

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Скопцовой Анны Александровны “Синтез и исследование новых гибридных молекул на основе пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов”, представленную на соискание степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

Поиск эффективных подходов к синтезу новых гибридных молекулярных систем является важным направлением в области современной органической химии. Это обусловлено главным образом тем, что такие молекулы находят применение в различных областях, включая фармакологию и биохимию. В связи с этим, диссертационная работа Скопцовой А.А., посвященная разработке доступных методов направленного синтеза новых линейно связанных, в том числе связанных через линкер, гибридных молекул на основе пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов и изучению возможности практического применения полученных соединений, безусловно, является **актуальной**.

Диссертационная работа изложена на 161 странице машинописного текста, содержит 23 рисунка и 44 таблицы. Диссертация состоит из введения, трех глав (литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальная часть), заключения и списка цитируемой литературы, включающего 131 источник. В **литературном обзоре** (глава 1, стр. 10-42) приведены данные о природных производных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолина и их превращениях; представлено два подхода к синтезу пирроло[3,2,1-*ij*]хинолинов – на основе производных индола и хинолина соответственно; показаны возможности функционализации пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин(он)ового каркаса, в том числе с получением гибридных структур. На основании представленных данных сделан вывод об актуальности и высокой практической значимости разработок, проводимых в области синтеза и функционализации пирроло[3,2,1-*ij*]хинолинов с целью получения фармацевтически значимых соединений. Во **второй главе** (стр. 43-132) представлены результаты выполненного исследования, посвященные синтезу исходных (5,6-дигидро)пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов и их модификации с участием  $\beta$ -карбонильной группы и/или бензольного кольца, физико-химические данные синтезированных соединений, а также результаты исследований практического применения полученных соединений – антикоагулянтной активности в отношении факторов свертывания крови Ха и Ха, противовирусной активности в отношении SARS-CoV-2, влияния на процессы химического никелирования. **Третья глава** (стр. 132-144) содержит описание использованных материалов, оборудования, методик проведения экспериментов. В **заключении** сформулированы выводы, которые соответствуют поставленным задачам.

**Научная новизна** работы состоит в том, что

- рационализированы методы функционализации  $\beta$ -карбонильной группы пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов в реакциях с *N*- и *C*-нуклеофилами;
- взаимодействием тиосемикарбазонов с  $\alpha$ -бромацетофенонами или диметилowym эфиром ацетилендикарбоновой кислоты получены новые 1-(2-(4-арилтиазол-2-ил)гидразинилиден)-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-оны и метил 2-(2-(2-(2-оксо-(5,6-дигидро)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1-илиден)гидразинил)-4-оксотиазол-5-

илиден)ацетаты. Установлено пространственное строение полученных соединений с использованием, в том числе, метода рентгеноструктурного анализа;

- разработан эффективный трехкомпонентный одnoreакторный метод синтеза 1-(*N*-*R*-5-метил-2-фенил-1*H*-пиррол-3-ил)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов. Предложена

вероятная схема взаимодействия 1-фенацилиденпирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов с *N*-*R*-1-3-оксобутанамидами и аминами;

- установлено, что взаимодействие 4,4,6-триметил-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона с хлорсульфоновой кислотой приводит к образованию 4,4,6-триметил-1,2-диоксо-2,4,5,6-тетрагидро-1*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-8-сульфонилхлорида и 4,4,6-триметил-2-оксо-1,1-дихлор-2,4,5,6-тетрагидро-1*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-8-сульфонил хлорида;

- изучено взаимодействие 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-8-сульфонил хлоридов с первичными и вторичными аминами. Установлены особенности реакций 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-8-сульфонил хлоридов с водным раствором аммиака и гидразингидратом. Исследованы нуклеофильные свойства полученного 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-8-сульфоногидразида в реакциях с карбонильными соединениями;

- впервые обнаружена противовирусная активность в отношении *SARS-CoV-2* ряда функциональных производных, полученных на основе пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионон, показана ингибирующая активность в отношении факторов свертывания крови Ха и XIa, а также выявлено стабилизирующее и ускоряющее действие ряда синтезированных веществ в процессах химического никелирования.

