

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Институт физико-органической химии и
углехимии им.Л.М.Литвиненко»
(ИнФОУ)

Е. В. Хомутова

«05» *ноября* 2025 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Институт физико-органической химии и углехимии
им.Л.М.Литвиненко» (ИнФОУ) 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 ученой степени кандидата
химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Диссертационная работа Анны Александровны Скопцовой посвящена разработке способов получения новых гибридных молекул на основе пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов, а также изучению их строения и прикладных свойств. В рамках современной органической химии синтез соединений, обладающих практической значимостью, имеет особое значение. Пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионы, выбранные диссертантом для изучения, являются ценными гетерофункциональными субстратами, на основе которых возможно конструирование широкого спектра разнообразных гетероциклических систем с заданными свойствами. Актуальность исследования не вызывает сомнений, поскольку ядро пирроло[3,2,1-*ij*]хинолина является известным структурным мотивом целого арсенала биологически активных веществ, в том числе природного происхождения. В связи с этим разработка методов функционализации выбранного объекта исследования с получением новых гибридных молекул, объединяющих в своей структуре ядро пирроло[3,2,1-*ij*]хинолина с другими известными фармакофорами, несомненно, представляет интерес в рамках дизайна и направленного синтеза лекарственных препаратов, что наглядно показано в представленной диссертационной работе.

Диссертация состоит из Введения, Обзора литературы (глава 1), Обсуждения результатов (глава 2), Экспериментальной части (глава 3), Заключение и Списка литературы; изложена на 161 странице, включает 23 рисунка, 44 таблицы, содержит 131 ссылку на использованную литературу, включая не менее 13-ти собственных работ автора.

Во *Введении* диссертант обосновала актуальность темы исследования необходимостью поиска новых подходов к синтезу эффективных и безопасных лекарственных средств; сформулировала цели и задачи исследования, основные положения, выносимые на защиту; подчеркнула научную новизну результатов диссертационной работы, теоретическую и практическую значимость диссертации, что в совокупности дает ясное представление о направлениях проводимых разработок; перечислила методы исследования, привела сведения об апробации работы (материалы диссертации представлены в виде докладов на 3-х конференциях).

В Обзоре литературы (глава 1) освещено современное состояние работ по способам построения корневой структуры пирроло[3,2,1-*ij*]хинолина (ПХ), подходы к функционализации бензольного, гидропиридинового и пиррольного циклов. Обзор охватывает преимущественно работы последних 2-х десятилетий, и включает раздел 1.1.1 – природные представители, раздел 1.1.2 – получение ПХ через формирование гидропиридинового цикла, раздел 1.1.3 – получение ПХ через формирование пиррольного цикла. В разделе 1.2 обсуждаются синтетические возможности ПХ и производных: в разделе 1.2.1 – реакции с участием бензольного цикла (ацилирование по Фриделю-Крафтсу, галогенирование, нитрование с последующим восстановлением до амина), в разделе 1.2.2 – реакции с участием гидропиридинового цикла (превращение метильной группы в бромметильную, превращение оксо-группы в тиоксо-группу, бис-алкилирование оксивинильного фрагмента активированным этиленом типа ацетилированного продукта Морита-Бэйлис-Хиллмана, превращения сложноэфирной группы в кислоты, амиды, гидразиды), в разделе 1.2.3 – реакции с участием пиррольного цикла (окисление аллильного заместителя и его дальнейшие превращения, ацилирование фрагментов с аминогруппами, метилирование взаимодействием с диметилацеталем диметилформамида ДМА-ДМФ, конденсация с роданином). Подчеркнута разница синтетических возможностей разных фрагментов ПХ, выявленная при анализе литературы: реакции электрофильного замещения позволяют относительно легко и с предсказуемым результатом вводить новые заместители и функциональные группы в бензольное кольцо, тогда как для операций в гидропиридиновом и пиррольном кольцах чаще использовались ранее введенные группы.

В следующих разделах главы 2 *Обсуждение результатов* описаны реакции и превращения, осуществленные автором диссертации:

- в разделе 2.1 – синтез пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов (ПХД), исходных веществ для последующих превращений. Основная часть таких соединений **3a-e** (5 соединений) и **4a-k** (11 соединений) получены реакцией гидрохлоридов замещенных дигидро- и тетрагидрохинолинов **1** и **2**, еще 6 аналогов получены последующим галогенированием в бензольное кольцо.

