

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Левина Виталия Владимировича «Новые методы и реагенты для нуклеофильного фторалкилирования, представленной на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия.

Одним из наиболее важных направлений использования фторсодержащих соединений является применение их в качестве агрохимических и фармацевтических препаратов. На сегодняшний день существенная доля лекарственных средств на фармацевтическом рынке приходится на фторсодержащие органические соединения. Фторированные противоопухолевые препараты занимают особое место в развитии терапии рака. С момента появления 5-фторурацила введение атома фтора обычно используют в современной медицинской химии для улучшения метаболической стабильности, повышения биодоступности, взаимодействия лиганд – рецептор и повышения активности лекарственного средства. Практическая важность фторсодержащих соединений стимулирует интерес к разработке новых методов введения фтора в структуры органических молекул. Введение фторалкильного фрагмента (-CF<sub>2</sub>-) в молекулу субстрата является одним из ключевых подходов к синтезу фторорганических соединений. Известные методы нуклеофильного фторалкилирования имеют существенные ограничения. К моменту начала данной работы не существовало универсальных схем синтеза реагентов типа R-CF<sub>2</sub><sup>-</sup>, в которых структура заместителя могла бы легко и широко варьироваться. Поэтому создание новых подходов к синтезу соединений, содержащих дифторметиленовый фрагмент, было и является актуальной и важной задачей.

В работе разработана новая методология в области синтеза соединений, содержащих дифторметиленовый фрагмент, которая базируется на применении трех компонентов – дифторкарбена, нуклеофилов (PPh<sub>3</sub>, Br<sup>-</sup>, I<sup>-</sup>, CN<sup>-</sup>, RZn X) и электрофилов различного строения. Созданы новые методы направленного синтеза полифункциональных фторорганических соединений различного строения, представляющих интерес в качестве синтонов в органическом синтезе, а также биологически активных веществ широкого спектра действия. Предложенные пути синтеза выгодно отличаются простотой и эффективностью, а также доступностью фторорганических реагентов.

Обнаруженная автором реакция внедрения дифторкарбена по связи углерод-цинк легла в основу эффективного метода синтеза α,α-дифторзамещенных цинкорганических реагентов, которые были использованы в реакциях образования связи углерод-углерод.

Предложены новый фторалкилирующий реагент – (триметилсилил)дифтор-ацетонитрил и синтетический эквивалент  $\text{CF}_2$ -дианиона – (триметилсилил-дифформетил)цинкбромид, которые обладают большим синтетическим потенциалом и найдут применение в реакциях построения уникальных фторорганических соединений с участием связей  $\text{C}=\text{C}$ ,  $\text{C}=\text{O}$  и  $\text{C}=\text{N}$ .

Интересен уникальный метод нуклеофильного бром- и иоддифформетилирования ароматических альдегидов и иминиевых солей, основанный на генерации нуклеофильной частицы при взаимодействии дифформкарбена с галогенид-анионом.

Впервые обнаружены и разработаны:

- уникальная реакция (трифформетил)триметилсилана с трифформетансульфокислотой, протекающая с образованием дифформметилтрифлата;
- способность боратных солей с перфформированным заместителем выступать в качестве эквивалентов  $\text{RF}$ -аниона в реакциях присоединения к  $\text{C}=\text{O}$  и  $\text{C}=\text{N}$  связям;
- трансформация 1,1-дифформ-2-силилоксициклопропанов в 2,2-дифформкетоны под действием галогеноводородных кислот, которая позволила разработать эффективный метод увеличения углеродной цепи в кетонах на дифформметиленовый фрагмент;
- реакция присоединения к монозамещённым акцепторным алкенам дифформзамещённых бром- и иодметилсиланов  $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{X}$  в присутствии гидридных комплексов бора при облучении видимым светом.

Работа Левина В. В. представляет законченное систематическое научное исследование, выполненное на высоком теоретическом и экспериментальном уровне. Полученные автором результаты вносят весомый вклад в синтетическую химию фторорганических соединений различного строения и открывают новые методы построения связей углерод-гетероатом и углерод-углерод с участием фформсодержащих реагентов. В работе отсутствуют принципиальные ошибки и недостатки, снижающие ее научный уровень, ценность и значимость.

Основные научные положения и выводы диссертации обоснованы, достоверны и опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК. Свидетельством научного признания полученных автором результатов служат доклады на различных международных конференциях (Molecular Complexity in Modern Chemistry (MCMC-2014), 2014 г.; The Fourth International Scientific Conference Advances in Synthesis and Complexing, 2017 г.). Представленный материал опубликован в обзорах «Eur. J. Org. Chem.» 2011 г., «Mendeleev Commun.» 2015 г., «Tetrahedron Letters» 2016 г., «Acc. Chem. Res.» 2018 г. и 34 научных статьях.

Диссертационная работа «Новые методы и реагенты для нуклеофильного фторалкилирования» отвечает паспорту специальности 02.00.03 – органическая химия и соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями, внесенными Постановлением Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор – Левин Виталий Владимирович заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Доктор химических наук,  
02.00.03-органическая химия,  
профессор,  
заведующий лабораторией  
биоорганической химии и катализа  
Уфимского Института химии – обособленного  
структурного подразделения Федерального  
государственного бюджетного научного  
учреждения Уфимского федерального  
исследовательского центра  
Российской академии наук  
25 ноября 2019 г.  
450054, Уфа, проспект Октября, 69  
Телефон: +7-347-235-5677  
e-mail: dokichev@anrb.ru

В.А. Докичев

Подпись д.х.н., профессора В.А. Докичева  
заверяю:  
Ученый секретарь УФИХ УФИЦ РАН,  
д.х.н., профессор



Ф.А. Гималова