

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора химический наук Заварзина Игоря Викторовича, заведующего Лабораторией №22
Федерального бюджетного учреждения науки Института органической химии
им. Н.Д. Зелинского РАН на диссертационную работу Манахелохе Гизачеу Мулугета
«СИНТЕЗ НОВЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ НА ОСНОВЕ ФОРМИЛ-
ГИДРОХИНОЛИНОВ», представленную на соискание учёной степени кандидата
химических наук по специальности 02.00.03-органическая химия.

Целью диссертационной работы Манахелохе Гизачеу Мулугета является поиск методов синтеза новых линейно связанных и конденсированных гетероциклических ансамблей на основе формилгидрохинолинов; изучение свойств, строения, механизмов образования; а также путей возможного практического применения новых синтезированных соединений. Диссертация изложена на 132 странице машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы из 168 наименований, содержит 16 рисунков и 27 таблиц

В главе 1 (обзор литературы) проанализированы и обобщены литературные данные по способам получения производных хинолина. Сделаны выводы о необходимости и возможности поиска новых путей синтеза гидрохинолинкарбальдегидов и гетероциклических структур на их основе.

В главе 2 (обсуждение результатов) представлены результаты исследований, проведенных диссертантом. Подробно описана разработка новых методов синтеза новых N-алкилгидрохинолинкарбальдегидов, а также общих подходов к синтезу линейно связанных и конденсированных гетероциклических систем на основе N-алкилгидрохинолинкарбальдегидов.

Приведены также данные по исследованию биологической активности полученных автором веществ.

В главе 3 (экспериментальная часть) представлены методики синтеза, данные, подтверждающие строение полученных структур.

Актуальность избранной диссертантом темы не вызывает сомнений. Интерес к линейно связанным и конденсированным гетероциклическим ансамблям, содержащим помимо гидрохинолинового фрагмента и другие азот-, кислород- и серусодержащие циклы обусловлен их высокой биологической активностью. В то же время многие аспекты химии формил-2,2,4-триметилгидрохинолинов остались открытыми. к настоящему времени задача синтеза новых классов линейно связанных и конденсированных гетероциклических систем с фрагментом гидрированного хинолина, в том числе содержащего хиральный центр в определенной конфигурации и различные заместители,

полностью не решена. Это тем более важно, так как хиолин, а чаще его гидрированные производные являются структурной основой обширного ряда алкалоидов и биологически активных веществ на их основе, красителей, в том числе используемых в качестве фотосенсибилизаторов в солнечных батареях. Поэтому разработка стратегии направленного синтеза линейно связанных и конденсированных гетероциклических систем на основе формилгидрохиолинов является актуальной задачей.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций. Все положения диссертации базируются на полученных диссертантом экспериментальных данных, достоверность которых сомнений не вызывает, а также подтверждена наличием положительных заключений по результатам испытаний полученных диссертантом веществ. Работа выполнена с использованием современных физико-химических методов исследования. Объем эксперимента достаточно большой. Выводы и рекомендации логичны и обоснованы.

Научная новизна. В диссертационной работе разработаны и систематизированы общие стратегические подходы к построению труднодоступных и ранее неизвестных линейно связанных и конденсированных, N,O,S-содержащих гетероциклических систем на основе формилгидрохиолинов.

Впервые систематически изучено формилирование 6-, 7- и 8-замещенных N-алкил-2,2,4-триметилгидрохиолинов под действием комплекса Вильсмейера-Хаака. Установлено, что формилирование 7-метил(гидрокси)замещенных N-алкил-2,2,4-триметилгидрохиолинов идет по наиболее электроноизбыточному шестому положению гидрохиолинового цикла и приводит к N-алкил-6-формил-2,2,4,7-тетраметил(гидрокси)гидрохиолинам.

Впервые в трехкомпонентные реакции типа Биджинелли вовлечены 6- и 8-формилгидрохиолины, что позволило синтезировать целый ряд новых линейно связанных гетероциклических ансамблей, сочетающих фрагменты гидрохиолинов, дигидропиримидинов, тиоурацилов, гидроакридинов, тетрагидро-4*H*-хромена, бензимидазо-хиназолинонов.

Установлено, что в реакции Вильгеродта-Киндлера 6-формил-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохиолины в зависимости от количества вовлеченной в реакцию серы образуют 6-гидрохиолил-тиокарбоксамиды или тиоксокарбоксамиды класса 4,5-дигидро-4,4-диметил-1*H*-1,2-дитиоло-[3,4-*c*]хиолин-1-тионов.

