

УТВЕРЖДАЮ

Ректор

ФГБОУ ВО «КНИТУ», д.т.н.



Казakov Ю. М.

«15» 04 2024 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет» по диссертации Кушатова Темура Абдурасуловича на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Присутствовали: д.х.н., проф. Гаврилова Е.Л., д.х.н., проф. Мамедов В.А., д.х.н., проф. Газизов М.Б., д.х.н., доцент Семёнов В.Э., к.х.н., доцент Хайруллин Р.А., к.х.н., доцент Захаров В.М., к.х.н., доцент Шаталова Н.И., к.х.н., доцент Петрова М.А., к.х.н., доцент Хайруллина О.Д., к.х.н., доцент Ибрагимов Ш.Н., к.х.н., доцент Шайхутдинова Л.Р., к.х.н., доцент Бурангулова Р.Н., ассистент Исаева А.О., д.х.н., с.н.с. Жукова Н.А., к.х.н., с.н.с. Мамедова В.Л., к.х.н., н.с. Коршин Д.Э., к.х.н., н.с. Мустакимова Л.В., м.н.с. Бесчастнова Т.Н., аспиранты Мамедова С.В., Николаева Д.В., магистр Первалова Д.С.

Диссертация Кушатова Темура Абдурасуловича «N-(2-карбоксифенил)оксаламиды в синтезе хиназолинонов и комплексных соединений двухвалентной меди» выполнена на кафедре Органической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет» (КНИТУ).

В период подготовки диссертации соискатель Кушатов Т.А. являлся аспирантом очной формы обучения по направлению подготовки 04.06.01 Химические науки, профилю (направленности) подготовки 1.4.3. Органическая химия в Казанском национальном исследовательском технологическом университете.

Кушатов Т.А. поступил в аспирантуру КНИТУ после окончания в 2020 году с отличием магистратуры КНИТУ по направлению подготовки 18.04.01 Химическая технология, куда, в свою очередь, поступил после окончания в 2018 году с отличием бакалавриата КНИТУ по направлению подготовки 18.03.01 Химическая технология.

Научный руководитель – д.х.н., профессор Мамедов Вахид Абдулла оглы – руководит лабораторией Химии гетероциклических соединений ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН в должности главного научного сотрудника и работает в должности профессора кафедры Органической химии КНИТУ.

Слушали доклад Кушатова Темура Абдурасуловича о целях, задачах, результатах, научной и практической значимости диссертационного исследования (20 минут).

При обсуждении диссертации соискателю были заданы следующие вопросы:

д.х.н., проф. проф. Газизов М.Б.: В докладе Вы используете тривиальные названия гетероциклов. Используете ли Вы номенклатуру ИЮПАК?

д.х.н., проф. Гаврилова Е.Л.: При получении бензимидазо-хиназолиноновых конденсированных бигетероциклов Вы создаёте условия восстановительной циклизации, но по механизму есть ещё и стадия окисления. В качестве окислителя что выступает? Как эти две стадии восстановления и окисления уживаются между собой?

к.х.н., доцент Хайруллин Р.А.: Что является движущей силой процессов галогенирования оксаламидных производных бензойной кислоты? Каков механизм? Почему процесс электрофильного замещения в бензольное кольцо при наличии двух заместителей с противоположными электронными эффектами приводит к хорошим выходам продуктов галогенирования? Чем объясняется селективность процесса?

к.х.н., доцент Захаров В.М.: Почему именно медь выбрали для комплексообразования?

к.х.н., доцент Хайруллин Р.А.: Другие металлы пробовали?

д.х.н., проф. Гаврилова Е.Л.: Полости в координационных полимерах заранее были запланированы или были обнаружены в процессе исследования методом РСА?

д.х.н., проф. Гаврилова Е.Л.: Почему Вы называете Ваш координационный полимер 1D, в то же самое время демонстрируете и 2D, и 3D структуры?

д.х.н., проф. Газизов М.Б.: Откуда взялось такое название «координационные полимеры»? Почему не металл-органические каркасные структуры?

к.х.н., доцент Бурангулова Р.Н. Почему именно полифосфорная кислота была выбрана в качестве среды в Ваших реакциях?

