

ОТЗЫВ

официального оппонента

на диссертацию М.Ю. Москалика "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

Диссертационная работа М.Ю. Москалика посвящена исследованию реакций трифторметансульфонамида с формальдегидом в кислых средах, а также его реакций с алкенами и диенами в присутствии окислителей. Активные исследования химии трифлатов, и, в частности, трифламида много лет проводились в Иркутском институте химии им. А. Е. Фаворского СО РАН под руководством профессора Б.А. Шаиняна. Диссертационная работа М. Ю. Москалика, выполненная в лаборатории элементоорганических соединений, является составной частью этих исследований.

Синтез азотсодержащих соединений является одной из ключевых задач органической химии. Сульфонамиды в качестве азотсодержащих реагентов в органическом синтезе всегда занимали особое место благодаря их доступности, стабильности и значимости для фармакохимии, катализа и химической науки в целом.

Основная часть исследований в работе посвящена реакциям трифторметансульфонамида с формальдегидом или непредельными субстратами, большинство превращений приведены в сравнении с аналогичными реакциями для аренсульфонамидов и трифторацетамида. Среди сульфонамидов трифламиды, как неоднократно отмечено в работе, занимают особое место, являясь скорее исключением в сравнении с большинством классических для органического синтеза сульфонамидных реагентов. Причиной тому является низкая нуклеофильность производных трифламида в совокупности с высокой NH-кислотностью, что, тем не менее, дает возможность применять их в широком спектре методов органического синтеза.

Присутствие трифторметильной группы у атома серы сильно влияет на реакционную способность сульфонамидов по сравнению с алкил- или арензамещенными аналогами, что хорошо продемонстрировано в работе - как в экспериментальной части, так и подробно рассмотрено в литературном обзоре.

Особую научную значимость и актуальность в работе имеет развитие методологии синтеза N-трифторметилсульфонилпроизводных. Ведь, как отмечено во введении, в органическом синтезе формирование группы $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{N-}$ в молекуле часто осуществляют обработкой ангидридом или галогенангидридом трифторметансульфоновой кислоты соответствующих N-нуклеофилов, что, как правило, требует низких температур, присутствия дополнительных оснований и сопровождается осмолением реакционной системы. Использование же в качестве реагентов производных трифламида позволяет решать задачу построения азотсодержащих молекул, в которых у азота уже содержится трифторметилсульфонильная группа. Таким образом снимается проблема дополнительной функционализации и потенциально уменьшается количество стадий в процессе синтеза.

Тем самым, можно сказать, что актуальность целей и задач, связанных с развитием химии трифламидов, не оставляет никаких сомнений. В ходе выполнения диссертационной работы Москаликотом Михаилом Юрьевичем были полностью решены поставленные задачи и получены сведения, имеющие важное значение для фторорганической химии, химии трифлатов и органического синтеза в целом

Работа изложена на 429 страницах. Диссертация включает 38 рисунков и 34 таблицы. Первая глава (обзор литературы) посвящена реакциям конденсации N-нуклеофилов с альдегидами, взаимодействию различных производных сульфонамидов, а также трифторацетамида с алкенами и диенами. Вторая глава включает обсуждение результатов собственных исследований, в конце которой приводится заключение. Подробности эксперимента изложены в третьей главе. Завершается диссертация выводами и списком литературы из

494 наименований. Направление исследований является актуальным и научно значимым, что подтверждается поддержкой 10 грантами РФФИ (№ 07-03-00425-а, 07-03-91559-ННИО_а, 08-03-91954-ННИО_а, 09-03-16016-моб_з_рос, 10-03-00110-а, 12-03-31295, 13-03-00055, 16-33-00313, 17-03-00213, 18-33-20131), руководителем двух из них был М.Ю. Москалик. Автором опубликовано 36 статей, из них 3 обзора и одна глава в книге, посвященной химии и практическим аспектам применения сульфонамидов.

Литературный обзор отражает тему диссертации и посвящен обобщению и анализу исследованных реакций сульфонамидов с альдегидами, а также алкенами и диенами в окислительных условиях. Обзор написан хорошим языком, читается легко и с интересом. Этот раздел диссертации не только ознакомит читателя с положением дел в обсуждаемой области синтетической органической химии, но и определяет мотивацию исследований Москалика М.Ю., логично подводя к формулировке цели и задачи.

