ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию 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

Диссертация Беляевой К.В., как следует из названия, посвящена новым теоретическим и синтетическим аспектам химии имидазолов и пиридинов. Многие функциональные производные этих гетероциклов являются важнейшими современными лекарствами. Сегодня, когда вопросы лекарственной безопасности страны и импортозамещения фармацевтической продукции стоят особенно остро, своевременность такого исследования не нуждается в многословном обосновании. Что такое функционализированные имидазолы и пиридины? Известные препараты лозартан и олмезартан, которые сейчас имеются в любой аптеке, это соединения, содержащие имидазольные циклы. Противогрибковый препарат эконазол, аналептик этимизол – также из класса имидазолов. Даже смертельное отравление угарным газом и другими продуктами горения успешно лечится препаратом ацизол – комплексом N-винилимидазола с хлоридом цинка (препарат разработан в Иркутском институте химии, где выполнено настоящее диссертационное исследование). К соединениям имидазольного ряда относится антибиотик азомицин, известное противомикробное средство трихопол (метронидазол), противоязвенный препарат пантопразол и многие другие лекарства.

Не менее значимы лекарства на основе пиридина и его производных. Препарат амлодипин используется в лечении гипертонической болезни. С туберкулезом сейчас борются, главным образом, с помощью препарата изониазид, а в прошлом году клиники получили новейший противотуберкулезный препарат перхлозон, позволяющий преодолевать появившуюся резистентность к изониазиду. Это также разработка института, из которого вышла настоящая диссертация. Все это пиридины с функциональными группами. Мексидол, который эффективно улучшает мозговое кровообращение, –это замещенный пиридин с гидроксильной группой. К производным пиридина относятся витамины В3 и В6 и многие другие жизненно важные лекарственные средства.

Созданные академиком Борисом Александровичем Трофимовым и его школой методологии органического и элементоорганического синтеза на основе ацетилена являются энерго- и ресурсосберегающими, оказывают минимальную нагрузку на экологию и получили мировое признание. Рецензируемая диссертация сфокусирована на дальнейшей разработке и развитии синтетических подходов к новым, ранее труднодоступным производным имидазола, бензимидазола и пиридина. То есть, в свете вышесказанного, она является, безусловно, <u>своевременной и актуальной</u>. Развиваемая в ней <u>новая концепция</u> синтеза глубоко

функционализированных имидазолов и пиридинов с использованием ацетиленов существенно расширяет наши фундаментальные знания о химии этих важнейших классов органических соединений. Данная диссертационная работа оказалось еще и благодарным источником по-настоящему новых синтетических реакций и подходов к конструированию таких производных имидазолов и пиридинов, какие до сих пор невозможно было получить известными методами.

В основе развиваемой в диссертации концепции лежит классическая реакция нуклеофильного присоединения к ацетиленам. Однако вместо традиционных протогенных нуклеофилов (спиртов, аминов, тиолов) автор использует такие нейтральные нуклеофилы, как N-замещенные имидазолы, пиридины и их конденсированные производные, а в качестве ацетиленовых субстратов – электронодефицитные ацетилены, несущие цианидную, карбонильную, или карбоксильную группу. Результатом присоединения к тройной связи оказываются цвиттер-ионные интермедиаты, многообразие дальнейших трансформаций которых определяет плодотворность вводимой автором концепции.

Работа состоит из введения, пяти глав, выводов и списка литературы, включающего 371 наименование, изложена на 314 страницах, содержит 15 таблиц и 10 рисунков.

В первой главе аддукты имидазолов и азинов с электронодефицитными ацетиленами рассматриваются как интермедиаты двухкомпонентных реакций с различным типом внутримолекулярного гашения карбанионного центра.

В качестве одного из вариантов такого гашения рассматривается перенос протона от C2-положения имидазольного цикла с образованием карбенового интермедиата. В реакции 1-замещенных имидазолов с фенилцианоацетиленом это приводит к беспрецедентному Z-стереоселективному C2-винилированию имидазола. При проведении той же реакции с использованием растворителя (например, ацетонитрила) оказывается возможным нуклеофильное присоединение образующегося цвиттер-иона к следующей молекуле фенилцианоацетилена с последующей изомеризацией «димерного» цвиттер-иона в соответствующий карбеновый интермедиат и миграцией функционализированной 1,3-бутадиенильной группы во второе положение имидазольного цикла. Эта реакция также отличается высокой Z,Z-стереоселективностью.

