

Отзыв официального оппонента

Гулевской Анны Васильевны *на диссертацию Ларина Александра Николаевича* на тему “ S_N^H -алкиламинирование нитропроизводных хинолина, 5-нитроизохинолина и синтез ряда имидазохинолинов на основе полученных соединений”, представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

Актуальность темы и цель диссертационной работы. Диссертационная работа А.Н. Ларина посвящена развитию методов CN -функционализации нитрохинолинов и нитроизохинолинов на основе реакций ароматического нуклеофильного замещения водорода (S_N^H), в частности окислительного алкиламинирования. Значимость реакций S_N^H -типа общеизвестна: они отвечают основополагающим принципам “зеленой химии”, позволяя проводить функционализацию (гет)аренов без введения хороших уходящих групп. Единственным существенным ограничением классической S_N^H -методологии является её применимость только к высоко π -дефицитным (гетеро)ароматическим субстратам. Что касается объектов диссертационного исследования, то следует заметить, что производные хинолина и изохинолина широко представлены в природе и образуют обширные семейства хинолиновых и изохинолиновых алкалоидов, проявляющих разнообразную биологическую активность (см. обзоры *Future Med. Chem.* **2015**, 7, 947–967; *Anticancer Agents Med. Chem.* **2021**, 21, 811–824; *Phytochem. Rev.* **2026**, 25, 3109–3169). Не менее значимы и синтетические производные данных гетероциклов. В частности, хинолин – структурная основа таких лекарственных препаратов как Бедаквилин и Иринотекан для лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью и пациентов с колоректальным раком, соответственно. Производное изохинолина Нелфинавир – мощный ингибитор ВИЧ-1 протеазы, Апоморфин – неэрголиновый агонист дофамина D2, показанный для лечения гипомобильности, связанной с болезнью Паркинсона. Поэтому тематика, выбранная диссертантом, безусловно, актуальна как с теоретической, так и практической точек зрения.

Оценка содержания диссертации. Диссертационная работа представлена на 191 странице машинописного текста, имеет классическую структуру, включающую введение, литературный обзор (глава 1), обсуждение выполненных автором исследований (глава 2), экспериментальную часть (глава 3), заключение, список сокращений и условных обозначений, список литературы и приложение. Работа содержит 158 ссылок на литературные источники, 67 схем, 13 таблиц и 13 рисунков.

Во **Введении** автор указывает на актуальность выбранной тематики диссертации, убедительно аргументирует необходимость выполненного исследования, формулирует его цели и задачи, а также перечисляет положения, выносимые на защиту.

В **главе 1** диссертации представлен литературный обзор современных методов синтеза вторичных и третичных жирноароматических аминов на основе реакций CN -функционализации аренов и гетаренов. Обзор состоит из двух частей. В первой из них рассмотрены реакции прямого аминирования (гет)аренов, катализируемые соединениями меди и других переходных металлов. Во второй части кратко представлены классические реакции алкиламинирования нитро(гет)аренов и азагетероциклов S_N^H -типа, а также современные “metal-free” фото- и электрокаталитические методы CN -алкиламинирования. Обзор содержит ссылки преимущественно на работы, опубликованные после 2015 года, что позволяет читателю оценить современное состояние исследований в указанной области.

Глава 2 диссертации состоит из трех разделов. В разделе 2.1 представлены разработанные диссертантом методы окислительного алкиламинирования изомерных нитрохинолинов, их N -оксидов и 5-нитроизохинолина. Диссертант установил, что указанные соединения взаимодействуют с водными и водно-щелочными растворами

первичных и вторичных алкиламинов в присутствии $K_3Fe(CN)_6$ с образованием соответствующих алкиламинопроизводных с умеренными и хорошими выходами. Реакции 5-нитрохинолина с первичными аминами протекают неселективно, приводя к образованию смеси 6- и 8-алкиламино-5-нитрохинолинов с преобладанием одного из изомеров в зависимости от присутствия или отсутствия KOH в реакционной смеси. Алкиламинирование изомерных 3-, 6- и 7-нитрохинолинов протекает исключительно в *орто*-положение к нитрогруппе и только при использовании первичных алкиламинов. Напротив, 8-нитрохинолин аминируется в *пара*-положение к нитрогруппе. При этом найдено, что взаимодействие 3-, 5-, 6- и 8-нитрохинолинов с бензил-, фурил- и (пиридин-3-ил)метиламинами в щелочной среде сопровождается дезалкилированием целевых алкиламинопроизводных. Таким образом, указанные амины могут служить синтетическими эквивалентами аммиака в реакциях аминирования.

