

"УТВЕРЖДАЮ"

Директор
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Новосибирского института
органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО
РАН, доктор физико-математических наук,
профессор



Е.Г. Багрянская

Багрянская Е.Г.

"24" ноября 2023 г.

**ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ
ФГБУН Новосибирского института органической химии
им. Н.Н. Ворожцова СО РАН**

на диссертацию **Гарагана Ивана Александровича**
**"Окислительное сульфонамидирование непредельных субстратов – путь к новым
амидинам и гетероциклам"**,
представляемой на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.3 – органическая химия

Сульфонамиды находят применение во многих областях химии (медицины, сельского хозяйства) и являются аминирующими реагентами. Основная часть работы Гарагана Ивана Александровича посвящена синтезу *N*-сульфонилзамещенных ацетамидинов в реакциях окислительного присоединения сульфонамидов к непредельным субстратам в среде ацетонитрила. Одной из главных задач работы является синтез *N*-трифторметилсульфонилзамещенных производных (трифламидов), которые, благодаря наличию в структуре CF_3SO_2 -группы, отличаются по своей реакционной способности по сравнению с алкил- или арилзамещенными аналогами, что проявляется в необычных направлениях протекания химических превращений. **Актуальность проведенной работы** Гараганом Иваном Александровичем по окислительному сульфонамидированию алкенов и диенов не вызывает сомнения, в том числе и с использованием трифламида, и является продолжением работ по изучению сульфонамидов в окислительных условиях, проводимых в Иркутском институте химии им. А. Е. Фаворского СО РАН. Важность исследований с трифламидом подтверждается опубликованном в журнале *Tetrahedron* в 2023 году обзора: "Bagrat A. Shainyan. Recent trends in the chemistry of triflamides, *Tetrahedron*, vol. 147, 133662, 2023". Полученные при окислительном сульфонамидировании вицинальные диамины, содержащих ацетамидную и трифламидную группы, представляют самостоятельный интерес, а амидины - для синтеза гетероциклических соединений.

Общая структура и апробация работы. Диссертационная работа Гарагана И.А. изложена на 143 страницах и состоит из введения (4 стр.), литературного обзора (Глава 1,

25 стр.), обсуждения результатов (Глава 2, 36 стр.) и экспериментальной части (Глава 3, 59 стр.), выводов (1 стр.), списка используемых сокращений (1 стр.) и списка литературных источников (15 стр.). В работе приведено 115 схем и 15 рисунков. Результаты проведенной работы опубликованы в 5 международных журналах, индексируемых библиографическими данными Scopus и Web of Science (Tetrahedron, J. Organomet. Chem., Chem. Select, Molecules, Molbank). Материалы диссертационной работы Гарагана И.А. прошли апробацию на трех конференциях, из которых две с международным участием. Исследования, проведенные в рамках настоящей диссертационной работы, выполнены в соответствии с планами НИР ИрИХ СО РАН, отдельные направления работы были поддержаны грантами РНФ (проекты: «Амидирование монотерпенов в присутствии окислителей – как путь к новому типу лекарственных средств» и "Новые гетероциклические и полифункциональные соединения на основе реакций окислительного амидирования – синтез, строение, реакционная способность").

Литературный обзор соответствует теме проведенного исследования, в котором приводятся примеры реакций аминирования непредельных субстратов производными сульфонамидов или сульфонидами в присутствии галогенсодержащих окислителей. Рассмотрены основные методологии: моно- и дихлорсульфонамидирование кратных связей, окислительное присоединение к непредельным субстратам под действием *N*-галогенсукцинимидов, фенилидозоацетата или *t*-BuOI; рассмотрено использование сульфонилазидов и гипервалентных λ -галогенсодержащих соединений в качестве аминирующих агентов.

Содержание работы и ее научная новизна. В главе 2 приведены результаты, полученные Гараганом А.А. при сульфамидировании непредельных соединений. В разделе 2.1 показано, что при взаимодействии трифламида со стиролом в присутствии NBS в ацетонитриле участвует ацетонитрил и образуется соединение, содержащее ацетамидную и трифламидную группы. Аналогично протекает реакция с замещенными стиrolами и халконом с образованием одного региоизомера. В случае же винилциклогексана, основным продуктом реакции является амидин наряду с 1,2-диаминопроизводным. Установлено, что использование тетрагидрофурана в качестве нуклеофильного растворителя вместо ацетонитрила в реакции трифламида в присутствии NBS со стиролом, стильбеном и винилциклогексаном также приводит к продуктам окислительного сульфамидирования с вовлечением в реакцию тетрагидрофурана.

