

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора химических наук, профессора Юсубова Мехмана Сулейман оглы на диссертационную работу Мамедовой Севиль Вахид кызы «(2-(*орто*-Нитроарил)оксиран-1-ил)карбонильные соединения в синтезе гетероциклов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Актуальность. Диссертационная работа Мамедовой Севиль Вахид кызы посвящена разработке удобных методов синтеза гетероциклических соединений хинолинового, бензимидазольного, азепинового, пиридопипразинового и других рядов. Гетероциклические соединения играют ключевую роль в современном дизайне лекарственных соединений. Хинолиновые, азепиновые, бензимидазольные и пиридопипразиноновые фрагменты могут быть найдены в структуре многих биологически активных веществ природного и синтетического происхождения с широким диапазоном физиологического действия. В связи с этим диссертационная работа Мамедовой С.В., связанная с разработкой простых и эффективных методов синтеза вышеуказанных гетероциклических систем, является актуальной. Для синтеза конденсированных пяти-, шести- и семичленных азотсодержащих гетероциклических систем в качестве источника атома азота часто используют нитро- и amino- группы в *орто*-замещенных аренах. Диссертационная работа Мамедовой С.В. базируется на (2-(*орто*-нитроарил)оксиран-1-ил)карбонильных соединениях, которые в сериях превращений дают целевые гетероциклы.

Структура диссертационной работы Мамедовой С.В. традиционна и состоит из введения, трёх глав, заключения, списка литературы и приложения. Работа изложена на 155 страницах, включает в себя 146 схем (113 в литературном обзоре и 33 в обсуждении результатов), 11 таблиц (3 в литературном обзоре и 8 в обсуждении результатов), 9 рисунков, из них 4 представляют изображения кристаллической структуры соединений. Список литературы содержит 167 библиографических наименований.

Основное содержание работы. Первая глава представляет собой обзор современной литературы (начиная с 2015 года) по синтезу гетероциклов из *орто*-функционализированных нитроаренов. Анализ современной литературы, касающейся поведения *орто*-функционализированных нитроаренов в различных реакционных условиях, показывает широкие возможности такого рода структур в синтезе гетероциклических соединений.

Во второй главе обсуждаются собственные результаты, касающиеся методов превращения (2-(*орто*-нитроарил)оксиран-1-ил)карбонильных соединений в различные гетероциклические соединения. Нитроарены, функционализированные в *орто*-положение связанными через метиленовую группу различными гетероциклами (хиноксалинон, пиридопипразинон, оксадиазолопипразинон), образуют би-, бис- и конденсированные гетероциклические системы. В целом в данной главе показано, что

(2-(*орто*-нитроарил)оксиран-1-ил)карбонильные соединения – удобные объекты в синтезе различных гетероциклов.

Проведены исследования некоторых из синтезированных хинолин-4-онов на биологическую активность и обнаружены соединения с выраженной цитотоксической активностью в отношении линий раковых клеток человека.

Третья глава – это описание проведённых экспериментов с представлением физико-химических характеристик синтезированных соединений. В экспериментальной части приводится подробное описание методик выполнения экспериментов. Приведенные Мамедовой С.В. описания экспериментов достаточно полны для их воспроизведения и свидетельствуют о том, что работа выполнена на высоком профессиональном уровне с применением для характеристики продуктов полного комплекса современных физико-химических методов анализа.

В **заключении** обобщены результаты работы, сформулированы выводы, даны рекомендации по дальнейшей разработке темы.

Основные результаты диссертационного исследования с точки зрения научной новизны и теоретической значимости работы заключаются в следующем:

- из (2-(*орто*-нитроарил)оксиран-1-ил)(арил)кетонов получены продукты региоселективного раскрытия оксиранового кольца действием бромистоводородной или соляной кислот – 2-бром(или хлор)-3-гидрокси-3-(*орто*-нитроарил)-1-арилпропан-1-оны, из которых впервые в условиях восстановительной циклизации под действием дитионита натрия ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) получены 2-арилхинолины. Важным является то обстоятельство, что в тех же самых условиях непосредственно (2-(*орто*-нитроарил)оксиран-1-ил)(арил)кетоны превращаются в 3-гидрокси-2-арихинолины (стр. 61), а не в 2-арилхинолины. Эта является ценной находкой для химии 2-арилхинолинов.
- автором найдены условия, в которых при действии концентрированной HCl в раскрытии оксиранового кольца участвует атом кислорода нитрогруппы, что привело к получению серии 6-хлор-1,3-дигидрокси-2-арилхинолин-4-онов, которые действием $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ были восстановлены до 6-хлор-3-гидрокси-2-арилхинолин-4-онов.
- впервые при действии на цис изомер (2-(*орто*-нитрофенил)оксиран-1-ил)(фенил)кетона бромистоводородной кислоты получен двухкомпонентный твёрдый раствор 6-бром-1,3-дигидрокси-2-фенилхинолин-4-она в 1,3-дигидрокси-2-фенилхинолин-4-оне в концентрации первого компонента ~5 мольных %. Этот уникальный результат показал ещё и кардинально отличное поведение цис изомера этого соединения от транс изомера.
- автором получены **новые** представители 2-(индол-2-ил)бензимидазолов в процессе, включающем в себя перегруппировку Мамедова промежуточно образующихся 3-(*орто*-аминоарил)хиноксалин-2-онов.
- в условиях одnoreакторного исполнения **впервые** получен бис(2-(имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-индол-3-ил)метан из 3-(*орто*-нитробензил)пиридо[2,3-*b*]пиазин-2-она в tandemном процессе, в котором происходит перегруппировка Мамедова и

формилирование по типу реакции Вильсмейера-Хаака с привлечением диметилформамида (ДМФА). Этот новый подходы демонстрируют универсальность перегруппировки Мамедова и открывают путь к синтезу различно замещённых 2-(индол-2-ил)бензимидазолов.

➤ **получена** новая конденсированная гетероциклическая система, а именно 4,11-дигидро-[1,2,5]оксадиазоло[3',4':5,6]пиразино[2,3-*b*]хинолин, из 3-(*орто*-нитробензилиден)-3,4-дигидро-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиазин-2-она с использованием выше описанной синтетической методологии.

Практическая значимость работы подтверждается тем, что разработаны новые и доступные методы синтеза различных фармакологически значимых гетероциклических соединений, а именно 3-гидрокси-2-арилхинолинов, 6-хлор-1,3-дигидрокси-2-арилхинолин-4-онов, 6-хлор-3-гидрокси-2-арилхинолин-4-онов, 1,3-дигидрокси-2-фенилхинолин-4-она, 2-(индол-2-ил)бензимидазолов, 3-(*орто*-нитробензил)пиридо[2,3-*b*]пиазин-2-она, 3-(*орто*-нитробензилиден)-3,4-дигидро-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиазин-2-она, бис(2-(имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-индол-3-ил)метана, 4,11-дигидро-[1,2,5]оксадиазоло[3',4':5,6]пиразино[2,3-*b*]хинолина.

Для ряда синтезированных соединений (6-хлор-3-гидрокси-2-арилхинолин-4-онов и 2-(индол-2-ил)бензимидазолов) обнаружена выраженная цитотоксическая активность в отношении ряда линий опухолевых клеток человека. В условиях *in vitro* выявлено, что наиболее перспективным является 5,6-дифтор-2-(5-хлориндол-2-ил)бензимидазол.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций обеспечивается глубоким анализом литературных данных, корректным планированием эксперимента, использованием взаимодополняющих методов анализа. Согласованность данных, полученных различными методами (спектральными, рентгеноструктурным и т.д.), а также их соответствие известным литературным данным, подтверждает достоверность заключения.

Публикации:

Высокий научный уровень исследований подтверждается тем, что материалы диссертационной работы изложены в 3 статьях и 2 обзорных работах, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в базах данных РИНЦ, Scopus и Web of Science и рекомендованных ВАК Минобрнауки для публикаций материалов диссертаций, а также в 7 тезисах докладов на конференциях всероссийского и международного уровней

Соответствие автореферата основному содержанию диссертации. Диссертация и автореферат построены логично, легко читаются, изложены в хорошем научном стиле, содержат минимальное количество опечаток, публикации полностью отражают содержание диссертации. Содержание автореферата соответствует основным идеям и выводам диссертации.

Вопросы и замечания.

Хотя работа лишена принципиальных недостатков и очень хорошо выверена, тем не менее по ней у оппонента есть следующие вопросы и замечания:

1. В литературном обзоре ссылки 60 и 61 посвящены синтезу индолов из орто-нитростиролов и стильбенов. Открытая в группе В.А. Мамедова реакция, а именно превращение (2-(*орто*- нитроарил)оксиран-1-ил)(арил(или метил))кетонов под действием дитионита натрия в водно-диоксановой среде в 3-гидрокси-2-арил(или метил)хинолины (схема 1.92) протекает по иному механизму (ссылки 112-114). В чём дело?
2. На странице 59 автор утверждает, что образование продуктов **1j** и **1k** (см. схему 2.3) не было ожидаемым. Почему? В структуре 5-фтор-2-нитробензальдегида две акцепторные группы и замещение атома фтора на алкоксильную группу более чем ожидаемо. Проводились ли исследования по выявлению, на какой стадии происходит замещение, до конденсации Дарзана или после?
3. На схеме 2.13 приводится синтез 2-хлор-3-гидрокси-3-(*орто*-нитроарил)-1-арилпропан-1-онов **5** с использованием HCl в ацетоне, в то же время на схеме 2.15 приводится синтез 6-хлор-1,3-дигидрокси-2-арилхинолин-4-онов **6** с использованием HCl_{конц} в ацетоне. В экспериментальной части в обоих случаях добавляли концентрированную соляную кислоту (17 мл, ~35 ммоль) (стр. 96 и 112). Просьба дать разъяснение по поводу различия в написании схем.
4. Очень интересные превращения цис и транс изомеров L-ментил-3-арилглицидатов **13**, дающих два различных продукта (схема 2.21). Автор не останавливается в диссертации подробно на синтезе и выделении энантиомеров и диастереомерных смесей L-ментил-3-арилглицидатов, а также не обсуждает подробно схемы 2.22 и 2.23, потому что это, как он отмечает, выходит за рамки темы диссертационной работы, поскольку в превращениях оксиранилкарбонильных соединений в гетероциклы в данном случае не рассматривается участие *орто*-нитрогруппы. Какую цель преследовал автор, приводя эти превращения?
5. В тексте диссертации и на схемах присутствуют надписи на английском языке (например, на схемах: solvent free, pathway, oxirane ring opening и т.д., в тексте The quinolines на стр. 99, anal. calcd for на стр. 112), имеются редкие опечатки (например, на стр. 68 в заглавии таблицы 2.5 вместо соединения **6** приводится соединение **5**, на стр. 113 NaHCO₂ вместо NaHCO₃ и т.д.)

Несмотря на вышеуказанные замечания и вопросы, считаю, что они не снижают научную и практическую ценность работы Мамедовой С.В.

Заключение.

Диссертация 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». Диссертация Мамедовой С.В. является завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи по разработке

методов синтеза биологически важных пяти, шести- и семичленных азотсодержащих гетероциклов с одним или двумя атомами азота, имеющей значение для развития синтетической органической химии.

В ходе выполнения экспериментальных исследований поставленная соискателем цель достигнута, задачи решены.

По актуальности решаемой проблемы, достоверности, научной и практической значимости полученных результатов представленная диссертационная работа «(2-(орто-Нитроарил)оксиран-1-ил)карбонильные соединения в синтезе гетероциклов» соответствует требованиям пунктов 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 года (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор Мамедова Севиль Вахид кызы, несомненно, заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

генеральный директор общества с ограниченной ответственностью «Национальная Газовая Компания – Томск»

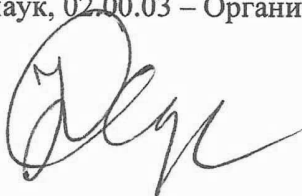
634022, г. Томск, Кузовлевский тр., д. 2, стр. 270;

(3822) 501-000; yusubov.ms@gasproduction.ru; <https://gasproduction.ru>

Доктор химических наук, 02.00.03 – Органическая химия,

Профессор

21.01.2026г



Юсубов Мехман Сулейман оглы

Подпись М.С. Юсубова удостоверяю

Руководитель дирекции по общим вопросам



А.В. Саурский

Вход. № 05-8817
« 05 » 02 2026 г.
подпись 