

ОТЗЫВ
официального оппонента
на диссертацию Политанской Ларисы Владимировны
«РАЗРАБОТКА УНИВЕРСАЛЬНЫХ ПОДХОДОВ К СИНТЕЗУ
ПОЛИФТОРИРОВАННЫХ АЗОТ-, КИСЛОРОД- И СЕРОСОДЕРЖАЩИХ
БЕНЗОАННЕЛИРОВАННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ», представленную на
соискание учёной степени доктора химических наук по специальности
1.4.3 - Органическая химия

Фторированные и полифторированные соединения представляют собой важный класс органических производных, представляющих интерес прежде всего с точки зрения их биологических свойств и возможности биомедицинского применения, а также для создания новых материалов, зачастую с уникальными, физико-химическими характеристиками (термоустойчивость, поверхностно-активные и экстракционные свойства и т.п.). Полифторированные органические соединения также являются ценными реагентами для синтетических трансформаций различного типа в связи с уникальным электронным эффектом фтора, обусловленным его небольшим атомным размером, высокой электроотрицательностью и низкой поляризуемостью. Дополнительную ценность полифторированным производным придает возможность модуляции липофильности за счет введения в органические молекулы атома фтора, что особенно важно с точки зрения возможного биомедицинского применения синтезируемых производных. В то же время, специфика реакционной способности полифтораренов и гетероаренов, как и пути трансформации фторсодержащих конденсированных гетероциклических систем к настоящему времени остаются недостаточно исследованными. Открытие новых путей таких трансформаций фторированных субстратов может внести существенный вклад как в развитие представлений о фундаментальных закономерностях протекания органических реакций, так и открыть выход к соединениям с ценными физико-химическими и биологическими свойствами. Все вышеперечисленное определяет актуальность тематики диссертационного исследования.

Диссертационная работа Политанской Л.В. изложена на 382 страницах текста и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов,

экспериментальной части, выводов, списка использованных сокращений, списка литературы, насчитывающего 273 наименования, и приложения, включающего важные для работы спектральные характеристики некоторых синтезированных соединений.

Во введении автором обоснована актуальность темы диссертации, сформулирована ее общая цель – разработка новых методов модификации полифторированных производных бензола для создания универсальных и эффективных подходов к сериям ранее неизвестных или труднодоступных бензоаннелированных гетероциклических систем, различающихся количеством и расположением атомов фтора. Также во введении поставлены конкретные задачи исследования, которые были последовательно решены в ходе выполнения работы.

Обзор литературных данных (глава 1) посвящен способам получения полифторированных N-, O-, S-гетероциклов. Материал сгруппирован по типам гетероциклических систем и содержит разделы, посвященные N-, N,N-, N,O-, N,S-, O-, и S-гетероциклам. Обзор написан ёмко и лаконично; он дает четкое представление о современном состоянии исследований по тематике работы. В конце обзора литературы сделан обоснованный вывод о том, что хотя в настоящее время известно множество превращений, открывающих путь к полифторированным бензогетероциклам, как правило, ключевая стадия циклизации осуществляется на последней стадии синтеза и базируется на внутримолекулярном нуклеофильном замещении *орто*-атома фтора действием N-, S- или O-нуклеофильного центра на конце заместителя в производных полифтораренов. В то же время классические методы построения гетероциклического остова за счет электрофильного замещения *орто*-атома водорода (электрофильные циклизации Скраупа, Дебнера-Миллера и т.д.) используются на практике значительно реже. Таким образом, тематика работы диссертанта к моменту начала исследований была недостаточно изучена и требовала дальнейшего развития. Кроме того, подавляющее большинство реализованных методик синтеза фторированных бензогетероциклов не являлись универсальными.

Основная часть работы (глава 2) состоит из шести разделов. Представляемый материал сгруппирован по типам синтезируемых гетероциклов. В первом, самом значительном по объему разделе работы (N-гетероциклы; раздел

