

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Кушатова Темура Абдурасуловича «*N*-(2-карбоксифенил)оксаламиды в синтезе хиназолинонов и комплексных соединений двухвалентной меди», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Разработка эффективных способов синтеза практически полезных соединений является одной из приоритетных задач современной органической химии. В лаборатории Химии гетероциклических соединений ИОФХ им. А.Е. Арбузова ранее был синтезирован новый класс соединений – *N*-(2-карбоксифенил)оксаламиды, которые являются производными одновременно антралиновой и щавелевой кислот, широко представленных в природе, функционирующих в живых организмах и обладающих многими полезными свойствами, в том числе фармакологического значения. В то же время полифункциональность *N*-(2-карбоксифенил)оксаламидов открывает большие возможности для синтетических модификаций. Благодаря наличию в составе карбоксильной и амидной групп, расположенных в соседних положениях бензольного кольца, эти соединения представляют интерес прежде всего как предшественники различных хиназолиноновых производных, среди которых большое количество лекарственных соединений природного и синтетического происхождения и веществ с различной биологической активностью, что побуждает к проведению исследований по поиску новых производных хиназолинонов и расширению спектра синтетических методов их получения. Наличие карбоксильной группы в составе *N*-(2-карбоксифенил)оксаламидов делает их удобными объектами для комплексообразования, а полидентатность данных лигандов, связанная с оксаламидной группой, позволяет рассчитывать на конструирование металл-органических полимерных структур.

Диссертационная работа Кушатова Т.А. является логичным продолжением исследований *N*-(2-карбоксифенил)оксаламидов, проводимых в лаборатории Химии гетероциклических соединений ИОФХ им. А.Е. Арбузова. Диссертационная работа Кушатова Т.А. является логичным продолжением исследований, проводимых в

лаборатории Химии гетероциклических соединений ИОФХ им. А.Е. Арбузова и в которой впервые были синтезированы несимметричные *N*-(2-карбоксифенил)оксаламиды. При этом, к началу выполнения данного исследования отсутствовали сведения об их синтетическом и комплексообразующем потенциале.

Поэтому поставленная перед Темуром Абдурасуловичем цель по разработке новых эффективных методов синтеза хиназолиновых производных на основе *N*-(2-карбоксифенил)оксаламидов и использование последних в комплексообразовании с ионами Cu(II) и создании металл-органических полимерных структур является, безусловно, **актуальной и практически** значимой.

Диссертационная работа Кушатова Т.А. изложена на 150 страницах машинописного текста, содержит 9 таблиц, 14 рисунков, 33 схемы и состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, списка цитируемой литературы, насчитывающего 188 наименований и приложений со структурами обсуждаемых в литературном обзоре и синтезированных в диссертационной работе соединений, а также примерами спектров ЯМР и МС.

Во **введении** автор убедительно обосновывает актуальность работы, определяет цели, показывает практическую значимость и научную новизну выполненного исследования.

Первая глава диссертационной работы (43 стр.) является литературным обзором и представляет собой обзор современной литературы (начиная с 2015 года) по синтезу и практическому применению хиназолинов, хиназолинонов и хиназолиндионов. Глава разделена на 4 части, в первой из которых рассматриваются синтетические пути к хиназолинам, незамещённым в пиримидиновый фрагмент, замещённым во второе положение, замещённым в четвёртое положение и 2,4-дизамещённым, а также приведена информация о практическом применении представителей этого класса соединений. Во второй части кратко освещаются методики синтеза хиназолин-2-онов. Третья часть литературного обзора посвящена синтезу и практическому значению хиназолин-4-онов. В четвертой части литературного обзора рассматриваются синтез и практическое значение хиназолин-2,4-дионов.

В целом, обзор написан достаточно подробно, выделяет основные устоявшиеся представления, отмечает “белые пятна” и “точки роста” этой чрезвычайно интересной области органической химии. Все это в совокупности позволяет

читателю получить представление о состоянии проблемы в литературе и логически подводит его к кругу тех вопросов, которые и стали собственно предметом исследования.

Во второй главе (обсуждение результатов, 26 стр.) в соответствии с поставленными целями в реакциях N^1 -(2-карбоксифенил)- N^2 -(арил)оксаламидов с анилинами в полифосфорной кислоте получены 18 новых 2-карбоксанилидо-3-арилхиназолин-4-онов, некоторые из которых обладают достаточно высокой противоопухолевой активностью *in vitro* в отношении раковых клеток *M-Hela* и, в отличие от коммерческого цитостатика доксорубицина, не обладают токсичностью в отношении условно-нормальных клеток печени *Chang liver*. Полученные результаты являются весьма интересными и не исключено, что при дальнейшем расширении библиотеки соединений могут быть найдены соединения-лидеры с высокой противоопухолевой активностью и безопасностью.

