

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора химических наук Доценко Виктора Викторовича, на диссертацию **Скопцовой Анны Александровны** «Синтез и исследование новых гибридных молекул на основе пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

Актуальность избранной темы диссертации

Диссертационная работа **Скопцовой Анны Александровны** посвящена синтезу и исследованию свойств представителей оригинальной гетероциклической системы – пирроло[3,2,1-*ij*]хинолина. Соединения такого типа, по сути, являются структурными конденсированными аналогами изатинов. Общеизвестно, что изатины являются перспективным классом соединений. Беглый поиск литературы только последнего десятилетия дает несколько десятков обзорных работ, так или иначе посвященных химии производных изатина. Такой интерес, безусловно, инспирирован практической важностью производных изатина, многие производные нашли фармакологическое применение, используются в качестве красителей или предшественников, сенсibilизаторов и проч. Весь спектр практически значимых свойств изатинов нашел отражение в огромном количестве публикаций в этой области химии. Например, поиск по БД Reaxys по субструктуре изатина дает 13751 соединение в более чем 23 тыс. документов (см. Рисунок 1). В то же время, являющиеся предметом интереса соискателя пирроло[3,2,1-*ij*]хинолины представлены немногочисленными работами преимущественно воронежских химиков.

Рисунок 1. Число ключевых структур и публикаций по запросу в БД Реаксис.

Можно отметить, что объекты исследования были выбраны грамотно, поскольку, несмотря на очевидный синтетический и фармакологический потенциал, пирроло[3,2,1-*ij*]хинолиндионы изучены явно недостаточно. В то же время, будучи прямыми



структурными аналогами изатинов, такие пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионы представляются удобными и многообещающими реагентами для дальнейших превращений.

Помимо использования в тонком синтезе в качестве аналогов изатина, описываемые в работе соединения сами по себе могут иметь практическую ценность в качестве фармакологически активных веществ. Таким образом, актуальность работы несомненна, определяется, с одной стороны, многообразием и практической важностью производных изатина как класса, с другой стороны – относительной малоизученностью выбранных для исследования структур. Практический аспект заключается в

синтезе ранее неизвестных низкомолекулярных азот/серосодержащих гетероциклов с показанной в работе биологической активностью, а также в разработке оригинальных синтетических решений для получения таких соединений. Работа получила финансирование в рамках выполнения госзадания ВУЗа.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, их достоверность.

Разработанные выводы, положения и рекомендации обоснованы с помощью современных экспериментальных методов, а также путем анализа литературных данных. Структура полученных веществ подтверждена комплексом традиционных аналитических методов – ЯМР ^1H , ^{13}C , корреляционная спектроскопия – NOESY, имеются также данные PCA (1 структура), ВЭЖХ-МС. В целом, выводы о закономерностях протекания реакций и практические рекомендации – корректны и подтверждены экспериментально. Следует также сказать, что соискателем выбраны известные синтетические решения, которые дают надежный результат. В целом, достоверность полученных результатов убедительно подтверждается комплексом аналитических методов, и не вызывает сомнений.

Основные научные результаты диссертации представлены в **7 статьях** в рецензируемых журналах (в том числе – по одной статье в ChemistrySelect и Russian Journal of General Chemistry, по 2 работы в Известия Академии наук. Серия химическая и Molecules), а также прошли апробацию в форме докладов на научных конференциях различного уровня.

Научная новизна и достоверность результатов

По мнению оппонента, наиболее важные *научные результаты (научная новизна) диссертации* состоят в следующем:

- Разработка способов получения и модификации пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-дионов, приводящих к новым, ранее не описанным продуктам.
- Детально исследованы реакции пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-дионов с С- и N-нуклеофилами.
- В ряду производных пирроло[3,2,1-ij]хинолина найдены новые соединения с противовирусным и антикоагулянтным действием.

Результаты работы соответствуют парадигме современных знаний в данной области химии, не являются сомнительными или радикально неожиданными, и при этом – очевидно новые.

Практическая значимость результатов исследования

В диссертации разработан ряд научных положений и рекомендаций, имеющих практическое значение. Работа носит ярко выраженную синтетическую направленность, поэтому первоочередная практическая значимость видится в разработке способов получения целой серии производных пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-дионов. Предложенные методики позволяют на основе пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-дионов быстро получать новые полианнелированные соединения, гибридные структуры, интересные в качестве объектов медико-биологических исследований.

