

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию
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

Разработка новых концепций и подходов к функционализации и модификации биологически важных структур является одним из важнейших направлений в органической и медицинской химии. Особое значение приобретают экологически значимые хемо-, регио- и стереоселективные методологии.

Ацетилен и другие алкины в связи с их высокой и разнообразной реакционной способностью все чаще используются для решения этих важных фундаментальных и прикладных задач. Теперь эта тенденция усилилась в связи с истощением ископаемых углеводородов. Следовательно, возникают новые методы (в том числе на основе угля) для производства ацетилена. На протяжении многих лет химики демонстрируют оригинальные и разнообразные реакции алкинов, которые обеспечивают образование новых С-С, С-N и С-O связей, например, в важных биомолекулах, как пирролы, пиридины, витамины А и Е, β -каротин и др.

В химии азотистых гетероциклов важную роль играют производные имидазола и пиридина и их конденсированные аналоги (бензимидазолы, хинолины, изохинолины). Они являются базовыми структурными элементами многих природных и синтетических соединений при поиске современных лекарственных препаратов. Поэтому разработанные в диссертации новые методологии и подходы к функционализации и модификации имидазолов, бензимидазолов и пиридинов с использованием ацетиленов, несомненно, являются решением **актуальной задачи** органической химии и смежной с ней медицинской химии.

Беляевой К.В. четко сформулирована **цель** настоящей диссертации – систематическое изучение возможности использования цвиттер-ионов – аддуктов нейтральных нуклеофилов с электронодефицитными ацетиленами для функционализации и модификации азолов и азинов.

Очень важную роль в успешном решении поставленных задач сыграла продуктивная комбинация: концептуально новый подход и рациональный выбор системы [субстраты (имидазолы, бензимидазолы и конденсированные пиридины) и реагенты (электронодефицитные ацетилены)]. Действительно, электронодефицитные ацетилены обладают повышенным откликом на воздействие внутренних и внешних параметров и, тем самым, определяют многообразие превращений, подчас неожиданных. В целом, круг выбранных алкинов объединяет наличие акцепторной группы, примыкающей к ацетиленовому фрагменту, что обеспечивает подвижную сопряженную поляризованную цепочку и придает повышенную реакционную способность тройной связи. Сочетание таких сопряженных электронодефицитных ацетиленов с их способностью присоединяться к азолам и азином с формированием высоко реакционноспособных цвиттер-ионных аддуктов и предопределило успех исследования, представленного Ксенией Васильевной.

Объем и структура диссертации соответствуют классическим параметрам и состоят из литературного обзора, предваряющего каждую новую главу, общей и экспериментальной частей, выводов и списка литературы, насчитывающего 371 ссылку. Наличие не общепринятого общего обзора, а посвященного каждой отдельной главе, является обоснованной спецификой, с учетом широкого набора решаемых задач.

В разделе 1.1. автором описаны результаты исследования новой реакции легкого стереоселективного *C*(2)-винилирования (20-25°C, без катализатора и растворителя, 20-24 ч) 1-замещенных имидазолов фенилцианоацетиленом, приводящей к (*Z*)-3-(1-органил-1*H*-имидазол-2-ил)-3-фенил-2-пропенонитрилам с выходами 56-88%.

Взаимодействие первичного цвиттер-иона со второй молекулой фенилцианоацетилена приводит к ведению в молекулу 1,3-бутадиенильного заместителя с образованием (*Z,Z*)-2-(1,3-дифенил-2,4-дициано-1,3-бутадиенил)имидазолов (выходы 10-20%). Структура последних как *Z*-изомеров надежно установлена с помощью ЯМР спектров (НМВС корреляция).

Таким образом, Ксенией Васильевной продемонстрировано рациональное использование системы имидазол – электронодефицитный ацетилен для осуществления прямого некаталитического введения винильной и 1,3-бутадиенильной групп во второе положение имидазольного цикла в мягких условиях.

