

УТВЕРЖДАЮ

Директор федерального государственного
бюджетного учреждения науки
"Новосибирский институт органической
химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН",
доктор физико-математических наук,
профессор



Е. Г. Багрянская

«19» мая 2021 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу Бобкова Александра Сергеевича
**«Квантовохимическое моделирование механизмов сборки аннелированных
гетероциклических систем с пиррольным ядром в суперосновной среде
KOH/DMSO»**,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальности 02.00.04 – физическая химия

Диссертационная работа Бобкова А.С. посвящена разработке теоретических подходов к описанию процессов сборки аннелированных гетероциклических систем с пиррольным ядром в суперосновной среде KOH/DMSO и их применению для моделирования механизмов конкретных реакций – реакции Трофимова на примере синтеза 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола, реакции 1*H*-пиррол-2-ил-метанола с пропаргилхлоридом и реакции 1*H*-пиррол-2-илметантиола с пропаргилхлоридом.

Актуальность этой работы связана с разнообразным применением гетероциклических систем, содержащих пиррольное ядро, и в первую очередь, с их биологической активностью и использованием для создания целого ряда лекарственных препаратов. Пиррольный фрагмент входит также в состав полупроводников, оптически активных соединений и хемосенсоров. Обычно применяемые для синтеза этих соединений методы дороги, т.к. требуют проведения нескольких стадий и катализа комплексами переходных металлов, которые к тому же токсичны, либо труднодоступных исходных соединений. Достойную альтернативу предоставляют уже существующие синтетические подходы, основанные на реакциях ацетиленов в суперосновных системах MOH/DMSO (M – щелочной металл), которые позволяют получать целевые продукты в одну синтетическую стадию и из доступных реагентов. Выявление

общих закономерностей и понимание механизмов этих реакций, необходимое для эффективного применения новых подходов и возможности управления химическими процессами, требует использования современных методов квантовой химии, как для интерпретации данных экспериментов, так и для прогнозирования возможных реакционных путей. Теоретическое исследование механизмов реакций, ведущих к получению новых гетероциклических соединений с пиррольным ядром, является задачей, актуальной и с практической точки зрения, и для развития теоретической органической химии.

Научная новизна представленного исследования определяется тем, что в нем:

- впервые изучены гидратные комплексы $\text{KOH} \cdot 5\text{DMSO} \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ($n = 1,2$) и выявлена роль молекулы воды в формировании и функционировании суперосновного центра. Продемонстрирована возможность лёгкого транспорта протонов молекулой воды в границах сольватного комплекса;

- для оценки свободной энергии Гиббса в DMSO впервые применен подход, включающий поправку на изменение энтропии при переходе от газовой фазы к раствору;

- обоснован выбор теоретического подхода, пригодного для надежного описания изомерных ацетиленовых и алленовых структур при сравнительно невысокой ресурсоёмкости;

- впервые в рамках единого теоретического подхода осуществлено квантовохимическое моделирование всех стадий механизма реакции Трофимова на примере синтеза 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола и продемонстрировано качественное согласие теоретических и экспериментальных данных;

- выполнено квантовохимическое моделирование механизма реакции 1*H*-пиррол-2-илметанола с пропаргилхлоридом. Объяснён состав и пути образования продуктов реакции. Заметим, что один из них был сначала предсказан теоретически и только потом зафиксирован экспериментально;

- с целью прогнозирования проведено моделирование механизма возможной реакции 1*H*-пиррол-2-илметантиола с пропаргилхлоридом, выявлены предпочтительные каналы превращений, и предложен наиболее вероятный состав продуктов реакции;

- для всех исследованных реакционных механизмов рассчитаны строение и термодинамические характеристики исходных веществ, продуктов и интермедиатов, а также энергии активации Гиббса элементарных реакций.

Теоретическая и практическая значимость работы. Выполненные автором методические разработки в области моделирования суперосновных систем и реализуемых в них реакций являются дальнейшим развитием существующих представлений о строении и функционировании суперосновного центра. Полученные оценки тепловых эффектов и активационных барьеров дают наиболее полную на настоящий момент информацию о механизмах изученных реакций.

Диссертационная работа выполнена в рамках трех грантов государственного задания Минобрнауки РФ и двух грантов РФФИ.

Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения и списка использованной литературы. Общий объем работы 112 страниц машинописного текста, включая 24 схемы, 34 рисунка, 4 таблицы и список цитируемой литературы из 112 наименований.

