

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Хоанг Нгок Фыок «Разработка методов синтеза тетраацетилпроизводных гликолурила и их использование в реакциях N - и O – ацетилирования некоторых первичных аминов, содержащих циклический фрагмент и липофильных полициклических спиртов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - Органическая химия

Химия бициклических бисмочевин октанового ряда (ББМ, гликолурилов), прежде всего, благодаря полифункциональности их структуры, претерпела бурное развитие, что нашло отражение в создании на их основе ценных веществ в различных сферах человеческой деятельности: дезинфекторов, лекарственных препаратов, стабилизаторов полимеров, самостоятельных взрывчатых веществ или их компонентов и других важных веществ, и материалов. К настоящему времени для практической реализации этих разработок до промышленных процессов в химии гликолурилов наиболее изучены следующие реакции по атомам азота: ацилирование, алкилирование, галогенирование, нитрование и гидроксиметилирование, но в меньшей степени изучены химические свойства синтезированных таким образом соединений. Среди последних особо необходимо отметить то обстоятельство, что в последние десятилетия одним из интенсивно развивающихся направлений в химии гликолурилов является синтез и изучение на их основе супрамолекулярных соединений. Так, гликолурилы выступают базовыми компонентами таких полициклических конденсированных систем как кукурбитурилы и бамбусурилы, обладающих рядом уникальных физико-химических свойств.

На сегодняшний день химические свойства тетраацетилгликолурила, нашедшего широкое применение в промышленности в качестве активатора отбеливания в составе синтетических моющих средств, недостаточно изучены, поэтому, совершенно очевидно, что цель данной работы, сформулированная соискателем, является обоснованной. В связи с вышесказанным, **диссертационная работа Хоанг Н.Ф.**, посвященная разработке новых методов

синтеза тетраацетилпроизводных гликолурида и изучению их реакционной способности, является, без сомнения, актуальной.

Целью работы является разработка новых методов синтеза тетраацетилпроизводных гликолурида и их использование в реакциях N – и O – ацетилирования некоторых первичных аминов, содержащих циклический фрагмент и липофильных полициклических спиртов. Рецензируемая работа развивает возможности применения тетраацетилгликолурида в качестве новых мягких и селективных N- ацетилирующих реагентов, и особенно, O-ацетилирующих реагентов, позволяющих сохранить конфигурацию и оптическую ориентированность исходных биологически активных молекул.

Диссертационная работа Хоанг Н.Ф. изложена на 100 страницах и содержит все необходимые формальные атрибуты – введение, литературный обзор, обсуждение результатов собственных исследований, методики проведения экспериментов и описание синтезированных соединений, выводы и список использованных литературных источников из 123 наименований.

Структура работы традиционная.

Первая глава включает обзор литературы (стр. 11-39), посвященный методам синтеза бициклических бисмочевин (BBM, гликолурилов) и их химическим превращениям. Судя по объему и содержанию литературного обзора, автор в совершенстве ориентируется в обилии известных методов и подходов, направленных на получение бициклических бисмочевин, понимает перспективы дальнейшего развития. Выбор темы обзора хорошо обоснован, текст логически структурирован и охватывает практически всю информацию по заявленной теме, которая полностью раскрыта. Важно, что обзор завершается заключением, которое плавно позволяет перейти к обсуждению результатов собственных исследований, в результате чего текст обзора не выглядит оторванным от текста обсуждения собственных результатов.

Обсуждение результатов приведено во второй главе (стр. 40-73). Экспериментальная часть (стр. 74-85).

Детальное ознакомление с материалами диссертационной работы и текстом автореферата, а также с публикациями Хоанг Н.Ф. позволяет сделать вывод, что сформулированная цель работы успешно достигнута. При этом получены новые интересные результаты, представляющие фундаментальную значимость и имеющие перспективы практического использования.

К таким результатам следует отнести, прежде всего, разработанный новый метод синтеза тетраацетилгликолурила на основе реакции гликолурила и уксусного ангидрида с использованием фосфорных кислот.

Показано, что амины, содержащие циклический фрагмент при взаимодействии с тетраацетилгликолурилом в условиях механохимической активации гладко образуют соответствующие N-ацетиламиды, а реакции некоторых липофильных полициклических спиртов с тетраацетилгликолурилом в традиционных условиях и условиях механохимической активации, приводят к образованию их O-ацетилпроизводных.

Интересные результаты касаются разработки метода синтеза тетраацетоксиметилгликолурила. Обнаружено, что он является удобным реагентом для синтеза N-ацетиламидов из соответствующих аминов в традиционных условиях и при механохимической активации.

Проведенные исследования выполнены на высоком теоретическом и экспериментальном уровне. Диссертантом использован набор современных физико-химических методов исследования (ЯМР- и ИК-спектроскопия, высокоэффективная жидкостная хроматография), которые применяются профессионально и обосновано. В связи с этим, достоверность полученных экспериментальных результатов не вызывает сомнений.

