

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

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 научной специальности 1.4.3. Органическая химия

В диссертационной работе Хорошиловой Олеси Валерьевны изучены превращения трифторметилзамещенных бензильных катионов ряда тиофена, фурана и бензола в условиях их генерирования, а также реакции этих катионов с аренами. С учетом того, что такие катионы уже содержат комбинацию двух важнейших фармакофорных фрагментов – трифторметильную группу и пятичленный ароматический гетероцикл, постановка и реализация такого исследования представляют несомненный научный и практический интерес для разработки новых подходов к синтезу перспективных для медицинской химии производных.

Научная новизна данной работы заключается в том, что к моменту начала исследований реакционная способность трифторметилзамещенных катионов бензильного типа была раскрыта лишь частично на единичных примерах, причем только для катионов, не содержащих фрагмент пятичленного ароматического гетероцикла, что, несомненно, имеет принципиальное значение для химии в сильных кислотах. Благодаря предпринятому систематическому исследованию с широким варьированием структуры катионов (30 модельных предшественников) и аренов (более 10) диссертанту удалось раскрыть многообразие возможных путей превращения триметилсилиловых эфиров 2-(гет)арилзамещенных 1,1,1-трифторпропан-2-олов и 1-гетарилзамещенных 2,2,2-трифторэтан-1-олов рядов тиофена, фурана и бензола в среде сильных кислот.

Важность и актуальность предпринятого исследования не вызывает сомнений, поскольку тиофен- и фуран-содержащие фрагменты входят в структуру многих известных антибиотиков, а соединения, содержащие группу CF_3 , составляют пятую часть современных фармацевтических препаратов. Диссертантом показана возможность (на основе доступных соединений и довольно простых методик) синтеза разнообразных производных, содержащих одновременно трифторметильную группу и гетероциклический фрагмент - α -(трифторметил)стиролов, 1,3-ди(трифторметил)инданов и их гетероциклических аналогов, а также различных продуктов алкилирования аренов трифторметилзамещенными бензильными катионами ряда тиофена, фурана и бензола. Для ряда полученных (трифторметил)содержащих карбо- и гетероциклов установлена высокая антимикробная активность в отношении штаммов

некоторых грибов и бактерий, что уже свидетельствует о потенциальной практической ценности полученных результатов.

Диссертация оформлена в традиционном стиле, представлена на 181 странице (без приложения) и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и списка цитируемой литературы, включающего 128 ссылок.

Диссертант выполнил значительную работу по поиску и анализу современных литературных данных. В литературном обзоре (42 стр.), состоящем из 4 основных разделов, рассмотрены: 1) трифторметилзамещенные бензильные карбокатионы; 2) реакции 1-арил-2,2,2-трифторэтанолов и их триметилсилиловых эфиров в кислых средах; 3) карбокатионы, генерированные из ароматических пятичленных гетероциклов с одним гетероатомом X (X=S, O); и 4) реакции пятичленных ароматических гетероциклов с одним гетероатомом X (X=O, S) с кислотными реагентами (создание связей C-C, C-N, C-O). Включение этих разделов в обзор вполне логично для данного исследования.

Описание собственных результатов работы состоит из шести разделов. Первый посвящен синтезу исходных триметилсилиловых эфиров 2-(гет)арилзамещенных 1,1,1-трифторпропан-2-олов (30 соединений) и ряда соответствующих им 1-гетарилзамещенных 2,2,2-трифторэтан-1-олов (9 соединений) рядов тиафена, фурана и бензола. Следует отметить простой и универсальный подход к синтезу исходных соединений реакцией (гет)арилкетонов с реагентом Рупперта-Пракаша (CF_3TMS), что особенно ценно для практического применения результатов исследования и дальнейшего развития работ в этой области.

Во втором разделе изучены превращения полученных предшественников в серной кислоте и трифторметансульфо кислоте (без добавления аренов). Показано, что в зависимости от строения исходного субстрата и применяя различные условия реакций, могут быть реализованы различные пути превращений – с получением α -(трифторметил)стиролов, *цис-/транс*-ди(трифторметил)инданов, инданоподобных структур и тиафенонов.

