


Директору Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки
Институт органической химии
им. Н.Д. Зелинского РАН
академику М.П. Егорову

Я, Новиков Михаил Сергеевич, доктор химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия, профессор кафедры органической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», согласен выступить официальным оппонентом диссертационной работы 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 в диссертационный совет Д 002.222.02 при ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН.

Даю согласие на обработку и передачу моих персональных данных.

Доктор химических наук,
профессор

 /Новиков М.С.



СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ

по диссертационной работе Левина Виталия Владимировича на тему «Новые методы и реагенты для нуклеофильного фторалкилирования», представленной на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

Фамилия, имя, отчество	Новиков Михаил Сергеевич
Гражданство	РФ
Ученая Степень (с указанием шифра специальности научных работников, по которой защищена диссертация)	Доктор химических наук, специальность 02.00.03 – органическая химия
Ученое звание (по кафедре, специальности)	Доцент (по кафедре) (18.02.2004)
Место работы:	
Почтовый индекс, адрес, web-сайт, электронный адрес организации	199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9, http://chem.spbu.ru/contact.html , director.chem@spbu.ru
Полное наименование организации в соответствии с уставом	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»
Наименование подразделения	Институт химии, кафедра органической химии
Должность	Профессор
<p>Публикации по специальности, заявленной в диссертации (4-5 публикаций за последние 5 лет, в том числе обязательно указание публикаций за последние 3 года):</p>	
<p>1. Khaidarov A. R., Rostovskii N. V., Zolotarev A. A., Khlebnikov A. F., Novikov M. S. Synthesis of 1-(2-Aminovinyl)indoles and 1,3'-Biindoles by Reaction of 2,2-Diaryl-Substituted 2H-Azirines with α-Imino Rh(II) Carbenoids. // <i>Journal of Organic Chemistry</i>. – 2019. – Vol. 84. – P. 3743-3753.</p> <p>2. Golubev A. A., Smetanin I. A., Agafonova A. V., Rostovskii N. V., Khlebnikov A.F., Starova G. L., Novikov M. S. [2 + 1 + 1] Assembly of spiro β-lactams by Rh(II)-catalyzed reaction of diazo-carbonyl compounds with azirines/isoxazoles. // <i>Organic & Biomolecular Chemistry</i>. –2019, 17, P. 6821-6830.</p> <p>3. P. A. Sakharov, N. V. Rostovskii, A. F. Khlebnikov, O. V. Khoroshilova, M. S. Novikov Transition Metal-Catalyzed Synthesis of 3-Coumaranone-Containing NH-Aziridines from 2H-Azirines: Nickel(II) versus Gold(I) // <i>Advanced Synthesis & Catalysis</i>. – 2019. – V. 361. – P. 3359-3372.</p> <p>4. Sakharov, P.A., Rostovskii, N.V., Khlebnikov, A.F., Panikorovskii, T.L., Novikov, M.S. “2H-Azirines as C–C Annulation Reagents in Cu-Catalyzed Synthesis of Furo[3,2-c]quinolone Derivatives” // <i>Organic Letters</i>. – 2019. – Vol. 21. – P. 3615-3619.</p> <p>5. Koronotov A.N., Rostovskii N.V., Khlebnikov A.F., Novikov M.S. Rh(II)-Catalyzed Ring Expansion of Pyrazoles with Diazocarbonyl Compounds as a Method for the Preparation of 1,2-Dihydropyrimidines // <i>Journal of Organic Chemistry</i>. – 2018. – Vol. 83. – P. 9210-9219.</p> <p>6. Agafonova A.V, Rostovskii N.V., Smetanin I.A., Starova G.L., Khlebnikov A.F., Novikov M.S. Synthesis of 2-(Di/tri/tetraazolyl)-2H-azirine-2-carboxylates by Halogen Substitution: Evidence for an $S_N2'-S_N2'$ Cascade Mechanism // <i>Journal of Organic Chemistry</i>. – 2018. – Vol. 83. – P. 13473-</p>	

13480.

