

ОТЗЫВ

официального оппонента

на диссертационную работу Лиманцевой Регины Минияровны
«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

Актуальность темы исследования

Химия гетероциклических соединений, как никакой другой раздел органической химии, привлекает внимание исследователей, ведущих свои работы в области связанной с фармакологией. Во многих природных метаболитах, полусинтетических и синтетических лекарственных средствах содержится гетероциклический фрагмент, в том числе широко представлены производные хинолина, изохинолина, фенантролина и их частично гидрированных аналогов. Но, несмотря на большую библиотеку полученных соединений, проведение исследований в этом направлении остается актуальным вследствие:

-появляющейся резистентности к имеющимся видам лекарственных средств;

-необходимости понимания взаимодействия лекарственного средства с рецептором, что позволит применять более простые и доступные соединения с аналогичным спектром действия;

-необходимости выявления взаимосвязи структура – активность;

-необходимости создания эффективных и легко масштабируемых схем синтеза соединений лидеров.

В связи с этим, исследования, осуществленные Лиманцевой Р.М. по разработке регио- и стереоселективных методов синтеза новых N-полициклических соединений с тетрагидрохинолиновым фрагментом, являются важными и актуальными.

Дополнительным доказательством важности выбранного направления является то что, работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) (проект № 14-03-00286).

Научная новизна диссертационной работы

Расширена область применения мультикомпонентной
циклоконденсации ароматических аминов с альдегидами и

циклопентадиеном путем вовлечения в реакцию Поварова субстратов с фармакофорными группами, например *n*-фтораанилина или изомерных аминохинолинов и фенилендиаминов с ароматическими и алифатическими альдегидами, в результате чего получены новые циклопентен аннелированные 8-фтортетрагидрохинолины и N-полициклические тетрагидрохинолины, а использование в циклоконденсации (8-бензилокси-2,5,7,8-тетраметил-2-хроманил)ацетальдегида позволило ввести в молекулу тетрагидрохинолина хроманильный фрагмент, широко представленный в природных метаболитах с разнообразной фармакологической активностью. Реализован подход к гибридным структурам циклоконденсацией метил-12-аминодегидроабиетата с алифатическими альдегидами (формальдегид, ацетальдегид) и ЦПД. Окислением озоном двойной связи в аннелированном циклопентеновом фрагменте тетрагидрохинолинов получены стабильные озониды с умеренной антипаразитарной активностью, которые также могут служить платформой для дальнейшей модификации структур полученных соединений. К несомненным достоинствам данной работы относится детальный разбор стереохимии полученных продуктов циклоконденсации на всех этапах работы с привлечением как рентгеноструктурного анализа, так и современных методик ядерного магнитного резонанса.

Обнаружено, что при участии формальдегида в трехкомпонентной конденсации ароматических аминов с альдегидами и ЦПД образуются нетривиальные продукты: гексациклический продукт с абиетановым фрагментом и аннелированным оксетановым циклом и нонациклическое соединение в реакции *para*-фенилендиамина, формальдегида и ЦПД.

Практическая значимость диссертационной работы

Большая группа полученных новых соединений протестирована в ведущих исследовательских центрах (Швейцарский институт тропической и общей санитарии, Национальный институт рака США, Институт Квинсленда, Австралия) на антипаразитарную, противоопухолевую и фунгицидную активность. Выявлена умеренная антипаразитарная активность озонидов 8-фтортетрагидрохинолинов и тетрагидро-1,7-фенантролина с *meta*-хлор арильным заместителем в отношении *Schistosoma mansoni*.); 4-(*o*-фторфенил)-3а,4,5,11b-тетрагидро-3*H*-циклопента[с]-[1,7]фенантролин обладает умеренной активностью в отношении клеток линии рака молочной железы, а для одного из производных фенантролина выявлена фунгицидная активность. На модели радикального процесса окисления 1,4-диоксана показано, что гибридные структуры содержащие фрагменты хроман-2-ила и

тетрагидрохинолина проявляют антиоксидантную активность. 4-Арил-3а,4,5,9b-тетрагидро-3H-циклопента[с]хинолины являются потенциальными агонистами экдизонового рецептора насекомых. Таким образом, полученные соединения могут иметь практическое значение в фармацевтической и агрохимической промышленности.

Обоснованность и достоверность научных результатов, положений и выводов

Выводы и научные положения, сформулированные в представленной диссертации, логически обоснованы и согласуются с современными представлениями в области теоретической и практической органической химии, касающейся химии конденсированных гетероциклических соединений. Диссертационная работа опирается на материал научно-технической литературы (обзор литературы за последние 10 лет) по получению N-полициклических соединений, содержащих тетрагидрохинолиновый фрагмент и собственные результаты автора диссертации. Диссертантом четко и логично сформулирована цель работы и ее задачи.

