

ЗАКЛЮЧЕНИЕ диссертационного совета **24.1.225.01**,
созданного на базе Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
«Федеральный исследовательский центр
«Казанский научный центр Российской академии наук»
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 21 декабря 2022 г., протокол № 31

о присуждении Алгаевой Наталии Эдуардовне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Перегруппировка Мамедова в синтезе новых бензимидазолхинолинов, бензимидазолхиноксалина и пирролилбензимидазолонов» по специальности 1.4.3. Органическая химия, принята к защите 21 октября 2022 года, протокол № 21, диссертационным советом 24.1.225.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук» (ФИЦ КазНЦ РАН) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 420111, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Лобачевского, д. 2/31, приказ Минобрнауки РФ № 553/нк от 23.05.2018.

Соискатель, **Алгаева Наталия Эдуардовна**, 27.03.1995 года рождения, в 2017 г. окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Марийский государственный университет» по специальности «Фундаментальная и прикладная химия». В период подготовки диссертации соискатель **Алгаева Наталия Эдуардовна** являлась аспирантом очной формы обучения ФИЦ КазНЦ РАН по направлению подготовки 04.06.01 Химические науки, направленности (профилю) подготовки Органическая химия (02.00.03). С 2018 года по настоящее время является младшим научным сотрудником лаборатории

Химии гетероциклических соединений ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН.

Диссертация выполнена в лаборатории Химии гетероциклических соединений ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН.

Научный руководитель – доктор химических наук, профессор Мамедов Вахид Абдулла оглы, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией Химии гетероциклических соединений ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН.

Официальные оппоненты:

Штырлин Юрий Григорьевич, доктор химических наук, доцент, ведущий научный сотрудник отдела медицинской химии, директор Научно-образовательного центра фармацевтики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет»,

Никитина Лилия Евгеньевна, доктор химических наук, профессор, заведующая кафедрой общей и органической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет»,

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет промышленных технологий и дизайна», в своем положительном заключении, составленном и подписанном доктором химических наук, профессором, заведующим кафедрой Органической химии Тришиным Юрием Георгиевичем, указала, что «диссертационная работа Алгаевой Н.Э. по актуальности, научной новизне и практической значимости, достоверности полученных результатов и объёму соответствует п.9-11, 13, 14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября

2013 г. (в действующей редакции), она является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задач, имеющих существенное значение для органической химии, а именно: для синтеза новых бигетероциклических соединений. Автор диссертационной работы **Алгаева Наталия Эдуардовна** заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки)».

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается общностью тематики исследования по диссертационной работе и областью научных интересов как ведущей организации, так и официальных оппонентов, являющихся ведущими специалистами в области органической химии и химии гетероциклических соединений.

На автореферат диссертации поступило **4** отзыва, все положительные. Отзывы получены от:

- 1) д.х.н., профессора Шкляева Ю.В. (Институт технической химии – филиал Пермского ФИЦ УрО РАН), *отзыв без замечаний;*
- 2) д.х.н., профессора Стойкова И.И. (Казанский (Приволжский) федеральный университет), *отзыв содержит вопросы, связанные с зависимостью соотношения региоизомеров от условий (температура, время) реакции, кроме характера заместителей в о-фенилендиамине (о-ФДА); с методами очистки, использованных для выделения различных региоизомеров; с методами доказательства структур полученных соединений;*
- 3) к.х.н., доцента Мажукина Д.Г. (Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН), *отзыв содержит вопросы, связанные с новизной классов синтезированных в исследовании бигетероциклических систем; с изменением региоселективности образуемых 2,2'-бихиноксалиндионов в зависимости от заместителей; с причиной селективности образования дифторпроизводных 5-(бензимидазол-2(3H)-он-1-ил)пирролокарбонитрила, и замечание о*

необходимости более подробного описания механизмов перегруппировок Мамедова I и II типов в автореферате;

- 4) к.х.н., доцента Селивановой Г.А. (Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН), *отзыв содержит замечания по оформлению автореферата.*

Соискатель является соавтором 4 статей, из них 3 статьи по теме диссертации, которые опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. Работы написаны соискателем в соавторстве с другими исследователями, личный вклад диссертанта заключается в выполнении основной части экспериментальной работы, в анализе литературных данных и обобщении полученных результатов.

Диссертационная работа не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

Опубликованные работы соискателя:

1. Mamedov, V.A. The rearrangement of 1*H*,1'*H*-spiro[quinoline-4,2'-quinoxaline]-2,3'(3*H*,4'*H*)-diones - a new and efficient method for the synthesis of 4-(benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1*H*)-ones / V.A. Mamedov, E.A. Khafizova, V.V. Syakaev, A.I. Samigullina, **N.E. Algaeva**, A.T. Gubaidullin // *Tetrahedron* – 2018. – V. 74. – P. 6544-6557.
2. Мамедов, В.А. Этиловый эфир 2-(хиноксалин-2(1*H*)-он-3-ил)уксусной кислоты и его моно- и дибромпроизводные в синтезе 2,2'-бихиноксалин-3,3'(4*H*,4'*H*)-диононов / В.А. Мамедов, Е.А. Хафизова, **Н.Э. Алгаева**, А.М. Муртазина, О.Г. Синяшин // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2020. – Т. 3. – С. 529-536.
3. Mamedov, V.A. Acid-Catalyzed Multicomponent Rearrangements *via* 2-(((Quinoxalin-3(4*H*)-on-2-yl)(aryl)methylene)malononitriles, Generated *In Situ*, for Divergent Synthesis of Pyrroles with Different Substitution Patterns.

