

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу **Ютілової Ксенії Сергіївни**
«Солі тетраалкіlamонію та третинні аміни як нуклеофільні каталізатори
ацетолізу хлорметилоксирану», представленої на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 - органічна хімія

1. Структура та обсяг роботи

Дисертаційна робота Ютілової Ксенії Сергіївни викладена на 170 сторінках, включаючи титульний лист, зміст (3 с.), список умовних позначень (2 с.), 36 таблиць, 29 рисунків, список використаних літературних джерел (136 найменувань, 14 с..) та 3 додатків (23 с.).

2. Актуальність теми

Завдяки наявності гетероатому та високій енергії напруження оксирани характеризуються значно більшою реакційною здатністю у порівнянні з ациклічними аналогами. Хлорметилоксиран – універсальний синтон у органічному синтезі, який легко реагує з протоновмісними реагентами з утворенням продуктів, всі три атоми карбона яких мають функціональну групу. Це надає можливість синтезу нових цільових сполук з біологічною активністю, розробки нових ефективних методик добування гетероциклічних та макроциклічних сполук. Епоксиди відіграють важливу роль у синтезі широкого ряду практично корисних сполук, зокрема, складових полімерних композицій та лікарських препаратів. Слід відзначити, що реакції епоксидів не обмежені перетвореннями *in vitro*, вони також є невід'ємною частиною важливих біохімічних процесів в організмах, зокрема, канцерогенезу та метаболізму ліків. Протягом останнього десятиріччя з'явилося багато нових розробок у синтезі гетероциклів, які свідчать про постійний інтерес до хімії оксиранів. Такі аспекти перебігу реакції, як з'ясування факторів, що впливають на регіоселективність процесу, поведінку каталізаторів молекулярної та іонної будови, вплив полярності розчинника, роль електрофільної активації у процесі

розкриття циклу в присутності протонодонорних реагентів потребують детального вивчення. Саме тому, результати експериментального дослідження особливостей ацидолізу оксиранового циклу на прикладі хлорметилоксирану в поєднанні з квантово-хімічним та математичним моделюванням відповідних процесів є надзвичайно *актуальною проблемою*.

Кафедрою неорганічної, органічної та аналітичної хімії Донецького національного університету імені Василя Стуса накопичений значний досвід з дослідження кінетичних параметрів та механізмів органічних реакцій, тому включення даної роботи до завдань держбюджетних та ініціативних НДР Міністерства освіти і науки України лише підкреслює її важливість і своєчасність, що є додатковим *підтвердженням її актуальності*.

3. Мета дослідження, вибір об'єктів і методів

Метою роботи у формулюванні автора є встановлення кінетичних закономірностей реакції ацетолізу хлорметилоксирану в умовах каталізу солями тетраалкіламонію та третинними амінами при варіюванні температури, полярності розчинника, нуклеофільних та основних властивостей каталізаторів, деталізації механізму дії нуклеофілів у реакції розкриття оксиранового циклу в присутності протонодонорів.

Об'єктами дослідження є реакція нуклеофільного розкриття циклу асиметричних оксиранів протонодонорними реагентами у присутності молекулярних та іонних каталізаторів..

Предметом дослідження є ацетоліз хлорметилоксирану в присутності галогенідів тетраалкіламонію та третинних амінів при варіюванні полярності розчинника.

4. Ступінь обґрунтованості наукових положень, сформульованих в дисертації, їх достовірність і новизна

Дисертантом проведені комплексні дослідження каталітичного ацетолізу хлорметилоксирану у надлишку останнього при варіюванні температури, що

включали вивчення регіоселективності і формальної кінетики реакції в залежності від структури каталізатора та полярності розчинника, математичне та квантовохімічне моделювання механізму розкриття оксиранового циклу за наявності електрофільної активації та без неї, регіо- та стереоселективності реакції. Це дозволило вперше встановити кореляційні залежності «структурата каталізатора – полярність розчинника – регіоселективність реакції», «нуклеофільність каталізатора – полярність розчинника – каталітична активність». Вперше досліджено каталітичний ацетоліз епіхлоргідрину в умовах надлишку останнього в бінарних розчинниках — суміші епіхлоргідрину з тетрагідрофураном та нітробензолом, що дало змогу проваріювати діелектричну проникність від 15,1 до 28,7. Автором визначено, що в розчинниках різної полярності спостерігається порядок реакції нульовий за кислотою, перший за каталізатором.

