

Цех №12104-138/214,2-30
от 01.03.2017г.



Директор Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН)
академик М.П. Егоров
«01» марта 2017 года

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук на диссертационную работу Ягафаровой Ирины Евгеньевны “Металлокарбеноидная С-Н функционализация в синтезе CF_3 -замещенных ароматических и гетероароматических соединений”, представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

Рецензируемая работа Ягафаровой Ирины Евгеньевны посвящена разработке эффективных методов синтеза новых трифторметилсодержащих ароматических и гетероароматических соединений, в том числе функционально замещенных бензолов, пирролов, индолинов и индолов, являющихся важными объектами поиска новых потенциальных лекарственных препаратов. Выбранный автором синтетический подход, основанный на металлокатализируемой функционализации неактивированных sp^2 С-Н связей при хелатном содействии направляющих групп, в настоящее время представляет собой бурно развивающуюся стратегию конструирования биологически важных молекул с высокой атомарной точностью. Кроме того, хорошо известно, что введение трифторметильных групп в такие молекулы способно существенным образом

улучшить их фармакокинетические свойства (напр., метаболическую стабильность, липофильность и селективность связывания с биорецепторами), о чем свидетельствует появление на рынке все большего числа лекарств, содержащих CF_3 -группы в качестве ключевых структурных элементов. Поэтому актуальность выполненного диссертационного исследования не вызывает никаких сомнений.

Конкретной целью данной работы явилась разработка эффективных методов синтеза новых трифторметилзамещенных производных ароматических и гетероароматических соединений с помощью реакций внедрения CF_3 -карбена, генерируемого из доступного метил-3,3,3-трифтор-2-диазокарбоксилата при катализе комплексами металлов переходной группы. Сразу же отметим, что поставленные цели диссертантом достигнуты, ей получен ряд важных новых результатов, которые легли в основу сделанных выводов.

Диссертация соискателя, изложенная на 129 страницах, включающая в себя 86 схем, 14 таблиц, 9 рисунков, 146 наименований цитируемых литературных источников, написана хорошим научным языком, грамотно оформлена, в ней практически отсутствуют стилистические погрешности и ошибки. Она хорошо апробирована – 4 статьи в реферируемых отечественных и зарубежных журналах и 6 тезисов докладов на авторитетных научных конференциях, автореферат и опубликованные работы полно и правильно отражают содержание диссертации.

Представленный в работе литературный обзор (глава I), свидетельствует о хорошем знании диссертантом имеющихся в литературе данных о методах металлокатализируемой активации ароматических С-Н-связей при содействии направляющих групп, существующих в этой области достижениях и проблемах; обзор хорошо написан и логично вводит читателей в круг задач собственного исследования диссертанта. Вторая глава работы посвящена описанию методологии исследования и обсуждению полученных результатов. Третья глава - экспериментальная часть.

Научная новизна диссертационной работы И.Е. Ягафаровой определяется следующим:

- Разработан эффективный метод карбеноидной C-H функционализации индольного ядра исключительно по месту максимальной π -электронной плотности (положение 3). Установлены оптимальные условия и найден наиболее эффективный катализатор для селективного введения одновременно двух фармакофорных групп в молекулу индола. В результате получена серия новых α -CF₃-производных индолилуксусных кислот, включая CF₃-содержащий аналог известного противоопухолевого препарата Пауллон (Paullone).
- изучена родий (III)-катализируемая карбеноидная функционализация *N*-арилпиразолов и метоксимов арилкетонов в *орто*-положение ароматического заместителя. Установлены условия проведения и подобраны наиболее эффективные каталитические системы для селективного осуществления этих превращений.
- Разработан удобный синтетический подход к труднодоступным производным индола, содержащим трифторпропионатную группу в положениях 2 и 7. Метод основан на родий(III)-катализируемом взаимодействии метил- α -CF₃- α -дiazокарбоксилата с *N*-пиримидинзамещенными индолами и индолинами, приводящим к соответствующим продуктам C2- и C7-функционализации с высокими выходами, что несомненно в последующем позволит осуществить направленную модификацию этого перспективного класса биологически активных веществ.

