

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор - проректор по

научной работе ФГБОУ ВО

"Самарский государственный

технический университет", д.т.н., профессор

Ненашев М.В.

посадке

2021 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу

Мавлуд Мухаммад 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

Органический синтез неизменно привлекает внимание исследователей к проблеме создания новых подходов к азотсодержащим гетероциклическим соединениям. В первую очередь, это связано с повсеместным распространением N-гетероциклов в качестве ключевых структурных фрагментов огромного числа лекарственных препаратов и природных соединений. В связи с этим разработка новых эффективных методов их синтеза, а также выявление закономерностей протекания таких процессов, в настоящее время продолжает являться важной фундаментальной задачей. Другой важной для проработки задачей, продиктованной в первую очередь интересами медицинской химии, является получение N-гетероциклов с уже заданным набором заместителей, что обусловлено ограниченностью методов их прямой функционализации на поздних стадиях.

Вследствие этого усилия исследователей направлены на поиск таких синтетических методов, которые, с одной стороны, исходили бы из простых и доступных исходных соединений с высокой вариативностью структур, что определяло бы гибкость и универсальность таких подходов, а с другой стороны, включали бы как можно меньшее число отдельных стадий и приводили бы к желаемым продуктам с заданным набором заместителей с высокими выходами и атом-экономичностью, что, в свою очередь, снижало

бы как себестоимость конечных продуктов, так и нежелательное влияние на окружающую среду.

Диссертационная работа Мавлуд М. Н. М. посвящена разработке новых методов синтеза функционализированных полиазагетероциклов на основе реакций замещенных 1,2,4-триазоло-5-диазониевых солей с С-нуклеофилами с последующей циклизацией в триазолотриазиновые системы. С одной стороны, исследование представляется **актуальным** как для решения прикладных задач медицинской химии, связанных, с поиском новых лекарственных средств, наработкой библиотек соединений с большим разнообразием заместителей для последующих биологических испытаний, так и для обогащения синтетических методов и расширения возможностей тонкого органического синтеза. С другой – полученные результаты могут быть полезны для решения прикладных технических задач, связанных с ингибированием коррозии материалов.

Диссертационная работа изложена на 113 страницах, по своей структуре построена традиционно и содержит введение, литературный обзор, обсуждение полученных результатов, экспериментальную часть, выводы и список литературы, включающий 86 источников.

Во *введении* автором обоснована актуальность темы диссертации, сформулированы цели и задачи, что дает ясное представление о направлениях выполненного исследования, обозначены научная новизна и практическая значимость работы, а также приведен список конференций, на которых были представлены основные результаты работы.

Литературный обзор посвящен способам получения функционализированных триазолотриазинов и аннелированных аналогов на основе каскадных превращений 1,2,4-триазоло-5-диазониевых солей или 1,2,4-триазол-5-гидразинов. Большая часть обзора посвящена реакциям на основе 1,2,4-триазоло-5-диазониевых солей с С-нуклеофилами, в качестве которых рассмотрены 1,3-дикарбонильные соединения, еноляты, α -нитро- или α -цианозамещенные кетоны, сложные эфиры и амиды, кетофосфонаты, малонодинитрил и др. Как показано в обзоре, чаще всего каскадные превращения триазолил-5-диазониевых солей включают реакции нуклеофильного присоединения или замещения с последующей циклизацией в триазолотриазины. Существующие литературные данные по способам построения триазолотриазинов автором рассмотрены в полной мере. Обзор тесно связан с темой диссертации и позволяет составить общую картину о состоянии исследуемой области, а также помогает глубже осмыслить видение исследования самим автором.

Обсуждение результатов состоит из 6 разделов и построено логично, что способствует целостности восприятия работы. В первом разделе описаны 1,2,4-триазоло-5-диазониевые соли с 1,3-циклогександионами, приводящие к образованию

бензанелированных триазолотриазиновых систем. Второй раздел посвящен синтезу карбоанелированных триазолотриазинонов из триазоло-5-диазониевых солей и димедона. В третьем разделе приведены реакции гетероциклических 1,3-дикарбонильных соединений – 4-гидроксикумарины и 4-гидроксихинолиона – с замещенными триазолодиазониевыми солями, приводящие к гетерополициклическим хроменотриазолтриазинам и триазолотриазинохинолионам. Четвертый раздел включает реакции исследованных ранее солей диазония, с 1,3-дикарбонильными соединениями и γ -бутиrolактоном, приводящие к азосоединениям, как продуктам присоединения С-нуклеофила к диазо-группе. Пятый раздел включает синтез триазолотриазинзамещенных енаминов и их реакции с N-нуклеофилами, в качестве которых рассмотрены первичные ароматические амины, гидразиды и гидразин. В шестом разделе обсуждаются реакции триазолодиазониевых солей с ацетилацетоном. В целом, вся глава содержит также спектральные данные полученных соединений, в частности, спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ИК-спектры и результаты ВЭЖХ МС анализа, указаны также для синтезированных образцов интервалы температур плавления. Отдельной главой выделены прикладные аспекты исследования. В первой главе подробно обсуждается ингибирующая активность некоторых образцов по отношению к хлоридной коррозии меди. Основные результаты подкреплены данными электрохимических исследований и квантово-химическими расчетами. В заключительном разделе представлены результаты биологических испытаний синтезированных образцов.