Показано, що при ацетолізі епіхлоргідрину регіоселективно утворюється 1-хлор-3-ацетоксіпропанол-2; регіоселективність процесу при каталізі галогенідами тетраалкіламонію вища, ніж третинними амінами та збільщується зі зниженням полярності розчинника, зростанням нуклеофільноті галогенід-аніону та іонних радіусів катіону і аніону галогенідів тетраалкіламонію.

За результатами кінетичних досліджень вперше встановлено, що збільшення полярності розчинника сприяє зростанню швидкості ацетолізу епіхлоргідрину в присутності каталізаторів молекулярної структури – третинних амінів та зниженню швидкості в присутності каталізаторів іонної структури – галогенідів тетраалкіламонію. Доведено, що каталітична активність третинних амінів визначається їх нуклеофільністю, вперше визначено константи нуклеофільноті ряду третинних амінів у реакції їх кватернізації бензилхлоридом у нітробензолі.

Вивчення впливу температурного чинника на каталітичний ацетоліз хлорметилоксирану у бінарних розчинниках дозволило встановити наявність ентальпійно-ентропійного компенсаційного ефекту.

Для обґрунтування ролі електрофільної активації процесу нуклеофільного розкриття циклу та визначення оптимальних напрямів регіо- та стерео-атаки на оксиран вперше здійснено квантовохімічне моделювання розкриття циклу хлорметилоксирану бромідами та ацетатами лужних металів (тандем «електрофіл-нуклеофіл»), доведено сприятливий вплив електрофільної активації. Вперше показано, що збільшення радіуса катіона – електрофіла знижує активаційний бар'єр реакції. Доведено, що найбільш оптимальною є тилова атака нуклеофілом на менш заміщений карбон оксирану. Моделювання нуклеофільного розкриття циклу хлорметилоксирану третинними амінами $\text{Me}_n\text{Et}_{3-n}\text{N}$ дало змогу вперше показати, що зменшення кількості метильних груп збільшує активаційний бар'єр реакції.

Запропоновано спектрофотометричну методику моніторингу концентрації солей тетраалкіламонію в ході реакції, яка дозволила дисертанту вперше експериментально довести, що механізм ацетолізу хлорметилоксирану в присутності аліфатичних третинних амінів включає стадію їх кватернізації та приводить до утворення *in situ* карбоксилатів четвертинного амонію.

Аналіз можливих шляхів реакції дав змогу деталізувати роль співдії електрофілами різної структури процесу нуклеофільного розкриття циклу у рамках механізму переносу аніона нуклеофільного реагента іонною парою.

Без сумніву, встановлені закономірності протікання реакції розкриття оксиранового циклу протонодонорними нуклеофілами в присутності третинних амінів та галогенідів тетраалкіламонію надають можливість прогнозувати поведінку карбонових кислот та основ в подібних системах і сприяють розвитку нових синтетичних методів оксиалкілювання нуклеофільних груп.

В роботі поданий великий обсяг експериментального матеріалу, отриманого з використанням класичних методів дослідження кінетики хімічних реакцій та структури молекул та міжмолекулярних комплексів, а також квантово-хімічних розрахунків з використанням сучасних неемпіричних методів та теорії функціоналу густини. Це дає підстави стверджувати про достовірність наведених у роботі даних. Наукові положення, сформульовані в

дисертації, є теоретично обґрунтованими, підтверджуються експериментами й узгоджуються з літературними даними.

