

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Гнатовского Григория Руслановича «Квантовохимическое исследование механизмов образования пиразолов и 2-пиразолинов из ацетиленов, кетонов, гидразина и его производных в суперосновных средах», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия

1. Актуальность темы диссертационной работы

Одним из значимых вкладов отечественной органической химии в мировую науку является разработка концепции суперосновности и реализация на этой основе эффективного пути синтеза азотистых гетероциклов – пирролов – при взаимодействии ацетиленов с кетоксимами (реакция Трофимова). Несомненные преимущества данной методики (активация реагентов супероснованием, однореакторный синтез, мягкие условия проведения реакции и т.д.) обусловили расширение области ее применения, в частности, в условиях реакции Трофимова могут быть синтезированы другие представители азотсодержащих гетероциклических соединений – пиразолы и 2-пиразолины, обладающие комплексом практически полезных свойств. Синтетические достижения Иркутской школы органической химии требуют всестороннего теоретического обоснования наблюдаемых экспериментальных закономерностей, что предполагает применение современных методов вычислительной химии для анализа механизмов реакции и выявления движущих сил химических трансформаций. Эта актуальная научная задача решена в диссертации Гнатовского Г.Р. с помощью квантовохимического моделирования на примере реакций фенилацетилена с ацетофеноном/гидразином (получение 2-пиразолинов) и с бензальдазином (синтез пиразолов). Условия суперосновности придают DFT моделированию особую трудность, что в совокупности с вышеизложенным предполагает необходимость совершенствования квантовохимических методов моделирования химических превращений в конденсированных средах и определяет, таким образом, несомненную актуальность диссертационного исследования Гнатовского Г.Р.

2. Научная новизна диссертационной работы

В приближении B2PLYP-D2/6-311+G(d,p)//B3LYP/6-31+G(d) с использованием комбинированного явно-неявного учета влияния суперосновной реакционной среды предложена квантовохимическая модель четырехкомпонентной реакции синтеза производных 2-пиразолина, в рамках которой описан механизм C-винилирования ацетофенона фенилацетиленом с образованием изомерных ненасыщенных кетонов.

Проведен анализ конкурирующих направлений промежуточного образования гидразонов и их последующей циклизации в 2-пиразолин. Детально описан механизм реакции фенилацетилена с бензальдазином, проведены модельные расчеты образования основного (4-бензилпиразол) и минорного (1-бензилпиразол) продуктов реакции, а также побочных каналов конденсации реакционных интермедиатов, что позволило предложить оптимальную методику синтеза пиразолов.

3. Теоретическая и практическая значимость

Количественные данные о кинетических и термодинамических характеристиках ключевых стадий моделируемых реакций образования 2-пиразолинов и пиразолов, полученные в диссертационной работе Гнатовского Г.Р., создают теоретический фундамент для оптимизации условий проведения реакций с целью повышения селективности и выхода целевого продукта, а также для разработки новых методов синтеза азотсодержащих гетероциклов. Учитывая широкое разнообразие областей практического применения этих соединений, результаты работы имеют очевидную (отложенную) практическую ценность, переходящую в реальную по мере совершенствования синтетических методик.

Кроме того, диссертационная работа Гнатовского Г.Р. имеет теоретический и практический интерес с методологической точки зрения. Разработка и улучшение алгоритмов моделирования химических реакций в сильно ассоциированных конденсированных средах продвигает научное сообщество в создании интеллектуальных экспертных систем для анализа сложных химических процессов, что находится в тренде современных векторов развития искусственного интеллекта в целом и цифровой химии в частности.

4. Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность результатов диссертационной работы складывается из ряда факторов. Во-первых, это солидный экспериментальный бэкграунд иркутских химиков-органиков и богатый опыт работы научной группы по теоретическому изучению родственных химических систем в суперосновных средах, которые позволили автору выбрать корректную квантовохимическую модель исследуемых процессов. Во-вторых, это широко используемое, популярное программное обеспечение, представляющее необходимый и достаточный функционал для решения задач диссертационного исследования. В-третьих, высокая техника автора при проведении расчетов, включающая выбор надежного квантовохимического уровня теории, корректный анализ поверхности потенциальной энергии реагирующей системы и электронных эффектов строения

интермедиатов. Автором проведено сопоставление полученных результатов с экспериментальными закономерностями, сделаны обоснованные выводы о наиболее вероятном механизме реакции. Анализ результатов позволил также сделать ряд рекомендаций по совершенствованию методики синтеза азотистых гетероциклов. Таким образом, обоснованность научных положений и выводов диссертационной работы не вызывает сомнений.

5. Соответствие содержания диссертации специальности 1.4.4. Физическая химия

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 1.4.4. Физическая химия: пункт 4 в части «Компьютерное моделирование строения, свойств и спектральных характеристик молекул и их комплексов в простых и непростых жидкостях»; пункт 8 «Динамика элементарного акта химических реакций. Механизмы реакции с участием активных частиц»; пункт 11 в части «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».

