



УТВЕРЖДАЮ:

Ректор ФГБОУ ВО «КНИТУ»

Казаков Ю.М.

2024 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Казанский национальный исследовательский
технологический университет»

Диссертация «Имидазолин-2-он как электрофильный и нуклеофильный реагент в синтезе циклических и полициклических мочеви́н» выполнена в ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет» на кафедре «Технологии основного органического и нефтехимического синтеза им. Г.Х. Камая» В 2020 г. окончила Казанский (Приволжский) Федеральный Университет, Химический институт им. А.М.Бутлерова по специальности 04.04.01 «Химия». Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в 2024 г. ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет».

В период подготовки диссертации соискатель Кузнецова Елизавета Александровна работала в Институте органической и физической химии им. А. Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН, в лаборатории «Элементоорганического синтеза им. А. Н. Пудовика» в должности младшего научного сотрудника.

Научный руководитель – доктор химических наук, Газизов Альмир Сабирович, работает в должности профессора кафедры Технологии основного органического и нефтехимического синтеза имени профессора Г.Х. Камая, ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет»

По результатам рассмотрения диссертации «Имидазолин-2-он как электрофильный и нуклеофильный реагент в синтезе циклических и полициклических мочеви́н» принять следующее заключение:

1. Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации.

Автором диссертационной работы самостоятельно проведён анализ литературных данных, экспериментальные данные, приведенные в диссертационной работе, также получены автором лично и при его непосредственном участии. Соискатель принимал участие в постановке цели работы и составлении плана исследований, обсуждении результатов и формулировке выводов, подготовке статей и тезисов докладов.

2. Степень достоверности результатов проведенных исследований.

Несмотря на то, что имидазолин-2-оны как класс гетероциклических соединений известны уже длительное время, их реакции в литературе представлены довольно скудно. В частности, ранее в лаборатории Элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика ИОФХ им А.Е. Арбузова было показано, что имидазолин-2-оны в присутствии кислотных катализаторов способны выступать в качестве электрофильных реагентов в реакциях с некоторыми фенолами. Кроме того, описано взаимодействие родоначальника гомологического ряда – незамещенного имидазолин-2-она – с 6,7-дигидропирроло[2,3-с]азепин-8-оном, известен ряд реакций [4+2] циклоприсоединения, в которых имидазолин-2-оны выступают в качестве диенофилов либо диенов, а также пример циклизации Мэллори с участием 1,3-диметил-4,5-дифенилимидазолин-2-она.

Отметим, что имидазолин-2-оны могут рассматриваться в качестве аналогов циклических енамидов благодаря наличию в их структуре кратной связи, сопряженной с амидным фрагментом. Енамиды, в том числе и циклические, широко используются в органическом синтезе в качестве нуклеофильных реагентов – синтетических эквивалентов енаминов. Тем не менее, несмотря на явную структурную аналогию, реакции с использованием имидазолин-2-онов в качестве нуклеофилов практически неизвестны. Имеется единственный пример подобной реакции – ацилирование имидазолин-2-онов ацилхлоридами в присутствии хлорида алюминия, причем круг получаемых при этом кетонов ограничен лишь двумя их представителями.

Таким образом, имеющиеся литературные данные, с одной стороны, указывают на перспективность и возможность использования имидазолин-2-онов в качестве амбифильных исходных соединений для получения (поли)циклических мочевины, с другой – свидетельствуют о явной недооценке их синтетических возможностей и необходимости дополнительных исследований в этой области.

3. Новизна диссертационного исследования.

В ходе проведенного исследования впервые изучены реакции *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, при этом заместители у атомов азота в исходных *N*-(2,2-диалкоксиэтил)мочевинах не оказывают значительного влияния на синтетический результат реакции и выход конечных продуктов.

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. Установлено, что природа заместителя в арильном фрагменте исходных имидазолин-2-онов оказывает слабое влияние на протекание этой реакции и выход целевых соединений. Предложен возможный механизм реакции, включающий в себя первоначальное образование смешанного ангидрида кислоты Р (III) и его последующее взаимодействие с образующимся в результате протонирования имидазолин-2-она катионом 2-оксоимидазолия по схеме реакции Арбузова. Выявлено, что наличие в структуре имидазолин-2-онов NH-группы является ключевым фактором, обеспечивающим

исключительно высокую региоселективность реакции. При помощи данных квантовохимических расчетов установлено, что вероятной причиной этого является образование предреакционного комплекса за счет формирования водородной связи между NH-группой имидазолин-2-она и атомом кислорода промежуточного ацилоксипроизводного Р (III).

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. Установлено, что продуктами этих реакций являются ранее неизвестные хлориды 2-((2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-имидазол-4-ил)тио)имидазолия и производные имидазо[4',5':4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-2-она. На основе данных механистических экспериментов установлено, что реакция носит свободнорадикальный характер и инициируется при облучении дневным светом при комнатной температуре. При помощи данных квантовохимических расчетов продемонстрировано, что вероятной причиной легкого протекания реакции является необычно низкая энергия гомолитической диссоциации связи S-Cl в дихлоросульфуранах. Продemonстрировано, реакция носит общий характер, и кроме имидазолин-2-онов в неё могут быть вовлечены ароматические, гетероциклические соединения, а также 1,3-дикетоны, что позволяет осуществить синтез новых (имидазол-2-ил)сульфидов.

