

«УТВЕРЖДАЮ»

И.о. директора Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки
Института органического синтеза
им. И.Я. Постовского
Уральского отделения
Российской академии наук
д.х.н., профессор РАН

Вербицкий Е.В.

2026 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о диссертационной работе

Ларина Александра Николаевича

«S_N^H-алкиламинирование нитропроизводных хинолина, 5-нитроизохинолина и
синтез ряда имидазохинолинов на основе полученных соединений»,
представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.3. Органическая химия

Диссертационная работа Ларина Александра Николаевича направлена на исследование методов синтеза алкилгетариламинов с использованием методологии нуклеофильного замещения водорода в ряду нитропроизводных хинолина и 5-нитроизохинолина в реакциях с алифатическими аминами, определение возможности модификации полученных соединений в новые имидазохинолины путем аннелирования имидазольного цикла, проведение скрининга синтезированных соединений на антибактериальную активность.

В современной органической химии одним из приоритетных направлений является прямая функционализация C–H связей в (гетеро)аренах. Ключевой разновидностью этого синтетического подхода является нуклеофильное замещение водорода (S_N^H реакции), способствующее наведению C–C, C–Гетероатом связей при максимальном сокращении стадийности процесса и минимизации объема побочных продуктов. S_N^H реакции могут осуществляться в присутствии окислителей без использования дорогостоящих и токсичных катализаторов на основе переходных металлов. Успешное осуществление этих превращений критически зависит от подбора окислителя, зачастую осуществляющегося интуитивно. В этом контексте разработка новых окислительных методов синтеза труднодоступных производных хинолина и изохинолина представляет собой актуальную задачу. Кроме этого, предложенные подходы открывают прямой путь к структурным

трансформациям полученных гетероциклов, в том числе к получению фармакологически перспективных имидазоаннелированных систем. Исходя из вышеизложенного **актуальность** диссертационной работы Ларина Александра Николаевича не вызывает сомнений, а результаты этой работы имеют как фундаментальное, так и прикладное значение.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа Ларина А.Н. написана на 191 странице и построена традиционным образом: введение, литературный обзор, рассматриваемый методы синтеза алкиламинопроизводных (гетеро)аренов при использовании реакций С-Н функционализации (Глава 1), обсуждение полученных диссертантом результатов (Глава 2), экспериментальная часть (Глава 3), заключение и список литературы, включающий 158 наименований. Литературный обзор к диссертационной работе Ларина А.Н., посвященный методам синтеза аминопроизводных (гетеро)аренов, написан на 31 странице, содержит 90 ссылок на зарубежные источники. Структура и синтетические методы, рассмотренные в обзоре, свидетельствует о тщательности проведенного анализа ранее опубликованных данных по разрабатываемой тематике. На основе анализа представленных сведений и, учитывая уже имеющийся в коллективе лаборатории экспериментальный опыт, Лариным А.Н. был обоснован выбор предложенных в работе эффективных подходов для синтеза целевых соединений. Вторая глава содержит результаты собственных систематических исследований, посвященных синтезу алкиламинопроизводных нитросоединений хинолина и 5-нитроизохинолина, их структурной модификации и изучению антибактериальной активности полученных соединений, состоит из трех разделов. Первый раздел посвящен разработке окислительного S_N^H -алкиламинирование нитрохинолинов и 5-нитроизохинолина и их N-оксидов, второй – структурным модификациям алкиламинопроизводных для получения имидазо[4,5- $f(h)$]хинолинов, третий – биологическим испытаниям синтезированных производных. В каждом разделе приведены подробные рентгеноструктурные исследования синтезированных групп соединений. В главе 3 диссертации представлены экспериментальные методики синтеза исходных и соединений конечных продуктов, а также их физико-химические характеристики. Экспериментальная часть работы выполнена на высоком профессиональном уровне с привлечением современного набора методов физико-химического анализа.

Достоверность результатов, полученных в рамках диссертационного исследования сомнений не вызывает, так как для доказательства структуры полученных соединений автором грамотно применялись методы спектроскопии ядерного магнитного резонанса, масс-спектрометрии высокого разрешения, особое внимание было уделено методу рентгеноструктурного анализа (РСА). Анализ состава, чистоты полученных соединений осуществлялся на современном сертифицированном оборудовании.

Научная новизна проведенного исследования заключается в следующем: впервые разработаны общие условия прямого окислительного S_N^H -алкиламинирования нитропроизводных хинолина, 5-нитроизохинолина, а также N-оксидов 5-, 6-, 7- и 8-нитрохинолинов под действием алифатических аминов. Особую ценность представляет детальный анализ региоселективности процесса. На достаточно широком ряду примеров было убедительно доказано существование двух различных механизмов активации ароматического кольца, в случае незамещенных нитро(изо)хинолинов направление нуклеофильной атаки связано с электронным эффектом нитрогруппы, для N-оксидных производных ключевым фактором становится влияние N-оксидной группы. С точки зрения синтетической органической химии значимым результатом является возможность применения полученных *орто*-алкиламинонитрохинолинов как ключевых прекурсоров для аннелирования имидазольного цикла. Показано, что варьирование условий позволяет реализовывать два взаимодополняющих подхода к формированию новой связи C–N: внутримолекулярную циклизацию, катализируемую основанием с образованием N-оксидов имидазохинолинов, и восстановительную циклизацию с использованием внешнего C1-синтона для построения классического имидазольного ядра.

