

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

Ишигеева Романа Семеновича

**«СИНТЕЗ НОВЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ
ДИ(2-ПИРИДИНИЛ)- И ДИ(8-ХИНОЛИНИЛ)ДИХАЛЬКОГЕНИДОВ,
ДИГАЛОГЕНИДОВ ХАЛЬКОГЕНОВ И АЛКЕНОВ»,**

представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 02.00.08 – химия элементоорганических соединений

Диссертационная работа Ишигеева Романа Семеновича посвящена разработке эффективных методов синтеза ранее неизвестных сера- и селенсодержащих конденсированных и функциональных халькогенорганических соединений реакциями пиридин-2-сульфенил- и пиридин-2-селененилгалогенидов, хинолин-8-сульфенилгалогенидов и дигалогенидов халькогенов с функциональными алканами.

Как известно, многие лекарственные препараты и биологически активные природные соединения содержат в своем составе гетероциклические фрагменты. Особое место в этом списке занимают азотсодержащие гетероциклы, обладающие разнообразной физиологической активностью. Пиридин, 1,3-тиазол и хинолин – наиболее распространённые ароматические гетероциклы, производные которых проявляют высокую биологическую активность (анальгетическую, гипогликемическую, противотуберкулёзную, противоопухолевую, противовирусную, противовоспалительную и др.) и входят в состав многих медицинских препаратов. Во многих лекарственных препаратах сера- и азотсодержащие кольца аннелированы с другими карбо- и гетероциклами. Азотсодержащие гетероциклы, особенно имеющие в своём составе халькогенсодержащий заместитель, представляют собой ценные во многих отношениях соединения. В связи с этим, актуальность работы Ишигеева Р. С. не вызывает сомнений: она обусловлена потенциально широким спектром полезных свойств ранее неизвестных сера- и селенсодержащих конденсированных гетероциклов и функциональных соединений и необходимостью разработки эффективных методов их синтеза.

Диссертационная работа Ишигеева Р. С. выполнена в соответствии с планом НИР ИрИХ им. А. Е. Фаворского СО РАН по теме (№ рег. ААА-А16-116112510007-1): «Разработка высокоэффективных методов синтеза новых практически ценных халькогенорганических соединений на основе хемо-, регио- и стереоселективных реакций электрофильных и нуклеофильных халькогенсодержащих реагентов». Часть исследований проведена при финансовой поддержке РНФ, грант № 18-13-00372: «Разработка на базе элементных халькогенов фундаментальных подходов к новым классам гетероциклических и функционализированных халькогенорганических соединений и изучение их биологической активности с целью обнаружения веществ, перспективных для создания лекарственных препаратов».

Диссертационная работа изложена на 146 страницах, построена по классической схеме и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения собственных результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы, который насчитывает 190 работ отечественных и зарубежных авторов.

Литературный обзор посвящен обзору имеющихся методов синтеза солей тиазоло-, селеназоло- и теллуразоло[3,2-*a*]пиридиния. Тема обзора хорошо обоснована, соответствует тематике собственных исследований докторанта и позволяет оценить новизну его научных результатов. Особое внимание уделено методам синтеза солей тиазоло[3,2-*a*]пиридиния: в частности, подробно рассмотрены способы получения этих солей на основе таких соединений, как 2-пиридинтион, пиридин-2-сульфенилхлорид, а также производные винил- и аллилсульфанилпиридина. Показано, что методы синтеза солей селеназоло- и теллуразоло[3,2-*a*]пиридиния гораздо менее разнообразны по сравнению с таковыми для солей тиазоло[3,2-*a*]пиридиния и представляют собой первые примеры реакций электрофильного присоединения пиридин-2-селененил- и -теллуренилхлоридов к алкенам различного строения. Из литературного обзора следует, что большая часть

имеющихся в настоящее время работ посвящена разработке методов синтеза солей тиазоло[3,2-*a*]пиридиния. Сведения о синтезе селен- и теллуросодержащих аналогов данных солей пиридиния очень ограничены. Резюмируя литературные данные, автор делает вывод, что методы синтеза и функционализации производных тиазоло-, селеназоло- и теллуразола[3,2-*a*]пиридиния разработаны недостаточно и требуют дальнейших исследований. Показано, что разработка методов синтеза производных азотсодержащих гетероциклов и новых потенциально биологически активных конденсированных соединений, содержащих гетероатомы азота, серы, селена, является актуальной задачей.

