

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу ЖУКОВОЙ НАТАЛЬИ АНАТОЛЬЕВНЫ «**НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПЕРЕГРУППИРОВКИ МАМЕДОВА В СИНТЕЗЕ ГЕТАРИЛБЕНЗИМИДАЗОЛ(ОН)ОВ**», представленную на соискание учёной степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

Диссертационная работа Жуковой Н.А. выполнена в лаборатории Химии гетероциклических соединений Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки “Федеральный исследовательский центр “Казанский научный центр Российской академии наук” и посвящена исследованию новых синтетических возможностей перегруппировки Мамедова.

Бигетероциклические системы входят в состав многих природных и синтетических биологически активных соединений, лекарственных средств, а также функциональных органических материалов, в связи с чем разработка эффективных методов синтеза и установление закономерностей построения подобных структур, а также расширение областей их применения, безусловно, являются **актуальными**, и в настоящее время являются важными фундаментальной и прикладной проблемами синтетической органической химии. Интерес соискателя к данной проблематике обусловлен интенсивными исследованиями в данном направлении, проводимыми в Лаборатории на протяжении ряда лет. Среди множества бигетероциклических систем объектом исследований Жуковой Н.А. были выбраны гетарилбензимидазолы и гетарилбензимидазолонны (далее гетарилбензимидазол(он)ы), что обусловлено важностью соединений такого типа в медицинской, органической и прикладной химии.

Большинство существующих методов получения гетарилбензимидазолов базируется на реакциях Филлипс-Ладенбурга (1875, 1928 гг) и Вайденагена (1936 г), одним из существенных ограничений которых является существенное ограничение введения в положение 2 бензимидазола широкого круга гетероциклических фрагментов, обусловленное узостью ассортимента поставщиков одноуглеродного фрагмента. Имеются также единичные публикации о получении гетарилбензимидазолов с низким (15%) и средним (~ 60%) выходом реакциями кросс-сочетания, требующими, как известно, применения металлокатализаторов и реагентов. В работе Жуковой Н.А. рассматриваются различные варианты перегруппировки Мамедова, позволяющие на основе легкодоступных 3-функционально замещенных

производных хиноксалин-2-она получать гетарилбензимидазолы и гетарилбензимидазолы с разнообразными азотсодержащими гетарильными фрагментами в положениях 2 и 1 соответственно. В диссертации обобщен и систематизирован материал по перегруппировке Мамедова, полученный в Лаборатории с 2000 г., и показаны ее новые синтетические возможности.

Диссертационная работа изложена на 263 страницах, состоит из введения, литературного обзора-справки (глава 1), обсуждения результатов (главы 2-7), заключения, выводов, экспериментальной части (глава 8), списка условных сокращений и обозначений, перечня литературы из 302 наименований и приложения. Диссертация включает 62 рисунка, 68 схем и 25 таблиц.

Литературный обзор не вполне традиционен и представлен в виде литературной справки (5 стр., 54 ссылки), в которой в кратком виде отражено современное состояние в области синтеза и реакционной способности бензимидазолов. Представляется, что такой подход абсолютно обоснован, так как обзор литературных данных по теме диссертации ранее был опубликован в трех обзорных статьях (2017 и 2021 гг), в которых Жукова Н.А. является соавтором.

Достоверность и научная новизна результатов, полученных в диссертации, **не вызывает сомнения**. Автор продемонстрировала два фундаментальных направления перегруппировки Мамедова. Одно из них ведет к 2-гетарилбензимидазолам – через спиро-соединения с подвижным атомом водорода в спиро-образующемся фрагменте (перегруппировка Мамедова, тип I), а второе – к *N*-гетарилбензимидазол-2-онам через спиро-соединения, не содержащие подвижного атома водорода в спиро-образующемся фрагменте (перегруппировка Мамедова, тип II). В первом случае в спиро-соединении идет разрыв связи N1-C2, во втором – C2-C3.

Наиболее важным результатом и значительным успехом является распространение перегруппировки Мамедова (тип I) на получение широкого ряда 2-гетарилбензимидазолов и их аза-аналогов: 2-(бензимидазол-2-ил)хиноксалинов, 7-(бензимидазол-2-ил)(тиоксо)люмазинов, 2-(имидазо[4,5-*b*]пиридинил)хиноксалинов, 2-(пиразин-2-ил)бензимидазолов (глава 2), 2-(имидазол-4-ил)бензимидазолов (глава 3), 4-(бензимидазол-2-ил)хинолинов (глава 4) и 2,2'-бибензимидазолов (глава 5).

