

ОТЗЫВ

официального оппонента 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. Развитие методологии синтеза полифункциональных гетероциклических систем относится к числу приоритетных направлений современной органической химии. Это обусловлено тем, что азотсодержащие гетероциклы являются ключевыми структурными фрагментами широкого круга природных соединений, лекарственных препаратов и функциональных материалов. В связи с этим поиск новых доступных полиэлектрофильных реагентов, позволяющих в мягких условиях и с высокой селективностью конструировать сложные молекулярные ансамбли, представляет несомненный научный и практический интерес. Особое место в стратегиях органического синтеза занимают превращения *орто*-замещенных нитроаренов. Сочетание в одной молекуле реакционноспособного оксиранового цикла, карбонильной группы и нитрогруппы, способной к восстановлению с последующей внутримолекулярной циклизацией, делает (2-(*орто*-нитроарил)оксиран-1-ил)карбонильные соединения уникальными субстратами для построения разнообразных конденсированных гетероциклических систем.

Диссертационная работа Мамедовой С.В., направленная на систематическое изучение химического поведения этих соединений и создание на их основе библиотек новых биологически активных веществ, является логическим продолжением исследований в области химии малых циклов и гетероциклических соединений, что свидетельствует о несомненной **актуальности и важности** избранной темы. Целью диссертационного

исследования являлись синтез и исследование поведения *орто*-функционализированных нитроаренов и разработка на этой основе методов получения гетероциклических соединений.

Для достижения поставленной цели автором решались следующие задачи:

- систематический анализ литературы по химии оксирановых производных и синтезу гетероциклов из *орто*-функционализированных нитроаренов;
- синтез широкого набора (2-(*орто*-нитроарил)оксиран-1-ил)(арил)кетонов;
- исследование действия бромистоводородной и соляной кислот на (2-(*орто*-нитроарил)оксиран-1-ил)(арил)кетоны;
- исследование действия дитионита натрия ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) на продукты раскрытия оксиранового кольца в (2-(*орто*-нитроарил)оксиран-1-ил)(арил)кетонах бромистоводородной и соляной кислотами;
- выявление различий в реакционной способности *цис*-и *транс*-изомеров (2-арилоксиран-1-ил)карбонильных соединений;
- введение 3-(*орто*-нитроарил)пировиноградных кислот, получаемых из амидов 3-(*орто*-нитроарил)глицидных кислот, в реакции с различными бинуклеофильными реагентами (*орто*-фенилендиаминами, 2,3-диаминопиридином, 1,2,5-оксадиазоло-3,4-диамином);
- синтез и исследование поведения 3-(*орто*-нитробензил)хиноксалин-2-онов, 3-(*орто*-нитробензил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-она и 3-(*орто*-нитробензил)-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиразин-2-она в *one-pot* процессах, включающих действие дитионита натрия и последующее подкисление реакционной среды соляной кислотой;
- поиск полезных свойств в рядах синтезированных соединений.

Диссертационная работа изложена на 155 страницах печатного текста, содержит 146 схем, 37 рисунков и 10 таблиц, состоит из введения, литературного обзора (глава 1), обсуждения результатов (глава 2), экспериментальной части (глава 3), заключения, списка терминов и сокращений, списка библиографических источников, насчитывающего 167

ссылок, приложения и примеров спектров ЯМР синтезированных соединений.

Литературный обзор представлен на тему «*орто*-Функционализированные нитроарены в синтезе гетероциклов». Данная глава посвящена анализу современных методов синтеза гетероциклических соединений на основе *орто*-функционализированных нитроаренов. Диссертант не просто перечисляет известные реакции, а систематизирует литературные данные за последнее десятилетие, классифицируя их по типу образующихся гетероциклов. Автор делает важный вывод о том, что, несмотря на широкое использование нитроаренов, химия (2-(*орто*-нитроарил)оксиран-1-ил)карбонильных соединений изучена недостаточно, что и определило выбор стратегии данного исследования. Анализ литературы логично подводит читателя к постановке задач собственной работы.

Вторая глава диссертационной работы «Обсуждение результатов» состоит из нескольких органично взаимосвязанных подразделов и полностью отражает ход проделанной работы. В ней детально проведен анализ полученных диссертантом экспериментальных результатов. Автор рассматривает синтез исходных оксиранов, детально обсуждая влияние условий реакции Дарзана на выход продуктов и протекание побочных процессов замещения фтора. Значительное место уделено исследованию реакционной способности оксиранов по отношению к кислотам и нуклеофилам. Продемонстрировано различие в химическом поведении *цис*- и *транс*-изомеров и предложены обоснованные механизмы наблюдаемых превращений. Особый интерес представляет раздел, посвященный восстановительной циклизации, в ходе которой были получены производные хинолина и бензимидазола. Автор проводит корреляцию между строением исходных субстратов и структурой конечных продуктов.

