

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертацию на соискание учёной степени кандидата химических наук

Ходыкиной Евгении Сергеевны «Циклизация *орто*-замещённых *N*-
(гет)арилхинониминов и *N*-гетарилиминов и последующие превращения»

по научной специальности 1.4.3. Органическая химия

Одним из приоритетных направлений современной органической и медицинской химии является разработка эффективных синтетических подходов к получению конденсированных азот- и серосодержащих гетероциклических систем, выступающих в качестве «привилегированных скаффолдов» при дизайне новых лекарственных средств. Особый интерес в этом контексте представляют пространственно затруднённые фенолы и их хиноновые аналоги, обладающие выраженной антиоксидантной и цитотоксической активностью. Встраивание данных фрагментов в бициклические каркасы позволяет создавать полифункциональные молекулы с заданными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами. При этом ключевой проблемой остаётся разработка коротких, атом-экономичных и экологически безопасных методов конструирования таких систем из доступных прекурсоров.

Хинонимины и их производные представляют собой уникальный класс соединений, способных реализовывать двойственную реакционную способность иминогруппы: как нуклеофильного центра (карбонильный путь) или как формального электрофила («азофильный» путь). Несмотря на растущий интерес к данным синтонам, систематические исследования влияния природы *орто*-заместителей (S, O, N), условий реакции (термические, основные, фотохимические) и донорно-акцепторных свойств арильных фрагментов на регио- и хемоселективность внутримолекулярной циклизации в литературе представлены фрагментарно. Это определяет высокую **актуальность** диссертационной работы Ходыкиной Е. С., направленной на выявление закономерностей циклизации *орто*-S(O,N)-метилзамещённых *N*-(гет)арил(хинон)иминов, изучение последующих трансформаций образующихся гетероциклов и прогнозирование их биологического потенциала.

Научные положения и выводы, представленные в диссертационной работе, базируются на значительном объёме экспериментальных данных. Автором проведена масштабная синтетическая работа: получены новые серии S- и O-бензиловых/фенациловых эфиров *N*-(бенз)имидазолиминов и *N*-арилхинониминов, детально изучено их поведение в основных, термических и фотохимических условиях, исследованы пути рециклизации и ароматизации первичных продуктов. Логика исследования выстроена последовательно: от оптимизации условий циклизации к установлению структурных закономерностей, квантово-химическому обоснованию механизмов и *in silico* оценке фармакокинетического профиля.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений и обеспечена применением комплекса современных физико-химических методов. Строение всех

синтезированных соединений надёжно подтверждено данными ЯМР-спектроскопии (^1H , ^{13}C , 2D COSY, HSQC, HMBC, NOESY), масс-спектрометрии высокого разрешения, ИК- и УФ-спектроскопии. Ключевые структуры однозначно установлены методом рентгеноструктурного анализа. Воспроизводимость экспериментов, тщательная оптимизация условий реакций и согласованность экспериментальных данных с результатами квантово-химических расчётов (DFT) свидетельствуют о высокой надёжности разработанной методики.

Научная новизна диссертационной работы заключается в следующем:

1. Впервые систематически изучена основно-катализируемая внутримолекулярная циклизация S-бензиловых эфиров N-бензимидазолилиминов, доказана строгая необходимость наличия π -акцепторного заместителя в бензильном фрагменте и установлена высокая диастереоселективность процесса с образованием рацемических смесей (2*S*,3*S*)/(2*R*,3*R*)-энантиомеров.
2. Обнаружено дивергентное поведение *орто*-S(O,N)-бензильных производных N-арилхинониминов: в термических условиях реакция приводит к спиро-азинам, тогда как в основных условиях реализуется инверсия реакционной способности C=N-группы (*umprolung*) с замыканием пятичленных дигидроазолов и их последующей ароматизацией или раскрытием цикла.
3. Показано, что циклизация S-фенацилтиоэфиров N-(бенз)имидазолилхинониминов в основных условиях при повышенной температуре не останавливается на стадии тиадиазола, а сопровождается рециклизацией в стабильные тиазольные производные, что открывает доступ к новым каркасам с фармакофорным хинон/фенольным фрагментом.
4. Установлена зависимость направления циклизации O-фенациловых эфиров N-арилхинониминов от электронных свойств заместителя в фенацильном фрагменте: акцепторы способствуют образованию спирооксазинов, доноры/отсутствие заместителей – оксазольных структур с последующим направленным окислением до бензоксазолонов.
5. Разработаны эффективные одnoreакторные синтетические подходы к бензазолам и бензазинам, содержащим стерически затруднённый фенольный фрагмент, на основе управления региоселективностью внутримолекулярной циклизации.
6. Впервые проведена комплексная *in silico* оценка потенциальной противотуберкулёзной активности синтезированных бензимидазотиадиазинов (молекулярный докинг на мишень DprE1, расчёт ADMET-параметров), выявлены структурные детерминанты высокого сродства к активному центру фермента.

Теоретическая значимость работы состоит в углублении фундаментальных представлений о реакционной способности хинониминов и механизмах *umprolung*-превращений. Установленные закономерности влияния природы гетероатома в *орто*-положении, электронных эффектов заместителей и внешних условий на

региоселективность замыкания цикла вносят существенный вклад в химию конденсированных гетероциклов. Предложенные механизмы, подтвержденные квантово-химическими расчетами, расширяют современные представления о конкуренции путей образования азолов и азинов.

Практическая значимость работы не вызывает сомнений. Разработанные методы открывают препаративные пути к синтезу широкого ряда новых конденсированных тиа(диа)золов и тиа(диа)зинов, многие из которых обладают прогнозируемой противотуберкулезной, антиоксидантной и противоопухолевой активностью. Обнаруженная рециклизация тиадиазинов в тиазолы и легкое окисление дигидробензоксазолов до бензоксазолонов представляют собой ценные синтетические методики для получения фармацевтически релевантных скаффолдов. Разработанные подходы используют доступные реагенты, не требуют сложных катализаторов и могут быть масштабированы для нужд медицинской химии.

Диссертация Ходыкиной Е. С. построена по традиционному плану, состоит из введения, трёх глав (литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальная часть), заключения (выводов) и списка литературы, включающего 241 наименование. Работа изложена на 247 страницах, содержит 71 рисунок и 42 таблицы. Структура работы логична, содержание глав взаимосвязано и подчинено общей цели исследования. Во введении убедительно обоснована актуальность темы, четко сформулированы цель и задачи, показаны научная новизна и практическая значимость. Глава 1 представляет собой глубокий критический анализ современных методов получения конденсированных азолотиа(диа)золов и тиазинов. Глава 2 является центральной: материал изложен последовательно, с детальным разбором спектроскопических данных, рентгеноструктурного анализа и результатов квантово-химического моделирования. Глава 3 содержит исчерпывающие экспериментальные методики, позволяющие воспроизвести результаты. Выводы полностью соответствуют поставленным задачам.

Основные результаты диссертации полностью отражены в научной печати: опубликовано 6 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ, и 11 тезисов на научных конференциях различного уровня. Опубликованные работы и автореферат полностью соответствуют содержанию диссертации.

Работа Ходыкиной Е. С. производит очень хорошее впечатление. Она написана логично, результаты четко структурированы и обсуждены. Однако наряду с высокой оценкой работы, при ее прочтении возник ряд замечаний и вопросов, не снижающих ее общей ценности.

Замечания:

1. В тексте диссертации встречаются опечатки и стилистические погрешности. На схеме 2.4 (с. 79) отсутствует положительный заряд на атоме азота. Для превращения соединения **278** в продукты **279** необходим окислитель, однако на схеме 1.76 он отсутствует. В структурах **311** (с. 72), **223–225** (с. 58), **208–210** (с. 57), **161** (с. 48), **109** (с. 35), **55–56** (с. 25), **28, 29** (с. 21), **64** (с. 27), **99–102** (с. 33) и **197–198** (с. 54) отсутствует двойная связь. На схеме 1.67 присутствует опечатка в формуле основания Хёнига, а на схеме 1.64 – в структуре гликоля, вместо «1,4-бис-([1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазол-3-ил-метокси)фенилонов **12**» (с. 16)

должно быть «1,4-бис-([1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазол-3-ил-метокси)фениленов 12», вместо «арилидиновое производное» – «арилиденовое производное» (с. 26), вместо «Площадь топологической поляной поверхности» – «Площадь топологической полярной поверхности» (с. 84, 85), бромциан назван бромистым цианогеном (с. 31), а бромацетилбромид – галогенацетилгалогеном (с. 45). На схеме 1.54 (с. 51) перепутаны местами реагенты в схеме взаимопревращений соединений 179 и 180. Соединение 155 (с. 45) не является эфиром. В структуре катиона 148 (с. 44) отсутствует атом азота. В структуре соединения 164 (с. 48) вместо сложноэфирной группы должна быть карбоксильная. На схеме 1.36 вместо «RCOH» должно быть «R₃CHO» и на схеме превращения 124→126 отсутствует структура альдегида R₃CHO. На схеме 1.24 присутствует опечатка в заместителе «4-ClC₆H₅». На схеме 1.29 не понятна природа заместителя R₁ = *n*-PrOH, BuCN. Синтез имидазотиазолов 104 осуществлен не «в системе бромэтилацетат, *N,N*-диметилацетамид – *N,N*-диметилформамид», а при последовательном взаимодействии аминотиазолов 103 с диметилацеталем диметилформамида и этиловым эфиром бромуксусной кислоты (с. 34).

