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

Я, Малеев Виктор Иванович, доктор химических наук, заведующий лабораторией асимметрического синтеза ИНЭОС РАН, согласен выступить официальным оппонентом по 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. в диссертационный совет Д 002.222.01 при ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН.

Д.х.н., доцент, заведующий лабораторией
асимметрического катализа ИНЭОС РАН _____ / В. И. Малеев /

Подпись В. И. Малеева заверяю:
ученый секретарь ИНЭОС РАН, к.х.н. _____ / Е. Н. Гулакова /

«____» _____ 2019 г.

Сведения об официальном оппоненте

по диссертационной работе **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

Фамилия Имя Отчество оппонента	Малеев Виктор Иванович
Шифр и наименование специальностей, по которым защищена диссертация	02.00.03 – Органическая химия
Ученая степень и отрасль науки	Доктор химических наук
Год защиты диссертации	2008
Ученое звание	Доцент по специальности органическая химия
Полное наименование организации, являющейся основным местом работы оппонента	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН)
Занимаемая должность	Заведующий лабораторией асимметрического катализа
Почтовый индекс, адрес	119991, ГСП-1, Москва, 119334, ул. Вавилова, 28
Телефон	+7 (499) 135-63-56
Адрес электронной почты	vim@ineos.ac.ru
Список основных публикаций официального оппонента по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет	1. Larionov V. A., Stoletova N. V., Kovalev V. I., Smol'yakov A. F., Savel'yeva T. F., Maleev V. I., A general synthesis of unnatural α-amino acids by iron-catalysed olefin-olefin coupling: Via generated radicals // *Org. Chem. Front.* **2019**.– Т. 6.– № 8.– P. 1094–1099. 2. Titov A. A., Larionov V. A., Smol'yakov A. F., Godovikova M. I., Titova E. M., Maleev V. I., Shubina E. S., Interaction of a trinuclear copper(I) pyrazolate with alkynes and carbon-carbon triple bond activation // *Chem. Commun.* **2019**.– Т. 55.– № 3.– С. 290–293. 3. Kuznetsova S. A., Rulev Y. A., Larionov V. A., Smol'yakov A. F., Zubavichus Y. V., Maleev V. I., Li H., Michael N., Saghyan A. S., Belokon, Y. N. Self-Assembled Ionic Composites of Negatively Charged Zn(salen) Complexes and Triphenylmethane Derived Polycations as Recyclable Catalysts for the Addition of Carbon Dioxide to Epoxides // *ChemCatChem*. **2019**. Т. 11.– № 1.– С. 511–519. 4. Larionov V.A., Yashkina L.V., Smol'yakov A.F., Zubavichus Y.V., Babievsky K.K., Akat'yev N.V., Titov A.A., Belokon Y.N., Maleev V.I. Synthesis and Investigations of Chiral NNO Type Copper(II) Coordination Polymers // *ChemistrySelect*. **2018**. Т. 3. № 2. — С. 653-656. 5. Gugkaeva Z.T., Larionov V.A., Moskalenko M.A., Khrustalev V.N., Nelyubina Y.V., Peregudov A.S.,

	Tsaloev A.T., Maleev V.I., Belokon Y.N. Economical Synthesis of α-Amino Acids from a Novel Family of Easily Available Schiff Bases of Glycine Esters and 2-Hydroxybenzophenone // *Synthesis*. **2018**. Т. 50. № 03. — С. 607-616. 6. Rulev Y.A., Gugkaeva Z.T., Lokutova A.V., Maleev V.I., Peregudov A.S., Wu X., North M., Belokon Y.N. Carbocation/Polyol Systems as Efficient Organic Catalysts for the Preparation of Cyclic Carbonates // *ChemSusChem*. **2017**. Т. 10. № 6. — С. 1152-1159. 7. Rulev Y.A., Larionov V.A., Lokutova A.V., Moskalenko M.A., Lependina O.L., Maleev V.I., North M., Belokon Y.N. Chiral Cobalt(III) Complexes as Bifunctional Brønsted Acid–Lewis Base Catalysts for the Preparation of Cyclic Organic Carbonates // *ChemSusChem*. **2016**. Т. 9. № 2. — С. 216-222. 8. Afanasyev O.I., Tsygankov A.A., Usanov D.L., Perekalin D.S., Shvydkiy N.V., Maleev V.I., Kudinov A.R., Chusov D. Cyclobutadiene Metal Complexes: A New Class of Highly Selective Catalysts. An Application to Direct Reductive Amination // *ACS Catalysis*. **2016**. Т. 6. № 3. — С. 2043-2046. 9. Yagafarov N.Z., Usanov D.L., Moskovets A.P., Kagramanov N.D., Maleev V.I., Chusov D. Reductive Transformations of Carbonyl Compounds Catalyzed by Rhodium Supported on a Carbon Matrix by using Carbon Monoxide as a Deoxygenative Agent // *ChemCatChem*. **2015**. Т. 7. № 17. — С. 2590-2593. 10. Rulev Y.A., Gugkaeva Z., Maleev V.I., North M., Belokon Y.N. Robust bifunctional aluminium–salen catalysts for the preparation of cyclic carbonates from carbon dioxide and epoxides // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. **2015**. Т. 11. — С. 1614-1623.

