

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

Яр Зар Хтуна,

выполненную на тему «Циклизация 2-(фениламино)бензойных кислот в условиях сонохимической активации» и представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук

В настоящее время к важным задачам медицинской химии, относится не только создание новых лекарственных препаратов, но и усовершенствование подходов к синтезу уже известных классов биологически-активных веществ. Решения подобных задач лежат как в плоскости органической химии, которая открывает и улучшает методы синтеза, так и в плоскости технологии, которая требует поиска более экономичных, энергосберегающих и экологически-безопасных производств. С точки зрения современной технологии новые методы, положительно влияющие на скорость и селективность взаимодействия органических веществ, могут составить конкуренцию традиционным способам интенсификации процессов. Так, одним из простых и одновременно эффективных методов ускорения химического взаимодействия является сонохимическая активация. Несмотря на то, что первым исследованиям в области влияния ультразвукового излучения на скорость химической реакции уже почти сто лет, большинство взаимодействий в условиях сонохимической активации мало изучено или не изучено вовсе. Вместе с тем, к процессам, представляющим практический интерес и требующим интенсификации можно отнести взаимодействия, используемые в синтезе акридин-9(10H)-онов. Как известно, акридоны являются одним из классов гетероциклических соединений, проявляющих ярко-выраженную биологическую активность. Так, например, 10-карбоксиметил-9-акридон, входящий в состав препаратов неовир и циклоферон, хорошо зарекомендовал себя как средство, вызывающее противовирусное и иммуностимулирующее действие. В связи с этим исследование Яр Зар Хтуна, посвященное исследованию влияния сонохимической активации на циклизацию N-фенилантраниловых кислот является **важным и актуальным**.

Научная новизна диссертационной работы состоит в систематическом изучении влияния сонохимической активации на синтез и циклизацию 2-(фениламино)бензойных кислот с образованием акридонов, которое проведено впервые.

Автором работы показано, что получение 2-(фениламино)бензойных кислот — первой стадии синтеза акридонов по реакции Ульмана, сокращает продолжительность реакции на 20%.

В работе впервые определены кинетические параметры циклизации 2-(фениламино)бензойных кислот, активируемой ультразвуком и показано, что в таких условиях наблюдается сокращение времени реакции в полтора-три раза.

В исследовании показана возможность циклизации 2-(фениламино)бензойной кислоты в среде органического растворителя под действием фосфорного ангидрида в условиях межфазного катализа. Обнаружено, что получаемый при этом акридон, содержит примесь 9-хлоракридина.

Впервые получен ряд замещенных 9-оксо-9,10-дигидроакридин-2-сульфоновых кислот, которые охарактеризованы методом ЯМР ^1H - спектроскопии. Для синтезированных акридонсульфоновых кислот выявлена умеренная антибактериальная активность.

Методом рентгеновской дифракции исследован ряд акридонов, выявлены особенности их кристаллического строения в зависимости от вида заместителя, оценено влияние органического растворителя, в среде которого происходит кристаллизация производных акридона, на кристаллическую структуру продукта.

Практическая значимость состоит в том что:

1. Разработан эффективный метод синтеза акридонов путем циклизации 2-(фениламино)бензойных кислот в среде полифосфорной кислоты под действием ультразвукового излучения. Предложенный метод обеспечивает количественные выходы акридонов и сокращает время проведения процесса по сравнению используемыми методами в настоящее время.

2. Определены кинетические параметры циклизации 2-(фениламино)-бензойных кислот в среде полифосфорной кислоты (ПФК) в условиях сонохимической активации.

3. Синтезированы новые, не описанные ранее соединения ряда 9-оксо-9,10-дигидроакридин-2-сульфоновых кислот;

4. Определены параметры кристаллической структуры различных акридонов.

Отдельные положения диссертационного исследования докладывались на 7 конференциях, в том числе с международным участием: VII Всероссийской конференции молодых учёных, аспирантов и студентов с международным участием по химии и нанотехнологиям «Менделеев-2013» (г. Санкт-Петербург), XX Международной научной конференции «Ломоносов-2013» (г. Москва), XXIII и XXIV Всероссийской молодежной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (г. Екатеринбург), IX Международном молодёжном конгрессе по химии и химической технологии (РХТУ им. Д.И. Менделеева, г. Москва).

Основное содержание диссертации отражены в 4 статьях в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, и 7 тезисах докладов научных конференций.

Диссертационная работа Яр Зар Хтуна изложена на 133 страницах и содержит введение, обзор литературных данных, экспериментальную часть, осуждение результатов, состоящее из трех глав, выводы и список литературы, включающий 174 источника.

Представленный обзор литературы состоит из четырех частей. В первых двух частях подробно рассмотрены области применения производных антралиновой кислоты, 2-(фениламино)бензойных кислот и производных акридона. Третья часть обзора

посвящена способам синтеза 2-(фениламино)бензойных кислот и замещенных акридонов, известным в настоящее время. В последней части обзора представлены литературные данные об использовании сонохимической активации в синтезе 2-(фениламино)бензойных кислот и акридонов.

