

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Бобкова Александра Сергеевича
«КВАНТОВОХИМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ СБОРКИ
АННЕЛИРОВАННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ С ПИРРОЛЬНЫМ
ЯДРОМ В СУПЕРОСНОВНОЙ СРЕДЕ КОН/DMSO», представленную на
соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности
02.00.04 - физическая химия

Актуальность исследования. В диссертационной работе А.С. Бобкова выполняются квантовохимические исследования механизмов образования аннелированных гетероциклических соединений, содержащих пиррольный цикл, которые могут проявлять биологическую активность и использоваться в качестве основы ряда лекарственных препаратов.

Экспериментальный анализ общих закономерностей такого рода превращений затруднен, и тем более такая задача трудновыполнима на стадии поисковых исследований, и актуальность выполнения квантовохимических исследований как поисковых (в частности, при изучении новых путей синтеза пиррольных алкалоидов из доступных реагентов), так и для интерпретации экспериментальных данных для этих задач очевидна.

В то же время выявление факторов, определяющих реакционную способность субстратов, интермедиатов и продуктов этих реакций является трудной задачей, которая может быть решена только средствами квантовой химии, и, соответственно, анализ возможностей современных теоретических методов и их применение к расчету различных свойств рассматриваемых в диссертации задач весьма актуально в настоящее время.

Научная новизна исследования. Проведенные в диссертационной работе расчеты реакции нуклеофильного присоединения гидроксид-иона к ацетилену с непосредственным учетом гидратных комплексов гидроксида калия и ближайшего сольватного окружения из пяти молекул DMSO позволили

установить связь реакционной способности суперосновного центра с числом сольватирующих его молекул воды. Впервые для растворов DMSO использован подход, учитывающий изменение энтропии при переходе от газовой фазы к раствору.

Вся цепочка стадий реакции Трофимова - от оксима и ацетилену до 1*H*-пиррола - изучена в рамках единого теоретического подхода, и при этом получено хорошее согласие с экспериментом.

Совместно с химиками-синтетиками исследована реакция 1*H*-пиррол-2-илметанола с пропаргилхлоридом, теоретически предсказан и экспериментально подтвержден состав продуктов реакции.

Смоделированы возможные механизмы реакции 1*H*-пиррол-2-илметантиола с пропаргилхлоридом, проанализированы наиболее вероятные каналы превращений и предложен ожидаемый состав продуктов этой реакции.

Практическая значимость работы обусловлена важностью информации о физико-химических свойствах, строении и реакционной способности исследуемых объектов (молекул), рассчитанных на основе моделей и методов квантовой химии.

Полученные конкретные результаты в диссертационной работе могут быть использованы в области фундаментальных исследований для дальнейших исследований механизмов реакций, осуществляемых в супероснованиях, и в практике для поиска путей создания лекарственных препаратов, которые могут проявлять биологическую активность.

Степень обоснованности и достоверности результатов. В работе используются современные методы теоретического исследования, в частности расчеты проведены на основе различных вариантов теории функционала плотности (DFT) и теории возмущений второго порядка; обоснованность выбора теоретических подходов доказана сравнением полученных результатов расчетов с

прецизионным методом связанных кластеров; используется также модель поляризуемого континуума для учета стабилизации ионов и комплексов.

Автор приводит литературные данные, сопоставление и корреляция с которыми свидетельствуют о достоверности результатов.

Научные положения, выносимые на защиту, полностью отражают результаты исследования. Выводы сформулированы достаточно точно, и они вытекают из содержания работы.

Публикации, автореферат. Основные результаты работы изложены в 24 публикациях, в том числе в 5 статьях, которые опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК РФ и входящих в международную систему цитирования Web of Science, а также докладывались на шести международных и всероссийских конференциях.

Автореферат соответствует содержанию диссертации.

Основное содержание диссертации. Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения, списка сокращений и условных обозначений и списка цитируемой литературы. Материал работы изложен на 112 страницах машинописного текста; содержит 34 рисунка, 24 схемы и 4 таблицы. Список литературы включает 112 наименований.

Во введении дается общая характеристика проблемы, обосновывается актуальность исследования, сформулированы цели и задачи, научная новизна и практическая и теоретическая значимость работы, представлены основные положения работы, выносимые на защиту.

Глава 1 содержит обзор литературы по теме исследований. В ней представлены экспериментальные и теоретические данные о суперосновных системах, химических реакциях, происходящих в них, и о сборках аннелированных к пирролу гетероциклов.

Глава 2 посвящена используемым методам квантовохимического исследования, в ней рассмотрены методические аспекты квантовохимического моделирования механизмов реакций в суперосновных средах.

Дано описание разработанных в лаборатории квантовой химии ИГУ (в том числе в соавторстве с соискателем) моделей описания суперосновного центра среды гидроксид щелочного металла / диметилсульфоксид. Осуществлено сравнение этих моделей и показана применимость упрощенной анионной модели для описания исследуемых реакций.

Смоделированы гидратные комплексы суперосновного центра $\text{KOH} \cdot 5\text{DMSO} \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ($n=1,2$). Показаны наиболее вероятные способы координации молекулы воды и получены активационные барьеры её миграции в комплексах. Продемонстрировано, что молекула воды гидратирует суперосновный центр, снижая его активность, однако способствует легкому переносу протонов в системе.

Впервые для растворов диметилсульфоксида применен подход для учета изменения энтропии молекул при переходе от газовой фазы к раствору.

Представлены используемые в работе методы и подходы. Сравнением с высокоточным методом связанных кластеров доказана их применимость для описания изучаемых реакций. В частности, показана эффективность подхода CBS-Q//B3 для изучения реакций с участием алленовых производных.

Глава 3 состоит из трех параграфов, в которых описываются и изучаются механизмы осуществляемых под действием супероснований реакций образования аннелированных систем с пиррольным циклом в качестве базового элемента.

Впервые в рамках единого теоретического подхода изучен весь механизм реакции Трофимова – синтеза 1*H*-пирролов из оксимов и ацетилена. Исследование проведено на примере синтеза 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола из циклогексаноноксима и ацетилена. Получены энергетические характеристики ключевых стадий механизма. Объяснено отсутствие некоторых соединений среди экспериментально зафиксированных интермедиатов. Показано хорошее

качественное согласие теоретических результатов с экспериментальными данными.

Совместно с экспериментаторами изучена реакция 1*H*-пиррол-2-илметанола с пропаргилхлоридом. Проведенное предварительное квантовохимическое исследование позволило получить кинетические и термодинамические характеристики стадий различных взаимодействий реагентов и интермедиатов, а также предложить наиболее выгодные пути осуществления реакции и вероятные продукты. Полученные теоретические данные были доказаны экспериментально.

Осуществлено квантовохимическое моделирование возможной реакции 1*H*-пиррол-2-илметантиола с пропаргилхлоридом. На основе рассчитанных активационных барьеров и тепловых эффектов реакционных стадий выявлены наиболее вероятные маршруты протекания реакции и предложен возможный состав продуктов, включающий ценные соединения.

В Заключении представлены наиболее значимые результаты диссертационной работы и сформулированы основные выводы, представленные в 5 основных пунктах с подпунктами. Выделены результаты работы, полученные в диссертационной работе впервые, в частности, те, которые получены в рамках единого теоретического подхода.

Замечания по диссертационной работе:

1. Часто встречающиеся в диссертации термины «ацетилен-алленовая изомеризация» и «ацетилен-алленовая перегруппировка» неудачны, так как ацетилен $\text{HC}\equiv\text{CH}$ и аллен $\text{H}_2\text{C}=\text{C}=\text{CH}_2$ содержат разное число атомов углерода, а при изомеризации производных $\text{HC}\equiv\text{CX}$ и $\text{H}_2\text{C}=\text{C}=\text{CHY}$ заместители X и Y не могут быть идентичными. Предпочтительнее термины «пропин-алленовая изомеризация» и «пропин-алленовая перегруппировка» ($\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{R} \rightarrow \text{H}_2\text{C}=\text{C}=\text{CHR}$).

2. Неудачно слово *внедрение* в выражении «Внедрение алленовой группы в пиррольный цикл», так как внедрение – расширение цикла, а не замещение присоединенного к циклу атома.
3. На с. 55 допущены ошибки в рис. 3.1.7 (энергетический профиль и схема реакции изомеризации 3*H*-пиррола в 1*H*-пиррол и винилирования 1*H*-пиррола). Структурные формулы 3.1.31 и 3.1.32 должны различаться. От 3.1.32 должен отщепляться гидроксид-анион, а не молекула воды. От аниона 3.1.35 также должен отщепляться гидроксид-анион, а не молекула воды.
4. В заключении на с. 91 ошибка: «Исследование ... гидратных комплексов $\text{KOH} \cdot 5\text{DMSO} \cdot n\text{DMSO}$ ($n = 1, 2$) ...» (H_2O в формуле нет), а на с. 92 некорректно выражение «Перегруппировка 3*H*-пиррола в 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол» (названные соединения состоят из различного числа атомов).

