

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

Ходыкиной Евгении Сергеевны на тему

"Циклизация орто-замещенных N-(гет)арилхинониминов и N-гетарилиминов и последующие превращения",

представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Актуальность избранной темы

Орто-хинонимины служат многообещающими мишенями для синтеза новых соединений с терапевтической активностью. Исследование их реакционной способности и свойств полученных соединений может привести к открытию новых препаратов и улучшению существующих терапий.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, трех глав, выводов и приложения, содержит 247 страниц, 106 схем, 25 рисунков, 7 таблиц. Список цитируемой литературы содержит 241 ссылку. В первой главе автор подробно рассматривает существующие подходы и методы, связанные с конденсацией азолов, особенно тех, которые содержат амино- и меркаптогруппы в соседних положениях. Подчеркивается значимость этих реакций в контексте аннелирования триазазольного цикла к азоловым структурам, что обозначает их высокую эффективность при использовании карбоновых кислот. Также акцентируется внимание на взаимодействии орто-хинониминов с карбонильными и метиленактивными соединениями, что открывает новые горизонты в синтезе сложных органических молекул. Этот литературный обзор не только освещает актуальные тенденции в синтетической органической химии, но и демонстрирует, как предыдущие исследования формируют основу для более глубокого понимания и реализации целей и задач, поставленных в данной работе. Автор анализирует существующие данные, что позволяет ему выработать свои собственные подходы к решению исследовательских задач и внести вклад в развитие данной области.

Во второй главе приведено обсуждение полученных соискателем результатов, которое можно разделить на синтетическую часть, изучение полученных соединений различными физико-химическими методами, квантово-химические расчеты. В третьей главе описаны экспериментальные методики и данные физико-химических измерений полученных соединений. В заключении приводятся выводы диссертационной работы, а также список сокращений.

Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность полученных Ходыкиной Е. С. результатов не вызывает сомнений, по следующим причинам: 1) Структура синтезированных автором соединений подтверждена широким спектром современных физико-химических методов анализа, таких как двумерной спектроскопии ЯМР-, ИК-, УФ-спектроскопия, масс-спектрометрия,

рентгеноструктурным анализом. 2) Автором использованы современные квантово-химические расчетные методы для расчета механизмов исследуемых реакций.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа Ходыкиной Е. С. отличается высокой степенью обоснованности выводов, рекомендаций и заключений, основанных на результатах собственных исследований. В ней представлены исчерпывающие доказательства структуры полученных производных соединений, что подтверждает надежность и качество проведенных экспериментов. Особое внимание уделяется тщательному анализу механизма реакции орто-хинониминов с нуклеофилами, который был адекватно представлен с использованием современного инструментария квантово-химических расчетов. Это позволяет сделать выводы о характере реакций с высокой степенью уверенности. Автор применил широкий спектр методов исследования, что свидетельствует о комплексном подходе к изучаемым системам. Грамотная интерпретация полученных результатов и последовательный анализ данных подчеркивают высокий уровень научной зрелости и экспериментальной подготовки. В целом, работа Ходыкиной Е. С. представляет собой значительный вклад в область синтетической органической химии и открывает новые перспективы для дальнейших исследований.

Новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна диссертационной работы Ходыкиной Е. С. в целом отображена в выводах к работе и заключается в следующем:

1. Установление закономерности, согласно которой основноиницируемая внутримолекулярная циклизация бензилтиоэфиров бензимидазолиминов с образованием бензимидазотиадиазинов реализуется исключительно при наличии в бензильном фрагменте заместителей с выраженными π -акцепторными свойствами и протекает диастереоселективно.

2. Особенности протекания циклизации фенацилтиоэфиров (бенз)имидазолилхинониминов через образование бензимидазотиадиазольного продукта, который при повышенной температуре рециклизуется в (бенз)имидазотиазол.

3. Обоснование возможности реализации двух альтернативных направлений циклизации в случае орто-S(O,N)-бензилзамещенных арилхинониминов – с замыканием шестичленного спиро-азинового цикла либо пятичленного азольного цикла – в зависимости от природы S(O,N)-заместителей и условий реакции, что свидетельствует о двойственной реакционной способности C=N-группы п-хинонимина.

4. Особенности трансформации первично образующихся в результате циклизации орто-S(O,N)-бензилзамещенных N-арилхинониминов дигидробензоксазольных, бензотиазольных и бензимидазольных производных, являющихся неустойчивыми и склонными к последующему окислению, приводящему к ароматизации гидрированного азольного цикла либо к его раскрытию.

5. Зависимость направления внутримолекулярной циклизации O-фенациловых эфиров N-арилхинониминов от донорно-акцепторных свойств заместителей в фенацильном

фрагменте, обеспечивающая возможность целенаправленного управления региоселективностью и хемоселективностью процесса. Диссертанта отличают полное понимание природы происходящих реакций.

