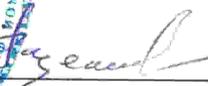


УТВЕРЖДАЮ:

И. о. директора
Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Иркутского института химии
им. А.Е. Фаворского СО РАН



д.х.н.  Розенцвейг И.Б.
5 июля 2023 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН
о диссертационной работе Гарагана Ивана Александровича, представленной на
соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности
1.4.3. Органическая химия.

Диссертационная работа "Окислительное сульфонамидирование непредельных субстратов – путь к новым амидинам и гетероциклам" выполнена в лаборатории элементоорганических соединений ФГБУН Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

В период подготовки диссертации соискатель Гараган Иван Александрович проходил обучение в аспирантуре в ФГБУН Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (02.09.2019 – 31.08.2023). В настоящее время работает в должности младшего научного сотрудника ИрИХ СО РАН.

В 2019 г. окончил магистратуру химического факультета Иркутского - государственного университета по направлению "04.04.01 Химия". Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2023 г. ФГБУН Иркутским институтом химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

Научный руководитель – доктор химических наук Москалик Михаил Юрьевич, заведующий лабораторией элементоорганических соединений ФГБУН Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

ВЫПИСКА

из протокола № 189 от 22 июня 2023 г. заседания специализированной секции "Органическая химия и химия высокомолекулярных соединений" Учёного совета ФГБУН Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

ПРИСУТСТВОВАЛИ: 31 член (из 39-ти, в т. ч. д.х.н. – 8, к.х.н. – 23) специализированной секции "Органическая химия и химия высокомолекулярных соединений" Учёного совета ФГБУН Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

СЛУШАЛИ: доклад по диссертационной работе Гарагана Ивана Александровича "Окислительное сульфонамидирование непредельных субстратов – путь к новым амидинам и гетероциклам".

В ОБСУЖДЕНИИ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ ПРИНЯЛИ УЧАСТИЕ:

д.х.н. Собенина Л.Н.; д.х.н., доцент Розенцвейг И.Б.; д.х.н. Шемякина О.А.; к.х.н. Ярош Н.О.; к.х.н. Лобанова Н.А.; к.х.н. Шабалин Д.А.; к.х.н. Романов А.Р.

РЕЦЕНЗЕНТЫ: д.х.н., в.н.с. Шемякина О.А. (ФГБУН Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (лаборатория фармацевтической и медицинской химии) и к.х.н., с.н.с. Кондрашов Е.В. (ФГБУН Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, лаборатория галогенорганических соединений).

Рецензии положительные.

В процессе обсуждения диссертационной работы были заданы следующие ВОПРОСЫ:

д.х.н. Собенина Л.Н. Ацетонитрил встраивается в структуры получаемых амидинов только в окислительных системах NBS и NIS?

д.х.н., доцент Розенцвейг И.Б. Слайд 8. Почему в данном механизме реакции трифламид замещает бром? В связи с чем в первом случае взаимодействие трифламида с интермедиатом, полученным присоединением по двойной связи атома брома и молекулы ацетонитрила, происходит с отщеплением молекулы HBr, а во втором с отщеплением молекулы воды? Слайд 19. Поскольку продукт 1,2-диамидирования **92** образуется через циклический интермедиат, то возможно ли образование 1,2-диамидов в реакции трифламидирования стирола по аналогичному механизму? Слайд 13. Как доказали образование именно данного региоизомера циклопентадиенового диаддукта **38**, содержащего трифлильную и амидиновую группы? Почему в его структуре нет атомов брома, тогда как в амидах **41** и **43** он есть? Слайд 14. Региоизомеры амида **50** выделены как смесь? Устойчивы ли они при нагревании?

д.х.н. Шемякина О.А. Почему в структуре циклопентадиенового диаддукта **38** имеется как амидиновый фрагмент, так и фрагмент монотрифламидирования? При получении региоизомеров амида **50** может ли изменение соотношения исходных реагентов приводить к образованию других продуктов реакции? Слайд 11. Поскольку для образования морфолина **25** требуется две молекулы аллилкситриметилсилана, то можно ли увеличить его выход, взяв исходные трифламид и винилсилан в соотношении 1 : 2? Почему в выводах к работе термин «винилсиланы» вынесены отдельным от термина «алкены» пунктом?

к.х.н. Ярош Н.О. Кремнийорганические субстраты легче вступают в реакции сульфонамидирования, чем алкены или сложнее?

к.х.н. Лобанова Н.А. Слайд 9. Выделяется ли трифламид в исходном виде после проведения реакции сульфонамидирования (тетраметил)дивинилсилоксана? Почему при замыкании циклического интермедиата в реакции сульфонамидирования (тетраметил)дивинилсилоксана выделяется именно молекулярный иод, а не иодоводород? Имеются ли альтернативные варианты представленного механизма реакции? Действительно ли, что, согласно механизму реакции сульфонамидирования (тетраметил)дивинилсилоксана, нужно брать трёхкратный избыток трифламида по отношению к субстрату для максимального достижения выхода продукта?

