



УТВЕРЖДАЮ

Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Новосибирского института органической
химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского
отделения Российской академии наук,
доктор физико-математических наук,
профессор

Е. Г. Багрянская

«02» мая 2024 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу Абсалямова Дамира Зайнулловича

«Реакции ацетиленов с аминами, имидами и гидразонами в суперосновных средах KOH/DMSO и KO^tBu/DMSO: квантово-химическое исследование»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.4 – физическая химия

Актуальность работы. Одно из важнейших направлений современной органической химии – получение биологически активных азотсодержащих соединений, перспективных с точки зрения создания новых лекарственных препаратов. Большинство существующих методов их синтеза предполагает использование дорогостоящих комплексов переходных металлов, или токсичных и взрывоопасных соединений. Применение суперосновных сред, в особенности простых и удобных для использования сред на основе гидроксида или алкоксида щелочного металла в диметилсульфоксиде, сделало возможным осуществление каскадных реакций, позволяющих получать сложные азотсодержащие соединения в одну синтетическую стадию при температурах, не превышающих 100° С.

Управление каскадными реакциями, протекающими в суперосновных средах, невозможно без понимания их механизмов. Однако информация о промежуточных продуктах, образующихся в ходе таких реакций, как правило, экспериментально недоступна. Необходимо применение современных методов квантовой химии. Теоретическое исследование механизмов реакций, ведущих к целевым азотсодержащим соединениям, представляет собой задачу, актуальную как с практической точки зрения, так и для развития теоретической органической химии.

Научная новизна. На примере реакций *N*-винилирования анилина ацетиленом и присоединения карбаниона ацетона по двойной С=С связи ненасыщенных кетонов показано, что оценки энергий активации и термодинамических характеристик интермедиатов и продуктов ключевых стадий исследуемых реакций на уровне B2PLYP(D3)/6-311+G**//B3LYP/6-31+G* (PCM: B3LYP/6-31+G*)

согласуются с результатами прецизионных расчетов CCSD(T)/6-311+G**//CCSD/6-31+G* с аналогичным уровнем учета сольватации (PCM: B3LYP/6-31+G*).

Предложена модификация моносольватной модели суперосновного центра KOH·1DMSO, которая передает взаимное расположение реагентов и суперосновного центра в согласии с пентасольватной моделью KOH·5DMSO.

Впервые объяснены экспериментальные данные конкурирующих реакций нуклеофильного ароматического замещения (S_NAr) и альдольной конденсации галогенсодержащих ацетофенонов.

На основе расчетов в простой анионной модели впервые дано теоретическое обоснование предпочтительности реакции этинилирования (*E*)-*N*,1-дифенилэтан-имина фенилацетиленом в суперосновной среде KO^tBu/DMSO над реакцией *C*-винилирования.

В рамках пентасольватной и анионной моделей суперосновной среды KO^tBu/DMSO проанализированы вероятные пути взаимодействия 1-фенил-2-(1-фенилэтилиден)гидразина с фенилацетиленом.

На основе использования моделей суперосновной системы KOH/DMSO, разработанных в лаборатории квантовой химии ИГУ, предложены и впервые обоснованы механизмы каскадных сборок *N*-фенил-2,5-диметилпиррола и 3,5-бис(2-хлоранилин)-3-метилпентан-2-она из анилинов и ацетилена, при этом включены не рассматривавшиеся ранее последовательности превращений.

Теоретическая и практическая значимость. Предложенная автором схема моделирования реакций с участием моносольватных комплексов супероснований позволяет правильно передать влияние катиона на реакцию систему при существенно более низких вычислительных затратах по сравнению с расчётами в более полной пентасольватной модели. Оценки термодинамических и кинетических характеристик реакций объясняют предпочтительность этинилирования (*E*)-*N*,1-дифенилэтан-имина фенилацетиленом в суперосновной среде KO^tBu/DMSO и отсутствие продукта *C*-винилирования. Анализ взаимодействий 1-фенил-2-(1-фенилэтилиден)гидразина с фенилацетиленом в этой среде позволяет прогнозировать образование сложных гетероциклических продуктов в ходе эксперимента. Установление механизмов каскадных сборок *N*-фенил-2,5-диметилпиррола и 3,5-бис(2-хлоранилин)-3-метилпентан-2-она помогает объяснить возможные превращения и предсказать интермедиаты, что способствует оптимизации условий протекания реакций с целью достижения высокой эффективности и селективности.