В других разделах образование карбенового интермедиата также рассматривается в качестве необходимой стадии превращений имидазольного фрагмента. Следует отметить, что теоретическое описание этого процесса представляет большой интерес, но связан с рядом трудностей. Очевидно (и доказано в рамках квантовохимических расчетов разного уровня), что первоначальное присоединение имидазола к фенилцианоацетилену сопровождается *транс*-деформацией последнего, и формирующийся карбанионный центр оказывается удаленным от C2-положения имидазольного цикла. Вследствие этого непосредственный перенос протона

затруднен. В диссертационной работе отмечается, что карбен может образовываться в результате межмолекулярных протонных миграций; квантовохимическое описание такого механизма предложено в литературе. Не следует *a priori* исключать и возможность внутримолекулярного переноса протона к карбанионному центру за счет перераспределения отрицательного заряда на нитрильную или карбонильную группу (через псевдо-алленовые структуры). В представленных соискателем схемах реакций, как правило, показан, очевидно, для простоты, внутримолекулярный перенос протона непосредственно к карбанионному центру, хотя для вышеупомянутого «димерного» цвиттер-иона такой перенос представляется маловероятным. Остается надеяться, что, приводя соответствующие реакционные схемы, автор подразумевает возможность этих альтернатив.

Другой тип гашения карбанионного центра проявляется в реакциях имидазолов с цианопропаргиловыми спиртами. В этом случае источником протона является гидроксильная группа спирта. В случае имидазолов при этом осуществляется винилирование «пиридинового» атома азота с отщеплением заместителя от азота «пиррольного» – неизвестная ранее разновидность теле-замещения. В случае бензимидазолов, однако, формирующийся кислород-центрированный анион способен атаковать C2-положение имидазольного кольца с замыканием оксазольного цикла. Существенное различие между реакциями имидазолов и их конденсированных аналогов автор относит на счет возрастания положительного заряда C2 под влиянием аннелированного бензольного кольца, хотя это утверждение вряд ли можно считать доказанным.

Далее реакция восстановительного аннелирования цианопропаргиловыми спиртами распространена на имидазопиридины. Продемонстрировано, что аннелированию в этом случае подвержен исключительно имидазольный цикл. В то же время в отсутствие такой конкуренции аннелированию достаточно легко подвергаются хинолины и изохинолины (для последних продемонстрирована выраженная региоселективность), а также фенантредины.

Логичным продолжением развиваемого подхода должно было стать исследование возможности перехвата образующегося реакционного центра (карбанионного или карбенового) третьим участником реакции – электрофилом. Примеры подобных превращений имидазолов приведены во второй главе.

Безусловным достижением соискателя является открытие некаталитической реакции раскрытия гетероароматического имидазольного кольца под действием доступных ацетиленовых кетонов в присутствии небольших количеств воды. Прежде всего, поражают мягкие условия реакции (всего 45-60°C), в которых происходит расщепление C–N связи, сопровождающееся разрушением энергетически устойчивой ароматической системы.

Не менее значимым результатом является раскрытие бензимидазольного кольца теми же реагентами, что приводит к функционализированным анилинам, но еще важным результатом является то, что эта реакция сопровождается не только раскрытием имидазольного кольца, но и напротив – его расширением до восьмичленного, т.е. происходит абсолютно неожиданное внедрение ацетиленового кетона в бензимидазольную систему. Механизм этой реакции подтвержден экспериментами в дейтероводе. С теоретической точки зрения этот результат имеет особую ценность: показано, что скорость конкурирующих реакций, в данном случае синтетический результат брутто-реакции, может контролироваться изменением концентрации соответствующих изотопов водорода.

В этой же главе рассмотрены множественные примеры реакций, в которых электрофил (элементные сера и селен, альдегиды, изоцианаты, изотиоцианаты) атакует карбеновый центр, демонстрирующие огромный синтетический потенциал предложенной концепции. С теоретической точки зрения представляет большой интерес выполненный автором с привлечением широкого арсенала физических методов мониторинг реакции между 1-метилимидазолом, фенилцианоацетиленом и бензальдегидом.

