

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Беляевой Ксении Васильевны «Цвиттер-ионные аддукты имидазолов, бензимидазолов и конденсированных пиридинов с электронодефицитными ацетиленами: концептуально новые синтетические приложения», представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

Производные имидазола, бензимидазола, а также пиридина и его конденсированных аналогов (хинолина, изохинолина) представляют собой важные структурные элементы природных соединений и синтетических лекарственных препаратов. В связи с этим, создание новых методологий и общих синтетических подходов к построению, функционализации и превращениям имидазольных и пиридиновых гетероциклических систем является практически важной и актуальной задачей. Именно на решение этой задачи направлена диссертационная работа К.В. Беляевой, в которой исследованы новые трансформации цвиттер-ионных аддуктов имидазолов, бензимидазолов, пиридинов и электронодефицитных ацетиленов с вовлечением разнообразных электрофилов.

Диссертационная работа изложена на 314 страницах и состоит из введения, пяти глав, выводов и списка цитируемой литературы (371 наименование). Особенностью диссертации К.В. Беляевой является то, что литературный обзор оформлен не в виде отдельной главы, а распределен по главам и разделам, что вполне оправдано многоплановостью исследований автора.

Первая глава диссертационной работы посвящена изучению взаимодействия электронодефицитных ацетиленов с имидазолами и бензимидазолами. В начале главы приведен анализ литературных данных о биологической активности соединений с имидазольным ядром, об их использовании в качестве ионных жидкостей и катализаторов. Тем самым подчеркивается важность поиска новых препаративно простых синтетических путей к замещенным имидазолам. Получение 2-винилимидазолов, согласно литературным данным, может быть осуществлено посредством модификации заместителя, находящегося во втором положении имидазольного кольца, либо С(2)-винилированием с использованием малодоступных реагентов и катализаторов.

К.В. Беляевой разработан удобный метод С(2)-винилирования N-замещенных имидазолов фенилцианоацетиленом без катализатора и растворителя, обладающий

высокой стереоселективностью и позволяющий получать *Z*-изомеры 3-(1-органил-1*H*-имидазол-2-ил)-3-фенил-2-пропенонитрилов с выходами от умеренных до высоких. Автор предполагает, что процесс начинается с образования цвиттер-ионов – аддуктов нуклеофильного присоединения имидазолов пиридиновым атомом азота к электронодефицитному ацетилену. Далее, согласно предлагаемому механизму реакции, происходит перенос протона из положения 2 имидазола к карбанионному центру с образованием имидазольного карбена, последующая перегруппировка которого приводит к целевому продукту.

Цвиттер-ионы и гетероциклические карбены являются ключевыми интермедиатами в большинстве реакций, изученных в диссертационной работе К.В. Беляевой.

Автором обнаружено, что цвиттер-ионы, первоначально образующиеся из 1-замещенного имидазола и фенилацетилена, могут перехватываться второй молекулой электронодефицитного ацетилена, если реакцию проводить в органическом растворителе. Это приводит к аддуктам состава 1:2 – (*Z*)-4-[(*Z*)-(1-органил-1*H*-имидазол-2-ил)(фенил)метилен]-3-фенил-2-пентенонитрилов. Этот и другие экспериментальные факты, обнаруженные в работе, согласуются с предложенным механизмом изучаемых автором реакций, включающим образование цвиттер-ионных аддуктов.

Перспективными строительными блоками ацетиленового типа, применяемыми в органическом синтезе, являются цианопропаргилловые спирты. Эти электронодефицитные ацетилены были вовлечены в реакцию с *N*-замещенными имидазолами в присутствии оксида алюминия. К.В. Беляевой показано, что наличие гидроксильной группы в реагенте приводит к кардинально иному пути превращения цвиттер-иона, чем это наблюдалось при использовании фенилцианоацетилена. Интермедиат в этом случае подвергается гидролитической конверсии, которая в итоге приводит к (имидазол-1-ил)алкенонитрилам. Таким образом, автором обнаружена неизвестная ранее разновидность теле-замещения – винилирование имидазольного кольца по атому азота с уходом заместителя от другого атома азота гетероцикла.

В работе отмечается, что путь, альтернативный теле-замещению – образование 1,3-оксазолонитрилов, – не реализуется из-за недостаточного положительного заряда на атоме С-2. Это предположение подтверждается тем, что в ряду *N*-замещенных бензимидазолов, имеющих электроноакцепторное аннелированное бензольное кольцо, основным путем превращения цвиттер-иона является как раз замыкание оксазольного цикла. Благодаря этому, автору удалось разработать концептуально новый общий метод синтеза 1,3-оксазолонитрилов, которые являются важными прекурсорами

биологически активных веществ. Например, К.В. Беляевой было показано, что 1,3-оксазолбензимидазолы под действием воды на оксиде алюминия легко перегруппировываются в (*E*)-аминодигидрофуранил-N-замещенные формамиды – соединения с потенциальной биологической активностью.