Обоснованность научных положений и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Представленные в диссертации результаты, а также сформулированные научные положения, обобщения, рекомендации и выводы являются достоверными и обоснованными, что обеспечено использованием зарекомендовавших себя для решаемого круга задач методов квантовой химии, реализованных в программе Gaussian 09.

Оценка содержания диссертации. Диссертационная работа Д. З. Абсалямова представляет собой законченное цельное исследование и состоит из введения, трех глав, заключения и списка цитируемой литературы. Общий объем диссертации 125 страниц, включая 22 схемы, 44 рисунка, 4 таблицы и список литературы из 160 наименований

Во введении кратко обоснована актуальность работы, отражена степень разработанности темы, сформулированы цели и задачи исследования, а также положения, выносимые на защиту. Охарактеризована научная новизна, а также теоретическая и практическая значимость полученных результатов.

Первая глава представляет собой обзор литературных данных о суперосновных системах и протекающих в них реакциях. Рассмотрены разработанные в Лаборатории квантовой химии ИГУ теоретические модели суперосновного центра $KOR \cdot nDMSO$ ($R = H, 'Bu$) – наиболее полная пентасольватная $PENTA_{GAS}$ ($n = 5$), упрощенная моносольватная $MONO_{GAS}$ ($n = 1$) и простейшая анионная $ANION_{GAS}$, учитывающая только реагирующие молекулы. Оптимизация геометрии реакционных комплексов проводится в газовой фазе.

Значительное внимание уделяется обзору новых экспериментальных данных о каскадных сборках азотсодержащих соединений. Завершается глава информацией о сравнительно недавних (2020-2021 гг.) работах сотрудников Иркутского института химии, посвященных каскадным сборкам *N*-фенил-2,5-диметилпиррола из незамещенного анилина и ацетилена, а также 3,5-бис(2-галогенанилин)-3-метилпентан-2-она из галогенанилина и ацетилена в суперосновной среде $KOH/DMSO$. Экспериментальное изучение механизмов указанных каскадныхборок затрудняется их многостадийностью и высокой реакционной способностью участвующих соединений. Данные о выделении каких-либо интермедиатов в процессеборок отсутствуют, что еще раз подчеркивает важную роль квантовохимических исследований в установлении механизмов рассматриваемых каскадных реакций с участием ацетилена.

Вторая глава посвящена методам квантовой химии, использованным в диссертационной работе для моделирования каскадных реакций в суперосновных средах. Отмечено, что успех его принципиально зависит от выбора методики расчета, которая определяет корректность и точность полученных результатов.

В связи с большим размером исследуемых систем, методы высокого уровня, такие как Full CI, CCSD(T), CBS-QB3 слишком ресурсоемки для серийных расчетов. В то же время, более экономичные методы типа B3LYP и MP2 не всегда корректно описывают кинетические и термодинамические параметры элементарных актов характерных реакций ацетилена в суперосновных средах. Решить проблему позволяет использование комбинированных подходов, в которых оптимизацию геометрии проводят на невысоком уровне расчета, а далее энергию системы уточняют с расширением базисного набора или более полным учетом корреляции. Среди апробированных методик автор отдает предпочтение подходу B2PLYP(D3)/6-311+G**//B3LYP/6-31+G* (PCM: B3LYP/6-31+G*), хорошо

зарекомендовавшему себя в описании целого ряда реакций ацетилена в суперосновных средах, включая чувствительную к методу расчета реакцию Михаэля.

