

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

по диссертации Кособокова Михаила Дмитриевича

на тему «Функционализированные (дифторметил)триметилсилильные
реагенты»

*представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальности 02.00.03 – органическая химия*

Москва, 3 июня 2014 года

Введение фтора в органические молекулы как способ модификации ее физикохимических и биологических свойства является известным методом, используемым в фармацевтической химии, агрохимии и химии полимеров. Поскольку введение в молекулу органического соединения перфторалкильной группы выглядит особенно привлекательно, не удивительно, что открытие реагента Рупперта, трифторметил(триметил)силана, стало причиной революционного развития в этой области.

Однако научная мысль не стоит на месте. В настоящее время фокус внимания исследователей перемещается в сторону аналогов этого реагента, в которых один из атомов фтора замещен на другую группу. И в диссертации Кособокова М. Д. предложен новый реагент из этой серии – триметилсилил(дифтор)ацетонитрил. Принципиальным преимуществом данного реагента над реагентом Рупперта и его известными из литературы аналогами является наличие нитрильной группы, позволяющее дальнейшую разнообразную модификацию первоначально получаемых продуктов дифторметилирования. Таким образом получение данного реагента, изучение его реакций с карбонильными соединениями и их азотсодержащими производными, а также дальнейшая модификация получаемых при этом соединений представляют собой цели данной работы.

Предварительным этапом решения этих задач стал анализ литературы по синтезу и реакционной способности α,α -дифторнитрилов. Полученные сведения

позволили диссертанту как составить план дальнейшей работы, так и предусмотреть возможные способы решения возникающих проблем.

Прежде всего, был разработан способ синтеза целевого реагента. Для этого было опробовано два альтернативных подхода: основанный на введении триметилсилильной группы в молекулу дифторнитрила и основанный на введении нитрильной группы в молекулу соответствующего силана. Подбор условий позволил получать триметилсилил(дифтор)ацетонитрил по второму пути с высоким выходом, причем попутно диссертанту удалось предложить изящный метод отделения этого соединения от попутно образующегося триметилсилилбромида.

Удалось подобрать условия для нуклеофильного присоединения генерируемого из полученного реагента аниона и получить ряд 3-гидрокси-2,2-дифторпропионитрилов. Следует отметить, что выбор нуклеофильного инициатора в этой реакции оказывает существенное влияние на выход реакции, и детальное рассмотрение механизма данного процесса позволило автору обосновать использование в этой роли ацетата лития. Перебор большого количества различных карбонильных соединений позволил четко обозначить субстратные рамки реакции. Было выяснено, что в реакцию вступают как ароматические, так и алифатические альдегиды, в том числе ненасыщенные и даже содержащие четвертичный атом углерода в α -положении к альдегидной группе; однако, в нее не вступают кетоны, что объясняется пониженной карбонильной активностью последних.

Относительной карбонильной активностью объясняется также выбор условий реакции с имидами. *N*-Тозилимины оказались достаточно электрофильными, чтобы вступать в реакцию с изучаемым реагентом в тех же условиях, что и альдегиды, за исключением того, что нуклеофильный активатор – ацетат лития – потребовался не в каталитических, а в эквимольных количествах.

Однако имины, при атоме азота которых находится алкильная или бензильная группа, оказались недостаточно электрофильными для присоединения дифформетильных анионов. В стандартных, разработанных для альдегидов условиях, реакция с ними оказалась невозможна. Одним из возможных путей решения данной проблемы является использование кислотного катализа, но при этом возникает новая проблема: генерируемые дифформетильные анионы

достаточно основны, чтобы вместо нуклеофильной атаки присоединять протон. Это приводит к необратимому получению побочного соединения и, как следствие, к уменьшению выхода целевого продукта. В результате диссертанту удалось решить эту проблему, предложив нуклеофильный активатор (фторид) и кислотный катализатор (трифторуксусная кислота), которые позволили получать целевые 3-амино-2,2-дифторпропионитрилы с высокими выходами. Для данной реакции было изучено большое количество примеров, в которых в качестве субстрата использовались различные имины и енамины, а в качестве реагента – четыре различных дифторметил(триметил)силана (один предложенный автором и три описанных ранее). В результате было показано, что данный способ эффективен во всех случаях, кроме фосфорилдифторметилсилана, который хорошо реагирует только с наиболее активными субстратами.

