

«Утверждаю»

Проректор Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Московский государственный
университет имени М.В.Ломоносова»



А.А. Федянин
А.А. Федянин

11 2020 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации – Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова» на диссертационную работу Мастеровой Юлии Юрьевны «Синтез и превращения функциональнозамещённых сульфонов бицикло[3.1.1]гептанового ряда», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

1. Актуальность темы исследования

Анализ литературы последних лет показал, что интерес к разработке новых методов синтеза функциональнозамещённых сульфонов с помощью гомолитических реакций значительно возрос благодаря внедрению в практику как новых сульфонизирующих реагентов, так и различных каталитических систем. Безусловно, сульфоны являются важным классом серасодержащих органических соединений и широко применяются в синтезе многих природных и биологически активных молекул.

С другой стороны, производные трицикло[4.1.0.0^{2,7}]гептана, как соединений с малыми углеродными циклами, представляют несомненный интерес благодаря уникальному строению и необычным химическими свойствам, в частно-

сти, высокой склонностью к раскрытию центральной бициклобутановой связи С–С под действием радикальных реагентов. Ожидается, что высокая реакционная способность трициклогептановых субстратов по отношению сульфонильным радикалам, генерированным из различных сульфопроизводных, позволит получать новые функциональнoзамещённые сульфоны бицикло[3.1.1]гептанового (норпинанового) ряда. Сульфонилзамещённые норпинаны, являющиеся сравнительно малоизученными соединениями, представляют интерес в качестве синтетических аналогов биологически активных природных терпенов пинанового ряда и строительных блоков в многостадийных синтезах полициклических структур. Известно, что многие природные терпены пинанового ряда обладают широким спектром биологической активности: проявляют противогистаминное, ранозаживляющее, антимикробное, иммуномодулирующее и противоопухолевое действие, а также демонстрируют значительную ингибиторную активность в отношении ряда протеинтирозинфосфатаз, в частности, цитоплазматической фосфатазы РТР1В, что является перспективным направлением поиска новых лекарственных средств для терапии сахарного диабета 2-го типа. Эффективность биологического действия соединений пинанового ряда, как правило, повышается при их химической модификации.

Таким образом, актуальность диссертационной работы не вызывает сомнений в связи с практической значимостью разработки удобных методов синтеза и дальнейшей функционализации сульфонилзамещённых бицикло[3.1.1]гептанов.

2. Научная новизна, теоретическая и практическая значимость

Научная новизна и теоретическая значимость диссертационной работы представлена в следующем:

1. Впервые изучены регио-, стереохимия и механизм реакций присоединения (фенилэтинил)- и (фенилдиазенил)сульфонов, (арилсульфонилэтинил)силанов к 1-Х-трицикло[4.1.0.0^{2,7}]гептанам, выделены и охарактеризованы сульфонилзамещённые *син*- и *анти*-аддукты бицикло[3.1.1]гептановой структуры.

2. Осуществлена дальнейшая функционализация норпинанилсульфонов с этинильным фрагментом, при этом получены кетоны и дикетоны, а также новая система 3,3-диоксо-3-тиатрицикло[5.4.0.0^{2,8}]ундецена-5.

3. Изучены превращения аддуктов с диазенилсульфонами, приводящие к сульфонилзамещённым бицикло[3.1.1]гептанонам-6 и их фенилгидразонам.

4. Впервые в качестве реагента гомолитического сульфонирования был использован 2-бромэтансульфобромид и изучены регио-, стереохимия и механизм его присоединения к 1-Х-трицикло[4.1.0.0^{2,7}]гептанам.

5. Показано, что продукты присоединения 2-бромэтансульфобромиды могут быть превращены в винилсульфоны бицикло[3.1.1]- и трицикло[4.1.0.0^{2,7}]гептанового ряда.

6. Для винилсульфонов бицикло[3.1.1]гептанового ряда изучены реакции нуклеофильного присоединения.

7. Для 7-бром-1-(винилсульфонил)трицикло[4.1.0.0^{2,7}]гептана изучено конкурентное нуклеофильное присоединение к двойной и центральной бициклобутановой связи и показана более высокая реакционная способность винилсульфонильного фрагмента.

8. Сформулированы принципы отнесения конфигурации атомов C⁶ и C⁷ сульфонилзамещённых бицикло[3.1.1]гептанов и родственных соединений на основе сравнительного анализа их спектров ЯМР ¹H и ¹³C.