Интересной находкой является новая разновидность *теле*-замещения, обнаруженная автором при изучении заместительного винилирования имидазолов цианопропаргиловыми спиртами (раздел 1.2.). При взаимодействии 1-замещенных имидазолов с цианопропаргиловыми спиртами (при комнатной температуре) происходит винилирование имидазольного кольца с селективным образованием (*Z*)-(имидазол-1-ил)алкенонитрилов с выходами 37-56%. Реакция сопровождается уходом заместителя от атома *N*-1 и присоединением атакующего электронодефицитного алкина к атому *N*-3, т.е. происходит их обращение: "пиридиновый" атом азота (*N*-3) становится "пиррольным" (*N*-1) и обратно.

Заслуживает внимания другая методология функционализации азолов, продемонстрированная на примере восстановительного аннелирования 1-замещенных бензимидазолов с цианопропаргиловыми спиртами (раздел 1.3.1.). Спецификой этого подхода является использование гидроксильной группы ацетилена для формирования конденсированного 1,3-оксазольного цикла. Важно отметить, что указанное взаимодействие протекает в мягких условиях (комнатная температура, отсутствие катализатора и растворителя) и приводит к конденсированным системам – (*Z*)-цианометил-1,3-оксазолдигидро-бензимидазолам (выходы 30-98%).

Следует подчеркнуть, что найденная реакция была распространена и на бензимидазолы, замещенные как в имидазольном, так и в бензольном кольцах, причем с широким набором заместителей. Это дает основания полагать, что автором предложена концептуально новая общая методология функционализации бензимидазольного ядра – аннелирование его с 1,3-оксазольным циклом. Полученные таким путем функционализированные 1,3-оксазолбензимидазолы являются потенциальными кандидатами в медицинские препараты.

Логичным представляется решение Ксении Васильевны распространить реакцию аннелирования цианопропаргиловыми спиртами на конденсированные

азины (2-метилхинолин и изохинолин) (раздел 1.5.1.). Эта попытка была успешно реализована. В случае 2-метилхинолина наблюдается стереоселективное образование 1,3-оксазоло-2-метилдигидрохинолинов Z-конфигурации (20-25°C, 170 ч), (64 и 55%, соответственно).

Ожидаемое аннелирование изохинолина с цианопропаргиловым спиртом протекает быстрее (20-25°C, 14 ч), регио- и стереоселективно приводя к целевому (Z)-цианометилен-1,3-оксазолдигидроизохинолину (64%).

Таким образом, по результатам, изложенным в первой главе, можно сделать заключение, что автором предложена новая синтетическая концепция, основанная на использовании цвиттер-ионных аддуктов азолов и азинов с электронодефицитными ацетиленами, позволяющая использовать активные интермедиаты с винильным карбанионным фрагментом. Эффективность и общность концепции продемонстрирована разработкой на ее основе принципиально новых направлений функционализации и модификации имидазолов, бензимидазолов и конденсированных пиридинов – новых, потенциально эффективных синтетических реагентов и строительных блоков.

Фундаментально значимые результаты получены диссертантом при изучении цвиттер-ионных аддуктов имидазолов и азинов с электронодефицитными ацетиленами в трехкомпонентных реакциях с электрофилами (раздел 2.).

Ксенией Васильевой впервые обнаружено, что 1-замещенные имидазолы подвергаются легкому стереоселективному раскрытию кольца под действием ацилацетиленов и воды с образованием (Z,Z)-1,4-диаза-2,5-диенов – (Z,Z)-пропениламиноэтенилформамидов (выходы до 80%).

Обнаружено нетривиальное влияние изотопного эффекта дейтерия на соотношение конкурентных реакций раскрытия и расширения бензимидазольного кольца при взаимодействии замещенных бензимидазолов с ацилацетиленами и водой (раздел 2.2.).

Найдено, что взаимодействие 1-замещенных бензимидазолов с ацилацетиленами и водой (кипчение в MeCN, 46-120 ч) протекает стереоселективно, образуя продукты раскрытия имидазольного кольца – ариламиновинилкетоны – (выходы до 75%) и бензодиазациноны – продукты расширения имидазольного кольца (выходы до 28%).