V.A. Mamedov, E.A. Khafizova, N.E. Algaeva, Sh.K. Latypov, O.G. Sinyashin / J. Org. Chem. – 2020. – V. 85 – P. 9887-9904.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

1. **Обнаружено**, что реакция 3-этоксикарбонилметилхиноксалин-2-она с 4,5-дихлорпроизводным *o*-ФДА в присутствии брома протекает с образованием смеси продуктов – 6,7-дихлоро-[2,2'-бихиноксалин]-3,3'(4*H*,4'*H*)-диона (основного) и этилового эфира 3-(1*H*-бензимидазол-2-ил)-6,7-дихлорохиноксалин-2-карбоновой кислоты (побочного), и на этой основе разработаны новые методы синтеза 2,2'-бихиноксалин-3,3'(4*H*,4'*H*)-дионов из 2-бromo- и 2,2-дибромпроизводных 3-этоксикарбонилметилхиноксалин-2-она. При этом реакции 2-бромпроизводного с *o*-ФДА и его симметрично замещёнными производными протекают с образованием индивидуальных продуктов, а реакции с монозамещёнными *o*-ФДА приводят к образованию смесей региоизомерных 2,2'-бихиноксалин-3,3'(4*H*,4'*H*)-дионов в различных соотношениях. Показано, что 2,2-дибромпроизводное 3-этоксикарбонилметилхиноксалин-2-она в реакции с *o*-ФДА в этаноле в присутствии ацетата натрия ведёт себя как синтетический эквивалент 3-этоксиоксалилхиноксалин-2-она и также приводит к образованию 2,2'-бихиноксалин-3,3'(4*H*,4'*H*)-диона.

2. **Предложена** новая трёхкомпонентная реакция 3-ароилхиноксалин-2-она с малонитрилом и вторичными циклическими (пиперидином, морфолином, пиперазином, 1-метилпиперазином, пирролидином) и первичными (диэтиламино) аминами или нормальными C₁, C₂, C₄, C₇, C₈, C₁₁-спиртами как альтернативный метод синтеза би- и тригетероциклических конденсированных производных пирролов с различными заместителями, в том числе с бензимидазолоновым фрагментом. Выявлено, что одним из конкурирующих путей реакции является хиноксалинон-бензимидазолоновая перегруппировка (перегруппировка Мамедова типа II), приводящая к образованию пирролилбензимидазолонов с различными амино- и

алкоксигруппами в положении 5 пиррольного кольца в зависимости от применяемых нуклеофильных реагентов, а вторым направлением является внутримолекулярное пирроло[*a*]аннелирование, ведущее к различно замещённым пирроло[1,2-*a*]хиноксалин-4(5*H*)-онам.

3. **Синтезирован** широкий спектр разнообразно замещённых 1*H*,1'*H*-спиро[хинолино-4,2'-хиноксалин]-2,3'(3*H*,4'*H*)-дионов с одинаковыми в положениях 6,7 и с различными в положениях 7 или 8 заместителями в бензофрагменте хиноксалинового кольца по цепочке реакции изатина с моноэтилмалонатом с последующим хлорированием тионилхлоридом и конденсацией образующегося этилового эфира 2-(3-хлоро-2-оксоиндолин-3-ил)уксусной кислоты с *o*-ФДА и его производными в хлористом метиле. Показано, что реакция этилового эфира 2-(3-хлоро-2-оксоиндолин-3-ил)уксусной кислоты с монозамещёнными производными *o*-ФДА протекает с образованием региоизомерных смесей спирохиноксалинонов. Обнаружено, что соотношение образующихся региоизомеров смещено в сторону 1*H*,1'*H*-спиро[хинолино-4,2'-хиноксалин]-2,3'(3*H*,4'*H*)-дионов с заместителями в положениях 5 или 6 бензофрагмента хиноксалинового кольца.

