

ОТЗЫВ

официального оппонента Доценко Виктора Викторовича
на диссертационную работу Мавлуд Мохаммад Нажим Мавлуд
«Синтез новых аннелированных азагетероциклов на основе реакций циклизации 3-R-1,2,4-триазол-5-диазониевых солей», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – «Органическая химия»

1. Актуальность темы диссертационной работы

Безусловный и постоянный интерес к химии азотсодержащих полигетероциклических соединений поддерживается за счет практической значимости представителей данной группы соединений для фармхимии, агрохимии, тонкого органического синтеза, химии красителей и т.д. Многие конденсированные азолы и азины относятся к так называемым привилегированным скафмолдам, и представляют интерес для получения новых полифункциональных молекул с биологическим действием. Объектом исследования докторанта являются производные относительно малоизученной гетероциклической системы – 1,2,4-триазоло[5,1-с][1,2,4]триазина. Данные соединения представляют интерес как изоструктурные аналоги биологически активных пуриновых нуклеосидов. С другой стороны, среди 1,2,4-триазоло[5,1-с][1,2,4]триазинов совсем недавно были обнаружены активные гербициды (патенты GB201913752, WO2021/58595 A1 и др.), энергонасыщенные полиазотсодержащие материалы (Wang et al. // New Journal of Chemistry, 2021, vol. 45, No 22, p. 9766; Zhang et al. // Chemical Engineering Journal, Vol 426, 15 December 2021, paper 131297; Yan et al. // ACS omega, 2021, vol. 6, No 29, p. 18591; Wang et al // Chemical Communications, 2019, vol. 55, N 43, p. 6062; Kumar et al. // Chemistry - A European Journal, 2017, vol. 23, N 8, p. 1743; Snyder et al. // Propellants, Explosives, Pyrotechnics, 2017, vol. 42, N 3, p. 238), соединения с противоопухолевым действием, противомикробные агенты, фоточувствительные азокрасители и др. Следует также упомянуть антивирусный препарат триазавицин, относящийся к ряду 1,2,4-триазоло[5,1-с][1,2,4]триазина. В рамках диссертационной работы докторанта был запланирован цикл исследований по изучению реакций циклизации на основе легко доступных солей 1,2,4-триазол-5-диазония, что позволило в итоге получить ряд триазоло[5,1-с][1,2,4]триазинов, обладающих *in vitro* антибактериальным действием в отношении модельного микроорганизма *E.coli*, а также получить новые ингибиторы коррозии меди в хлоридных растворах. Помимо этого, в диссертационной работе раскрыт ряд положений, касающихся реакционной способности и механизмов взаимодействия солей 1,2,4-триазол-5-диазония с различными субстратами, особенностей строения и тautомерии триазоло[5,1-с][1,2,4]триазинов. В связи с вышеизложенным, диссертационная работа Мавлуд Мохаммад Нажим Мавлуд «Синтез новых аннелированных азагетероциклов на основе реакций циклизации 3-R-1,2,4-триазол-

5-диазониевых солей» безусловно является актуальным исследованием в области гетероциклической химии. Востребованность данных исследований подтверждена финансовой поддержкой от Министерства образования РФ (проект FZGU 2020-0044).

2. Обоснованность и достоверность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации

Научные положения и выводы, сформулированные в диссертации соискателя, представлены корректно, обоснованы и грамотно обсуждены с позиций современных представлений в органической химии. Диссертантом логично сформулированы цель работы и ее задачи. Диссертационная работа базируется (в части литературного обзора) на материале, включающем последние результаты мировых научных исследований в данной области. Обзор включает все основные работы по данному направлению химии гетероциклических соединений. Обсуждение работы иллюстрируется спектральными данными, строение ключевых продуктов достаточно обосновано и сомнений не вызывает. Арсенал методов исследования вполне достаточен и релевантен, в химической части работы включает классические методы выделения и очистки соединений. Для решения поставленных задач соискателем грамотно и эффективно использовались современные методы установления строения органических соединений (спектроскопия ЯМР на ядрах ^1H и ^{13}C , включая спектры NOESY, масс-спектрометрия высокого разрешения HRMS, рентгеноструктурный анализ). Спектральные данные достаточно корректно проанализированы, что позволило сделать уверенные и надежные выводы относительно строения целевых продуктов. Выводы о закономерностях протекания реакций и практические рекомендации подтверждены экспериментально, в том числе и методом встречного синтеза. В целом, представленный массив данных не противоречит устоявшимся фундаментальным теоретическим представлениям в химии гетероциклических соединений. Результаты работы соответствуют парадигме современных знаний в данной области химии, не являются сомнительными или радикально неожиданными, и при этом – очевидно новые. Биологические испытания и исследования антикоррозионной активности образцов также проводились с использованием апробированных методов. Резюмируя, можно отметить, что обоснованность основных научных положений и выводов данной работы не вызывает сомнений.

