

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Федотова Виктора Владимировича «Бензимидазопиримидины и бензимидазо(аза)пурины. Синтез и свойства», представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия.

Актуальность темы исследования. Гетероциклические соединения неизменно являются объектом повышенного интереса химиков-органиков, что обусловлено широчайшими возможностями их практического применения – от лекарственных препаратов до новых материалов. Особое место в ряду гетероциклических соединений занимают азолы, азины, а также их конденсированные комбинации – азолоазины – структурные аналоги природных пуринов. Немалый интерес в ряду конденсированных гетероциклических соединений представляют бензимидазопиримидины, объединяющие в себе структурные фрагменты бензимидазола, пиримидина и азолопиримидина. Важность и привлекательность подобных структур обусловлена наличием среди них широкого круга природных соединений, соединений с полезной биологической активностью, а также возможностью применения этих соединений в качестве эффективных люминофоров в фото- и электроактивных материалах. Следует также особо отметить возможность их использования в качестве основы для создания новых гетероциклических («химерных») систем, в частности, бензимидазопиримидинов и бензимидазопуринов. Примечательно, что синтез этих соединений является нетривиальной задачей, требующей комплексного подхода и объединения различных методологий для построения гетероциклической системы. При этом отсутствие бензимидазопуриновых структур в литературных источниках помимо синтетической привлекательности открывает широкие возможности для исследования их свойств для практического использования. Таким образом, работа Федотова В.В., направленная на разработку методов синтеза конденсированных полициклических структур ряда бензимидазопиримидинов и бензимидазопуринов, исследование их строения, свойств, потенциалов последующих структурных модификаций и перспектив практического применения, безусловно, выполнена в **весьма актуальной** области органической химии.

Общая структура и апробация работы. Представленная диссертация построена традиционно и состоит из введения, трех глав – литературного обзора (глава 1), обсуждения результатов (глава 2), экспериментальной части (глава 3), заключения, списка сокращений и условных обозначений и списка цитируемой литературы. Диссертация изложена на 152 страницах, содержит 86 схем, 29 таблиц, 19 рисунков. Библиографический список цитируемой литературы содержит 140 наименований. Основное содержание диссертационного исследования изложено в 5 статьях в журналах, индексируемых библиографическими базами Scopus и Web of Science (*Химия гетероциклических соединений* – 3 статьи, *Synthesis* – 1 статья, *The Journal of Organic Chemistry* – 1 статья). Полученные результаты были также доложены на 6 конференциях различного уровня, в том числе всероссийских и международных.

Литературный обзор. В первой главе довольно подробно представлены описанные в литературе за последние 10 лет основные подходы к синтезу производных бензимидазо[1,2-а]пиримидинов. Имеющиеся методы вполне логично и обоснованно разделены на две группы – методы позволяющие осуществить синтез целевых соединений в результате взаимодействия аминокбензимидазолов с бифункциональными реагентами (α,β -ненасыщенными карбонильными соединениями, 1,3-дикетонами и т.д.), и методы, основанные на мультикомпонентных

реакциях. Отдельный подраздел посвящен описанию различной биологической (противомикробной, противогрибковой, антипролиферативной) активности рассматриваемых соединений. В целом, литературный обзор достаточно полно отражает текущее состояние исследований в этой области, позволяет сделать вывод об актуальности и перспективности выбранной автором темы и дает возможность сопоставить полученные автором результаты с уже известными данными.

Содержание работы и её научная новизна. Вторая глава диссертации посвящена обсуждению собственных исследований и содержит полученные автором результаты. Первоначально автором были разработаны методы синтеза ранее неизвестных 3-галоген- и 3-нитробензимидазо[1,2-а]пиримидинов-4-онов. Особо следует отметить, что общего метода синтеза этих соединений, позволяющего получать их с приемлемыми выходами, до настоящего момента не существует, и для многих из описанных соединений был разработан и оптимизирован свой, индивидуальный, подход. Так, серия фторзамещенных бензимидазо[1,2-а]пиримидинов-4-онов была получена взаимодействием 2-аминобензимидазола либо 2-амино-5,6-дифторбензимидазола с ацетоуксусным эфиром либо 2-фторацетоуксусным эфиром в пиридине. Синтез 3-хлор- и 3-бромбензимидазо[1,2-а]пиримидинов-4-онов был осуществлен действием хлората калия в соляной кислоте или брома в трифторуксусной кислоте на соответствующий бензимидазопиримидинон. Для йодирования бензимидазопиримидинона использовался водный раствор иодохлора. Наконец, синтез 3-нитропроизводных бензимидазо[1,2-а]пиримидин-4(1H)-онов был осуществлен взаимодействием 2-аминобензимидазолов с этил-2-нитро-3-этоксиакрилатом.

