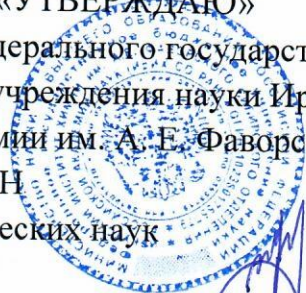


«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки Иркутского
института химии им. А.Е. Фаворского Сибирского
отделения РАН
доктор химических наук



А.В. Иванов

“12” сентября 2023 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук на диссертационную работу
Потапова Михаила Андреевича «СИНТЕЗ НОВЫХ ЛИНЕЙНО СВЯЗАННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ НА ОСНОВЕ N- И C-АЦИЛГИДРОХИНОЛИНОВ», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

Производные хинолина, гидрированные по гетероциклическому фрагменту, давно зарекомендовали себя в качестве эффективных биологически активных препаратов, некоторые из которых заняли прочные позиции в современной фармацевтике. Синтез новых соединений, сочетающих структуру гидрированного хинолина и другие фармакофорные группировки, является важной задачей направленного органического синтеза и драг-дизайна, что удачно подчеркнуто в диссертационной работе Потапова Михаила Андреевича.

Работа посвящена синтезу ряда новых представителей гетероциклических систем (триазолов, тиadiaзолов, оксадиазолов, пиримидинов, пиримидинонов, триазоло[1,5-*a*]пиримидинов и др.), линейно связанных фрагментом 2,2,4-триметилгидрохинолина на основе N- и C-ацилгидрохинолинов. Особое внимание уделено изучению механизма бромирования N-ацил-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолинов, которое сопровождается аллильной перегруппировкой, а также разработке методов ацетилирования N-ацетил-2,2,4,6(7)-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов, протекающему региоселективно по бензольному кольцу. Полученный массив новых гетероциклов представляет интерес в качестве веществ, потенциально обладающих биологической активностью. Как следствие, часть исследований было направлено на комплексное изучение структуры полученных соединений и их ингибирующей активности факторов свертываемости крови Ха и XIa.

Актуальность представленного в работе исследования не вызывает сомнения в связи с большой практической значимостью рассматриваемых линейно связанных гетероциклических систем. Различные производные 2,2,4-триметилгидрохинолинов уже давно зарекомендовали себя на практике как вещества с широким спектром биологической активности. Поэтому дизайн гидрохинолиновых производных с различными таргетными фармакофорными гетероциклическими группами внутри одной молекулы – это перспективное

направление в поиске новых лекарственных средств с повышенной активностью и уменьшенными побочными эффектами.

Структурно диссертация, изложенная на 141 стр., построена традиционно: введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальная часть, заключение и список литературы, включающий 142 источника.

Во введении представлены общие сведения о работе. Хорошо классифицированный анализ известных литературных данных по химии гидрохинолинов позволяет четко представить ту нишу, которую занимают исследования М.А. Потапова, и надежно оценить их вклад в развитие данного направления. При этом в диссертации четко сформулирована цель и задачи, которые требовали решения для достижения поставленной цели.

В обзоре литературы, подробно рассмотрены сведения о подходах к синтезу линейно связанных гетероциклических систем с 2,2-диалкилгидрохинолиновым фрагментом и описаны их свойства. При этом систематизация данных основана на положении различных заместителей в гидрохинолиновом фрагменте. Автором проанализирована 51 научная публикация, большая часть из них за последние пятнадцать лет. В заключении к обзору литературы представлены сферы практического применения различных линейно связанных азот-, серу- и кислородсодержащих гетероциклических систем с 2,2-диалкилгидрохиналинами.

