

«УТВЕРЖДАЮ»

ВРИО директора Федерального
государственного бюджетного учреждения науки
Института физиологически активных веществ
Российской академии наук (ИФАВ РАН)



С.Г. Клочков

« 07 » декабря 2021 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации 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

Диссертационная работа Новичихиной Надежды Павловны, относящаяся к актуальной области - химии гетероциклических соединений, посвящена разработке методов синтеза новых гетероциклических систем на основе 4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов и изучению их свойств, в том числе биологической активности.

Актуальность диссертационной работы обусловлена потребностью различных отраслей промышленности в новых соединениях, обладающих практически полезными свойствами, включая востребованность эффективных лекарственных препаратов в медицине. Так, производные пирроло[3,2,1-*ij*]хинолинового ряда обладают противоопухолевым, противовирусным, противодиабетическим, антикоагулянтным и иными видами биологического действия. Кроме того, следует отметить, что некоторые представители пирроло[3,2,1-*ij*]хинолинов могут быть

использованы в качестве красителей, пестицидов и аналитических реагентов. Очевидно, что исследование подходов к построению гетероциклических систем с фрагментом пирроло[3,2,1-*ij*]хинолина может привести к открытию нетрадиционных путей синтеза их производных, которые будут полезны при разработке новых эффективных лекарств. Актуальность диссертации Н.П.Новичихиной подтверждается также тем, что она подготовлена в рамках выполнения работ по государственному заданию Министерства науки и высшего образования Российской Федерации ВУЗам в сфере научной деятельности на 2020-2022 годы.

Научная новизна. В результате выполнения диссертационного исследования соискателем были найдены эффективные синтетические подходы к соединениям 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолинового ряда и исследованы закономерности протекания некоторых реакций с их участием. Проведена функционализация большого числа синтезируемых соединений, таких как 1-фенацилиденпирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-оны, пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-оны, тиосемикарбазоны 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов и других. Довольно подробно изучено поведение 4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов в реакциях бромирования *N*-бромсукцинимидом в условиях радикального и электрофильного замещения. Установлена структура образующихся продуктов моно- и дибромирования с использованием комплекса спектральных методов, в том числе метода рентгеноструктурного анализа. Обнаружено, что некоторые синтезированные производные пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов обладают специфической биологической активностью, и на их основе могут быть разработаны новые ингибиторы протеинкиназ и факторов свертывания крови.

Практическая значимость исследования заключается в разработке методов синтеза функционально замещённых гетероциклических систем на основе пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов. В процессе его выполнения разработаны новые препаративные способы получения 1-гидроксипроизводных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов; 1,2-

дигидрохиолин-8-глиоксиламидов; 6-((гетарил)метил)-4,4-диметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хиолин-1,2-дионов, а также их имино- и илиденовых аналогов. Особенно важно, что среди полученных соединений выявлены эффективные ингибиторы протеинкиназ NPM1-ALK, ALK, JAK3, а также ингибиторы факторов свертывания крови Ха и XIa.

Диссертационная работа построена в соответствии с принятой в органической химии структурой и в качестве разделов содержит введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальная часть, заключение, список литературы (154 цитируемых работ) и приложения. Общий объем диссертации составляет 173 страницы.

Литературный обзор, включающий 33 страницы, охватывает данные оригинальных работ, которые опубликованы с 1980 по 2020 годы. В нем подробно рассмотрены имеющиеся на сегодняшний день сведения о методах синтеза пирроло[3,2,1-*ij*]хиолин-1,2-дионов, а также об известных превращениях с участием таких соединений. Материал обзора логично структурирован и позволяет получить полное представление о способах построения таких систем и их реакционной способности.

Вторая глава посвящена обсуждению результатов собственных исследований автора. В разделе 2.1 обсуждены методы синтеза объектов исследования – 4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хиолин-1,2-дионов – из гидрохлоридов замещенных 2,2,4-триметил-1,2-дигидрохиолинов и оксалилхлорида. Затем представлены пути функционализации этих соединений: реакции с участием пирролдионового фрагмента (раздел 2.2), получение бромпроизводных и их взаимодействие с N,S,O-нуклеофилами (раздел 2.3). В разделе 2.4 описана модификация 4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хиолин-1,2-дионов с участием положений 1 и 6 гетероцикла, в раздел 2.5 включены данные о биологической активности синтезированных продуктов. В ходе обсуждения неизвестных ранее соединений автор использует всю информацию, необходимую для их идентификации и установления структуры. Основная часть данных,

полученных с помощью спектроскопии ЯМР, наглядно представлена в виде таблиц. Для доказательства строения продуктов привлечены современные спектральные методы анализа: спектроскопия ЯМР ^1H , ^{13}C , включая DEPT- и двумерные эксперименты (NOESY, HSQC), ИК-спектроскопия, ВЭЖХ с масс-спектрометрией, а для некоторых соединений – рентгеноструктурный анализ. В связи с этим достоверность полученных результатов и сделанные на их основе выводы сомнений не вызывают.

В экспериментальной части диссертации (глава 3) приведены данные о приборах, используемых при проведении исследования, а также представлены методики синтеза и экспериментов по исследованию их биологической активности. В приложениях приведены спектры ЯМР некоторых продуктов и результаты РСА.

Заключение посвящено перечислению наиболее важных выводов, сделанных на основании проведенного диссертационного исследования.