Диссертация в целом отвечает критериям научного единства, результаты работы отражены в четырех статьях в журналах, входящих в международные базы цитирования Scopus и Web of Science и рекомендованных ВАК РФ, а также представлены на всероссийских и международных конференциях в виде двух научных докладов. Содержание автореферата соответствует основным

положениям диссертации. Результаты исследования Хоанг Н.Ф. в полной мере были донесены до научной общественности.

Принципиальных недостатков рецензируемая диссертация не имеет. Однако приходится сформулировать несколько замечаний и дискуссионных моментов.

1. Найдено некоторое количество опечаток, пропущенных или лишних знаков препинания и пробелов, несогласований, стилистически неудачных выражений. Полный список этих малозначимых недостатков является излишним, чтобы приводить его в отзыве. Однако следует отметить опечатки при интерпретации полученных данных: стр. 45 рисунок 11 неправильно приведены данные ВЭЖХ перепутаны хроматограммы А и Б: А – в соотношении 1:2; В – в соотношении 1:4, тогда как следует из таблицы 2 и из сопутствующего описания хроматограммы представлены в обратном порядке.

2. Приведенная схема превращений на стр. 47 (схема 28) имеет значительное количество опечаток: последовательное превращение соединения **34** в **34a** и затем в **34b** указан реагент RCOCl , а в полученных продуктах указан ацетильный остаток; из соединения **34c** необъяснимым образом опять получено исходное соединение **34** которое под действием трифторуксусеного ангидрида превращается в **34d** при ацилировании неожиданно превращается в **34b**. В тексте, описывающем данную схему приведено что данные превращения взяты из следующих литературных источников [92, 102-105]. Однако в данных статьях не приведено превращений представленных на схеме 28.

3. При описании "Химизм реакции (схема 33)" стр. 55 в равновесных структурах **2B** происходит миграция протона в интермедиате. Какое отношение имеют протоны, указанные над и под стрелочками? В нижней строке указано выделение молекулы воды. Каким образом и откуда?

Аналогичное замечание к схеме 35, стр. 58 и схеме 37, стр. 60.

4. Имеются замечания-вопросы по оформлению экспериментальной части:

а) отсутствует описание условий выполнения ВЭЖХ-анализа и описание используемого оборудования;

б) синтез N-ацетиланилина **40a**, в ИК-спектре полосы: 3289.23 (NH), 3196.35 (CH, C₆H₅) соответствуют колебаниям амидной NH-группы свободной и ассоциированной, в ¹H ЯМР-спектре не указаны сигналы еще двух ароматических протонов;

в) синтез N-ацетилбензиламина **40b**, в ИК-спектре полоса при 1658 см⁻¹ соответствует колебаниям амидной карбонильной связи;

г) синтез N-ацетилциклогексиламина **40c**, в ИК-спектре приводятся полосы соответствующие колебаниям 3276 и 3366 (NH₂). Возможно ли наличие NH₂-группы в ацетильном производном? Отсутствует полоса соответствующая колебаниям амидной карбонильной связи, полоса при 1606 см⁻¹ (NH₂)? в ¹H ЯМР-спектре не указаны сигналы всех протонов циклогексильного кольца, в ¹³C ЯМР-спектре не указаны сигналы всех атомов углерода циклогексильного кольца.

5. В диссертационной работе и автореферате отсутствует информация о грантах или программах, в рамках которых выполнялась данная работа.

Имеется дискуссионный момент.

1. При изучении применимости разработанной методики ацетилирования под действием тетраацетилгликолурила (ТАГУ) представляется целесообразным изучить ацетилирование не только анилина, но и его производных, содержащих электронодонорные и электроноакцепторные заместители в *орто*-, *мета*- и *пара*-положениях, и влияние на их реакционную способность в данном превращении.

Представленные замечания не снижают ценности полученных результатов, а дискуссионные вопросы лишь подтверждают неподдельный интерес к результатам работы.

В целом, описываемая диссертационная работа "Разработка методов синтеза тетраацетилпроизводных гликолурила и их использование в реакциях

N- и O-ацетилирования некоторых первичных аминов, содержащих циклический фрагмент и липофильных полициклических спиртов" вызывает общее положительное впечатление. Диссертационная работа по актуальности, новизне и научной значимости полученных результатов, по перспективам их практического использования и по другим критериям **отвечает требованиям ВАК**, предъявляемым к кандидатским диссертациям (в том числе пунктам 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г.), а ее автор, Хоанг Нгок Фыок, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - Органическая химия.

Официальный оппонент:

Павловский Виктор Иванович

Доктор химических наук (специальность: 02.00.10 – Биоорганическая химия)

Ведущий научный сотрудник Отдела фармацевтических разработок

ООО «Инновационные Фармакологические Разработки» (ООО «Ифар»)

634021, г. Томск, ул. Елизаровых, 79/4

8 (3822) 24-87-07

e-mail: victor_pavlovsky@mail.ru

«22» ноября 2018 г.

В.И. Павловский

Подпись В.И. Павловского заверено:
генеральный директор ООО «Ифар»
доктор медицинских наук, профессор



В.А. Хазанов