6. Структура диссертации и ее содержание

Диссертационная работа изложена на 141 странице машинописного текста, содержит 49 схем, 36 рисунков и 8 таблиц. Работа состоит из введения, четырех глав: литературного обзора, методической части, двух глав обсуждения результатов, заключения, списка сокращений и условных обозначений, а также списка литературы, включающего 196 ссылок на публикации отечественных и зарубежных авторов.

Первая глава (литературный обзор) написана с явным креном в сторону органической химии, что видно уже из названия главы: «Способы получения пиразолсодержащих соединений». Впрочем, это не отменяет того факта, что литобзор выстроен логично: описаны практическая значимость производных пиразола, методы их синтеза, особенности получения пиразолов в суперосновных средах и, в завершение обзора, – теоретические наработки научной группы, к которой принадлежит автор, в моделировании родственных реакционных систем. Содержание литобзора логично подводит автора к постановке цели диссертационного исследования.

Во второй главе достаточно подробно описаны методические аспекты квантовохимических расчетов: учет влияния растворителя, особенно, в суперосновных условиях проведения реакции, методы и методика расчета, интересные особенности строения бензальдазина, которые необходимо учитывать при моделировании реакций с его участием.

Собственно результаты, полученные автором, описаны в третьей (механизм образования 1-формил-2-пиразолинов) и четвертой (механизм образования бензилпиразолов) главах диссертации. Подробно (иногда, на мой взгляд, излишне) описаны все стадии сложного процесса сборки азагетероциклов, идущего с образованием анионных интермедиатов различного строения. Рассчитаны свободные энергии Гиббса элементарных реакций, проведено их сопоставление для конкурирующих направлений, что позволило автору предложить наиболее вероятные маршруты реакций.

На основании анализа полученных результатов сформулировано заключение по диссертационной работе и представлены выводы, содержание которых не вызывает принципиальных возражений. В диссертации полно и корректно цитируется мировая научная литература по тематике работы, автор хорошо знает современное состояние химической науки в своей области, более 40% публикаций, упомянутых в списке литературы – это статьи последних 10 лет. Диссертация написана аккуратно, с небольшим числом опечаток и стилистических неточностей.

7. Подтверждение опубликования основных результатов диссертационной работы в научных изданиях

Результаты работы представлены в трех статьях в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для размещения материалов диссертаций (из них две статьи опубликованы в журнале Asian Journal of Organic Chemistry, третья – в журнале Известия АН. Серия химическая (Russian Chemical Bulletin), все статьи соответствуют УБС1 и индексируются в базах WoS и Scopus, а также в 6 публикациях в сборниках материалов научных конференций. Результаты диссертационной работы полно отражены в упомянутых публикациях.

8. Соответствие автореферата содержанию диссертации

Автореферат представляет собой компактное изложение ключевых положений и результатов диссертационного исследования Гнатовского Г.Р., корректно отражая содержание основного документа – диссертации.

9. Замечания по диссертационной работе и автореферату диссертации

1. Методическая часть. Стр. 55. О «ложных ПС». Следует иметь ввиду, что погрешность квантово-химического расчета полной энергии взаимодействующей системы в каждой точке конфигурационного пространства, в общем случае, неодинакова, что приводит к искривлению ППЭ и может вызвать исчезновение небольших максимумов и появлению ложных минимумов в пологой области ППЭ. В связи с этим два вопроса:

а) С учетом сравнительно простого базисного набора (6-31+G(d)), используемого в оптимизационной процедуре, контролировалась ли каким-либо образом величина ошибки суперпозиции базисного набора?

б) Появление «ложных» стационарных точек в масштабе свободной энергии Гиббса может быть вызвано ошибкой расчета энтропии, что, в свою очередь, обусловлено наличием низкочастотных мод колебаний. В диссертации частоты колебаний не указаны, в SI статей приведены только мнимые частоты для ПС. При моделировании явной сольватации появление низкочастотных мод в слабосвязанных комплексах вполне вероятно. Каковы величины низких частот, и оценивалась ли возможная погрешность расчета энергии Гиббса для таких систем? Это важно, в частности, при сравнении конкурирующих направлений реакции.

2. Методическая часть. Стр. 55. В уравнении Эйринга предэкспоненциальный член имеет размерность константы скорости первого порядка. Каким образом это уравнение было использовано автором при моделировании реакции второго порядка, константа скорости которой имеет другую размерность?

3. Глава 3, стр. 60. Вся цепочка превращений $4 \rightarrow 9$ представляет собой 1,3-сдвиг атома Н. В реакционной системе присутствует большое количество гидроксилсодержащих соединений, которые эффективно катализируют такие перегруппировки. Рассматривали ли авторы возможность изомеризации по механизму Гроттгуса (эстафетный перенос Н-атома)? Этот же вопрос актуален и для некоторых других трансформаций, например, структура 7, стр. 94.

