

## О Т З Ы В

официального оппонента 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

Диссертационная работа Потапова М.А. посвящена изучению различных аспектов синтеза новых гибридных систем, сочетающих в структуре разнообразные фармакофорные группы и N-, O-, S-гетероциклы. В качестве ключевых исходных соединений для построения целевых продуктов автор выбрал N- и C-ацетил-2,2,4-триметилгидрохинолины, проявляющие широчайший спектр биологической активности. Однако результаты такого исследования могут быть полезны для модификации любых других гетероциклов, схожих по химическому поведению с изучаемыми. Потребность в создании обширных комбинаторных библиотек для поиска новых высокобиоактивных веществ диктует новое детальное изучение известных реакций и поиск новых синтетических подходов, поскольку зачастую оказывается, что привычные процедуры не работают одинаково хорошо с различными, порой весьма экзотическими, субстратами. В связи с этим цель работы и само проведенное Потаповым М.А. исследование безусловно важны и **актуальны**.

**Научная новизна**, по сути, заключается в том, что автором продемонстрированы границы применимости известных реакций алкилирования, бромирования, ацилирования на уникальных субстратах с разнообразной структурой, найдены новые эффективные и рациональные способы проведения указанных реакций, а также обнаружено неожиданное поведение гетероциклических систем, которое требует теоретического осмысления. При этом перечисленные реакции изучались не ради лишь модификации заместителей, а с целью дальнейшего конструирования линейно связанных гибридных гетероциклических систем. Автор блестяще продемонстрировал, как это можно осуществить, синтезировав множество ранее неизвестных биологически активных соединений, сочетающих в своей структуре самые разные гетероциклические фрагменты, что также составляет несомненную новизну работы.

Работа позиционируется как синтетическая, имеющая **практическую значимость**, что бесспорно. Органическая химия пополнилась значительным

числом методик построения структур, состоящих из гетероциклов, в том числе сочленённых, различающихся также по размеру, насыщенности и гетероатому. Синтезированные новые соединения показали активность в отношении факторов свертываемости крови, подтвердив тем самым, что автор не ошибся в выборе объектов своего исследования. При ближайшем рассмотрении оказывается, что работа изобилует материалом, имеющим и высочайшую **теоретическую значимость**. Теория ориентации, реакции с перенесением реакционного центра, двойственная реакционная способность, полиидентные системы, перегруппировки, влияние структуры субстрата на механизм его превращения – вот лишь краткое перечисление разделов и тем теоретической органической химии, которые обогатились благодаря данному исследованию. Ряд описанных превращений имеет неочевидный, неожиданный результат, при том, что **достоверность** полученных данных не вызывает сомнений, поскольку подтверждена мощными физическими методами исследования (ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения, РСА) и элементным анализом. При этом автор не останавливается на констатации наблюдаемых закономерностей, а по всем ключевым вопросам предлагает своё теоретическое объяснение, что свидетельствует о высоком научном уровне работы.

Рассматриваемая работа полностью соответствует паспорту заявленной специальности 1.4.3. Органическая химия.

Основное содержание диссертации изложено в 5 научных журналах, рекомендованных ВАК РФ, работа апробировалась на Всероссийских и Международных конференциях. Публикации автора и автореферат хорошо отражают основное содержание диссертационной работы.

Диссертация изложена на 141 странице машинописного текста, содержит 43 таблицы, 30 рисунков, состоит из введения и трёх глав: литературного обзора, обсуждения результатов исследования, экспериментальной части, выводов, списка использованных 142 источников.

Обзор литературы посвящён синтезу и свойствам гидрохинолинов, замещённых по гетероатому и различным положениям колец. Он ясно структурирован, лаконично и информативно написан с использованием в основном публикаций за последние 15 лет. Обширный материал по синтезу производных 2,2-диалкилгидрохинолинов, имеющих кроме простых заместителей ещё и линейно связанные N-, S-, O-содержащие гетероциклы, показывает, как сложна и многогранна проблема конструирования гетероциклических ансамблей и насколько обоснован и актуален выбор направления собственных исследований автора диссертации.

Обсуждение результатов оформлено в виде четырёх основных разделов.

В первом разделе сгруппированы результаты по исследованию S-, O- и N-алкилирования N-хлорацетил-2,2,4-триметилгидрохинолинами. Важно подчеркнуть, что алкилирующими агентами в работе являются не галогеналкилы, а соединения, содержащие рядом с реакционным центром амидную группу с полизамещённым гетероциклическим фрагментом, конденсированным с ароматическим ядром. При этом роль S-, O- и N-нуклеофилов выполняет широчайший спектр меркапто-, гидроксо- и аминозамещённых гетероциклических, полигетероциклических и полигетероароматических соединений. Очевидно, что подобные субстраты и реагенты требуют особого подхода, а в идеале – подбора универсальных условий, позволяющих получать большие массивы библиотек гибридных гетероциклических ансамблей. Стоит отметить, что автор блестяще справился с этой задачей: в результате мониторинга реакционной смеси в разных условиях были подобраны растворители и реагенты, дающие прекрасные результаты и выходы вплоть до количественных.

Следующий путь получения гибридных систем – использование в качестве «алкилирующих» агентов бромметилзамещённых гетероциклов (второй раздел обсуждения результатов). С этой целью автор изучил бромирование N-ацил-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолинов. В результате были обнаружены аллильная перегруппировка и реакции с перенесением реакционного центра. При этом показано, как характер удалённого от реакционного центра заместителя (метил, фенил) резко влияет на механизм протекания реакции и на её результат.