Во введении кратко обоснованы актуальность и степень разработанности темы исследования, сформулированы цель работы – установление механизмов сборок аннелированных циклических систем с пиррольным ядром под действием супероснований, и основные задачи, решение которых необходимо для ее реализации. Среди последних можно выделить задачи методического плана и моделирование механизмов конкретных реакций.

Первая глава представляет собой обзор экспериментальных и теоретических литературных данных о суперосновных системах и протекающих в них химических реакциях. Большое внимание уделяется системам MOH/DMSO и сборкам аннелированных к пирролу гетероциклов, в частности, реакции Трофимова. Отдельные стадии этой реакции были исследованы методами квантовой химии, однако полное описание ее механизма на едином теоретическом уровне до настоящего времени отсутствовало.

Введение в гетероциклы алленовой группы, обладающей высокой реакционной способностью, расширяет синтетические возможности для построения сложных аннелированных гетероциклических систем. Существенно, что *N*-алленилпирролы довольно легко образуются из 1*H*-пирролов и

пропаргилхлорида под действием супероснования KOH/DMSO. Корректное теоретическое описание изомерных ацетиленовых и алленовых структур требует проведения расчетов высокого уровня, что ставит задачу выбора метода, сочетающего надежность с разумной ресурсоемкостью.

Вторая глава диссертации посвящена важным для работы в целом методическим вопросам теоретического моделирования механизмов реакций в суперосновных средах. Тщательно протестированы модели суперосновного центра, предложенные в лаборатории квантовой химии ИГУ в результате систематических исследований систем MOR/DMSO ($M=K, Na$; $R=H, Bu^t$), и выработаны надежные рекомендации по их применению. Простейшая модель ANION описывает супероснование как нуклеофил, взаимодействующий с субстратом, возможен учет неспецифической сольватации. Модель MONO ($MOR \cdot DMSO$) дополнительно включает катион металла и одну молекулу растворителя, что отражает влияние природы металла и специфической сольватации. Наиболее полная модель включает ближайшее сольватное окружение ионной пары катион-нуклеофил. Для $M=K$ это пентасольватная модель PENTA, представленная комплексами $KOR \cdot 5DMSO$, и для $M=Na$ – тетра сольватная модель (комплексы $NaOR \cdot 4DMSO$).

На примере структур переходного состояния S_N2 -замещения хлора в пропаргилхлориде 2-гидроксиметилпирролидом, полученных в моделях PENTA и ANION (газофазной и с учётом молекулы воды), показано, что модель ANION адекватно передает взаимное расположение реагентов, что позволяет рекомендовать ее для исследования больших систем.

Сравнение барьеров активации фундаментальных реакций ацетилена (винилирование и этинирование) и 1,3-прототропной перегруппировки продукта винилирования кетона ацетиленом в рамках моделей PENTA и ANION также показало возможность удовлетворительного описания этих реакций на уровне простейших моделей.

Проведено исследование гидратных комплексов $KOH \cdot 5DMSO \cdot nH_2O$ ($n = 1,2$), показавшее важность явного учета всегда присутствующей в суперосновных системах молекулы воды, которая с одной стороны снижает активность нуклеофила, но, ввиду своей подвижности, обеспечивает легкий транспорт протона в системе.

Впервые рассмотрено изменение энтропии при переходе от газовой фазы к раствору в DMSO.

Дано описание использованных в работе расчетных схем и обоснование их применения. Продемонстрирована высокая надежность схемы B2PLYP/6-311+G**//B3LYP/6-31+G* для описания реакций ацетилена, под действием супероснований. По точности результатов она сопоставима с методами более высокого уровня CCSD(T)/6-311+G**//CCSD/6-31+G* и CBS-Q//B3. Показано, что изомеризация метоксипропина в метоксиаллен адекватно описывается в рамках метода CBS-Q//B3, отмечена перспективность метода для описания взаимодействий с участием алленовых структур.

В третьей главе описаны результаты квантовохимического моделирования конкретных реакций образования аннелированных гетероциклических систем на основе пиррольного цикла под действием супероснований. Изученные реакции многостадийны, что еще усложняется возможностью разветвлением путей образования некоторых промежуточных продуктов.

В разделе 3.1 впервые на едином теоретическом уровне описаны все стадии механизма реакции Трофимова на примере каскадной сборки 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола из циклогексаноксима и ацетилена. Расчёты выполнены на уровне B2PLYP/6-311+G**//B3LYP/6-31+G* в анионной модели с оптимизацией геометрии в IEFPCM (B3LYP/6-31+G*).

