

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**к.ф.-м.н. Киселева Виталия Георгиевича**

**на диссертацию 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»

### **Актуальность темы диссертационного исследования**

Азотсодержащие гетероциклические соединения широко распространены в природе и играют важную роль, например, во многих биохимических процессах. В частности, среди таких гетероциклов большой интерес, от фармакологии до энергетических матриалов, привлекают пиразолы и их ненасыщенные аналоги. Одним из современных эффективных и экологичных способов синтеза таких соединений является предложенный в Иркутском научном центре подход, состоящий в сборке производных пиразола и пиразолина из кетонов, ацетиленов и производных гидразина в суперосновных средах (например, MOR/DMSO, где  $M = Na, K$ ;  $R = H, But$ ). Детальные химические механизмы образования целевых продуктов в таких процессах важны для повышения селективности реакций, выхода продуктов и оптимизации условий синтеза. В то же время, извлечение кинетической и механистической информации напрямую из эксперимента нередко затруднительно из-за сложного многостадийного механизма химических превращений, включающего большое количество быстрых элементарных стадий.

В последнее время существенное развитие получили расчетные квантовохимические методы, позволяющие с высокой точностью определять электронную и геометрическую структуру реагентов, переходных состояний и продуктов элементарных химических реакций. Полученные расчетные значения геометрических параметров, колебательных частот и относительных энергий используются в теории переходного состояния для расчета констант скорости элементарных стадий, необходимых для дальнейшего кинетического моделирования. Данный подход позволяет определять константы скорости элементарных реакций в широком диапазоне температур со средней точностью, сравнимой с экспериментальной, что, в свою очередь, позволяет существенно продвинуться в понимании механизма конкретных органических реакций.

Таким образом, определение констант скорости элементарных процессов и кинетически важных реакционных путей для исследованных в работе соединений с помощью современных квантовохимических расчетных методов является актуальной и значимой научной проблемой.

## Общая характеристика и содержание работы

Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения и списка цитируемой литературы, включающего 196 источников. Работа изложена на 141 странице, содержит 49 схем, 36 рисунков и 8 таблиц.

Во введении обосновывается актуальность исследований, формулируется цель работы и основные задачи, отмечается научная новизна, теоретическая и практическая значимость диссертации, а также выдвигаются основные защищаемые положения.

Первая глава посвящена описанию современных подходов к синтезу пиразолов и 2-пиразолинов, в частности, к синтезу целевых соединений из кетонов, ацетиленов, гидразина и его производных в суперосновных средах. Также описаны теоретические работы по исследованию механизмов сборок пиразолов, 2-пиразолинов и других азотсодержащих гетероциклов.

Во второй главе автор обсуждает методические аспекты квантовохимического моделирования механизмов реакций, изученных в настоящей работе: в частности, подробно рассмотрены особенности учёта влияния растворителя и суперосновности среды MOR/DMSO ( $M = \text{Na}, \text{K}; R = \text{H}, \text{Bu}^t$ ) и обоснован выбор комбинированного подхода B2PLYP-D2/6-311+G\*\*//B3LYP/6-31+G\* для исследования механизмов реакций.

Третья глава посвящена квантовохимическому исследованию механизма образования 1-формил-2-пиразолина из фенилацетилена, ацетофенона, гидразина и муравьиной кислоты в суперосновных средах ( $\text{KOBU}^t/\text{DMSO}$  и гидразин/муравьиная кислота). В первой части главы изучается образование основного промежуточного продукта, E-изомера 1,4-дифенилбута-1,3-диен-1-олята. Автор построил соответствующие сечения ППЭ, определил активационные барьеры основных элементарных стадий и показал их термическую доступность в условиях синтеза при 100°C. Во второй части главы обсуждаются реакции образования  $\beta,\gamma$ - и  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов при добавлении к основному продукту первой стадии муравьиной кислоты. В третьей части рассмотрены особенности сольватации молекулы гидразина в растворе муравьиной кислоты. Наиболее интересные результаты данного раздела работы приведены в финальных частях главы и связаны с рассмотрением основных конкурирующих процессов второго этапа синтеза, которые ведут к образованию наблюдаемого в эксперименте 1-формил-2-пиразолина. Расчетные величины активационных барьеров двух глобальных стадий хорошо коррелируют с экспериментально определенными временами превращений.