3. Научная новизна

Полученные в диссертационной работе **Мавлуд Мухаммад Нажим Мавлуд** результаты имеют существенное значение для развития химии конденсированных 1,2,4-триазолов, в частности – производных 1,2,4-триазоло[5,1-с][1,2,4]триазина.

Новизна работы, по мнению оппонента, заключается в следующем:

1. Получены новые соединения ряда [1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазина реакцией солей 1,2,4-триазоло-5-диазония с серией новых метиленактивных субстратов. Представленные соединения ранее в литературе не были описаны. Получен пакет данных о строении продуктов (включая данные РСА).
2. Разработан метод получения конденсированных производных [1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазина, получены производные новой гетероциклической системы –пиридо[4,3-е][1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазина.

4. Практическая значимость диссертационной работы

В результате проведенных исследований разработаны методы получения ранее не описанных производных [1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазина, получены новые молекулы с потенциальной биологической активностью. Интерес представляют результаты, полученные в результате скрининга соединений на антибактериальную активность (*E.coli*). Показано, что ряд новых соединений обладает анткоррозионным действием по отношению к металлической меди.

5. Соответствие содержания диссертации указанной специальности

По мнению оппонента, материал диссертации, в которой представлены эффективные методы синтеза функционально замещенных [1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазинов на основе реакций гетероциклизации солей 1,2,4-триазоло-5-диазония, и изучаются свойства продуктов – по содержанию, методам и подходам всецело соответствует номенклатуре научной специальности 1.4.3 «Органическая химия».

6. Оценка содержания диссертации, степень ее завершенности в целом и качество оформления

Диссертационная работа построена по классической схеме, состоит из введения, литературного обзора (глава I), обсуждения результатов (глава II), обсуждения аспектов практического использования продуктов (глава III), экспериментальной части (глава IV), выводов и списка цитируемой литературы, без приложений. Диссертация имеет относительно небольшой объем и изложена на 113 страницах машинописного текста, написана в научном стиле. Текст работы включает 14 рисунков и 23 таблицы. Список цитируемой литературы содержит ссылки на 86 работ.

Во введении диссертации раскрыта актуальность темы исследования, степень разработанности темы, определены цель и задачи работы, сформулированы основные положения, обладающие научной новизной, показана теоретическая практическая ценность работы.

Литературный обзор содержит, имеющиеся в мировой литературе по методам построения гетероциклической системы [1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазина. Данная глава не систематизирована, но, с учетом относительно

небольшого объема информации (60 схем, 62 литературных источника, объем до 47 страниц включительно) – это некритично для восприятия. Констатируется, что большинство методов получения системы [1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазина основаны на циклизации триазол-5-диазониевых солей, и только единичные примеры описывают реакции, исходя из производных 1,2,4-триазина. В целом литературный обзор по объему и охвату соответствует наработкам в литературе – так, поиск по базовой субструктуре [1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазина в БД Reaxys выдает всего 73 документа, включая патенты; по частично насыщенной 1,4-дигидро-структуре – 108 документов, из них 98 статей, которые касаются преимущественно антивирусного препарата триазавирина и его аналогов.

Анализ литературных данных позволяет соискателю обосновать актуальность и необходимость проведения исследований, связанных с направленным конструированием ранее не описанных [1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазинов, поскольку диссертант в обзоре фиксирует противоречия в литературе и отсутствие описаний получения продуктов определенного типа.

Следующая глава диссертационной работы (начиная со стр. 48) посвящена обсуждению результатов, полученных лично автором, и является логичным продолжением литературного обзора. Основное содержание диссертации, изложенное в главе 2 «Обсуждение результатов», отражает ход проделанной работы, имеет обобщения и мини-выводы, к которым привели эксперименты, включает схемы и вероятные маршруты обсуждаемых реакций. Здесь автор излагает результаты изучения взаимодействия солей 1,2,4-последовательно излагает результаты изучения взаимодействия солей 1,2,4-триазоло-5-диазония с метиленактивными субстратами ряда циклогексан-1,3-диона, 4-гидроксикумарином, 4-гидроксихинолин-2(1Н)-оном, другими метиленактивными карбонильными соединениями, акцентирует внимание на несоответствии литературных данных собственным результатам, полученным при изучении взаимодействия ацетоуксусного эфира и ацетилацетона с солями 1,2,4-триазоло-5-диазония. Приведены спектральные характеристики для всех синтезированных соединений в форме таблиц, данные РСА (с полными таблицами) и отдельные спектры в виде рисунков-копий.

