

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по науке, инновациям и
цифровизации федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего образования
«Воронежский государственный
университет»

д.х.н., доц. О. А. Козадеров
«29» октября 2021 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет» на диссертационную работу Кадыровой Миляуши Сагдатулловны на тему «3-Ароил-, 3-гидроксииминометил- и 3-цианохиноксалин-2(1*H*)-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.

Диссертационная работа Кадыровой М. С. посвящена разработке методов синтеза функционализированных по третьему положению хиноксалин-2-онов и изучению реакций с их участием, протекающих по схеме хиноксалин-2-он-бензимидазольной перегруппировки (перегруппировки Мамедова) с целью получения различных функционализированных производных бензимидазолилптеридинов, бензимидазолилхиноксалинов и бибензимидазолов.

Актуальность выбранного диссертантом исследования обусловлена широким спектром биологической активности, проявляемой производными

хиноксалина, птеридина и бензимидазола. Бигетероциклические системы входят в состав многих природных и синтетических биологически активных и лекарственных соединений. Анализ литературных данных в области лекарственных препаратов показывает, что многие из соединений, проявивших физиологическую активность и используемых в медицинской практике, либо являются производными таких бигетероциклических систем, либо имеют подобный структурный фрагмент. Поэтому становится очевидно, что разработка доступных, простых и эффективных методов синтеза, выявление закономерностей построения гибридных би- и полициклических систем гетероциклического ряда, а также расширение областей их применения является важной фундаментальной задачей. Усилия химиков-органиков, работающих в этой области, направлены, с одной стороны, на поиск таких условий реакций, при которых выход на каждой стадии приближался бы к количественному, с другой - к минимизации числа отдельных стадий. Несомненно, к таким процессам можно отнести перегруппировки. Среди множества примеров этого класса реакций в химии гетероциклических систем важное место занимает рециклизация гетероароматических катионов под действием нуклеофилов. Механизм таких перегруппировок аналогичен ANRORC-нуклеофильному замещению (в том числе перегруппировка Димрота, Мамедова). Стоит отметить, что способы создания гибридного бигетероциклического скелета, включающего фрагменты хиноксалина, птеридина и бензимидазола, с использованием ANRORC-перегруппировок, еще не до конца исследованы. В связи с этим диссертационная работа Кадыровой М.С. имеет существенную научно-практическую привлекательность, определяя этим актуальность всего исследования.

Практическая значимость заключалась в разработке новых, препаративно доступных и эффективных методов синтеза ранее не описанных в литературе полигетероциклических систем, содержащих

фрагменты хиноксалина, птеридина и бензимидазола, обладающих потенциальной фармакологической активностью.

Научная новизна работы, представленной на соискание степени, заключается:

- в выявлении новых закономерностей протекания перегруппировки Мамедова в ряду 3-ароил-, 3-гидроксииминометил- и 3-цианохиноксалин-2(1H)-онов;

- в детальном исследовании механизмов изучаемых процессов с использованием современных теоретических представлений и спектральных методов, а также подробному рассмотрению влияния среды и катализаторов на скорость реакций и выходы желаемых продуктов;

- в получении новых, ранее не описанных, бигетероциклических систем: 6-арил(метил)-7-(бензимидазол-2-ил)-2-тиоксо-2,3-дигидроптеридин-4(1H)-онов, 7-(1H-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-6-фенил-2-тиоксо-2,3-дигидроптеридин-4(1H)-онов и 6-арил-7-(бензимидазол-2-ил)птеридин-2,4(1H,3H)-диононов.

Из наиболее значимых, по мнению ведущей организации, научных результатов, полученных Кадыровой М.С., следует отметить следующие:

1) найдены закономерности кислотно-катализируемой перегруппировки 3-ароилхиноксалин-2(1H)-онов под действием 4,5-диамино-6-гидрокси-2-меркаптопиримидина, протекающей региоселективно с образованием одного из двух возможных региоизомеров.

