

Утверждаю

Директор
Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Новосибирского института

органической химии
им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения
Российской академии наук
д.ф.-м.н., профессор



 Е.Г. Багрянская
«20» мая 2022 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН)
(принято Ученым советом 12 апреля 2022 г., протокол №3)

Диссертация **Политанской Ларисы Владимировны** «Разработка универсальных подходов к синтезу полифторированных азот-, кислород- и серосодержащих бензоаннелированных гетероциклов» выполнена в Лаборатории изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций (ЛИНИРР) НИОХ СО РАН. Научный консультант: д.х.н. Е.В. Третьяков.

В период подготовки диссертации соискатель Политанская Л.В. работала в должности старшего научного сотрудника.

В 1991 г. Политанская Л.В. окончила факультет естественных наук Новосибирского государственного университета по специальности «органическая химия» и получила квалификацию «инженер».

В 2000 г. защитила кандидатскую диссертацию на тему «Изучение факторов, определяющих ориентацию в реакции арилоксидефторирования 2,4-дифторнитробензола в среде жидкого аммиака» в диссертационном совете Д002.42.01 при Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Диссертационная работа рассмотрена на заседании Ученого совета Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН 12 апреля 2022 года, протокол №3.

Присутствовали:

1. д.ф.-м.н., проф. Багрянская Елена Григорьевна, директор НИОХ СО РАН, Председатель УС
 2. к.х.н. Бредихин Роман Андреевич, ученый секретарь
 3. д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович, г.н.с. ЛФАВ
 4. к.х.н. Воробьев Алексей Юрьевич, с.н.с. ЛФП
 5. к.х.н. Казанцев Максим Сергеевич, зав. лаб. ЛОЭ
 6. к.х.н., доцент Кирилук Игорь Анатольевич, зав. лаб. ЛАС
 7. д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна, в.н.с. ЛФАВ
 8. д.х.н. Меженкова Татьяна Владимировна, зав. лаб. ЛГС
 9. к.х.н. Морозов Денис Александрович, зам. директора по научной работе
 10. к.х.н. Морозов Сергей Владимирович, зав. лаб. ЛЭИ и ХА
 11. к.ф.-м.н. Половяненко Дмитрий Николаевич, руководитель ХСЦ
 12. к.х.н. Суслов Евгений Владимирович, зам. директора по научной работе
 13. д.х.н., проф. Ткачев Алексей Васильевич, зав. лаб. ЛТС
 14. д.б.н., проф. Толстикова Татьяна Генриховна, зав. лаб. ЛФИ
 15. к.х.н., доцент Тормышев Виктор Михайлович, кук. группы ГИТР
 16. д.х.н. Харитонов Юрий Викторович, в.н.с. ЛМХ
 17. д.х.н. Шелковников Владимир Владимирович, зав. лаб. ЛОСМ
 18. д.х.н., проф. Шульц Эльвира Эдуардовна, зав. лаб. ЛМХ
 19. д.х.н. Шундрин Леонид Анатольевич, зав. лаб. ЛАЭСМ
 20. д.х.н. Яровая Ольга Ивановна, в.н.с. ЛФАВ,
- научные работники: доктора наук – 2, кандидаты наук – 5, молодые ученые без ученой степени – 3.
- Ученый совет НИОХ СО РАН избран 30 марта 2021 года в составе 26 человек. Кворум имеется.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Диссертационная работа Л.В. Политанской является самостоятельно выполненной соискателем законченной научно-квалификационной работой.

Актуальность темы исследования обусловлена растущим интересом к химии фторированных органических соединений, обладающих огромным биологическим потенциалом, а также синтетическими возможностями, позволяющими получать на их основе новые функциональные материалы. Несмотря на то, что фтор практически отсутствует в органических веществах природного происхождения, 35% агрохимикатов и 20-25% поступающих в продажу фармацевтических препаратов содержат, по крайней мере, один атом фтора. Разработка и внедрение фторсодержащих биоактивных субстанций является самой быстрорастущей областью современной химико-биологической и клинической медицины. В настоящее время, по оценкам экспертов около 40% всех новых химических объектов, вступающих в финальную стадию испытаний, являются фторорганическими соединениями.

Очевидная тенденция увеличения спроса на все новые и новые фторсодержащие препараты стимулирует развитие синтетической фторорганической химии. Несмотря на значительное расширение ряда синтетических методов, позволяющих вводить атомы

фтора в органические молекулы, традиционные классические методы построения фторированного ароматического и гетероароматического остова, основанные на реакциях ароматического нуклеофильного замещения атомов фтора в полифтораренах остаются не менее востребованными.

