

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Логиновой Юлии Дмитриевны на тему  
«Квантово-химические расчеты реакций радикального присоединения к арилизонитрилам и  
изучение стереоэлектронных взаимодействий в стереохимически нежестких системах»,  
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальностям  
1.4.3. Органическая химия и 1.4.4. Физическая химия

Важной задачей органической и физической химии является объяснение и предсказание реакционной способности химических соединений и разработка новых путей их синтеза на основе фундаментальных знаний. Развитие химии и компьютерных технологий открыло возможность проведения квантово-химических расчетов строения и свойств довольно сложных молекулярных систем и позволило выявлять влияние их атомной и электронной структуры на реакционную способность. Это ставит перед исследователями новые задачи.

Ряд функциональных групп («стереоэлектронные хамелеоны») демонстрируют дихотомию электронных эффектов, когда группы, традиционно относимые к донорам или акцепторам электронной плотности, варьируют эти свойства при изменении конформации молекулы. В нежестких системах электронные эффекты существенно зависят от пространственного расположения молекулы и реагента или взаимного расположения разных фрагментов внутри одной молекулы. Понимание и корректное описание реакционной способности таких молекулярных систем - **актуальная** проблема химии, решение которой открывает новые возможности применения уже известных соединений. Примерами конкретных задач служат анализ стереоэлектронных эффектов в нежестких молекулах и выявление закономерностей в характере и эффективности орбитальных взаимодействий при изменении состава молекулы и электронных свойств заместителей. Однако в литературе работы по изучению влияния стереоэлектронных эффектов на реакционную способность и по способам управления электронными эффектами встречаются очень редко.

Среди других, важной задачей является синтез азотсодержащих гетероциклов, широко используемых в различных областях химии. Так, радикальные реакции изонитрилов - один из путей синтеза N-гетероциклов, однако детали хода реакции, зависимость от природы радикала и селективность этой реакции в литературе не описаны.

Диссертация Логиновой Ю.Д. посвящена исследованию стереоэлектронных эффектов и их влияния на свойства соединений, проявляющих двойственную реакционную способность при помощи квантово-химических расчетов структур. Объектами исследования выбраны механизмы реакции радикального присоединения к изонитрилам и влияние стереоэлектронных эффектов на структуру и реакционную способность молекулярных систем, содержащих группы с разными по величине и/или противоположными по знаку эффектами: индуктивным эффектом и эффектом сопряжения (F, AlkO, CONR<sub>2</sub>, CH=NR и др.).

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и заключения, а также списка цитируемых источников. Работа изложена на 117 страницах, содержит 96 рисунков и 7 таблиц. Список литературы включает 241 наименование.

Во Введении обосновывается актуальность проводимого исследования, его теоретическая и практическая значимость, научная новизна, степень разработанности темы, цели и задачи исследования, положения, выносимые на защиту, методы исследования. Приводится информация об апробации работы и публикациях по теме исследования.

В Обзоре литературы описаны физико-химические методы анализа изучаемых объектов, дано определение стереоэлектронных эффектов и рассмотрены примеры их проявления. Особое внимание уделено соединениям с нехарактерной реакционной способностью, объясняемой с помощью анализа стереоэлектронных эффектов. Охарактеризована роль радикальных реакций изонитрилов в органическом синтезе.

Глава «Обсуждение результатов» состоит из разделов, в которых рассматриваются внутри- и межмолекулярные стереоэлектронные взаимодействия. При рассмотрении радикальных реакций изонитрилов Логинова Ю.Д. представляет детальный анализ зависимостей реакционной способности от природы радикалов и рассматривает широкий круг различных по свойствам радикалов. На основании проведенных расчетов электростатического потенциала, характеристик NBO, спиновой плотности, энергетических барьеров и термодинамических параметров реакций описаны особенности механизма этих реакций, включая отличительные черты переходных состояний для изонитрилов, и показана способность арилизонитрилов выступать в качестве как донора, так и акцептора электронной плотности, в зависимости от характера второго реагента. Сравнение с реакциями с алкенами и алкинами позволило сделать выводы о применимости полученных результатов для практического контроля реакционной способности. Далее на примере

галогенарилсодержащих производных биспидинов рассмотрены межмолекулярные взаимодействия лигандов с биологическими мишенями. Для галогенарилсодержащих производных биспидинов выявлена роль слабых галоген- $\pi$  взаимодействий с тирозином 228 на дне кармана S1 в увеличении энергии связывания потенциальных тромболитиков.

