

О Т З Ы В

о диссертации Хорошиловой Олеси Валерьевны на тему
«ПРЕВРАЩЕНИЯ ТРИФТОРМЕТИЛЗАМЕЩЕННЫХ КАТИОНОВ БЕНЗИЛЬ-
НОВОГО ТИПА, ГЕНЕРИРУЕМЫХ ИЗ ПРОИЗВОДНЫХ ТИОФЕНА, ФУРАНА И
БЕНЗОЛА», представленной на соискание ученой степени кандидата химических
наук по специальности 1.4.3 – органическая химия

Представленная работа посвящена разработке методов синтеза фторированных органических соединений на основе электрофильных превращений триметилсилиловых (ТМС) эфиров (гет)арилзамещенных спиртов ряда тиюфена, фурана, бензофурана и бензола, содержащих CF_3 -группу.

Интерес к производным фторированных органических соединений, содержащих в своем составе пятичленные гетероциклы (тиофен, фуран) обусловлен тем, что последние являются структурными фрагментами известных антибиотиков таких как – *Цефокситин*, *Темоциллин*, *Цефуроксим*, *Цефтиофур* и др. Кроме того, наличие в составе органических соединений тригалогенметильной группы существенно расширяет диапазон их синтетических возможностей и привносит ряд важных практически значимых свойств. Так, циклические соединения, содержащие в своем составе CF_3 -группу проявляют биологическую активность. Например, фторсодержащие препараты используют для лечения кожных заболеваний и противогрибковой терапии.

Целью работы является разработка методов синтеза фторированных органических соединений на основе электрофильных превращений ТМС эфиров 2-(гет)арилзамещенных 1,1,1-трифторпропан-2-олов и 1-гетарилзамещенных 2,2,2-трифторэтан-1-олов ряда тиюфена, фурана, (бензо)фурана и бензола. Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **задачи**:

- синтез исходных ТМС эфиров ряда тиюфена, фурана, (бензо)фурана, бензола, содержащих CF_3 -группу путем трифторметилирования-триметилсилилирования соответствующих карбонильных производных;
- осуществление взаимодействия исходных ТМС эфиров в условиях суперэлектрофильной активации в кислотах Бренстеда ($\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, H_2SO_4), выделение продуктов реакций и установление их строения;
- исследование методом ЯМР промежуточных CF_3 -замещенных катионов, генерируемых из исходных веществ в суперкислотах Бренстеда ($\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, FSO_3H).
- обоснование механизмов катионных превращений CF_3 -замещенных соединений в суперкислотах;
- проведение испытаний антимикробной активности полученных фторорганических соединений.

Новизна представленной **работы** заключается в следующем:

- впервые исследованы превращения ТМС эфиров 2-(гет)арилзамещенных 1,1,1-трифторпропан-2-олов и 1-гетарилзамещенных 2,2,2-трифторэтан-1-олов

ряда тиофена, фурана и бензола под действием трифторметансульфоновой кислоты;

- методом ЯМР зафиксированы интермедиаты исследуемых реакций – CF_3 -замещенные карбокатионы;

- предложены механизмы превращений трифторметилзамещенных катионов в (супер)кислотах Бренстеда ($\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, H_2SO_4).

Диссертационная работа изложена на 190 страницах машинописного текста, содержит 154 рисунка, 15 таблиц. Работа построена традиционно и состоит из введения (4 стр.), трёх глав, заключения (2 стр.), списка сокращений и условных обозначений (1 стр.), списка литературы (128 источников) и приложения (9 стр., рисунки спектров). Глава 1 - литературный обзор (43 стр.), глава 2 - обсуждение результатов (47 стр.), глава 3 экспериментальная часть (69 стр.).