Установлено, что в реакциях *N*-оксидов 6-, 7- и 8-нитрохинолинов с алкиламинами направление нуклеофильной атаки определяет *N*-оксидная группа. И только в случае *N*-оксида 5-нитрохинолина образуется смесь 2- и 8-алкиламинопроизводных с преобладанием последних. Интересно, что ранее д.х.н. О.П. Демидовым и сотр. было показано, что в реакциях *N*-оксидов нитрохинолинов с амидами ориентирующей нуклеофил группой, как правило, служит нитрогруппа и при этом часто дезоксидируется. Следует также подчеркнуть, что взаимодействие *N*-оксидов азагетероциклов с нуклеофилами нередко протекает по пути *кине*-замещения. В реакциях нитрохинолинов с алкиламинами *N*-оксидная группа сохраняется.

Раздел 2.2 посвящен синтезу имидазохинолинов на основе *орто*-алкиламинопроизводных 5-, 6- и 7-нитрохинолинов (изучены три подхода). Диссертант предложил новый эффективный одnoreакторный метод синтеза имидазохинолинов, включающий восстановление нитрогруппы и гетероциклизацию промежуточных *орто*-диаминов в системе Sn/HCOOH. В результате из *орто*-алкиламинопроизводных 5- и 6-нитрохинолинов получена серия изомерных 3-алкил-3*H*-имидазо[4,5-*f*]хинолинов и 1-алкил-1*H*-имидазо[4,5-*f*]хинолинов. Установлено, что 7-нитрохинолины в тех же условиях демонстрируют специфичную реакционную способность, образуя с умеренным выходом 1-алкил-1*H*-имидазо[4,5-*h*]хинолин-2(3*H*)-оны. Далее описан поэтапный метод синтеза имидазо[4,5-*h*]хинолин-2(3*H*)-онов и имидазо[4,5-*f*]хинолин-2(3*H*)-онов, включающий восстановление *орто*-алкиламинопроизводных 5- и 6-нитрохинолинов до соответствующих диаминов и их термическую гетероциклизацию под действием мочевины. Третий подход - катализируемая основанием циклизация *орто*-алкиламинопроизводных 5-, 6- и 7-нитрохинолинов в 2-*R*-3*H*-имидазо[4,5-*f*]хинолин-1-оксиды, 2-*R*-1*H*-имидазо[4,5-*f*]хинолин-3-оксиды и 2-*R*-1*H*-имидазо[4,5-*h*]хинолин-3-оксиды, соответственно. Как, справедливо отметил диссертант, подобные структуры (*N*-оксиды азолов) практически невозможно получить прямым окислением азагруппы в азольном ядре, поскольку классический метод *N*-оксидирования азагруппы в системе $H_2O_2/RCOOH$ ведет к разрушению азольного кольца. Для расширения серии 2-*R*-3*H*-имидазо[4,5-*f*]хинолин-1-оксидов диссертант выполнил синтез 6-алкиламино-5-нитрохинолинов (недоступных вышеописанной реакцией S_N^H -алкиламинирования), используя традиционное *инсо*-замещение в 6-бром-5-нитрохинолине. Последующая катализируемая основанием гетероциклизация позволила получить целевые 2-*R*-3*H*-имидазо[4,5-*f*]хинолин-1-оксиды с гетарильными, аминокальными и метоксикальными заместителями *R*. Реакция была выполнена в одnoreакторном режиме, описаны некоторые ограничения предложенного метода.

