

## ОТЗЫВ

официального рецензента на диссертационную работу Жаксыбаевой Айгерим Галымовны на тему «Синтез и физико-химические свойства новых бициклических бисмочевин», представленную на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 6D060600 «Химия»

**1. Актуальность темы исследования и ее связь с общенаучными и общегосударственными программами (запросами практики и развития науки и техники).**

В последние годы особую значимость приобретают исследования новых методов синтеза гетероциклических соединений. При этом все больший интерес вызывают методы синтеза бициклических бисмочевин, например гликолурилов. Гликолурилы обладают целым рядом уникальных и полезных свойств, из-за чего, в последние годы интерес ученых и исследователей к данным соединениям неуклонно растет. В фармацевтике уже сравнительно давно используются известные препараты – мебикар и альбикар. Опубликованы многочисленные работы по синтезу, выделению и идентификации производных гликолурила. Однако существующие сведения о физико-химических свойствах разрознены и до сих пор отсутствуют работы, посвященные синтезу метилпроизводных гликолурила, реакциям циклизации бутандиона и бензила с метилмочевинами и системному описанию спектральных и хроматографических характеристик этих веществ.

В связи с этим, актуальность диссертационной работы Жаксыбаевой Айгерим не вызывает сомнения, она представляет значительный теоретический и практический интерес. Рассмотрены синтезы новых производных N-алкилгликолурилов, систематизированы данные физико-химических методов анализа – ИК-спектроскопии, спектроскопии ядерно-магнитного резонанса на ядрах  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , хромато-масс спектрометрии, тонкослойной и высокоэффективной жидкостной хроматографии, дифференциально-сканирующей калориметрии. Рассмотрена биологическая роль некоторых полученных производных.

Данная диссертационная выполнена в ЕНУ им. Л.Н. Гумилева на кафедре химии совместно с Национальным исследовательским Томским государственным университетом.

**2. Научные результаты в рамках требований к диссертациям.**

Рецензируемая диссертационная работа Жаксыбаевой А.Г. является квалифицированной научной работой, соответствующая требованиям, которые предъявляют к диссертациям ККСОН МОН РК. Она изложена на 90 страницах, состоит из введения, 3 глав, заключения, списка использованных источников и приложения.

Соискателем представлены к защите следующие научные результаты:

– установление строения имеющих один и тот же брутто состав пространственных изомеров N,N'-диметилгликолурилса методом ТСХ и ВЭЖХ, а также разработка методики их разделения с помощью колоночной хроматографии и препаративной ВЭЖХ;

– установлены конечные продукты реакций циклизации глиоксаля с метилмочевинной в кислой и щелочной средах при различных температурах;

– впервые изучены реакции бутандиона с метилмочевинной в условиях кислотно-основного катализа. Установлено, что в зависимости от условий процесс протекает с образованием либо смеси изомеров NN-гликолурилов, либо с образованием промежуточного продукта бициклизации 1-метил-4,5-диметил-4,5-дигидроксиимидазолидин-2-она;

– установлено, что взаимодействие бензила с мочевиной в кислотно-катализируемых условиях приводит к соответствующим бициклическим бисмочевинам или образованию моноциклического продукта – дифенилгидантоина;

– идентифицированы промежуточные и конечные продукты щелочного гидролиза производных пространственных изомеров N,N'-диметилгликолурила методом тонкослойной и высокоэффективной жидкостной хроматографии, разработаны методики их разделения методом колоночной хроматографии и препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии;

– впервые на основании данных ЯМР-спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии, термического анализа идентифицированы индивидуальные изомеры N - метилгликолурилов.

– впервые исследована ферментиндуцирующая активность гликолурила и его синтезированных производных – диметилгликолурила и дифенилгликолурила. Было выявлено что по отношению к контролю (фенобарбитал) наиболее выраженную ферментиндуцирующую активность проявляет дифенилгликолурил.

### **3. Степень обоснованности и достоверности каждого результата (научного положения), выводов и заключения соискателя, сформулированных в диссертации**

Степень обоснованности и достоверность результатов основывается на экспериментальных данных, которые были получены с применением целого ряда современных физико-химических методов исследования: ИК-, ЯМР- и хромато-масс-спектрометрии, тонкослойной и высокоэффективной жидкостной хроматографии, ДСК.

Диссертационная работа представляет собой целенаправленное завершённое исследование, выполненное на достаточно высоком квалифицированном уровне, имеющее практическую значимость и содержащее новые результаты, достоверность которых доказана. Кроме того обоснованность каждого результата подтверждается научными публикациями и обсуждениями на международных конференциях.

Выводы и заключения диссертационной работы вполне логичны и полностью отражают содержание работы.