На все поставленные вопросы диссертантом были даны исчерпывающие ответы.

С оценкой работы выступили рецензенты, д.х.н., доцент Семёнов В.Э. и д.х.н., профессор Гаврилова Е.Л. Оба рецензента дали положительные отзывы с рекомендациями представления диссертационной работы к защите.

По результатам рассмотрения диссертации Кушатова Темура Абдурасуловича «*N*-(2-карбоксифенил)оксаламиды в синтезе хиназолинонов и комплексных соединений двухвалентной меди» принято следующее заключение.

Работа актуальна. Работа посвящена раскрытию синтетического и комплексообразующего потенциала *N*-(2-карбоксифенил)оксаламидов, впервые полученных в лаборатории, в которой выполнялась данная работа. Эти соединения одновременно являются производными антраниловой и щавелевой кислот, широко представленными в природе, функционирующими в живых организмах и обладающими многими полезными свойствами, в том числе фармакологического значения. *N*-(2-Карбоксифенил)оксаламиды привлекательны своей полифункциональностью, открывающей большие возможности для синтетических модификаций. Благодаря наличию в составе карбоксильной и амидной групп, расположенных в соседних положениях бензольного кольца, эти соединения представляют интерес прежде всего как предшественники различных хиназолиновых производных, среди которых большое количество лекарственных соединений природного и синтетического происхождения и веществ с различной биологической активностью. Наличие карбоксильной группы в составе *N*-(2-карбоксифенил)оксаламидов делает их удобными объектами для комплексообразования, а полидентатность данных лигандов, связанная с наличием оксаламидной группы, позволяет рассчитывать на конструирование металл-органических полимерных структур. Выбор двухвалентной меди для целей комплексообразования был определён её физиологической важностью в организме человека.

Научная новизна работы:

- разработан новый метод синтеза новых 2-карбоксанилидо-3-арилхиназолин-4-онов и выявлена их цитотоксическая активность в отношении клеточной линии эпителиоидной карциномы шейки матки (*M-Hela*) без токсического действия на клетки печени человека *Chang liver*;
- разработан новый метод синтеза незамещённых во второе положение 3-арилхиназолин-4-онов – соединений, перспективных для дальнейших модификаций;
- предложен новый способ получения фармакологически значимых бензимидазо[2,1-*b*]хиназолин-12(6*H*)-онов – 6-дезоксо-6-азааналогов природного алкалоида триптантрина;
- синтезирован ряд новых соединений с редкой хиноксалино[2,1-*b*]хиназолин-6,12(5*H*)-дионовой системой;

– получен новый медный 1D координационный полимер с N^1 -(2-карбоксифенил)- N^2 -(4-этилкарбоксифенил)оксаламидным лигандом (L) состава $[4.5Cu \cdot 3L \cdot 2DMCO \cdot 1.5H_2O]_n$.

Теоретическая значимость работы. Показано, что N^1 -(2-карбоксифенил)- N^2 -(арил)оксаламиды и N -(2-карбоксифенил)оксаламид (отличаются наличием или отсутствием арильного заместителя при втором атоме азота) по-разному ведут себя в реакциях с ароматическими аминами (анилином и его производными) в полифосфорной кислоте (ПФК) и приводят к хиназолинонам с карбоксанилидной группой во втором положении или со свободным вторым положением соответственно, а в реакциях с *o*-ФДА (2-аминоанилином и его производными) в аналогичных условиях оба типа оксаламидных производных дают один и тот же хиноксалино[2,1-*b*]хиназолин-6,12(5*H*)-дионовый продукт. Полученный набор результатов в совокупности с данными физико-химических методов исследования позволил выяснить механизмы протекания процессов.

