

О Т З Ы В

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

Широкое распространение азотсодержащих соединений во многом обусловлено тем, что атом азота способен образовывать соединения практически со всеми элементами Периодической системы, в широких пределах изменяя свою степень окисления, координационное число и кратность связей. Для однозначной идентификации органических соединений могут быть использованы различные химические и физические методы анализа. Физические методы, не использующие сложных схем химического превращения функциональных групп и структур, более экспрессны, чувствительны, однозначны. Поэтому в современных технологиях анализа они достойно заняли главенствующую роль. В данной диссертационной работе используется метод спектроскопии ядерного магнитного резонанса ^{15}N в сочетании с современными высокоточными квантово-химическими расчетами.

Диссертационная работа Семенова Валентина Александровича посвящена изучению эффектов протонирования атома азота в химических сдвигах ЯМР ^{15}N , а также исследованию енамино-иминной таутомерии методами спектроскопии ЯМР ^{15}N и квантово-химических расчетов.

Цель данной работы – исследование стереоэлектронного строения, таутомерии и протонирования азотсодержащих гетероциклов современными методами спектроскопии ЯМР ^{15}N и квантовой химии, разработка эффективных методик высокоточного квантово-химического расчета химических сдвигов ЯМР ^{15}N в целях их использования в структурных исследованиях азотсодержащих гетероциклов.

Значения химических сдвигов ЯМР ^{15}N в растворах азотсодержащих соединений зависят от природы растворителя. Данная зависимость может быть объяснена как эффектами неспецифической сольватации, возникающих за счет изменения полярности среды, так и эффектами, связанными с образованием слабых межмолекулярных водородных и координационных связей между молекулами растворителя и исследуемых соединений, то есть так называемой специфической сольватацией. Вопрос учета эффектов сольватации исключительно важен при теоретическом расчете химических сдвигов ЯМР ^{15}N , так как ошибки, связанные с недоучетом эффектов среды, могут приводить к некорректным выводам о строении изучаемых соединений. В литературе описаны несколько моделей теоретического учета влияния эффектов неспецифической сольватации (модель поляризуемой среды Томаси (PCM), и IEF-PCM). Подобные модели учитывают эффект поляризации растворителя и не могут учитывать эффектов специфической сольватации. Поэтому их

использование необходимо, но недостаточно для проведения точного квантово-химического расчета химических сдвигов.

Актуальность исследования определяется тем, что спектроскопия ЯМР ^{15}N в сочетании с современными высокоточными квантово-химическими расчетами позволяет проводить исследования как пространственного и электронного строения, так и предсказывать реакционную способность азотсодержащих органических и биологических молекул и, в частности, пяти- и шестичленных азотсодержащих гетероциклов, прежде всего, азолов и азинов.

Спектроскопия ЯМР обладает несомненными преимуществами перед другими физическими методами, основные из которых следующие:

- однозначное установление пространственного и электронного строения соединений – использование современных 1D-, 2D-, 3D-, 4D-методик;
- метод строго количественный по своей физической природе (при соблюдении определённых условий количественного анализа);
- при проведении эксперимента молекулы вещества не подвергаются разрушению;
- изомерные соединения дают индивидуальные спектры;
- молекулярная масса и фазовое состояние вещества не препятствуют возможности получения спектра.

Научная новизна и наиболее значимые научные результаты исследования определяются следующими положениями:

– впервые проведены систематические квантово-химические расчеты высокого уровня химических сдвигов ЯМР ^{15}N в рамках теории функционала электронной плотности широкого ряда азотсодержащих гетероциклов. Расчеты проведены по методологии, учитывающей такие аспекты, как использование специальных ЯМР-ориентированных функционалов и базисных наборов; проблему сходимости базисного набора; возможность использования подхода локально плотного базисного набора; выбор эталонного соединения и проблему пересчета констант экранирования азота в химические сдвиги; геометрический фактор.

– при изучении проявления сольватационных эффектов в химических сдвигах ЯМР ^{15}N азотсодержащих гетероциклов, показана необходимость их учета при проведении квантово-химических расчетов. Впервые продемонстрирована исключительная эффективность сольватной модели супермолекулы с явным включением нескольких молекул растворителя в расчетное пространство, как на стадии оптимизации геометрии, так и при непосредственном расчете констант экранирования и химических сдвигов ЯМР ^{15}N азотсодержащих гетероциклов в условиях специфической сольватации.

