

УТВЕРЖДАЮ:

Врио директора 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

«10» июля 2015 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук
от 10 июля 2015 года

Диссертация «Арилфосфанилирование полифторированных аренов и хинонов» выполнена в Лаборатории изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций.

В период подготовки диссертации соискатель Живетьева С.И. работала в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук в Лаборатории изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций старшим лаборантом с 1 сентября 2008 г по 1 декабря 2008 г, лаборантом с 1 декабря 2008 г по 29 октября 2010 г, инженером с 1 ноября 2010 г по 31 октября 2013 г и младшим научным сотрудником с 1 ноября 2013 по настоящее время. В 2010 году окончила Новосибирский Государственный Университет по специальности «Химия». С ноября 2010 г. по октябрь 2013 г. обучалась в аспирантуре НИОХ СО РАН.

Удостоверение о сдаче кандидатского экзамена по «Истории и философии науки» выдано в 2011 году Учреждением российской академии наук Институтом философии и права сибирского отделения РАН. Удостоверения о сдаче кандидатских экзаменов по «Английскому языку» и «Органической химии» выданы в 2011 и 2013 годах, соответственно, Федеральным государственным бюджетным учреждением науки Новосибирским институтом органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук.

Научные руководители:

-д.х.н., профессор Штейнгарц Виталий Давидович, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук, Лаборатория изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций, заведующий лабораторией;

-к.х.н., с.н.с. Горюнов Леонид Иванович, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук, Лаборатория изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций, старший научный сотрудник;

-к.х.н., доцент Селиванова Галина Аркадьевна, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук, Лаборатория изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций, старший научный сотрудник.

Работа выполнена в рамках базового проекта V.44.5.8, при поддержке междисциплинарных интеграционных проектов СО РАН № 98 (2009–2011 гг) и №59 (2012–2013 гг), проекта 2.6 программы № 1 ОХНМ РАН, гранта РФФИ № 14-03-00108 (2014–2016 гг) и гранта Правительства Новосибирской области № ОН-14-22.

Тема диссертационной работы утверждена 23 декабря 2010 г. на заседании Ученого Совета НИОХ СО РАН (протокол № 10).

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Диссертационная работа С.И. Живетьевой посвящена изучению взаимодействия фосфорцентрированных нуклеофилов с полифторированными производными бензола и перфторированными 1,4-бензо- и 1,4-нафтохинонами с целью синтеза новых фторсодержащих ди- и трифенилфосфанов – потенциально биоактивных соединений.

Многие синтезированные и найденные в природе производные 1,4-бензохинона и 1,4-нафтохинона проявляют высокую и разностороннюю биологическую и физиологическую активность. Так, по имеющимся литературным данным, два полифторированных производных 1,4-нафтохинона, функционализированных по хинонному фрагменту алкилтиольными группами, являются ингибиторами роста раковых клеток, более активными, чем их нефторированный прототип. Производные 1,4-бензохинонов, содержащие трифенилфосфониевую группу, оказались эффективными антиоксидантами, действующими целенаправленно на митохондрии клетки. Третичные фторарилфосфаны могут рассматриваться как исходные материалы для

получения различных фосфорсодержащих полифторированных хинонов. Расширение круга используемых для этого нуклеофилов имеет важное значение для разработки общего подхода к синтезу новых потенциально биоактивных производных 1,4-бензо- и 1,4-нафтохинона. До диссертационного исследования С.И. Живетьевой сведения о свойствах полифторированных 1,4-хинонов, как субстратов в этих реакциях, отсутствовали. В силу сказанного работа С.И. Живетьевой посвящена решению актуальной задачи фундаментального характера в области тонкого органического синтеза.

Научная новизна. Впервые на примере взаимодействия полифторированных бензолов с дифенил(триметилсилил)фосфаном и метил(фенил)триметилсилилфосфаном, а также 1,2,4-трифторбензола с дифенилфосфидом лития показана возможность нуклеофильного замещения атома фтора на дифенил- и метил(фенил)фосфановую группы с получением полифторированных арилфосфанов.

В результате конкурентного фосфанодефторирования изомерных трифторбензолов действием метилфенил- и дифенил(триметилсилил)фосфана в бензоле впервые выявлены субстратная и позиционная селективности, указывающие на реализацию одностадийного механизма A_ND_N , что также подтверждается данными квантово-химических расчетов в газовой фазе и в бензоле.

