

О Т З Ы В

официального оппонента Вацадзе Сергея Зурабовича
на диссертационную работу Ягафаровой Ирины Евгеньевны
«Металлокарбеноидная C-N функционализация в синтезе CF₃-замещенных
ароматических и гетероароматических соединений»
на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности
02.00.03 – Органическая химия

Стремительно развивающейся областью органической химии последнего десятилетия по праву следует считать C-N функционализацию при катализе комплексами переходных металлов. Действительно, данный подход представляет собой замечательную синтетическую стратегию, сочетающую в себе применение несложных недорогих субстратов в сочетании с металлокомплексным катализом – при этом отпадает необходимость синтеза обоих компонентов классического металлкализуемого кросс-сочетания: электрофила (галогенид, трифлат и т.п.) и нуклеофила (бор-, кремний-, оловосодержащие реагенты). Следует отметить, что для селективной C-N функционализация необходимо иметь в молекуле субстрата так называемые *направляющие группы*, которые должны содержать гетероатомы для эффективной координации к переходному металлу в ключевых интермедиатах каталитического цикла. В процессе последнего образуются металлациклы, взаимодействие которых с выбранным реагентом приводит, как правило, к *орто*-функционализации по отношению к направляющей группе. Особый интерес представляет получение таким способом фторсодержащих молекул, широко применяемых в медицине и сельском хозяйстве. Фторсодержащие диазосоединения акцептор-ацепторного типа до недавнего времени оставались неизученными в таких процессах. Таким образом, представленное исследование следует считать **актуальным** для органического синтеза, металлокомплексного катализа и получения практически важных молекул.

Рецензируемая диссертация построена традиционным способом, состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и библиографии. Работа изложена на 129 страницах машинописного текста, содержит 14 таблиц, 86 схем и 9 рисунков. Список литературы включает 146 наименований.

В **обзоре литературы** (34 стр., 112 ссылок) представлены сведения по известным на момент написания диссертации способам *орто*-функционализации ароматических и гетероароматических субстратов с помощью направляющих групп различной природы. Автор рассмотрел такие направляющие группы, как карбоксильная, иминная, амидная,

сульфонамидная и сульфонильная, оксимная, а также пиридины, пиримидины и пиразолы. Установлено, что в качестве “электрофильной” компоненты сочетания можно использовать алкены, алкины, азиды, хлорамины, 1,3-диены. Оказалось, что публикаций по использованию диазокарбонильных соединений в таких процессах всего десять.

На основании проведенного автором анализа имеющейся литературы сформулирована следующая **цель работы**: разработка эффективных методов синтеза новых трифторметилсодержащих ароматических и гетероароматических соединений с помощью реакций внедрения трифторметилкарбена, генерируемого из доступного метил-3,3,3-трифтор-2-диазокарбоксилата при катализе комплексами переходных металлов.

В результате проведенного оппонентом анализа текста диссертации, автореферата и публикаций Ягафаровой И.Е. можно однозначно заявить, что поставленные задачи полностью выполнены. Действительно, автору удалось провести все запланированные реакции и получить ряд важных и перспективных результатов. По результатам изучения Обсуждения результатов (28 стр.) можно сделать ключевой вывод о том, автором разработан новый эффективный метод синтеза производных 2-арил/гетарил-3,3,3-трифторпропионовых кислот с помощью реакций внедрения замещенного трифторметилкарбена, генерируемого из доступного метил-3,3,3-трифтор-2-диазокарбоксилата при катализе комплексами переходных металлов.

Другие яркие **научно-практические достижения** представленной работы могут вкратце быть выражены следующим образом. Методически работа построена корректно и адекватно поставленной цели – вначале проводился поиск катализатора и оптимальных условий, затем исследование спектра заместителей. Дополнительно к основным синтетическим задачам получен фторсодержащий аналог противоопухолевого препарата и изучена росторегулирующая активность ряда целевых молекул.

Автор последовательно изучил взаимодействие своего диазореагента с:

- пирролом и замещенными пирролами, выяснив при этом особенности региоселективности своей реакции и зависимости ее результата от положения и объема заместителя в ядре; показано, что N-функционализации не происходит;
- бензолами, содержащими в качестве направляющей группы пиразольный фрагмент; все реакции направляются в *орто*-положение;

- бензолами, содержащими в качестве направляющей группы метоксимный фрагмент; все реакции направляются в *орто*-положение; двойной функционализации не наблюдается;
- индолом и замещенными индолами, выяснив при этом особенности региоселективности своей реакции и зависимости ее результата – атака в положение 2 или 3 – от положения и объема заместителя в ядре;
- индолами, содержащими в качестве направляющей группы при атоме азота 2-пиримидиновый фрагмент; интересно отметить меньший выход для метоксипроизводного (79%) по сравнению с нитропроизводным (91%); все реакции направляются в положение 2 индольного цикла;
- найдены условия – применение различных катализаторов – для региоселективной функционализации положения 3 (медь, толуол) и положения 2 (родий, активатор, дихлорэтан);
- индолинами, содержащими в качестве направляющей группы при атоме азота 2-пиримидиновый фрагмент; интересно отметить, что и тут реакция с метоксизамещенным дает меньший выход по сравнению с нитро-аналогом (75% против 79%); все реакции направляются в положение 7 индольного цикла;
- полученные 7-замещенные индолины окислены в соответствующие индолы, для которых показана возможность последующей селективной функционализации в положение 2 индольного цикла.

