

"УТВЕРЖДАЮ"

Зам. директора по научной работе
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Института органического
синтеза им. И.Я. Пастовского УрО РАН,
г. Екатеринбург
член-корреспондент РАН

В. И. Салютин

20 августа 2018 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о диссертационной работе Сколяповой Александрины Дмитриевны
«СИНТЕЗ ФТОРИРОВАННЫХ ПО БЕНЗОЛЬНОМУ КОЛЬЦУ
АМИНОХИНОЛИНОВ»,

представленной на соискание учёной степени кандидата химических наук
по специальности 02.00.03 – органическая химия

В последние десятилетия исследования в области синтеза фторорганических соединений приобретают все большую популярность, что связано с широким спектром практически полезных приложений этих веществ. Лекарственные препараты, агрохимические реагенты, перспективные материалы представляют собой бурно развивающиеся области, в которых фторсодержащие соединения крайне востребованы. Стоит отметить, что на рынке фторсодержащих лекарственных препаратов примерно 60 % веществ относятся к классам ароматических либо гетароматических соединений, что делает перспективным поиск биологически активных веществ в данном направлении. В связи с этим диссертационная работа Сколяповой Александрины Дмитриевны, в которой исследованы пути синтеза фторсодержащих аминохинолинов, представляется актуальной и своевременной.

Целью работы Сколяповой А.Д. явилось разработка методов синтеза фторированных аминохинолинов. Для построения хинолинового остова

предложено использовать фторсодержащие анилины, в которых незамещенным остается *орто*-положение. Для введения аминогруппы в полифторированные хинолины предложено два пути. Первый включает нуклеофильное замещение атомов галогена под действием аммиака во фторированных (хлор)хинолинах. Второй путь включает две стадии: нитрование полученных фторхинолинов с последующим их восстановлением.

Диссертационная работа, изложенная на 112 страницах, состоит из введения, литературного обзора (глава 1), обсуждения результатов (главы 2-4), экспериментальной части, выводов и списка литературы, включающего 102 ссылки.

В литературном обзоре приведен обстоятельный анализ данных по существующим методам синтеза фторсодержащих хинолинов, среди которых наиболее оптимальным являются нуклеофильное замещение галогена под действием N-нуклеофилов, нитрование с последующим восстановлением. Менее пригодными с экономической точки зрения являются процессы фторирования хинолинов, а также замещения атомов галогена под действием фторидов. При этом использование синтетических методов, представленных в литературном обзоре, не позволяет варьировать положение и количество атомов фтора в ароматическом кольце хинолинов. Достоинством данной главы является критический анализ представленных литературных ссылок, что позволяет оценить доступность, достоинства и перспективность существующих методов синтеза функциональных фторхинолинов. Отсутствие систематических исследований по процессам замещения галогена под действием N-нуклеофилов, а также нитрования с последующим восстановлением до аминопроизводных в широком ряду фторсодержащих хинолинов обосновывает правильность поставленной цели в диссертационной работе.

Научная новизна работы заключается в разработке метода синтеза аминохинолинов, содержащие атомы фтора в бензольном кольце гетероцикла. Для решения поставленной задачи из фторированных бензолов по разработанной ранее методике были получены соответствующие фторанилины, несколько из которых впервые синтезированы и охарактеризованы диссертантом. Далее осуществлен синтез полифторированных анилидов коричной кислоты с последующей

циклизацией до хинолин-2-онов. Впервые синтезирован ряд фторсодержащих 2-хлорхинолинов и изучены их некоторые химические превращения на примере нуклеофильного замещения атомов галогена в реакциях с аммиаком, а также электрофильного замещения в ароматическом ряду под действием нитрующих агентов.

Обнаружена особенность при взаимодействии полигалогенсодержащих хинолинов с аммиаком в разных условиях. При переходе от жидкого к водному аммиаку повышается селективность замещения галогена во втором положении хинолина. Полученные экспериментальные данные были также подтверждены с помощью квантово-химических расчетов.