Впервые в условиях восстановительной циклизации 3-(2-нитроарил)хиназолин-4-оны превращены в конденсированные бензимидазо-хиназолиновые бигетероциклы с известными биологическими свойствами – 6-дезоксо-6-азааналоги природного соединения триптантрина, применяемого в качестве БАД.

Показано, что в реакциях N -(2-карбоксифенил)оксаламидов с *орто*-фенилендаминами в полифосфорной кислоте в результате процессов амидирования карбоксильной группы и двойной 6-*exo-trig* циклизации образуются соединения с редкой хиноксалино[2,1-*b*]хиназолин-6,12(5*H*)-дионовой системой.

Получены биядерные комплексы двухвалентной меди с N -(*орто*-карбоксифенил)оксаламидными лигандами. Синтезирован медный 1D координационный полимер с N^1 -(2-карбоксифенил)- N^2 -(4-этилкарбоксифенил)оксаламидным лигандом.

В ходе выполнения работы синтезировано и подробно охарактеризовано современными физико-химическими методами исследования 85 новых соединений.

Таким образом, можно констатировать, что автору удалось полностью решить все поставленные в диссертационной работе цели и задачи.

Третья глава диссертационной работы (34 стр.) является экспериментальной частью и содержит подробное описание использованных в работе приборов, а также описание методик синтеза полученных новых соединений. Структуры и состав синтезированных соединений убедительно доказывались комплексом современных

физико-химических методов анализа, включающих ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{15}N -спектроскопию, масс-спектрометрию, ИК-спектроскопию, элементный и рентгеноструктурный анализ. Особой похвалы заслуживает детальное приписание каждого сигнала и всех констант спин-спинового взаимодействия в спектрах ^1H и ^{13}C .

Основные результаты и выводы диссертации базируются на большом экспериментальном материале и являются обоснованными и достоверными.

Научная новизна работы представлена следующими положениями:

- разработан эффективный метод синтеза новых 2-карбоксанилидо-3-арилхиназолин-4-онов и обнаружена их цитотоксическая активность в отношении клеточной линии эпителиоидной карциномы шейки матки (M-Hela) без токсического действия на условно-нормальные клетки печени человека Chang liver;
- разработан новый метод синтеза незамещённых во втором положении 3-арилхиназолин-4-онов;
- предложен новый способ получения бензимидазо[2,1-*b*]хиназолин-12(6*H*)-онов – 6-дезоксо-6-азааналогов природного алкалоида триптантрина;
- синтезирован ряд новых соединений с редкой хиноксалино[2,1-*b*]хиназолин-6,12(5*H*)-дионовой системой;
- получен новый медный 1D координационный полимер с N^1 -(2-карбоксифенил)- N^2 -(4-этилкарбоксифенил)оксаламидным лигандом (L) состава $[4.5\text{Cu} \cdot 3\text{L} \cdot 2\text{DMCO} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}]_n$ с уникальной структурой, представленной тремя различно координированными к атому меди типами лигандов и пятью различными по координации атомами меди (пяти- и шестикоординированные), один из которых связывает мономерные звенья между собой.

Практическая значимость заключается в следующем:

- разработаны простые и удобные методы синтеза хиназолиноновых производных (2-карбоксанилидо-3-арилхиназолин-4-онов и 3-арилхиназолин-4-онов), открывающие путь к целенаправленному получению большого разнообразия их производных, в том числе конденсированных бигетероциклических систем (бензимидазо[2,1-*b*]хиназолин-12(6*H*)-онов и хиноксалино[2,1-*b*]хиназолин-6,12(5*H*)-дионов), с целью выявления практически значимых свойств;
- представлены результаты первичного скрининга цитотоксической активности серии впервые синтезированных 2-карбоксанилидо-3-арилхиназолин-4-онов,

проявивших высокую активность в отношении раковых клеточных линий *M-Hela* при отсутствии токсического действия на клетки печени человека *Chang liver*;

– предложен новый способ синтеза бензимидазо[2,1-*b*]хиназолин-12(6*H*)-онов – соединений с известной биологической активностью, 6-дезоксо-6-азааналогов природного алкалоида триптантрина;

– получен новый 1D-координационный полимер меди(II) состава $[4.5\text{Cu} \cdot 3\text{L} \cdot 2\text{DMCO} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}]_n$ с N^1 -(2-карбоксифенил)- N^2 -(4-этилкарбоксифенил)оксаламидным лигандом, охарактеризована его структура и обозначено направление поиска практического применения.