- в разделе 2.2.1 – реакции пирролдионов **3** и **4** с тиосемикарбазидом, приводящие к тиосемикарбазонам **5** и **6**. Вывод автора о предпочтительной *Z*-конфигурации этих структур по двойной связи азот-углерод представляется обоснованным.

- в разделе 2.2.1.1 - реакции тиосемикарбазонов с бромкетонами приводящие к производным гидразинотиазола **7**. Для **7d** проведено рентгеноструктурное исследование.

- в разделе 2.2.1.2 - реакции тиосемикарбазонов с диметилловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты (ДМАД), приводящие к карбоксиэтилиден-тиазолидинонам **8** и **9**.

- в разделе 2.2.2 - реакции пирролдионов с метилкетонами: 1) 3-ацетилкумарином, приводящая к альдолю **10a** и этилиденоксохроменам **11a-g** и **12a-t**, и 2) 5-ацетилпиримидинами, приводящие к этилиденоксопиримидинам **13a-l**.

- в разделе 2.2.3 - трехкомпонентные реакции фенилоксоилиденпирролов **14a-d** с ацетатом аммония и замещенными гетероциклическими ацетоацетамидами (N-этил-N'-(ацетоацетил)пиперазин, 2-(ацетоацетил-амино)бензтиазол, N-(ацетоацетил)-3-метиланилин, N-(ацето-ацетил)-3-хлор-4-метиланилин), приводящие к полизамещенным пиррол-3-илпирролохинолинам **15a-d**, **16a-d**, **17a-c**. Варианты этой реакции с участием 2-(ацетоацетиламино)бензтиазола, N-(ацетоацетил)-2-метиланилина и замещенных первичных аминов (бензиламин, фурфуриламин, 3-аминометил-пиридин вместо ацетата аммония) изучены автором более подробно; получены промежуточный продукт **18a** и несколько более сложных аналогов **18b-g**.

- в разделе 2.2.3.2 - реакция фенилоксоилиденпирролов **14a,c-e** с N,N'-диметилмочевинной, приводящая к имидазолилпирролонам **20a-d**.

- в разделе 2.3.1 - реакция сульфохлорирования пирролохинолинов **4** в бензольное кольцо, наиболее подробно на примере **4a**. Этот процесс приводит к 8-хлорсульфонилпроизводным исходного ПХД (соед.**21**) и 8-хлорсульфонилпроизводным 1,1-дихлор-аналога (соед.**22**) с преобладанием последнего.

- в разделе 2.3.1.1 - реакции смеси (**21** + **22**) с N-этилпиперазином, приводящие после гидролиза к амиду **23a**. После разделения смеси (**21** + **22**) на компоненты в реакциях с вторичными аминами получены продукты реакции с 1,1-дихлорсульфохлоридом **22**, а именно **25a-d**. Для одного (из 2-аминотиазолидина) проведен гидролиз в диоксо-аналог **26**.

- в разделе 2.3.1.2 - реакция с аммиаком, приводящая к соединениям **27** и **28**.

- в разделе 2.3.1.3 - реакции дихлорида **22** с гидразином, приводящая к гидразиду **29**, и последующие реакции с бензальдегидами и ацетофенонами, приводящие к гидразонам **30a-g** **31a-c**.

- в разделе 2.4 - реакции (с участием β-оксо группы) сульфонамидов **23a-e** и тиосемикарбазида, с образованием тиосемикарбазонов **32a-e**; реакции полученных тиосемикарбазонов **32a-e** с фенацилбромидами, приводящие к гидразинилтиазолам **33a-e**, и реакции полученных тиосемикарбазонов с ДМАД, приводящие к гидразинилэтилидентиазолинонам **34a-d**.

В разделе 2.5 главы 2 приведены результаты исследования антикоагулянтного действия соединений **8,9,11,12,13c, 28, 32-34**; результаты изучения противовирусной активности в отношении вируса SARS-CoV-2

соединений **12,13,15,23,24**; а также (другим методом) **7,9,12,13,15,16, 17,24,25,29,32,33**; показано влияние добавок полученных автором диссертации соединений **23b, 26, 32b** на стабильность раствора, скорость осаждения и морфологию никель-фосфорных покрытий.