– определены характер и динамика эффектов протонирования атома азота в химических сдвигах ЯМР ^{15}N азотсодержащих соединений с разным типом гибридизации азота, проведен теоретический анализ эффектов протонирования в рамках подхода NBO.

– проведены структурные исследования азотсодержащих гетероциклических соединений, в частности, изучена енамино-иминная

таутомерия пуш-пульных и капто-дативных енаминов на примере 4-трифторметилбензо[*b*]-1,4-дигидродиазепиновой системы.

Практическую значимость и актуальность диссертационной работы подтверждает то, что она выполнена в рамках программы ФНИ государственных академий наук V.44. «Фундаментальные основы химии» в соответствии с планом НИР Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН по проекту V.44.1.2 «Исследование особенностей строения и физико-химических свойств новых целевых гетероатомных и элементоорганических соединений на молекулярном и супрамолекулярном уровнях методами спектроскопии и квантовой химии» при финансовой поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (грант № 14-03-00218 «Стереoeлектронное строение целевых гетероатомных соединений на основе ацетиленов по результатам спектроскопии ЯМР и квантово-химических расчетов высокого уровня») и Российского Научного Фонда (грант № 14-13-00215 «Релятивистские расчеты магнитно-резонансных параметров в структурных исследованиях новых практически важных органических и элементоорганических соединений»).

Структура диссертации традиционна. Во введении обоснованы актуальность темы, представлена ее научная новизна и значимость, определена цель исследования. Обсуждению собственных результатов, предшествует литературный обзор. Анализ этих данных позволил автору сформулировать задачи, которые необходимо было решить для достижения цели и выбрать направление исследования. Основные результаты исследования изложены во 2 главе, в главе 3 описана техника эксперимента по спектроскопии ЯМР и проведению квантово-химических расчётов. Диссертация изложена на 172 страницах текста, и состоит из введения, трёх глав, выводов, списка используемых сокращений. Завершается работа общими выводами, списком цитируемой литературы, включающим 277 наименований работ, в основном, зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 36 рисунками, 3 схемами и содержит 14 таблиц.

В главе 1 (литературный обзор на 55 страницах) рассмотрены работы, посвящённые общим тенденциям развития современных квантово-химических расчетов химических сдвигов ЯМР ^{15}N .

Данная глава разделена на три части: в первой рассмотрены основные направления современных квантово-химических расчетов химических сдвигов ЯМР ^{15}N . Вторая часть литературного обзора посвящена факторам, влияющих на точность квантово-химических расчетов химических сдвигов ЯМР ^{15}N азотсодержащих соединений. В третьей части рассмотрены структурные приложения квантово-химических расчетов химических сдвигов ЯМР ^{15}N .

Вторая глава (70 страниц) посвящена структурным исследованиям азотсодержащих гетероциклических соединений методами спектроскопии ЯМР ^{15}N и квантовой химии. Глава разделена на 4 части.

В ходе выполнения исследования в первой части главы был проведен анализ методических аспектов квантово-химического расчета химических сдвигов ЯМР ^{15}N в рамках теории функционала электронной плотности. Автором было показано, что расчет химических сдвигов с применением неэмпирической схемы оптимизации геометрии находится в лучшем согласии с экспериментальными данными, чем при использовании геометрических параметров, оптимизированных в рамках DFT: CAO расчета химических сдвигов находится на уровне 14 м.д. при использовании метода DFT-KT2/aug-cc-pVTZ; метод MP2/6-311++G(*d,p*) дает среднюю абсолютную ошибку в 5,6 м.д. Из этого следует, что использование второй схемы оптимизации геометрии является наиболее предпочтительным для использования ее при расчете химических сдвигов ЯМР ^{15}N . Всего было проанализировано 33 азотсодержащих гетероцикла, расчет химических сдвигов которых был проведен на уровне GIAO-DFT-KT3 с применением различных схем LDBS.

Во второй части главы рассматривается проявление сольватационных эффектов в химических сдвигах ЯМР ^{15}N азотсодержащих гетероциклов. Автор продемонстрировал, что учет сольватационных эффектов при расчете химических сдвигов ЯМР ^{15}N – в случае водного раствора пиридазина снижает абсолютную ошибку расчета с 52 м.д. (газовая фаза) до 2 м.д. (супермолекула 1:12).