Новый синтетический подход к построению конденсированного оксазольного гетероцикла распространен К.В. Беляевой на азины – хинолины и изохинолины, фенантридины, что открывает путь к разнообразным три- и тетрациклическим системам, содержащим 1,3-оксазольный цикл. Цианозамещенный этилиденный фрагмент в большинстве случаев имеет *Z*-конфигурацию, что в работе объясняется кинетическим контролем стереоселективности. Автор отмечает, что в ряде случаев при нагревании или длительном хранении образуется термодинамически более устойчивый *E*-изомер. Наличие цианогруппы в продуктах гетероциклизации открывает широкие возможности для дальнейших трансформаций полученных оксазолов, например, с целью разработки новых лекарственных препаратов.

Значительная часть исследований К.В. Беляевой, изложенная в главах 2 и 3 диссертационной работы, направлена на изучение превращений цвиттер-ионных аддуктов имидазолов и азинов с электронодефицитными ацетиленами в присутствии электрофилов. В этом случае цвиттер-ионный или карбеновый интермедиат перехватывается электрофилом, что приводит к большому разнообразию продуктов в зависимости от условий и природы всех трех компонентов реакции (азотсодержащего гетероцикла, ацетилена и электрофила).

Так, в работе показано, что взаимодействие 1-замещенных имидазолов с ацилацетиленами и водой в ацетонитриле приводит к легкому раскрытию имидазольного цикла с образованием функционализированных (*Z,Z*)-1,4-диаза-2,5-диенов. Автором проведено систематическое исследование этого процесса при различных заместителях в составе имидазола и ацетилена. В результате разработан стереоселективный метод синтеза диазадиенов. Предполагается, что реакция протекает тандемно через стадии гидратации цвиттер-иона и раскрытия промежуточного 2-гидрокси-3-алкенилимидазолина. Большинство синтезированных в работе (*Z,Z*)-диазадиенов были ранее недоступны.

Аналогичное раскрытие имидазольного цикла действием ацилфенилацетиленов и воды на замещенные бензимидазолы приводит к производным *o*-фенилендиамина – функционализированным ариламиновинилкетонам – с выходами до 75%. Показано, что наряду с этим образуется небольшое количество бензодиазацинонов – продуктов

расширения имидазольного кольца. К.В. Беляевой установлено, что бензодиазоциноны появляются в реакционной смеси через образование карбенового интермедиата из цвиттер-иона. Дальнейшая внутримолекулярная циклизация карбена приводит к аннелированию двух пятичленных циклов, которые, взаимодействуя с молекулой воды, расширяются до восьмичленного цикла бензодиазоцинона. Такой механизм подтвержден в работе, в частности, с помощью изотопного эффекта дейтерия. Примечательно, что изотопный эффект является синтетически значимым: проведение реакции в присутствии D_2O позволяет получить бензодиазоциноны с большими выходами, чем при использовании H_2O .

Вода использована в качестве электрофила также в трехкомпонентных реакциях между замещенными бензимидазолами и цианопропаргиловыми спиртами. При исследовании этого процесса автором был разработан принципиально новый метод синтеза функционализированных 5-амино-3-дигидрофуранов. Замыкание фуранового кольца происходит в результате каскадной последовательности реакций, инициируемой образованием цвиттер-иона.

Применение халькогенов для перехвата интермедиатов, появляющихся при взаимодействии имидазолов с фенилцианоацетиленом, позволило синтезировать ряд 1,3-дизамещенных имидазол-2-тионов и -селенонов, которые до исследований К.В. Беляевой оставались практически неизвестными. Методами рентгеноструктурного анализа и спектроскопии ЯМР показано, что в этих производных связи $C=S$ и $C=Se$ являются двойными как в кристаллическом состоянии, так и в растворе ($CDCl_3$).

Автором исследована каскадная трехкомпонентная реакция между 1-замещенными имидазолами, электронодефицитными ацетиленами и алифатическими альдегидами, продуктами которой являются виниловые эфиры 2-гидроксиалкилимидазолов. Реакция протекает через взаимодействие альдегида с карбеновым интермедиатом и последующую миграцию N-заместителя к атому кислорода. Полученные виниловые эфиры обладают богатым синтетическим потенциалом, имея в своем составе несколько реакционноспособных группировок.

В случае ароматических альдегидов образуются 3-(имидазол-2-ил)-3-арил(гетарил)-2-ацилпропанонитрилы – продукты более глубокой перегруппировки первоначально образующихся производных виниловых эфиров. Возможность такой перегруппировки объясняется в работе резонансной стабилизацией интермедиатов ароматическим заместителем.

Весьма важным следует считать раздел диссертационной работы, где в качестве электрофилов исследованы 1-винилпиррол-2-карбальдегиды. Эти исследования привели к разработке одnoreакторного способа получения новых пиррол-имидазольных ансамблей, включающих фрагмент дивинилового эфира, два различных азотсодержащих гетероцикла и две цианогруппы. Эти соединения являются аналогами некоторых природных алкалоидов.