Глава 3 содержит данные о возможном практическом использовании полученных продуктов. В данную главу включены результаты биологических исследований на противомикробную активность, а также обстоятельства исследования антикоррозионного действия соединений. В последнем случае соискатель логично обосновывает зависимость антикоррозионного эффекта от строения соединений и их кислотности/способности к енолизации и комплексообразованию с катионами меди на поверхности пластины, грамотно подкрепляя рассуждения результатами квантово-химических исследований.

Завершают работу выводы, которые соответствуют поставленным целям и задачам диссертационного исследования, и список литературы.

В целом, диссертационная работа соискателя представлена как завершенное научное исследование, имеет внутреннюю логику построения.

7. Подтверждение опубликования основных результатов диссертационной работы в научных изданиях

По материалам диссертационной работы опубликовано 3 статьи в журналах, включенных в список ВАК и индексируемых в БД Scopus и Web of Science (две статьи в Химии гетероциклических соединений и одна – в International Journal of Corrosion and Scale Inhibition, Q2 по Scopus, IF 2.8), а также тезисы 4 докладов на всероссийских конференциях. Основные результаты работы отражены в трех публикациях в журналах из списка ВАК.

8. Соответствие содержание автореферата основной идеи и выводам диссертации

Автореферат диссертации отражает основное содержание и логику диссертационной работы, выдержан по форме и объему, аккуратно оформлен в соответствии с требованиями ВАК РФ. Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям, идеям и выводам диссертации.

9. Замечания по диссертационной работе и автореферату диссертации

Работа не лишена недостатков. Прежде всего, бросаются в глаза недостатки оформления. В числе общих недочетов, проходящих через всю работу, является некоторая небрежность оформления – в первую очередь схем реакций (графическая часть выполнена не единообразно, с разными настройками химического редактора), стилистические «баги» – отсутствие пробелов (либо наоборот, они лишние), отсутствие дефисов в названиях соединений, лишние точки, запятые. Также диссертант злоупотребляет приведением полных названий соединений по ИЮПАК, что перегружает текст и затрудняет восприятие.

На стр. 14 автореферата –опечатка «дизониевых» вместо «диазониевых».

В диссертации, замечания по литературному обзору:

стр. 12, схема 1.7 – структуры продуктов 19-21 отображены некорректно.

стр.13, схема 1.8 – структуры гуанидина, нитрогуанидина, аминогуанидина изображены некорректно (нет водородов).

стр. 13, схема 1.9 – здесь и далее неоднократно встречается такая форма отражения температуры – 5C⁰. Аналогично, например, в схеме 1.54 на стр. 44.

стр. 16 –опечатка, «протекающее».

стр. 17, схема 1.13 – соль диазония имеет отрицательный заряд, сложноэфирная группа представлена как OEt–C=O.

стр. 18, схема 1.15 – диарилкарбодиимид изображен некорректно.

стр. 18 – соединение 50 – это фосфазен, либо иминофосфоран, но не «азофосфоран».

стр. 21, схема 1.19 – нитрил 63 изображен некорректно.

стр. 22, схема 1.22 – нитрит натрия изображен некорректно.

стр.22, схема 1.21 – неподеленная пара на атоме углерода цианогруппы!

стр.23, схема 1.24 – нитрит-ион изображен некорректно.

стр.24, схема 1.25 – структура 81 изображена некорректно.
стр.28, схема 1.31 – диметиламин и гидразингидрат изображены некорректно.
стр. 30 – непонятно употребление термина «фармакопейный» применительно к соединению 115. Соединение 115 есть в Фармакопеях?
стр. 32 – соединение 125, которое должно быть нитрозопроизводным, в схеме 1.39 обозначено как нитросоединение.
с. 38 – триэтиламин некорректно обозначен как EtH₃.
стр.39 – продукт реакции соли 2 с фенилизоцианатом очевидно не может иметь строение триазина 159.
стр.41, схема 1.52 – интермедиат 188 изображен некорректно (азоксигруппа не в том положении).
стр.42, схема 1.53 – изопропилоксигруппа обозначена как Oipr.
Стр. 44, схема 1.55 – пивалиновый ангидрид в тексте некорректно назван пивалоиловым, и в схеме нарисован неправильно.
Стр. 46 – гидролиз не ацетильной группы, а сложноэфирной, очевидно.
Стр.47 – название соединения 195 некорректно.

Замечания по Главе 2, Результаты и обсуждение:

1. Неудобно, что нумерация структур в обзоре и в Главе 2 повторяется и частично дублирует друг друга. Было бы лучше сделать сквозную нумерацию, или независимую с привязкой к номеру главы – соединение 2.1, например.

