Санкт-Петербургский
Государственный
технологический институт
(технический университет)
Вх. 177 № от 14.02.2022

ОТЗЫВ

Официального оппонента на диссертационную работу

Зерова Алексея Владимировича

«Генерирование и превращения трифторметил-замещенных пропаргильных и аллильных карбокатионов под действием суперкислоты бренстеда CF_3SO_3H», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия

Фторорганические соединения находят широкий спектр приложений в медицинской химии и агрохимии. Особое место занимают структуры, содержащие трифторметильную группу, поскольку этот заместитель способен оказать существенное влияние физиологические характеристики молекулы. Как следствие, в последнее время заметно вырос интерес к развитию методов получения соединений с CF_3-группой, а также изучению реакций с их участием. Поэтому представленная работа, посвященная изучению свойств трифторметил-замещенных карбокатионных интермедиатов, **является актуальной**.

Диссертационная работа изложена на 203 страницах и включает в себя литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальную часть, заключение и список цитируемой литературы.

В литературном обзоре приведены данные по реакциям аллильных и пропаргильных спиртов в условиях электрофильной активации, где отмечается, что свойства соответствующих трифторметил-замещенных спиртов в таких процессах ранее практически не были изучены.

Научная новизна работы заключается в систематическом изучении превращений CF_3-замещенных аллильных и пропаргильных спиртов, которые происходят в сильнокислых средах. В этих реакциях, которые реализуются через промежуточное образование карбокатионных интермедиатов, получаются разнообразные трифторметилированные карбоциклические структуры.

Являясь очень сильным индуктивным акцептором электронов, CF_3-группа дестабилизирует карбокатионный центр, что, с одной стороны, делает более сложным генерирование карбокатионных частиц, а с другой – повышает их электрофильную активность в процессах атаки на ароматические системы и двойные и тройные связи.

В диссертационной работе трифторметильная группа вводится с использованием легкодоступного (трифторметил)триметилсилана (реагента Рупперта-Пракаша) за счет нуклеофильного присоединения трифторметильного карбаниона по карбонильной группе при воздействии фторид-аниона, что позволяет получать широкий спектр исходных аллильных и пропаргильных производных.

В начале исследования на модельном субстрате проведена вариация кислотного активатора. Это позволило идентифицировать трифторметан-сульфокислоту в качестве наиболее активного кислотного промотора для генерирования карбокатионов. Так, в реакции 2,4-диарил-1,1,1-трифторбут-3-ин-2-олов получены CF_3-замещенные индены. Предполагаемый механизм реакции включает генерирование пропаргильного катиона, у которого при карбокатионном центре находится CF_3-фрагмент, причем в последующую реакцию с ароматическими субстратами этот катион может вовлекаться по разным атомам углерода. Возможность атаки по резонансной структуре, у которой катион находится в винильном положении (атом C^4), подтверждается выделением аллена **7**. Так же подтверждён факт последующей трансформаций этого аллена в целевой инден при действии избытка сульфокислоты. Эти результаты позволяют заключить, что таких карбокатионах наибольший вклад вносит алленильная резонансная формы, в которой электрофильный центр расположен на атоме углерода, максимально удаленном от трифторметильной группы.

Показано, что аллильные спирты и их О-триметилсилиловые эфиры практически эквивалентны в реакции с бензолом в присутствии кислоты. Это позволяет использовать силиловые эфиры, образующиеся из реакции трифиторметилирования, без дополнительной стадии снятия силильной группы. Примечательно, что среди субстратов, успешно вовлеченных в реакцию в присутствии трифторметансульфокислоты использовалось соединение **1t**, содержащее тиофенильный фрагмент, который чувствителен к воздействию сильных протонных кислот.

Очень интересным является образование полициклических структур **16** в реакциях силиловых эфиров **3**, содержащих одновременно ацетиленидный и винильный фрагменты. Механизм реакции включает промежуточное образование семичленного цикла, в котором карбокатионный центр внутримолекулярно атакует по бензольному кольцу. Предложенная схема

также подтверждена выделением некоторых предполагаемых промежуточных соединений с их последующей трансформацией в соединения **16**, однако в ряде случаев для осуществления этих реакций потребовался очень большой избыток кислоты (57 эквивалентов).

Разработанные методики проведения реакций достаточно просты и удобны. Полученные соединения полностью охарактеризованы. Элементный состав полученных соединений подтверждён данными масс-спектрометрии высокого разрешения. Следует особо отметить, что в работе для 36 (!) соединений структура установлена методом РСА. Действительно, в ряде случаев (как, например, для соединений **16**) рентгеноструктурный анализ является незаменимым методом для установления строения вещества. Кроме того, для некоторых продуктов были проведены измерения гетероядерного эффекта Оверхаузера (^{1}H-^{19}F NOESY), что встречается редко несмотря на то, что метод ЯМР является рутинным.

По работе имеются замечания:

1. При оптимизации кислотного активатора (Таблица 1, стр. 32) было бы уместно сопоставить **в одинаковых условиях** близкие по реакционной способности кислоты - трифторметансульфокислоту и фторсульфоновую кислоту. Также, можно было бы попробовать пентафторид сурьмы, хотя работа с этой кислотой Льюиса требует особых предосторожностей.

2. Автор обоснованно предположил, что индены **10** возникают из инденов **10'** на силикагеле. Однако непонятно, почему эта ксилотно-катализируемая и термодинамически контролируемая изомеризация не происходит в реакционной смеси, где имеется сильная кислота, которая также могла бы промотировать сдвиг двойной связи.

3. Соединения **16** некорректно называть дигидроантраценами. Несмотря на наличие антраценильного каркаса, эти молекулы содержат дополнительный углеродный мостик.

Вышеприведенные замечания носят рекомендательный характер и не ставят под сомнение экспериментальные результаты и сделанные на их основе выводы.

Полученные в диссертации выводы и научные положения являются **обоснованными и в полной мере подтверждены** экспериментальными

данными. Работа Зерова А.В. вносит вклад в химию карбокатионов и химию трифторметил-содержащих органических соединений.

Результаты проведенного исследования опубликованы в четырех статьях в престижных международных журналах, из которых три (*Org. Lett., Org. Chem. Front., J. Org. Chem.*) входят в первый квартиль Web of Science. Публикации полностью передают содержание диссертации.

Результаты, полученные в работе Зерова А.В., могут быть рекомендованы для использования в ИОХ РАН (Москва), ИрИХ СО РАН (Иркутск), МГУ (Москва), ИОФХ КазНЦ РАН (Казань) ИНЭОС РАН (Москва), УрФУ (Екатеринбург), ИОС УрО РАН (Екатеринбург).

Рукопись и автореферат диссертации оформлены в соответствии с требованием ВАК. Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Диссертационная работа является законченным исследованием, и вносит вклад в развитие методологии органического синтеза на основе реакций в сильнокислых средах. По поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне диссертация Зерова Алексея Владимировича безусловно удовлетворяет требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия.

11.02.2022

Зав. лабораторией функциональных
органических соединений ИОХ РАН
Профессор РАН
д.х.н. по специальности
02.00.03 – Органическая химия

Дильман Александр Давидович

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН). 119991, г. Москва, Ленинский проспект, 47.
E-mail: dilman@ioc.ac.ru, Тел: +7-910-405-69-88

Подпись А.Д. Дильмана заверяю
Зам. директора ИОХ РАН

Е.В. Третьяков

С отзывом официального оппонента ознакомлен
Зеров А.В.
14.02.2022