

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Устинова Ильи Игоревича «Синтез, строение и свойства новых производных 5,7-динитрохинолина», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Оценка актуальности темы диссертационного исследования.

Диссертационная работа Устинова И.И. посвящена изучению способов синтеза, строения и свойств производных 5,7-динитрохинолина, в том числе содержащих новый гетероциклический фрагмент.

Известно, что азотсодержащие гетероциклические соединения благодаря тому, что входят в состав молекул, выполняющих биологически важные функции (ДНК, РНК, витамины), а также широкому спектру биологической активности привлекают большое внимание исследователей. Особый интерес для поиска новых лекарственных средств представляют производные хинолина – одного из наиболее распространённых классов гетероциклических соединений. Хорошо известны такие лекарственные препараты как, хинин, стрептонигрин. Среди нитропроизводных хинолина также известны соединения с ярко выраженной фармакологической активностью. Широко известный нитроксолин используется как антимикробное средство. *N*-оксид 4-нитрохинолина проявляет антиоксидантную активность. Несмотря на то, что в настоящее время в рецензируемой литературе имеется большое количество публикаций на эту тему (более 600 ссылок по базе «SciFinder»), реакции с участием нитрогруппы и дальнейшая функционализация полученных производных в этом классе соединений, изучена далеко не полностью, что открывает перед химиками-синтетиками заманчивые перспективы получения новых субстратов с ценными фармакологическими свойствами. А сочетание в молекуле хинолинового ядра с другими гетероциклами расширяет спектр биологических свойств получаемых соединений. Поэтому получение новых гетероциклических производных 5,7-динитрохинолина несомненно, является актуальным направлением в органическом синтезе.

Цель работы сформулирована четко и позволяет составить ясное представление о направлении исследований, которые включают разработку эффективных методов синтеза новых хинолинсодержащих гетероциклических систем – производ-

ных 5,7-динитрохинолина, являющихся потенциально биологически активными соединениями.

Необходимо отметить, что интенсивные исследования в указанном направлении с успехом проводятся на кафедре химии Тульского государственного педагогического университета им. Л.Н. Толстого уже достаточно долгое время. К ним относится и представленная к защите работа, в которой собраны, систематизированы и интерпретированы результаты, полученные по данной тематике за последнее время.

Представленная работа включает в себя результаты большого объема экспериментальных исследований, которые выполнены автором в классическом варианте. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов и экспериментальной части, а также включает разделы «Заключение» и «Список литературы».

Во введении автором обоснована актуальность исследования, сформулированы цели и задачи работы, представлены научная новизна, теоретическая и практическая значимость, описаны методы и методология исследования, приведены положения, выносимые на защиту, а также сведения о публикациях и апробации результатов на конференциях различного уровня.

В литературном обзоре, насчитывающем 265 источников, приведены подробные сведения о существующих методах получения и химических свойствах известных замещённых хинолинов и, в особенности, ниропроизводных. Автором проанализированы достоинства и недостатки представленных методов, возможности и ограничения их применения для разработки новых способов получения и модификации перспективных соединений.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Диссертация Устинова Ильи Игоревича посвящена важной и актуальной проблеме: разработке эффективных методов синтеза новых хинолинсодержащих гетероциклических систем на основе 5,7-динитрохинолина, являющихся потенциально биологически активными соединениями. Для достижения поставленной цели во время работы над диссертацией автор успешно решил следующие задачи:

– разработал простые способы синтеза функциональных производных 5,7-динитро-8-оксихинолина, которые послужили прекурсорами в создании новых гетероциклических соединений;

– разработал эффективные малостадийные методы синтеза новых гетероциклических соединений на основе функциональных производных 5,7-динитрохинолина, в которых нитрохинолиновый фрагмент либо конденсирован с гетероциклом, либо имеет с ним простую С-С или С-N связь;

– установил, что некоторые вновь синтезированные соединения проявляют высокую фунгицидную активность к ряду грибам-фитопатогенам различных таксономических классов.

В первой части исследования автором разработан удобный способ получения гидридного σ -комплекса 5,7-динитро-8-оксихинолина и его ацетонового σ -комплекса (комплекс Яновского). Данные комплексы далее были с успехом применены в ряде превращений. Во-первых, были синтезированы производные 5,6-дигидрохинолин-8-ола простым и эффективным методом – подкислением водных растворов σ -комплексов 5,7-динитро-8-оксихинолина органическими кислотами, а во-вторых, полученные комплексы выступили субстратами в синтезе 6,11-диазатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридеканов, содержащих остаток аминокислоты.