2. В обзорной части соискатель приводит структуры промежуточных продуктов реакций триазол-5-диазониевых солей с разными субстратами практически всегда в форме гидразонных таутомеров. Это действительно так, чаще всего соединения такого типа существуют в форме гидразонов. Однако, в собственных результатах автор почему-то указывает такие структуры в форме азотаутомеров – например, изолируемые интермедиаты 4 (схема 2.1, стр 49). При этом спектральных данных для интермедиатов ни в диссертационной работе, ни в оригинальной статье диссертанта (ХГС 2019, № 11) не приводится. В целом, для таких структур не хватает набора данных ИК и ЯМР спектроскопии, хотя продукты их циклизации охарактеризованы полностью и вполне корректно. То же самое (гидразон vs азотформа) касается соединений 8 (схема 2.3, стр 60) – причем в экспериментальной части на стр.96 работы эти соединения описаны как гидразоны, а также соединений 11 (схема 2.4, стр. 62 сложная картина может быть обусловлена тем, что продукты являются смесью (E)- и (Z)-изомеров, а не смесью таутомеров) и структур 35 (стр. 75, схема 2.9, в эксп. части также названы как гидразоны).

3. В описании ЯМР спектров есть недочеты. Так, в Табл. 2, с.51, спектр структуры 7а, например: сигнал δ 8.06 м.д. (H-8) не может быть триплетом, тем более с одной константой спин-спинового взаимодействия. В ароматической части спектра

вообще триплетов быть не может в принципе. Для спектров ^{13}C хорошо было бы дать отнесение сигналов.

4. Таблицы РСА загромождают текст, их логично было бы вынести в приложение, или вовсе не приводить, коль скоро структура депонирована в КБСД.

5. Табл. 10, стр. 61. Автор говорит о равновесии между кетонной и енольной формами продукта, однако в таблице приведены спектры только енольной формы. Логично было бы дополнить данными и для минорного таутомера.

6. Стр. 64, Табл. 12 оформлена небрежно (разные шрифты, опечатки, лишние пробелы и т.п.)

7. Вопрос по схеме 2.5 на стр. 66. Чем можно объяснить тот факт, что циклизация $23 \rightarrow 24$ не прошла? ведь принципиальной разницы между циклопентан-1,3-дионом и циклогексан-1,3-дионами нет, по крайней мере в контексте подобных превращений. Опять же, все интермедиаты изображены как азотаутомеры, а не гидразоны. Таблицы 13 с аналитическими данными HRMS здесь недостаточно для обоснования, на мой взгляд.

8. стр.78, рис.10 – пропущен заместитель R.

9. В целом исследования биологической активности соединений сделаны на приемлемом уровне, но их можно улучшить – например, за счет молекулярного докинга или испытаний *in vitro* на культурах патогенов или условных патогенов (*S. aureus*, синегнойная палочка *Pseudomonas aeruginosa*). Это сделало бы исследования более интересными.

10. Стр. 100, заключение, п.1 – опечатка в названии соединений.

Основное замечание по списку литературы – она оформлена не единообразно и с некоторыми отклонениями от ГОСТ.

Следует отметить, что указанные замечания носят в большинстве технический либо дискуссионный характер, не затрагивают сути работы и не ставят под сомнение обоснованность основных выводов диссертации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом, диссертационная работа соискателя – **Мавлуд Мухаммад Нажим Мавлуд** – является актуальной, цельной и завершенной научно-квалификационной работой, выполненной на хорошем профессиональном уровне, и полностью соответствует специальности 1.4.3. – Органическая химия. По своей научной новизне, практической и теоретической значимости, личному вкладу автора работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским

диссертациям, и соответствует пунктам 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 с внесенными изменениями от 21 апреля 2016 г. № 335.

Диссертационная работа «**Синтез новых анилированных азагетероциклов на основе реакций циклизации 3-R-1,2,4-триазол-5-диазониевых солей**» содержит решение научной задачи, имеющей существенное значение для органической гетероциклической химии – в частности, вносит существенный вклад в развитие химии конденсированных полизагетероциклов – изоструктурных аналогов пурина ряда триазолотриазина.

Оппонент отмечает, что автор диссертационной работы **Мавлуд Мохаммад Нажим Мавлуд** заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Официальный оппонент:

Доктор химических наук (специальность 02.00.03 – Органическая химия)

Заведующий кафедрой органической химии и технологий факультета химии и высоких технологий Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Кубанский государственный университет"

Доценко Виктор Викторович

Я согласен на обработку моих персональных данных.

Адрес: 350040, Краснодарский край, г. Краснодар,

ул. Ставропольская 149

Официальный сайт <https://www.kubsu.ru/>

Тел. 8-989-2372776, e-mail: victor_dotsenko_@mail.ru

07.12.2021 г.

Подпись Доценко Виктора Викторовича удостоверяю:

