

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

Потапова Андрея Юрьевича

«Амидины и их структурные аналоги в новых каскадных реакциях гетероциклизации», представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

В современной органической химии значительная часть исследований посвящена гетероциклическим соединениям. Это обусловлено важной теоретической и практической значимостью данных соединений, которые достаточно часто находят применение в качестве биологически активных и лекарственных препаратов, компонентов наноматериалов различного целевого назначения, стимуляторов роста растений, фунгицидов и инсектицидов, а также в разнообразных промышленных процессах. Поэтому для создания большего количества новых гетероциклических структур, которые могли бы обладать практически полезными свойствами, химиками разрабатываются современные методологии органического синтеза, так называемые каскадные реакции, позволяющие усложнять структуру целевой молекулы с помощью комбинации последовательных химических превращений в одной синтетической операции. В этом плане весьма перспективными, в качестве исходных соединений, являются амидины и их циклические аналоги, характеризующиеся высокой реакционной способностью. К ним, в частности, относятся алкил-, арил- и гетерилгуанидины, 3-амино-1,2,4-триазолы, 3-аминопиразолы и 2-аминобензимидазолы. На основе данных соединений с помощью каскадных реакций, вероятно, можно получить большое количество азотсодержащих гетероциклических соединений и протестировать их на различные виды биоактивности, применяя современные технологии

высокопроизводительного скрининга *in vitro*. Однако для реализации этого необходимо решить такую важную и актуальную проблему как разработка высокоселективных, экологически безопасных и достаточно простых методов синтеза комбинаторных библиотек новых, перспективных в практическом отношении гетероциклических соединений. Именно решению данной проблемы и посвящена рассматриваемая диссертация Потапова А.Ю., целью которой являлся поиск новых каскадных методов синтеза азагетероциклов на основе амидинов и их структурных аналогов, а также исследование строения, возможной дальнейшей функционализации и путей практического применения полученных соединений. Из этого следует, что тема диссертации **актуальна** и не вызывает сомнений.

Структура диссертации включает введение (7 стр.), 4 главы с обсуждением результатов исследований (162 стр.), экспериментальную часть (19 стр.), выводы (2 стр.), список цитируемой литературы (16 стр.), состоящий из 191 наименования и приложения (35 стр.), в котором представлены изображения 69 разнообразных спектров соединений.

В первой главе автором исследуются каскадные реакции на основе амидинов. При этом на первом этапе в качестве исходных амидинов применялись доступные ацетамидин, бензамидин и N,N-циклодизамещенные N-карбоксамидины, которые были введены в трехкомпонентную циклизацию с ортоэфирами и β -дикарбонильными соединениями. Здесь Потапову А.Ю. удалось разработать оригинальный синтетический прием, заключающийся в определенной последовательности введения реагентов – вначале кипячение смеси ортоэфира и дикарбонильного соединения с отгонкой спирта, а затем добавление к образовавшемуся алкоксиалкилиденпроизводному соответствующего амидина. В этом случае получались желаемые продукты трехкомпонентной циклизации с удовлетворительными выходами 39-75%. Преимуществом данной методики трехкомпонентных синтезов является снижение количества стадий, следовательно, удешевление процесса и

образование меньшего количества отходов. Затем были исследованы последующие каскадные реакции на основе продуктов трехкомпонентной циклизации 4-метил-4-карбоэтоксипиримидинов. В результате этих реакций получены новые аннелированные гетероциклические системы – 2-R-6-R¹-5,6-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-5-оны с выходами 21-68%, 10-метокси-2-R-8,13,13b,14-тетрагидроиндоло[2,3-a]пиримидо[5,4-g]хинолизин-5(7H)-оны с выходами 68-74%. Функционализация других продуктов трехкомпонентной циклизации 4-метил-5-ацетилпиримидинов по ацетильной группе позволила осуществить синтез линейно связанных би-пиримидиновых систем – 2-R¹-6-(2-R-4-метилпиримидин-5-ил)-3H-пиримидин-4-онов с выходами 52-83%, а также линейно связанных 3-(2-R-4-метилпиримидин-5-ил)-1-R¹-1H-пирозол-5-онов с выходами 63-89%.

