

О Т З Ы В

официального оппонента на диссертационную работу **Давыдовой Юлии Анатольевны** «Поли- и перфторалкоксильные производные карбонильных соединений в синтезе азотсодержащих гетероциклов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - Органическая химия

Актуальность выбранной темы.

Химия фторорганических соединений, несомненно, является одним из наиболее интенсивно развивающихся разделов органической химии за последние 40-50 лет. Это связано с тем, что найдены многочисленные примеры улучшения желаемых свойств соединений при замене атомов водорода на атомы фтора или (поли,пер)фторалкильные группы. Фторсодержащие вещества нашли широкое применение в практике - не только в холодильной, электронной или ядерной промышленности, но и в медицине и сельском хозяйстве. Использование фторсодержащих соединений в медицине потребовало разработки новых более эффективных и селективных методов синтеза фторированных продуктов, поиска качественно новых способов введения атомов фтора в органические соединения.

В Институте органической химии Национальной Академии Наук Украины уже много лет ведутся исследования по синтезу и использованию новых как фторирующих агентов для селективного фторирования органических соединений, так и многочисленных фторсодержащих полифункциональных соединений – перспективных и доступных строительных блоков для получения целевых более сложных молекул. Одним из плодотворных направлений в области синтеза полезных фторированных строительных блоков является полифторалкилирование гидроксилсодержащих соединений по атому кислорода с помощью фреонов или фторолефинов. Однако, такой подход практически неэффективен для получения перфторалкоксисодержащих соединений. Несмотря на то, что первые арилтрифторметилэфиры впервые были синтезированы еще 1955 году Л.М. Ягупольским в Институте органической химии АН УССР, поиск эффективных и простых методов синтеза новых (поли,пер)фторалкокси-содержащих реагентов является важной задачей фторорганической химии. Поэтому, работа **Давыдовой Юлии Анатольевны**, естественно вытекающая из предыдущих

исследований по химии полифторалкил-содержащих ароматических и гетероароматических соединений, несомненно актуальна.

Цель исследования.

Цель диссертационной работы четко сформулирована и включает в первую очередь разработку эффективных методов получения новых полифункциональных строительных блоков с поли- и перфторалкоксильными группами, синтез пяти- и шестичленных азотсодержащих гетероциклических соединений с соответствующими фторалкоксигруппами, и изучение химических свойств синтезированных азолов на примере 4-фенил-5-тетрафторэтокситиазола.

Научная новизна и практическая ценность работы.

Необходимо отметить, что идея,ложенная в основу диссертации – разработка эффективных методов синтеза (поли,пер)фторалкоксисодержащих пяти- и шестичленных гетероциклических соединений с помощью новых полифункциональных карбонильных строительных блоков – отличается достаточной оригинальностью и прямых аналогий не имеет.

Работа включает принципиальные синтетические достижения. Разработаны удобные методы синтеза ранее неизвестных (поли,пер)фторалкоксисодержащих карбонильных соединений: производных малонового диальдегида, ацетофенона, *трет*-бутилметилкетона, 3-диметиламинопропен-2-она и бромацетофенона – важный шаг в развитии химии таких соединений, которые становятся доступными строительными блоками. Найдены и оптимизированы условия синтеза азотсодержащих пяти- и шестичленных гетероциклических соединений, таких как пиразол, изоксазол, пиримидин и тиазол с (поли,пер)фторалкоксильными группами. Химические свойства новых гетероциклических соединений были исследованы на примере 4-фенил-5-тетрафторэтокситиазола. Продемонстрирована существенная стабильность тетрафторэтоксигруппы в условиях реакций: нитрозирования, азосочетания, Шимана, Гриньара и каталитического восстановления. Описанные в работе продукты представляют большой интерес в качестве исходных соединений для синтеза широкого ряда полифункциональных фторированных соединений с потенциальной физиологической активностью.

Обсуждение результатов и содержания работы.

Диссертационная работа изложена на 162 странице, состоит из введения, четырёх разделов, выводов и списка цитируемой литературы, включающего 334 наименования. В работе содержится 3 таблицы, 8 рисунков и 148 схем. Во введении обоснован выбор темы, ее актуальность и новизна. В литературном обзоре (первый раздел диссертации) систематизированы и обобщены результаты исследований посвященных синтезу фторалкоксизамещенных гетероциклических соединений. На основе материалов этого раздела, сформированного четко и наглядно, с критично осмысленным очень большим массивом литературных данных, определены основные направления собственных исследований автора и обоснована цель работы. Содержание литературного обзора полностью соответствует теме диссертационной работы.

