

Отзыв официального оппонента
д.х.н. Бургарт Янины Валерьевны
на диссертационную работу Ли Цзяяо «Синтез и свойства производных
2,3-диаминофеназина и бензимидазола, содержащих атомы фтора
в бензольных фрагментах», представленной на соискание
ученой степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.3 – Органическая химия (химические науки)

Актуальность темы и цель диссертационной работы. Данная работа посвящена развитию эффективных методов получения и модификации азагетероциклических соединений, которые, как известно, играют важную роль не только в биологии, медицине, агрохимии, но и в различных областях техники. Их огромный фармакологический потенциал обусловлен тем, что они входят в состав жизненно важных биомолекул.

Ярким примером этому являются производные бензимидазола, сходство которого с природными молекулами, привело к получению производных с антимикробным, противогрибковым, противовирусным, антиоксидантным, противовоспалительным, противодиабетическим, противопаразитарным, антикоагулянтным, противоаллергическим, противосудорожным и противоопухолевым действием. В медицине активно используются такие препараты, имеющие бензимидазольный фрагмент, как *альбендазол*, *бендамустин*, *омепразол*, *пантопразол*, *телмисартан* и *тиабендазол*. Кроме того, бензимидазолы могут быть использованы в качестве оптических датчиков для биовизуализации и фотовольтаики, а также как комплексообразователи.

Другой класс диазагетероциклов, феназины, представляют собой производные метаболитов, продуцируемых некоторыми бактериями и археями. В ряду их синтетических и природных производных найдены вещества с антибиотической, противогрибковой, инсектицидной, противоопухолевой, противомаларийной, противопаразитарной и другими активностями. На основе феназинового остова разработаны лекарственные средства: *клофазимин*, *тубермицин В*, *хлорорафин*, *феназиномицин* и *лавандоцианин*. Феназины также имеют большие возможности в генерировании красителей, люминесцентных и электрохимически активных соединений.

Диссертантом в качестве основных объектов исследований выбраны менее изученные производные указанных выше диазагетероциклов, а именно фторсодержащие бис(бензимидазолы) и 2,3-диаминофеназины, объединяющие в себе возможности для развития двух магистральных направлений органического синтеза, таких как гетероциклическая химия и химия фторорганических соединений. Неоспоримый факт, что

присутствие электроотрицательных атомов фтора в органических молекулах приводит к изменению их физико-химических и биологических свойств, а также создает новые возможности для их модификаций.

В связи с этим актуальность диссертационной работы Ли Цзяо бесспорна, так как ее целью являлась разработка эффективных методов синтеза производных бис(бензимидазола) и 2,3-диаминофеназина, содержащих атомы фтора в бензольных фрагментах и изучение их свойств. Для достижения заявленной цели автором поставлено шесть задач, которые определяют круг проводимых исследований.

1. Получение фторированных *о*-фенилендиаминов из коммерчески доступных анилинов и нитробензолов.
2. Синтез фторированных 2,3-диаминофеназинов окислением фторированных *о*-фенилендиаминов под действием треххлористого железа.
3. Синтез фторированных (бензо[*d*]имидазол-2-ил)метанолов как предшественников несимметрично фторированных 2,2'-бибензимидазолов.
4. Синтез несимметрично фторированных 2,2'-бибензимидазолов реакцией фторированных *о*-фенилендиаминов с бензимидазол-2-карбоновой кислотой в полифосфорной кислоте.
5. Синтез фторированных 2,3-диаминофеназинов в полифосфорной кислоте.
6. Изучение взаимодействия 2,3-диаминофеназинов с гликолевой кислотой.

Оценка содержания диссертации. Диссертационная работа Ли Цзяо состоит из введения, обзора литературных данных (глава 1), обсуждения результатов (глава 2), состоящего из трех разделов, экспериментальной части (глава 3), выводов, списка цитируемой литературы и приложения. Материал изложен на 146 страницах, содержит 69 схем химических превращений, 6 таблиц и 23 рисунков.

