

Отзыв

на автореферат диссертации Антоновой Марии Михайловны
«Новые методы синтеза 1-моно- и 1,6-дизамещенных
3*a*,6*a*-дифенилгликольбурилов и их гетероаналогов - перспективных объектов
супрамолекулярной химии»,
представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальности 02.00.03 – «органическая химия»

Актуальность темы. Гликольбурилы являются излюбленными объектами изучения группы доктора химических наук, ведущего научного сотрудника Ангелины Николаевны Кравченко из лаборатории азотсодержащих соединений ИОХ им. Н.Д.Зелинского РАН. Гликольбурилы обладают разнообразной биологической активностью: нейротропной, седативной, цитотоксической. Кроме того, в последние годы получила развитие супрамолекулярная химия гликольбурилов. Жесткая молекулярная структура этих соединений, наличие мочевиновых, амидных и тиамидных группировок создают условия для инжиниринга на основе 1,6-дизамещенных гликольбурилов искусственных рецепторов, кавитандов, синтетических блоков для кукурбит[*n*]урилов и супрамолекулярных кристаллов. Исследования в этой области органической химии, несомненно, актуальны.

Научная новизна. Впервые синтезированы бис(4-метоксифенил)имидазооксазин, 9,9*a*-дифенил-2,3,4,5-тетрагидроимидазо[5,1-*b*][1,3]оксазепин-7(9*aH*)-он и недоступные ранее 1-замещенные 5-гидрокси-4,5-дифенил-1*H*-имидазол-2(5*H*)-оны (имидазолон), в том числе энантиомерно чистые, на основе окисления 1-замещенных-4,5-диарил-1*H*-имидазол-2(3*H*)-онов азотной кислотой. Обнаружено новое направление взаимодействия 1-(гидроксиалкил)-4,5-ди(4-метоксифенил)-1*H*-имидазол-2(5*H*)-она и HNO₃, приводящее к образованию трициклического продукта - (3*aR**,10*aS**)-3,3*a*,10,10*a*-тетракис(4-метоксифенил)-5,6,12,13-тетрагидроимидазо[5,1-*b*:5',1'-*g*][1,6,3,8]диоксадиазецин-1,8(3*aH*,10*aH*)-диона.

Выявлена новая трансформация 1-(2-гидроксипропил)-4,5-дифенил-1*H*-имидазол-3-оксида в 2-метил-5,6-дифенил-2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*]оксазол под действием уксусного ангидрида.

Впервые на основе конденсации мочевины с 1-замещенными имидазолонами, имидазооксазолоном, производными имидазооксазинона, имидазооксазепинона синтезированы недоступные ранее 1-замещенные 3*a*,6*a*-дифенилгликольурилы.

Выявлены новые региоселективные реакции имидазооксазолонов или имидазооксазинонов с 1-(гидроксиалкил)мочевинами и получены недоступные ранее 1,6-дигидроксиалкил-3*a*,6*a*-дифенилгликольурилы.

На основе изучения двух подходов: реакций имидазооксазолонов, имидазооксазинонов и имидазооксазепинонов с 1-алкилмочевинами или взаимодействий 1-алкилимидазолонов с 1-(гидроксиалкил)мочевинами с высокой региоселективностью получены недоступные ранее 1-(гидроксиалкил)-6-метил-3*a*,6*a*-диарилгликольурилы с количественными выходами.

Для 1,6-дизамещенных 3*a*,6*a*-диарилгликольурилов был установлен факт генерации хиральности в кристаллах ахиральных соединений (возникновение хиральности за счет стабилизации конформеров ахиральных соединений).

Изучены процессы кристаллизации синтезированных соединений и с помощью РСА подробно исследованы особенности их супрамолекулярной организации в кристалле.

Практическая значимость. Антоновой М.М. разработаны региоселективные и энантиоселективные методы синтеза новых 1-моно-, 1,6- и 1,4-дизамещенных 3*a*,6*a*-дифенилгликольурилов и их тиоаналогов, а также 4-замещенных имидазотиазолов с использованием универсальной общей методики: кипячение реакционных масс в MeCN в течение 20 минут в условиях кислотного катализа.

Разработан метод синтеза недоступных ранее 1-замещенных 4,5-дифенилимидазолонов с различными заместителями у атомов азота – новых синтонов органического синтеза.

Предложен метод синтеза неизвестных ранее 1-гидроксиэтил(гидроксипропил-, гидроксипропил)-4,5-дифенилимидазолинов восстановлением соответствующих производных имидазооксазолон, имидазооксазинона и имидазооксазепинона с помощью тиомочевины.

Среди круга новых синтезированных соединений выявлены вещества, обладающие антибактериальным, цитотоксическим и противоопухолевым действием.

Диссертация М.М. Антоновой построена традиционно.

