

ВІДГУК

на дисертацію БАРАБАШ Анастасії Віталіївні "Послідовні метиленування карбонільних сполук та оксациклів диметилсульфоксонійметилідом", представлена на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук по спеціальності 02.00.03 - органічна хімія

Дисертаційна робота Барабаш А. В. присвячена дослідженню властивостей ілідів сірки, зокрема властивостям диметилсульфоксонійметиліду (ДМСМ), вивченю його взаємодії з карбонільними сполуками та оксациклами, розширенню синтетичного потенціалу диметилсульфоксонійметиліду в перетвореннях, що включають перенос метиленової групи. Диметилсульфоксонійметилід (ДМСМ) здатний переносити метиленову групу до карбону альдегідів, кетонів, імінів (реакція Корі-Чайковського), та, водночас, метилювати електронно-збагачені субстрати, такі як аміни, тіоли, спирти та ароматичні сполуки. Останнім часом, іліди сірки також використовуються замість діазосполук як альтернативне джерело карбенів. При цьому слід окремо відмітити чутливість перетворень ілідів сірки до стеричних перешкод поблизу реакційного центру та впливу температури. Одним із яскравих прикладів впливу температури на перебіг реакцій за участю ДМСМ є реакція діолефінування карбонільних сполук, коли замість очікуваних оксиранів утворюються термінальні 1,3-дієни. Саме тому, детальне вивчення впливу умов на перебіг реакцій має важливе значення для розширення синтетичного потенціалу ДМСМ як метиленуючого реагенту і тому безумовно є актуальним завданням як для препаративної, так і теоретичної хімії та відкриває можливості для отримання нових цікавих типів органічних сполук.

В дисертационній роботі Барабаш А. В. метою роботи було дослідити вплив температури та співвідношень реагентів на склад продуктів реакцій метиленування за участі ДМСМ; поставлена мета розширити синтетичний потенціал ДМСМ як метиленуючого реагенту провести кількісну експериментальну та теоретичну оцінку впливу замісників біля карбонільної групи на її реакційну здатність в перетвореннях з ДМСМ, дослідити вплив структури субстратів на ці перетворення. А також виявити препаративні аспекти застосування ДМСМ в реакціях метиленування, за умов, відмінних від класичної реакції Корі-Чайковського.

Дисертаційна робота викладена на 145 сторінках машинопису, та 52 сторінок доповнень в яких показані ЯМР спектри та результати теоретичних розрахунків. містить 103 схеми, 5

таблиць, та 10 рисунків. із вступу, трьох розділів, висновків та списку літературних джерел, що містить 205 найменувань. У вступі розкрито актуальність теми дослідження, зв'язок обраного напрямку з науковими програмами, планами, визначено мету, об'єкти та предмети дослідження, сформульовано наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, наведено особистий внесок здобувача. У першому розділі дисертації наведено літературний огляд, в якому узагальнено та проаналізовано реакційну здатність ілідів сірки. Особливу увагу приділено перетворенням ДМСМ. Другий розділ присвячений обговоренню результатів отриманих при експериментальному та теоретичному дослідженні реакцій метиленування кисневмісних сполук ДМСМ. Третій розділ є експериментальною частиною дисертації. По змісту і обсягу вступ відповідає існуючим вимогам.

У літературному огляді, що є першим розділом дисертації, обговорюються іліди сірки як реагенти в органічному синтезі. Властивості ДМСМ, високотемпературні перетворення диметилсульфонійметиліду, стереоселективні перетворення, та механізм метиленування карбонільних сполук ілідами сірки. Окреслено основні досягнення та перспективи використання таких сполук у органічному синтезі. Літературний огляд, повністю відповідає темі дисертації, добре написаний. Є тільки одне зауваження, у відсутності висновків, у яких дисертант виходячи з аналізу вже відомого літературного матеріалу зробив би обґрунтування щодо доцільності поставленої ним мети роботи і виконання хімічних досліджень. Тим більш, що узагальнення приведених у літературному огляді даних щодо синтезу та хімічних властивостей ілідів сірки, свідчить, що ця область хімії є перспективною..

