

В диссертационный Совет Д 212.144.07
при ФГБОУ ВПО «Московский
государственный университет
дизайна и технологий»

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Яр Зар Хтун
«Циклизация 2-(фениламино)бензойных кислот в условиях сонохимической
активации», представленную на соискание ученой степени кандидата
химических наук по специальности 02.00.03-Органическая химия

Диссертационная работа Яр Зар Хтун «Циклизация 2-(фениламино)бензойных кислот в условиях сонохимической активации» посвящена синтезу и свойствам 2-(фениламино)бензойных кислот и получаемых на их основе акридонов, имеющих важное практическое значение в качестве перспективных красителей и лекарственных препаратов, обладающих, в частности, противоопухолевым, противомаларийным, противовирусным и антибактериальным действием. Поэтому рассматриваемые в диссертационной работе соединения заслуживают пристального внимания с точки зрения разработки современных способов их получения и энергосберегающих технологий, основой которых могут явиться активационные процессы происходящие под воздействием ультразвукового излучения (сонохимической активации), что определяет **научную задачу** исследования.

Известны различные стороны действия ультразвука на реакционную среду при его использовании в синтезе органических соединений, среди которых необходимо отметить повышение выхода целевых продуктов и сокращение времени проведения реакции. Это позволило автору рассчитывать на аналогичный положительный результат при планировании и проведении своих исследований, который и был успешно подтвержден при синтезе целевых соединений.

Несомненно работа Яр Зар Хтун «Циклизация 2-(фениламино)бензойных кислот в условиях сонохимической активации» представляется, в этой связи, **современным исследованием и является весьма актуальной.**

Автором, для всестороннего раскрытия темы диссертации формулируются цели работы, предусматривающие исследования влияния сонохимической активации на синтез 2-(фениламино)бензойных кислот и их циклизацию в акридоны, в сравнении с традиционными условиями; исследования полученных замещенных акридонов методом рентгеноструктурного анализа, так как сведения о кристаллической структуре приобретают важное значение на стадии разработки новых перспективных препаративных форм лекарственных средств.

Автором также определяются задачи исследования, позволяющие в полной мере исследовать научный предмет и достичь поставленные в работе

цели.

Диссертация Яр Зар Хтун «Циклизация 2-(фениламино)бензойных кислот в условиях сонохимической активации» включает раздел с общей характеристикой работы, где обосновывается актуальность темы, определяются и формулируются цели и задачи работы, ее научная новизна и практическая значимость, представляются данные по методам исследования, публикациям и апробации работы. Работа также включает содержание, 5 глав, выводы, список использованных источников и приложения.

Первая глава — обзор литературы, где автором достаточно полно раскрыты вопросы практического значения производных антраниловой кислоты и акридона в различных областях хозяйственной деятельности, в том числе для разработки перспективных фармацевтических препаратов.

В главе подробно исследованы способы синтеза 2-(фениламино)бензойной кислоты и производных акридона, в том числе рассмотрены общие вопросы сонохимической активации химических реакций и, в частности, применительно к синтезу акридона и его производных, впервые полученных при таких условиях в 2013 году. Проведенные исследования позволили автору сделать вывод, что хотя сонохимическая активация в настоящее время достаточно широко применяется в органическом синтезе, систематические исследования в области изучения влияния ультразвука на синтез дифениламин-2-карбоновых кислот не нашли достаточного обсуждения в доступной литературе. Такое положение позволяет говорить об определенной новизне этого направления исследований, а полученные результаты могут представлять несомненный интерес в плане практической их реализации.

Вторая глава — экспериментальная часть — посвящена обоснованию и описанию применяемых автором методических подходов и приемов экспериментальных исследований. Приводится полная информация об используемых реагентах и реактивах, методах анализа и контроля исследований, представлены описания общих методик по синтезу 2-(фениламино)бензойных кислот и их последующей циклизации, в том числе в условиях сонохимической активации (на примере 2-(фениламино)бензойной кислоты и акридона).