Далее, в ходе биоскрининга *in vitro* найдены соединения, обладающие антикоагулянтными свойствами за счет ингибирования факторов свертывания крови, а также образцы, обладающие противовирусной активностью в отношении SARS-CoV-2. Наконец, некоторые их полученных соединений перспективны как стабилизаторы при химическом никелировании, и влияют на скорость осаждения и морфологию никель-фосфорных покрытий.

Структура, объем и содержание диссертации и автореферата

Диссертация построена традиционно для работ по органической химии, и включает введение, три главы (литературный обзор, обсуждение результатов и экспериментальную часть), выводы, список литературы. Объем работы в целом обычный для диссертаций по органике (161 страница). При этом объем литературного обзора относительно невелик (с. 10–42, 47 ссылок из общего списка цитируемой литературы в 131 источник). Относительно небольшой объем обзорной работы объясним спецификой и относительной малоизученностью темы. Глава 1 (литературный обзор) посвящена обобщению данных по методам и реакциям производных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолина. Данные о биологической активности производных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолинов упоминаются при обсуждении реакций и не вынесены в отдельный подраздел.

Обзор грамотно структурирован и поделен на подразделы – природные представители пирроло[3,2,1-*ij*]хинолинов, способы получения пирроло[3,2,1-*ij*]хинолиновой системы через формирование пиридинового цикла, через формирование пиррольного цикла, реакции пирроло[3,2,1-*ij*]хинолинов. В целом, выбор темы для литературного обзора представляется рациональным и очевидным, сам обзор включает в себя наиболее важные и магистральные работы по теме исследования, и дает достаточно полное представления об имеющихся в литературе наработках по химии пирроло[3,2,1-*ij*]хинолинов.

В выводах к обзору отмечается разнообразная биологическая активность исследуемых производных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолинов, что свидетельствует об актуальности и практической значимости исследований в данной области, из чего логично следует развитие этой темы в Главе 2.

Глава 2 (стр. 43-131), самый большой раздел работы, посвящена изложению собственных результатов исследования. В Главе 2 принята независимая от обзора нумерация соединений. Глава 2 грамотно структурирована: вначале соискатель определяет круг объектов исследования, описывает синтез исходных пирролохинолинов по Штолле. Здесь тоже есть ряд интересных синтетических находок – например, получение галогенпроизводных пирролохинолинов с количественными выходами. Далее рассматриваются реакции пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов по карбонильной группе, в частности, с *N*- и *C*-нуклеофилами.

Спектры описываемых соединений вынесены в таблицы в тексте. С одной стороны, это облегчает работу соискателя и сравнительный анализ спектров между собой, с другой стороны – в отрыве от методик синтеза и

структурных формул такой способ подачи материала проигрывает в доступности/наглядности. Биологическая часть работы представлена данными по антивирусной активности и антикоагулянтному действию.

Глава 3 (Экспериментальная часть) относительно лаконична. В экспериментальной части приводятся способы синтеза исходных реагентов, традиционно описывается применяемая аналитическая база, даются методики биологических испытаний и химических экспериментов – достаточно подробные с точки зрения возможного воспроизведения. Аналитическая составляющая (спектры) вынесены в Главу 2. Объем эксперимента представляется вполне достаточным для кандидатской диссертации. Выводы видятся логичными и обоснованными. Список литературы оформлен в соответствии с установленными требованиями. Содержание автореферата, а также опубликованные работы достаточно полно отражают основные результаты диссертационной работы, логика изложения в автореферате следует логике диссертации. Структура автореферата традиционная, и содержит все необходимые сведения.

Вопросы и замечания по диссертации и автореферату

По автореферату:

1) Схема 6. Сигнал протонов $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ кумарина **10a** описан как дублет. Однако здесь следовало бы ожидать либо синглет, либо дублет дублетов, если протоны магнитно не эквивалентны.

2) Схема 10, стр 12 – чем можно объяснить, что в одних случаях образуются ациклические продукты, а в других случаях наблюдается циклизация с выделением пирролов? Нуклеофильность бензиламина и фурфуриламина не так сильно отличается.