На основании данных скрининга биологической активности исследуемых соединений автор приходит к заключению о перспективности

поиска противоопухолевых агентов в ряду 2-(индол-2-ил)бензимидазолов, отмечая высокую активность 5-хлорзамещенных производных.

Экспериментальная часть работы, включающая методики проведения синтезов, очистки растворителей и реагентов, а также спектральные характеристики полученных веществ, изложена в третьей главе диссертации.

Отдельное внимание уделено качественному установлению структуры полученных индивидуальных соединений. Структура всех новых соединений надежно подтверждена комплексом современных физико-химических методов (ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопия, масс-спектрометрия, элементный анализ, РСА). Таким образом, достоверность полученных результатов и обоснованность сделанных автором выводов не вызывает никаких сомнений.

Диссертационная работа обладает высокой степенью новизны и практической значимости.

Научная новизна заключается в следующем: 1) впервые обобщены литературные данные последнего десятилетия по вовлечению в создание гетероциклических структур *орто*-функционализированных нитроаренов; 2) в ходе синтеза разнообразных (2-(*орто*-нитроарил)оксиран-1-ил)(арил)кетонов в условиях реакции Дарзана с использованием в качестве основания метилата или этилата натрия и в качестве растворителя соответствующих спиртов впервые обнаружен процесс нуклеофильного ароматического замещения атома фтора в *пара*-положении к нитрогруппе на алкоксильную группу и предложены условия селективного получения (2-(5-фтор-*орто*-нитрофенил)оксиран-1-ил)(фенил)кетона и (2-(5-метокси(илиэтокси)-*орто*-нитрофенил)оксиран-1-ил)(фенил)кетона из 5-фтор-*орто*-нитробензальдегида и α -хлорацетофенона; 3) впервые в условиях восстановительной циклизации продуктов региоселективного раскрытия оксиранового кольца в (2-(*орто*-нитроарил)оксиран-1-ил)(арил)кетонах бромистоводородной или соляной кислотами—2-бром(илихлор)-3-гидрокси-3-(*орто*-нитроарил)-1-арилпропан-1-онов — получены 2-арилхинолины; 4) в

ходе изучения действия соляной кислоты на (2-(*орто*-нитрофенил)оксиран-1-ил)(арил)кетоны впервые получена серия 6-хлор-1,3-дигидрокси-2-арилхинолин-4-онов; 5) в ходе исследования различной реакционной способности *цис*- и *транс*-изомеров (2-арилоксиран-1-ил)карбонильных соединений впервые при действии бромистоводородной кислоты на *цис*-(2-(*орто*-нитрофенил)оксиран-1-ил)(фенил)кетон получен и охарактеризован методом рентгеноструктурного анализа (РСА) 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 %; 6) получены новые представители 3-(*орто*-нитроарил)хиноксалин-2-онов и осуществлено их превращение в новые 2-(индол-2-ил)бензимидазолы в *one-pot* процессе, включающем в себя восстановление нитрогруппы дитионитом натрия и перегруппировку Мамедова промежуточно образующихся 3-(*орто*-аминоарил)хиноксалин-2-онов под действием соляной кислоты; 7) впервые получен 3-(*орто*-нитробензил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-он и осуществлено его превращение в новое бис-соединение, а именно в бис(2-(имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-индол-3-ил)метан, в *one-pot* процессе, включающем в себя восстановление нитрогруппы на первой стадии и тандемный процесс на второй, в котором происходит перегруппировка Мамедова, формилирование по типу реакции Вильсмейера-Хаака с привлечением диметилформамида (ДМФА), используемого в качестве растворителя, восстановление формильной группы, взаимодействие образующегося промежуточного продукта со второй молекулой 2-(индол-2-ил)бензимидазола; 8) впервые получен 3-(*орто*-нитробензилиден)-3,4-дигидро-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиразин-2-он и осуществлено его превращение в новую гетероциклическую систему — 4,11-дигидро-[1,2,5]оксадиазоло[3',4':5,6]пиразино[2,3-*b*]хинолин.

Практическая значимость диссертационной работы связана с разработкой новых, простых в исполнении, базирующихся на доступных реагентах методов 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*]пиразин-2-она, 3-(*орто*-нитробензилиден)-3,4-дигидро-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиразин-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. Также практическую значимость имеет обнаружение в рядах синтезированных 6-хлор-3-гидрокси-2-арилхинолин-4-онов и 2-(индол-2-ил)бензимидазолов соединений с выраженной цитотоксической активностью в отношении многих линий раковых клеток человека, наиболее перспективным из которых оказался 5,6-дифтор-2-(5-хлориндол-2-ил)бензимидазол, обнаруживший значительную цитотоксическую активность ($IC_{50} = 2.9$ мкМ) в отношении клеток глиобластомы, превышающую аналогичную активность эталонного препарата сорафениб ($IC_{50} = 12.9$ мкМ), имея при этом сравнимую с сорафенибом цитотоксичность в отношении клеток фибропластов лёгкого эмбриона человека.