Третья глава посвящена обсуждению результатов экспериментальных исследований по синтезу 2-(фениламино)бензойной кислоты и ряда ее замещенных в условиях сонохимической активации. Для этого автором экспериментально определяются оптимальные условия синтеза 2-(фениламино)бензойной кислоты из 2-хлорбензойной кислоты и анилина в условиях реакции Ульмана с применением сонохимической активации. Установлено, что выход целевого продукта и мощность излучения ультразвука находятся в прямой зависимости: чем больше мощность излучения, тем выше скорость реакции (уменьшается продолжительность процесса) и больше выход 2-(фениламино)бензойной кислоты. В указанных условиях был синтезирован ряд замещенных фениламин-2-карбоновых кислот и показано, что использование сонохимической активации в этом случае позволяет сократить продолжительность реакции на 30-50% без уменьшения выхода целевых

продуктов.

В главе также представлены результаты исследования влияния катализаторов (медь, оксид меди и хлориды меди) на реакцию Ульмана (на примере синтеза 5-нитро-4'-метил-2-карбоновой кислоты) и различных заместителей в молекуле *o*-хлорбензойной кислоты (нитрогруппа в положении 4 и 5) и ароматического амина (фтор, метильная и метоксильная группы) в условиях сонохимической активации. При этом автором убедительно показывается, что проведение реакции в условиях сонохимической активации позволяет сократить ее продолжительность.

Четвертая глава посвящена обсуждению результатов экспериментальных исследований по синтезу акридонов в условиях сонохимической активации.

В ходе исследований автором уточняется влияние природы циклизирующего агента (фосфорная кислота, серная кислота и полифосфорная кислота) на ход циклизации 2-(фениламино)бензойной кислоты в условиях сонохимической активации и изучается влияние температуры для случая использования полифосфорной кислоты. Подтверждено, что сонохимическая активация сокращает время реакции не менее чем на 20%, не влияя на выход целевого продукта.

Для подтверждения влияния ультразвука на реакционную среду автором определены кинетические параметры реакции циклизации в этих условиях. Было показано, что при воздействии ультразвука требуется значительно меньшая энергия активации, чем при термическом воздействии в аналогичных условиях. Аналогично было изучено влияние ультразвука на процесс циклизации 2'-замещенных дифениламин-2-карбоновых кислот и установлено уменьшение энергии активации в ряду заместителей: $\text{CH}_3 > \text{H} > \text{COOH} > \text{Cl} > \text{Br} > \text{F} > \text{OCH}_3$, что наблюдается и для традиционных условий (без сонохимической активации). Отмечается, что нитрогруппа в зависимости от положения в ядре либо облегчает образование соответствующего акридона, либо затрудняет его, что сказывается на значительном уменьшении выхода целевого продукта (для 2-нитроакридона – не более 25%).

Изучена также циклизация 2-(фениламино)бензойной кислоты в среде органического растворителя (толуола), так как использование растворителя является технологически привлекательным. Проведенные автором исследования подтвердили способность сонохимической активации сокращать продолжительность процесса также в этих условиях (в 2 раза) без снижения выхода акридона.

Учитывая антибактериальные свойства акридонсульфокислот, автором была изучена реакция сульфирования акридонов в условиях сонохимической активации. В ходе исследований также показана возможность сокращения продолжительности сульфирования, при этом выход целевых продуктов не уменьшается, а порядок замещения водорода на сульфогруппу является общим для подобных реакций.

В пятой главе автором представлены результаты рентгеноструктурных исследований ряда синтезированных соединений с заместителями в положении

2 и 4. Осуществлены измерения и анализ дифрактограмм 2-метокси, 4-метокси, 2-карбоксы, 2-фтор и 4-фторакиридонов, выявлены особенности, характерные для каждого соединения.

