

Сведения об официальных оппонентах

1. ФИО оппонента
Шуталев Анатолий Дмитриевич
2. Ученая степень и наименование отрасли науки, по которым им защищена диссертация, специальность
Доктор химических наук, Химия, 02.00.03 "Органическая химия"
3. Список публикаций оппонента по теме диссертации за последние 5 лет
 1. Fesenko A.A., Solovyev P.A., Shutalev A.D. "A novel convenient synthesis of 5-acyl-1,2-dihydropyrimidin-2-ones via 4-trichloromethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-ones" *Tetrahedron*, 2010, Vol. 66, No. 4, P. 940-946.
 2. Fesenko A.A., Shutalev A.D. "New general approach to 5-arylsulfonyl-substituted 1,2-dihydropyrimidin-2-ones via base-induced chloroform elimination from 4-trichloromethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-ones" *Tetrahedron*, 2010, Vol. 66, No. 35, P. 7219-7226.
 3. Fesenko A. A., Trafimova L. A., Cheshkov D. A., Shutalev A.D. "The dramatic effect of thiophenol on pathway of reaction of ethyl 4-chloromethyl-6-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate with thiophenolates: ring expansion versus nucleophilic substitution" *Tetrahedron Letters*, 2010, Vol. 51, No. 38, P. 5056-5059.
 4. Kurochkin N. N., Fesenko A. A., Cheshkov D. A., Davudi M. M., Shutalev A. D. "Unexpected pathway of the reaction of *N*-[(β -halogeno- α -tosyl)alkyl]ureas with β -oxoester enolates. Synthesis of ethyl 5-ureido-4,5-dihydrofuran-3-carboxylates and *N*-carbamoylpyrrole-3-carboxylates" *Tetrahedron Letters*, 2011, Vol. 52, No. 1, P. 88-91.
 5. Fesenko A. A., Shutalev A. D. "Nucleophile-mediated ring expansion of 4-chloromethyl- and 4-mesyloxymethyl-5-tosyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-ones to 6-tosyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1,3-diazepin-2-ones: effect of the leaving group and the substituent at C6" *Tetrahedron*, 2011, Vol. 67, No. 36, P. 6876-6882.
 6. Shutalev A. D., Fesenko A. A. "4-Hydroxy-4-methyl-5-tosylhexahydropyrimidin-2-imines: synthesis and different dehydration pathways" *Tetrahedron*, 2011, Vol. 67, No. 36, P. 6883-6888.
 7. Fesenko A. A., Trafimova A. A., Shutalev A. D. "Synthesis of functionalized tetrahydro-1,3-diazepin-2-ones and 1-carbamoyl-1*H*-pyrroles via ring expansion and ring expansion/ring contraction of tetrahydropyrimidines" *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2012, Vol. 10, No. 2, 447-462.
 8. Fesenko A. A., Shutalev A. D. "Synthesis of functionalized pyridine derivatives by an amidoalkylation/Staudinger/aza-Wittig sequence" *Tetrahedron Letters*, 2012, Vol. 53, No. 46, 6261-6264.
 9. Fesenko A. A., Shutalev A. D. "Synthesis of γ -Azido- β -Ureido Ketones and their Transformation into Functionalized Pyrrolines and Pyrroles via Staudinger/aza-Wittig Reaction" *Journal of Organic Chemistry*, 2013, Vol. 78, No. 3, 1190-1207.
 10. Fesenko A. A., Dem'yachenko E. A., Fedorova G. A., Shutalev A. D. "A novel selective synthesis of β -isothiocyanato ketones through a Staudinger/aza-Wittig reaction of β -azido ketones" *Monatshefte für Chemie*, 2013, Vol. 144, No. 3, 351-359.
 11. Fesenko A. A., Shutalev A. D. "Synthesis of Nitrogen-containing Heterocyclic Compounds by Ring Enlargement Reactions through Bicyclic Cyclopropane Intermediates (Review)" *Chem. Heterocycl. Compd.*, 2013, Vol. 49, No 6, P. 827-848.
 12. Fesenko A. A., Shutalev A. D. "A new synthesis of pyrido[4,3-*d*]pyrimidin-2-ones" *Chem. Heterocycl. Compd.*, 2013, Vol. 49, No 6, P. 949-951.
 13. Fesenko A. A., Shutalev A. D. "2,3-Dihydro-1*H*-1,3-diazepin-2-ones: synthesis and novel rearrangements into pyrrole derivatives" *Tetrahedron Letters*, 2014, Vol. 55, No. 8, 1416-1420.