Циклизацией 7-гидрокси-1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидрохиолин-6-карбальдегида с различными карбонилсодержащими метиленактивными соединениями получены новые N,O-трициклические соединения.

Практическая значимость.

Диссертантом разработан ряд новых удобных методов получения различных функциональных производных гидрохинолинов, а также линейно связанных и конденсированных гетероциклических систем на их основе. Эти методы имеют препаративное значение и, несомненно, являются украшением работы.

Среди синтезированных соединений выявлены потенциально биологически активные вещества, проявляющие рострегулирующую активность. Одним из направлений поиска было выявление ростстимулирующей активности по отношению к ряду растений. В качестве объекта исследований был выбран баклажан обыкновенный (*Solanum melongena* L.). Было установлено, что полученные диссертантом *N*-алкил-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-илтиокарбоксамиды повышают всхожесть в концентрации 0,01% в 1,5-2 раза по сравнению с теми же концентрациями коммерческого препарата «Эпин» и могут быть рекомендованы как потенциальные ростстимулирующие препараты.

Другим направлением исследований было выявление цитотоксической активности у ряда полученных в диссертационной работе *N*-алкил-2,2,4-триметилгидрохинолин-6-илтиокарбоксамидов. Некоторые из полученных диссертантом веществ могут представить интерес в качестве потенциальных лекарственных препаратов.

С целью расширения ассортимента триарилметановых красителей, разработан подход к получению триарилметанового красителя, содержащего 1,2,2,4-тетраметилгидрохинолиновые фрагменты.

В заключении необходимо отметить, что диссертант при выполнении экспериментальных работ продемонстрировал знание современных методов органического синтеза.

Автор также хорошо владеет современными методами физико-химического анализа. С помощью ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии однозначно установлено строение полученных в диссертационной работе веществ.

Так, проведенный автором анализ спектров ЯМР ^1H 7-[(*E*)-2,2,4-триметилгидрохинолин-6-илиденметил]триазоло(пиразоло)[1,5-*a*]пиримидин-6-ил карбоновых кислот показал, что в растворах они представляют собой транс-изомеры.

Аналогичным образом на основании данных спектров ЯМР ^1H (*E*)-4-(1,2,2-триметилгидрохинолин-6-ил)бут-3-ен-2-онов было показано, что для них также характерна *транс*-конфигурация.

В работе приведены также спектры оптического поглощения и фотолюминесценции полученных диссертантом веществ.

Апробация работы. Отдельные результаты работы доложены на 5 международных конференциях.

Публикации. Основное содержание диссертации изложено в 6 печатных работах, в том числе в журналах, рекомендованных ВАК.

В работе имеются отдельные недостатки. Автором разработаны хорошие методики получения новых гетероциклических систем, проявляющих биологическую активность. В работе представлен ряд испытаний разных типов биологической активности. Однако эта часть работы представлена недостаточно подробно в «Обсуждении результатов» и совершенно отсутствует в экспериментальной части. Кроме того, результаты биологических исследований не отражены в «Выводах». Такой неоправданно скупой подход к рассмотрению биологических свойств синтезированных веществ, несколько снижает ценность работы, тем более что одной из задач диссертационной работы был поиск путей возможного практического применения новых синтезированных соединений.

В работе имеются также отдельные опечатки и неудачные выражения. Однако отмеченные недостатки не влияют на общее хорошее впечатление от данной работы.

Представленная работа, как по объему, так и по содержанию отвечает критериям пп. 9-14. «Положения о присуждении ученых степеней и званий» ВАК РФ, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 к кандидатским диссертациям, а ее автор Манахелохе Гизачеу Мулугета заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03-«органическая химия».

Отзыв составлен заведующим лабораторией №22 ФГБУН «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук», д.х.н. Заварзиным Игорем Викторовичем.

Заварзин Игорь Викторович, доктор химических наук (02.00.03 –органическая химия),
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
«Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук»,
лаборатория химии стероидных соединений № 22, заведующий.
РФ, 119991, Москва, Ленинский пр-т, д.47
телефон : 7(495)7922656
e-mail: zavi@ioc.ac.ru

И.В. Заварзин

Подпись Заварзина И.В. заверяю:

Ученый секретарь ИОХ РАН
к.х.н.



И.К. Коршевец

«16» ноября 2015г.