

08.05.2024
№ 12104-320/2171-01



«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ИОХ РАН
член-корр. РАН А.О. Терентьев

« 08 » мая 2024 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу Хорошиловой Олеси Валерьевны
«Превращения трифторметилзамещенных катионов бензильного типа,
генерируемых из производных тиофена, фурана и бензола»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.3. – Органическая химия.

Представленная диссертационная работа посвящена превращениям α -(гетеро)арил трифторметилзамещенных карбокатионов, генерируемых в сильноокислых средах из оксопроизводных, полученных действием (трифторметил)триметилсилана (реактента Руперта-Пракаша) на α -(гетеро)арил-замещенные карбонильные соединения.

Актуальность избранной темы проистекает из потенциального интереса со стороны медицинской химии к продуктам исследуемых реакций. Производные гетероциклических соединений широко распространены среди веществ, практически полезных для фармакологии. Зачастую, получить гетероцикл с требуемым замещением намного легче, чем кольцо бензола на основе уже имеющегося структурного остова. В то время как ретросинтетические схемы для гетероциклических соединений могут позволить себе создать ароматическую систему на поздних стадиях, это редкость для производных бензола. Но в то же время такие системы являются изостерами бензола и могут его успешно заменять в веществах без

ущерба биологической активности. Более того, такие соединения вероятней соответствуют правилу Липински, что увеличивает вероятность получить перорально активное лекарственное средство на их основе.

Среди других чрезвычайно важных областей для медицинской химии видное место занимает химия фторорганических соединений. С первоначального успеха фторированных кортикостероидов в 1950-х годах и фторхинолонов в 1980-х годах, фторсодержащие фармацевтические препараты уже более полувека привлекают внимание. В настоящее время около 20% коммерческих фармацевтических препаратов являются фторсодержащими препаратами, а доля фторсодержащих агрохимикатов составляет около 30%.

Класс трифторметилзамещенных спиртов, родоначальником которого является 1,1,1-трифтор-2-фенилпропанол-2, включает множество соединений легкодоступных реакцией α -(гетеро)арил карбонильных соединений с реагентом Руперта-Пракаша. Трифторметильная группа часто встречается среди биологически активных фторорганических соединений. Кроме того, известны реакции, позволяющие превратить ее в другие фторсодержащие группы, например, дифторолефины. В виду обозначенных выше причин, было бы интересно раскрыть синтетический потенциал этих соединений, который недостаточно изучен в настоящее время. Представленная работа предлагает использовать для этой цели превращения, протекающие через α -(гетеро)арил-замещенный карбокатион, генерируемый из оксогруппы аддуктов Руперта-Пракаша в сильноокислых средах.

Новизна исследования и полученных результатов явно следует из литературного обзора, приведенного в работа. Ранее в литературе были охарактеризованы методом ЯМР только простейшие трифторметил замещенные бензильные катионы. Настоящая работа впервые расширила этот ряд на гетероароматические структуры. Карбокатионные превращения

трифторметилированных бензильных спиртов были ранее известны, но ограничивались несколькими видами циклизаций, получением ряда трифторметилстиролов и несколькими примерами арилирования карбокатионного центра. Надо отметить, что триметилсилилированные производные спиртов, которые является непосредственным продуктом присоединения реагента Руперта-Пракаша по карбонильной группе в условиях нуклеофильного катализа, ранее не вовлекались в такие превращения. Для изучения возможных реакций этих соединений в настоящей работе была получена серия исходных субстратов с широким структурным разнообразием, насчитывающая тридцать соединений, что позволило сделать надежные и обоснованные выводы. Было установлено, что в сильноокислых средах исследуемые триметилсилиловые эфиры спиртов превращаются в трифторметилзамещенные стиролы, после чего последние могут димеризоваться в инданы. В присутствие же донорного арена протекает арилирование карбокатионного центра и затем, возможно, реализуются прочие превращения в зависимости от структуры исходного субстрата.

Высокая **значимость полученных результатов** имеется как с практической, так и с теоретической стороны. Большой интерес с практической стороны представляет моноарилирование карбокатионного центра исходного реагента, позволяющее вводить донорный арильный заместитель вместо эфирной группы. Разнообразный круг исходных триметилсилилированных спиртов и реагентов дает ясное и систематическое представление о возможностях и ограничениях предложенного метода. Теоретическая полезность работы складывается из тщательных наблюдений стереохимии продуктов, альтернативных и побочных путей реакции, позволяющих делать надежные выводы о механизме исследуемых превращений. Следует отметить, что автор широко использует метод ЯМР для исследования и характеристики возникающих

интермедиатов, причем зачастую спектры регистрируются в весьма агрессивных средах.

Замечания по работе носят рекомендательный характер и не ставят под сомнение экспериментальные результаты, сделанные на их основе выводы и высокий уровень работы.

1. Продуктом реакции в литературном обзоре на рисунке 1.8 являются 3*H*-индены в обобщенной схеме, но среди примеров только 1*H*-индены, что, по-видимому, является опечаткой.
2. На протяжении работы подписи на схемах выполнены на английском языке, хотя в целом язык работы русский.

В общем, выполнена сильная и большая диссертационная работа! Следует отметить, что по представленной диссертации было опубликовано три статьи в международных журналах, из которых две – в престижном журнале в области органической химии *J. Org. Chem.*, что также является отражением качества полученных результатов и их актуальности и значимости. Полученные результаты также представлены на ряде конференций. Публикации полностью передают содержание диссертации.

В **заключение** можно сказать, полученные в диссертации выводы и научные положения являются обоснованными и в полной мере подтверждены экспериментальными данными. Рукопись и автореферат диссертации оформлены в соответствии с требованием ВАК. Автореферат полностью отражает содержание диссертации. Работа Хорошиловой О. В. является научно-квалификационной, вносит вклад в химию фторорганических, ароматических соединений и **соответствует паспорту специальности 1.4.3**. Диссертация безусловно соответствует критериям, установленным пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, а ее автор заслуживает присуждения ученой

степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия.

Результаты, полученные в работе, могут быть рекомендованы для использования в ИОХ РАН (Москва), МГУ (Москва, научная группа профессора В.Г. Ненайденко), ИНЭОС РАН (Москва, научная группа д.х.н. С.Н. Осипова), ИОС УрО РАН (Екатеринбург, научная группа чл.-корр. РАН В.И. Салоутина), ИОХ СО РАН (Новосибирск), ИрИХ СО РАН (Иркутск), ИОХ УНЦ РАН (Уфа), ИФАВ РАН (Черноголовка), ИОФХ КазНЦ РАН (Казань), УрФУ (Екатеринбург).

Отзыв обсужден и одобрен на заседании коллоквиума лаборатории функциональных органических соединений № 8 ИОХ РАН (протокол № 105 от 25 апреля 2024 г.).

Отзыв подготовлен заведующим лабораторией функциональных органических соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН) член.-корр. РАН, доктором химических наук по специальности 1.4.3. – «Органическая химия» Дильманом Александром Давидовичем (адрес: Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского, 119991, г. Москва, Ленинский проспект, 47, E-mail: dilman@ioc.ac.ru, тел: +7-910-405-69-88).

Зав. лабораторией
функциональных органических
соединений ИОХ РАН

А.Д. Дильман

Подпись А.Д. Дильмана заверяю

Заместитель директора



Верещагин

А.Н. Верещагин