В начале были разработаны методы синтеза исходных соединений: 1-замещенных 5-гидрокси-4,5-дифенил-1*H*-имидазол-2(5*H*)-онов (имидазолонов **1**), диарилпроизводных 7,7*a*-дифенилимидазо[5,1-*b*]оксазолонов (имидазооксазолонов **2**), 8,8*a*-дифенилимидазо[5,1-*b*][1,3]оксазинонов (имидазооксазинонов **6**). Эти соединения были получены по общей методике окислением 65 %-ной HNO₃ в MeCN соответствующих 1-*R*-замещенных 4,5-дифенил-1*H*-имидазол-2(5*H*)-онов. В случае *R* = (CH₂)₂OH реакция протекала аномально с образованием десятичленных циклических продуктов **7**, структура которых была доказана рентгеноструктурным анализом (РСА). Вообще, при выполнении экспериментальной части работы диссертантку ожидало много сюрпризов. Так, при одним из способов синтеза исходных 1-*R*-замещенных 4,5-дифенил-1*H*-имидазол-2(5*H*)-онов являлась перегруппировка *N*-оксидов соответствующих имидазолинов при обработке As₂O. Выяснилось, что в случае *R* = CH(OH)Me *N*-оксид в этих условиях образует замещенный имидазо[2,1-*b*]оксазол **14**.

Далее, для синтеза 1-замещенных 3*a*,6*a*-гликольбурилов была впервые изучена реакция их моно- и бициклических предшественников **1**, **2-4**, **6**, **7** с мочевиной, гидроксиалкилмочевинами и алкилмочевинами. Реакции протекали региоселективно с образованием исключительно 1,6-

дизамещенных гликольурилов. Предложена схема кислотно-катализируемой конденсации, проведены квантово-химические расчеты. Выявлена роль гидроксигруппы в реализации региоселективного процесса. Обнаружено, что тиомочевина ведет себя в этих реакциях совершенно особым образом и играет роль восстановителя соединений **1** до имидазолинонов **5**. Показано, что 1,4-дизамещенные гликольурилы являются минорными продуктами и образуются лишь в некоторых случаях. Выявлен факт генерации хиральности в кристаллах ахиральной формы молекулы гликольурила **20a,c**.

Большой удачей автора является обнаружение факта кристаллизации соединений **24a** и **24e** в виде конгломератов, что открывает путь к диастереоселективному синтезу 1-метил- и 1-(2-гидроксиэтил)-3a,6,6a-трифенилгликольурилов.

С мочевиной на основе хирального *S*-фенилэтиламина изучены регио- и энантиоселективные (в некоторой степени) реакции синтеза 1,6-дизамещенных гликольурилов и их тиоаналогов.

Далее, впервые были исследованы реакции 1-замещенных имидазолонов с KSCN в присутствии AcOH, и на их основе разработан оригинальный общий метод синтеза 4-замещенных 3a,6a-дифенил-2-тиоксотетрагидро-2*H*-имидазо[4,5-*d*]тиазол-5(3*H*)-онов (имидазотиазолов) – гетероаналогов гликольурилов. Предложен вероятный механизм их образования.

Самой интересной частью работы, на мой взгляд, является изучение супрамолекулярной структуры кристаллов при сокристаллизации новых 1-замещенных 1,6-дифенилгликольурилов со спиртами и кислотами, а также при их кристаллизации из ацетонитрила. Показана возможность самоорганизации супрамолекулярной системы в зависимости от соразтворителя, и адаптации ее к изменяющемуся химическому окружению. Этот результат очень любопытен и требует дальнейшего развития исследований в этом направлении. Следует отметить повсеместное

использование автором метода PCA для доказательства структуры и установления абсолютной конфигурации новых гликольурилов.

Автореферат М.М.Антоновой написан четко, логично, в научном стиле, без опечаток, легко читается. Выводы соответствуют проделанной работе. Публикации отражают основное содержание автореферата.

Антоновой М.М. внесен существенный вклад в химию гликольурилов. По сути, у нас на глазах закладываются основы нового направления кристаллохимии: супрамолекулярная химия гликольурилов.

Как вытекает из автореферата, диссертационная работа Антоновой Марии Михайловны по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне безусловно удовлетворяет требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Доктор химических наук, доцент,
старший научный сотрудник
лаборатории биологически активных соединений
ИТХ УрО РАН



Глушков Владимир Александрович

5 декабря 2014 г.

Почтовый адрес организации: 614013 Пермь, ул. Академика Королева, 3
Адрес электронной почты составителя: glusha55@gmail.com
Телефон: +79504777864, +7(342)2378266.

Подпись Глушкова В.А. заверяю:

Ученый секретарь ИТХ УрО РАН, к. т. н.  Г. В. Чернова

5 декабря 2014 г.

