

**Отзыв официального оппонента Зубкова Федора Ивановича  
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»**  
представленной на соискание ученой степени  
кандидата химических наук  
по специальности 1.4.3. Органическая химия

Известно, что функционально замещённые пирроло[3,2,1-*ij*]хинолины обладают широким спектром биологической активности. Среди этого класса конденсированных гетероциклов найдены структуры, обладающие антилейкемическим, противодиабетическим и антикоагулянтным действием. В этой связи, разработка новых методов получения подобных структур и исследование их физико-химических и биологических свойств является перспективным и актуальным направлением органического синтеза. При этом доступные в синтетическом плане пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионы, благодаря наличию двух сопряжённых карбонильных групп и С-Н активной 6-метильной функции, представляют из себя удобные строительные блоки для последующей функционализации и аннелирования к ним дополнительных карбо- и гетероциклических колец. Таким образом, на базе этих синтонов можно за одну-две стадии собирать новые гетероциклические ансамбли, сочетающие в своей структуре сразу несколько фармакофорных скаффолдов (например, пиррольный, индольный, хинолиновый), в том числе и спироаннелированных.

Практическая значимость диссертационного исследования заключается в разработке методов синтеза новых гетероциклических структур и обнаружения у ряда из них ингибирующих свойств по отношению к факторам свертывания крови Ха и XIa и протеинкиназами типов NPM1-ALK, ALK и JAK3.

Научная новизна рецензируемой работы может быть сформулирована тезисно в следующих пунктах.

1. Пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов исследованы в реакциях с различными Н, С и N-нуклеофилами (бинуклеофилами), что позволило разработать удобные

методы получения неизвестных ранее или труднодоступных гетероциклических систем - 1,2-дигидрохинолин-8-глиоксиламидов, 1-спироаннелированных и 6-замещённых 4,4-диметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов, 4-оксо-2-тиоксотиазолидин-5-илиденовые производных 6-*R*-метил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов и др.

2. Обнаружено, что пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионы легко и селективно вступают в реакцию Кижнера-Вольфа с образованием пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-она. Исследованы химические превращения последнего на примере реакций альдольной конденсации с карбонильными соединениями.

3. За счёт функционализации метильной группы в шестом положении под действием NBS в ДМФА получен ряд производных изучаемого пирролохинолина. Предложен механизм ретроаллильной перегруппировки 5-бромпирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона в условиях реакций нуклеофильного замещения.

4. Многие из полученных в диссертации производных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона были исследованы по отношению к ряду биологических мишеней, при этом для нескольких групп соединений обнаружены антикоагулянтная активность и ингибирующее действие в отношении протеинкиназ.

Перечисленные выше критерии позволяют заключить, что рассматриваемая диссертация соответствует паспорту специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Литературный обзор посвящён известным методам получения и химическим превращениям пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов, что логично предваряет Обсуждение результатов. Отметим, что часть работ в этом направлении была ранее выполнена той же научной группой Воронежского государственного университета под руководством проф. Шихалиева Х.С. В целом, обзор литературы написан хорошим научным языком, грамотно структурирован, позволяет читателю оценить уже известные подходы к синтезу целевых гетероциклов и основные направления их постмодификаций. Насчитывает 56 источников и 44 схемы, занимает 38 страниц. Схемы несут всю необходимую информацию – условия проведения синтеза, выходы целевых соединений, отображают строение

промежуточных продуктов, и, в некоторых случаях, поясняют механизмы протекающих процессов. В Обзоре последовательно рассматриваются методы построения пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионы (разделы 1.1 и 1.2) и методы их функционализации по всем доступным сайтам – бензольному кольцу, пиридиновому и пиррольному фрагментам, карбонильным группам (1.2.1-1.2.3). Обобщены данные по реакциям, идущим с раскрытием и рециклизацией пирролидинового ядра.

Глава 2 – Обсуждение результатов, пошагово описывает собственные исследования диссертанта в области синтеза и изучения свойств производных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолина. Мы не будем здесь подробно рассматривать каждый из достаточно объёмных разделов 2.1-2.4, остановимся лишь на наиболее значимых и, с нашей точки зрения, интересных моментах.