Найдено, что лимитирующей стадией сборки является начальная стадия – винилирование оксима. Установлено, что прямая внутримолекулярная дегидратация промежуточного 5-гидроксипирролина с образованием 3*H*-пиррола невозможна в условиях эксперимента вследствие высокого активационного барьера. 5-гидроксипирролин может вступать в реакцию *O*-винилирования ацетиленом с образованием 5-винилоксипирролина, который является одним из ключевых интермедиатов реакции Трофимова, позволяющим обойти высокоэнергетическую стадию внутримолекулярной дегидратации.

Объяснены причины отсутствия некоторых постулированных ранее промежуточных продуктов, например, винилоксиамина и иминоальдегида. Рассмотрены альтернативные каналы образования 3*H*-пирролов, выявлены предпочтительные пути реакции. Показано, что возможное винилирование 4,5,6,7-

тетрагидро-1*H*-индола осуществляется с бóльшим активационным барьером, чем лимитирующая стадия его образования (винилирование оксима), что согласуется с данными кинетических исследований.

Раздел 3.2 посвящен моделированию механизма реакции 1*H*-пиррол-2-илметанола с пропаргилхлоридом.

Молекула 1*H*-пиррол-2-илметанола имеет два потенциальных нуклеофильных центра – *NH*-группу пиррольного кольца и спиртовую *OH*-группу. Взаимодействие с гидроксид-ионом в суперосновной среде может приводить к образованию *N*- или *O*-центрированного аниона, которые далее могут вступать в реакцию нуклеофильного замещения S_N2 , приводя к разным продуктам, т.е. к разветвлению пути реакции. Кроме того, в суперосновной среде пропаргильные системы могут подвергаться ацетилен-алленовой изомеризации, причем разные ветви реакционного пути снова ведут к разным продуктам. Схема реакции еще усложняется из-за разных возможностей внутримолекулярной циклизации. В работе А.С. Бобкова сделана попытка предсказать наиболее вероятные пути реакции теоретически.

Предварительная оценка энергии отрыва протона от атомов азота и кислорода 1*H*-пиррол-2-илметанола указывает на большую кислотность протона *NH*-функции. Моделирование в рамках модели PENTA на уровне расчетов B2PLYP/6-311+G**//B3LYP/6-31+G* показало, что в среде KOH·5DMSO происходит безбарьерный отрыв протона от атома азота с понижением энтальпии на 25 ккал/моль. Отрыв протона от спиртовой группы не выгоден. Таким образом, реализуется ветвь реакционного пути, связанная с образованием *N*-аниона и далее *N*-пропаргилпиррол-2-илметанола.

Эта часть работы была выполнена в тесном сотрудничестве с экспериментаторами из ИрИХ (статья 3 в списке публикаций). Предварительные теоретические исследования позволили предсказать наиболее выгодные реакционные пути и некоторые продукты, в частности, дизамещенный аддукт, сочетающий *O*-пропаргильную и *N*-алленильную группы. На основании полученных результатов экспериментаторами была проведена оптимизация условий реакции 1*H*-пиррол-2-ил-метанола с пропаргилхлоридом, при этом удалось добиться высокой селективности по всем трем продуктам (*N*-

алленилпиррол-2-илметанол, упомянутый выше дизамещенный аддукт и целевой пирролилоксазин). Установленные закономерности открывают путь к направленному синтезу трех типов важных органических соединений.

В разделе 3.3 выполнено моделирование пока гипотетической реакции 1*H*-пиррол-2-ил-метантиола с пропаргилхлоридом. с целью выяснения ее осуществимости и прогнозирования возможных продуктов. Согласно полученным результатам, ожидаемыми продуктами являются монозамещенный алленовый изомер 2-[(алленилсульфанил)метил]-1*H*-пиррол, конденсированный ансамбль 5+6 – 4-метил-1*H*-пирроло[2,1-с][1,4]тиазин и дизамещенный аддукт *N*-(пропаргил)-2-[(алленилсульфанил)метил]-1*H*-пиррол с пропаргильной и алленильной группами в одной молекуле. Работа А.С. Бобкова показывает возможность синтеза соединений такого рода без использования многостадийных методик и труднодоступных реагентов в легко доступных суперосновных средах. В отличие от описанного в предыдущем разделе получения пирроло-оксазиновых ансамблей, рассмотренная реакция может осуществляться с участием в нуклеофильном замещении вместо пиррольного цикла заместителя во втором его положении, что будет приводить к изменению положения заместителя в цикле, аннелированном к пирролу.