3) отмечены отдельные неудачные выражения/жаргонизмы – «арилсодержащими альдегидами и кетонами», «оксоилидены», «Снятие спектров» (вместо записи или регистрации).

4) Схема 13 – отсутствуют структурные формулы енольных форм соединений **20**.

По диссертации:

1) На вкус оппонента, диссертация немного перегружена химической номенклатурой, что чувствуется с самого начала работы. Названия типа «метил 2-(2-(2-(2-оксо-(5,6-дигидро)-4Н-пирроло[3,2,1-*ij*]-хинолин-1-илиден)гидразинил)-4-оксотиазол-5-илиден)ацетаты» очень плохо представляются читателем без структурных формул перед глазами. Формально все сделано строго и правильно, но можно было представить текст более читаемым – например, выделен ожидаемый продукт циклизации по Ганчу, сульфохлорирование протекает селективно в положение 8 с образованием соответствующего сульфохлорида и т.д.

2) Традиционно отмечается ряд неудачных выражений – карбонилсодержащий хинолин **47**. Стр. 49 – «Ароматические протоны наблюдаются в области 7.05–7.84 м.д. в виде синглетов, дублетов и

триплетов» - наверное, не сами протоны, а их сигналы. Кроме того, в спектрах ароматических соединений, строго говоря, триплетов обычно не бывает.

3) Схема 18 и далее: обозначения типа $R^1 = 4-F Ph$, строго говоря, некорректны. Нужно $4-FC_6H_4$. Стр. 41, схема 41 – 2-thiophene (99c) – должно быть 2-тиенил. Схема 29 – опечатка (НАМРА), Схема 30 – не расшифрована аббревиатура ВРО (дибензоилпероксид).

4) стр.49 – чисто оформительский момент – примечания к таблице нежелательно отрывать от самой таблицы. Также по тексту диссертации в целом наблюдаются разрывы тела ряда таблиц. Стр. 50, Рис. 1 и далее – для наглядности можно было бы привести структурные формулы соединений, для которых даны спектры.

5) Работа имеет явно выраженный синтетический уклон, и вносит существенный вклад в развитие данной области химии. Тем не менее, в качестве пожелания в научно-квалификационной работе стоило бы уделить больше внимания и расчетным методам – например, оценить методами квантовой химии стабильность того или иного изомера (например, для соединений **8a,c** и **9e,l,o**), сделать расчет параметров биодоступности *in silico*, молекулярный докинг и т.д. Аналитические данные для соединений вижу вполне достаточными, однако можно было бы более широко представить метод РСА, и добавить данные ИК-спектрофотометрии.

Можно констатировать, что указанные недочеты – преимущественно оформительские, а замечания носят в большей степени дискуссионный, а не критический/принципиальный характер, и не касаются фактической сути

Заключение

В целом, соискатель представил достойную работу в лучших традициях воронежской школы химиков. Диссертация и автореферат хорошо оформлены, написаны хорошим научным языком и практически не содержат опечаток. Работа выполнена на высоком научном уровне, демонстрирует прекрасную химическую эрудицию Анны Александровны, умение интерпретировать достаточно сложные аналитические данные, показывает талант синтетика и высокую квалификацию химика-исследователя.

Полагаю, что диссертационная работа **Скопцовой Анны Александровны** «Синтез и исследование новых гибридных молекул на основе пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов» по своей научной новизне, актуальности, практической и теоретической значимости, личному вкладу автора работа соответствует паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия и соответствует пунктам 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 в действующей редакции.

Автор диссертации, **Скопцова Анна Александровна**, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

Доктор химических наук (специальность 02.00.03 – Органическая химия), доцент, заведующий кафедрой органической химии и технологий факультета химии и высоких технологий Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Кубанский государственный университет"

Доценко Виктор Викторович

Я согласен на обработку моих персональных данных.

Адрес: 350040, Краснодарский край, г. Краснодар,

ул. Ставропольская 149

Официальный сайт <https://www.kubsu.ru/>

Тел. 8-989-2372776, e-mail: victor_dotsenko_@mail.ru

01.12.2025 г.

Подпись Доценко Виктора Викторовича удостоверяю:

