

ОТЗЫВ

официального оппонента

на диссертацию Александрины Дмитриевны Сколяповой

"Синтез фторированных по бензольному кольцу аминохинолинов",

представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности
02.00.03 – органическая химия

Диссертационная работа А. Д. Сколяповой посвящена синтезу и исследованию свойств фторированных хинолинов, содержащих различные атомы и группы (фтор, хлор, amino, нитро) в различных положениях ароматической молекулы. Исследования эти были начаты 10 лет назад светлой памяти профессором В.Д. Штейнгарцем и руководителем настоящей работы, Г.А. Селивановой, и успешно продолжены соискателем в представленной работе. Обоснованием целесообразности этих исследований могло бы быть наличие фармакофорных групп, позволяющее предположить потенциальную биологическую активность продуктов реакций, однако в настоящее время, в отсутствие селективных и высокоэффективных методов синтеза конкретных соединений, такое обоснование представляется слишком умозрительным. По моему мнению, основная ценность настоящей работы, подтверждающая и ее актуальность, и целесообразность проведения данных исследований, и их научную значимость, заключается в выяснении особенностей химического поведения фторированных хинолинов и влияния различных факторов на реакционную способность.

Диссертационная работа состоит из введения (6 стр.), литературного обзора (33 стр.) трех глав обсуждения результатов (25 стр.), экспериментальной части (28 стр.) 6 выводов, списка литературы из 102 наименований, и приложения со структурами синтезированных и обсуждаемых соединений.

Во введении обоснована актуальность работы с упором на фармакологию, поставлена цель – синтез фторированных аминохинолинов с генерацией аминогруппы путем замещения атомов фтора(хлора) аммиаком или восстановления нитрогруппы, сформулирована научная новизна, теоретическая, практическая значимость, выносимые на защиту положения, методы исследования. Немного удивил параграф «Степень разработанности темы», ранее оппоненту не встречавшийся.

Литературный обзор включает 12(!) разделов, в которых последовательно рассмотрены методы синтеза фторхинолинов, фторнитрохинолинов путем конденсации нитрозамещенных прекурсоров, введения нитрогруппы в фторированные хинолины, или фторирования нитрохинолинов. Этот анализ логически подводит автора к методам синтеза целевых

продуктов, фторированных аминохинолинов, синтез которых осуществляется либо восстановлением нитрогруппы в соответствующих нитрохинолинах, либо замещением атома хлора в хлор,фторзамещенных предшественниках на аминогруппу. По литературному обзору замечания незначительные; так, вряд ли имело смысл уделять столько внимания механизму перегруппировки Гофмана, описанному во всех учебниках, или выделять в отдельный раздел 1.5.2 с претендующим на общность названием "Сборка в одну стадию" единственный пример [50] синтеза Скраупа для одного конкретного фторнитрохинолина с пиперидиновым остатком.

Обсуждение результатов изложено сжато, на 25 страницах, и при этом разделено на 3 главы и, в общей сложности, на 10 разделов. Раздел 2.1 посвящен синтезу фторированных анилинов незамещенных в орто-положении к аминогруппе. Эти продукты были необходимы как реагенты для получения фторированных 2-хлорхинолинов путем ацилирования по аминогруппе, циклизации до хинолонов и хлорирования последних хлорокисью фосфора. Необходимо отметить большой объем синтетической работы, хотя вся она основана на известных литературных (в том числе разработанных в данной лаборатории) методиках. Для ряда новых продуктов методом РСА была установлена молекулярная структура (раздел 2.2). Незамещенные в пиридиновом кольце фторхинолины получены по реакции Скраупа из соответствующих фторанилинов (раздел 2.3).

Полученные фторированные 2-хлорхинолины вводили в реакции аминодефторирования с жидким аммиаком при температуре его кипения или при комнатной температуре под давлением по ранее разработанным в лаборатории методикам. Фактически, именно с раздела 3.1 начинается собственная химия соискателя, результаты которой вынесены в выводы. Эти результаты говорят о большой препаративной работе и являются безусловным достижением соискателя. Показано, что реакция фторированных 2-хлорхинолинов в жидком аммиаке при нагревании дает продукты замещения как фтора в бензольном кольце, так и хлора в 2-положении, в соотношении, зависящем от числа и положения атомов фтора. Наиболее легко замещается атом фтора в положении 7 (схема 59); в его отсутствие идет замещение хлора (схема 60). Сделан вывод, что наличие атомов фтора в положениях 5 и 8 слабо влияет на направление реакции. Однако, этому противоречат данные схемы 62, где продукт замещения фтора в 7-положении является небольшой примесью даже к 5-аминозамещенному продукту, не говоря о преобладающем продукте замещения хлора. Этому, как сказано, "способствует индуктивный эффект атома N гетероцикла" – как, почему он не "способствует" в других 2-хлорхинолинах, и почему здесь важен индуктивный, а не мезомерный эффект группы $C=N$, непонятно. Интересные результаты приведены на схеме 63 – преобладающее замещение 5-F,