2.1) прежде всего представлена разработка способов получения предшественников полифторированных азагетероциклов – анилинов, содержащих несколько атомов фтора и имеющих незамещенное *орто*-положение по отношению к аминогруппе, а также *орто*-алкинилзамещенных анилинов. В разделе 2.1 обсуждается также гидродефторирование пентафторацетанилида действием цинка в водном аммиаке и влияние добавок неорганических солей на региоселективность восстановления; синтез фторированных иоданилинов; синтез фторированных алкиниланилинов реакциями кросс-сочетания; синтез фторированных аминоацетофенонов реакциями гидратации алкилнильных производных; синтез фторированных индолов из *орто*-алкиниланилинов в спиртовых средах под действием *пара*-толуолсульфокислоты. Обсуждается трансформация полифторированных *орто*-алкиниланилинов в индолы действием соединений переходных металлов, а также в условиях основного катализа и *one-pot* синтез полифторированных индолов из *орто*-иоданилинов и терминальных алкинов. Также описан синтез фторированных по обоим ароматическим фрагментам *орто*-аминотоланов и их циклизация в 2-арилиндолы. Исходя из фторированных *орто*-иоданалинов разработана удобная синтетическая последовательность, позволяющая получать фторированные хинолоны, из *орто*-алкиниланилинов – бензофторированные 2,3-дигидро-1*H*-хинолин-4-оны. Реакциями кислотно-катализируемого взаимодействия фторированных *орто*-аминоацетофенонов с бензальдегидами удалось успешно синтезировать фторированные 2-арил-2,3-дигидро-4-хинолиноны, а взаимодействием *орто*-алкиниланилинов с диоксидом углерода – полифторированные 4-гидроксихинолин-2-оны. Также осуществлена разработка удобных синтетических подходов к полифторированным производным 3-метил-1*H*-индазола. Наконец, в завершающей раздел 2.1 части обсуждения результатов рассмотрены возможности синтеза и дальнейшей функционализации фторированных производных хинолина. Целью данного раздела работы являлось изучение возможности ароматического нуклеофильного замещения атома фтора в изомерных дифторхинолинах. Было установлено, что изомерные дифторхинолины под действием MeONa в среде жидкого аммиака и DMSO образуют продукты моно-метоксидефторирования; выявлена позиционная селективность данных реакций.

Раздел 2.2 обсуждения результатов представляет исследования автора по синтезу фторированных N,S-гетероциклов: бензотиазолтионов и производных бензотиазолтиона. Была продемонстрирована возможность превращения полифторированных анилинов в производные бензотиазолтиона путем их взаимодействия с сероуглеродом в толуоле в присутствии DBU, а также реализован простой и эффективный подход к полифторированным производным 3-(алкилиденамино)бензотиазол-2(3*H*)-тиона на основе взаимодействия арилгидразонов с CS₂ в MeCN в присутствии DBU при комнатной температуре.

Раздел 2.3 посвящен синтезу фторированных биологически важных S,O-гетероциклов. Использованный в работе подход заключался в последовательном нуклеофильном замещении двух соседних атомов фтора в полифтораренах действием бифункционального S,O-нуклеофила.

Следующий раздел 2.4 посвящен синтезу фторированных O-гетероциклов (бензофуранов и хромонов) – также соединений с высоким потенциалом биологической активности. С использованием реакций кросс-сочетания впервые предложен общий метод получения этих полифторированных производных.

В разделе 2.5 обсуждаются выявленные в ходе исследования зависимости изменения биологических свойств синтезированных соединений от количества атомов фтора в их структуре. Проанализировано влияние числа и расположения атомов фтора на цитотоксические, антиоксидантные и антимутагенные свойства фторсодержащих хинолонов и индолов; выявлены соединения-лидеры, перспективные для дальнейшей модификации и исследования.

Наконец, заключительный раздел 2.6 обсуждения результатов посвящен перспективам дальнейшего развития темы исследования. Следует отметить, что многие разработанные автором в ходе исследования синтетические методы являются общими и с высокой вероятностью могут быть распространены на другие соединения сходных структурных типов.

Диссертация Л.В. Политанской является комплексным исследованием, содержащим ценные обобщения по синтетической химии фторированных гетероциклов. Разработанные синтетические подходы, несомненно, могут найти применение при разработке новых материалов и биомедицинских препаратов, а также при разработке синтетических схем получения различных фторированных гетероциклов. Работа отличается высокой степенью новизны и оригинальности, а

также точностью формулировок и обоснованным объяснением основных наблюдаемых химических и физико-химических закономерностей протекания исследованных реакций. Достоверность результатов и обоснованность выводов диссертационной работы подтверждается как представленными в работе экспериментальными данными, так и высоким уровнем публикаций по работе, и не вызывают сомнений.

