

ОТЗЫВ ОППОНЕНТА

на диссертацию Яруллина Айдара Римовича “Кинетические закономерности и механизм химических трансформаций ароматических нитрозооксидов и первичных продуктов их *орто*-циклизации – 6-оксо-гекса-2,4-диен-нитрилоксидов”, представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4 – Физическая химия

Диссертационная работа представляет собой экспериментально-теоретическое исследование, посвященное изучению ряда химических трансформаций ароматических нитрозооксидов, проясняющему некоторые, ранее не установленные особенности механизмов [3+2]-циклоприсоединения, а также оценкам реакционной способности и физико-химических свойств арилнитрозооксидов. Основные задачи были сфокусированы на теоретическом изучении превращений 4-арилзамещенных фенилнитрозооксидов, анализе данных кинетических экспериментов, уточнении механизмов реакции, а также на выяснении информативности подходов к теоретической оценке электронных характеристик и энергетических свойств ароматических нитрозооксидов, прогнозах их реакционной способности в отношении олефинов, поиску взаимосвязей «структура – реакционная способность» в реакциях циклоприсоединения.

Экспериментальные исследования диссертанта включали проведение кинетических экспериментов и ВЭЖХ анализа ароматических нитрозооксидов и первичных продуктов их *орто*-циклизации. Теоретические данные базировались на выполненных квантово-химических расчетах (с помощью композитного метода G4 и теории функционала плотности в приближении M06L/6-311+G(d,p)), данных квантовой теории атомов в молекулах, QTAIM, а также на математическом моделировании, использующем решение обратной задачи химической кинетики.

Актуальность темы. Исследование ориентировано на моно- и бимолекулярные реакции интермедиатов фотоокисления ароматических азидов, которые открывают возможности для целенаправленного синтеза рядов практически значимых органических соединений, обладающих биологической активностью. Насущная потребность в совершенствовании методов получения целевых продуктов реакции в органическом синтезе непосредственно связана с эффективным использованием информации, получаемой на основе данных физико-химических исследований кинетики реакций, установлении структурных особенностей продуктов и прогнозировании реакционной способности с опорой на достоверные данные квантово-химических расчетов. В этом отношении ряд методологических подходов, в которых экспериментально полученные физико-химические данные обеспечивают достоверность теоретических прогнозов для новых синтезируемых соединений, делают данную работу многогранной. В этом отношении диссертация Яруллина А.Р. является и актуальной, и современной. В этом же заключается и практическая значимость работы – в диссертации присутствует детальное изучение структурных и электронных особенностей соединений с такими практически значимыми свойствами, биологическая активность.

В качестве научной новизны следует отметить следующее. В работе впервые был детализирован механизм реакции ароматических нитрозооксидов с олефинами, который представляет собой либо [3+2]-циклоприсоединение реагентов, либо моноцентровую нуклеофильную атаку терминального атома кислорода арилнитрозооксида на электрон-дефицитный олефин. Установлено, что смена реагентов может повлиять на механизм реакции; выяснены причины смены механизма и факторы, влияющие на скорость реакции.

Получено соотношение для теоретической экспресс-оценки энтальпии образования арилнитрозооксидов; установлены факторы, влияющие на энтальпию образования *орто*-замещенных арилнитрозооксидов, реакционную способность нитрилоксидов, особенности их реакции с ацетонитрилом. Собраны недостающие данные о константах скоростей реакций образования, характеристиках конформационных переходов.

Развитие и уточнение представлений о механизмах реакции, реакционной способности и физико-химических свойствах представителей так называемых 1,3-пероксидиполей – ароматических нитрозооксидов, позволяет выбирать оптимальные условия химических процессов для практических задач разработки новых биологически активных соединений данного класса соединений. Поэтому результаты, полученные в данной диссертационной работе, несомненно, имеют весомую теоретическую и практическую значимость.

Защищаемые положения отражают научную новизну и подтверждены результатами исследований, представленными в 7 статьях, 4 из которых индексируются в базах Scopus и Web of Science, 3 опубликованы в журналах списка ВАК; результаты работы обсуждались на 7-ми международных и всероссийских конференциях в период с 2019 – 2023 г.

Структура и содержание работы. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, методической части, обсуждения результатов, заключения, выводов и списка цитируемой литературы. Объем диссертации составляет 169 страниц компьютерного набора, включает 16 схем, 37 рисунков, 20 таблиц. Список цитируемой литературы состоит из 132 наименований.