Во второй главе обсуждается перегруппировка 3-(гет)ароил(алканоил)хиноксалин-2-онов под действием 1,4-ди-*N,N*-нуклеофильных реагентов (1,2-диаминобензолов, диаминомалеонитрила и 4,5-диамино-6-гидрокси-2-меркаптопиримидина), которая ведет к получению представителей как известных – 2-(бензимидазол-2-ил)хиноксалинов, 2-(пиразин-2-ил)бензимидазолов, так и новых – 7-(бензимидазол-2-ил)(тиоксо)люмазинов, бигетероциклических систем соответственно. Применение в перегруппировке Мамедова вместо 3-ароилхиноксалин-2(1*H*)-онов их аза-аналогов – 3-ароилпиридо[3,2-*b*]пиразин-2(1*H*)-онов, позволяет синтезировать аза-аналоги бензимидазолов – имидазо[4,5-*b*]пиридины. Заслуживает внимания тот факт, что при изучении реакции 3-(бензимидазол-2-илкарбонил)хиноксалин-2-(1*H*)-она с 1,2-диаминобензолом в кипящей уксусной кислоте было установлено, что она идет по перегруппировке Мамедова с образованием 2,3-бис(бензимидазол-2-ил)хиноксалина, а не как было описано ранее – 12-(бензимидазол-2-ил)-5*H*-бензо[2,3][1,4]дiazепино[5,6-*b*]хиноксалина. Это дало возможность разработать

универсальный и эффективный метод синтеза ранее труднодоступных производных хиноксалина с двумя бензимидазольными фрагментами, первый представитель которых – незамещенный бис(бензимидазол-2-ил)хиноксалин, был получен в 1977 г. лишь в качестве побочного продукта (без указания выхода) из реакции тетрахлорпиридазина с 1,2-диаминобензолом (с. 174).

Глава 3 посвящена синтезу полизамещенных имидазолов. В ней показано, что перегруппировка 3-арилхиноксалин-2(1*H*)-онов под действием 1,3-ди-*N,N*-нуклеофильных реагентов – (гет)арилметандиаминов, генерируемых *in situ* из (гет)арилкарбальдегидов и ацетата аммония, идет с образованием двух продуктов: интермедиатов перегруппировки Мамедова – 2-(арилбензилиден)аминоанилидов 1*H*-имидазол-4-карбоновой кислоты как преобладающих, и продуктов внутримолекулярной циклизации – имидазо[1,5-*a*]хиноксалин-4(5*H*)-онов как минорных. Наличие *орто*-иминоанилидного фрагмента в положении 4 полученных имидазолов делает возможным при использовании этого метода синтезировать 2-(имидазол-4-ил)бензимидазолы. Отметим при этом, что промежуточные продукты перегруппировки Мамедова – анилиды соответствующих гетарилкарбоновых кислот были также выделены из реакций 3-арилхиноксалин-2(1*H*)-онов и 3-арилпиридо[3,2-*b*]пиразин-2(1*H*)-онов с 1,2-диаминобензолом и 3-арилхиноксалин-2(1*H*)-онов с диаминомалеонитрилом. При кипячении в уксусной кислоте полученные анилиды количественно превращаются в соответствующие продукты перегруппировки, что является одним из подтверждений предложенного механизма протекания реакции. Подчеркнем при этом, что факт образования открытоцепных интермедиатов перегруппировки Мамедова зафиксирован впервые.

В главе 4 обсуждается перегруппировка 3-(2-аминофенил)хиноксалин-2(1*H*)-онов под действием кетонов (ацетона, ацетофенонов) и β-дикарбонильных соединений (ацетилацетона, этилацетоацетата), в результате которой образуются 4-(бензимидазол-2-ил)хинолины и их конденсированные аналоги – бензимидазоло[2,1-*a*]пирроло[3,4-*c*]хинолины, соответственно.

Анализируя новый подход к получению известных бигетероциклических систем, обсуждаемых в главах 2-4, отметим, что он по сравнению с существующими методами имеет ряд преимуществ, таких как низкая стоимость и доступность исходных реагентов, средний и высокий выходы, простота выполнения операций и выделения продуктов. При этом, синтезированные гетероциклы, как моно-, би-, так и полициклические, содержат в своем составе две или более фармакофорные группы, что свидетельствует об их потенциальной биологической активности.