2) обнаружено, что реакция хиноксалин-2(1H)-он-3-карбальдоксимов с *орто*-фенилендиамином в уксусной кислоте или бутаноле в присутствии каталитических количеств серной кислоты идет с одновременным образованием 2-(бензимидазол-2-ил)хиноксалинов по перегруппировке Мамедова и 3-(бензимидазол-2-ил)хиноксалин-2(1H)-онов по реакции Вайденхайгена.

3) установлено, что взаимодействие 3-(2-фторфенил)хиноксалин-2(1H)-она с 4,5-диамино-2,1,3-бензооксадиазолом при кипячении в уксусной

кислоте приводит к образованию новых бигетероциклических систем – региоизомерных бензо[4',5']имидазо[1',2':1,2]хинолино[4,3-*b*] и [3,4-*b*][1,2,5]оксадиазоло[3,4-*f*]хиноксалинов.

4) выявлены особенности протекания перегруппировок 3-цианохиноксалин-2(1H)-она под действием конденсированных 1,2-бензолдиаминов, а именно, бензо[*c*]фуразан-4,5-диамина, хиноксалин-5,6-диамина и 2,3-диаминопиридина.

5) представлены данные, полученные в ходе электрохимических испытаний производных бензо[4',5']имидазо[1',2':1,2]хинолино[4,3-*b*][1,2,5]оксадиазоло[3,4-*f*]хиноксалинов и бензо[4',5']имидазо[1',2':1,2]хинолино[3,4-*b*][1,2,5]оксадиазоло[3,4-*f*]хиноксалинов.

Диссертация построена по классической схеме, и состоит из введения, литературного обзора (глава 1), обсуждения результатов (глава 2-4), экспериментальной части (глава 5), основных результатов и выводов, списка используемой литературы, а также приложения. Диссертация изложена на 178 страницах, содержит 11 таблиц (хотя на самом деле их 12, таблица приведенная на стр. 73 не пронумерована), 30 рисунков, библиографический список из 245 наименований.

Литературный обзор посвящен перегруппировке Димрота и позволяет глубже понять реакции и превращения, включая механизмы, изложенные автором в ходе обсуждения экспериментальных результатов. Обзор логично систематизирован и является исчерпывающим. Следует также отметить, что в начале 2-4 глав, посвященных обсуждению собственных результатов, предваряет отдельный мини-обзор, отражающий ранее описанные подходы синтеза тех или иных гетероциклических систем.

Вторая часть работы, обсуждение результатов, разделена на несколько глав. Так, глава 2 посвящена синтезу производных 7-(бензимидазол-2-ил)тиоксолюмазина и люмазина; глава 3 - синтезу новых α, α' -дииминолигандов с бензимидазольным фрагментом; глава 4 - методам

одновременного синтеза 2-(бензимидазол-2-ил)хиноксалинов и 3-(бензимидазол-2-ил)хиноксалин-2(1*H*)-онов. В каждой главе, автор подробно рассматривает влияние растворителей и катализаторов на течение изучаемых взаимодействий, приводя все необходимые объяснения полученным результатам. Следует также отметить особое внимание Кадыровой М.С. к механизмам исследуемых реакций, которые обсуждаются весьма детально. Невозможно оставить без внимания также подробное и тщательное доказательство структуры получаемых соединений с применением всего доступного арсенала физических методов используемых органиками – ^1H , ^{13}C , ^{15}N ЯМР-спектроскопии, двумерной ЯМР-спектроскопии, РСА, масс-спектрометрии, ИК-спектроскопии, а также данных квантово-химических расчетов. В связи с этим, достоверность полученных результатов и сделанные диссертантом выводы не вызывают сомнений. Всего автором было синтезировано и охарактеризовано 67 новых соединений.

Экспериментальная часть содержит все необходимые для идентификации конечных соединений данные, включая сведения об используемых в ходе работы приборах и полные методики синтеза объектов диссертационного исследования.

