

Цех. №12104-321/9412,2-17
от 12.10.2016г.

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор
Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
«Институт органической химии
им. Н. Д. Зелинского РАН»,

доктор химических наук, академик РАН

Егоров М.П.

« 12 » октября 2016 г.



Отзыв

ведущей организации на диссертационную работу **Нечаева Максима Андреевича** «**Новые реакции халькогенирования и галогенирования циклоолефинов и азабицикло[2.2.1]гептенов**», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

Поиск новых реакций электрофильного присоединения является важной задачей препаративной органической химии, так как AdE-реакции отличаются высокой регио- и стереоселективностью и позволяют вводить в структуру сразу два заместителя, что открывает путь к широкому спектру продуктов.

Диссертационная работа Нечаева Максима Андреевича посвящена разработке новых сульфенилирующих систем на основе производных сульфоксиловой кислоты (тиобисаминов, аминосульфенатов), изучению регио- и стереохимических особенностей присоединения, а также расширению синтетического потенциала электрофильного халькогенирования и галогенирования на примере взаимодействия с производными азанорборнена. Работы, связанные с введением сульфо- и селено-групп в молекулу, актуальны и перспективны как для фундаментальной науки, так и для поиска новых биологически активных соединений.

Научная новизна данного исследования заключается в разработке новых методов сульфенилирования непердельных соединений, основанных на использовании

сульфенилирующих систем тиобисамин-тионилгалогенид, тиобисамин-триметилсиллилгалогенид, аминосульфенат-триметилсиллилгалогенид. Автором показано, что при взаимодействии алкенов, диенов и алкинов с тиобисаминами в присутствии тионилгалогенидов образуются ди-(β -галогеналкил)- и ди-(β -галогеналкенил)сульфиды, а при взаимодействии алкенов с тиобисаминами и аминосульфенатами в присутствии триметилсиллилгалогенидов становится возможна постадийная активация связей S-N (S-O), что позволяет синтезировать β -галогенсульфенамиды. Также были изучены реакции электрофильного присоединения к этил-N-ацетил-2-азабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-3-карбоксилату, и впервые продемонстрирована зависимость направления присоединения и протекания перегруппировки Вагнера-Меервейна от используемого реагента и положения заместителя в 2-азанорборненом каркасе. Впервые исследованы реакции халькогенирования и иодгалогенирования производных 7-азабицикло[2.2.1]гептадиена, проведен сравнительный анализ поведения диметилового эфира бицикло[2.2.1]гептадиен-2,3-дикарбоновой кислоты и его 7-аза-аналогов в AdE-реакциях. На основании данных, полученных при изучении взаимодействия продуктов электрофильного сульфенилирования алкенов с различными окислителями, разработан метод синтеза сульфонамидов из алкенов.

Диссертационная работа изложена на 216 страницах и построена традиционным образом: состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, основных результатов и выводов, а также списка цитируемой литературы из 250 наименований. Во введении к работе сформулированы актуальность и цель исследования, его новизна, а также теоретическая и практическая значимость. Обзор литературы охватывает материал по 186 источникам и посвящен методам синтеза и свойствам производных 2-аза- и 7-азабицикло[2.2.1]гептена. Обзор логично систематизирован: первая часть посвящена синтезу производных азанорборнена, вторая посвящена их свойствам, при этом классификация литературных данных приведена по типу реакций. Автором проанализированы данные литературы от начала развития данной области (с конца 60-х годов прошлого столетия), однако основная часть цитируемых работ, посвященная свойствам азанорборненов, была опубликована за последние 10-15 лет, что дополнительно подтверждает актуальность тематики диссертационной работы.

