

ОТЗЫВ

Официального оппонента о научно-практической значимости диссертации Потапова Андрея Юрьевича «Амидины и их структурные аналоги в новых каскадных реакциях гетероциклизации», представленной к защите на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

Актуальность темы выполненной работы и её связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности.

Диссертационная работа Потапова А.Ю. посвящена разработке одной из самых актуальных задач современной органической химии – разработке подходов в направленном синтезе новых гетероциклических структур, включающих в себя конденсированные и линейно связанные гетероциклические фрагменты. Значимость таких разработок определяется хорошо известным фактом, что гетероциклические соединения обладают широким спектром разнообразных свойств, которые находят применение в самых различных сферах деятельности человека. Особое внимание к азотистым гетероциклическим структурам связано с тем фактом, что многие из них – в частности, содержащие фрагменты пиридина, хиназолина, бензоксазола и др. – являются основой препаратов, обладающих высокой биологической активностью и широко используются в качестве лекарственных средств.

Поэтому разработка новых подходов синтеза указанных структур на основе каскадных, мультикомпонентных реакций гетероциклизаций высоко реакционноспособных амидинов и их структурных аналогов, а также их последующая функционализация, несомненно, являются важной, актуальной и перспективной задачей.

Отметим, что рецензируемая диссертация – ключевая часть научно-исследовательских работ, которые проводятся в Воронежском государственном университете при финансовой поддержке Минобрнауки РФ на выполнение ФЦП (госконтракты на 2007 – 2013 гг.) и государственного задания ВУЗам в сфере научной деятельности на 2014 – 2016 гг. Последнее является дополнительным подтверждением значимости и актуальности работы.

Из выше сказанного понятно, что основной целью работы и была разработка доступных методов синтеза азотистых гетероциклов на основе амидинов и их ближайших структурных аналогов, подходов к их дальнейшей функционализации, анализ особенностей их строения, а также возможных направлений практического использования полученных продуктов.

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Во введении Потаповым А.Ю. обоснована актуальность разрабатываемой проблемы, сформулированы основные цели работы, намечены пути их реализации.

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций, представленных в диссертации, подтверждается широтой применения разработанных автором методов синтеза гетероциклических структур, систематизацией значительного количества полученных экспериментальных данных, сравнением их с имеющимися данными в литературных источниках.

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Впервые осуществленное автором многогранное исследование реакций гетероциклизации на основе амидинов и их ближайших структурных аналогов дало возможность разработать простые подходы и методы синтеза широкого круга (более 15 типов) гетероциклических структур, содержащих аннелированные (би-, три- и тетрациклические) и линейно связанные азотистые гетероциклы на основе производных пиримидина, триазина, хиназолина, диазепина и др. Многообразие синтезированных соединений и очевидная сложность в решении поставленных задач потребовала квалифицированного использования *адекватного* научного аппарата и соответствующих современных спектральных и инструментальных методов анализа, а также применения специальных методик установления структуры и индивидуальности полученных соединений (элементный анализ, ИК- и ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопия, масс-спектрометрия, рентгено-структурный анализ). Строение ряда соединений подтверждено встречным синтезом. Это, в совокупности с широким обсуждением основных положений работы на конференциях и их публикацией в научных журналах, дает возможность оценить высокую достоверность полученных данных и сделанных на их основе выводов, которые не вызывают сомнений.

Среди конкретных элементов новизны, определяющих научную и практическую значимость диссертации Потапова А.Ю., следует отметить следующие положения.

В первую очередь, в результате исследований разработан эффективный метод проведения трехкомпонентных гетероциклизаций амидинов, аминокетолов, аминокетолов и гетарилгуанидинов с ортоэфирами и метиленактивными соединениями (1,3-дикетонами, кетоэфирами, ацетоацетамидами, 2,4-дигидроксихинолинами, нитрилами), а также монозамещенных гуанидинов с монокарбонильными и метиленактивными соединениями. Большое научное и практическое значение этого метода подтвердилось возможностью синтеза широкого круга гетероциклических производных, описанных в следующем подразделе. Основной синтетической находкой стало применение определенной последовательности при проведении мультикомпонентного процесса конденсации – сначала реакция ортоэфира с метиленактивным соединением, а затем добавление амидина или его аналога. Это дало возможность исключить первичное взаимодействие амидина (или его аналога) с метиленактивным соединением в случае одновременного присутствия всех компонентов в

реакционной смеси, приводящее к образованию в конечном варианте только продуктов двухкомпонентной циклизации.