Установлено, что при взаимодействии фторанила и его производных с трифенилфосфаном в различных растворителях наряду с восстановлением хинона протекает фосфанодефторирование, сопровождаемое заменой соседнего атома фтора на ионизированную оксигруппу с образованием фосфобетаинов. Доля фосфанодефторирования фторанила в конкуренции с восстановлением возрастает с увеличением полярности среды. В метаноле продукты фосфанодефторирования претерпевают дальнейшее метоксидефторирование. Впервые установлено, что образование фосфобетаинов протекает через промежуточное возникновение внутренней соли, содержащей в геминальном узле два атома фтора.

Показано, что фосфанодефторирование гекса- и пентафтор-1,4-нафтохинонов при действии трифенилфосфана в метаноле осуществляется по хинонному фрагменту с образованием преимущественно трифенил(5,6,7,8-тетрафтор-3-оксидо-1,4-диоксо-1,4-дигидро-нафтален-2-ил)фосфаниума. Аналогично под действием фторированных трифенил- и метилдифенилфосфанов в метаноле или ДМСО протекает фосфанодефторирование гексафтор-1,4-нафтохинона с образованием соответствующих фенилфосфоний бетаинов.

На примере взаимодействия азот- и кислород-центрированных нуклеофилов со фторированными фосфобетаинами впервые показана возможность нуклеофильных модификаций

последних с сохранением бетаинового фрагмента. При использовании пиридина в качестве нуклеофила продуктом реакции является бис-бетаин, содержащий пиридиновый и фосфониевый фрагменты. Установлено, что при взаимодействии пирокатехина с трифенил(5,6,7,8-тетрафтор-3-оксидо-1,4-диоксо-1,4-дигидронафтален-2-ил)фосфаниумом реализуется гетероциклизация с преимущественным образованием фторированного 6,7-(бензодиоксино)-1,4-нафтохинона.

Таким образом, С.И. Живетьевой внесен важный вклад в разработку методов модификации полифторированных 1,4-бензо- и 1,4-нафтохинонов.

Практическая значимость работы заключается разработке методов функционализации полифторированных 1,4-бензо- и 1,4-нафтохинонов с целью синтеза физиологически активных соединений.

В результате первичного тестирования ряда синтезированных соединений на цитотоксическую активность по отношению к раковым клеткам, выполненного сотрудниками лаборатории ферментов репарации ФГБУН ИХБФМ СО РАН (г. Новосибирск) выявлены новые фторированные фосфорсодержащие производные 1,4-нафтохинонов, перспективных в отношении дальнейших исследований (Невинский Г.А., Захарова О.Д., Горюнов Л.И., Живетьева С.И., Штейнгарц В.Д. Фосфорсодержащие фторированные производные 1,4-нафтохинона, обладающие цитотоксической активностью по отношению к раковым клеткам человека в культуре. Заявка № 2013137092/04 от 06.08.2013. Патент № RU 2535676. Опубликовано: 20.12.2014 Бюл. № 35). Тем самым показано, что молекулярный дизайн в области функциональных производных фторированных 1,4-хинонов перспективен в отношении поиска новых ингибиторов роста раковых клеток.

Работа характеризуется высоким научным уровнем проведенных исследований, квалифицированным применением современных физико-химических методов для установления строения впервые синтезированных соединений. Достоверность результатов и обоснованность выводов не вызывают сомнений.

Диссертационная работа С.И. Живетьевой соответствует специальности 02.00.03 – «органическая химия». Результаты работы рекомендуется использовать в НИОХ им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, а также в лабораториях других институтов (ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН, ИНЭОС им. А.Н. Несмеянова и МГУ им. М.В. Ломоносова г. Москва, ИОС УрО РАН и УГТУ г. Екатеринбург, ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН г. Казань, ИРИОХ им. А.Е. Фаворского СО РАН г. Иркутск).

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. Goryunov L.I., Zhivetyeva S.I., Nevinsky G.A., Shteingarts V.D. Synthesis of diphenyl(X)phosphonium betaines ($X = CH_3, C_6H_5, 2,5-F_2C_6H_3$) from hexafluoro-1,4-naphthoquinone. // ARKIVOC. – 2011. – N. 8. – P. 185–191.

2. Zhivetyeva S.I., Goryunov L.I., Bagryanskaya I.Yu., Grobe J., Shteingarts V.D., Würthwein E.-U. Phosphinodetrifluorination of polyfluorobenzenes by silylphosphines $Ph(R)PSiMe_3$ ($R = Me, Ph$): Further experimental and computational evidences for the concerted A_ND_N mechanism of aromatic nucleophilic substitution. // J. Fluor. Chem. – 2014. – V. 164. – P. 58–69.