Глава, посвященная экспериментальной части диссертационной работы содержит описание материалов, методов и приборов, используемых в работе. В данной части очень подробно изложены методики проведения синтетических и аналитических исследований, что позволяет их воспроизвести с высокой точностью.

Первая часть обсуждения результатов диссертационной работы Яр Зар Хтуна посвящена экспериментальному исследованию влияния ультразвукового излучения на скорость синтеза 2-(фениламино)бензойных кислот, получающихся методом замещения галогена в о-хлорбензойной кислоте на анилин. Как отмечалось выше, 2-(фениламино)бензойные кислоты являются исходными для синтеза целевых акридонов. В связи с этим автор довольно подробно изучил влияние ультразвукового излучения на исследуемый процесс замещения. Изначально автором работы было показано, что взаимодействие действительно подвержено сонохимической активации и позволяет сократить время процесса. Далее в работе варьировались катализаторы замещения, и было установлено, что лучшей активностью в этом процессе обладает металлическая медь. В этой части работы были также проведены исследования, обнаруживающие влияние заместителей в о-хлорбензойных кислотах и анилинах на выход продукта. Было осуществлено сравнение времени проведения процесса в термических условиях и в условиях сонохимической активации, и сделаны соответствующие выводы.

Во второй части обсуждения результатов автор подробно исследует замыкание 2-(фениламино)бензойных кислот в акридоновый цикл в условиях термической и сонохимической активации. При попытке провести реакцию в фосфорной и серной кислотах, автором была обнаружена важная закономерность, показывающая нецелесообразность сонохимической активации в таких условиях. Было установлено, что, в сравнении с термическим воздействием, ультразвуковое излучение резко снижает селективность по целевому акридону и приводит преимущественно к декарбоксилированию 2-(фениламино)бензойных кислот с образованием дифениламинов или к сульфированию, с образованием сульфокислот. Однако далее была показана эффективность сонохимической активации при циклизации 2-(фениламино)бензойных кислот в полифосфорной кислоте. В таких условиях были определены кинетические параметры реакции и доказано, что использование ультразвукового излучения снижает энергию активации процесса и сокращает время реакции в полтора-три раза.

Кроме использования кислот в качестве среды для проведения процесса, автором была исследована возможность циклизации 2-(фениламино)бензойной кислоты в толуоле с использованием межфазного катализатора — триэтилбензиламоний хлорида под действием пентаоксида фосфора. В результате было показано, что осуществление

процесса в таких условиях дает целевой акридон. Однако наряду с акридоном было обнаружено образование 9-хлоракридина, присутствие которого в фарм субстанциях исключено. Не смотря на то, что полученный результат лежит за рамками данного исследования, факт образования 9-хлоракридина при сонохимической активации является интересным, и мог бы быть изучен в других работах. Кроме того, в данной главе было изучена реакция сульфирования акридонов в условиях сонохимической активации, и показано различие при сульфировании 2- и 4-замещенных акридонов.

Третья часть обсуждения посвящена исследованию кристаллической структуры полученных акридонов методом рентгеновской дифракции. Такое детальное изучение полиморфных модификаций субстанций, используемых в лекарственных препаратах, имеет существенное значение при приготовлении готовых форм. В связи с этим автором подробно исследованы производные акридона методом рентгеновской дифракции, проведен анализ дифрактограмм синтезированных акридонов и изучены особенности дифрактограмм 2-фторакридона, выделенного из различных органических растворителей.

Результаты, включенные в диссертационную работу, получены на основании исследований, проведенных на высоком научном уровне, степень их обоснованности и достоверность подтверждаются применением современных физико-химических методов исследования, таких как ИК-, УФ-, ^1H ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, элементный анализ и рентгеновская дифракция.

Тематика и содержание диссертационной работы Яр Зар Хтуна отвечает паспорту специальности 02.00.03 - органическая химия по формуле и области исследования.

Замечания по диссертационной работе сводятся к следующему:

1) На стр. 34. отмечено, что одна из сложностей изучения сонохимической активации реакций состоит в поддержании заданной температуры, «поскольку при включении прибора температура быстро повышается, а при выключении быстро понижается». Далее сказано, что в связи с этим «использовали комбинацию мощностей прибора». Между тем в других местах работы, например, на стр. 48, в таблице 3 указана конкретная мощность излучения при температуре реакционной массы, равной 100°C . Очевидно, что комбинирование в этом случае не применялось. В связи с этим, непонятно: каким образом удавалось поддерживать указанную температуру в данных экспериментах и почему для поддержания температуры во всех случаях не использовались специальные методы термостатирования?

