

## Отзыв

официального оппонента на диссертационную работу

**Манахелохе Гизачеу Мулугета**

«Синтез новых гетероциклических систем на основе формилгидрохинолинов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03. – органическая химия

Диссертационная работа Манахелохе Гизачеу Мулугета «Синтез новых гетероциклических систем на основе формилгидрохинолинов» относится к интенсивно развиваемому направлению в области гетероциклических соединений, в частности производных гидрированных хинолинов, проявляющих различные виды фармакологической активности. Недостаточно изучены формилзамещенные гидрохинолины. В связи с этим цель диссертационного исследования, состоящая в разработке стратегии направленного синтеза линейно связанных и конденсированных гетероциклических систем на основе формилгидрохинолинов, определяет **актуальность** работы.

Диссертационная работа состоит из введения, трех глав (обзор литературы, обсуждение результатов и экспериментальная часть), выводов и списка цитируемой литературы. Во введении обоснованы актуальность, цель и задачи работы, и охарактеризована ее научная новизна и практическая значимость.

Литературный обзор, содержащий подробный анализ современного состояния методов синтеза, реакционной способности и применения гидрированных хинолинов достаточно полно отражает уровень достижений в выбранной области исследований.

В диссертационном исследовании Манахелохе Гизачеу Мулугета полно представлен синтез объектов исследования классическими методами, структура которых подтверждена данными элементного анализа и спектральными характеристиками, в первую очередь ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии, а температуры плавления соответствуют литературным данным.

Синтезированные соединения содержат реакционноспособные группы и центры, что показывает о перспективности расширения ассортимента их производных и аннелированных систем. Соискателем с использованием комплекса Вильсмейера-Хаака осуществлено формилирование формилгидрохинолинов, содержащих в ароматическом кольце электронодонорные заместители, по положению 6 гетероцикла и показано, что применение других классических методов (реакция Раймера-Тимана, Гатермана-Коха и Даффа) не приводит к желаемому результату. В тоже время направление реакции формилирования зависит от природы заместителей и может проходить в положение 8 гетероцикла. Вызывает

интерес реакция соединений **5,6** с циклическими вторичными аминами и элементарной серы, проходящая по 6-карбальдегидному фрагменту. Соискателем доказано, что соотношение реагентов (серы) оказывает влияние на протекание реакции и приводит к выделению ранее неописанных *N*-алкил-2,2,4-триметилгидрохиолин-6-илтиокарбоксамидов **21a-f** и **22 a-h**, или в случае использования 5,5 кратного избытка серы происходит циклизация по связи C(3)-C(4) гетероцикла с образованием соединений типа **23a-d**. Из производных 1,2,3,4-тетрагидрохиолина **5a**, **6b** осуществлен синтез соответствующих нитрилов **24**, **25** трансформацией альдегидной группы под действием гидроксилamina, а также осуществлен встречный синтез – взаимодействием соединений **5,6** йода и водного аммиака. Модифицирована реакция получения производных 2-фенил-1,3-оксазол-5(4*H*)-онов – использована смесь уксусного ангидрида и ледяной уксусной кислоты в качестве растворителя для взаимодействия гиппуровой кислоты с соединениями **5,6**, в отличие от известной реакции Плехля-Эрленмейера. Интересны в синтетическом плане конденсации по альдегидной группе соединений **5,6** с 7-метилазолопиримидинами в присутствии сильного основания и ацетоном, приводящие к производным пиримидин-6-карбоновых кислот **29** или ранее неизвестным 4-(2,2,4-триметилгидрохиолин-6-ил)-3-бутен-2-онам **30**, **31**, являющихся удобными синтонами для построения гетероциклических соединений.

Соискателем осуществлена конденсация 1,2,2,4-тетраметилгидрохиолина **3a** с ароматическим альдегидом **5a** (кислотный катализ, соляная кислота) в соответствующий триарилметановый краситель **32**, который может найти практическое применение.