Теоретическая значимость исследования заключается в развитии методологии и фундаментальных представлений о реакционной способности электронодефицитных гетероароматических субстратов, что может быть основой для дизайна новых S_N^H трансформаций на других азотистых гетероциклах.

Практическая значимость работы. Осуществлен синтез ранее не описанных изомерных N-алкил- и N,N-диалкиламинонитрохинолинов, а также алкил(диалкил)аминопроизводных нитрохинолин-N-оксидов. Значимым научным результатом является разработка эффективных одnoreакторных (*one-pot*) способов аннелирования имидазольного цикла к хинолиновой структурной матрице. Данные методы позволяют получать с высокими выходами серии N-алкилзамещенных имидазо[4,5-*f*]хинолинов, имидазо[4,5-*h*]хинолин-2(3*H*)-онов, а главное – впервые открывают доступ к соответствующим N-оксидам этих систем. Проведенный первичный скрининг выявил полифункциональный профиль действия у целевых соединений, подавляющее большинство из которых продемонстрировало умеренную бактериостатическую активность в отношении *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*. Особого внимания заслуживает идентификация соединения-лидера, обладающего выраженным противопротозойным эффектом, сопоставимым по интенсивности с препаратом сравнения – хлорохином. Предложенные методики выгодно отличаются от известных аналогов высокой атомной эффективностью, исключением дорогостоящих металлокомплексных катализаторов, а также синтетической гибкостью, позволяющей

Личный вклад соискателя связан с тем, что он участвовал в определении задач исследования, проведении лабораторных экспериментов, анализе полученных спектральных данных, апробации и подготовке к публикации результатов работы.

Апробация работы и публикации. Результаты работы Ларина А.Н. опубликованы в трех международных, авторитетных химических журналах и прошли апробацию на международных и Российских конференциях. Содержание диссертации соответствует содержанию автореферата и отражено в трех статьях, рекомендованных ВАК РФ для опубликования основных результатов кандидатских и докторских диссертаций и 4 тезисах докладов международных и Российских конференций (на VII North Caucasus Organic Chemistry Symposium NCOCS-2024, Stavropol; Всероссийском Конгрессе «KOST-2025» по химии гетероциклических соединений, 2025 г., г. Владикавказ, Северная Осетия; IX Всероссийской молодежной конференции с международным участием «Химия и химическое образование XXI века», посвященной 95-летию со дня рождения Заслуженного деятеля науки Российской Федерации, профессора Юрия Николаевича Кукушкина, 2026 г., г. Санкт-Петербург).

При чтении диссертации и автореферата возникли следующие замечания и вопросы:

1. Сравнивались ли результаты алкиламинирования исходных гетероциклов с реакциями в неактивированных системах (хинолинах, изохинолинах).

2. Проводился ЯМР эксперимент для определения структуры интермедиатов? Если бы было зафиксировано образование σ^H -аддукта, это было бы дополнительным украшением работы.

3. Как влияет строение аминопроизводных на направление реакции?

4. Автор широко использует для подтверждения строения полученных соединений масс-спектрометрию высокого разрешения, но в некоторых случаях допускает неточности при описании полученных результатов, например, в соединениях 20k, 42e, 53b, 55a, 31.

Необходимо отметить, что замечание и вопросы являются непринципиальными и не влияют на концепцию и научное значения результатов, полученных в диссертационном исследовании Ларина А.Н. Полученные в диссертации теоретические и практические результаты могут быть использованы в Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова, Санкт-Петербургском государственном университете, Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Уральском федеральном Университете первого Президента России Б.Н. Ельцина, Уфимском федеральном исследовательском центре РАН, Пермском государственном национальном исследовательском университете, Национальном исследовательском Нижегородском государственном университете им. Н.И. Лобачевского, Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Иркутском

институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, Южном федеральном университете где проводятся исследования в области гетероциклической химии.

Работа соответствует паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки) в следующих областях исследований: п. 1 «Выделение и очистка новых соединений», п. 3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул», п. 6 «Развитие систем описания индивидуальных веществ», п. 7 «Выявление закономерностей типа «структура – свойство»».

Диссертационная работа « S_N^H -алкиламинирование нитропроизводных хинолина, 5-нитроизохинолина и синтез ряда имидазохинолинов на основе полученных соединений» имеет существенное научное и теоретическое значение, а результаты и выводы обладают практической значимостью. Работа полностью соответствует требованиям п.п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 года (в последней ред.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Ларин Александр Николаевич заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Настоящий отзыв обсужден на научном семинаре лаборатории координационных соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук (Протокол № 03 от 27 августа 2026 г.).

Утепова Ирина Александровна,



доктор химических наук (специальность 1.4.3. (02.00.03) Органическая химия, (химические науки), доцент, заведующий лабораторией координационных соединений
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук (ИОС УрО РАН)

620066, Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, д. 22/20

тел./факс (343) 369-30-58

irina-utepova@yandex.ru

+7(982)637-48-39