Наряду с практическим аспектом синтеза потенциально биологически активных фторсодержащих объектов, самостоятельный и фундаментальный интерес представляет изучение реакционной способности полифтораренов. Разработка новых путей трансформации фторированных субстратов в разнообразные гетероциклические конденсированные системы способствует развитию синтетических методов органической химии и теоретических представлений о строении и реакционной способности элементоорганических соединений.

Цель диссертационной работы: разработка новых методов модификации полифторированных производных бензола для создания универсальных и эффективных подходов к сериям ранее неизвестных или труднодоступных бензоаннелированных гетероциклических систем, отличающихся количеством и расположением атомов фтора.

Научная новизна и теоретическая значимость.

В результате проведенного планомерного исследования реакционной способности фторированных *орто*-алкиниланилинов в условиях кислотного, щелочного катализа, а также в присутствии катализаторов переходных металлов выявлены закономерности протекания реакций гетероциклизации в индолы, в зависимости от заместителя при тройной связи в ароматическом субстрате. Установлены структурные факторы (количество атомов фтора, природа алкинильного заместителя), определяющие направление конкурирующих процессов (гидратации тройной связи либо внутримолекулярной циклизации) при взаимодействии фторированных *орто*-алкиниланилинов с моногидратом *пара*-толуолсульфокислоты (*p*-TSA·H₂O) в среде алифатического спирта.

Установлено, что силилзамещенные производные фторированных этиниланилинов в присутствии *p*-TSA·H₂O в этиловом спирте селективно трансформируются в *орто*-аминоацетофеноны в *one-pot* режиме. Указанное превращение протекает в более мягких условиях и с лучшим выходом, нежели последовательное осуществление процессов гидролиза C–Si связи в Me₃Si–C≡C–Ar и гидратации C≡C связи в H–C≡C–Ar.

Впервые осуществлен метод синтеза полифторированных *орто*-гидроксиацетофенонов, базирующийся на осуществлении последовательности реакций иодирования фенолов, кросс-сочетания полученных иодпроизводных с триизопропилсилилацетиленом и гидратации тройной связи под действием *p*-TSA·H₂O. Этот новый синтетический подход является успешной альтернативой традиционному способу получения *орто*-гидроксиацетофенонов (перегруппировке Фриса), неприменимому к фенолам, дезактивированным наличием большого количества акцепторных заместителей в своей структуре.

Впервые осуществлен *one-pot* синтез 2-фенилтетрафториндола из *орто*-иоданилина и фенилацетилена. В качестве катализатора циклизации образующегося *in situ* алкиниланилина был использован КОН. Выход целевого продукта в пересчете на стартовый 2,3,4,5-тетрафторанилин составил 79%, что ~ в 160 раз эффективнее полученного ранее по методу Фишера (0.5%).

Получены и охарактеризованы порядка 300 новых фторированных соединений, из них около 120 структур – фторсодержащие бензогетероциклы.

Показана эффективность использования иодирующих систем на основе кристаллического иода для превращения полифторированных анилинов в иодпроизводные с целью их дальнейшего использования в реакциях кросс-сочетания Соногаширы. Полученные таким орто-способом фторированные алкиниланилины послужили универсальными предшественниками в синтезе широкого круга потенциально биологически активных фторированных азагетероциклов.

В результате планомерного исследования реакционной способности фторированных орто-алкиниланилинов в условиях кислотного, щелочного катализа, а также в присутствии переходных металлов как катализаторов, выявлены закономерности протекания процесса циклизации в индолы. На основе взаимодействия орто-иоданилинов с терминальными ацетиленами разработан универсальный one-pot метод синтеза полифторированных индолов. Показано, что превращение орто-Н-тетрафторанилина в 2-фенилтетрафториндол в условиях нового метода осуществляется с выходом, превосходящим таковой для классического метода Фишера в 16 раз (79% и 5% соответственно).

Систематически исследованы превращения полифторированных орто-алкиниланилинов в присутствии $p\text{-TSA} \cdot \text{H}_2\text{O}$ в среде алифатического спирта и бензола, установлены факторы, влияющие на направление реакций и определяющие структуру продуктов (индолы и/или кетоны).

Установлено, что Me_3Si -производные фторированных этиниланилинов в присутствии $p\text{-TSA} \cdot \text{H}_2\text{O}$ в EtOH селективно трансформируются в орто-аминоацетофеноны. Указанное превращение протекает в более мягких условиях и с более высоким выходом, нежели последовательное осуществление процессов сольволиза связи C–Si и гидратации тройной связи в $\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Ar}$.