В разделе 2.2.2.1 Новичихиной Н. П. проведён тщательный подбор условий получения 1-пирролпирролохинолин-2-онов (варьировались катализаторы, способы активации), что позволило получить интересные с точки зрения их фармакофорных свойств полигетероциклы **12**, **13a-j** и **14a-c** с выходами до 82%. Детально исследовано поведение продуктов в растворах. На примере образца **12**, с привлечением двумерных методик ЯМР, установлено, что при комнатной температуре эти соединения существуют в растворах ДМСО в виде смеси двух ротамеров. При повышении температуры до 80 °С наблюдается коалесценция двух наборов сигналов в протонных и углеродных ЯМР спектрах. В совокупности с данными 2D ЯМР это является однозначным доказательством отсутствия как кето-енольной, так лактим-лактаминной прототропной таутомерии в этом ряду (см. рис. 2-3 и схему 53).

Интересной синтетической находкой диссертации является подбор условий реакции взаимодействия непредельных кетонов **5** с азометинилидом, что позволило получить спиропродукты **15** с более чем 60%-ыми выходами в виде единственного диастереомера (см. схему 55).

Интересны процессы функционализации хинолинового ядра, представленные на схеме 62 и базирующиеся на реакциях расщепления изатинового фрагмента исходного гетероцикла. Несмотря на кажущуюся простоту, этот под-

ход (взаимодействие ДГХ с оксалилхлоридом/ амминолиз амидной C(O)-N связи в изатине) позволяет в две стадии и с хорошим общим выходом селективно функционализировать 8-ое положение хинолинового кольца.

Важнейшей практической и теоретической находкой диссертанта является обнаружение селективной реакции бромирования аллильной метильной группы в исходных **2** под действием системы NBS/(PhCO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>. Этот метод служит удобным подходом к 6-(бромметил)пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диону (**30**) (схема 65). Напротив, использование системы NBS/DMF в той же реакции неожиданно открыло доступ к бромидам **31** с *экзо*-циклической кратной связью. Подобного рода аллильные перегруппировки в системе 4-метил-1,2-дигидрохинолина до этого известны не были. В частности, было продемонстрировано, что бромирование вторым эквивалентом NBS/DMF приводит к дибромиду **32**, при этом положение кратной связи не изменяется (схема 32). Механизм галоидирования, представленный на схеме 68, корректен, в достаточной мере обоснован (схема 69 и текст) и не встречает возражений со стороны оппонента. Интересно, что оба бромида **30** и **31** при взаимодействии с азотистыми, кислородными и серными нуклеофилами дают один и тот же продукт **35**, **36** (**37–40**) и **41** (схемы 71, 73, 74 и 75).

Пространственная структура галогенидов **31a** и **32** была однозначно установлена, включая метод РСА (рис. 6 и 7), а их химические превращения затем детально исследованы.

Исследование биологической активности (раздел 2.5) и Экспериментальная часть (3 глава, стр. 137-148) завершает смысловую часть диссертации. Третья глава, на взгляд рецензента, содержит все необходимые данные для успешной репродукции в других лабораториях разработанных экспериментальных процедур. Данные физико-химических методов анализа (описание спектров ЯМР, масс-спектров высокого разрешения, элементного анализ, т.пл. и пр.) сведены диссертантом в таблицы, которые размещены в соответствующих разделах Обсуждения результатов.

Закключение по диссертации (выводы, стр. 149) не противоречит материалам, изложенным в Обсуждении результатов, корректно их подытоживает.

Список литературы насчитывает 154 источника, приложения (копии спектров ЯМР и рис. РСА) занимают 5 страниц.

В ходе защиты диссертации Автору следует уточнить ряд моментов, перечисленных ниже.

1. Целесообразно пояснить на каком основании спирамам **15** была приписана конфигурация асимметрических центров, указанная на схеме 55. Имеются ли данные корреляционных спектров ЯМР для **15**, либо же Автор руководствовался литературными аналогиями (если да, то какими именно)?

2. Замечен ряд неточностей

а) “Для производных **4c,d** сигналы протонов метиленовой группы зафиксированы в диапазоне 3.4-3.91 м.д. в виде 2 дублетов с константами J 16.6 и 16.8 Гц” (стр. 50) – здесь и везде по тексту КССВ должны быть одинаковы для взаимодействующих протонов.

б) Схема 50 – над реакционной стрелкой приведены неверные номера соединений (**3a,b** и **3c,d**)

в) “наиболее оптимальным” – тавтология, стр. 57.

г) “Абсолютная конфигурация” – относительная конфигурация (стр. 74). Т.к. **16a** представляет из себя рацемат и не имеет в своём составе “тяжёлых” атомов.

д) На схеме 62 нет соединений **1a-c** и **3a-c**. В расшифровке заместителей под схемой они встречаются, сама расшифровка затруднительна для понимания.

е) В Экспериментальной части повсеместно встречается аббревиатура ПХД (ПХД-онов и пр.) без указания номера соединения которому она относится. В целом, в диссертации встречается целый набор различных структур, которые имеют в своём составе остов пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона. Не всегда ясно о каком именно соединении (даже из серии **2a-g**, схема 48) идёт речь.

3. Желательно соблюдать единообразие в рамках одного документа. Например, толуол на различных схемах обозначается как “толуол”, “tol.”, “toluene”, “PhMe”, “C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>”, “PhCH<sub>3</sub>” (сравни схемы на стр. 14, 16, 21, 58, 70). Это замечание касается и других аббревиатур и обозначений, использованных в тексте (DMSO, ДМСО, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO), Hlg, ...).

4. Литературный обзор диссертации посвящён синтетическим аспектам химии пирроло[3,2,1-*ij*]хинолинов. Было бы разумным, завершить эту часть работы главой, описывающей практическое применение титульного гетероцикла, включая формулы структур, обладающих биологической активностью.

5. Разумеется, специалисту в области хинолина хорошо известны методы получения дигидрохинолинов (ДГХ), однако для более широкой аудитории на схеме 48 следовало бы привести метод получения исходных ДГХ (**1a-f**).

6. На защите диссертации Новичихиной Н. П. необходимо будет привести предположительную структурную формулу таутомера(ов) соединения **12** в растворе дейтерохлороформа. Если речь идёт действительно о сигналах таутомеров (стр. 60, последний абзац), то, вероятно, каждый из них находится в виде двух ротамеров. При этом в спектре ЯМР должно наблюдаться не три, как зафиксировано, а четыре набора сигналов.

7. Можно ли на основании данных РСА и ЯМР индивидуального диастереомера пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-она (**16a**) предположить конфигурацию хиральных атомов в других членах ряда **16** (рис. 4 и схема 56).

8. Механизм на схеме 68. Почему Автор считает, что в интермедиате **C** нарушено сопряжение двойной связи с ароматическим ядром? Какие имеются доказательства в пользу неплоской конфигурации (конформации?) гидропиридинового цикла?

9. В таблицы 33–36 следовало бы добавить для наглядности данные по активности уже известных препаратов сравнения (противоопухолевых лекарств или антикоагулянтов).

Доля оригинальности текста диссертации по данным электронной БД «Антиплагиат» (<http://www.antiplagiat.ru/>) находится на уровне 75%, что соответствует требованиям, предъявляемым к такого рода работам. Найденные поисковым роботом заимствования корректны и не нуждаются в комментариях.

В рецензируемых научных журналах по материалам диссертации опубликованы пять статей, посвящённых методам синтеза и превращениям пирроло[3,2,1-*ij*]хинолинов и [1,3]диоксо[4,5]хинолинов, что вдвое перекрывает требования ВАК РФ. Содержание упомянутых работ совпадает с содержанием

диссертации и автореферата, что ещё раз подтверждает, как достоверность полученных результатов, так и научную квалификацию Новичихиной Н. П. Таким образом, имеются обоснованные основания считать текст и научную составляющую диссертации оригинальным.

В заключении, **диссертационное исследование Новичихиной Н. П. «Синтез и свойства новых гетероциклических систем на основе 4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов» по оригинальности поставленных задач, уровню их решения, актуальности, научной новизне и значимости научных результатов безусловно удовлетворяет квалификационным требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842), а его автор – **Новичихина Надежда Павловна заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.****

**Официальный оппонент:**

доцент кафедры органической химии  
Российского университета дружбы народов,  
кандидат химических наук  
по специальности 02.00.03 – органическая химия

Зубков Фёдор Иванович

Почтовый адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, дом 6.

Мобильный телефон: +7 916 142 03 86

Адрес электронной почты: fzubkov@sci.pfu.edu.ru

Наименование организации полное (сокращенное): Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (ФГАОУВО «РУДН»)

Подпись Зубкова Ф.И. заверяю.  
Учёный секретарь Учёного совета  
университета, профессор



Савчин В.М.

26 ноября 2021 года