14. Fesenko A. A., Shutalev A. D. "A novel access to pyrido[4,3-d]pyrimidine scaffold via Staudinger/intramolecular aza-Wittig reaction of 5-acyl-4-(β -azidoalkyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-ones" *Tetrahedron*, 2014, Vol. 70, No. 35, 5398-5414.
15. Shutalev A. D., Fesenko A. A., Kuzmina O. M., Volov A. N., Albov D. V., Chernyshev V. V., Zamilatskov I. A. "Synthesis of novel 14-membered cyclic bis-semicarbazones" *Tetrahedron Letters*, 2014, Vol. 55, No. 40, 5481-5485.

4. Полное наименование организации, являющейся основным местом работы на момент написания отзыва

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный университет тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова»

5. Занимаемая должность

Заведующий кафедрой органической химии

Отзыв

официального оппонента диссертационной работы

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”

Диссертационная работа Антоновой Марии Михайловны является продолжением направления научных исследований лаборатории азотсодержащих соединений ИОХ РАН в области синтеза и изучения трансформаций 4,5-дифункционально замещенных имидазолидин-2-онов/тионов и их производных. Вследствие доступности и разносторонней реакционной способности указанных соединений, на их основе было создано значительное количество производных имидазолидина и имидазолина, в том числе и конденсированные гетероциклические системы, в частности, гликольбурилы. Последние представляют значительный интерес в связи с их разнообразными практически полезными свойствами. Кроме этого они являются важными объектами супрамолекулярной химии. Все это говорит о высокой актуальности исследований в указанной области гетероциклической химии. Несмотря на значительное и быстро растущее число работ, посвященных синтезу гликольбурилов и их тиоаналогов, многие типы этих соединений до настоящего времени остаются недоступными. В частности, к их числу относятся 1-моно-, 1,6- и 1,4-дизамещенные 3*a*,6*a*-диарилгликольбурилы, а также их некоторые гетероаналоги. Восполнению указанных пробелов и посвящена диссертационная работа Антоновой Марии Михайловны. На основании вышесказанного актуальность ее исследования не вызывает никаких сомнений.

Диссертация построена традиционно и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения собственных результатов автора, экспериментальной части, выводов, списка литературы из 158 наименований и приложений.

Литературный обзор, в котором цитируется 103 источника, посвящен рассмотрению литературных данных по методам синтеза 1-замещенных 4-имидазолин-2-онов. Обзор написан достаточно основательно и дает цельное представление о состоянии исследований в указанной области органической химии в

настоящее время. Выбор темы обзора представляется обоснованным, так как указанный класс соединений являлся исходным в синтезе многих описанных в диссертации 3*a*,6*a*-диарилгликольбурилов. Однако, на мой взгляд, было бы целесообразно отразить в обзоре также литературные данные по синтезу другого важного класса исходных соединений, широко использовавшегося в работе, а именно 1-замещенных 3-имидазолин-2-онов. Кроме этого, обзор выгадал бы при включении в него главы об известных методах синтеза гликольбурилов на основе различных имидазолин-2-онов.