Другий розділ дисертації присвячений власним дослідженням дисертанта. Це основний розділ роботи, у якому власне висвітлюються особливості високотемпературних перетворень ДМСМ. Представлені у другому розділі хімічні дослідження викликають безсумнівний інтерес. Експериментально та теоретично досліджено вплив температури, кисню, співвідношення реагентів та структури субстратів на перебіг реакцій карбонільних сполук та оксациклів із ДМСМ. Було досліджено вплив реакційних умов на протікання реакції на прикладі модельної сполуки — адамантилметилкетону. За стандартних умов реакції Корі-Чайковського адамантилметилкетону реагував досить повільно, але при 7-кратному надлишку реагенту швидко утворювався оксиран. При підвищенні температури утворювався продукт послідовного метиленування - оксетан. А при збільшенні кількості основи реакція в ДМСО зміщувалась в бік утворення сірковмісних похідних. Виявлено, що розширення циклу оксиранів під дією ДМСМ у відповідні оксетани відбувається регіо- та

стереоспецифічно. Доведена можливість розширення циклу оксетанів в оксолані під дією ДМСМ що відбувається зі збереженням оптичної чистоти субстратів. Квантово-механічні моделювання механізму послідовного метиленування оксациклів свідчать, що подальше розширення оксоланів в шестичленні оксани затруднене кінетично, що підтверджується експериментальними даними. Досить неочікуваним виявилося утворення циклопропілкетону продукту раніш невідомого формального α -диметиленування кетону. Показано, що для стерично-ускладнених кетонів за підвищеної температури та надлишку основи з ДМСМ існує альтернативний реакційний шлях послідовного α -метиленування з утворенням відповідних циклопропілкетонів. На основі додаткових модельних експериментів та квантово-хімічних розрахунків висунуто припущення, що лімітуюча стадія може включати введення метиленового фрагменту ДМСМ до С–С зв’язку єнолят-аніону вихідного кетону. Виявлена аналогія цієї реакції з відомим С-метилюванням ароматичних субстратів. Продемонстровано, що для стерично ускладненого 1-діамантилметилкетону в ДМСО в присутності основи окиснення відбувається з формальним зсувом карбонільної групи та з утворенням α -гідроксикарбонової кислоти. Проведено комп’ютерне моделювання взаємодії ДМСМ з карбонільними сполуками (реакція Корі-Чайковського). Показано, що лімітуючою стадією реакції є перехід цис-бетаїну в його транс-конформер через обертання навколо новоутвореного С–С зв’язку. Продемонстровано важливість врахування впливу розчинника та невалентних взаємодій при виборі методу розрахунку. Теоретично та кінетично досліджено вплив замісників на реакційний центр та виявлено, що серед замісників 1-діамантильний та 2,3,4,5,6-пентаметилфенільний найбільше впливають на реакційну здатність по відношенню до ДМСМ. Було встановлено, що наявність об’ємного замісника біля карбонільної групи може суттєво впливати на напрям перетворення карбонільних сполук з ДМСМ. В залежності від стеричної навантаженості субстрату метилкетони в присутності надлишку основи можуть утворювати відповідні термінальні дієни або циклопропілкетони, за наявності кисню карбонові кислоти або α -гідроксикислоти з формальним зсувом карбонільного фрагменту.

Було проведено досить цікаве комп’ютерне моделювання метиленування карбонільних сполук ДМСМ та досліджено вплив структури субстрату на перебіг реакції. Розрахунки проводилося DFT-методами M06-2X, B3PW91, B3LYP та B3LYP-D3 із врахуванням впливу розчинника (Polarized Continuum Model (PCM), ДМСО). Було зроблено висновок, що в результаті атаки ДМСМ на модельні метилкетони утворюються відповідні цис-бетаїни (MIH_2) відносна стабільність яких у ряду діамантильних похідних збільшується з віддаленням замісника від карбонільної групи. В ряду адамантильних похідних цис-бетаїн