Дальнейшее развитие диссертантом темы работы было связано с синтетическим использованием полученных аминонитрилов. Прежде всего, была показана возможность проведения стандартных реакций превращения функциональных групп: десульфирование серосодержащих дифтораминов, восстановление нитрила до аминогруппы и его гидролиз до амида. Но основным направлением, выбранным диссертантом, стало создание трех различных фторсодержащих гетероциклических систем: пиримидиновой, пиридиновой и пиримидобензимидазольной.

Во всех перечисленных случаях получение гетероциклов протекает с использованием двух стадий: нуклеофильной атаки аминогруппы синтезированных автором аминонитрилов и замыкания цикла за счет внутримолекулярной нуклеофильной атаки по нитрильной группе.

В качестве первого примера электрофилов, с которым может прореагировать аминогруппа, были выбраны изоцианаты. Диссертанту удалось показать, что первоначально образующиеся мочевины могут быть в присутствии основания легко превращены в дифтор(имино)пиримидиноны. На примере одного из полученных гетероциклов удалось продемонстрировать возможность его гидролиза с последующим отщеплением фтороводорода и получением производного фторурацила.

Было показано, что при использовании в рамках описанной выше методологии *o*-иодфенилизотиоцианата существует возможность проведения дополнительной медь-катализируемой циклизации промежуточно образующегося иминопиримидинона с образованием производных 4-фторпиримидо[1,6-а]бензимидазол-1-она.

Для получения фторпиридинов аминогруппу ацилировали циануксусной кислотой, а последующее замыкание цикла проводили по реакции Торпа-Циглера.

Экспериментальная часть работы выполнена на высоком уровне. Все новые соединения охарактеризованы с использованием полного набора современных методов физико-химического анализа и их идентификация не вызывает сомнений.

Практическая значимость работы определяется созданием общих методик для получения фармакологически значимых фторсодержащих гетероциклов. Описанный в работе метод генерации аниона дифторацетонитрила может быть использован в реакциях с широким кругом не охваченных в работе электрофилов. Кроме того, для первоначально получаемых бифункциональных производных – производных 3-амино-2,2-дифторпропионитрила – в дальнейшем могут быть предложены новые реакции, позволяющие создавать разнообразные фторированные гетероциклические системы.

Таким образом, ни значимость полученных результатов, ни их достоверность, ни обоснованность выводов, сделанных в работе, не вызывают ни малейшего сомнения. Имеется лишь ряд непринципиальных замечаний.

1. В обзоре литературы в главу, посвященную электрофильному введению фтора в молекулу нитрила, попали два примера, в которых атом фтора вводится в результате нуклеофильной реакции (см. стр. 12 и 14). Кроме того, кажется излишним включение в эту главу некоторых экспериментальных подробностей (см., например, стр. 36: «Свободный гидроксилламин генерировался из гидрохлорида добавлением эквивалентного количества метанольного раствора метилата натрия»). Вместо этого более уместным представляется расширение части, связанной с использованием описываемых нитрилов в качестве лигандов в комплексах переходных металлов.
2. Поскольку в обзоре литературы не затрагивается тема реакционной способности реагента Рупперта, читатель вправе рассчитывать на сравнение

химии предложенного диссертантом реагента с химией триметил(трифторметил)силана в рамках обсуждения результатов. Однако никаких параллелей прослежено не было.

3. В таблице III.4. на странице 68 перепутаны структуры продуктов в опытах №5 и №7, что сильно затрудняет восприятие обсуждения относительной реакционной способности изученных дифторметилирующих реагентов.
4. Удивляет, что возможность получения производных фторурацила была показана всего на одном примере, а также тот факт, что не было предпринято попытки отщепить фтороводород от молекулы дифтортетрагидропиридона.

Таким образом, диссертационная работа М. Д. Кособокова по поставленным задачам, уровню их решения и научной новизне полученных результатов полностью соответствует требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9 «Положения о присуждении 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:
Почтовый адрес:

Сосонюк Сергей Евгеньевич
19991, Москва, Ленинские горы,
дом 1, строение 3, ГСП-1, МГУ,
химический факультет
+74959395059

Телефон:
Адрес электронной почты:
Наименование организации:

ses@org.chem.msu.ru
Московский Государственный
университет им. М. В.
Ломоносова, химический
факультет
доцент кафедры органической
химии

Должность:

Декан химического факультета
МГУ им. М. В. Ломоносова



академик РАН Лунин В. В.

3 июня 2014 г.