Истинное трехкомпонентное каскадное взаимодействие удалось реализовать в случае производных гетарилгуанидинов, что позволило в одну стадию получить с приемлемыми выходами замещенные 2-гетариламинопиримидины, -5(6*H*)хиназолиноны и -4-арилпиримидинилцианиды, а также производные [1,3,5]триазино[1',2':3,4][1,3,5]триазино[1,2-*a*]бензимидазола. На основании дополнительных экспериментов и состава реакционной смеси автор достаточно убедительно доказал механизм этого мультикомпонентного процесса через образование этоксиметиленового производного (из ортоэфира и дикарбонильной или кетонитрильной компоненты), которое далее после реакции с гуанидином дает соответствующий энгуанидин, а уже последний циклизуется в конечный продукт. Следует отметить, что реальным доказательством предполагаемого механизма служит и успешное выделение в индивидуальном виде промежуточного линейного енамина в случае взаимодействия с бензоксазолилгуанидином, а также производных барбитуровой кислоты и кислоты Мельдрума, которые далее не циклизуются.

Аналогичные подходы были успешно использованы автором для гетероциклических аналогов гуанидинов – ряда аминоазолов. В результате были осуществлены каскадные мультикомпонентные процессы, а также последующие процессы аннелирования гетероциклов, что привело к разработке доступных методик получения широкого круга гетероциклических рядов.

Наибольшие выходы, как правило, наблюдались при использовании в качестве дикарбонильных соединений ацетоацетанилидов. Этот факт автор правомерно объясняет низкой реакционной способностью амидного карбонила и малой вероятностью протекания бинарной реакции циклизации с амидинами.

К значительным достижениям и находкам работы отнесем использование в качестве компонентов первого процесса гетероциклизации таких участников, которые давали возможность легкодоступного формирования структур, содержащих активные для последующих процессов аннелирования фрагментов молекулы – активированной метильной группы и ацильного или сложноэфирного заместителей, что определяло широкие синтетические возможности продуктов первичной гетероциклизации.

Последующая разработка условий аннелирования таких гетероциклов, как пиримидин, diaзепин и др., послужила основой для доступных процессов синтеза многочисленных би-, три- и тетрациклических гетероциклических структур.

Среди прочих успехов нельзя не отметить обнаружение нуклеофильной перегруппировки, протекающей по типу ANRORC механизма, приводящей к получению ряда производных 6-(*E*-2-диметиламинovinил)-2-*R*-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидина, 7-гидрокси-6-ацетил-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиримидина и 3-ацетил-4-гидроксибенз[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидина.

Для процессов аннелирования автором предложен логичный механизм их протекания, включающий образование на промежуточной стадии протонированного по β -положению винильной группы енамина с получением иммониевой соли, которая далее реагирует с аминами и, отщепляя диметиламин, превращается в промежуточный енамин, внутримолекулярная циклизация которого приводит к пиридиновому циклу.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов.

