

«УТВЕРЖДАЮ»

Зам. директора Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института технической химии Уральского отделения Российской академии наук,
д.т.н. профессор



 В. А. Вальцифер

15 февраля 2017 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института технической химии Уральского отделения Российской академии наук на диссертационную работу **Сафрыгина Александра Валерьевича** на тему: «СИНТЕЗ НОВЫХ ТРИФТОРМЕТИЛИРОВАННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ НА ОСНОВЕ 2-ТРИФТОРАЦЕТИЛХРОМОНОВ И 5-АРИЛ-2-ГИДРОКСИ-2-ТРИФТОРМЕТИЛФУРАН-3(2*H*)-ОНОВ»,

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

Диссертационная работа Сафрыгина А. В. посвящена традиционному для школы профессора Сосновских В. Я. направлению – изучению путей синтеза и трансформации замещенных хромонов. Сафрыгиным А. В. предлагается использование в качестве строительных блоков 2-трифторацетилхромонов и 5-арил-2-гидрокси-2-трифторметилфуран-3(2*H*)-онов, т.е. скрытых форм трикарбонильных соединений, содержащих трифторметильную группу. Учитывая чрезвычайно высокую реакционную способность указанных соединений и относительную простоту их получения, методология синтеза разнообразных азотсодержащих гетероциклических соединений на их основе представляется вполне актуальной.

Диссертационная работа написана по классической схеме и включает в себя введение, обзор литературы по теме диссертации, обсуждение полученных результатов, экспериментальную часть, заключение и список цитируемой литературы. Диссертационная работа написана на 157 страницах, содержит 105 схем реакций, 7 таблиц, 18 рисунков и 181 наименование цитируемой литературы.

Во **введении** автор останавливается на актуальности темы исследования, степени ее разработанности, цели, научной новизне и теоретической важности работы, а также практической значимости и достоверности полученных данных.

Литературный обзор включает данные по синтезу и химическим свойствам 2-ацилхромонов и содержит более 70 ссылок, посвященных получению, реакциям и, частично, биологической активности 2-формилхромонов, 2-алканоилхромонов и 2-ароилхромонов. В заключении Сафрыгин А. В. делает вывод о возможности использования указанных соединений в качестве синтонов для получения новых гетероциклических систем. Структура и объем литературного обзора существенных возражений не вызывают.

Во второй главе (**обсуждение результатов**) приведены данные по синтезу и реакциям 2-трифторацетилхромонов и 5-арил-2-гидрокси-2-трифторметилфуран-3(2*H*)-онов.

Сафрыгиным А. В. разработаны два метода конденсации по Кляйзену 2-гидроксиацетофенонов и метилового эфира 2-метокси-2,3,3,3-тетрафторпропионовой кислоты под действием этилата натрия в абсолютном этаноле или гидрида лития в сухом ТГФ в 2-трифторацетилхромоны, находящиеся в гидратной форме. Также осуществлен синтез 2-(2-трифторметил-1,3-диоксолан-2-ил)хромона. При изучении взаимодействия синтезированных 2-трифторацетилхромонов с 1,2-диаминами автором получены продукты раскрытия хромонового цикла с образованием производных дигидропиразина (этилендиамин), бензо[*g*]хиноксалина (2,3-

диаминонафталин) и хиноксалина (*o*-фенилендиамин), причем последние находятся в двух таутомерных формах.

При изучении региоселективности взаимодействия 2-трифторацетилхромона с 2,3-диаминопиридином автором установлено, что первоначальная атака более нуклеофильной 3-аминогруппы идёт по С-2 атому хромоновой системы, что и приводит к получению 3-CF₃-изомеров пиридо[2,3-*b*]пиразина в аналитически чистом виде.

Сафрыгиным А. В. также отработан синтез 5-арил-2-гидрокси-2-трифторметилфуран-3(2*H*)-онов и изучено их взаимодействие с бинуклеофилами. Так, при взаимодействии указанных производных фурана с *o*-фенилендиамином образуются смеси (*Z*)-1-арил-2-(3-(трифторметил)-хиноксалин-2(1*H*)-илиден)этанона и его таутомерной формы в соотношении примерно 1:1. В то же время 2,3-диаминонафталин дает производные бензо[*g*]хиноксалина, находящиеся преимущественно в форме енаминного таутомера. Для установления места первоначальной атаки диссертантом изучено взаимодействие исследуемых фуранонов с 2,3-диаминопиридином и показано, что, в отличие от реакций с хромонами, образуются 2-CF₃-изомеры производных пиридо[2,3-*b*]пиразина, находящиеся преимущественно в енаминной форме.

Логичным представляется переход к изучению реакций вновь синтезированных хиноксалинов с гидразином. При изучении взаимодействия 3-арилметил-2-трифторметилхиноксалинов с гидразингидратом диссертантом найдено, что наилучшими условиями является кипячение смеси реагентов в *n*-бутаноле в присутствии уксусной кислоты, что приводит к получению соответствующих 3-CF₃-пиридазинов в аналитически чистом виде. Интересно, что в отсутствие в реакционной среде уксусной кислоты в ряде случаев наблюдается замещение трифторметильной группы с образованием с низким выходом производных пиридазино[3,4-*b*]хиноксалина. Автором также показано, что наличие аннелированного бензольного кольца является обязательным структурным требованием для

получения 5,12-дигидробензо[*g*]пиридазино[3,4-*b*]хиноксалинов. Приведено обсуждение возможного механизма реакции.

