

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертацию МОСКАЛИКА МИХАИЛА ЮРЬЕВИЧА

«РЕАКЦИИ КОНДЕНСАЦИИ И ОКИСЛИТЕЛЬНОГО АМИДИРОВАНИЯ С  
УЧАСТИЕМ ТРИФЛАМИДА И ЕГО АНАЛОГОВ», представленную на соискание  
ученой степени доктора химических наук по специальности

02.00.03 - Органическая химия

Развитие и достижения органической химии как науки обусловлены, как и прежде, результатом эксперимента – синтезом неизвестных ранее веществ и материалов, раскрытием механизмов трансформации соединений, новыми реагентами, вводимыми в обыденную практику. Мощным подспорьем ныне служат физические методы установления строения соединений. Наличие этих признаков в выполняемой научной работе предопределяет положительный результат и, в конечном итоге, её успех. Состав представленного Михаилом Юрьевичем исследования в точности отвечает этим общим положениям.

С позиции методологии сильным лейтмотивом работы является стремление сопоставить трифторметилсульфонамид (трифламид) с реагентами-аналогами по реакционной способности и подчеркнуть отличия, которые привели к неожиданным синтетическим результатам. Второй аспект, который обязательно следует упомянуть в преамбуле – виртуозное владение возможностями, предоставляемыми методом ЯМР для установления строения и стереохимии новых соединений.

Итак, по порядку.

Трифламид, объект изучения реакционной способности и перспектив использования в органическом синтезе, принадлежит к фторсодержащим соединениям. Несмотря на то (а может, благодаря тому), что в естественной природе органические соединения фтора чрезвычайно редки и потому уникальны, эффекты синтетических соединений этого класса на живые организмы чрезвычайно ярки. Достаточно упомянуть фторхинолоновые антибиотики. В области технических материалов не менее славен тефлон. Таким образом, потенциал и широта возможных практических приложений фторорганики не подвергаются сомнению. Другая сторона – реакционная способность органических соединений кардинально отличается практически в любом классе при их трансформации в полифторированные. Полифторсодержащие сульфонамиды, как антителиза нефторированным, обладают более высокой NH-кислотностью и липофильностью, а также низкой нуклеофильностью, вследствие чего проявляют специфичное поведение в разнообразных химических превращениях, в частности, во взаимодействиях с

биологическими мишенями. По этим причинам трифламид активно используется в медицинской химии как агент при проведении реакций Михаэля, Фриделя-Крафтса, Дильса-Альдера, Манниха и др., продукты которых используются в фармацевтике при разработке лекарственных препаратов для лечения глаукомы, гипертонии, болезни Альцгеймера, для профилактики и лечения дегенерации мышечной ткани, в качестве антивирусных и нестероидных противовоспалительных препаратов, антиконвульсантов.

Таким образом, интерес к производным трифламида как поставщикам трифторметилсульфонильной группы в структуру новых соединений, и трифламиду как соединению с модифицированной реакционной способностью сульфамидной функции обуславливает разработку новых путей вовлечения этого реагента в химические превращения. Эта проблема скрупулезно разрешается в диссертационной работе Михаила Юрьевича Москалика, достойно представляющего традиции иркутской школы синтетической органической химии.

Визави трифламиду выступили непредельные соединения, обладающие полярной C=O группой (конденсации с моно- и дикарбонильными – формальдегидом и амидами дикарбоновых кислот, соответственно), малополярной C=C группой (присоединение в окислительных условиях к алкенам, алкадиенам с сопряженными и изолированными ненасыщенностями в линейных и карбоциклических системах) или поляризованной заместителем (ди- и триалкилсилильным, диаллил-, дивинил- и дифенилсульфидным, дивинил-сульфоновым и сульфоксидным). В «реакциях сравнения» в качестве аналогов трифламида использованы трифторацетамид и замещенные в ароматическое кольцо аренсульфонамиды.

Не просто особое, а буквально чрезвычайное внимание уделено стереохимическим аспектам реакций трифламида с пятью-, шестью- и восьмьючленными циклокарбодиенами, норборненом и норборнадиеном. Стереостроение продуктов установлено с впечатляющим использованием арсенала методик ЯМР, а также рентгеноструктурного анализа. Термодинамическая устойчивость диастереомерных продуктов соотнесена во многих случаях с данными квантово-химических расчетов. В свою очередь, совокупность полученных сведений позволила провести детальный и глубокий смысловой анализ связи строения продуктов с возможными путями течения процессов и сделать обоснованные заключения о механизмах реакций. По сути, решение этих сложных задач, с которыми М.Ю. Москалик успешно справился, является примером развития современной синтетической методологии исследований. Полученные сведения описывают новые типы химических трансформаций с участием трифламида, новые способы конструирования скелета органических соединений. Обусловлено это, в