Работа диссертанта, имеет несомненную практическую значимость. Так, в финальной части исследования обсуждены данные по изучению росторегулирующей активности одного из классов синтезированных соединений – индолов, содержащих метил 3,3,3-трифторпропионатную группу в 3-положении, которые, в ряде случаев, проявили высокую

биологическую активность в отношении пероксидаз. В результате, автором сделано весьма обоснованное заключение о перспективности дальнейшего рационального дизайна гетероауксинов трифторметилсодержащими заместителями.

По диссертационной работе в целом можно отметить следующие незначительные замечания:

1) В С-Н функционализации *N*-арилпиразолов отсутствует какое-либо объяснение отрицательного влияния заместителя в *meta*-положении фенильного ядра. В этом случае продукт не образуется даже в следовых количествах, что на наш взгляд является достаточно странным фактом. Есть ли какое-нибудь объяснение этому феномену?

2) Автор удачно использует разработанный метод медь(II)-катализируемой функционализации индола по положению 3 для получения фторсодержащих аналогов противоопухолевого препарата "Paullone". Однако остается неясно насколько данный подход носит общий характер. Возможно ли получение серии производных для исследования их биологической активности.

3) Хотелось бы также услышать мнение автора о перспективах замены дорогостоящих родиевых катализаторов на более дешевые, например, комплексы кобальта, а также о возможности использования гетерогенных катализаторов.

Тем не менее, существенных замечаний по проделанной работе и ее оформлению нет, все отмеченные недостатки не носят принципиального характера и не умаляют несомненной ценности диссертационной работы И.Е. Ягафаровой.

Результаты диссертационной работы И.Е. Ягафаровой могут быть рекомендованы к использованию на химических факультетах МГУ, СПбГУ, Дальневосточного ГУ, Саратовского ГУ, Воронежского ГУ, РУДН, а так же

ИНЭОС РАН, РХТУ им. Д.И. Менделеева, ИОХ УНЦ РАН, ИОХ СО РАН, ИФАВ РАН, ГНЦА.

Оценивая диссертационную работу в целом, считаем, что соискатель успешно справилась с задачами исследования и по своей новизне, объему, научному и практическому значению диссертация И.Е. Ягафаровой соответствует п. 9 «Положения» ВАК РФ и отвечает всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор, Ягафарова Ирина Евгеньевна, безусловно, заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Отзыв на диссертационную работу заслушан и утвержден на научном семинаре лаборатории металлокомплексных и наноразмерных катализаторов ИОХ РАН (протокол №3 от 20 февраля 2017 года).

Ведущий научный сотрудник Лаборатории
металлокомплексных и наноразмерных
катализаторов ИОХ РАН

д.х.н.



Каденцев Валентин Иванович

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН

119991, Москва, Ленинский проспект, 47

тел. (499) 137-29-44; факс: (499) 135-53-28; e-mail: vkadents@ioc.ac.ru

Дата: 01 марта 2017 г.

Подпись Каденцева В.И. заверяю,
Ученый секретарь ИОХ РАН, к.х.н.



И.К. Коршевец

Сведения о ведущей организации

Полное наименование организации в соответствии с уставом	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук
Сокращенное наименование организации в соответствии с уставом	ИОХ РАН
Ведомственная принадлежность	ФАНО России
Почтовый индекс, адрес организации	119991, Москва, Ленинский пр., д. 47
Веб-сайт	http://zioc.ru/
Телефон	+7-(499)-137-29-44
Факс	+7-(499)-135-53-28
Адрес электронной почты	secretary@ioc.ac.ru

Список публикаций работников по теме диссертации за последние 5 лет:

1. Panferova, L.I., Tsybal, A.V., Levin, V.V., Struchkova, M.I., Dilman, A.D. / Reactions of gem-Difluorinated Phosphonium Salts Induced by Light // Organic Letters. 2016. V. 18. P. 996-999
2. Terent'Ev, A.O., Pastukhova, Z.Y., Yaremenko, I.A., Novikov, R.A., Demchuk, D.V., Bruk, L.G., Levitsky, D.O., Fleury, F., Nikishin, G.I. / Selective transformation of tricyclic peroxides with pronounced antischistosomal activity into 2-hydroxy-1,5-diketones using iron (II) salts // Tetrahedron. 2016. V. 72. P. 3421-3426
3. Arzumanyan, A.V., Terent'Ev, A.O., Novikov, R.A., Lakhtin, V.G., Grigoriev, M.S., Nikishin, G.I. / Reduction of Organosilicon Peroxides: Ring Contraction and Cyclodimerization // Organometallics. 2016. V. 35. P. 1667-1673

4. Panova, Y.S., Kashin, A.S., Vorobev, M.G., Degtyareva, E.S., Ananikov, V.P. / Nature of the copper-oxide-mediated C-S cross-coupling reaction: Leaching of catalytically active species from the metal oxide surface // ACS Catalysis. 2016. V. 6. P. 3637-3643
5. Starosotnikov, A.M., Bastrakov, M.A., Pavlov, A.A., Fedyanin, I.V., Dalinger, I.L., Shevelev, S.A. / Synthesis of novel polycyclic heterosystems based on 5-nitro[1,2,5]thiadiazolo[3,4- e]benzofuroxan // Mendeleev Communications. 2016. V. 26. P. 217-219
6. Novikov, M.A., Volchkov, N.V., Lipkind, M.B., Nefedov, O.M. / Copper(I)-catalyzed solvolysis of gem-chlorofluoro- and gem-bromofluorocyclopropanes. Preparation of 2-fluoroallylic ethers, esters and alcohols // Journal of Fluorine Chemistry. 2015. V. 180. P. 131-143
7. Gazieva, G.A., Karpova, T.B., Popov, L.D., Nelyubina, Y.V., Kravchenko, A.N. / Synthesis of New Substituted Thioglycolurils via a Tandem Hydrazone Formation- Ring Contraction Reaction // Journal of Heterocyclic Chemistry. 2015. V. 52. P. 1390-1394
8. Chirkova, Z.V., Kabanova, M.V., Sergeev, S.S., Filimonov, S.I., Abramov, I.G., Samet, A.V., Suponitsky, K.Yu. / Synthesis of 3-acyl-1-hydroxy-1H-indole-5,6-dicarbonitriles // Mendeleev Communications. 2015. V. 25. P. 315-317
9. Migulin, V.A., Krayushkin, M.M., Barachevsky, V.A., Kobeleva, O.I., Novikov, V.V., Lyssenko, K.A. / Synthesis and studies of symmetric dibenzothienylcyclopentenes // Tetrahedron. 2015. V. 71. P. 584-598
10. Degtyareva E.S., Burykina J.V., Fakhrutdinov A.N., Gordeev E.G., Khrustalev V.N., Ananikov V.P., / Pd-NHC Catalytic System for the Efficient Atom-Economic Synthesis of Vinyl Sulfides from Tertiary, Secondary, or Primary Thiols // ACS Catal., 2015, 5, 7208 – 7213
11. Orlov N.V., Chistyakov I.V., Khemchyan L.L., Ananikov V.P., Beletskaya I.P., Starikova Z.A., / Exclusive Selectivity in the One-Pot Formation of C–C and C–Se Bonds Involving Ni-Catalyzed Alkynes Hydroselenation: Optimization of the Synthetic Procedure and a Mechanistic Study // J. Org. Chem., 2014, 79, 12111–12121
12. Kashin A.S., Ananikov V. P., / Catalytic C-C and C-Heteroatom Bond Formation Reactions: In Situ Generated or Preformed Catalysts? Complicated Mechanistic Picture Behind Well-Known Experimental Procedures // J. Org. Chem., 2013, 78, 11117-11125

Ученый секретарь ИОХ РАН, к.х.н.



И.К. Коршевец