В процессе выполнения диссертационной работы получено, выделено и подробно охарактеризовано 67 новых соединений, многие из которых благодаря наличию в составе реакционноспособных центров представляют несомненный интерес для использования в дальнейших превращениях, например, в синтезе биологически активных веществ, что представляет практическую ценность данной работы.

3. Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов

Результаты, полученные в диссертационном исследовании, несомненно, представляют научный интерес и могут быть рекомендованы для использования в учебном процессе как в общем курсе органической химии, так в спецкур-

сах для студентов ведущих, федеральных и национальных исследовательских университетах.

4. Структура и содержание работы

Диссертация состоит из введения, 3 глав, заключения, списка цитируемой литературы, приложения. Общий объем диссертации составляет 141 страницу машинописного текста, включая 6 рисунков, 1 таблицу и библиографию, содержащую 169 источников.

Во введении обосновывается актуальность и степень разработанности выбранной темы диссертационного исследования, сформулированы цели и задачи исследования.

Первая глава представляет собой обзор литературных данных за последние 5 лет, посвященных реакциям гомолитического сульфонирования с использованием галогенангидридов сульфокислот, тиосульфонов, сульфонилгидразидов, сульфиновой кислоты и её солей в качестве источника сульфонильных радикалов.

Вторая глава посвящена обсуждению полученных автором данных по синтезу новых сульфов бицикло[3.1.1]гептанового ряда в реакциях радикального сульфонирования, регио- и стереоселективности присоединения реагентов к соединениям трицикло[4.1.0.0^{2,7}]гептанового ряда, а также направлению и продуктам превращений полученных норпинанилсульфов.

В третьей главе подробно описываются методики синтеза новых исходных соединений и продуктов их превращений, приводятся их характеристики.

В заключении представлены основные результаты и выводы диссертационного исследования. Выводы в полной мере соответствуют диссертационному исследованию и адекватно описывают полученные результаты.

По диссертации имеются некоторые вопросы и замечания:

1. Не совсем ясно, чем был обусловлен выбор в качестве реагентов соответствующих (фенилэтинил)сульфов и этинилсиланов. Предпринимались ли попытки ввести в аналогичные реакции с производными трициклогептана ацетилены с другими заместителями?

2. Выносимое на защиту второе положение о выявленном влиянии заместителя у атома C^1 трицикло[4.1.0.0^{2,7}]гептановой системы на регио- и стереохимию присоединения сульфонирующих реагентов не полно освещено для реакций с 2-бромэтансульфобромидом. Каким образом можно объяснить различный стереохимический результат присоединения 2-бромэтансульфобромидов к незамещенному, 1-метил- и 1-фенилзамещенным трициклогептанам?

3. Недостаточно ясно изложено объяснение различного поведения стереоизомерных аддуктов незамещенного трициклогептана с 2-бромэтансульфобромидом при действии оснований и нуклеофилов. Следовало бы подробно рассмотреть механизмы реакций 1,2- и 1,3-элиминирования для каждого случая. Почему в случае *анти*-аддуктов невозможно 1,3-элиминирование?

4. Отнесение конфигурации атомов C^6 и C^7 производилось на основании спектров ЯМР 1H . В случае аддуктов незамещенного трициклогептана со всеми реагентами не возникает вопросов, так как имеются спектры для каждого изомера. Однако в случае 1-метил- и 1-фенилтрициклогептанов большинство продуктов *син*-присоединения не были получены в индивидуальном виде. Каким образом ещё можно подтвердить правильность отнесения конфигурации для выделенных в индивидуальном состоянии продуктов *анти*-присоединения к 1-метил- и 1-фенилтрициклогептанам?

5. Как любая большая работа, диссертация Мастеровой Юлии Юрьевны не лишена некоторых опечаток и стилистических погрешностей в тексте, присутствуют опечатки в нумерации соединений (стр. 57, 2 абзац – «1–4» вместо «1–3»; стр. 78, 3 абзац, 8 строка – «45, 46» вместо «43, 44»; стр. 79, первая схема – «46, 47» вместо «45, 46»).

Высказанные замечания носят, в основном, дискуссионный и технический характер и не снижают научной значимости и имеющихся достоинств выполненной диссертантом работы. Полученные результаты, отражающие большой фактический материал, представляют как практический, так и теоретический интерес.

Текст автореферата, а также 7 статей, опубликованных в рецензируемых журналах, представление полученных результатов на конференциях в полном объёме отражают содержание диссертационной работы. Выводы, сделанные автором, обоснованы.

Проверка текста программой «Антиплагиат» показала высокий уровень оригинальности текста (91%), выявленные совпадения (9%) не являются плагиатом, так как, согласно отчёту, в исследуемом документе присутствуют корректные совпадения в виде фрагментов, содержащих стандартные фразы, описывающие структурные элементы диссертации; терминология и устойчивые словосочетания; цитаты со ссылками на документы в библиографическом перечне. В работе нет заимствований материала без ссылки на первоисточник.

5. Достоверность основных положений и выводов

Достоверность результатов обеспечена тщательностью проведения эксперимента и применением современных физико-химических методов разделения и установления строения синтезированных продуктов, их согласованностью с литературными данными. Исследования, проведенные в рамках диссертационной работы, опираются на результаты опубликованных ранее работ учёных, представленных в списке цитируемой литературы. Приведённые в диссертации **основные положения и выводы** полностью аргументированы и не вызывают сомнений в их достоверности.

6. Публикации, отражающие основное содержание диссертации

Основные положения работы опубликованы в тезисах Международных и Всероссийских конференций и статьях, в том числе, статьях в Журнале Органической химии, входящем в перечень научных изданий, рекомендованных ВАК РФ. Основные результаты исследования докладывались и обсуждались на следующих конференциях: Всероссийская молодёжная конференция-школа, посвящённая 150-летию со дня рождения А.Е. Фаворского «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической и металлоорганической химии XXI века» (2010 г, Санкт-Петербург); XIII Молодёжная научная школа-конференция «Актуальные проблемы органической химии» (2010 г, Новосибирск); V Международный симпозиум «Химия алифатических diaзосоединений: достижения и

перспективы», посвященный 100-летию со дня рождения профессора И.А. Дьяконова / The 5th International Symposium «The Chemistry of Aliphatic Diazo Compounds: Advances and Outlook» (2011 г, Санкт-Петербург); XXIII Всероссийская конференция молодых учёных-химиков (с международным участием) (2020 г, Нижний Новгород).

7. Автореферат в полной мере отражает основное содержание и соответствует основным положениям диссертации и требованиям ВАК РФ. Содержание автореферата соответствует паспорту специальности 02.00.03 – органическая химия (п.п. 1, 2, 10).

8. Заключение по работе

Таким образом, диссертация Мастеровой Юлии Юрьевны является логически завершённой научной работой, которая выполнена на высоком научном и экспериментальном уровне, по своей актуальности, научной новизне и практической значимости соответствует паспорту специальности 02.00.03 – органическая химия и отвечает требованиям, предъявляемым ВАК РФ к кандидатским диссертациям. В диссертации содержится решение научной задачи по проблеме разработки удобных методов синтеза функционализированных сульфонов бицикло[3.1.1]гептанового ряда, имеющей теоретическое и практическое значение для развития химии сульфонов и малых углеродных циклов, что соответствует требованиям п. 9-14 Постановления Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. N 842 "О порядке присуждения ученых степеней" (с изменениями, внесенными Постановлением Правительства РФ от 21 апреля 2016г. № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор, Мастерова Юлия Юрьевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

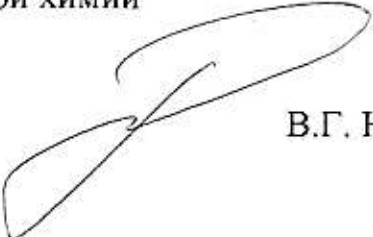
Отзыв составлен профессором кафедры органической химии ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», д.х.н., проф. Белоглазкиной Еленой Кимовной.

Отзыв заслушан и утверждён на заседании кафедры органической химии
Химического факультета Московского государственного университета имени
М.В.Ломоносова, протокол заседания № 3 от «02» ноября 2020 г.

Отзыв подготовил:
профессор кафедры органической химии
химического факультета
МГУ имени М.В.Ломоносова
доктор химических наук
(02.00.03 – органическая химия),
профессор, 8 916 54 64 854, beloglazki@mail.ru

 Белоглазкина Елена Кимовна

Заведующий кафедрой органической химии
химического факультета
МГУ имени М.В.Ломоносова

 В.Г. Ненайденко

Почтовый адрес:
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Московский государственный университет им. М.В. Ломоно-
сова», Химический факультет
119991, Российская Федерация, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3
8 (495) 939-40-20, bel@org.chem.msu.ru

Секретарь заседания

 Е.К. Белоглазкина

Зам. декана Химического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова по научной
работе,
д.х.н

 М.Э.Зверева