Показано, что соотношение конкурентных направлений можно изменить, проведя реакцию 1-метилбензимидазола с бензоилфенилацетиленом в присутствии D₂O (соотношение 1:1:2.5, соответственно). При этом увеличивается выход дейтерированного бензодиазацинона почти в три раза, а выход соответствующего ариламиновинилкетона-D снижается до 16%.

Автором предложен механизм образования бензодиазацинона как результат нейтрализации цвиттер-иона **A** протоном из второго положения азольного кольца через вторичный трициклический цвиттер-ионный интермедиат **B**. Последний при взаимодействии с водой дает интермедиат **Г**, который перегруппировывается через раскрытие связи C(2)-N(3) и перенос протона к атому азота. Элиминирование молекулы воды из этого интермедиата **Д** сопровождается прототропным сдвигом и приводит к бензодиазацинонам.

Оригинальные результаты получены по изучению трехкомпонентной реакции между замещенными бензимидазолами, цианопропаргиловыми спиртами и водой

(раздел 2.3.1.). Показано, что реакция замещенных бензимидазолов с цианопропаргиловыми спиртами и водой (MeCN, 20-25°C, 7 дней или 45-50°C, 6 часов) проходит с раскрытием имидазольного кольца селективно, приводя исключительно к (2-{[(3*E*)-5-аминофуран-3(2*H*)-илиден]-амино}-фенил)формамидам с выходами 84-99%. Это является принципиально новым синтезом полифункционализированных 5-амино-3-дигидрофуранов – перспективной группы биологически активных соединений.

Наличие большой серии разнохарактерных заместителей как в бензимидазольном цикле, так и в ацетиленовой компоненте, а также близкие к количественным выходы реакций позволяют сделать вывод, что реакция имеет общий характер и высокую препаративную значимость.

Автор достаточно убедительно представил схему образования конечного продукта. Этот путь включает образование цвиттер-иона **A**, его атаку молекулой воды, что приводит к промежуточному полуаминалю **Б**. Далее следует каскадная последовательность, включающая раскрытие связи C(2)-N(3) и перегруппировку бензимидазольного кольца в 2-аминофенилформамидный фрагмент, прототропный сдвиг, циклизацию и на завершающей стадии еще одну прототропную перегруппировку, приводящую к конечному продукту.

Систематические исследования Беляевой К.В. по стратегии синтетического применения цвиттер-ионных интермедиатов привели к открытию трехкомпонентной реакции между 1-замещенными имидазолами, фенилцианоацетиленом и элементными серой или селеном, стереоселективно приводящей к 3-(*Z*)-фенилциановинилимидазол-2-тионам или –селенонам с выходами 39-97% (раздел 2.4.). Можно отметить, что реакция протекает в мягких условиях: при температуре 20-25°C для серы и 82°C для селена. Структура халькогенов надежно доказана методом РСА. Предложен механизм трехкомпонентной реакции, который включает образование цвиттер-иона **A**, трансформацию в карбеновый интермедиат **Б**, внедрение которого по связи халькоген-халькоген и приводит к целевым имидазол-2-тионам или –селенонам.

В развитие новых методов функционализации имидазольного кольца Ксения Васильевна успешно применила трехкомпонентные реакции между имидазолами, электронодефицитными ацетиленами и альдегидами, которые служат перехватчиками карбеновых таутомеров цвиттер-ионных аддуктов (раздел 2.5.).

Было показано, что алифатические альдегиды легко реагируют при комнатной температуре с цвиттер-ионными аддуктами 1-замещенных имидазолов и электронодефицитных ацетиленов (фенилцианоацетилен, метилпропионат), образуя виниловые эфиры 2-гидроксиалкилимидазолов с выходом 31-62%.

Установлено, что с ароматическими и гетероароматическими альдегидами подобная реакция (20-25°C, без катализатора и растворителя, 6 ч - 6 дн) (раздел 2.5.2) протекает по-иному: – образовавшиеся "виниловые эфиры" перегруппировываются в 3-(имидазол-2-ил)-3-арил(гетарил)-2-ацилпропанонитрилы с выходами 17-62%.