### **4. Степень новизны каждого научного результата (положения), вывода и заключения соискателя, сформулированных в диссертации**

Научная новизна работы определяется тем, что впервые были

разработаны оптимальные методы синтеза производных N-метилгликолурилов – 2,4-Диметил - гликолурил, 2,6-Диметил - гликолурил, 1,5 - диметил - 2,6 - диметил- гликолурил, 1,5 - диметил - 2,8 - диметил- гликолурил, 1-метил-4,5 – диметил - 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-он, 1,5 - дифенил - 2,6 - диметил-гликолурил, 1,5 - дифенил - 2,8 - диметил- гликолурил, 1,3-диметил-5,5-дифенилгидантоин.

Разработаны методы идентификации и разделения региоизомеров.

Впервые исследована ферментиндуцирующая активность синтезированных бициклических бисмочевин – гликолурил, 1,5-диметил-гликолурил, 1,5-дифенилгликолурил. Установлено, что наиболее выраженную активность проявляет 1,5-дифенил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дион.

Приведенные результаты являются новыми, так как они раньше не были получены.

#### **5. Практическая и теоретическая значимость полученных результатов.**

Результаты, полученные соискателем являются существенным вкладом в решение проблем синтеза бициклических бисмочевин, а также теоретическая значимость работы заключается в большом количестве полученных новых синтезированных соединений, которые пополняют химию гетероциклических соединений.

Прикладное значение результатов состоит в установлении ферментиндуцирующей активности полученных производных гликолурилов на монооксигеназную систему печени мышей.

#### **6. Подтверждение достаточной полноты публикации основных положений, результатов, выводов и заключения диссертации**

Основные результаты диссертационной работы отражены в 9 научных работах. Из них 5 статей опубликованы в журналах, рекомендованных «Комитетом по контролю в сфере образования и науки» МОН РК, 1 статья в журнале с импакт - фактором, равным 1.552 индексируемой базой данных Web of Science, а также входящую в базу данных Scopus. Материалы 3 докладов опубликованы в сборниках Международных научно-практических конференций.

#### **8. Недостатки по содержанию и оформлению диссертации**

1. В содержании главы 1.3.1.1, 1.3.1.2 и 1.3.2.1 имеют одинаковые названия: «Синтез незамещенных по атомам азота гликолурилов»; главы 1.3.1.4, 1.3.2.5 и 1.3.3.2 тоже звучат одинаково: «Синтез 1,3,4,6 – тетразамещенных гликолурилов».

2. В диссертации указано, что научно-практическая значимость исследований состоит в разработке новых методов синтеза. В чем заключается новизна метода? Разработан ли этот новый метод Вами?

3. На стр. 36 указана Тпл. более 317 °С; стр. 37 Тпл. в интервале 318-356 °С, стр. 37 Тпл. в интервале 327-398 °С. С чем связаны большие интервалы температур плавления?

4. В каждой из 10 подглав в «Экспериментальной части» приводится

10 раз одна и та же методика ТСХ. Можно было бы не повторяться два раза на одной странице, а вывести ее в отдельную подглаву.

5. По каким критериям из всех новых синтезированных соединений было выбрано только одно для определения ферментиндуцирующей активности.

6. Имеются стилистические и орфографические ошибки.

Указанные замечания и пожелания не носят принципиального характера, не умаляют достоинств завершеного исследования.

### **9. Соответствие содержания диссертации в рамках требований «Правила присуждения степеней»**

Диссертационная работа Жаксыбаевой Айгерим Галымовны «Синтез и физико-химические свойства новых бициклических бисмочевин» по своей актуальности, цели, научной новизне, научно-практической значимости и результатам отвечает всем требованиям ККСОН МОН РК, которые предъявляются к диссертациям PhD. Диссертационная работа является законченным научным трудом, которая вносит значительный вклад в химию гетероциклических соединений. Полученные результаты не вызывают сомнения, так как они получены современными физико-химическими методами анализа.

В соответствии с вышеизложенным, диссертационная работа Жаксыбаевой А.Г. отвечает всем требованиям, предъявляемым к соискателям степени доктора философии (PhD) по специальности 6D060600- Химия, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора философии (PhD).

#### **Официальный рецензент:**

д.х.н., профессор,  
главный научный сотрудник  
лаборатории термохимических процессов  
Химико-металлургического  
института им Ж.Абишева

**Ш.Б. Касенова**

Подпись д.х.н., проф., г.н.с. лаборатории термохимических процессов ХМИ им. Ж.Абишева Касеновой Ш.Б. заверяю.

Заместитель директора  
по научной работе  
ХМИ им. Ж. Абишева, к.т.н.



**Н.Ю. Лу**