Практическая значимость работы. Разработаны простые и удобные методы синтеза хиназолиноновых производных (2-карбоксанилидо-3-арилхиназолин-4-онов и 3-арилхиназолин-4-онов), открывающие путь к целенаправленному получению большого разнообразия их производных, в том числе конденсированных бигетероциклических систем (бензимидазо[2,1-*b*]хиназолин-12(6*H*)-онов и хиноксалино[2,1-*b*]хиназолин-6,12(5*H*)-дионов), с целью выявления практически значимых свойств. Представлены результаты первичного скрининга цитотоксической активности серии впервые синтезированных 2-карбоксанилидо-3-арилхиназолин-4-онов, проявивших высокую активность в отношении раковых клеточных линий *M-Hela* при отсутствии токсического действия на клетки печени человека *Chang liver*. Предложен новый способ синтеза бензимидазо[2,1-*b*]хиназолин-12(6*H*)-онов – соединений с известной биологической активностью, 6-дезоксо-6-азааналогов природного алкалоида триптантрина. Получен новый 1D-координационный полимер меди(II) состава $[4.5Cu \cdot 3L \cdot 2DMCO \cdot 1.5H_2O]_n$ с N^1 -(2-карбоксифенил)- N^2 -(4-этилкарбоксифенил)оксаламидным лигандом, охарактеризована его структура и обозначено направление поиска практического применения.

Ценность научных работ соискателя заключается в разработке новых, простых в реализации, эффективных методов синтеза разнообразных практически значимых производных хиназолиннонов.

Результаты работы обоснованы и достоверны, что определяется использованием набора физико-химических методов исследования (инфракрасной (ИК) спектроскопии, спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) на ядрах 1H , ^{13}C , ^{15}N , масс-спектрометрии (МС), элементного анализа, рентгеноструктурного анализа (РСА)) для установления состава и структуры вновь синтезированных соединений, многократной

повторяемостью результатов эксперимента, совпадением характеристик известных соединений с описанными в литературе.

Личный вклад соискателя в работу значителен. Автором диссертационной работы проведён анализ литературных данных, выполнена экспериментальная часть работы. Автор принимал участие в обсуждении результатов работы, анализе и обработке данных физических и физико-химических методов исследования, в подготовке материалов для публикаций, апробации результатов работы.

Научные результаты, изложенные в диссертации, достаточно полно опубликованы в следующих публикациях:

– *статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК для размещения материалов диссертаций:*

1. Mamedov V. A. A new and efficient method for the synthesis of 3-(2-nitrophenyl)pyruvic acid derivatives and indoles based on the Reissert reaction / V. A. Mamedov, V. L. Mamedova, V. V. Syakaev, G. Z. Khikmatova, D. E. Korshin, **T. A. Kushatov**, Sh. K. Latypov // Tetrahedron Lett. – 2018. – V. 59. – P. 3923-3925.
2. Mamedov V. A. Facile synthesis of 2-carboxanilido-3-arylquinazolin-4-ones from N^1 -(2-carboxyphenyl)- N^2 -(aryl)oxalamides / V. A. Mamedov, V. L. Mamedova, A. D. Voloshina, **T. A. Kushatov**, V. V. Syakaev, Sh. K. Latypov, A. T. Gubaidullin, D. E. Korshin, D. N. Buzyurova, I. Kh. Rizvanov // Tetrahedron Lett. – 2019. – V. 60. – P. 151205-151209.
3. Mamedov V. A. New and efficient synthesis of 3-arylquinazolin-4(1H)-ones and biologically important *N*-fused tetracycles based on *N*-(2-carboxyphenyl)oxalamide / V. A. Mamedov, V. L. Mamedova, V. V. Syakaev, A. T. Gubaidullin, J. K. Voronina, **T. A. Kushatov**, D. E. Korshin, A. I. Samigullina, E. G. Tanysheva, I. Kh. Rizvanov, Sh. K. Latypov // Tetrahedron Lett. – 2021. – V. 82. – P. 153327-153332.
4. Mamedov V. A. Synthesis and crystal structure of the new copper(II) coordination polymer with N^1 -(2-carboxyphenyl)- N^2 -(4-ethylcarboxyphenyl)oxalamide ligand / V. A. Mamedov, V. L. Mamedova, V. V. Syakaev, **T. A. Kushatov**, D. E. Korshin, I. Kh. Rizvanov, A. R. Gubaidullin // Tetrahedron – V. 150. – 2024. – 133751 (10).