В первой главе, представляющей собой литературный обзор, представлены общие сведения о нитрозооксидах с позиции их характеристики как пероксидных 1,3-диполей. Приводится общая классификация типов этих соединений и общепринятая концепция механизма 1,3-диполярного циклоприсоединения, которая предполагает его протекание по согласованному пути. При описании реакционной способности нитрозооксидов автор уделяет внимание реакции [3+2]-циклоприсоединения по кратной связи с образованием пятичленных гетероциклов. Схематичное представление орбитального контроля используется им при объяснении теоретических подходов к описанию реакционной способности изучаемых соединений.

Рассмотрены примеры описания реакционной способности ароматических нитрозооксидов (ArNOO) по отношению к непредельным соединениям. Здесь же коллекционированы экспериментальные данные известных реакций нитрозооксидов с олефинами и константы скорости реакции *транс*-изомеров замещенных фенилнитрозооксидов с непредельными соединениями. Эти данные представлены в таблицах.

Автор кратко приводит ссылки на методики синтезов изучаемого класса соединений, описывающих, в частности, фотолиз ароматических азидов и далее сосредотачивается на описании строения резонансных структур ароматических нитрозооксидов и электронной делокализации, обеспечивающей их стабилизацию и батохромный сдвиг спектров поглощения в видимую область спектра. Отдельное внимание уделяется реакции внутримолекулярной орто-циклизации ароматических нитрозооксидов, с конечным продуктом – нитрилоксидом. Также в этой главе обосновывается выбор метода импульсного фотолиза в сочетании с регистрацией оптического поглощения как удобный и достаточно эффективный метод исследования реакционной способности ароматических нитрозооксидов. Отдельная подглава посвящена взаимодействию нитрилоксида с

ацетонитрилом, поскольку в кинетических исследованиях в условиях фотоокисления имеются определенные требования к используемому растворителю.

Во второй главе указаны ссылки на методики синтезов 4-азидо-1,1'-бифенила, 1-азидо-4-бензилбензола, 4-метоксифенилазида и 1-азидо-4-феноксibenзола. Сообщается также о методах очистки и идентификации продуктов, что выполнялось с помощью методов ВЭЖХ и ЯМР спектроскопии. Последняя включала данные gs-COSY и NOESY.

Описаны методические аспекты кинетических исследований, которые проводили на установке импульсного фотолиза и приведены условия проведения стационарного фотолиза. Автор также приводит подробное описание математической обработки результатов эксперимента и оценку погрешности измерений при обработке кинетических кривых. Для описания кинетики превращений и характеристик спектров поглощения – полуширины и коэффициентов экстинкции применялось решение обратной кинетической задачи с использованием нелинейного регрессионного анализа.

В этой же главе автор уточняет методики оценки энтальпий образования мета- и орто-замещенных ароматических нитрозооксидов через переход от абсолютных энтальпий соединений к их энтальпиям образования с использованием вспомогательных референсных реакций. Автором использован подход на основе гомодесмотических реакций, которые обеспечивают возможность использовать их энергетический баланс благодаря сходству между «реагентами» и «продуктами» формальных процессов.

Указано программное обеспечение (Gaussian 09, Orca 5.0.2), в котором проводились квантово-химические расчёты и обосновывается выбор уровня расчетов: M06L/6-311+G(d,p) для анализа реакционной способности и CASSCF(14,13) с базисным набором ma-def2-TZVPP для оптимизации геометрии структур, для которых потом оценивались электронные спектры поглощения. Для моделирования электронных спектров поглощения нитрозооксидов применялся метод конфигурационного взаимодействия в пространстве единичных возбуждений с коррекцией на двойные возбуждения CIS(D) с базисным набором aug-cc-pVTZ.

Третья глава диссертации насыщена данными физико-химических измерений, их интерпретацией и посвящена обсуждению полученных результатов. Описаны вычисленные термодинамические характеристики ароматических нитрозооксидов, выполнено определение величин стандартных газофазных энтальпий образования для *син/анти* и *цис/транс* изомеров мета- и орто-замещенных ароматических нитрозооксидов. Автор приходит к заключению, что стерическое отталкивание нитрооксидной группы и заместителя мета- и орто-положениях пренебрежимо мало в отличие от пара-замещенных. Эти результаты заставляют автора пересматривать универсальность корреляционных моделей с константами Гаммета, ранее разработанных на выборке пара-замещенных соединений и предлагать новые, менее универсальные, но более надежные. Делаются практически значимые выводы о близости электронных свойств нитро- и нитрозооксидного заместителя и возможностях использования для них общих корреляционных уравнений при оценках реакционной способности. Отмечается ряд особенностей энергетических характеристик для орто-замещенных ароматических нитрозооксидов в силу выраженных как электронных, так и стерических эффектов. Объясняется неожиданно большая стабилизация *цис*-изомера.

