

Отзыв

официального оппонента Никитиной Лилии Евгеньевны
на диссертацию Алгаевой Наталии Эдуардовны
«Перегруппировка Мамедова в синтезе новых бензимидазолхинолинов,
бензимидазолхиноксалина и пирролилбензимидазолонов»,
представленной на соискание учёной степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.3. Органическая химия

Азотистые гетероциклы представляют собой один из наиболее широко изученных, но вместе с тем, перспективных классов соединений, поэтому их синтез, превращения и применение является исключительно важным в органической химии. Среди азотистых гетероциклов, многообразие которых очень велико, особое место занимают азолы и азины, а также соединения, состоящие из их комбинаций – бигетероциклические системы. Возможность объединения нескольких гетероциклических фрагментов в одной молекуле обеспечивает структурное разнообразие для поиска полезных свойств молекул. В контексте этого перспективным представляется создание структур на основе гетероциклов, уже зарекомендовавших себя в качестве молекул с полезными свойствами. Среди бигетероциклических систем, связанных С-С или С-N связью, производные бензимидазола и бензимидазолон проявляют широкий спектр биологической активности. Они используются при лечении различных заболеваний, включая рак, диабет II типа, расстройства центральной нервной системы. Производные 2-гетарилбензимидазолов используются в создании красителей, флуоресцентных хемосенсоров, ингибиторов коррозии.

В 2000 г. в лаборатории Химии гетероциклических соединений ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН была открыта новая кислотно-катализируемая перегруппировка, протекающая в системе “3-бензоилхиноксалин-2(1H)-он – 1,2-диаминобензол” с образованием 3-фенил-2-(бензимидазол-2-ил)хиноксалина с высоким выходом. При этом бензимидазольный цикл формируется в результате сужения пиразинового фрагмента хиноксалиноновой системы, а вновь образующийся хиноксалиновый цикл – за счет двух атомов углерода хиноксалин-2(1H)-она и атомов диаминобензола. Реакция признана мировой научной общественностью как “Mamedov Heterocyclic Rearrangement” с формулировкой: “Кислотно-катализируемая перегруппировка хиноксалинонов в реакциях с би-*N,N*- и *C,N*-нуклеофильными реагентами через спиро-соединения в 2-гетарилзамещенные бензимидазолы. Перегруппировка применима и к аза-аналогам хиноксалинонов, а также к пиразином и их аза-аналогам” (*A. Hassner, I. Namboothiri Organic Syntheses Based on Name Reactions, 3th ed.; Elsevier: Amsterdam, 2012, 299*).

Работа Н.Э. Алгаевой посвящена исследованию возможностей перегруппировки Мамедова для получения бигетероциклических систем, а именно: 4-(бензимидазол-2-ил)хинолин-2(1H)-онов, 3-(1H-бензимидазол-2-ил)-6,7-дихлорохиноксалинов, 5-(бензимидазол-2(3H)-он-1-ил)пирролокарбонитрилов и пирроло[1,2-*a*]хиноксалин-4(5H)-онов – класса молекул, представляющих интерес для медицинской химии и материаловедения.

Таким образом, можно утверждать, что диссертационное исследование Н.Э. Алгаевой выполнено *на актуальную тему*, отвечает паспорту заявленной специальности (1.4.3. Органическая химия), а положения, выносимые на защиту, соответствуют сформулированной цели и поставленным задачам.

Диссертация изложена на 148 страницах, состоит из введения, 5 глав, выводов, списка цитируемой литературы и приложения. Первая глава представляет собой литературный обзор по С-3 функционализации хиноксалин-2(1H)-онов, вторая глава посвящена синтезу 2,2'-бихиноксалин-3,3'(4H,4'H)-диононов и этилового эфира 3-(1H-бензимидазол-2-ил)-6,7-дихлорохиноксалин-2-карбоновой кислоты, третья – 5-(бензимидазол-2(3H)-он-1-

ил)пирролокарбонитрилов и пирроло[1,2-*a*]хиноксалин-4(5*H*)-онов, четвёртая – синтезу 1*H*,1'*H*-спиро[хинолино-4,2'-хиноксалин]-2,3'(3*H*,4'*H*)-дионов и 4-(бензимидазол-2-ил)хинолин-2(1*H*)-онов, пятая глава – экспериментальная часть. Синтезировано и охарактеризовано 86 новых соединений.

В литературном обзоре (глава 1) обобщены и проанализированы данные работ, опубликованных в последнее десятилетие, по С3-функционализации хиноксалин-2(1*H*)-онов, а именно по синтезу и применению ацилхиноксалин-2(1*H*)-онов. Отмечу, что в литературном обзоре диссертант не только представляет известные методы С3-ацилирования хиноксалин-2(1*H*)-онов, но и обсуждает предполагаемые механизмы реакций, что производит благоприятное впечатление. Выводы в заключении литературного обзора обоснованы и подчёркивает целесообразность проведённого автором исследования.