4. **Показано**, что кислотнокатализируемая перегруппировка 1*H*,1'*H*-спиро[хинолино-4,2'-хиноксалин]-2,3'(3*H*,4'*H*)-дионов, независимо от того, используется ли индивидуальное спиропроизводное или региоизомерная смесь несимметрично замещённых по бензольному кольцу хиноксалинового фрагмента спиропроизводных, идёт с образованием 4-(бензимидазол-2-ил)хинолин-2(1*H*)-онов, которые в спектрах ЯМР дают сигналы двух таутомерных форм, обусловленных прототропным сдвигом в имидазольном фрагменте. В случаях региоизомерных смесей 7'- и 6'-хлоро-6-фторо-1',4'-дигидро-1*H*,3'*H*-спиро[хинолино-4,2'-хиноксалин]-2,3'(3*H*)-дионов, независимо от их соотношения, в спектрах ЯМР регистрируются сигналы лишь одной таутомерной формы – 4-(5-хлоро-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-6-фторохиноксалин-2(1*H*)-она.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- **значительно расширены возможности** перегруппировки Мамедова (катализируемая кислотами перегруппировка хиноксалинонов и их аза-аналогов под действием нуклеофильных реагентов) в синтезе новых представителей бигетероциклических систем: бензимидазоллхинолинов, бензимидазоллхиноксалина и пирролилбензимидазолонов.
- **впервые убедительно продемонстрированы** широкие возможности перегруппировки Мамедова с привлечением изатина для синтеза спирохиноксалинонов, тогда как до настоящего времени для этих целей были использованы функционально замещённые хиноксалиноны.
- **выявлено**, что структура и соотношение образующихся продуктов в многокомпонентных системах «3-ароилхиноксалинон, малононитрил, вторичные амины (первичные спирты)», идущие через 2-((хиноксалин-3(4*H*)-он-2-ил)(арил)метил)малононитрилы, генерируемые *in situ*, зависят от природы заместителей и характера нуклеофильных реагентов: при наличии заместителей в бензофрагменте хиноксалинонового кольца происходит увеличение выходов продуктов перегруппировки – пирролилбензимидазолонов и понижение выходов продуктов внутримолекулярного пирроло[*a*]аннелирования – пирроло[1,2-*a*]хиноксалин-4(5*H*)-онов, а наличие заместителей в ароильном фрагменте не меняет выходы и соотношение продуктов, за исключением нитро-группы, находящейся в *para*-положении, что направляет реакцию в сторону образования пирроло[1,2-*a*]хиноксалин-4(5*H*)-она. Характер аминов, играющих роль нуклеофильных реагентов, также практически не влияет на выходы и соотношение продуктов, но использование в реакции спиртов, начиная с гептанола до ундеканола, приводит к преобладанию пирроло[1,2-*a*]хиноксалин-4(5*H*)-она.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

- разработаны новые простые в реализации и базирующиеся на доступных реагентах эффективные методы синтеза 2,2'-бихиноксалин-3,3'(4*H*,4'*H*)-дионов, этилового эфира 3-(1*H*-бензимидазол-2-ил)-6,7-дихлорохиноксалин-2-карбоновой кислоты, 5-(бензимидазол-2(3*H*)-он-1-ил)пирролокарбонитрилов с разнообразными аминными и алкоксильными фрагментами в положении 2 и арильными заместителями в положении 4 пиррольного кольца, пирроло[1,2-*a*]хиноксалин-4(5*H*)-онон и 1*H*,1'*H*-спиро[хинолино-4,2'-хиноксалин]-2,3'(3*H*,4'*H*)-дионон, а на основе последних – 4-(бензимидазол-2-ил)хинолин-2(1*H*)-онон.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты работы обоснованы и достоверны, что определяется использованием широкого набора физических и физико-химических методов исследования (спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{19}F , ИК-спектроскопии, элементного анализа, рентгеноструктурного анализа) для установления состава и доказательства структуры вновь синтезированных соединений, воспроизводимостью результатов эксперимента, совпадением характеристик известных соединений с описанными в литературе.

Личный вклад соискателя Автором диссертационной работы проведён анализ литературных данных, выполнена экспериментальная часть работы, обработка и анализ данных физических и физико-химических методов исследования. Обсуждение результатов работы, подготовка материалов для публикаций проводились автором совместно с научным руководителем.

Соискатель Алгаева Н.Э. ответила на задаваемые в ходе заседания вопросы. Критических замечаний высказано не было.

На заседании 21 декабря 2022 года диссертационный совет принял решение присудить Алгаевой Наталии Эдуардовне ученую степень кандидата химических наук за решение научной задачи, заключающейся в разработке базирующихся на доступных исходных реагентах методов синтеза различных

бигетероциклических систем: 2,2'-бихиноксалин-3,3'(4*H*,4'*H*)-диононов, 3-(бензимидазол-2-ил)-хиноксалина, 1-(пиррол-2-ил)бензимидазолонов, пирроло[1,2-*a*]хиноксалин-4(5*H*)-ононов, 1*H*,1'*H*-спиро[хинолино-4,2'-хиноксалин]-2,3'(3*H*,4'*H*)-диононов, 4-(бензимидазол-2-ил)хинолин-2(1*H*)-ононов.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 6 докторов наук по специальности 1.4.3. Органическая химия, участвовавших в заседании, из 25 человек, входящих в состав совета, проголосовали за – 18, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета

доктор химических наук, академик

Олег Герольдович Сияшин

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат химических наук

Асия Васильевна Торопчина

21.12.2022