В заключительной части работы формулируются выводы.

Существенных замечаний, затрагивающих смысл диссертационной работы, нет, можно отметить лишь некоторые неудачные выражения и терминологические неточности, например, «поворот связи С–N в комплексе» (стр. 47, последний абзац); в заголовке раздела 3.1 (стр. 44) значится реакция сборки 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола, но уже на стр. 45 на рис. 3.1.1 вместо этого фигурирует 1*H*-пиррол; странно выглядит также «Перегруппировка 3*H*-пиррола в 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол» (стр. 56, последний абзац).

Сделанные незначительные замечания не влияют на общую положительную оценку работы. Работа Бобкова А.С. выполнена на высоком теоретическом уровне, о чем свидетельствуют публикации в ведущих научных журналах. Изложенные в работе данные надежны и достоверны, что подтверждается сопоставлением с экспериментальными данными и результатами расчетов высокого уровня, сделанные на их основе заключения и выводы обоснованы.

Диссертационная работа А.С. Бобкова на тему “Квантовохимическое моделирование механизмов сборки аннелированных гетероциклических систем с пиррольным ядром в суперосновной среде KOH/DMSO”, представленная к защите на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.04 – Физическая химия, является законченной целостной научно-квалификационной работой, которая содержит решение актуальной научной задачи – разработки эффективных теоретических подходов к описанию сборки аннелированных гетероциклических систем с пиррольным ядром в суперосновной среде KOH/DMSO и их применение к конкретным реакциям.

Представленные результаты соответствуют задачам, предусмотренным Формулой специальности 02.00.04 – Физическая химия – раздел химической науки об общих законах, определяющих строение веществ, о количественных взаимодействиях между химическим составом, структурой вещества и его свойствами, в частности, области исследований:

П. 1. Экспериментальное определение и расчет параметров строения молекул и пространственной структуры веществ.

П. 2. Экспериментальное определение термодинамических свойств веществ, расчет термодинамических функций простых и сложных систем.

П. 7. Макрокинетика, механизмы сложных химических процессов.

П. 9. Элементарные реакции с участием активных частиц.

П. 10. Связь реакционной способности реагентов с их строением и условиями осуществления химической реакции.

Материалы, изложенные в диссертации, достаточно полно опубликованы соискателем в ведущих научных журналах, рекомендуемых ВАК (5 статей, из них 2 в журнале Q₁, 2 в журнале Q₂ и 1 в журнале Q₃). Совместные публикации автора с химиками-синтетиками в высокорейтинговых журналах подтверждают высокий научный потенциал и значимость полученных результатов. Результаты апробированы на международных и всероссийских конференциях (опубликованы тезисы 18 докладов). Диссертация тщательно оформлена и хорошо написана.

В диссертации отсутствуют заимствованные материалы без ссылок на авторов и, при выполнении соискателем научных работ в соавторстве, без ссылок на соавторов.

Результаты диссертационной работы Бобкова А.С. 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 и ИХКГ СО РАН, ИрИХ СО РАН, ИОС УрО РАН, химические факультеты МГУ, НГУ, ИГУ и др.

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям и выводам диссертационной работы.

По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и значимости полученных результатов представленная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата химических наук, а ее автор, Бобков Александр Сергеевич, достоин присуждения искомой степени по специальности 02.00.04 – физическая химия.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании семинара Лаборатории электрохимически активных соединений и материалов НИОХ СО РАН им. Н.Н. Ворожцова, протокол заседания №1 от 18 мая 2021 г.

Щеголева Людмила Николаевна
630090. г. Новосибирск, проспект академика авртьева, 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 ФГБУН "Новосибирский институт органической
химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН"

Л.Н. Щеголева

Шундрин Леонид Анатольевич
Доктор химических наук, зав. Лабораторией электрохимически
активных соединений и материалов ФГБУН "Новосибирский
институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН"

Л.А. Шундрин

Подписи в.н.с. д.х.н. Л.Н. Щеголевой и зав. лаб. д.х.н. Л.А. Шундрин заверяю
Ученый секретарь НИОХ СО РАН к.х.н.



Р.А. Бредихин