В четвёртой главе изложены результаты исследования механизма образования двух конкурирующих изомерных продуктов, целевого 4-бензилпиразола и побочного 1-бензил-

бензилпиразола в реакции фенилацетилена и бензальдазина в суперосновной среде  $\text{NaOBu}^t/\text{DMSO}$ . В первом разделе подробно описан механизм реакции этинилирования бензальдазина фенилацетиленом с образованием аниона N-пропаргилгидразона. Следующий раздел описывает механизм сборки основного продукта, 4-бензилпиразола, через циклизацию данного аниона. Далее рассмотрен альтернативный канал реакции, ведущий к образованию того же продукта. Наконец, в четвертом и пятом разделах главы описан механизм образования побочного 1-бензилпиразола из аниона N-пропаргилгидразона. Активационный барьер лимитирующей стадии оказывается несколько выше такового для образования основного продукта, причем более достоверное количественное согласие с экспериментальными выходами продуктов достигается при использовании явных моделей сольватации. Заключительный раздел содержит результаты кинетического моделирования на основе данных квантовохимических расчетов. С точки зрения кинетики, наиболее важным является вывод о близкой эффективности образования основного и побочного продуктов реакции. Более широко, полученные результаты вносят существенный вклад в понимание механизма образования соответствующих изомерных производных пиразола.

В заключении диссертации приводятся основные выводы, сделанные по результатам решения поставленных задач.

### **Научная новизна диссертационного исследования**

Наиболее актуальными и важными результатами диссертационного исследования Г.Р. Гнатовского можно считать следующие:

1. С помощью квантовохимических расчетов методами теории функционала плотности (B2PLYP) установлен многостадийный механизм реакции образования 1-формил-2-пиразолина из простых реагентов в суперосновных средах  $\text{KOBU}^t/\text{DMSO}$ : первичная реакция C-винилирования ацетофенона фенилацетиленом ведет к образованию  $\alpha,\beta$ - и  $\beta,\gamma$ -ненасыщенных кетонов, которые далее превращаются в промежуточный  $\beta,\gamma$ -ненасыщенный формилгидразон, который, в свою очередь, переходит в конечный 1-формил-2-пиразолин. Проанализировав кинетические и термодинамические характеристики предполагаемых маршрутов реакции, показана их термическая доступность в условиях эксперимента при  $100^\circ\text{C}$ .
2. В рамках аналогичного расчетного подхода проведено квантовохимическое моделирование механизма образования целевого и побочного изомеров бензилпиразола из фенилацетилена и бензальдазина в суперосновной среде  $\text{NaOBu}^t/\text{DMSO}$ . Рассмотрены возможные маршруты сборки пиразолов, и установлены элементарные стадии, определяющие селективность образования изомеров. Сравнение кинетических и

термодинамических характеристик этих стадий позволило объяснить умеренные выходы целевого 4-бензилпиразола в условиях эксперимента.

#### **Степень обоснованности научных положений, достоверность результатов и выводов соискателя, сформулированных в диссертации**

Достоверность полученных в диссертационной работе результатов обусловлена грамотным использованием современных расчетных методик и программных пакетов, взаимной согласованностью экспериментальных данных и результатов теоретических расчётов, а также согласием полученных результатов с имеющимися литературными данными. Выводы, представленные в диссертационной работе, сформулированы на основе результатов, полученных с использованием расчетов дважды гибридными методами теории функционала плотности B2PLYP, точность которых отгестирована по данным методов высокого уровня CCSD(T) и CBS-QB3. Для учета влияния растворителя на активационные барьеры и энергетику реакций использованы как континуальные модели, так и явные модели сольватации, которые продемонстрировали хорошее взаимное согласие.

#### **Теоретическая и практическая значимость**

Диссертация соответствует паспорту специальности 1.4.4 «Физическая химия» (п. 1, Экспериментально-теоретическое определение энергетических и структурно-динамических параметров строения молекул и молекулярных соединений, а также их 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 среды и белковом окружении). Выводы диссертации достаточно обоснованы и не вызывают сомнения. Полученные Г.Р. Гнатовским результаты могут найти применение при создании кинетических баз данных, описывающих сборки азотсодержащих гетероциклов в суперосновных средах, и будут востребованы при создании детальных кинетических механизмов синтеза целевых соединений. Кроме того, исследованные в работе механизмы являются прототипическими для поиска путей реакций родственных соединений.