Во втором, третьем и четвертом разделах диссертации изложены результаты собственных исследований автора.

Второй раздел диссертации посвящен синтезу ранее неизвестных (поли,пер)фторалкосисодержащих карбонильных соединений: производных малонового диальдегида, ацетофенона, *трет*-бутилметилкетона, 3-диметиламинопропен-2-она и бромацетофенона. Диацеталь малонового диальдегида с полифторэтилоксигруппой во 2-ом положении получен присоединением тетрафторэтилена и трифторхлорэтилена к соответствующему гидроксилсодержащему тетраэтоксипропану. α -Перфторалкосисодержащие ацетофеноны и трифторметоксиметил-*трет*-бутилкетон получены нуклеофильным замещением атома брома на перфторалкоксигруппу в соответствующих бромометилкетонах с помощью перфторалкоголятов цезия. α -Полифторалкосисодержащие ацетофеноны получены присоединением фторолефинов к кеталю α -гидроксиацетофенона с последующим деблокированием кетогруппы. Синтезированные α -(поли,пер)фторалкосисодержащие ацетофеноны были модифицированы в соответствующие енаминоны и бромацетофеноны с помощью реакций с диметилацеталем ДМФ и N-бромускцинимидом.

Третий раздел диссертации посвящен синтезу гетероциклических соединений с (поли,пер)фторалкоксильными группами. Описанные во втором разделе диссертации полифункциональные (поли,пер)фторалкоси-содержащие карбонильные соединения являются доступными строительными блоками для синтеза новых пяти- и

шестичленных азотсодержащих гетероциклических соединений, таких как пиразол, изоксазол, пиримидин и тиазол с (поли,пер)фторалкоксильными группами. Так автор подробно изучила реакцию диацетала малонового диальдегида с полифторэтоксигруппой во 2-ом положении с такими бинуклеофилами как: гидразин, мочевина и *o*-фенилендиамин, и нашла оптимальные условия образования соответствующих пиразолов и пиримидинона – результат реакции полифторалкоксисодержащего малондиальдегида. Однако, в реакции с *o*-фенилендиамином был получен бензимидазол, как результат участия только одной карбонильной группы малондиальдегида.

α -(Поли,пер)фторалкосисодержащие енаминоны оказались прекрасными исходными соединениями в синтезе производных пиразола, изоксазола и пиримидина. Изменение кислотно-основных свойств реакционной среды оказалось критическим фактором образования 4-(поли,пер)фторалкоксипиразолов, а применение пиридина в качестве растворителя позволило получить исключительно один изомерный пиразол в случае реакции енаминонов с метилгидразином. Автору удалось разделить изомеры и однозначно установить структуру изомерных N-метилпиразолов с использованием ЯМР спектроскопии.

α -Бромо- α -(поли,пер)фторалкосисодержащие ацетофеноны были использованы в реакции Ганча и ряд тиазолов получен при взаимодействии с тиомочевинной, ее производными и бензтиоамидом.

Таким образом, Давыдова Ю.А. имела в своем распоряжении широкий ряд интересных низкомолекулярных N-(поли,пер)фторалкоксисодержащих разнообразных пяти- и шестивалентных гетероциклических соединений и, поэтому, совершенно логично выбрала одно соединение из наиболее доступных и интересных в синтетическом плане – 2-амино-4-фенил-5-тетрафторэтоксибиазол, и достаточно подробно исследовала его химические свойства: результаты исследования изложены в четвертой главе диссертации.

