

Отзыв

официального оппонента на диссертационную работу Новичихиной Надежды Павловны

«Синтез и свойства новых гетероциклических систем на основе 4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов»,

представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия.

Пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионы, представляющие собой уникальную трициклическую гетероароматическую систему, сочетая в себе хинолиновый и изатинный фрагменты, безусловно являются практически значимыми веществами. Соединения, содержащие в качестве ключевого пирроло[3,2,1-*ij*]хинолиновый фрагмент, обладают антибактериальным, противоопухолевым, противодиабетическим, противоастматическим действиями, проявляют свойства диуретиков и антикоагулянтов, а также используются в качестве исходных веществ в тонком органическом синтезе. Поэтому диссертационная работа Новичихиной Н.П., целью которой является дизайн новых соединений пирроло[3,2,1-*ij*]хинолинового ряда, разработка новых эффективных методов их синтеза, а также изучения строения и свойств синтезированных соединений, несомненно актуальна. Дополнительным подтверждением актуальности исследования Новичихиной Н.П. является тот факт, что работа является частью плановых научных исследований, проводимых на кафедре органической химии ВГУ в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ ВУЗам в сфере научной деятельности на 2020-2022 годы.

Целью диссертационной работы Новичихиной Н.П. являлась разработка новых эффективных методов синтеза соединений пирроло[3,2,1-*ij*]хинолинового ряда, а также изучение строения и свойств полученных соединений. Для достижения поставленной цели диссертант верно расставил акценты в виде конкретных и вполне обоснованных задач исследования.

Разработанный автором ряд доступных, простых и эффективных способов получения функционально замещённых гетероциклических систем на основе пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов является убедительным доказательством практической значимости исследования. Кроме этого, большое количество полученных соединений прошли биологические испытания *in vitro* и среди них выявлены соединения, обладающие ингибирующей активностью в отношении протеинкиназ NPM1-ALK, ALK, JAK3 и факторов свертывания крови Ха и XIa.

Рецензируемая работа изложена на 173 страницах машинописного текста и построена традиционно для синтетических работ, содержит введение, обзор литературы (Глава 1), обсуждение результатов (Глава 2), экспериментальную часть (Глава 3), заключение, список цитируемой литературы из 154 наименования (ссылки на отечественные и иностранные первоисточники), приложения. Работа иллюстрирована 36 таблицами, 79 схемами и 7 рисунками.

Обсуждению результатов исследования предпослан литературный обзор на 33 страницах. В данном разделе систематизированы и обобщены сведения о методах построения и реакционной способности пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов. Литературный обзор изложен грамотным, научным языком, хорошо оформлен и даёт целостное представление о достижениях в этой области органической химии за последние 40 лет. Анализ обзора даёт представление о нарастающем интересе научных коллективов к химии пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов и родственных систем. Таким образом, анализ имеющихся литературных сведений позволил диссертанту определить направление собственных исследований при постановке эксперимента.

Вторая глава диссертации (объемом 95 страниц) посвящена обсуждению собственных результатов исследования. Она изложена логично, правильно структурирована и начинается с описания синтеза 4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов, стартовых соединений диссертационного исследования (раздел 2.1).

В разделе 2.2 диссертации показана возможность получения новых гетероциклических систем в ходе превращений 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов с рядом нуклеофилов с участием пирролдионового фрагмента. Особенно хочется отметить удачный выбор нуклеофильных агентов, который предусматривает получение реакционно способных соединений с целью их вторичной функционализации. К таковым относятся реакции 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов с различными ациклическими, карбоциклическими и гетероциклическими метилкетонами, гидразингидратом и тиосемикарбазидом.

Раздел 2.3 оппонируемой работы содержит сведения о синтезе и строении бромпроизводных 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов, а также их особенностях поведения в реакциях алкилирования N,S,O-нуклеофилов. Диссертантом было показано, что введение в структуру исходных 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов подвижного атома брома открывает широкие возможности для синтеза новых линейно связанных гибридных гетероциклических систем на их основе с потенциальной биологической активностью. В итоге автором было синтезировано более 20 разнообразных бигетероциклических соединений с широкой диверсификацией химической природы циклов.

Следующий этап работы (раздел 2.4) связан с разработкой методов функционализации 4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов с участием C1 и C6 положений гетероцикла одновременно. Диссертантом показано, что 6-(гетарилметил)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионы, легко доступные бромированием 4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов бромсукцинимидом, могут быть успешно проалкилированы различными нуклеофилами, что было применено для синтеза новых функциональных производных, несущих арилимино-, гидразино- и тиоксотиазолидиновый фрагменты. Эта синтетическая методология безусловно является одним из достижений диссертанта и может быть использована в рациональном дизайне физиологически активных веществ.

Раздел 2.5 содержит результаты исследования биологической активности синтезированных соединений. Экспериментально установлено, что некоторые 6-(гетарилметил)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионы проявляют высокую ин-

гибирующую активность в отношении протеинкиназ JAK3 и NPM1-ALK. Для трех наиболее активных веществ приведены данные показателя полумаксимального ингибирования IC50. В данном разделе приведены данные и антикоагулянтной активности полученных производных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолина в отношении факторов свертывания крови Ха и XIa, что позволяет оценивать дальнейшие исследования в этой области как крайне перспективные.

В экспериментальной части работы (Глава 3), представленной на 12 страницах, автором приведены материальная база исследования, и подробные методики синтеза всех полученных автором соединений, не вызывающие сомнений в их воспроизводимости.

Следует отметить, что экспериментальные исследования диссертанта выполнены на достаточно высоком профессиональном уровне. Структуры полученных соединений были подтверждены современными методами ИК-спектроскопии, одномерной и двумерной ЯМР-спектроскопии ^1H , ^{13}C (DEPT, ^1H - ^{13}C HSQC, NOESY), масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS). Для трёх ключевых соединений был проведён рентгеноструктурный анализ и, таким образом, достоверность экспериментальных данных не вызывает сомнений.

Рецензируемая диссертационная работа производит благоприятное впечатление обстоятельным и последовательным изложением материала и представляет собой цельное, логичное и завершённое исследование на актуальную тему. Соискателю удалось успешно решить поставленные в работе задачи, однако по оформлению диссертации имеются следующие **замечания**:

1. Самопроизвольная перегруппировка винильного бромида С в аллильный бромид **31a** как изображено на схеме 68, не может протекать в этих условиях.
2. Схема 69 (стр.100) вызывает следующие замечания: дибромид А не может образоваться так-как используется один эквивалент NBS, к тому же в системе нет источника бромид-аниона для его образования. Естественным предшественником бромгидрина является третичный катион, который реагирует с водой, как это изображено на схеме 68. Невероятным представляется и превращение винильного бромида в аллильный **31a** и далее в ацеталь С. Так-как соответствующий

шее обсуждение в тексте отсутствует, неясно, наблюдались ли интермедиаты С, D, E в реакционной среде.

3. Схема 71 (стр. 106) Замещение происходит в апротонном ацетонитриле где более вероятен S_N2 механизм для бромида **30** и механизм S_N2' для пространственно-затруднённого бромида **31a** как это изображено на схеме 72. При реакции по механизму S_N1 бромид **31a** реагировал бы быстрее так-как вторичные бромиды легче образуют карбокатионы чем первичные.

4. Присутствует ряд неудачных выражений, например, «доступных методов функционализации» (стр. 5), «ретро-аллильная перегруппировка», «линейный» вместо линейный (стр. 6), «блок-синтон» (синтон это и есть строительный блок), «источник одноуглеродного синтона» (стр. 81), «аллильный метил».

5. В тексте присутствуют ошибки, так на схеме 39 пропущена двойная связь в соединениях **72a,b**, в соединении **79** на схеме 42 неверно локализована амино-группа, в методике синтеза соединения **32** в экспериментальной части указана загрузка 2 ммоль вместо 20 ммоль (стр. 145), в методике синтеза соединения **36** неверно указан номер исходного соединения (**6** вместо **30**) (стр. 144).

6. На рис. 2 (стр. 60) постулируется «лактим-лактамина таутомерия», однако данный термин неприменим к этому равновесию так-как нет тропной группы, а структуры A и D относятся друг к другу как резонансные структуры.

Однако, приведенные замечания относятся к интерпретации результатов и терминологии и принципиально не влияют на высокую оценку работы.

Основные результаты диссертационной работы Новичихиной Н.П. полностью изложены в пяти опубликованных статьях в научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ и хорошо апробированы на 8 всероссийских и международных конференциях.

Автореферат составлен в соответствии с требованиями ВАК РФ и в полной мере отражает содержание диссертации.

Заключение. Диссертационная работа **Новичихиной Надежды Павловны** «Синтез и свойства новых гетероциклических систем на основе 4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов» соответствует специально-

сти 1.4.3. Органическая химия, по актуальности решаемых задач, новизне, объему проведенных исследований, уровню их обсуждения, научной и практической значимости отвечает всем требованиям пп. 9-11, 13,14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор – Новичихина Надежда Павловна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Доктор наук (специальность
02.00.03 – «Органическая химия»),
профессор, заведующий кафедрой органической химии ФГБОУ ВО «Северо-Осетинский государственный университет им. К.Л. Хетагурова» 362025, РСО-Алания, г. Владикавказ,
ул. Ватутина, 43-46,
Тел.: +7(8672)531214,
эл. адрес: hamprazero@mail.ru



Абаев Владимир Таймуразович

Подпись В.Т. Абаева заверяю.

Проректор по научной деятельности
ФГБОУ ВО «Северо-Осетинский государственный университет им. К. Л. Хетагурова»
Д. и. н., профессор



Туаева Берта Владимировна

«3» декабря 2021 г.