Результаты работы, изложенные в диссертации, подтверждаются экспериментальными данными, и опубликованы в авторитетных научных рецензируемых изданиях и апробированы на конференциях различного уровня. Выводы полностью согласуются с полученными экспериментальными данными и описанными в диссертации научными результатами. Достоверность экспериментальных результатов по идентификации строения синтезированных соединений подтверждается использованием современных методов анализа, в том числе ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии $1\text{H}-1\text{H}$ COSY, NOESY; $1\text{H}-^{13}\text{C}$ HSQC, HMBC, $1\text{H}-^{15}\text{N}$ HMBC; масс-спектрометрии MALDI TOF и ESI, а также данными рентгеноструктурного анализа.

Общая характеристика работы

Диссертационная работа Лиманцевой Р.М., является классической в построении и изложении материала, представлена на 131 странице печатного текста формата А4 и состоит из:

– введения, в котором приведена информация об актуальности, целях и задачах диссертации, научной и практической ценности, личном вкладе диссертанта, апробации результатов работы и о публикациях по результатам исследований;

– обзора литературы, который является содержательным и носит аналитический характер. В нем автор описывает успехи, достигнутые в указанных областях и анализирует влияние различных факторов на эффективность синтеза полициклических гетероциклов, что позволяет четко сформулировать цель собственных исследований диссертанта и пути ее реализации:

- результатов и их обсуждения;
- экспериментальной части, в которой описаны методики синтеза новых веществ и их спектральные характеристики;
- заключения и списка сокращений;
- списка цитируемой литературы, включающего 171 наименование.

Диссертационная работа посвящена разработке регио- и стереонаправленных методов синтеза циклопентен-аннелированных *N*-полициклов, содержащих тетрагидрохинолиновый фрагмент, на основе одnoreакторной трехкомпонентной циклоконденсации ароматических аминов и диаминов, альдегидов и циклопентадиена, изучению стереохимической направленности процесса и выявлению биологической активности полученных соединений.

Соответствие содержания диссертации указанной специальности

Диссертационная работа, в которой изложены теоретические и экспериментальные данные по синтезу, свойствам и биологической активности *N*-полициклических соединений, содержащих тетрагидрохинолиновый фрагмент соответствует паспорту научной специальности ВАК РФ 1.4.3. Органическая химия, а именно пункту 3 – «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул».

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

Во введении четко сформулирована актуальность темы диссертации, ее цель и задачи, которые при этом необходимо решить.

Литературный обзор (40 стр.) содержит опубликованные данные по исследованию одnoreакторной реакции Поварова в синтезе производных тетрагидрохинолина, практически перспективных для использования в фармакологии. Период охватывает 2014 – 2022 год, что свидетельствует об интересе к данному направлению в органической химии и позволяет сформулировать собственную цель исследований.

Во второй главе (обсуждение результатов, 31 стр.) представлены результаты синтеза новых тетрагидрохинолиновых производных, аннелированных с циклопентадиеном, осуществленного трехкомпонентной одnoreакторной циклоконденсацией ароматических аминов (*n*-фторанилин, изомерные аминохинолины и фенилендиамины, 12-аминодегидроабиеат), ароматических и алифатических альдегидов и циклопентадиена.

Кислотно-катализируемой трехкомпонентной циклоконденсацией *n*-фтор-анилина, изомерных аминохинолинов и аминоизохинолинов, ароматических альдегидов и циклопентадиена осуществлен синтез новых 4-арил-8-фтор-3 α ,4,5,9 β -тетрагидро-3*H*-цикло-ента[с]хинолинов, а также направленный синтез тетрациклических аза-гетероциклов, аннелированных с циклопентеном. Реализованы схемы синтеза новых бис-циклопентаоктагидро-фенантролинов и пиридохинолинов одnoreакторной кислотно- катализируемой циклоконденсацией изомерных фенилендиаминов с циклопентадиеном, ароматическими альдегидами и низшими алифатическими альдегидами (этил-глиоксилатом и формальдегидом). Получены ковалентно-связанные с (C2)-аналогом витамина E гибридные молекулы, содержащие трициклический дитерпен и тетрагидрохинолин. Использование в качестве аминной компоненты абиетиламина позволило ввести в молекулу два фармакофорных фрагмента.

Наличие двойной связи в циклопентеновом кольце позволило окислением озоном получить стабильные озониды с умеренной антипаразитарной активностью. Введение триоксаланового фрагмента открывает возможность для дальнейших его трансформаций в аза – пероксидные структуры. Функционализация карбонильного заместителя в тетрагидрохинолиновом остове привела к (3 α R,4*S*,9 β S)-[8-фтор-5-(трифторацетил)-3 α ,4,5,9 β -тетрагидро-3*H*-циклопента[с]хинолин-4-ил]-трифенилфосфоний бромиду, содержащему важный для увеличения мембранной проницаемости фрагмент.

Внесен существенный вклад в понимание стереохимической направленности процесса трехкомпонентной конденсации. Для всех полученных продуктов определена относительная и абсолютная конфигурация вновь образованных асимметрических центров с привлечением ЯМР-спектроскопии и рентгеноструктурного анализа.

В экспериментальной части приведены методики эксперимента, физические константы и спектральные данные, подтверждающие структуру синтезированных соединений.

