

## ОТЗЫВ

официального оппонента о диссертационной работе Тугульдуровой Веры Петровны «Теоретическое и экспериментальное определение механизмов реакций моно- и дикарбонильных соединений с аммиаком», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4 – Физическая химия

Диссертационная работа Тугульдуровой В.П. посвящена экспериментальному и теоретическому изучению реакций аммиака с моно- и дикарбонильными соединениями в водном растворе. Подобные реакции оказываются вовлеченными во множество процессов – от формирования межзвездных облаков и образования вторичных органических аэрозолей в атмосфере до синтеза сложных гетероциклических соединений, составляющих основу ряда лекарственных препаратов. Несмотря на кажущуюся простоту, для этих реакций оказывается возможной реализация множественных каналов превращений, и потому до настоящего времени нет единого устоявшегося мнения относительно их механизмов. Предпринятое Тугульдуровой В.П. исследование представляется весьма **актуальным** как с точки зрения фундаментального знания о механизмах каскадных реакций моно- и дикарбонильных соединений и их смесей с аммиаком, так и с точки зрения практической значимости для усовершенствования выходов имидазолов и конструирования лекарственных форм на их основе.

Диссертационная работа изложена на 138 страницах и состоит из введения, трех глав, заключения (включающего выводы), списка литературных источников из 126 наименований, а также приложения.

Во введении автор обосновывает необходимость проведения диссертационного исследования, формулирует его цели и задачи, характеризует его актуальность и новизну, а также обозначает положения, выносимые на защиту.

Первая глава представляет собой литературный обзор, в котором автор детально анализирует имеющиеся экспериментальные и на удивление немногочисленные теоретические данные о взаимодействии аммиака с формальдегидом (включая результаты квантовохимических расчетов), и далее с ацетальдегидом, глиоксалем а также их смесью, приводящему к образованию гетероциклических азотсодержащих соединений. На основании этого анализа автор убедительно обосновывает необходимость детализации механизмов реакций образования гетероциклических соединений с применением современных методов квантово-химических расчетов в сочетании с доступными экспериментальными методами.

Вторая глава содержит описание методик синтеза тригидрата 2,4,6-триметил-1,3,5-гексагидротиазина и 2-метилимидазола, анализа и идентификации соединений с использованием ИК- и ЯМР-спектроскопии, ЯМР-мониторинга реакционной смеси в ходе

Получено ИХХТ СО РАН  
25 мая 2022  
Выход № 2878-23-08/15

синтеза 2-метилимидазола, а также использованных квантовохимических методов. Последний раздел представляется наиболее проблематичным в этом диссертационном исследовании.

При выборе метода оптимизации геометрии исследуемых структур автор останавливается на блестяще зарекомендовавшем себя B3LYP-D3 с использованием достаточно гибкого базисного набора 6-311G(d,p) и учетом сольватационных эффектов в рамках модели РСМ. К сожалению, в тексте диссертации отсутствует ссылка на эту модель. Можно было предположить, что использован вариант, принятый в программах семейства Gaussian по умолчанию: версия IEFPCM, со стандартной формой полости UFF и учетом только электростатических взаимодействий, однако у же в следующем абзаце (стр. 35) автор указывает, что при построении поверхностей потенциальной энергии (ППЭ) «каждая электронная энергия структуры в растворе представляет собой сумму электронной энергии и энергии сольватации с учетом электростатических и неэлектростатических взаимодействий». Здесь возникают первые терминологические затруднения, поскольку добавляемая энергия сольватации имеет смысл свободной энергии, т.е. включает энтропийный вклад. Далее терминологическая путаница возрастает, и автор смешивает понятие поверхности *потенциальной* энергии и поверхности *свободной* энергии, хотя они далеко не тождественны.

В тексте диссертации не упоминается методика определения конформационного строения сложных молекулярных структур и поиска глобальных минимумов, хотя, судя по публикациям автора, такой конформационный перебор выполнялся с использованием метода молекулярной механики. В этом отношении диссертация неожиданно оказывается беднее опубликованных работ.

Рассматривая далее потери энтропии при переходе из газовой фазы в раствор, автор ошибочно указывает работу [90] как попытку учета этого явления. В конечном счёте сделан выбор в пользу разработанного сравнительно недавно подхода, связанного с пересчетом вкладов низкочастотных колебаний в энтропию системы.

Особенно спорной представляется калибровка расчетных значений свободных энергий. Так, автор указывает, что  $\Delta G$  нескольких выбранных реакций оказываются завышенными в среднем на 5,8 ккал/моль, причем относит это обстоятельство исключительно на счет некорректного описания энтропии в растворе. Однако, прежде чем делать подобные выводы, следовало проверить, насколько корректно эти величины передаёт выбранный метод B3LYP. Известно, что для альдольной реакции и реакции Манниха в газовой фазе этот метод сильно занижает энтальпию реакции, демонстрируя существенно худшие результаты, нежели подходы с использованием других популярных функционалов (PBE, M062-X) или MP2 [Wheeler et al, *J. Phys. Chem. A*, **2009**, *113*, 10376].

