

УТВЕРЖДАЮ

Директор Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Институт элементоорганических

соединений им. А.Н. Несмеянова

Российской академии наук (ИНЭОС РАН)

чл.-корр./РАН, д.х.н. А.А. Трифонов

«03» октября 2024 года

Отзыв ведущей организации

на диссертационную работу Кузнецовой Елизаветы Александровны «Имидазолин-2-оны как нуклеофильные и электрофильные реагенты в синтезе циклических и полициклических мочевины», представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Актуальность темы. Химия гетероциклических соединений – одно из ведущих направлений современной органической химии, что обусловлено их широким практическим применением во многих отраслях промышленности и медицины – от лекарственных препаратов до новых материалов. Обширным классом гетероциклических соединений являются циклические мочевины, также представляющие значительный интерес; в первую очередь, с точки зрения их биологической активности. Значительное количество природных соединений, таких, как биотин, алкалоиды ряда эгеластатина, алкалоид спиролейцетатин и множество других, представляют собой циклические мочевины. Многие представители этого класса соединений нашли практическое применение в качестве лекарственных средств. Среди последних можно отметить антибиотик «Азлоциллин», психотропный препарат «Мебикар», противорвотное средство «Домперидон», антигипертензивный препарат «Имидаприл», а также психотропный препарат «Эмисерфонт» и т.д.

Следует отметить, что основная часть известных методов синтеза циклических мочевины направлена на получение моноциклических соединений. Синтез более сложных, би-, три- и полициклических мочевины, как правило, является многостадийным процессом и отличается невысокими выходами конечных продуктов.

Перспективными исходными соединениями для синтеза производных циклических и полициклических мочевины являются пятичленные гетероциклы – имидазолин-2-оны, имеющие в своем составе как эндоциклический мочевиный фрагмент, так и реакционноспособную кратную связь, предполагающую широкие

возможности их функционализации. Таким образом, создание новых подходов к синтезу циклических и полициклических мочеви́н на основе реакций имидазолин-2-онов с нуклеофильными, электрофильными и бифункциональными реагентами является весьма **перспективным направлением исследований**.

Учитывая вышесказанное, диссертационная работа Кузнецовой Елизаветы Александровны, имеющая целью создание нового, удобного метода синтеза циклических и полициклических мочеви́н, на основе реакций *N*-замещённых имидазолин-2-онов и *N*-(2,2-диалкоксиэтил)мочеви́н с нуклеофильными (производными пиразол-5-она, 4-гидроксипиран-2-она, 4-гидроксикумарина, 2-гидроксинафтохинона, производными кислот Р (III)) и электрофильными (производными 2-(дихлорсульфуранилиден)имидазола, 2-(дихлорсульфуранилиден)тетрагидропиримидина, имидазолин-2-онами) реагентами, безусловно, **является актуальной и практически значимой**.

Структура диссертационной работы и её содержание. Работа изложена на 180 страницах машинописного текста и включает в себя 65 схем, 19 рисунков и 5 таблиц. Диссертация построена традиционным образом, состоит из введения, трёх глав – литературного обзора (первая глава), обсуждения результатов (вторая глава), экспериментальной части (третья глава), выводов, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы (98 библиографических ссылок).

Во введении обоснована актуальность темы, определены цели исследования, охарактеризована научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы. В первой главе обобщены литературные данные по основным методам синтеза циклических енамидов. Описанные синтетические подходы на основе реакций енамидов позволяют получать новые мочеви́ны, в том числе и полициклические. В ряде случаев приведено краткое обсуждение механизмов описываемых реакций. В целом, представленные литературные данные достаточно полно отражают текущее состояние исследований в этой области химии и указывают на ряд общих недостатков, таких как многостадийность синтеза целевых соединений, использование дорогостоящих катализаторов.

Вторая глава посвящена обсуждению собственных результатов. В этом разделе автором представлены основные результаты проведённого исследования. На первом этапе автором было изучено взаимодействия *N*-замещённых имидазолин-2-онов и *N*-(2,2-диалкоксиэтил)мочеви́н с ароматическими (производные 2-гидроксинафтохинона) и гетероциклическими (производные пиразол-5-она, 4-гидроксипиран-2-она, 4-гидроксикумарина) нуклеофильными реагентами, а также с производными Р(III). В результате были разработаны новые методы синтеза ранее не описанных циклических мочеви́н – производных имидазолидин-2-она, имеющих гетероциклический или фосфорорганический заместитель в 4 положении имидазольного цикла. К основным преимуществам разработанных методов можно

отнести высокую региоселективность, хорошие выходы целевых соединений, а также использование легкодоступных исходных соединений и катализаторов.