Обсуждение результатов состоит из трёх основных глав. В первой изложены результаты, полученные при разработке новых методов сульфенилирования циклоолефинов. На примере модельной реакции норборнена с тиобисморфолином/тиобиспиперидином в присутствии тионилгалогенидов был проведен подбор соотношения реагентов, изучен температурный режим. В оптимизированных условиях изучены реакции циклогексена, циклогексадиена-1,4, циклооктадиена-1,5, алкинов. Изучено взаимодействие систем

тиобисамин-тионилгалогенид с норборнадиеном и на основании соотношения образующихся продуктов в зависимости от вариации условий предложена схема протекания реакции, включающая в себя постадийную активацию S-N-связей тиобисаминов. Однако получить продукты постадийной активации S-N/S-O-связей тиобисаминов и аминосульфенатов с высокими выходами Нечаеву М.А. удалось лишь при использовании в качестве со-реагентов триметилсилилгалогенидов. Таким образом, были предложены препаративные методы синтеза ди(β -галогеналкил)сульфидов и β -галогеналкилсульфенамидов. Вторая часть обсуждения полученных результатов посвящена исследованию поведения аза-аналогов норборнена и норборнадиена в реакциях халькогенирования (взаимодействие с фенилсульфенхлоридом, фенилселенбромидом, системами этилфенилсульфенат-триметилсилилхлорид (или триметилсилилбромид) и тиобисморфолин-тионилхлорид) и в реакциях галогенирования (взаимодействие с $KIHal_2$ ($Hal=Cl, Br$)). В качестве модельного 2-азанорборнена был выбран этил-2-ацетил-2-азабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-3-карбоксилат. Было найдено, что в случае галогенирования изомеров как с *эндо*-, так и с *экзо*-расположением этоксикарбонильной группы обоих изомеров наблюдается образование только продуктов перегруппировки Вагнера-Меервейна. Взаимодействие *эндо*-изомера с сульфенилирующими реагентами (фенилсульфенхлоридом и системами этилфенилсульфенат-триметилсилилхлорид (или триметилсилилбромид)) также приводит только к перегруппированным сульфидам. Однако, в результате халькогенирования *экзо*-изомера наряду с перегруппированными продуктами наблюдается образование продуктов 1,2-*цис*- и 1,2-*транс*-присоединения, причем последние в ряде случаев являются основными. Таким образом, расположение этоксикарбонильной группы драматическим образом влияет на протекание халькогенирования. На примере производных 7-азабицикло[2.2.1]гептадиена с электроноакцепторными заместителями при атоме азота и одной двойной связи было показано, что сульфенирование и селенирование протекает *транс*-стереоспецифично с образованием продуктов 1,2-присоединения в результате *экзо*-атаки электрофила. В случае 2-тозил-7-азанорборнадиена реакция протекает региоспецифично: образуются исключительно продукты атаки электрофильной частицей шестого атома углерода. Автором также изучено взаимодействие производных 7-азабицикло[2.2.1]гептадиена с дигалогениодатами калия. Найдено, что при иодбромировании 7-азанорборнадиенов наряду с продуктами электрофильного присоединения образуются N-замещенные анилины (продукты раскрытия C-N-связи, сопровождающегося ароматизацией). Диссертантом проведен сравнительный анализ поведения диметилового эфира бицикло[2.2.1]гептадиен-2,3-дикарбоновой кислоты и его 7-аза-аналогов в AdE-реакциях. В третьей части обсуждения результатов представлены

данные, полученные автором при изучении взаимодействия продуктов сульфенилирования с различными окислителями. На основании полученных результатов был разработан двухстадийный метод синтеза сульфамидов из алкенов.

В целом работа Нечаева М.А. является завершенной в рамках поставленных задач и обладает достаточной степенью новизны. Материал экспериментальной части скомпонован и изложен логично, с описанием всех типичных методик. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, так как все полученные образцы проанализированы современными физико-химическими методами (спектроскопия ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C , ИК-спектроскопия, хромато-масс-спектрометрия, рентгеноструктурный анализ), состав новых полученных соединений подтвержден данными элементного анализа. Данные рентгеноструктурных исследований приведены в приложении.

Полученные результаты можно рекомендовать для использования в научных центрах, работающих в области органической химии: Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (г. Москва), Новосибирский Институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН (г. Новосибирск), Институт органического синтеза СО РАН (г. Екатеринбург), Российский химико-технологический Университет им. Д.И. Менделеева (г. Москва), Казанский Государственный университет, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова (г. Казань), Санкт-Петербургский Государственный Университет (г. Санкт-Петербург), Новосибирский Государственный Университет (г. Новосибирск), Российский Университет Дружбы народов (г. Москва) и другие.