В разделе 2.2 представлены результаты реакции трифламида с большим рядом диенов и триенов в присутствии NBS и *t*-BuOCl+NaI. С изопреном NBS-индуцированная реакция трифламида в ацетонитриле протекает гладко с вовлечением в реакцию растворителя с

образованием броамаидина, как продукта 1,4-присоединения, что наблюдалось и для 5-метилгепта-1,3,6-триена. Показано, что реакция трифламида с несопряженными диенами с NBS в ацетонитриле приводит к образованию броамаидинов, как продуктов 1,2-присоединения.

Установлено, что циклические сопряженные диены приводят к разным соединениям в зависимости от структуры исходного диена в реакции трифламида с NBS в ацетонитриле. С циклопентадиеном реакция протекает по одной двойной связи с образованием соединения с двумя трифламидными группами, одна из которых является частью ацетамидинового фрагмента. В этих же условиях из 1,3-циклогексадиена и 1,3-циклооктадиена получены броамаидины, которые образуются и при взаимодействии несопряженных диенов: 1,4-циклогексадиена и 1,5-циклооктадиена, а изомерные броамаидины образуются из дициклопентадиена. Показано, что иодамидин образуется при взаимодействии трифламида с 1,4-циклогексадиеном при использовании $t\text{-BuOCl} + \text{NaI}$ в ацетонитриле.

Найдено, что результат окислительного трифламидирования циклододека-1,5,9-триена в ацетонитриле зависит от используемого окислителя. При использовании NBS образуется броамаидин по одной из трех двойных связей. При использовании $t\text{-BuOCl}/\text{NaI}$ в качестве окислителя и проведении реакции при -30°C был получен бициклический продукт с участием двух двойных связей и содержащий имидазолидиновый цикл.

В разделе 2.3 представлены результаты реакции сульфамидирования камфена и установлено, что направление реакции зависит от природы сульфонида. Реакция камфена в присутствии NBS с 4-хлор- и 4-метилбензолсульфонидами и трифламидом протекает с перегруппировкой и участием в реакции ацетонитрила и образуются производные броамаидинов с бромметильной группой у узлового атома углерода и амидиновым фрагментом в вицинальном положении. Показано, что взаимодействие камфена с 4-нитро-, 4-метокси- и бензолсульфонидами в этих же условиях приводит к образованию производных борнанов аналогичного строения, но образующихся без участия молекул растворителя, то есть к продуктам бромсульфонидаирования. Установлено, что реакция камфена с метансульфонидами и 4-бромбензолсульфонидами протекает иначе, при этом образуются амидины, причем процесс не сопровождается перегруппировкой камфенового остова.

При использовании N-иодсукцинимиды в качестве окислителя реакция камфена с сульфонидами, кроме метансульфонида, не сопровождается перегруппировкой камфенового каркаса и приводит к образованию соответствующих иодамидинов с сохранением структуры исходного камфена. Реакция камфена с метансульфонидами в

присутствии NIS протекает как с, так и без перегруппировки, при этом продукты реакции содержат ацетамидную группу, а не метансульфонамидную группу.

При проведении реакции камфена в дихлорметане (не нуклеофильный растворитель, исключая тем самым возможность растворителя встраиваться в конечный продукт) в присутствии NBS с трифламидом и тозиламидом, то целевой продукт бромаминирования был выделен только для трифламида. Приводится схема, объясняющая чувствительность реакции галогенсульфонамидирования камфена к природе галогена X в галогенсукцинимиде.

В разделе 2.4 приведены результаты реакции трифламида с аллилсодержащими соединениями в присутствии NBS. Показано, что реакция аллилхлорида, аллилбромид, аллилового спирта и аллилцианида с трифламидом в присутствии NBS в ацетонитриле при комнатной температуре приводит к соответствующим бромамидинам. В случае аллилцианида был выделен еще и продукт трифламидирования. Взаимодействие иодистого аллила с трифламидом в тех же условиях приводит к бромамидину, который образуется по реакции бромистого аллила с трифламидом, что было объяснено образованием карбокатиона при присоединении электрофильной частицы к двойной связи аллильного субстрата, содержащего в своей структуре атом иода. При замене NBS на NIS в реакции аллилхлорида и аллилбромид с трифламидом были получены соответствующим иодамидины. При проведении реакции аллилцианида с трифламидом в присутствии NBS в тетрагидрофурана вместо ацетонитрила был получен трифламид, в образовании которого участвует тетрагидрофуран. Доказано, что при проведении реакции аллилцианида с трифламидом в присутствии NBS в дихлорметане образуются изомерные бромтрифламидированные соединения.