Основная часть исследования посвящена гетероциклизации формигидрохиолинов под действием различных агентов. Для получения производных дигидропиридина и тиоурацила, содержащих дигидрохиолиновый цикл в своем составе, широко использовался трехкомпонентный синтез, ранее не применяемый для получения соединений **9**, **10**. Оговорены условия проведения синтеза (безводные растворители).

На основе трехкомпонентной реакции впервые осуществлен синтез хроменов, содержащих дигидро(тетрагидро)хиолиновый цикл. При этом рассмотрены предполагаемые механизмы протекания реакции: а) через образование арилиденпроизводных 1,3-дикетонных, которые взаимодействуют с альдегидом **5,6**; б) через взаимодействие соединений **5,6** с малондинитрилом с образованием промежуточных соединений **14,15**, которые циклизуются под действием димедона до 2-амино-7,7-диметил-4-(1-алкилгидрохиолин-6-ил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-хромен-3-карбонитрилов **12,13**. Трехкомпонентная реакция использовалась и для получения

$$3-R^1-3-R^2-12-(1\text{-алкилгидрохиолин-6-ил})-3,4,5,12\text{-тетрагидробензимидазо}[2,1\text{-}b]\text{хиназолинонов } 17a\text{-}f, 18a\text{-}g, 9-(1\text{-алкилгидрохиолин-}$$

6-ил)-1,8(2*H*,5*H*)-акридиндионов 19,20 (a-d), ранее не описанных в литературе. Интересна конденсация 7-гидрокси-1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидрохинолин-6-карбальдегида 5e (известна как конденсация Кневенагеля) с метиленактивными соединениями: этил 2-цианоацетатом, диметил 3-оксопентандиоатом, ацетоуксусным эфиром, диэтилмалонатом, приводящая к замещенным кумаринам 35, 37,38. Использование в качестве циклизующего агента ДМАД позволило выделить аннелированный  $\alpha$ -метилен- $\gamma$ -бутиролактон 33

Таким образом, синтетическая часть работы выполнена успешно, разработаны оригинальные методы синтеза аннелированных гетероциклических соединений, содержащих хинолиновый цикл, характеризующиеся простотой эксперимента и довольно высокими выходами целевых продуктов. Строение синтезированных соединений однозначно доказано с использованием данных элементного анализа, ЯМР<sup>1</sup>H, масс-спектрометрии. Совокупные данные синтетической и физико-химической частей работы, безусловно, характеризуют высокую степень **научной новизны** исследования, выполненного Манахелохе Гизачеу Мулугета.

Логическим продолжением исследования явился виртуальный скрининг с помощью программы PASS, разработанной в ИБМХ РАМН для всех синтезированных соединений, что отображено в таблицах. Проведены полевые испытания некоторых *N*-алкил-2,2,4-триметилгидрохинолин-6-илтиокарбоксамиды 21a-f и 22 a-h на ростстимулирующую активность и обнаружено, что соединения 21a,b; 22d,f,g повышают всхожесть семян баклажана обыкновенного. Выявлена цитотоксическая активность по отношению к клеточным линиям A172, SW620, HCT-116, MDA-MB-231 для соединений 29a, 21a, 21e. Определение антимикробной активности ряда полученных соединений в отношении эталонных штаммов *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 и *Escherichia coli* ATCC 25922 не выявило существенной активности. Данные исследования дополняют диссертационную работу и обосновывают ее **практическую значимость**.

Вместе с тем по работе имеется ряд замечаний.

1. В диссертации было бы целесообразно использовать сквозную нумерацию соединений, потому что синтезированные соединения повторяют нумерацию соединений литературного обзора, отличающихся своей структурой.

2. Автору следовало бы более подробно объяснить, почему положение 8 в производном 1,2,3,4-тетраметилгидрохинолине стерически затруднено (стр.90).

3. Для некоторых соединений приведены ЯМР <sup>13</sup>C, но не проведено отнесение химических сдвигов атомов углерода (стр.53), как это сделано на стр.85.