Во второй главе диссертации описаны каскадные реакции на основе монозамещенных гуанидинов и модификация полученных продуктов. При этом показано, что трехкомпонентные конденсации монозамещенных гуанидинов с ортоэфирами и карбонильными метиленактивными соединениями вполне удовлетворительно протекают примерно в тех же условиях и по той же схеме реакции, как и амидины, представленные в первой главе. Выходы продуктов трехкомпонентной гетероциклизации – 5-ацетил- и 5-карбоалкокси-2-R-аминопиримидинов составляли 47-83%. Аннелирование пиридинового цикла к 2-R-амино-4-метил-5-карбоалкоксипиримидинам также осуществляли в тех же условиях, что и в предыдущей главе. Установлено, что при кипячении 5-карбоалкокси-2-R-аминопиримидинов в водном растворе NaOH с количественными выходами были получены 4-метил-2-R-пиримидин-5-карбоновые кислоты, которые могут быть использованы в качестве стимуляторов роста растений. В отличие от алкил(арил)гуанидинов менее реакционноспособные гетарилгуанидины оказались способными вступать в трехкомпонентную гетероциклизацию с циклическими дикетонами и ариальдегидами в спирте

или диоксане. При этом с выходами 40-70% образовывались арилзамещенные 2-гетариламино-1,4,5,6,7,8-гексагидрохиназолин-5-оны. Замена арилальдегидов на кетоны циклического ряда позволила автору синтезировать спироконденсированные 2-гетариламиногексагидрохиназолин-5-оны. Во второй главе также описан синтез гексагидротриазинового цикла взаимодействием монозамещенных гуанидинов с формальдегидом и первичными аминами. Установлено, что оптимальными условиями для проведения реакции является нагревание в диоксане эквимолярных количеств первичного амина, гуанидина и 2 молей формальдегида (в виде 40%-ного водного раствора) в течение 1-3 часов. В результате выходы целевых продуктов – 5-R-иминогетарилгексагидро-1,3,5-триазинов составляли 38-80%. Однако попытка распространить данное взаимодействие на первичные ариламины привела к образованию сложной смеси и выделить целевые продукты не удалось.

В третьей главе диссертации исследуются каскадные реакции на основе аминоазолов и модификация полученных продуктов. При этом в качестве аминоазолов применялись доступные 2-алкил(арил)аминобензимидазолы, 5-алкил(арил)-3-аминотриазолы и 4-арил-5-алкил-3-аминопиразолы. Данные соединения были введены в трехкомпонентные реакции с ортоэфирами или его синтетическим эквивалентом – диметилацеталем диметилформамида и метиленактивными соединениями. В результате этих реакций были получены новые гетероциклические системы – 8,8-R,R-8,9-дигидро[1,2,4]азоло[1,5-a]хиназолин-6-оны, 6-ацетил-2-R-7-метил[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидины, 6-карбоэтокси-2-R-7-метил[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидины, 3-ацетил-4-метилпиримидо[1,2-a]бензимидазолы и 3-карбоэтокси-4-метилпиримидо[1,2-a]бензимидазолы. Образование данных продуктов реакции свидетельствует, что взаимодействие аминоазолов протекает за счет *экзо*-аминогруппы, а не *эндо*-азота гетероцикла, что согласуется с квантово-химическими расчетами. На примере 3-аминопиразолов впервые исследована трехкомпонентная

гетероциклизация с триэтилортоформиатом и метиленактивными нитрилами – этиловым эфиром цианоуксусной кислоты малондинитрилом и бензимидазолилацетонитрилом. Изучено аннелирование пиридинового цикла к 6-карбэтокси-2-R-7-метил[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидинам и 3-карбэтокси-4-метилпиримидо[1,2-a]бензимидазолам. При этом оказалось, что C-N активность метильной группы в седьмом положении триазолопиримидинов настолько высока, что реакция с диметилацеталем диметилформаида протекает экзотермично, а образующиеся диметиламиновинилпроизводные сразу выпадают в осадок с выходами 88-96%. Затем было установлено, что циклизация енаминов с аминами легче всего проходит при кипячении реагентов в уксусной кислоте в результате чего синтезирован ряд производных новой трициклической гетероциклической системы – 2-R-5-R¹-7-R²-6,7-дигидропиридо[3,4-e][1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-6-оны с выходами 48-89%. Другие продукты трехкомпонентной гетероциклизации – 2-R-3-карбэтокси-4-метиопиримидо[1,2-a]бензимидазолы ведут себя в этой реакции аналогично с образованием ранее неизвестных четырехциклических систем – 2-R¹-3-R²-пиридо[3',4':5,6]пиримидо[1,2-a]бензимидазол-4(3H)-онов с выходами 63-83%. Весьма интересный факт установлен при взаимодействии указанных выше енаминов с гидразином. Оказалось, что направление реакции гетероциклизации зависит от природы растворителя. Так, в апротонной среде (диметилформамид) реакция протекает региоспецифично по *эндо*-атому азота гидразиновой группы интермедиата с аннелированием пиридинового кольца и образованием 2-R-6,7-дигидро-7-аминопиридо[3,4-e][1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-6-онов. В уксусной кислоте происходит региоселективная циклоконденсация с участием *экзо*-атома азота той же группы и образованием семичленного цикла в новых производных 2-R-8H-[1,2,4]триазоло[5',1':2,3]пиримидо[5,4-d][1,2]дiazепина. Однако попытка распространить данную методологию синтеза diaзепинов на ароматические

