

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации на соискание учёной степени доктора химических наук Левина Виталия Владимировича «Новые методы и реагенты для нуклеофильного фторалкилирования».

К настоящему времени фторорганические соединения продолжают привлекать внимание исследователей при создании новых фармацевтических препаратов, агрохимикатов, полимерных материалов, жидких кристаллов, полупроводниковых материалов. Достаточно сказать, что в мире около 30% производимых фармацевтических препаратов содержат атомы фтора. Поэтому продолжают исследования по разработке новых методов синтеза фторорганических соединений. Одним из важных направлений в этом плане является поиск путей введения фторалкильных фрагментов в молекулы субстрата. Несомненно, что решение этой большой проблемы будет способствовать развитию не только химии фторалкилсодержащих органических соединений, но и поиску путей их практического использования. С этой целью в работе В.В.Левина предложен оригинальный подход по синтезу соединений, содержащих труднодоступную дифторметиленовую группировку. Этот подход включает разработку путей синтеза карбанионных реагентов RCF_2^- , содержащих различные заместители R, и осуществление взаимодействия данных реагентов с различными электрофилами. В этой связи важным решением диссертанта является использование дифторкарбена как предшественника 1,1-дифторированных C-нуклеофилов. С помощью этих нуклеофилов в диссертационном исследовании В.В.Левина разработаны методы получения большого числа фторорганических соединений в том числе и труднодоступных другими способами. В этой связи следует отметить важность осуществлённых В.В.Левиним реакций дифторкарбена с такими нуклеофилами как PPh_3 , Br^- , I^- , CN^- , а также с цинкорганическими соединениями. При использовании в качестве нуклеофильного реагента дифторметиленфосфорана автором диссертации разработан метод дифторметилирования различных соединений. В.В.Левиним предложен ряд новых реагентов, использованных для проведения реакций нуклеофильного фторалкилирования. Важным достижением исследований явилась разработка в реакциях с широким кругом электрофилов методов создания углерод-углеродной связи с участием цинк-, кремний- и борорганических реагентов. Обнаружено, что в случае реакций цинкорганических соединений с источниками дифторкарбена процесс останавливается после «внедрения» дифторметиленовой группировки по связи C – Zn. Однако, с учётом ограниченной стабильности образующихся при этом RCF_2ZnX может возникнуть вопрос о возможности дальнейшего протекания реакции путём последующего «внедрения» дифторкарбена по связи $-\text{CF}_2 - \text{Zn}$ с образованием более сложных фторалкильных группировок: $-\text{CF}_2 - (\text{CF}_2)_n - \text{ZnX}$, а также последующего их превращения во фторолефиновые производные: $-\text{CF}_2 - (\text{CF}_2)_n - \text{ZnX} \rightarrow \text{ZnXF} + -\text{CF}_2 - (\text{CF}_2)_{n-2} - \text{CF} = \text{CF}_2$ (см., например, W.T.Miller et al. JACS, 79, 4159(1957))? Какие факторы влияют на образование только группировки $-\text{CF}_2 - \text{Zn}$?

В реакции реагента **30a** с фенилсульфенилхлоридом автором работы неожиданно вместо ожидаемого серосодержащего производного было получено бромпроизводное $\text{Ph CF}_2\text{Br}$ и высказано соображение о том, что PhSCl окисляет бромид-анион. Однако, можно высказать другое гипотетическое соображение о механизме синтеза $\text{Ph CF}_2\text{Br}$. При взаимодействии реагента **30a** с фенилсульфенилхлоридом все же образуется промежуточное серосодержащее производное, которое затем могло бы реагировать с выделяющейся кислотой Льюиса ZnBrCl с образованием комплекса по атому серы. При этом на атоме серы мог бы появиться положительный заряд, а атоме цинка- отрицательный заряд. Это комплекс мог бы затем распадаться, давая положительно заряженное серосодержащее производное Ph CF_2^+ в предельном варианте, которое затем могло бы

реагировать с отрицательно заряженным $\text{PhS Zn}^- \text{BrCl}$, приводя в конечном итоге к $\text{Vn CF}_2\text{Br}$. Этот вариант объяснения может оказаться спорным, не влияющим на общую хорошую оценку диссертации.

Интересными результатами диссертанта является синтез (триметилсилилдифторметил)цинк бромида как эквивалента CF_2^- - дианиона и вовлечение его в реакции с электрофилами, а также необычный процесс, в котором электрофильный по природе дифторкарбен мог бы реагировать с протоном. Достижением диссертанта является разработанный метод увеличения углеродной цепи в кетонах на дифторметиленовое звено с помощью превращений дифторированных силилоксициклопропанов. Последние были синтезированы при дифторциклопропанировании силиленолятов.

Важные результаты получены В.В.Левиным с использованием боратов с перфторированными заместителями. С их помощью в работе осуществлены реакции присоединения этих заместителей к C=O и C=N связям.

Интересным направлением в работе явились радикальные восстановительные сочетания (триметилсилил)дифторметилгалогенидов с различными монозамещёнными акцепторными алкенами в присутствии боргидридного комплекса с гетероциклическим карбеном. С использованием в качестве восстановителя NaBH_3CN в реакции с акцепторными алкенами были вовлечены 1,1-дифторированные иодиды (AlkCF_2I) и вторичные спирты: $\text{ArCH(OH)CF}_2\text{I}$. В ряде реакций осуществлена активация связи C-I в фоторедокс-условиях.

Основные результаты диссертационной работы обобщены в виде 12 выводов. На основании опубликованных 38 статей в изданиях, рекомендованных ВАК России (из них 4 обзора) и тезисов докладов на российских и международных конференциях, очевиден вывод о том, что апробации работы находятся на высоком уровне. Результаты, полученные В.В.Левиным, представляют важный и серьёзный интерес для широкого круга химиков, работающих в областях органической и фторорганической химии.

Таким образом, В.В.Левиным выполнена большая работа фундаментального характера по разработке новых методов и реагентов для нуклеофильного фторалкилирования. Автором диссертации получены важные результаты, касающиеся механизмов протекающих процессов, а также осуществлены синтезы большого числа соединений. В целом эта работа по новизне, актуальности, важности поставленных и решённых в ней проблем, по научному уровню, а также объёму и практической значимости исследований отвечает требованиям ВАК Российской Федерации, предъявляемым к докторской диссертации, и нет сомнения, что В.В.Левин является высококвалифицированным исследователем и достоин присуждения учёной степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Платонов Вячеслав Евдокимович,

главный научный сотрудник, доктор химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия, профессор.

Лаборатория галоидных соединений, Новосибирский институт органической химии им.Н.Н.Ворожцова, Сибирское отделение РАН.

630090, Россия, г.Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, 9

Тел.8(383)330-94-37 E-mail: platonov@nioch.nsc.ru

Подпись Платонова В.Е. заверяю.
Учёный секретарь Новосибирского института органической химии им.Н.Н.Ворожцова

СО РАН, н.с., к.х.н.

01.11.2019г



Р.А.Бредихин