

Отзыв

на автореферат диссертации **Беляевой Ксении Васильевны** “Цвиттер-ионные аддукты имидазолов, бензимидазолов и конденсированных пиридинов с электронодефицитными ацетиленами: концептуально новые синтетические приложения” представленной на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Химия ацетиленовых соединений – важнейшая область современной органической химии, которая в течение многих лет интенсивно и плодотворно развивается в ИрИОХ СО РАН под руководством академика РАН Б.А.Трофимова. Введение в синтетическую практику необычных ацетиленов, разработка новых типов реагентов и открытие неизвестных ранее реакций на их основе значительно обогатили как теоретические представления в химии ацетиленовых соединений, так и ее синтетический потенциал и давно получили мировое признание. Данная диссертационная работа является продолжением и составной частью этих исследований, и развивает химию необычных электрофильных ацетиленов. Работа посвящена химии цвиттер-ионных соединений, которые являются аддуктами ароматических азотсодержащих гетероциклов и электронодефицитных ацетиленов, что обеспечивает сочетание свойств этих классов соединений. Поставленная в работе задача заключалась в использовании перспективных реагентов – цвиттер-ионных аддуктов для разработки современных эффективных методологий синтеза новых структурных типов гетероциклических соединений, которые традиционно характеризуются высокой биоактивностью и представляют интерес для поиска новых лекарственных препаратов. В связи с изложенным актуальность данной диссертационной работы не вызывает сомнений.

В автореферате диссертации подробно освещены цели и задачи исследования, показаны научная новизна и практическая значимость работы. Базовая концепция работы – образование цвиттер-ионных аддуктов при взаимодействии ароматических азотистых гетероциклов с электронодефицитным ацетиленом и последующее изучение таких аддуктов в реакциях с различными электрофильными реагентами – оказалась очень плодотворной и привела к созданию оригинальных препаративных одностадийных хемо-, регио- и стереоселективных методов синтеза неизвестных ранее семейств высокофункционализированных имидазолов, бензимидазолов и конденсированных пиридинов. Значительный интерес представляют реакции прямого С(2)-винилирования имидазолов фенилцианоацетиленами, а также заместительного винилирования имидазолов цианопропаргиловыми спиртами. На основе найденной автором реакции восстановительного аннелирования бензимидазолов и имидазопиридинов под действием цианопропаргиловых спиртов разработан общий препаративный метод синтеза 1,3-оксазобензимидазолов – полициклических конденсированных молекул, содержащих разные гетероциклические фрагменты: оксозольный, имидазолиновый и пиридиновый в своем составе. Эти структуры, безусловно, перспективны для прогнозирования и изучения их биоактивности. Более того, автором было установлено, что и другие конденсированные азины более сложного строения, такие как хинолины и изохинолины, а также фенантридины регио- и стереоселективно реагируют с цианопропаргиловыми спиртами, образуя продукты восстановительного аннелирования – уникальные азины,

которые теперь становятся препаративно доступными веществами. В этой части работы диссертантом получены впечатляющие результаты, которые, несомненно, являются крупным вкладом в развитие химии ацетиленов.

Большое внимание в работе уделено изучению и развитию трехкомпонентных домино-процессов цвиттер-ионных аддуктов имидазолов и азинов под действием электронодефицитных ацетиленов и воды. Автором впервые было обнаружено, что 1-замещенные имидазолы исключительно легко и стереоселективно раскрываются под действием ацилацетиленов и воды с образованием диазидинов с высокими выходами. Установлено, что бензимидазолы в этих условиях стереоселективно образуют функционализированные ариламиновинилкетоны, и эта реакция является простым и удобным методом их синтеза. Удивительной находкой автора является новая трехкомпонентная реакция между имидазолами, фенилцианоацетиленом и элементарными серой или селеном, приводящая, соответственно, к фенилциановинилимидазол-2-тионам или -селенонам, которые, несомненно, являются перспективными структурами для изучения биоактивности. Найденные трехкомпонентные реакции с участием воды в качестве одного из компонентов значительно расширяют синтетический потенциал химии ацетиленов.

