

О Т З Ы В

официального оппонента, кандидата химических наук Лодочниковой Ольги Александровны на диссертацию Бородиной Ольги Сергеевны «Теоретическая оценка стереоселективности реакций с участием хиральных подандов на основе 4-гидроксипролина», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности

1.4.4. Физическая химия.

Работа Бородиной Ольги Сергеевны представляет собой современное физико-химическое исследование, посвящённое всестороннему квантово-химическому и молекулярно-динамическому (МД) изучению стереоселективности реакции Биджинелли.

Актуальность работы обусловлена важностью разработок новых подходов к получению энантиомерно чистых органических соединений, особенно обладающих выраженной биологической активностью. Действительно, современные требования к лекарственным средствам диктуют необходимость их исследования и применения в виде конкретного энантиомера. Основным методом получения таковых является асимметрический синтез, в частности, многокомпонентная реакция Биджинелли, в результате которой из простых и доступных компонентов образуются производные пиримидинонов с широким спектром ценной фармакологической активности. Планирование асимметрического синтеза в целом представляет собой сложную многофакторную задачу. Основной момент, который надо решить – это на какой стадии и в каком виде подключить хиральный индуктор, и собственно, подобрать его. В работе Бородиной О.С. все эти задачи успешно решаются путём выполнения серии квантово-химических и молекулярно-динамических расчётов с помощью ряда самых актуальных программ и методов.

Теоретическая значимость работы, по мнению оппонента, заключается в создании поэтапного алгоритма всестороннего подхода к исследованию сложной

стереоселективной реакции. Важно, что алгоритм, разработанный диссертантом для реакции Биджинелли, может быть перенесён на другие химические реакции, используемые в асимметрическом синтезе.

Практическая значимость работы заключается в выдаче конкретных рекомендаций химикам-синтетикам по реакции Биджинелли – относительно структуры реагентов (целесообразность вовлечения в реакцию длинноцепочечных подандов) и их формы (преимущества солевой в сравнении с основной), что позволяет осуществлять эффективное планирование асимметрического синтеза, ведущего кратчайшим путем к получению целевого стереоизомера.

Научная новизна диссертационной работы состоит из внушительного перечня пунктов, каждый из которых является значительным. Пожалуй, по уровню новизны работа существенно превосходит среднестатистический уровень кандидатской диссертации. Так, впервые получены МД модели реакционной смеси реакции Биджинелли, которые позволили сравнить влияние стерических факторов при сближении реагентов с разных энантиотопных сторон. Впервые применён комплексный подход для учёта разных факторов, влияющих на стереоселективность ключевой реакции, проанализировано и объяснено влияние разных структурных особенностей подандов на энантиомерный избыток. Далее, крайне интересным и важным моментом является разработка диссертантом собственных новых инструментов для анализа расчётных данных – это и пиктограммы, и карты в полярных координатах, и скрипты. Действительно, для одновременного рассмотрения и анализа большого массива расчётных данных, полученных разными подходами и программами, упомянутый инструментарий очень важен. Он удачно был применён в данной работе и имеет несомненный потенциал к применению в рабочей группе диссертанта и за её пределами.

Оценка содержания и оформления диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, 3 глав, заключения и списка литературы. Общий объем работы составляет 150 страниц.

Диссертация имеет классическую структуру. Собственные результаты автора предваряются хорошим и объемным обзором современной литературы по вопросам стратегий асимметрического катализа и современных инструментов их исследования – этим вопросам посвящена **первая глава**. Считаю, что эта часть диссертации могла бы быть издана в виде отдельного обзора – потребность в нём очевидна для дальнейшего развития квантово-химических подходов к исследованию эффективности асимметрических реакций. Действительно, в настоящее время доступен широкий спектр программ для квантово-химических расчётов, и основной задачей является грамотно подобрать их комбинацию, необходимую для решения конкретной задачи, и корректно проинтерпретировать в совокупности результаты расчётов. В решении этих задач мог бы помочь литературный обзор диссертанта.

Во второй главе представлены объекты исследования – 4(*R*)-гидроксипролинсодержащие поданды. Приведены их формулы и физико-химические характеристики. Описаны методы конформационного анализа молекул подандов, перечислены квантово-химические методы моделирования путей реакции на отдельных стадиях, прописана методология молекулярно-динамического моделирования реакционных смесей для стадий, влияющих на стереодифференциацию, конкретизированы способы вычисления дескрипторов реакционной способности участников реакции Биджинелли. Все данные, представленные во второй главе, позволяют разобраться, как именно и что было проделано в диссертационной работе, оценить объём работ.