Экспериментальная часть выполнена на высоком профессиональном уровне. Выявлены тонкости и новые аспекты синтезов, изучено влияние различных факторов (температура, природа растворителя и заместителей) на протекание реакций, найдены условия реакций, с наилучшими выходами приводящие к продуктам. Полученные соединения охарактеризованы спектральными методами, приведены подробные методики экспериментов, позволяющие воспроизвести их квалифицированному химику-синтетику.

Диссертация завершается обоснованными **выводами**, которые полностью соответствуют поставленным задачам и аккумулируют смысловую часть работы.

Работа Мавлуд М. Н. М. представляет собой цельное, логически выстроенное, завершенное исследование, которое вносит вклад в химию азотсодержащих полигетероциклов. Основная цель и задачи, поставленные в работе, достигнуты. Все результаты получены автором лично.

Достоверность полученных результатов подтверждается широким привлечением физико-химических методов анализа, в частности использованием различных методик ЯМР-спектроскопии, включая ее двумерные варианты, рентгеноструктурного анализа, масс-спектрометрии высокого разрешения и соответствием полученных результатов с

данными, приведенными ранее другими авторами. Предложенные диссидентом закономерности превращений выглядят логичными, на их обоснованность указывают как литературные данные, так и экспериментальные наблюдения, а также строение некоторых выделенных промежуточных продуктов.

Можно отметить, что работа обладает высокой степенью **научной новизны**, которая отражена в системном подходе к исследованию реакций триазоло-5-диазониевых солей с С-нуклеофилами. Использование большого разнообразия 1,3-дикарбонильных соединений в качестве нуклеофильных реагентов значительно расширило химию диазониевых солей, что привело к созданию оригинальных методов синтеза азотсодержащих гетероциклов с образованием связей углерод-гетероатом и углерод-углерод. Предложены методы синтеза новых и труднодоступных гетеро- и карбоаннелированных триазолотриазинов.

Практическая значимость диссертации определяется разработкой селективных методов синтеза на основе триазоло-5-диазониевых солей ранее неизвестных или труднодоступных гетероциклов. Представленные методы позволяют эффективно получать полиазагетероциклы, некоторые из которых являются базовыми структурами лекарственных препаратов. Полученные соединения могут послужить основой для создания ингибиторов коррозии конструкционных материалов. Кроме того, полученные результаты вносят значительный вклад в развитие методологии органического синтеза, а разработанные методы получения функционализированных азотсодержащих N-гетероциклов носят препаративный характер и, как правило, отличаются высокими выходами.

Материалы диссертации в значительной степени обнародованы в рекомендованных ВАК изданиях, а именно в 3 статьях журналов, включенных в международные базы цитирования. Работа также прошла апробацию на 4 крупных Всероссийских конференциях.

Полученные результаты могут быть использованы при ведении спецкурсов по органической химии и химии гетероциклических соединений, читаемых на химических факультетах российских университетов (МГУ им. М. В. Ломоносова, Санкт-Петербургский государственный университет, Российский университет дружбы народов, Самарский государственный технический университет, Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева и др.), а практические результаты - в научной работе университетов и институтов, исследующих свойства азотсодержащих гетероциклических соединений (Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН, Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмиянова РАН, НИИ по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе, Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского СО РАН и др.).

Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации.

По работе имеется ряд **замечаний**:

1. В литературном обзоре отсутствует разбивка по разделам, что несколько затрудняет восприятие материала.
2. Встречаются как одинаковые соединения под разными номерами, так и разные соединения под одним номером.
3. Не всегда соблюдается единообразие в оформлении схем реакций.
4. Список литературы содержит в некоторых случаях написание русскоязычных публикаций на английском языке.
5. Замечания по главе 2 «Обсуждение результатов»:
 - а) Вместо фразы «конденсации с метиленактивными нитрилами, сложными эфирами, фенолами, енолами и енаминами» лучше указать «...с С-нуклеофилами».
 - б) «нами установлено, что сочетание ... протекает весьма неоднозначно». Выражение следует изменить: автором было показано, что присоединение карбонильных соединений к солям происходит α -положением относительно кето-группы с образованием аза-соединений, а в дальнейшие превращения вступают уже аза-производные.
 - в) Соединения **4c,e,g** и **5f** автор ошибочно называет гидразонами, хотя на схеме 2.1 под ними подразумеваются азасоединения. Для соединений **4c,e,g** в отличие от **5f** возможно образование тautомерной гидразоформы, однако это упомянуто не было.
 - г) На стр. 50 при обсуждении спектров ЯМР указано, что «... **7b-d,f** содержат ... сигналы протонов соответствующих заместителей исходных 1,3-циклогександионов». Отсылка к исходным соединениям не совсем корректна, так как были получены чистые вещества, а не смесь с исходными реагентами.
 - д) При описании спектров ^1H ЯМР некоторых соединений мультиплетность определена неверно. Спектры ^{13}C ЯМР фторсодержащих соединений расшифрованы неверно, взаимодействия между атомами С и F не были учтены.
 - е) На схеме 2.2 (стр. 52) автором приведено тautомерное превращение **6a**, которое никак не обсуждается в тексте.
 - ж) Представленный рисунок спектра NOESY для **7a** никак не прокомментирован. Для соединения **7a** такой гомоядерный эксперимент будет не информативен, так как полученная гетероциклическая система содержит очень мало фрагментов CH, что не позволит отличить между собой различные циклические изомеры, как например, **7a** и **8**. Намного более полезным была бы съемка двумерных спектров HMQC и HMBC ^1H - ^{13}C и ^1H - ^{15}N .
 - з) Отсутствуют спектры ^{13}C ЯМР для соединений 12a-h.

