

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

**Жуковой Натальи Анатольевны**

**«Новые возможности перегруппировки Мамедова в синтезе  
гетарилбензимидазол(он)ов»**

представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по  
специальности 1.4.3. Органическая химия

**Актуальность темы.** Разработка эффективных методов синтеза и выявление закономерностей построения бигетероциклических структур является важной фундаментальной проблемой синтетической органической химии. Актуальность исследований Жуковой Н.А. не вызывает сомнений, так как связана с решением проблем современного органического синтеза – разработке простых методов синтеза сложных в структурном плане соединений. Автор исследует новые возможности использования открытой ранее перегруппировки Мамедова для синтеза гетарилбензимидазоло(он)ов. Последние составляют важную группу сопряженных бигетероциклических систем, биологическая активность которых достоверно подтверждена. Автор приводит ряд примеров лекарственных средств, относящихся к данной структурной группе.

Считаю, что раздел «Актуальность темы» сформулирован автором не очень удачно. Основной акцент стоило бы сделать на «перегруппировке Мамедова». Как минимум, озвучить ее химическую суть, основные достоинства. Вся приведенная информация о других синтетических методах интересна, но ее место в главе 1 (литературная справка).

На мой взгляд, не совсем корректными являются утверждения: «перегруппировка Мамедова позволяет синтезировать... стр.7», «...получены по перегруппировке Мамедова стр. 39). По сути обсуждаемый метод синтеза гетарилбензимидазоло(он)ов является комбинацией реакций внутримолекулярной конденсации, а перегруппировка является одной из стадий механизма реакции. Это четко прописано в международном справочнике именных реакций – “Кислотно-катализируемая перегруппировка хиноксалинонов в реакциях с би-*N,N*-и *C,N*-нуклеофильными реагентами через спиро-соединения в 2-гетарилзамещенные бензимидазолы”[41]. Ключевым понятием является «реакция», а не «перегруппировка».

Синтетические задачи и научная новизна обозначены четко и выглядят очень впечатляюще с учетом того, что автором выполнен синтез 180 новых соединений.

Достоверность и обоснованность результатов работы обеспечена использованием современных химических и инструментальных методов исследования,

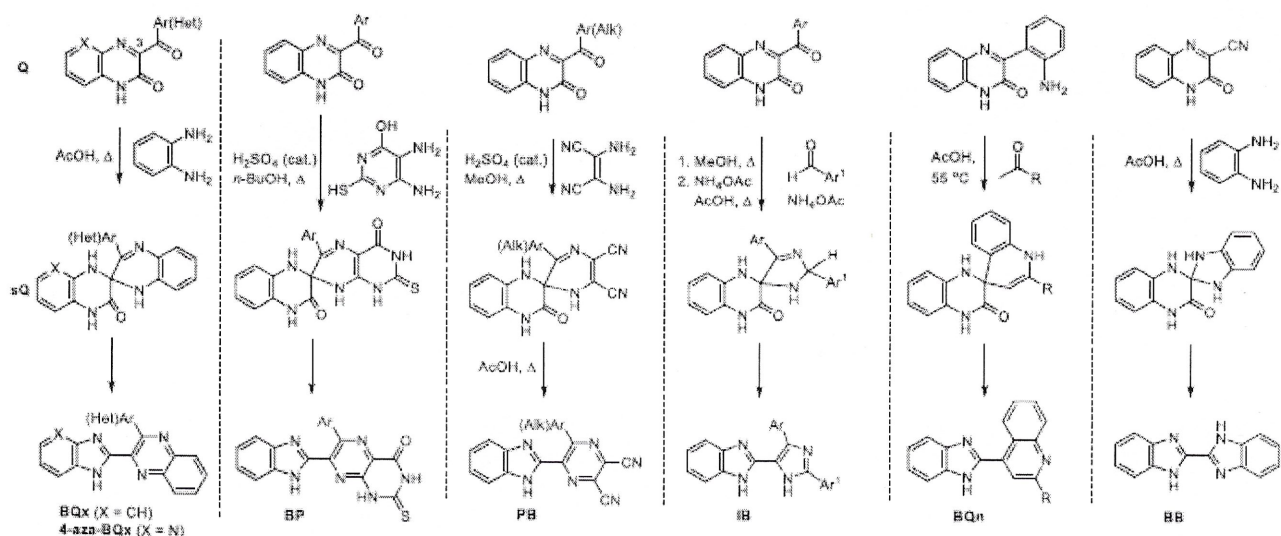
таких как ТСХ, ВЭЖХ, ГЖХ, ГХ-МС, спектроскопия ЯМР, ИК спектроскопия, РСА (17 структур), элементный микроанализ.

**Основные результаты диссертации** были представлены в 17 докладах и материалах всероссийских и международных конференций и симпозиумов. По материалам диссертационной работы опубликовано 3 главы в монографиях, 3 обзора, 19 статей в журналах, рецензируемых Scopus и Web of Science, 1 патент РФ.

Диссертационная работа построена традиционным образом и состоит из введения, литературной справки (первая глава), шести глав обсуждения результатов, выводов, экспериментальной части (восьмая глава) и списка литературы. Диссертационная работа изложена на 263 страницах, содержит 62 рисунка, 68 схем и 25 таблиц. Список цитируемой литературы включает 302 наименования.

Информация, представленная в **главе 1** «Методы синтеза 2-(гет)арилбензимидазолов (литературная справка)», свидетельствует о том, что автором очень глубоко проработан литературный материал. Цитируются 302 профильные работы. Особенно следует отметить обзор 2021 года [52], соавтором которого является Жукова Н.А.