Экспериментальная часть работы (глава 3) содержит данные о приборах, используемых при проведении исследования, данные РСА, типичные процедуры синтеза, выделения и очистки, использованные автором диссертации, и методики экспериментов по определению биологической активности и исследованию органических добавок в химическом осаждении покрытий Ni-P.

Представленные в диссертационной работе научные результаты опубликованы в 11 научных трудах, из них 7 статей в российских и международных журналах, рекомендованных ВАК РФ, и 4 других публикации, включая тезисы конференций. Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации.

В целом, работа производит общее положительное впечатление, однако имеется ряд замечаний:

1. Автор упорно и настойчиво называет вещества **4** и их производные дигидрохинолинами (напр., стр.44, 47, 93), хотя по структуре это **тетрагидрохинолины** (схема 1, стр.44). Разница существенна: в отличие от плоской бициклической системы дигидрохинолина, тетрагидрохинолины содержат последовательность из трех прохиральных sp^3 -гибридных атомов углерода, не лишенных конформационной подвижности (см., например, Lukova et al, PCCP.2018. Vol.20. P.14664. doi:10.1039/c8cp00953h).

2. Тетрагидропиридиновый цикл в соединениях **4a-f** (а также их производных **6a-g, 7a-f, 9a-f, 12a-g, 13a-c, 21-34**) явно неплоский и жесткий, на это указывают резкие различия в хим. сдвигах ядер водорода метильных групп в положении 4 (орто- к узловому атому азота) и атомов водорода в положении 5 (мета- к атому азота). Из рутинного спектра ПМР (табл. 2, рис. 1, спектр ПМР для **6d**) уже можно сделать выводы: 1) энантиотопные гем-водороды у атома C5 должны иметь константу спин-спинового взаимодействия (КССВ) 2J порядка 15 Гц (или больше) и выглядеть как дублет (два водорода – два дублета), а все, что сверх – это взаимодействие через три и более связей; 2) если один из гем-водородов у атома C5 – дублет дублетов, то и второй – тоже дублет дублетов; 3) если дублет дублетов выглядит как триплет, это означает что $^3J \approx ^2J$; 4) столь большая 3J возможна только при антиперипланарной конфигурации фрагмента HCCN; 5) применительно к конформациям шестичленных циклов такая конфигурация возможна только при диаксиальном размещении водородных заместителей, при любом другом будет гош; 6) следовательно, атом водорода в положении 5 с химсдвигом 1.54 м.д. (выглядит как триплет) ориентирован аксиально по отношению к циклу, атом водорода в положении 5 с химсдвигом 1.86 м.д. (дублет дублетов) ориентирован экваториально, атом водорода в положении 6 с химсдвигом 2.9 м.д. (мультиплет) ориентирован аксиально, метил в положении 6 ориентирован экваториально по отношению к полукреслу

тетрагидропиридинового цикла. Приведенные соображения вряд ли существенны для последующей оценки связывания с молекулярной мишенью типа подготовленной на основе **3cen** (для фактора Ха, табл. 38, стр. 117) с ее разрешением 1.6 Å, с учетом существующих технологий flexible docking.

3. Автор оставила за пределами диссертации обсуждение возможной оптической активности соединений **4**, **6**, **7...34**, несущих стереогенный центр в пара-положении к узловому атому азота; достаточно было бы привести параметр Флэка для структуры соединения **7d** (рис.3, стр.56; хиральный C19).

4. Преимущественное образование Z-изомеров по экзоциклической C=C-связи в реакции тиоамидов с эфиром ацетилендикарбоновой кислоты было показано много лет назад [Berseneva et al, J.C.S.P.T.1.1998. DOI: 10.1039/a803543a], их истолкование как влияние нековалентного взаимодействия S...O вполне укладывается в сегодняшние представления о халькогеновой связи [Vogel et al, Angew. Chem. Int. Ed. 2019. doi.org/10.1002/anie.201809432]. Участие карбонильного кислорода в этом взаимодействии предпочтительнее по сравнению с эфирным (схема 6, стр.58; и схема 26, стр.113).