и) Структуры соединений **14,17,20,23** (стр. 66) приписаны только лишь на основании данных ВЭЖХ МС без подтверждения спектрами ЯМР ^1H и ^{13}C .

к) Совершенно не ясно, почему в реакции соли диазония **2a** с γ -бутиrolактоном (схема 2.5, стр. 66) образуется продукт **17** с двойной связью в лактоновом цикле.

л) В тексте также не оговорено, почему не происходит циклизация азасоединений **14,17,20,23** в соответствующие им триазолотриазины **15,18,21,24** (схема 2.5), если на других 1,3-дикарбонильных соединениях эти реакции были осуществлены, как автором, так и другими научными группами, примеры которых представлены в литературном обзоре.

м) В описании спектра ^{13}C ЯМР для соединения **28b** приведены сигналы для 17 атомов углерода вместо 12.

н) Для соединений **32c,d,e,i,m** отсутствуют расшифровки спектров ЯМР ^{13}C .

о) В схеме 2.8 (стр. 70) под номером **32m** указано два вещества, а данные приведены только для одного.

п) Для соединений **32i,j** различие между найденными и вычисленными значениями масс ионов $[\text{M}+\text{H}]^+$, отличаются в десятых и сотых, что недопустимо.

р) В разделе 2.6 (стр. 74,75). Структура продуктов **37a,b** подтверждена только лишь спектрами ЯМР ^1H и ВЖЭХ МС, спектры ^{13}C ЯМР отсутствуют.

6) Замечания по главе 3.

а) для соединений **9a-d** (стр. 78) приведены значения их растворимости в воде (табл. 18), однако в дальнейших расчетах и обсуждении этот параметр нигде не учитывается. Также не было указано, каким образом определена или рассчитана растворимость.

б) В качестве примера вещества с известной ингибирующей активностью приведен 8-оксихинолин, для которого экспериментальные данные по изменению скорости коррозии представлены не были, что не позволяет провести сравнение с исследованными образцами.

д) Автор приводит корреляцию между рассчитанными значениями рKa (табл. 21, стр. 84) для соединений **9a-d** и скоростью коррозии. Однако при таких близких значениях кислотности надежную зависимость выявить невозможно. Погрешность в расчетах рKa методами квантовой химии даже с учетом влияния эффекта гидратации будет принимать большие значения.

Сделанные замечания, связаны, в основном, с оформлением работы и не влияют на общую положительную ее оценку.

Заключение

Диссертационная работа Мавлуд Мухаммад Нажим Мавлуд является законченным исследованием, которое вносит существенный вклад в химию азотсодержащих

гетероциклических соединений, и по поставленным задачам, уровню их решения, полученным результатам, их научной новизне и практической значимости, по количеству и уровню публикаций, а также соответствует специальности 1.4.3 – Органическая химия полностью соответствует всем требованиям ВАК РФ к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук, установленным в п.п. 9-14 "Положения о порядке присуждения ученых степеней", утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, а ее автор, Мавлуд Мухаммад Нажим Мавлуд заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Отзыв составлен к.х.н., Демидовым М.Р., обсужден и одобрен на заседании кафедры органической химии ФГБОУ ВО "Самарский государственный технический университет" 24 ноября 2021 года, протокол № 6.

Заведующий кафедрой органической химии
ФГБОУ ВО «Самарский государственный
технический университет»,
д.х.н., профессор

к.х.н., доцент каф. орг. химии



Климочкин Ю.Н.



Демидов М.Р.

ФГБОУ ВО "Самарский государственный технический университет"
Почтовый адрес: 443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская, 244, Главный корпус
Телефон: +7(846)332-21-22
Электронная почта: rector@samgtu.ru
Адрес официального сайта в сети «Интернет»: <https://samgtu.ru/university/university>