В дальнейшем автором было изучено алкилирование полученных 3-замещенных бензимидазо[1,2-а]пиримидин-4-онов различными йодалканами. В ходе этих исследований было установлено, что алкилирование 3-галоген- и 3-нитробензимидазопиримидин-4-онов протекает с образованием двух региоизомеров. Обнаружено, что в случае 3-нитробензимидазо[1,2-а]пиримидин-4-онов, при использовании в качестве основания диизопропилэтиламина, алкилирование протекает преимущественно по пиримидиновому атому N1. Примечательно, что согласно литературным данным, алкилирование бензимидазо[1,2-а]пиримидин-4-онов алкилгалогенидами протекает исключительно или преимущественно по имидазольному атому N-10. Автор объясняет это различие в реакционной способности стерическими факторами.

На следующем этапе исследований диссертантом была изучена трехкомпонентная реакция 2-аминобензимидазолов, ароматических альдегидов и *N*-алкил-1-(метилтио)-2-нитроэтилен-1-аминов и показано, что её продуктами являются 2-*N*-алкил-3-нитро-4-фенил-1,4-дигидробензимидазо[1,2-а]пиримидин-2-амины, а также оптимизированы условия реакции, обеспечивающие наибольший выход целевых соединений. Изучено восстановление полученных соединений в различных условиях, в результате чего обнаружено новое превращение, включающее в себя последовательную восстановительную автоароматизацию и аннелирование имидазольного фрагмента и приводящее к замещенным бензимидазопуринам. На основе полученных данных разработан новый метод синтеза этих соединений. Кроме того, автором был разработан метод синтеза вицинальных диаминов восстановительной деструкцией полигетероциклических азоаренов и на основе полученных 3,4-диаминобензимидазопиримидинов продемонстрирована возможность образования ангулярных бензимидазопуринов. Наконец, продемонстрирована возможность модификации полученных бензимидазопуринов с использованием

реакции нуклеофильного замещения водорода. Впервые исследованы фотофизические свойства производных бензимидазопуринов и, показано, что синтезированные структуры обладают интенсивной люминесценцией, дополнительно исследованы противовирусные, антикоагулянтные свойства и способность к ингибированию кazeинкиназы типа 2 производных бензимидазопиримидинов и бензимидазопуринов.

Совокупность проведенных исследований и впервые обнаруженных превращений обеспечивает **научную новизну** работы. В частности, необходимо отметить обнаруженную автором региоселективность алкилирования бензимидазо[1,2-а]пиримидин-4-онов алкилгалогенидами, отличающуюся от ранее описанной региоселективности превращений такого рода; впервые изученную трехкомпонентную реакцию 2-аминобензимидазолов, ароматических альдегидов и *N*-алкил-1-(метилтио)-2-нитроэтилен-1-аминов, а также ранее не описанную восстановительную циклизацию 3-нитро-1,4-дигидробензимидазо[1,2-а]пиримидин-2-аминов, приводящую к замещенным бензимидазопуринам; впервые продемонстрированную возможность использования реакции нуклеофильного замещения водорода для модификации бензимидазопуринов.

Достоверность полученных результатов. Полученные результаты и выводы работы убедительны. Они основаны на данных, полученных с помощью современных методов исследования (ЯМР ^1H -, ^{13}C -спектроскопия, двумерная корреляционная ЯМР-спектроскопия, ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия, рентгеноструктурный анализ), которые грамотно и квалифицированно интерпретированы с использованием последних литературных данных. Достоверность представленных в работе результатов не вызывает никаких сомнений.

Практическая значимость работы заключается в создании препаративных методов синтеза 3-галогенбензимидазо[1,2-а]пиримидинов и 3-нитробензимидазо[1,2-а]пиримидинов, а также их *N*-алкилированных производных; в разработке нового метода синтеза 3-нитро-1,4-дигидробензимидазо[1,2-а]пиримидин-2-аминов и бензимидазопуринов на их основе; в разработке методов синтеза ангулярных бензимидазопуринов и бензимидазоазапуринов на основе бензимидазопиримидинов, содержащих вицинальный азоаминовый фрагмент. Синтезированные новые полициклические системы проявляют люминесцентные свойства и биологическую активность, что открывает новые возможности для их практического использования в области медицины и химии материалов.

