

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Д.Ю. Вандышева “Новые полиазагетероциклические системы на основе диаминоимидазолов”, представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Соединения с вицинальными диаминогруппами являются одними из распространённых в синтетической органической химии реагентов с двумя нуклеофильными центрами и широко применяемых в построении разнообразных гетероциклических систем. Известными примерами, подтверждающими это, являются реакции 1,2-диаминобензолов и их производных с  $\alpha$ -дикетонами (синтез хиноксалинов – реакция Хинзберга-Кёрнера), гексозой (синтез хиноксалинонов – реакция Оле), карбоновыми кислотами и их производными (синтез бензимидазолов – реакции Филлипс-Ладенбурга), альдегидами и кетонами (синтез бензимидазолов – реакции Вайденахейгена) и реакции 4,5-диаминопиримидинов с муравьиной кислотой и эфирами хлормуравьиной кислоты (синтез пуринов – реакция Траубе),  $\alpha$ -дикетонами (синтез птеридинов – реакция Исей). Известно также участие соединений с вицинальными диаминогруппами в синтезе 7-и и 8-и членных гетероциклических систем и макроциклических соединений.

Диссертация Д.Ю. Вандышева выполнена в **актуальной** области синтеза новых конденсированных гетероциклов на основе реакции 1,2-диаминоимидазолов, а именно 1,2-диамино-4-фенилимидазолов,  $N^1$ -арилметил-4-фенил-1*H*-имидазол-1,2-диаминов и 1,2-диаминобензимидазолов с различными реагентами с моно-, ди- и триэлектрофильными центрами. В диссертационной работе изучены свойства, строение и механизмы образования конечных продуктов, а в некоторых случаях исследованы реакционная способность и синтетических возможности их участия в дальнейших синтезах.

При этом следует отметить, что наличие кроме аминных функций (как в обычных 1,4-диаминонуклеофилах) активного атома азота пиридинового типа и высоко реакционноспособного центра C5 ( $\alpha$ -положение по отношению к атому азота пиррольного типа и  $\beta$ -положение по отношению к атому азота пиридинового типа) в молекуле 1,2-диамино-4-фенилимидазола и активного атома азота пиридинового типа в молекуле 1,2-диаминобензимидазола обеспечивает альтернативные направления реакций с диэлектрофилами и открывает широкие возможности в плане использования этих соединений в синтезах различных производных имидазолов и бензимидазолов.

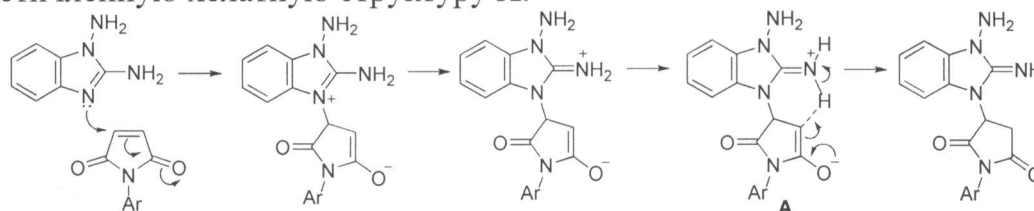
В последние годы сохраняется высокий интерес к имидазолам. Это связано главным образом с тем, что имидазольная система и ее бензо-, азоло- и азиноаннелированные производные являются фрагментами многих разнообразных биологически важных соединений и медикаментов, в том числе природного происхождения. Функционализированные и конденсированные производные имидазолов часто служат в качестве ключевых соединений в синтезе этих веществ. Они были использованы в синтезе лекарственных препаратов с противогипоксией, психотропной, противомаларийной, противодиабетической, противотуберкулезной активностями и в синтезе многих других практически важных веществ. При этом одной из ключевых проблем в конструировании новых и труднодоступных гетероциклических систем является выбор доступных реагентов, обладающих высокими препаративными возможностями, позволяющими химикам-синтетикам создать сложные оригинальные структуры, трудно получаемые при использовании других известных подходов синтеза.

Полученные результаты представляют **научную значимость** не только для химии гетероциклических соединений, но и для синтетической органической химии в целом, расширяя наши знания о реакциях между полифункциональными реагентами и о возможностях выбора условий (не только, и может быть даже не столько, выбора условий эксперимента, сколько выбор реагентов) для региоселективного протекания процессов.