Глава “Обсуждение результатов” посвящена описанию собственных результатов исследования. В качестве одних из ключевых исходных соединений диссертантом были использованы 1-замещенные 5-гидрокси-3-имидазолин-2-оны. Они были синтезированы с высокими выходами окислением соответствующих легкодоступных 4-имидазолин-2-онов азотной кислотой в ацетонитриле. В качестве заместителя при атоме азота выступали алкильные, бензильные и ацетоксиалкильные группы, а также фенильная группа. Несомненным достоинством этой части работы является то, что диссертанту удалось получить также энантиомерно чистые продукты при использовании в качестве исходных соединений оптически чистых хиральных 4-имидазолин-2-онов. Более того, методами рентгеноструктурного анализа и ¹N ЯМР спектроскопии автором проведено убедительное отнесение абсолютной конфигурации нового хирального центра в полученных продуктах. В ходе выполнения этой части работы, при попытке синтеза 1-(2-ацетоксипроп-1-ил)-4,5-дифенил-4-имидазолин-2-она обработкой 1-(2-гидроксипроп-1-ил)-4,5-дифенил-1*H*-имидазол-3-оксида уксусным ангидридом, была обнаружена новая интересная реакция гетероциклизации, заключающаяся в образовании 2-метил-5,6-дифенил-2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*]оксазола. В качестве других исходных соединений для синтеза 3*a*,6*a*-диарилгликольбурилов автором было также синтезировано несколько бициклических соединений ряда имидазо[5.1-*b*]оксазола, имидазо[5.1-*b*]оксазина и имидазо[5.1-*b*][1,3]оксазепина.

Вторая и основная часть исследования диссертанта заключалась в разработке методов получения 3*a*,6*a*-диарилгликольбурилов, содержащих один или два заместителя при атоме (атомах) азота. На этом этапе была проведена большая кропотливая синтетическая работа и достигнуты значительные научные результаты. Так, было показано, что монозамещенные гликольбурилы получают при

взаимодействии 1-замещенных 5-гидрокси-3-имидазолин-2-онов (в том числе энантимерно чистых), а также производных имидазо[5.1-*b*]оксазола, имидазо[5.1-*b*]оксазина и имидазо[5.1-*b*][1,3]оксазепина с мочевиной в присутствии кислоты. Интересно, что аналогичная реакция указанных соединений с тиомочевиной приводит лишь к образованию соответствующих 1-замещенных 4-имидазолин-2-онов.

Указанные выше исходные соединения были использованы в синтезе *N,N'*-дизамещенных гликольурилов. Так, производные имидазо[5.1-*b*]оксазола и имидазо[5.1-*b*]оксазина при реакции с *N*-(2-гидроксиэтил)- или *N*-(3-гидроксипроп-1-ил)мочевинами в условиях кислотного катализа исключительно региоселективно превращаются в соответствующие гликольурилы, содержащие гидроксиалкильные группы при атомах азота $N_{(1)}$ и $N_{(6)}$. Высокая региоселективность наблюдалась также в реакциях бициклических производных имидазолидин-2-она и имидазолин-2-она с алкилмочевинами. Во всех синтезах получались лишь 1,6-дизамещенные 3*a*,6*a*-диарилгликольурилы. Автором предложено разумное объяснение найденной селективности, заключающееся в образовании промежуточных бициклических карбокатионов в присутствии кислоты, которые атакуются алкилмочевинами атомом азота $N_{(3)}$ с образованием соответствующих уреидов. Последние далее подвергаются рециклизации с расщеплением связи C-O и превращаются в конечные продукты. Антонова М. М. разработала также удобный альтернативный метод синтеза 1-алкил-6-(гидроксиалкил)-3*a*,6*a*-дифенилгликольурилов, заключающийся во взаимодействии соответствующих 1-алкилзамещенных 5-гидрокси-3-имидазолин-2-онов с *N*-(гидроксиалкил)мочевинами в кислотных условиях. В этом случае высокую селективность процесса диссертант объясняет первоначальным присоединением гидроксильной группы гидроксиалкилмочевин по связи C=N в 3-имидазолин-2-онах с последующим нуклеофильным замещением оставшейся гидроксильной группы под действием азота $N_{(1)}$ уреидного фрагмента. Образующиеся бициклические системы далее подвергаются рециклизации в конечные продукты, протекающей с расщеплением связи C-O.