5. Критичний огляд дисертації

Дисертація має традиційну структуру, складається зі “Вступу”, чотирьох основних розділів, має висновки, список цитованої літератури та додатки. У “*Вступі*” досить чітко сформульовано мету роботи, читачеві зрозуміла її важливість та відповідність поставлених завдань рівню кандидатської дисертації у галузі хімічних наук.

Дисертантом проведено детальний *літературний огляд*, у якому критично проаналізовано матеріал публікацій, присвячених реакції оксиранів з протонодонорними нуклеофілами у присутності основ, впливу природи каталізатора, полярності розчинника на закономірності перебігу реакції. Грунтовно розглянуто літературні дані стосовно квантовохімічних досліджень розкриття циклу оксирану протонвмісними нуклеофілами та оцінено можливість застосування методу квантовохімічного моделювання як достовірного наукового інструменту для дослідження механізму реакції і прогнозування реакційної здатності нуклеофілів та оксиранів, каталітичної активності третинних амінів і четвертинних амонієвих солей. Аналіз літературних джерел дозволив автору сформулювати основні задачі роботи і довести необхідність проведення досліджень у вираному напрямку. З 136 літературних джерел, що висвітлюють основні питання дисертаційної роботи близько 35 % найменувань складають роботи за останні 10 років. Дисертантом проведено обґрунтування застосованих методів та вибір об'єктів дослідження.

В *другому* розділі описано методики експерименту (синтезу та очистки речовин, кінетичних досліджень, квантовохімічного моделювання) і методи дослідження, які використано в роботі для реалізації її мети.

У *третьому* розділі з використанням комплексних спектральних досліджень розглянуто вплив нуклеофільних і основних властивостей каталізаторів, полярності розчинника на регіоселективність ацетолізу

хлорметилоксирану, встановлено співвідношення ізомерних продуктів ацетолізу епіхлоргідрину, які утворюються в результаті розкриття циклу за та проти правила Красуського. Встановлено, що ацидоліз хлорметилоксирану приводить до утворення суміші ізомерних хлоргідринових естерів з перевагою продукта розкриття за правилом Красуського. Вплив структури каталізаторів на регіоселективність реакції оцінено за їх нуклеофільними і стеричними константами. Причиною утворення «аномального» ізомера на думку дисертанта є реалізація при ацидолізі «границього» S_N2 механізму з можливістю атаки нуклеофіла як на первинний, так і на вторинний атоми карбону. Методами кінетичних досліджень встановлено закономірності розкриття циклу оксирану карбоновими кислотами в присутності третинних амінів і солей тетраалкіламонію. Кatalітична активність галогенідів тетраалкіламонію у реакції ацетолізу хлорметилоксирану у розчиннику епіхлоргідрин-тетрагідрофуран вища, ніж у більш полярному розчиннику епіхлоргідрин-нітробензол, і є вищою у порівнянні з третинними амінами. Для ряду третинних амінів визначено константи нуклеофільноті у реакції їх кватернізації бензилхлоридом у нітробензолі, що перебігає за механізмом S_N2 . Вплив полярності розчинника на швидкість ацетолізу хлорметилоксирану було оцінено при різному співвідношенні компонентів бінарної суміші зі збереженням умови значного надлишку епіхлоргідрину та оброблено за рівнянням Лейдлера – Ейрінга. Показано, що при каталізі галогенідами тетраалкіламонію реакція перебігає через утворення менш полярного перехідного стану порівняно з реагентами, що виявляється у збільшенні швидкості реакції при зниженні полярності розчинника. Вивчення впливу температури на перебіг реакції дало змогу визначити активаційні параметри реакції, які відповідають значенням, що характерні для S_N2 -процесів. Встановлено наявність ентальпійно-ентропійного компенсаційного ефекту, що вказує на єдиний механізм каталізу ацетолізу хлорметилоксирану в присутності каталізаторів різної будови та у розчинниках різної полярності.