Поэтому прежде чем использовать метод ВЗЛР для описания реакций в растворе, следовало протестировать его на реакциях в газовой фазе. Для сравнения при этом вовсе не обязательно иметь под рукой экспериментальные данные: размер молекул вполне позволяет выполнить расчеты прототипных реакций (например, начальной стадии присоединения аммиака к ацетальдегиду) в рамках прецизионного подхода, например, CBS-Q//ВЗ. Такой подход позволил бы надежно разделить ошибку, вносимую выбором уровня теории, и ошибку, связанную с определением энтропии в растворе.

Использование же предложенной автором «коррекции» для дальнейшего описания других реакций представляется совершенно неправомерным. И уже совсем неправомерно включение поправки к энергиям активации, вычисленной на основании одной-единственной реакции. Такая вольная манипуляция с цифрами вызывает сомнения в надежности полученных результатов.

Третья глава, посвященная собственно анализу результатов, разбита на три раздела.

В первом из них рассмотрено взаимодействие ацетальдегида с аммиаком, продуктом которого является тригидрат 2,4,5-триметил-1,3,5-гексагидротриазина. Его образование в результате синтеза, описанного в разделе 2.2.2, подтверждается идентичностью ИК-спектров синтезированного ТГТ и его коммерческого образца. По мнению автора, расчетный спектр для равновесной структуры, призванной моделировать часть сэндвичевой структуры, входящей в элементарную ячейку кристаллического ТГТ, хорошо согласуется со спектром экспериментальным, что должно указывать на правильность построенной модели. Однако данное согласие можно лишь с большой натяжкой признать удовлетворительным, по крайней мере, для коротковолновой области спектра, если судить по приведенному рисунку 3.1.1.4 (рис. 2 в автореферате). Автор почему-то не приводит рассчитанных частот, хотя приводит для сравнения величины, полученные в далёком 1960 году. Отметим, что найденная автором корреляция между экспериментальными и расчетными частотами нормальных колебаний может быть во многом обусловлена тем обстоятельством, что в спектре присутствуют две группы частот, разделённых достаточно большим интервалом, и перед методом наименьших квадратов ставится задача просто провести прямую через два значительно удалённых «пятна».

Тем не менее, разумное согласие между рассчитанным и экспериментальным ИК-спектрами, а также теоретическими и экспериментальными спектрами ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  указывают на правильность выбора структуры, моделирующей продукт реакции, для дальнейшего теоретического рассмотрения последовательности ведущих к ней превращений. Здесь, однако, читатель сталкивается с полной неразберихой в представленных цифрах. На стр. 46 автор пишет: «Для первой стадии – образования  $\alpha$ -аминоэтанола – указанное значение  $-9,8$  ккал/моль является изменением полной

*свободной* энергии реакции в растворе». Это утверждение не соответствует действительности: данное значение относится к изменению *полной* энергии, в чем можно убедиться, обратившись к таблице А1 Приложения. Учет энтропийного вклада способен сильно уменьшить эту разность (по очень грубой оценке – примерно на 5–6 ккал/моль). Для других характеристических структур положение на профиле свободной энергии может существенно поменяться, и, например, реакция присоединения  $\text{CH}_3\text{CHO}$  к **14** с учетом энтропийного фактора может стать термодинамически невыгодной, а стадии дегидратации, напротив, оказаться термодинамически вполне допустимыми. Наконец, учет энтропийного вклада способен очень сильно изменить представления об устойчивости обсуждаемых автором тригидратных комплексов. Вследствие этого, к предложенному обсуждению механизма реакции следует отнестись с большой осторожностью: учет изменения числа частиц в ходе реакции может существенно нивелировать полученный реакционный профиль. Кроме того, при обсуждении предпочтительности той или иной последовательности превращений необходимо учитывать энергии активации отдельных стадий, которые на данном этапе исследований не рассматривались.