Главенствующую часть в практической значимости работы занимает разработанная на основе мультикомпонентных процессов и дальнейшей функционализации первичных производных методология целенаправленного синтеза большой группы гетероциклических структур – функционально замещенных пиримидинов, хиналинонов, триазинов, [1,3,5]триазино[1',2':3,4]-[1,3,5]триазино[1,2-*a*]бензимидазолов, [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинов, бенз[4,5]имидазо[2,1-*b*]хиназолинов, [1,2,4]азоло[1,5-*a*]пиримидинов, пиримидо[1,2-*a*]бензимидазолов, бензо-[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидинов, пиридо[4,3-*a*]пиримидин-5(6*H*)-онов, [1,3,5]триазино[1,2-*a*]бензимидазолов, пиридо[3,4-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-онов, пиридо[4,3-*d*]пиримидин-5-онов, индоло[2,3-*a*]пиримидо[5,4-*g*]хинолизин-5(7*H*)-онов, 6-(пиримидин-5-ил)-3*H*-пиримидин-4-онов, 3-(пиримидин-5-ил)-1-1*H*-пиразол-5-онов, 8*H*-[1,2,4]триазоло[5',1':2,3]пиримидо[5,4-*d*][1,2]дiazепинов, пиридо[3,4-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинонов, пиразол-2*H*(1*H*)-3(5)-ил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинов, пиразоло[1',5':1,2]пиридо[3,4-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинов, 6-(пиримидин-4-ил)[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинонов, пиридо[3',4':5,6]пиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-4(3*H*)-онов – перспективных как для дальнейшей модификации, так и в качестве соединений с широким спектром полезных свойств.

В частности, биоскрининг показал, что они являются перспективными соединениями в качестве ингибиторов протеинкиназ. Исследования подтвердили их перспективность – были найдены соединения (наиболее активным среди них оказались производные 2-гетарилпиримидинов **14 г** и **14 и**, проявляющие высокую ингибирующую активность для ряда протеинкиназ.

В ходе работы было также обнаружено, что целенаправленно синтезированные замещенные 2-амино-4-метилпиримидинкарбоновые кислоты **24** (в наибольшей степени соединений **24 а, в, з**) проявили себя в качестве стимуляторов роста растений, по активности превышающих известные препараты как по стимулирующей рост активности, так и по воздействию на всхожесть семян.

Наконец, было показано, что они эффективны в совершенно ином направлении практического использования – в качестве экстрагентов для извлечения ионов Се(IV) из промышленных образцов. Это связано со значительным увеличением спроса на цериевые полирующие пасты, легированием церием конструкционных сталей, использованием этого металла в производстве

огнеупорных материалов и специальных сортов стекла для оборонной промышленности, в качестве катализатора и др. Для отдельных представителей исследуемых соединений (производных [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]хиназолин-6(7*H*)-она) степень извлечения достигала 70,35%.

Структура и содержание работы.

Диссертационная работа, в целом, оформлена в соответствии с правилами и рекомендациями ВАК Минобрнауки РФ, следует классической методологии и состоит из введения, обсуждения полученных результатов и их практического применения, выводов, списка используемой литературы (191 наименование) и приложений. Материалы диссертации изложены на 242 страницах машинописного текста, включая 92 таблицы и 2 рисунка. В работе отсутствует традиционный отдельный раздел – обзор данных литературы по рассматриваемым вопросам диссертационного исследования. Это можно принять, учитывая широкий выбор субстратов, подвергшихся исследованиям в работе. Отдельные небольшие обзоры автор сделал в преамбуле отдельных разделов диссертации. Однако, было бы не лишним, например, оценить общую ситуацию в литературе по важному аспекту – состоянию дел в практическом использовании мультикомпонентных, каскадных реакций, который еще раз подчеркнуло бы актуальность исследования.

В целом, теоретическая и практическая значимость диссертационной работы Потапова А.Ю. не вызывают сомнений. Полученные результаты тщательно проанализированы, систематизированы и обобщены, на их основе сделаны достоверные выводы. Можно отметить, что полученные автором результаты расширяют существующие представления в области органической химии и вносят существенный вклад в решение проблемы целенаправленного синтеза широкого круга гетероциклических соединений.

Материал диссертации полно отражен в автореферате. Результаты диссертационной работы опубликованы в периодической печати в виде 29 научных статей (из них 27 в рекомендованных ВАК рецензируемых изданиях) и были представлены на профильных всероссийских и международных конференциях. Перечень научных журналов, в которых опубликованы результаты работы, позволяет сделать вывод о том, что основные её результаты знакомы научной общественности. По результатам работы получено 3 патента. Выводы (8), а также статьи и тезисы докладов на всероссийских и международных конференциях и конгрессах (24) отвечают ее основному содержанию.