Впервые изучена циклизация *N*-(2,2-диэтоксипропил)-*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 мочевинов – производных гексагидродиимидазохинолин-2,6-диола. 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. Предложен возможный механизм реакции, включающий в себя в качестве ключевой стадии взаимодействие образующегося путём протонирования имидазолин-2-она катиона 2-оксоимидазолия со второй молекулой имидазолин-2-она с последующей внутримолекулярной реакцией Фриделя-Крафтса. Предложенный механизм согласуется с данными модельных экспериментов и квантовохимических расчетов.

Кроме того, была протестирована цитотоксичность некоторых синтезированных соединений в отношении опухолевых (M-HeLa, HuTu80) 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, Доксирубицин), а токсичность для нормальных клеток существенно ниже, чем у препаратов сравнения.

4. Практическая значимость диссертационного исследования.

Важные с фундаментальной точки зрения результаты работы состоят в установлении принципиальной возможности взаимодействия непредельных циклических мочевинов – имидазолин-2-онов – как с электрофильными, так и с нуклеофильными реагентами; выявлении структурных особенностей имидазолин-2-онов, в частности, способности к образованию водородных связей, на региоселективность этих реакций. Кроме этого, в ходе исследований была обнаружена принципиально новая фотоиницируемая реакция малоизученного класса гипервалентных соединений серы – дихлоросульфуранов, протекающая по радикальному механизму и приводящая к образованию (гетеро)арилсульфидов.

Разработаны методы синтеза 4-гетероарил и 4-фосфорилимидазолидин-2-онов, основанные на взаимодействии *N*-замещённых имидазолин-2-онов и *N*-(2,2-диалкоксиэтил)мочевин с гетероциклическими соединениями и производными Р (III), соответственно. Разработан метод синтеза производных 4-(имидазол-2-илтио)-имидазолин-2-она и имидазо[4',5':4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-2-она, (имидазол-2-ил)сульфидов, основанный на взаимодействии производных гипервалентной серы с *N*-замещёнными имидазолин-2-онами, ароматическими, гетероароматическими и 1,3-дикарбонильными соединениями. Разработан метод синтеза производных гексагидродиимидазохиолин-2,6-диона и 4-(2-оксоимидазолидин-4-ил)-имидазолин-2-она путём кислотно-катализируемой циклизации *N*-замещённых имидазолин-2-онов и *N*-(2,2-диалкоксиэтил)мочевин. В совокупности, разработан новый подход к синтезу ранее неизвестных типов циклических и полициклических мочеви́н, основанный на реакции *N*-замещённых имидазолин-2-онов и *N*-(2,2-диалкоксиэтил)мочевин с нуклеофильными и электрофильными реагентами.

Синтезировано 135 новых соединений, изучена их цитотоксичность по отношению к опухолевым и нормальным клеточным линиям. Обнаружено, что некоторые из полученных циклических и полициклических мочеви́н обладают цитотоксичностью в отношении клеточных линий M-Hela, HuTu80, сопоставимой с цитотоксичностью препарата сравнения Тамоксифена и Арглабина, являясь при этом гораздо менее токсичными по отношению к нормальным клеткам Chang liver. Последнее открывает возможности для дальнейшего целенаправленного поиска эффективных и селективных противоопухолевых агентов в ряду этих соединений.

5. Ценность научных работ.

По теме диссертационной работы Кузнецовой Елизаветы Александровны опубликовано 11 научных работ, в том числе 4 в ведущих рецензируемых изданиях, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата наук (ВАК РФ), а также работ в научных изданиях, индексируемых МБД Scopus и/или Web of Science – 4;

Научные результаты диссертации отражены также в следующих научных изданиях:

1. Gazizov A.S., Smolobochkin A. V., **Kuznetsova E.A.**, Abdullaeva D.S., Burilov A.R., Pudovik M.A., Voloshina A.D., Syakaev V. V., Lyubina A.P., Amerhanova S.K., Voronina J.K. The highly regioselective synthesis of novel imidazolidin-2-ones via the intramolecular cyclization/electrophilic substitution of urea derivatives and the evaluation of their anticancer activity // *Molecules* – 2021. – V. 26 – № 15 – P. 4432–4449. **Q1**
2. **Kuznetsova E.A.**, Smolobochkin A. V., Rizbayeva T. S., Gazizov A. S., Voronina J. K., Lodochnikova O. A., Gerasimova D. P., Dobrynin A. B., Syakaev V. V., Shurpik D. N., Stoikov I. I., Burilov A.R., Pudovik M.A. and Sinyashin O. G. Diastereoselective intramolecular cyclization/Povarov reaction cascade for the one-pot synthesis of polycyclic quinolines // *Org. Biomol. Chem.* –2022. – V. 20 – P. 5515-5519. **Q1**
3. Smolobochkin A.V., **Kuznetsova E.A.**, Gazizov A.S., Burilov A.R., Pudovik M.A. Synthesis of New Imidazolidin-2-ones Based on the Reaction of 1-(2,2-Dimethoxyethyl)urea with C-Nucleophiles // *Russian Journal of Organic Chemistry* – 2023. – V. 93 – № 6 – P.1322–1326. **Q3**
4. **Kuznetsova E.A.**, Rysaeva R.R., Smolobochkin A.V., Gazizov A.S., Gerasimova T.P., Gerasimova D.P., Lodochnikova O.A., Morozov V.I., Vatsadze S.Z., Burilov A.R., Pudovik