Каких-либо существенных возражений, касающихся сути работы, по прочтении диссертации Федотова В.В. не возникает. Тем не менее, имеются некоторые **замечания**:

1. На стр. 57, при обсуждении данных ЯМР-спектроскопии 3-галогенбензимидазо[1,2-а]пиримидин-4-онов **5-8** автор отмечает, что значение химического сдвига метильной группы увеличивается при переходе от фтора к йоду. Чем обусловлен такой сдвиг, учитывая, что согласно электроотрицательности этих галогенов, должна была бы наблюдаться обратная картина?
2. На стр. 60-64 диссертант обсуждает зависимость региоселективности алкилирования 3-замещенных бензимидазо[1,2-а]пиримидин-4-онов, и приходит к выводу, что преимущественное алкилирование атома азота N1 в 3-нитробензимидазо[1,2-а]пиримидин-4-онах обусловлено отсутствием метильной группы во втором положении пиримидинового цикла. При этом сравнение проводится с 3-галогенбензимидазо[1,2-а]пиримидин-4-онами, в которых такая группа имеется. Не умаляя полученных автором результатов, хочется отметить, что условия алкилирования этих двух типов соединений отличаются

– в одном случае в качестве основания используется карбонат натрия, в другом – диизопропилэтиламин. Не может ли различие в региоселективности быть связано именно с этим? Ответить на этот вопрос помог бы модельный эксперимент – алкилирование 3-галогенбензимидазо[1,2-а]пиримидин-4-она в присутствии диизопропилэтиламина. К сожалению, такие данные в работе отсутствуют.

3. Там же, на стр. 60, было бы полезно привести соотношение региоизомеров в случае алкилирования 3-галогенбензимидазо[1,2-а]пиримидин-4-онов метилйодидом в присутствии карбоната натрия (схема 2.6). Отсутствие этих данных не позволяет оценить, насколько сильно в количественном отношении меняется соотношение региоизомеров при переходе к 3-нитробензимидазо[1,2-а]пиримидин-4-онам.
4. На стр. 68, обсуждая оптимизацию условий трехкомпонентной реакции 2-аминобензимидазола **1a**, N-бутил-1-метилтио-2-нитроэтиленамина **35a** и бензальдегида, автор сообщает, что «при использовании микроволнового излучения выход продукта значительно снижается» и ссылается на данные таблицы 2.3, №3. Тем не менее, согласно этой таблице, при использовании микроволнового излучения выход продукта составляет 40% (№ 3), в то время как без него – около 30% (№ 1,2). Таким образом, данные таблицы 2.3 противоречат утверждению автора.
5. В работе встречаются неудачные фразы, стилистические погрешности и оформительские недочеты. В частности, не вполне понятно, что имеет в виду автор под «полезной» биологической и «актуальной» фотофизической активностью 8-азапуринов на стр.82. На мой взгляд, стоило бы более подробно описать, в чем именно заключается польза и актуальность. Довольно часто автором используется слово «скаффолд», которое, вообще говоря, в русском языке отсутствует и является калькой с английского «scaffold». Спектры поглощения и флуоресценции, приведенные на стр. 91-94, весьма невелики по размерам, что затрудняет их восприятие, и т.д.
6. В экспериментальной части отсутствуют методики проведения биологических испытаний полученных соединений.

Указанные замечания не влияют на общую высокую оценку работы, не ставят под сомнения ценность полученных автором результатов и ни в коей мере не умаляют научную значимость диссертации.

Заключение. Диссертационная работа Федотова Виктора Владимировича на тему «Бензимидазопиримидины и бензимидазо(аза)пурины. Синтез и свойства» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение научной задачи, имеющей большое значение для органической химии, а именно – разработка новых методов синтеза ранее неизвестных конденсированных гетероциклических соединений – бензимидазопиримидинов и бензимидазапуринов. Автором проведено актуальное исследование, выполненное на высоком экспериментальном и теоретическом уровне. Полученные автором результаты и сделанные на их основе выводы достоверны и не вызывают сомнений. Автором корректно цитируются как литературные данные, так и собственные публикации, вероятность плагиата полностью исключена. Диссертация соответствует специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Результаты, полученные в ходе выполнения диссертации, могут быть рекомендованы для применения в научных организациях, работающих в области синтеза и изучения свойств гетероциклических соединений: Химический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, ИОХ им. Н.Д.

Зелинского, РХТУ им. Д.И. Менделеева, НИОХ им. Н.Н. Ворожцова, ИрИХ им. А.Е. Фаворского и др.

Таким образом, по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне диссертация Федотова Виктора Владимировича на тему «Бензимидазопиримидины и бензимидазо(аза)пурины. Синтез и свойства» полностью отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям и отвечает критериям, изложенным в п. 9 Положения о присуждении учёных степеней в УрФУ, а её автор, Федотов Виктор Владимирович заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия.

Официальный оппонент,
ведущий научный сотрудник лаб.
Элементоорганического синтеза им А.Н.
Пудовика ИОФХ им. А.Е. Арбузова –
обособленного структурного подразделения
ФИЦ КазНЦ РАН,
доктор химических наук (специальность
02.00.03 – органическая химия)

Газизов Альмир Сабирович

2 декабря 2021 г.



Газизов Альмир Сабирович, ведущий научный сотрудник лаборатории Элементоорганического синтеза им А.Н. Пудовика 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».

420088, РФ, г. Казань, ул. Арбузова, 8. Телефон: +7 (843)272-73-24; e-mail: agazizov@iopc.ru