

ОТЗЫВ

официального оппонента Лемпорта Павла Сергеевича
на диссертацию Потапова Михаила Андреевича на тему «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

Химия гетероциклических соединений является одной из лидирующих областей органической химии. Большая часть всех известных химических соединений – это гетероциклы.

Гидрохинолины занимают заметное место в синтетической органической химии. Эти соединения являются ценными объектами для испытаний на разнообразные виды биологической активности. Среди гидрированных хинолинов есть вещества, зарекомендовавшие себя в качестве лекарственных препаратов, в том числе стимулирующих центральную нервную систему, антибиотиков, противоаритмических средств. Высокая реакционная способность и разнообразие возможных химических превращений делает эти соединения удобными конструкционными блоками в синтезе структур с высокой биологической активностью, что создает дополнительную базу для направленного поиска новых лекарственных средств.

Разработка новых методов, на основе которых возможен и целесообразен синтез разнообразных функционально замещенных гидрированных хинолинов, является перспективным направлением развития органической химии. Поэтому разработка методов функционализации гидрохинолинового ядра, в том числе для получения гибридных молекул, содержащих дополнительные гетероциклические фрагменты в своём строении, является весьма

актуальной задачей. Таким образом, актуальность диссертации Потапова М.А. не вызывает сомнений.

Целью рецензируемой научной работы был химический дизайн и разработка методов синтеза новых гидрохинолиновых производных, обладающих подходящим набором заместителей и функциональных групп для появления полезных фармакологических свойств, в частности, ингибирующей активности полученных соединений по отношению к фактору свертывания крови Ха.

Диссертационная работа изложена на 141 странице, она включает 24 схемы, 43 таблицы, 30 рисунков. Библиографический список цитируемой литературы содержит 142 наименования. Работа построена традиционным образом и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы.

Во **Введении** обоснованы актуальность темы исследования и степень ее разработанности, сформулирована цель работы, показана научная новизна и практическая значимость, даны об апробации результатов, информация про публикации по теме диссертации, указаны структура и объем диссертации.

Литературный обзор содержит обобщение литературных данных по известным методам синтеза различных линейно связанных гетероциклических ансамблей с 2,2-диалкилгидрохинолиновым фрагментом. Литературный обзор хорошо подготавливает читателя к оценке полученных в работе результатов.

Диссертационная работа Потапова М.А. содержит все элементы **научной новизны**. Работа является ярким примером исследования, в котором фундаментальность совмещается с практической ориентированностью. В работе диссертантом поэтапно изучена возможность функционализации гидрохинолиновых производных, затрагивающая как гетероциклический атом азота, так и другие

положения гетероциклических субстратов хинолинового типа, в частности, подобраны условия для селективного бромирования N-ацил-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолинов. Изучена реакционная способность производных 1-хлорацетил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина в реакциях с различными N-, O-, и S-нуклеофилами гетероциклического строения. Значительный объем работы выполнен в части направленного введения ацетильных групп в различные положения тетрагидрохинолиновых субстратов. Одной из важных находок диссертационного исследования является дальнейшая функционализация ацетилированных тетрагидрохинолиновых производных диметилформамидом в присутствии сильного основания. В результате диссертантом получены соответствующие енаминовые производные, которые оказались ценными полупродуктами для получения на их основе гибридных молекул, содержащих в своём строении как фрагмент тетрагидрохинолина, так и другое гетероциклическое ядро, в частности, пиримидин. Также проведены биологические тесты и выявлена высокая ингибирующая активность ряда соединений по отношению к фактору свертывания крови Ха.

Анализ текста диссертации (**Обсуждение результатов, Экспериментальная часть**), автореферата и публикаций Потапова М.А. показывают, что рецензируемую работу отличает высокий уровень научной новизны и очевидная практическая значимость.

В разделе **Обсуждение результатов** описаны разработанные автором методы синтеза.

В **экспериментальной части** диссертационного исследования приведены спектральные характеристики новых соединений, что подтверждает большой объем синтетической работы, выполненной соискателем. Строение выделенных автором веществ подтверждено методами ЯМР, а также элементного и рентгеноструктурного анализа. Полученные соискателем экспериментальные данные достоверны.

