

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

экспертной комиссии диссертационного совета

Комиссия диссертационного совета Д 002.222.01 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата химических наук при ИОХ РАН в составе д.х.н., проф. Злотина С. Г.(председатель), д.х.н. Веселовского В. В., д.х.н. Дильмана А. Д., рассмотрев диссертацию и автореферат диссертации **Антоновой Марии Михайловны «Новые методы синтеза 1-моно- и 1,6-дизамещенных 3а,6а-дифенилгликольурилов и их гетероаналогов - перспективных объектов супрамолекулярной химии»** (научный руководитель – д.х.н., проф. Кравченко А. Н.), представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия, установила: диссертационная работа Антоновой М. М. «Новые методы синтеза 1-моно- и 1,6-дизамещенных 3а,6а-дифенилгликольурилов и их гетероаналогов - перспективных объектов супрамолекулярной химии» посвящена решению задач, представляющих несомненный научный и практический интерес.

**Актуальность работы.** Создание новых подходов к синтезу практически значимых гетероциклических соединений является одной из важнейших фундаментальных задач органической химии. Гликольурилы (тетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-дионы) являются классом соединений, который нашел применение в различных отраслях промышленности, медицине и сельском хозяйстве. Значительный вклад в развитие химии гликольурилов в последние годы вносят работы лаборатории азотсодержащих соединений ИОХ РАН, и основным достижением этих исследований является внедрение в медицинскую практику дневного транквилизатора мебикара (или адаптола). Наряду с ноотропной, нейротропной, седативной и цитотоксической активностью спектр фармакологического действия гликольурилов постоянно расширяется. Среди 1,6-дизамещенных 3а,6а-диарилгликольурилов выявлены вещества,

влияющие на цитохром-Р-450-зависимую монооксигеназную систему печени. В настоящее время начинает развиваться новое перспективное направление использования гликольбурилов в супрамолекулярной химии для изучения процессов самоорганизации и самосборки молекул. Важные супрамолекулярные свойства выявлены у 1-моно- и 1,6-дизамещенных 3а,6а-диарилгликольбурилов. Например, на основе 1-замещенных 3а,6а-диарилгликольбурилов получают новые типы молекулярных клипс и кавитандов. Для 1,6-дизамещенных 3а,6а-диарилгликольбурилов был установлен факт генерации хиральности в кристаллах ахиральных соединений (возникновение хиральности за счет стабилизации конформеров ахиральных соединений). Кроме того, 1,6-дизамещенные гликольбурилы используются в качестве матриц для проведения конденсации Кляйзена или билдинг-блоков для синтеза ациклических кукурбит[*n*]урилов. Однако, эти соединения мало доступны из-за того, что имеющиеся методы их синтеза исчерпаны. Тио- и гетероаналоги гликольбурилов практически не изучены, так как подходы к их получению не разработаны, хотя они могут представлять не меньший интерес. Поэтому развитие химии 1-моно- и 1,6-дизамещенных гликольбурилов и их гетероаналогов является актуальным.

**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 (имидазолоны), в том числе энантиомерно чистые, на основе окисления 1-замещенных-4,5-диарил-1*H*-имидазол-2(3*H*)-онов. Обнаружено новое направление взаимодействия 1-(гидроксиалкил)-4,5-ди(4-метоксифенил)-1*H*-имидазол-2(5*H*)-она и  $\text{HNO}_3$  (65%) с образованием 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]диоксадиазепин-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. Тиомочевина в аналогичные реакции не вступает, а проявляет присущие ей восстановительные свойства.

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. При использовании первого подхода исследованные реакции имеют общий характер только с 1-метилмочевинной. С удлинением алкильной цепи в мочевилах и бициклах изученные взаимодействия имеют ограничения: имидазооксазолон взаимодействует с 1-этил(пропил, бутил)мочевинами, имидазооксазиносин реагирует лишь с этилмочевинной, а имидазооксазепинон не вступает в аналогичные реакции. Для объяснения и подтверждения полученных результатов проведены квантово-химические расчёты.

При исследовании новых региоселективных реакций 1-алкилимидазолонов с 1-алкилмочевинами разработан общий метод получения широкого круга не описанных ранее 1,6-диалкил-3*a*,6*a*-дифенилгликольурилов. Установлено, что селективность образования 1,6-дизамещенных гликольурилов по отношению к 1,4-диалкилзамещенным гликольурилам возрастает с удлинением алкильной цепи в исходных реагентах. Синтез 1-замещенных 3*a*,6,6*a*-трифенилгликольурилов может

быть осуществлен с высокой региоселективностью только на основе реакции 1-алкилимидазолонов с 1-фенилмочевинной.

Впервые в результате изучения реакции 4-гидрокси-1-метил-5-метокси-4,5-дифенилимидазолидин-2-тиона с (*R*)-1-(1-фенилэтил)мочевинной диастерео- и региоселективно получен энантимерно чистый 1,6-дизамещенный тиогликольурил - (*3aR,6aS*)-6-метил-3*a,6a*-дифенил-1-((*R*)-1-фенилэтил)-5-тиоксогексагидроимидазо-[4,5-*d*]имидазол-2(1*H*)-он, для которого методом РСА установлена абсолютная конфигурация асимметрических атомов углерода. 1,4-Дизамещенные диастереомеры кристаллизуются в виде сокристаллизата.