Вопросы по диссертации:

1. Теоретический подход к моделированию механизмов исследуемых реакций состоит в расчете энергий переходных структур относительно энергий реагентов. Химические связи в переходных структурах сильно растянуты. Например, для реакции пропаргилхлорида с 2-гидроксиметилпирролид-анионом (рис. 2.1 в диссертации и рис. 1 в автореферате) расчетные расстояния $\text{N} \cdots \text{C}$ 2.2 Å намного больше обычных длин связей $\text{N}-\text{C}$ 1.4 Å, а расстояния $\text{C} \cdots \text{Cl}$ 2.3 Å намного больше обычных длин связей $\text{C}-\text{Cl}$ 1.8 Å.

Известно, что «ограниченные» квантово-химические методы, предполагающие заселение орбиталей парами электронов, не корректны при растяжении химических связей. Для надежного расчета энергий переходных структур необходим многодетерминантный (возможно, достаточно двух-детерминантного варианта) или «неограниченные» варианты DFT.

Соответственно, вопрос: *каким образом исследовалась (обосновывалась) применимость используемых в диссертационной работе методов к расчетам переходных структур с растянутыми химическими связями?*

К безусловным достоинствам работы следует отнести большой объем вычислений, выполненных соискателем, в частности, расчет множества переходных структур, соответствующих седловым точкам потенциала межатомного взаимодействия, определение которых намного сложнее, чем определение минимумов.

Важным преимуществом диссертационной работы по сравнению со многими другими работами, посвященными органическим реакциям в растворах, является использование модели поляризуемого континуума (PCM) для учета стабилизации ионов и комплексов с пространственно-разнесенными электрическими зарядами в растворе.

Ряд важных результатов получен в диссертационной работе впервые, в частности, (1) в рамках единого теоретического подхода впервые описана вся последовательность стадий механизма реакции Трофимова и последующее винилирование 1*H*-пиррола ацетиленом; (2) для оценки свободной энергии Гиббса в DMSO впервые применен подход, включающий поправку на изменение энтропии при переходе от газовой фазы к раствору.

Соответствие работы требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Несмотря на замечания и вопросы, отмеченные выше, диссертация представляет собой законченную научно-квалификационную работу, полученные результаты которой соответствуют специальности 02.00.04 – «физическая химия», а именно пунктам 1 (расчет параметров строения молекул и пространственной структуры веществ), 7 (механизмы сложных химических процессов), 9 (элементарные реакции с участием активных частиц) паспорта специальности. Диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к кандидатским диссертациям (в ред. Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 № 842).

Заключение. Диссертационная работа Бобкова Александра Сергеевича «Квантовохимическое моделирование механизмов сборки аннелированных

гетероциклических систем с пиррольным ядром в суперосновной среде КОН/DMSO» содержит решения важных и актуальных научных задач, удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым к диссертации на соискание степени кандидата химических наук, а ее автор вполне заслуживает присуждения искомой степени.

Официальный оппонент



/А.В. Титов/

доктор физико-математических наук, старший научный сотрудник,
руководитель Отделения перспективных разработок,
и.о. зав. лабораторией квантовой химии

Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»

ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова»

188300, РФ, г. Гатчина Ленинградской обл., мкр. Орлова роща, д. 1.

Тел./факс +7(81371)31055 эл. почта: titov_av@pnpi.nrcki.ru

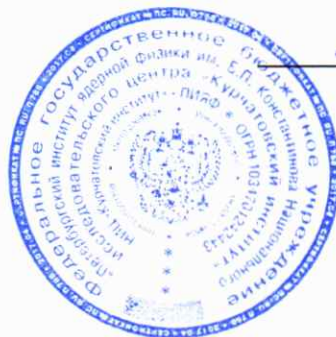
Подпись руки А.В. Титова удостоверяю

Ученый секретарь

Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»

ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова»

г. Гатчина



/С.И. Воробьев/