Кинетика и продукты реакции ароматических нитрозооксидов с непредельными олефинами использованы для теоретического объяснения отдельных стадий общего механизма реакции. Проведено сканирование поверхности потенциальной энергии

модельных систем в рамках теории функционала плотности и найдены переходные состояния и устойчивые промежуточные комплексы. Отмечена четкая зависимость энтальпий образования комплексов от электронной природы реагентов. Рассмотрены корреляции между энтальпией активации и рядом структурных и электронных факторов. Исходя из геометрического индекса, как критерия синхронности реакции, было сделано заключение о синхронном циклоприсоединении, кроме случаев для соединений с нитрильными заместителями. Для последних вероятность асинхронного процесса проверялась моделированием потенциальной поверхности вдоль собственной координаты реакции. Энергия граничных молекулярных орбиталей использована как количественная мера электрофильного/нуклеофильного поведения реагентов. Автор смоделировал системы и установил, что сольватация не способна изменить тип протекания реакции.

Солидная часть главы посвящена спектрально-кинетическому анализу процесса фотоокисления *пара*-замещенных, фенилсодержащих ароматических нитрозооксидов; дается интерпретация процесса на основе экспериментально определенных и вычисленных теоретически кинетических параметров. Эффективно используются данные импульсного фотолиза в сочетании со спектрофотометрией оптического поглощения. Изучены продукты фотоокисления арилазидов и предложен механизм образования стабильных продуктов реакции. DFT расчеты привлекались для оценок элементарных констант скоростей; для оценки константы равновесия привлекалась разница стандартной свободной энергии Гиббса между изомерами нитрозооксида. Генерируемый при фотолизе *пара*-метоксифенилазида нитрен или рекомбинирует с образованием азобензола, или присоединяет молекулу кислорода, а образующийся при этом нитрозооксид претерпевает конформационные превращения, трансформируясь в продукт (2Z,4E)-4-метокси-6-оксогекса-2,4-диен-нитрилоксид.

Объяснение присутствия оксидиазола среди фиксируемых продуктов объясняется автором как результат [3+2]-циклоприсоединения нитрилоксида к растворителю – ацетонитрилу. Расчетными методами оценивались энтальпии активации циклизации нитрилоксидов.

По тексту диссертационной работы можно сделать ряд замечаний:

1. Химический потенциал изучаемых соединений – ароматических нитрозооксидов и продуктов их трансформаций – это довольно часто встречающийся оборот речи, используемый автором диссертации. Поскольку “химический потенциал” это многозначное словосочетание, и кроме того, это величина, для количественной оценки которой существуют разные приближения, хотелось бы услышать от автора точное определение и смысл, вкладываемый им в это понятие.

2. В автореферате недостает конкретики при описании практической значимости работы. Указывается, что теоретические разработки полезны в рекомендациях для синтеза лекарств. В связи с этим, немаловажно было бы уточнить, для получения каких именно препаратов могли бы быть полезны полученные результаты.

3. В литературном обзоре основное внимание уделено проблемам синтезов и классификации соединений изучаемого класса (нитрозооксиды), также рассказано про их свойства и электронную структуру, но ничего не указывается про накопленный опыт в отношении методов моделирования реакций для этого класса соединений. Хотелось бы услышать уточнения про ограничения и пределы применимости подходов на основе DFT,

которые, видимо, существуют в отношении изучаемого класса реакций или моделирования возможных механизмов их трансформаций.

4. Автор пишет (стр. 59), что "...влияние Me_2N -заместителя проявляется в частичной *орто*-хиноидизации ароматического кольца с заметным альтернированием С-С связей". Здесь стоит пояснить некоторое противоречие или уточнить формулировку. Хиноидизация снимает классическое альтернирование связей в шестичленном цикле. Если установлено, что альтернирование сохраняется, то можно ли судить о хиноидизации? Какие электронные характеристики могли бы подтвердить суждения автора?

