

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу  
Ивановой Анны Евгеньевны «Амбидентные полифторалкилсодержащие  
азагетероциклы в реакциях алкилирования», представленную  
на соискание ученой степени кандидата химических наук  
по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Введение в молекулу фторалкильной группы сообщает ей липофильность, способствует проникновению через биомембраны, повышает усвоение ее организмом, что во многих случаях приводит к значительному усилению эффекта уже известных лекарственных препаратов. Часто наряду с усилением фармакологических свойств такая модификация структуры сопровождается подавлением побочных эффектов. По этой причине разработка методов получения и изучение свойств гетероциклических фармакофоров содержащих перфторалкильные группы, **является актуальной задачей.**

**Целью** настоящей работы является экспериментальная и теоретическая оценка реакционной способности нуклеофильных центров амбидентных полифторалкилсодержащих азагетероциклов для их химической модификации в реакциях алкилирования. Основными объектами исследования явились полифторалкилсодержащие азагетероциклы ряда пиразола, пиримидина и хиноксалина

Диссертационная работа изложена на 185 страницах, состоит из трех глав: литературного обзора, обсуждения результатов и экспериментальной части, а также оглавления, введения, заключения, списка литературы и условных сокращений.

**Литературный обзор** включающий методы синтеза, химической модификации, а также данные о биологической активности полифторалкилсодержащих пиразолов и пиримидинов написан хорошим языком. При написании обзора автор продемонстрировал знакомство с научной литературой по теме диссертации. Проведенный анализ литературного материала показал отсутствие данных о теоретической и экспериментальной оценке нуклеофильных центров в полифторалкилсодержащих азагетероциклах, в том числе в широко используемых трифторметилзамещенных пиразолах и пиримидинах.

Во **второй главе** диссертационной работы, являющейся обсуждением результатов собственных исследований, сообщается о разработанных диссертантом методах

алкилирования фторалкил пиразолов иодистым метилом, диметилсульфатом, (4-бромбутил)ацетатом, пароформом. Представлены результаты реакций рибозирования и кросс-сочетания.

Необходимо отметить, что в большинстве случаев диссертантом предварительно в исследуемых молекулах проводилась теоретическая оценка реакционных центров методами теории функционала плотности (DFT). Полученные результаты сравнивались с экспериментом.

Установлено, что полифторалкилпиразолы могут реагировать с алкилирующими агентами обоим атомам азота. Причем регионаправленность реакции зависит от условий алкилирования. В основных условиях образуются смесь изомерных пиразолов. В отсутствие основания реакция с диметилсульфатом приводит к образованию 5-R<sup>F</sup>-пиразолов, а в присутствии кислот Льюиса алкилирования протекают региоспецифично с образованием 3-R<sup>F</sup>-изомера.

Показано, что полифторалкилхиноксалин-2-оны в реакциях с алкилгалогенидами в полярных растворителях в присутствии солей щелочных металлов могут реагировать как по атому кислорода, так и азота. При этом обнаружено влияние алкилирующего агента на региоселективность этих превращений.

Квантово-химическими расчетами был показан амбидентный характер нуклеофильных центров полифторалкилпиримидин-2-онов, но экспериментально найдено, что их алкилирование в основных условиях протекает преимущественно по атому кислорода. В то же время, этоксиметилирование пиримидинов Биджинелли осуществляется по атому азота.

Обнаружено, что в полифторалкилтиоурацилах наибольшей нуклеофильностью обладает атом серы, по которому протекает первоначальное алкилирование.

Таким образом, была достигнута основная цель исследования.

Работа имеет не только **научную новизну**, но и обладает **практической значимостью**, которая заключается в разработке методов региоконтролируемой функционализации полифторалкилсодержащих, хиноксалин-2-онов, пиримидин-2-онов и тиоурацилов. Эти результаты могут быть использованы для направленных синтезов алкилированных производных полифторалкилсодержащих азатетероциклов. В ряду синзированных соединения выявлены вещества обладающие умеренной туберкулостатической и противогриппозной активностями.

**Достоверность** полученных результатов не вызывает сомнений, поскольку для подтверждения структуры и чистоты новых соединений, установления их свойств диссертант грамотно применял комплекс физико-химических методов исследования: спектроскопию ЯМР ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ ), элементный анализ, хромато-масс-спектрометрию, ИК-спектроскопию, РСА.

**Автореферат и опубликованные работы** (10 статьи в рецензируемых научных журналах рекомендуемых ВАК и 10 тезисов докладов на научных конференциях) **полно и правильно отражают основные научные результаты, положения и выводы**, приведенные в диссертации.

В процессе ознакомления с работой возникли следующие замечания:

1. Не вполне понятен выбор реагентов и условий при алкилировании различных гетероциклов.
2. Хиноксалины являются структурными аналогами хинолонов-2 (пиридонов-2) для которых хорошо работает теория ЖМКО. При алкилировании этих соединений «жестким» алкилирующим реагентом – диметилсульфатом, реакция протекает по «жесткому» центру – атому кислорода. При алкилировании «мягким» реагентом – иодистым метилом, алкилирование идет по азоту. Аналогичные результаты были получены при алкилировании хиноксалинов иодистым метилом и 4-бромбутилацетатом, имеющим более высокую полярность связи С-галоген. В то же время, диссертант объясняет различия в региоселективности алкилирования хиноксалинов термодинамической стабильностью продуктов реакции.
3. В ряде случаев диссертантом не правильно даны названия химических реакций. Так, на стр. 55 и 57 замещение гидроксильной группы атомом хлора при действии  $\text{POCl}_3$  названо *хлорированием*. Под реакцией хлорирования принято понимать прямое замещение атома водорода хлором. На стр. 102 нуклеофильное замещение (тетраэдрический механизм) оксибутилацетильной группы на метокси-группу при действии метилата натрия на соответствующий 2-алкокопиримидин названо реакцией *пералкилирования*.
4. Имеется ряд опечаток и не удачных формулировок. Например, препарат *целекоксіб* назван «*целексосиб*», на рис. 1.1. (С.9); «*разлтычные условия*» С.94;

«Оранжевое масло» С.133; «О-региоизомерное строение.....» С.100. На схеме 1.111 (структура 1.319) допущена ошибка в формуле, и т.д.

Сделанные замечания не снижают общей высокой оценки проделанной большой теоретической и экспериментальной работы, которая является существенным и оригинальным вкладом в органическую химию.

Оценивая диссертационную работу А.Е. Ивановой в целом, считаю, что по актуальности, объему выполненной работы, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности результатов и обоснованности научных положений и выводов она соответствует п. 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г., а ее автор, Анна Евгеньевна Иванова, заслуживает присуждения ей искомой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Официальный оппонент,

заведующий кафедрой органической

химии «Омского государственного университета

им. Ф.М. Достоевского», профессор

доктор химических наук

10.10.2017

Фисюк Александр Семёнович

Федеральное государственное бюджетное

образовательное учреждение высшего образования

«Омский государственный университет

им. Ф.М. Достоевского»,

644077, г. Омск, проспект Мира, д. 55-А,

телефон: +7(3812)642447

e-mail: fisyuk@chemomsu.ru

Подпись А.С. Фисюка заверяю

Учёный секретарь ученого совета ФГБОУ ВО

«Омский государственный университет»

им. Ф.М. Достоевского»



Л.И. Ковалевская