2. Присутствуют неудачные фразы и названия соединений, например: «дегидрирование связи C–N» (с. 51), галогенгидроксиалканы (с. 55), галоген 2-пропанол (с. 58), деароматизирующие реакции (с. 97), «...кислород карбонильной группы восстанавливается до оксоформы» (с. 104), масс-спектрокопия высокого разрешения (с. 109, 121), ароматичность хинонового фрагмента (с. 115), ди-*трет*-бутильный-*n*-фенольный фрагмент (с. 9).

3. Представляется неудачным название арилиденовых производных 5-этилидентиазол-4(5*H*)-она как гетероциклических аналогов халкона (с. 35, 36).

3. Не совсем корректно сравнивать положения сигналов в спектрах ЯМР ¹H соединений 24e и 25e (с. 100), особенно для кислых протонов, так как они сняты в разных растворителях.

4. На с. 76–77 указано, что под воздействием ДМФА в качестве основания азометины 19 претерпевают превращения в бензимидазолы 20. На самом деле, в качестве основания выступает не ДМФА, а диметиламин, выделяющийся при разложении ДМФА при кипении.

5. В случае ДМСО остаточный сигнал растворителя в спектрах ЯМР ¹³C проявляется при 39.5 м. д., а не при 40.5 м. д. (с. 136).

6. В некоторых случаях для мультиплетных сигналов в спектрах ЯМР ¹H приводится не интервал значений, а центр мультиплета (соединения 12d, e, f (с. 174), 11a (с. 178), 11b (с. 179) и др.).

7. В списке литературы некоторые журналы приведены не в виде общепринятых аббревиатур (ссылки 1, 32, 55, 78, 87, 88, 102, 105, 108, 115, 192 и др.). В ряде случаев для журналов приводятся названия издательств (ссылки 28, 34, 41, 42, 54, 143 и др.).

Вопросы:

1. Проводились ли попытки замены *трет*-бутильной группы на водород, например, под действием AlCl₃? Элиминирование *трет*-бутильной группы в значительной степени

расширило бы синтетический потенциал гидроксифенилзамещенных продуктов за счет введения различных заместителей в *орто*-положения к фенольному гидроксилу в реакциях электрофильного замещения. Рассматривалась ли замена *трет*-бутильных групп в исходных субстратах на другие объемные фрагменты, например адамантильные?

2. Насколько устойчивы продукты **29** при хранении? На с. 109 указано, что соединения **29** довольно легко окисляются до бензоксазолонов **30** при попытке их выделения методом колоночной хроматографии. При этом приведенный на схеме 2.12 механизм включает образование анионных интермедиатов. В то же время силикагель по своей природе обладает кислотными свойствами. Не рассматривался ли радикальный механизм окисления соединений **29** кислородом воздуха? Были ли предприняты попытки провести реакцию в присутствии радикальных ингибиторов для подтверждения предложенного механизма?

3. В разделе 2.2.4.3 отмечено отсутствие фотохимической циклизации *орто*-S(O,N)-бензильных производных N-арилхинониминов. Проводились ли эксперименты в присутствии фотокатализаторов (например, производных Ru/Ir) или в других диапазонах УФ-излучения? Какова причина фотостабильности данных систем?

4. Результаты молекулярного докинга на DprE1 демонстрируют энергии связывания от -8.43 до -10.08 ккал/моль, превосходя референсный лиганд Tu38C. Какие конкретные структурные фрагменты соединений **21** автор считает наиболее перспективными для дальнейшей оптимизации (например, варьирование заместителей в положениях 2/3 тиадиазинового кольца или введение дополнительных водородных доноров)?

5. Учитывая выраженные антиоксидантные свойства стерически затруднённых фенольных фрагментов, планируются ли исследования полученных соединений в моделях оксидативного стресса (например, DPPH/ABTS тесты или клеточные модели ROS-индуцированного апоптоза)?

6. Возможно ли направление рециклизации **24**→**25** в обратную сторону (тиазол → тиадиазол) при изменении условий реакции? Как влияет природа заместителя в положении 4' фенольного фрагмента на соотношение продуктов **24/25** в реакции циклизации соединений **23**?

Указанные замечания и вопросы носят дискуссионный или редакционный характер, не затрагивают существа работы и не влияют на ее высокую научную и практическую значимость.

Заключение. Диссертация Ходыкиной Евгении Сергеевны «Циклизация *орто*-замещенных N-(гет)арилхинониминов и N-гетарилиминов и последующие превращения» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научная задача – установлены закономерности влияния природы заместителей и условий реакции на региоселективность внутримолекулярной циклизации хинониминных производных, что привело к разработке новых эффективных методов синтеза конденсированных азолов и азинов. Диссертация полностью соответствует паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия в пп. 1, 3, 4, 7 и 10.

