

Отзыв

официального оппонента на диссертационную работу Кадыровой
Миляуши Сагдатулловны «3-Ароил-, 3-гидроксииминометил- и 3-цианохиноксалин-
2(1H)-оны в синтезе гетарилбензимидазолов и их аза- и конденсированных аналогов
по перегруппировке Мамедова»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальности 1.4.3.– Органическая химия.

Перегруппировки являются одними мощнейших подходов к построению сложных, малодоступных и, как следствие, дорогостоящих и малоизученных структур. Сложно переоценить значение таких реакций, как Фишера, Димрота, Бекмана, Коупа, Пинаколиновая, Фаворского в органическом синтезе. В отличие от простой линейной сборки, фрагменты вводятся в различные участки молекулы и задействуются в нужный момент, аналогично тому, как это происходит при кросс-каплинге огромных фрагментов готовых билдинг – блоков. Таким образом, эффективность перегруппировок заключается не только в их необычном, непредсказуемом потенциале, но и в возможности осуществления синтеза в дивергентном режиме. По этой причине, каждая новая открытая перегруппировка носит крайне важный характер. К таким перегруппировкам можно смело отнести перегруппировку хиноксалинонов в производные бензимидазола, известную как перегруппировка Мамедова. Открытая около 10 лет назад, она всё ещё таит в себе огромный неисследованный потенциал, который может быть применен в целях создания необычайно красивых и эффективных трансформаций, поэтому я считаю заявленные цели, задачи, пути достижения, показанные в диссертации Кадыровой М.С. **актуальной** как с точки зрения **научной новизны, так и практической значимости.**

Диссертационная работа Кадыровой М.С. содержит все необходимые элементы, отражающие суть проведенных исследований. Прежде всего, было оценено современное состояние литературы, для чего собран оригинальный и подробный обзор, посвященный перегруппировке Димрота в разнообразных гетероциклических системах. Сложно было бы дополнить или опровергнуть собранные там данные, однако, я все-таки сместил бы акцент в конце обзора на важность именно самих перегруппировок, а не продуктов реакции. Важные представители классов, с которыми работают авторы и без этого прекрасно показаны в начале каждого последующего раздела, дополняя обзор. Работа изложена на 178 страницах, содержит 11 таблиц, 30 рисунков, а также большое количество ссылок на актуальную литературу, оформленную по ГОСТу.

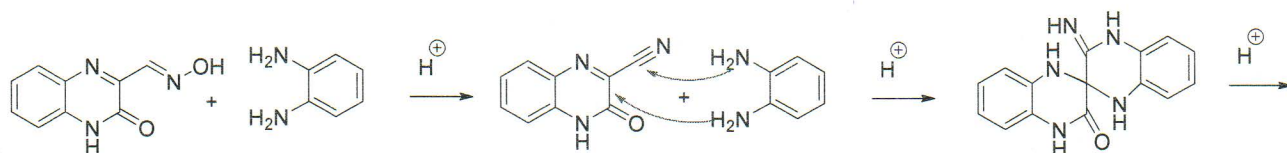
Обсуждение результатов состоит из 3 глав, планомерно и неуклонно знакомя читателя с результатами, достигнутыми в рамках поставленных задач. Глава 2 посвящена перегруппировке хиноксалинов с различными 1,2-фенилендиаминами под действием серной кислоты. Как мы уже успели заметить, автор, не пренебрегает небольшой литературной справкой для лучшего понимания современного состояния литературы и

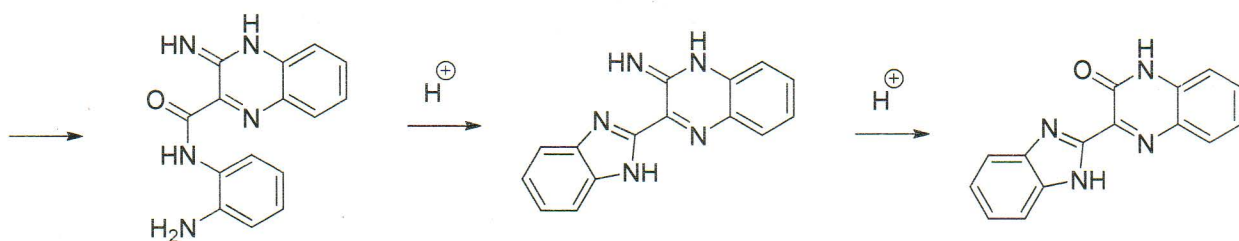
актуальности исследования. И, действительно, предложенные в диссертации подходы, обладают значительно более высокой эффективностью, как с точки зрения доступности исходных реагентов, так и с точки зрения удобства проведения реакции. Как и любое **качественное исследование**, работа содержит большое количество оптимизационных таблиц. Это не только позволяет убедиться в инвариантности дальнейшего улучшения, но и получить дополнительную информацию о превращении.