Планомерное теоретическое изучение изменений свободной энергии для ряда конкурирующих реакционных стадий при взаимодействии аммиака с глиоксалем представлено во втором разделе главы. Даже если отвлечься на время от вводимых «коррекций» свободной энергии и принять на веру приводимые автором на рис. 3.2.1.3 значения, некоторые детали обсуждения путей образования диимина остаются спорными. Уже на начальной стадии обсуждения можно заметить, что разность свободных энергий *цис*- и *транс*-конформеров глиоксаля при малом барьере со стороны *цис*-конформера в 1,1 ккал/моль [Butz et al. J. Chem. Phys. **93**, 1557 (1990)] соответствует содержанию *цис*-конформера в равновесной смеси в количестве, не превышающем 1,5%, поэтому вряд ли имеет смысл подробный анализ его дальнейших превращений. Спорно и утверждение «Общий анализ положений структур на ППЭ указывает, что самый выгодный путь образования диимина в водном растворе протекает через образование моногидрата глиоксаля». На самом деле, по данным рис. 3.2.1.3, структура  $\text{B}_t$  имеет более низкую свободную энергию, а её образование связано с более низкой энергией активации. Отметим, что на это обстоятельство никак не влияют вводимые автором поправки, чего нельзя сказать об относительных энергиях других обсуждаемых интермедиатов. Тем не менее, важный вывод, сделанный автором на этой стадии исследования, состоит в том, что постулируемое образование дииминного интермедиата термодинамически невыгодно (и этот вывод опять-таки не зависит от вводимых поправок и представляется относительно надёжным), что требует рассмотрения альтернативных каналов образования конечных

имидазольных структур с участием интермедиатов аминного типа. Сравнение энергетических профилей трех выбранных маршрутов показывает, что переходное состояние стадии присоединения диимина к дигидроксиацетальдегиду расположено по энергии существенно выше всех ПС двух альтернативных каналов с участием аминных интермедиатов. К сожалению, оба этих канала требуют высокой энергии активации 31,7 ккал/моль на стадии замыкания имидазольного цикла, однако по-прежнему выглядят более предпочтительными, нежели маршрут с участием дииминного интермедиата. Далее рассматриваются пути превращений, ведущие к другим фиксируемым гетероциклическим продуктам, однако здесь автор ограничивается рассмотрением только термодинамических соотношений, не затрагивая вопросов, связанных с энергиями активации.

В том же разделе автор затрагивает вопросы влияния конформационного строения реагентов и интермедиатов реакций на образование циклических продуктов, вновь почему-то возвращаясь к дииминовой схеме. Продемонстрировано, что реакционные интермедиаты достаточно могут достаточно легко приобретать необходимую для замыкания цикла *s-цис*-конфигурацию. В заключение автор, основываясь на верной посылке о стабилизации в полярном растворителе конформационных изомеров с более высоким дипольным моментом, приходит к спорному утверждению: «Повышенные дипольные моменты сдвигают конформационные равновесия в водном растворе в сторону требуемых для замыкания цикла *цис*-изомеров». На самом деле этот эффект уже учтен на уровне континуальной модели растворителя, и полученные соотношения энергий уже отражают существующее положение вещей. И уже совсем неожиданным оказывается вынесенное в вывод 3 утверждение: «Впервые показано, что вода как растворитель поддерживает *цис*-конформации требуемых для закрытия циклов интермедиатов, обладающих большим дипольным моментом по сравнению с *транс*-формами этих интермедиатов». Для такого утверждения необходимо, по крайней мере, сопоставление относительных энергий конформеров в газовой фазе и водном растворе.

Описанные в первых двух разделах главы результаты создали основу для детализации механизма образования 2-метилимидазола при взаимодействии ацетальдегида, глиоксаля и аммиака, представленную в третьем разделе. При решении этой задачи наряду с теоретическими методами активно использованы экспериментальные подходы, включающие идентификацию интермедиатных структур и побочных продуктов, а также изучение кинетических характеристик реакции, методами ЯМР-спектроскопии. В ходе этих исследований еще раз было подтверждено отсутствие в реакционной смеси иминных интермедиатов, в связи с чем были теоретически рассмотрены альтернативные каналы превращений. На начальной стадии были рассмотрены только относительные энергии возможных промежуточных структур на пути образования 2-метилимидазола. Это

позволило среди 17 возможных маршрутов выделить три наиболее вероятных, для которых уже детально исследованы энергетические профили. В результате предложен нетрадиционный механизм реакции через образование 1-амино-2[(дигидроксиметил)амино]этандиола-1,2, находящийся в разумном согласии с известными из литературы и впервые полученными автором экспериментальными данными. Далее в том же разделе рассмотрено влияние смешения реагентов (ацетальдегида, глиоксаля (ГО) и аммиака) на состав продуктов реакции образования 2-метилимидазола. Предложено объяснение наблюдаемых закономерностей на основании оценок термодинамических и кинетических характеристик исследуемой и возможных побочных реакций. Результаты проведенных исследований находятся в согласии с эмпирически выработанными подходами к селективному синтезу 2-метилимидазола: для достижения высокой селективности необходимо поддерживать низкую концентрацию глиоксаля в реакционной смеси, а также вводить аммиак в реакцию в связанной форме с ацетальдегидом, например, из ТГТ.

Результаты, изложенные в этом разделе, составляют основу сделанных в результате проведенного исследования выводов и определяют несомненную **новизну** выполненной Тугульдуровой В.П. диссертационной работы.