Первая глава (Литературный обзор) посвящена получению третичных карбокатионов (в присутствии суперкислотных катализаторов) из соответствующих спиртов, содержащих в α -положении трифторметильный (CF_3) и арильный (фенил, пиренил, фенантренил) заместители. Показана возможность использования 1-арил-2,2,2-трифторэтанолов или их ТМС эфиров для получения функционально замещенных циклических систем (ряда флуорена, индена, индана, хромена) путем катионной электроциклизации (в присутствии кислых катализаторов H_2SO_4 , полифосфорной, метансульфоновой кислот). CF_3 -Аллиловые спирты и их ТМС эфиры в присутствии серной кислоты дают соответствующие 1*H*-индены; замена серной кислоты на трифторуксусную позволила увеличить их выход с 10 до 92%. Отмечена изомеризация на силикагеле 1*H*-инденов **13** в более стабильные 3-*H* индены **14**. Дополнительное использование аренов (внешних нуклеофилов: бензол, мезитилен, анизол) в указанных реакциях ТМС эфиров аллиловых спиртов приводит к смеси продуктов инданов **18**, 1-*H* инденов **13** и замещенных *Z*/*E*-алкенов **19**. Реакции циклизации CF_3 -пропаргиловых спиртов под действием TfOH дают еще более сложные смеси продуктов внутримолекулярной циклизации (диарилированных 3*H*-**22,23** и 1*H*-инденов **24** и соответствующих алкинов **25**). Использование кислотных цеолитов способствует селективности реакции и приводит к образованию изомерных 3*H*-инденов **22, 23** (или только **23** в присутствии гексафторизопропанола с выходом до 94%). Продемонстрирована возможность получения хроменов на основе CF_3 -пропаргиловых спиртов. Показано, что третичные CF_3 -содержащие карбокатионы могут быть использованы для получения геминально-замещенных CF_3 -алкенов, *n*-бифенилгетерилметанов, *бис*-индолилметанов, α -дизамещенных тиофена и других циклических систем.

Вторая часть литературного обзора посвящена получению карбокатионов из ароматических пятичленных гетероциклов с одним гетероатомом (тиофен, фуран) под действием кислотных реагентов и формированию связей С-С, С-N, С-O. Использование кислотных цеолитов, модифицированных гомо- и

гетерогенных катализаторов, твердых кислот и суперкислот, а также экзотических катализаторов (монтмориллонит-K-10, Даусона и др.) позволяет осуществить многокомпонентные реакции. Продемонстрирован широкий спектр модификаций гетероциклических соединений с целью получения на их основе различных функционализированных гетероциклических систем. В конце литературного обзора сделан вывод о том, что реакции ТМС эфиров насыщенных CF_3 -замещенных спиртов, содержащих в своем составе (гет)арильный заместитель (фенил, тиофен, фурана и бензофуран) под действием трифторметансульфоновой суперкислоты (TfOH) до настоящего времени не изучались. Литературный обзор хорошо и логично изложен, богато иллюстрирован схемами реакций.

Вторая глава (Обсуждение результатов) посвящена получению и исследованию катионных превращений 30-ти исходных ТМС эфиров CF_3 -замещенных спиртов (и 9-ти CF_3 -замещенных спиртов), отличающихся друг от друга наличием в *гем*-положении у α -атома углерода боковой цепи заместителей R и R' ; где R в основном $\text{R} = \text{H, Me, Ph, } i\text{Pr}$, циклогексил), а $\text{R}' = \text{Ph}$ и его моно-, ди- тризамещенные производные (16 шт), нафтил (1), пиридил (2), тиофенил и его α -производные (8), α -хлорфурил, бензофурил (2). Исходные эфиры **1a-zd** и спирты **1t'-v',y'-zd'** введены в реакции двух типов под действием трифторметансульфоновой суперкислоты. Первый тип реакции в отсутствии, а второй тип в присутствии C-нуклеофильных реагентов (аренов).

