

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Алгаевой Наталии Эдуардовны «Перегруппировка Мамедова в синтезе новых бензимидазолилхинолинов, бензимидазолилхиноксалина и пирролилбензимидазолонов», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия.

Разработка эффективных способов синтеза практически полезных соединений является одной из приоритетных задач современной органической химии. Одним из интересных классов соединений, привлекающих внимание исследователей, являются бигероциклические системы, связанные одним общим углеродным атомом или одной общей C-C (C-N) связью. Эти соединения используются в качестве красителей, ингибиторов коррозии, флуоресцентных зондов, светоизлучающих устройств и многого другого.

Однако, наиболее широко бигетероциклические системы востребованы при разработке лекарственных средств с противоопухолевой, антигликирующей, антимикробной и многими другими видами биологической активности. При этом, к числу привилегированных подструктур таких бициклических систем относятся, в частности, бензимидазол, хиноксалин и пиррол. Производные этих гетероциклических соединений широко применяются в клинической практике в качестве противоязвенного (препарат омепразол), антигипертензивного (препарат телмисартан), вазодилатирующего (препарат дибазол), антигельминтного (препарат мебендазол), противомикробного (препарат диоксидин) лекарственных средств, а пиррольное кольцо входит в состав хлорофилла, витамина B₁₂, гема гемоглобина, цитохромов и других биологически важных природных соединений.

Диссертационная работа Алгаевой Н.Э. является логичным продолжением систематических исследований, проводимых в лаборатории Химии гетероциклических соединений ИОФХ им. А.Е. Арбузова по синтезу широкого ряда соединений на основе перегруппировки Мамедова, получившей мировое признание. При этом, к началу выполнения данного исследования отсутствовали сведения о синтезе бигетероциклических соединений, содержащих в своем составе

вышеуказанные привилегированные подструктуры. По этой причине, с высокой долей вероятности, реализация поставленной перед автором задачи по синтезу соединений на основе бензимидазольного, хиноксалинового и пиррольного скаффолдов должна была привести к получению широкого ряда соединений, обладающих биологической активностью.

Поэтому поставленная перед Наталией Эдуардовной цель по синтезу бензимидазолил(хинолинов)хиноксалинов и пирролилбензимидазолонов на основе перегруппировки Мамедова является, безусловно, **актуальной** и **практически значимой**.

Диссертационная работа Алгаевой Н.Э. изложена на 148 страницах машинописного текста, содержит 15 таблиц, 42 рисунка, 36 схем и состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, списка цитируемой литературы, насчитывающего 419 наименований и приложения со списком синтезированных соединений.

Во **введении** автор убедительно обосновывает актуальность работы, определяет цели, показывает практическую значимость и научную новизну выполненного исследования.

Первая глава диссертационной работы (18 стр.) является литературным обзором реакций С-3 функционализации ацилхиноксалин-2(1H)-онов и состоит из семи частей. В первой из них подробно рассматривается С3-Н радикальное декарбоксилированное ацилирование хиноксалин-2(1H)-онов α -оксокарбоновыми кислотами под действием видимого света. Во второй части кратко освещается С3-Н ацилирование хиноксалин-2(1H)-онов ароматическими альдегидами в качестве источника ацилрадикала. Третья и четвертая часть литературного обзора посвящена С3-Н-ацилированию хиноксалин-2(1H)-онов ацилгидразинами и ацилоксимами. В пятой и шестой частях литературного обзора рассматриваются реакции прямого окислительного ароилирования под действием трет-бутилгидропероксида в качестве окислителя и трифлата меди (II) в качестве катализатора, а также необычная реакция ацетилирования, протекающая при окислительном расщеплении связей С-С и С-О ПЭГ-400. В заключительной, седьмой части литературного обзора автор рассматривает собственные работы группы Вахида Абдулла Оглы по ацилированию хиноксалин-2(1H)-онов в условиях окисления по Корнблюму

действием азидата натрия или ДМСО на хлорпроизводное хиноксалинона или его тиоцианатное производное, а также ряд других подходов к получению ароилхиноксалин-2(1*H*)-онов с подробным обсуждением механизмов реакций.

В целом, обзор написан достаточно полно, выделяет основные устоявшиеся представления, отмечает “белые пятна” и “точки роста” этой чрезвычайно интересной области органической химии. Все это в совокупности позволяет читателю получить представление о состоянии проблемы в литературе и логически подводит его к кругу тех вопросов, которые и стали собственно предметом исследования - максимально используя принципы «зеленой химии» перегруппировкой Мамедова получить ряд новых гетарилбензимидазол(он)ов.

Последующие три главы диссертационной работы посвящены обсуждению полученных результатов.