Выводы, приведенные в автореферате, согласуются с целями и задачами и опираются на полученные результаты.

Работа написана четко, логично, грамотным научным языком и позволяет оценить новизну, практическую значимость, владение диссертанта теоретической органической химией и методами эксперимента.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертационной работы в научных изданиях

По материалам диссертации опубликовано 12 научных трудов, из которых 4 статьи в журналах, индексируемых Scopus и WoS, 3 статьи в ведущих рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК, 5 работ опубликованы в материалах международных и российских научных конференций.

Соответствие автореферата содержанию диссертации

Автореферат (всего 24 стр.) выдержан по форме, аккуратно оформлен в соответствии с требованиями ВАК РФ и соответствует основным положениям диссертационной работы, содержит выводы, которые полно и адекватно отражают полученные результаты.

Замечания по диссертационной работе и автореферату диссертации

Замечаний, которые касались бы сути выполненных исследований или интерпретации полученных результатов – нет. Однако есть замечания по оформлению диссертационной работы и автореферата и ряд вопросов.

Вопросы:

1. На стр. 8 автореферата и в соответствующем разделе диссертации при обсуждении стереохимии соединений 5-7 говорится о взаимной *цис*-ориентации вновь образующихся асимметрических атомов C(3a), C(4) и C(9b), но при этом они попарно связаны друг с другом, что имелось в виду?

2. Что означает фраза «конфигурация асимметрических центров однородна», стр. 9 автореферата?

3. Что является движущей силой при замыкании промежуточного катиона А в стерически нагруженный оксетановый цикл, почему не происходит стандартного образования диеновой системы? (стр. 11 автореферата и 56 диссертации)?

4. Согласно графику, приведенного на рисунке 14 диссертации, добавка как 46, так и 48 соединений приводит к одинаковому индукционному периоду при окислении 1,4-диоксана, на основании чего сделан вывод, что у 48 антиоксидантная активность – выше?

Замечания:

1. Нумерация схем в обсуждении результатов начинается сначала, а не является продолжением литературного обзора
2. В подписях к рисункам после цифры следует ставить точку
3. В схемах в обсуждении результатов не указаны выходы, приходится все время обращаться к эксперименту, что затрудняет чтение
4. В экспериментальной части выходы продуктов реакции принято приводить сначала в граммах, а затем в процентах
5. В пояснении к схеме 69 диссертации промежуточный интермедиат D назван карбением, но это не так, электрофильной частицей с дефицитом электронов в данном случае служит азот, а не углерод.
6. Пункт «выделение и очистка новых соединений в соответствии паспорту специальности» больше подходит, когда речь идет о выделении новых веществ из природных источников, в настоящей работе выделение из реакционной массы, очистка и идентификация – это часть эксперимента
7. При указании температуры плавления твердых веществ в эксперименте в скобках везде указан растворитель – гексан. Его роль? Если перекристаллизовывают из гексана, то странно, что разнополярные вещества кристаллизуются всегда из одного растворителя. Если это – элюент при очистке хроматографией, то в описании указана иная смесь
8. В методике озонирования, например, соединение 25, окончание реакции определяли по ТСХ, сказано, что озонлиз длится 3 минуты, но на анализ и проявление пластинки требуется около 5 минут. Необходимо уточнить как определено время окончания реакции и какое количество озона потребовалось для полного окисления субстрата.
9. В диссертационной работе отсутствуют **ВЫВОДЫ**, они приведены только в автореферате.

Высказанные замечания ни в коей мере не отражаются на сути работы, являются либо дискуссионными, либо носят редакционный характер.

Заключение

Работа Лиманцевой Регины Минияровны «Стереоселективный синтез и биологическая активность циклопентен аннелированных полициклов с тетрагидрохинолиновым фрагментом» посвящена решению важной для органической химии научной задачи, вносит существенный вклад в ее развитие в части получения новых практически значимых азотсодержащих полициклических систем.

Считаю, что диссертационная работа Лиманцевой Регины Минияровны выполнена на высоком профессиональном уровне, является актуальной, самостоятельной и завершенной научно-квалифицированной работой, полностью соответствует специальности 1.4.3. Органическая химия. По своей научной новизне, практической и теоретической значимости, достоверности результатов полностью удовлетворяет требованиям, предъявляемым к диссертационным работам, пунктам 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. № 842 (с изменениями Постановления Правительства Российской Федерации № 335 от 21 апреля 2016г.). Следовательно, Лиманцева Регина Минияровна заслуживает присуждения ей искомой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент,
д.х.н., профессор



Куковинец Ольга Сергеевна

(специальность 02.00.03 – Органическая химия),
профессор кафедры технической химии и материаловедения
ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий»
адрес: 450078, г. Уфа, Мингажева, 100
тел. +7(347)-228-62-10
22 ноября 2022г.

Подпись О. С. Куковинец заверяю:

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО УУНиТ, г. Уфа



Баимова Светлана Ринатовна

22.11.2022г.