

"УТВЕРЖДАЮ"

Директор
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки (ФГБУН) Новосибирского
института органической химии им. Н.Н.
Ворожцова СО РАН доктор физико-
математических наук, профессор




Багрянская Е.Г.

" _____ " января 2016 г.

**ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ
ФГБУН Новосибирского института органической химии
им. Н.Н. Ворожцова СО РАН**

на диссертацию **Беляевой Ксении Васильевны**
**"Цвиттер-ионные аддукты имидазолов, бензимидазолов и конденсированных
пиридинов с электронодефицитными ацетиленами: концептуально новые
синтетические приложения",**
представляемой на соискание ученой степени доктора химических наук
по специальности 02.00.03 – органическая химия

Азотсодержащие гетероциклы, в том числе производные имидазола, бензимидазола и пиридина, являются важными структурными элементами многих природных соединений и лекарственных препаратов. Исследования по функционализации и модификации азотсодержащих гетероциклов, в том числе с привлечением хемо-, регио- и стереоселективных реакций, представляет важную задачу органической химии. В связи с этим, исследования, проведенные Беляевой К. В., в основе которых лежит концепция использования цвиттер-ионов применительно к направленной трансформации имидазолов, бензимидазолов и конденсированных пиридинов являются несомненно актуальными. Функциональные производные этих гетероциклов могут представить как самостоятельный интерес, так и в качестве исходных соединений в синтезе новых производных гетероциклических соединений. Проведенные эксперименты подтвердили плодотворность использованной методологии, во многих изученных реакциях отмечалась их хемо-, регио- и стереоселективность.

Так, Беляевой К. В. осуществлено стереоселективное С(2)-винилирование 1-замещенных имидазолов с фенилцианоацетиленом, при этом реакция проведена без использования растворителя и катализатора. Согласно предложенной схеме первоначально образуется цвиттер-ион, который изомеризуется в карбен с последующим селективным 3,2-

сдвигом функционального винильного заместителя с образованием целевого соединения. Предложенная схема реакции не исключает взаимодействие цвиттер-иона со второй молекулой фенилцианоацетилена. Действительно, при использовании растворителя были выделены соответствующие сопряженные динитрилы, указывающие на протекание такого процесса.

Взаимодействие 1-замещенных имидазолов с цианопропаргиловыми спиртами привело к N-замещенным алкенонитрилам – продуктам теле-замещения - с «уходом» заместителя от атома азота N(1) в исходном соединении. Реакция проводилась при комнатной температуре и без растворителя. В этих же условиях взаимодействие 1-замещенных бензимидазолов с цианопропаргиловыми спиртами приводит к конденсированным системам – 1,3-оксазолодигидробензимидазолам. По-видимому, в данном случае промежуточный цвиттер-ион трансформируется в O-центрированный анион, который присоединяется к атому C-2 бензимидазольного кольца. Отмечена закономерность выходов конечных продуктов от электронных и стерических факторов.

Как показано Беляевой К. В., образование конденсированной системы наблюдается как для замещенных бензимидазолов, так и для имидазопиридинов. Аннелирование с цианопропаргиловыми спиртами происходит и при взаимодействии с хинолинами, изохинолином и фенантридинами. Полученные гетероциклические системы с активной циановинильной группой перспективны для дальнейших модификаций синтезированных соединений.

Взаимодействие 1-замещенных имидазолов с производными ацилацетиленов в присутствии воды, в отличие от реакции с фенилцианоацетиленом, приводит к раскрытию имидазольного цикла с образованием функционализированных 1,4-диаза-2,5-диенов. Показано, что эта трехкомпонентная реакция стереоселективна. Беляевой К. В. установлено, что, в отличие от 1-замещенных имидазолов, замещенные бензимидазолы реагируют с производными ацилацетиленов и водой с образованием ариламиновинилкетонов – продуктов раскрытия имидазольного кольца, а также бензодиазацинонов – продуктов расширения имидазольного цикла. При использовании в этой реакции дейтерированной воды выход бензодиазацинона возрастает почти в три раза. Беляевой К. В. предложен механизм для указанных выше реакций, который согласуется с изотопным эффектом, наблюдаемым в реакции.

Иной результат был получен при изучении взаимодействия 1-замещенных бензимидазолов с цианопропаргиловыми спиртами в присутствии воды. Эта трехкомпонентная реакция происходит с раскрытием имидазольного кольца и последующей циклизацией с участием гидроксид- и нитрильной групп с образованием

производных 5-амино-2,3-дигидрофурана. Эти же соединения образуются при хроматографировании 1,3-оксазолдигидробензимидазолов на оксиде алюминия в результате взаимодействия с водой, содержащейся в сорбенте.

Трехкомпонентная реакция 1-замещенных имидазолов с фенилцианоацетиленом и элементной серой или селеном привела стереоселективно к фенилцианоалкенилимидазол-2-тионам или селенонам. Установлен порядок связи C=S и C=Se.

Беляевой К. В. показано, что при взаимодействии 1-замещенных имидазолов с электронодефицитными ацетиленами в присутствии алифатических альдегидов образуются виниловые эфиры 2-гидроксиалкилимидазолов. Замена в этой реакции карбонильного реагента на ароматические альдегиды приводит к 3-(имидазол-2-ил)-2-ароилпропанонитрилам, которые образуются в результате перегруппировки виниловых эфиров. В пользу этого предположения говорит тот факт, что виниловые эфиры, полученные из алифатических альдегидов, при длительном хранении превращаются в соответствующие пропанонитрилы.

Несколько иной результат был получен в трехкомпонентной реакции с участием 1-метилимидазола, фенилцианоацетилена и 1-винилпиррол-2-карбальдегида. Было установлено, что в каскадную сборку вовлекаются две молекулы фенилцианоацетилена и образуются аддукты состава 1:2:1 – 1-винилпирролимидазолы с бис(1-фенил-2-циановинил)окси фрагментом.

Методология использования цвиттер-ионов была успешно использована Беляевой К. В. и для 2-метил-1-замещенных имидазолов. Так, трехкомпонентная реакция с участием 2-метил-1-замещенного имидазола, фенилцианоацетилена и альдегида (ароматического или алифатического) проходит стереоселективно (без катализатора, растворителя и при комнатной температуре) с образованием соответствующих виниловых эфиров 2-гидроксиалкилимидазолов.

1-Замещенные имидазолы с фенилцианоацетиленом и изоцианатами реагируют при комнатной температуре без катализатора и растворителя с образованием имидазол-2-карбоксамидов с N-циановинильной группой. Образование в этой реакции пропанонитрилов, продуктов конкурирующей реакции, как было установлено, зависит от порядка смешения реагентов. Соответствующие тиоамиды были получены при введении в реакцию с изотиоцианатами и фенилцианоацетиленом как производных имидазола, так и бензимидазола.

Цвиттер-ионные соединения, образующиеся в реакции пиридина и бензоилфенилацетилена в присутствии воды, претерпевают раскрытие пиридинового цикла

с образованием аминопентадиеналей. Трехкомпонентная реакция изохинолина, бензоилфенилацетилена и нитрометана привела к нитриту изохинолина.

Обсуждаются перспективы развиваемой концепции на другие нейтральные азотистые нуклеофилы. Так, например, показано, что триалкиламины под действием системы электронодефицитный ацетилен/вода подвергаются нетипичному заместительному винилированию с неожиданным разрывом связи углерод-азот.

Суммируя итоги проведенного Беляевой К.В. масштабного исследования, можно сделать вывод, что **новизна** работы заключается в получении и использовании аддуктов (цвиттер-ионов) азотистых нуклеофилов (имидазолов, бензимидазолов и конденсированных пиридинов) с электронодефицитными ацетиленами в реакциях с такими доступными и распространенными электрофилами, как элементные халькогены (сера, селен), карбонильные соединения, изоцианаты, изотиоцианаты, что позволяет получать функционализированные гетероциклы. **Научная и практическая значимость** представленной работы заключается в систематическом исследовании реакционной способности цвиттер-ионов и нуклеофильных карбенов азольного ряда и разработке новых эффективных, имеющих общий характер, синтетических приемов и методов, открывающих путь к широкому ряду функционализированных гетероциклов, в том числе к малодоступным соединениям.

Диссертационная работа Беляевой К.В. изложена на 314 страницах и состоит из введения (8 стр.), обсуждения результатов (4 главы, 134 стр.) и экспериментальной части (117 стр.). Общего литературного обзора нет, но каждая глава обсуждения результатов имеет свой адресный обзор литературы по проблематике данной конкретной главы, что делает вполне оправданным использование нескольких миниобзоров, в которых приводятся последние достижения в данной области. Общий список литературы включает 371 наименование.

Исследования, проведенные в рамках настоящей диссертационной работы, выполнены в соответствии с планами НИР ИрИХ СО РАН, часть результатов, вошедших в диссертацию получены при выполнении программы ОХНиМ РАН, исследования проводились при финансовой поддержке РФФИ (Гранты №№ 08-03-00156, 11-03-00203, 12-03-31618, 14-03-00439) и Грантов Президента РФ для поддержки научных школ (НШ-263.2008.3, НШ-3230.2010.3, НШ-156.2014.3).