Интересно говорить о каскадных превращениях, когда уже имеешь дело с подобными перегруппировками. Тем не менее, в главах 2.2 и 3.2 мы можем наблюдать интересную циклизацию с участием *орто*-фтора арильного фрагмента, приводящую к новой гетероциклической системе. В одном из случаев реакция протекает полностью региоселективно, не смотря на наличие двух практически эквивалентных имидазольных атомов азота. Ожидаемо, что реакции ДАНМР в некоторых случаях позволяют получать тионные производные, в то время как 2,4,5-триамино-6-оксипиримидинсульфат давал лишь продукт гидролиза иминной группы.

Третья глава посвящена эффективному методу синтеза новых α, α' -дииминолигандов с бензимидазольным фрагментом, которые могут решить широчайший круг практических задач, выступая в качестве сенсоров тяжелых металлов в воде, в качестве красителей и лекарств, способных к интеркаляции ДНК, фотофизических и электрохимических применениях, что было отражено в виде отдельных экспериментов в представленной работе. Получение данных материалов само по себе уже может обуславливать **практическую значимость**. Главной проблемой, которая преследовала авторов, являлась низкая селективность и образование 2 возможных региоизомеров в практически равных долях. Учитывая, что такие соединения мало отличимы физико-химически, я думаю, что отдельной большой заслугой можно считать характеризацию продуктов методом 1D/2D ЯМР. В этой части работы было немного места и для искусства – прекрасные спиральные кластеры соединения **167a** заслуживают отдельного упоминания. Очень жаль, что не удастся разделить отдельные спирали.

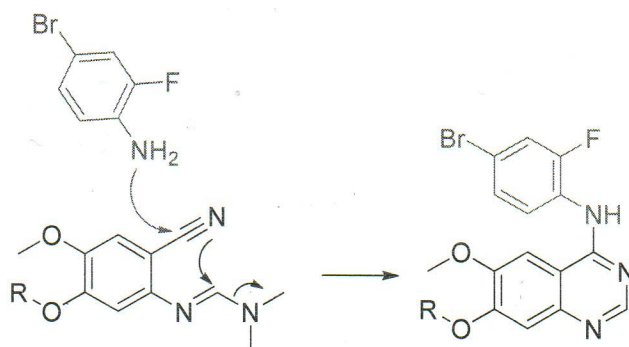
Глава 4 – самая захватывающая, на мой взгляд. Здесь собраны и замечательная химия и проблемы хемоселективности, борьба 2 превращений и предлагаемые пути решения. Взаимодействие, как уже повелось, очень простых исходных соединений - хиноксалин-2(1H)-он-3-карбальдоксима с 1,2-фенилендиаминами может протекать двумя путями – через перегруппировку Мамедова или через реакцию Вайденхайгена, давая близкие по своей структуре продукты, соответственно, 3-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-ону или хиноксалин-2-(1H)-ону. Как только я придумал убедительный механизм с участием нитрильной группы, меня ждало разочарование: на следующей странице нитрилы вели себя уже совершенно иным способом.