Цели и задачи работы, объекты исследования, методология экспериментов, трактовка и обработка результатов соответствуют специальности 02.00.03 – органическая химия. Диссертация, в целом, изложена хорошим литературным языком, хотя и встречаются опечатки и неудачные выражения.

Замечания к работе.

В ходе изучения материалов диссертационной работы, кроме уже сделанных выше замечаний, возникло еще несколько замечаний и вопросов:

1. В диссертационной работе исследован широкий круг реагентов. Однако для амидинов, гуанидинов и аминоксолов этот набор значительно варьируется. Например, для амидинов не использованы 2,4-дигидроксихиназолин и метиленактивные нитрилы, бензоилуксусный эфир; для аннелирования 4-метил-5-карбоалкоксопиримидинов взяты только незамещенные в 4-ом положении производные (**3ж-к, о**, $R^1 = H$) и т.д. Чем это объясняется? Почему не исследовались конденсации с участием амидинов и альдегидов с карбонильными метиленактивными структурами?
2. Почему в случае производных алкил(арил)гуанидинов, обладающих высокой реакционной способностью, с карбонильными и метиленактивными структурами не использовался разработанный подход с последовательным введением в процесс сначала альдегидов с метиленактивными соединениями, а затем гуанидинов? Аналогично: почему в случаях, когда в трехкомпонентной системе при одновременном смешении всех реагентов не образовывались целевые продукты гетероциклизации, не использовался прием, который давал возможность решить эту проблему, применяя вместо ортоэфиров его синтетический аналог – диметилацеталь диметилформамида?
3. Вызывают удивление величины КССВ для морфолиновых, пиперазиновых, индольных производных, составляющие 20 – 22 Гц (соед. **3д, е, м, о, п; 5д; 7в; 24к**); группы $PhCH_2CH_2N$ – 14–15 Гц (соед. **7а, в, к**); для виниловых протонов у соединения **50** (автореферат, в диссертации – **51**) – 25 Гц.
4. На стр. 28 диссертации автором утверждается, что «...В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **12 а, б** ... карбонильному атому углерода пиразол-3-онового цикла соответствует сигнал при 160.00 м.д., что свидетельствует в пользу пиразолоновой, а не пиразолольной таутомерной формы». Однако чуть ниже в табл. 16 указывается на присутствие в спектре ЯМР 1H в области 10 – 12 м.д. сигнала ОН пиразолольной формы.
5. Отсутствие КССВ между СН и NH было использовано автором для доказательства отсутствия определенных возможных структур (стр. 84, 144). Однако, **отсутствие** КССВ для растворов в ДМСО нельзя считать абсолютным аргументом в пользу того, что обсуждаемые соединения находятся в таутомерной форме **34** или **73**, соответственно, т.к. здесь возможен обмен с присутствующей в растворителе водой.
6. Соединения **62** и **63** можно различить по данным спектров ЯМР (сравнив со спектром ЯМР аналогов – соединений **43**). Не обязательно для доказательства использовать реакцию с аммиаком.

Заключение.

Сделанные замечания не принципиальны, не снижают общего хорошего впечатления от работы и не сказываются на общей положительной оценке диссертации А.Ю. Потапова. Она содержит необходимые элементы научной новизны и практической значимости. Сформулированные выводы новы и носят

обобщающий характер. Следует отметить высокую достоверность и широкую апробацию результатов работы.

Диссертация Потапова А.Ю. на тему «Амидины и их структурные аналоги в новых каскадных реакциях гетероциклизации», представленная к защите на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия, является цельной и завершенной научно-квалификационной работой, выполненной на актуальную тему, связанную с приоритетными направлениями и программами развития отечественной фундаментальной и прикладной науки с использованием современных концепций и экспериментальных методологий. Она имеет существенное значение для фундаментальных представлений органической химии в области направленного синтеза гетероциклических соединений.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а её автор достоин присуждения искомой степени по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Заведующий кафедрой химии
Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова
Заслуженный работник высшей школы РФ
доктор химических наук профессор

В.В. Алексеев

28 апреля 2014 г.

ПОДЛИННОСТЬ ПОДПИСИ



194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова

Тел. (812)292-34-89

e-mail: alekseyevv.v@mail.ru