Большое значение при использовании суперосновных сред имеет также выбор основания и растворителя, который может определять как саму осуществимость конкретного реакционного процесса, так и оказывать значительное влияние на выход целевых продуктов. Включение в реакционный комплекс, кроме реагирующих частиц, молекул ближайшего окружения (растворителя или катализатора) ведет к более детальному учету взаимодействий в исследуемой системе, но и увеличивает ее размеры, то есть ресурсоемкость расчетов. Заметно сократить время расчетов позволяют кратко охарактеризованные в разделе 2.1.1 модели неявного учета растворителя, в частности, PCM.

Раздел 2.1.2 посвящен выбору метода квантовохимических расчетов.

Вопрос о применимости популярных, в том числе и комбинированных, методов расчета для описания каскадных реакций с участием ацетилена рассматривается на примере чувствительной к методике расчета реакции Михаэля. Результаты использования гибридного B3LYP и двойного гибридного B2PLYP функционалов DFT, относительно нового функционала M06-2X, а также методов MP2 и MP4, сопоставлены с данными расчетов CCSD(T)/6-311+G**//CCSD/6-31+G* и CBS-QB3 (сольватацию учитывали на уровне PCM: B3LYP/6-31+G*). Активационные барьеры реакции Михаэля, рассчитанные методами высокого уровня, прекрасно согласуются между собой. Среди других перечисленных методик близкие к ним результаты дает только подход B2PLYP/6-311+G**//B3LYP/6-31+G*: различие барьеров активации не превышает -0,8 ккал/моль. Близкие к CCSD(T) результаты в рамках этого подхода получены и для реакции винилирования анилина ацетиленом, различие в барьерах активации не превышает 0,6 ккал/моль.

Анализ результатов, представленных в разделе 2.1.2, позволил автору прийти к заключению, что подход B2PLYP(D3)/6-311+G**//B3LYP/6-31+G* (PCM: B3LYP/6-31+G) способен обеспечить адекватную оценку барьеров активации каждой стадии каскадных сборок с участием как ацетилена, так и различных кислород- и азотсодержащих соединений. Кроме того, его применение возможно и для больших систем.

Физическая основа дисперсионного взаимодействия – дальнедействующая корреляция – в популярных обменно-корреляционных функционалах DFT отсутствует. Включить его оценку, в частности, в функционалы B3LYP и B2PLYP позволяют эмпирические поправки, разработанные группой Ш. Гримме. Наиболее точную оценку обеспечивает поправка D3.

В разделе 2.1.4 проводится сравнение ряда расчетных методов с CCSD(T) на примере реакции *N*-винилирования анилина, которая является иницирующей стадией каскадных сборок пирролов и ацетил-бис(ариламинов). Близкую к реперной (21.5 ккал/моль) высоту барьера активации дает подход MP2/6-311+G**//MP2/6-31+G* (PCM: B3LYP/6-31+G*), но повышение уровня учета

корреляции до MP4 заметно ухудшает результат. Подход B2PLYP/6-311+G**//B3LYP/6-31+G* (PCM: B3LYP/6-31+G*) завышает высоту барьера (23.4 ккал/моль), однако учет поправки D3 улучшает результат (22.1 ккал/моль). Заметим, что подобная ситуация наблюдается при использовании подхода на основе B3LYP: без учета дисперсионной поправки высота барьера 34.6 ккал/моль, а с ее учетом 22.2 ккал/моль.

В резюме к этому разделу сделано заключение о том, что «подход B2PLYP(D3)/6-311+G**//B3LYP/6-31+G* (PCM: B3LYP/6-31+G) способен обеспечить адекватную оценку барьеров активации каждой стадии каскадных сборок с участием как ацетилена, так и различных кислород- и азотсодержащих соединений».