По материалам диссертации опубликовано 11 печатных работ: 4 статьи в рецензируемых научных журналах, определенных Высшей аттестационной комиссией, и 7 тезисов докладов на международных и всероссийских конференциях. Автореферат и научные публикации достаточно полно отражают содержание диссертации.

В целом, диссертационное исследование выполнено на высоком научном уровне, что говорит об авторе, как о сложившемся ученом и компетентном химике-синтетике, владеющем широким кругом практических навыков и теоретических знаний, однако, по диссертации Нечаева М.А. следует сделать ряд замечаний и пожеланий:

- Имеются ли литературные данные, подтверждающие предположение автора о возможности образования дигалогенидов серы в результате взаимодействия аминсульфенилгалогенидов и аминсульфинилгалогенидов (схема 2, стр. 71)? Если нет, то, возможно, следовало бы изучить возможность протекания данной реакции.

- При изучении взаимодействия аминсульфенатов с алкенами в присутствии триметилсилилгалогенидов наилучшие выходы были получены при использовании О-метилпроизводного, а именно метил(диэтиламино)сульфената. Было бы интересно расширить круг используемых метил(алкиламино)сульфенатов за счет варьирования алкильного радикала у атома азота.

- При объяснении образования различных продуктов электрофильного халькогенирования этил 2-ацетил-2-азабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-3-карбоксилата (протекание перегруппировки Вагнера-Меервейна, 1,2-*транс*-присоединение или 1,2-*цис*-присоединение) автор приводит схему «конкуренции эписульфонию иона и катиона "азиридинового типа"». Однако четкое объяснение, каким образом *экзо*- или *эндо*-расположение этоксикарбонильной группы в третьем положении норборнанового каркаса влияет на эту конкуренцию, отсутствует.

- Автору следовало привести схему образования N-замещенных анилинов в результате иодбромирования 7-азанорборнадиенов.

- Синтез сульфамидов путем окисления сульфенамидов, полученных сульфенилированием алкенов рассматривается автором как "двухстадийный метод синтеза алкилсульфонамидов из алкенов", однако из текста не ясно можно ли синтезировать сульфамиды из алкенов без выделения промежуточно образующихся сульфенамидов.

- В диссертации встречаются опечатки и неудачные выражения, но при этом их количество невелико. Так, например, на стр. 78 соединение **19** ошибочно пронумеровано как **21**; на стр. 115 указаны неверные литературные данные по температуре плавления исходного дитиобисамина; в ряде таблиц отсутствует единообразие в оформлении названий столбцов (прописная или строчная буквы); в некоторых методиках, посвященных синтезу исходных соединений, нет согласования времен.

Тем не менее, сделанные замечания не снижают научной значимости исследования, а также основных выводов, сделанных в работе.

Резюмируя вышеизложенное, следует заключить, что по актуальности поставленных задач, научной новизне, достоверности, теоретической и практической значимости результатов, степени обоснованности выводов, объему выполненных исследований диссертация «Новые реакции халькогенирования и галогенирования циклоолефинов и азабицикло[2.2.1]гептенов» соответствует всем требованиям п.9 Положения ВАК РФ «О порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. N 842), предъявляемым к работам на соискание ученой

степени кандидата химических наук, а её автор, Нечаев Максим Андреевич, заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании Лаборатории медицинской химии (№ 17) Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (протокол № 4 от 10 октября 2016 г.).

Заведующий Лабораторией медицинской химии
Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Института органической химии им. Н.Д. Зелинского
Российской академии наук
доктор химических наук,

Семенов Виктор Владимирович

119991, Москва, Ленинский проспект 47,

E-mail: vs@ioc.ac.ru,

Тел. 8-(499)135-63-43

11 октября 2016 г.

Подпись д.х.н.В.В.Семенова

Удостоверяю

Ученый секретарь ИОХ РАН
к.х.н.

И.К.Коршев



**ФАНО РОССИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
им. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
(ИОХ РАН)**

Ленинский пр., д.47, Москва, 119991
Тел. (499) 137-29-44
Телефакс (499) 135-53-28
E-mail: SECRETARY@ioc.ac.ru
<http://www.ioc.ac.ru>
ОКПО 02699435, ОГРН 1027700304323,
ИНН/КПП 7736029435/773601001

Председателю диссертационного совета
Д 501.001.97, созданного на базе
Федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Московский государственный
университет им. М.В. Ломоносова»
доктору химических наук, профессору
Эдуарду Аветисовичу Караханову

06.07.2016 № 12104 - 112/у.с.