В приложении вынесены табулированные значения полных и свободных энергий рассматриваемых структур, изображения рассматриваемых переходных состояний, детальные схемы множественных реакций на пути образования 2-метилимидазола, а также  $^1\text{H}$  ЯМР спектры реакционных смесей с различным порядком загрузки.

Помимо уже упомянутых недочетов, можно сделать следующие **замечания**, связанные, главным образом, с оформлением работы и неудачными формулировками.

1. Спорное утверждение «... проведение квантово-химических расчетов на высоком уровне теории, заключающемся в использовании программных пакетов Gaussian'16 и Gaussian'09» (стр. 8). Вообще говоря, уровень теории определяется используемыми методами, а не программами, эти методы реализующими. Внутри Gaussian-16 можно использовать, например, полуэмпирический метод AM1.
2. «Данная схема базируется на наблюдении, что свежеприготовленная смесь формальдегида и аммиака не реагирует так, как реагирует раствор уротропина» (стр. 12). На предложенной схеме вообще не отражены какие-либо превращения уротропина.
3. Автору следовало бы придерживаться единой номенклатуры (и лучше бы ИЮПАК), и уж, по крайней мере, не вводить два разных наименования для одного и того же соединения на одной странице (1-аминометанол и метаноламин, стр. 12). В качестве дополнительного пожелания – имело бы смысл выделять жирным шрифтом

цифровые обозначения соединений, как это обычно принято в журнальных публикациях.

4. При переносе в диссертационную работу рисунков и схем из англоязычных публикаций (стр. 18, 29, рис. 3.2.1.1, 3.2.2.1 и т.д.) желательно использовать русскоязычные подписи.
5. Отрицательные значения энергии активации (стр. 53) следовало прокомментировать.
6. Что такое R в подписях к рис. 3.2.1.2? Во всех приведенных структурах это, по-видимому, просто альдегидная группа.
7. В утверждении «вероятность взаимодействия между двумя монозамещенными аминами значительно выше по сравнению с реакцией между дизамещенным аминспиртом и моногидратом глиоксаля (рисунок 3.2.1.2B)» неясно, каким образом изображение одного из переходных состояний доказывает различие в вероятности протекания одной из двух реакционных стадий.
8. Опечатка: «глиоклевая кислота» (Рисунок 3.3.4.2)
9. Для статей, опубликованных в российских журналах, в качестве источника следует указывать оригинальную версию (Журн. структурн. химии, Изв. РАН и т.д).

Сделанные замечания не умаляют общего впечатления от сложной, многогранной и большой по объёму выполненных теоретических и экспериментальных исследований диссертационной работы.

В целом представленная диссертационная работа Тугульдуровой В.П. представляет собой квалификационное исследование в области установления механизмов реакций аммиака с карбонильными соединениями, определения строения и относительной устойчивости возможных интермедиатов и продуктов, оценки энергий активации возможных элементарных стадий и реакций в целом. Её содержание соответствует профилю специальности 1.4.4 – Физическая химия (химические науки) в п. 1. – «Экспериментальное определение и расчет параметров строения молекул и пространственной структуры веществ» и п. 7, включающего «механизмы сложных химических процессов».

Требования к публикации основных научных результатов диссертации, предусмотренные пунктами 11, 13 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление от 24.09.2013 № 842) выполнены. По теме диссертации опубликованы 4 статьи в рецензируемых журналах и тезисы 10 докладов.

Автореферат отражает содержание диссертации.

По актуальности и объёму выполненных исследований, новизне полученных результатов и достоверности сформулированных выводов диссертационная работа Тугульдуровой В.П. «Теоретическое и экспериментальное определение механизмов

реакций моно- и дикарбонильных соединений с аммиаком» соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук (п. 9–14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. в редакции Постановления Правительства РФ от 28 августа 2017 г.), так как в ней на основании выполненных автором исследований содержится решение научной задачи установления наиболее вероятных путей взаимодействия аммиака с альдегидами, диальдегидами и их смесей в водных растворах. Автор работы, Тугульдурова Вера Петровна, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4 – Физическая химия.



КОБЫЧЕВ Владимир Борисович  
доктор химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия  
профессор каф. физической и коллоидной химии химического факультета ИГУ  
ведущий научный сотрудник Лаборатории квантовой химии ИГУ  
телефон: +7-3952-52-12-11 (раб.), +7-91 ( ) (моб.)  
e-mail: [git@isu.ru](mailto:git@isu.ru)

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный университет» (ФГБОУ ВПО «ИГУ»)

664003 г. Иркутск, К. Маркса, 1

<https://www.isu.ru>

«22» марта 2022 г.

Подпись В.Б. Кобычева заверяю

*Зеленова секретарь*

*ФГБОУ ВО «ИГУ»*