Второй раздел главы посвящен стереоэлектронному анализу внутримолекулярных взаимодействий на примере конформационных переходов и изучению влияния положения активного атома или функциональной группы в молекулах на их устойчивость и реакционную способность. Детально рассмотрена роль стереоэлектронных эффектов, описывающих динамическое поведение молекул, содержащих галогены, метокси-группу, амидные и линоалкенильные заместители.

В экспериментальной части диссертации приведены методики, использованные для проведения численных экспериментов. Даны детали проведения расчетов, которые обеспечивают воспроизводимость результатов работы.

В заключительной части Логинова Ю.Д. формулирует выводы по проделанной работе, которые свидетельствуют о достижении поставленной цели и решении поставленных задач.

Квантово-химические расчеты в работе проведены методом Кона-Шэма преимущественно с функционалом (U)M06-2X в базисе 6-311++ G (d, p) для всех атомов и Def2-QZVP для атомов Sn и Ge. Вводилась эмпирической поправка на дисперсионные взаимодействия D3. Изонитрилы рассматривались использованием функционалов B3LYP, B3LYP/D3 и  $\omega$ B97X-D2 в базисе 6-311++G(d, p). Расчеты проводились в двух направлениях протекания реакции, начиная от переходного состояния. Анализом ИК частот контролировалось, отвечают ли полученные структуры минимуму энергии или переходным состояниям. Для трактовки результатов применены электростатический потенциал, метод NBO, распределение спиновой плотности и энергетические характеристики реакций. Учет влияния температуры на селективность реакции присоединения к изонитрилам и алкенам осуществлен инструментами из GoodVibes. Значения свободной энергии Гиббса рассчитаны при 298 К. Молекулярный докинг проведен с помощью программ AutoDock и AutoDock Vina.

В ходе работы получены следующие новые научные результаты. На основе детального анализа внутри- и межмолекулярных стереоэлектронных взаимодействий прослежено их влияние

на строение «стереоэлектронных хамелеонов» и на их поведение в ходе химических превращений. Описаны новые примеры таких систем. Продемонстрировано, что ряд электронных взаимодействий играет определяющую роль в ходе реакции изонитрилов с радикалами. Установлен механизм взаимного влияния радикала и изонитрила. Объяснена способность изонитрильной группы выступать в роли как донора, так и акцептора электронной плотности; это позволяет этой группе реагировать как с электрофильными, так и с нуклеофильными радикалами. Показана специфика взаимодействия изонитрилов, как типичных амбифильных молекул, с гетероатомными радикалами типа  $(Me)3E$ , где  $E = C, Si, Sn, Ge$ .

Впервые найдено, что полярность группы  $X3CO-$  ( $X = H, F$ ) существенным образом зависит не только от природы атома  $X$ , но и от конформации фрагмента  $X3COAr$ . Найдены примеры проявления свойств «стереоэлектронных хамелеонов» для амидных групп, енаминов, атомов фтора. Систематизированы способы изменения фундаментального свойства амидов – планарности, вызванной сопряжением неподеленной электронной пары атома азота с карбонильной группой – с целью придания химических веществам несвойственной им реакционной способности. Продемонстрировано, что понятие «стереоэлектронных хамелеонов» описывает, объясняет и в ряде случаев предсказывает устойчивость и реакционную способность ряда органических и элементоорганических соединений.

Наиболее важный результат работы состоит в том, что природа дихотомии в проявлении различными функциональными группами и заместителями как донорных, так и акцепторных свойств, объяснена определяемыми различным расположением в пространстве заполненных и вакантных орбиталей. На качественном уровне это объяснение применимо и для анализа других типов межмолекулярных взаимодействий, важных для дизайна новых реакций и установления молекулярных механизмов действия новых биологически активных соединений.