В разделе 2.5 приводятся результаты реакции сульфонамидов с неопределенными силанами в присутствии NBS и $t\text{-BuOCl}+\text{NaI}$. Установлено, что взаимодействие трифламида и 1,1,3,3-тетраметил-1,3-дивинилдисилоксана с $t\text{-BuOCl}/\text{NaI}$ в ацетонитриле протекает с образованием двух гетероциклических продуктов – минорного 1,4,2,7-оксазадисилепана и основного - 3-окса-6,8-диаза-2,4-дисилабицикло[3.2.2]нонана, что является, по мнению соискателя, первым примером однореакторной сборки такого гетероцикла. Проведение же реакции трифламида и 1,1,3,3-тетраметил-1,3-дивинилдисилоксана с NBS в ацетонитриле привело к симметричному бис-бромамидину. Были изучены реакции аренсульфонамидов и метансульфонамида с тетраметил-1,3-дивинилдисилоксаном в присутствии $t\text{-BuOCl}+\text{NaI}$ или NBS в ацетонитриле. Установлено, что взаимодействие дивинилдисилоксана с нозиламидом в присутствии $t\text{-BuOCl}+\text{NaI}$ приводит к единственному продукту – бициклическому диазиридину. Проведение же

реакции в присутствии NBS дает единственный продукт присоединения нозиламида по одной двойной связи субстрата – броамаидин. Следует отметить, что в реакциях 4-хлор-, 4-бром-, бензолсульфонамида и мезиламида с дивинилдисилоксаном не образуются соединения, содержащие сульфонамидный фрагмент.

Реакция трифламида и (аллилокси)триметилсилана в присутствии NBS в ацетонитриле не приводит к соединениям, содержащим атом кремния и были получены замещенный 1,4-оксазин и броамаидин. Показано, что при взаимодействии трифламида с триметокси(винил)силаном в присутствии NBS в ацетонитриле образуется броамаидин – продукт присоединения по двойной связи с участием ацетонитрила, как это происходило в реакциях с олефинами. Однако взаимодействие более сложного силана трис(2-метоксиэтокси)винилсилана с трифламидом в присутствии NBS в ацетонитриле не приводит к соединениям, содержащим трифламидную или амидиновую группу, а происходит десилилирование с образованием 6-(бромметил)-2,5,7,10-тетраоксаундекана.

В разделе 2.6 представлены результаты реакции циклизации амидинов и аминоэфиров под действием оснований. При действии на броамаидины карбоната калия в ацетонитриле были получены соответствующие имидазолины. Было установлено, что некоторые имидазолины на воздухе претерпевают гидролиз с образованием замещенных ацетамидов. Показано, что соединения, полученные окислительным сульфамидированием в тетрагидрофуране, при обработке карбонатом калия в ацетонитриле претерпевают циклизацию с образованием 1,4-оксазоканов. Внутримолекулярная циклизация амидинов, полученных из аллилцианида, при действии K_2CO_3 в ацетонитриле приводит к замещенным имидазолинам и установлено, что при длительном стоянии на воздухе бромзамещенный имидазолин гидролизуется. Показано, реакция амидина с карбонатом калия или триэтиламино в ацетонитриле происходит дегидробромирование, а не внутримолекулярная циклизация с образованием 5-цианометилимидазолина. Дегидробромирование происходит и для соединения, полученного при проведении реакции трифламида с аллилцианидом в среде ТГФ в присутствии NBS с образованием изомерных линейных продуктов.

Таким образом, Гараганом И.А. проведены систематические исследования реакции окислительного аминирования алкенов, диенов и винилсиланов сульфонамидами, имеющие **научную новизну** и представляют интерес для развития исследований в этом направлении.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, выводы вполне обоснованы. Для доказательства строения синтезированных соединений использованы методы ЯМР (1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{15}N и ^{29}Si), ИК-спектроскопии; состав продуктов реакций

подтвержден данными элементного анализа и масс-спектрами высокого разрешения. В ряде случаев для установления строения полученных соединений использовался метод РСА.