#### **Дискуссионные вопросы и замечания по диссертационной работе**

Диссертационная работа Г.Р. Гнатовского представляет собой законченное научное исследование, выполненное в рамках важного научного направления. В целом диссертационная работа достаточно ясно изложена и оформлена, но имеется ряд замечаний,

в основном, связанных с литературным обзором, а также ряд пожеланий для дальнейшего развития данного направления:

1. Несколько необычна структура работы – в литобзоре достаточно подробно обсуждаются различные синтетические подходы к изученным в работе соединениям (все-таки представленная работа в основном относится к физхимии, а синтезом автор не занимался) и теоретические работы, направленные на исследование возможных механизмов синтеза (что выглядит вполне разумно). В то же время, часть изложения, посвященная континуальному и прямому учету растворителя, а также валидации использованных методов теории функционала плотности, попала в следующую главу, посвященную непосредственно методике исследования. Более последовательным было бы обсудить последнее также в литобзоре. Аналогичное замечание относится к разделу 2.5.
2. Квантовохимические методы, использованные в работе, описаны максимально телеграфно: не приведены даже основные уравнения Кона-Шэма и явный вид функционала B2PLYP, с использованием которых получены основные результаты диссертации. Аналогичное замечание относится к уравнениям метода PCM. Я считаю, что в контексте квалификационной работы подобный раздел литобзора был бы вполне уместен.
3. Автор приводит некоторые результаты тестирования расчетных методов DFT с использованием результатов в среднем более точных WFT-методов CCSD(T) с конкретными поплловскими базисными наборами и многоуровневого метода CBS-QB3. В целом, такой подход является разумным, однако на современном уровне развития количественной квантовой химии было бы интересно дальнейшее сравнение, например, с явно коррелированными и локальными модификациями метода связанных кластеров в сочетании с экстраполяцией к бесконечному базисному набору. Такого рода расчеты технически рутинно доступны для систем из 10-15 атомов HCNO.
4. На мой взгляд, в обсуждении результатов третьей главы не хватает хотя бы простых кинетических оценок времени образования основных интермедиатов и продуктов на основе рассчитанных величин свободных энергий Гиббса активации лимитирующих стадий либо более детального кинетического моделирования в духе главы 4. Кроме того, поскольку все исследованные реакции в эксперименте протекают при температуре 100°C, было бы удобнее приводить расчетные величины к этой температуре.

5. Обозначения реагентов, интермедатов и продуктов в главах 3 и 4 перекрываются друг с другом.

В то же время, отмеченные замечания и недостатки не влияют на высокую положительную оценку диссертационной работы и не снижают научную и практическую значимость полученных результатов.

#### **Отражение результатов в публикациях и автореферате**

Публикации по теме диссертации отражают основные результаты исследований соискателя. Результаты научной работы соискателя опубликованы в 3 статьях в авторитетных в области отечественных и международных журналах, индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus. Работа апробирована на многих всероссийских конференциях. Автореферат правильно отражает содержание диссертации.

#### **Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней**

Несмотря на отмеченные недостатки и замечания, диссертация Г.Р. Гнатовского является законченным научным трудом и содержит ценные результаты для понимания детальных механизмов органических реакций, которые могут быть рекомендованы к использованию в научных коллективах, работающих в области синтеза азотсодержащих гетероциклических соединений. Научная новизна и актуальность проделанной работы не вызывает сомнений. С результатами диссертации целесообразно ознакомить сотрудников организаций, занимающихся данными проблемами, в частности, Института органической химии им. Н.Н. Зелинского РАН (г. Москва), ФИЦ Химической физики им. Н.Н.Семенова (г. Москва), Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН (г. Новосибирск), Института катализа им. Борескова СО РАН (г. Новосибирск).

Диссертация Гнатовского Григория Руслановича является научно-квалификационной работой, в которой сформулирована и решена задача, состоящая в определении детальных механизмов реакций синтеза производных пиразола и пиразолина в суперосновных средах. По своему уровню, актуальности, достоверности и обоснованности выводов данная работа соответствует требованиям пп. 9-11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года, а ее автор, Г.Р. Гнатовский, заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.4.4 – Физическая химия.

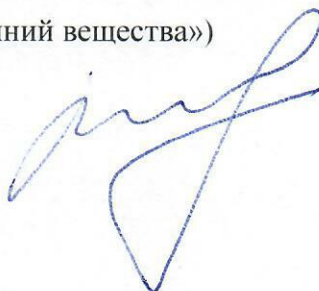
Даю свое согласие на обработку персональных данных.

Официальный оппонент,

Старший научный сотрудник лаборатории квантовой химии и компьютерного моделирования, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского Сибирского отделения Российской академии наук (ИХКГ СО РАН),

кандидат физико-математических наук (1.3.17 (01.04.17) «Химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества»)

Дата: «17» сентября 2026 г.



Киселев Виталий Георгиевич

Адрес служебный: 630090, г. Новосибирск, Институтская ул., 3; тел.: (383)333-33-48;  
[kiselev@phys.nsu.ru](mailto:kiselev@phys.nsu.ru)

Подпись Киселева В.Г. заверяю:

Ученый секретарь ИХКГ СО РАН

кандидат физико-математических наук



А. П. Пыряева