

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Лиманцевой Регины Минияровны  
«Стереоселективный синтез и биологическая активность циклопентен  
аннелированных полициклов с тетрагидрохинолиновым фрагментом»,  
представленной к защите на соискание ученой степени кандидата химических  
наук по специальности 1.4.3 – «Органическая химия»

Работа Лиманцевой Регины Минияровны посвящена синтезу циклопента[с]хинолинов в условиях реакции Поварова из замещенных анилинов, карбонильных соединений и циклопентадиена, а также функционализации полученных соединений и изучению их свойств. Актуальность работы обусловлена биологическим потенциалом производных тетрагидрохинолина, на что косвенно указывают результаты биоскрининга, приведенные в работе соискателя. Работа вполне соответствует паспорту специальности.

**Новизна** работы, по моему мнению, заключается в получении новых фторсодержащих конденсированных тетрагидрохинолинов по реакции Поварова, поликонденсированных систем на основе о- и м-фенилендиаминов, аминокхинолинов, и изучении свойств и реакций продуктов.

**Практическая важность** работы: диссертантом приложены заметные усилия к поиску биологически активных образцов среди новых соединений. Полученные данные в целом не впечатляют, заметной активности нет; тем не менее, соединения интересные, и действительно имеют потенциал для биоскрининга. Дальнейшие исследования, вероятно, смогут выявить образцы с хорошей биологической активностью. Кроме того, некоторые из полученных соединений (производные 1,10-фенантролина) интересны как бидентатные лиганды.

**Достоверность результатов:** строение полученных соединений установлено надежно, с использованием широкого диапазона современных аналитических методов (в первую очередь ЯМР-спектроскопия и РСА, MALDI-TOF) и сомнению не подлежит, интерпретация результатов представляется убедительной. Автор работы уделяет большое внимание спектральным свойствам полученных соединений.

Результаты исследования прошли должную апробацию. Научная значимость полученных результатов подтверждается наличием 3 публикаций в отечественных журналах с хорошей репутацией (ЖОрХ, Изв. АН, Сер. хим.), содержание статей в основном соответствует содержанию автореферата. По числу статей работа вполне соответствует формальным критериям. Часть работы, касающаяся реакции Поварова с участием *орто*- и *мета*-фенилендиаминов, в указанных публикациях не представлена, однако материал представлен в свежей статье с соавторством диссертанта (Savchenko, R. G., Limantceva, R. M., Khursan, S. L., Mesheriakova, K. S., Tolstikov, A. G., Odinkov, V. N. Toward understanding the regioselectivity of the one-pot reaction of phenylene diamines with aldehydes and cyclopentadiene (Povarov reaction). Combined experimental and theoretical approaches. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2022, 59(11), 2025-2036.)

По общему впечатлению можно отметить очевидные плюсы работы:

1) автор активно использует методы ЯМР (в том числе двумерные эксперименты) для интерпретации полученных синтетических результатов, интерпретация проведена на очень хорошем уровне;

2) Для доказательства строения активно используется метод РСА, что снимает все вопросы в отношении достоверности приписываемой стереоконфигурации, регионаправленности процессов и пр.; Для объяснения наблюдаемой региоселективности привлечены расчетные методы.

3) Получен ряд интересных соединений, перспективных как комплексообразующие агенты или стартовые платформы для дальнейшей функционализации.

Замечания по работе:

1) Хочу отметить некоторые шероховатости в формулировках:

«При использовании в качестве аминной составляющей *n*-фторанилина в циклоконденсации с ароматическими альдегидами синтезированы новые циклопентен аннелированные 8-фтортетрагидрохинолины» – если соединения рассматривать именно как производные тетрагидрохинолина, то фтор находится в положении 6, а не 8. Локант 8 получается при вовлечении в нумерацию циклопентенового фрагмента. Это несоответствие немного сбивает с толку при первом прочтении.

В научной новизне: «В результате проведенных исследований кислотнокатализируемой трехкомпонентной циклоконденсации ароматических аминов и диаминов с ароматическими и алифатическими альдегидами и ЦПД разработаны регио- и стереоселективные методы синтеза новых производных циклопентенаннелированных тетрагидрохинолинов» – строго говоря, кислотнокатализируемая циклоконденсация ароматических аминов с альдегидами и циклопентадиеном по Поварову изучалась задолго до работ соискателя. Reaxys по такому взаимодействию дает более 1500 хитов. Если ограничиться фторированными производными, то и здесь есть более ранние публикации – например, Mack, Daniel J.; Isoe, Jun; Miesfeld, Roger L.; Njardarson, Jon T.; *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*; vol. 22; nb. 16; (2012); p. 5177 – 5181; Olmos, Andrea; Sommer, Jean; Pale, Patrick; *Chemistry - A European Journal*; vol. 17; nb. 6; (2011); p. 1907 – 1914; ряд патентов – ANTIBIOTIC CYCLOALKYL TETRAHYDROQUINOLINE DERIVATIVES. VAXART INC - WO2005/25556, 2005, A2; Patent Family Members: AU2004271932 A1; CA2534957 A1; EP1765784 A2; IN684DELNP2006 A; JP2007/513055 A;

В выводах: «5. Впервые изучена регио- и стереоселективность трехкомпонентной циклоконденсации с участием изомерных фенилендиаминов, альдегидов и ЦПД.» Реакция *орто*-фенилендиамина с HCHO и циклопентадиеном описана в работе Mellor, John M.; Merriman, Glynn D.; Riviere, Pierre // *Tetrahedron Letters*, 1991, vol. 32, # 48, p. 7103 – 7106.

На мой взгляд, основные положения работы следует формулировать более аккуратно, не такими широкими мазками. Отсюда также следует, что пункт «Степень разработанности темы» – наоборот, представлен слишком общими фразами, без ссылок на магистральные работы в области темы соискателя, даже без указания на обзорные работы и последние достижения в области синтеза хинолинов по реакции Поварова.

Также в этом стоило было бы упомянуть работы предшественников – например, диссертации Крайновой Г.Ф. «Синтез и модификация 3а,4,5,9b-тетрагидро-3H-циклопента[с]хинолинов» (Пермь, 2010) и Тарантина А.В. «Изучение реакции Поварова в ряду абиетана» (Пермь, 2009).

Не очень понравилась подача соискателя к представлению актуальности исследования, но здесь больше вопрос вкусов, нежели реальная претензия.

Хочу подчеркнуть, что и научная новизна, и актуальность в работе безусловно есть, однако стоило бы более точно расставить акценты.

2) Из других минусов работы стоит отметить увлечение соискателя псевдозелеными подходами, нынче очень модными – я имею в виду синтезы в разбавленном лимонном соке. Здесь есть огромный потенциал для дальнейшего развития и новых исследований – например, можно также использовать ананасовый, апельсиновый, грейпфрутовый соки, или даже яблочный, он дешевле.

Более частные вопросы и замечания:

3) Озониды **11-13** (стр. 8 автореферата) – обычно такие соединения являются промежуточными продуктами на пути получения функциональных карбонильных соединений. Делалось ли что-либо в этом направлении?

4) Замечены некоторые опечатки («1,2,4-триоксоланое кольцо» вместо триоксолановое) и проч.

5) Схема 2, стр.9 автореферата – на мой взгляд, нужны некоторые пояснения по условиям последнего превращения. Зачем нужен  $Ni(PPh_3)_2$  как катализатор? Это обычная реакция нуклеофильного замещения, еще и с возможным анхимерным эффектом атома азота. Зачем реакцию проводили в автоклаве при 95 °С (у ТГФ т.кип. 65-66 °С), почему не взять диоксан?

6) Схема 3, стр. 11 автореферата – есть ли какие-либо другие доказательства строения производного оксетана **22**, кроме MALDI-TOF/TOF?

Несмотря на отмеченные недочеты, в целом работа соискателя соответствует всем формальным критериям, выполнена на хорошем научно-методическом уровне, описывает большой объем экспериментальных исследований, и имеет научную и практическую значимость.

По итогу можно заключить, что диссертационная работа **Лиманцевой Р. М.** по своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и практической значимости полученных результатов соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями Постановлений Правительства РФ от: 21.04.2016 г. № 335; 02.08.2016 г. № 748; 29.05.2017 г. № 650; 20.03.2021 г. № 426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор – **Лиманцева Регина Минияровна** – заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – «Органическая химия».

Доценко Виктор Викторович,  
доктор химических наук (02.00.03 – органическая химия),  
доцент по специальности «Органическая химия»,  
заведующий кафедрой органической химии и технологий  
факультета химии и высоких технологий  
Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Кубанский государственный университет» (г. Краснодар)  
(Адрес: 350040, г. Краснодар, ул. Ставропольская, 149.  
Телефон: 8(861) 219-95-02. E-mail: victor\_dotsenko\_@mail.ru)  
Дата: 11.11.2022

Я согласен на обработку моих персональных данных.