5. Химический сдвиг NH-протона в качестве свидетельства внутримолекулярной водородной связи убедителен в случае структур **33a-e** (а также **8** и **9**), но никак не в случае соединений **34a-d** (см. табл.37, рис.22). Вообще неароматические иминотиазолидиноны тяготеют к размещению кратных связей C=N вне кольца, и это может препятствовать образованию внутримолекулярной водородной связи [GIVJEE, CCDC № 984552, Benmohammed et al, J.Mol.Struct. 2024. V.1295. art.136696. DOI:10.1016/j.molstruc.2023.136696, OCAGEL, CCDC №1418103 [Vaarla et al, J.Mol.Struct. 2022. V.1293.art.131662. doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.131662].

6. Мелкие опечатки/описки в сложном тексте неизбежны, особенно при избытии цифрового материала. Например, на схеме 7, стр.64, исходный пирролдион обозначен как **5d**, а должен быть **3e**, как в тексте. В спектре ¹³C ЯМР соединения **7d** с молекулярной формулой C₂₃H₂₀ClFN₄OS приведены 24 сигнала (табл.6, стр.53). В названии таблицы 37 (стр.115) указаны несуществующие соединения **35a-d**. В ссылке [52] пропущена часть названия журнала «Известия ВУЗов.», в ссылке [75] набор цифр 131662 указан как страница, на самом деле это уникальный номер статьи.

Высказанные замечания носят частный характер, не ставят под сомнение экспериментальные результаты и теоретические выводы диссертанта, не снижают достоинств диссертационной работы и не препятствуют общим выводам по результатам рассмотрения всего объема диссертации:

В части синтеза: разработанные и использованные автором процедуры работоспособны, позволяют с высокой степенью надежности рассчитывать на получение ожидаемого результата. По приблизительным подсчетам, автор получила более 170 новых, ранее неописанных соединений. Элементный состав всех ранее неописанных соединений надежно установлен методом масс-спектрометрии высокого разрешения.

В части строения вновь полученных веществ: о молекулярном строении (графе молекулы) ранее неописанных соединений можно уверенно судить по совокупности синтетических подходов и данных МС, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии. Несколько наименее очевидных случаев требуют специального рассмотрения:

а) вывод автора о предпочтительной Z-конфигурации структур **5** и **6** по двойной связи азот-углерод представляется обоснованным, это результат внутримолекулярной связи N-H...O;

б) вывод автора (цит.) «Мы предполагаем, что соединения **8** и **9** также преимущественно имеют Z-конфигурацию экзо-связи C=N» вполне обоснован, это результат внутримолекулярной связи N-H...O, как и в предыдущем случае;

в) вывод автора (цит.) «Конфигурация экзоциклической связи C=C при тиазольном цикле была определена нами, как Z-изомер на основе литературных данных для схожих систем [78]» также вполне обоснован, это следствие халькогеновой связи S...O;

г) рассуждения автора «Для определения пространственной изомерии структур **11** и **12** был проанализирован двумерный спектр NOESY (рис. 6) соединения **11e**, в котором не наблюдается кросс-пика при 7.77/7.88 м.д., что говорит об отсутствии пространственного сближения протона C9-H с протоном экзо-связи C=CH и свидетельствует о существовании данных структур в виде E-изомеров» не слишком убедительны, но вывод о существовании этих халконов **11**, **12**, **13** в виде E-изомеров представляется справедливым (это следствие внутримолекулярной C-H...O связи, рис.8, стр.75 в диссертации);

д) кето-енольная таутомерия соединений **20a-d** представляется разумным объяснением наблюдаемым спектрам ПМР;

е) вывод авторов относительно Z-конфигурации связи $\text{C}_{1\text{пирроло}}=\text{N}$ и внутримолекулярной связи N-H...O в структурах **33** правдоподобен, как и вывод о внутримолекулярной связи S...O в структурах **34**, определяющей Z-конфигурацию экзоциклической C=C связи в структурах **34**. О других аспектах молекулярного строения (в частности, эндо/экзо локализации связи C=N в соединениях **34**) см. Замечания.

Тем самым можно полагать, что **основные положения, выносимые на защиту**, полностью обоснованы.

Использованные диссертантом **методы исследования** (обычные приемы органического синтеза, препаративная колоночная хроматография, тонкослойная хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), в том числе в сочленении с масс-спектрометрией (МС) высокого разрешения, спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР) на ядрах ^1H и ^{13}C в рутинном и двумерном исполнениях, рентгеноструктурные исследования) принадлежат стандартному арсеналу органической химии, поставленным задачам соответствуют.