и одинаково минорное замещение 7-F и 2-Cl – и вновь нет объяснения. Дифторхлорхинолин с атомами фтора в очевидно менее активных положениях 6 и 8 дает в качестве основного продукт замещения 8-F, минорного – замещения 2-Cl, а в более жестких условиях – обоих этих атомов, но атом 6-F не замещается вообще. Объяснение этого активацией атомом фтора в *мета*-положении и индуктивным эффектом атома азота нельзя признать удовлетворительным. В целом, интерпретационная составляющая данного раздела оставляет желать лучшего. Автор неоднократно отмечает, что результаты работы хорошо согласуются с полученными ранее, но это не объяснение, а лишь констатация факта. Следовало бы обратить большее внимание на классические электронные эффекты заместителей (F, Cl, C=N) в молекулах реагентов.

Следующий раздел (3.2, реакции в водном аммиаке) свидетельствует о скрупулезности исследования – менее дотошный химик ограничился бы какими-то одними условиями. Но и здесь возникают вопросы уже с первой фразы. Во-первых, отнесение аммиака к диполярным апротонным растворителем, по крайней мере, дискуссионно. Во-вторых, часть молекул NH_3 в воде находится в виде катионов аммония NH_4^+ и перестает быть нуклеофилами. Но не надо забывать, что эти катионы появляются параллельно с анионами OH^- , а последние как раз нуклеофилами и являются, хотя в целом водный аммиак, конечно, менее нуклеофильная система, чем жидкий. Здесь также получены интересные результаты: образование продуктов дизамещения и сдвиг реакции в целом в сторону аминодехлорирования. Объяснение, однако, могло бы быть более развернутым: образование диаминохинолинов в водном аммиаке автор объясняет более высокой температурой реакции, что вполне разумно, но требует оговорки – "несмотря на более низкую нуклеофильность системы". С ускорением аминодехлорирования из-за протонирования атома азота в водном аммиаке следует согласиться, а вот катализ под действием металлических стенок автоклава – слишком отвлеченно; почему металлические стенки катализируют именно процесс аминодехлорирования, но не катализируют аминодифторирование?

Полезным для понимания наблюдаемых экспериментально закономерностей реакций аминодегалогенирования является раздел 3.3, посвященный квантовохимическому анализу. Расчеты выполнены двумя методами на уровне DFT как в газовой фазе, так и с учетом среды в рамках модели РСМ. Здесь заслуживает внимания отсутствие выраженных интермедиатов, указывающее на одностадийность реакции, хорошее согласие теоретических предсказаний и эксперимента, и подтверждение смены основного направления реакции при переходе от жидкого аммиака к водному. Ясно, что эта часть работы выполнена совместно с химиками-теоретиками, но это не освобождает автора от специальных "квантовохимических" вопросов,

в частности, что такое координата реакции на рис. 5? Если это просто расстояние между атомом азота молекулы аммиака и атакуемым атомом углерода, то как был ориентирован нуклеофил по отношению к молекуле субстрата (направление подхода может влиять на результат)? Или, например, почему рассчитывали энергии активации, а не свободные энергии активации, что было бы корректнее и могло бы повлиять на результат при сравнении атаки на C–F и C–Cl связь при незначительно (менее чем на 1 ккал/моль) отличающихся барьерах (соединения **248**, **250**, **255**, **279** в табл. 6)?