К.В. Беляевой обнаружено, что при наличии метильной группы при атоме С(2) имидазола она может служить источником протона для переноса на анионный центр цвиттер-иона. СН₂-центрированный карбанион далее может взаимодействовать с молекулой альдегида. Последующая перегруппировка с участием кислород-центрированного аниона приводит к сборке производного винилового эфира. В результате этих исследований разработана новая методология функционализации имидазольного кольца алкилциановинильным заместителем.

С использованием в качестве электрофилов изоцианатов и изотиоцианатов при взаимодействии с фенилцианоацетиленом и N-замещенными имидазолами (бензимидазолами) в работе синтезированы N-винильные производные имидазол-2-карбоксамидов и (бенз)имидазол-2-карботиоамидов, которые ранее были малодоступны. Этот новый способ функционализации имидазольного кольца вносит существенный вклад в химию 1,3-диазолов.

В третьей главе диссертационной работы представлены результаты исследований трехкомпонентных реакций с участием пиридинов, их бензопроизводных и электронодефицитных ацетиленов.

Обнаружено, что при взаимодействии бензоилфенилацетилена с пиридином в присутствии эквимольного количества воды происходит раскрытие пиридинового цикла с образованием смеси изомерных 5-амино-2,4-пентадиеналей. Эта реакция, несмотря на малый выход продуктов, имеет фундаментальное значение для химии азинов.

В работе изучена трехкомпонентная реакция между изохинолином, бензоилфенилацетиленом и нитрометаном, приводящая к нитриту 2,4-дифенилпиридо[2,1-a]изохинолиния с выходом 23%. Перенос протона на анионный центр цвиттер-иона в этом случае происходит с метильной группы нитрометана. Для идентификации продукта были выполнены квантовохимические расчеты химических сдвигов в спектре ЯМР ¹³C, которые сравнивались с экспериментальными значениями.

В небольшой по объему четвертой главе диссертации рассмотрены перспективы распространения развиваемой автором концепции на другие азотистые нуклеофилы. Для

этого изучена реакция триалкиламинов с бензоилфенилацетиленом и фенилцианоацетиленом в присутствии воды. К.В. Беляевой были получены соответствующие диалкилбензоилвиниламины и диалкилциановиниламины. Процесс протекает стереоселективно с образованием преимущественно *E*-изомеров. Таким образом, в работе впервые проведено необычное винилирование третичных алкиламинов ацил- и цианоацетиленами, что отвечает концепции, основанной на использовании цвиттер-ионных интермедиатов – аддуктов присоединения нейтральных нуклеофилов к ацетиленам.

В пятой главе диссертационной работы приведены необходимые экспериментальные подробности выполненных автором исследований. Состав и структура всех синтезированных соединений надежно подтверждены с помощью ИК- и ЯМР-спектроскопии, элементного анализа, а в ряде случаев – с применением масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа.

Выводы диссертационной работы научно обоснованы и не вызывают сомнений. Основные результаты в достаточной мере опубликованы в печати и представлены в докладах на конференциях. Автореферат соответствует содержанию диссертации.

При общей положительной оценке работы считаю целесообразным сделать следующие замечания.

1). Автор не объясняет, для чего необходимо было брать двукратный избыток замещенного имидазола по отношению к фенилцианоацетилену при синтезе соединений **3a-d**, а затем возвращать непрореагировавший имидазол из реакционной смеси (с. 149-152).

2). Обсуждая протекание реакции между 1-замещенными имидазолами и цианопропаргиловыми спиртами по пути теле-замещения, а не образования 1,3-оксазолодигидроимидазолов, в качестве одной из возможных причин этого автор указывает значительные стерические напряжения в оксазолоимидазольной бициклической системе (с. 29). Однако соответствующие 1,3-оксазолобензимидазолы выделены с хорошими выходами (с. 33, 35), хотя стерические напряжения в них должны быть не меньшими. По-видимому, основной причиной, по которой не происходит замыкание цвиттер-иона в 1,3-оксазолодигидроимидазолы, остается недостаточный положительный заряд на атоме С-2.

3). В работе не комментируется довольно малый набор соединений (вода, нитрометан), использованных для перехвата цвиттер-ионных интермедиатов в трехкомпонентных реакциях с участием пиридина и изохинолина.

Отмеченные недостатки не снижают общий высокий уровень диссертационной работы, которая обладает несомненной научной новизной и практической значимостью. В работе К.В. Беляевой разработаны концептуально новые синтетические подходы, вносящие существенный вклад в органическую химию азолов, азинов и производных ацетилена.

Считаю, что диссертационная работа «Цвиттер-ионные аддукты имидазолов, бензимидазолов и конденсированных пиридинов с электронодефицитными ацетиленами: концептуально новые синтетические приложения» является завершенным научным исследованием, содержание которого соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», а ее автор К.В. Беляева заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук, профессор

Профессор кафедры

биотехнологии и органической химии

ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский

Томский политехнический университет»

634050 г. Томск, пр. Ленина, 30

Тел. (3822) 56-38-61, e-mail: aikhl@tpu.ru

Андрей Иванович Хлебников

29.01.2016

Подпись А.И. Хлебникова заверяю

Ученый секретарь ученого совета ФГАОУ ВО НИ ТПУ



О.А. Ананьева