7. Agafonova A.V, Smetanin I.A., Rostovskii N.V., Khlebnikov A.F., **Novikov M.S.** Expedient synthesis of 3-hydroxypyrroles via Bu_3SnH -triggered ionic 5-*exo-trig*-cyclization of 5-chloro-3-azamuconate derivatives // *Organic Chemistry Frontiers*. – **2018**. – Vol. 5. – 3396-3401.
8. Strelnikova J.O., Rostovskii N.V., Starova G.L., Khlebnikov A.F., **Novikov M.S.** Rh(II)-Catalyzed Transannulation of 1,2,4-Oxadiazole Derivatives with 1-Sulfonyl-1,2,3-triazoles: *Journal of Organic Chemistry*. – **2018**. – Vol. 83. – P. 11232-11244.
9. Rostovskii N.V., Smetanin I.A., Agafonova A.V, Sakharov P.A., Ruvinskaya J.O., Khlebnikov A.F., **Novikov M.S.** Facile access to 2-acyloxy-, aryloxy- and alkenyloxy-2*H*-azirines via an $\text{S}_{\text{N}}2'$ – $\text{S}_{\text{N}}2'$ cascade in 2-halo-2*H*-azirines // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – **2018**. Vol. 16. – P. 3248-3257.
10. Ruvinskaya J.O., Rostovskii N.V., Filippov I.P., Khlebnikov A.F., **Novikov M.S.** A novel approach to 5*H*-pyrazino[2,3-*b*]indoles via annulation of 3-diazoindolin-2-imines with 2*H*-azirines or 5-alkoxyisoxazoles under Rh(II) Catalysis // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – **2018**. – Vol. 16. – P. 38-42.
11. Sakharov P.A., Rostovskii N.V., Khlebnikov A.F., **Novikov M.S.** Annulation of five-membered cyclic enols with 3-aryl-2*H*-azirines: Catalytic versus non-catalytic cycloaddition // *Tetrahedron*. – **2017**. – Vol. 73. – P. 4663-4670.
12. Rostovskii N.V., Agafonova A.V., Smetanin I.A., **Novikov M.S.**, Khlebnikov A.F., Ruvinskaya J.O., Starova G.L. Metal-Catalyzed Isomerization of 5-Heteroatom-Substituted Isoxazoles as a New Route to 2-Halo-2*H*-azirines // *Synthesis*. – **2017**. – Vol. 49. – P. 4478-4488.
13. **Novikov M.S.**, Rostovskii N.V., Koronotov A.N., Zavyalov K.V., Zubakin G.V., Khlebnikov A.F., Starova G.L. Synthesis of 1,2-Dihydropyrimidine-2-carboxylates via Regioselective Addition of Rhodium(II) Carbenoids to 2*H*-Azirine-2-carbaldimines // *Journal of Organic Chemistry*. – **2017**. – Vol. 82. – P. 13396-13404.
14. Galenko E.E., Khlebnikov A.F., **Novikov M.S.** Isoxazole-azirine isomerization as a reactivity switch in the synthesis of heterocycles // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – **2016**. – Vol. 52. – P. 637-650.

ОТЗЫВ

на диссертацию Левина Виталия Владимировича
«Новые методы и реагенты для нуклеофильного фторалкилирования»,
представленную на соискание ученой доктора химических наук
по специальности 02.00.03 – органическая химия

Диссертационная работа Левина Виталия Владимировича представляет собой экспериментальное исследование, выполненное в русле одного из актуальнейших и активно развивающихся направлений органической химии – создание новых селективных методов введения атомов фтора в органическую молекулу. Значение фторсодержащих органических соединений для развития медицины и современных технологий общеизвестно и не требует никаких дополнительных аргументаций и пояснений. Поэтому необходимость в обосновании актуальности проблем, затронутых в данном исследовании, важности целей и задач работы, и, соответственно, потенциального интереса к ее результатам широкой научной общественности, отпадает сама собой. Правомерность утверждения, что тема синтетической фторорганической химии интересует всех без исключения химиков-органиков, наглядно подтверждается тем фактом, что практически любой новый препаративный метод, тестируется на синтезе фторированных производных, и положительный результат этого тестирования автоматически становится предметом большой гордости авторов метода. Обилие общих подходов к фторированным соединениям и конкретных методов, позволяющих формировать фторированных фрагментов в молекуле, придало особую специфику как самой экспериментальной работе, так и написанию диссертационного труда. Одна из существенных особенностей этого исследования заключается в том, что оно выполнялось, в условиях очень жесткой конкуренции. Большое число научных коллективов, в основном зарубежных, параллельно активно и успешно занимались и продолжают заниматься поиском удобных препаративных методов фторалкилирования. Очевидно, что это обстоятельство накладывало особые требования к новизне получаемых диссертантом результатов, их качеству и оригинальности.