В третьей главе представлен полученный в работе очень перспективный результат – раскрытие пиридинового цикла практически в тех же условиях и с теми же реагентами, что и в случае имидазолов, но при более высокой температуре (115оС). Пока этот результат имеет лишь теоретическое значение, т.к. выход продуктов невелик (около 7%). Однако не исключено, что при дальнейшем исследовании реакцию можно сделать более эффективной.

Не менее интересна и реализованная трехкомпонентная реакция между изохинолином, бензоилфенилацетиленом и нитрометаном, показывающая, что цвиттер-ионы, генерируемые азотсодержащими гетероциклами (типа изохинолина) и электронодефицитными ацетиленами в сочетании с нитрометаном, могут быть удобными интермедиатами в синтезе иминиевых солей с нитрит анионом.

Универсальный характер цвиттер-ионных аддуктов 1,3-диазолов и конденсированных пиридинов в качестве винильных интермедиатов с активным карбанионным центром с электронодефицитными ацетиленами, продемонстрирован в четвертой главе на впервые осуществленном необычном винилировании третичных алкиламинов электронодефицитными ацетиленами, сопровождающемся разрывом C–N связи в присутствии воды как переносчика протонов и не требующим обычного для отщепления алкильной группы присутствия катализатора. Эта реакция подтверждает общий характер новой развиваемой синтетической концепции – использования цвиттер-ионных аддуктов нейтральных нуклеофилов с электронодефицитными ацетиленами в качестве активных интермедиатов с винильным карбанионным фрагментом.

Пятая глава посвящена описанию деталей эксперимента.

Помимо своей безусловной значимости для современного органического синтеза (особенно в плане поиска новых лекарств), открытые и разработанные соискателем реакции представляют особый интерес с теоретической точки зрения. Как правило, это каскадные превращения, включающие несколько последовательных фундаментальных реакций, идущих с участием функциональных групп в пределах одного молекулярного ансамбля (образования). При этом очередной интермедиат переходит в другой, следуя известным химическим законам и правилам. Эти последовательные переходы и перегруппировки четко и обоснованно отображены в представленных схемах механизмов.

Помимо упомянутых дискуссионных моментов, можно привести следующие замечания:

1. Стр 87. Приводится схема **с *цис*-деформацией** первичного циттер-иона **А** – аддукта 1-замещенного имидазола. В тексте написано «Можно было ожидать, что взаимодействие первичного циттер-иона **А** – аддукта 1-замещенного имидазола и электронодефицитного ацетилена – с альдегидами приведет к цвиттер-иону **Б**…».

   Цис-деформация первичного циттер-иона **А** противоречит всему предшествующему изложению. Неясно, на каком основании можно было ожидать приведенной конфигурации первичного циттер-иона **А**.
2. На стр. 24 сказано: « …. завершает стереоселективное образование 1:2 аддуктов – (*Z*)-4-[(*Z*)-(1-органил-1*H*-имидазол-2-ил)(фенил)метилиден]-3-фенил-2-пентеноди- нитрилов **4а-в** (выходы 10-20%) [55-57, 61]. Следует отметить, что наряду с (имидазол-2-ил)пентенодинитрилами **4** образуются в небольшом количестве и аддукты состава 1:1 - (имидазол-2-ил)пропенонитрилы **3** (выходы 8-25%)».

   Неясно, что здесь следует считать основным, а что минорным продуктом : образующиеся в количестве 10–20% аддукты 1:2 **4а-в** или образующиеся в количестве 8–25% аддукты 1:1 **3**.
3. На стр. 25 сказано: « …. аддукт **4а** (R=Me) удалось выделить в виде индивидуального соединения (10%)»

   Удалось ли выделить в виде индивидуальных соединений **4б** (R=Et) и **4в** (R=Ph)? для каких соединений выходы указаны в диапазоне 10-20%?
4. Текст на стр. 59 «Использование 5-ти кратного избытка воды в той же реакции приводит к значительному увеличению выходов ариламиновинилкетона **20а** до 72%. Без специальной добавки воды, выход этого продукта существенно не меняется, вероятно, из-за наличия следовых количеств влаги в растворителе и исходных реагентах».