4. В работе имеются неудачные выражения и неточности (метиновый. вместо метиленовый стр. 56, 60, 67; 4Н вместо 4*H* стр.59; номенклатурная неточность *N*-алкил-2,2,4-триметилгидрохинолин-6-ил-карбонитрилов стр.10 автореферата и стр. 77

диссертации, надо N-алкил-2,2,4-триметилгидрохиолин-6-карбонитрилов;  $4\text{-CH}_3\text{-C}_4\text{=C}_3$ , необходимо  $4\text{-CH}_3\text{-C}^4\text{=C}^5$ , стр. 72 диссертации и стр.10 автореферата).

5. Не все ссылки, приведенные в списке литературы, оформлены в соответствии с ГОСТ (42 стр. 118; 79,80 стр. 122; 93,95 стр. 124; 100,101 стр.125 и др.).

6. В экспериментальной части встречаются неточности пропущено количество мл растворителя (стр.110); выпавшие осадки отфильтровывают, а не фильтруют (стр.109); 3 часов, надо 3 ч (стр.108). При описании синтеза приводится состав элюентов для тонкослойной хроматографии, но не указаны значения  $R_f$  и не для всех соединений указаны условия хроматографирования.

7. Для соединений **23 a-d** приведено сокращенное название, не отражающее действительную формулу (стр.107, стр. 77 диссертации и стр.10 автореферата).

Данные замечания, однако, не снимают общего благоприятного впечатления от диссертационной работы.

Диссертационная работа Манахелохе Гизачеу Мулугета выполнена на высоком экспериментальном уровне, строение полученных соединений надежно подтверждено набором современных физико-химических методов.

Материалы диссертации достаточно полно отражены в публикациях в профильных отечественных и зарубежных рецензируемых журналах (6 статей) и апробированы на конференциях различного уровня.

Таким образом, диссертационная работа Манахелохе Гизачеу Мулугета «Синтез новых гетероциклических систем на основе формилгидрохиолинов» является законченным научным исследованием, которое вносит вклад в развитие перспективного научного направления – химия гидрохиолинов.

Выполненный анализ содержания диссертации Манахелохе Гизачеу Мулугета «Синтез новых гетероциклических систем на основе формилгидрохиолинов» позволяет сделать следующие выводы:

- 1) тема диссертационной работы является актуальной и соответствует специальности 02.00.03 – органическая химия;
- 2) результаты, представленные автором в диссертационной работе, имеют научную новизну и практическую значимость;
- 3) изложение материала в тексте диссертации последовательное и приемлемое для понимания. Работа выполнена в соответствии с правилами оформления текстовой и графической документации;
- 4) содержание автореферата и опубликованных Автором работ соответствует основным результатам диссертации.

В целом диссертация Манахелохе Гизачеу Мулугета является завершенной научно-квалификационной работой, в которой предложено решение актуальной задачи – разработка методов синтеза N-алкилгидрохиолинкарбальдегидов с последующим получением линейно связанных и конденсированных



гетероциклических систем на их основе, могущих найти применение в качестве биологически активных веществ.

Диссертационная работа Манахелохе Гизачеу Мулугета «Синтез новых гетероциклических систем на основе формилгидрохинолинов» является завершенной научной работой, соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением № 842 Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года, а Манахелохе Гизачеу Мулугета достоин присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Заведующий кафедрой фундаментальной  
химии и химической технологии  
Юго-Западного государственного  
университета, г. Курск

доктор химических наук (02.00.03 –  
органическая химия), профессор

Людмила Максимовна Миронович

Кафедра фундаментальной химии и химической технологии  
естественно-научного факультета ФГБОУ ВПО «Юго-Западный  
государственный университет».

305040, г. Курск, ул. 50 лет Октября, д.94,

телефон: 8(4712) 58-71-03

e-mail: [myronovych@ua.fm](mailto:myronovych@ua.fm), [oiax@mail.ru](mailto:oiax@mail.ru)

10.11.2015 г.



Миронович Л.М.

Труфанов А.И.