Практическая значимость полученных результаты состоит в разработке методов синтеза *N*-сульфонилзамещенных бромацетамидинов при взаимодействии непредельных соединений, сульфонамида, NBS и ацетонитрила. Реакция трифламида с производными стирола в ацетонитриле в присутствии NBS приводит к образованию вицинальных диаминов, содержащих ацетамидную и трифламидную группы. Выявлены закономерности аминирования камфена в зависимости от выбора сульфонамида и окислителя.

Циклизацией амидинов осуществлен синтез замещенных имидазолинов.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Гарагана И.А. нет. Имеется небольшое количество опечаток, ошибки в номерах соединений. Возникли вопросы и замечания, касающиеся преимущественно оформления работы.

1. Имеются неточности в схеме 20 (стр. 17), касающиеся образования продукта марковниковского типа (путь А), так и антимарковниковского (путь В).
2. Необходимо уточнить структуру соединения, образующегося при взаимодействии бензилиденциклопропана с трифламидом (Схема 33, стр.22).
3. Отсутствует ссылка на статью (патент) по изучению азиридинов олефинов в присутствии соединений гипервалентного брома (Схема 50, стр. 29).
4. Указывается, что в реакции камфена **49** с 4-бромбензолсульфонамидом **63** образуется амидин **64**, причем процесс не сопровождается перегруппировкой камфенового скелета (Схема 77, стр. 47). Однако структура приведенного соединения, отвечает перегруппировке камфенового скелета, тогда как в экспериментальной части (стр. 92) приведена структура без перегруппировки.
5. В Схеме 110 (стр. 65) по синтезу имидазолинов не указано значение X для соединения **14**.
6. Принято в Списке литературы приводить ссылки на собственные опубликованные статьи. Есть ссылка только на одну статью.
7. Видимо для кристаллических соединений приводится начало температуры плавления, а не интервал температуры плавления, так как иногда приводятся значения с точностью до десятых (например, стр. 69, соединение **4**; стр. 70, соединение **10**; стр. 71, соединение **11**; стр. 108, соединение **99**; стр. 109, соединение **100**), что маловероятно?

8. В обсуждении результатов приводятся номера соединений для реагирующих веществ, тогда как в экспериментальной части они в большинстве случаев отсутствуют.

Имеется вопрос. Отмечается, что имидазолин **118** на воздухе подвергаются гидролизу до амида **121**. Не происходят ли такие же превращения для имидазолина **117**?

Указанные замечания не носят принципиального характера и не умаляют значимость диссертационной работы, выполненной на высоком научном уровне с привлечением современных физико-химических методов исследования.

Полученные результаты могут быть использованы в Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (г. Москва), Московском государственном университете им. М.В. Ломоносова, Санкт-Петербургском государственном университете, Институте органической химии УНЦ РАН (г. УФА), Институте органического синтеза УрО РАН (г. Екатеринбург), Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Институте физической органической химии (г. Ростова-на-Дону) и в других организациях, где проводятся исследования по синтезу и изучению свойств непредельных соединений, их функционализации, в том числе, по синтезу гетероциклических соединений.

Заключение. Автореферат и опубликованные работы соответствуют содержанию диссертации. По своему объему, уровню, научной и практической значимости рецензируемая работа является научно-квалификационной и, безусловно, соответствует требованиям п. 9 "Положения о присуждении ученых степеней" от 24 сентября 2013 г. № 842, а Гараган Иван Александрович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия.

Текст отзыва составлен Тихоновым А.Я., д.х.н., доцентом, г.н.с, обсужден и утвержден на семинаре лаборатории гетероциклических соединений НИОХ СО РАН 24 ноября 2023 г (Протокол № 8).

Главный научный сотрудник
лаборатории гетероциклических соединений,
доктор химических наук, доцент

Тихонов Алексей Яковлевич

ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН
пр. Академика Лаврентьева, 9, Новосибирск, 630090
тел. 8(383) 330-88-51
e-mail: alyatikh@nioch.nsc.ru

Подпись Тихонова А.Я. заверяю
Ученый секретарь НИОХ СО РАН, к.х.н.



Р.А.Бредихин
«27» ноября 2023 г.