адамантилацетону (37) дестабілізований на ~2.5 ккал/моль порівняно з відповідним цис-бетайном адамантилметилкетону. Утворення оксирану з цис-бетайну через внутрішньомолекулярну S_N2 реакцію ускладнюється високими бар'єрами перетворення, тому елімінування ДМСО відбувається через утворення відповідних транс-форм. Отримані дисертантом результати є цікавими, хоча слід зазначити, що механізми реакцій ілідів з карбонільними сполуками є досить складними і різноманітними, охоплюють дуже широке коло перетворень від іонних з утворенням бетайнів до радикальних процесів, концертного або неконцертного циклоприєднання $C=O$ групи до ілідної групи $X=C$ з утворенням чотирьохчленних інтермедіатів і навіть незначні коливання в структурі і розподілі негативного заряду, природи розчинника, присутності або відсутності солей у реакційній системі приводить до кардинальної зміни механізмів реакції, як у випадку реакції Віттіга, так і Корі-Чайковського. Для більш однозначних висновків потрібно оцінювати властивості середовища, досліджувати протікання реакції за допомогою кінетичних методів, вивчати структуру проміжних продуктів на підставі низькотемпературного ЯМР. Наприклад у наведених дослідженнях не враховується вплив на структуру генерованих ілідів і проміжних продуктів солей, зокрема іодистого натрію, які присутні у реакційній системі. У присутності іодистого натрію, який утворюється при генеруванні ДМСМ із триметилсульфоксоній іодиду, у всякому разі частково може утворюватися комплекс ДМСМ із NaI, який вплине на хід реакції. Однак такі дослідження, можливо, виходять за межі реальних можливостей дисертанта і коло поставлених завдань, однак можуть бути виконані в майбутньому. Тім не менш виконані дисертантою дослідження механізму реакції ДМСМ із карбонільними сполуками і епоксидами являють наукову цінність і повинні вітатися, як перший етап таких досліджень.

Відзначимо високий рівень виконання і чистоту хімічного експерименту. Більшість сполук було виділено в ідеально чистому кристалічному стані і досліджено дуже глибоко всіма доступними фізико-хімічними і теоретичними методами із застосуванням квантово-хімічних розрахунків, ЯМР майже на всіх ядрах атомів, що входять в молекулу, мас-. Ніяких сумнівів у вірогідності одержаних дисертантом експериментальних результатів бути не може.

Експериментальна частина дисертації показує високу майстерність дисертанта і ретельність виконаних ним хіміко-синтетичних досліджень.

Дисертаційна робота завершується висновками, що адекватно відбивають її суть і високий рівень досягнень її автора. **У висновках чітко і коректно сформульовані та підсумовані головні досягнення дисертації.**

Наукова новизна дисертаційної роботи, складається, насамперед у вивченні методів синтезу ілідів сірки з стерично затрудненими карбонільними сполуками та епоксидами.. Експериментально та теоретично досліджено вплив температури, кисню, співвідношення реагентів та структури субстратів на перебіг реакцій карбонільних сполук та оксациклів із ДМСМ. Виявлено, що розширення циклу оксиранів під дією ДМСМ у відповідні оксетани відбувається регіо- та стереоспецифічно

Результати дисертаційної роботи Барабаш опубліковані в 5 статтях, 4 з яких у закордонних виданнях і тезах 14 доповідей на конференціях. **Опубліковані роботи відображають результати досліджень, а зміст автoreферату ідентичний основним положенням дисертації.**

Стосовно зауважень і недоліків в роботі то принципових зауважень я не маю, а дрібні помилки і недоліки, то вони як у кожній роботі є, але більшість їх була розглянута на попередніх захистах і семінарах і виправлена дисертантом. Тому я вважаю на ці дрібні недоліки не варто звертати увагу. В цілому це добра дисертаційна робота.

Дисертаційна робота Барабаш являє собою закінчене дослідження, що містить багато цікавих науково-практичних відомостей про властивості ілідів сірки і вносить вклад у органічну хімію. Результати дисертації можуть бути використані в роботі хімічних науково-дослідних інститутів НАН України і у лекційних курсах органічної хімії і фізичних методів дослідження у вищих навчальних закладах.

Таким чином, представлена Барабаш А. В. дисертаційна робота є безсумнівно цікавим у науковому відношенні дослідженням, що свідчить про досягнення нею необхідного рівня професійної майстерності. По обсягу, новизні й практичній значимості результатів дисертаційна робота Барабаш А.В., виконана на високому теоретичному і експериментальному рівні задовольняє вимогам, пропонованим до кандидатських дисертацій, а її автор, безумовно, заслуговує присудження вченого ступеню кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03.

Завідувач відділу
Інституту біоорганічної хімії і нафтохімії
Національної Академії Наук України,
Член-кореспондент НАН України,
професор, доктор хім. наук

КОЛОДЯЖНИЙ О.І.

04-01-2016

