

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Сафрыгина Александра Валерьевича
«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 Александра Валерьевича представляет собой законченное исследование в области органической химии, а именно в области химии гетероциклических соединений, посвященное разработке эффективных методов синтеза и изучению свойств новых трифторметилированных гетероциклов на основе нуклеофильных превращений 2-трифторацетилхромонов и 5-арил-2-гидрокси-2-трифторметилфуран-3(2*H*)-онов. Интерес к синтезу этих веществ обусловлен, в первую очередь, проявлением их производными широкого спектра биологической активности. Однако, существующие методы получения этих соединений не изучены или малоизучены, а химические свойства изучены слабо, поэтому тематика диссертации Сафрыгина Александра Валерьевича является **актуальной**.

Работа изложена на 157 страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и списка литературы (181 наименование).

Во **введении** кратко приведены сведения о свойствах хромонов и важности исследования частично фторированных гетероциклов, охарактеризована актуальность темы работы, сформулированы степень разработанности темы исследования и цель диссертационной работы, показаны новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов, достоверность полученных данных, описаны методология и методы исследования, объекты исследования, личный вклад автора, апробация работы, публикации, структура диссертации, приведены краткое содержание работы и благодарности.

Литературный обзор (глава 1) посвящен описанию известных методов синтеза 2-ацилхромонов, рассмотрены химические свойства этих соединений. Литературный обзор ранжирован по усложняющейся структуре 2-ацилхромонов, что оказалось вполне оправданным, написан прекрасно, читается легко и служит очень хорошим введением в тематику проводимых исследований. В литературном обзоре приведено сопоставление достоинств и недостатков различных способов синтеза описываемых структур. Вероятно,

некоторые из имеющихся способов непригодны для получения синтезированных в диссертационной работе структур с соответствующими фторированными группами.

В главе 2 представлены результаты исследования, полученные Сафрыгиным А.В. в процессе выполнения диссертационной работы. Она состоит из 9 разделов. В разделах 2.1 и 2.3 описаны предложенные автором методы получения 2-трифторацетилхромонов и 5-арил-2-гидрокси-2-трифторметилфуран-3(2*H*)-онов, основанные на конденсации Кляйзена 2-гидроксиацетофенонов и собственно ацетофенонов с метил 2-метокситетрафторпропионатом – «скрытым» метил трифторпируватом. Показано, что синтез включает стадии собственно конденсации, кислотного гидролиза и снятия фторметильной защиты, приведены и обсуждены попытки оптимизации проведенных синтезов и тонкие особенности структуры полученных целевых продуктов.

Раздел 2.2 посвящен рассмотрению реакций полученных 2-трифторацетилхромонов и их гидратных форм с этилендиамином, *o*-фенилендиамином, 2,3-диаминонафталином и 2,3-диаминопиридином, реакций, протекающих с раскрытием пиранонового цикла. Показано, что на первой стадии взаимодействия происходит атака более нуклеофильной группы диамина на атом С2 гидратной формы хромона с последующим раскрытием пиранонового цикла и внутримолекулярной циклизацией. Полученные продукты часто представляют собой смесь таутомеров. Данные реакции открыли пути к синтезу ряда интересных частично фторзамещенных производных пиразина, хиноксалина и его азааналогов, бензо[*g*]хиноксалина.

В разделах 2.4 и 2.6 на основе нуклеофильных рециклизаций 5-арил-2-гидрокси-2-трифторметилфуран-3(2*H*)-онов под действием 1,2-диаминов, гидразинов и гидроксилamina показана возможность синтеза полифункционально замещенных производных хиноксалина и его азааналогов, бензо[*g*]хиноксалина, пиридазин-4-она, пиразола и изоксазола, представляющих интерес в качестве потенциально биологически активных продуктов.

Раздел 2.5 посвящен описанию попыток модификации полученных в предыдущих разделах производных хиноксалина под действием гидразина. Наиболее интересные, с точки зрения рецензента, результаты этого раздела – реакции, протекающие с образованием продуктов взаимодействия в соотношении 1:2, названные почему-то побочными, и «вытеснением» трифторметильной группы. Исследование этих превращений необходимо продолжить.

В разделах 2.7 и 2.8 описаны реакции 2-трифторацетилхромонов с индолом, пирролом и их замещенными производными, анилином, приводящие к образованию

продуктов присоединения по SO_2CF_3 группе. Также приводятся примеры химической модификации этих продуктов.

В заключительном разделе этой главы, разделе **2.9**, описаны исследования синтеза и нуклеофильных превращений 8-азааналогов 2-трифторацетилхромонов, приводящие к образованию, как правило, азааналогов вышеописанных гетероциклов.

В **главе 3** диссертационной работы (экспериментальной части) приведены материалы, методики, использованные в работе, а также спектральные данные, физические характеристики и результаты анализов полученных соединений, **глава 4** – заключение и **глава 5** – список литературы.

