

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе  
федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Российский государственный педагогический  
университет им. А.И. Герцена»  
доктор психологических наук, член-корреспондент РАО  
Цветкова Л.А.

«09» марта 2021 г.

**ОТЗЫВ**

ведущей организации  
федерального государственного бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования  
«Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена»  
на диссертационную работу Устинова Ильи Игоревича  
«СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И СВОЙСТВА НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ  
5,7-ДИНИТРОХИНОЛИНА»,  
представленную в совет по защите диссертаций на соискание ученой степени  
кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 212.144.07, созданного  
на базе ФГБОУ ВО «Российский государственный университет имени А.Н. Косыгина  
(Технологии. Дизайн. Искусство)» на соискание ученой степени кандидата  
химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Производные хинолина обладают широким спектром биологической активности. Нитросодержащие хинолины представляют еще больший интерес в качестве активных субстратов в реакциях с нуклеофильными реагентами. Интерес к этим структурам возрастает в последнее время, а их синтетический потенциал далеко не исчерпан. Кроме того, легкость модификации нитрогруппы открывает новые горизонты использования подобных структур в органическом синтезе. В соответствии с вышесказанным диссертационная работа Устинова И.И., посвященная изучению синтеза и свойств новых производных 5,7-динитрохинолина, несомненно, является *актуальной*.

Диссертационная работа (150 страниц) построена классическим образом и состоит из введения, трех глав, заключения и списка использованной литературы, включающего 265 наименований.

Во введении дано обоснование актуальности выполненного исследования, обозначены его цель и задачи, указаны научная новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов, а также степень их апробации.

В литературном обзоре (глава 1) систематизированы известные данные о методах получения и химических свойствах нитросодержащих хинолинов. Автором

выявлены три синтетических подхода для получения нитрохинолинов: аннелирование пиридинового кольца к бензольному; не прямое введение нитрогруппы в структуру хинолина; прямое нитрование хинолина и его производных. Показано, что введение электрофилов в нитрохинолиновую систему, преимущественно, требует предварительного превращения последних в анионные  $\sigma$ -аддукты. Вместе с тем, взаимодействие нитрохинолинов с нуклеофильными реагентами представлено реакциями нуклеофильного замещения водорода или нуклеофугных групп, в том числе нитрогруппы. Автором отдельно рассматриваются реакции восстановления нитрогрупп в молекуле нитрохинолинов, а также реакции приводящие к синтезу гетероциклических соединений. В целом, представленный в диссертационной работе литературный обзор полностью соответствует теме исследования и, безусловно, представляет интерес специалистов в области химии гетероциклических соединений. Несомненно, данный обзор позволил автору подобрать оптимальные условия в реакциях нитрохинолинов и прогнозировать их результат.

В соответствии с поставленными в работе задачами автором изучено взаимодействие анионных  $\sigma$ -комплексов 5,7-динитро-8-оксихинолина с электрофильными агентами. Показано, что протонирование анионных  $\sigma$ -аддуктов, получаемых при обработке 5,7-динитро-8-оксихинолина боргидридом натрия или ацетоном в присутствии этилата натрия, приводит к образованию 5,7-динитро-5,6-дигидрохинолин-8-ола и 5,7-динитро-5,6-дигидро-6-(2-оксопропил)хинолин-8-ола, соответственно. Последний, судя по данным спектроскопии ЯМР  $^{13}\text{C}$ , существует в виде двух таутомеров. Также вовлечение анионных  $\sigma$ -аддуктов в двойную реакцию Манниха с формальдегидом и глицином позволило автору получить 6,11-диазатрицикло[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]тридеканы – мостиковые структуры, содержащие фрагменты 5,7-динитро-5,6-дигидрохинолин-8(5*H*)-она и пиперидина. Довольно интересной представляется реакция гидридного  $\sigma$ -аддукта с рядом хлоридов арилдиазония, приводящая к серии 5-арилазо-7-нитро-8-оксихинолинов. Для подтверждения маршрута данной реакции были проведены квантово-химические расчеты возможных интермедиатов методом DFT/B3LYP/aug-cc-pVDZ.

Успешное изучение автором нуклеофильных реакций хлорнитрохинолинов позволило показать принципиальную возможность использования продуктов нуклеофильного замещения атома хлора в молекуле 8-хлор-5,7-динитрохинолина на остаток  $\beta$ -дикарбонильного соединения (ацетилацетон, бензоилацетофенон, кислота Мельдрума, барбитуровая кислота) для получения соответствующих пиразолов. В

тоже время, на основе взаимодействия 8-хлор-5,7-динитрохинолина с метилмеркаптоацетатом получен продукт нуклеофильного замещения атома хлора, который при восстановлении (Fe/AsOH) превращается в 6-амино-2*H*-[1,4]тиазино[3,2-*h*]хинолин-3(4*H*)-он.

Довольно интересными оказались результаты, посвященные синтезу гетероциклических систем на основе 5-нитрохинолин-7,8-диамина. Его использование в качестве 1,4-бинуклеофильного реагента в реакциях с биелектрофилами позволило автору получить ряд различных гетероциклических продуктов.

Среди изученных химических превращений 5,7-динитрохинолина обращает на себя реакция с метиловым спиртом в присутствии гидроксида калия и гипохлорита натрия, приводящая к образованию 5,7-дихлор-6,8-диметоксихинолин – продукта введения метоксид-анионов в положения 6 и 8 с последующим замещением нитрогрупп на атомы хлора.

Довольно подробно автором изучены особенности восстановления 5,7-динитро-8-оксихинолина и получение на основе продуктов восстановления 5-нитрооксазоло[4,5-*h*]хинолинов.