Разработана стратегия последовательного применения реакций электрофильного иодирования фторированных фенолов, кросс-сочетания с $i\text{-Pr}_3\text{Si}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ и гидратации тройной связи под действием $p\text{-TSA} \cdot \text{H}_2\text{O}$ в среде EtOH для создания серии фторированных орто-гидроксиацетофенонов. Предлагаемый синтетический путь является успешной альтернативой перегруппировке Фриса, неприменимой к фенолам, дезактивированным наличием большого количества акцепторных заместителей.

Впервые получены представительные серии структурно подобных бензоаннелированных гетероциклических соединений, различающихся числом и расположением атомов фтора в бензольном фрагменте (около 120 соединений).

Практическая значимость работы

Разработаны новые удобные и эффективные методы синтеза фторароматических соединений, а также оптимизированы методики, использованные ранее для получения нефторированных аналогов целевых соединений. Многие из впервые синтезированных фторированных гетероциклов и их предшественников представляют несомненный интерес для фармакологических исследований.

Методология и методы исследования.

Установление структуры соединений осуществлено с использованием методов спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ИК-спектроскопии, масс-спектроскопии высокого разрешения, элементного и рентгеноструктурного анализа.

Основные положения, выносимые на защиту:

Синтез фторированных иод- и алкиниланилинов

Данные о реакционной способности полифторированных алкиниланилинов различного строения в условиях кислотного и щелочного катализа, а также в присутствии катализаторов на основе переходных металлов.

Новый метод синтеза полифторированных орто-амино- и орто-гидроксиацетофенонов.

Новые подходы к получению полифторированных индолов из орто-иоданилинов (one-pot и двухстадийный).

Методы направленного синтеза структурно подобных серий фторированных бензоаннелированных гетероциклических соединений.

Степень достоверности и апробация работы

Высокая степень достоверности результатов обеспечена применением современных и стандартных методов исследования, а также воспроизводимостью результатов экспериментов. Анализ структуры и чистоты полученных соединений осуществляли на сертифицированных и поверенных приборах Химического исследовательского центра коллективного пользования СО РАН.

Полученные в работе результаты могут быть использованы в научно-исследовательской практике НИОХ СО РАН, а также в лабораториях других научных организаций: ИОХ РАН, МГУ им. М.В. Ломоносова, ИФАВ РАН, ИОФХ им. А.Е. Арбузова - обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН, УФИХ РАН, ИОС УрО РАН, ИК СО РАН, ИрИХ СО РАН и др.

Полнота опубликования результатов

По теме диссертации опубликованы 1 обзор, 1 монография и 20 статей в зарубежных рецензируемых журналах, входящих в базу научного цитирования Web of Science, широко представлена на международных и отечественных профильных конференциях.

Список публикаций автора по теме диссертации

- [1] Политанская Л.В., Селиванова Г.А., Пантелеева Е.В., Третьяков Е.В., Платонов В.Е., Никульшин П.В., Виноградов А.С., Зонов Я.В., Карпов В.М., Меженкова Т.В., Васильев А. В., Колдобский А.Б., Шилова О.С., Морозова С.М., Бургарт Я.В., Щегольков Е.В., Салоутин В.И., Соколов В.Б., Аксиненко А.Ю., Ненайденко В.Г., Москалик М.Ю., Астахова В.В., Шаинян Б.А., Таболин А.А., Иоффе С.Л., Музалевский В.М., Баленкова Е.С., Шастин А.В., Тютюнов А.А., Бойко В.Э., Игумнов С.М., Дильман А.Д., Адонин Н.Ю., Бардин В.В., Масоуд С.М., Воробьева Д.В., Осипов С.Н., Носова Э.В., Липунова Г.Н., Чарушин В.Н., Прима Д.О., Макаров А.Г., Зибарев А.В., Трофимов Б.А., Собенина Л.Н., Беляева К.В., Сосновских В.Я., Обыденнов Д.Л., Усачев С.А. Перспективные точки роста и вызовы фторорганической химии // Успехи химии – 2019, – V. 88, – Р. 425 –569 [Politanskaya