Результаты работы отражены в 4 статьях, входящих в перечень ВАК и включённых в системы цитирования Scopus и WoS, а также в 7 тезисах докладов на международных и российских конференциях. Автореферат, опубликованные статьи и тезисы докладов конференций полностью отражают содержание диссертации.

По диссертационной работе Кушатова Т.А. можно высказать следующие **замечания и рекомендации**:

1) В реакции восстановления 3-(*орто*-нитрофенил)хиназолин-4-онов до соответствующих аминопроизводных с последующей аэробной окислительной реакцией, приводящей к образованию с низким и умеренным выходом бензимидазо[2,1-*b*]хиназолин-12(6*H*)-онов, автор в качестве одного из восстановителей использовал дитионит натрия в пятикратном мольном избытке (стр. 63). По моему мнению, такой выбор восстановителя и в таком избытке не является удачным, поскольку дитионит натрия на второй стадии реакции активно поглощает кислород воздуха, препятствует окислению промежуточного продукта, вероятно, до хиназолин-2,4-дионов и далее – образованию бензимидазопроизводных. Изучению механизма этой интересной реакции стоило бы уделить более пристальное внимание, как это было сделано автором для других реакций.

2) В диссертационной работе отсутствует описание методики скрининга соединений, что затрудняет анализ полученных данных по биологической активности. Тем не менее, некоторые вопросы по исследованию противоопухолевой активности все же имеются. По какой причине, помимо стандартного доксорубина, в качестве вещества сравнения при скрининге соединений хиназолинонового ряда был выбран антагонист рецепторов эстрогенов тамоксифен,

относящийся к классу производных стильбена? Поскольку NH и C=O группы в молекулярном дизайне биологически активных веществ не являются биоизостерными группами, насколько оправдано называть бензимидазохиназолиноны 6-дезоксо-6-азааналогами природного алкалоида триптантрина (индоло[2,1,b]хиназолин-6,12-диона)? Почему, при формулировке актуальности темы исследования, выбор иона Cu(II) для построения металлоорганических полимерных структур автор объясняет его важной физиологической ролью, а исследование биологической активности полученных комплексов не проводилось?

3) В списке публикаций в диссертационной работе после названия статьи в обратном порядке указаны год выпуска и том журнала, хотя в автореферате все оформлено правильно.

4) В работе отсутствует единый стиль оформления диссертации – по всему тексту условия реакции приводятся то на русском, то на английском языках (например, названия соединений в лит. обзоре, условия реакции, количество примеров и др.). Имеются технические опечатки, например, на схеме 2.8 (стр. 63) при восстановлении 3-(*орто*-нитрофенил)хиназолин-4-онов в нумерации исходного соединения вместо **4i** указано **4g**, а в продуктах реакции – вместо **4l** и **4m** указаны **4i** и **4j**. Встречаются неудачные выражения (например, на стр. 109 при синтезе биядерных комплексов Cu(II) выпавший из водного раствора осадок «тщательно промывали водой»), а также грамматические ошибки и опечатки на стр. 79, 82, 108, 112, 113. В экспериментальной части в спектрах ЯМР желательно было бы в константах спин-спинового взаимодействия указывать количество связей.

Следует отметить, что все вышеперечисленные замечания не имеют принципиального характера и не умаляют общей ценности этого добротного и обширного исследования. По содержанию, актуальности решаемых задач, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Кушатова Темура Абдурасуловича «N-(2-карбоксифенил)оксаламиды в синтезе хиназолинонов и комплексных соединений двухвалентной меди», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия отвечает требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842),

предъявляемым к квалификационным работам на соискание ученой степени кандидата химических наук, и является научно-квалификационной работой, решающей важную задачу в области органической химии. Автор диссертационной работы **Кушатов Т.А.** заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук, ведущий научный сотрудник
НОЦ фармации ФГАОУ ВО
«Казанский (Приволжский) федеральный университет»
Штырлин Юрий Григорьевич

Контактные данные:

Раб. тел.: +7(843)233-73-63; e-mail: Yurii.Shtyrlin@kpfu.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом
защита диссертация: 1.4.3. (02.00.03) – Органическая химия

Адрес места работы:

420008, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18, корп. 9.

Штырлин Ю.Г.

30 мая 2024 г.