Во второй главе (9 стр.) в соответствии с поставленными целями взаимодействием этилового эфира 2-(хиноксалин-2(1*H*)-он-3-ил)уксусной кислоты с бромом в среде ДМСО, образующийся по реакции Корнблума этил-2-оксо-2-(хиноксалин-3(4*H*)-онил)ацетат в реакции с замещенными о-фенилендиаминами образует смесь продуктов перегруппировки Мамедова и 2,2'-бихиноксалин-3,3'(4*H*,4'*H*)-диононов по реакции Хинсберга-Кёрнера.

Третья глава (17 стр.) посвящена разработке нового метода синтеза 5-(бензимидазол-2(3*H*)-он-1-ил)пирролокарбонитрилов и пирроло[1,2-*a*]хиноксалин-4(5*H*)-ононов путем трехкомпонентного взаимодействия различных 3-ароилхиноксалин-2-ононов с малонитрилом и вторичными циклическими аминами либо первичными спиртами. Особенности подобных реакций являются мягкие условия, доступность 3-ароилхиноксалин-2-ононов, вторичных циклических аминов и первичных спиртов, а также отличная регио- и хемоселективность. Следует отметить, что ни один из 14 известных методов синтеза пирролов не позволяет синтезировать производные пирролов, полученные в настоящей работе.

В четвертой главе (19 стр.) автором разработан новый практичный и эффективный метод прямого синтеза 4-(бензимидазол-2-ил)хинолин-2(1*H*)-ононов из 1*H*,1'*H*-спиро[хинолино-4,2'-хиноксалин]-2,3'(3*H*,4'*H*)-диононов с использованием перегруппировки Мамедова. Широкий диапазон субстратов позволил конструировать разнообразные спирохиноксалиноны. Преимуществами описанного

метода являются мягкие условия проведения реакции без использования комплексов металлов.

Таким образом, можно констатировать, что автору удалось полностью решить все поставленные в диссертационной работе цели и задачи по получению широкого ряда соединений, содержащих привилегированные биологически активные подструктуры.

Пятая глава диссертационной работы, изложенная на 40 страницах, представляет собой экспериментальную часть и содержит подробное описание использованных в работе приборов, а также описание методик синтеза полученных новых соединений. Структуры и состав синтезированных соединений убедительно доказывались комплексом современных физико-химических методов анализа, включающих ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{19}F -спектроскопию (в т.ч. двумерных гомо- и гетероядерных экспериментов COSY, HSQC, HMBC, TOCSY), ИК-спектроскопию, элементный и рентгеноструктурный анализ. Особой похвалы заслуживает детальное приписание каждого сигнала и всех констант спин-спинового взаимодействия в спектрах ^1H и ^{13}C .

Выводы диссертации базируются на большом экспериментальном материале и являются **обоснованными и достоверными**.

Научная новизна работы представлена следующими положениями:

- Разработан новый метод синтеза 2,2'-бихиноксалин-3,3' (4Н,4'Н)-дионон и этилового эфира 3-(1Н-бензимидазол-2-ил)-6,7-дихлорохиноксалин-2-карбоновой кислоты, основанный на реакции этилового эфира 2-(хиноксалин-2(1Н)-он-3-ил)уксусной кислоты с о-фенилендиамином и его замещёнными производными в присутствии брома в диметилсульфоксиде;

- Обнаружен ряд принципиально новых трёхкомпонентных реакций между 3-ароилхиноксалин-2-онами, малонитрилом и вторичными циклическими аминами, 3-бензоилхиноксалин-2-онами, малонитрилом и нециклическими аминами, 3-бензоилхиноксалин-2-оном, малонитрилом и нормальными спиртами, протекающие с образованием двух легко разделяемых продуктов, которые не могут быть синтезированы другими известными методами, а именно 5-(бензимидазол-2(3Н)-он-1-ил)пирролокарбонитрилов, содержащих в положении 2 пиррольного кольца пиперидиновый, морфолиновый, пиперазиновый, 1-метилпиперазиновый,

пирролидиновый, диэтиламиновый и алкоксильный фрагменты (продуктов перегруппировки Мамедова) и различно замещённых конденсированных пирроло[1,2-а]хиноксалин-4(5H)-онов (продуктов внутримолекулярного аннелирования);

- Разработан новый эффективный метод синтеза 4-(бензимидазол-2-ил)хинолин-2(1H)-онов из 1H,1'H-спиро[хинолино-4,2'-хиноксалин]-2,3'(3H,4'H)-дионов в кипящем растворе уксусной кислоты с использованием перегруппировки Мамедова.

- Синтезировано и охарактеризовано 86 новых соединений.

