

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертацию МОСКАЛИКА Михаила Юрьевича

«РЕАКЦИИ КОНДЕНСАЦИИ И ОКИСЛИТЕЛЬНОГО АМИДИРОВАНИЯ С  
УЧАСТИЕМ ТРИФЛАМИДА И ЕГО АНАЛОГОВ», представленной на соискание

ученой степени доктора химических наук по специальности

02.00.03 – Органическая химия

Фторорганические соединения завораживают уникальными особенностями своих физических и химических свойств, широким потенциалом практических приложений. Любой класс органических соединений будучи трансформирован в полифторированные аналоги изменяется кардинальным образом как в плане реакционной способности, так и прикладного потенциала. Не исключением служат сульфонамиды, полифторалкилпроизводные которых существенно отличаются по своим свойствам от своих нефторированных аналогов, прежде всего высокой NH-кислотностью и липофильностью, а также низкой нуклеофильностью. Все это придает полифторалкилсульфонамидам специфический характер поведения в разнообразных химических превращениях, предопределяет особенности их взаимодействия с биологическими молекулами и мишенями.

В органической химии родоначальники гомологических рядов всегда имели особый статус в плане химических свойств и прикладного потенциала. Не исключением является и трифторметилсульфонамид или трифламид, выделяющийся на фоне остальных полифторалкилсульфонамидов активным использованием в органической и медицинской химии. Трифламид находит применение в реакциях Михаэля, Фриделя-Крафтса, Дильса-Альдера, Манниха и др, его производные используются в медицине и фармацевтике для разработки и синтеза лекарственных препаратов для лечения глаукомы, гипертонии, болезни Альцгеймера, в качестве профилактики или лечения дегенерации мышечной ткани, в качестве противовирусных и нестероидных противовоспалительных препаратов, антиконвульсантов, средств от пылевых клещей.

Нарастающий интерес к замещённым трифламидам требует разработки новых путей вовлечения трифламида в химические превращения с сохранением трифторметилсульфонильной группы. Этой проблемой заинтересовался воспитанник иркутской химической школы Михаил Юрьевич Москалик. В своей работе он сконцентрировался на решении сложной задачи, которая заключалась в развитии синтетической методологии получения новых линейных и гетероциклических производных трифламида на основе его двух- и трехкомпонентных реакций конденсации

с участием формальдегида и реакций присоединения к алкенам и диенам в окислительных условиях, а также сопоставлении реакционной способности трифламида, аренсульфонамидов и соответствующих карбоксамидов. Уже здесь стоит сказать, что с данной задачей Михаил Юрьевич успешно справился. Ключом к решению, прежде всего, стал беспрецедентный по глубине и детализации анализ взаимосвязи строения алкенов и диенов, вступающих в реакцию с трифламидом, и состава образующихся продуктов. Это позволило раскрыть новые типы химических трансформаций трифламида, открыть с его участием новые типы конструктивных химических реакций. Если характеризовать работу в целом, то она выполнена на высочайшем уровне, полученные в ней результаты носят новаторский и пионерский характер в области химии фторорганических соединений, они открывают новые перспективы практических приложений производных трифламида.

Рецензируемая диссертация имеет следующее формальное построение: введение, литературный обзор, обсуждение собственных результатов, состоящее из нескольких разделов, экспериментальная часть и выводы. Общий объем диссертации 429 страниц, список цитируемой литературы содержит 494 наименований. Диссертационная работа Михаила Юрьевича Москалика великолепно написана, в ней есть практическая составляющая и интрига. Хотя работа излишне детализована, она, несомненно, станет настольным пособием последующих поколений химиков, работающих в области химии полифторалкилсульфонамидов.

Литературный обзор имеет широкий охват, он посвящен реакциям конденсации *N*-нуклеофилов с альдегидами, взаимодействию различных производных сульфонамидов, а также трифторацетамида с алкенами и диенами. Структура обзора хорошо продумана, он содержит массу относящегося к теме работы материала. По причине полноты охвата материала, тщательности проработки литературных данных и сделанным заключениям он безусловно будет широко востребован химиками-органиками, работающими в области *N*-сульфонил- и *N*-ацилзамещенных производных различных классов органических соединений.