Глава 5 посвящена синтезу 2,2'-бибензимидазолов (2,2'-ВВІ). Автором диссертации предложен новый метод получения 2,2'-ВВІ перегруппировкой 3-цианохиноксалин-2(1*H*)-онов под действием 1,2-диаминобензолов. Необходимо отметить, что заместитель в положении 3 хиноксалин-2-она в данном случае участвует в формировании промежуточного спиро-соединения, не предоставляя атомы для конструирования, что показано впервые. Преимуществами разработанного метода синтеза 2,2'-ВВІ являются доступность и широкий круг субстратов; возможность в одну стадию и с высоким выходом получать 2,2'-ВВІ с различными заместителями, в том числе функциональными

группами; простота выделения продуктов. Согласно литературным данным 2,2'-бибензимидазолы широко применяются в качестве лигандов для получения комплексов с практически полезными свойствами, а 2,2'-BBI (BBI, NCS-322921) является противоопухолевым препаратом. Таким образом, результаты, обсуждаемые в данной главе, несомненно, представляют значительный интерес в научно-практическом плане.

Шестая глава посвящена синтезу первых представителей новой бигетероциклической системы – *N*-пирролилбензимидазол-2-онов и их аза-аналогов (*N*-пирролилимидазо[5,4-*b* и 4,5-*c*]пиридин-2(3*H*)-онов), которые образуются в результате перегруппировки 3-ароил(алканоил)хиноксалин-2(1*H*)-онов и их аза-аналогов (3-бензоилпиридо[3,2-*b*]пиазин-2(1*H*)-она, 3-бензоилпиридо[3,4-*b*]пиазин-2(1*H*)-она) под действием енаминов.

Особое место в диссертации Жуковой Н.А. занимает обсуждение схем механизмов реакций, которые хорошо продуманы и убедительны.

Для доказательства структуры синтезированных соединений автором применялся комплекс современных физико-химических методов, в том числе методы 1D и 2D ЯМР-спектроскопии, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии, а в ряде случаев и РСА, что гарантирует достоверность полученных экспериментальных результатов.

В седьмой главе приведены данные о практически полезных свойствах ряда синтезированных 2-гетарилбензимидазолов (противоопухолевая активность, комплексообразующая способность и люминесцентные свойства).

Практическая значимость диссертации очевидна. Во-первых, разработан и реализован системный подход к синтезу значительного ряда гетарилбензимидазолов и их аза-аналогов: 2-(бензимидазол-2-ил)хиноксалинов, 2-(имидазо[4,5-*b*]пиридинил)хиноксалинов, 7-(бензимидазол-2-ил)-2-тиоксо-2,3-дигидроптеридин-4(1*H*)-онов, 7-(бензимидазол-2-ил)птеридин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов, 2-(пиазин-2-ил)бензимидазолов, 2-(имидазол-4-ил)бензимидазолов, 2,2'-бибензимидазолов, 4-(бензимидазол-2-ил)хинолинов и гетарилбензимидазолов и их аза-аналогов: 1-пирролилбензимидазол-2-онов и 1-пирролилимидазо[5,4-*b*]- и [4,5-*c*]пиридин-2(3*H*)-онов. Во-вторых, получен известный антинеопластик (BBI, NCS-322921) – 2,2'-бибензимидазол. В-третьих, обнаружены соединения, обладающие противоопухолевой активностью, люминесцентными свойствами и способностью к комплексообразованию. Материал диссертации свидетельствует о том, что перегруппировка Мамедова несомненно прокладывает магистральный путь в синтезе бензимидазол(он)ов и имеет огромный синтетический потенциал. Очевидно, что введение других заместителей в положение 3 хиноксалин-2-онов (и не только хиноксалинонов) и варьирование природы нуклеофильных реагентов позволит в будущем синтезировать и другие бигетероциклические системы.

Таким образом, следует заключить, что Жуковой Н.А. выполнено крупное фундаментальное исследование и намечены определенные практические перспективы. Сделанные соискателем выводы обоснованно вытекают из представленного экспериментального материала и их достоверность не вызывает сомнений. Результаты работы могут быть рекомендованы к использованию в Казанском федеральном университете, Московском государственном университете им. М.В. Ломоносова, Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (г. Москва), Санкт-

Петербургском государственном университете, Институте органического синтеза им И.Я. Постовского УрО РАН (г. Екатеринбург), Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН и других академических учреждениях и вузах.