Раздел 2.2 посвящен моделированию суперосновного и реакционного центров. Кластеры $\text{MOH}\cdot n\text{DMSO}$ ($n = 1\div 5$; $M = \text{Li, Na, K, Rb}$), моделирующие каталитический центр и его ближайшее сольватное окружение на примере суперосновной системы MOH/DMSO , впервые были представлены в диссертационной работе Е. Ю. Ларионовой. Оптимизация геометрии в газовой фазе привела к пентасольватной модели $\text{PENTA}_{\text{GAS}}$, которая достаточно полно описывает суперосновный центр среды MOH/DMSO . Однако расчеты с оптимизацией реакционной системы совместно с пентасольватным комплексом супероснования слишком ресурсоемки.

Значительно менее ресурсоемкая модель MONO_{GAS} , явно учитывающая недиссоциированную молекулу KOH и лишь одну молекулу DMSO воспроизводит различия в реакционной способности родственных соединений только при условии, что внутри реакционной системы сохраняется взаимная ориентация частиц, аналогичная модели $\text{PENTA}_{\text{GAS}}$.

Простейшая модель $\text{ANION}_{\text{GAS}}$ предполагает существование несвязанного аниона, что следует из определения суперосновной среды, как состоящей из сильного основания и растворителя, способного специфически связывать катион, обнажая сопряженный анион. Катион и его ближайшее окружение в данной модели не рассматривается.

Раздел 2.2.1 описывает предложенное автором усовершенствование моносольватной модели.

Для оценки корректности результатов моносольватной модели в сравнении с моделью $\text{PENTA}_{\text{GAS}}$ были выполнены расчеты моносольватных комплексов ацетона $\text{KOH}\cdot\text{DMSO}\cdot\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ с оптимизацией геометрии в газовой фазе (модель MONO_{GAS}) и в континуальной модели IEF PCM (модель MONO_{PCM}). Сопоставление результатов с комплексом, полученным в модели $\text{PENTA}_{\text{GAS}}$, показало, что модифицированная модель MONO_{PCM} , в отличие от MONO_{GAS} , воспроизводит окружение реакционного центра в согласии с данными модели $\text{PENTA}_{\text{GAS}}$ и, таким образом, улучшает моносольватную модель.

В **разделе 2.3** описано квантовохимическое исследование реакций галогенсодержащих ацетофенонов в среде KOH/DMSO . На примере реакций альдольной конденсации и нуклеофильного замещения ($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$) атома галогена 2-

или 4-фторацетофенона соответствующим карбанионом показана надёжность используемого подхода (B2PLYP/6-311+G**//B3LYP/6-31+G (PCM: B3LYP/6-31+G*)) в сочетании с моделью ANION_{PCM}) при сравнительной оценке конкурирующих процессов. Продукты S_NAr реакции 4-галогенацетофенонов термодинамически выгоднее, чем продукты альдольной конденсации, что находится в согласии с результатами эксперимента.

Третья глава представляет результаты квантовохимического исследования реакций азотсодержащих соединений с ацетиленами в суперосновной среде. Для моделирования реакций использован комбинированный подход B2PLYP/6-311+G**//B3LYP/6-31+G* (PCM: B3LYP/6-31+G*).

В **разделе 3.1** описано квантовохимическое моделирование реакций этинилирования и C-винилирования кетимина ((*E*)-*N*,1-дифенилэтанимина) фенилацетиленом в суперосновной среде KO^tBu/DMSO, описанной в модели ANION_{GAS}.

Фенилацетилен легко депротонируется анионом супероснования ^tBuO⁻ с образованием фенилэтинид-иона. Присоединение его по C=N связи кетимина с активационным барьером 20.9 ккал/моль приводит к образованию устойчивого азот-центрированного аниона пропаргиламина, который протонируется фенилацетиленом. При этом с понижением энергии образуются пропаргиламин и новый фенилэтинид-ион, который может снова вступить в реакцию этинилирования.

Реакция C-винилирования, которая приводит к образованию термодинамически более выгодных продуктов, менее предпочтительна кинетически.

В **разделе 3.2** представлено моделирование реакций *N*-винилирования и этинилирования гидразона в среде KO^tBu/DMSO, описанной в модели PENTA_{GAS}. Экспериментальные данные об осуществлении этих реакций, не обнаружены.