Теоретические и экспериментальные результаты, выводы и научные положения, вытекающие из полученных результатов исследований, достаточно обоснованы, их достоверность не вызывает сомнений, так как в ходе выполнения работы для подтверждения структуры полученных в ходе исследований 2-(фениламино)бензойных кислот и акридонов на каждом этапе исследований автор широко использует современные методы ИК-, УФ- и хроматомасс-спектрометрии, а на заключительном этапе, при изучении кристаллической решетки ряда соединений, – рентгеноструктурный анализ. Автор также корректно применяет математический аппарат для обработки полученных данных, внутренних противоречий в работе не выявлено.

Таким образом, цель работы достигнута полностью, а поставленные задачи решены в полном объеме.

Научная новизна работы заключается в том, впервые проведено систематическое исследование влияния сонохимической активации на синтез 2-(фениламино)бензойных кислот и их циклизацию в соответствующие акридоны, в том числе, в среде органического растворителя.

Диссертационные исследования имеют несомненное **практическое значение** и широкие возможности для реализации, так как достигнутые результаты обеспечивают существенное сокращение продолжительности синтеза 2-(фениламино)бензойных кислот и соответствующих акридонов без уменьшения выхода целевых продуктов, что несомненно является положительным моментом при разработке технологических процессов.

Синтезировано 15 новых химических соединений, изучены их физико-химические и спектральные характеристики. Для ряда замещенных акридонов приведены рентгеновские дифрактограммы, произведен их анализ и выявлены их особенности.

Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации и дает полное представление о представленной работе.

Тема диссертации соответствует заявленной специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Основные результаты диссертации опубликованы в 11 научных статьях и тезисах журналов, из них 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК России. Отдельные материалы работы доложены и одобрены на различных научных конференциях в г. Курске, г. Екатеринбурге, г. Санкт-Петербурге и г. Москве.

В качестве замечаний можно отметить некоторую невнимательность при оформлении материалов, как, например, отсутствие названия таблицы 22 (стр. 104), отсутствие грамматической связи в первом предложении второго абзаца на стр. 47, появление литературных ссылок вне порядка их следования по тексту – ссылка 133, например, впервые появляется на стр.45 после ссылки 165 (стр.44). Для повышения наглядности и облегчения восприятия материала было бы целесообразно в заголовках таблиц 6, 8, 10, 11, 14, 15, 17, 19 привести структурные формулы соединений, как это сделано для таблицы 20.

Указанные недочеты не носят принципиальный характер и не препятствуют цельному восприятию материалов диссертации.

В целом, диссертационная работа Яр Зар Хтун «Циклизация 2-(фениламино)бензойных кислот в условиях сонохимической активации», является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена **научная задача** по исследованию активационных процессов, происходящих под воздействием ультразвукового излучения (сонохимической активации), при синтезе 2-(фениламино)бензойных кислот и получаемых на их основе акридонов, имеющих важное практическое значение в качестве перспективных красителей и лекарственных препаратов.

Она соответствует критериям п. 9 Постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 о порядке присуждения ученых степеней, а ее автор Яр Зар Хтун заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Главный научный сотрудник
ФГУП «ГосНИИОХТ»
доктор химических наук, доцент
143920, г. Железнодорожный, МО,
ул. Адм.Кузнецова – 6
8-903-750-90-15
e-mail: golarov2@yandex.ru

Головков В.Ф.

Подпись Головкова В.Ф. заверяю:
Ученый секретарь совета ФГУП «ГосНИИОХТ»
кандидат технических наук



Высоцкая Т.А.

20.05.2015

Государственный научно-исследовательский
институт органической химии и технологии (ФГУП ГосНИИОХТ)
11024, г. МОСКВА, шоссе ЭНТУЗИАСТОВ, д. 23
Телефон: +7 (495) 273-86-30
Факс: +7 (495) 273-22-18
Емэйл: gosniokht@glasnet.ru
<http://gosniokht.ru/>