Выводы диссертации являются логичными, достоверными и обоснованными. Они базируются на собственных экспериментальных данных. Стоит отметить, что диссертационная работа построена логично и последовательно, написана понятным и грамотным научным языком, прекрасно иллюстрирована. Основное содержание диссертации изложено в 12 публикациях, в том числе в 3 статьях и 2 обзорных работах, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в базах данных РИНЦ, Scopus и Web of Science и входящих в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий» ВАК РФ. Опубликованные работы отражают основное содержание диссертации. Результаты исследования докладывались и обсуждались на 7 Всероссийских и международных конференциях.

Принципиальных вопросов, затрагивающих суть работы и её основное содержание, после прочтения представленной диссертации не возникает. Тем не менее, имеются следующие вопросы:

- 1) Автором отмечено протекание побочной реакции нуклеофильного ароматического замещения атома фтора (S_NAr) в процессе конденсации Дарзана. Изучалось ли влияние температурного режима на соотношение продуктов конденсации и замещения с целью подавления побочного процесса?
- 2) В работе продемонстрировано различие в реакционной способности *цис*- и *транс*-изомеров (2-арилоксиран-1-ил)карбонильных соединений. Как автор объясняет данный факт: стерическими препятствиями при подходе нуклеофила в процессе раскрытия оксиранового цикла или различием в термодинамической стабильности исходных изомеров?
- 3) Обсуждая высокую цитотоксическую активность 5-хлорзамещенных индолилбензимидазолов в ряду изученных 2-(индол-2-ил)бензимидазолов, автор не приводит подробной интерпретации причин такого эффекта. Рассматривалась ли корреляция наблюдаемой активности с изменением липофильности молекул ($\log P$) при введении атома галогена, что могло бы облегчить проникновение вещества через клеточную мембрану?
- 4) В работе сделано однозначное заключение о перспективности продолжения микробиологических исследований синтезированных соединений и необходимости расширения библиотеки соединений хинолинонового и 2-(индол-2-ил)бензимидазольного рядов и выявления соединений-лидеров по противоопухолевой активности. Рассматривались ли автором предполагаемые биомишени для этих библиотек и о чем свидетельствуют литературные данные?

Перечисленные вопросы не влияют на высокую положительную оценку этой замечательной диссертационной работы, потребовавшей от автора решения сложных в теоретическом отношении междисциплинарных задач, а также профессионализма и мастерства в проведении экспериментов.

Таким образом, диссертационная работа по объему выполненной синтетической работы, по методам, выбранным для доказательства структуры полученных соединений и изучения их свойств, а также по стилю изложения результатов и обоснованности выводов производит общее положительное впечатление.

Заключение

В диссертационной работе Мамедовой Севиль Вахид кызы на основе экспериментального материала получены достоверные и значимые результаты, обладающие несомненной новизной, научной и практической ценностью для органической химии.

Опубликованные работы и автореферат отражают основное содержание диссертационной работы.

По своему содержанию диссертационное исследование Мамедовой Севиль Вахид кызы соответствует паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки) в пунктах: п. 1. «Выделение и очистка новых соединений», п. 3. «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул», п. 7. «Выявление закономерностей типа «структура – свойство».

Считаю, что диссертационная работа Мамедовой Севиль Вахид кызы «2-(*орто*-Нитроарил)оксиран-1-ил)карбонильные соединения в синтезе гетероциклов» по актуальности, объему выполненной работы, научной новизне, теоретической и практической значимости, уровню обсуждения, достоверности полученных результатов, обоснованности научных положений и выводов полностью соответствует требованиям пп. 9, 11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям. В диссертации содержится решение задачи синтеза и исследования поведения *орто*-функционализированных нитроаренов и разработка на этой

основе методов получения гетероциклических соединений, имеющей существенное значение для развития органической химии, а ее автор, Мамедова Севиль Вахид кызы, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент

Доктор химических наук,
профессор, заведующий кафедрой
органической и медицинской химии
Химического института им. А.М.
Бутлерова федерального
государственного автономного
образовательного учреждения
высшего образования «Казанский
(Приволжский) федеральный
университет»

Стойков Иван Иванович

Контактные данные:

Раб. тел.: +7(843)233-72-41, моб.тел.: +7903319080; e-mail: ivan.stoikov@mail.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:

1.4.3. (02.00.03) Органическая химия

Адрес места работы:

420008, г. Казань. ул. Кремлевская, д. 18

Стойков И.И. 

04.02.2026



Вход. № 05-8816
« 05 » 02 2026 г.
подпись 