Таким образом, результатами исследований трехкомпонентных реакций между замещенными имидазолами, бензимидазолами, электронодефицитными ацетиленами и электрофилами Ксения Васильевна убедительно показала плодотворность методологии формирования высоко реакционноспособных цвиттер-ионных и карбеновых интермедиатов, дальнейшие превращения которых открывают путь к

перспективным прекурсорам лекарственных препаратов и строительным блокам в тонком органическом синтезе. Несомненно, эти данные существенно дополняют химию диазолов.

В целом, **научную новизну работы** отражают:

Обнаружение и подтверждение универсальности развиваемой концепции функционализации 1,3-диазолов, пиридинов и триалкиламинов через генерирование цвиттер-ионов, образующихся в реакциях субстратов с электронодефицитными ацетиленами.

Открытие серии ранее неизвестных трехкомпонентных реакций имидазолов, бензимидазолов, конденсированных пиридинов с активированными ацетиленами и внешними электрофилами (элементные халькогены, альдегиды, изоцианаты, изотиоцианаты и нитрометан). Эти триады открывают рациональный путь к синтезу полифункциональных производных гетероциклов.

Осуществление неожиданно легкого раскрытия имидазольного и бензимидазольного колец системой электронодефицитный ацетилен/вода, стереоселективно приводящего к соответствующим этенилформамидам и аминovinилкетонам.

Обнаружено элегантное стереоселективное раскрытие пиридинового кольца системой ацилацетилен/вода с образованием 2,4-пентадиеналей, и др.

Важной спецификой исследования является то, что помимо ярко выраженного **фундаментального** характера, оно отражает и **практическую значимость работы**. Действительно, найдена и разработана серия новых реакций: стереоселективное функционалирование имидазольного и азинового колец с помощью электронодефицитных ацетиленов.

Особая практическая значимость этих синтезов состоит в том, что они осуществляются в отсутствие катализаторов, в мягких условиях (в ряде случаев при комнатной температуре и без растворителя), что, несомненно, делает их экологически привлекательными.

Школа Б.А. Трофимова является законодателем моды в химии ацетилена не только в российской, но и мировой науке. Исследования К.В. Беляевой по изучению домино-процессов цвиттер-ионных аддуктов имидазолов и азинов с электронодефицитными ацетиленами подтвердили этот приоритет и позволили четко сформулировать общую синтетическую концепцию регио- и стереоселективной функционализации 1,3-диазолов и азинов, включая конденсированные гетероциклы. Именно на основе этой концепции были разработаны ранее неизвестные, эффективные методы синтеза винил- и 1,3-бутадиенилпроизводных имидазолов, конденсированных 1,3-оксазолобензимидазолов, -имидазопиридинов, -хинолина, -изохинолина и -фенантридинов и других ранее труднодоступных ценных полупродуктов.

Привлекательность данной работы состоит в новизне идей, а практическая значимость – в хорошей проработке методов и подходов (нередко реакции проводятся в отсутствие катализаторов и растворителей).

В целом, результаты вносят значительный вклад в фундаментальную и синтетическую химию имидазола, электронодефицитных ацетиленов и гетероциклических цвиттер-ионов и карбенов.

Особо следует выделить высокий уровень **публикаций и апробации работы**. По материалам диссертационной работы опубликованы 26 статей, одна монография и тезисы 16 докладов.

Для доказательства строения синтезированных соединений использованы методы ЯМР (^1H , ^{13}C , ^{15}N , и ^{77}Se , в том числе 2D методики NOESY, COSY, HMBC, HSQC), УФ- и ИК-спектроскопии и PCA; состав продуктов реакций подтвержден элементным анализом.

Диссертация написана хорошим литературным и химическим языком.

Имеется ряд вопросов и замечаний по диссертации.

1. Сочетание слов "глубоко функционализированных" следует писать раздельно (стр. 5, 23 автореферата, стр. 10 диссертации).

2. На стр. 27 диссертации автор пишет: "Образование 1:2 аддуктов **4** предполагает дальнейшую олигомеризацию ацетиленов **2** в присутствии имидазолов **1**, т.е. можно ожидать сборку 1:3 аддуктов и более длинных функционализированных полиеновых олигомеров, терминированных".

