



«12» октября 2017 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу Ивановой Анны Евгеньевны «Амбидентные полифторалкилсодержащие азаетероциклы в реакциях алкилирования», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Исследования в области синтеза фторорганических соединений приобрели чрезвычайную популярность, что связано с широким спектром приложений этих соединений. Дизайн лекарственных препаратов и агрохимических реагентов представляет собой основную область, в которой фторированные соединения крайне востребованы. Многие существующие лекарственные препараты содержат в своей структуре атом фтора – либо в виде фторированной группы, либо в качестве самостоятельного заместителя. Поэтому диссертационная работа Ивановой А.Е., посвященная изучению свойств фторзамещенных пятичленных и шестичленных гетероциклических соединений, является *актуальной и перспективной*.

В самом деле, производные пиразола, пиримидина и хинокслаина, в структуре которых имеются перфторалкильная группа, находят широкое использование в медицинской химии. Наличие в этих соединениях двух атомов азота автоматически поднимает вопрос о региоселективности в реакции алкилирования — решение этой задачи сделает возможным проводить рациональную модификацию структуры гетероциклического соединения, что

важно для получения серий структурных аналогов для последующих биологических испытаний.

Диссертационная работа изложена на 185 стр. машинописного текста и включает в себя литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальную часть, а также заключение и список цитируемой литературы, включающий 217 ссылок.

В литературном обзоре приведен обстоятельный анализ данных по синтезу и реакциям полифторалкилсодержащих пиразолов и полифторалкилсодержащих пиримидинов. В обзоре также обобщены сведения о практическом применении рассматриваемых веществ в контексте их биологической активности. Анализ литературных данных позволил диссертанту сделать справедливый вывод о том, что квантовохимическая и экспериментальная оценка реакционной способности различных нуклеофильных центров полифторалкилсодержащих пиразолов и пиримидинов, являющихся амбидентными реагентами, не проводилась, однако такой анализ должен быть полезен для осуществления целенаправленной химической модификации таких гетероциклов.

Научная новизна работы заключается в изучении амбидентной природы конкурентных реакционных центров — атомов азота в пиразольных и пиримидиновых системах, содержащих в цикле полифторалкильный заместитель.

Для решения поставленных задач применялись квантохимические расчеты, а также экспериментальные исследования. В частности, проведенные расчеты методом функционала плотности позволили определить индексы реакционной способности, различных реакционных центров амбидентных гетероциклических соединений.

Для осуществления реакций нуклеофильного алкилирования использовался широкий круг алкилирующих реагентов — метилирующие реагенты, 4-бромбутилацетат (этот фрагмент важен, поскольку 4-гидроксибутильный заместитель присутствует в составе соединений, проявляющих противо-

вирусную активность), 2-(ацетоксиэтоксиметил)ацетат, гликозилирующие реагенты рибофуранозильного ряда, формальдегид и другие. Следует отметить, что условия алкилирования кардинально различаются и зависят от типа алкилирующего реагента. Например, нетривиальным является алкилирование 2-(ацетоксиэтоксиметил)ацетатом, которое реализуется при сплавлении пиразолов с алкилирующим реагентом в присутствии хлорида цинка, выступающего в роли кислоты Льюиса. Автор справедливо предположил, что на региоселективность этих процессов может оказывать влияние кислота Льюиса, которая способна не только генерировать карбкатионный интермедиат из (2-ацетоксиэтоксиметил)ацетата, но и взаимодействовать по атому азота пиразола с образованием комплексов, что направляет электрофильную атаку по другому атому азота.

Интересными субстратами для изучения амбидентной реакционной способности являются полифторалкилсодержащие тиюрацилы, которые имеют пять (!) нуклеофильных центров.

Автором показано, что региоселективность алкилирования может определяться природой алкилирующей системы, что может говорить о различных механизмах алкилирования (может меняться последовательность стадий алкилирования и депротонирования).

Для модификации полученных соединений и расширения библиотеки получаемых соединений в работе осуществлена модификация гетероциклического кольца посредством бромирования *N*-бромсукцинимидом и реакции кросс-сочетания промежуточного бромида с фенилбороновой кислотой в присутствии палладиевого катализатора.

Практическая значимость работы заключается в синтезе серии новых структурных аналогов полифторалкилзамещенных пяти- и шестичленных гетероциклических соединений. Следует подчеркнуть, что полученные соединения были исследованы на биологическую активность (туберкулостатическую, антибактериальную, противовирусную). Для

некоторых соединений, содержащих рибофуранозильный фрагмент, обнаружены противовирусные свойства.

Полученные в диссертации выводы и научные положения являются обоснованными и в полной мере подтверждены экспериментальными данными. Работа Ивановой А.Е. является научно-квалификационной работой высокого уровня и вносит существенный вклад в химию фторорганических и гетероциклических соединений.

Следует особо отметить, что по результатам работы автором опубликовано 10 (!) статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, и столько же тезисов докладов.

Рукопись и автореферат диссертации оформлены в соответствии с требованием ВАК. Материал изложен аккуратно, ясным языком и легко читается. Приведённый иллюстративный материал должным образом отображает описанные синтетические превращения.

Результаты, полученные в работе Ивановой А.Е., могут быть рекомендованы для использования в ИОХ РАН (Москва), ИНЭОС РАН (Москва), ИРИХ СО РАН (Иркутск), ИОХ УНЦ РАН (Уфа), МГУ (Москва), СПбГУ (Санкт-Петербург).

По работе имеются замечания:

1. При описании спектральных данных практически для всех соединений отсутствуют данные ^{13}C ЯМР.
2. Автором проведены квантовохимические расчеты, отражающие термодинамические параметры. В тоже время, для анализа реакционной способности различных реакционных центров было бы полезно проанализировать энергетический профиль реакций с локализацией соответствующих переходных состояний, что позволит рассчитать константы скорости. Такие кинетические данные могут представить другую картину для описания амбидентной реакционной способности, ведь именно соотношение скоростей конкурирующих реакций определяет селективность процесса.

Вышеприведенные замечания носят рекомендательный характер и не ставят под сомнение экспериментальные результаты и сделанные на их основе выводы.

Диссертационная работа Ивановой Анны Евгеньевны 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 заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании коллоквиума лаборатории функциональных органических соединений № 8 ИОХ РАН (протокол № 65 от 06 октября 2017 г.).

Отзыв подготовлен заведующим лабораторией функциональных органических соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН) профессором РАН, доктором химических наук по специальности 02.00.03 – «Органическая химия» Дильманом Александром Давидовичем (адрес: Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского, 119991, г. Москва, Ленинский проспект, 47, E-mail: dilman@ioc.ac.ru, тел: +7-91

Зав. лабораторией функциональных
органических соединений ИОХ РАН

А.Д. Дильман