Дальнейшим логическим развитием работы служило изучение реакции 1-замещенных 5-гидрокси-3-имидазолин-2-онов с алкилмочевинами. В этом случае наблюдалось образование смесей соответствующих 1,6- и 1,4-диалкилзамещенных гликольурилов с существенным преобладанием первых. Выявлена зависимость селективности этой конденсации от длины цепи алкильного заместителя в исходных реагентах. Диссертантом разработан также удобный альтернативный метод синтеза

гликольурилов, имеющих два одинаковых алкильных заместителя при атомах азота, основанный на реакции дибензила с 2 эквивалентами алкилмочевин. Однако, этот метод давал более низкие выходы и меньшую селективность образования целевых продуктов. Несомненным достоинством работы является то, что в некоторых случаях автор не ограничился констатацией образования смесей региоизомеров, а разделил их методом кристаллизации и полностью их охарактеризовал. Это говорит о незаурядном экспериментальном мастерстве диссертанта. Во всех изученных реакциях оценка соотношения 1,6- и 1,4-диалкилзамещенных гликольурилов проводилась весьма грамотно, а именно на основании данных ^1H ЯМР спектроскопии упаренных досуха реакционных масс.

Диссертант успешно применил разработанные им методы также и для получения 3*a*,6*ba*-трифенилгликольурилов. Они были исключительно региоселективно синтезированы конденсацией 1-алкилзамещенных 5-гидрокси-3-имидазолин-2-онов или производного имидазо[5.1-*b*]оксазола с фенилмочевинной.

Весьма интересен раздел диссертации, посвященный синтезу оптически активных гликольурилов и их тиоксоаналогов. Автором использованы два подхода, основанные на использовании или оптически активного реагента или оптически активного субстрата. Согласно первому подходу были осуществлены реакции рацемических 5-гидрокси-1-метил-4-метокси-4,5-дифенилимидазолидин-2-тиона, 1-замещенных 5-гидрокси-3-имидазолин-2-онов или производного имидазо[5.1-*b*]оксазола с (*R*)-1-(1-фенилэтил)мочевинной. Показано, что эти реакции протекают диастерео- и региостереоселективно с преимущественным образованием 1,6-дизамещенных (тио)гликольурилов. Согласно второму подходу были реализовано взаимодействие оптически активного 5-гидрокси-4,5-дифенил-1-(1-фенилэтил)-3-имидазолин-2-она с алкилмочевинами, приводящая к исключительно региоселективному образованию 1,6-дизамещенных гликольурилов. Автором предложена разумная схема, объясняющая такую селективность. Во всех изученных реакциях диссертантом проведено грамотное отнесение абсолютных конфигураций хиральных центров всех полученных региоизомеров и диастереомеров с использованием современных методов анализа.

Важные результаты были получены автором при изучении взаимодействия 1-алкилзамещенных 5-гидрокси-3-имидазолин-2-онов с тиоцианатом калия в присутствии уксусной кислоты. Показано, что реакция протекает с высокой

селективностью и приводит к получению производных 2*H*-имидазо[4,5-*d*]тиазола. Диссертантом предложена схема образованию этих интересных соединений.

В результате проделанной работы Антоновой М.М. было получено большое количество новых соединений, строение которых доказано методами ¹H- и ¹³C-ЯМР спектроскопии, рентгеноструктурным анализом и сомнений не вызывает. Следует особо отметить широкое использование диссертантом рентгеноструктурного анализа для доказательства строения новых сложных соединений, что увеличивает качество и достоверность результатов данной работы. Достаточно обоснованно звучат также основные положения и выводы диссертации. Они хорошо подкреплены экспериментальным материалом. Все это свидетельствует о высоком экспериментальном мастерстве автора представленной работы и его хорошей теоретической подготовке.

Практическая значимость работы Антоновой М.М. характеризуется созданием новых простых общих методов направленного синтеза ранее недоступных или труднодоступных моно- и бициклических гетероциклических соединений. Это делает возможным получение этих соединений в необходимых количествах с целью последующего изучения их биологической активности и других практически полезных свойств. Такое изучение представляется весьма целесообразным в связи с тем, что среди некоторых соединений, синтезированных в данной работе, выявлены вещества, проявляющие противораковую и противомикробную активность, являющиеся антагонистами глутаматных рецепторов, агонистом апениновых рецепторов.

Работа написана весьма тщательно, хорошим литературным языком, содержит небольшое количество ошибок и опечаток, читается с удовольствием. Содержание диссертации достаточно полно отражено в публикациях. Автореферат диссертации соответствует ее содержанию.

