

Отзыв официального оппонента

Бургарт Янины Валерьевны на диссертацию Токаревой Марины Александровны на тему "Родий-катализируемые реакции 1,2,3-тиадиазолов с элиминированием молекулы азота", представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия

Актуальность темы и цель диссертационной работы.

Данная работа посвящена развитию удобных высокоэффективных методов получения и модификации гетероциклических соединений. Как известно, многочисленные классы гетероциклических систем играют важную роль в биологии, медицине, агрохимии, ветеринарии и различных областях техники. Достаточно указать только на то, что они входят в состав жизненно важных биологических структур, и то, что подавляющее количество фармацевтических препаратов имеют гетероциклическую природу. Необходимо также отметить роль металл-катализируемых реакций в современном органическом синтезе как наиболее успешном и плодотворном инструменте, открывающем новые возможности для создания сложных органических молекул, в том числе гетероциклических, которые невозможно получить в обычных условиях. В связи с этим актуальность диссертационной работы Токаревой М.А. бесспорна, так как ее целью являлось расширение границ применения родий-катализируемых превращений 1,2,3-тиадиазолов в гетероциклическом синтезе и исследование механизма протекающих трансформаций с выявлением ключевых интермедиатов.

Диссертантом справедливо обосновано, что до сих пор этот пласт реакций оставался мало изучен, хотя возможность их протекания была показана.

Оценка содержания диссертации.

Для достижения заявленной цели автором поставлено шесть задач, которые определяют круг проводимых исследований.

Диссертационная работа Токаревой М.А. состоит из введения, обзора литературных данных (глава 1), обсуждения результатов (глава 2), состоящего из трех разделов, экспериментальной части (глава 3), списка сокращений и условных обозначений, заключения, списка цитируемой литературы (114 наименований) и 3 приложений. Материал изложен на 279 странице, содержит 89 схем химических превращений, 20 таблиц, 111 рисунков.

Обзор литературных данных, основанный на анализе 114 оригинальных литературных источников, посвящен методам синтеза 1,2,3-тиадиазолов и их реакциям гетероциклизации, протекающим с отщеплением молекулы азота. В обзоре обсуждается синтез 1,2,3-тиадиазолов методом Харда-Мори путем циклизации гидразонов с тионилхлоридом, методом Харда-Мори в результате циклизации гидразонов с тионилхлоридом и методом Пехмана-Нольда за счет циклоприсоединения диазоалканов по связи C=S. Далее подробно рассмотрены реакции раскрытия 1,2,3-тиадиазольного цикла, проходящие с потерей молекулы азота и приводящие к гетероциклическим соединениям, которые делятся на термически и фотолитически иницируемые, а также трансаннелирование 5Н-1,2,3-тиадиазолов, катализируемое основаниями или соединениями переходных металлов. При этом сделан справедливый вывод о перспективности металл-катализируемых реакций, и особенно Rh(I)-катализируемых трансформаций, как метода генерирования гетероциклических соединений при трансаннелировании 1,2,3-тиадиазолов.

В качестве объектов для исследования были выбраны 4-винил-1,2,3-тиадиазолы, для получения которых была проведена реакция предварительно синтезированных 1,2,3-тиадиазол-4-карбальдегидов с рядом метиленовых компонент, в результате чего был значительно расширен ряд этих соединений за счет синтеза 24 ранее не описанных примеров.

Далее 4-винил-1,2,3-тиадиазолы были всесторонне изучены в условиях Rh(I)-катализируемых трансформаций в замещенные фураны. Проведен тщательный подбор оптимальных условий путем варьирования используемых Rh(I)-катализаторов, лигандов, добавок, концентрации реагентов, растворителей, температуры и времени. После выбора наиболее эффективных условий была исследована область применения и ограничений реакции трансформации 4-винил-1,2,3-тиадиазолов с различными заместителями в C5-положении. В результате установлено, что для реализации этих превращений критически необходимо присутствие электронодонорного C5-заместителя 1,2,3-тиадиазольного гетероцикла, что доказано не только экспериментально, но и с помощью квантово-химических расчетов.

Помимо этого, Токаревой М.А. при оптимизации реакции обнаружено, что присутствие фосфинового лиганда ингибирует внутримолекулярное превращение 4-винил-1,2,3-тиадиазолов в фураны, но при этом найдена [Rh(COD)DPPF]BF₄-катализируемая реакция межмолекулярного трансаннелирования 4-винил-1,2,3-тиадиазолов с терминальными алкинами в замещенные тиофены с противоположной ранее описанной в литературе региоселективностью. В результате была синтезирована серия новых функционализированных тиофенов, экспериментально и теоретически установлен механизм этих превращений, обнаружен ключевой родийорганический интермедиат, который был охарактеризован с помощью РСА, спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрии.