Третья часть посвящена эффектам протонирования атома азота в химических сдвигах ЯМР ^{15}N . Результаты проведенного анализа NBO позволили автору сделать вывод о том, что величина эффекта протонирования азота в существенной степени зависит от изменений значения парамагнитного члена константы экранирования азота. Изменение общего парамагнитного вклада в константу экранирования азота в тех соединениях, где наблюдается экранирующий эффект протонирования азота, составляет величину порядка -100 м.д. При этом величина общего диамагнитного вклада при протонировании остается практически неизменной, изменяясь всего на 4 м.д. в пиридине, на 14 м.д. в *N*-метилимидазоле, на 9 м.д. в оксиге ацетона и на 1 м.д. в триэтилаmine. В сравнении с общим эффектом протонирования величина данных изменений слишком мала и составляет не более 10%. На основании проведенного орбитального анализа в рамках метода NBO установлено, что природа сильнополюсного сдвига ЯМР ^{15}N при протонировании атома азота пиридинового типа практически полностью определяется снятием сильного дезэкранирующего эффекта неподеленной пары sp^2 -гибридизованного атома азота. При этом, неподеленная пара sp^3 -гибридизованного атома азота обладает значительно более слабым дезэкранирующим эффектом, в результате чего протонирование атома аминного азота приводит к значительно меньшему эффекту, причем противоположной направленности.

Четвертая часть второй главы посвящена изучению енамино-иминной таутомерии методами спектроскопии ЯМР ^{15}N . При изучении енамино-иминной таутомерии в ряду пуш-пульных и каптодативных енаминов методами квантово-химического расчета химических сдвигов ЯМР ^{15}N в сравнении с

экспериментом 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 енаминоиминных таутомеров составляет в сумме менее 1%.

В третьей главе (2 страницы) описана экспериментальная часть исследований: методики регистрации одно- и двумерной спектроскопии ЯМР и квантово-химических расчётов.

По диссертации можно сделать следующие замечания:

1. Из текста диссертации не ясно, какие из представленных 33 азотсодержащих гетероциклических соединений (стр. 65-66 и табл.6, 7,8) были проанализированы методом спектроскопии ЯМР ^{15}N самим автором, а какие взяты из литературных источников.

2. В качестве объектов исследования работы были выбраны не функционализированные азотсодержащие гетероциклы. Проводился ли систематический учет влияния эффектов электроноакцепторных и электронодонорных заместителей на точность расчета химических сдвигов ЯМР ^{15}N ?

3. В литературном обзоре автор посвящает раздел описанию так называемых релятивистских эффектов, их влиянию на точность квантово-химического расчета химических сдвигов ЯМР. Однако в обсуждении полученных результатов о них совсем не упоминается. Насколько велико влияние данных эффектов на величины констант экранирования азота в исследуемых соединениях?

Таким образом, характеризуя в целом диссертационную работу В.А. Семенова следует отметить, что она оставляет положительное впечатление, так как указанные замечания не принципиальны. Работа является завершённым научным исследованием, в которой решены поставленные задачи, тем самым достигнута цель работы, являющаяся актуальной задачей органической химии. Работа соответствует специальности 02.00.03 – органическая химия. Диссертационная работа выполнена на высоком научно-исследовательском уровне, имеет практическую значимость и научную новизну, в ней представлен большой теоретический и экспериментальный материал. Результаты теоретических расчетов и экспериментальные данные достоверны, они получены в результате грамотно поставленного и квалифицированно выполненного эксперимента, обоснованы и корректны. Основные результаты в достаточной мере освещены в печати (16 публикаций, из них 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ, и 10 тезисов докладов) и апробированы на научных конференциях разного уровня. Диссертация и автореферат оформлены в соответствии с требованиями ВАК, практически без ошибок. Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации.

Считаю, что диссертационная работа Семенова Валентина Александровича «Квантово-химические расчеты химических сдвигов ЯМР ^{15}N в структурных исследованиях азотсодержащих гетероциклов», соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры прикладной
информатики и документоведения
факультета сервиса и рекламы
ФГБОУ ВО ИГУ,
доктор химических наук



Рохин Александр Валерьевич

ФГБОУ ВО «Иркутский
государственный университет»
ул. К. Маркса, 1, г. Иркутск, 664003
e-mail: irkrav66@gmail.com
тел.: +7(3952)52-10-65

27 апреля 2016 г.

