

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.2.428.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ
ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет»
Министерства науки и высшего образования РФ,
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК
аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 16 декабря 2022 г. № 18

О присуждении Лиманцевой Регине Минияровне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Стереоселективный синтез и биологическая активность циклопентен аннелированных полициклов с тетрагидрохинолиновым фрагментом» по специальности 1.4.3. – «Органическая химия» принята к защите 10 октября 2022 г., протокол №15 диссертационным советом 24.2.428.01 на базе ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет» Минобрнауки России (450064, г. Уфа, ул. Космонавтов, д. 1; приказ №105/нк от 11.04.2012 г.).

Соискатель Лиманцева Регина Минияровна 1990 года рождения.

В 2013 г. окончила магистратуру Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный университет» по направлению подготовки 020100.68 «Химия».

В 2022 г. окончила очную аспирантуру при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук по специальности 02.00.03 «Органическая химия» (диплом не выдавался).

Работает стажером-исследователем лаборатории органического синтеза Института нефтехимии и катализа – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук.

Диссертация выполнена в лаборатории органического синтеза Института нефтехимии и катализа – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук.

Научный руководитель – кандидат химических наук, доцент Савченко Римма Гафуровна, старший научный сотрудник лаборатории органического синтеза Института нефтехимии и катализа – обособленного структурного подразделения Федерального

государственного бюджетного научного учреждения Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук.

Официальные оппоненты:

Глушков Владимир Александрович, доктор химических наук, доцент, «Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук» – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук, старший научный сотрудник лаборатории биологически активных соединений;

Куковинец Ольга Сергеевна, доктор химических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный университет» (с 01.11.2022 г. переименован в Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уфимский университет науки и технологий»), профессор кафедры технической химии и материаловедения

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук (ИОС УрО РАН) г. Екатеринбург, в своем положительном отзыве, подписанном Виктором Павловичем Красновым, доктором химических наук, профессором, заведующим лаборатории асимметрического синтеза ИОС УрО РАН, указала, что автор диссертационной работы Лиманцева Регина Минияровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – «Органическая химия».

Соискатель имеет 12 научных работ общим объемом 66 печатных листов, из них 7 статей общим объемом 57 печатных листа (доля автора – 8,5 печатных листов), опубликованных в ведущих рецензируемых научных журналах, определенных Высшей аттестационной комиссией и индексируемых в международной базе данных Web of Science и Scopus; 5 работ опубликовано в материалах международных и всероссийских конференций.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Толстикова А.Г., Савченко Р.Г., Лукина Е.С., Недопекин Д.В., **Шакирова Р.М.**, Одинокое В.Н. Циклоконденсация метил-12-аминодегидроабиетата с метаналем, этаналем и циклопентадиеном. Синтез трициклического дитерпеноида, конденсированного с тетрагидрохинолином // *Журнал Органической Химии.*– 2014.– Т. 50, №1.– С.136-140. (Шакирова Р.М. сменила фамилию на Лиманцева Р.М.)

2. Толстиков А.Г., Савченко Р.Г., Лукина Е.С., **Лиманцева Р.М.**, Одинокое В.Н. Синтез 6-арил-6,6а,7,9а-тетрагидро-5Н-циклопента[с]1,7- и -1,8-фенантролинов // *Известия Академии наук. Серия химическая.* – 2014. – №9. – С.2077-2080.

3. Tolstikov A.G., Savchenko R.G., Lukina E.S., Nedopekin D.V., **Limantceva R.M.**, Khalilov L.M., Mescheryakova E.S., Odinokov V.N. Synthesis of 4-aryl-8-fluoro-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]quinolines and their ozonides // *Helvetica Chimica Acta.* – 2014. – V.97. – Pp.1317-1325.

4. 3. Tolstikov A.G., Savchenko R.G., Lukina E.S., **Limantceva R.M.**, Nedopekin D.V., Khalilov L.M., Mescheryakova E.S., Odinokov V.N. One-pot synthesis of novel cyclopentene-fused octahydropyridoquinolines and octahydrophenanthrolines // *Synthesis.* – 2015. – V.47. – Pp.2467-2472.

5. Savchenko R.G., **Limantceva R.M.**, Khursan S.L., Mescheryakova E.S., Tolstikov A.G., Odinokov V.N. Towards understanding the regioselectivity of the one-pot reaction of phenylenediamines with aldehydes and cyclopentadiene (Povarov reaction). Combined experimental and theoretical approaches // *J. Heterocycl. Chem.* – 2022. – V.59. – Pp.2025-2036.

6. Савченко Р.Г., Лиманцева Р.М., Сафарова И.В., Шарипова Г.М., Мещерякова Е.С., Толстиков А.Г., Одинокое В.Н. Синтез и антиокислительные свойства новых полициклов с тетрагидрохинолиновым и хромановым фрагментами // *Журнал Органической Химии.* – 2022. – Т.58, № 2. – С.188-199.