Достоверность полученных результатов обеспечена использованием современных физико-химических методов исследования структур органических соединений, включающих ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C спектроскопию, элементный анализ, высокоэффективную хромато-масс-спектрометрию и рентгеноструктурный анализ.

При анализе работы появилось некоторое количество вопросов и замечаний, которые не мешают высокой оценке работы:

1. В таблице 1 автореферата при использовании ТГФ в качестве растворителя диссертант указывает на образование побочного продукта, а также приводит его содержание в процентах. Однако, не совсем ясно, о каких процентах идёт речь – мольных или массовых. Также явно не обсуждается структура этого побочного продукта. Это же замечание относится и к тексту диссертации.
2. Отнесение сигналов в спектрах ЯМР в ряде случаев вызывает вопросы. Например, спектр ЯМР ^1H соединения **30** на рис. 22 диссертации содержит триплетный сигнал с химическим сдвигом 1.13 м.д. Этот сигнал приписан диссертантом одному из протонов при атоме С3, что является не вполне очевидным, особенно с учётом того, что в диссертации отсутствуют сведения о регистрации двумерных НН и НС спектров, которые позволили бы сделать более аргументированные отнесения сигналов. Также неочевиден выбор дейтерированного растворителя для регистрации спектра, поскольку сигналы ДМСО в спектре ЯМР ^1H перекрываются с сигналами протонов исследуемого вещества.
3. В диссертации приведены результаты испытаний биологической активности ряда полученных соединений, что, безусловно, подчеркивает практическую направленность исследования. При этом соединения, содержащие заместитель 4-Cl-C₆H₄ проявляют наиболее интересные свойства. Однако лишь немногочисленные

объекты, полученные в ходе выполнения диссертации, содержат эту группу.

4. На мой взгляд, галогенидные производные можно было бы превратить также в соответствующие азидопроизводные. В этом случае потенциал химических трансформаций был бы многократно увеличен за счёт возможного вовлечения азидогруппы в дальнейшие превращения, например, реакцию азид-алкинового [3+2] циклоприсоединения и реакцию Штаудингера.
5. Выводы представлены в виде заключения, часть из них носит описательный характер.

Сделанные замечания вызваны большим интересом к результатам проведённого исследования и не снижают высокой ценности диссертации, замечания носят рекомендательный характер.

Диссертационная работа Потапова Михаила Андреевича на тему «Синтез новых линейно связанных гетероциклических систем на основе N- и C-ацилгидрохинолинов» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение научной задачи, имеющей фундаментальное и практическое значение.

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, из которых 5 статей в рекомендованных ВАК РФ рецензируемых научных изданиях, 3 тезисов и материалов конференций

Полученные теоретические и научные результаты могут быть использованы в работе исследователей ведущих российских и международных университетов и институтов, по своему уровню полученные результаты соответствуют лучшим передовым разработкам.

Диссертационная работа Потапова Михаила Андреевича на тему «Синтез новых линейно связанных гетероциклических систем на основе N- и C-ацилгидрохинолинов» удовлетворяет всем требованиям, установленным п.п. 9-11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых

степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (в действующей редакции). Представляемая работа соответствует специальности 1.4.3. Органическая химия.

Автор диссертационного исследования «Синтез новых линейно связанных гетероциклических систем на основе N- и C-ацилгидрохинолинов», Потапов Михаил Андреевич, безусловно 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:

Кандидат химических наук (02.00.03 – Органическая химия), старший научный сотрудник кафедры органической химии Химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова

Лемпорт Павел Сергеевич

07.09.2023 г.

119991, г. Москва,

Ленинские горы, д. 1, стр. 3, ГСП-1

E-mail: lemport.pavel@yandex.ru; Телефон: +7 (962) 777-73-39

Подпись Лемпорта П.С. заверяю:

И.о. декана химического факультета

МГУ имени М.В. Ломоносова,

доктор химических наук, профессор



Карлов Сергей Сергеевич