

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Кособокова Михаила Дмитриевича «Функционализованные (дифторметил)триметилсилильные реагенты» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

В настоящее время фторсодержащие соединения в силу своих уникальных физико-химических свойств и высокой разноплановой биологической активности, находят широчайшее применение в медицине, биохимии, сельском хозяйстве и являются объектами интенсивного исследования сотен лабораторий в мире. Одной из главных задач современной фторорганической химии является постоянный поиск новых реагентов и методологий для получения ранее неизвестных представителей этого огромного класса соединений. Очевидно, что ценность таких реагентов зависит от того, насколько широка может быть область их применения в синтезе различных фторированных производных. Последние два-три десятилетия особое внимание синтетиков привлекает возможность прямого присоединения фторированных заместителей по кратной связи углерод-гетероатом или введения в гетероцикл. Хотя в настоящее время известно уже более десятка подобных реагентов различной природы, наиболее универсальным, удобным в обращении и синтетически значимым до сих пор оставался реагент Рупперта-Пракаша (Me_3SiCF_3), позволяющий трифторметилировать большинство поляризованных кратных связей.

В последние несколько лет в группе А. Д. Дильмана ведутся интенсивные исследования, результатом которых стало не только значительное расширение синтетических возможностей реагента Р-П, но и разработка новых соединений, позволяющих вводить частично фторированные алкильные заместители, содержащие еще и функциональные группы различной природы. Следует особо

отметить, что соединения, содержащие частично фторированные метильные группы по своим биохимическим свойствам и физиологической активности зачастую принципиально отличаются от соответствующих полифторированных структур, что делает весьма актуальной разработку новых методов их получения. Диссертационная работа Кособокова М. Д. как раз посвящена поиску реагентов для введения дифторированных заместителей, содержащих еще и различные функциональные группы. Ранее такие реагенты не были изучены в подобных превращениях и их синтетический потенциал оставался неизвестен. В качестве объектов исследования диссертант остановил свой выбор на четырех таких соединениях с общей формулой $\text{RCF}_2\text{SiMe}_3$, где $\text{R}=\text{CN}$ (1), SO_2Ph (2), SPh (3), $\text{PO}(\text{OEt})_2$ (4).

Если последние три соединения уже были описаны, и в работе были получены по известным методикам, то разрабатывать синтез фторированного нитрила, который в дальнейшем и оказался главным объектом исследования, диссертанту пришлось самому. В результате интенсивного поиска был найден оригинальный и неочевидный трехстадийный подход, включающий восстановление трифторметильной группы, радикальное бромирование и заключительное цианирование. Данный метод обеспечивал препаративные количества целевого соединения и позволил перейти к его изучению в качестве нового реагента.

Далее диссертант установил, что нитрил (1) по аналогии с реагентом Р-П легко присоединяется по карбонильной группе неенолизирующихся альдегидов, однако катализаторы, традиционно используемые в подобных процессах вызывают побочную реакцию присоединения исходного реагента по нитрильной группе конечного продукта. В результате кропотливых исследований было найдено, что применение ацетатов щелочных металлов, в особенности ацетата лития, позволяет практически полностью подавить побочную реакцию, при этом выходы целевых соединений оказываются очень высокими. Сходные результаты были получены и в реакции нитрила (1) с

тозилиминами альдегидов, где присоединение протекает по активированной C=N-связи.

Однако, по-видимому, наиболее интересным и неожиданным свойством реагентов (1-4) оказалась их способность присоединяться к иминиевым солям, генерируемым в реакционной среде путем подкисления соответствующих енаминов или иминов альдегидов и кетонов системой $\text{KHF}_2/\text{CF}_3\text{COOH}$. Образующийся *in situ* фтористый водород протонирует енамин по атому углерода, а имин по атому азота, что и приводит к образованию крайне электрофильной кратной связи, легко взаимодействующей с любым из четырех реагентов. Этот метод позволяет с высокими выходами синтезировать различные вторичные и третичные амины, содержащие заместитель $-\text{CF}_2\text{X}$, кроме того он не требует работы с безводным фтористым водородом. Данное превращение особенно наглядно демонстрирует различие свойств соединений (1-4) с традиционными анионными реагентами на основе Li, Mg, Zn и других металлов, чувствительных к кислороду воздуха и тем более к кислотам. Показательно, что диссертант изучил устойчивость структур (1-4) в системе $\text{KHF}_2/\text{CF}_3\text{COOH}$ в отсутствие реагирующего субстрата и установил, что они постепенно претерпевают десилилирование, скорость которого пропорциональна анионстабилизирующей способности группы R.