Список литературы оформлен в соответствии с требованиями.

Несмотря на общее положительное впечатление от работы, к автору имеется ряд замечаний и пожеланий:

1. По тексту встречаются опечатки и стилистические погрешности. (например, на стр. 14, 40, 44, 47, 88, 89, 130).

2. В литературном обзоре целесообразно было бы приводить выходы целевых соединений на всех схемах. Например, в ходе обсуждения схемы 3 на стр. 11 автор обсуждает уменьшение выходов целевых продуктов, но не приводит их; аналогичное замечание относится и к схемам 9, 15 и некоторым другим.

3. В экспериментальной части желательно было указывать не только количество молей реагентов, но и их массу или объем; иногда в методиках не приведены температуры, соотношение реагентов (например, для катализатора).

4. Общее замечание по данным о биологической активности: хорошо бы в таблицах приводить значения активности для препаратов, которые являются общеупотребительными «стандартами сравнения».

5. Вопрос по табл. 34 – 36 (стр.132): значения ингибирования получены в одних экспериментальных условиях? Если да, почему по-разному названы соответствующие колонки в таблицах?

6. Вопрос к тексту на стр. 100. Автором проведен мониторинг бромирования ПХД 31а эквимольным количеством NBS в ДМФА на свету и в темноте, в присутствии воды и ее отсутствии. Какие результаты этих экспериментов? Непонятно, откуда берется вода для получения бромгидрина при проведении реакции в сухом ДМФА?

7. Вопрос по схеме 69: в тексте не упомянут и не обсуждён продукт С. Неясно, как доказана его структура, как он может образоваться из ДМФА, причём и из моно-, и из дибромида?

Вместе с тем указанные замечания не являются принципиальными и не снижают достоинств диссертационной работы, которая выполнена на высоком современном уровне и производит общее благоприятное впечатление.

Полученные диссертантом результаты представляют как практический, так и теоретический интерес и могут быть использованы исследовательскими коллективами многих научных и образовательных организаций, включая Институт органической химии имени Н.Д.Зелинского Российской академии наук (г. Москва), Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Санкт-Петербургский государственный университет, Институт химии Саратовского государственного университета, Южный федеральный университет (г. Ростов-на-Дону), Иркутский институт химии имени А.Е.Фаворского СО РАН, Российский университет дружбы народов и др.

Рукопись диссертации и автореферат оформлены в соответствии с требованиями ВАК РФ. Автореферат и статьи, опубликованные автором в

российских и международных рецензируемых научных журналах, полностью отражают основные результаты диссертационной работы, которая соответствует специальности 1.4.3. Органическая химия.

Считаем, что диссертация Н.П.Новичихиной на тему «Синтез и свойства новых гетероциклических систем на основе 4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача в области органической химии, а именно: разработаны доступные методы функционализации пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов и на их основе синтезированы новые линейно-связанные гибридные гетероциклические системы, обладающие высокой биологической активностью. Рассматриваемая работа отвечает требованиям пп. 9-10, 13 и 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г (в действующей редакции), которые предъявляются ВАК РФ к кандидатским диссертациям, а её автор, Новичихина Надежда Павловна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия.

Настоящий отзыв обсужден и принят на открытом научном семинаре сотрудников лаборатории специального органического синтеза ИФАН РАН. Присутствовало на заседании 12 чел. Результаты голосования: «за» – 12 чел., «против» – 0, «воздержалось» – 0, протокол № 7 от 29 ноября 2021 года.

Отзыв подготовлен ведущим научным сотрудником лаборатории специального органического синтеза, доктором химических наук И.В.Серковым:

Председатель семинара - заведующий лабораторией специального органического синтеза, кандидат химических наук А.Н.Прошин

29.11.2021 г.

И.В.Серков
Зав. кафедрой
А.Н.Прошин заверено:
Терентьева И.И.



Сведения о лице, составившем отзыв:

ФИО: Серков Игорь Викторович

Ученая степень: доктор химических наук.

Отрасль науки: химические науки.

Шифр и наименование специальности: 1.4.3. Органическая химия.

Должность: ведущий научный сотрудник лаборатории специального органического синтеза

Телефон: + (496)-524-2611

e-mail: proshin@ipac.ac.ru

Почтовый адрес: 142432, Российская Федерация, Московская область, Ногинский район, г. Черноголовка, Северный проезд, 1.

Сведения о лице, подписавшем отзыв:

ФИО: Прошин Алексей Николаевич.

Ученая степень: кандидат химических наук.

Отрасль науки: химические науки.

Шифр и наименование специальности: 1.4.3. Органическая химия.

Должность: заведующий лабораторией специального органического синтеза

Телефон: + (496)-524-2611

e-mail: proshin@ipac.ac.ru

Почтовый адрес: 142432, Российская Федерация, Московская область, Ногинский район, г. Черноголовка, Северный проезд, 1.

Сведения о лице, утвердившем отзыв:

ФИО: Клочков Сергей Георгиевич.

Ученая степень: кандидат биологических наук.

Должность: ВРИО директора ИФАВ РАН

Телефон: + (496)-524-2525

e-mail: klochkov@ipac.ac.ru

Почтовый адрес: 142432, Российская Федерация, Московская область, Ногинский район, г. Черноголовка, Северный проезд, 1.