частности, способностью атома азота трифламида присоединяться не только по двойной связи с образованием азиридинов, но и по двум разнесенным системой ковалентных связей непредельным атомам углерода второго реагента с трансформацией при этом его скелета (каркаса) в моно-, би-, три- и даже спироциклический. Это превращение существенно укорачивает путь к азациклическим соединениям, наиболее почитаемым в медицинской химии. Следует отметить удачный синтетический прием – использование в изучаемых превращениях окислительной системы  $t\text{-BuOCl} + \text{NaI}$ , позволяющей проводить реакции при комнатной и даже отрицательной температуре, что зачастую предопределяло предметный результат.

Разумеется, достаточно полно осветить в отзыве весь объем работы, достоинства и новизну подходов, изложенных в диссертации, не представляется возможным, поскольку в её основе лежит материал 32 экспериментальных статей, опубликованных в широко известных химикам-органикам российских и международных журналах. Если же смотреть на работу со стороны и в целом, то, безусловно, она выполнена на высочайшем уровне, полученные результаты носят пионерский характер и открывают новые перспективы практических приложений производных трифламида. Работа Москалика Михаила Юрьевича вносит крупный вклад в развитие представлений о реакциях трифламидов и сульфонамидов с непредельными соединениями, она открывает новые эффективные подходы к труднодоступным органическим и элементоорганическим соединениям. Автором впервые проведен анализ реакционной способности трифламида по сравнению с нефторированными карбоксамидами и аренсульфонамидами, выявивший ее существенные отличия. Работа Михаила Юрьевича, несомненно, представляется значимой и важной для широкого круга специалистов в области тонкого органического синтеза и, в частности, синтеза ДВ потенциальных лекарственных препаратов. О горячем интересе к этому направлению исследований свидетельствует практически ежегодная поддержка работы грантами РФФИ.

Диссертация оформлена аккуратно, написана ясным лексически разнообразным и легко читаемым языком, что встречается не часто при описании результатов органического синтеза. И это несмотря на неисчислимое количество названий химических соединений.

С другой стороны, в некоторых аспектах работа излишне детализована. Например, таблицы с формальными рентгеноструктурными данными о длинах межатомных связей и углах, которые не обсуждаются и в работе имеют вспомогательное значение, вполне можно было вынести в Приложение. В оправдание диссертанту можно сказать, что в любимом творении всё кажется органичным, и резать его рука не поднимается. При

описании расшифровки строения новых соединений прослеживается интрига – автор ведет читателя по пути планомерного рассмотрения и логичного учета данных ЯМР, изящно утверждая однозначность установленной структуры. Однако зачастую эти фрагменты в диссертации завершаются словами «окончательно строение установлено рентгеноструктурным анализом», напоминающими «тут и сказочке конец...». Но если рассматривать диссертацию как своеобразный учебник-справочник для идущих следом, то упомянутый анализ, скорее, достоинство работы. Примерно так же следует отнестись к литературному обзору и огромному количеству цитируемой литературы: общий список включает 494 наименования, из них примерно половина (264) в литобзоре, вторая половина – в общей части. Конечно же, этот факт свидетельствует о широте кругозора диссертанта и его умении активно пользоваться всемирными достижениями, но щадить читателя тоже не возбраняется.

Работа изложена на 429 страницах, включает 305 схем, 37 рисунков и 34 таблицы. Строение диссертации классическое: первая глава – литературный обзор; вторая – обсуждение результатов собственных исследований. Экспериментальные подробности и физико-химические характеристики соединений – в третьей главе. Завершается диссертация заключением, выводами и списком литературы.

Теперь необходимое формальное перечисление достижений.

Описанию результатов собственных исследований предшествует широкоохватный литературный обзор, посвященный конденсации *N*-нуклеофилов с альдегидами, взаимодействию различных производных сульфонамидов, а также трифторацетамида с алкенами и диенами. Структура обзора продумана, он содержит массу относящегося к теме работы материала. Тщательная проработка литературных данных и сделанные заключения будут несомненно использованы химиками-органиками, работающими в области *N*-сульфонил- и *N*-ацилзамещенных производных различных классов органических соединений.

Основная часть диссертационной работы Михаила Юрьевича посвящена изложению и обсуждению результатов, которые получены автором при решении сформулированных задач. В целом – это масштабная и результативная исследовательская работа, в ходе выполнения которой развито новое научное направление в химии фторорганических соединений и химии сульфонамидов. Это направление включает разработку подходов к синтезу *N*-содержащих линейных и (поли)циклических алифатических соединений с использованием трифторметансульфонамида как универсального реагента, взаимодействующего с карбонильными, а также с непредельными субстратами в окислительных условиях.