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Беляевой К.В. нет. Объем диссертационной работы большой, поэтому не обошлось без опечаток и допущенных неточностей. Некоторые опечатки настолько понятны, что на них можно не акцентировать внимание: пропущена или лишняя буква, или переставлены буквы в слове. Кроме этого,

следует отметить опечатки на стр. 75 (указано соединение **12в** вместо **23в**), на стр. 101 (пропущен атом азота в структуре катализатора), на стр. 130 (пропущен атом углерода в альдегиде на схеме), на стр. 141 (пропущен атом азота в аминovinилкетоне на схеме). Опечатки в вычисленных значениях содержания азота (стр. 151, соединение **3в**), для водорода (стр. 164, соединение **9м** – цифры переставлены), для углерода (стр. 170, соединение **11д** – цифры переставлены и стр. 199, соединение **22з**), не приведена структура альтернативного продукта **11'** на стр. 40. Ни все соединения, приведенные в табл. 8 на стр. 88 в первой колонке, являются нитрилами. Непонятный «сбой» произошел при приведении как вычисленных, так и найденных значений элементного анализа для соединений **23а-д** в экспериментальной части на стр. 207 – 209, в то время как приведенные данные в статье, опубликованной в ArXiv, полностью соответствуют указанным соединениям.

Из допущенных неточностей можно отметить: 1) гистамин представлен аминокислотой (стр. 16), соединение на стр. 57 правильнее было бы назвать тетрагидрохиноксалин, а не дигидрохиноксалин, а соединение **29з** ...бензонитрил, а не...бензенокарбонитрил (стр. 95). Правильнее говорить о нуклеофильности, а не об основности, при обсуждении образования цвиттер-ионов (стр. 59) или реакционной способности 1-винилимидазола (стр. 89).

Необходимо пояснить, почему наблюдается такая большая разница между найденным и вычисленным значениями для углерода у соединения **3б** (стр. 151), а также почему химические сдвиги атомов углерода C-2 и C-7 находятся в слабом поле при 172 м.д..

На наш взгляд в диссертационной работе Беляевой К.В. несколько преувеличена значимость полученных соединений, которые по мнению диссертанта «...являются потенциальными кандидатами в медицинские препараты...» (стр. 37, 38), «...открывают короткий путь к редким многообещающим фармацевтическим соединениям...» (стр. 66), «...потенциальных кандидатов для лекарственных препаратов...» (стр. 76, 77). Путь от выявления биологической активности до лекарственного препарата очень долгий и не каждое активное соединение (одно соединение из десятка тысяч) в результате доклинических и клинических испытаний становится лекарством. В то же время в диссертационной работе нет данных по испытаниям на биологическую активность синтезированных соединений.

Указанные замечания не носят принципиального характера и не умаляют значимость диссертационной работы, выполненной на высоком научном уровне с привлечением современных физико-химических методов исследования. Основные результаты работы опубликованы в виде 26 статей в высокорейтинговых зарубежных и отечественных журналах и прошли апробацию на 16 Международных и Всероссийских конференциях.

Полученные результаты могут быть использованы в Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (г. Москва), Московском государственном университете им. М.В. Ломоносова, Санкт-Петербургском государственном университете, Институте органической химии УНЦ РАН (г. УФА), Институте органического синтеза УрО РАН (г. Екатеринбург), Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Институте физической органической химии Ростова-на-Дону и в других организациях, где проводятся исследования по синтезу и изучению свойств гетероциклических соединений.

Автореферат и опубликованные работы полностью соответствуют содержанию диссертации. По своему объему, уровню, научной и практической значимости рецензируемая работа является научно-квалификационной и, безусловно, соответствует требованиям п. 9 "Положения о присуждении ученых степеней" от 24 сентября 2013 г. № 842, а Беляева Ксения Васильевна заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Отзыв заслушан и обсужден на семинаре лаборатории промежуточных продуктов НИОХ СО РАН 21 января 2016 г (Протокол № 1).

Заведующий лабораторией
промежуточных продуктов,
доктор химических наук, доцент

Тихонов Алексей Яковлевич

ФГБУН Новосибирский институт
органической химии
им. Н.Н. Ворожцова СО РАН
пр. Академика Лаврентьева, 9,
Новосибирск, 630090
тел. 8(383) 330-88-51
e-mail: alyatikh@nioch.nsc.ru

22 января 2016 г.

Подпись зав. лаб. д.х.н. Тихонова А.Я.

заверяю

Ученый секретарь

И.А.Халфина