Первый тип реакции сводился к действию на исходные ТМС эфиры содержащие в своем составе $\text{R} = \text{Me}$ (иногда $i\text{Pr}$, циклогексил), а $\text{R}' = \text{Ph}$ и его моно-, ди- тризамещенные (10), тиофенил и его α -метил- и хлорпроизводные **1d,e,f**, пиридил **1zb,zc** и его спирты **1zb',zc'** суперкислот (TfOH , H_2SO_4) в различных условиях. Показано, что в результате этой реакции основными продуктами являются стиролы (алкены) **2** (выход до 90%) образующиеся в результате элиминирования триметилсилилового спирта (TMSOH). Получению последних способствуют фенильные заместители (R'), содержащие электронодонорные группы (Me , OMe) или атом галогена в *о*-положении бензольного кольца. Исходные **1**, содержащие в качестве R' гетероциклические заместители (тиофен, бензофуран) давали низкие выходы алкенов **2** (до 16%). Основными продуктами являются – для бензофурана **1b** и замещенных тиофенов **1e-g** продукты внутримолекулярной циклизации изомерные инданы **5**, а для незамещенного тиофена **1d** – димеры **6**, которые является результатом атаки второй молекулы исходного ТМС эфира на свободное α -положение тиофенового кольца. Аналогичные продукты внутримолекулярной циклизации изомерные *цис*-/*транс*- инданы **3** давали и исходные эфиры **1l,o,p,q,x,y** не содержащие заместителей в *о*-положении фенильного кольца, **1t** (с нафталиновым заместителем) и спирты **1u',y'**, а также соответствующие стиролы **2l,n,t,u**. Димерные алкены **4u,u** образуют соответствующие эфиры **1u,y** не содержащие заместитель в *п*-положении бензольного кольца. Автор работы

отмечает, что в случае использования *o*-CF₃-замещенного эфира **1v** в качестве основного продукта выделен инданон **7v** (результат модификации CF₃ группы в карбонильную). Подобные продукты тиофеноны **8,9** получены и для α -хлорзамещенного тиофена **1i**, но содержащего в качестве R не Me, а Ph заместитель.

Второй тип реакций исходных ТМС эфиров **1a-j** осуществляли в присутствии, бензола и его моно-, ди- и тризамещенных (выполняющих роль C-нуклеофилов) под действием суперкислоты TfOH в различных условиях (варьирование времени и температуры). В реакцию введены ТМС эфиры, содержащие в качестве заместителя R' гетероциклические заместители (тиофен и его α -замещенные, бензофуран, α -хлорфуран); второй заместитель R варьировался (R=H, Me, Ph). Указанная реакция в целом протекала региоселективно с образованием продуктов арилирования по α -атому боковой цепи **10** с выходами от 62 до 100%. Для предотвращения побочных реакций (олигомеризации, арилирования ароматического кольца и др.) температуру понижали от комнатной до -60°C. Наличие в составе тиофенового заместителя атома галогена (бром, иод) **1g,j,k** способствовало образованию продуктов гидродегалогенирования **10,11** (увеличение времени реакции с 5 мин до 1 ч и повышение температуры реакции с -60°C до -40°C). Дальнейшее повышение температуры до -10°C для α -бромтиофена **1g** привело к образованию не только продуктов дебромирования **10,11**, но и продуктам миграции атома брома в β -положение **12**. Увеличение времени реакции до 5-6 ч для хлор(бром)тиофенов **1f,g,j** и до 3 дней для бензофурана **1b**, тиофена **1d**, приводит к продуктам повторного арилирования в α - и β -положение гетероциклического кольца соединениям **16,17d,i** и **13, 14,17b,i** соответственно и продуктам гидродебромирования **11**. Использование более слабых нуклеофилов (толуола и *m*-ксилола вместо псевдокумола) с α -хлортиофеном **1i** (R=Ph) способствует образованию продуктов внутримолекулярной циклизации типа инданов **18i,19i** и их дополнительному арилированию в α - и β -положение. Взаимодействие **1i** с *n*-ксилолом и 1,2-диметоксибензолом приводило к продукту гидрирования боковой цепи **20i** и арилирования по боковой цепи и гетероцикла инденотиофену **21i**. Увеличение количества арена (вератрола) и избыток TfOH ведет к формированию полицикла, содержащего карбонильную группу **22i**, полученную на основе атома хлора. Взаимодействие бензофурана **1a** с такими нуклеофилами как псевдокумол и вератрол приводило к тетрациклическим системам **23a,b** (продукты внутримолекулярной циклизации).

