

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию

Сколяповой Александрины Дмитриевны по кандидатской диссертации на тему:

«Синтез фторированных по бензольному кольцу аминихинолинов»

на соискание ученой степени кандидата химических наук

по специальности 02.00.03 – органическая химия

Гетероциклические соединения являются объектами широкого и пристального исследования в различных отраслях науки и техники: химии, биологии, медицине и фармакологии, физике и материаловедении. Это связано с использованием разнообразных гетероциклов в качестве практически значимых веществ и материалов: билдинг-блоков в органическом синтезе, лекарственных препаратов, молекулярных сенсоров и машин, органических полупроводников и пр.

Актуальность работы Сколяповой А.Д. обусловлена важностью развития методов синтеза гетероциклических производных ряда хинолина, которые имеют большое значение для получения биологически активных веществ. Об исключительной важности исследований в этой области свидетельствует опубликованное в последнее время значительное количество обзорных публикаций и монографий, посвященных химии и применению производных хинолина.

Данная диссертационная работа продолжает серию исследований по химии гетероциклических соединений, проводимых в Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН. Исследование Сколяповой А.Д. посвящено разработке методов синтеза полифторированных аминихинолинов.

В литературном обзоре диссертации приведены данные по синтезам фторированных хинолинов. Подробно разобраны и систематизированы способы введения атома фтора в хинолиновое ядро, а также методы сборки хинолиновой системы из фтор- или нитро-содержащих предшественников. Проведен анализ литературных данных по методам нитрования хинолиновой системы с последующим восстановлением нитро группы в амина. На основе анализа литературных данных диссертантом сделано закономерное и обоснованное заключение о том, что синтетические подходы к получению и превращениям полифторированных хинолинов являются слабо изученными. Необходим поиск новых синтетических подходов для получения таких веществ и их структурной модификации. При этом особое значение имеют аминихинолины, т.к. наличие амина группы позволяет осуществлять дополнительно структурное изменение хинолинов путем присоединения разнообразных функциональных фрагментов по этой группировке. Это и послужило путеводной нитью при планировании и выполнении исследовательской работы Сколяповой А.Д.

Первая часть диссертации посвящена синтезу большой группы исходных полифторированных хинолинов. Автором проделана огромная экспериментальная работа по получению разнообразных фторзамещенных анилинов и их превращений в соответствующие хинолины.

Во второй части работы автор исследовал закономерности аминодегалогенирования полифторированных 2-хлор хинолинов в жидком и водном аммиаке. В результате проделанной работы, выявлены основные закономерности аминодегалогенирования таких хинолинов. Установлена региоселективность данной реакции в зависимости от положения и количества атомов фтора в хинолиновой системе. Получена целая серия новых фторированных аминохинолинов. Следует особо отметить, что Сколяповой А.Д. пришлось иметь дело с образованием смесей продуктов реакций (до 4-х веществ), которые приходилось выделять в индивидуальном виде хроматографически. Диссертант успешно справилась с этой трудной задачей, почти все аминохинолины были выделены в индивидуальном состоянии!

В третьей части работы было исследовано нитрование фторированных хинолинов для последующего восстановления нитрогруппы и получения целевых аминохинолинов. Автор диссертации показал основные закономерности и ограничения нитрования и синтезировал новые нитро- и аминохинолины.

В целом диссертация Сколяповой А.Д. является добротной синтетической работой, в которой выполнены препаративные синтезы органических веществ, осуществлено их выделение и идентификация, очерчены границы синтетического применения исследуемых превращений.

К достоинствам диссертационной работы следует отнести использование инструментальных методов исследования строения органических веществ – ЯМР, ИК спектроскопия, масс-спектрометрия, рентгеноструктурный анализ.

Суммируя все выше изложенное можно сделать следующее заключение.

Научная новизна и теоретическая значимость диссертации состоит в исследовании региоселективности аминодегалогенирования хлор-/фтор-хинолинов в жидком или водном аммиаке; изучении закономерностей нитрования полифторированных хинолинов; исследовании путей реакции аминодегалогенирования с помощью квантово-химических расчетов.

Практическая значимость диссертационного исследования заключается в разработке методов синтеза новых полифторированных нитро- или амино-замещенных хинолинов, которые представляют интерес в качестве биологически активных препаратов.

Цели и задачи поставленные в диссертации полностью реализованы.

Достоверность результатов диссертации и *обоснованность сделанных выводов* обеспечивается использованием современных химических теоретических представлений и экспериментальных подходов при интерпретации результатов, включая широкое и квалифицированное применение физико-химических методов анализа.