В результате систематических исследований поведения 1,2-диамино-4-фенилимидазолов, 1,2-диамино- $N^1$ -арилметил-4-фенил-1*H*-имидазолов и 1,2-диаминобензимидазола по отношению к различным электрофильным реагентам, а именно *N*-арилмалеимидам, *N*-арилитаконимидам, диметилацетиленкарбоксилату (ДМАК), 1-арил(гетарил)-3-диметиламино)проп-2-ен-1-онам, 5,5- $R,R'$ -2-(фениламинометилен)циклогесан-1,3-дионом, ароилизотиоцианатам, эфирам 2,3-диоксобутановой кислоты, а также исследования их поведения в трёхкомпонентной системе с использованием 1,3-циклогександионов (или циклопентандиона), ацетоуксусного эфира, ацетилацетона, циануксусного эфира с триэтилортоформиатом (или его синтетическим эквивалентом – диметилацеталь диметилформамидом), циануксусного эфира с альдегидом, первичных аминов с формальдегидом, были синтезированы соответствующие новые функциональные производные имидазо[1,5-*b*]пиридазинов, имидазо[5,1-*f*][1,2,4]триазинов, имидазо[1,2-*b*][1,2,4]триазинов, пиримидо[1,2-*a*]- и [1,2,4]триазино[2,3-*a*]бензимидазолов, имидазо[1,2-*b*]пиридо[4,3-*e*][1,2,4]триазин-6-онов. Для 7-амино-4,5-дифенилимидазо[1,5-*b*]пиридазина **26a** и 3-амино-7,7-диметил-1-фенил-7,8-дигидроимидазо[1,5-*b*]циннолин-9(6*H*)-она **36b** были получены данные РСА. В случаях синтеза имидазо[1,5-*b*]пиридазина **13e**, дигидроимидазо[1,5-*b*]циннолинона **36b** и пиримидо[1,2-*a*]бензимидазола **74g** для определения маршрута реакций и последовательности взаимодействий был проведен ВЭЖХ/МС анализ в сочетании с УФ детектированием состава реакционной среды за счёт определения молекулярных масс образующихся соединений, что, безусловно, является значимым вкладом в развитие знания о механизме протекания процессов. На синтетическую арену выведен целый ряд новых перспективных ключевых соединений различных типов, разработаны новые подходы к синтезу разнообразных конденсированных имидазольных систем. В этом состоит основная суть рецензируемой работы и её ценность.

Успешным направлением эксплуатации синтетических возможностей исследуемых типов соединений является, в частности, синтез тетрагидроимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-карбоксамидов **10a-d** и тетрагидропиримидо[1,2-*a*]бензимидазолов **72a-d** реакциями 4-фенил-1,2-диаминоимидазола и диаминобензимидазола с *N*-арилмалеимидами. Выявлены закономерности протекания этих реакции и показано, что их направление и структура образующихся продуктов зависят, в первую очередь, от характера реакционных центров в производных имидазола. В результате этих исследований разработаны методы синтеза функционализированных бициклических конденсированных систем, включающих в себя наряду с имидазольными и пиридазиновыми примидиновые кольца. В обоих случаях за последнюю стадию реакции несёт ответственность дальняя от нуклеофильных центров (в первом случае от аминогруппы у атома  $N1$  имидазольного кольца, во втором случае от иминогруппы у атома  $C2$  бензимидазольного кольца) карбонильная группа *N*-арилдигидромалеимидного фрагмента. Из приведённых схем (схемы 4 и 19) и рассуждений непонятно, почему реакции идут именно так, а не с образованием имидазопиразольной системы (**10'**) в первом случае и имидазобензимидазольной системы (**72'**) во втором, в результате реализации стерически более благоприятных направлений процессов. На страницах 96, 97 написано, что “На основе теоретических сведений, квантово-химических расчётов и полученных ранее результатов нами был

предложен возможный механизм данного процесса. Предполагается, что на первой стадии происходит присоединение малеимида по двойной связи к аминогруппам имидазола или к эндоциклической NH группе в третьем положении (через таутомерную форму). Далее ...” Если, как пишет диссертант, при образовании соединений **69а-д** (ответственных за образование конечных продуктов **72а-д**) участвовала бы эндоциклическая NH группа в третьем положении, то тогда обязательно реализовался бы и путь 2 (схема 19), хотя бы в качестве побочного направления. А на самом деле за первую стадию реакции отвечает высоконуклеофильный (благодаря пиррольному атому N1 кольца и аминогруппе во втором положении бензимидазольной системы) атом N3 пиридинового типа, как показано ниже. Миграция протона происходит на последней стадии процесса через шестичленную хелатную структуру **A**.



