

УТВЕРЖДАЮ

Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Институт органического синтеза
им. И.Я. Постовского Уральского отделения
Российской академии наук

д-р хим. наук, профессор РАН

 / Е. В. Вербицкий

2022



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук на диссертационную работу 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 (химические науки).

Актуальность темы выполненной работы

Гетероциклы представляют один из самых больших классических разделов органической химии, имеют огромное практическое значение для медицины, сельского хозяйства и техники. В настоящее время наблюдается неуклонный рост исследований, связанных с поиском новых одnoreакторных методов синтеза сложных гетероциклических систем. Разработка и совершенствование новых подходов и методов синтеза гетероциклических соединений во многом связаны с развитием фундаментальных реакций мультикомпонентной конденсации. Мультикомпонентные реакции характеризуются высокой эффективностью, низкой энергозатратностью, образованием малого количества отходов и, как следствие, соответствуют принципам «зеленой химии», поэтому разработка и применение таких реакций является **актуальной задачей** современного органического синтеза. Одним из востребованных методов формирования азотсодержащих полициклов является реакция Поварова (аза-Дильса-Альдера), заключающаяся в формальном [4+2]-циклоприсоединении ароматических иминов (анилов), генерируемых *in situ* из ароматических аминов и альдегидов, к активированным

олефинам. Использование цикlopentадиена в каскадной кислотнo-катализируемoй конденсации ароматических аминов и альдегидов приводит к тетрагидрохинолинам, с аннелированным цикlopентеновым фрагментом, что немаловажно для использования синтезируемoй молекулы в дальнейшей направленной функционализации. В реакции циклоконденсации применялись в основном анилин и замещенные анилины, тогда как ароматические диамины, аминoхинолины, аминoизохинолины практически не изучены. Диссертационная работа Лиманцевой Р.М. посвящена разработке регио- и стереонаправленных методов синтеза цикlopентен-аннелированных *N*-полициклов, содержащих тетрагидрохинолиновый фрагмент на основе однореакторной трехкомпонентной циклоконденсации ароматических аминов (диаминов, аминoхинолинов), альдегидов и цикlopentадиена. что, несомненно, позволило раскрыть новые синтетические возможности процесса. Помимо этого, была изучена биологическая активность полученных соединений (антипаразитарная, противоопухолевая, антифунгицидная и др.), что также указывает на **высокую актуальность работы**, поскольку поиск новых терапевтических агентов является важной задачей медицинской химии.

Структура. Диссертационная работа построена по классической схеме, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы. Текст работы изложен на 131 страницах включает 27 рисунков, 73 схемы и 3 таблицы. Список цитируемой литературы содержит ссылки на 171 работу.

Во введении автор убедительно аргументирует актуальность выбранной тематики исследования, определяет цели и задачи работы, а также новизну и значимость полученных результатов.

В литературном обзоре на тему «Реакция Поварова в синтезе *N*-полициклических соединений, содержащих тетрагидрохинолиновый фрагмент» подробно рассмотрены синтетические возможности трехкомпонентной реакции Поварова для получения различных полициклических соединений, содержащих фрагмент тетрагидрохинолина. Обзор изложен грамотно, четко и ясно с привлечением 105 литературных источников. Приведены примеры использования в качестве олефиновой компоненты таких соединений, как α,β -ненасыщенные эфиры, енамины, енамиды, цикlopentадиен и др. Помимо этого, обсуждена возможность использования в реакции Поварова катализаторов различной природы: полиароматических конъюгатов, ферментов, кислот Льюиса ($\text{Sc}(\text{OTf})_3$, BiCl_3 , InCl_3 и др.), кислот Брэнстеда (трифторуксусная, щавелевая и др.),

наночастиц оксида железа, анионных циклометаллированных комплексов платины (II), а также различных хиральных катализаторов. Следует подчеркнуть, что автор диссертации не ограничивается рассмотрением только вопросов синтеза, но и приводит сведения о разнообразной биологической активности продуктов реакции Поварова. В заключении обзора автор отмечает, что разработка новых эффективных методов диастereo- и энантиоселективного синтеза производных тетрагидрохинолина с использованием трехкомпонентной реакции Поварова остается актуальной задачей, а вовлечение в реакцию циклоконденсации ранее не изученных субстратов позволит расширить синтетический потенциал реакции.