Основная часть диссертационной работы Александра Александровича посвящена изложению и обсуждению результатов, которые были получены автором при решении поставленных задач. В целом – это крупная исследовательская работа, в ходе которой развито новое научное направление в химии фторорганических соединений и химии сульфонамидов, включающее разработку подходов к синтезу производных трифторметансульфонамида путем его взаимодействия с формальдегидом и непредельными субстратами. Автором впервые проведено систематическое

исследование конденсации формальдегида с трифламидом в различных условиях и трехкомпонентных реакций конденсации с участием второй амидной компоненты. Показано, что в двухкомпонентной реакции с формальдегидом трифламид 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 трифламидометилирования по одной и обеим амидным группам, *N*-[(4,5-диоксо-1,3-оксазолидин-3-ил)метил]трифторметан-сульфонамид; малонамид – только 4,10-бис(трифторметилсульфонил)-2,4,8,10-тетраазаспиро[5.5]-ундекан-1,7-дион, а с сукцинамидом реакция в серной кислоте приводит к *N*<sup>1</sup>,*N*<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 исследования взаимодействия алкенов с трифламидом в системе <sup>t</sup>BuOCl/NaI в MeCN. Было установлено, что реакции трифламида со стиролом и винилциклогексаном протекают с образованием 2,5- или 2,6-дизамещенных-1,4-бис(трифторметилсульфонил)пиперазинов, а также, для всех субстратов – линейных аддуктов окислительного трифламидирования, т.е. трансформации с участием трифламида принципиально отличаются от таковых аренсульфонамидов.

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

Открыты новые реакции трифламида 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 трифламид ведет себя специфично: с аренсульфонамидами образуются исключительно продукты окислительного 1,4-присоединения, содержащие два аренсульфонамидных остатка в молекуле.

Обратившись к реакциям трифламида с циклическими диенами, автор показал, что в системе <sup>t</sup>BuOCl/NaI они идут как присоединение по одной или обеим двойным связям субстрата. Так, на примере реакции с 1,5-циклооктадиеном впервые осуществлена прямая сборка *N*-трифилзамещенного бициклононанового скелета и получены 2,5-

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

Исследованы реакции окислительного трифламирования норборнена и 2,5-норборнадиена под действием различных окислителей в разных растворителях. 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  $t\text{BuOCl/NaI}$  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  $\text{Si-Csp}^2$  и  $\text{C=C}$  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 иодамидирования. 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-иод-2,5-дифенил-1-(трифторацетил)-3-хлорпирролидин и *N*-(2-гидрокси-1,4-дифенилбут-3-ен-1-ил)трифторацетамид.

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 сравнительный анализ реакционной способности нефторированных карбоксамидов и аренсульфонамидов с трифламидом, выявивший ее существенное различие. Работа

Михаила Юрьевича, несомненно, представляет интерес для широкого круга специалистов.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Автором проделано крупное систематическое исследование, продемонстрировавшее наивысшую квалификацию автора, мастерское использование спектральных методов и владение аппаратом теоретической химии.

Основные результаты работы в полной степени отражены в научной печати. По теме диссертации опубликовано 36 статей, в том числе 4 обзора. Результаты работы активно обсуждались на всероссийских и международных конференциях (тезисы 14 докладов). Основные теоретические положения и выводы, сформулированные в диссертации, содержатся в вышедших публикациях; на момент выхода из печати все представленные результаты являлись новыми. Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы.

Принципиальные замечания по существу хорошо выполненной работы отсутствуют. Автору можно адресовать ряд вопросов и несущественных замечаний, а также отметить некоторые из встретившихся опечаток.

1. Реакция трифламида с норборненом требует, в отличие от других изученных непредельных соединений, участия растворителя. С чем это связано, почему процесс взаимодействия трифламида с норборненом не реализуется в инертных по отношению к субстратам растворителях? Почему в случае реакций с другими непредельными соединениями ацетонитрил в превращения не вовлекается?

2. Поскольку автором задумывалось систематическое исследование, направленное на выявление специфической реакционной способности трифламида в сравнении с сульфонидами, то резонно задать вопрос о выборе химического шага. На наш взгляд целесообразным было провести сравнительное изучение реакций, используя ряд метан-, фторметан-, дифторметан и трифторметансульфонамид, а также ряд от фенил- до пентафторфенилсульфонамидов, выбор которых позволил бы выявить влияние накапливающегося числа атомов фтора на ход трансформаций.

3. Автором обнаружено, что по данным РСА связь  $C=C$  в *транс*-*N,N'*-циклогекс-3-ен-1,2-диилбис(трифламиде), длина которой равна 1.227 Å, является самой короткой в ряду циклогексенов. В чем причина столь сильного укорочения двойной связи с учетом того, что длины остальных связей соответствуют типичным значениям? Что можно сказать о причинах укорочения двойной связи в других циклогексеновых системах?

4. Местами обсуждение результатов излишне детализировано второстепенными спектральными и структурными данными, что существенно увеличивает объем Главы 2.