– *тезисы докладов:*

1. Хикматова Г. З. Амид 3-(2-нитрофенил)-2,3-эпоксипропионовой кислоты в синтезе индол-2-карбоновой кислоты и её производных / В. Л. Мамедова, Г. З. Хикматова, Д. Э. Коршин, **T. A. Кушатов**, В. А. Мамедов // XX Молодежная школа-конференция по органической химии. – Казань, 18-21.09.2017. – Сборник тезисов. – С. 226.
2. Mamedova V. L. N^1 -(2-Carboxyphenyl)- N^2 -(aryl)oxalamides as versatile reagents in organic synthesis / V. L. Mamedova, A. T. Gubaidullin, **T. A. Kushatov**, G. Z. Khikmatova, V. A.

- Mamedov // 3rd Russian conference on medical chemistry. – Kazan, 28.09-03.10.2017. – Abstract book. – P. 156.
3. Korshin D. E. Supramolecular structure of new functionally substituted quinazolines / D. E. Korshin, A. I. Samigullina, **T. A. Kushatov**, V. L. Mamedova, A. T. Gubaidullin // 1st Russian-Chinese workshop on Organic and Supramolecular Chemistry. – Kazan, 27-29.08.2018. Program and abstracts. – P. 41.
4. Мамедов В. А. Перегруппировки эпоксидов в синтезе карбо- и гетероциклических систем фармацевтического назначения / В. А. Мамедов, В. Л. Мамедова, С. Ф. Кадырова, В. Р. Галимуллина, Г. З. Хикматова, Д. Э. Коршин, **T. А. Кушатов**, С. В. Мамедова, Е. Л. Гаврилова, Л. Я. Захарова, О. Г. Синяшин // Научная конференция грантодержателей РНФ. Современные тенденции в химии, биологии, медицине «От молекулы к лекарству». – Казань, 26-28.11.2018. Сборник тезисов. – С. 12.
5. Mamedova V. L. Copper coordination polymers based on N^1 -(2-carboxyphenyl)- N^2 -(aryl)oxalamides / V. L. Mamedova, **T. A. Kushatov**, D. E. Korshin, A. T. Gubaidullin, M. K. Kadirov, V. A. Mamedov // Markovnikov congress on organic chemistry. – Moscow-Kazan, 21-28.06.2019. – Book of abstracts. – P. 139.
6. Korshin D. E. New functionally substituted quinazolines: single crystal and PXRD analysis / D. E. Korshin, A. I. Samigullina, **T. A. Kushatov**, V. L. Mamedova // XI International conference on chemistry for young scientists “Mendeleev 2019”. – Saint Petersburg, 9-13.09.2019. – Abstract Book of abstracts. – P. 280.
7. **Кушатов Т. А.** Синтез биологически значимых конденсированных систем – хиноксалино[2,1-*b*]хиназолин-6,12(5*H*)-дионов / **T. А. Кушатов**, В. Л. Мамедова, В. В. Сякаев, Ю. К. Воронина, В. А. Мамедов // Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений «KOST-2021». – Сочи, 12-16.10.2021. – Сборник тезисов. – С. 345.

Диссертационная работа Кушатова Темура Абдурасуловича «*N*-(2-карбокисфенил)оксаламиды в синтезе хиназолинонов и комплексных соединений двухвалентной меди» **соответствует паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия** в п.1 Выделение и очистка новых соединений, п. 3 Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул, п. 7 Выявление закономерностей типа «структура-свойство» и **отвечает требованиям п. 14 «Положения о присуждении учёных степеней»**, утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции).

В диссертационной работе **отсутствует заимствованный материал без ссылки на автора и (или) источник заимствования**, а также результаты научных работ,

выполненных Кушатовым Темуром Абдурасуловичем в соавторстве, без ссылок на соавторов.

Диссертационная работа Кушатова Т.А. соответствует требованиям, предъявляемым к диссертационным работам на соискание учёной степени кандидата химических наук и рекомендуется к защите на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Заключение принято на расширенном заседании кафедры органической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет» (протокол № 10 от 02.04.24.). Присутствовало на заседании 21 человека. Результаты голосования: «за» – 21, «против» – нет, воздержавшихся нет.

Председатель заседания

д.х.н., профессор, заведующий кафедрой
органической химии ФГБОУ ВО «КНИТУ»

Гаврилова Е.Л.

Секретарь заседания

к.т.н., доцент

Петрова М.А.