

УТВЕРЖДАЮ:

директор
государственного
учреждения науки Новосибирского
института органической химии им.
Н.Н. Ворожцова
отделения
наук
д.ф.м.н., профессор

Е.Г. Багрянская

«29» июня 2018 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (ФГБУН НИОХ СО РАН) от «29» июня 2018 года

Диссертация Сколяповой Александрины Дмитриевны «Синтез фторированных по бензольному кольцу аминохинолинов» выполнена в Лаборатории изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций (ЛИНИРР) НИОХ СО РАН.

В период подготовки диссертации соискатель Сколяпова А.Д. работала с 2011 г. лаборантом, с 2014 г. инженером и с 2015 г. младшим научным сотрудником в ФГБУН НИОХ СО РАН в ЛИНИРР. В 2014 году окончила Новосибирский государственный университет по специальности «химия». С 1 сентября 2014 по настоящее время обучается в очной аспирантуре НИОХ СО РАН (приказ о зачислении №398-к от 01.09.2014).

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в 2018 г. ФГБУН НИОХ СО РАН.

Научный руководитель – к.х.н., доцент Селиванова Галина Аркадьевна.

Тема диссертационной работы Сколяповой А.Д. утверждена на заседании Учёного совета НИОХ СО РАН (протокол № 14 от 25.11.2014).

Отзыв рецензента к.х.н. Ковтонюка Владимира Николаевича на диссертационную работу – положительный.

При обсуждении диссертационной работы на заседании Объединенного научного семинара НИОХ были заданы следующие вопросы:

1. Д.х.н. Малыхин Е.В.

Как осуществлялись эксперименты в водном аммиаке при температуре 120 °С?

Ответ: Эксперименты в водном аммиаке проводились при повышенном давлении в металлическом автоклаве.

Какая физическая модель использовалась вами для учета влияния диэлектрической постоянной среды в расчетах реакции фторированных 2-хлорхинолинов с аммиаком?

Ответ: Влияния диэлектрической постоянной среды мы учитывали, используя модель СРСМ моделирующую эффект сольватации, которая рассматривает растворитель, как сплошную проводящую среду, в которую помещаются молекулы субстрата и реагента.

Могут ли металлические стенки автоклава влиять на увеличение выходов продуктов замещения атома хлора при аммонолизе водным аммиаком?

Ответ: Да, металлические стенки автоклава могут выполнять роль катализатора и способствовать замещению атома хлора. Возможно, именно поэтому в водном аммиаке по сравнению с жидким растёт доля продуктов замещения атома хлора. Мы считаем, что влияние каталитического пути реакции было бы сходным для всех исследованных нами субстратов, поэтому сделанные нами выводы о влиянии расположения атомов фтора в бензольном фрагменте на направление реакции справедливы. Кроме того, рост содержания в смеси продуктов замещения хлора при аммонолизе водным аммиаком может быть связан с тем, что аммонолиз водным аммиаком проводится при более высокой температуре.

2. Д.х.н. Шкурко О.П.

Почему вы не проводили аммонолиз в различных растворителях и не рассмотрели более подробно влияние диэлектрической постоянной среды?

Ответ: Квантово-химические расчеты показали влияние диэлектрической постоянной среды на направление нуклеофильного замещения, подробное исследование этого влияния не входило в наши задачи.

Возможно ли при аммонолизе водным аммиаком электрофильное содействие молекулами воды?

Ответ: Возможно специфическое взаимодействие молекул воды с атомом азота гетероцикла, что способствует протеканию реакции по положению 2.

3. Д.х.н. Тихонов А.Я.

Почему некоторые соединения представлены в докладе как хинолинолы, а некоторые как хинолиноны?

Ответ: По данным ЯМР и ИК спектроскопии нельзя сделать однозначного вывода в какой таутомерной форме существуют фторированные гидроксинитрохинолины, поэтому

мы представляем их в форме хинолинолов. В случае 5,7-дифтор-6-хлорхинолин-7-она получены данные РСА, которые однозначно свидетельствуют, что вещество представляет собой хинолин-7-он.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Диссертационная работа Сколяповой А.Д. посвящена развитию методов синтеза фторированных аминохинолинов. Ранее получение фторированных хинолинов было многостадийным и трудоемким. В ЛИНИРР НИОХ СО РАН разработан короткий путь к фторированным по бензольному кольцу 2-хлорхинолинам, где в качестве исходных базовых соединений использованы фторированные анилины с незамещенным по отношению к аминогруппе *орто*-положением.

Установлена конкуренция двух направлений нуклеофильной атаки – замещение атома фтора в бензольном фрагменте или атома хлора в пиридиновом фрагменте, в зависимости от количества и местоположения атомов фтора во фторированных 2-хлорхинолинах при действии водного или жидкого аммиака. Установлено, что 5,7-дифтор-2-хлорхинолин, 5,6,8-трифтор-2-хлорхинолин и 5,7,8-трифтор-2-хлорхинолин образуют преимущественно продукты замещения атома хлора, а 5,7-дифтор-2,6-дихлорхинолин, 5,6,7,8-тетрафтор-2-хлорхинолин и 6,7-дифтор-2-хлорхинолин – продукты замещения атомов фтора из различных положений бензольного кольца. Показано, что экспериментально наблюдаемая региоселективность аммонолиза согласуется с квантово-химическими расчетами (используемые методы DFT B3LYP и CAM-B3LYP, с базисным набором 6-31+G*) путей замещения галогена на аминогруппу при взаимодействии фторированных 2-хлорхинолинов с аммиаком.