Актуальность тематики диссертации в полном объеме отражена в прекрасном литературном обзоре, который сам по себе представляет огромный аналитический труд, изложенный на 130 страницах с 266 схемами и со ссылками на более чем 700

статей. Трудно себе представить с какими трудностями столкнулся диссертант, выстраивая логику изложения такого огромного массива информации. Тем не менее, эта глава диссертации, несомненно, удалась, и структурирование материала по типам фторалкилирования: нуклеофильное, электрофильное и радикальное – представляется очень логичным и правильным. Особое внимание уделено реакциям нуклеофильного и радикального фторалкилирования, которым и посвящено данное исследование. Без преувеличения скажу, что при обсуждении имеющейся в литературе информации по этим темам, включая информацию последних лет, автор продемонстрировал аналитическое мастерство самого высокого уровня. Подробно проанализированы достоинства и недостатки методов, проведено их сравнение друг с другом, высказаны соображения о причинах возникновения проблем при их применении для синтеза того или иного класса фторсодержащих соединений.

Для того чтобы осветить все проблемы фторалкилирования каждого типа автор использовал комбинированное структурирование материала. В частности, в разделе по нуклеофильному фторалкилированию автор сначала дает представление об имеющихся методах синтеза фторалкилирующих реагентах, критически проанализировав известные методы получения металлоорганических соединений, содержащих связь фторзамещенный углерод-метал (Li, Mg, Zn, Cd, Hg, Cu, In, Sn, Pd). Затем анализируются особенности реакций нуклеофильного фторалкилирования в зависимости от типа электрофильного партнера (9 различных типов) и завершается этот раздел анализом самих методов введения различных фторированных алкильных группировок в органическую молекулу с помощью нуклеофильных фторсодержащих синтонов. Такая же, на мой взгляд, очень удачная структура изложения огромного по объему материала имеется и в главе литобзора, посвященному радикальному фторалкилированию.

Стиль написания литературного обзора и его содержание, говорит о том, что автор не только является хорошим специалистом в этой области, но и способен передать читателю всю специфику завораживающей и часто неожиданной органической химии фтора, обращая его внимание на важные детали и парадоксы экспериментальных наблюдений и теоретических трактовок, встречающихся в первоисточниках. В качестве иллюстрации можно привести пример необычной трактовки Pd-катализируемого образования фенантридинов из 2-изонитрилобифенилов и бромдифторметилфосфоната в терминах радикального механизма, на котором диссертант обращает внимание читателя на стр. 98.

Еще раз отмечу, что большинство работ, связанных с темой диссертации, результаты которых анализируются в литобзоре, по хронологии относятся к периоду выполнения самой диссертационной работы, что, безусловно, создало дополнительные трудности при цитировании этих источников и в литературном обзоре, и при обсуждении собственных результатов.

В своем исследовании диссертант сконцентрировал основные усилия на разработке удобных методов введения в органическую молекулу таких фторированных структурных фрагментов, как трифторметильная, дифторметильная, перфторэтильная, галодифторэтильные и ряд функционально замещенных дифторметильных групп. Решение этих проблем осуществлялось с использованием двух концептуально разных подходов. Первый из них подразумевает формирование фторированного нуклеофила и последующее сочетание его с электрофильным партнером, а второй основан на генерировании из фторсодержащего нуклеофильного реагента радикального интермедиата и его сочетание с ненасыщенным субстратом.

В рамках первого подхода был очерчен круг фторсодержащих нуклеофилов, в которых вошли фторалкильные анионы, генерированные из силанов, 1,1-дифторированные цинкорганические реагенты и (дифторметилен)трифенилфосфоран.

Автору удалось разработать целый ряд новых методологий синтеза полифторированных соединений и часть из них относится к синтезам на основе дифторкарбена. Насколько плодотворной оказалась методология «дифторкарбен-нуклеофил-электрофил» для сборки соединений с дифторметильным и дифторметиленовым фрагментами хорошо видно из того обширного ряда функциональных производных *gem*-дифторированных углеводов, которых удалось синтезировать, используя ряд фторированных синтетических блоков, таких как полифторалкилтриметилсиланы и дифторметиленфосфоран, который генерировали либо из трифенилфосфониодифторацетата, либо (бромдифторметил)-триметилсилана и трифенилфосфина. Ценность подхода в том, что наличие разных методов генерации дифторметиленфосфорана обеспечивает возможность адаптировать реакционные условия под активность того или иного электрофильного субстрата. В результате на основе этих фторированных реагентов удалось разработать методики введения дифторметильной группы и дифторметиленового фрагмента в сложные эфиры моно- и дикарбоновых кислот, в первичные и вторичные, спирты, амины, гидроксиэфиры, аминонитрилы и другие производные. Особо впечатляет