- L.V. *et al.* Organofluorine chemistry: promising growth areas and challenges // Russ. Chem. Rev. – 2019, – V. 88, – P. 425–569].
- [2] Prima D.O., Makarov A.G., Bagryanskaya I.Yu., Kolesnikov A.E., Zargarova L.V., Baev D.S., Eliseeva T.F., **Politanskaya L.V.**, Makarov A.Yu., Slizhov Yu.G., Zibarev A.V. Fluorine-containing *n*-6 and angular and linear *n*-6-*n'* (*n*, *n'* = 5, 6, 7) diaza-heterocyclic scaffolds assembled on benzene core in unified way // ChemistrySelect – 2019, – V. 4, – P. 2383–2386.
 - [3] Reshetov A.V., Selivanova G.A., **Politanskaya L.V.**, Beregovaya I.V., Shchegoleva L.N., Vasileva N.V., Bagryanskaya I.Yu., Steingarts V.D. Hydrodefluorination of *N*-acetylheptafluoro-2-naphthylamide by zinc in aqueous ammonia: synthetic outcomes and mechanistic considerations // ARKIVOC – 2011, – V. 8I, – P. 244–262.
 - [4] **Politanskaya L.V.**, Chuikov I.P., Tretyakov E.V., Shteingarts V.D., Ovchinnikova L.P., Zakharova O.D., Nevinsky G.A. An effective two-step synthesis, fluorescent properties, antioxidant activity and cytotoxicity evaluation of benzene-fluorinated 2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-quinolin-4-ones // J. Fluorine Chem. – 2015, – V. 178, – P. 142–153.
 - [5] **Politanskaya L.**, Shteingarts V., Tretyakov E. General and efficient synthesis of polyfluorinated 2-aminotolans and 2-arylindoles // J. Fluorine Chem. – 2016, – V. 188, – P. 85–98.
 - [6] **Politanskaya L.V.**, Chuikov I.P., Kolodina E.A., Shvartsberg M.S., Shteingarts V.D. Synthesis of polyfluorinated *ortho*-alkynylanilines // J. Fluorine Chem. – 2012, – V. 135, – P. 97–107.
 - [7] **Politanskaya L.**, Tretyakov E. *p*-Toluenesulfonic acid induced conversion of fluorinated trimethylsilylethynylanilines into aminoacetophenones: versatile precursors for the synthesis of benzoazaheterocycles // Synthesis – 2018, – V. 50, – P. 555–564.
 - [8] **Politanskaya L.V.**, Chuikov I.P., Shteingarts V.D. Synthesis of indoles with a polyfluorinated benzene ring // Tetrahedron – 2013, – V. 69, – P. 8477–8486.
 - [9] **Politanskaya L.**, Petyuk M., Tretyakov E. Transformation of fluorinated 2-alkynylanilines by various catalytic systems // J. Fluorine Chem. – 2019, – V. 226, – P. 109394.
 - [10] **Politanskaya L.**, Shteingarts V., Tretyakov E., Potapov A. The *p*-toluenesulfonic acid-catalyzed transformation of polyfluorinated 2-alkynylanilines to 2-aminoarylketones and indoles // Tetrahedron Lett. – 2015, – V. 56, – P. 5328–5332.
 - [11] Zakharova O., Nevinsky G., **Politanskaya L.**, Baev D., Ovchinnikova L., Tretyakov E. Evaluation of antioxidant activity and cytotoxicity of polyfluorinated diarylacetylenes and indoles toward human cancer cells // J. Fluorine Chem. – 2019, – V. 226, – P. 109353.
 - [12] **Politanskaya L.**, Xi C., Duan Z., Bagryanskaya I., Eltsov I., Tretyakov E. Highly efficient synthesis of polyfluorinated 2-mercaptopbenzothiazole derivatives // J. Fluorine Chem. – 2018, – V. 212, – P. 130–136.
 - [13] **Politanskaya L.**, Rybalova T., Zakharova O., Nevinsky G., Tretyakov E. *p*-Toluenesulfonic acid mediated one-pot cascade synthesis and cytotoxicity evaluation of polyfluorinated 2-aryl-2,3-dihydroquinolin-4-ones and their derivatives // J. Fluorine Chem. – 2018, – V. 211, – P. 129–140.
 - [14] **Politanskaya L.**, Tretyakov E., Xi C. Synthesis of polyfluorinated 4-hydroxyquinolin-2(1*H*)-ones based on the cyclization of 2-alkynylanilines with carbon dioxide // J. Fluorine Chem. – 2021, – V. 242, – P. 109720.