На № _____

Г

Г

Глубокоуважаемый Эдуард Аветисович!

Подтверждаю согласие на назначение Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН) ведущей организацией по диссертации Нечаева Максима Андреевича на тему «Новые реакции халькогенирования и галогенирования циклоолефинов и азабицикло[2.2.1]гептенов», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 –органическая химия, химические науки.

Сведения, необходимые для внесения информации о ведущей организации в автореферат диссертации Нечаева М.А. и для размещения на сайте МГУ имени М.В.Ломоносова прилагаются.

Заместитель директора ИОХ РАН,

д.х.н., проф.



С.Г. Злотин

Сведения о ведущей организации

Полное наименование организации в соответствии с уставом	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук
Сокращенное наименование организации в соответствии с уставом	ИОХ РАН
Ведомственная принадлежность	ФАНО России
Почтовый индекс, адрес организации	119991, Москва, Ленинский пр., д. 47
Веб-сайт	http://zioc.ru/
Телефон	+7 -(499)-137-13-79
Факс	+7-(499)-135-53-28
Адрес электронной почты	sci-secr@ioc.ac.ru

Список публикаций работников по теме диссертации за последние 5 лет:

1. Karmanova I. B., Firgang S. I., Konyushkin L. D., Khrustalev V. N., Ignatov A. V., Kuznetsov L. A., Pinchuk Yu. A., Kozlov I. A., Semenov V. V. Dill and parsley seed extracts in scale up synthesis of aminopolyalkoxybenzenes – beneficial synthons for fused nitrogen polyalkoxyheterocycles // Mendeleev Communications. 2016.V. 26. N. 1. P. 66-68.

2. Filatova E. V., Turova O. V., Kuchurov I.V., Kostenko A. A., Nigmatov A. G, Zlotin S. G. Asymmetric catalytic synthesis of functionalized tetrahydroquinolines in supercritical fluids // The Journal of Supercritical Fluids. 2016. V. 109. P. 35-42.

3. Zdvizhkov A. T., Terent'ev A. O., Radulov P. S., Novikov R. A., Tafeenko V. A., Chernyshev V. V., Ilovaisky A. I., Levitsky D. O., Fleury F., Nikishin G. I. Transformation of 2-allyl-1,3-diketones to bicyclic compounds containing 1,2-dioxolane and tetrahydrofuran rings using

the I₂/H₂O₂ system // *Tetrahedron Lett.* 2016. V. 57. N. 8. P. 949-952.

4. Brel V. K., Samet A. V., Konyushkin L. D., Stash A. I., Belsky V. K., Semenov V. V. Levoglucosenone-derived precursors for the stereoselective synthesis of methylene-expanded analogues of C-nucleosides // *Mendeleev Communications.* 2015. V. 2. N. 1. P. 44-46.

5. Stepanov A. I., Astrat'ev A. A., Sheremetev A. B., Lagutina N. K., Palysaeva N. V., Tyurin A. Yu., Aleksandrova N. S., Sadchikova N. P., Suponitsky K. Yu., Atamanenko O. P., Konyushkin L. D., Semenov R. V., Firgang S. I., Kiselyov A. S., Semenova M. N., Semenov V. V. A facile synthesis and microtubule-destabilizing properties of 4-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-furan-3-amines // *European Journal of Medicinal Chemistry.* 2015. V. 94. P. 237-251.

6. Fershtat L. L., Ashirbaev S. S., Kulikov A. S., Kachala V. V., Makhova N. N. Ionic liquid-mediated synthesis of (1H-1,2,3-triazol-1-yl)furoxans by [3 + 2] cycloaddition of azidofuroxans to acetylenes // *Mendeleev Communications.* 2015. V. 25. N. 4. P. 257-259.