синтез геминально дифторированного силилоксикетона 40 (стр. 160), в котором продемонстрирована возможность изящно нарастить углеродную цепь на дифторкарбен, генерированный, из (бромдифторсилил)триметилсилана: с одной стороны формируется силилокси фрагмент через предварительное фосфоранилиденирование карбена, и далее, с другой стороны дифторкарбенового зародыша, возникший на первой стадии фосфониевый заместитель, меняется на замещенный фенацильный фрагмент действием силиленолята в условиях фотокатализа.

Очень интересная часть результатов связана с введением галодифформетильного заместителя (бромдифтор-, иоддифтор-, а иногда и хлордифформетильного) в молекулы вторичных аминов, спиртов и их силиловых эфиров. И здесь автору после трудоемких поисков также удалось добиться устойчиво высоких выходов продуктов, как в прочем и в большинстве остальных синтезов. Для получения аминов с галодифформетильным заместителем в цепи, предложены два альтернативных подхода (через алкилирование иминов и из триметилсилиловых производных аминов и альдегидов), что позволило использовать в реакции не только ароматические, но и енолизуемые алифатические альдегиды. В другом предложенном диссертантом способе введения галодифформетильного фрагмента в углеводороды и их производные, в частности, эфиры, автор предложил использовать тот же (бромдифформетил)триметилсилан и цинкорганические соединения. Образующиеся при этом α,α -дифторалкилцинкгалогениды, которые в этих синтезах далее галогенировались, сами по себе показали себя очень ценными полупродуктами для получения *гем*-дифторированных соединений самых разных классов, включая алкены, алкины, аллены и функциональные производные, что продемонстрировано в работе довольно значительным массивом медь-катализируемых синтезов с препаративно значимыми выходами продуктов. В этой части работы особенно наглядно прослеживается стремление автора по максимуму задействовать весь синтетический потенциал получаемых фторированных синтетических блоков, таких как дифторированные цинкорганические соединения и бромдифформетил- и иоддифформетилзамещенные углеводороды, силаны и карбинолы. Здесь хотелось бы особенно отметить изящные синтезы на основе синтетического эквивалента CF_2 -дианиона, триметилсилилдифформетилцинкбромид, у которого кремниевый и цинковый модули последовательно заменялись на различные фрагменты структуры действием электрофилов, а также синтезы на основе восстановительного сочетания

иоддифторметилпроизводных действием цианоборгидрида натрия или в условиях фоторедокс-катализа.

Очень важным результатом, помимо всего прочего, я считаю разработку удобных масштабируемых методов синтеза отдельных простейших фторированных синтетических блоков, таких как (триметилсилил)дифторацетонитрил, триметил(бромдифторметил)силан, триметил(иоддифторметил)силан и дифторметилтрифлат. Синтетическая, и тем более коммерческая доступность этих низкомолекулярных фторированных билдинг-блоков – это действительно прорыв в химии *gem*-дифторзамещенных производных углеводов в целом.

Перечисляя особо удачные синтетические находки автора, также нельзя не упомянуть разработанную им элегантную трехстадийную схему дифторгомологизации кетонов. С учетом того, что все три стадии этой последовательности могут быть реализованы в одной колбе этот синтетический прием, несомненно, займет достойное место в синтетической практике.

Оценивая эту диссертационную работу в целом, можно констатировать, что она представляет собой очень большое по объему полученного экспериментального материала исследование, выполненное на очень высоком научном уровне, и вносит ощутимый вклад в современную синтетическую органическую химию. Все части работы логически связаны между собой и составляют концептуально целостный и законченный научный труд. Сделанные из работы выводы достаточно обоснованы и вполне адекватно отражают новизну и практическую значимость полученных результатов.

Тем не менее, по тексту представленной диссертации есть несколько замечаний и вопросов.

1. В работе показано, что разработанные методики дифторметилирования трифенил-(фторметилиден)фосфораном хорошо работают на карбонилсодержащих соединениях, иминах и активных акцепторах Михаэля типа алкилиденовых производных малоновой кислоты и нитроалкенов. Однако, возникает вопрос о границах применимости метода и возможности введения в эти реакции таких важных электрофилов, как активные галогениды и сульфонаты, а также электрофилы с малыми циклами: оксираны, азирины. Тестировались ли подобные электрофильные субстраты?