Несомненно, представляют определенный интерес изученные в работе реакции 4-фенил-1,2-диаминоимидазола и диаминобензимидазола с *N*-арилитаконимидами, в отличие от *N*-арилмалеимидов содержащими экзоциклический электрофильный центр, сопряжённый с амидной карбонильной группой, позволяющие синтезировать производные тетрагидроимидазо[1,5-*b*]пиридазин-3-ил)-*N*-арилацетомидов **13а-ж** и тетрагидропиридино[1,2-*a*]бензимидазол-3-ил)ацетамидов **74а-д**.

Выхода в этих реакциях в случае использования 1,2-диаминобензимидазола составляют 85-95%, в то время как при использовании в качестве нуклеофильного реагента 4-фенил-1,2-диаминоимидазола в большинстве случаев снижаются до 60-75%. Эта тенденция остаётся и в случае использования ДМАК в качестве электрофильного реагента. Выхода реакций 4-фенил-*N*<sup>1</sup>-бензил-1*H*-имидазол-1,2-диамина **7а** и его других аналогов **7б-г** с ДМАК составляет 65, 80, 72 и 68% соответственно. Возникает вопрос, не связано ли это с протеканием наряду с основным направлением реакций с участием атома С5 имидазольного кольца, побочных реакций с участием атома N3 пиридинового типа в случае реакций с 1,2-диаминоимидазолами **4,7а-г**, продукты которых оставались не замеченными?

Другим успешным направлением рецензируемого исследования в синтетическом плане и в плане понимания пути протекания реакций с участием полифункциональных соединений являются реакции 1,2-диамино-4-фенилимидазолов и *N*<sup>1</sup>-арилметил-4-фенил-1*H*-имидазол-1,2-диаминов в трёхкомпонентной системе. Аналогичные продукты – производные имидазо[1,5-*b*]циннолин-9(6*H*)-онов **36а-з** были получены и в ходе трёхкомпонентного процесса с использованием 1,3-циклогександионов и триэтилортоформиата или его синтетического эквивалента диметилацетала диметилформамида с 1,2-диамино-4-фенилимидазолом. Такой подход (имеется в виду трёхкомпонентный процесс) был удачно применён и для синтеза самых разнообразных производных имидазо[1,5-*b*]пиридазинов **60а-ж**, **61а-е** при использовании в качестве метиленактивных соединений ацетоуксусного эфира **46**, ацетилацетона **47**, арилбутан-1,3-дионов **48а-ж**, ароилпропанонитрилов **49а-е**.

Взаимодействие диаминамидазола **4** с циануксусным эфиром **62** и альдегидами **63а-г** проводили при кипячении реагентов в диоксане в присутствии каталитических количеств уксусной кислоты, что привело к образованию функционально замещённых про-

изводных фенилимидазо[1,5-*b*]пиридазин-3-карбонитрилов **66а-г**. При этом необходимо отметить, что выход тетрагидроимидазопиридазинов **66а-г** в трёхкомпонентной реакции был значительно ниже, чем в двухкомпонентной с использованием арилиденцианоацетатов **64а-г**. На основе хроматограммы (рис. 27) реакционной массы после двухчасового кипячения, на примере синтеза тетрагидроимидазопиридазина **66в**, это объясняется побочным образованием “оснований Шиффа” **67**. Объяснение не очень убедительно, так как образующееся “основание Шиффа” **67**, так же как и исходный альдегид, должно было привести к желаемому продукту, поскольку электрофильность атома углерода при C=N связи в кислых средах не ниже, чем при C=O связи.

Заслуживают особого внимания реакции диаминоимидазолов с первичными аминами и формальдегидом. Хотя выхода этих реакций не очень высокие (30-55%), но они позволяют синтезировать принципиально новые тетрагидроимидазо[5,1-*f*][1,2,4]триазины **91а-ж** с активным  $\alpha$ -аминоиминным фрагментом.

Эти результаты – получение новых высокорекреационноспособных полифункциональных гетероциклов, в том числе конденсированных, возможность выявления на основе работ соискателя представления о факторах, управляющих поведением 1,2-диамино-4-фенилимидазолов, *N*<sup>1</sup>-арилметил-4-фенил-1*H*-имидазол-1,2-диаминов и 1,2-диаминобензимидазолов по отношению к различным электрофильным реагентам – представляют **практическую ценность**, так как позволяют ввести в синтетический обиход новые полезные соединения.