к.х.н. Шабалин Д.А. Слайд 6. Какие продукты ожидали получить в реакции трифламидирования стирола при варьировании окислителей и растворителей? Слайд 8. Как влияют заместители субстрата на механизм реакции трифламидирования стирола, представленный на слайде? Имеются ли какие-либо литературные данные по представленному механизму? Чем объяснить два пути протекания механизма реакции?

к.х.н. Романов А.Р. Насколько стабильны полученные амидины? Пробовали ли их вовлекать в дальнейшие превращения как нуклеофильные реагенты?

В процессе обсуждения диссертационной работы были высказаны следующие **ЗАМЕЧАНИЯ:**

д.х.н. Шемякина О.А. Литературному обзору не хватает систематизации. Выводы копируют научную новизну и практическую значимость работы.

к.х.н. Кондрашов Е.В. В литературном обзоре подразделы логично было бы разделить по типу реакций (например, каталитические и некаталитические, по типу реагентов) для лучшего восприятия материала. В большинстве случаев не показаны предполагаемые пути реакций. В разделе "Обсуждение результатов" недостаточно непосредственно обсуждения полученных результатов, а не только изложения наблюдаемых явлений. Логично будет поменять порядок глав.

д.х.н., доцент Розенцвейг И.Б. Сделать слайды более информативными, указав условия и выходы.

По итогам обсуждения диссертации "Окислительное сульфонамидирование непредельных субстратов – путь к новым амидинам и гетероциклам" **принято следующее ЗАКЛЮЧЕНИЕ:**

Актуальность работы. Широкий ряд биологически активных соединений, лекарственных препаратов и строительных блоков в синтетической органической химии содержат в своем составе атомы азота, поэтому развитие и совершенствование методик формирования химической связи C–N остается важной и актуальной задачей органической химии, зачастую требующей нетривиальных решений. Окислительное присоединение N-нуклеофилов к самым различным субстратам, содержащим один или несколько винильных фрагментов, представляет собой эффективный метод формирования связи C–N. Кроме того, окислительное аминирование алкенов и диенов является одним из немногих подходов для реализации подобных превращений в случае, когда в качестве аминирующих агентов используются слабые N-нуклеофилы, к которым относятся сульфонамиды. Окислительное сульфонамидирование непредельных субстратов предполагает два основных подхода. Первый заключается в использовании предварительно активированного или окисленного сульфонамидного реагента, содержащего высокореакционноспособные связи N–галоген или N–O. Однако подобный подход накладывает множество ограничений, в том числе, связанных с высокой реакционной способностью таких соединений: нестабильность на воздухе и узкие границы применимости в ряду алкенов и диенов, дополнительное количество стадий получения целевого продукта. Второй подход предполагает аминирование связи C=C сульфонамидами RSO_2NH_2 в присутствии окислителя в качестве третьей

компоненты реакции. В данной работе представлены исследования на основе второй методологии аминирования алкенов и диенов, которая позволяет проводить химическое взаимодействие в одну препаративную стадию с образованием широкого ряда азотсодержащих линейных и гетероциклических производных.

С точки зрения органического синтеза, сульфонамиды – удобные аминирующие агенты вследствие своей доступности, стабильности и реакционной способности. Возможность варьирования заместителей у атома серы, используя алкильные, арильные или перфторалкильные сульфонамиды, позволяет изменять реакционную способность данных реагентов в исследуемых реакциях в зависимости от выбранных условий и субстратов. Значительная часть работы посвящена синтезу *N*-сульфонилзамещенных амидинов в реакциях окислительного присоединения сульфонамидов к непредельным субстратам в среде ацетонитрила.

Диссертационная работа выполнялась в соответствии с планами НИР ИрИХ СО РАН по теме "Синтез, экспериментальное и теоретическое изучение пространственного и электронного строения и химических свойств гетероатомных производных кремнийорганических и фторорганических соединений и допированных гетероатомами углеродных наноматериалов", (Регистрационный номер: 122041100027-8. Отдельные направления работы были поддержаны грантами РФФИ (грант № 22-73-00105 "Амидирование монотерпенов в присутствии окислителей – как путь к новому типу лекарственных средств", грант № 22-13-00036 "Новые гетероциклические и полифункциональные соединения на основе реакций окислительного амидирования – синтез, строение, реакционная способность").

Цель работы: разработка новых методов синтеза *N*-сульфониламидинов и замещенных сульфонамидов в реакциях окислительного аминирования и гетероциклизации алкенов и диенов.

Для достижения поставленной цели предполагалось решить следующие задачи:

- На основе реакций сульфонамидов с производными стирола, аллил-производными и винилсиланами в среде ацетонитрила в присутствии *N*-галогенсукцинимидов разработать эффективный метод синтеза *N*-сульфонилацетамидинов.

- Исследовать возможность использования сопряженных и несопряженных диенов в качестве субстратов для синтеза *N*-сульфонилацетамидинов или гетероциклизации сульфонамидами в рассматриваемых условиях.

- Установить влияние выбранных окислителей и аминирующих агентов на выход и соотношение целевых и побочных продуктов исследуемых реакций.

- Исследовать возможность гетероциклизации полученных *N*-сульфонилацетамидинов под действием оснований.