Научная новизна полученных результатов заключается в том, что исследованы пути взаимодействия новых фторзамещенных производных хромона – 2-трифторацетилхромонов, их 8-азааналогов и 5-арил-2-гидрокси-2-трифторметилфуран-3(2*H*)-онов с моно- и бинуклеофильными реагентами последовательно усложняемой структуры, интерпретированы схемы протекающих превращений, найдены условия селективных рециклизаций и гетероциклизаций, установлены закономерности влияния структуры полученных гетероциклических производных на их дальнейшие нуклеофильные модификации.

Практическая значимость работы включает в себя разработку препаративных удобных способов получения новых частично фторзамещенных производных гетероциклических систем пиразола, изоксазола, пиразина, хиноксалина и его аза- и бензоаналогов, представляющих интерес с точки зрения медицинской химии.

Диссертация и автореферат грамотно написаны и аккуратно оформлены.

Степень обоснованности и достоверности положений, выводов и заключений, сформулированных в диссертации.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, поскольку для идентификации новых соединений Сафрыгин А.В. грамотно применил комплекс физических методов исследования, таких как ИК спектроскопия, спектроскопия ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{19}F , масс-спектрометрия высокого разрешения, рентгеноструктурный анализ, для доказательства строения полученных соединений. Результаты диссертации доложены на международных и всероссийских конференциях. По материалам диссертации опубликовано 5 статей в международных рецензируемых научных журналах. Автореферат и опубликованные работы полно отражают основное содержание диссертации.

По диссертационной работе Сафрыгин А.В. имеются вопросы и замечания:

1. Каким образом проводилась оптимизация методик синтеза конкретных соединений с попытками ее изменения в случае малых выходов целевых продуктов? В нескольких местах диссертационной работы описаны такие случаи. В экспериментальной части описаны результаты единичных опытов или оптимальных? Как определяли время окончания реакции?
2. Неясно, почему для изучения реакционной способности 2-трифторацетилхромонов взяты их гидратные формы. В разделах 2.2, 2.7 и 2.8 реакции проводятся с гидратными формами хромонов, но в схемах и описаниях приводятся сами хромоны. Между тем, их реакционная способность разная. Для гидратных форм понятно, почему первоначальное присоединение нуклеофила происходит к атому C2, ведь группа COCF_3 дезактивирована, в противном случае реакция начиналась бы с ее атаки.
3. Для формулировки заключений о реакционной способности недостаточно только данных синтеза. К примеру, в случае реакций с индолами и пирролами, анилином сказано, что в этих реакциях «не происходит образование» бис-аддуктов. На каком основании сделано это заключение? При выходе целевых продуктов с выходами 21% и 23% (реакции с анилином) возможно, они (бис-аддукты) остались в маточном растворе? ВЭЖХ дала бы однозначное подтверждение сделанному заключению.
4. В ряде описаний реакций проведена констатация наблюдаемого, нет попыток ответа на ключевой вопрос «почему»? Скажем, в разделе 2.5 при взаимодействии хиноксалинов 26, 27 с гидразином написано, что «использование метода с добавкой уксусной кислоты» позволило повысить выходы пиридазинов 35 и 36. А почему?
5. Проводился ли прогноз биологической активности новых функционально замещенных конденсированных гетероциклических структур, в частности по программам типа QSAR models? Очевидно, что для этих соединений возможны различные виды биологической активности с большим потенциалом внедрения.

В диссертации встречаются некоторые неточности, как химические, так и стилистические, имеется большое количество неудачных выражений.

Сделанные замечания не носят принципиального характера и не влияют на значимость проделанной работы. В целом, по актуальности, новизне, практической значимости, значению самой работы и объему экспериментального материала

диссертация Сафрыгина Александра Валерьевича является законченной научно-квалификационной работой.

Заключение. Диссертационная работа Сафрыгина Александра Валерьевича «Синтез новых трифторметилированных гетероциклов на основе 2-трифторацетилхромонов и 5-арил-2-гидрокси-2-трифторметилфуран-3(2H)-онов» соответствует специальности 02.00.03 – органическая химия, полностью удовлетворяет требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., а ее автор, **Сафрыгин Александр Валерьевич**, несомненно, заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности – 02.00.03 – органическая химия.

Официальный оппонент,
Профессор кафедры органической химии
Пермского государственного национального
исследовательского университета,
доктор химических наук по специальности
02.00.03 – органическая химия, профессор



Масливец Андрей Николаевич

17.02.2017

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Пермский государственный
национальный исследовательский университет»
614990, Россия, г. Пермь, ГСП, ул. Букирева, 15,
химический факультет ПГНИУ, ауд. 405
Тел. 8(91
e-mail: koh2@psu.ru

Подпись профессора Масливица Андрея Николаевича заверяю:

17 февраля 2017 г.