К основным достижениям диссертации можно отнести следующее:

- разработку разнообразных взаимодополняющих новых эффективных методов синтеза фторароматических соединений, а также оптимизацию методик, использованных ранее для получения нефторированных аналогов целевых соединений;

- Систематическое исследование превращения полифторированных *орто*-алкиниланилинов, выявление факторов, влияющих на направление реакций и определяющих структуру продуктов (индолы и/или кетоны);

- Разработку эффективных иодирующих систем на основе кристаллического иода для превращения полифторированных анилинов в иодпроизводные с целью их дальнейшего использования в реакциях кросс-сочетания Соногаширы с получением фторированных *орто*-алкиниланилинов – универсальных предшественников в синтезе потенциально биологически активных фторированных азаетероциклов;

- Определение закономерностей протекания процесса циклизации в индолы фторированных *орто*-алкиниланилинов в условиях кислотного и щелочного катализа, а также в присутствии переходных металлов как катализаторов. Разработку универсального *one-pot* метода синтеза полифторированных индолов;

- Разработку стратегии последовательного синтеза фторированных *орто*-гидроксиацетофенонов, представляющую собой успешную альтернативу перегруппировки Фриса, неприменимой к фенолам, дезактивированным наличием большого количества акцепторных заместителей.

Экспериментальная часть диссертации содержит подробные методики синтеза всех вновь полученных соединений, многие спектральные данные приведены в приложении. Достоверность полученных результатов и выводов

обоснована применением комплекса современных экспериментальных физико-химических и расчетных методов. Структура и состав всех вновь полученных соединений может считаться надежно доказанной.

Диссертация Л.В. Политанской выполнена на высоком экспериментальном и научном уровне. Результаты диссертационной работы опубликованы в 1 обзоре, 1 монографии и 20 статьях в рецензируемых научных журналах, внесенных в Перечень журналов и изданий, рекомендованных Минобрнауки России для опубликования результатов диссертаций. Результаты работы неоднократно докладывались на научных конференциях. Автореферат и публикации в полной мере отражают основное содержание диссертации.

Работа практически лишена методических, экспериментальных и серьезных оформительских недостатков. Тем не менее, по работе могут быть отмечены некоторые частные замечания и вопросы:

1. При изучении влияния неорганических солей на региоселективность реакции гидродефторирования (с. 61-63) желательно было бы обосновать выбор использованных неорганических производных: в частности, почему, были выбраны цинковые, натриевые, калиевые и аммонийные соли и не тестировались, например, соли железа, кобальта, никеля и т.п.

2. В разделе, посвященном синтезу фторированных анилинов (раздел 2.1.1.2 обсуждения результатов), возможно, стоило бы испробовать в качестве альтернативного иодирующего агента $KICl_2$, представляющий собой более удобный в использовании и менее токсичный синтетический эквивалент ICl .

4. При рассмотрении схемы механизма реакции на с. 77 (Схема 104) не обсуждаются причины, по которым триметилсилильная группа оказывает такое эффективное активирующее воздействие на соседнюю тройную связь, что делает возможным присоединение по ней воды без дополнительного добавления в реакционную смесь производных двухвалентной ртути.

5. Раздел 2.3 обсуждения результатов, с. 144-146: возможно ли получение фторированных сульфонов 30 альтернативным методом при окислении сульфидов 28?

Указанные замечания не имеют принципиального характера и не снижают общую высокую оценку диссертационной работы Л.В. Политанской. Результаты,

полученные диссертантом, имеют существенное значение. Диссертация является научно-квалификационной работой, в которой автором на основании выполненных исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в области химии фторсодержащих гетероциклических соединений, включая их синтез и селективные химические трансформации, а также органической химии в целом.

Таким образом, диссертационная работа Политанской Ларисы Владимировны на тему «Разработка универсальных подходов к синтезу полифторированных азот-, касилород- и серосодержащих бензоаннелированных гетероциклов», представленная на соискание учёной степени доктора химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия, **удовлетворяет всем требованиям ВАК**, предъявляемым к докторским диссертациям (в том числе пунктам 9–14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г.), а её автор – Политанская Лариса Владимировна **заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук** по специальности 1.4.3 –Органическая химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук
профессор кафедры органической химии
Химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова

Елена Кимовна Белоглазкина

Декан Химического факультета
МГУ имени М.В. Ломоносова,
академик РАН



С.Н. Калмыков

Почтовый адрес: 119991 Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3

Телефон: +74959391234

Адрес электронной почты: bel@org.chem.msu.ru

Наименование организации:

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»,
Химический факультет

03 октября 2022 г