Особо хочется отметить то, что Устиновым И.И. впервые детально проведено экспериментальное и теоретическое изучение взаимодействия гидридного σ -аддукта 5,7-динитро-8-оксихинолина с ароматическими солями диазония, при этом установлено, что реакция протекает с замещением нитрогруппы на арилазогруппу в положении 5 субстрата. Данный вывод подтвержден квантово-химическими расчетами. Полученные результаты могут быть использованы для синтеза труднодоступных гетероциклических нитроазосоединений.

Во второй части диссертационного исследования Устиновым И.И. изучены свойства хлорнитрохинолинов и возможность их использования в качестве фундамента для синтеза гетероциклических производных.

Стоит отметить результаты по исследованию взаимодействия 5,7-динитро-8-оксихинолина с трихлороксидом фосфора, варьируя температуру реакции автору удалось с хорошим выходом получить не только 8-хлор-5,7-динитрохинолин, но и 7,8-дихлор-5-нитрохинолин – продукт замещения OH- и NO₂-группы субстрата.

Далее в ходе работы соискателем установлено, что реакция 8-хлор-5,7-динитрохинолина с β -дикарбонильными соединениями (ацетилацетоном, дибензоилметаном, кислотой Мельдрума, барбитуровой кислотой) идёт селективно с образованием продуктов *C*-арилрования. Данная реакция представляется эффективным одностадийным способом введения в базовую структуру нового гетероциклического фрагмента (барбитуровая кислота, кислота Мельдрума), с одной стороны и перспективным методом получения гетарил-замещённых 1,3-дикарбонильных соединений – синтонов в синтезе пиразолов, изоксазолов и других гетероциклических систем с другой стороны.

С использованием реакций нуклеофильного замещения хлора в 8-хлор-5,7-динитрохинолине на *N*- и *S*-нуклеофилы впервые осуществлен синтез ряда новых гетероциклических структур – 8-пиразолохинолинов, пиридо[2,3-*f*]хиноксалинов, триазоло[4,5-*h*]хинолинов и тиadiaзоло[3,4-*h*]хинолина. Показана возможность замещения нитрогрупп в 5,7-динитрохинолине при его взаимодействии с гипохлоритом натрия в метаноле в присутствии гидроксида калия с образованием 5,7-дихлор-6,8-диметоксихинолина.

Также хочется отметить тщательное изучение химических свойств 7,8-дихлор-5-нитрохинолина. Автором показано, что при взаимодействии указанного соединения с *O*- и *N*-нуклеофилами замещению подвергается строго атом хлора в положении 8, что доказано методом РСА. Оба атома галогена удалось заместить только в реакции с метилмеркаптоацетатом.

Третья часть работы посвящена изучению селективного восстановления нитрогруппы в положении 7 в 5,7-ДНОХ с целью получения нитрохинолинов конденсированных с оксазольным циклом.

Здесь безусловным достижением автора является разработанный способ селективного восстановления нитрогруппы в седьмом положении в 5,7-динитро-8-оксихинолине сульфидом натрия, а также молекулярным водородом на Pd/C-катализаторе. На основе полученного 7-амино-5-нитро-8-оксихинолина реакцией ацилирования с последующей циклодегидратацией синтезированы не описанные в литературе 5-нитрооксазоло[4,5-*h*]хинолины. Показано, что реакции циклодегидратации протекают значительно мягче в сравнении со структурными аналогами, например 4-нитро-2-аминофенолом.

Прекрасным завершением и украшением синтетической части работы является обнаружение необычной реакции 5,7-динитро-8-оксихинолина с гидразин-гидратом, идущей с перегруппировкой хинолиновой системы, результатом которой стал синтез 5-аминопиридо[2,3-*d*]пиридазин-8(7*H*)-она.

Представленные в завершении диссертационного исследования данные по изучению фунгицидных свойств некоторых синтезированных соединений являются очень интересными с точки зрения практического применения и несомненно повышают ценность работы.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и практических рекомендаций.

Достоверность результатов и выводов подтверждается использованием современных инструментальных методов исследования и воспроизводимостью представленных экспериментальных методик. Результаты, выносимые на защиту, и выводы, сделанные в работе, не противоречат основным теоретическим положениям в органической химии.

Все синтезированные автором во время проведения исследований органические соединения были выделены и охарактеризованы с помощью современных физико-химических методов анализа: ИК-, ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопией, РСА, масс-спектрометрией, что подтверждает достоверность результатов диссертационного исследования.

Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы, репрезентативность материала, полученного в результате проведенных экспериментальных исследований.

Личный вклад соискателя заключается в непосредственном планировании и проведении экспериментов, синтезе целевых продуктов, обсуждении и интерпретации полученных данных.