По работе имеется небольшое количество замечаний:

1. Для объяснения закономерностей, полученных при изучении реакций производных имидазо[5.1-*b*]оксазола, имидазо[5.1-*b*]оксазина и имидазо[5.1-*b*][1,3]оксазепина с мочевиной в присутствии кислоты, автором использованы квантово-химические расчёты методом Хартри–Фока в базисе STO-3G (стр. 83-85), причем за энергию активацию процесса автором была принята разность энергий циклической и открытой протонированных форм. Это представляется не достаточно корректным, так как обе эти формы представляют собой энергетические минимумы и к переходному состоянию реакции имеют лишь косвенное отношение. Недостаточно солидным

выглядит использованный метод расчета и выбранный базис. При расчетах не учтено также влияние растворителя, хотя бы в рамках РСМ модели. В диссертации отсутствует информация о том, какими программами пользовался автор при проведении расчетов. Последнее замечание относится также к расчетам конформаций одного из гликольбурилов методом V3LYP в базисе 6-31G** (стр. 122).

2. В экспериментальной части диссертации отсутствует информация о том, каким образом проводилась очистка синтезированных соединений. Обычно говорится лишь о том, что продукт отфильтровывают, после чего приводится его температура плавления без указания на растворитель для перекристаллизации. На мой взгляд этого недостаточно для воспроизведения полученных результатов. Было бы также целесообразно привести данные ИК спектроскопии синтезированных соединений.

3. В разделе 2.3 описано (стр. 85-87), что в отличие от результатов реакции мочевины с 1-замещенными 5-гидрокси-3-имидазолин-2-онами, а также производными имидазооксазола, имидазооксазина и имидазо[1,3]оксазепина, аналогичная реакция с тиомочевинной приводит лишь к образованию 1-замещенных 4-имидазолин-2-онов. Такой результат диссертант объясняет тем, что тиомочевина в этих реакциях “проявила свойства восстановителя, так как известно, что в кислой среде она окисляется с образованием формамидиндисульфида” (стр. 87). Однако данные о выделении каких-либо продуктов окисления тиомочевины в диссертации отсутствуют. Было бы целесообразно представить схему протекания указанной реакции с тиомочевинной, тем более, что схемы всех других реакций (автор их не точно называет “механизмами”) в работе представлены.

4. В разделе 2.1.3 “Новая трансформация 1-замещённых 1*H*-имидазол-3-оксидов” (стр. 74-75) автором описана новая неожиданная реакция гетероциклизации, приводящая к образованию производного имидазо[2,1-*b*]оксазола. Однако, эта реакция была описана в диссертации лишь на одном примере. Было бы важным показать общность этой реакции, продемонстрировать ее синтетический потенциал еще хотя бы на двух примерах.

5. Уже указывалось, что диссертация содержит лишь небольшое количество ошибок и опечаток. Однако не могу не отметить очень широко используемый диссертантом в экспериментальной части неудачный термин “затирание”, в контексте “упаривают и затирают с Et₂O”, “смола затирают MeCN” и т.д.

Сделанные замечания не носят принципиального характера и никак не влияют на общую весьма положительную оценку работы Антоновой М. М.

В целом диссертационная работа Антоновой Марии Михайловны является научной квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей существенное значение для развития химии гетероциклических соединений. Она представляет собой цельное законченное исследование, которое по актуальности поставленной задачи, глубине ее теоретической и экспериментальной проработки, объему, достоверности полученных результатов, новизне, уровню выполнения работы, а также практическим результатам 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.

Шуталев А. Д.

Почтовый адрес: 119771 Москва, проспект Вернадского, д. 86

Телефон: 8-495-936-8910

Адрес электронной почты: anatshu@gmail.com

Наименование организации (полное/сокращенное): Московский государственный университет тонких химических технологий им. М.В.Ломоносова/МИТХТ им. М.В.Ломоносова

Должность: заведующий кафедрой органической химии, доктор химических наук, профессор

Подпись Шуталева А.Д. заверяю:

Ученый секретарь Ученого Совета
МИТХТ им. М.В.Ломоносова

10.12.2014



Ефимова Ю.А.