

О Т З Ы В

на диссертационную работу Багдасарян Гаяне Арменовны "Исследования в области технологически моделируемых реакций N-замещенных циклических аминов", представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - "Органическая химия"

Морфолин и его производные применяются в органических синтезах как в качестве реагента, так и растворителя. N-метилморфолин N-оксид, а также его водный раствор используется при осуществлении нуклеофильных реакций – алкилировании азолов, фенолов и вторичных аминов. N-метилморфолин N-оксид в отдельности, а в некоторых случаях и в сочетании с другими каталитическими окислителями, способствуют повышению выхода органических реакций, уменьшают образование побочных продуктов. Помимо этого производные морфолина являются активными фрагментами молекул биологически активных соединений. С этой точки зрения выбранная тема диссертационной работы Гаяне Багдасарян, посвященная разработке оптимального, и технологически легко реализуемого метода получения производные морфолина из доступных реагентов является весьма актуальной задачей органической химии.

Целью диссертационной работы Г.Багдасарян явилась разработка новых подходов в синтезе N-замещенных аминов и в частности технологии получения моногидрата N-метилморфолин N-оксида.

Диссертационная работа Г.Багдасарян имеет традиционное строение и состоит из введения, обзора литературных данных, обсуждения результатов собственных исследований, экспериментальной части, выводов, списка цитированной литературы (187 ссылки) и приложения.

Во введении автор четко обосновывает актуальность выбранной темы, границы, цели и задачи, а также научную новизну и практическую значимость исследования.

В отдельных разделах литературного обзора (Глава 1) обсуждаются методы синтеза и свойства N-замещенных циклических аминов, в частности, в каталитических системах целлюлоза-палладий и аза-реакцией Михаэля. Большое внимание уделено исследованию методов синтеза N-метилморфолин N-оксида и его водного раствора и их роль при осуществлении нуклеофильных реакций. В последней части литературного обзора рассмотрены методы получения и биологические свойства хитозана, поскольку

синтезированные автором морфолинокарбоновые кислоты могут быть использованы для модификации природного хитозана, входящего в состав лекарственных средств пролонгированного действия.

Во второй главе работы приводится обсуждение собственных результатов исследований диссертанта. В первой части этой главы автором обсуждается разработка безотходной технологии получения N-метилморфолина и моногидрата N-метилморфолин N-оксида. Синтез N-метилморфолина осуществлен в разбавленном водном растворе метиламина при 90-95 °С в присутствии едкого натра. При усовершенствованном методе не требуется применения высокого давления, выход продукта составляет 75-80%, а образующийся гидрохлорид метиламина регенерируется и возвращается в процесс. В выбранных условиях реакции становится маловероятным образование 2,2'-оксибис(N-метилэтан-1-амина).

Автором доказано, что при эквимольном соотношении используемых реагентов (метиламин и 2,2-дихлордиэтилового эфира) образуются побочные продукты – 1,4-диоксан и (2-хлорэтокси)этен. Их наличие и процентное соотношение установлено хромато-масс-спектрометрическим методом. Вместе с тем при разбавлении реакционной смеси, взятой в таком же мольном соотношении, в три раза выход целевого продукта – N-метилморфолина увеличивается в два раза, а при еще большем разбавлении (в 4-5 раз) и мольном соотношении исходных эфира и метиламина 1:4 побочные продукты реакции не образуются.

На базе полученного N-метилморфолина автором разработана безотходная технология синтеза N-метилморфолин N-оксида. Применяемые ранее методы имеют ряд недостатков – не обеспечивается получение кристаллической формы продукта или кристаллизация осуществляется в кипящем диметилформамиде. Автором диссертационной работы обезвоживание продукта реакции проведена путем отгонки воды под вакуумом (30 мм.рт.ст.) при температуре 85-90 °С, после которой продукт реакции сливается в ацетон. Образовавшаяся белая кристаллическая форма N-метилморфолин N-оксида в виде моногидрата фильтруется и высушивается. Его выход составляет 70-80%. Использованный ацетон регенерируется и возвращается в процесс.

Автором работы разработаны технологические схемы синтеза N-метилморфолина и его N-оксида, на основании которых в Институте прикладной химии "АРИАК" организовано производство этих соединений.

Далее диссертантом изучены реакции алкилирования циклических аминов (морфолина, пиперидина, пирролидина) галогеналканами с применением системы N-метилморфолин N-оксид+вода, проведено сравнение с аналогичными реакциями, проведенными в условиях межфазного катализа (МФК).

Автором разработан доступный и удобный метод прямого алкилирования морфолина, пиперидина и пирролидина галогеналканами (пропаргилбромид, аллилбромид, аллилхлорид, метилаллилхлорид) в системе NMMO/вода. Установлено, что использование этой системы выходы продуктов алкилирования не уступают выходам реакций, осуществляемых при применении межфазного катализатора (МФК), а в ряде случаев оказываются более высокими. При этом установлен факт относительно более низкого выхода продукта реакции с пирролидином, которое объясняется ускорением процесса гидролиза пропаргилбромида, что доказано методом хромато-масс-спектрометрии.

Исследована возможность формилирования циклических (морфолин и пиперидин) и ациклических (диметиламин и диэтиламин) аминов в системе NMMO/вода. Однако дихлоркарбен, образующийся в водном растворе NMMO в присутствии хлороформа и щелочи, реагирует с самим NMMO с выделением фосгена, реакция которого со вторичными аминами приводит к образованию полиалкилмочевин с выходами 22-42%.

