

## Отзыв

официального оппонента Русина Владимира Леонидовича  
на диссертацию Жуковой Натальи Анатольевны  
«Новые возможности перегруппировки Мамедова в синтезе гетарилбензимидазол(он)ов»,  
представленной на соискание учёной степени доктора химических наук  
по специальности 1.4.3. Органическая химия

Гетероциклические соединения, их создание, превращения и использование являются одним из важнейших объектов органической химии как науки о материалах. В свою очередь, азотистые гетероциклы представляют собой как исторически, так и по настоящее время наиболее существенный класс соединений, с которыми живая материя связана с начала своего существования. Азотистые гетероциклы неоднородны по своей природе и их многообразие очень велико. Однако особое место в этом комплексе веществ занимают азолы, азины (в качестве самостоятельных соединений с полифункциональным потенциалом) и их комбинации – бигетероциклические системы. Возможность объединения нескольких актуальных гетероциклических фрагментов в одной молекуле позволяет создавать структурное разнообразие сочетаний важных систем, необходимых для поиска фактических полезных свойств малых молекул. В этом плане перспективным представляется создание структур на основе гетероциклов, зарекомендовавших себя в качестве молекул с полезными свойствами. Актуальность такого подхода заключается в возможности объединения свойств отдельных частей молекулы, их положительного преобразования для выявления новых свойств, в том числе для практического применения. В этом плане производные такого фармакофорного гетероцикла как бензимидазол - 2-гетарилбензимидазолы составляют большую и важную группу биологически активных соединений, противоопухолевых и противовирусных лекарственных средств. Среди производных 2-гетарилбензимидазолов известны важные органические материалы - красители, флуоресцентные хемосенсоры, ингибиторы коррозии.

В 2000 г. в лаборатории Химии гетероциклических соединений ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНИЦ РАН была найдена новая кислотно-катализируемая перегруппировка, протекающая в системе “3-бензоилхиноксалин-2(1*H*)-он – 1,2-диаминобензол” с образованием 3-фенил-2-(бензимидазол-2-ил)хиноксалина с высоким выходом. При этом бензимидазольный цикл формируется в результате сужения пиразинового фрагмента хиноксалиноновой системы, а вновь образующийся хиноксалиновый цикл – за счет двух атомов углерода хиноксалин-2(1*H*)-она и атомов диаминобензола. Реакция признана

мировой научной общественностью как “Mamedov Heterocyclic Rearrangement” с формулировкой: “Кислотно-катализируемая перегруппировка хиноксалинонов в реакциях с би-*N,N*- и *C,N*-нуклеофильными реагентами через спиро-соединения в 2-гетарилзамещенные бензимидазолы. Перегруппировка применима и к аза-аналогам хиноксалинонов, а также к пиразинонам и их аза-аналогам” (A. Hassner, I. Namboothiri O

r Работа Н.А. Жуковой посвящена исследованию возможностей перегруппировки Мамедова для получения бигетероциклических систем, а именно: 2-(бензимидазол-2-ил)хиноксалинов, 2-(имидазо[4,5-*b*]пиридинил)хиноксалинов, 2-(бензимидазол-2-ил)птеридинов, 2-(пиразин-2-ил)бензимидазолов, 2-(имидазол-4-ил)бензимидазолов, 4-(бензимидазол-2-ил)хинолинов, 2,2'-бибензимидазолов и *N*-пирролилбензимидазол-2-онов  $\epsilon$  класса молекул, представляющих интерес для медицинской химии и материаловедения.

Таким образом, можно утверждать, диссертационное исследование Н.А. Жуковой выполнено **на актуальную тему**, отвечает паспорту заявленной специальности (1.4.3. Органическая химия), а положения, выносимые на защиту, соответствуют сформулированной цели и поставленным задачам.

t Диссертация изложена на 263 стр. и состоит из введения, небольшой литературной вправки (глава 1, 5 стр.), 7 глав основного материала (118 стр.), выводов, экспериментальной части (96 стр.) и списка литературы.

s Отсутствие традиционного обзора не мешает пониманию излагаемого материала. Во-первых, диссертантом за последние 5 лет опубликованы 3 обзора, отражающие состояние проблемы. Во-вторых, при изложении материала в диссертации приводятся необходимые литературные данные.

B Во второй главе в развитие первых сообщений о перегруппировке Мамедова рассмотрены превращения различных 3-замещенных хиноксалин-2(1*H*)-онов под действием ароматических или гетероциклических *орто*-диаминов -1,4-ди-*N*-нуклеофилов. Так, например, превращения 3-ароилхиноксалин-2(1*H*)-онов под действием 1,2-диаминобензола с образованием соответствующих 2-(бензимидазол-2-ил)-3-арилхиноксалинов, причем характер заместителя мало сказывается на выходе продуктов реакции. Реакция 3-ароилхиноксалин-2(1*H*)-онов с 4-нитро-1,2-диаминобензолом дает смесь равных количеств региоизомерных продуктов, отличающихся положением заместителей в бензольном кольце хиноксалиновой системы.

N Важным с практической точки зрения выглядит использование в реакции 1,2-диаминобензолов 3-ароилхиноксалин-2(1*H*)-он-7-карбоновых кислот. Перегруппировка в этом случае делает доступными потенциальные биологически активные 2-(3-  
e

арилхиноксалин-2-ил)-1*H*-бензимидазол-5(6)-карбоновые кислоты. Подобный результат получен и при использовании гетероциклического диамина - 4,5-диамино-6-гидрокси-2-меркаптопиримидина. В этом случае происходит образование новой бигетероциклической системы эфиров 2-(2-тиоксоптеридин-7-ил)бензимидазол-6-карбоновой кислоты.

