

“УТВЕРЖДАЮ”

Ректор ФГБОУ ВПО «Тульский
государственный педагогический
университет имени Л.Н. Толстого»
д.ф.-м.н., профессор

В.А. Панин

8 июня 2015 г.



ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу Яр Зар Хтун “Циклизация 2-(фениламино)бензойных кислот в условиях сонохимической активации”, представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук в Диссертационный Совет Д 212.144.07 при Московском государственном университете дизайна и технологий по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Представленная на отзыв диссертационная работа Яр Зар Хтун посвящена изучению влияния сонохимической активации на синтез 2-(фениламино)бензойных кислот и их циклизацию в соответствующие акридоны.

Актуальность выбранной темы подтверждается тем, что химия акридонов является одним из перспективных и интенсивно развивающихся направлений современной химии гетероциклических соединений. За последние годы в ряду производных акридона обнаружены соединения с различными видами биологической активности, в частности, противоопухолевым, противомаларийным, противовирусным (например, циклоферон) и антибактериальным действием. Кроме того, на основе акридонов осуществляется синтез различных красителей и индикаторов.

Научную новизну диссертационной работы Яр Зар Хтун составляет использование оригинального подхода к синтезу 2-(фениламино)бензойных кислот и их циклизацию в соответствующие акридоны, а именно, метода ультразвуковой активации..

Рецензируемая работа состоит из 133 страниц машинописного текста, включает введение, пять глав, выводы и список литературы из 174 источников; содержит 18 рисунков, 25 таблиц.

Во введении автором обоснованы актуальность и важность проведенных исследований, их научная новизна и практическая значимость, сформулирована цель работы, представлены положения, выносимые на защиту. В обосновании выбора темы и объектов исследования автор подчеркивает преимущества метода сонохимической активации по сравнению с традиционным термическим методом, указывает на перспективность

альтернативного подхода к разработке новых энергосберегающих и экономичных технологий, экологически безопасных процессов.

Литературный обзор автор вполне логично посвятил анализу работ, в которых освещается проблема синтеза *N*-фенилантраниловых кислот и их циклизации в акридоны. Следует отметить, что обзор строго систематизирован, большое значение уделено известным биологически активным производным. В заключении диссертант отмечает, что, несмотря на широкое применение ультразвука в органическом синтезе, в литературе отсутствуют сведения о систематическом изучении влияния сонохимической активации на синтез дифениламин-2-карбоновых кислот и их циклизацию в акридоны.

Вместе с тем, по литературному обзору возникает ряд замечаний:

1. На наш взгляд, автор излишнее внимание уделил рассмотрению различных традиционных методов синтеза фенилантраниловых кислот и акридонов (раздел 1.3), так как в своей работе изучает влияние УЗ-излучения на закономерности, главным образом, двух процессов, а именно: синтез 2-(фениламино)бензойных кислот по Ульману и их циклизацию в присутствии полифосфорной кислоты или пентаоксида фосфора.

2. Поскольку значительная часть работы посвящена кинетическим измерениям, следовало включить в обзор краткий анализ работ в исследуемой области, проведенных с использованием других методов количественного анализа состава реакционных смесей, например газожидкостной хроматографии, спектральных и др. Это позволило бы в большей степени оценить корректность полученных автором кинетических характеристик с использованием оригинальной методики ТСХ с денситометрией.

В химической части автором описаны и обсуждены собственные результаты исследований по теме работы, которые изложены в четырех основных разделах.

В экспериментальной части диссертационной работы Яр Зар Хтун содержатся подробные сведения об исходных веществах, растворителях, о методиках синтеза и выделения соединений и их идентификации, а также о методиках кинетического контроля хода реакции. Следует отметить, что на всех этапах экспериментальной работы автор убедительно доказывал структуру образующихся соединений, используя необходимые физико-химические анализы – ИК-, УФ- и ЯМР-спектроскопию, а также данные хромато-масс-спектрометрии. Применение такого комплексного подхода позволяет утверждать, что полученные в работе результаты вполне достоверны, а ее автор является квалифицированным химиком-органиком.

