

ОТЗЫВ

официального оппонента
Глушкова Владимира Александровича

на диссертацию Лиманцевой Регины Минияровны на тему «Стереоселективный синтез и биологическая активность циклопентен аннелированных полициклов с тетрагидрохинолиновым фрагментом», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия.

Тема диссертационного исследования Лиманцевой Регины Минияровны – расширение синтетических возможностей реакции Пóварова с использованием новых исходных веществ как в аминной, так и в альдегидной компоненте. Работа соответствует паспорту специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Актуальность темы исследования. Функционально замещенные аннелированные хинолины – привелигированные структуры для медицинской химии. Фенантролины, в свою очередь, широко используются как лиганды в фотохимических реакциях современного органического синтеза. Конъюгаты хинолина с природными матрицами, такими как хромоны или дитерпеноид абиетан, дает выход на принципиально новые соединения с неизученной биологической активностью и потенциально полезными свойствами. Реакция Пóварова в ее трехкомпонентном варианте является простым и эффективным методом построения разнообразных гетероциклических структур с тетрагидрохинолиновым фрагментом. Поэтому тема диссертации Лиманцевой Р.М., несомненно, актуальна.

Научная новизна.

Озонолизом циклопентен-аннелированных хинолинов синтезированы ранее неизвестные стабильные озониды.

В циклоконденсации *n*-фторанилина с (6-бензилокси-2,5,7,8-тетраметил-2-хроманил) ацетальдегидом и циклопентадиеном получены

циклопентен-тетрагидрохинолины с хроманилметильной группой в 4 положении.

Впервые осуществлена трехкомпонентная циклоконденсация метил 12-амино-дегидроабиетата и циклопентадиена с участием алифатических альдегидов (формальдегида и ацетальдегида). Выделен дитерпеноид с оксетановой функцией: (2aR,3aR,9aR,10R,13aS,13dS,13eS)-10,13a-диметил-10-метоксикарбонил-6-(пропан-2-ил)-2,2a,3,3a,4,5,8,9,9a,10,11,12,13,13a,13d,13e-гексадекагидро-оксетано[2',3':3,4]цикло-пента[с]нафто-[1,2-*f*]хинолин.

Вовлечение в реакцию Поварова 5-, 6- и 8-аминохинолинов, а также 5-аминоизохинолина привело к циклопентен-аннелированным 1,10- и 4,7-фенантролинам.

Получены полициклические хинолины на основе *пара*-, *мета*- и *орто*-фенилендиаминна как симметричной, так и асимметричной структуры.

Для синтеза замещенных цис-циклопентено[с]хинолинов предложены эко-совместимые подходы в среде ионной жидкости или лимонного сока в качестве растворителя и катализатора.

Теоретическая значимость полученных результатов заключается в разработке методологии одnoreакторного поликомпонентного синтеза циклопентен-аннелированных тетрагидрохинолинов, дициклопентен-аннелированных октагидропиридохинолинов и фенантролинов в результате кислотно-катализируемой циклоконденсации ароматических аминов (*пара*-фторанилина, *орто*-, *мета*- и *пара*-фенилендиаминов, 5-, 6-, 8-аминохинолинов и 5-аминоизохинлина) с альдегидами и циклопентадиеном. В результате квантово-химических расчетов обоснована региселективность реакции.

Практическая значимость

Разработаны технологичные препаративные способы синтеза циклопентен-аннелированных тетрагидрохинолинов, фенантролинов, юлолидинов, аддуктов с хроманом и абиетаном.

Полученная библиотека новых тетрагидрохинолинов была протестирована на различные виды биологической активности. Проведена оценка антипаразитарного действия озонидов из 8-фтортетрагидрохинолинов и тетрагидро-1,7-фенантролина на кишечный паразит *Shistostoma mansoni*. В результате биологического скрининга найдены соединения, обладающие слабым противораковым эффектом и фунгицидной активностью. В результате молекулярного докинга выявлены агонисты рецептора EcR-USP у насекомого *Heliothis virescens*.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, и их достоверность. Диссертационное исследование Р.М. Лиманцевой выполнено с привлечением современных физико-химических методов. Это ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопия, в том числе в вариантах двумерной гомо- и гетероядерной корреляционной спектроскопии ($^1\text{H} - ^1\text{H}$, COSY, $^1\text{H} - ^1\text{H}$ NOESY, $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ HMBC, $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ HSQC), рентгеноструктурный анализ (методом PCA проанализировано 11 веществ!). Строение всех новых органических соединений, описанных Р.М. Лиманцевой в диссертации, не вызывает сомнений.