4. Отсутствие в диссертации какого-либо анализа структурных особенностей исследуемых соединений и интермедиатов, электронного распределения в ключевых структурах обедняет работу. В частности, электронное распределение в диенолят-анионе 9 нетривиально и может быть передано набором резонансных структур, которые должны наглядно иллюстрировать реакционные центры в дальнейших трансформациях. В этой связи и методический вопрос, насколько адекватно одnodетерминантная волновая функция DFT метода описывает строение и электронное распределение в соединении 9?

5. Стр. 63-90. В подразделах 3.4 – 3.7 подробно описано моделирование всех возможных в исследуемой системе конкурирующих направлений реакции образования 1-формил-2-пиразолина. Реакции протекают с близкими активационными барьерами (держим в уме и возможную погрешность расчета). В кратком обобщении на стр. 90 сделан вывод о «кинетически наиболее выгодном пути», хотя кинетический анализ не проводился. На мой взгляд, целесообразно формализовать кинетическую схему для анализа предпочтительного направления реакции. Исключить многочисленные стадии

ассоциации/диссоциации сольватных структур, включить все стадии образования гидразона и его циклизацию в пиразолин с участием как гидразина, так и формилгидразина. Учесть заселенности ключевых форм реагентов, решить систему дифференциальных уравнений и провести анализ вкладов отдельных стадий в общую скорость накопления продукта реакции.

6. Подраздел 4.5 содержит описание моделирования в суперосновной среде с использованием сольвата трет-бутилата натрия, что позволяет улучшить соответствие с экспериментом и объяснить образование побочного продукта – 1-бензилпиразола. На основное направление реакции (см. таблицу 4.4.1, стр. 100) изменение модели не оказывает влияния. Так, может быть, система $\text{NaOBu}^t/\text{DMSO}$ не лучшая для проведения реакции, поскольку она допускает образование заметного количества побочного продукта? Может ли автор дать рекомендации для синтетиков в части выбора более перспективной каталитической системы?

7. Обязательный раздел диссертации – Заключение – не содержит рекомендаций для практики по итогам теоретического моделирования, а также описания перспектив развития тематики исследования.

Заключение

Диссертационная работа Гнатовского Григория Руслановича «Квантовохимическое исследование механизмов образования пиразолов и 2-пиразолинов из ацетиленов, кетонов, гидразина и его производных в суперосновных средах» актуальна, обладает внутренним единством, несомненной теоретической и практической значимостью, содержит новые научные результаты и положения, выдвигаемые для публичной защиты, и свидетельствует о личном вкладе автора диссертации в науку. Автореферат содержит все важнейшие результаты работы. Основное содержание работы полностью отражено в опубликованных статьях. В диссертационной работе Гнатовского Г.Р. решена научная задача по установлению механизмов сборки производных 2-пиразолинов и пиразолов на основе реакций кетонов, ацетиленов и производных гидразина в суперосновных средах. Результаты диссертационной работы вносят существенный вклад в развитие теории и практики физической органической химии. Объем и научный уровень выполненной соискателем работы характеризует Гнатовского Г.Р. как сложившегося специалиста в области физической химии.

На основании вышеизложенного считаю, что диссертационная работа Гнатовского Г.Р. по критериям актуальности, научной новизне и практической значимости является

высококвалифицированным законченным научным исследованием и полностью соответствует требованиям п.п. 9-11, 13, 14 «Положения о порядке присуждении ученых степеней», утвержденного Правительством Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), а ее автор, Гнатовский Григорий Русланович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия.

Официальный оппонент



Хурсан Сергей Леонидович,

доктор химических наук по специальности Физическая химия (02.00.04), профессор, заведующий лабораторией химической физики Уфимского Института химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН, главный научный сотрудник УФИХ УФИЦ РАН, заслуженный деятель науки Республики Башкортостан

Тел. + 7 (917) 432-24-26

e-mail: KhursanSL@anrb.ru

Я, официальный оппонент, даю согласие на включение своих персональных данных в документы, связанные с защитой диссертации Гнатовского Григория Руслановича, и их дальнейшую обработку.

Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (УФИХ УФИЦ РАН), 450054, Республика Башкортостан, г. Уфа, пр. Октября, д. 71, тел.: +7 (3472) 235560, сайт организации: <http://ufaras.ru/>, e-mail организации: chemorg@anrb.ru

Отзыв доктора химических наук, профессора, заведующего лабораторией химической физики Уфимского Института химии УФИХ УФИЦ РАН, главного научного сотрудника Хурсана Сергея Леонидовича ЗАВЕРЯЮ:

Заместитель директора Уфимского Института химии УФИЦ РАН, к.х.н.



Иванов Сергей Петрович

07.09.2026