**Практическая значимость работы.** Разработаны препаративные методы синтеза широкого ряда гибридных молекул на платформе (5,6-дигидро)пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионон, содержащих линейно связанные, в том числе через линкер, различные фармакофорные фрагменты – тиазольный, кумариновый, пиримидиновый, пиррольный, имидазол-2-онон. Найден подход к получению новых сульфонамидных производных. В результате первичного скрининга *in vitro* обнаружены соединения способные проявлять антикоагулянтные свойства за счет ингибирования факторов свертывания крови Ха и XIa, ингибирующая активность которых достигает 100% при исследованной концентрации (30  $\mu$ M); соединения, обладающие противовирусной активностью в отношении *SARS-CoV-2* сопоставимой с активностью коммерческого препарата “Ремдесивир”; выявлены мультитаргетные структуры, обладающие дуальной активностью. Установлено влияние ряда синтезированных соединений на стабильность растворов химического никелирования, а также на скорость осаждения и морфологию никель-фосфорных покрытий.

Работа изложена логично, написана хорошим научным языком и легко читается. Достоверность полученных результатов подтверждена использованием в работе комплекса современных физико-химических методов анализа, таких как ЯМР  $^1\text{H}$ - и ЯМР  $^{13}\text{C}$ -спектроскопия, включая двумерные корреляционные гомоядерные эксперименты ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY), ВЭЖХ-МС и для одного соединения РСА, а воспроизводимость предложенных методик показана на примере большого числа субстратов.

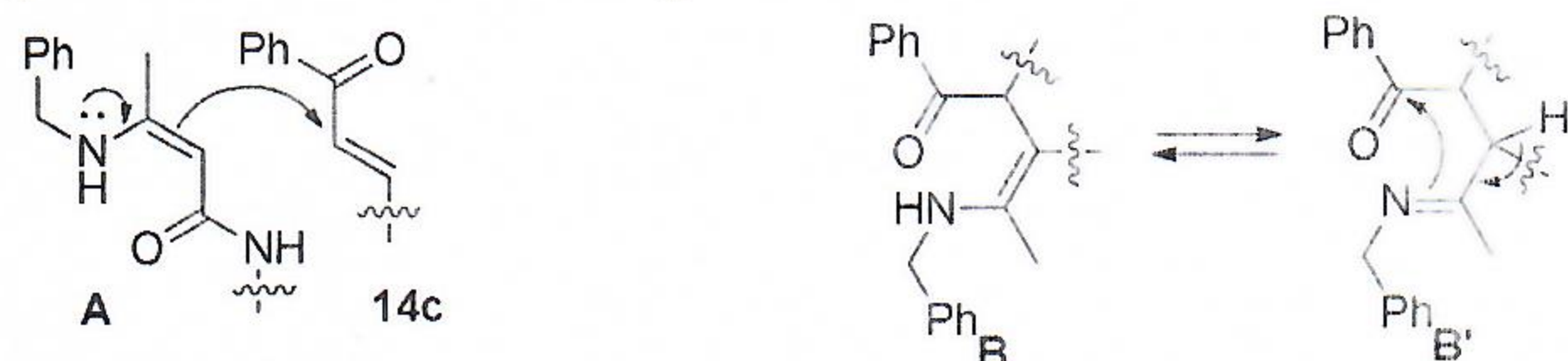
После ознакомления с диссертацией возник ряд **вопросов и замечаний**.

1) Безусловно структуры синтезированных соединений не вызывают сомнения, тем не менее, есть вопрос к описанию ЯМР  $^1\text{H}$  спектральных данных соединений, содержащих

фрагмент “-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-”, который представляет собой систему АВХ. В ЯМР <sup>1</sup>H спектре сигналы протонов данной системы резонируют как д.д., J<sub>AB</sub>, J<sub>AX</sub> (АВ часть, H<sup>A</sup>), д.д., J<sub>AB</sub>, J<sub>BX</sub> (АВ часть, H<sup>B</sup>) и мультиплет (Х часть, H<sup>X</sup>), что видно из спектров ЯМР <sup>1</sup>H, приведенных на рисунках 1 (6d, стр. 50), 2 (7d, стр. 55), 4 (9c, стр. 61), 7 (13i, стр. 74), 15 (22, стр. 95), 16 (23c, стр. 101), 17 (25c, стр. 103), 18 (27, стр. 105). И если сигнал протона Х части и одного из протонов АВ-части описаны верно, то сигнал второго протона АВ части при δ ~ 1.5 м.д. описан или как мультиплет (например, 7d, 22, 25c), или как триплет (например, 6d, 9c, 13i, 23c, 27). Кроме того, с чем связано, что автор не приводит ЯМР-спектральные данные ряда новых соединений: 4b, 4f, 4i, 4k (стр. 46, табл. 2), 6c, 6e, 6g, 6j, 6p (стр. 49, табл. 4) и 25a, 25d (стр. 102, табл. 27), хотя такие физико-химические данные, как точные массы молекул, определенные методом ВЭЖХ-МС, и температуры плавления этих соединений приведены?