На следующем этапе исследования было впервые изучено взаимодействие *N*-замещённых имидазолин-2-онов, электроноизбыточных ароматических и гетероциклических соединений с 2-(дихлорсульфуранилиден)-1-арилимидазолами. В результате проведенных исследований был разработан региоселективный метод синтеза ранее неизвестных сульфидов, имеющих в своем составе фрагменты имидазола, в частности, 4-((имидазол-2-ил)тио)-имидазолин-2-онов, (имидазол-2-ил)арил- и (имидазол-2-ил)гетероарилсульфидов, и получен широкий ряд этих соединений. Установлено, что реакция носит, свободнорадикальный характер и протекает при облучении видимым светом. Впервые показано, что использование в этой реакции 3,4-дигидропиримидин-2-тионов вместо имидазолин-2-тионов региоселективно приводит к образованию ранее не описанного класса полициклических мочевины – производных имидазо[4',5':4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-2-она. Метод отличается широким спектром субстратов, мягкими условиями реакции и может служить удобным доступом к новым бис(гетероарил)сульфидам и солям имидазотиазолия, а также к неизвестным ранее имидазотиазолопиримидиновым каркасам.

На заключительном этапе исследования был разработан диа- и региоселективный подход к синтезу ранее неизвестного класса тетрациклических производных мочевины – диимидазохинолиндионов, основанный на последовательной внутримолекулярной циклизации и последующей реакции Поварова *N*-(2,2-диметоксиэтил)-*N'*-(арил)мочевин в присутствии трифторметансульфокислоты. Обнаружено, что при наличии в исходных имидазолин-2-онах незамещённого атома азота реакция с высокой степенью региоселективности приводит к образованию новых 4-(2-оксоимидазилидин-4-ил)-имидазолин-2-онов. Предлагаемый подход отличается доступностью исходных реагентов, не требует использования сложных хиральных катализаторов и позволяет получать целевые диимидазохинолиндионы и 4-(2-оксоимидазилидин-4-ил)-имидазолин-2-оны в одну стадию из ациклических предшественников.

Таким образом, в результате проведенного исследования автору удалось реализовать все сформулированные цели данной работы – им были разработаны подходы к синтезу циклических и полициклических мочевины на основе реакций *N*-замещённых имидазолин-2-онов и *N*-(2,2-диалкоксиэтил)мочевин с нуклеофильными и электрофильными реагентами.

В третьей главе – экспериментальной части – представлены методики синтеза всех соединений и данные физико-химических методов, подтверждающих достоверность полученных результатов диссертационной работы.

Научная новизна проведённой работы не вызывает никаких сомнений. Автором впервые изучено взаимодействие *N*-замещённых имидазолин-2-онов с широким кругом нуклеофильных (фенолы, производные пиразол-5-она, 4-гидроксипиран-2-она, соединения Р(III)) и электрофильных (производные дихлор(сульфуранилиден)имидазола, дихлор(сульфуранилиден)тетрагидропиримидина, имидазолин-2-оны) реагентов.

Впервые показано, что реакция *N*-(2,2-диалкоксиэтил)мочевин с гетероциклическими соединениями региоселективно приводит к производным имидазолидин-2-она, имеющим в 4 положении имидазольного цикла гетероциклический заместитель.

Впервые изучено взаимодействие 1-арилимидазолин-2-онов с производными трёхвалентного трёхкоординированного фосфора и показано, что эта реакция с высоким выходом приводит к образованию 4-фосфорилимидазолидин-2-онов.

Обнаружена ранее не описанная реакция *N*-замещённых имидазолин-2-онов с производными дихлор(сульфуранилиден)имидазола и дихлор(сульфуранилиден)тетрагидропиримидина, в которой имидазолин-2-оны выступают в качестве нуклеофильных реагентов.

Впервые изучена циклизация *N*-(2,2-диэтоксикал)–*N*-метил–*N'*-арилмочевин и *N,N'*-дизамещённых имидазолин-2-онов в присутствии трифторметансульфокислоты в качестве катализатора и установлено, что эта реакция с высокой степенью регио- и диастереоселективности приводит к образованию ранее неизвестного класса полициклических мочевины – производных гексагидродиимидазохинолин-2,6-диона. Обнаружено, что при наличии в исходных имидазолин-2-онах незамещённого атома азота реакция с высокой степенью региоселективности приводит к образованию новых 4-(2-оксоимидазилидин-4-ил)-имидазолин-2-онов.

Кроме того, была протестирована цитотоксичность некоторых синтезированных соединений в отношении опухолевых (М-HeLa, HuTu 80) и нормальных (Chang liver, Wi38) клеточных линий. На основании полученных данных были выявлены соединения–лидеры, активность которых в отношении опухолевых клеточных линий сопоставима с активностью препаратов сравнения (Тамоксифен, Арглабин), а токсичность для нормальных клеток существенно ниже, чем у препаратов сравнения. С учётом этого, работа, безусловно, является **перспективной** и имеет **практическую значимость**.