Экспериментально найденная различная региоселективность в Rh(I)-катализируемых реакциях межмолекулярного трансаннелирования 1,2,3-тиадиазолов с алкинами объяснена с помощью выполненных квантово-химических расчетов.

Однако диссертантом найдено, что на региоселективность процесса формирования тиофена в реакциях Rh(I)-катализируемого трансаннелирования 1,2,3-тиадиазолов с алкинами может оказывать влияние лиганд и Rh(I)-катализатор. Определена значительная роль электронных и стерических факторов C5-заместителей в региоселективности исследуемой реакции.

Выполненные Rh(I)-катализируемые реакции трансаннелирования этоксикарбонил-замещенных 1,2,3-тиадиазолов с бензонитрилом показали возможность формирования изотиазолов, а не региоизомерных тиазолов.

Введение стирола в аналогичные реакции Rh(I)-катализируемой реакции межмолекулярного трансаннелирования этоксикарбонил-замещенных 1,2,3-тиадиазолов способствовало образованию открыто-цепных продуктов алкенилирования или 4-замещенных дигидротиофенов, в зависимости от электронных параметров заместителя в положении C5.

Научная новизна.

Синтезирован ряд новых 5-замещенных 1,2,3-тиадиазолов, содержащих в положении 4 различный набор функциональных групп, таких как сложноэфирная, спиртовая, альдегидная. На основе карбальдегидов, используя реакцию Кневенагеля, синтезирован значительный ряд 4-винил-1,2,3-тиадиазолов, содержащих различные заместители в пятом положении гетероцикла. При этом найден один пример самопроизвольного [2+2]-циклоприсоединения 4-винил-1,2,3-тиадиазола в производное циклобутана.

Важным результатом исследования является обнаружение возможности различных трансформаций 4-винил-1,2,3-тиадиазолов под действием Rh(I)-катализаторов. Автором найдено, что для 4-винил-1,2,3-тиадиазолов, имеющих электронодонорные заместители в положении 5, характерны Rh(I)-катализируемые лиганд-контролируемые трансформации, при этом под действием катализатора [Rh(COD)₂]BF₄ 1,2,3-тиадиазолы претерпевают внутримолекулярное трансаннелирование, давая функционализированные фураны, тогда как система [Rh(COD)DPPF]BF₄ блокирует эту внутримолекулярную реакцию, а при взаимодействии с различными терминальными алкинами благоприятствует

межмолекулярному трансаннелированию с регионарными формированием тиофенов, отличающимся от ранее представленным в литературе. Выполненные квантово-химические расчеты позволили Токаревой М.А. объяснить экспериментально найденные результаты и выявить новые механистические аспекты исследуемых превращений.

Интересной авторской находкой является выделение и полная идентификация четырехчленного циклометаллированного Rh(III) комплекса как ключевого интермедиата в Rh(I)-катализируемых реакциях 1,2,3-тиадиазолов.

Впервые найдена и объяснена различная реакционная способность и региоселективность реакций межмолекулярного трансаннелирования 1,2,3-тиадиазолов с алкинами в зависимости от характера их C-5 заместителя, при этом присутствие электронодонорных и стерически незатрудненных группировок при C-5 способствовало образованию 2,3,4-замещенных тиофенов, а электроноакцепторных и объемных заместителей – формированию 2,3,5-изомерных продуктов. В отличие от этого природа заместителя при C-5 не влияла на региоселективность трансаннелирования 1,2,3-тиадиазолов с бензонитрилом и давала этоксикарбонилзамещенные изотиазолы, но для превращений с терминальными алкенами наличие электронодонорной группы при C-5 оказалось определяющим, так как в этом случае были выделены только продукты алкенилирования, а не ожидаемые 4-замещенные дигидротиофены.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическую значимость данной работы определяют экспериментально найденные положения, позволяющие спрогнозировать реакционные пути 4-винилзамещенных 1,2,3-тиадиазолов в Rh-катализируемых превращениях, а также выполненные квантово-химические расчеты, объясняющие механистические аспекты этих превращений.

Практическая значимость данного исследования заключается в синтетических авторских находках, к которым относятся разработанные синтетические протоколы для получения замещенных 1,2,3-тиадиазолов, содержащих различный набор функциональных групп, таких как сложноэфирная, спиртовая, альдегидная, которые могут рассматриваться как полифункциональные реагенты, а также предложенные на основе 4-винил-1,2,3-тиадиазолов как исходных субстратов методики для получения замещенных фуранов, тиофенов, изотиазолов и этил-3-фенил-(2-R-1-карботиоил)бут-2-еноатов.

Достоверность результатов обеспечена использованием современных методов физико-химических исследований, таких как спектроскопия ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{31}P , включая двумерные корреляционные HSQC, HMBC, COSY, NOESY эксперименты, масс-спектрометрия, а также элементного анализа и для ряда соединений рентгеноструктурного анализа. Надежность квантово-химических расчетов обеспечена применением современного программного обеспечения на базе Национальной вычислительной инфраструктуры Австралии. Это обеспечивает не только достоверность, но и высокий экспериментальный уровень проведенного исследования.

Заключение по диссертации в полной мере отражает новизну и научную значимость полученных результатов.

Высокий научный уровень выполненного исследования подтверждает опубликование по его результатам трех статей в рецензируемых высокорейтинговых международных журналах ChemistrySelect (Q2, IF 2.1), ACS Catalysis (Q1, IF 12.9) и Catalysis Science & Technology (Q2, IF 5.0), рекомендуемых ВАК и индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science. К достоинствам исследования можно отнести хорошую апробацию полученных результатов на конференциях различного уровня.

Диссертация и автореферат грамотно написаны и аккуратно оформлены.

Вопросы для дискуссии и замечания:

В качестве замечания необходимо отметить неудачно используемую дублирующуюся нумерацию соединений в литературном обзоре (глава 1) и при обсуждении результатов

(глава 2), а также неудачное использование независимой нумерации в разделах 2.2 и 2.4 одной главы, что приводит к затруднению восприятия и обсуждения результатов, замечены также сбои в нумерации соединений в экспериментальной части. Не понятно, что помешало автору использовать сквозную нумерацию в рамках одной главы, что общепринято при оформлении диссертации.

При актуализации исследования и в литературном обзоре было бы логично привести данные о перспективности изучения вопросов синтеза и трансформаций именно 1,2,3-тиадиазолов не только как реагентов, но и как структур для получения практически важных соединений.

Необходимо отметить отсутствие в экспериментальной части методик получения соединений 8j, 8j', 9j.

Выводы в заключении логичнее было бы изложить в более обобщенном виде. Например, объединить 1 и 2 выводы, поскольку они относятся к разработке методов получения функционализированных 1,2,3-тиадиазолов, объединить 4, 5 и 6 выводы, поскольку в них обобщается результат по синтезу фуранов из 4-винил-1,2,3-тиадиазолов в условиях Rh(I)-катализа, и т.д.

При прочтении диссертации возникли следующие вопросы:

1. Правомерно ли делать общий вывод о способности 4-винил-1,2,3-тиадиазолов к фотоиндуцируемой димеризации с образованием 1,2,3-тиадиазол-замещенных циклобутанов на основе одного обнаруженного примера?
2. Почему не выполнены реакции рециклизации 4-винил-1,2,3-тиадиазолов в замещенные фураны в оптимизированных условиях, найденных для Rh(I)-катализируемых трансформаций, для других аналогичных комплексов металлов для того, чтобы сделать однозначный вывод об определяющей роли именно родиевого катализатора, так как Rh(I)-катализатор также работал не во всех формах? В связи с этим возникает вопрос, почему именно комплекс Rh(I) оказывает эффективное каталитическое действие?
3. Почему не использована номенклатура ИЮПАК для названия соединений 8, которые в работе обозначены как продукты алкенирования? Как все-таки их должно наименовать?
4. Некоторые различия в экспериментальных и расчетных данных автор объясняет тем, что в расчетах не учитывалось влияние растворителя, в связи с этим возникает вопрос, почему не были выполнены расчеты с учетом растворителя?
5. Можно ли рассматривать соединения 8 как открыто-цепную форму дигидротиофенов 9, изучалась ли возможность их циклизации на примере 8j?
6. Какое применение могут найти гетероциклические продукты, синтезированные в ходе данного исследования?

Однако сделанные замечания и возникшие вопросы не имеют критического значения и носят дискуссионный характер.

Считаю, что диссертационное исследование М.А. Токаревой соответствует паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки) в следующих пунктах: 1. Выделение и очистка новых соединений. 2. Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования. 3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул. 4. Выявление закономерностей типа «структура – свойство».

Диссертационное исследование Токаревой Марины Александровны на тему «Родий-катализируемые реакции 1,2,3-тиадиазолов с элиминированием молекулы азота», представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение научной задачи по разработке путей применения родий-катализируемых превращений 1,2,3-тиадиазолов в гетероциклическом синтезе и исследованию механизма протекающих трансформаций с выявлением ключевых интермедиатов.

По поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизны диссертация М.А. Токаревой отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям и отвечает критериям, изложенным в п.9 Положения о присуждении учёных степеней в УрФУ, а её автор, Марина Александровна Токарева, заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

Бургарт Янина Валерьевна,

доктор химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия, старший научный сотрудник, ведущий научный сотрудник, Лаборатория фторорганических соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органического синтеза им. И.Я. Пастовского Уральского отделения Российской академии наук (ИОС УрС РАН).

Адрес: 620108, Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, д. 22/20.

Телефон: +7(908)905-81-11

Электронный адрес: ya.burgart@yandex.ru

Дата 26 октября 2023 г.

50/11

Подпись Я.В. Бургарт заверяю

Ученой секретари
к.т.н.



О.В. Красишова