Значительная часть исследований была посвящена поиску оптимальных условий для введения нитрогруппы во фторсодержащие хинолины. Использован широкий круг нитрующих агентов и выявлены особенности протекания процесса в зависимости от количества и положения атомов галогена в исходном хинолине. Впервые получены фторированные 5- или 8-нитрохинолины. В некоторых случаях обнаружено протекание процесса окисления хинолинов до хинолиновой кислоты, пиридинкарбонового ангидрида, а также установлено замещение фтора на гидроксигруппу в *орто*-положении к нитрогруппе.

Практическая значимость работы заключается в синтезе новых фторсодержащих производных как ароматического, так и гетароматического ряда. Например, синтезированные фторсодержащие анилины представляют собой перспективные билдинг-блоки для конструирования различных азаетероциклов. При этом расширилась линейка производных замещенных хинолинов, содержащих как хлор- так и аминогруппы, что открывает путь к дальнейшей успешной функционализации.

Полученные в диссертации выводы и научные достижения являются обоснованными и в полной мере подтверждены экспериментальными данными.

При прочтении работы возникли следующие вопросы и замечания, несущие дискуссионный характер:

1. В работе представлено несколько подходов к получению фторированных аминохинолинов. Какой из методов является оптимальным для препаративного синтеза и дальнейшего использования, исходя из

суммарного выхода, возможности масштабирования процесса, условий выделения и очистки конечных продуктов?

2. В реакциях нитрования использовались фторированные хинолины, имеющие во втором положении атом водорода либо хлора. Были ли попытки проведения реакции нитрования полученных хинолин-2-онов?
3. Для реакций нуклеофильного замещения атомов галогена во фторированных хинолинах были проведены квантово-химические расчеты с целью объяснения наблюдаемых закономерностей. Проводились ли подобные расчеты для реакций нитрования?
4. В диссертационной работе и автореферате представлены молекулярные структуры ряда соединений на основе данных РСА. При этом в самой диссертации отсутствуют какое-либо описание полученных экспериментальных данных, номера CCDC для соединений.

Указанные замечания не носят принципиального характера, не снижают ценности выполненного на современном уровне научного исследования и общего благоприятного впечатления о диссертационной работе Сколяповой А.Д.

Результаты работы хорошо апробированы, они неоднократно представлялись в виде устных и стендовых докладов на научных мероприятиях различного уровня. По материалам диссертационной работы опубликовано 2 статьи в рецензируемых зарубежных высокорейтинговых изданиях, рекомендованных ВАК.

Рукопись и автореферат диссертации оформлены в соответствии с требованием ВАК. Материал изложен аккуратно, ясным и грамотным языком.

Полученные в диссертации теоретические и научные результаты могут быть использованы в Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Московском государственном университете им. М.В. Ломоносова, Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Уральском федеральном Университете им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, Новосибирском институте органической химии СО РАН и в других организациях, где проводятся исследования в области фторорганической химии.

В целом, диссертационная работа Сколяповой А.Д. является научно-квалифицированной работой высокого уровня и вносит существенный вклад в химию фторорганических соединений.

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 Российской Федерации от 24 декабря 2013 года № 842), а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании ученого совета Института органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН (протокол № 8 от 20.08.2018 г).

Отзыв составили ведущий научный сотрудник
лаборатории фторорганических соединений
ИОС УрО РАН, д.х.н.

Я.В. Бургарт

старший научный сотрудник
лаборатории фторорганических соединений
ИОС УрО РАН, к.х.н.

Д.Н. Бажин

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук

Почтовый адрес:

620990, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской 22/ Академическая 20

Тел. (343) 362-34-25, e-mail: burgart@ios.uran.ru, e-mail: bazhin@ios.uran.ru

Подпись Бургарт Я.В. и Бажина Д.Н. заверяю:

И.о. учёного секретаря ИОС им. И.Я. Постовского
УрО РАН, к.т.н.

Л.Н. Глазырина

Дата 20 августа 2018 года