Несомненным достоинством исследования является изучение фунгицидной активности синтезированных соединений – 5-арилазо-7-нитро-8-оксихинолинов, цезиевой соли продукта взаимодействия 8-хлор-5,7-динитрохинолина с барбитуровой кислотой и продукта присоединения метанола к 2-метил-5-нитрооксазоло[4,5-*h*]хинолину (в виде цезиевой соли).

#### Значимость для науки результатов диссертационного исследования.

Полученные автором результаты диссертационного исследования вносят существенный вклад в развитие теоретических представлений о химических превращениях динитрохинолиновых систем, базирующихся на реакциях с электрофильными и нуклеофильными реагентами.

#### Практическая значимость результатов диссертационного исследования.

Предложены методы синтеза 6,11-дiazатрицикло[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]тридеканы, 8-пиразолилхинолинов, пиридо[2,3-*f*]хиноксалинов, триазоло[4,5-*h*]хиноксалинов, тиadiaзоло[3,4-*h*]хинолинов, 6-амино-2*H*-[1,4]тиазино[3,2-*h*]хинолин-3(4*H*)-она, 5-нитрооксазоло[4,5-*h*]хинолинов и других перспективных в прикладном аспекте структур. Изучена фунгицидная активность ряда полученных производных хинолина.

Степень достоверности результатов проведенных исследований обеспечивается согласованностью полученных результатов, а также подтверждается

использованием в диссертационной работе набора современных физико-химических методов исследования – ИК, электронная, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  спектроскопия, рентгеноструктурного анализа (2 соединения).

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

Разработанные автором методы синтеза новых производных 5,7-динитрохинолина, в том числе содержащих дополнительные гетероциклические фрагменты, представляют несомненный интерес как для химиков-синтетиков, так и для специалистов в области медицинской химии, занимающихся разработкой новых лекарственных препаратов медицинского назначения.

С результатами данного диссертационного исследования следует ознакомить коллективы следующих научных и учебных учреждений, проводящих научно-исследовательские работы, связанные с синтезом и химией гетероциклических структур: Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Санкт-Петербургский государственный университет, Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН, Институт нефтехимии и катализа РАН, Новосибирский институт органической химии СО РАН, Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

Автореферат и опубликованные работы полностью отражают содержание диссертации, а также положения, выносимые на защиту. Основное содержание диссертации представлено в шести оригинальных статьях, опубликованных в реферируемых российских журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией, а также в 21 тезисах докладов в материалах конференций.

Вместе с тем, диссертационная работа Устинова И.И. вызывает следующие вопросы и замечания:

1. Чем обусловлен выбор в качестве основания карбоната цезия в реакции 8-хлор-5,7-динитрохинолина с  $\beta$ -дикарбонильными соединениями?
2. Почему из всех синтезированных цезиевых солей (схема 2.11 диссертация, схема 7 автореферат) подкислению подвергали лишь соль, содержащую остаток ацетилацетона?
3. Механизм реакции образования 5-аминопиридо[2,3-*d*]пиридазин-8(7*H*)-она (схема 2.30 диссертация, схема 24 автореферат) представляется маловероятным, особенно на стадии циклизации дианиона (структура **IX** в диссертации, структура **VII**

в автореферате).

4. В целом, нумерация большинства соединений в диссертации и в автореферате не совпадает, создавая серьезные неудобства при анализе представленных результатов.

5. В тексте диссертации и автореферата встречаются опечатки и неточности: «5,7-диннтиро-8-оксихинолина» (С. 2); «аминоксилотами» (С. 8, С. 4 автореферат); «циклодегидротации» (С. 13); «аткака» (С. 88); «внтуримолекулярного» (С. 121, С. 15 автореферат); «Реннея» (С. 12, автореферат); обозначение пиридина должно быть «Ру» (С. 5); использование выражения «в сильной области» для описания сильнополюсной части спектра ЯМР представляется некорректным (С, 46, 71, 73, 94); на схеме 2.2, 2.3 (схема 1, 2 автореферат) вместо стрелки равновесия указана обоюдоострая стрелка, обозначающая резонанс; в диссертации в экспериментальной части отсутствует описание РСА для соединения **39**.

#### Заключение.

Высказанные замечания в основном носят дискуссионный характер. В целом, диссертационная работа Устинова И.И. «Синтез, строение и свойства новых производных 5,7-динитрохинолина» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи разработки препаративно удобных методов получения новых производных 5,7-динитрохинолина, вносящей значимый вклад в развитие химии нитросоединений гетероароматического ряда, а также представлений о реакциях анионных аддуктов и нуклеофильного ароматического замещения.

Рассмотренные в диссертации вопросы соответствуют областям исследований, включенных в паспорт специальности 02.00.03 – Органическая химия в части формулы специальности: п. 1 – Установление структуры и исследование реакционной способности органических соединений; п. 2 – Направленный синтез соединений с полезными свойствами или новыми структурами. В части области исследований: п. 1 – Выделение и очистка новых соединений; п. 2 – Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования; п. 3 – Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул; п. 7 – Выявление закономерностей типа «структура – свойство».

По актуальности, новизне, научной и практической значимости достигнутых результатов, диссертационная работа отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (пункты 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №

842 от 24 сентября 2013 г., в действующей редакции). Соискатель Устинов Илья Игоревич заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Диссертационная работа Устинова И.И. обсуждена на заседании кафедры органической химии РГПУ им. А. И. Герцена 4 марта 2021 г., протокол № 3.

Доктор химических наук, доцент  
декан факультета химии



Макаренко Сергей Валентинович

05 марта 2021 года

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский государственный педагогический университет имени А. И. Герцена»

Адрес: 191186, Санкт-Петербург, наб. реки Мойки, 48

Телефон: + 7 (812) 312-44-92

E-mail: mail@herzen.spb.ru

«Подпись руки С.В. Макаренко заверяю»