В ходе исследований Москаликом М.Ю. развито новое научное направление в химии фторорганических соединений и химии сульфонамидов, включающее синтез и превращения производных трифторметансульфонамида условиях реакций окислительного присоединения к алкенам, диенам и винилсиланам.

Стоит отметить, что несколько особняком в работе стоит исследование конденсации формальдегида с трифламидом. В отсутствие данной части работы была бы менее объемной, но выглядела бы несколько более целостной.

Тем не менее, в данном разделе показано, что в двухкомпонентной реакции с формальдегидом трифламид дает соответствующие циклические производные, а также ряд как линейных аддуктов в трехкомпонентных реакциях в присутствии второго амида.

Реакции окислительного присоединения сульфонамидов по двойной углерод-углеродной связи хорошо известны в литературе, однако, как показано в литературном обзоре для фторсодержащих сульфонамидов такие реакции почти не описаны.

Москалик М.Ю. было впервые изучено взаимодействие алкенов с трифламидом в системе (t -BuOCl + NaI) в MeCN и показано его принципиальное отличие от аналогичных реакций аренсульфонамидов. 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.

Главным достижением данной работы является исследования реакций присоединения трифламида к линейным и циклическим диенам, которые привели к необычным и часто труднопредсказуемым продуктам. Например, Впервые, по реакции трифламида с 1,5-гексадиеном, был реализован однореакторный метод синтеза 3,8-бис(трифторметилсульфонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октана. Аренсульфонамиды же в этой реакции дают лишь цис- и транс-изомеры 2,5-бис(иодметил)-1-(органилсульфонил)пирролидина.

Очень ценно в работе, что показан первый пример однореакторной сборки 3,6-диазабицикло[3.1.0]гексанов в реакции трифламида с 2,5-диметилгекса-2,4-диеном и 2,3-диметилбута-1,3-диеном. Описанные взаимодействия принципиальным образом отличаются от известных реакций сульфонамидов с диенами в окислительных условиях, которые, в основном, направлены в сторону 1,2-присоединения с образованием 2-алкенилазиридинов.

Соискателем впервые показано, что реакции трифламида с циклопентадиеном и циклогексадиенами идут как присоединение по одной или обоим двойным связям субстрата. На примере реакции с 1,5-циклооктадиеном в той же системе впервые осуществлен однореакторный синтез 9-(трифторметилсульфонил)-9-азабицикло[4.2.1]нонана.

Исследованы реакции окислительного трифламидирования норборнена и 2,5-норборнадиена, в которых показано протекание скелетных перегруппировок с включением фрагментов растворителя в образующиеся

бициклические и трициклические продукты, имеющие в своей структуре трифторметансульфонамидную группу.

Особенной частью данной работы является исследование реакций окислительного сульфонамидирования винилсиланов трифламидом и аренсульфонамидами. Такие взаимодействия ранее не были описаны в литературе.

Обнаружено, что диметил(дивинил)силан 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 $\text{Si}-\text{C}_{\text{sp}^2}$ и $\text{C}=\text{C}$ и образованием одного и того же основного продукта – 3-(трифторметилсульфонил)-5-(трифламидо)оксазолидина.

Впервые систематически изучены реакции трифторацетамида с алкенами и диенами в окислительных условиях. С алкенами образуются исключительно продукты 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. Сопоставление полученных результатов с таковыми для нефторированных карбоксамидов, аренсульфонамидов и трифламида ярко демонстрирует зависимость направления реакций от типа амидной функции.

Таким образом, научная новизна диссертационной работы М.Ю. Москалика очевидна. Автором внесен заметный вклад в химию сульфонамидов, фторорганическую химию и химию винилсиланов.

Диссертационная работа выполнена на достойном экспериментальном уровне, претензий по существу к ней нет; имеется несколько незначительных замечаний, которые ни сколько не уменьшают значимость проделанной работы и полученных результатов:

1. Приведение анализа литературных данных о реакциях аминов с альдегидами можно было бы опустить, поскольку основная часть работы посвящена химии сульфонамидов.