В реакциях 5-арил-2-гидрокси-2-трифторметилфуран-3(2*H*)-онов с гидразином Сафрыгину А. В. удалось получить 6-арил-3-трифторметилпиридазин-4(1*H*)-оны и показать их существование в виде двух таутомерных форм. При использовании метилгидразина образуются 6-арил-1-метил-3-трифторметилпиридазин-4(1*H*)-оны с той же структурой, что и у продуктов реакций с гидразином, а фенилгидразин дает *N*-фенилпиразол, содержащий фенилгидразонную группу вследствие взаимодействия фенилгидразина с С1 и С2 атомами углерода. В отличие от этого, гидросиламин присоединяется по атомам углерода С1 и С4, что приводит к получению продуктов со структурой изоксазола.

Автором установлено также, что индолы, пирролы и даже анилин подвергаются гидроксиалкилированию с образованием новой С-С-связи, что позволяет объединить в одной молекуле два фармакофорных фрагмента.

Несомненным достоинством работы является получение и исследование свойств 8-аза-5,7-диметил-2-трифторацетилхромона, синтезированного по Кляйзену с последующей обработкой конц. серной кислотой.

Все синтезированные соединения охарактеризованы современным набором физико-химических методов анализа, включая ИК спектроскопию, ¹H, ¹³C, ¹⁵N и ¹⁹F ЯМР спектроскопию (в том числе 2D COSY, NOESY, HSQC и НМВС эксперименты), масс-спектрометрию высокого разрешения и рентгеноструктурный анализ. Результаты и их интерпретация сомнения не вызывают.

Автореферат диссертации соответствует тексту работы.

Заключение достаточно полно отражает суть работы.

Список литературы соответствует литературному обзору и обсуждению результатов.

Работа написана хорошим языком, легко читается.

Вместе с тем работа не лишена некоторых неточностей.

Замечания

1. Несколько нелогично выглядит структура основной части – на наш взгляд все хромоны (в т.ч. 8-аза) должны рассматриваться в одном, разбитом на подразделы, блоке, а фураноны – в другом, и тоже все вместе – иначе возникает дежавю.
2. Почему хромон **2а** в экспериментальной части дан в виде кето-формы, если его ИК спектр соответствует всем остальным хромонам **2**, для которых указано образование гидратной формы? Корректно ли приводить в экспериментальной части кето-форму, если характеристики даны для гидратной формы?
3. Почему не использовалось эквивалентное количество фенилгидразина? (раздел 2.6, с. 67, 68 диссертации, с. 17 автореферата).
4. Почему взаимодействие 2-трифторацетилхромонов с гидроксиламином проводится с двойным количеством реагента?
5. Почему не указаны работы Н.Д. Чканикова по ацилированию п-избыточных гетероциклов полифторкарбонильными соединениями?
6. В тексте диссертации неоднократно упоминается биологическая активность, однако отсутствует какое-либо упоминание о проведенных испытаниях или, хотя бы, расчетные данные по программе PASS.
7. Стр.155 диссертации перевернута вверх ногами.

Указанные замечания не снижают общего благоприятного впечатления от работы и, резюмируя вышесказанное, можно заключить, что диссертационная работа Сафрыгина А. В. «СИНТЕЗ НОВЫХ ТРИФТОРМЕТИЛИРОВАННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ НА ОСНОВЕ 2-ТРИФТОРАЦЕТИЛХРОМОНОВ И 5-АРИЛ-2-ГИДРОКСИ-2-ТРИФТОРМЕТИЛФУРАН-3(2*H*)-ОНОВ» по своей актуальности, научной

новизне, практической значимости полностью соответствует пп.9-14 Положения о порядке присуждения ученых степеней в редакции Постановления Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, а её автор – Александр Валерьевич Сафрыгин – заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Отзыв обсужден на заседании Отдела органического синтеза ФБГУН Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук (г. Пермь) 15 февраля 2017 г.

Отзыв составил доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории синтеза активных реагентов ИТХ Георгий Георгиевич Абашев.

Ведущий научный сотрудник лаборатории
синтеза активных реагентов, д.х.н.

(02.00.03 – Органическая химия,

02.00.04 – Физическая химия) _____ Георгий Георгиевич Абашев

Зам. зав. отдела органического
синтеза, д.х.н.

(02.00.03 – Органическая химия),

доцент

Владимир Александрович Глушков

15.02.2017 г.

Подписи Г.Г. Абашева и В.А. Глушкова заверяю.

Ученый секретарь ИТХ УрО РАН,

к.т.н.

Г.В.Чернова

Адрес: 614013, г. Пермь, ул. Академика Королева, 3

E-mail: gabashev@psu.ru. Тел. (342) 239-64-81