Далее рассмотрены реакции тех же субстратов с аренами, где также показана возможность реализации разных направлений реакции - алкилирование аренов бензильными катионами не только по α -положению, но и по другим электрофильным центрам. Интересна также отмеченная диссертантом высокая региоселективность реакций трифторметил-замещенных бензильных карбокатионов с аренами исключительно по пара-положению. Кроме этого, показана более высокая реакционная способность

трифторметил-замещенных бензильных катионов по сравнению с метил-замещенными аналогами, что, очевидно, обусловлено их более высокой электрофильностью.

В четвертом разделе продемонстрирована возможность масштабирования ключевых реакций.

В пятом разделе на примере трифторметил-замещенных бензильных катионов ряда тиафена, а также протонированных по тиафеновому кольцу продуктов взаимодействия тех же катионов с аценами, представлены результаты исследования катионных интермедиатов реакций методом низкотемпературного ЯМР. Обнаружен ряд интересных особенностей строения указанных интермедиатов. В частности, показана высокая степень переноса положительного заряда в тиафеновое кольцо в трифторметил-замещенных бензильных катионах, которая препятствует вращению вокруг связи соединяющей α -карбокатионный центр с тиафеновым кольцом, что обнаруживается наличием двух наборов сигналов в спектрах.

В завершении работы представлены результаты скрининга антимикробной активности 95 образцов полученных (трифторметил)содержащие карбо- и гетероциклов в отношении штаммов дрожжеподобных грибов *Candida albicans*, а также бактерий *Escherichia Coli* и *Staphylococcus aureus*. Для ряда полученных соединений установлена высокая антимикробная активность.

Выполненная Хорошиловой О. В. диссертационная работа представляет собой законченное систематическое исследование реакционной способности трифторметилзамещенных бензильных катионов ряда тиафена, фурана и бензола. Следует отметить значительный массив полученных диссертантом экспериментальных данных по тематике исследования, тщательное исследование всех возможных путей реакций трифторметилзамещенных катионов и вторичных превращений. Проведенный анализ полученных экспериментальных данных позволил сформулировать достаточно убедительные версии механизмов наблюдаемых реакций. Реализованные реакции имеют значительный синтетический потенциал и могут найти применение в качестве новых эффективных методов синтеза труднодоступных другим путем полезных производных. Работа представляет несомненный практический, а также теоретический интерес и вносит весомый вклад в исследования в области химии карбокатионов.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Экспериментальная часть диссертации содержит всю необходимую информацию о впервые синтезированных соединениях. Приведены данные 1D и 2D ЯМР спектроскопии, приведены данные масс-спектров высокого разрешения, ГХ-МС, в ряде случаев - данные

РСА. Для ряда выделенных продуктов реакций и генерированных ионов в качестве иллюстраций представлены копии спектров ЯМР ^1H , ^{19}F , ^{13}C .

Результаты работы опубликованы в трех научных статьях в высокорейтинговых журналах (две статьи в *J. Org. Chem.* и одна - в *New. J. Chem.*), индексируемых системами Web of Science и Scopus, а также представлены на четырех российских и международных конференциях. Научные публикации и автореферат полностью отражают содержание диссертации.

Диссертация хорошо написана и оформлена, иллюстрирована большим количеством схем и рисунков. Схемы реакций высокого качества, представленные на них механизмы реакций подробно расписаны, понятны и обоснованы. Хотя в некоторых местах текст тяжело воспринимается из-за отсылки к схемам на других страницах, это, очевидно, неизбежно, учитывая значительный массив экспериментальных данных, обусловленный различным направлением реакций для большого количества исходных субстратов и арен. Поэтому в целом следует отметить умение автора достаточно грамотно и лаконично представить результаты обширного исследования.