**В главах 2-6** обсуждаются основные результаты работы Жуковой Н.А., посвященной исследованию новых синтетических возможностей «перегруппировки Мамедова». Объем и качество выполненных синтетических работ заслуживает самой высокой оценки. Собран и систематизирован огромный экспериментальный материал. Существенно расширен круг субстратов и нуклеофильных реагентов. Подтвержден механизм реакции. Реакциям этого типа заслуженно можно присвоить статус надежного «синтетического метода», позволяющего получать сложные сопряженные бигетероциклические соединения, содержащие бензимидазольный фрагмент, на основе 3-замещенных хиноксалин-2-онов. При этом обеспечивается широкая возможность введения различных заместителей в ароматические фрагменты целевых продуктов. Очень информативной является обобщающая схема, приведенная в автореферате (стр. 28).



**Экспериментальная часть работы (глава 8)** выглядит практически безупречно. Очень удобно дублируются структурные формулы всех описываемых соединений с нумерацией для анализа спектров ЯМР. Представленный в этом разделе материал может быть рекомендован для публикации в международных базах данных.

#### Замечания к работе

1. На стр. 42 обсуждается (хоть и с большим опозданием) базовый механизм «реакции Мамедова» (схема 22) на примере образования 2-(бензимидазол-2-ил)-3-фенилхиноксалина **3a**. Теоретически вполне обосновано образование спиро-состояния **A**. Однако в работе нет убедительного доказательства образования устойчивых спиро-соединений. Если говорить о структурах **104a-j**, то это, как правильно изображает автор, прежде всего, устойчивая ациклическая форма **104'a-j**. Не совсем понятно утверждение о ранее выдвинутой гипотезе: (стр.70) «любое спиро-производное 1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-3-она с подвижным атомом водорода в спиро-образующем фрагменте способно подвергаться перегруппировке в производное бензимидазола со спиро-образующим фрагментом в положении 2». О каких спиро-фрагментах в конечном продукте говорит автор исследования?

2. **Глава 7** скорее умаляет достоинство прекрасной синтетической работы. Приведены какие-то отрывочные сведения о «практически полезных аспектах ряда синтезированных 2-гетарилбензимидазолов». При этом соответствующий раздел в экспериментальной части (8.7) вообще не соответствует изложенной в главе 7 информации о противоопухолевой активности, комплексообразующим и люминесцентным свойствам 2-гетарилбензимидазолов. Можно пожелать только успехов в

этом направлении исследований. Обширный набор синтезированных 2-гетарилбензимидазолов и 1-гетарилбензимидазол-2-онов позволяет надеяться на то, что в этом классе гетероциклических соединений будут выявлены препараты с высокой биологической активностью, установлены корреляции структура-свойство. Предложенные автором методики позволяют относительно простыми методами управлять структурными модификациями тестируемых соединений.

3. Комментируя **основные результаты и выводы** по работе (стр. 129) автор вновь использует термин «перегруппировка» в не очень корректной форме. Например, «Выделены и охарактеризованы промежуточные продукты перегруппировки» (п.2), «Показано, что 3-бензоилхиноксалин-2(1*H*)-он-7-карбоновая кислота под действием 5,6-диамино-2-меркаптопиримидин-4-ола при кипячении в первичных спиртах и диоксане в присутствии каталитического количества серной кислоты подвергается перегруппировке с образованием... (п.3) «... реакция ... идет по перегруппировке Мамедова..» (п.5). Хотелось бы видеть использование общепринятой терминологии строго по назначению. В обсуждаемых случаях речь идет о реакциях нуклеофильного присоединения (конденсации), так как из двух фрагментов образуется более сложный третий по схеме  $A+B=C+2H_2O$ . Перегруппировка является лишь одной из стадий механизма. При описании пяти стадий «нового метода синтеза 3-(бензимидазол-2-илкарбонил)хиноксалин-2-(1*H*)-она» следовало бы не перечислять просто реагенты, а давать характеристику типа превращений на каждой стадии (п.4)

Высказанные замечания и вопросы ни в коей мере не умаляют значимость открытий, сделанных исследователями школы В.А. Мамедова. Они вызваны, скорее всего, методическими неточностями, допущенными при изложении материала диссертации. Данные замечания не имеют принципиального характера и не влияют на основные выводы, сделанные по результатам диссертационной работы Жуковой Н.А.

Считаю, что рассматриваемая диссертационная работа Жуковой Натальи Анатольевны «Новые возможности перегруппировки Мамедова в синтезе гетарилбензимидазол(он)ов», соответствует критериям п. 9-11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК Минобразования и науки РФ, предъявляемым к докторским диссертациям, и является завершенной квалификационной научной работой. В диссертации разработаны и предложены новые способы получения 2-гетарилбензимидазолов и 1-гетарилбензимидазол-2-онов, представляющих интерес как потенциальные фармакологические препараты. Представленные в диссертационной работе детальные исследования и обоснованные выводы имеют важное значение для

науки и практического использования в области органического синтеза и медицинской химии.

Автор представленной диссертации «Новые возможности перегруппировки Мамедова в синтезе гетарилбензимидазол(он)ов» Жукова Наталья Анатольевна заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальностям 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук (02.00.03 – Органическая химия), член-корреспондент РАН, профессор по специальности 02.00. 03 – Органическая химия, заведующий лабораторией органического синтеза и химии природных соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт химии Федерального исследовательского центра «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук»

\_\_\_\_\_ Кучин Александр Васильевич

Адрес: 167000, Республика Коми, Сыктывкар, ул. Первомайская, д. 48

Телефон: (8212)21-84-77; факс: (8212)21-84-77

e-mail: kutchin-av@mail.ru