Материал диссертационного исследования представлен в публикациях как отечественного, так и международного уровня. По теме диссертации опубликовано 42 печатные работы, в том числе 3 главы в монографиях, 3 обзора, 19 публикаций в журналах, рекомендованных ВАК и включенных в международную систему цитирования Web of Science и Scopus, получен 1 патент на изобретение. Работа хорошо известна научной общественности: основные положения исследования докладывались на престижных всероссийских и международных научных конференциях.

Автореферат и опубликованные работы в полной мере отражают содержание диссертации.

Вопросы и замечания:

1. В главе 3 показано, что трехкомпонентная реакция 3-ароилхиноксалин-2(1*H*)-онов с (гет)арилкарбальдегидами и ацетатом аммония при кипячении в метаноле идет с образованием двух продуктов: 2-(арилбензилиден)аминоанилидов 1*H*-имидазол-4-карбоновой кислоты и имидазо[1,5-*a*]хиноксалин-4(5*H*)-онов, что вызывает вопрос, можно ли направить ее протекание только в сторону образования целевых анилидов?

2. В работе в перегруппировке Мамедова применялись только различного типа *N,N*- и *C,N*-динуклеофильные реагенты. Можно ли распространить процесс на применение других динуклеофильных реагентов, например, *S,N*?

3. В диссертации встречается путаница в локантах соединений: пиридо[3,2-*b*]пиазин-2(1*H*)-оны **73** на стр. 39, 40 названы как пиридо[3,2-*b*]пиазин-3(4*H*)-он **73a** и пиридо[2,3-*b*]пиазин-2(1*H*)-оны **73a-d**, это же замечание относится и к автореферату (стр. 14).

4. Учитывая, что представленная работа, в целом, имеет синтетическую направленность, главу 7, в которой приведены данные о практических аспектах ряда синтезированных 2-гетарилбензимидазолов (противоопухолевая активность, комплексообразующая способность, люминесцентные свойства), лучше было бы привести в виде приложения.

В целом, однако, отметим, что диссертация Жуковой Н.А. производит чрезвычайно хорошее впечатление, а отмеченные замечания не носят принципиального характера и ни в коем случае не влияют на общую высокую оценку работы.

Заключение

Диссертация Жуковой Н.А. «Новые возможности перегруппировки Мамедова в синтезе гетарилбензимидазол(он)ов», представленная на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой раскрыты новые возможности перегруппировки Мамедова в решении фундаментальной проблемы направленного синтеза ряда ранее труднодоступных и новых бигетероциклических систем, а именно гетарилбензимидазолов и гетарилбензимидазолонов, представляющих интерес для медицинской химии и материаловедения. Приведенные результаты демонстрируют возможности этой новой перегруппировки для синтеза и три-, тетрагетероциклических

систем, а также поликонденсированных гетероциклов. Все это в совокупности является крупным научным достижением. Таким образом, полученные в диссертационной работе результаты, безусловно, вносят существенный вклад в фундаментальную органическую химию в целом, химию гетероциклических соединений, медицинскую химию и материаловедение.

По актуальности, новизне и уровню выполнения диссертационная работа Жуковой Натальи Анатольевны «Новые возможности перегруппировки Мамедова в синтезе гетарилбензимидазол(он)ов» полностью соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013, предъявляемым к докторским диссертациям, а её автор, Жукова Наталья Анатольевна, заслуживает присуждения ей учёной степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Настоящий отзыв рассмотрен и утвержден на заседании лаборатории Гетероциклических соединений ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН (протокол №5 от 26.11.2021).

Сведения о ведущей организации:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ФГБУН ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН)

Адрес: 119991, г. Москва, Ленинский проспект, 47

Телефон: +7 (499) 137-29-44

Адрес электронной почты организации: secretary@ioc.ac.ru

Адрес официального сайта организации: <https://zioc.ru/>

Ведущий научный сотрудник лаборатории гетероциклических соединений ИОХ РАН им. Н.Д.Зелинского, доктор химических наук (02.00.03 – Органическая химия)

Яровенко Владимир Николаевич

Адрес: 119991, г. Москва, Ленинский проспект, 47

Телефон: 8-499-135-8840

Адрес электронной почты: yarovladimir@yandex.ru