Таким образом, варьируя природу радикалов R, R', а также используя широкий спектр аренов (C-нуклеофилы) автору удалось получить моно-, ди-, три- и полициклические системы, содержащие в своем составе CF₃-группу.

Строение всех полученных соединений надежно подтверждено данными ЯМР спектроскопии. Представители каждого ряда продуктов изучены с использованием РСА *транс*-/*цис*-инданы **3o, 3t**, индан **5b**, тиофенон **9i**,

арилированный по α -положению боковой цепи бензофуран **10ad** и тиюфенового кольца **13ja**, инденотиофены **19i, 21i**, арилированные бензофураны **23ab**.

Автором предложены вероятные механизмы формирования основных продуктов изучаемых реакций: стиролов **2**, инденов, инданов **3, 5** и димеров **4, 6**; инданона **7v**, тиюфенонов **8i** и **9i**, продуктов арилирования по боковой цепи **10, 11**, миграции атома брома **12**, арилирования в ароматическое кольцо **15, 17**, образования полициклов **21-23**.

Методом низкотемпературного ЯМР (при -75°C , в FSO_3H) для соединений **1f, g** исследованы первичные интермедиаты - катионы **Af, g**, которые образуются в результате протонирования по атому кислорода TMSO с последующим отщеплением TMSOH. Показано, что образующиеся гетероароматические катионы бензильного типа существуют в виде *Z-/E*-изомеров с делокализацией положительного заряда в тиюфеновое кольцо. Сигналы атомов ^1H (тиофенильного заместителя), ^{13}C (C2, C6) и ^{19}F (группы CF_3) катионов **Af, g** имеют более слабопольные значения химических сдвигов, по сравнению с таковыми для нейтральных исходных соединений **1f, g**. Вторичные CF_3 -содержащие тиюфениевые катионы **11fb, 1fe, 12fb, 12fe**, полученные протонированием тиюфенового кольца арилированных по боковой цепи соединений **10fb, 10fe** (при -35°C , в TfOH в ампуле) существуют в виде двух диастереомеров; положительный заряд локализован на C2 и C5 атомах гетероцикла.

Для оценки практической значимости синтезированных соединений осуществлено исследование антимикробной активности 95-ти образцов микропланшетным методом. Минимальная подавляющая концентрация обнаружена для 66-ти образцов. Три соединения тиюфены **11kb, 10dd** и фуран **10cf** показали высокую антимикробную активность.

Третья глава (Экспериментальная часть) содержит описание методик проведенного эксперимента, условий физико-химических методов исследования, данные ЯМР спектроскопии полученных соединений, методику испытания биологической активности.

Полученные в работе результаты достоверны, т.к. строение всех синтезированных соединений подтверждено данными ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F спектроскопии, а их состав масс-спектрометрией. Представители каждого ряда полученных циклических систем исследованы с использованием РСА.

Представленный в диссертации материал полностью отражен в автореферате, который дает отчетливое представление о работе.

По сути работы следует отметить некоторые вопросы и замечания:

1. Чем обусловлен такой широкий и разнообразный ряд исходных ТМС эфиров и спиртов? Осуществлялось ли сравнение реакций для эфиров и спиртов для нескольких исследуемых реакций? Есть ли отличие в их реакционной способности и составе реакционных смесей? Для оценки влияния природы

заместителей R=H, Me, Ph в составе исследуемых ТМС эфиров необходимо взять полный ряд представителей. Например, для бензофурила **1a** (R=H), **1b** (R=Me), но нет представителя с (R=Ph); для тиофенила **1f** (R=Me), **1i** (R=Ph), но нет представителя с (R=H); для фурила **1c** (R=H), но нет представителей с (R=Me, Ph). Проводились ли Вами такие исследования? Оказывает ли влияние на направление реакции природа указанных заместителей?