Третий раздел обсуждения результатов посвящён синтезу гетероциклических ансамблей на основе моно- и диацетилзамещённых 1,2,3,4-тетрагидрохинолинов, которые автор вначале также синтезирует. В ходе ацилирования и дальнейшей надстройки гетероциклических колец автор попутно раскрывает и дополняет такие важные темы органической химии, как теория ориентации, таутомерные превращения, демонстрирует остроумное применение реакции переаминирования (синтез 2,2,4,6-тетраметил-7-(2-R-пиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов **25a-e**, триазоло[1,5-a]пиримидин-7-илхинолинов **28a,b**, 6-(2-R-[1,2,4]триазоло[1,5-a]-пиримидин-7-ил)-2,2,4,7-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов **36a-d**). Заслуживает внимание синтетическое изящество, с которым автор преобразует ацетильный заместитель в кетоэфирный 1,3-дикарбонильный фрагмент и проводит его дальнейшую гетероциклизацию с хорошими выходами в серию новых 6-(1-ацетил-1,2,3,4-тетрагидро-2,2,4,6-тетраметилхинолин-7-ил)-2-R-пиримидин-4(3H)-онов **44a-d** и 6-(1-ацетил-1,2,3,4-тетрагидро-2,2,4,7-тетраметилхинолин-6-ил)-2-R-пиримидин-4(3H)-онов **47a-g**.

В представленной работе по органической химии автор не акцентируется на биологических испытаниях, а даёт их очень лаконично в четвёртом разделе обсуждения результатов, обозначая тем самым справедливость изначального своего прогноза о высоком прикладном значении выбранного направления исследования.

В экспериментальной части приведены методики получения всех синтезированных новых соединений, а выходы, константы, спектральные и иные данные (в том числе рисунки ключевых спектров) даются в ходе обсуждения результатов, что наглядно и очень удобно для сравнительного анализа.

Работа написана ясно и грамотно, с ничтожным количеством опечаток. Выводы соответствуют цели и поставленным задачам, в полной мере отражают полученные результаты. Диссертационная работа представляется законченным исследованием, выполненном на высоком научном уровне, оформлена в соответствии с предъявляемым к диссертационным работам требованиям.

По диссертации имеется **несколько замечаний, пожеланий и вопросов**, которые не носят принципиального характера.

1. В названии раздела 2.1. в обсуждении результатов фигурирует изучение антикоагулянтной активности, что может быть интерпретировано, как собственные исследования автора. В действительности в этом разделе приводится мини-литературный обзор по данной теме, а изучение антикоагулянтной активности синтезированных соединений приводится в разделе «2.4 Практическое применение синтезированных соединений».

2. При описании реакций N-хлорацетилтетрагидрохинолинов с S- и O-нуклеофилами автор говорит о побочных продуктах, но не уточняет их характер. Изучались ли реакционные смеси более подробно, по каким фрагментам идут побочные реакции? Ответы на эти вопросы помогли бы охарактеризовать устойчивость гетероциклических колец реагирующих молекул в условиях изучаемых реакций.

3. Красивый раздел по бромированию с аллильной перегруппировкой демонстрирует сильное влияние на механизм и направление превращений удалённого заместителя. Автор объясняет различие в поведении субстратов 6 разницей электроноакцепторных свойств ацетильной и бензоильной групп. Квантово-химические расчёты могли бы показать степень сопряжения этих групп с остальной молекулой и её влияние на ключевой фрагмент. Кроме того, хотелось бы спросить, рассматривал ли автор возможность образования  $\pi$ -комплекса с бензоильной группой, что увеличило бы её электроноакцепторное действие?

4. Следующий интересный фрагмент диссертации – ацетилирование по Фриделло-Крафтсу 1-ацетил-7-метокси-1,2,3,4-тетрагидро-2,2,4-триметилхинолина, когда происходит деметилирование от метоксильного заместителя. Хотелось бы прояснить в какой форме уходит эта метильная группа.

5. Замечание по тому же месту в диссертации. Говоря о влиянии на реакцию избытка кислоты Льюиса, автор, по-видимому, приводит неправильную ссылку, либо есть опечатка в её номере (134).

Сделанные замечания не влияют на высокую оценку проделанной кропотливой исследовательской работы.

Работа соответствует требованиям ВАК п. 9-11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением N 842 Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года (в действующей редакции).

Соискатель Потапов Михаил Андреевич - **заслуживает** присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Согласен на включение моих персональных данных в аттестационное дело, их дальнейшую обработку и размещение в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет».

Официальный оппонент:

Профессор кафедры органической  
и биоорганической химии Института химии  
Саратовского национального исследовательского  
государственного университета  
имени Н.Г. Чернышевского,  
доктор химических наук по специальности  
1.4.3. (02.00.03) – органическая химия, профессор

Сорокин Виталий Викторович

05 сентября 2023 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского», 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, 83, +7(8452)51-69-60, [sorokinvv@sgu.ru](mailto:sorokinvv@sgu.ru)

Подпись Сорокина В.В. заверяю  
Учёный секретарь СГУ, доцент, к.х.н.



Федусенко И.В. 6.09.2023.