Следует особо подчеркнуть, что условия всех предложенных в разделе 2.2 реакций были оптимизированы. По крайней мере одна структура в каждой из синтезированных серий соединений исследована методом рентгеноструктурного анализа.

Заключительный раздел 2.3 этой главы содержит данные о результатах биологических испытаний синтезированных соединений на предмет бактериостатической и фунгистатической активности.

В *Главе 3* представлена информация об использованном в исследовании оборудовании, приведены методики синтеза, а также описаны физико-химические характеристики полученных веществ.

Завершает диссертацию *Заключение*, которое соответствует сформулированным во введении целям и задачам исследования.

Научная новизна и теоретическая значимость. Тщательный анализ результатов исследования, автореферата и публикаций А.Н. Ларина показывает, что рецензируемую работу отличает высокий уровень научной новизны и очевидная практическая значимость. Полученные диссертантом данные – это достойный вклад в теорию нуклеофильного замещения водорода в гетероароматическом ряду, а также практический вклад в методологию “зеленой химии”.

Впервые выполнены реакции окислительного нуклеофильного замещения водорода в *p*-нитрохинолинах, их *N*-оксидах и 5-нитроизохинолине с использованием алкиламинов в качестве нуклеофилов и гексацианоферрата(III) калия как окислителя. Выявлены особенности хемо- и региоселективности указанных процессов. Установлено, что в нитрохинолинах и 5-нитроизохинолине алкиламинирование протекает в *орто*- и(или) *пара*-положение к нитрогруппе, в то время как в *N*-оксидах нитрохинолинов направление нуклеофильной атаки определяет *N*-оксидная функция. В случае 5-нитрохинолинов соотношение *орто*- и *пара*-алкиламинопроизводных зависит от *pH*-среды. Выявлена зависимость указанных реакций от природы алкиламина. При использовании вторичных алкиламинов в ряде случаев реакции алкиламинирования не протекают. Взаимодействие 3-, 5-, 6- и 8-нитрохинолинов с бензил-, фурил- и (пиридин-3-ил)метиламинами в щелочной среде сопровождается дезалкилированием целевых алкиламинопроизводных. Таким образом показано, что указанные амины могут служить синтетическими эквивалентами аммиака в реакциях S_N^H -аминирования.

Предложены три новых эффективных метода синтеза имидазо[4,5-*h*]- и имидазо[4,5-*f*]хинолинов: 1) одnoreакторный подход, включающий восстановление нитрогруппы и гетероциклизацию промежуточных *орто*-диаминов в системе $Sn/HCOOH$; 2) двухстадийный процесс, включающий восстановление *орто*-алкиламинопроизводных 5- и 6-нитрохинолинов до соответствующих диаминов и их термическую гетероциклизацию под действием мочевины в имидазохинолиноны; 3) способ, основанный на катализируемой основанием циклизации *орто*-алкиламинопроизводных 5-, 6- и 7-нитрохинолинов в труднодоступные 2-*R*-3*H*-имидазо[4,5-*f*]хинолин-1-оксиды, 2-*R*-1*H*-имидазо[4,5-*f*]хинолин-3-оксиды и 2-*R*-1*H*-имидазо[4,5-*h*]хинолин-3-оксиды, соответственно. Подобные структуры (*N*-оксиды азолов) практически невозможно получить прямым окислением азагруппы в азольном ядре, поскольку классический метод *N*-оксидирования азагруппы в системе $H_2O_2/RCOOH$ ведет к разрушению азольного кольца.

Практическая значимость. Разработаны методы синтеза ранее неизвестных изомерных алкиламинопроизводных *p*-нитрохинолинов, их *N*-оксидов и 5-нитроизохинолина, многие из которых труднодоступны другими методами. Предложенные синтетические методы отличают мягкие условия, простота выполнения и доступность исходных веществ. Используемые в работе синтетические стратегии отвечают некоторым принципам “зеленой химии”, поскольку основаны на реакциях S_N^H -типа и не требуют предварительного введения хороших уходящих групп в субстраты. К тому же реакции выполняются, как правило, в водном растворе, без использования органических растворителей.

Разработаны эффективные методы синтеза разнообразных производных имидазо[4,5-*h*]- и имидазо[4,5-*f*]хинолинов, включая весьма труднодоступные *N*-оксиды.

Установлено, что синтезированные алкиламинопроизводные *p*-нитрохинолинов и 5-нитроизохинолина, а также имидазо[4,5-*h*]- и имидазо[4,5-*f*]хинолины проявляют бактериостатическую и фунгистатическую активность разной степени выраженности. В ряду имидазохинолинов выявлено соединение-лидер (1-бутил-1*H*-имидазо[4,5-*h*]хинолин-2(3*H*)-он), протистоцидная активность которого сопоставима с препаратом Хлорохин.

Методология и методы диссертационного исследования основаны на анализе литературных данных и направленном органическом синтезе в соответствии с его теоретическими принципами. Строение синтезированных соединений подтверждено с применением комплекса физико-химических методов: ¹H, ¹³C ЯМР спектроскопии, рентгеноструктурного и масс-спектрометрии высокого разрешения.

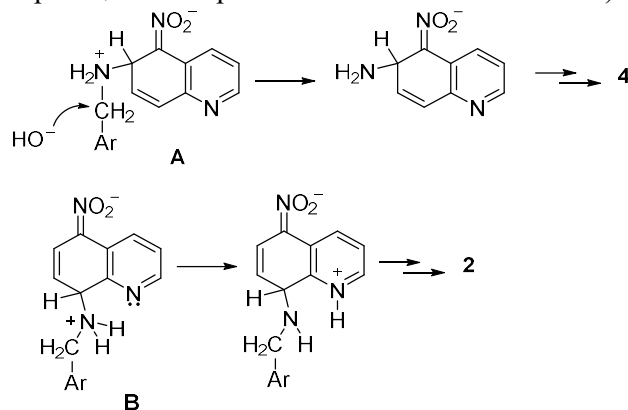
Достоверность результатов обеспечена воспроизводимостью экспериментальных данных, применением современного сертифицированного спектрального оборудования и методик обработки спектральных данных, соответствием результатов и выводов диссертации современным теоретическим концепциям органической химии.

Высокий научный уровень выполненного исследования подтверждён наличием у диссертанта 7 научных работ, из которых 3 - статьи, опубликованные в зарубежных рецензируемых научных журналах, входящих в международные базы Scopus и Web of Science и определённых перечнем ВАК РФ. Результаты работы докладывались на всероссийских и международных конференциях (4 тезиса докладов). Автореферат и публикации соответствуют и в полной мере освещают результаты выполненной работы.

Вопросы для дискуссии и замечания:

1. В названии диссертации первое слово следовало бы писать с заглавной буквы (как и в названии раздела 1.1 и соответствующих подразделов). Само название можно было сделать более кратким: “S_N^H-Алкиламинирование нитропроизводных хинолина и изохинолина. Синтез имидазохинолинов”.
2. Почему в литобзоре не приведены сведения о взаимодействии нитрохинолинов и нитроизохинолинов с амидами, ранее полученные в лаборатории д.х.н. О.П. Демидова, и, что ещё более важно, почему эти сведения диссертант не привлекал к обсуждению собственных результатов?
3. Не вполне понятна трактовка преимущественного образования 8-алкиламино-5-нитрохинолинов в отсутствие щелочи и, напротив, преобладание 6-алкиламинопроизводных при проведении реакции в водно-щелочном растворе. Почему 8-алкиламино-5-нитрохинолинам отводится роль продуктов термодинамического контроля? Ведь судя по ЯМР спектрам и данным РСА 6-алкиламино-5-нитрохинолины стабилизированы внутримолекулярной водородной связью. В нафталиновом ряду α-σ-комплексы более устойчивы, т.е. образуются легче β-σ-комплексов. Можно предположить, что в случае 5-нитрохинолина именно C(8)-σ-комплексы образуются легче и, возможно, окисляются легче. Окислительная способность K₃Fe(CN)₆ в щелочном растворе значительно усиливается, позволяя окисляться менее стабильным C(6)-σ-комплексам, но дающим термодинамически более стабильные продукты. Для интерпретации данного результата были бы полезны квантово-химические расчеты.
4. Что касается образования 6-амино-5-нитрохинолина и изомерных аминонитрохинолинов в реакциях с бензил-, фурил- и (пиридин-3-ил)метиламинами в щелочной среде. Это результат S_N1-процесса (только этим аминам соответствуют резонансно-стабилизированные карбокатионы) или S_N2-реакции? Очевидно, алкиламмониевый фрагмент σ-комплекса типа **A** может стабилизироваться через депротонирование или дезалкилирование. Дезалкилирование частично снимает стерические проблемы. Отсутствие продукта дезалкилирования в случае образования 8-

алкиламинопроводных, возможно, связано с внутримолекулярным переносом протона к *перо*-азогруппе в σ -комплексе типа **B** (поэтому не наблюдается продукта дезалкилирования в реакции 7-нитрохинолина с бензиламином?).



5. При обсуждении квантово-химических расчетов (стр. 55 диссертации), реакция, представленная схемой 54, ошибочно рассматривается как викариозное нуклеофильное замещение. Это *кине*-замещение. При викариозном замещении нуклеофил приносит с собой уходящую группу, расположенную при нуклеофильном центре.
6. Образование 1-алкил-1*H*-имидазо[4,5-*h*]хинолин-2(3*H*)-онов **47** вместо соответствующих имидазохинолинов (стр. 64, 65, схема 60) диссертант связывает с окислением промежуточных псевдоснований исходным 7-нитрохинолином. Но в этом случае выход продуктов **47** не может превышать 50%. Как объяснить более высокие выходы?
7. На мой взгляд, в тексте обсуждения результатов уделяется недостаточно внимания доказательству структуры полученных соединений и описанию их спектральных характеристик. РСА выполняется для одного соединения в серии, а подобие в спектральных характеристиках говорит об общности структур.
8. В работе имеются отдельные опечатки и стилистические погрешности.

Считаю, что диссертационное исследование А.Н. Ларина соответствует паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки) в следующих пунктах: выделение и очистка новых соединений, открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования; развитие рациональных путей синтеза сложных молекул; исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений.

Диссертационное исследование А.Н. Ларина “ S_N^H -Алкиламинирование нитропроизводных хинолина, 5-нитроизохинолина и синтез ряда имидазохинолинов на основе полученных соединений”, представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение научной задачи, имеющей большое значение, а именно разработки удобных, отвечающих принципам “зелёной химии” методов S_N^H -функционализации нитрохинолинов и нитроизохинолинов, основанных на реакциях S_N^H -типа указанных субстратов с алкиламинами, а также синтеза биологически активных соединений. По актуальности поставленных задач, научной новизне, достоверности, теоретической и практической значимости, степени обоснованности выводов, объёму выполненных исследований диссертационная работа “ S_N^H -Алкиламинирование нитропроизводных хинолина, 5-нитроизохинолина и синтез ряда имидазохинолинов на основе полученных соединений” соответствует требованиям п.п.9-14 “Положения о порядке присуждении учёных степеней”, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в последней редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор, Ларин Александр Николаевич,

безусловно, заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Я, Гулевская Анна Васильевна, даю своё согласие на включение своих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.2.398.05, и их дальнейшую обработку в соответствии с требованиями Минобрнауки РФ.

Официальный оппонент:

Гулевская Анна Васильевна, профессор
доктор химических наук по специальности 1.4.3. (02.00.03) Органическая химия
заведующий кафедрой органической химии химического факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южный федеральный университет» (ЮФУ)

Почтовый адрес: 344090 г. Ростов-на-Дону, пр. Р. Зорге, д. 7, химический факультет ЮФУ

Телефон: +7 928 197 20 78

Электронный адрес: agulevskaya@sfedu.ru

Дата 20 августа 2026 г.

 (А.В. Гулевская)

Подпись А.В. Гулевской заверяю

И.о. декана химического факультета ЮФУ, к.х.н.  Е.В. Коршунова