Вполне закономерным и ожидаемым продолжением этих исследований является изучение трехкомпонентных реакций имидазолов с ацетиленами в присутствии в качестве электрофильных реагентов альдегидов различного строения. В процессе выполнения этого этапа работы автору удалось открыть новый одностадийный метод синтеза оригинальных по своему строению и перспективных для изучения биоактивности функционализированных имидазолов, имидазол-2-илпропанонитрилов и уникальных пирролзамещенных имидазольных структур.

Важно отметить, что автором показаны перспективы развития химии цвиттер-ионных аддуктов ароматических диазолов с электронодефицитными ацетиленами. Расширяя границы изучаемой в работе стратегии, автор демонстрирует ее универсальный характер на примере реакций триалкиламином с электронодефицитными ацетиленами в присутствии воды. И действительно, эти реакции в соответствии с ожиданиями начинаются с образования цвиттер-ионного интермедиата, последующие превращения которого приводят к получению функционализированных виниламинов, что является очень интересным результатом и подтверждают общий характер развиваемой концепции.

Таким образом, диссертантом была проделана большая, очень сложная и интересная работа, результаты которой имеют как практическое, так и теоретическое значение. В результате проведенных исследований автором получено большое количество новой актуальной информации, которая является новым существенным вкладом в химию ацетиленовых и гетероциклических соединений.

В целом диссертационная работа Беляевой К.В. производит цельное и яркое впечатление. Она логично задумана и построена, а главное, выполнена на высоком экспериментальном и теоретическом уровне. Объем экспериментального исследования очень большой, и достоверность полученных результатов не вызывает сомнений.

В качестве замечаний и вопросов можно отметить следующее: 1) отсутствуют сведения о доступности, способах получения и стабильности электрофильных ацетиленов, которые использовались в данной работе; 2) при рассмотрении схем реакций

с участием цвиттер-ионных аддуктов предполагается генерирование карбеновых интермедиатов, путь образования которых необычен. Приведенные данные по мониторингу реакции с участием 1-метилимидазола, фенилцианоацетилена и бензальдегида методами спектроскопии подтверждают образование в реакционной смеси соответствующего карбена, однако не обсуждаются возможные пути его трансформаций, кинетика процесса; 3) в автореферате приведены многочисленные общие сведения о возможной биоактивности изучаемых соединений, о лекарственных препаратах сходной структуры, но при этом отсутствуют как экспериментальные, так и расчетные данные по оценке активности полученных в работе гетероциклов.

Высказанные замечания не носят принципиального характера и не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы, которая по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости полностью соответствует п. 9 Положения ВАК "О порядке присуждения ученых степеней", утвержденного постановлением правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842. Беляева К.В., безусловно, заслуживает присуждения искомой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Заведующий кафедрой
кафедры медицинской химии и ТОС
академик РАН

Зефирова Н.С.

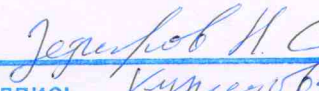
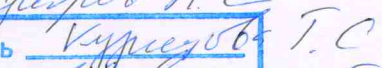
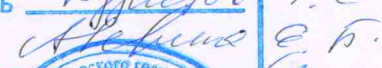
Ведущий научный сотрудник
лаборатории органического синтеза
кафедры медицинской химии и ТОС, д.х.н.

Кузнецова Т.С.

Старший научный сотрудник
лаборатории органического синтеза
кафедры медицинской химии и ТОС, д.х.н.

Аверина Е.Б.

ФГБОУВО Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова,
Химический факультет
119991, Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1, стр. 3, химический факультет
Телефон: (495)939-39-69
e-mail: zefirov@med.chem.msu.ru;
kuzn@med.chem.msu.ru;
elaver@med.chem.msu.ru;

Личную подпись 
ЗАВЕРЯЮ: 
Нач. отдела дел 
химического факультета МГУ