Официальный оппонент, д.х.н. _____ В. И. Малеев

Подпись В. И. Малеева заверяю:

ученый секретарь ИНЭОС РАН, к.х.н. _____ Е. Н. Гулакова

«____» _____ 2019 г.

Отзыв официального оппонента
на диссертацию
Левина Виталия Владимировича

«НОВЫЕ МЕТОДЫ И РЕАГЕНТЫ ДЛЯ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ФТОРАЛКИЛИРОВАНИЯ»

на соискание учёной степени доктора химических наук

по специальности 02.00.03 - органическая химия.

Рассматриваемая научная работа Левина Виталия Владимировича, представленная в виде диссертации, – актуальное научное исследование в области химии фторорганических соединений и механизмов трансформации соединений с электронодефицитными фрагментами. Это очень актуальный и интересный раздел современного органического синтеза, превращающийся на наших глазах в самую «горячую» область органической химии.

В последнее время всё более яркими становятся две тенденции развития органической химии. Одна – требования «зеленой химии», согласно которым наибольший интерес представляют процессы, протекающие с образованием минимального количества побочных продуктов и с низким расходом растворителей, реагентов и т.д. Другая – создание эффективных процессов, позволяющих осуществлять требуемую трансформацию углеродного скелета молекулы за минимальное число стадий.

Присущее фторированным органическим соединениям сочетание физико-химических и биохимических характеристик определяет их роль в современной агрохимии, фармацевтике и химии новых материалов. Нуклеофильное фторалкилирование – метод, лежащий в основе данного диссертационного исследования это процесс создания связи С–С между электрофилом и эквивалентом фторированного карбаниона. Этот метод имеет важное синтетическое значение, хотя при этом пока не нашёл широкого применения, ввиду ограниченного набора пригодных для этого электрофилов и фторированных анионов, а также из-за нестабильности подавляющего большинства последних.

Поэтому автор диссертационной работы, Левин В.В. выбрал весьма актуальное направление исследований, сконцентрировавшись на путях преодоления этих ограничений. При этом он принял во внимание те тенденции развития органической химии, о которых было сказано выше.

Автором были поставлены перед собой четыре цели (см. автореферат, стр. 1-2), и все цели в результате работы, проведённой в рамках рассматриваемого диссертационного исследования, были успешно достигнуты.

Можно отметить, что научная новизна в работе значительно превалирует над развитием (технологическое и методологическое совершенствование) уже известных синтетических процедур, хотя развитие наличествует в достаточном количестве. Эта черта данной

диссертации делает её востребованной в достаточно многочисленных сообществах бор-, кремний-, фосфор- и фтороргаников, биохимиков, а также синтетиков-практиков.

В результате работы Виталием Владимировичем были предложены и принципиально новый подход к получению соединений, содержащих дифторметиленовый фрагмент (сочетанием трёх компонентов – дифторкарбена, нуклеофила и электрофила), и серия новых реагентов реакций нуклеофильного фторалкилирования, и методы получения труднодоступных на настоящий момент фторорганических соединений, а также разработаны методы создания углерод-углеродной связи с участием цинк-, кремний-, фосфор- и борорганических реагентов в реакциях с широким кругом электрофилов.

Поэтому **актуальность, научная новизна и практическая ценность** рассматриваемой диссертационной работы **сомнений не вызывают**.

Всё это обеспечивает рассматриваемому высокоуровневому диссертационному исследованию абсолютно индивидуальный вид и полностью законченный характер.

Но, несмотря на все достоинства, диссертация Левина В.В. не лишена недостатков.

В части литературного обзора недостатками можно считать лишь отрицательные технические моменты, как то: перепутанные левый и правый, отсутствие номеров, или выходов, или условий в некоторых таблицах, не в том месте оказавшийся радикал на схеме, ну и, конечно, опечатки. При этом можно отметить, что количество опечаток в литературном обзоре гораздо меньше, чем в обсуждении результатов и в экспериментальной части, хотя по всей рукописи диссертации опечатки не являются чем-то редким. Во всех остальных отношениях литературный обзор полностью отвечает тем целям, для которых он и писался. Информация, приведённая в нём, полностью вводит читающего в курс дел по теме диссертационной работы по состоянию на момент написания. Логика изложения материала вполне прозрачная и не вызывает вопросов при знакомстве с материалом.

В части обсуждения результатов наиболее досадным моментом можно считать излишнюю детализацию (разбиение на разделы материала, который выглядит одним целым) и избыточно расширенный круг рассматриваемых объектов, как реакций, так и веществ. Это вызывают существенные затруднения при восприятии изложенного материала и неоправданное увеличение объема всей диссертации за счёт избыточно подробного описания экспериментальных подробностей в обсуждении результатов.

По ходу чтения диссертации возникает ряд вопросов и по сути научных положений, изложенных в ней.

Так, на стр. 145-146 Виталий Владимирович говорит: «Для повышения селективности процесса было предложено смягчить нуклеофильную активность силана путём введения к атому кремния дополнительных акцепторных групп». Одновременно на стр. 12 утверждалось,

что комплексы фторид-, алкоксид- и ацетат-анионов с Me_3SiCF_3 «либо сами выступают трифторметилирующими реагентами, либо равновесно образуют свободный анион». Так вот: если генерируется анион, то структуру исходного силана можно не рассматривать. А если фторалкилирующим агентом выступает комплекс силана с анионом, то надо рассматривать и стерические факторы. И если в случае ряда Me_3SiCF_3, $Me_2Si(CF_3)_2$, $MeSi(CF_3)_3$ стерические факторы могут быть незначительны (это отдельный вопрос), то в случае $Me_3Si(C_6F_5)$, $Me_2Si(C_6F_5)_2$ и $MeSi(C_6F_5)_3$ стерические факторы должны весьма существенно влиять на результат реакции. Автор это оставил, к сожалению, без внимания. В этом же разделе диссертации при переходе от трифторметилирования к пентафторфенилированию происходит не обсуждаемая смена растворителей и вместо дихлорметана используется ацетонитрил, который ранее был (стр. 140, таб. 19) самым плохим растворителем.

В разделе «**3.2.3.1. Нуклеофильное бромдифторметилирование альдегидов**» постулируется образование частицы $[CF_2Br]^-$, однако не рассматривается вариант реакции дифторкарбена с образованием оксиранового цикла, раскрывающегося Br^- анионом, и последующим силилированием бромгидрина с генерацией нового дифторкарбена. Тем более, что на схеме 294 показано, что карбена в реакционной смеси достаточно для протекания реакции. При рассмотрении синтеза Me_3SiCF_2ZnX (X=Br, I) из Me_3SiCF_2Br возникает резонный вопрос: а почему не из Me_3SiCF_3? Восстанавливается это соединение достаточно легко (сх. 285 на стр. 158)…

Несколько противоречивые результаты получены автором по восстановительному сочетанию Me_3SiCF_2Br и RCF_2Br с «акцепторными алкенами» (раздел **3.3.3.1** и **3.3.3.2**), а вот обсуждены они довольно скупо, но зато детально описаны экспериментальные подробности проведения реакций.

По сути, разделы «**3.5.3. Реакции CF_3-замещённых боранов с диазокарбонильными соединениями.**» и «**3.5.4. Трёхкомпонентное сочетание CF_3-замещённых боранов с диазокарбонильными соединениями и иминами.**» не имеют прямого отношения к теме диссертации, поскольку там нет «фторалкилирования», хотя формально, как раздел главы «**3.5. Бораты с перфторированными заместителями. Их получение и реакции.**» они могут рассматриваться в рамках данного диссертационного исследования. Автору следовало бы эти разделы более органично «вписать» в работу, хотя бы как побочный результат неудачных попыток трифторметилирования диазосоединений с их использованием.