Изучена возможность получения N-винилморфолина, имеющего широкое практическое применение, путем взаимодействия морфолина с дихлорэтаном в присутствии межфазного катализатора – хлорида триэтилбензиламмония (ТЭБАХ) и последующим дегидрохлорированием продукта реакции. Оказалось, что при алкилировании морфолина в зависимости от последовательности добавления реагентов образуется или 1,2-бисморфолиноэтан, или смесь моно и дизамещенных продуктов. Основываясь на литературных данных о легком дегидрохлорировании хлорэтилазолов в водном растворе NMMO в присутствии KOH, предпринята попытка получения 4-винилморфолина из соответствующего хлорэтилморфолина. Однако вместо ожидаемого целевого продукта протекала реакция замещения атома хлора на гидроксильную группу. При действии на исходный реагент спиртовым раствором KOH доминировали реакции нуклеофильного замещения и вместо ожидаемого N-винилморфолина образовывались соответствующие алкоксипроизводные.

С целью получения N-винилморфолина осуществлена прямая реакция вторичных аминов (морфолин, пиперидин и пирролидин) с винилацетатом, а также в присутствии

ацетата ртути, однако и в этом случае образовывались не целевые продукты, а N-ацетилпроизводные циклических аминов.

Целевой N-винилморфолин удалось получить реакцией морфолина с ацетиленом. При этом, в отличие от известной методики, процесс осуществлен в растворе ДМФА, N-метилпирролидона или ДМСО в присутствии КОН в установке непрерывного действия при атмосферном давлении. Изучено также влияние природы растворителя, катализатора и скорости подачи ацетилена. Разработана технологическая схема синтеза 4-винилморфолина.

Исследована реакция присоединения морфолина, пиперидина и пирролидина к α,β -непредельным кислотам по аза-реакции Михаэля. Взаимодействие с кротоновой кислотой проводилось в водной среде, поскольку вода активирует амин и алкен за счет образования водородных связей. В органических растворителях эта реакция протекала намного медленнее и с низким выходом.

Аналогичные реакции указанных аминов с малеиновой и фумаровой кислотой также протекали легко с образованием соответствующих аминокетонных кислот. В отличие от этого взаимодействие морфолина с коричной кислотой не приводит к аза-аддуктам Михаэля, а с количественным выходом образуется циннамат морфолина.

В последней части Главы 2 автором реакцией хитозана различной молекулярной массы и 3-морфолинобутановой кислоты синтезированы четвертичные аммониевые соли хитозана, на основе которых получены хитозановые пленки, которые проявили умеренную анти-МАО активность.

В экспериментальной части диссертационной работы описаны разработанные автором технологические схемы получения N-метилморфолина и N-метилморфолин N-оксида, которые внедрены в Институте прикладной химии. Приведен синтез 4-винилморфолина, а также отдельных рядов полученных соединений и их спектральные характеристики.

Таким образом диссертантом разработаны безотходные технологии получения N-метилморфолина и N-метилморфолин N-оксида, а также 4-винилморфолина, синтезировано значительное число новых соединений. Показано, что хитозановые пленки, полученные реакцией хитозанов с 3-морфолинобутановой кислотой, обладают умеренной анти-МАО активностью. Вышесказанное определяет **научную новизну и высокую практическую применимость результатов диссертационной работы.**

К работе имеются некоторые замечания и пожелания:

1. На стр. 41, где приводятся условия синтеза N-метилморфолина, необходимо было бы привести условия, которые применялись в ранних опубликованных работах и показать какие усовершенствования осуществлены диссертантом.

2. На стр. 42 и 46, где приводятся схемы образования побочных продуктов синтеза N-метилморфолина, среди которых отмечен также (винилокси)этен. Автор при этом отмечает, что данное вещество не удалось выделить и идентифицировать из-за его низкой температуры кипения. Тогда откуда установлена формула этого соединения? Может следовало провести анализ методом жидкостной хроматографии или ЖХ-МС.

3. Автором утверждается, что при формилировании циклических аминов в системе NMMO/вода образуется фосген. Действительно последний был выделен? Об этом в тексте нет пояснения.

4. На странице 61 отмечено, что при получении 4-винилморфолина в качестве растворителя пробовались диметилформамид, диметилпирролидон и диметилсульфоксид, из которых был выбран ДМФА. Чем это обусловлено? В разделе обсуждения результатов надо было это обосновать.

5. В экспериментальной части при характеристике некоторых соединений температуры кипения определялись при разных параметрах вакуума. Но определенные даже в одинаковых условия значения T_k отличаются. Желательно было бы выбрать одинаковые условия определения T_k .

6. В работе, как и в любой другой, есть недостатки и недочеты редакционного характера.

Приведенные замечания не влияют на общую высокую оценку работы. Диссертационная работа Г.Багдасарян является законченным научным исследованием, характеризуется высоким научным и экспериментальным уровнем, а полученные диссертантом результаты, могут иметь большое прикладное значение. Выводы автора логично вытекают из полученных экспериментальных данных. Определение чистоты и структуры синтезированных соединений проведено с помощью современных физико-химических методов на основании данных ЯМР ^1H и ^{13}C , ИК, хромато-масс-спектров, что определяет чистоту эксперимента и достоверность полученных экспериментальных данных.

Представленное диссертационное исследование по качеству и объему выполненной работы, по своей научной новизне и практической значимости отвечает требованиям ВАК РА, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Гаяне Арменовна

Багдасарян, несомненно, заслуживает присуждения ей искомой ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 -“ Органическая химия ”.

Автореферат и научные публикации (11 научных статей и 1 тезис доклада) полностью отражают основное содержание диссертационной работы.

Официальный оппонент

Директор исследовательского центра синтеза

и экспертизы пестицидов НАУ Армении, д.х.н., проф.



А.П.Енгоян

Подпись д.х.н., проф. А.П.Енгояна

Заверяю:

Ученый секретарь Национального
аграрного университета Армении

к.с-х.н., доцент



Г.В.Авагян

24 ноября 2021 г.