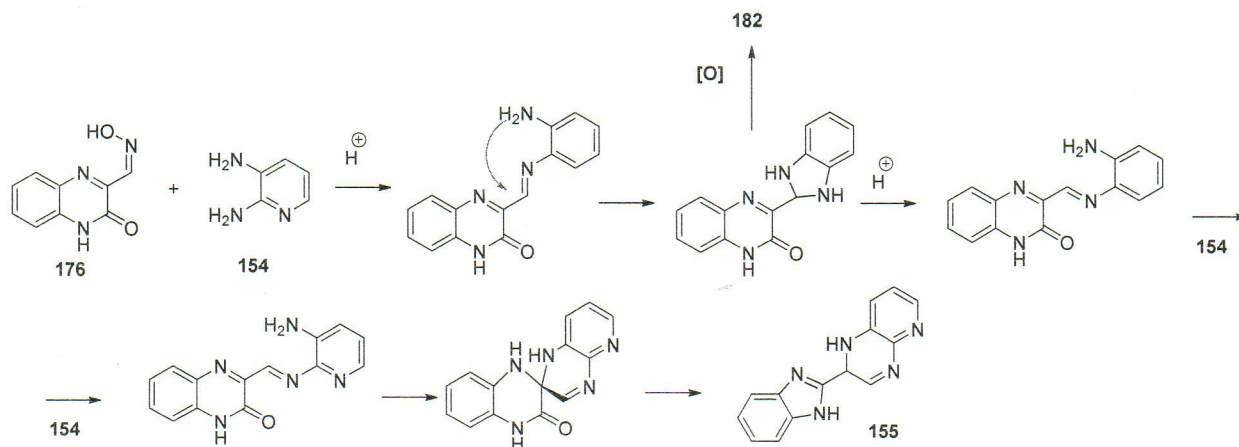


Выполненное научное исследование является фундаментальным вкладом как химию гетероциклических соединений, так и станет важным, незаменимым инструментом в багаже химика-синтетика. Все эти научные достижения основаны на обширном экспериментальном материале, подробно представленном в каждом обсуждаемом разделе диссертации. Структура полученных соединений исчерпывающе подтверждена совокупностью физико-химических методов, таких как ^1H , ^{13}C , ^{15}N ЯМР в совокупности с 2D ЯМР, ИК спектроскопия, масс-спектрометрия. В тексте присутствует большое количество подробных разборов спектров. Рентгено-структурного анализа, выходящих за рамки рутинной синтетической записи и характеристики геометрии молекулы, что особенно приятно. В целом, диссертационное исследование М. С. Кадыровой является масштабным и производит очень хорошее впечатление: обоснованность научных положений и выводов основываются на фундаментальных принципах современной органической химии, подтверждаются сопоставлением полученных результатов с данными других исследователей (чего стоит историческая справка в практически каждом разделе!), публикацией основных положений диссертационной работы в 5 рецензируемых научных изданиях WOS (половина Q1), а также обсуждением материалов на большом числе Международных и Всероссийских конференций. Вместе с тем, несмотря на общую положительную оценку, к диссертационной работе М. С. Кадыровой имеются некоторые замечания и вопросы.

Вопрос 1) (К лит. Обзору) не является ли представленная на схеме 34, страница 37 реакция результатом атаки анилинового азота по нитрильной группе с запуском последующего каскада? Есть ли предложенному механизму опровержения или доказательства, например, с участием меток ^{15}N ? Аналогично, для схемы 40.



Вопрос 2) Страница 97: Схема 71. Имидазолины, образующиеся в реакции Вахденхайера **185** могут ли (и не наблюдалось ли Вами) вступать в перегруппировку Мамедова в присутствии кислоты в бескислородных условиях? Таким образом, проводя реакцию в инертной атмосфере и увеличив температуру, возможно, удастся сместить равновесие в сторону перегруппировки Мамедова?



Вопрос 3) Страница 97: Схема 71. По какой причине вместо оксимов Вы не использовали их предшественники – альдегиды **176** или другие производные – основания Шиффа?

Вопрос 4) Там же Страница 97: Схема 71 – путь 1 и 2 перепутаны, судя по тексту. Помарка δ 11.86 м.д. (с, NH₃- Pt)

Вопрос 5) Страница 68. Схема 60. Превращение с циклизацией, в которую вовлечен *o*-фтор (Соединение **157c**). Почему не достигалась полная конверсия продукта реакции [соотношение 8:92], ведь реакция необратима? Работает ли превращение с другими уходящими группами, например, в соединении **153g** присутствует *o*-хлор, или, например, с *o*-трифлатом? Все-таки фтор – дорогой и сложный во введении элемент.

Вопрос 6) Страница 65. Вероятно, **153j** имеет $R^1 = H$, $R^2 = Cl$, В таблице 4 в R^3 нет ни одного ацетильного заместителя. Идет ли реакция с таковыми?

Вопрос 7) Страница 75. Возможно ли разделение 167 и 168, 168 и 170 в присутствии определенных кислот или хелатирующих металлов?

Вопрос 8) Страница 75. Схема 67. Может ли селективная защита одной из амино-групп привести к появлению селективности реакции? Такими защитами могут быть BOC, Ts, COCF₃.

Вопрос 9 к оформлению) В тексте нередки ссылки через несколько страниц, что усложняет восприятие. Я бы постарался избежать таких моментов, Например:

А) На странице 37 начинается история соединения 111, хотя схема находится на странице 40. Следовало бы переформатировать текст, например, подвинуть таблицу оптимизации, сократив данный разрыв.

В) Страницы 31,32, схема 24 прекрасно поместилась бы на листе ранее. Также стоило бы избегать замены без необходимости формул на цифры, если компактность не имеет решающего значения.

Другие мелкие недочеты:

А) На странице 18 я бы не стал заменять структуру вещества 37,38,40 на их численные обозначения, показанные страницей ранее. Это немного замедляет ознакомление.

В) Неудачное выражение страница 21 «простоту эксплуатации» - простота проведения.

С) На схеме 34 RO расшифровывается без причины.

Д) Страница 21 – R1 – для гетерогрупп немного путает.

Указанные замечания никоим образом не умаляют достоинства, а, скорей, отражают интерес к работе Кадыровой М. С. «3-Ароил-, 3-гидроксииминометил- и 3-цианохиноксалин-2(1H)-оны в синтезе гетарилбензимидазолов и их аза- и конденсированных аналогов по перегруппировке Мамедова», которая по актуальности, новизне, научной и практической значимости, полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации N2 842 от 24.09.2013 года (в редакции Постановления Правительства РФ от 11.09.2021 г. N2 1539), является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей существенное значение для развития органической химии, а именно: разработка новых высокоселективных восстановительных систем. Автор работы, Кадыровой Миляуши Сагдатулловны, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Доктор химических наук по специальности 02.00.03. – Органическая химия, доцент, заведующий кафедрой органической и аналитической химии химико-фармацевтического факультета ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет»

Аксенов Николай Александрович

01.11.2021