Расширяя возможности перегруппировки Мамедова диссертант получил соответствующие азааналоги гетарилбензимидазолов при использовании пиридо[2,3-*b*]пирозин-2(1*H*)-онов.

При определении влияния гетарилкарбонильного заместителя в положении 3 хиноксалин-2(1*H*)-онов подробно рассмотрены превращения 3-(бензимидазол-2-илкарбонил)хиноксалин-2(1*H*)-она под действием замещенных 1,2-диаминобензолов. Во всех случаях с высокими выходами получены классические продукты перегруппировки - 2,3-бис(бензимидазол-2-ил)хиноксалины.

Возможность использования алифатических ди-*N*-нуклеофилов продемонстрирована на примере диаминамалеонитрила, что вылилось в удобный, эффективный метод синтеза 2-(пирозин-2-ил)бензимидазолов.

Небольшая глава 3 диссертации посвящена изучению перегруппировки 3-арилхиноксалин-2(1*H*)-онов под действием 1,3-ди-*N*-нуклеофилов. В результате трехкомпонентной реакции 3-арилхиноксалин-2(1*H*)-она, (гет)арилкарбальдегидов и ацетата аммония (1,3-ди-*N*-нуклеофилы - (гет)арилметандиамины генерируются *in situ*) образуются имидазо[1,5-*a*]хиноксалин-4(5*H*)-оны и интермедиаты перегруппировки Мамедова - 2-(арилбензилиден)аминоанилиды 1*H*-имидазол-4-карбоновой кислоты. Нагревание последних с ацетатом аммония дает целевые 2-(имидазол-4-ил)бензимидазолы.

В главе 4 творчески рассмотрено развитие синтетических возможностей перегруппировки Мамедова под действием 1,3-ди-*C,N*-нуклеофилов. Установлено, что реакция 3-(2-аминофенил)хиноксалин-2(1*H*)-она с ацетоном или ацетофеноном дает в качестве основного продукта целевые 4-(бензимидазол-2-ил)-2-метилхинолины и в качестве побочного - 6*H*-индоло[2,3-*b*]хиноксалины. При использовании дикетонов или кетоэфиров реакции не останавливаются на стадии образования продуктов перегруппировки, а протекают дальше с образованием новых пентациклических конденсированных систем.

Новый метод синтеза 2,2'-бензимидазолов рассмотрен в главе 5 диссертации. Кислотно-катализируемая перегруппировка 3-цианохиноксалин-2(1*H*)-онов под действием 1,2-диаминобензола и его производных делает доступным синтез известного противоопухолевого препарата 2,2'-ВВ1 и его аналогов.

гетарилзамещенных бензимидазолов, представляющих несомненный практический интерес как биологически активные соединения, однако раздел изучения полезных свойств выглядит достаточно скромно.

2. Вызывает сожаление, что автор диссертация не использовала для прогноза биологической активности возможностей молекулярного докинга и скоринга как важных элементов системной фармакологии.

3. Следует отметить недостаточные усилия соискателя ученой степени в патентовании результатов исследования. Это важно для оценки практической значимости работы, а также для продвижения соединений-лидеров на фармацевтические рынки. Очевидно, что курс на импортозамещение лекарственных средств, определенный решениями Правительства РФ, должен сопровождаться не только публикацией, но и патентованием оригинальных решений и изобретений.

Данные замечания *не носят* принципиального характера, хотя и могут служить предметом конструктивной дискуссии. Замечания *не отражаются* на оценке диссертации в целом.

Представленная на отзыв диссертационная работа удовлетворяет критериям *актуальности, научной новизны и практической значимости*.

Полученные соискателем экспериментальные данные *достоверны*. Достоверность полученных данных подтверждена применением комплекса современных инструментальных методов исследования, а также публикацией результатов исследования в рецензируемых научных изданиях. Указанные в экспериментальной части методики синтезов составлены грамотно, в соответствии с требованиями, предъявляемыми международными научными изданиями. Эксперимент описан в объеме, достаточном для воспроизведения грамотным синтетиком. Вероятность плагиата полностью исключена. Заключение носят обобщающий характер.

Основные результаты работы изложены в главах трех монографий, трех обзорах и 19 научных статьях, опубликованных в российских и международных рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК и реферируемых базами данных WoS & Scopus. Получен патент РФ. Материалы диссертации прошли широкую апробацию на профильных российских и международных конференциях. В сборниках материалов этих конференций опубликованы 17 тезисов докладов.

Автореферат и рукопись диссертации оформлены *в соответствии* с требованиями и стандартами, указанными в Положении о присуждении ученых степеней, утверждённом постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842. Автореферат *отражает* содержание рукописи.

**Резюме:** диссертационная работа Жуковой Натальи Анатольевны «Новые возможности перегруппировки Мамедова в синтезе гетарилбензимидазол(он)ов», *удовлетворяет* всем требованиям и стандартам, предъявляемым к докторским диссертациям и установленным пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842. Автор диссертационного исследования «Новые возможности перегруппировки Мамедова в синтезе гетарилбензимидазол(он)ов» – Жукова Наталья Анатольевна *заслуживает* присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

Доктор химических наук (специальность 02.00.03 – Органическая химия),

профессор, член-корреспондент РАН,

заведующий кафедрой органической и биомолекулярной химии

Уральского федерального университета имени первого Президента России Б.Н. Ельцина

Русинов Владимир Леонидович

E-mail: v.l.rusinov@urfu.ru

Тел. +7 982-625-4595

620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19

« 3 » сентября 2021 г.