Собственные результаты автора отражены в главе Обсуждение результатов

В ходе исследования соискателем получены важные научные результаты в области гетероциклической органической химии. С использованием широкой серии гидрокси- и меркаптозамещенных гетероциклов были получены продукты *O*- и *S*-алкилирования хлорацетилтетрагидрохинолинов. Таким образом, в молекулы 4-арилацетилтетрагидрохинолинов были введены фармакофорные и синтетически привлекательные фрагменты. В сходных условиях с оптимизацией применяемого растворителя были получены также аминокпроизводные тетрагидрохинолина. С применением различных бромлирующих реагентов найдены оптимальные условия селективного бромирования *N*-ацилдигидрохинолинов, содержащих как метильный, так и фенильный заместители. В этих экспериментах зафиксирована необычная аллильная перегруппировка с миграцией двойной связи из кольца в *эндо*-положение. Хотя, как отмечено в диссертации, похожая перегруппировка была описана ранее, очевидно, что ее детальное исследование в условиях бромирования способствует развитию теоретических представлений о миграции двойной связи. Полученные бромпроизводные были успешно использованы в реакциях алкилирования по атомам азота, кислорода и серы, обеспечивая конструирование гетерозамещенных ацетилдигидрохинолинов.

Важным результатом работы является разработка регионаправленных методов получения ацетилзамещенных производных с выходом на соединения пиримидинового ряда, что весьма важно при драг-дизайне.

Необходимо отметить, что практически все целевые соединения получены с высоким выходом. Их структура надежно доказана с использованием методов ЯМР и РСА, что говорит о высокой достоверности полученных результатов.

Практическая значимость работы обусловлена тем, что автором изучена ингибирующая активность синтезированных веществ в отношении факторов свертываемости крови. При этом выявлены соединения, ингибирующие фактор Ха, перспективные для медицинской практики.

Научные результаты, полученные в диссертации, опубликованы в 8-ми работах, из которых 5 статей входят в издания, входящие в перечень ВАК. Три работы отражают апробацию результатов на конференциях высокого уровня. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

Сама диссертация написана хорошим научным языком, включает необходимые схемы химических реакций, таблицы количественных характеристик результатов и рисунки по данным РСА.

Принципиальных замечаний по материалу диссертации нет. Тем не менее, на обсуждение диссертационного совета можно вынести некоторые вопросы и замечания.

1. Автор не обсуждает стереохимию гетероциклической части тетрагидрохинолиновых производных. В этом фрагменте присутствует асимметрический атом углерода С-4, например, с метильным и ароматическим заместителями (в частности, соединения **3**, **4**, **5**). Учитывая, что разные энантиомеры могут проявлять разную биологическую активность, можно рекомендовать соискателю обратить на это внимание.

2. В результате мониторинга с целью оптимизации условий процессов алкилирования N-хлорацетилтетрагидрохинолином в ТГФ обнаружено значительно количество побочного продукта, были ли проведены исследования по выделению и определению структуры данного соединения?

3. Интересные результаты получены при исследовании бромирования N-ацил-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолинов в системе NBS-ДМФА. Эту часть работы можно было представить более выразительно, если бы автор расширил количество примеров ацильных заместителей при атоме азота.

4. В тексте отмечены небольшие ошибки и опечатки:

- слово «иод» автор пишет с буквой «й», однако с 1964 г. рекомендовано этот элемент называется иод (I), а не йод (J) (стр. 7, 25, 27 и др.);

- на стр. 17 ошибка в написании номера соединения: написано **34**, надо **44**. На этой же стр. вместо «м-хлорпербензойная кислота» напечатано «м-хлорбензойная кислота», которая, естественно, не проявляет окислительные свойства;

- в схеме 23 (стр. 26) ошибка при написании формулы эфира 3-метилбут-2-еноата (пропущен углерод);

- в схеме 29 в литературном обзоре допущена опечатка в структуре: в результате внутримолекулярной циклизации образуется аминопиран;

- на стр. 60 дигидропиридиновый фрагмент назван дигидропиримидиновым;

- на стр. 29 цикл, который образован двумя серами и тиокарбонильной группой следует назвать *1,2-дитиол-3-тионом*;

- соединение **103** (стр. 28, 29) нельзя назвать аддуктом, т.к. это не просто продукт присоединения.

5. Имеются небольшие погрешности в оформлении списка литературы, например:

- ссылки 79, 80 из отечественного журнала приведены для английского варианта статей;

- в ссылках 3, 4, 5, 11 и в ссылке 37 один и тот же журнал приводится по-разному.