и гетероциклические гидразины не привела к желаемому результату. В развитие химических трансформаций продуктов трехкомпонентной гетероциклизации в диссертации установлен очень интересный факт так называемой ANRORC-перегруппировки при взаимодействии 2-R-6-карбозокси-7-метил[1,2,3]триазоло[1,5-a]пиримидинов со щелочью. В результате этого взаимодействия были получены 2-R-7-гидрокси-6-ацетил[1,2,3]триазоло[1,5-a]пиримидины с выходами 62-77%. Так же по аналогии с гетарилгуанидинами (глава II) изучены трехкомпонентные реакции аминоазолов с альдегидами и метиленактивными соединениями. В результате этих реакций получены новые типы гетероциклических систем – 3-карбозокси-4-арил-1,4-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-a]пиримидины, 4-арил-1,4-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-a]пиримидин-3-карбоксамиды, 6-R-5-метил-7-арил-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидины и новый класс трициклических гетероциклических систем – 2-R-9-арил-7-R¹-пиридо[4,3-d][1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-8(7H)-оны. Наконец, в третьей главе представлен трехкомпонентный подход к синтезу триазиновых систем путем конденсации 2-аминобензимидазола с первичными аминами и формальдегидом. Установлено, что оптимальным условием для данной каскадной реакции является кипячение реагентов в диоксане в соотношении 1:1:2. В результате с выходом 50-70% получены производные новой трициклической системы – 1-R¹-3-R²-1,2,3,4-тетрагидро[1,3,5]триазино[1,2-a]бензимидазолы.

В четвертой главе диссертации описаны направления практического использования полученных соединений. В частности, на основе структурно-ориентированного поиска лекарственных средств проведена выборка структур синтезированных аминоазогетероциклов, на основе которой произведен целенаправленный поиск новых ингибиторов протеинкиназ. В результате были обнаружены перспективные ингибиторы с активностью более 60%. Причем, для двух соединений впервые обнаружено

ингибирующее действие в отношении нескольких киназ. Изучено действие синтезированных 2-амино-4-метилпиримидинкарбоновых кислот на ростовую активность растений. Среди испытанных соединений некоторые по своей активности оказались более эффективными по сравнению с контрольным образцом – эпином, который в настоящее время широко применяется в качестве стимулятора роста растений. Ещё одним направлением практического использования некоторых из синтезированных соединений может быть их применение в качестве экстракционного реагента ионов церия (IV) из сернокислых растворов.

Из анализа содержания диссертации *основная научная новизна* проведенных Потаповым А.Ю. исследований, на мой взгляд, заключается в системном, комплексном подходе к изучению новых каскадных реакций на основе амидинов и их структурных аналогов. При этом автору удалось разработать удобные и простые методы трехкомпонентной гетероциклизации амидинов, ортоэфиров и метиленактивных соединений разнообразного строения. Найдено, что каскадная реакция гетарилгуанидинов, ортоэфиров и циклогександионов позволяет в одну стадию синтезировать новые гетариламино-7,8-дигидрохиназолы. Применение циклических кетонов в качестве монокарбонильных соединений позволило впервые синтезировать спироконденсированные 1,4,5,6,7,8-гексагидрохиназолиновые системы. Установлена возможность построения гексагидротриазинового цикла каскадной реакцией монозамещенных гуанидинов с формалином и первичными аминами. На основе этой реакции впервые проведено аннелирование триазинового цикла к 1,4-дигидробенз[4,5]имидазо[1,2-а][1,3,5]триазиновому. Циклизацией триазол-3-иламинов и пиразол-3-иламинов с диметилацеталем диметилформаида и 1,3-циклогександионами получены ранее неизвестные 8,9-дигидро[1,2,4]азоло[1,5-а]хиназолин-6(7H)-оны.

В диссертации на многочисленных примерах реализована возможность функционализации продуктов каскадных реакций. При этом с помощью разнообразных реакций аннелирования к структурам указанных продуктов получены несколько типов ранее неизвестных полициклических гетероциклических соединений. Осуществлено построение пиримидинового и пиразольного циклов на основе новой ANRORC-перегруппировки при щелочном гидролизе 2-г-6-карбоэтокси-7-метил[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиримидинов и 3-карбоэтокси-4-метилбенз[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидинов. В результате синтезированы новые соединения – 7-гидрокси-6-ацетил[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиримидины и 3-ацетил-4-гидроксибенз[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидины.