В целом следует отметить, что диссертационная работа написана очень хорошо и к научной, доказательной и описательной части диссертации практически нет замечаний. Не смотря на это общее положительное заключение, по работе имеется ряд вопросов:

1. На стр. 77 приводится описание квантово-химических расчетов методом DFT, но не упомянут базис, в котором эти расчеты проводились.

2. Стр. 78 содержит описание результатов двумерной спектроскопии NOESY, для лучшего понимания и наглядности необходимо было привести картинку данного спектра.

3. На стр. 91 упоминается побочное образование 2-метилбензимидазола 183, который следовало указать в соответствующей схеме.

4. Не смотря на подробное обсуждение схем всех изученных взаимодействий, механизм реакций с участием 3-цианохиноксалин-2(IH)-оном (стр. 99) диссертант оставил без внимания. Не подвергая сомнению полученные автором результаты, хотелось бы получить некоторые уточнения относительно этого момента.

5. В тексте работы, на стр. 73, Кадырова М.С. обсуждает синтез (бензол-2-ил)оксадиазоло[3,4-f]хиноксалинов, приводя выходы индивидуальных изомеров только для соединений **167a** и **168a**. После ознакомления с главой 5 становится понятно, что остальные региоизомеры (**b-f**) автору не удалось выделить в индивидуальном виде. На взгляд ведущей организации, данный факт следовало указать и при обсуждении результатов.

6. В подразделе 3.4 обсуждается изучение электрохимических свойств полученных соединений **167-172**, **174** и **175**. Из-за отсутствующего введения остается непонятным, как данное исследование связано с основной темой работы. Так же остается не ясным, почему именно эти соединения были выбраны для изучения методом циклической вольтамперометрии.

7. Отмечен ряд опечаток и неточностей, например: в содержании (стр. 2), стр. 91, стр. 92, стр. 93, стр. 94, стр. 127.

Вместе с тем, указанные замечания не являются принципиальными и не снижают достоинств диссертационной работы, которая выполнена на высоком современном уровне и производит общее благоприятное впечатление. В целом диссертационная работа Кадыровой М. С. является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача в области органической химии, а именно разработаны доступные и простые методов синтеза, в том числе и за счет перегруппировок, полициклических систем, сочетающих в себе фрагменты хиноксалинов, птеридинов и бензимидазолов. Полученные экспериментальные результаты могут быть использованы в спецкурсах по органической химии и химии гетероциклических соединений, читаемых на химических факультетов Российских университетов, а практические

результаты - в научной работе организаций, исследующих свойства гетероциклов (ИОХ РАН им. Н.Д. Зелинского, ИОХ СО РАН, ИНЭОС им. А.Н. Несмеянова РАН, Институт химии Саратовского ГУ, НИИ ФОХ Южнофедерального университета, Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, РУДН, Воронежский государственный университет и др.). Текст автореферата, а также 5 статей, опубликованных автором в ведущих высокорейтинговых международных рецензируемых журналах, представление полученных результатов на конференциях в полном объеме передают содержание диссертационной работы.

Считаем, что рассматриваемая диссертационная работа соответствует специальности 1.4.3. Органическая химия, отвечает требованиям, установленным п. 9-11, 13-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденных постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г (в действующей редакции), предъявляемым ВАК Минобрнауки России к кандидатским диссертациям, а ее автор, Кадырова Миляуша Сагдатулловна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия.

Отзыв составлен заведующим кафедрой органической химии ФГБОУ ВО ВГУ, д.х.н., проф. Шихалиевым Х.С. Отзыв обсужден и единогласно утвержден на заседании кафедры органической химии химического факультета Воронежского государственного университета 29 октября 2021 г. года, протокол № 1003-10.

Шихалиев Хидмет Сафарович
доктор химических наук
(специальность 02.00.03 - Органическая химия)