Работа прошла серьезную *апробацию*, ее результаты доложены на 12 конференциях и представлены в 14 публикациях, включая 2 статьи в международных химических журналах с высокими импакт-факторами.

По диссертации можно сделать следующие *вопросы и замечания*.

1. Автор диссертации для одного из синтезов хинолиновой системы использовал реакцию хлорангидрида коричной кислоты с анилинами, с последующей электрофильной

циклизацией полученного амида в хинолин-2-он (диссертация, стр. 46-47). При этом на стадии формирования хинолиновой системы имеет место элиминирование молекулы бензола – фенильная группа из коричной кислоты. В случае наличия в фенильной группе электроноакцепторного заместителя (фтор-, хлор-, нитро-) такое элиминирование может быть затруднено и могут получаться 4-арилзамещенные дигидрохинолины, что расширило бы набор синтезированных хинолинов. Не пробовала ли автор диссертации использовать соответствующие замещенные коричные кислоты на этой стадии синтеза?

2. В диссертационной работе использовали несколько систем для нитрования хинолинов. Однако, почти во всех случаях были получены смеси продуктов нитрования и сульфирования или гидроксидефторирования. Возможно, этого можно было избежать, применяя систему нитрования на основе суперкислоты ($\text{HNO}_{3(\text{дым.})}$ - FSO_3H , NO_2BF_4 - FSO_3H) при низкой температуре (-80 - -40°C). Такие системы имеют высокую нитрующую способность, низкую нуклеофильность и характеризуются высокой региоселективностью нитрования. Возможно, проблемы получения побочных продуктов удалось бы избежать в таких нитрующих системах.

3. Во многих случаях, при проведении реакций аминдегалогенирования и нитрования хинолинов получены региоизомерные продукты реакций. Например, когда амина группа замещает разные атомы фтора или нитрование идет в разные положения хинолинового ядра. Автор в тексте диссертации не указывает на основании каких конкретных данных проведена идентификация таких изомеров и им приписано именно такое строение. А ведь это – нетривиальная задача!

4. При сравнении аминдегалогенирования хинолинов в жидком и водном аммиаке (диссертация, стр. 54-55), автор диссертации делает предположение о влиянии металлических стенок автоклава на направление реакции хинолина 247. Это предположение можно было бы проверить, проведя реакцию в стеклянном автоклаве. Стеклянные реакторы для работы под давлением являются доступным лабораторным оборудованием.

5. В списке литературы ссылки № 83 и 84 на Журнал органической химии и ссылки № 14, 76 и 97 на Известия РАН даны на их англоязычные версии. Лучше ссылаться на оригинальные русскоязычные варианты.

Сделанные замечания ни в коей мере не умаляют основных достоинств диссертационной работы. Сколяпова А.Д. выполнила актуальное научное исследование в области химии производных хинолина.

С результатами работы *следует ознакомить* основные научные центры, занимающиеся проблемами химии гетероциклических соединений: институт химии Санкт-Петербургского государственного университета, химический факультет Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Санкт-Петербургский государственный технологический институт, Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского, Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Институт элементоорганической химии им. А.Н. Несмеянова РАН, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова РАН.

В работе содержится *решение задачи*, существенной для органической химии, а именно, разработаны общие методы синтеза полифторированных аминхинолинов.

Диссертация Сколяповой А.Д. является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработан способ получения новых соединений хинолинового ряда, которые представляют интерес не только для органической химии, но и для медицины и биологии. Это позволяет классифицировать данную диссертационную работу как научное достижение в области органической химии с большим потенциалом практического применения.

Можно заключить, что диссертационная работа Сколяповой Александрины Дмитриевны по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне безусловно удовлетворяет требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842), а ее автор – Сколяпова Александрина Дмитриевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Официальный оппонент, директор института химической переработки биомассы дерева и техносферной безопасности федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный лесотехнический университет имени С. М. Кирова» (СПбГЛТУ), профессор, доктор химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

Васильев Александр Викторович

Контактная информация:

ФИО: Васильев Александр Викторович

Почтовый адрес: 194021, Санкт-Петербург, Институтский пер., д. 5

Телефон: +7(812) 6709352; +79052545309

e-mail: aleksvasil@mail.ru



Собственноручную подпись	
<i>Васильева А.В.</i>	
Ф.И.О.	
Управление по кадрам	
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский	
государственный лесотехнический	
университет имени С.М. Кирова»	
удостоверяет	
<i>Евдоким А.В. Евдоким</i>	
« 30 »	08 2019 г.