

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Т.А. Кушатова «*N*-(2-Карбоксифенил)оксаламиды в синтезе хиназолинонов и комплексных соединений двухвалентной меди», представленной на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Диссертационная работа Кушатова Т.А. посвящена раскрытию синтетического потенциала *N*-(2-карбоксифенил)оксаламидов – полифункциональных соединений, являющихся производными антралиловой кислоты. Эти соединения привлекательны в синтетическом плане прежде всего возможностью синтеза на их основе хиназолиноновых производных, представляющих значительный интерес в связи с их широкой биологической активностью. В ряду этих соединений большое количество природных и синтетических лекарственных средств с различным спектром действия: антигипертензивным, противоопухолевым, противовоспалительным, противомаларийным, противодиабетическим, противосудорожным, успокаивающим, обезболивающим, противогрибковым и т.д.

С другой стороны *N*-(2-карбоксифенил)оксаламиды интересны тем, что в их составе имеется карбоксильная группа, которая в сочетании с оксаламидным фрагментом молекулы может обеспечить формирование металл-органических полимерных структур, что в конечном счёте и было реализовано диссертантом.

Раскрываемая тема, безусловно, является **актуальной**, поскольку направлена на разработку методов синтеза практически значимых соединений, например, бензимидазо[2,1-*b*]хиназолин-12-онов – тетрациклических бигетероциклов, состоящих из конденсированных хиназолин-4-онового и бензимидазольного колец – 6-дезоксо-6-азааналогов природного алкалоида триптантрина с противоопухолевым и противовоспалительным действием. Из литературных источников известно, что производные бензимидазо[2,1-*b*]хиназолин-12-онов сами обладают значительной антипролиферативной активностью и могут рассматриваться как противоопухолевые агенты. Кроме того, в их ряду выявлены соединения с иммуносупрессивной активностью, что делает их перспективными в борьбе с аутоиммунными заболеваниями. Большой интерес для биологических исследований представляют довольно мало изученные гетероциклические системы – хиноксалино[2,1-*b*]хиназолин-6,12(5*H*)-дионы, а также 2-карбоксанилидо-3-арилхиназолин-4-оны, которые показали значительную

противоопухолевую активность *in vitro* в отношении раковых клеток *M-Hela*, являясь при этом нетоксичными в отношении клеток печени человека.

Новизна работы не вызывает сомнений, так как исследуется не изученный ранее ряд соединений, из которых получены **новые соединения**: серия 2-карбоксамидо-3-арилхиназолин-4-онов, хиноксалино-хиназолиновые конденсированные бигетероциклы, координационный полимер с участием меди. Кроме того, разработаны **новые способы синтеза** незамещённых во втором положении 3-арилхиназолин-4-онов, функционализацией которых можно получать соединения с биологической активностью, и хиноксалино[2,1-*b*]хиназолин-6,12(5*H*)-диононов, перспективных в плане поиска потенциальных лекарственных средств.

В работе получены значимые результаты: это метод синтеза 2-карбоксамидо-3-арилхиназолин-4-онов, обнаруживших цитотоксическую активность в отношении раковых клеток *M-Hela* и нетоксичных в отношении клеток печени *Chang liver*; это метод синтеза незамещённых во втором положении 3-арилхиназолин-4-онов, перспективных для дальнейших химических модификаций, одна из которых привела к бензимидазо[2,1-*b*]хиназолин-12(6*H*)-онам, в ряду которых известны соединения с антипролиферативной и иммуносупрессивной активностями; это метод синтеза редко встречающихся конденсированных хиноксалиноно-хиназолиновых бигетероциклов; это, наконец, метод конструирования медных координационных полимеров.

Все полученные в работе соединения квалифицированно охарактеризованы при помощи различных физико-химических методов исследования (инфракрасная спектроскопия (ИК), спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР) на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{15}N , масс-спектрометрия, элементный анализ, рентгеноструктурный анализ), поэтому **достоверность результатов работы не вызывает сомнений**.

Диссертация хорошо структурирована, написана грамотно, материал представлен логично. Построение работы традиционное – это литературный обзор, обсуждение результатов и описание эксперимента. Литературный обзор посвящён современным данным о методах синтеза и практическом значении хиназолинов и хиназолинонов и обеспечивает понимание актуальности темы диссертации, а выбранные объекты исследования позволяют в собственных работах выйти за пределы хиназолиновых производных и более широко раскрыть его синтетический потенциал. Выводы диссертации соответствуют полученным результатам. Работа хорошо апробирована на конференциях различного уровня и изложена в 4-х статьях и тезисах докладов семи конференций.

Диссертационная работа Кушатова Т.А. не содержит существенных недостатков, однако имеется несколько частных вопросов и небольших замечаний.

- 1) В процессе восстановительной циклизации 3-(*орто*-нитрофенил)хиназолинона на первой стадии происходит восстановление нитрогруппы и далее внутримолекулярное присоединение аминогруппы по C=N связи, что в конечном итоге приводит к бензимидазо-хиназолиноновому бигетероциклу (схема 2.9 в диссертации). Хотелось бы видеть объяснение того, почему этот процесс оказывается выгоднее, чем присоединение аминогруппы по C=O связи, который изображён на схеме 2.10.
- 2) На стр. 71 диссертации представлена амидо-иминольная таутомерия оксаламидного производного. В спектрах ЯМР наблюдались сигналы одного таутомера или двух? Если одного, то какого именно?
- 3) На мой взгляд, в некоторых случаях присутствует излишняя лаконичность изложения материала. В частности, можно было бы более подробно остановиться на выборе условий при разработке метода синтеза 2-карбоксамидо-3-арилхиназолин-4-онов.

Указанные замечания не умаляют значимости этой прекрасной синтетической работы и ее результатов.

Диссертационная работа Кушатова Т.А. «*N*-(2-Карбоксифенил)оксаламиды в синтезе хиназолинонов и комплексных соединений двухвалентной меди» представляет собой законченную научно-исследовательскую работу, публикации отражают основное содержание диссертации, диссертация соответствует паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия, автореферат диссертации полно отражает основные положения работы. Содержание автореферата и диссертации соответствует следующим пунктам паспорта специальности 1.4.3. Органическая химия: п.1 – выделение и очистка новых соединений, п.3 – развитие рациональных путей синтеза сложных молекул, п.7 – выявление закономерностей типа «структура-свойство» и посвящено направленному синтезу соединений с полезными свойствами и новыми структурами.

Диссертационная работа Кушатова Темура Абдурасуловича по объёму, актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов соответствует критериям, предъявляемым ВАК РФ к кандидатским диссертациям, установленным в пунктах 9-11, 13, 14 «Положения о присуждении

учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г., а её автор заслуживает присуждения учёной 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

Федерального государственного бюджетного

образовательного учреждения высшего образования

Казанского государственного медицинского университета

420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49 б

e-mail nikitl@mail.ru

Никитина Лилия Евгеньевна

4 июня 2024 г.