В последние два десятилетия авторы подавляющего большинства работ, связанных с поиском новых фторсодержащих реагентов, обязательно изучают их возможности в синтезе фторсодержащих гетероциклов, что объясняется чрезвычайной важностью данного класса соединений. Не стала исключением и рецензируемая диссертация, в которой Кособоков М. Д. разработал несколько простых элегантных методов построения подобных структур с использованием аддуктов присоединения нитрила (1) к различным имином. Первый подход заключается во взаимодействии данных аминонитрилов с изоцианатами, с последующей обработкой образующихся мочевинов основанием, что приводит к дифторированным пиримидинонам, которые, в свою очередь, удается превратить в замещенные фторурацилы. Если на первой стадии

гетероциклизации использовать о-иодфенилизотиоцианат, то после образования соответствующего пиримидинона удастся внутримолекулярно заместить атом иода атомом азота с образованием конденсированных фторсодержащих гетероциклов. Еще один разработанный диссертантом оригинальный метод гетероциклизации связан с ацилированием аминонитрилов циануксусной кислотой и последующей конденсацией по Циглеру-Торпу, что приводит к ранее неизвестным фторированным аминопиридиномам.

В заключительной части исследования показана также возможность удаления сульфидной и сульфонильной групп или восстановления нитрильной функции в продуктах присоединения, что открывает доступ к соединениям, труднодоступным другими методами.

В целом диссертация производит очень хорошее впечатление. Диссертанту удалось разработать ряд новых универсальных реагентов и наглядно продемонстрировать их синтетический потенциал, что, несомненно, вносит существенный вклад в развитие науки органического синтеза. Кроме того, проведенное исследование имеет и большое прикладное значение, поскольку открывает широкий доступ к новым фторсодержащим ациклическим и гетероциклическим соединениям. Вся работа построена последовательно, целостно и логично, и не содержит каких либо фрагментов, искусственно включенных в работу и не вписывающихся в ее общую канву. Исследование выполнено с привлечением новейших физико-химических методов (включая новейшие методы спектроскопии ЯМР, а также РСА), и достоверность полученных результатов не вызывает сомнений.

Литературный обзор исчерпывающе описывает методы получения и свойства полифторированных нитрилов и читается с большим интересом.

Автореферат и имеющиеся научные публикации автора точно отражают содержание диссертации.


По ходу работы и по ее написанию существенных недостатков обнаружено не было, и можно лишь высказать несколько мелких замечаний. Так, литературный обзор почти полностью посвящен электрофильным

свойствам полифторированных нитрилов и в нем отсутствуют сведения об α -анионных аналогах фторированных нитрилов, сульфонов, фосфонатов, сульфидов, сложных эфиров и других подобных нуклеофилов, хотя по прочтении экспериментальной части выясняется, что некоторые подобные соединения описаны в литературе. С учетом того, что разработанные диссертантом реагенты, несомненно, являются нуклеофилами, вероятно, следовало указать хотя бы несколько таких примеров в отдельной главе литобзора. Далее, из обсуждения результатов невозможно понять, получен ли бромдифтортриметилсилан автором впервые и по оригинальной методике или же использована уже известная процедура (хотя ссылка на это соединение в экспериментальной части имеется). Вообще при описании в экспериментальной части даже очень простых давно известных соединений сравниваются с литературой почему-то их спектры, а не температуры кипения или плавления (они часто вообще не указаны), являющиеся общепринятыми характеристиками сравнения. Следующее замечание касается механизма образования нитрила (1): автор полагает, что все пути его образования включают стадию генерации карбена, хотя возможно предположить простое нуклеофильное замещение брома цианид-ионом. Чтобы исключить такую возможность следовало хотя бы в одном эксперименте попытаться перехватить карбен, например, донорным алкеном, и выделить соответствующий циклопропан. В работе имеется лишь незначительное количество опечаток, неудачно построенных предложений и нетрадиционных терминов, самый интересный из которых «времяпролетный масс-анализатор» (стр. 83).

В целом, отмеченные недостатки совершенно не влияют на очень высокую оценку данной работы, чрезвычайно значимой для органического синтеза в целом, так и для фторорганики и всех ее приложений в частности, и заметно превосходящей средний уровень кандидатских диссертаций в данной области знания. Само по себе введение в синтетическую практику четырех новых фторметилирующих реагентов является редким выдающимся

результатом и однозначно характеризует автора как способного сформировавшегося исследователя.

Таким образом, диссертационная работа Кособокова М.Д. по поставленным задачам, уровню их решения и научной новизне полученных результатов полностью соответствует требованиям ВАК РФ, предъявляемым к докторским диссертациям (п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842), а ее автор- Кособоков Михаил Дмитриевич – заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03- Органическая химия.

Ф.И.О. составителя		Колдобский Андрей Борисович
Почтовый адрес:		119991 Москва, ул.Вавилова, д.28 +74991359251
Адрес электронной почты:		andikineos@rambler.ru
Наименование организации		ФГБУН Институт Элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН
Должность:		ведущий научный сотрудник, доктор химических наук

Подпись А. Б. Колдобского заверяю.

Ученый секретарь

Института элементоорганических соединений

им. А. Н. Несмеянова РАН

доктор химических наук

4 июня 2014 г.



С.Е.Любимов