В третьей главе изложены результаты по изучению нового подхода к синтезу 2-(фениламино)бензойных кислот по реакции Ульмана с использованием сонохимической активации. В качестве исходных соединений в одностадийном процессе получения целевых

продуктов использованы 2-хлорбензойная кислота и ее 4- и 5-нитрозамещенные производные, а в качестве ароматических аминов – анилин, галогенанилины, толуидины и анизидины, взаимодействие которых в присутствии соединений меди приводит к соответствующим 2-(фениламино)бензойным кислотам. На примере реакции о-хлорбензойной кислоты с анилином в условиях сонохимической активации были выявлены оптимальные условия проведения процесса: максимальная мощность УЗИ; мольное соотношение реагентов 1 : 1.1; использование в качестве акцептора HCl гидрокарбоната натрия. Использование ультразвука в синтезе дифениламинкарбоновых кислот позволяет сократить продолжительность реакции на 30-50% по сравнению с традиционными условиями проведения реакции и достигнуть высоких выходов целевых продуктов (75-90%). Автор не оставил без внимания и вопрос о влиянии природы катализатора в условиях сонохимической активации. Из полученных результатов следует, что использование в качестве катализатора металлической меди является наиболее эффективным и обеспечивает наиболее высокий выход продукта. Следующий раздел диссертации посвящен исследованию влияния природы заместителей в реагентах на выход продукта и время процесса. Кинетические кривые накопления дифениламинкарбоновых кислот в термическом режиме и в условиях УЗ активации достаточно близки, поскольку основной вклад в реакционную способность анилинов вносит их основность, однако при использовании второго метода продолжительность процесса может быть сокращена в ряде случаев почти в 3 раза.

В четвертой главе автор обсуждает результаты исследований, связанных с изучением реакции циклизации фениламинобензойных кислот в условиях сонохимической активации. На примере дифениламин-2-карбоновой кислоты был осуществлен подбор оптимальных условий УЗ синтеза: циклизующий агент – полифосфорная кислота; температура реакции – 100°C; время – 1 час; выход целевого акридона – почти количественный. Далее были определены кинетические параметры (константы скорости, энергии активации) реакции циклизации, которая описывается уравнением первого порядка. Наибольшую ценность представляют новые данные о количественном влиянии заместителей в ароматическом кольце дифениламин-2-карбоновых кислот на скорость конденсации. Автором сделан принципиально важный вывод о природе влияния УЗ на скорость исследуемой реакции, главным образом, за счет снижения энергии активации. Далее, в диссертации впервые систематически изучена возможность проведения циклизации 2-(фениламино)бензойной кислоты в акридон в среде толуола в условиях межфазного катализа. Показано, что приемлимые выходы акридона могут быть получены при использовании не менее чем эквимолярного количества триэтилбензиламмоний хлорида. В заключительной части данной главы автором успешно осуществлена сульфифункционализация 2-замещенных акридонов.

Совокупностью физико-химических методов и квантово-химических расчетов показано, что сульфирование осуществляется преимущественно в ядро, не содержащее заместителя.

Значительный практический интерес представляет проведенное диссертантом исследование биологической активности акридонсульфокислот (раздел 4.6). Для синтезированных соединений выявлена умеренная антимикробная активность по отношению к тест-штаммам микроорганизмов.

В заключительной, пятой главе диссертации автором получен набор рентгеновских дифрактограмм ряда замещенных акридонов, произведен их анализ и выявлены особенности. Установлено влияние характера растворителя на строение кристаллитов, их размер и изотропность. Выявленные автором закономерности представляются нам важными для технологии приготовления готовых лекарственных форм.

Можно констатировать, что совокупность материалов, представленных в химической и экспериментальной части, свидетельствует о несомненной научной новизне и практической ценности работы. Все полученные в работе результаты хорошо проанализированы и систематизированы. Выводы по диссертационной работе являются вполне аргументированными обобщениями.