Теоретическая и практическая значимость работы

Установлено, что условием протекания реакции циклизации бензилтиоэфиров бензимидазолиминов с образованием бензимидазотиадиазинов является наличие в бензильном фрагменте сильного акцепторного заместителя с отрицательным мезомерным эффектом. Реакция характеризуется выраженной диастереоселективностью и приводит к образованию рацемических смесей энантиомеров (2S,3S) и (2R,3R) с преимущественно экваториальным расположением арильных заместителей в положениях 2 и 3 тиадиазинового цикла. Оптимизирован метод синтеза 2,3-диарил-3,4-дигидро-2H-бензо[4,5]имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазинов.

Установлено, что реакция циклизации 2-фенацилтиоэфиров N-(бенз)имидазолихинониминов при повышении температуры реакции не останавливается на стадии образования (бенз)имидазотиадиазольного цикла, который рециклизуется в (бенз)имидазотиазольный продукт, что позволяет использовать ее в качестве метода получения как 2,3-дигидро(бенз)имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазолов, так и 2,3-дигидро(бенз)имидазо[2,1-b]тиазол-3-олов, несущих фармакофорный ди-трет-бутильный-п-фенольный фрагмент. На основании квантово-химических расчетов дано объяснение замыкания 2-фенацилтиоэфиров N-(гет)арилихинониминов в пятичленный азолотиа(диа)зольный продукт.

Расчетами на основе метода теории функционала плотности обосновано и установлено экспериментально, что орто-S(O,N)-бензилпроизводные N-арилхинониминов в основных условиях циклизуются с образованием пятичленного цикла, тогда как ранее было показано, что в термических условия идет замыкание спирали шестичленного цикла. Показано, что образующиеся дигидробензасольные соединения легко окисляются с образованием ароматических бензоксасольных, бензотиазольных и бензимидазольных производных. Обнаружен второй путь трансформации промежуточного дигидробензоксасольного соединения с раскрытием оксасольного цикла по связи C(2)-O и образованием N-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-N-(2-гидроксифенил)-4-нитробензамида. На основании квантово-химических расчетов предложен возможный механизм данного процесса.

Впервые показано, что циклизация орто-O-фенацил производных N-арилхинониминов в зависимости от природы заместителя в фенацильном фрагменте может протекать по пути образования как дигидрооксасольного цикла, так и тетрагидрооксазинового цикла, что обеспечивает возможность целенаправленного управления региоселективностью процесса. Дигидрооксасольный продукт легко окисляется с образованием производного бензоксасолона, что открывает путь к простому одnoreакторному методу синтеза фармацевтически ценных бензоксасолонов, содержащих пространственно-затрудненный фенольный заместитель.

Установлено, что в основных условиях преимущественно происходит обращение реакционной способности C=N-группы хинониминов (умполунг), когда вместо

«стандартной» региоселективности происходит азафильная реакция, что расширяет синтетические возможности целенаправленного конструирования конденсированных гетероциклов.

На основе исследованных в работе реакций циклизации орто-О-фенацил- и орто-S(O,N)-бензил производных N-арилхинониминов разработаны синтетические подходы к бензазолам, содержащим пространственно затрудненный фенольный фрагмент или его хиноновый предшественник.

Публикации

Материал диссертации Ходыкиной Е. С. представлен в полном объеме и нашел отражение в ее научных публикациях. Результаты проведенных исследований изложены в шести научных статьях, которые были опубликованы в отечественных и зарубежных журналах. Кроме того, автор представил 11 тезисов докладов на научных конференциях, что свидетельствует об актуальности и значимости ее работы для научного сообщества. Такой широкий спектр публикаций подтверждает высокую степень готовности исследования к обсуждению и верификации в академической среде, а также демонстрирует активное участие автора в научной жизни. Публикации позволяют не только закрепить результаты диссертации, но и делиться ими с более широкой аудиторией, способствуя дальнейшему развитию тематики, исследуемой Ходыкиной Е. С.

Замечания и вопросы по диссертационной работе

Вместе с тем, следует отметить ряд недостатков, имеющих место в диссертационной работе:

1. В диссертации присутствуют опечатки, ошибки, неправильная пунктуация.
2. Согласно ГОСТ Р 7.0.11-2011, нумерация должна быть приведена ко всем формулам иметь сквозную нумерацию и должна трактоваться однозначно, двум соединениям не может быть присвоен один и тот же номер!
3. В оглавлении встречается подряд 14 раз «реакции», может иногда использовать синонимы?
4. Не указано кто проводил квантовохимические расчеты, РСА съемку и УФ измерения?

Как и всякая интересная работа, диссертация вызывает ряд вопросов:

1. Возможна ли реакция в других растворителях, например ацетонитриле, других спиртах?
2. Получение из хинониминов аминифенолов реакция окисления-восстановления. Что является окислителем, а что восстановителем?
3. Проводились ли реакции с другими метиленактивными соединениями?

Данные замечания касаются, в основном, оформления, вопросы же носят дискуссионный характер, определяемый повышенным интересом к результатам исследования, и не влияют на высокую оценку, которую заслуживает представленная диссертационная работа.