В суперосновных средах в реакциях с фенилацетиленом гидразон способен выступать в роли как электрофила в реакциях этинилирования, так и *N*-нуклеофила в реакциях *N*-винилирования. Образование аниона гидразона предпочтительнее из-за его высокой в сравнении с фенилацетиленом NH-кислотностью в DMSO.

В связи с высокой устойчивостью *N*-аниона гидразона, *N*-винилирование кинетически предпочтительнее этинилирования. Однако близкий активационный барьер реакции, обратной винилированию, и устойчивость *N*-аниона гидразона могут препятствовать осуществлению прямой реакции *N*-винилирования.

Теоретические кинетические исследования показали, что в реакционной системе происходит мгновенное образование *N*-аниона гидразона, который очень медленно (с выходом не более 10%) расходуется на реакцию *N*-винилирования. Ввиду высокой кислотности *N*-аниона, нейтральный гидразон и продукты его этинилирования в системе отсутствуют.

Таким образом, показано, что этинилирование неосуществимо из-за высокого барьера активации и неустойчивости продукта реакции. Реакция *N*-винилирования имеет умеренный барьер активации, но характеризуется низкими выходами. Однако, при условии ее осуществимости открываются пути к одnoreакторному синтезу азотсодержащих гетероциклов.

Возможные реакции внутримолекулярной циклизации, связанные с двумя путями превращения промежуточно образующегося винильного карбаниона, рассмотрены в модели ANION_{GAS}. В первом случае конечным продуктом является дигидро-1*H*-пиразол, во втором – тетрагидропиридазин. Оба продукта интересны с практической точки зрения.

Раздел 3.3 содержит результаты исследования механизма каскадной сборки *N*-фенил-2,5-диметилпиррола из анилина и ацетилен в суперосновной среде KOH/DMSO, описанной в модели MONO_{PCM}. Ранее было предложено два механизма каскадной сборки, которые инициируются реакцией ацетилен либо с анилином, либо с другой молекулой ацетилен. Согласно результатам расчетов в модели PENTA_{GAS}, барьер активации присоединения к ацетилену иона PhNH⁻ на 5.1 ккал/моль ниже, чем в случае этинид-иона. С этим согласуются результаты, полученные в модели MONO_{PCM}, которая и используется далее.

На основании кинетической предпочтительности *N*-винилирования рассмотрен альтернативный механизм каскадной сборки после осуществления этой стадии. С учетом всех возможностей реакционный путь разделяется на три ветви, каждая из которых приводит к *N*-фенил-2,5-диметилпирролу. ΔG сборки составляет -117.0 ккал/моль.

В **разделе 3.4** изложены результаты исследования механизма каскадной сборки ацетил-бис(2-хлоранилина) из 2-хлоранилина и ацетилен в среде KOH/DMSO, описанной в модели PENTA_{GAS}. Начальные стадии предложенного в диссертации механизма аналогичны таковым для механизма сборки *N*-фенил-2,5-диметилпиррола. Сборка инициируется и лимитируется реакцией *N*-винилирования 2-хлоранилина. Последующие пропаргиламин-аллениламин-ениминные и енамин-иминные перегруппировки осуществляются с невысокими барьерами активации и в каждом случае приводят к термодинамически выгодным иминным структурам.

Проведенные квантовохимические расчеты реакции *N*-винилирования 2-хлоранилина и 2-фторанилина молекулой ацетилен показали близкие барьеры активации, что согласуется с близкими экспериментальными выходами продуктов каскадной сборки. При этом необходимо отметить, что сборка ацетил-бис(2,6-дихлоранилина) из 2,6-дихлоранилина не осуществляется из-за высокой стабильности *N*-аниона 2,6-дихлоранилина и, соответственно, высокого барьера активации реакции *N*-винилирования.