Практическая значимость заключается в следующем:

Разработаны новые простые в реализации и базирующиеся на доступных реагентах эффективные методы синтеза 2,2'-бихиноксалин-3,3'(4H,4'H)-дионов, этилового эфира 3-(1H-бензимидазол-2-ил)-6,7-дихлорохиноксалин-2-карбоновой кислоты, 5-(бензимидазол-2(3H)-он-1-ил)пирролокарбонитрилов с разнообразными аминными и алкоксильными фрагментами в положении 2 и арильными заместителями в положении 4 пиррольного кольца, пирроло[1,2-а]хиноксалин-4(5H)-онов и 1H,1'H-спиро[хинолино-4,2'-хиноксалин]-2,3'(3H,4'H)-дионов, а на основе последних – 4-(бензимидазол-2-ил)хинолин-2(1H)-онов.

Результаты работы отражены в 3 статьях, входящих в перечень ВАК и включённых в системы цитирования Scopus и WoS, а также 4 тезисах докладов на международных и российских конференциях. Автореферат, опубликованные статьи и тезисы докладов конференций полностью отражают содержание диссертации.

По диссертационной работе Алгаевой Н.Э. можно высказать следующие **замечания и рекомендации**:

1) Вызывает некоторое удивление, что в представленной работе, близкой по концептуальности к комбинаторной химии массового синтеза доступными методами большой библиотеки соединений с привилегированными подструктурами, отсутствуют данные по биологической активности полученных веществ. Допускаю, что у большинства этих соединений очень плохая растворимость в воде, но тогда автору следовало бы уделить немного внимания вопросу увеличения их растворимости, например, за счет получения сокристаллов с фармацевтически приемлемыми коформерами, комплексов с природными

комплексонами (например, глицирризиновой кислотой), введения гидрофильных групп и др.

2) При варьировании условий реакции 3-бензоилхиноксалин-2-она с малонитрилом и пиперидином (табл. 2, стр. 37) в качестве растворителей, по классификации Паркера, были выбраны только протонные растворители (метанол, изопропанол, трет-бутанол) и аполлярный апротонный растворитель диоксан. Чем обусловлен выбор именно этих растворителей? Почему не исследовались диполярные апротонные растворители (например, ДМФА, ацетонитрил), ароматические и др.?

3) В реакции этилового эфира 2-(хиноксалин-2(1H)-он-3-ил)-2-бромуксусной кислоты с замещенными о-фенилендиаминами в среде ДМСО предлагаемый автором механизм образования 2,2'-бихиноксалин-3,3'(4H,4'H)-дионон 7 и этилового эфира 3-(1H-бензимидазол-2-ил)-6,7-дихлорхиноксалин-2-карбоновой кислоты **3a** включает только первую стадию окисления ДМСО этилового эфира 2-(хиноксалин-2(1H)-он-3-ил)-2-бромуксусной кислоты по реакции Корнблюма. Замечу, что ДМСО может выступать окислителем и промежуточных продуктов типа В, С и D, образующихся на более поздних стадиях (схема 4 на стр. 29). Этот вопрос в работе никак не обсуждается.

4) В работе отсутствует единый стиль оформления диссертации - по всему тексту условия реакции приводятся то на русском, то на английском языках (например, экв. и equiv). Имеются технические опечатки, например, на стр. 4, 12, 15, 24, 38, 45, 46, 49, 72, 73 (например, на рис. 4 у соединения 4a два раза подряд пропечатан символ «%») и неудачные выражения типа (стр.10): «данном методом, контролируемым атмосферой (Ar/воздух) селективно синтезированы...». В экспериментальной части в ЯМР спектрах желательно было бы в константах спин-спинового взаимодействия указывать тип взаимодействия и количество связей.

Следует отметить, что все вышеперечисленные замечания не имеют принципиального характера и не умаляют общей ценности этой очень добротной квалификационной работы. По содержанию, актуальности решаемых задач, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Алгаевой Наталии Эдуардовны «Перегруппировка Мамедова в синтезе новых бензимидазолилхинолинов, бензимидазолилхиноксалина и пирролилбензими-

дазолонов», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия, отвечает требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г №842), предъявляемым к квалификационным работам на соискание ученой степени кандидата химических наук, и является научно-квалификационной работой, решающей важную задачу в области органической химии. Автор диссертационной работы **Алгаева Наталия Эдуардовна** заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 - органическая химия.

Официальный оппонент:

Доктор химических наук,

Специальность, по которой официальным оппонентом

защищена диссертация:

1.4.3. (02.00.03) - Органическая химия

Штырлин Юрий Григорьевич

Наименование организации:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (КФУ)

Должность:

Ведущий научный сотрудник отдела медицинской химии, директор Научно-образовательного центра фармацевтики

Адрес: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18, к.9

Телефон: +7(843)233-73-63

Адрес электронной почты: Yurii.Shtyrlin@kpfu.ru

02.12.2022