2. Для объяснения особенностей протекания самых разных реакций трифенил(дифторметилиден)фосфорана, генерированного из триметил(бромдифтор-

метил)силана и трифенилфосфина, автор пользуется единой схемой механизма (схема 284, стр. 157) с несколькими обратимыми стадиями. Обратимость образования дифторкарбена при этом позиционируется как достоинство этого метода генерации фосфорана, что, в принципе, вполне разумно. Однако, если для реакций, протекающих в избытке галогенид ионов, этот механизм не вызывает принципиальных возражений, то в случае реакционной системы $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{Br}/\text{PPh}_3/\text{DMPU}$ возникают некоторые сомнения в его правомерности. Сам автор на странице 163 обоснованно утверждает, что дифформетилиденфосфоран, и тем более дифторкарбен генерируются в ничтожных концентрациях. Возникает вопрос, возможна ли в этом случае обратная реакция дифторкарбена с бромид-анионом, который присутствует в такой же ничтожной концентрации с учетом того, что дифторкарбен, как известно, легко реагирует с тригалометильными анионами? Не рассматривал ли автор возможности участия карбонильного субстрата в переносе тригалометильного аниона с пентакоординированного кремниевого комплекса, с последующей реакцией с трифенилфосфином. Это, возможно, объяснило бы, почему исходный силан плохо расходуется в отсутствие карбонильного субстрата.

3. К сожалению, отсутствуют пояснения автора о механизмах некоторых новых реакций и, в частности, в тексте нет никаких комментариев, каким образом образуются кетофосфониевые соли 42 при термоллизе дифосфониевых солей 43 (таблица 33), а также аналогичный синтез с участием фталевого ангидрида на схеме 290?

4. Мне кажется, что употребление термина «протонирование дифторкарбена» в заголовке раздела 3.4.1 и в выводах диссертации (вывод 10) недостаточно обосновано. Автором, на мой взгляд, не представлено сколько-нибудь убедительных доводов в пользу возможности протонирования дифторкарбена трифторметансульфокислотой. Более того, из представленной диссертантом схемы с изображением двух альтернативных механизмов (схема 339, стр. 232) у меня создалось ощущение, что он сам не особо верит в нуклеофильность дифторкарбена. Не очень понятно, зачем понадобилось отображать этот спорный момент в выводах. Реакция дифторкарбена с трифлат-анионом или согласованное присоединение, как изображено на схеме 339, выглядит, как мне кажется, более правдоподобно на фоне отсутствия, по крайней мере, расчетных данных этого процесса.

5. В экспериментальной части диссертации описано очень большое количество новых фторсодержащих соединений. Каждое новое соединение, снабжено полным

систематическим названием. К сожалению, подавляющее большинство этих названий не соответствуют правилам систематической номенклатуры IUPAC. Чаще всего на лицо неверный алфавитный порядок заместителей, реже встречается некорректное использование названий родоначальных структур типа 'нафтаген' и смешение языков при составлении названия.

Перечисленные замечания не снижают общего хорошего впечатления от работы. В целом диссертация является логичным и добротным выполненным исследованием. Все полученные результаты достоверны, и отражены в 38 статьях зарубежных и отечественных периодических изданий, а также доложены на 4 всероссийских и международных конференциях. Сделанные из результатов исследования выводы вполне обоснованы и отражают высокую научную и практическую значимость проделанной работы.

Выполненную диссертационную работу можно квалифицировать как большое научное достижение в области методологии синтеза фторированных органических соединений.

Диссертация Левина Виталия Владимировича на тему: «Новые методы и реагенты для нуклеофильного фторалкилирования» удовлетворяет требованиям пунктов 9-14 Положения о присуждении ученых степеней (Постановление Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., ред. от 01.10.2018), предъявляемым к докторским диссертациям, соискатель Левин Виталий Владимирович заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

26.11.2019

Новиков Михаил Сергеевич

доктор химических наук по специальности

02.00.03 – органическая химия

профессор кафедры органической химии

Института химии

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»,

199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9.

Телефон: +7(812)4289344; +79522148663; e-mail: m.novikov@spbu.ru

Личную по
начальник

И. И. Маштепа