Основная часть диссертационной работы посвящена изучению реакций ди(2-пиридинил)- и ди(8-хинолинил)дихалькогенидов, дигалогенидов халькогенов с различными функциональными алканами и разработке методов синтеза новых гетероциклических соединений на их основе. При этом получены интересные и важные результаты.

Разработаны эффективные препаративные методы синтеза ранее неизвестных семейств водорастворимых конденсированных халькогенорганических соединений с потенциальной биологической активностью. Разработаны методы аннелирования дигидро-1,3-тиазольного и -1,3-селеназольного колец к пиридиновому ядру и дигидро-1,4-тиазинового кольца к хинолиновому гетероциклу. Полученные функциональные азотсодержащие халькогенорганические соединения – ценные полупродукты для органического синтеза.

Впервые осуществлены реакции пиридин-2-халькогенилхлоридов с дивинилхалькогенидами, 2,3-дигидрофuranом, тетравинилсиланом и *N*-винилпирролидин-2-оном, которые приводят к аннелизованным продуктам. Показано, что данные реакции протекают региоселективно, но с различной регионарностью. В реакциях с дивинилхалькогенидами, 2,3-дигидрофuranом и *N*-винилпирролидиноном присоединение электрофила происходит к β -углеродному атому винильной группы, в то время как реакция

с тетравинилсиланом идет против правила Марковникова. Реакции аннелирования пиридин-2-сульфенил- и пиридин-2-селененилхлоридов, а также хинолин-8-сульфенилхлорида с дивинилсульфидом, дивинилселенидом и N-винилпирролидин-2-оном являются первыми примерами аннелирования винилсульфанильной, винилселанильной и виниламидной групп этими реагентами.

Установлено, что в результате реакций пиридин-2-халькогенилгалогенидов с циклоалкенами при комнатной температуре образуются два вида продуктов: продукты электрофильного присоединения (в случае пиридин-2-халькогенилбромидов) и аннелированные гетероциклы (в случае пиридин-2-халькогенилхлоридов).

На основе реакций аннелирования ранее неизвестного хинолин-8-сульфенилбромида с циклоалкенами разработан способ получения новых тетрациклических конденсированных гетероциклов. В результате получены бромиды циклопента-, циклогекса- и циклоокта[5,6][1,4]тиазино[2,3,4-ij]хинолиния-11 с выходом до 95%.

Разработаны эффективные региоселективные методы синтеза новых производных 2*H*,3*H*-[1,4]тиазино[2,3,4-ij]хинолиния-4 на основе реакций аннелирования хинолин-8-сульфенилхлоридов с функциональными алкенами (дивинилсульфид, 2,3-дигидрофuran, N-винилпирролидин-2-он, изоэвгенол).

На основе реакций циклофункционализации непредельных спиртов и фенолов с галогенидами серы и селена разработаны эффективные однореакторные способы получения таких гетероциклических соединений, как бис(1,4-оксатиан-2-илметил)сульфид и -селенид, бис(2,3-дигидро-1-бензофуран-2-илметил)сульфид и -дисульфид, бис(тетрагидрофuran-2-илметил)сульфид и др. Окислением полученных сульфидов метапериодатом натрия с высокими выходами синтезированы соответствующие сульфоксиды.

Необходимо отметить высокий теоретический и экспериментальный уровень работы. Для доказательства строения синтезированных соединений диссертантом использованы современные физико-химические методы

исследования: рентгеноструктурный анализ, мультиядерная спектроскопия ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{29}Si и ^{77}Se , масс-спектрометрия. Состав синтезированных соединений подтвержден данными элементного анализа. Следует отметить, что данные методы позволяют сделать надежное отнесение, и строение полученных соединений не вызывает сомнений. Всё это обеспечивает достоверность полученных в работе данных.