Четвертий розділ містить результати дослідження стану вихідних речовин в системі «хлорметилоксиран – оцтова кислота – триалкіламін / галогенід тетраалкіламонію» у бінарних розчинниках методом ІЧ-спектроскопії. Аналіз енергії молекулярних орбіталей вихідних речовин – епіхлоргідрину і ряду нуклеофілів, здійснений методом квантово-хімічного моделювання, дав змогу передбачити, що взаємодія хлорметилоксирану з бромід- і ацетат-аніонами визначається орбіタルним контролем та є найбільш ефективною. У випадку бромідів і ацетатів лужних металів та третинних амінів така взаємодія визначається зарядовим контролем. Для встановлення можливих шляхів розкриття циклу здійснено квантовохімічне моделювання системи «хлорметилоксиран – нуклеофіл» і «хлорметилоксиран – електрофіл-нуклеофіл», де нуклеофілами виступають бромід-, ацетат-аніони, а тандемом «електрофіл-нуклеофіл» – їх солі з катіонами лужних металів (Li^+ , Na^+ , K^+). Моделювання нуклеофільного розкриття циклу хлорметилоксирану проведено з урахуванням можливих варіантів регіо- (α - і β -карбон) та стерео- (тилова і фронтальна) атаки на цикл. Локалізовані структури перехідних станів для чотирьох можливих напрямів атаки та порядки розриву і утворення зв'язків. Для перехідних станів за участю ацетат-аніону було враховано дві можливі конфігурації атаки: Z та E. Енергія активації розкриття циклу солями лужних металів, що включає нуклеофільну атаку аніоном солі і електрофільну активацію катіоном металу, зменшується зі збільшенням радіусу катіону, тобто від солей літію до калію, як у стані іонних пар, так і дисоційованих іонів. Енергетичні профілі взаємодії епіхлоргідрину з третинними амінами відповідають ендотермічним процесам. Активаційний бар'єр та ентальпія реакції кватернізації амінів зростають зі збільшенням об'єму замісників. Моніторинг поведінки аліфатичних третинних амінів в ацетолізі хлорметилоксирану спектрофотометричним методом дав змогу експериментально підтвердити наявність стадії їх кватернізації при взаємодії з епіхлоргідрином. За допомогою двовимірної діаграми Мор–О'Ферелла–Дженкса встановлено, що всі локалізовані перехідні стани є дисоціативними та

реагентоподібними та відповідають «границому» S_N2 -механізму для стадії розкриття циклу оксирану нуклеофілами як молекулярної, так і іонної структури. За результатами проведених досліджень сформульовані певні факти, щодо уточнення механізму каталітичного розкриття оксиранового циклу, а саме: кватернізація третинних амінів на першій стадії розкриття циклу з утворенням *in situ* карбоксилатів четвертинного амонію; електрофільна активація як сприятлива умова для розкриття циклу, якщо нуклеофіл – аніон солі тетраалкіламонію, і необхідна умова, якщо нуклеофіл – третинний амін. Деталізовано механізм нуклеофільного розкриття оксиранового циклу – механізм переносу аніона нуклеофільного реагента іонною парою.

6. Повнота викладення результатів в опублікованих за участю автора роботах

Основні ідеї, положення та висновки дисертаційного дослідження в повній мірі викладені автором у 34 наукових працях, а саме в 5 статтях у фахових виданнях, зокрема 4 статті у журналах, що індексуються міжнародними наукометричними базами WoS, Scopus, з яких 2 статті у виданнях іноземних держав; 29 тез доповідей на міжнародних та всеукраїнських конференціях. Результати роботи пройшли достатню апробацію на наукових конференціях різного рівня.

Автореферат дисертації є ідентичним за своїм змістом до основних положень дисертації.

Зауваження до змісту дисертації

1. Аналіз змістової частини літературного огляду показав недостатнє висвітлення питань селективності, «аномального» розкриття епоксидного циклу в різних умовах проведення процесу (розділ 1).
2. В розділах 3-4 частково дублюється інформація, яка вже була наведена в розділі 2 «Експериментальна частина», зокрема, наведено назви спектральних приборів (с. 54) та критерії віднесення структури до перехідного стану (с. 65).

3. В деяких випадках для кореляційного аналізу використовуються набори даних, які містять лише 4 (с. 84) та 3 (с. 85) точки. Не вказано коефіцієнт кореляції у розрахунках активаційних параметрів реакції у координатах Арреніуса (рис.3.6, табл.. 3.12 та табл.. 5 автореферату).
4. У назвах локалізованих перехідних станів коректно було б ще вказати назви конформацій за номенклатурою IUPAC (с. 96 рис. 4.2; с. 97 рис. 4.3; с.101 рис.4.6, с.102 рис.4.7 та у авторефераті с.14 рис.5; с.15 рис.7).
5. Активаційні параметри (с. 100 табл. 4.4, с. 106 табл. 4.6 та с. 110 табл. 4.9) розраховані відносно передреакційного комплексу, як зазначено на с. 96, тому їх некоректно напряму порівнювати з аналогічними параметрами, розрахованими відносно суми енергій реагентів.
6. В роботі встановлено, що енергетичний профіль реакції епіхлоргідрину з третинними амінами різної структури відповідає ендотермічному процесу (с.109-110, рис.4.11, табл..4.9). Саме тому при аналізі даного результату бажано б було показати, чи відбуваються взагалі реакції розкриття оксиранового циклу третинними амінами при відсутності кислотного реагента і які при цьому утворюються продукти.
7. В дисертації та авторефераті мають місце невдалі вирази та неточності в оформленні:

У дисертації: –У «Змісті» не наведено назву Розділу 2, яка на с.52 позначена як «Експериментальна частина»

- на с. с. 39 - не вказано, що таблиця є продовженням таблиці 1.5;
- схема 4.1 на с. 93 розриває речення;
- у розділі 4.2.1 не пронумеровані с. 98, 99, 104 ;

У авторефераті: – на с. 6. зазначено $\varepsilon(\text{ЕХГ}) = 22,6$ і $\varepsilon(\text{НБ}) = 35,6$, тоді як за правилам адитивності має бути $\varepsilon(\text{ЕХГ:НБ} 1:1) = 29,1$, а не 28,7, як вказано скрізь у тексті.

Висловлені зауваження здебільшого мають технічний характер та відбивають суб'єктивну думку опонента і не піддають сумніву принципові положення дисертаційної роботи.

Висновок

Дисертація Ютілової К.С. є закінченим науковим дослідженням, містить низку нових наукових результатів, що розв'язують актуальну наукову задачу встановлення закономірностей впливу структури каталізаторів та полярності розчинника на регіоселективність та кінетичні характеристики ацидолізу епіхлоргідрину. На підставі вищевикладеного можна зробити висновок, що дисертаційна робота Ютілової Ксенії Сергіївни «Солі тетраалкіламонію та третинні аміни як нуклеофільні каталізатори ацетолізу хлорметилоксирану» за актуальністю, теоретичною і практичною значимістю, науковою новизною, кількістю публікацій у фахових виданнях відповідає вимогам п.п. 9, 11, 12, 13 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. №567 (зі змінами, внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів № 656 від 19.08.2015, № 1159 від 30.12.2015 та № 567 від 27.07.2016), щодо кандидатських дисертацій, а її автор Ютілова Ксенія Сергіївна, заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Офіційний опонент, доктор хімічних наук
(спеціальність 02.00.03 – органічна хімія),
проректор з наукової роботи Дніпровського
національного університету імені Олеся Гончара,
докт. хім. наук., професор

C. I. Оковитий

Підпис проректора з наукової роботи
Дніпровського національного університету
імені Олеся Гончара Оковитого С. І. засвідчує:
Вчений секретар ДНУ



Т.В.Ходанен