Третья глава представляет собой обсуждение результатов работы. Вначале представлены результаты конформационного анализа подандов, отобраны наиболее устойчивые конформации. Для них выполнено сопоставление вычисленных химсдвигов с реально наблюдаемыми в спектрах ЯМР – это подтвердило факт их реального существования. Далее, были проанализированы электронные характеристики наиболее вероятных конформеров подандов. Промоделированы пути реакции гидроксипролинового индуктора с бензальдегидом, выявлен основной вклад стерического фактора на стадии сближения реагентов в

стереодифференциацию. Ориентация компонентов реакции Биджинелли исследована методами молекулярной динамики и метадинамики – это основной и самый трудоёмкий блок работ.

В **заключении** диссертационной работы приведены **основные результаты и выводы**, представлен список цитируемой литературы. Выводы чётко сформулированы, их обоснованность определяется самым современным пакетом используемых программ для квантово-химических расчётов и молекулярно-динамического моделирования. Результаты моделирования на каждом сопоставлялись с имеющимися экспериментальными данными.

Работа прошла необходимую апробацию: по материалам диссертации опубликовано 13 печатных работ (из них входят в международные базы данных Scopus и/или WoS – 5), сделано 6 докладов на конференциях.

Есть небольшие **замечания и вопросы** по диссертационной работе.

- 1) Некоторые схемы, призванные чётко обозначить стереохимию сближения реагентов, недостаточно хорошо продуманы и выполнены (например, 3.26а, 3.32а, 3.34а, 3.36а). Было бы более информативно вместо расположения основного реагента в плоскости рисунка изобразить его в «скошенном» виде – тогда было бы понятнее, какая стрелка обозначает подход реагента сверху, а какая снизу.
- 2) В тексте статьи дескрипторы простереоизомерии приводятся в классическом англоязычном написании, в то время как на рисунках 3.27-3.30 они приведены в русской транслитерации (*про-S* и *про-R*). Считаю, что в таком написании теряется их смысл, поскольку они должны обозначать ситуации, на один шаг предшествующие формированию хирального центра *R*- либо *S*- конфигурации, то есть фактически это *пред-R* и *пред-S* реакционные состояния. Однако ни первый, ни второй вариант не используется в современной стереохимической литературе, считаю приемлемым только канонический англоязычный вариант.

- 3) В тексте работы содержатся опечатки – так, в первой же схеме с формулой, по которой высчитывается энантиомерный избыток, перепутаны числитель и знаменатель. Хорошо, что в автореферате эта формула воспроизведена верно.
- 4) Литературные ссылки 50 и 83 оформлены не по ГОСТу.
- 5) На рисунке 1.6 все обозначения (реагенты, продукты и др) приведены на русском языке и полностью, в то время как переходное состояние обозначено сокращённо и на английском языке TS (Transition State) – не лучше ли было для однообразия и простоты восприятия обозначить его как ПС?

Упомянутые замечания относятся только к оформлению работы и никак не умаляют её суть.

Заключение


Диссертация О.С. Бородиной «Теоретическая оценка стереоселективности реакций с участием хиральных подандов на основе 4-гидроксипролина» представляет собой законченную научно-исследовательскую работу. По актуальности решаемых задач, научной новизне и значимости полученных результатов и сделанных выводов рассматриваемая диссертация соответствует паспорту специальности 1.4.4 Физическая химия по п. 9 «Связь реакционной способности реагентов с их строением и условиями протекания химической реакции», п. 11 «Получение методами квантовой химии и компьютерного моделирования данных об электронной структуре, поверхностях потенциальной и свободной энергии, реакционной способности и динамике превращений химических соединений, находящихся в различном окружении, в том числе в кластерах, клатратах, твердых и жидкокристаллических матрицах, в полостях конденсированных среды и белковом окружении».

Таким образом, диссертация Бородиной Ольги Сергеевны «Теоретическая оценка стереоселективности реакций с участием хиральных подандов на основе 4-гидроксипролина», представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук, подготовлена на актуальную тему, содержит новые научные результаты и представляет собой законченную научно-квалификационную работу и

полностью соответствует требованиям, предъявляемым ВАК при Минобрнауки России к кандидатским диссертациям, и соответствует п. 9-11,13,14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., в действующей редакции, а её автор, Бородина Ольга Сергеевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия.

Официальный оппонент:

Старший научный сотрудник, заведующий лабораторией дифракционных методов исследований ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН, к.х.н. по специальности 02.00.03 – органическая химия

 Лодочникова Ольга Александровна
3 сентября 2024 года

Согласна на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета, и их дальнейшую обработку.

 Лодочникова Ольга Александровна

Адрес организации: 420088, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Арбузова, д. 8.
тел.: (843) 273-93-65, e-mail: arbuzov@iopc.ru; <https://www.iopc.ru>

Контактные данные оппонента:

телефон: 8(843)272-75-73

e-mail: lod_olga@mail.ru