Полученные в диссертационной работе Д.Ю. Вандышева результаты открывают новые **перспективы** в плане синтеза и поиска фармакологически интересных соединений, в том числе и хиральных, с использованием в реакциях полифункциональных производных имидазола вместо обычных нуклеофильных реагентов и разнообразных электрофильных реагентов.

Диссертация изложена на 170 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературных данных, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы из 239 источников, содержит 43 рисунка, 83 схемы, 34 таблицы.

Литературный обзор (впрочем, как и вся диссертация) написан хорошо и легко читается, хорошо гармонирует с обсуждением результатов.

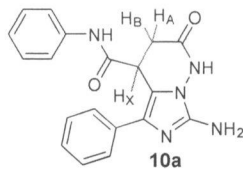
Работа Д.Ю. Вандышева выполнена с привлечением комплекса физико-химических методов, в том числе ЯМР-спектральных методов (ЯМР <sup>1</sup>H, ЯМР <sup>13</sup>C, NOESY и HMBC), различных масс-спектрометрических (ХИ, ЭИ и ИЭР) и хроматографических методов анализа, высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), а в случае двух соединений рентгеноструктурного анализа. Следует, однако, отметить, что для идентификации соединений не применялся метод ИК спектроскопии, хотя большинство синтезированных соединений содержит группировки, легко идентифицируемые ИК-спектроскопией.

Обсуждение результатов проведено квалифицированно, что гарантирует **надежность** и **достоверность** как полученных результатов, так и выводов, сделанных на их основе.

Вместе с тем по работе можно сделать следующие замечания.

В диссертации описаны синтез и характеристики несколько рядов соединений **9б,10а-д** (схема 4, таблица 4), **36в-з** (схема 11, таблица 16), **72а-д** (схема 4, таблица 4), содержащих в своём составе группы протонов –CH<sub>2</sub>–CHR– типичной АВХ системы. По всем законам ЯМР спектроскопии эти системы должны характеризоваться тремя, а именно <sup>2</sup>J<sub>AB</sub>, <sup>3</sup>J<sub>AX</sub>, <sup>3</sup>J<sub>BX</sub> константами ССВД. При этом константы выводятся из АВ ча-

сти спектра, а X часть спектра не позволяет сделать это, но позволяет найти суммы ( ${}^3J_{AX} + {}^3J_{BX}$ ) констант. В диссертации, например, для соединения **10a** (таблица 4) этот фрагмент охарактеризован шестью константами (2.65 (1H, дд,  $J = 15.8$ ,  $J = 1.8$ ) и 3.01 (1H, дд,  $J = 16.0$ ,  $J = 6.7$ ,  $\text{CH}_2$  пиридаз); 4.35 (1H, дд,  $J = 6.8$ ,  $J = 1.7$ ,  $\text{CH}_{\text{пиридаз}}$ ), причём выведены константы и из X части спектра, что некорректно. Поэтому рассуждения, приведённые на странице 51 диссертации, не имеют смысла. Это замечание относится ко всем соединениям с АВХ системой.



Рассуждение о том, что “Определяющим шестичленную структуру цикла **72a-d** является дублетный сигнал метинового протона (СН-4) при  $\delta = 5.34 - 5.48$  м.д., который резонирует с протонами метиленового фрагмента пиридинового цикла” (стр. 97), некорректно.

Соединения **74a-d** (таблица 24) содержат в положении 3 асимметрический центр и две метиленовые группы с неэквивалентными протонами. Разве может в такой системе протон метиленовой группы резонировать как “триплет”?