Наблюдались ли образование таких аддуктов – "тримеров"?

3. Вообще, возможно ли введение циановинильного фрагмента в другие азолы, например, в 1,3,4-триазолы?

4. На стр. 50-51 автор пишет: "Ранее (раздел **1.1.**) нами показано, что реакция 1-замещенных имидазолов с фенилцианоацетиленом приводит к образованию продуктов C(2)-винилирования. Можно было ожидать, что и с ацилацетиленами взаимодействие пойдет аналогично. Однако, как показали эксперименты, взаимодействие 1-замещенных имидазолов **1а, д, ж-и** с ацилацетиленами **18а-г** в присутствии воды (MeCN, без катализатора, 45-60°C) приводит к исключительно легкому раскрытию имидазольного кольца с образованием функционализированных (Z,Z)-1,4-диаза-2,5-диенов – (Z)-аминоэтиленформамидов **19а-з** с выходом до 80%".

Не корректно сравнивать эти два эксперимента, т.к. разные условия реакции – для фенилцианоацетилена реакцию проводили при 25°C, без растворителя, без воды, 4 мин., а для ацилацетилена – при 45-60°C, в MeCN и в присутствии воды, 20 часов.

5. Автор многократно и справедливо указывает, что многие из получаемых соединений привлекательны в связи с их потенциальной фармакологической активностью. К сожалению, данные об изучении биологической активности отсутствуют. Наличие же результатов скрининга могло бы в еще большей степени проэкспонировать значимость прикладного аспекта работы. Делалось ли прогнозирование возможной биологической активности соединений, хотя бы с помощью компьютерного анализа, например, в системе PASS?

6. На стр. 34 и стр. 35 соединения **9б** и **9ж-г** названы как 1,3-оксазолобензимидазолы. Более правильное название – 1,3-оксазолдигидробензимидазолы. Аналогично, 1,3-оксазоло[3,2-*a*]-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридины **11а-г** (стр. 39) следует называть тетрагидро-3-оксазоло-[3,2-*a*]имидазо[4,5-*b*]пиридины.

7. На стр. 51 представлена схема раскрытия имидазольного цикла под действием воды. Рассматривалась ли возможность использования других перехватчиков-электрофилов (кроме альдегидов)? Это могло бы существенно расширить базу получаемых неопределенных полифункционализированных соединений.

8. Рассматривалась ли возможность использования в качестве электронодефицитных ацетиленов 1,3-бутадиинильные производные?

Указанные замечания носят непринципиальный характер и не снижают общей высокой научной оценки диссертации.

Результаты работы могут быть использованы в научно-исследовательских институтах и ВУЗах – НИОХ им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, ИХКГ им. В.В. Воеводского СО РАН, ИОХ им Н.Д. Зелинского РАН, ИОС УрО РАН, МГУ (г. Москва), С-ПбГУ (г. Санкт-Петербург).

В заключение можно сказать, что работа Беляевой Ксении Васильевны – это высококвалифицированное исследование, которое вносит весомый вклад в химию ацетилена и химию азотистых гетероциклов.

Автореферат и опубликованные работы полностью соответствуют содержанию диссертации.

В целом по своей актуальности, объему, уровню, научной и практической значимости рецензируемая работа является научно-квалификационной и, безусловно, соответствует требованиям п. 9 "Положения о присуждении ученых степеней" Постановления Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г, а соискатель БЕЛЯЕВА Ксения Васильевна, несомненно, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия.

Василевский Сергей Францевич,
доктор химических наук, профессор,
г.н.с., руководитель Группы Спин-меченых
и ацетиленовых соединений Федерального
государственного бюджетного учреждения
науки Институт химической кинетики и
горения им. В.В. Воеводского Сибирского
отделения Российской академии наук.
Адрес: Новосибирск 630090,
ул. Институтская 3, ИХКГ СО РАН.
Тел 8(383) 333 33 47, vasilev@kinetics.nsc.ru

Васильев

22.01.2016

Подпись Василевского С.Ф. удостоверяю
Ученый Секретарь ИХКГ СО РАН,
д.ф.-м.н. Какуткина Н.А.