Для разработки новых диастереоселективных методов синтеза энантимерно чистых гликольурилов исследованы 2 подхода: взаимодействие 1-алкилимидазолонов и имидазооксазолна с (*R*)-1-(1-фенилэтил)мочевинной или реакция (*R*)-5-гидрокси-4,5-дифенил-1-((*R*)-1-фенилэтил)-1*H*-имидазол-2(5*H*)-она с 1-замещенными мочевиными. Показано, что все изученные реакции протекают с высокой диастерео- и региоселективностью и приводят к образованию энантимерно чистых 1,6-дизамещенных 3*a,6a*-дифенилгликольурилов, для которых определена относительная конфигурация мостиковых атомов углерода. Предложены предположительные механизмы диастерео- и региоселективного образования 1,6-дизамещенных гликольурилов.

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

Изучены процессы кристаллизации синтезированных соединений и с помощью РСА подробно исследованы особенности их супрамолекулярной организации в кристалле. Установлено, что 1,6-, 1,4-дизамещенные 3*a,6a*-дифенилгликольурилы и имидазотиазолы являются перспективными

объектами супрамолекулярной химии и могут использоваться в инженерии кристаллов.

**Практическая значимость.** Разработаны общие методы направленного синтеза широкого круга новых 1-моно-, 1,6- и 1,4-дизамещенных 3*a*,6*a*-дифенилгликольбурилов и их тиоаналогов, в том числе энантиомерно чистых, 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 на основе восстановления соответствующих производных имидазооксазолон, имидазооксазинона и имидазооксазепинона с помощью тиомочевины.

Разработанные синтетические подходы могут быть в дальнейшем использованы в органическом синтезе и синтезе новых потенциально биологически активных соединений.

К настоящему времени среди всех типов синтезированных соединений выявлены вещества, обладающие антибактериальным, цитотоксическим и противоопухолевым действием.

**Степень достоверности обеспечивается** тем, что экспериментальные работы и спектральные исследования синтезированных соединений выполнены на современном сертифицированном оборудовании, обеспечивающем получение надежных данных. Состав и структура соединений, обсуждаемых в диссертационной работе, подтверждены данными ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , масс-спектрометрии (в том числе высокого разрешения). Используются современные системы сбора и обработки научно-технической информации: электронные базы данных Reaxys (Elsevier), SciFinder (ChemicalAbstractsService) и WebofScience (ThomsonReuters), а также полные тексты статей и книг.

**Личный вклад автора** состоит в поиске, анализе и обобщении научной информации по известным способам синтеза 1-замещенных 1H-имидазол-2(3H)-онов.

Соискатель самостоятельно выполняла описанные в диссертации химические эксперименты, а также самостоятельно выделяла и очищала конечные соединения. Диссертант устанавливала строение полученных соединений с помощью физико-химических и спектральных методов анализа, а также обрабатывала и интерпретировала полученные результаты (физико-химические исследования выполнены в результате совместных исследований с сотрудниками ФГБУН ИОХ РАН в Лаборатории микроанализа и электрохимических исследований №9, в Лаборатории ядерного магнитного резонанса №30 и в Лаборатории рентгеноструктурных исследований ИНЭОС РАН). Соискатель также осуществляла апробацию работ на конференциях и выполняла подготовку публикаций по выполненным исследованиям.

Опубликованные материалы и автореферат **полностью отражают основное содержание** работы.

**Диссертация отвечает требованиям, предъявляемым ВАК** к работам на соискание степени кандидата химических наук, и может быть представлена к защите по специальности 02.00.03 – органическая химия. Таким образом, соискатель имеет 14 публикаций. Из них **3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК**, 11 тезисов на всероссийских и международных конференциях.

Исходя из вышеизложенного, можно утверждать, что по актуальности, объему, уровню выполнения, новизне полученных результатов диссертационная работа “Новые методы синтеза 1-моно- и 1,6-дизамещенных 3a,6a-дифенилгликольурилов и их гетероаналогов - перспективных объектов супрамолекулярной химии” Антоновой М. М. соответствует критериям пункта 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, является научно-квалификационной

работой. Экспертная комиссия рекомендует диссертационную работу Антоновой М. М. к защите на диссертационном совете ИОХ РАН Д 002.222.01 по присуждению ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

**Рекомендуемые официальные оппоненты** (доктор химических наук профессор кафедры органической химии Химического факультета МГУ Белоглазкина Е. К., д.х.н., профессор, заведующий кафедрой органической химии ФГБОУ ВПО МИТХТ им. М.В.Ломоносова Шуталев А. Д.) и ведущая организация (ФГБОУ ВПО Российский университет Дружбы народов (РУДН)) выбраны соответственно профилю диссертационной работы.

Решение диссертационного совета о приеме к защите кандидатской диссертации Антоновой М. М. по теме “ Новые методы синтеза 1-моно- и 1,6-дизамещенных 3а,6а-дифенилгликольбурилов и их гетероаналогов - перспективных объектов супрамолекулярной химии ” принято 14 октября 2014 г. на заседании диссертационного совета Д 002.222.01.

д.х.н., проф. Злотин С. Г.

д.х.н. Веселовский В. В.

д.х.н. Дильман А. Д.

Подписи д.х.н., проф. Злотина С. Г., д.х.н., Веселовского В. В., д.х.н. Дильмана А. Д. заверяю

Ученый секретарь ИОХ РАН, д.х.н.

14 октября 2014 г.



Коршевец И. К.