Замечания, которые возникают при прочтении работы, не касаются существа выводов и носят, главным образом, дискуссионный характер:

1. Из данных, представленных в табл. 10, следует, что для метокси-замещенной дифениламин-2-карбоновой кислоты константы скорости циклизации во всем температурном интервале имеют наименьшие значения. Однако, на стр. 70 автор делает вывод, что скорость реакции циклизации 2-метокси-ДФАКК значительно выше, чем скорости для ДФАКК с другими заместителями.
2. На наш взгляд, в экспериментальной части (стр. 40-44) приведено излишне подробное описание рутинной процедуры проведения рентгенографических измерений.
3. Из экспериментальной части также не совсем понятно, каким образом достигается термостатирование реакционного сосуда в условиях ультразвукового облучения.
4. Из данных, представленных в таблице 5, следует, что выход 5-нитро-4-метил-дифениламин-2-карбоновой кислоты составил 80%. В то же время, из кинетических кривых накопления (рис. 6), отчетливо видно, что выход данного продукта достигает 100%.
5. В пятом выводе по работе автор говорит о 15 новых, впервые синтезированных им соединениях. Однако, из текста диссертационной работы (разд. 3.4, 4.5, 4.6) не ясно, о каких соединениях идет речь, так как в соответствующих таблицах с

- физико-химическими характеристиками отсутствуют литературные ссылки для известных веществ.
6. По нашему мнению, глава 5 выпадает из логики диссертационной работы.
 7. Раздел 2.1.4 следовало бы озаглавить «Подготовка (а не приготовление) пластинок для проведения кинетических исследований», так как в работе использованы готовые пластинки для ТСХ «Сорбфил».
 8. В разделе 2.2 экспериментальной части не приведены результаты статистической обработки данных хроматографического анализа.
 9. При поиске путей оптимизации можно рекомендовать автору методы математического планирования эксперимента.
 10. По тексту работы встречаются опечатки (например, «душет» на стр. 84, «отношение элюента» на стр. 60 и др.).

Отмечаем, что сделанные замечания не снижают общего хорошего впечатления о диссертационной работе Яр Зар Хтун, являющейся вполне законченным исследованием, выполненным на высоком уровне и представляющим собой новое перспективное направление в химии акридонов.

Исследования, проведенные в рамках настоящей диссертации, могут быть рекомендованы к изучению и практической реализации в специализированных организациях, занимающихся научно-исследовательскими работами в области химии гетероциклических соединений и их практическому использованию при разработке новых лекарственных препаратов. К их числу следует отнести Химический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, Российский университет дружбы народов, Институт органической химии РАН им. Н.Д. Зелинского, Санкт-Петербургский государственный политехнический университет, Институт органической и физической химии им. А.Е.Арбузова РАН, Новосибирский институт органической химии СО РАН и другие исследовательские группы и организации.

В целом, диссертационная работа Яр Зар Хтун является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей существенное значение для химии гетероциклических соединений и биологически активных веществ, разработки новых методов органического синтеза.

Таким образом, по уровню научной новизны, практической значимости и достоверности полученных результатов, по объёму выполненных исследований и экспериментов, их интерпретации, теоретическому обобщению представлений и практической значимости результатов, диссертация «Циклизация 2-(фениламино)бензойных кислот в условиях сонохимической активации» отвечает требованиям п. 9 «Положения о

присуждении ученых степеней" от 24.09.13 и паспорту специальности 02.00.03 - Органическая химия (п.п. 1-3, 7), а ее автор – Яр Зар Хтун – заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - Органическая химия.

Автореферат диссертации Яр Зар Хтун отражает основные положения диссертации и оформлен в соответствии с предъявляемыми требованиями. Основное содержание диссертации отражено в 11 публикациях за период 2013-2014 г.г., из которых 4 - в журналах из перечня ВАК. Материалы диссертации прошли достаточную апробацию на международных и российских научных конференциях.

Отзыв подготовлен доктором химических наук, профессором Шахкельдян И.В. и утвержден на заседании кафедры химии (протокол № 9 от 26 мая 2015 г.).

Зав. кафедрой химии, д.х.н., профессор
Доктор химических наук, профессор

Атрощенко Ю.М.
Шахкельдян И.В.

Man
9.06.2015

ФГБОУ ВПО «Тульский государственный педагогический университет имени Л.Н. Толстого», пр. Ленина 125, г. Тула, 300026,
Тел.: 8 (4872) 357-807, факс: 8 (4872) 333-646,
E-mail: tsput@tula.net, <http://tsput.ru>



Шахкельдян Ирина Владимировна
Атрощенко Юлия Михайловна

Начальник отдела
Делопроизводства и связи