Вторая глава посвящена разработке нового метода синтеза 2,2'-бихиноксалин-3,3'(4*H*,4'*H*)-дионов реакцией 3-этоксикарбонилметихиноксалин-2-она и его 2-моно-, 2,2-дибромо- и 2-оксопроизводных с *o*-фенилендиамином и его моно- и дизамещёнными производными в различных условиях. При проведении реакции этилового эфира 2-(хиноксалин-2(1*H*)-он-3-ил)уксусной кислоты с *o*-ФДА в присутствии брома в ДМСО обнаружено, что кроме 2,2'-бихиноксалин-3,3'(4*H*,4'*H*)-диона образуется этиловый эфир 3-(1*H*-бензимидазол-2-ил)-6,7-дихлорхиноксалин-2-карбоновой кислоты. Показано, что реакции этилового эфира 2-(хиноксалин-2(1*H*)-он-3-ил)-2-бромуксусной кислоты с монозамещёнными производными *o*-ФДА приводят к образованию смесей региоизомерных 2,2'-бихиноксалин-3,3'(4*H*,4'*H*)-дионов в различных соотношениях.

В третьей главе в развитие возможностей перегруппировки Мамедова в синтезе 1-гетарилбензимидазол-2-онов, начало которого было положено сотрудниками лаборатории, в которой выполнялась данная работа (*J. Org. Chem.* 2014, 79(19), 9161–9169; 2015, 80(3), 1375–1386), диссертант представляет превращения, протекающие в новой трёхкомпонентной системе “3-ароилхиноксалин-2-он, малонитрил-вторичные циклические амины или первичные спирты”, как альтернативный метод синтеза пирролов с различными заместителями путём варьирования 3-ароилхиноксалин-2-онов, вторичных циклических аминов (включая пиперидин, морфолин, пиперазин, пирролидин) и первичных спиртов. В системе возможно протекание конкурирующих процессов. Одно из конкурирующих направлений – перегруппировка Мамедова II типа, приводящая к 5-(бензимидазол-2(3*H*)-он-1-ил)пирролкарбонитрилам с хорошими выходами. Другое направление приводит к образованию конденсированных пирролов в результате протекания внутримолекулярной реакции пирроло[*a*]аннелирования. Отмечу, что ни один из 14 известных классических метода синтеза пирролов не позволяют синтезировать производные пирролов, которые получены в рецензируемой работе. Это, пожалуй, на мой взгляд, главное достижения работы, аккумулирующее в себе и новизну, и практическую значимость.

В четвёртой главе диссертант представляет новый практичный и эффективный метод синтеза 4-(бензимидазол-2-ил)хинолин-2(1*H*)-онов из 1*H*,1'*H*-спиро[хинолино-4,2'-хиноксалин]-2,3'(3*H*,4'*H*)-дионов по перегруппировке Мамедова. Широкий диапазон субстратов позволил конструировать разнообразные спирохиноксалиноны. Учитывая жизненно важную ценность каркасов из бензимидазола и хинолинона в медицине, биологии и материаловедении, этот метод может стать способом создания строительных блоков для получения практически значимых веществ.

Замечания по работе:

Рассмотренные в диссертации Н.Э. Алгаевой синтетические возможности перегруппировки Мамедова позволили диссертанту получить 86 новых гетарилзамещённых бензимидазолов, бензимидазолонов и конденсированных систем, представляющих несомненный практический интерес в качестве биологически активных

соединений, однако в диссертации, к сожалению, отсутствует информация об их исследовании на биологическую активность.

В тексте встречаются орфографические (стр. 3, 24, 33, 45, 53, 63, 67, 68) и пунктуационные (стр. 12, 17) ошибки, на стр. 73 вместо соединений **7d** и **7'd**, **7e** и **7'e** написано **4d** и **4'd**, **4e** и **4'e**. В автореферате в таблице 6 отличаются номера 1*H*,1'*H*-спиро[хинолино-4,2'-хиноксалин]-2,3'(3*H*,4'*H*)-дионов в названии таблицы и в самой таблице.

Данные замечания *не отражаются* на высокой оценке диссертации в целом и носят рекомендательный характер.

Представленная на отзыв диссертационная работа удовлетворяет критериям *актуальности, научной новизны и практической* значимости.

Полученные соискателем экспериментальные данные *достоверны*. Достоверность полученных данных подтверждена применением комплекса современных инструментальных методов исследования, а также публикацией результатов исследования в рецензируемых научных изданиях. Указанные в экспериментальной части методики синтезов составлены грамотно, в соответствии с требованиями, предъявляемыми международными научными изданиями. Эксперимент описан в объеме, достаточном для воспроизведения грамотным синтетиком. Вероятность плагиата полностью исключена. Заключение носит обобщающий характер.

Основные результаты работы изложены в 3 статьях в рецензируемых российских международных научных журналах и рекомендованных ВАК и реферируемых базами данных WoS & Scopus. Материалы диссертации представлены на итоговых конференциях КазНЦ РАН (Россия, г. Казань, 2018, 2019, 2020, 2022) и прошли широкую апробацию на профильных российских и международных конференциях. В сборниках материалов этих конференций опубликовано 5 тезисов докладов.

Автореферат и рукопись диссертации оформлены *в соответствии* с требованиями и стандартами, указанными в Положении о присуждении ученых степеней, утверждённом постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842. Автореферат *отражает* содержание рукописи.

Резюме: диссертационная работа Алгаевой Наталии Эдуардовны «Перегруппировка Мамедова в синтезе новых бензимидазолилхинолинов, бензимидазолилхиноксалина и пирролилбензимидазолонов», полностью соответствует требованиям пп. 9-11. 13,14 Положения о присуждении ученых степеней, утверждённом постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляем к кандидатским диссертациям, а ее автор – Наталия Эдуардовна Алгаева, безусловно, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

Доктор химических наук (специальность 02.00.03 – Органическая химия),
Профессор, заведующая кафедрой общей и органической химии Казанского
государственного медицинского университета

Никитина Лилия Евгеньевна