Относительно соединений **66a-g** (схема 17, таблица 20), получаемых в мультикомпонентной системе взаимодействием диаминимидазола **4** с циануксусным эфиром **62** и ароматическими альдегидами **63a-g** в присутствии каталитических количеств уксусной кислоты при кипячении реагентов в диоксане, кроме упомянутых выше, возникает много других вопросов. Реакция протекает с образованием соединений **66a-g**, содержащих два асимметрических центра в положении 3 и 4. В диссертации, однако, нет ни одного слова о диастереоселективности этих реакций, хотя анализ приведённых данных, в том числе ЯМР  ${}^1\text{H}$ , указывает, скорее всего, на образование диастеромерных смесей. То, что выхода в этих реакциях значительно ниже, чем в большинстве других исследованных в этой работе реакций, может быть связано с тем, что в некоторых случаях просто не выделена из реакционной смеси другая диастеромерная пара. Для этих соединений нет чётких температур плавления (таблице 19), хотя при обсуждении диссертант пишет “При этом образовывались белые порошкообразные соединения с чёткими температурами плавления,…” (стр. 91), в то время как диастеромерная смесь не может иметь чёткую температуру плавления. Протоны пиридазинового кольца у атомов С3 и С4 (с асимметрическими центрами) резонируют либо в виде уширенных синглетов, либо в виде, как пишет диссертант, “кв”, видимо, имеется в виду квартет с  $J = 4.2$  Гц (в случае соединений **66б**) и с  $J = 4.2$  Гц (в случае соединений **66г**). Почему один из протонов пиридазинового кольца резонирует в виде двух неравноценных уширенных синглетов (как видно из рисунка 26), а другой либо в виде мультиплета, либо в виде “кв”? Описание сигналов аминогруппы, например, для соединения **66б** в виде 6.68, 7.01 (1.62H, оба с,  $\text{NH}_2 + \text{NHD}$ ) некорректно. Если это так, почему не подвергается дейтерообмену более кислый (подвижный) атом водорода у атома N1 гидразидной группы? Причина “раздвоения” сигналов аминогруппы связана с наличием асимметрического центра в составе молекулы, что делает атомы водорода  $\text{NH}_2$ -группы неэквивалентными, превращая аминогруппу в АВ систему, которая должна резонировать в виде АВ-квадруплета (то есть в виде двух дублетных сигналов). Из-за быстрой спин-решёточной релаксации квадрупольного ядра азота АВ-квадруплет  $\text{NH}_2$  системы трансформируется в два уширенных синглета. Если имели дело с NHD группой, то для неё мультиплетность сигнала в отличие от сигнала  $\text{NH}_2$  группы должна быть другой, так как спиновое квантовое число для

$^1\text{H}$  равно  $I = 1/2$ , а для  $^2\text{D}$   $I = 1$ ). Это относится ко всем соединениям с аминогруппой, содержащим асимметрические центры.

Вероятные пути фрагментации соединений **29в,г** (стр. 52, схема 5) и соединений **72а-д** (стр. 98, схема 20) противоречивы и некорректны. При наличии более чувствительных к расщеплению фрагментов отрыв четырёхуглеродного фрагмента от бензольного кольца в соединениях **29в,г** маловероятен. Массы ионов  $m/z295$ ,  $m/z227$  (в случаях соединений **29в,г**) и массы ионов  $m/z201$ ,  $m/z173$  (в случаях соединений **72а-д**) не соответствуют приведённым структурам. Почему в случаях соединений **72а-д** не имеет место отрыва четырёхуглеродного фрагмента от бензольного кольца?

Имеются опечатки и неточности в обзоре литературы, например: лишние атомы водорода в структурах 42 и 43 (схема 17); взаимодействие диаминобензимидазола с дибензоилметаном в одинаковых условиях (в присутствии  $\text{ZnCl}_2$  в нитробензоле) на схеме 25 (верхняя строка) заканчивается аннелированием пиримидинового кольца, а на схеме 52 (верхняя строка) – аннелированием триазепинового кольца; направление стрелки на структуре 74 (схема 28) нарисовано в противоположную сторону.

Отмеченные недостатки не изменяют общего положительного впечатления от рецензируемой работы. Автореферат и опубликованные 22 работы (9 статей в журналах, включенных в перечень ВАК, 2 статьи в журналах, входящих в базу цитирования “Chemical Abstracts”, 11 тезисов докладов конференций различных уровней) полно и правильно отражают основные научные результаты, положения и выводы, приведённые в диссертации.

Оценивая диссертацию Д.Ю. Вандышева в целом, считаю, что она соответствует пп. 9-11, 13, 14 “Положения о порядке присуждения учёных степеней” (Постановление Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г.) и является законченной научно-квалификационной работой, имеющей существенное значение для синтетической органической химии.

Считаю, что Вандышев Дмитрий Юрьевич заслуживает присуждения ему учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Заведующий лабораторией  
Химии гетероциклических соединений  
ФГБУН Институт органической и  
физической химии им. А.Е. Арбузова  
Казанского научного центра РАН,  
доктор химических наук, профессор

Вахид Абдулла оглы Мамедов,  
09.11.2017 г.

420088, г. Казань, ул. А.Е.Арбузова, 8.  
Телефон (843) 272-73-04  
e-mail: mamedov@iopc.ru