   Неясно, приводит ли 5-ти кратный избыток воды к значительному увеличению выходов ариламиновинилкетона **20а** до 72% или такой выход можно получать без специальной добавки воды?

5. Стр. 44. Фраза «Значительное ускорение реакции и ее абсолютная региоселективность в данном случае обусловлены повышенным положительным зарядом в положении 1 изохинолинового кольца» – это утверждение ***неочевидно***!

Некоторые опечатки и неудачно построенные фразы:

- Стр. 42 для д*а*зайна …
- Стр. 43 В случае проведения реакции при 50-55°С *в* реакционных смесях появляется небольшое количество (1-2%) *E*-изомеров (спектры ЯМР ^{1}H). – пропущен предлог
- Стр. 50. В случае имидазольных структур ***часто эти реакции*** включают образование карбеновых таутомеров, генерируемых из первичных цвиттер-ионов. – неудачное построение предложения.
- Стр. 51 Табл. 4 – дважды встречается **19д** с разным набором заместителей. Вероятно, во второй раз это могло быть **19ж** (этот индекс встречается в тексте, но не приведен больше нигде).
- Стр. 56. Грамм-положительных бактерий не бывает (как и грамм-отрицательных). Метод окраски бактерий назван в честь Ганса Кристиана Грама (*Hans Christian Gram*)
- Стр. 58. (45-60°С, 24 ч для имидазолов, 82°С и до 120 ч для бензимидазолов). А если будет 81°С ? Или, 83°С?
- Стр. 63. … предполагаемая циклизация не наблюдалась ни при вышеописанных условиях реакции (так же в качестве растворителя использовался пиридин). Так же – как где? Или «также» следовало писать слитно?

Сделанные замечания не снижают общей оценки диссертационной работы Беляевой К.В. Её научные положения и практические рекомендации (методики конкретных синтезов перспективных прекурсоров лекарственных средств) являются обоснованными и не вызывают сомнений. Все соединения однозначно доказаны современными физико-химическими методами, включая ЯМР на различных ядрах с применением разнообразных двумерных методик, рентгеноструктурный анализ, ИК- и УФ-спектроскопию, хроматомасс-спектрометрию, в некоторых случаях эти исследования дополнены корректно выполненными квантовохимическими расчетами.

В целом рецензируемая диссертация заслуживает самой высокой оценки. Она отличается высокой степенью новизны, современным научным уровнем и соответствует основным мировым тенденциям, которые сейчас преобладают в области фармакологически ориентированного органического синтеза на основе соединений имидазольного и пиридинового ряда. Результаты диссертации опубликованы в 26 статьях в рецензируемых журналах, из них 23

– в международных журналах топового уровня, а также прошли апробацию на международных и Всероссийских конференциях.

Содержание автореферата правильно и достаточно полно отражает содержание диссертационной работы.

Диссертация Беляевой Ксении Васильевны представляет собой целостное научное исследование, которое содержит решение актуальной научной задачи – разработку оригинального подхода к синтезу глубоко функционализированных имидазолов и пиридинов с использованием ацетиленов. Представленные результаты соответствуют областям исследований, предусмотренным Паспортом специальности 02.00.03 - Органическая химия п.2. «Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования», п.3. «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул», п.4. «Развитие теории химического строения органических соединений», п. 10. «Исследование стереохимических закономерностей химических реакции органических соединений».

Диссертационная работа Беляевой К.В. по актуальности, научной новизне, объему и практической значимости результатов полностью соответствует требованиям, установленным п. 9 "Положения о присуждении ученых степеней" от 24 сентября 2013 г. № 842, а ее автор, Беляева Ксения Васильевна, безусловно, заслуживает присуждения ей ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Официальный оппонент,
доктор химических наук, профессор,
заведующая лабораторией квантовой химии Витковская Надежда Моисеевна

ФГБОУ ВО “Иркутский государственный университет"
ул. Карла Маркса, 1,
Иркутск, 664003

Тел. (395-2) 52-12-11
E-mail: vita@cc.isu.ru

Дата: 21.01.2016 г.

Подпись д.х.н. Н.М. Витковской заверяю

ФГБОУ ВО «ИГУ»
ПОДПИСЬ УДОСТОВЕРЯЮ
Специалист по кадрам
В.Н. Разговорова
20 16 г.