Диссертация Лиманцевой Регины Минияровны общим объемом в 131 машинописную страницу построена традиционно и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, выводов, списка сокращений и списка литературы. Диссертация содержит 73 схемы, 27 рисунков, 3 таблицы. Список литературы включает 171 литературных источников российских и, в основном, зарубежных авторов.

Литературный обзор (глава 1, объемом 40 страниц, страницы 9-49) посвящен последним достижениям в области реакции Пóварова. Следует отметить, что автору удалось найти актуальные работы последних лет (2014-2022) из труднодоступных источников, в которых даны некоторые

нетривиальные подходы к реакции Поварова (это журналы, например, Springer Plus, Arabian J Chem., J. Braz. Chem Soc., J. Chem. Pharm. Res., Heliyon и др.; см. ссылки 22,38,41,42,45,51,54,74,75,95,96,97). Для меня были неожиданными некоторые приведенные в обзоре факты: например, то, что малеиновый ангидрид вступает в реакцию Поварова. Вместе с тем автор не учел некоторые работы по данной теме, как-то: взаимодействие оснований Шиффа с бензофураном (V.A. Glushkov et al., Mendeleev Commun., 2012, No. 4, 201); первый озонлиз продуктов реакции Поварова (Толстикова А.Г. и др., Russ. Chem. Bull., 2009, Vol. 58, P. 1991); трехкомпонентный синтез хинолинов в трифторэтаноле, где этилвиниловый эфир служил одновременно и диенофилом, и генератором ацетальдегида (В.А. Глушков и др., Журнал прикладной химии, 2010, Т. 83, С. 1388). В конце литературного обзора приведено обоснование необходимости проведения данной работы.

Центральная глава 2 (страницы 50-81) – это обсуждение полученных автором результатов. Учитывая большой потенциал фторсодержащих соединений в медицинской химии, следует приветствовать выбор автором фторзамещенных анилинов и альдегидов для реакции Поварова.

Установлено, что в катализируемой трифторуксусной кислотой циклоконденсации *пара*-фторанилина с ароматическими альдегидами и циклопентадиеном образуются преимущественно *цис*-изомеры, в виде диастереомерной смеси *экзо*- и *эндо*-форм. Такое поведение циклопентадиена типично для классической реакции Поварова. В ряде случаев смесь диастереомеров удавалось разделить на колонке с силикагелем, лишь тогда можно с некоторой натяжкой говорить о стереоселективности реакции. Строение полученных 4-арилциклопента[с]хинолинов **5-7** и их N-трифторацетильных производных **8-10** подтверждено данными рентгеноструктурного анализа соединений **7** и **9**. Озонлиз соединений **8-10** приводил к соответствующим озонидам **11-13**, обладающих слабым антипаразитарным эффектом против *Shistosoma mansoni*. Строение озонидов подтверждено ЯМР ^1H и ^{13}C спектрами.

Следует отметить, что работы по трехкомпонентной реакции Пóварова начались еще в 1998 году (Bonnet-Delphon и др.), имеются публикации 2001, 2003 и 2006 годов. Поэтому применение многокомпонентного варианта реакции Поварова – несомненно, заслуга автора, но принципиальной новизны в этом нет.

Используя этилглиоксилат в качестве альдегидной компоненты, было получено соединение **15**, восстановление которого до карбинола **16** с последующей реакцией Аппеля давало бромид **17**, который после защиты аминогруппы был превращен в фосфониевую соль **19**.

Далее, на основе метил 12-аминодегидроабьетата были получены аннелированные пиперидино-дитерпеноиды **21,23**, причем последнее вещество получено с выходом 73% в трехкомпонентной реакции метил 12-аминодегидроабьетата с циклопентадиеном и ацетальдегидом. Введение формальдегида в эту реакцию неожиданно привело к соединению с оксетановым циклом **22**, строение которого доказано методами ЯМР спектроскопии.

Новое слово сказано Лиманцевой Р.М. в синтезе замещенных 1,10- и 4,7-фенантролинов. В качестве исходных веществ в реакцию Поварова были введены 5-аминохинолин (**26**), 5-аминоизохинолин (**27**), 8-аминохинолин (**28**) и 6-аминохинолин (**29**). Эти исследования значительно расширяют область реакции Поварова и повышают ее синтетический потенциал.

Следующий раздел диссертации посвящен использованию в качестве альдегидной компоненты (*R,S*)-6-гидрокси-(2,5,7,8-тетраметилхромано-2-ил)-ацетальдегида, в результате чего были получены гибридные структуры **45-48**, **50,51**, содержащие в одной молекуле хинолиновую и хромановую функции. Строение вещества **45** подтверждено РСА. Из метил 12-аминодегидроабьетата были получены, соответственно, производные **49** и **52**. Изучение антиокислительных свойств синтезированных гибридных молекул **44**, **46**, **48**, **50**, **52** на кинетической модели инициированного окисления 1,4-диоксана показало, что ковалентное связывание хроманильного фрагмента со

структурой тетрагидрохинолина способствует ингибированию окислительного процесса на выбранной модели.