Глава 4 посвящена синтезу фторнитрохинолинов и восстановлению в них нитрогруппы до аминогруппы. Изучены и сопоставлены различные нитрующие смеси, исследован состав получающихся продуктов и его зависимость от условий нитрования, одним словом, проведено большое синтетическое и аналитическое исследование, вносящее существенный вклад в исследование электрофильного нитрования использованных субстратов и вообще полизамещенных гетероциклов. Показано протекание ряда побочных процессов, таких как сульфирование (в серной кислоте), гидролиз атомов фтора в *пара*-положении к нитрогруппе, и окисление субстратов с раскрытием бензольного кольца хинолинов. Известно, что нитрование хинолинов идет в 5- и 8-положения, что определяется эффектом протонированного атома азота. В этом смысле, результаты автора по нитрованию хинолинов, имеющих хотя бы одно свободное из этих положений, отвечают классическим представлениям. Особый интерес представляет схема 71, на которой приведены результаты нитрования хинолинов, в которых 5- и 8-положения заняты атомами фтора. Невозможность нитрования в эти положения приводит к тому, что реакция идет только в жестких условиях, с разрушением бензольного кольца с образованием карбоновых кислот и ангидридов. Главу 4 завершают два небольших раздела по образованию нитрохинолинолов и восстановлению нитрогруппы. Автор считает, что атом 7-F, активированный 8-нитрогруппой, нуклеофильно замещается на гидроксигруппу. Но в серной кислоте гидроксигруппа существовать не может. Понимая это, автор далее уточняет, что нуклеофилом может быть вода, остающаяся в системе. Это представляется разумным, так как хинолинолы образуются лишь в 65%-ной серной кислоте, в которой молярное отношение $\text{H}_2\text{O}:\text{H}_2\text{SO}_4$ равно 3. К сожалению, этот довод автор не приводит. Последний раздел представляет собой всего 10 строк текста и небольшую табличку (табл. 10) с выходами фтораминохинолинов, т.е. как раз соединений, которые, представляют предмет диссертационной работы, судя по названию. В отсутствие заключения, которое давало бы ответ на вопрос, сколько новых фтораминохинолинов получено, какие методы синтеза для каких фтораминохинолинов предпочтительны и т.д., такая неожиданная концовка обсуждения результатов слегка удивляет.

Экспериментальная часть замечаний не вызывает, анализ смесей и доказательство строения продуктов выполнены с помощью всех современных методов исследования, в том числе с активным использованием метода РСА, что обеспечивает достоверность результатов.

По объему работа невелика, но содержит много фактического материала, полностью отраженного в статьях в международных *Tetrahedron* и *J. Fluorine Chem.* и доложенного на 12 российских конференциях, в том числе с международным участием. Работа содержит минимум опечаток и стилистических погрешностей, никак не влияющих на ее оценку (хотя не могу не отметить такой казус, как многократно повторяющийся на стр. 34 и 37 "пиридин"). Общее замечание по работе сводится к тому, что в ней даются детальные и достоверные ответы на вопрос "что" происходит в той или иной реакционной системе, но до обидного мало внимания уделяется ответам на вопрос "как" и "почему" это происходит.

В целом, диссертационная работа А. Д. Сколяповой оставляет впечатление большого синтетического исследования, выполненного автором на высокопрофессиональном уровне, и вносящего значительный вклад в химию галоген-, нитро- и аминохинолонов, содержащих указанные группы в различных сочетаниях. Выводы обоснованы и полностью отражают существо проделанной работы. По мнению оппонента, следовало бы сформулировать еще один вывод по результатам восстановления фторнитрохинолинов до фтораминохинолинов, что органично дополняло бы выводы 1 и 2 по синтезу фтораминохинолинов аммонолизом фторхинолинов.

Несмотря на сделанные замечания, считаю, что диссертационная работа по постановке задач, уровню решения, научной новизне, достоверности и научной значимости результатов и объему выполненных исследований 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 – безусловно заслуживает присуждения ей искомой ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Результаты работы отражены в 2 статьях в международных журналах и тезисах 12 докладов на конференциях. Автореферат и опубликованные работы по своему содержанию полностью соответствуют основным положениям и содержанию диссертации. Тема диссертации соответствует заявленной специальности "органическая химия".

Результаты диссертационной работы А.Д. Сколяповой "Синтез фторированных по бензольному кольцу аминохинолинов" могут быть использованы в НИОХ им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, в ИОХ им. Н.Д. Зелинского (г. Москва), Казанском Государственном

университете им. А.М. Бутлерова, Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КНЦ РАН (г. Казань), Институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (г. Иркутск), Институте органической химии Уфимского НЦ РАН (г. Уфа), а также в курсах органической химии и химии гетероциклических соединений во многих университетах страны..

Автореферат диссертации и публикации по теме отражают основное содержание диссертационной работы.

16 августа 2018 г.

Шаинян Баграт Арменович
д.х.н., профессор,
зав. лабораторией элементоорганических соединений

/Б.А.Шаинян/

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения РАН (ИрИХ СО РАН)
ул. Фаворского, 1, Иркутск, 664033
тел. (3952) 51-1475 email: bagrat@irioch.irk.ru