M.A. Hypervalent sulfur derivatives as versatile sulfenylating reagents: visible light-mediated direct thiolation of activated Csp²-H bonds with dihalo sulfuranes // Organic Letters – принята в печать. Q1

Результаты диссертационных исследований докладывались на научных конференциях, форумах:

1. **Кузнецова Е.А.** Реакции 1-(2,2-диметоксиэтил)мочевин с С- и Р-нуклеофилами: регоселективный метод синтеза новых имидазолидин-2-онов / Е.А. Кузнецова, А.В. Смолобочкин, А.С. Газизов, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // Современные проблемы органической химии (СПОХ – 2021): сб. тезисов докладов. – Новосибирск, 2020. – С.83.
2. **Кузнецова Е.А.** Реакции 1-(2,2-диметоксиэтил)мочевин с С- и Р-нуклеофилами: регоселективный метод синтеза новых имидазодин-2-онов / Е.А. Кузнецова, А.А. Маврин, А.В. Смолобочкин, А.С. Газизов, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений (KOST – 2021): сб. тезисов докладов. – Сочи, 2021. – С.225.
3. **Кузнецова Е.А.** Кислотно-катализируемые реакции α-уреидоацеталей – новые методы синтеза полициклических мочеви́н / Е.А. Кузнецова, А.В. Смолобочкин, А.С. Газизов, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней: сб. тезисов докладов. – Сочи, 2021. – С.50.
4. **Kuznetsova E.A.** Acid-catalysis reaction of 1-(2,2-dimetoxyethyl)ureas – a new method for the synthesis of cyclic and polycyclic ureas / Kuznetsova E.A., Smolobochkin A.V., Gazizov A.S., Burilov A.R., Pudovik M.A. // VI North Caucasus Organic Chemistry Symposium: сб. тезисов докладов. – Ставрополь, 2022. – С.102.
5. **Кузнецова Е.А.** Кислотно-катализируемые реакции α-уреидоацеталей – новый метод синтеза циклических и полициклических мочеви́н / Е.А. Кузнецова, А.В. Смолобочкин, А.С. Газизов, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // Динамические процессы в химии элементоорганических соединений. – Казань, 2022. – С.132.
6. **Кузнецова Е.А.** Сульфенилирование активированных алкенов производными гипervalентной серы / Е.А. Кузнецова, Р.Р. Рысаева, А.В. Смолобочкин, А.С. Газизов, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // Международная конференция по химии «Байкальские чтения-2023». – Иркутск, 2023. – С.109.
7. **Кузнецова Е.А.** Гипервалентные соединения серы, как универсальные агенты сульфенилирования активированных алкенов / Е.А. Кузнецова, Р.Р. Рысаева, А.В. Смолобочкин, А.С. Газизов, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты – Казань, 2023. – С.85.

6. Соответствие содержания диссертации специальности (научным специальностям).

Диссертационная работа Кузнецовой Елизаветы Александровны «Имидазолин-2-он как электрофильный и нуклеофильный реагент в синтезе циклических и полициклических мочеви́н» соответствует направлению исследований специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки): пункту 1. «Выделение и очистка новых соединений», пункту 3. «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул», пункту 7. «Выявление закономерностей типа «структура – свойство».

7. Заключение.

Диссертация Кузнецовой Елизаветы Александровны отвечает требованиям п. 14 «Положения о присуждении ученых степеней» Постановление Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 в редакции от 11.09.2021 г., предъявляемым к кандидатским/докторским диссертациям.

Диссертация «Имидазолин-2-он как электрофильный и нуклеофильный реагент в синтезе циклических и полициклических мочевины» Кузнецовой Елизаветы Александровны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Заключение принято на заседании кафедры Технологии основного органического и нефтехимического синтеза (ТООНС), ФГБОУ ВО «КНИТУ».

Присутствовало на заседании 29 человек. В голосовании принимало участие 29 человек, из них 5 докторов наук и 15 кандидатов наук. Результаты голосования: «за» - 29 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет, протокол № 13 от 07.05.2024 г.

Председатель заседания

Бухаров С.В.

заведующий кафедрой технологии
основного органического и
нефтехимического синтеза
им. Г.Х. Камая (ТООНС)
ФГБОУ ВО «КНИТУ»
д.х.н, профессор

Секретарь заседания

Мингазова А.А.

зав. лаб. Технологии
основного органического и
нефтехимического синтеза
им. Г.Х. Камая (ТООНС)
ФГБОУ ВО «КНИТУ»