7. Konstantinova L. S., Amelichev S. A., Zlotin S. G., Struchkova M. I., Godovikova T. I., Rakitin O. A. [1,4]Dithiino[2,3-c:5,6-c']bis[1,2,5]oxadiazole di-N-oxide: synthesis and oxidation to mono- and bis-S-oxides // *Mendeleev Communications.* 2015. V. 25. N. 5. P. 339-340

8. Voskressensky L. G., Borisova T. N., Babakhanova M. I., Chervyakova T. M., Titov A. A., Novikov R. A., Toze F., Dang T. T. A., Varlamov A. V. Transformations of 4-arylpyrrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepines in three-component reactions with activated alkynes and CH, NH, SH, and OH acids // *Chemistry of Heterocyclic Compounds.* 2015. V. 61. N. 7. P. 639-646.

9. Tsyganov D. V., Khrustalev V. N., Konyushkin L. D., Raihstat M. M., Firgang S. I., Semenov R. V., Kiselyov A. S., Semenova M. N., Semenov V. V. 3-(5-)Amino-o-diarylisoxazoles: Regioselective synthesis and antitubulin activity // *European Journal of Medicinal Chemistry.* 2014. V. 73. P. 112-125.

10. Semenova M. N., Tsyganov D. V., Malyshev O. R., Ershov O. V., Bardasov I. N., Semenov R. V., Kiselyov A. S., Semenov V. V. Comparative in vivo evaluation of polyalkoxy substituted 4H-chromenes and oxa-podophyllotoxins as microtubule destabilizing agents in the phenotypic sea urchin embryo assay // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* 2014. V. 24. N. 16. P. 3914-3918.

11. Krasnaya Zh. A., Kachala V. V., Zlotin S. G. Synthesis and conformations of cross-conjugated polyenes containing heterocyclic moieties with diverse structures // *Mendeleev Communications.* 2014. V. 24. N. 6. P. 377-379.

12. Lvov A. G., Shirinian V. Z., Kavun A. M., Krayushkin M. M. Synthesis and spectral

properties of 3-(2-aryl-5-methyl-1,3-oxazol-4-yl)-2-(2,5-dimethylthiophen-3-yl)cyclopent-2-en-1-ones // Mendeleev Communications 2014. V. 24. N. 5. P. 277-279.

13. Tsyganov D.V., Chernysheva N.B., Salamandra L.K., Konyushkin L.D., Atamanenko O.P., Semenova M.N., Semenov V.V. Synthesis of Polyalkoxy-3-(4-Methoxyphenyl)Coumarins with Antimitotic Activity from Plant Allylpolyalkoxybenzenes // Mendeleev Communications. 2013. V. 23. N. 3. P. 147-149.

14. Zubarev A.A., Shestopalov A.M., Larionova N.A, Rodinovskaya L.A., Shestopalov A.A. New regio-selective method of combinatorial synthesis of substituted thiophenes, thieno[3,2-b]pyridines and other heterocycles via combination of 'domino'-type reactions // Tetrahedron. 2013. V. 69. N. 46. P. 9648-9655.

15. Dontsova N. E., Nesterov V. N., Shestopalov A. M. Effect of solvent nature on the regioselectivity of the reactions of pyridinium ylides with E-1,2-di(alkylsulfonyl)-1,2-dichloroethene. From the reaction of 1,3-dipolar cycloaddition to the reaction of nucleophilic addition-elimination ($Ad_N-E_{1,5}$) // Tetrahedron. 2013. V. 69. N. 24. P. 5016-5021.

16. Kislyi V.P., Danilova E.B., Semenov V.V. Synthesis of isoxazolo[4,5-e][1,4]diazepin-5-ones from 5-acyl-4-(haloacetyl-amino)isoxazoles // Mendeleev Communications. 2012. V. 22. N.2. P. 85-86.

17. Chernysheva N.B., Tsyganov D.V., Philchenkov A.A., Zavelevich M.P., Kiselyov A.S., Semenov R.V., Semenova M.N., Semenov V.V. Synthesis and comparative evaluation of 4-oxa- and 4-aza-podophyllotoxins as antiproliferative microtubule destabilizing agents // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2012. V. 22. N. 7. P. 2590-2593.

Ученый секретарь
кандидат химических наук



И.К. Коршевец

Адрес: г. Москва, Ленинский проспект, 47

Телефон: (499) 137-1379

Электронная почта: ikk@ioc.ac.ru