2) В разделах 2.2.2 и 2.2.3.1, в которых обсуждаются реакции пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-дионов с С-нуклеофилами и трехкомпонентные реакции 1-фенацилиденпирроло[3,2,1-ij]хинолин-2-онов с использованием Et<sub>3</sub>N в качестве основного катализатора, на схемах (7-12) и в таблицах (9, 14), а также в экспериментальной части (стр. 140) следовало бы указать количество катализатора, взятого в реакцию.

3) На схеме 13 (стр. 85) показано, что нуклеофильная атака интермедиата А по атому углерода оксоилиденового фрагмента соединения 14c осуществляется с участием атома углерода енаминного фрагмента. Возникает вопрос, почему в интермедиате В нуклеофильная атака по карбонильному атому углерода бензоильной группы осуществляется уже с участием атома азота аминогруппы, а не с участием более нуклеофильного атома углерода? Поэтому вероятно, что образование промежуточного гидроксипроизводного С идет через интермедиат В', находящийся в таутомерном равновесии с интермедиатом В.



Кроме того, так как во второй части вывода 3 (стр. 144) автор пишет “Предложена вероятная схема образования продуктов при использовании основного катализа...”, то можно было бы на данной схеме отразить роль триэтиламина, используемого в качестве основного катализатора, в протекании процесса.

4) Первую часть вывода 5 (стр. 145) автор формулирует следующим образом: “Определена хемоселективность реакции сульфохлорирования пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-диона при взаимодействии с хлорсульфоновой кислотой”. Однако о какой хемоселективности может идти речь, если молекула соединения 4a содержит только один реакционноспособный центр для введения сульфонилхлоридной группы (положение 8), что отмечает и сам автор на стр. 93: “Поэтому на первом этапе нами была изучена реакция сульфохлорирования 5,6-дигидропирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-диона 4a, незамещенного по 8 положению, а также не содержащего дополнительных реакционных центров в виде кратной связи в пиридиновом цикле или арильного заместителя в 6 положении”. Также возникает вопрос, предпринимались ли попытки сместить протекание реакции в сторону образования

целевого продукта 21, например, используя меньший избыток хлорсульфоновой кислоты (схема 16, стр. 94)?

5) В результате проведенных исследований было установлено, что сульфонамидные производные 26 и 32b оказывают практически одинаковый ускоряющий эффект на скорость осаждения покрытий Ni-P. Можно ли ожидать, что введение в состав соединения 26 в положение 1 гидразинкарботиоамидного фрагмента, который присутствует в составе соединения 32b в этом же положении, позволит достичь еще более выраженного ускоряющего эффекта?

Перечисленные замечания не носят принципиального характера и не снижают общую высокую оценку полученных результатов. В целом диссертация Скопцовой А.А. представляет собой завершенную научно-квалификационную работу. Представленные в работе положения и выводы являются обоснованными. Автореферат и публикации полностью отражают содержание диссертационной работы.

Диссертационная работа Скопцовой Анны Александровны «Синтез и исследование новых гибридных молекул на основе пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-дионов» по объему, актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов соответствует критериям, предъявляемым ВАК РФ к кандидатским диссертациям, установленным в пунктах 9, 11, 13-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2023 г. (в действующей редакции), а ее автор, Скопцова Анна Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук (специальность 1.4.3. Органическая химия),  
старший научный сотрудник лаборатории Химии гетероциклических соединений  
Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова –  
обособленного структурного подразделения Федерального  
исследовательского центра «Казанский научный центр Российской академии наук»

Жукова Наталья Анатольевна

05.12.2025

Почтовый адрес: 420088, г. Казань, ул. Акад. Арбузова, 8.

e-mail: zhukova@iopc.ru

телефон: +79172924727