Установлено, что при действии нитрующих систем на полифторированные по бензольному кольцу хинолины и 2-хлорхинолины образуются 5-нитро и/или 8-нитропродукты, если исходный хинолин не имеет заместителей в эти положениях. В противном случае нитропродукты не образуются, происходит окисление исходных соединений до пиридиновой кислоты и пиридинкарбонowego ангидрида. Восстановлением фторированных по бензольному кольцу нитрохинолинов получены аминохинолины, недоступные нуклеофильным замещением галогенов.

Научная новизна работы. Впервые изучено взаимодействие фторированных 2-хлорхинолинов (в том числе трех ранее неизвестных) с азотцентрированным нуклеофилом, в качестве которого использовали водный и жидкий аммиак, что позволило улучшить выходы известных ранее аминохинолинов и получить новые фторированные по бензольному кольцу 2-замещенные хинолины и выявить факторы, определяющие

направление превращения. При переходе от жидкого аммиака к водному аммиаку для изученных субстратов доля продуктов аминодехлорирования относительно продуктов аминодифторирования возрастает. Для 6,8-дифтор-2-хлорхинолина выявлена смена преимущественного замещения атома фтора с образованием 8-амино-6-фтор-2-хлорхинолина на замещение хлора с образованием в качестве основного продукта 2-амино-6,8-дифторхинолина. Экспериментально наблюдаемая ориентация замещения галогена на аминогруппу согласуется с рассчитанными методом ДФТ с функционалами B3LYP и CAM-B3LYP энергиями активации реакций фторсодержащих 2-хлорхинолинов с аммиаком, что указывает на кинетический контроль исследованных реакций. Результаты расчетов воспроизводят найденные закономерности влияния числа атомов фтора, а также их взаимного расположения в бензольном фрагменте на направление реакции.

Впервые изучены превращения четырнадцати ди- и полифторированных по бензольному кольцу хинолинов и 2-хлорхинолинов при действии нитрующих систем. Установлено, что образуются 5-нитро и/или 8-нитропродукты, если исходный хинолин не имеет заместителей в этих положениях. Параллельно происходит окисление исходных соединений до пиридиндикарбоновой кислоты и пиридиндикарбонового ангидрида. Также зафиксировано замещение фтора в *орто*-положении к нитрогруппе, с образованием гидроксинитрохинолинов, доля которых возрастает с увеличением времени реакции.

При наличии атомов фтора одновременно в положениях 5 и 8 изученных хинолинов нитропродукты не образуются, и фиксируются только продукты окисления.

Теоретическая и практическая значимость работы. Фундаментальная ценность работы заключается в систематическом исследовании влияния количества и расположения атомов фтора в бензольном фрагменте на процессы электрофильного замещения водорода и нуклеофильного замещения атома галогена. Практическая ценность - в разработке методик синтеза фторированных по бензольному фрагменту аминохинолинов и получения широкого ряда представителей этого класса соединений.

Диссертационная работа Сколяповой А.Д. соответствует специальности 02.00.03. – органическая химия. Работа характеризуется высоким теоретическим и экспериментальным уровнем проведения исследований, квалифицированным применением необходимых физико-химических методов анализа синтезированных соединений. Достоверность результатов и обоснованность выводов не вызывают сомнений. Результаты работы рекомендуется использовать в НИОХ СО РАН.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. Skolyapova, A.D., Selivanova, G.A., Tretyakov, E.V., Bogdanova, T.F., Shchegoleva, L.N., Bagryanskaya, I.Y., Gurskaya, L.Y., Shteingarts, V.D. Interaction of polyfluorinated 2-chloroquinolines with ammonia // Tetrahedron – 2017 – V. 73 – N. 9 – P. 1219-1229.
2. Skolyapova, A.D., Selivanova, G.A., Tretyakov, E.V., Bagryanskaya, I.Y., Shteingarts, V.D. Synthesis of polyfluorinated aminoquinolines via nitroquinolines // J. Fluor. Chem. – 2018 – V. 211 – P. 14-23.

Вклад соискателя в публикациях: Вклад соискателя в публикации является основным и состоит в планировании исследования, проведении синтезов, анализе, интерпретации и обсуждении результатов.

Во время выполнения диссертационной работы Сколяпова А.Д. проявила себя самостоятельным и квалифицированным исследователем, являлась исполнителем грантов РФФИ (№ 14-03-00108) и РНФ (№ 16-13-10156). В период обучения в аспирантуре НИОХ СО РАН Сколяпова А.Д. занималась педагогической работой, проводила практические занятия по курсу “органическая химия” у студентов 2-ого курса ФЕН и МедФ НГУ и активно участвовала в 8 российских и международных конференциях.

Диссертация «Синтез фторированных по бензольному кольцу аминохинолинов» Сколяповой Александрины Дмитриевны рекомендуется к защите на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03. – органическая химия.

Присутствовало на заседании 33 чел., в том числе 19 кандидатов наук и 10 докторов наук. Результаты голосования: "за" – 33 чел., "против" – 0 чел., "воздержалось" – 0 чел., протокол № 13 от 29.06.2018 года

Председатель семинара
зам. директора НИОХ СО РАН
д.х.н.

Третьяков Е.В.

Секретарь семинара
к.х.н.

Оськина И.А.