Приведенные вопросы и небольшие замечания лишь призваны уточнить научные достоинства работы, и ни в коем случае не снижают ценности полученных автором результатов.

В целом, диссертационная работа Потапова Михаила Андреевича выполнена на высоком экспериментальном и теоретическом уровне и представляет собой комплексное и законченное научное исследование, в котором решена научная задача по разработке методов синтеза различных линейно связанных гетероциклических систем, содержащих 2,2,4-триметилгидрохинолиновый фрагмент, перспективных для использования в качестве биологически активных веществ.

Полученные результаты, отражающие большой фактический материал, представляют как практический, так и теоретический интерес и могут быть использованы исследовательскими коллективами химических институтов и факультетов МГУ, СПбГУ, Воронежского государственного университета, Южного федерального университета (г. Ростов-на-Дону), Саратовского национального исследовательского государственного университета им. Н.Г. Чернышевского (г. Саратов), Института органической химии РАН (г. Москва), ИрИХ СО РАН (г. Иркутск), МИТХТ (г. Москва), СПбТУ (Технологический институт) (г. Санкт-Петербург), Новосибирского Института органической химии СО РАН (г. Новосибирск), Казанского (Приволжского) федерального университета (г. Казань) при проведении экспериментальных исследований, а также в курсах, посвященных химии полициклических соединений. Текст автореферата, а также 5 статей, опубликованных автором в ведущих рецензируемых журналах, представление полученных результатов на конференциях в полном объеме передают содержание диссертационной работы. Выводы, сделанные автором, четко сформулированы, обоснованы и отражают основное содержание работы.

Проверка текста по программе «Антиплагиат» показала высокий уровень оригинальности, выявленные совпадения не являются плагиатом. Анализ отчета показал, что в исследуемом документе присутствуют корректные совпадения в виде фрагментов, содержащих стандартные фразы, описывающие структурные элементы диссертации; терминология и устойчивые словосочетания; цитаты со ссылками на документы в библиографическом перечне. В работе нет заимствования материала без ссылки на первоисточник.

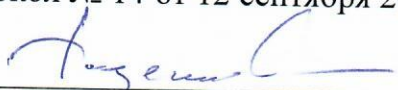
Содержание автореферата и диссертации соответствует паспорту специальности 1.4.3 Органическая химия.

Считаем, что рассматриваемая диссертационная работа соответствует специальности 1.4.3. Органическая химия, отвечает требованиям, установленным п. 9-11, 13-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденных постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г (в действующей редакции), предъявляемым ВАК Минобрнауки России к кандидатским диссертациям, а ее автор, Потапов Михаил Андреевич, заслуживает

присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия.

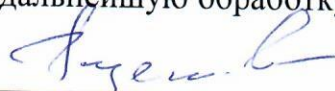
Отзыв составлен заместителем директора по научной работе, заведующим лабораторией галогенорганических соединений ФГБУН Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, д.х.н., доц. Розенцвейгом И.Б.

Отзыв обсужден и единогласно утвержден на совместном заседании лаборатории галогенорганических соединений, лаборатории фотоактивных веществ и лаборатории фармасинтеза ФГБУН Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (протокол № 14 от 12 сентября 2023 г).

Розенцвейг Игорь Борисович 
доктор химических наук (специальность 02.00.03 – Органическая химия), доцент,
заместитель директора по научной работе,
заведующий лабораторией галогенорганических соединений,
ФГБУН Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН
664033, Российская Федерация, Иркутская область, г. Иркутск, ул. Фаворского, 1;
тел.: +7 (3952) 51-14-84;
e-mail: i_roz@irioch.irk.ru

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук, г. Иркутск (ФГБУН Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН);
664033, Российская Федерация, Иркутская область, г. Иркутск, ул. Фаворского, 1;
тел.: +7 (3952) 51-14-31; факс: +7;
e-mail: irk_inst_chem@irioch.irk.ru
сайт: www.irkinstchem.ru

Я, Розенцвейг Игорь Борисович, согласен на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.2.288.07, и их дальнейшую обработку



(Розенцвейг И.Б.)