- [15] **Politanskaya L.**, Duan Z., Bagryanskaya I., Tretyakov E., Xi C. Highly efficient synthesis of polyfluorinated 2-mercaptobenzothiazole derivatives // J. Fluorine Chem. – 2018, – V. 212, – P. 130–136.
- [16] **Politanskaya L.**, Bagryanskaya I., Tretyakov E., Xi C. Highly efficient synthesis of novel fluorinated 3-amino-2-mercaptobenzothiazole-2(3*H*)-thione derivatives // J. Fluorine Chem. – 2020, – V. 239, – 109628.
- [17] **Politanskaya L.**, Bagryanskaya I., Tretyakov E. Synthesis of polyfluorinated arylhydrazines, arylhydrazones and 3-methyl-1-aryl-1*H*-indazoles // J. Fluorine Chem. – 2018, – V. 214, – P. 48–57.
- [18] **Politanskaya L.V.**, Malysheva L.A., Beregovaya I.V., Bagryanskaya I.Yu., Gatilov Yu.V., Malykhin E.V., Shteingarts V.D. Regioselectivity and relative substrate activity of difluoroquinolines containing fluorine atoms in benzene ring in reaction with sodium methoxide // J. Fluorine Chem. – 2005, – V. 126, – P. 1502–1509.
- [19] **Политанская Л.В.** Новые подходы к синтезу полифторированных азатетероциклов // LAP LAMBERT Academic Rublissjing. – 2017, – ISBN: 978-3-330-04243-8, – P. 198.
- [20] **Politanskaya L.**, Tretyakov E. Directed synthesis of fluorine containing 2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]oxathiine derivatives from polyfluoroarenes // J. Fluorine Chem. – 2020, – V. 236, – 109592.
- [21] **Politanskaya L.**, Troshkova N., Tretyakov E., Xi C. Synthesis of polyfluorinated benzofurans // J. Fluorine Chem. – 2019, – V. 227, – 109371.
- [22] Gromova M.A., Kharitonov Yu.V., **Politanskaya L.V.**, Tretyakov E.V., Shults E.E. A facile approach to hybrid compounds containing a tricyclic diterpenoid and fluorine-substituted heterocycles // J. Fluorine Chem. – 2020, – V. 236, – 109554.
- [23] **Politanskaya L.**, Tretyakov E., Xi C. Synthesis of polyfluorinated *o*-hydroxyacetophenones – convenient precursors of 3-benzylidene-2-phenylchroman-4-ones // J. Fluorine Chem. – 2020, – V. 229, – 109435.

Личный вклад автора

В диссертационной работе обобщены и обсуждены результаты, полученные лично автором или в соавторстве. Автором были определены и сформулированы цель и задачи работы, а также пути их решения. Экспериментальные синтетические результаты, представленные в работе, получены автором или при его непосредственном участии. Соискатель внес основной вклад в описание, интерпретацию и публикацию полученных результатов. Диссертация выполнена как часть плановых научно-исследовательских работ, проводимых в НИОХ СО РАН в рамках государственного задания «Дизайн и синтез новых карбо- и гетероциклических органических соединений с заданными функциональными свойствами» и при финансовой поддержке грантов РФФИ «Разработка подходов к синтезу полифторированных аренов, гетероаренов, хинонов и потенциально биоактивных соединений на их основе» 14-03-00108-А (руководитель д.х.н. В.Д. Штейнгарц) и «Синтез полифторированных бензоаннелированных гетероциклов на основе циклизации с диоксидом углерода» 19-53-53003-ГФЕН_а (руководитель к.х.н. Л.В. Политанская).

Тема диссертации утверждена Ученым советом (протокол от 10 декабря 2019 года №11)

Соответствие формуле специальности

Диссертационная работа соответствует специальности 1.4.3 – Органическая химия, поскольку посвящена *синтезу органических соединений с полезными свойствами и новыми структурами, а также разработке новых синтетических методов получения органических веществ.*

Выполненная диссертационная работа является законченной научно-квалификационной работой, содержит полезный в научном и практическом отношении материал. В результате систематических исследований реакционной способности полифтораренов разработаны методы получения фтор- и полифторзамещенных N, S и O-бензаннелированных гетероциклов. Это позволило впервые синтезировать ряды структурно-подобных каркасов, отличающихся числом и расположением атомов фтора в бензойном фрагменте, что открыло путь к изучению различных корреляций структура-свойство. По новизне и актуальности полученных результатов, научно-методическому уровню и практической значимости диссертация Политанской Л.В. отвечает всем требованиям ВАК (п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» утвержденные Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора химических наук.

Диссертация "Разработка универсальных подходов к синтезу полифторированных азот-, кислород- и серосодержащих бензаннелированных гетероциклов" Политанской Ларисы Владимировны рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия.

Заключение принято на заседании Ученого совета НИОХ СО РАН 12 апреля 2022 года. Присутствовало членов Ученого совета с правом решающего голоса - 20 чел.

Результаты голосования:

«за» – 20 голосов (единогласно), «против» и «воздержался» – нет.

Директор НИОХ СО РАН

Председатель Ученого совета д.ф.-м.н., профессор

Е.Г. Багрянская

Ученый секретарь НИОХ СО РАН к.х.н.

Р.А. Бредихин