На диссертацию и автореферат поступили положительные отзывы с замечаниями из следующих организаций:

1. ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук, подписан ведущим научным сотрудником лаборатории азотсодержащих соединений, доктором химических наук Газиевой Г.А. (1. Приведенные на рис. 1 структуры соединений 5 и 10 в соответствии со схемой 1 должны быть структурами соединений 7 и 9. 2. Из текста автореферата неясно, проводились ли эксперименты по подбору условий реакций (варьирование растворителя, катализатора и т.д.). 3. Выбранная для разработки синтеза в экологически совместимых условиях ионная жидкость (тетрахлоралюминат 3-метил-1-этилимидазолия) не выглядит экологически безопасной. Пробовали ли использовать другие ионные жидкости?);

2. ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет», подписан заведующим кафедрой органической химии и высоких технологий, доктором химических наук Доценко В.В. (1. 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 кислотно-катализируемой трехкомпонентной циклоконденсации ароматических аминов и диаминов с ароматическими и алифатическими альдегидами и ЦПД разработаны регио- и стереоселективные методы синтеза новых производных циклопентен-аннелированных тетрагидрохинолинов» – строго говоря, кислотно-катализируемая 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 cycloalkyltetrahydroquinoline 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 НСНО и циклопентадиеном описана в работе Mellor, John M.; Merriman, Glynn D.; Riviere, Pierre // *Tetrahedron Letters*, 1991, vol.32, no.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 3a,4,5,9b-тетрагидро-3H-циклопента[c]хинолинов» (Пермь, 2010) и Тарантина А.В. «Изучение реакции Поварова в ряду абиетана» (Пермь, 2009). 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. 3. Озонида 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. 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? 5. Схема 3, стр. 11 автореферата – есть ли какие-либо другие доказательства строения производного оксетана 22, кроме MALDI-TOF/TOF?);

3. ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН подписан, профессором, зав. лабораторией гетероциклических соединений, кандидатом химических наук Семеновым Н.А. (1. Из текста невозможно оценить чистоту получаемых продуктов. В тексте прокомментированы лишь данные ЯМР спектроскопии, РСА и масс-спектрометрии, которых недостаточно для полной оценки чистоты получаемых продуктов. Получены ли данные элементного анализа для синтезированных соединений? 2. Какова роль с точки зрения потенциальной биологической активности тетрагидрохинолинового фрагмента в соединениях с хромановым фрагментом? Если судить только по тексту автореферата, тетрагидрохинолиновый фрагмент является балластом, а в качестве антиоксидантов подойдут более простые и доступные производные 6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметилхромана. 3. Из названия работы следует, что в работе представлен стереоселективный синтез полициклических соединений, однако из текста автореферата следует, что стереоселективность чаще наблюдается с простыми субстратами. С чем связана низкая стереоселективность реакций с участием тетраметилхромановых производных (продукты 45-49)? 4. Какова мотивация при выборе такой нетривиальной реакционной среды, как лимонный сок?);

4. ФГБУН «Уфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центр РАН», подписан старшим научным сотрудником, кандидатом химических наук Баевой Л.А. (Без замечаний).

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что они являются компетентными в данной отрасли науки учеными, имеющими публикации в сфере исследований соискателя, ведущая организация широко известна своими достижениями в области органической химии. Глушков Владимир Александрович, д.х.н., является авторитетным исследователем, публикации которого в области изучения химической модификации доступных полициклических терпеноидов в линейные и циклические гетероатомные производные, перспективные для создания новых терапевтически активных агентов, хиральных реагентов и лигандов для асимметрического синтеза и металлокомплексного катализа входят в международные базы данных Scopus и WoS и

согласуются с проблематикой диссертационной работы Лиманцевой Р.М., что позволяет дать обоснованную оценку результатам представленной работы.

Куковинец Ольга Сергеевна, д.х.н., является авторитетным исследователем и признанным специалистом в области тонкого органического синтеза, озонолиза непредельных соединений и использованием полученных кислородсодержащих синтонов в синтезе биологически активных веществ, что соответствует вопросам, рассмотренным в диссертационной работе Лиманцевой Р.М.

Ведущая организация широко известна своими достижениями в области направленного синтеза новых биологически активных соединений, в частности в рядах азот-, кислород-, серу- и фторсодержащих гетероциклов, а также аминокислот, в том числе с использованием прогнозных, включая расчетные, методов формирования веществ с заданными свойствами многокомпонентных реакций, обладает необходимым научным и кадровым потенциалом, значимыми публикациями в сфере исследований соискателя, что подтверждает компетенцию ведущей организации в данной отрасли наук и способность определить научную и практическую ценность диссертационного исследования Лиманцевой Р.М.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработаны эффективные подходы для регио- и стереоселективного синтеза новых циклопентен аннелированных полициклов с тетрагидрохинолиновым фрагментом на основе одnoreакторной трехкомпонентной циклоконденсации ароматических аминов и диаминов с альдегидами и циклопентадиеном;

доказана перспективность использования нового подхода для синтеза N-полициклов с тетрагидрохинолиновым фрагментом для медицинской химии;