Автором найдено, что диазотирование исследуемого аминотиазола можно осуществить в различных условиях: нитритом натрия в уксусной кислоте, изоамилнитритом в ацетонитриле или нитрозилсерной кислотой. Образующийся 2-диазотиазол был трансформирован в 2-галогенсодержащие (хлор-, бром- и йод) тиазолы и в азокраситель. В случае 2-бромтиазола атом брома можно восстановить каталитическим гидрированием или нуклеофильно заместить на тиофенольную группу. Также 2-бромтиазол при действии изо-пропилмагний хлорида в ТГФ успешно образует

реактив Гриньяра, который дает соответствующие спирт и альдегид при обработке бензальдегидом и ДМФ, соответственно. Автор исследовала бензоилирование и сульфонилирование 2-бромтиазола и показала, что в этих реакциях образуются только продукты замещения по экзоциклическому атому азота, а избыток сульфонилхлоридов приводит к образованию 2-(N,N-дисульфимино)тиазолов.

Таким образом автором продемонстрирована существенная стабильность тетрафторэтоксигруппы в условиях различных реакций: нитрозирования, азосочетания, Шимана, Гриньара и каталитического восстановления. Описанные в работе продукты представляют большой интерес в качестве исходных соединений для синтеза широкого ряда полифункциональных фторированных соединений с потенциальной физиологической активностью.

Необходимо отметить, что экспериментальный материал и доказательства строения синтезированных соединений не вызывают сомнений. Автор широко и обоснованно применяет современные возможности рентгеноструктурного анализа, ИК, мультиядерной ЯМР и хромато-масс спектрометрии для выяснения структуры образующихся продуктов.

В целом диссертационная работа Давыдовой Ю.А. является целенаправленным исследованием в области органической химии, выполненной на высоком современном уровне. Все выводы автора обоснованы большим количеством экспериментальных данных, достоверны и в полной мере отражены в опубликованных работах. Структуры полученных соединений подтверждены достаточно, с использованием современных методов и методик физико-химического анализа. Полученные результаты представляют большой интерес для учреждений и организаций, занимающихся исследованием в области химии гетероциклических и фторорганических соединений: Институт биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины, Институт физико-органической химии им. А.В. Богатского НАН Украины, Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М. Литвиненко НАН Украины, Украинский государственный химико-технологический университет (г. Днепропетровск), Киевский государственный университет им. Т.Г. Шевченко, Национальный технический университет “Киевский политехнический институт”, Одесского государственного политехнического университета.

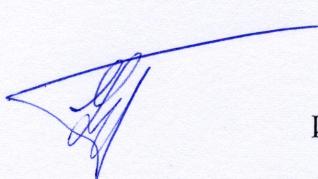
Работа написана и оформлена очень хорошо. Имеется только небольшое количество неточностей, как в диссертации, так и в автореферате. Так в автореферате и диссертации несколько раз (автореферат: стр. 2, 15 и 18; диссертация: стр. 7 и 122)

приведено название соединений «3,3-диметиламінопропен-2-онів» с лишней цифрой «3», а в названии раздела авторефера на странице 10 присутствует излишнее (двойное) обозначение фторалкоксильного фрагмента: *«Флюороалкоксизаміщені α-бромо-α-флюороалкоксиацетофенони в синтезі нітрогеновмісних гетероциклів»*. В диссертации присутствуют несколько опечаток в схемах: стр. 13 схема 1.4 внизу справа – «CF₃COF» вместо «CF₃OF» и стр. 28 схема 1.51 – «CHBrF» вместо «CH₂BrF». Однако, указанные опечатки не касаются общей сути работы и не уменьшают ее качества.

Содержание авторефера полностью соответствует основным положениям диссертации. По материалам работы опубликовано 5 статей в специализированных научных изданиях и сделано 5 сообщений на международных и национальных конференциях.

Таким образом, на основании всего сказанного выше можно сделать заключение, что диссертационная работа Давыдовой Ю.А. по актуальности темы, общим объемом, теоретическим и экспериментальным уровнем выполнения, новизной и научной значимостью, достоверностью выводов и практической ценностью результатов отвечает требованиям пунктов 9, 10 «Порядку присуждения научных степеней і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», утвержденного постановлением Кабинета Министров Украины от 24 июля 2013 года № 567 в отношении кандидатских диссертаций, а ее автор – Давыдова Юлия Анатольевна – заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Официальный оппонент
кандидат химических наук
старший научный сотрудник
Института биоорганической химии
и нефтехимии НАН Украины



И.И. Герус



<i>Геруса І.І.</i>	
ЗАСВІДЧУЮ:	
Вчений секретар	<i>Лар.</i>
ІВОНХ НАН України	<i>2016 р.</i>
“19”	03