Таким образом, диссертационная работа Логиновой Ю.Д. и проведенные в ней исследования являются актуальными, а результаты данной работы вносят теоретический и прикладной вклад в органическую и физическую химию. По теме работы опубликованы 10 печатных работ: 3 статьи в рецензируемых международных научных изданиях с высокой репутацией и 7 тезисов докладов на российских и международных научных конференциях. Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации.

По диссертационной работе имеется ряд замечаний и вопросов:

1. Результаты диссертации не всегда удачно представлены. Так, странно видеть после обзора литературы сразу главу «Обсуждение результатов». Это может создать впечатление, что получение самих результатов в работе отсутствует.
2. При интерпретации квантово-химических расчетов в работе фигурирует понятие спиновой плотности (размерность: эл. /объем) для разных стадий хода реакции. Однако внимательное чтение показывает, что на самом деле речь идет о величинах нескомпенсированных альфа- и бета-орбитальных зарядов (размерность: эл.), определяемых на основе NBO. Это, конечно, существенная оплошность.
3. Расчеты проведены в скромных, но, в принципе, достаточных для подобных задач базисных наборах. К сожалению, трактовка результатов расчетов дается на языке минимального орбитального базиса и метода валентных схем ( $sp^3$ -гибридизация, валентные состояния атомов и пр.), который не охватывает весь полученный массив информации.
4. Электростатический потенциал – удобный дескриптор реакционной способности при удаленном расположении участников реакции. Однако при их значительном сближении (случай внутримолекулярных стереоэлектронных взаимодействий) электростатика становится не единственным фактором, влияющим на реакцию. Необходимо также учитывать обмен электронов, для чего применяется полный потенциал, действующий на молекулу, PAEM. Этот факт игнорируется в диссертации.

Сделанные замечания, конечно, снижают общую позитивную оценку диссертации Логиновой Ю.Д. Тем не менее, работа является самостоятельным и законченным научным исследованием, в котором современные методы квантовой химии применены для исследования практически важных стереоэлектронных эффектов гетероатомных молекулярных системах. Диссертация отвечает направлениям исследования специальности 1.4.3. Органическая химия (в п. 10 «Исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений») и 1.4.4. Физическая химия (в п. 9 «Связь реакционной способности реагентов с их строением и условиями осуществления химической реакции»).

Полученные результаты являются новыми и представляют научный и практический интерес. Актуальность, практическая значимость, новизна и достоверность полученных результатов диссертационной работы, а также личный вклад автора сомнений не вызывают. Результаты диссертационной работы обсуждались на научных семинарах, докладывались на российских и международных конференциях, опубликованы в престижных научных журналах.

входящих в список, рекомендованный ВАК РФ. Диссертационная работа аккуратно оформлена, материал представлен понятно. Автореферат, в целом, правильно и полностью отражает содержание диссертации.

Считаю, что диссертационная работа Логиновой Ю. Д. «Квантово-химические расчеты реакций радикального присоединения к арилизонитрилам и изучение стереоэлектронных взаимодействий в стереохимически нежестких системах», удовлетворяет всем требованиям ч. 2 «Положения о порядке присуждения ученых степеней в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева»» (утв. приказом ректора от 17 сентября 2021 г. № 1523ст в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор, Логинова Юлия Дмитриевна, заслуживает присуждения ей учёной степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.3. Органическая химия и 1.4.4. Физическая химия.

Официальный оппонент,

Заведующий кафедрой квантовой химии

ФБГОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева»,

д.ф.-м.н., профессор

125047, Россия, Москва, Миусская пл., д. 9

+7-499-978-9584

E-mail: tsirelson.v.g@muctr.ru

В.Г. Цирельсон

18.03.2023

Подпись В.Г. Цирельсона удостоверяю

Учёный секретарь Учёного совета

ФБГОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», кт.н.



Н.К. Калинина