Очевидные ограничения предложенного метода – обязательно наличие направляющей группы (некоторые могут быть затем удалены), существует возможность ввести только 3,3,3-трифторметилпропионовый фрагмент, причем, через положение 2. С учетом возможности последующего гидролиза и декарбоксилирования можно говорить о потенциальном методе введения 2,2,2-трифторметилэтильной группы.

В **экспериментальной части** (27 стр.) приводятся данные, необходимые для анализа и понимания полученных автором результатов, а также проверки их достоверности. Достоверность полученных результатов и выводов обоснована применением комплекса современных научных аналитических подходов, в первую очередь, спектроскопии ЯМР.

Основное содержание диссертационного исследования отражено в 10 работах, в том числе в 4 статьях, опубликованных в журналах из перечня научных

изданий ВАК РФ, и в 6 тезисах докладов на конференциях высокого уровня. Приведенный список публикаций убедительно свидетельствует о высокой оценке химическим сообществом работ автора.

Таким образом, на основании анализа текста работы и публикаций автора можно заявить, что **цель** работы, сформулированная в постановочной части, автором **достигнута**. Представленные в работе **научные положения, выводы и рекомендации** являются обоснованными. Автореферат и публикации **полностью отражают** содержание диссертации.

Работа практически лишена методических и стилистических недостатков, её приятно читать. Тем не менее, по работе могут быть сделаны некоторые замечания и заданы вопросы, которые могут стать основой для полезной дискуссии:

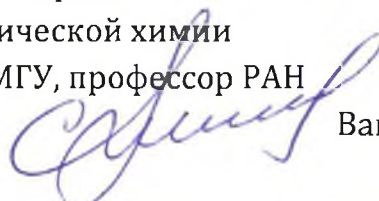
- *введение*: понятие “синтон” означает не реальную молекулу (в данном случае, диазокарбонильный фрагмент), а тип реагента, ей соответствующий (в данном случае ацилкарбен);
- *там же*: чем “С-Н активация” отличается от “С-Н функционализации”?
- является ли метод, сопровождающийся потерей N_2 , «атом-экономичным»?
- *обзор литературы*: не обсуждается Схема 39 (стр. 38) и изображенные на ней интермедиаты, особенно, Г;
- *обсуждение результатов*: традиционно дискуссионный термин «фармакофорный» требует обсуждения;
- оппонент бы добавил к отличительным особенностям трифторметильной группы особые свойства в плане межмолекулярных взаимодействий – способность образовывать водородные и галогенные связи;
- *редакторские*: слова «соответственно», «тем не менее» выделяются в тексте запятыми;
- *рекомендации*: подумать о возможности стереоселективного проведения реакции при применении хиральных лигандов; интересно было бы опробовать предложенный автором метод на объектах ароматической и полиароматической структуры для создания трифторметильных аналогов известных нестероидных противовоспалительных препаратов семейства ибупрофена.

В целом, несмотря на отмеченные замечания и вопросы, диссертация представляет собой завершённую научно-исследовательскую работу на актуальную тему в области органического синтеза, металлокомплексного катализа и получения практически важных молекул. Работа соответствует паспорту заявленной специальности 02.00.03 – Органическая химия в области исследований: 1. Выделение и очистка новых соединений; 2. Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования; 7. Выявление закономерностей типа "структура - свойство"; 10. Исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений. Научные результаты, полученные диссертантом, имеют существенное значение для развития каталитических подходов к ценным продуктам, что открывает новые пути создания молекул с заданными свойствами.

На основании проведенного анализа можно заявить, что представленная работа удовлетворяет требованиям, предъявляемым к кандидатской диссертации в соответствии с «Положением о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г., №842, а её автор, Ягафарова Ирина Евгеньевна, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая Химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук
по специальности 02.00.03 – органическая химия,
профессор кафедры органической химии
Химического факультета МГУ, профессор РАН



Вацадзе Сергей Зурабович

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



Лунин Валерий Васильевич



Почтовый адрес: 119991 Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3
Телефон: +74959391234

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

Наименование организации:

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

28 февраля 2017 г.