На стр. 151 предшественником дифторкарбена выступает CH_2Br_2 – вероятно, просто опечатка…

Несколько неожиданные для рукописи диссертации обороты русского языка: «…взаимодействие … происходит в ДМФ в течение часа при 60 °C, сопровождаясь растворением обоих реагирующих компонент и испусканием газа.» (на стр. 153),

«…претерпевает скорое α-элиминирование.» (стр. 157) и на той же странице,«…более древний метод из CF_2Br_2 [780].» (дана ссылка на работу 1997 года).

Кроме того, есть некоторые спорные терминологические моменты. Использовать словосочетание «диастереомерная смесь» не совсем корректно, правильнее использовать «смесь диастереомеров». Также это относится и к используемому автором термину «акцепторные олефины», более корректным представляется использование определения «электронодефицитные».

Экспериментальная часть критических возражений не вызвала, хотя и не идеальна. В качестве примера недочётов этой части можно отнести тот факт, что данные спектров ЯМР приводятся то начиная со слабых полей, то начиная с сильных, а также иногда встречаются несовпадения констант спин-спинового взаимодействия при описании спектров ^1H и ^{19}F (см., например, стр. 330, соед. **71r**).

Возражений принципиального характера отмеченные выше недочёты диссертационной работы не вызывают и никак не портят общее положительное впечатление от диссертации Левина Виталия Владимировича на соискание искомой ученой степени доктора химических наук, но согласиться с ними (отмеченными недочётами) без дополнительных обсуждений представляется неправильным.

Результаты данного диссертационного исследования могут оказаться востребованными как среди исследователей, занимающихся химией элементоорганических соединений, биологически активных веществ и природных соединений, так и химиков органиков общего профиля, а также найти применение при разработке новых технологий. Использование полученных Левиным В.В. результатов может позволить создать инновационные производства самого современного мирового уровня с точки зрения экологии, технологии и экономики.

Левин В.В. прекрасно владеет материалом, достаточно аккуратно и корректно трактует полученные результаты, привлекая для этого различные физико-химические методы анализа. Виталий Владимирович также может успешно руководить коллективом, организовывать совместные исследования или просто участвовать в них, обеспечивая высокую эффективность.

Диссертация явно написана автором самостоятельно, материал подан единообразно, можно проследить внутреннее единство. В работе содержатся новые научные результаты и положения, свидетельствующие о значительном личном вкладе автора диссертации в область химии биоактивных органических, а также бор-, кремний-, фосфор- и фторорганических соединений.

В результате знакомства с материалами диссертации можно поднимать вопрос о практическом использовании полученных автором диссертации научных результатов. Основные научные результаты диссертации опубликованы в 38 статьях в рецензируемых

научных изданиях и представлены на научных мероприятиях (конференции, конгрессы, симпозиумы). В диссертации соискатель корректно ссылается на источники заимствования материалов или отдельных результатов.

Информация, содержащаяся в автореферате, полностью соответствует материалу, изложенному в диссертации.

В заключение отзыва могу уверенно сказать, что диссертант представляет собой вполне сложившегося учёного-исследователя высокого уровня, он может самостоятельно выбрать наиболее актуальную тематику исследований, сформулировать проблему, поставить перед собой или коллективом руководимых им учёных наиболее перспективную задачу, предложить несколько возможных путей её решения и по мере развития исследований отбросить неперспективные, сосредоточившись на главном.

По актуальности, научной новизне, практической значимости, а также по уровню поставленных задач и качеству их решения диссертационная работа Левина Виталия Владимировича может быть квалифицирована как научное достижение в области методологии получения фторированных органических соединений и удовлетворяет требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, изложенным в пп. 9-14 раздела II «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 года (в редакции от 28.08.2017), а сам автор, безусловно, заслуживает присуждения искомой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Малеев Виктор Иванович,

доктор химических наук по специальности

02.00.03 – органическая химия,

заведующий лабораторией асимметрического катализа ИНЭОС РАН

/Малеев В.И./

Адрес: 119991, Москва, Вавилова, 28 тел. +7(499)135-63-56

Адрес электронной почты (e-mail): vim@ineos.ac.ru

Наименование организации: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН)

Подпись руки Малеева В.И. заверяю,

Ученый секретарь ИНЭОС РАН, к.х.н. /Гулакова Е.Н./