Автором впервые проведено систематическое исследование конденсации формальдегида с трифлаамидом в варьируемых условиях и трехкомпонентных реакций конденсации с участием второй амидной компоненты. Показано, что в двухкомпонентной реакции с формальдегидом трифлаамид дает соответствующие производные 1,3,5-диоксазинана, 1,5,3,7-диоксадиазокана и необычный комплекс с 2,4,8,10-тетраоксоспиро[5.5]ундеканом. С амидами дикарбоновых кислот результат реакции зависит от их строения: оксамид дает, помимо продуктов трифлаамидометилирования по одной и обеим амидным группам, N-[(4,5-диоксо-1,3-оксазолидин-3-ил)метил]трифторметансульфонамид; малонамид - только 4,10-бис(трифторметилсульфонил)-2,4,8,10-тетраазаспиро[5.5]ундекан-1,7-дион, с сукцинамидом реакция в серной кислоте приводит к N<sup>1</sup>,#<sup>4</sup>-бис[(трифторметилсульфонил)аминометил]сукцинамиду, а в смеси AcOEt\H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> - к N-[(трифторметилсульфонил)аминометил]сукцинимиду.

Крупным достижением являются результаты, полученные при исследовании взаимодействия алкенов с трифлаамидом в окислительной системе «BuOCl/NaI в MeCN». Установлено, что реакции трифлаамида со стиролом и винилциклогексаном протекают с образованием 2,5- или 2,6-дизамещенных-1,4-бис(трифторметилсульфонил)-пиперазинов, а также линейных аддуктов окислительного трифлаамидирования. Таким образом, установлено, что трансформации с участием трифлаамида принципиально отличаются по результату от таковых замещенных в кольцо фенилсульфонамидов.

Логичным продолжением исследования явилось изучение реакций присоединения трифлаамида к линейным и циклическим диенам. Впервые с использованием реакции трифлаамида с 1,5-гексадиеном реализован одnoreакторный метод синтеза 3,8-бис(трифторметилсульфонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октана. Показано, что в отличие от трифлаамида, аренсульфонамиды в этой реакции дают *цис*- и *транс*-изомеры 2,5-бис(иодметил)-1-(органилсульфонил)пирролидина.

Открыты новые реакции трифлаамида с 2,5-диметилгекса-2,4-диеном и 2,3-диметилбута-1,3-диеном, завершающиеся сборкой труднодоступных 3,6-диазабицикло[3.1.0]гексанов. Отметим, что и здесь трифлаамид ведет себя специфично: с аренсульфонамидами дает исключительно продукты окислительного 1,4-присоединения, содержащие два аренсульфонамидных остатка в молекуле.

Обратившись к взаимодействию трифлаамида с циклическими диенами, автор показал, что в системе BuOCl/NaI реакции идут как присоединение по одной или обеим двойным связям субстрата: в реакции с 1,5-циклооктадиеном впервые осуществлена прямая сборка N-трифилзамещенного бициклононанового скелета и получены

2,5-дйод-9-(трифторметилсульфонил)-9-азабицикло[4.2.1]нонан и 2,5-дйодо-9-оксабицикло-[4.2.1]нонан.

Детально исследован состав продуктов трифламирования норборнена и 2,5-норборнадиена в присутствии различных окислителей в растворителях различной природы. Впервые было обнаружено, что процесс реализуется посредством скелетных перегруппировок с включением фрагментов растворителя в образующиеся бициклические и трициклические продукты, имеющие в своей структуре трифторметансульфонамидную группу.

Впервые проведено исследование реакций окислительного сульфонамидирования винилсиланов трифламидом и аренсульфонамидами. Обнаружено, что диметил(дивинил)силан в системе  $\text{BuOCl}/\text{NaI}$  дает с аренсульфонамидами продукты галогенирования, азиридирования и гетероциклизации (1,4-азасилинаны). Реакция трифламида с диметил(дивинил)силаном и дифенил(дивинил)силаном идет с разрывом связей  $\text{Si}-\text{Csp}^2$  и  $\text{C}=\text{C}$  и образованием одного и того же основного продукта - 3-(трифторметилсульфонил)-5-(трифламидо)оксазолидина. Направление реакции триметил(винил)силана с сульфонамидами, индуцируемой N-бромсукцинимидом, зависит от природы растворителя и реагента. В дихлорметане образуются продукты бромсульфонамидирования. В ацетонитриле аренсульфонамиды реагируют с образованием продуктов бромсульфонамидирования и дибромирования, тогда как с трифламидом образуется исключительно N-трифторметилсульфонилзамещенный амидин - продукт захвата растворителя.

