

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию **ХОАНГ НГОК ФЬЮК** на тему «Разработка методов синтеза тетраацетилпроизводных гликольурилы и их использование в реакциях N – и O – ацетилирования некоторых первичных аминов, содержащих циклический фрагмент и липофильных полициклических спиртов», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук

Химия гликольурилов постоянно расширяется. Углубленное исследование химических свойств этих соединений для поиска новых перспектив их применения является актуальным. Известно, что тетраацетилгликольурил (ТАГУ) применяется в синтезе белков, ациламинов, взрывчатых и биологически активных веществ, в качестве эффективного активатора отбеливания в составе синтетических моющих средств. Поэтому поиск новых аспектов его использования очень важная задача. Диссертационная работа **Хоанг Нгок Фьюк** посвящена разработке методов синтеза тетраацетилпроизводных гликольурилы и их использование в реакциях N– и O–ацетилирования некоторых аминов и полициклических спиртов, в том числе фармакологически активных, поэтому значимость исследования не вызывает сомнений. Материалы диссертации представлены в нескольких главах: во введении, литературном обзоре, исследовании реакции тетраацетилгликольурилы (обсуждении полученных результатов), экспериментальной части, выводах. В списке цитируемой литературы имеется 123 источника.

Введение построено традиционно и дает полное представление о необходимости выполнения диссертационной работы и ценности полученных результатов. Литературный обзор содержит сведения по методам синтеза и химическим свойствам гликольурилов. Краткость изложения материала понятна, так как по синтезу гликольурилов и их аналогов опубликован в 2018 году обзор в «Успехах химии», а по бамбусурилам и кукурбитурилам обзорные статьи выходят постоянно. *Но диссертант не приводит в библиографическом списке ссылок на обзоры.* Поэтому наибольший интерес представляют разделы 1.2.1 - 1.2.3. Из приведенных материалов понятно, что:

- исходный гликольурил доступен и N-ацетилирование его изучено, но этот процесс необходимо усовершенствовать,

- O-ацетилирование тетраметоксигликольурилов не осуществлялось,

К сожалению, диссертант в этом разделе не анализирует использование тетраацетильных гликольурилов как ацетилирующих агентов. Поэтому из литературного обзора не понятно, есть ли примеры реакций N- и O-ацетилирования циклических первичных аминов и липофильных полициклических спиртов, что и является основной частью цели диссертационной работы.

В главе II содержатся собственные результаты **Хоанг Нгок Фьюк**. Эта глава состоит из нескольких подразделов, которые включают 2 основных направления.

Первое направление – это синтез ТАГУ и его использование в качестве ацилирующего реагента, и второе направление – получение ТАМГУ и N-ацетилирование им аминов. Для развития первого направления диссертант широко использовал разные химические объекты. В разделе 2.1 автор впервые использовал в синтезе ТАГУ **24** фосфористую и фосфорную кислоты наряду с укусным ангидридом, что позволило ему разработать достаточно простой и технологичный способ получения этого соединения с выходами 95-98% на основе гликолурила **1** при кипячении реакционной массы в течение 20-30 мин. Ценность ТАГУ была продемонстрирована в его реакциях с пятью аминами (анилином, бензиламином, циклогексиламином, 4-аминоантипирином, 2-амино-4-фенилтиазолом) для получения соответствующих N-ацетиламидов **40a-d**. Ацедамины **40** известны, но в диссертации они впервые получены в условиях механохимического синтеза (перетирание в фарфоровой ступке в течение 5-60 минут). В реакциях выделены также диацетилгликольурилы **41a,b**. Диссертант также показал, что ТАГУ **24** можно использовать в реакциях с мочевиной **42a-c** (мочевиной, метил- и бензилмочевиной), и бензилиденбисмочевиной **43**, которые оказывают дезацетилирующее действие на ТАГУ **24** и могут быть использованы для региоселективного получения рацемата 1,4-диацетилгликольурила **41a**. Предложены химизмы этих реакций.

В главе 2.4 обсуждаются очень важные результаты. Так при взаимодействии ТАГУ **24** с бетулином и холестерином диссертантом впервые проведено O-ацетилирование этих тритерпеновых спиртов. Установлено, что реакция с бетулином протекает легко с 2 мол.эквивалентами *p*-TsOH при комнатной температуре за 10 минут в диоксане. Хоанг Нгок Фьюк выявил факт образования формиата аллобетулина **46** вместо ожидаемого диацетата бетулина **45** при использовании в аналогичной конденсации муравьиной кислоты и объяснил этот процесс изомеризацией бетуллина в аллобетулин под действием кетена. Значимость этих конденсаций еще и в том, что обе реакции проведены с механохимической активацией, что расширяет границы этого способа. К сожалению, для O-ацетилирования холестерина механохимическая активация не подошла и для разработки взаимодействия холестерина с ТАГУ **24** диссертант использовал новые условия: CHCl₃, 70 °C, 2ч. Открытые диссертантом процессы являются перспективными для дальнейшего развития O-ацетилирования полициклических спиртов.