5. При моделировании структуры *орто*-замещенных арилнитрозооксидо (подглава 3.1.3) автор объясняет стабилизирующие $\text{O}\dots\text{N}$ взаимодействия, указывая на дефицит электронной плотности на атоме N из-за значительного вклада ортохиноидного резонанса. При этом отмечено наличие критически точек связей (BCP) в электронной плотности, но дается почему-то вероятностная трактовка принадлежности этой точки именно $\text{O}\dots\text{N}$ взаимодействиям. В связи с этим важно уточнить, что показывают связевые пути, которые должны снимать все сомнения о принадлежности BCP паре атомных бассейнов. Кроме того, для взаимодействий в *цис-2b* сообщается о том, что взаимодействие можно отнести к связи "ионного типа". Высокая делокализация зарядов в таких сопряженных системах позволяет в этом усомниться. Отдельно хотелось бы уточнить, есть ли свидетельства в пользу того, что нековалентная связь $\text{O}\dots\text{N}$ может быть отнесена к пниктогенным нековалентным связям (PnB), согласно *G. Resnati, D. Bryce, G. Desiraju, A. Frontera, I. Krossing, A. Legon, P. Metrangolo, F. Nicotra, K. Rissanen, S. Scheiner, G. Terraneo, Definition of the pnictogen bond (IUPAC Recommendations 2023). Pure Appl. Chem. 96 (2024) 135–145. <https://doi.org/10.1515/pac-2020-1002>*?

6. Складывается ощущение, что автор избегал перекрестных ссылок, поскольку в последнем параграфе главы "Литературный обзор" полностью отсутствуют ссылки на литературные источники там, где они крайне желательны! Список источников оформлен неунифицированным способом. Это не формат ГОСТ, иногда ссылка на статью в научном журнале начинается с фамилии автора, иногда с заголовка статьи.

7. Заголовки подглав "3.4.3.1 Трансформация $4l \rightarrow 8l \rightarrow$ " и "3.4.3.2 Трансформация $4m \rightarrow 8m \rightarrow$ " считаю крайне неудачными. Важно было бы обозначить название соединений, систематическое или хотя бы рациональное, для превращений, о которых повествуется в этих разделах.

8. Отмечены следующие неточности и опечатки:

- На Рисунке 3.1 – "Изомерные формы изученных ароматических нитрозооксидов" нет двойных связей, что затрудняет классическое химическое восприятие, для которого предназначены структурные формулы.

- Рисунок 1.5 – "Механистические представления", Рисунок 3.8 – "Корреляции рассчитанных энтальпий активации". Использованы обозначения единиц, отличающиеся от принятых в тексте работы.

- В Таблице 3.2 – "Энтальпии реакции изомеризации" использованы неноменклатурные сокращения "ц-3, т-3".

- Обозначение атомных единиц по-русски требует окончания на согласную: "ат. ед."

- Не понятно, чем обоснован знаменатель 42 в формуле (2.23).

- 2.4-диен-нитрилоксид; г/омодесмотический метод; электроно-ннонасыщенных и др.

Сделанные замечания являются частными и не снижают общей ценности работы.

Диссертационная работа соответствует следующим пунктам паспорта специальности 1.4.4 – Физическая химия: (8) “Динамика элементарного акта химических реакций. Механизмы реакции с участием активных частиц”. (9) “Связь реакционной способности реагентов с их строением и условиями протекания химической реакции”. (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...”

Общее заключение. Диссертация Яруллина Айдар Римовича “Кинетические закономерности и механизм химических трансформаций ароматических нитрозооксидов и первичных продуктов их *орто*-циклизации – 6-оксо-гекса-2,4-диен-нитрилоксидов”, представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук, подготовлена на актуальную тему, содержит новые научные результаты и представляет собой законченную научно-квалификационную работу и полностью соответствует требованиям п. 9-14 “Положения о порядке присуждения ученых степеней”, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук, с учетом соответствия паспорта специальностей, по которым проходит защита диссертации, а её автор, Яруллин Айдар Римович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. – Физическая химия.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры теоретической и прикладной химии
ФГАОУ ВО “ЮУрГУ(НИУ)”, ведущий научный сотрудник,
заведующий НИЛ Многомасштабного моделирования
многокомпонентных функциональных материалов,
доктор химических наук, профессор
Барташевич Екатерина Владимировна
тел. +79123137705; e-mail: bartashevichev@susu.ru

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)»,
адрес: 454080, Россия, г. Челябинск, пр. Ленина, 76.
Тел.: +7 (351) 267-99-00, e-mail: info@susu.ru, сайт: <http://www.susu.ru/>

ПОДПИСЬ УДОСТОВЕРЯЮ



Начальник отдела кадров
РАБОТНИКОВ
УНИВЕРСИТЕТА
СТАРИКОВА Е.А.