растворителей и изменяются в пределах 5-6 м.д. Правомерно ли не учитывать в данном случае полярные апротонные растворители?

2. Для более подробного изучения сольватационных эффектов, включая учет специфической сольватации, В.А. Семенов предлагает вторую модель – модель супермолекулы, предполагающей непосредственное включение молекулы растворителя в расчетное пространство молекулы исследуемого вещества с последующим их помещением в электростатическую полость поляризуемого континуума Томаси. Из данных, представленных в таблице 9 стр. 92, для большинства соединений абсолютные отклонения рассчитанных химических сдвигов ЯМР ^{15}N в сравнении с экспериментальными данными уменьшаются при переходе от результатов расчета в газовой фазе к результатам, полученным при использовании модели IEFPCM. Дальнейший учет специфической сольватации в рамках модели супермолекулы также способствует улучшению точности расчета. Тем не менее, для молекулы пиррола (1) наблюдается обратная зависимость. Как можно объяснить данный факт?

3. На диаграмме рисунка 19, стр. 96 представлено распределение САО расчета для соединений 1-27 по растворителям. Согласно приведенным на диаграмме данным использование модели IEFPCM приводит к уменьшению средней абсолютной ошибки по сравнению с расчетом в газовой фазе. Однако введение молекулы растворителя в расчетное пространство по данным диаграммы приводит к незначительному, но увеличению САО, а следовательно, и к ухудшению качества расчета как для неполярных апротонных, так и для полярных апротонных растворителей. Исключения составляют полярные протонные растворители: метанол и в большей степени вода. Какая модель в данном случае является предпочтительной? Можно ли проводить усреднение абсолютных ошибок по всему ряду соединений 1-27?

4. В автореферате на стр. 8 приведена фраза «По результатам проведенного исследования на рисунке 2 приведена диаграмма распределения САО расчета химических сдвигов ЯМР ^{15}N с учетом влияния растворителя разными методами (газовая фаза, модель поляризуемого

континуума, сольватная модель супермолекулы) в сравнении с экспериментом». Было бы разумно исключить газовую фазу из методов учета растворителя.

5. Диссертация в целом написана хорошим языком и аккуратно оформлена, но, тем не менее, отсутствуют обозначения переменных и единиц измерения на оси ординат (рис. 10, стр. 63; рис. 15, стр. 85; рис. 19, стр. 96; рис. 25, стр. 102; рис. 20, стр. 116). Некоторое недоумение вызывает способ форматирования текста с интервалами между абзацами по всей работе.

В целом, несмотря на отмеченные замечания, представленная диссертация выполнена на высоком научном уровне и представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение важной для теоретической и экспериментальной химии задачи – разработка эффективных методик высокоточного квантово-химического расчета химических сдвигов ЯМР ^{15}N в целях их использования в структурных исследованиях азотсодержащих гетероциклов.

Результаты диссертационной работы, выносимые на защиту, прошли достаточную апробацию: по теме диссертации опубликовано 6 статей в международных и российских журналах, рекомендованных ВАК и 10 тезисов докладов. Результаты работы представлены и обсуждались на конференциях Всероссийского и международного уровня.

Автореферат отражает основные результаты диссертации.

Не вызывают сомнения достоверность и новизна полученных результатов и сделанных выводов, а также личный вклад автора в представленную работу. Все выводы отражают основные результаты исследования, и хорошо обоснованы.

Учитывая актуальность выполненных исследований, научную новизну и практическую значимость полученных результатов считаю, что представленная диссертационная работа удовлетворяет всем требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», а ее автор Семенов В.А. заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Доктор химических наук, доцент,
профессор ФГКОУ ВО «Восточно-
Сибирского института МВД России»

Ларионова

Ларионова Е.Ю.

28.04.2016

*Портфель Е.Ю. Ларионовой
Доверен*

Контактная информация:

664074, г. Иркутск, ул. Лермонтова 110, ФГКОУ ВО «ВСИ МВД России»

e-mail: lari555@mail.ru, тел. 8(3952)411117