Важно отметить, что почти для всех химических процессов, изученных в диссертации, установлена их хемо- и региоселективность, предложены и экспериментально обоснованы, включая квантово-химические расчеты, вероятные схемы протекания реакций.

Практическая значимость работы заключается в разработке достаточно простых и удобных в препаративном отношении методов получения (экспериментальная часть) новых типов гетероциклических соединений, обладающих с высокой степенью вероятности биологической активностью. На основе первичного биологического скрининга выявлены вещества, обладающие высокой ингибирующей активностью в отношении серин-треониновых и тирозиновых киназ. Впервые обнаружено ингибирующее действие одних и тех же соединений в отношении нескольких протеинкиназ. Кроме этого на основе экспериментальных исследований в диссертации найдены эффективные стимуляторы роста растений и экстрагенты для выделения ионов церия (IV) из сернокислых растворов.

Также необходимо отметить, что для всех (около 317) синтезированных соединений в диссертации приведены данные элементного анализа и ЯМР ¹H спектров. Помимо этого для установления строения более сложных структур

для ряда полученных соединений были использованы современные методы масс-спектрометрии, ИК- и ЯМР ^{13}C -спектроскопии, двумерной ЯМР-спектроскопии и рентгеноструктурного анализа. Для наглядности спектральных данных в диссертации представлено объемное Приложение. На основании всего этого можно сделать вывод, что состав и структура вновь полученных соединений *достоверны и не вызывают сомнений*.

Тем не менее, к диссертации Потапова А.Ю. у меня имеются следующие замечания.

1. В диссертации практически отсутствует анализ литературных данных за последние 5-10 лет по сути рассматриваемого материала, в основном приводятся ссылки 80-90-х годов прошлого века.
2. Отсутствует сравнительный анализ распада молекулярных ионов в масс-спектрах синтезированных соединений по отношению к литературным данным для аналогичных структур и фрагментов.
3. Не вполне корректными являются объяснения, приведенные на стр. 13 и 101, что результат реакций является следствием низкой реакционной способности амидного карбонила по сравнению с карбонильной группой сложноэфирной группировки. Приведенные данные, в частности выходы продуктов реакции, не подтверждают этого.
4. Не понятно на основании чего отнесены сигналы на стр. 105 для C(5) пиримидинового протона и уширенные сигналы двух протонов аминогруппы, резонирующие в одной и той же области ЯМР ^1H -спектра 8.3-8.9 м.д.?
5. Нет объяснения (стр. 122) влияния природы растворителя (диметилформамида или уксусной кислоты) на региоспецифичность реакции гетероциклизации енаминов с гидразином.
6. Не корректно рассматривать в первой главе, посвященной амидинам, реакционную способность N,N-циклодизамещенных N-карбоксамидинов, которые по существу являются N,N-дизамещенными

гуанидинами, монозамещенные аналоги которых исследуются во второй главе диссертации.

7. Несмотря на хорошее оформление диссертации в ней все же встречаются опечатки и неточности, например, на страницах 47, 51, 60, 71, 93, 94, 107, 108, 151.

Однако указанные замечания к рецензируемой работе не существенны и не умаляют очевидных достоинств выполненного диссертационного исследования, которое вносит существенный вклад в химию гетероциклических соединений, а конкретно в область развития каскадных реакций гетероциклизации на основе амидинов и их структурных аналогов. Диссертация Потапова А.Ю. достаточное по объему современное экспериментальное исследование, которое по всем критериям удовлетворяет требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, установленным п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением РФ от 24 сентября 2013 г № 842, а автор данной работы Потапов Андрей Юрьевич заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Автореферат и научные публикации, в том числе соответствующие списку ВАК, полностью и правильно отражают содержание диссертации.

Официальный оппонент

доктор химических наук, профессор  А.И. Москаленко

Почтовый адрес: 398020, г. Липецк, ул. Салтыкова-Щедрина, 156-403.

Телефон: (4742)27-18-20

Адрес электронной почты: kaf_himii@lspu.lipetsk.ru

Личную подпись профессора кафедры биологии, химии и экологии ФГБОУ ВПО «Липецкий государственный педагогический университет», доктора химических наук, профессора А.И. Москаленко заверяю:

30.05.2014₂

Ученый секретарь

ФГБОУ ВПО «ЛГПУ»





Т.М. Микова