Второе направление исследований менее подробно изучено Хоанг Нгок Фьюк. В разделе 2.5 обсуждаются результаты N-ацетилирования аминов с помощью ТАМГУ **50**, синтез которого разработан диссертантом впервые. Этот реагент использован в реакциях с аминами **39a-c**. Целевые ацетиламиды **40a-e** получены как при нагревании реакционных масс при 55 °C в течение 1ч (Метод А), так и механохимически (комнатная температура, 10мин) (Метод Б). В качестве растворителя применяли в этих методах CH₂Cl₂. По словам автора выходы ацетиламидов **40** хорошие (до 90%).

Завершая анализ синтетической части работы можно заключить, что диссертантом проведено детальное исследование реакций N- и O-ацетилирования первичных аминов, содержащих циклический фрагмент, и биогенных спиртов, и разработаны доступные методики механохимического синтеза ацетамидов, неизвестных O-ацетилированных производных бетулина и холестерина, диформилпроизводных аллобетулина. Выявлена перегруппировка бетулина в реакциях с ТАГУ 24 в муравьиной кислоте, приводящая к O-диформиату аллобетулина 46. Сделан вывод о том, что нельзя использовать диацетилгликольбурилы в исследованных реакциях в качестве ацетилирующих реагентов. Установлено, что мочевины дезацетилируют ТАГУ 24 и могут быть использованы для региоселективного получения рацемата 1,4-диацетилгликольбурила 41a. Основная часть работы выполнена диссертантом впервые. Разработанные методики могут быть использованы широким кругом химиков, а способ получения ТАГУ может конкурировать с промышленным способом.

Особую ценность диссертация Хоанг Нгок Фьюк приобрела в результате оценки антиоксидантной активности бетулина 44, аллобетулина 51 и диатетата бетулина 45 методом катодной вольтамперометрией. Диссертантом установлено, что в ряду исследуемых соединений наибольшую активность в отношении ингибирования процессов окисления проявляет диатетат бетулина 45, а наименьшую – аллобетулин.

В экспериментальной части диссертантом приведены методики синтеза соединений, вещества охарактеризованы температурами плавления и современными методами физико-химического исследования: спектроскопией ^1H и ^{13}C -ЯМР и ИК-спектроскопией. Кроме того, чистота подтверждена с помощью ТСХ. Характеристики известных соединений: гликольбурила, ТАГУ, ацетилированных продукты 40a-e соответствовали аутентичным образцам, полученными с помощью традиционных процессов.

В работе Хоанг Нгок Фьюк отсутствуют серьезные недостатки. Кроме уже высказанных замечаний, можно сделать дополнительные замечания по оформлению и интерпретации изложенного материала:

1. Тривиальное название соединений - гликольбурилы в русской транскрипции пишется с мягким знаком.
2. Работа не очень удачно структурирована и имеет опечатки.
3. На странице 32 абзацы 1 и 2 не имеют отношения к разделу **1.2.3 Методы алкилирования бициклических бисмочевин**, так как в первом абзаце речь идет о супрамолекулярной организации в кристалле, а во втором просто синтез монозамещенных гликольбурилов.
4. Название главы II слишком короткое и не раскрывает сути работы.
5. Материал, ошибочно представленный на страницах 47 (*второй и третий абзацы*) - 52 (*до раздела 2.2*), не имеет отношения к результатам автора и должен был являться частью литературного обзора.

6. На схеме 40 (стр.63) в условиях не должно быть *p*-TsOH и вместо 10 минут должно быть 15 минут согласно методике (стр.83) или в методике указано не то время.

7. Кетен на схеме 41 (стр. 64) изображен неправильно.

8. На стр. 67 написано, что в первом случае (метод А) выходы амидов достигают 90% (хотя в экспериментальной части приведен пример синтеза только одного амида 40а с выходом 98% в реакции ТАМГУ 50 и анилина 39а), а выходы амидов 40а-е, полученных методом Б, в тексте диссертации не приведены: написано, что они хорошие (в экспериментальной части приведена также только одна методика и выход 40а составил 84%). Такое обсуждение результатов исследования не позволяет сравнить эти методы. Непонятно, с каким выходом протекают реакции ТАМГУ 50 с амином 39d, который обладал недостаточной реакционной способностью в реакциях с ТАГУ 24 (выход амида 40d составлял 33%).

9. Чистота веществ не достаточно охарактеризована, так как диссертант не привел данные элементного анализа.

В целом, диссертационная работа Хоанг Нгок Фьюк является законченным исследованием и по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности, научной новизне и практической значимости, а также по числу и качеству выпущенных диссертантом публикаций полностью соответствует требованиям ВАК РФ к кандидатским диссертациям (пункт 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842), а её автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Доктор химических наук по специальности
02.00.03 – органическая химия, профессор,
ведущий научный сотрудник, зам. заведующего
лабораторией азотсодержащих соединений
ИОХ РАН

Кравченко Ангелина Николаевна

16.11.2018г.

119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел. 8-499-135-88-17; e-mail: kani@server.ioc.ac.ru

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН).

Подпись руки в.н.с., д.х.н., проф. А.Н. Кравченко удостоверяю:

Ученый секретарь ИОХ РАН

кандидат химических наук

19.11.2018г.

Коршеев Ирина Константиновна