2. Количество подразделов в литературном обзоре можно было значительно сократить путем объединения, поскольку, например, многие реакции производных аренсульфонамидов с алкенами и диенами имеют сходные продукты. Кроме того, автор часто и детально прибегал к анализу литературных данных в разделе 2 (обсуждение собственных результатов)

3. Во второй главе приводятся различные варианты предполагаемых механизмов реакций присоединения трифламида к двойной связи: через раскрытие азиридинового кольца (схема 191), через образование N-иодпроизводных (схема 197), через образование иодониевых интермедиатов (например, схема 250, 278 и т.д.). Возможно, стоило привести все предполагаемые механизмы к единому виду, например, как на схеме 250.

4. Соискатель часто упоминает в качестве одного из доказательств стабильности или при обсуждении механизмов реакции использования квантовых расчетов, иногда без указания методов и базиса расчетов (стр. 114), иногда приводит разные методы и базисы (стр. 151, 194, 242). Остается вопрос в адекватности выбранных методов для расчета, как она подтверждалась?

5. В разделе 2.2.2.3. автор обсуждает результаты полученные при исследовании трифламида с линейными гетеродиенами, очень интересные исследования и много вопросов возникает к параллельным процессам, которые проходят при взаимодействии $TfNH_2$. На схеме 238 показан один продукт с выходом 38 % , это единственный продукт реакции, протекали ли параллельные процессы? Далее на схеме 239 автор показал вновь один продукт взаимодействия с выходом 2%, какие побочные продукты образуются в ходе превращения?

6. В разделе 2.2.2.4. на схеме 242 указан продукт с выходом 33 % в тексте указано, что это единственный продукт взаимодействия. Что еще присутствовало в реакционной массе, не наблюдалось полной конверсии?

7. В разделе 2.2.2.4. приведены три альтернативные пути 9схема 244-246 взаимодействия циклодиена и $TfNH_2$, осталось не ясным к чему больше склоняется автор. Возможно, в данном случае уместно было бы подключить квантово-химические расчеты.

8. Схема 247 стр. 206, автор предполагает образование трех изомеров и далее проводит различные исследования и обсуждения по предположению изомера, который образовался в ходе реакции. Однако, в диссертации часто приводятся рентгеноструктурные данные других соединений, почему автор не использовал этот метод доказательства с структуры в этом случае?

9. Нумерация соединений приводится с индексами как на кириллице (52а,б; 53а,б), так и на латинице (95а-d, 97а-d). В тексте диссертации встречаются необоснованные вольные выражения: стр. 128 «Кратковременное взаимодействие...», хотя на схеме указано время реакции 40 минут. Иногда 40 минут – это очень длительный процесс для органического превращения. Стр. 135 «В менее кислых условиях...», нужно было привести значение рН, иначе менее чего кислые условия и на сколько кислые. На стр. 200, автор использует прилагательное «интересный» продукт гетероциклизации, осталось не понятным для кого он интересный.

Указанные замечания носят непринципиальный характер, не влияют на общую высокую положительную оценку данной работы и ни в коем случае не снижают научную и практическую значимость проведенных исследований. Автореферат и опубликованные работы полностью соответствуют содержанию диссертации.

Поэтому у меня нет сомнений, что данная работа по поставленным задачам, уровню их решения, научной новизне и значимости полученных результатов полностью удовлетворяет требованиям ВАК РФ, предъявляемым к докторским диссертациям (п. 9 "Положения о порядке присуждения ученых степеней", утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842), а ее автор – Москалик Михаил Юрьевич – заслуживает

присуждения ему искомой ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Официальный оппонент:

Директор Исследовательской школы химических и биомедицинских технологий, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», доктор химических наук (специальность 02.00.03 – органическая химия)

г. Томск, 634034

пр-кт. Ленина, д.43-А

Учебный корпус № 2, офис 101

Трусова Марина Евгеньевна

E-mail: trusova@tpu.ru

Телефон: 8 (3822) 70-63-49



«16» апреля 2021 года

Подпись д.х.н. Трусовой М.Е. заверяю



Ученый секретарь ТПУ