Работа свидетельствует о высоком профессиональном мастерстве диссертанта, который разработал эффективные способы получения новых сера- и селенсодержащих конденсированных и функциональных халькогенорганических соединений реакциями пиридин-2-сульфенил- и -селененилгалогенидов, хинолин-8-сульфенилгалогенидов и дигалогенидов халькогенов с функциональными алкенами и доказал их строение. Исследования автора вносят весомый вклад в химию азотсодержащих гетероциклов, имеющих в своём составе атомы халькогенов, и существенно расширяют круг производных $2H,3H-[1,4]\text{тиазино}[2,3,4-ij]\text{хинолиния-4}$, $2H,3H-[1,3]\text{тиазоло-}$ и $-[1,3]\text{селеназоло}[3,2-a]\text{пиридиния-4}$, а также функциональных сульфидов и сульфоксидов, многие из которых в перспективе могут найти применение в качестве лекарственных препаратов.

Диссертационная работа представляет собой цельное исследование, хорошо структурирована и оформлена. Выводы обоснованы и полностью отражают основное содержание работы.

В процессе ознакомления с работой возникли следующие замечания:

1. На мой взгляд, лучше вместо названия 2-пиридинил использовать 2-пиридилил.
2. Вместо обозначения $2H,3H$ лучше использовать 2,3-дигидро (соединение 24).
3. Вместо названия *транс*-анетол, лучше использовать *E*-анетол
4. На стр. 91 лучше использовать выражение эквимольная смесь, а не эквимолярная смесь.

5. В реакциях сульфенилгалогенидов с дивинилхалькогенидами, 2,3-дигидрофураном и с тетравинилсиланом не совсем корректно говорить о протекании реакции по правилу и против правила Марковникова.

Вопросы по существу работы:

1. Стр. 60, почему в менее полярных растворителях реакция протекает более селективно?
2. Почему в реакции с дивинилсульфидом и дивинилселенидом образуется продукт аннелирования, а с дивинилтеллуридом – продукт хлорирования?
3. Каким образом доказано, что β -хлорсульфид **2а** самопроизвольно переходит в продукт аннелирования?
4. Возможна ли дальнейшая реакция пиридинсульфенилхлорида с хлоридом 3-винилсульфанил-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридиния?

Сделанные замечания не снижают общей высокой оценки проделанной большой теоретической и экспериментальной работы, которая является существенным и оригинальным вкладом в раздел органической химии, посвященный созданию новых реагентов для направленного построения гетероциклических соединений.

Результаты рецензируемой диссертационной работы могут быть использованы в Институте органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН (г. Москва), Московском государственном университете им. М. В. Ломоносова, Институте органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН (г. Екатеринбург), Институте органической химии Уфимского НЦ РАН, Новосибирском институте органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН, Южно-уральском университете и других организациях, где проводятся исследования в области химии гетероциклических соединений.

По теме диссертационной работы автором опубликовано 12 статей и тезисы 12 докладов. Статьи опубликованы в ведущих реферируемых отечественных и зарубежных изданиях, входящих в перечень, рекомендованный ВАК РФ. Автореферат и публикации хорошо отражают основное содержание работы.

По актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне, достоверности сформулированных выводов и практической значимости результатов диссертационная работа Ишигеева Романа Семеновича «Синтез новых гетероциклических соединений на основе ди(2-пиридинил)- и ди(8-хинолинил)дихалькогенидов, дигалогенидов халькогенов и алkenов» соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук (п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г., в редакции Постановления Правительства РФ от 28 августа 2017 г.), а её автор Ишигеев Роман Семенович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.08 – химия элементоорганических соединений.

Официальный оппонент

Ким Дмитрий Гымнанович

Доктор химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Профессор по специальности 02.00.03 – Органическая химия

профессор кафедры теоретической и прикладной химии

ФГАОУ ВО «ЮУрГУ (НИУ)»

e-mail оппонента: Kim_dg48@mail.ru

телефон +7 (351) 267-95-70

М.М.

Ким Дмитрий Гымнанович

16 ноября 2020 г.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)» (ФГАОУ ВО «ЮУрГУ (НИУ)»),
Россия, 454080 г. Челябинск, проспект Ленина, 76.

E-mail: info@susu.ru, сайт: www.susu.ru.



Верно
Ведущий документовед
О.В. Тришина