Вторая глава диссертации посвящена обсуждению полученных диссертантом результатов. В семи разделах подробно описывается синтез циклопентен-аннелированных производных тетрагидрохинолина различного строения по реакции Поварова. В частности, рассмотрено взаимодействие *n*-фторанилина с ароматическими альдегидами с последующим озонированием продуктов реакции; реакция *n*-фторанилина с этилглиоксилатом с последующим введением трифенилфосфониего катиона; синтез гибридных структур трициклического дитерпеноида и тетрагидрохинолина; взаимодействие изомерных аминокхинолинов с ароматическими альдегидами; синтез новых гибридных полициклов с тетрагидрохинолиновым и хромановым фрагментами; реакция ароматических диаминов с ароматическими альдегидами; проведение синтеза в среде «зеленых реагентов». Также в соответствующих разделах приведены сведения о биологической активности полученных соединений.

В третьей главе (экспериментальная часть) работы Лиманцевой Р.М. представлены методики синтеза и подробные физико-химические характеристики полученных соединений. Строение и чистота синтезированных соединений доказаны с использованием современных физико-химических методов анализа: спектроскопия ЯМР ^1H и ^{13}C , включая двумерные корреляционные эксперименты, ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия, элементный анализ, рентгеноструктурный анализ, поляриметрия. Достоверность представленных результатов не вызывает сомнений.

Научная новизна диссертации заключается в предложенных эффективных регио- и стереоселективных методах синтеза новых производных циклопентен-аннелированных тетрагидрохинолинов и фенантролинов. Представленная диссертантом работа обладает важной теоретической и практической значимостью:

- 1) синтезированы ранее неизвестные 8-фтортетрагидрохинолины, аннелированные с циклопентеном. Озонированием циклопентенового фрагмента получены стабильные озониды, биологический скрининг которых на кишечном паразите

Shistosoma mansoni выявил умеренную антипаразитарную активность. Разработана схема синтеза циклопентен-аннелированного 8-фтортетрагидрохинолина, содержащего фармакологически значимый трифенилфосфониевый катион;

2) показан способ получения гибридных структур дитерпеноида и тетрагидрохинолина с оксетаноциклопентановым и, соответственно, циклопентеновым фрагментом трехкомпонентной циклоконденсацией трициклического дитерпеноидного амина – 12-аминодегидроабиетата, низших алифатических альдегидов;

3) с использованием в циклоконденсации изомерных аминохинолинов были синтезированы с высокой диастереоселективностью (*dr* 90-99%) циклопентатетрагидрофенантролины. В результате тестирования *in vitro* ряда синтезированных тетрагидрофенантролинов были выявлены соединения, активные против кишечного паразита *Shistosoma mansoni*, а также соединения, обладающие умеренной активностью в отношении клеток рака молочной железы и фунгицидной активностью к грибку *Cryptococcus neoformans*.

4) предложен оригинальный метод синтеза гибридных полициклов с тетрагидрохинолиновым и хромановым фрагментами на основе циклоконденсации ароматических аминов с циклопентадиеном и 6-гидрокси-(2,5,7,8-тетраметилхроман-2-ил)-ацетальдегидом. Исследования синтезированных соединений на кинетической модели инициированного окисления 1,4-диоксана показали, что 4-(((6-гидрокси)-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-ил)метил)-3а,4,5,11b-тетрагидро-3*H*-циклопента[с]-1,7-фенантролин обладает антиокислительной способностью, сопоставимой с тролоксом;

5) Осуществлен синтез ранее неизвестных бис-циклопентадекагидрофенантролинов и –пиридохинолинов, пиридофенантролинов трехкомпонентной реакцией с участием изомерных фенилендиаминов;

6) Впервые разработаны эко-совместимые условия синтеза *cis*-циклопентен-аннелированных гетероциклических соединений, содержащих тетрагидрохинолиновый фрагмент в среде ионной жидкости или лимонного сока. Согласно данным биологического скрининга и молекулярного докинга синтезированные 4-арил-3а,4,5,9b-тетрагидро-3*H*-циклопента[с]хинолины являются потенциальными агонистами экдизонового рецептора насекомых.

К практически значимым результатам исследования можно отнести создание библиотеки синтезированных *N*-полициклов, содержащих тетрагидрохинолиновый фрагмент с различной биологической активностью. Полученные соединения могут иметь практическое значение в фармацевтической и агрохимической промышленности.

Диссертационная работа представляет собой завершённое исследование, выполненное на высоком научном уровне. Цели, поставленные в диссертации, были успешно достигнуты. **Достоверность представленных результатов не вызывает сомнений.**

По материалам диссертации опубликовано 7 статей в журналах, индексируемых в системах Scopus и Web of Science и включённых в список ВАК, а также тезисы 5-ти докладов на российских и международных конференциях.