Достоверность результатов диссертанта сомнений не вызывает.

Научная новизна, как она сформулирована во Введении, бесспорна.

Теоретическая и практическая значимость исчерпывающе сформулирована диссертантом во Введении, в улучшениях и дополнениях не нуждается.

Поставленные **задачи**, решение которых автор считает необходимым для достижения поставленной цели, следует считать решенными.

Сформулированные диссертантом **цели исследования** (разработка доступных методов синтеза новых линейно связанных гибридных молекул на основе пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов; изучение свойств, строения и возможности практического применения получаемых соединений) следует считать достигнутыми.

Полученные результаты диссертационной работы Скопцовой А. А. представляют интерес для организаций, работающих в области гетероциклической химии и исследования физиологической активности веществ: МГУ (г. Москва), СПбГУ (г. Санкт-Петербург), Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского (г. Москва), Институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (г. Иркутск), Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского (г. Саратов), Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского (г. Нижний Новгород), Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН (г. Новосибирск), Казанский (Приволжский) федеральный университет (г. Казань), Уфимский институт химии УФИЦ РАН (г. Уфа), Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН (г. Екатеринбург), Институт физиологически активных веществ РАН (г. Черноголовка), Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера (г. Санкт-Петербург) и др.

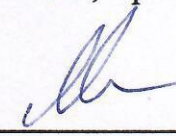
Проверка текста программой «Антиплагиат» показала высокий уровень оригинальности текста, выявленные совпадения не являются плагиатом. Анализ отчета показал, что в тексте диссертации присутствуют корректные совпадения в виде фрагментов, содержащих стандартные фразы, описывающие структурные элементы диссертации; терминология и устойчивые словосочетания. В работе отсутствуют заимствования материалов без ссылки на первоисточник.

На основании вышесказанного считаем, что диссертационная работа Скопцовой А. А. «Синтез и исследование новых гибридных молекул на основе пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов», представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия, соответствует паспорту специальности в частности пунктам 1, 3, 7; является законченной научно-квалификационной работой, содержит новые решения актуальных научных задач конструирования гибридных структур из фрагментов с выраженной биологической активностью, создания доступных методик синтеза новых биологически активных соединений на базе корневой структуры пирроло[3,2,1-*ij*]хинолина, изучения селективности проводимых реакций, установления деталей строения получаемых веществ, выявления перспективных направлений практического применения синтезированных соединений; и удовлетворяет требованиям, предъявляемым к кандидатским

диссертациям и установленным пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства № 842 от 24 сентября 2013 г. (в действующей редакции), а ее автор, Скопцова Анна Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Отзыв ведущей организации на диссертацию Скопцовой А.А. составлен ведущим научным сотрудником отдела исследований нуклеофильных реакций федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М. Литвиненко», к.х.н. В.А. Михайловым.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании научного семинара отдела исследований нуклеофильных реакций ИнФОУ, протокол заседания № 11 от 05 ноября 2025 года.

Михайлов Василий Александрович 

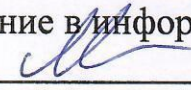
кандидат химический наук, специальность 02.00.03 Органическая химия по классификации ВАК СССР; соответствует специальности 1.4.3 Органическая химия по классификации ВАК РФ

ведущий научный сотрудник отдела исследований нуклеофильных реакций федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт физико-органической химии и углехимии им.Л.М.Литвиненко», и.о. зав. отделом исследований нуклеофильных реакций

Телефон: +7 949 0455250

Адрес электронной почты: mikhailovvasilii@yandex.ru

Я, Михайлов Василий Александрович, согласен на включение моих персональных данных в аттестационное дело, их дальнейшую обработку и размещение в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет».

 (В. А. Михайлов)

Сведения о ведущей организации:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М. Литвиненко», ИНФОУ

Адрес: 283048, Россия, ДНР, г. Донецк, ул. Розы Люксембург, 70.

Телефон: +7(856)311-68-30

Адрес электронной почты: iproc.dn@yandex.ru

Сайт: <https://инфоу.рф/>

Подпись Михайлова В.А. уполномоченный
начальник отдела кадров  О.А. Кобаль