предложены эффективные стереоселективные одnoreакторные подходы для синтеза новых гибридных полициклов, содержащих фрагменты тетрагидрохинолина и природных фармакофоров, с заданным биологически-активным потенциалом;

введены новые методики синтеза циклопентен аннелированных полициклов с тетрагидрохинолиновым фрагментом и установлены структуры синтезированных соединений с помощью физико-химических методов анализа.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны физико-химические данные, позволяющие интерпретировать особенности структуры циклопентен аннелированных полициклов с тетрагидрохинолиновым фрагментом;

разработаны оригинальные методики эффективного стереоселективного синтеза и выделения новых циклопентен-аннелированных полициклов с тетрагидрохинолиновым

фрагментом;

применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использован комплекс современных базовых методов физико-химического исследования, позволяющих однозначно идентифицировать структуру синтезируемых соединений: одномерная и двумерная спектроскопия ЯМР ^1H и ^{13}C , масс-спектрометрия, элементный анализ и рентгеноструктурное исследование.

раскрыты закономерности протекания трехкомпонентной циклоконденсации ранее неизученных ароматических аминов и диаминов с альдегидами и циклопентадиеном в кислотнo-катализируемых условиях;

изложены особенности синтезированных структур и установлены биологические свойства производных циклопентен аннелированных полициклов с тетрагидрохинолиновым фрагментом;

изучены факторы влияния особенностей структуры синтезированных циклопентен аннелированных полициклов с тетрагидрохинолиновым фрагментом на антиокислительные свойства;

проведена модернизация и оптимизация существующих методов синтеза азотсодержащих полициклов для реализации новых результатов по теме диссертации.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены методики синтеза циклопентен аннелированных полициклов с тетрагидрохинолиновым фрагментом на основе трехкомпонентной циклоконденсации ароматических аминов и диаминов с альдегидами и циклопентадиеном;

определены перспективы практического использования *N*-полициклов, содержащих тетрагидрохинолиновый фрагмент в качестве антипаразитарных препаратов (данные соединения прошли испытания в Швейцарском институте тропической и общей санитарии), фунгицидов (данные соединения прошли испытания в Институте Квинсленда, Австралия), противоопухолевых препаратов (данные соединения прошли испытания в Национальном институте рака, США), препаратов контроля за численностью насекомых (данные соединения прошли испытания в Институте биологии и генетики, Уфа);

создана библиотека соединений на основе циклопентен аннелированных полициклов с тетрагидрохинолиновым фрагментом с установленной физико-химической базой данных;

представлены предложения по дальнейшему развитию экологически совместимых

подходов для синтеза полициклов, содержащих тетрагидрохинолиновый фрагмент.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для экспериментальных работ результаты исследования синтезированных соединений получены на современном оборудовании с использованием апробированных экспериментальных методик. Достоверность результатов работы подтверждается исследованиями с помощью современных физико-химических методов;

теория построена на воспроизводимых экспериментальных результатах и согласуется с известными работами в области исследования химии азотсодержащих гетероциклических соединений;

идея базируется на анализе результатов и обобщении передового опыта отечественных и иностранных исследователей и заключается в разработке эффективных подходов для регио- и стереоселективного синтеза новых циклопентен аннелированных полициклов с тетрагидрохинолиновым фрагментом с последующим проведением биоскрининга;

использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, проведено сравнение авторских данных и данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике.

Личный вклад соискателя состоит в:

непосредственном участии соискателя в формировании цели работы и разработке плана исследований; проведении анализа литературных данных; выполнении экспериментальных исследований, выделении, очистки и подготовки соединений для физико-химических методов анализа и биологических испытаний; обсуждении результатов и формулировке выводов, подготовки материалов к публикации в научных журналах и тезисов докладов на конференциях по теме диссертационной работы.

Диссертация «Стереоселективный синтез и биологическая активность циклопентен аннелированных полициклов с тетрагидрохинолиновым фрагментом» соответствует критериям п.9 – п.14 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, и является квалификационной научной работой.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации. В диссертации не используется заимствованный материал без ссылки на автора и источник заимствования.

В ходе защиты диссертации не было высказано критических замечаний.

На заседании 16 декабря 2022 г. диссертационный совет принял решение за решение научной задачи в области регио- и стереоселективного синтеза производных тетрагидро-3H-циклопента[с]хинолинов, тетрагидро-3H-циклопента[с]фенантролинов, декагидроциклопента[с,i]фенантролинов и – пиридохинолинов, а также N-полициклов с хромановым фрагментом и определения биологической активности полученных соединений присудить Лиманцевой Р.М. ученую степень кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия.

При проведении тайного голосования с использованием информационно-коммуникационных технологий диссертационный совет в количестве 23 человек, из них 8 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, из 29 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 23, против – нет.

Председатель
диссертационного совета

Мастобаев Борис Николаевич

Ученый секретарь
диссертационного совета

Удалова Елена Александровна

16 декабря 2022 г.