Высокая стереоселективность наблюдалась в реакциях *пара*-, *мета*- и *орто*-фенилендиаминов. Были выделены монокристаллы диастереомеров **56a**, **60a**, **60b**, **68b** и охарактеризованы методом РСА. Оригинальный продукт бис-юлолидиновой структуры **72** был получен с выходом 20% в поликомпонентной конденсации *пара*-фенилендиамина, циклопентадиена и формальдегида.

Последний раздел диссертации – изучение возможности проведения реакции Поварова в эко-условиях, то есть: а) при катализе лимонным соком; б) в ионной жидкости на основе 1-этил-3-метилимидазола [emim]AlCl₄. В первом случае выход продукта **15** составил 76% только при повышении температуры реакции до 70 °С; при комнатной температуре выход 40%. Более продуктивной была реакция в ионной жидкости.

Глава 3 (стр. 82-112) – экспериментальная часть, она содержит подробное описание экспериментов и спектральных данных для всех новых соединений. Вызывает уважение отнесение автором всех сигналов и нахождение КССВ в спектрах ЯМР ¹³С у F-замещенных соединений, что бывает нелегко.

Заключение (стр. 113-114) содержит выводы по проделанной работе; они сформулированы четко и полностью отражают полученные автором результаты.

Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации. По существу выполненной работы замечаний нет. Диссертация и автореферат построены логично, изложены хорошим научным стилем, легко читаются, аккуратно оформлены.

Замечания по автореферату

1. Стр. 8. На этой странице два рисунка с номером 1. На первом приведены данные РСА соединения **5**, но фактически, если верить схеме 1,

это соединение **7**. На втором приведены данные РСА для вещества якобы **10**, но, опять же, согласно схеме 1, это соединение **9**. Кроме того, на схеме 1 соединения **5-7**, **8-10** даны в виде *эндо-цис* изомеров, а на обоих рисунках 1 вещества **7** и **9** – в виде *экзо-цис*-изомеров.

2. Стр. 24. Что-то не так с ссылкой 4. В первом номере J. Heterocycl. Chem. за 2022 год нет Вашей статьи. Кроме того, в ссылке 5 неправильно указан номер журнала Int. J. Chem. Kinet.: № 7, а не № 1.

Замечания по диссертации

1. Редко, но встречаются опечатки (на стр. 19, 23, 126 диссертации).
2. Стр. 17 – перегруппировка не Ферриера, а известная в ряду ненасыщенных углеводов перегруппировка Феррье.
3. Стр. 17. На мой взгляд, малеиновый ангидрид не относится к циклическим виниловым эфирам.
4. Стр. 115. GLU – не глутаровая, а глутаминовая кислота.

Основные результаты Лиманцевой Р.М. полностью опубликованы (в том числе в трех статьях из списка ВАК и четырех статьях, входящих в базы данных Scopus и Web of Science), доложены на международных и всесоюзных конференциях в Москве, Уфе, Казани, Новосибирске, Ростове-на-Дону.

Подводя итог, можно сказать, что диссертационная работа **Лиманцевой Регины Минияровны** на тему «Стереоселективный синтез и биологическая активность циклопентен аннелированных полициклов с тетрагидрохинолиновым фрагментом» представляет собой научно-квалификационную работу, в которой содержится решение научной задачи в области регио- и стереоселективного синтеза производных хинолина и фенантролина, имеющей большое значение для химии гетероциклических соединений. По поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне диссертация Р.М. Лиманцевой отвечает требованиям,

предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней», а ее автор – Лиманцева Регина Минияровна, несомненно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по научной специальности 1.4.3. – Органическая химия.

Официальный оппонент:

Глушков Владимир Александрович

доктор химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия,
доцент по специальности 02.00.03 – Органическая химия,
старший научный сотрудник лаборатории биологически активных соединений ИТХ УрО РАН
e-mail оппонента: glusha55@gmail.com
тел. (342)-237-82-66, 8-982-252-08-79.

21 ноября 2022 г.

Глушков Владимир Александрович

Согласен на размещение своих персональных данных в документах диссертационного совета 24.2.428.01 при Уфимском государственном нефтяном техническом университете.

«Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук» – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук («ИТХ УрО РАН»)
614068, г. Пермь, ул. академика Королева, 3; тел. 8-342-237-82-72, e-mail: info@itcras.ru, официальный сайт www.itcras.ru.

Подпись Глушкова В.А. заверяю:

Ученый секретарь ИТХ УрО РАН, к. т. н.



Г. В. Чернова

21 ноября 2022 г.