2) На стр. 49 сделан очевидный вывод о том, что при увеличении мощности ультразвукового излучения, сокращается время химической реакции. Второй вывод, представленный на этой же странице, не совсем корректен. Автор отмечает, что соотношение о-хлорбензойная кислота : анилин, равное 1:1.1, является оптимальным в реакции синтеза N-фенилантрапиновой кислоты. Между тем, различие в выходах при соотношениях 1:1 и 1:1.1 не столь существенно (80-81 и 83-84% соответственно) и лежит

в пределах экспериментальной погрешности, а избыток анилина загрязняет продукт и требует дополнительной очистки, что совсем не говорит об оптимуме.

3) На стр. 70-73 представлены кинетические параметры внутримолекулярной циклизации замещенных N-фенилантраниловых кислот в акридоны под действием полифосфорной кислоты. Реакцию изучали в условиях термической активации и в условиях ультразвукового воздействия. Автором было показано, что заместители влияют на скорость процесса. Так в ряду $F > Cl > Br > COOH > CH_3 > H > OCH_3$ скорость реакции снижается. Однако, кроме констатации данного факта, в работе не осуществляется никакой попытки объяснить полученные результаты, проанализировать их и дать им интерпретацию. Вместе с тем, можно было бы попытаться количественно оценить влияние заместителя на исследуемое взаимодействие, например, с помощью уравнения Гаммета или подобных корреляционных уравнений. Это позволило бы предсказывать влияние структуры реагентов на скорость взаимодействия. Графическая интерпретация зависимости скорости реакции от структуры реагента, давала бы наглядное представление, а линейность или нелинейность полученных зависимостей стала бы ключом к пониманию механизма протекания реакции. Все это позволило бы получить дополнительные сведения о способах влияния на исследуемый процесс.

4) На стр. 83 не очень корректно описаны спектры ЯМР 1H . Так, для констант спин-спинового взаимодействия обычно указывают один знак после запятой. Однако в таблице 15 для различных спектров присутствуют и два, и один, и ни одного знака. Мультиплеты описываются интервалом и для них константы спин-спинового взаимодействия не указывают. В таблице 15, также не представлены константы спин-спинового взаимодействия для некоторых триплетов, например для 2-карбоксиякридона. А так же, для 2-метилакридона не указан химсдвиг синглета метильной группы.

5) Есть неточности в оформлении работы. Так, например, в обзоре литературы на стр. 22 не изображены общие схемы синтеза N-фенилантраниловых кислот по методам Ульмана и Чапмана, на стр. 23 нет ссылок в тексте на схему 1.1, на стр. 28-31 не указаны выходы веществ. В обсуждении результатов не приводится нумерация синтезируемых соединений, хотя, как правило, такой подход облегчает восприятие работы. В табл. 10-12, было бы неплохо дать достоверные интервалы полученных констант скоростей реакции и энергий активации, а также указать коэффициенты корреляции для рассчитанных величин. В приложении было бы уместным предоставить входные кинетические данные изучаемых реакций — зависимость концентрации веществ от времени.

Несмотря на указанные замечания, которые не носят принципиальный характер, можно утверждать, что диссертационная работа Яр Зар Хтуна «Циклизация 2-(фениламино)бензойных кислот в условиях сонохимической активации» соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» и является законченной научно-квалификационной работой, в которой

содержится решение задачи – разработка методов синтеза акридин-9(10Н)-онов в условиях сонохимической активации, что имеет существенное значение для органической химии.

Основное содержание работы достаточно полно отображено в открытой печати, автореферат отражает содержание диссертационной работы.

Материалы, приведенные в диссертации Яр Зар Хтуна, представляют интерес для исследователей, работающих в области химии азотсодержащих гетероциклических соединений, а так же в области технологии фарм субстанций. С работой целесообразно ознакомить такие вузы и научные центры, как МГУ им. М.В. Ломоносова, СПб ГТИ (ТУ), ИОХ РАН, НИОХ СО РАН, ИПХФ РАН и др.


Обобщая вышеизложенное, можно заключить, что по актуальности, научной новизне и практической значимости диссертация Яр Зар Хтуна «Циклизация 2-(фениламино)бензойных кислот в условиях сонохимической активации» отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям в соответствии с п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842), а ее автор – Яр Зар Хтун заслуживает присвоения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Доцент кафедры химии и технологии органического синтеза
Российского химико-технологического университета им. Д.И. Менделеева,
кандидат химических наук,

 С.Н. МАНТРОВ
1.06.2015

Подпись доцента кафедры ХТОС С.Н. Мантрова
Ученый секретарь РХТУ им. Д.И. Менделеева,
профессор

« УДОСТОВЕРЯЮ »

 Т.В. Гусева



Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева,
125047, Москва А-47, Миусская пл., д. 9 (1-я Миусская ул. д. 3)
Телефон: (495) 496-60-58 Факс: (495) 496-58-37 <http://www.muctr.ru>
E-mail: mantrovsn@yandex.ru