Во введении диссертантом с приведением литературных ссылок обосновывается выбор темы и объектов исследования. Далее в обзоре литературных данных (глава 1), основанном на анализе оригинальных литературных источников (всего в работе цитируется 161 работа отечественных и зарубежных ученых), показана степень разработанности направления своего исследования. Для этого рассмотрены методы синтеза фторированных 2,2'-бибензимидазолов и 2,3-диаминофеназинов из фторированных 1,2-фенилендиаминов в сравнении со способами получения нефторированных аналогов. При обсуждении синтеза 2,2'-бибензимидазола и его производных приведены однореакторные способы циклизации с формированием двух бензимидазольных остовов и альтернативного образования второго бензимидазольного скелета из 2-производных бензимидазола. Далее подробно рассмотрены подходы к получению 2,3-диаминофторфеназинов, а также возможности их

трансформации по аминогруппе. При этом сделан справедливый вывод об ограниченности сведений о способах получения, строении, химических превращениях и возможных прикладных применениях фторсодержащих 2,2'-бибензимидазолов и 2,3-диаминофеназинов. Вместе с тем показана востребованность нефторированных аналогов для различных фармакологических и фотофизических применений, что обуславливает необходимость развития химии этих соединений.

Собственные экспериментальные и теоретические исследования диссертантом представлены в главе 2. Они начаты с синтеза фторированных 1,2-фенилендиаминов как исходных реагентов для обоих типов диазагетероциклов, в результате чего Ли Цзяю освоены различные синтетические методики для получения семи 1,2-фенилендиаминов с различным содержанием и положением атомов фтора. При этом стоит отметить трудоемкость работы, которую выполнил диссертант.

Далее автором окислением фторированных 1,2-фенилендиаминов под действием FeCl_3 в слабокислых условиях получены 2,3-диаминофторфеназины в индивидуальном виде или как смесь изомеров. Изучение их строения с привлечением спектральных данных ЯМР, в том числе рассчитанных предсказательных спектров, позволило достоверно установить структуру. Выполненные квантово-химические расчеты зарядовых и энергетических характеристик исходных 1,2-фениленфтордиаминов помогли объяснить регионаправленность формирования целевых феназинов. Для полученных 2,3-диаминофеназинов найдена способность к флуоресценции, характер которой зависит от количества атомов фтора в диаминобензольном цикле.

После этого Ли Цзяю рассмотрены альтернативные методы синтеза несимметрично фторированных 2,2'-бибензимидазолов, для чего сначала расширена линейка фторсодержащих (бензо[d]имидазол-2-ил)метанолов, которые, однако, не удалось окислить до формильных производных, пригодных для формирования целевых продуктов. В связи с этим выбран второй путь для их получения через конденсацию 1,2-фенилендиаминов с бензо[d]имидазол-2-карбоновой кислотой при нагревании в полифосфорной кислоте. Тщательное изучение этих реакций позволило обнаружить побочные процессы, которыми оказались циклизация 1,2-фенилендиаминов в 2,3-диаминофторфеназины и гидродефторирование, в результате чего были получены оба типа диазагетероциклов с меньшей степенью фторирования.

Эта находка была развита диссертантом дальше при исследовании конденсации 1,2-фенилендиаминов в полифосфорной кислоте, которая позволила синтезировать 2,3-диаминофторфеназины, в том числе региоизомерные и с меньшим содержанием атомов фтора. Показана возможность введения в такие реакции нефторированного 1,2-

фенилендиамин. Предположено, что наблюдаемое гидродефторирование фторированных 1,2-фенилендиаминов проходит через образование радикал-анионов. Это предположение было подтверждено образованием 2-аминофеназина из 1,2-фенилендиамина при использовании нитробензола в качестве акцептора электронов.

Диссертантом изучена циклизация 2,3-диаминофеназина с гликолевой кислотой и с параформом в полифосфорной кислоте в имидазо[4,5-*b*]феназин и его метилпроизводные, а также предположен механизм их образования.

Третья глава диссертационной работы включает в себя методики синтезов и физико-химических методов исследований. Экспериментальные результаты, полученные Ли Цзяю, не вызывают сомнений и профессионально интерпретированы.

Достоверность результатов не вызывает сомнений, поскольку она обеспечена использованием современных методов физико-химических исследований, таких как спектроскопия ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{15}N , в том числе с привлечением двумерных гомо- и гетероядерных экспериментов (COSY, HSQC, HMBC, NOESY/EXSY), УФ, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, данных рентгеноструктурного анализа. Надежность квантово-химических расчетов обеспечена применением современного программного обеспечения. Это обеспечивает не только достоверность, но и высокий экспериментальный уровень проведенного исследования.

Научная новизна. Автором получены новые представители 1,2-диаминофеназинов с различным содержанием атомов фтора в индивидуальном виде или как смесь изомеров, строение которых установлено на основании экспериментальных и расчетных спектральных данных ЯМР. Впервые с помощью квантово-химических расчетов показано влияние *орто*-атома фтора в 1,2-фенилендиаминах на изомерный состав продуктов. В ряду синтезированных соединений выявлены структуры, обладающие флуоресценцией.

Синтезирован ряд новых (бензо[*d*]имидазол-2-ил)метанолов, в которых варьировалось число и положение атомов фтора, и которые могут быть использованы как реагенты для последующих химических превращений. В качестве метода получения несимметрично фторированных 2,2'-бибензимидазолов диссертантом предложено использовать нагревание фторированных 1,2-фенилендиаминов с бензо[*d*]имидазол-2-карбоновой кислотой в полифосфорной кислоте при 180 °С. Детальное изучение этих взаимодействий позволило выявить в реакциях 4,5-дифтор- и 3,4,5-трифтор-1,2-фенилендиаминов протекание еще двух конкурентных процессов – конденсации в 2,3-диаминофеназины, а также гидродефторирование, приводящее к менее фторированным производным обоих типов диазгетероциклов. С помощью спектроскопии ЯМР выявлена

склонность фторированных 2,2'-бибензимидазолов претерпевать таутомерные превращения в ДМСО-*d*₆.

Интересной авторской находкой является обнаружение автоокисляемой циклизации фторированных 1,2-фенилендиаминов при нагревании в полифосфорной кислоте, приводящей к изомерным 2,3-диаминофеназинам и/или гидродефторированным аналогам. Показано, что нефторированный 1,2-фенилендиамин может быть вовлечен в такую циклизацию при использовании фторированного 1,2-фенилендиамина или нитробензола в качестве второго реагента.

Отдельно хочется отметить, что найденные автором процессы гидродефторирования, протекающие при образовании бибензимидазолов и диаминофеназинов, являются особенностью фторированных производных, которые не характерны для аналогов, не содержащих фтор.

Обнаружено нетривиальное протекание реакции 2,3-диаминофеназина с гликолевой кислотой или параформом в полифосфорной кислоте, приводящее к формированию имидазо[4,5-*b*]феназина в смеси с моно- и диметилпроизводным.

Практическая значимость. Практическая значимость данного исследования заключается в синтетических авторских находках, к которым относятся разработанные синтетические протоколы для получения фторированных 2,2'-бибензимидазолов и 2,3-диаминофеназинов, которые могут быть востребованы как химические реагенты, комплексообразователи или субстанций для биологического тестирования.

Заключение по диссертации в полной мере отражает новизну и научную значимость полученных результатов.

Высокий научный уровень выполненного исследования подтверждает опубликование по его результатам трех статей в рецензируемых высокорейтинговых международных журналах Crystals (Q2, IF 2.4), New J. Chem. (Q2, IF 2.7) и J. Fluor. Chem. (Q3, IF 1.7), рекомендуемых ВАК и индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science. К достоинствам исследования можно отнести хорошую апробацию полученных результатов на конференциях различного уровня.

Диссертация и автореферат грамотно написаны и аккуратно оформлены.

Вопросы для дискуссии и замечания:

В качестве общего замечания необходимо отметить отсутствие в ряде случаев подписей к рисункам.

В работе присутствует небольшое количество опечаток, например, в таблице 3 (Ar1 и Ar1), в схеме 54 (соединение 31 вместо 32), схеме 64 (соединение 8 вместо 15, 13 вместо 143, 38 вместо 164), а также неудачных выражений, например, «производное 156 при

кристаллизации дает каркас» (стр. 55), «Появление менее фторированных *o*-ФДА 10, 12 и 17 ..., по-видимому, является следствием восстановления исходных *o*-ФДА-ов 13–15...».

На рисунке 14 РСА соединения 150 представлен не совсем корректно. Кроме того, нагляднее было бы привести молекулярную упаковку молекул, для которых выполнен РСА, с обозначением межмолекулярных водородных связей.

Результаты квантово-химических расчетов разложения анионных радикалов фторированных *o*-фенилендиаминов в полифосфорной кислоте (стр. 70) представлены в кратком виде, в связи с чем их трудно оценить, и поэтому вывод 4 выглядит не совсем обоснованным.

В Приложении произошла путаница в названиях и содержании рисунков 15–19.

При прочтении диссертации возникли следующие вопросы:

1. Синтез исходных фторированных 1,2-фенилендиаминов приведен на схеме 43 без выходов. При этом автор указывает, что «в работе использовался весь арсенал известных методик их получения...», хотелось бы провести некий анализ, чтобы понять, какой метод из использованных оказался лучше, проще и эффективнее.
2. Почему не опробовано применение других окислительных систем для получения 2,3-диаминофеназинов, образование которых по методике, использующей FeCl_3 в кислых условиях, был не эффективен из-за образования изомерных продуктов или небольшого выхода?
3. Какое соотношение продуктов на схемах 60 и 61?
4. Каков механизм гидродефторирования, представленный на схеме 64?
5. Масс-спектры изомерных гетероциклов содержали два набора молекулярных пиков с одинаковой массой?
6. Проводили ли реакции фторированных 2,3-диаминофеназинов в более мягких условиях для получения имидазольных производных, например, при кипячении в соляной кислоте по аналогии с синтезом (бензо[*d*]имидазол-2-ил)метанолов?

Однако сделанные замечания и возникшие вопросы не имеют критического значения и носят дискуссионный характер.

Полученные в диссертации теоретические и научные результаты могут быть использованы в Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова, Санкт-Петербургском государственном университете, Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Уральском федеральном Университете им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, Национальном исследовательском Нижегородском государственном университете им. Н.И. Лобачевского, Новосибирском институте органической химии им.

Н.Н. Ворожцова СО РАН, Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, где проводятся исследования в области гетероциклической и фторорганической химии.

Проделанная работа соответствует специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки) в следующих областях исследований: выделение и очистка новых соединений; открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования; развитие рациональных путей синтеза сложных молекул; выявление закономерностей типа «структура – свойство».

На основании вышеизложенного можно заключить, что диссертация Ли Цзяю «Синтез и свойства производных 2,3-диаминофеназина и бензимидазола, содержащих атомы фтора в бензольных фрагментах» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение научной задачи по разработке путей синтеза фторированных диазгетероциклических соединений ряда феназина и бензимидазола, а также по изучению их строения и свойств, что вносит существенный вклад в развитие гетероциклической химии и химии фторорганических соединений. Представленная работа отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в пп. 9-14 Положения о присуждении учёных степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, а её автор Ли Цзяю заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 - Органическая химия (химические науки).

Официальный оппонент:

Бургарт Янина Валерьевна,

доктор химических наук (специальность 1.4.3. (02.00.03) - Органическая химия, заместитель директора по научной работе, ведущий научный сотрудник лаборатории фторорганических соединений

ya.burgart@yandex.ru

+7(908)905-81-11

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук (ИОС УрО РАН).

620108, Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, д. 22/20.

тел./ факс (343) 369-30-58

<https://iosuran.ru>

Дата 22 мая 2025 г.

Ученый секретарь
К. М. М.



Подпись Я.В. Бургарт заверяю

О.В. Красникова

22.05.2025