3. Невинский Г.А., Захарова О.Д., Горюнов Л.И., Живетьева С.И., Штейнгарц В.Д. Фосфорсодержащие фторированные производные 1,4-нафтохинона, обладающие цитотоксической активностью по отношению к раковым клеткам человека в культуре. Заявка № 2013137092/04 от 06.08.2013. Патент № RU 2535676. Опубликовано: 20.12.2014 Бюл. № 35.

Основные результаты диссертации доложены на Всероссийских и Международных конференциях:

1. Goryunov L.I., Troshkova N.M., Zhivetyeva S.I., Shteingarts V.D., Zakharova O.D., Ovchinnikova L.P., Nevinsky G.A. The Syntheses and Cytotoxicity of some Polyfluorinated 1,4-Naphtoquinone Derivatives. // Perugia Fluorine Days – Perugia, Italy. – July 11–15, 2010. – P.12.

2. Zhivetyeva S.I., Goryunov L.I., Grobe J., Shteingarts V.D. Phosphanodetrifluorination of Fluoroarenes. // Current Topics in Organic Chemistry – Novosibirsk, Russia. – 6–10 June, 2011. – 209 p.

3. Goryunov L.I., Zhivetyeva S.I., Troshkova N.M., Shteingarts V.D., Zakharova O.D., Ovchinnikova L.P., Nevinsky G.A. The syntheses and cytotoxicity of new polyfluorinated 1,4-naphtoquinone derivatives. // Tetrahedron Symposium – Sitges, Spain. – 21–24 June, 2011. – P1.129.

4. Живетьева С.И., Горюнов Л.И., Штейнгарц В.Д. Синтез аминно- и фосфановых производных фторанила. // Всероссийская молодёжная научная конференция «Актуальные проблемы органической химии» – Новосибирск. – 9–14 июля, 2012. – С. 62.

5. Живетьева С.И., Горюнов Л.И., Штейнгарц В.Д. Изучение реакций фторанила и гексафтор-1,4-нафтохинона с фосфанами $PhPR_1R_2$ ($R_1, R_2 = Me, Ph, 1,3-, 2,5-F_2C_6H_3$ и др.) // III Всероссийская научная конференция «Успехи синтеза и комплексообразования» – Москва. – 21–25 апреля, 2014. – С. 166.

6. Живетьева С.И., Горюнов Л.И., Штейнгарц В.Д. Взаимодействие полифторированных 1,4-бензо- и 1,4-нафтохинонов с третичными фосфанами. // Уральский научный форум «Современные проблемы органической химии» XVII Молодежная школа – конференция по органической химии – Екатеринбург. – 8–12 июня, 2014. – С. 55.

7. Zhivetyeva S.I., Goryunov L.I., Shteingarts V.D. The Study of the Interaction of Fluoranyl and Other Polyfluoro-1,4-benzoquinones with Triphenylphosphane. // Current Topics in Organic Chemistry – Sheregesh, Russia. – 21–27 March, 2015. – 100 p.

8. Zhivetyeva S., Goryunov L., Shteingarts V., Zakharova O., Nevinsky G. Synthesis and Cytotoxicity of New Functionalized Fluorinated 1,4-Naphtoquinones. // MedChem-2015 – Novosibirsk, Russia. – 5–10 July, 2015. – 318 p.

В работах 1, 2 вклад соискателя является основным и заключается в обсуждении целей, задач и постановки исследования, проведении экспериментов с целью выяснения хода впервые осуществляемых превращений и синтеза новых соединений, анализе, интерпретации и обсуждении полученных результатов. Вклад соискателя в работу 3 заключается в получении фосфорсодержащих производных полифторированных 1,4-нафтохинонов для исследования их биохимических свойств.

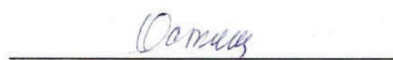
Во время выполнения работы Живетьева С.И. проявила себя как самостоятельный и квалифицированный исследователь, являлась исполнителем междисциплинарных интеграционных проектов СО РАН, грантов РФФИ и Правительства Новосибирской области, принимала участие в конкурсах молодых ученых НИОХ.

Диссертация «Арилфосфанилирование полифторированных аренов и хинонов» Живетьевой Светланы Ивановны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – «органическая химия».

Заключение принято на заседании Объединённого научного семинара Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук. Присутствовали на заседании 24 чел. Из них докторов наук – 7 чел., кандидатов наук – 16 чел. Результаты голосования: «за» – 24 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 13 от 10 июля 2015 года.



И.о. председателя семинара,
заведующий Лабораторией
азотистых соединений,
д.х.н., профессор Григорьев И.А.



Секретарь семинара,
к.х.н. Оськина И.А.