2. Почему для реакций второго типа (в присутствии С-нуклеофилов) используются только ТМС эфиры, содержащие гетероциклический заместитель? А как ведут себя ТМС эфиры, содержащие карбоциклические заместители? Проводились ли такие исследования и каковы их результаты? Почему в Ваших исследованиях широко представлены представители тиофенильного ряда **1d-k** (8) и лишь один представитель фурильного **1c** и два бензофурильного **1a,b**?

3. Чем обусловлен выбор исследуемых катионов **1fg**, **1fb**, **1fe**, **12fb**, **12fe** методом низкотемпературного ЯМР?

4. Согласно экспериментальной части, большинство исходных ТМС эфиров уже описано в литературе. С какой целью приводятся их подробные физико-химические параметры? А данные РСА для впервые полученных циклических систем не приводятся и не обсуждаются в работе.

5. Почему не приводятся данные квантово-химических расчетов о которых идет речь в работе?

Замечания по оформлению диссертации:

- отсутствие названия литературного обзора;
- опечатки в схемах реакций и тексте: (стр. 9) в тексте и на рис. 1.3. указан α -антраценил- α -(трифторметил)карбокатион – на рис.1.3 он отсутствует (вместо него фенатренил??); (стр. 11) Рис.1.8.....изомеризация 1*H*-инденов **13** в 1*H*-индены (вместо **13** нужно 3*H*-индены **14**); (стр. 12) В тексте и на Рис.1.9 Получение 1*H*-инденов **14** (нужно 3*H*-инденов **14**); (стр. 13) в тексте и на рис. 1.11 вместо 1*H*-инденов **14** (нужно 3*H*-инденов **13**); (стр. 51) гетероароматические фрагменты – фенильный заместитель отнесен к гетероароматическим фрагментам, ...синтезирован ряд производных ацетофенона (**1l-q,w,z**); (стр. 54) описка квартал группы CHCF_3 , (стр. 55) опискав ряде случаев, (стр.56) соединения **1u,u'** имеет заместитель в *n*-положении (а по тексту его как бы нет); (стр. 65) в схеме отсутствуют скобки для заместителей 3,4-OMe₂ (а нужно 3,4-(OMe)₂, (стр.88) *характеризации*,
- повторы в списке сокращений ТМС и TMS,
- названия схем реакций рисунками,
- излишнего объема работы можно было избежать, поработав над представлением таблиц по биологической активности Таблица 3, 5,6 и заключением.

Следует отметить, что указанные замечания не изменяют принципиально положительной оценки работы.

Результаты работы изложены в 3 оригинальных статьях в реферируемых журналах и 4 тезисах докладов.

Таким образом, диссертационная **работа Хорошиловой Олеси Валерьевны** по актуальности, научной новизне и практической значимости, достоверности полученных результатов и объему **соответствует** требованиям, предъявляемым ВАК РФ к кандидатским диссертациям, п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», она является научной квалификационной работой, в которой содержится решение задач, имеющих значение для органической химии и химии гетероциклических соединений.

Автор диссертационной работы, **Хорошилова Олеся Валерьевна**, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия.

Официальный оппонент
профессор кафедры органической химии
высшей школы технологии и энергетики
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Санкт-Петербургский
государственный университет
промышленных технологий и дизайна»
доктор химических наук по специальности
02.00.03 — органическая химия
профессор



Контактные данные:

высшей школы технологии и энергетики федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-
Петербургский государственный университет промышленных технологий и
дизайна»

ФИО: Анисимова Надежда Александровна

Почтовый адрес: 191186, Санкт-Петербург, ул. Большая Морская, д. 18

телефон: (812)315-75-25

e-mail: nadia-an@mail.ru