Замечания:

1. В главе 1, представляющей собой обзор литературных данных о суперосновных стстемах и протекающих в них реакциях, отмечена экономичность комбинированных методов расчета в сравнении с методами высокого уровня, неприменимыми для серийных расчетов больших систем, исследуемых в работе. Далее это повторяется более подробно в главе 2, посвященной методике квантовохимического моделирования каскадных реакций в суперосновных средах. Более уместно было бы дать эту информацию в одном месте.

2. Уровень расчетов должен быть обозначен единообразно. В тексте диссертации при упоминании методов расчета учет сольватации не всегда обозначен, что затрудняет чтение, требующее сопоставления результатов. Так учет сольватации в прецизионных расчетах впервые обозначен только на стр. 36: CCSD(T)/6-311+G**//CCSD/6-31+G* (PCM: B3LYP/6-31+G*). В ряде случаев уровень учета растворителя вынесен в заголовки таблиц. Не везде понятно также, учитывается ли дисперсионная поправка D3.

3. Заголовок Табл. 2.1.2.2.1 – «Свободные энергии Гиббса активации ...» выглядит довольно странно (стр. 36).

4. К подписям к Рис. 3.1.2, 3.2.1.2, 3.2.3.1, 3.2.3.2, 3.3.2 и 3.3.3: пунктирной линией на рисунке можно указать связь, но не ее длину и, тем более, не мнимые частоты, которые не являются характеристикой связи. Эти величины могут быть приведены рядом.

Сделанные замечания не затрагивают существа работы и ни в коей мере не умаляют ее достоинств. Следует отметить большой объем работы, выполненной диссертантом. В целом, диссертация хорошо написана и тщательно оформлена.

Заключение

1. Представленные результаты соответствуют задачам, предусмотренным специальностью 1.4.4 – Физическая химия, в частности, направлениям исследований:
 - П. 1. Экспериментально-теоретическое определение энергетических и структурно-динамических параметров строения молекул и молекулярных соединений, а также спектральных характеристик.
 - 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 сред и белковом окружении.
2. Материалы, изложенные в диссертации, достаточно полно опубликованы соискателем в ведущих научных журналах, рекомендуемых ВАК (6 статей, из них 5 в журналах К₁ и 1 в журнале К₂), а также тезисах докладов на 6 международных и 9 всероссийских конференциях.
3. Совместные публикации автора с химиками-синтетиками в высокорейтинговых журналах подтверждают высокий научный потенциал и значимость полученных результатов. Результаты апробированы на международных и всероссийских конференциях. Диссертация тщательно оформлена и хорошо написана.

4. В диссертации отсутствуют заимствованные материалы без ссылок на авторов и, при выполнении соискателем научных работ в соавторстве, без ссылок на соавторов. Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям и выводам диссертационной работы.
5. Результаты диссертационной работы Абсалямова Д. З. представляют интерес для специалистов, занимающихся теоретическими исследованиями в области химии гетероциклических соединений и механизмов органических реакций, и могут быть рекомендованы к использованию в таких научно-исследовательских организациях, как ИОХ РАН, НИОХ СО РАН и ИХКГ СО РАН, ИрИХ СО РАН, ИОС УрО РАН, УфИХ УФИЦ РАН, химические факультеты МГУ, НГУ, ИГУ, СПбГУ.
6. По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и значимости полученных результатов представленная работа соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 года (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата химических наук, а ее автор, Абсалямов Дамир Зайнуллович, заслуживает присуждения искомой степени по специальности 1.4.4. – физическая химия.

Отзыв обсужден и одобрен на семинаре Лаборатории электрохимически активных соединений и материалов НИОХ СО РАН 24 апреля 2024 г.

Щеголева Людмила Николаевна
630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д. 9
Тел. (383) 330-56-90, E-mail: sln@nioch.nsc.ru
Доктор химических наук, ведущий научный сотрудник
Лаборатории электрохимически активных соединений и материалов
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Новосибирского института органической химии
им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения Российской академии наук



Л.Н. Щеголева

Подпись в.н.с. д.х.н. Л.Н. Щеголевой заверяю
Ученый секретарь НИОХ СО РАН к.х.н.



Р.А. Бредихин
02 мая 2024г.