Научная новизна и практическая значимость работы.

- Систематически исследованы реакции окислительного аминирования алкенов, диенов и винилсиланов сульфонамидами в присутствии *N*-бромсукцинимиды (NBS) в среде ацетонитрила. Разработан метод синтеза *N*-сульфонилзамещенных бромцетамидинов путем взаимодействия субстрата, сульфонамида, галогенсодержащего окислителя и *N*-нуклеофильного растворителя.

- Реакция трифламида с производными стирола в ацетонитриле в присутствии NBS приводит к образованию вицинальных диаминов, содержащих ацетамидную и трифламидную группы.

- Впервые изучены реакции сульфонамидирования 1,1,3,3-тетраметил-1,3-дивинилдсилоксана, (аллилокси)триметилсилана, триметокси(винил)силана и трис(2-метоксиэтокси)винилсилана трифламидом и аренсульфонамидами и установлена зависимость их направления от выбора окислителя.

- Впервые исследованы реакции трифламидирования аллилгалогенидов и цианистого аллила в присутствии *N*-иодсукцинимида (NIS) и NBS в среде ацетонитрила. Реакция дает ацетамидины, содержащие в своем составе, в том числе, два различных атома галогена.

- Изучены реакции окислительного трифламидирования диенов в присутствии NBS в ацетонитриле. В зависимости от строения субстрата реакции протекают через 1,2- или 1,4-присоединение с образованием ацетамидинов с высоким выходом. Обнаружена зависимость трифламидирования циклододека-1,5,9-триена в зависимости от выбора окислителя.

- Впервые исследованы реакции окислительного сульфонамидирования камфена. Выявлены закономерности аминирования камфена в зависимости от выбора сульфонида и окислителя. В присутствии NBS образуются продукты бромамидирования или ацетамидины. Реакции сопровождаются перегруппировкой камфенового каркаса. Напротив, в реакциях в присутствии NIS перегруппировки не происходит, а образуются исключительно ацетамидины.

- На основе реакции дегидробромирования бромзамещенных ацетамидинов в присутствии оснований разработан одnoreакторный метод синтеза имидазолинов с количественным выходом.

Достоверность и надежность полученных результатов заключается в использовании современных методик синтеза и анализа полученных продуктов с использованием рентгеноструктурного анализа (X-Ray), ЯМР спектроскопии на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{29}Si , ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS) и элементного анализа.

Личный вклад автора. Все изложенные в диссертации результаты получены лично автором или при его непосредственном участии. Автор самостоятельно планировал, выполнял эксперименты, участвовал в интерпретации экспериментальных данных, в подготовке и написании публикаций.

Апробация работы и публикации. Результаты работы были представлены на двух конференциях: "VI Научные чтения, посвященные памяти академика А.Е. Фаворского" (Иркутск, 2020 г.) и "Science Present and Future: Research Landscape in the 21st century" (Иркутск, 2020 г.). По материалам диссертационной работы опубликовано 5 статей и тезисы двух докладов.

Материалы диссертационной работы достаточно полно изложены в работах, опубликованных соискателем.

Автореферат диссертационной работы соответствует её содержанию.

Диссертационная работа отвечает требованиям пункта 14 "Положения о присуждении учёных степеней", утверждённого постановлением Правительства

Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., и не содержит заимствованных материалов и результатов без ссылок на авторов и источник заимствования.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата наук является научно-квалификационной работой, в которой разработаны методы синтеза новых амидинов и гетероциклов на основе реакций окислительного сульфонамидирования непредельных субстратов. В ходе реализации работы исследованы в качестве субстратов алкены, диены, триены, винилсиланы, аллилпроизводные, а также, отдельным пунктом вынесен камфен, как представитель природного класса соединений монотерпенового ряда. Изучено действие и границы применимости окислительных систем. Данные исследования являются логическим продолжением изучения ведущейся в лаборатории элементоорганических соединений тематики по окислительному сульфонамидированию непредельных соединений. Представленная работа вносит существенный вклад в органическую химию и химию элементоорганических соединений.

Диссертационная работа "Окислительное сульфонамидирование непредельных субстратов – путь к новым амидам и гетероциклам" Гарагана Ивана Александровича рекомендуется к защите на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия в диссертационном совете 24.1.165.01 (Д 003.052.01) при ФГБУН Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

Заключение принято на заседании специализированной секции "Органическая химия и химия высокомолекулярных соединений" Учёного совета ФГБУН Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

Результаты голосования: "за" – 31, "против" – нет, "воздержалось" – нет (протокол № 189 от 22 июня 2023 г).

Заместитель председателя специализированной секции
"Органическая химия и химия высокомолекулярных соединений"
Учёного совета Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского
СО РАН

д.х.н., главный научный сотрудник лаборатории
непредельных гетероатомных соединений
ФГБУН ИрИХ СО РАН

Собенина Л.Н.

Секретарь специализированной секции
"Органическая химия и химия высокомолекулярных соединений"
к.х.н., старший научный сотрудник лаборатории
непредельных гетероатомных соединений
ФГБУН ИрИХ СО РАН

Никитина Л.П.