Репрезентативность материала диссертации подтверждается, прежде всего, надежностью и воспроизводимостью методик синтеза и методов анализа, представленными в экспериментальной части.

Оценка содержания диссертации, её завершенность, подтверждение публикаций автора.

Автор выполнил значительное по объёму завершённое научное исследование. Полученные результаты и тщательно проанализированы, систематизированы и обобщены. Опубликованные работы в полном объёме раскрывают и передают содержание диссертации: по теме работы опубликовано 6 статей в журналах из перечня ВАК РФ, 7 статей в прочих научных журналах и 21 тезис докладов на Международных, Всероссийских конференциях. Представленные публикации в ведущих Российских научных журналах, входящих в международную систему цитирования «WoS» и «Scopus», позволяют сделать вывод о том, что основные результаты работы знакомы научной общественности. Автореферат диссертации в целом отражает суть и выводы проделанной работы. Работа написана хорошим литературным языком, грамотно и аккуратно оформлена.

Подводя итог вышесказанному, следует отметить, что диссертационная работа Устинова Ильи Игоревича выполнена на достаточно высоком научном и техническом уровне с использованием современных экспериментальных методов, качественно оформлено и производит благоприятное впечатление. Достоверность и надёжность полученных результатов не вызывает сомнений, а их научная новизна и практическая значимость очевидна.

Принципиальных замечаний по работе нет. Однако, необходимо обозначить неточности, встречающиеся в работе и высказать некоторые замечания и пожелания:

1. На стр. 74 диссертации и стр. 9 автореферата изображено соединение 5-нитро-8Н-индено[2,1-b]пиридо[2,3-f]хиноксалин-8-он (34 и 30 соотв.). На стр. 113 диссертации имеется описание спектра ЯМР ^1H этого соединения. Однако соискатель не представил копию самого спектра, в связи с чем, возникший вопрос – только ли один изомер получается в этой реакции, остался без ответа.

2. В автореферате, стр. 4, автор указывает, что при выполнении диссертационной работы для установления строения синтезированных соединений им были использованы методы молекулярной спектроскопии НМВС, HSQC. Однако в диссертации нет ни одной копии и ни одного описания этих спектров.

3. Для более убедительного доказательства строения некоторых впервые полученных сложных гетероциклических соединений автор мог бы представить для них результаты двумерной ЯМР ^1H - ^1H NOESY спектроскопии.

4. Соискатель пишет, что впервые им были получены и охарактеризованы 45 новых гетероциклических соединений, в связи с чем, хотелось бы видеть патенты РФ, подтверждающие новизну синтезированных соединений и методов их синтеза, а также приоритет автора в этой области.

Сделанные замечания по сути изложенного материала не существенны и не умаляют несомненных достоинств рецензируемой диссертации.

Цели и задачи работы, объекты исследования, методология экспериментов, обработка и трактовка результатов **соответствуют паспорту заявленной 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 и новыми структурами. В части области исследований: п. 1 - выделение и очистка новых соединений; п. 3 - развитие рациональных путей синтеза сложных молекул; п. 7 - выявление закономерностей типа «структура - свойство».

Заключение о соответствии диссертации и автореферата требованиям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней.

Таким образом, представленная диссертация является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований получены результаты, совокупность которых можно квалифицировать как решение научной задачи разработки методов синтеза практически значимых производных 5,7-динитрохинолина, являющихся потенциально биологически активными соединениями, вносящей значимый вклад в общую методологию развития химии гетероциклических соединений.

Диссертационная работа Устинова Ильи Игоревича «Синтез, строение и свойства новых производных 5,7-динитрохинолина», представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия, по актуальности, научной новизне, практической значимости, достоверности результатов и обоснованности выводов удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, установленным п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК РФ (постановление Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., в действующей редакции), а

её автор – Устинов Илья Игоревич заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Официальный оппонент:

Зав. кафедрой общей и физической химии
ФГБОУ ВО «Ярославский государственный
технический университет», д-р хим.
наук (02.00.03 – Органическая химия),
профессор



Абрамов И.Г.

« 15 » февраля 2021 г.

Подпись проф. Абрамова И.Г. заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета ЯГТУ
д-р культурологии, профессор кафедры гуманитарных наук



Личак Н.А.

Абрамов Игорь Геннадьевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный технический университет» (ФГБОУ ВО «ЯГТУ»)

Телефон: +7 (4852) 44-65-25, e-mail: abramovig@ystu.ru

Почтовый адрес: 150023, г. Ярославль, Московский проспект, 88; корпус «Б»