Принципиальных замечаний при ознакомлении с диссертацией у оппонента не возникло. Есть некоторые рекомендации и вопросы, которые не затрагивают основных защищаемых соискателем положений:

- 1) Несмотря на то, что в литературный обзор включено большое количество разнообразных, современных работ близких по тематике к теме диссертации, он представляется несколько перегруженным. Часть данных в разделе 1.4 имеют лишь косвенное отношение к исследованию и вполне могли быть опущены.
- 2) Выводы из литературного обзора, представленные на стр. 50, выглядят несколько неожиданными. После прочтения 42 страниц текста, насыщенного разнообразной информацией по четырем смежным темам, следует единственное заключение - утверждение о том, что «ТМС эфиры α -(гет)арил- α -(трифторметил)метанолов представляются крайне перспективными соединениями для синтеза самых разнообразных фторсодержащих соединений, так как сочетают в себе как скрытый спиртовой фрагмент в боковой цепи, так и (гетеро)ароматическое кольцо». То же самое можно было утверждать и без обзора, просто взглянув на структуру таких эфиров. Надо было обосновать это заключение, опираясь на данные в обзоре и уточнить, о каких возможных реакциях идет речь.
- 3) К чисто техническому недостатку следует отнести отсутствие в тексте диссертации сквозной нумерации соединений - нумерация в общей части начинается заново. Номер **1**, например, присвоен трем различным структурам - на стр. 8, 26 и 51.

4) Во введении к диссертации и автореферату я не нашел сведений о личном вкладе соискателя. Лишь из текста и благодарностей в конце автореферата стало понятно, что скрининг биологической активности и DFT расчеты производились не автором, а кто записывал спектры ЯМР, так и осталось неясным. Вопрос актуален, поскольку раздел №6 общей части полностью посвящен испытаниям биологической активности полученных соединений, и поскольку это не работа соискателя, то следовало оформить эту часть в виде приложения.

5) И, наконец, единственный дискуссионный вопрос. На стр. 73 в обсуждении и в схеме 2.31 на стр. 74 образование монозамещенных тиофенов **11** объясняется отщеплением Hal^+ , в виде TfONal , при этом переносчиком Br^+ выступает трифлат-анион. Утверждение довольно спорное, учитывая ничтожную концентрацию таких анионов в системе. К тому же, при простом растворении галогентиофенов в суперкислотах (без добавления арена) реакции дегалогенирования не идут. Очевидно, что основным механизмом дегалогенирования является реакция с избытком арена (~10 эквивалентов, если судить по экспериментальным нагрузкам). Справедливости ради, такая возможность автором все же допускается (стр. 73).

Сделанные замечания практически не влияют на общую, весьма высокую оценку данной работы, которая является актуальным, законченным, систематическим исследованием. Полученные результаты значимы для фундаментальной науки и представляют интерес для практических приложений в органическом синтезе. Выполненное на высоком научном уровне исследование потребовало от соискателя освоения целого ряда современных экспериментальных и теоретических методов изучения реакций органических соединений, что свидетельствует о достаточном профессионализме и квалификации автора. Новизна и достоверность результатов не вызывают сомнений. Выводы и научные положения, представленные к защите, являются обоснованными.

Таким образом, представленная к защите диссертация Хорошиловой Олеси Валерьевны на тему «Превращения трифторметилзамещенных катионов бензильного типа, генерируемых из производных тиофена, фурана и бензола» соответствует всем требованиям, предъявляемым в настоящее время к диссертациям, и полностью соответствует критериям, установленным пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г., № 842 (с изменениями). Соискатель, Хорошилова Олеся Валерьевна, несомненно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по научной специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

Колтунов Константин Юрьевич, доктор химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия, ведущий научный сотрудник отдела тонкого органического синтеза.

Телефон: +7-383-3269465

Адрес электронной почты: koltunov@catalysis.ru

Наименование организации: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки

Институт катализа им. Г.К. Борескова Сибирского отделения Российской академии наук

Адрес: 630090, Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 5

Телефон: +7 (383) 330-87-67. Факс: +7 (383) 330-80-56. E-mail: bic@catalysis.ru

<https://catalysis.ru/>

27.04.2024

Подпись Колтунова К.Ю. заверяю,

Зам. директора по научной работе К.Ю. Колтунов.



Казаков Максим Олегович