

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Усачева Сергея Александровича «Синтез и реакционная способность 4-арил- и 4-арил-3-карбэтоксиг-6-трифторметил-2-пиронов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

актуальность избранной темы: 6-Трифторметил-2-пироны представляют собой удобные строительные блоки для получения трифторметилированных пиридинов и 1,2,3-триазолов – классов соединений, которые востребованы в медицинской химии и агрохимии. При этом проблема получения как самих 6-трифторметилированных пиронов, так и трифторметилированных пиридинов и 1,2,3-триазолов не была решена ранее в литературе в полной мере.

Представленная диссертационная работа посвящена разработке методов синтеза и изучению свойств производных 6-трифторметил- α -пиронов – трифторметилированного представителя важного класса кислородсодержащих гетероциклических соединений. Как показано диссертантом, высокореакционноспособные трифторметилированные пироны интересны, прежде всего, тем, что они могут служить удобными предшественниками других трифторметилированных гетероциклов – соединений, которые не используются в агрохимии и медицине. Диссертант продемонстрировал в работе многообразие химического поведения пироновой системы, позволившее синтезировать пиридины, 1,2,3-триазолы, пирролы и тиопироны. Поэтому считаю, что актуальность избранной диссертантом темы не вызывает сомнений.

степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна: Литературный обзор к диссертации состоит из двух частей, которые по смыслу совпадают с двумя частями диссертации; первая часть посвящена синтезу фторалкилированных 2-пиронов, а вторая часть посвящена химическим трансформациям данного класса соединений.

Следует обратить внимание на то, что в первой части литературного обзора информация по синтезу пиронов логично разделена в соответствии со стратегией построения пиронового кольца. В этой части диссертант дает понять, что конденсация полифторированных производных идет далеко не всегда хорошо по причине побочных реакций галоформного расщепления и других нежелательных процессов и, как следствие, зачастую характеризуется низкими выходами.

Вторая часть литературного обзора обобщает известные химические свойства фторалкилированных 2-пиронов, в частности, приведена информация по реакции Дильса-Альдера, в которую вступают пироны, по взаимодействию с нуклеофилами, а также некоторые другие реакции (по одному примеру реакции гидрирования и хлорметилирования).

Литературный обзор легко читается и дает полное представление об известных ранее методах получения фторалкилированных 2-пиронов, а также об их химических свойствах. Таким образом, литературный обзор позволяет понять место, которое занимает представленная диссертация в химии фторированных пиронов.

Раздел диссертации «Обсуждение результатов» также разделен на две части: в первой описан синтез пиронов, а во второй – исследование их реакций с нуклеофилами и реакции циклоприсоединения и некоторые другие превращения. В первой части приведен эффективный синтез 3-карбэтоксиг- и 3-незамещенных 4-арил-6-трифторметилпиронов с

выходами от 70 до 90%, что, как мы убедились из литературного обзора, является редкостью для конденсаций фторсодержащих субстратов.

Вторая часть обсуждения результатов включает реакции пиранов с нуклеофилами, циклоприсоединение и перегруппировку Шмидта. Следует отметить системность, с которой диссертант изучил превращения 6-трифторметилпиранов: сначала были изучены самые простейшие нуклеофилы – щелочные водные растворы и гидросульфид натрия, затем более сложные нуклеофилы – гидроксилламин и гидразин.

Следующий раздел посвящен реакциям 6-трифторметилпиранов с азидом натрия. Реакции зачастую шли сложно, с образованием смесей, в том числе Z-/E-изомеров, промежуточных и побочных продуктов, и несомненной заслугой диссертанта является оптимизация методик, которая позволила получать единственный продукт, а также проведенная идентификация сложных смесей.

Следующий раздел – взаимодействие 6-трифторметилпиранов с азометинидами – включает реакции с нестабилизированными идидами, генерированными из N-метилглицина и формальдегида. В данном разделе показано, что реакция способна приводить как к ожидаемым продуктам динуклеарного циклоприсоединения, так и к неожиданным пирролам с трифторметильной группой, образующимся за счет нуклеофильных свойств азометинида.

Все новые соединения охарактеризованы в диссертации при помощи совокупности современных методов: ^1H , ^{13}C ЯМР-спектроскопии, элементного анализа и ИК-спектроскопии; для доказательства строения геометрических изомеров использовались двумерные корреляции NOSEY, а также рентгеноструктурный анализ, когда вышеперечисленные методы не давали однозначного ответа на вопрос о строении соединения. Таким образом, достоверность полученных результатов и выводов, сделанных диссертантом, не вызывает сомнений.

При прочтении диссертации возникли следующие вопросы и небольшие замечания:

1. В литературном обзоре представлены разделы 1.2.3 и 1.2.4 – реакции восстановления и реакции с сохранением пиранового цикла (реакция хлорметилирования), в каждый из которых включено по одной статье. Принимая во внимание то, что в основной части диссертации нет ни реакций восстановления, ни реакций хлорметилирования, возможно эти разделы было бы целесообразно объединить, назвав объединенный раздел «прочие реакции», или вообще исключить, назвав вторую часть литературного обзора, например, «Реакции Дильса-Альдера и реакции с нуклеофилами».

2. Не совсем понятен механизм образования 1,2,3-триазолов из пиранов: включает ли он циклоприсоединение 1,3-динуля по двойной связи, или же это двойное нуклеофильное присоединение с раскрытием пиранового цикла? В случае, если это нуклеофильное присоединение, тогда этот раздел логичнее было бы включить в раздел «взаимодействие с нуклеофилами».

3. Испытывались ли какие-нибудь соединения (например, производные пиридонов) на биологическую активность?

Тем не менее, эти вопросы не влияют на общее хорошее впечатление от прочтения работы.

Таким образом, положения, выносимые на защиту, отражают реальный вклад автора в изучение химии фторметилированных 2-пиронов и характеризуют новизну исследования. Полученные результаты и выводы соответствуют поставленной цели и подчеркивают завершенность работы. Выбранный диссертантом объект, 6-трифторметил-2-пироны, действительно показал себя как высоко активный субстрат, и на его примере были обнаружены ранее неизвестные для 2-пиронов реакции циклоприсоединения с азометинилидом по связи C5-C6 и раскрытия с рециклизацией в 1,2,3-триазолы под действием азида натрия, обеспечивая фундаментальный вклад в химию этой гетероциклической системы. Описанные в диссертации превращения 4-арил-6-трифторметил-2-пиронов позволяют получить широчайший ассортимент разнообразных азотистых гетероциклов и имеют несомненный интерес как с синтетической, так и с практической точки зрения. Предлагаемые в качестве развития темы работы модификации полученных продуктов обеспечиваются наличием в их структуре фрагмента коричной кислоты, широко описаны в литературе и ведут к получению аналогов известных лекарственных соединений. Представленная диссертационная работа представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение научной задачи, имеющей большое значение для медицинской химии и агрохимии. По поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне диссертация Усачева Сергея Александровича «Синтез и реакционная способность 4-арил- и 4-арил-3-карбэтокси-6-трифторметил-2-пиронов» отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям и отвечает критериям, изложенным в п. 9 Положения о присуждении ученых степеней в УрФУ, а ее автор – Усачев Сергей Александрович – несомненно заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Халымбаджа Игорь Алексеевич

620002, Свердловская область,
г. Екатеринбург, улица Мира, дом 19

Личную подпись Халымбаджа И.А. удостоверяю

УЧЁНЫЙ СЕКРЕТАРЬ
УРФУ
МОРОЗОВА И. А.

Stamp: *[Signature]* SEP 03 10:18 AM '2018