Впервые систематически изучены реакции трифторацетамида с алкенами и диенами в окислительных условиях. Показано, что с алкенами реакция завершается образованием продуктов йодамидирования. С диенами направление превращений в основном соответствует изученным аналогичным реакциям сульфонамидов, за исключением реакции с 1,4-дифенил-1,3-бутадиеном, которая дает три продукта - N,N-(фенилметандиил)-бис(трифторацетамид), 4-йод-2,5-дифенил-1-(трифторацетил)-3-хлорпирролидин и 3(2-гидрокси-1,4-дифенилбут-3-ен-1-ил)трифторацетамид.

Работа Москалика Михаила Юрьевича вносит крупный вклад в представления о реакциях трифламинов и сульфонамидов с непредельными соединениями, она открывает новые эффективные подходы к труднодоступным органическим и элементоорганическим соединениям. Автором впервые проведен анализ реакционной способности трифламид vs. нефторированные карбокс- и аренсульфонамиды, выявивший существенное различие в поведении этих реагентов.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, гарантируется данными физметодов установления строения вещества. Автором проделано крупное систематическое исследование, демонстрирующее наивысшую квалификацию автора в органическом синтезе, мастерское использование спектральных методов и владение аппаратом теоретической химии.

Основной материал работы в полной мере отражен в опубликованных 36 статьях, включая 4 обзора. Результаты работы представлены и активно обсуждались на всероссийских и международных конференциях (14 докладов). Основные теоретические положения и выводы, сформулированные в диссертации, в деталях содержатся в вышедших из печати публикациях; на момент выхода оригинальных статей все результаты являлись новыми. Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы.

Замечания.

Считается хорошим тоном и требуется при публикации в рейтинговых журналах демонстрировать идентичность выращенного монокристалла для рентгеноструктурного анализа и объемного образца вещества совмещением с рентгенограммой порошка.

Стр. 145, 146. Употребление термина «несимметричный» по отношению к пиперазину **33** и «симметричный» к **31** не совсем корректно, первый из названных формально имеет более высокий элемент симметрии, по крайней мере, при изображении на плоскости.

Представляется вполне возможным объединение выводов 1 и 11 в один целостный и весомый, подводящий итог.

Как и всякий объемный труд, диссертация содержит опечатки, но их количество мало и они не имеют значения для сути работы.

Стр. 15. На схеме 2 опечатка в изображении реагента «...NR<sub>2</sub>»

Стр. 113, строка 2. Ссылка к схеме 113 оформлена не по правилам.

Стр. 158. Строка 1. Не отредактировано выражение.

Стр. 246. На схеме 285 N-бромсукцинимид зашифрован словом "Oxidant", поэтому появление атома брома в продуктах неожиданно.

Стр. 375. Вывод 2. Строка 3. Слово "реакция" лишнее.

Стр. 376. Вывод 8. Строка 2 не отредактирована.

Проведенный анализ текста и сути диссертации приводит к заключению, что представленные соискателем результаты имеют высокий научный уровень, значимый для

международного научного сообщества, квалифицируются как крупное научное достижение в химии фторорганических и элементоорганических соединений. Считаю, что по своей актуальности, научной новизне и практической значимости диссертация полностью соответствует требованиям ВАК РФ, предъявляемым к докторским диссертациям (п. 9-14 "Положения о порядке присуждения ученых степеней", утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842). В свою очередь, автор работы Москалик Михаил Юрьевич несомненно заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 - Органическая химия.

Доктор химических наук (специальность 02.00.03 – органическая химия, диплом серия ДНД № 001980), доцент.

Евгений Васильевич Малыхин

14 мая 2021

Главный научный сотрудник лаборатории гетероциклических соединений Федерального государственного учреждения науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук

Адрес организации:

630090, Новосибирск, пр. акад. Лаврентьева, 9

телефон рабочий (Е.В. Малыхина): 8 383 3307651

Контактные данные:

Моб. тел.: 8-913-926-40-69

E-mail: [malykhin@nioch.nsc.ru](mailto:malykhin@nioch.nsc.ru)

Я, Евгений Васильевич Малыхин, согласен на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета Д 003.052.01 на базе Иркутского института химии им. А.Е Фаворского СО РАН, и их дальнейшую обработку.

«Подпись Е.В. Малыхина заверяю»

Ученый секретарь НИОХ СО РАН, к.х.н.



Роман Андреевич Бредихин