Степень обоснованности и достоверности. Диссертационная работа Кузнецовой Елизаветы Александровны является цельным, завершённым исследованием, выполненным на высоком научном уровне и имеющим практическую значимость. Результаты работы убедительны. Они базируются на качественном экспериментальном материале, обеспеченном широким и квалифицированным использованием большого арсенала физических методов, применяемых в

органической химии. Структура всех синтезированных соединений была установлена с привлечением современных физических методов анализа – ^1H , ^{13}C , ^{31}P ЯМР-спектроскопии, двумерной ЯМР-спектроскопии, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии, рентгеноструктурного анализа, является достоверной и не вызывает сомнений. Приведённые в работе выводы, полностью соответствуют полученным результатам.

Апробация работы. Основные результаты диссертации опубликованы в 11 публикациях по теме диссертационной работы, в том числе в виде 4 статей, в отечественных и международных научных журналах, рекомендованных ВАК РФ и включённых в международные системы цитирования Scopus, Chemical Abstracts и Web of Science.

Автореферат, как по своей структуре, так и по сути изложения полностью отражает содержание диссертации.

К представленной на отзыв диссертационной работе Кузнецовой Елизаветы Александровны имеется ряд вопросов и замечаний:

1. Схема 1.2 (стр. 15). Для диастереомеров продукта **4** однозначно приведены конфигурации стереоцентров, хотя в данной реакции не использовался какой-либо хиральный индуктор (ссылка на работу 16).
2. На Схемах 2.1-2.4 следовало бы привести выходы продуктов.
3. Пробовали ли использовать ЭПР анализ для подтверждения образования радикалов в реакции на Схеме 2.17?
4. В выводах 1 и 4 присутствует частичное повторение по части результатов изучения «взаимодействия *N*-замещённых имидазолин-2-онов с 2-(дихлорсульфуранилиден)-1-арилимидазолами».
5. Схема 1.26. (стр. 27). В продукте **60** вместо заместителя «Н» рядом с NH группой должен быть заместитель «R¹».
6. Присутствует путаница в тексте к Рисункам 2.10 и 2.11. В тексте указано соединение **13з**, в подписи к рисунку 2.10 указано **14з**, а по факту в обоих рисунках приведены данные для продукта **13л**.
7. Присутствует путаница соединения в Схемах 2.19- 2.21. Соединение **3ж**, приведенное в Схеме 2.19, почему-то в Схемах 2.20 и 2.21 идет под нумерацией **3з**.
8. В ссылках 42, 43 и 45 выходные данные приведены не полностью (отсутствуют номера томов и страниц).
9. Как и для любой объемной работы, по тексту имеются незначительные опечатки и неудачные фразы. Например, вместо субстрата «**62**» должно быть «**59**» (стр. 27); в следующих словах «эффективных» (стр. 28), «привели» (стр. 31); у фразы «*асимметричной связи*» не совсем понятен смысл (стр. 27) и т.д.

Вышеуказанные замечания никоим образом не влияют на общее положительное впечатление от диссертации Кузнецовой Елизаветы Александровны, и не снижают её научной и практической значимости.

Заключение. Автором проведено актуальное исследование, выполненное на высоком экспериментальном и теоретическом уровне. Автореферат и публикации соответствуют основному содержанию диссертации. Диссертационная работа соответствует п. 1 «Выделение и очистка новых соединений», п. 2 «Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования», п. 3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул», паспорта специальности 1.4.3. Органическая химия.

По актуальности, научной и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа *«Имидазолин-2-оны как нуклеофильные и электрофильные реагенты в синтезе циклических и полициклических мочевины»* полностью соответствует требованиям, установленным пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), а её автор – **Кузнецова Елизавета Александровна** – заслуживает присуждения степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Диссертационная работа и отзыв обсуждены и утверждены на расширенном семинаре Лаборатории стереонаправленного синтеза биоактивных соединений №136 ИНЭОС РАН (протокол №3 от 30 сентября 2024 года).

Отзыв составил:

Ларионов Владимир Анатольевич,
доктор химических наук (специальность – 1.4.3. Органическая химия), ведущий научный сотрудник, заведующий Лабораторией стереонаправленного синтеза биоактивных соединений Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук.

Почтовый адрес: 119334, г. Москва, ул. Вавилова, д. 28, стр. 1

Телефон: +7 (499) 135 5047

E-mail: larionov@ineos.ac.ru

Наименование организации: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН)

Сайт организации: <https://ineos.ac.ru/>

Подпись Ларионова В.А. заверяю:

Ученый секретарь ИНЭОС РАН, к.х.н.

/Тулакова Е. Н./

03 октября 2024 г.