

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертацию на соискание учёной степени кандидата химических наук Ларина Александра Николаевича на тему « S_N^H -Алкиламинирование нитропроизводных хинолина, 5-нитроизохинолина и синтез ряда имидазохинолинов на основе полученных соединений» по научной специальности 1.4.3. Органическая химия

Одним из приоритетных направлений современной органической и медицинской химии является разработка атом-экономных и экологически безопасных методов построения конденсированных азотсодержащих гетероциклических систем. Особый интерес представляют аннелированные производные хинолина – структурные аналоги пуриновых оснований с широким спектром биологической активности. Между тем подходы к их функционализации до сих пор, в значительной мере, основываются на необходимости предварительного галогенирования субстрата и последующего кросс-сочетания с использованием комплексов переходных металлов, что приводит к дополнительным стадиям синтеза и необходимости очистке целевых соединений от металлов.

Методология окислительного нуклеофильного замещения водорода (ONSH) выступает экономически оправданной альтернативой, позволяющей формировать связь углерода с гетероатомом в одну стадию без использования металлического катализа. Однако в ряду нитрохинолинов её возможности до настоящего времени оставались практически неизученными и ограничивались лишь метиламинированием под действием $KMnO_4$ в жидком амине – условиями, малоприспособленными для препаративной практики. Таким образом, диссертационное исследование Ларина Александра Николаевича, посвященное систематическому изучению реакций S_N^H -алкиламинирования широкого ряда изомерных нитрохинолинов, 5-нитроизохинолина и их *N*-оксидов в водной среде, а также исследованию возможности использования полученных *орто*-алкиламинонитропроизводных в качестве платформы для конструирования имидазольного цикла, является высоко **актуальным**.

Диссертация Ларина А. Н. построена традиционным образом, состоит из введения, трёх глав (литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальная часть), заключения (выводов), списка сокращений, списка литературы, включающего 158 наименований (около половины цитируемых источников опубликованы за последние десять лет) и приложения. Работа изложена на 174 страницах, содержит 67 схем, 13 таблиц и 13 рисунков. Структура работы

представляется логичной, а содержание глав взаимосвязанным и подчиненным общей цели исследования.

Литературный обзор, посвященный последним достижениям в области синтеза вторичных и третичных арил- и гетариламинов на основе C–N функционализации (включает 90 источников), свидетельствует о значительном преобладании металлокатализируемых методов над способами, реализующими стратегии VNSH и ONSH, что показывает высокое значение поставленных в рецензируемом исследовании цели и задач.

Обсуждение полученных результатов разделено автором на две части. В первой – представлено систематическое исследование реакций ONSH-алкиламинирования 3-, 5-, 6-, 7-, 8-нитрохинолинов, 5-нитроизохинолина и их *N*-оксидов в водной и водно-диоксановой среде.

Вторая часть раскрывает синтетический потенциал полученных *орто*-алкиламинонитрохинолинов. Предложены два подхода к аннелированию имидазольного цикла: одnoreакторная восстановительная циклизация в муравьиной кислоте в присутствии олова, приводящая к имидазо[4,5-*f*]хинолинам, а в ряду 7,8-замещенных субстратов – к имидазо[4,5-*h*]хинолин-2(3*H*)-онам; и катализируемая основанием внутримолекулярная циклизация в безводных спиртах, открывающая путь к изомерным имидазо[4,5-*f*(*h*)]хинолин-*N*-оксидам.

Отдельного внимания заслуживают результаты первичного биологического скрининга представительной выборки полученных автором соединений, которые завершают вторую часть обсуждения результатов.

Экспериментальная часть объемом около 70 страниц содержит общие методики синтеза получаемых продуктов, их выходы, температуры плавления, данные спектров ЯМР ^1H и ^{13}C и масс-спектрометрии высокого разрешения.

Приложение включает кристаллографические параметры семнадцати синтезированных структур.

Достоверность полученных в диссертационном исследовании результатов не вызывает сомнений и обеспечена применением комплекса современных физико-химических методов. Строение синтезированных соединений надёжно подтверждено данными спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C и масс-спектрометрии высокого разрешения, а строение семнадцати ключевых структур однозначно установлено методом рентгеноструктурного анализа. Воспроизводимость экспериментов, в том числе на увеличенных загрузках, свидетельствует о надёжности разработанных методик.

Научная новизна диссертационной работы заключается в следующем:

1. Впервые разработаны условия прямого окислительного S_N^H -алкиламинирования 3-, 5-, 6-, 7-, 8-нитрохинолинов и 5-нитроизохинолина первичными и вторичными алифатическими аминами в водной среде с использованием мягкого одноэлектронного окислителя ($K_3[Fe(CN)_6]$); установлено определяющее влияние нитрогруппы на ориентацию замещения и показана возможность «переключения» регионаправленности реакции (с *пара*- на *орто*-положение относительно нитрогруппы) при добавлении щёлочи.

2. Впервые осуществлено S_N^H -алкиламинирование *N*-оксидов 5-, 6-, 7- и 8-нитрохинолинов и установлено, что при конкурирующем влиянии двух акцепторных центров направление атаки нуклеофила определяется *N*-оксидной группой, полностью сохраняющейся в продуктах реакции. Особую ценность представляет вовлечение в реакцию стерически напряжённого 8-нитрохинолин-*N*-оксида, разрушавшегося в классических условиях анионного амидирования и ариламинирования.

3. Предложены два принципиально различных подхода к аннелированию имидазольного цикла к хинолиновой системе: однореакторная восстановительная циклизация *орто*-алкиламинонитрохинолинов в муравьиной кислоте в присутствии металлического олова, приводящая в ряду 7,8-замещённых субстратов к образованию имидазо[4,5-*h*]хинолин-2(3*H*)-онов, и внутримолекулярная циклизация в присутствии алкоголятов щелочных металлов, открывающая направленный синтез изомерных имидазо[4,5-*f(h)*]хинолин-*N*-оксидов с фиксированным положением *N*-оксидной функции — структурам, практически недостижимым прямым окислением азота в готовом гетероцикле.

4. Выявлено, по результатам биологического скрининга, соединение-лидер среди полученных продуктов, обладающее выраженной протистоцидной активностью, а также обнаружена умеренная бактериостатическая активность большинства синтезированных соединений в отношении *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*.

Теоретическая значимость работы состоит в систематическом исследовании реакций прямого окислительного нуклеофильного замещения водорода в ряду 3-, 5-, 6-, 7-, 8-нитрохинолинов, 5-нитроизохинолина и *N*-оксидов 5-, 6-, 7- и 8-нитрохинолинов с первичными и вторичными алифатическими аминами, а также в установлении факторов, управляющих регионаправленностью этих

ONSH-реакций в системах с двумя конкурирующими акцепторными центрами, в выявлении роли основания (щёлочи) как средства «перехвата» кинетически образующегося σ^H -аддукта, а также в подтверждении хемоселективности метода по отношению к связи С–Н на примере реакции 6-бром-5-нитрохинолин-*N*-оксида.

Практическая значимость работы заключается в разработке простых в исполнении методов синтеза изомерных *N*-алкил- и *N,N*-диалкиламинонитрохинолинов – продуктов прямого окислительного S_N^H -алкиламинирования 3-, 5-, 6-, 7-, 8-нитрохинолинов и 5-нитроизохинолина, не требующих инертной атмосферы, безводных растворителей и катализаторов на основе переходных металлов, осуществляемых при комнатной температуре, преимущественно, в водной среде и имеющих возможность масштабирования. Предложены однореакторные (*one-pot*) методы аннелирования имидазольного цикла к хинолиновой системе, позволяющие эффективно синтезировать серии *N*-алкилзамещенных имидазо[4,5-*f*]хинолинов и имидазо[4,5-*h*]хинолин-2(3*H*)-онов, а также ранее недоступных *N*-оксидов имидазо[4,5-*f*]- и [4,5-*h*]хинолинов. Создана представительная библиотека соединений пуриноподобного строения. Обнаружена умеренная бактериостатическая активность большинства синтезированных соединений в отношении *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* на основании биологического скрининга, а также выявлено соединение-лидер, обладающее выраженной протистоцидной активностью.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений и опирается на значительный объём собственных экспериментальных данных и их согласованностью с известными литературными аналогиями. Логика исследования выстроена последовательно: от поиска оптимальных условий и установления закономерностей региоселективности к синтетическому использованию полученных соединений и оценке их биологического потенциала. Выводы диссертации непосредственно вытекают из полученных данных и не выходят за пределы фактического материала.

Основные результаты диссертации изложены в 3 статьях, опубликованных в журналах, индексируемых Web of Science, Scopus и входящих в перечень ВАК РФ, и материалах 4 тезисов докладов конференций. Автореферат соответствует содержанию диссертации.

Личный вклад соискателя состоит в поиске и систематизации литературных данных, планировании и осуществлении экспериментов, включая выделение и характеристику синтезированных веществ, интерпретации полученных данных

физико-химических методов исследования, подготовке публикаций и формулировании положений заключения (выводов).

Диссертационная работа Ларина А. Н. написана логично, результаты чётко структурированы, проанализированы и обсуждены. Однако наряду с высокой оценкой работы при её прочтении возникает ряд **замечаний и вопросов**:

1. Чем обусловлено влияние щёлочи, которая ускоряет окислительную ароматизацию в ряду нитрохинолинов, на осмоление реакционной массы в случае реакции с *N*-оксидами: разрушается исходный субстрат, σ^H -аддукт или конечный продукт?

2. С чем связывает автор обнаруженную возможность получения продуктов окислительного S_N^H -алкиламинирования стерически напряженного 8-нитрохинолин-*N*-оксида **43** в условиях предложенного метода С?

3. В названии и в одной из задач исследования упоминается синтез «имидазохинолинов на основе полученных соединений», однако, целью работы определяется лишь синтез алкилгетариламинов, что несколько удивляет.

4. Квантово-химические расчёты (с. 55-56) описаны весьма лаконично и не упоминаются в экспериментальной части. При этом расчёты использованы лишь при обсуждении возможности протекания альтернативного пути, тогда как вопрос о конкурентной атаке атомов С-2 и С-8 обсуждается лишь на качественном уровне.

5. Несомненно, заслуживают уважения механизмы обсуждаемых реакций, представленные в диссертационном исследовании. Однако, предполагаемый механизм окислительного нуклеофильного замещения водорода (схема 48) следует дополнить ссылками на литературные аналогии, а механизм реакции межмолекулярного переноса гидрид-иона (схема 60), на мой взгляд, требует не только литературных аналогий, но и более глубокого изучения, в том числе, с использованием квантово-химических расчетов.

6. Все синтезированные соединения охарактеризованы данными спектров ЯМР 1H и ^{13}C , при этом несомненным украшением диссертационного исследования стали бы примеры гетерокорреляционных экспериментов для наглядной демонстрации отнесения сигналов атомов водорода и углерода. Кроме этого, несомненным выигрышным дополнением стали бы данные ИК спектроскопии для аминонитрохинолинов, их *N*-оксидов и имидазохинолинонов.

7. Данные, указанные в экспериментальной и в основной частях диссертации в некоторых случаях требуют дополнительных объяснений, например, для соединений **44f** и **56f** расчётные выходы (37% и 63 %) существенно расходятся с заявленными (55% (стр. 130) и 87 % (стр. 149); для **12c** масса, выход и температура плавления полностью повторяют данные для **12b**, имеющего иную молекулярную массу. Диапазоны выходов для серий **12a-f** (стр. 41 – выходы 35-93%) и **54a-e** (стр. 70 – выходы 71-92%) не отвечают экспериментальной части. (**12a-f** стр. 97, 98 – выходы 42-93%; **54a-e** стр. 144, 145 – выходы 77-92%). Ни один из трёх масштабированных опытов, на которые опирается вывод о препаративной применимости методов, в экспериментальной части не описан.

8. В тексте диссертации встречаются опечатки и неточности. Например, стр. 33 – указано, что реакция протекает «региоселективно по положению С-6 с образованием *пара*-изомера **2a**», хотя *пара*-положением к нитрогруппе при С-5 является С-8; стр. 55 – сказано, что учёт сольватации снижает энергию активации «примерно на 46 ккал/моль», тогда как по таблице 8 барьер снижается менее чем на 2 ккал/моль; стр. 95 – в методе А' указана загрузка « $K_3[Fe(CN)]_6$ (1 ммоль)» вместо шестикратного избытка; стр. 143 – в методе G (с. 143) основание названо «изопропионатом натрия» вместо изопропилата; стр. 155 (Список сокращений и условных обозначений) – *one-pot* рассматривается как «одностадийный синтез», а не «однореакторный» метод. Нумерация соединений в диссертации и автореферате не совпадает, что затрудняет восприятие материала.

Указанные замечания и вопросы носят дискуссионный характер, не снижают актуальность работы и не влияют на её новизну, теоретическую и практическую значимость.

Заключение. Диссертация Ларина Александра Николаевича на тему: « S_N^H -Алкиламинирование нитропроизводных хинолина, 5-нитроизохинолина и синтез ряда имидазохинолинов на основе полученных соединений» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научная задача — разработаны эффективные методы прямого окислительного нуклеофильного замещения водорода в ряду нитропроизводных хинолина, 5-нитроизохинолина и их *N*-оксидов, а также на основе полученных продуктов разработаны подходы к направленному синтезу ранее недоступных имидазоаннелированных гетероциклов. Диссертация полностью соответствует паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия в пп. 1, 3 и 7.

Таким образом, по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, объёму выполненных исследований и достоверности полученных результатов диссертационная работа « S_N^H -Алкиламинирование нитропроизводных хинолина, 5-нитроизохинолина и синтез ряда имидазохинолинов на основе полученных соединений» **полностью соответствует** требованиям пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор, Ларин Александр Николаевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки).

Я, Озерова Ольга Юрьевна, даю свое 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:

кандидат химических наук, доцент кафедры органической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена»

Озерова Ольга Юрьевна



«25» августа 2026 г.

Контактные данные:

тел. +7(812)5713800, e-mail: ozerova_olga89@mail.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация: 1.4.3. (02.00.03) Органическая химия

Адрес места работы:

191186, г. Санкт-Петербург, наб. реки Мойки, д. 48

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

Подпись Озеровой Ольги Юрьевны удостоверяю.

25 августа 2026 года

Проректор по общим вопросам и
международному сотрудничеству



Л.М. Кобрина

Рыборецкая Т.Г.