Автореферат представляет сжатое изложение результатов диссертационной работы Лиманцевой Р.М. и в полной мере отражает ее содержание. В целом содержание диссертации соответствует сформулированной цели работы. Выводы по работе полностью отражают полученные результаты.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

Полученные в настоящей работе результаты могут найти применение в лабораториях организаций, занимающихся органическим синтезом и исследованием физиологически активных соединений. С результатами работы следует ознакомить научные центры, занимающиеся вопросами органического синтеза: химический факультет Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Институт физиологически активных соединений РАН (Черноголовка), Институт химии Коми НЦ УрО РАН (Сыктывкар), Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН (Новосибирск), химический факультет Санкт-Петербургского государственного университета, Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского НЦ РАН (Казань), Иркутский институт органической химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, Уфимский институт химии УФИЦ РАН, и другие организации.

Имеется ряд вопросов и замечаний по работе:

1. В Главе 2 показано, что часть проведенных реакций протекает с высокой диастереоселективностью, в то время как другая часть – с образованием смесей диастереомеров. Можно ли сделать вывод о том, какие факторы влияют на стереоселективность реакции Поварова в исследованных трехкомпонентных реакциях?

2. В литературном обзоре представлен широкий спектр соединений, катализируемых реакцию Поварова, при этом в настоящей диссертации описано преимущественное использование трифторуксусной кислоты. С чем связан такой выбор катализатора?

3. В разделе 2.7 «Синтез замещенных тетрагидрохинолинов в эко-условиях» описывается проведение реакции Поварова в присутствии водного лимонного сока. Чем обусловлен выбор этого реагента и какова его роль в синтезе? Каков состав лимонного сока, проведена ли его стандартизация? Можно ли использовать вместо лимонного сока водный раствор лимонной кислоты?

4. В подразделе 2.5 представлены данные кинетических экспериментов с обсуждением антиокислительной способности синтезированных гибридных молекул, содержащих хроманильный фрагмент, однако отсутствуют сведения об антиокислительных данных исходных аминов, каковы они?.

5. Описание некоторых экспериментов, обсуждаемых в работе, неполно отражено в Главе 3. Например, при получении смесей соединений **56-63**, выделяемых хроматографически, отсутствуют времена удерживания изомеров. Значения углов вращения энантимерно чистых соединений в ряде случаев отсутствуют (приведены данные только для соединений **22-24, 49**). Целесообразно было бы также более подробно привести методики исследований биологической активности.

6. На рисунках 7 и 8 приведены данные РСА соединений **7** и **9**, а не **5** и **10**, как указано в подписях и в Главе 3.

Отмеченные замечания не влияют на общее положительное впечатление от работы и носят дискуссионный характер.

Заключение

Диссертация соответствует паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия.

Диссертационная работа Лиманцевой Регины Минияровны на тему: «Стереоселективный синтез и биологическая активность циклопентен аннелированных полициклов с тетрагидрохинолиновым фрагментом», представляет собой цельную и завершенную научно-квалификационную работу, имеет существенное научное и теоретическое значение, а результаты и выводы практически значимы. Представленная работа соответствует требованиям п.п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 № 842, а ее автор – Лиманцева Регина Минияровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. - Органическая химия.

Настоящий отзыв рассмотрен и утвержден на заседании совместного научного семинара лаборатории асимметрического синтеза и лаборатории медицинской химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук (ИОС

УрО РАН) «07» ноября 2022 г. (протокол № 5 от «07» ноября 2022 г, присутствовали 12 человек категории научный персонал).



Краснов Виктор Павлович,

д-р хим. наук (02.00.03– Органическая химия), проф. (02.00.03– Органическая химия), заведующий лабораторией асимметрического синтеза Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук.

E-mail: sa@ios.uran.ru; тел.: +7 (343) 362-30-57.

Я, Краснов Виктор Павлович, согласен на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.2.428.01, и их дальнейшую обработку.

«08» ноября 2022 г.


Мусияк Вера Васильевна

канд. хим. наук (02.00.03 – Органическая химия), научный сотрудник лаборатории асимметрического синтеза Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук.

E-mail: vvmusiyak@ios.uran.ru; тел.: +7 (343) 362-30-44.

Я, Мусияк Вера Васильевна, согласна на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.2.428.01, и их дальнейшую обработку.

«08» ноября 2022 г.

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

Адрес: Российская Федерация, 620108, г. Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, 22/20

E-mail: verbitsky@ios.uran.ru; тел.: +7 (343) 369-30-58; сайт: <https://www.ios.uran.ru/>

Подписи Краснова В.П. и Мусияк В.В. заверяю:

учёный секретарь ИОС УрО РАН

канд. техн. наук




М.П. О.В. Красникова

«_08_» _ноября_ 2022 г.