

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Невской Алисы Александровны
«Получение биологически активных производных индолизинов,
пирролоизохинолинов и конденсированных азепинов»,
представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.3. – органическая химия

Гетероциклические соединения составляют большинство среди синтетических лекарственных средств. Поэтому синтез новых потенциально биологически активных веществ и создание на их основе новых лекарств является актуальным. Работа Невской А.А. является продолжением исследований, которые успешно проводятся в РУДН под руководством профессора, д.х.н. Воскресенского Л.Г., и посвящена расширению возможностей домино-реакций на примере взаимодействий электронодефицитных алкенов и алкинов и гетероциклов, имеющих имино-кетонный фрагмент. Выбор темы **актуален** и убедительно аргументирован диссертанткой во введении.

Целью работы Невской Алисы Александровны являлась разработка методик синтеза таких азотсодержащих гетероциклов, как индолизины, пирроло[2,1-*a*]изохинолины и пирроло[2,1-*a*][2]бензазепины на основе домино-реакций 2-ароилпиридинов, 1-ароилизохинолинов и 1-ароил-4,5-дигидро-3*H*-бензо[*c*]азепинов с электронодефицитными алкенами и алкинами, а также исследование биологической активности библиотеки азотсодержащих гетероциклов, имеющих различные фармакофорные группы.

Судя по приведенным в автореферате материалам, **цель успешно достигнута** и результаты работы Невской А.А. не имеют аналогов в литературе. Поэтому **новизна** исследования не вызывает сомнений.

Логично спланировав экспериментальную работу, она выполнила большой объем исследований и получила **ценные результаты**, расширив границы применения домино-реакций. Так детальное изучение взаимодействий 2-ароилпиридинов, 1-ароилизохинолинов и 1-ароил-4,5-дигидро-3*H*-бензо[*c*]азепинов, имеющих имино-кетонный фрагмент, с электронодефицитными алкенами и алкинами привело к получению целевых соединений - производных индолизинов, пирроло[2,1-*a*]изохинолинов и пирроло[2,1-*a*][2]бензазепинов.

Широкий круг индолизинов **11**, пирроло[2,1-*a*]изохинолинов **12** и пирроло[2,1-*a*][2]бензазепин **38** образуется за счет перегруппировки с переносом арильной группы в продуктах реакций 2-ароилпиридинов **1**, 1-ароилизохинолинов **4** и 1-ароилбензоазепина **34a** и алкинов. Причем, впервые для синтеза 6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*a*][2]бензазепинов успешно использована домино-реакция на основе 1-ароил-4,5-дигидро-3*H*-бензо[*c*]азепинов. Обнаружены особенности взаимодействий 2-ароилпиридинов и 1-ароилизохинолинов с акролеином. С одним молекул акролеина образуются формилпроизводные индолизина **5** и пирроло[2,1-*a*]изохинолинов **7**. Характерное образование диальдегидов **6** и **8** в аналогичных реакциях происходит при 2-х кратном избытке акролеина. С использованием этих же соединений **6** и **8** в конденсациях с фенилендиамином и диаминонафталином разработан метод синтеза неизвестных производных поликонденсированных систем **9,10**. Многообразные исследования диссертантка провела для разработки методик получения производных 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолинов с фармакофорными карбоксильными, сложноэфирными, нитрильными, азометиновыми, амидными и амино-группами, используя домино-реакции 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов **3** с акрилатами и классические превращения альдегидов **17** в соответствующие азометины, амины и амиды.

С теоретической точки зрения в работе Невской А.А. выявлены особенности реакционной способности использованных реагентов и новые аспекты домино-реакций в изученных взаимодействиях. Предложен химизм превращений.

Эффективность приведенных результатов подтверждается высокой практической значимостью. По результатам биологических испытаний обнаружено:

- диальдегиды индолизинов **5,6** и пирролоизохинолинов **7,8** проявляют цитотоксическую активность на четырех линиях опухолевых клеток, что соответствует данным докинга.
- установлена взаимосвязь структура - цитотоксическая активность, заключающаяся в необходимости наличия и количества альдегидных групп в синтезируемых индолизинах и пирролоизохинолинах.
- амин **22** и основания Шиффа **21b, 21c, 21d** и **21e** являются эффективными ингибиторами мультилекарственной резистентности опухолевых клеток.

- азометины **26a-f**, **26'a,b** обладают выраженными свойствами ингибиторов МАО и ацетилхолинэстеразы.

Строение новых веществ доказано с использованием современных методов спекстростроения ^1H , ^{13}C -ЯМР (включая использование двумерных корреляционных спектров), а также результатами элементного и рентгеноструктурного анализа.

Принципиальных недостатков в представленном автореферате не обнаружено. К сожалению, имеются некоторые недочеты:

1. На стр.3 очень длинной фразой оказалась цель работы. На мой взгляд можно было слова *...методик синтеза таких азотсодержащих гетероциклов, как индолизины, пирроло[2,1-а]изохинолины и пирроло[2,1-а][2]бензазепины...* сократить и написать *...методик синтеза новых производных индолизинов, пирроло[2,1-а]изохинолинов и пирроло[2,1-а][2]бензазепинов...* И во второй половине фразы: *...а также ...библиотеки азотсодержащих гетероциклов, имеющих различные фармакофорные группы. Лучше было бы сократить, написав ...целевых соединений.*
2. На стр.7 нарушена нумерация соединений, отсутствуют соединения **2**.
3. В комментариях по схеме 15 тиосемикарбазид не правильно назван *тиомочевинной*.
4. На стр.15 в первом абзаце неудачно используется словосочетание *...период полужизни...*
5. В выводе 4 на стр.21 словосочетание *...обладающих различными фармакофорными группами...* химически грамотнее написать *...содержащих фармакофорные группы...*

В целом, судя по автореферату, диссертация Невской Алисы Александровны «Получение биологически активных производных индолизинов, пирролоизохинолинов и конденсированных азепинов» представляет собой законченную научно-квалификационную работу и соответствует требованиям Положения ВАК о присуждении ученых степеней, а автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 «Органическая химия».

Ведущий научный сотрудник

Лаборатория азотсодержащих соединений Федерального государственного

бюджетного учреждения науки Институт органической химии
им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН),
доктор химических наук (специальность 02.00.03 –органическая химия),
профессор (специальность «Органическая химия»)
Зам. зав. лабораторией азотсодержащих
соединений ИОХ РАН Кравченко **Кравченко Ангелина Николаевна**
24.11.2021 г.

119991 г. Москва, Ленинский проспект, д. 47
Телефон (рабочий):8-499-135-88-17
E-mail: kani@server.ioc.ac.ru;

Подпись **Кравченко Ангелины Николаевны** заверяю:

Ученый секретарь ИОХ РАН

К.х.н.

25.11.2021г.

Коршевец **Коршевец Ирина Константиновна**

Отзыв в 2 экземплярах отправлен по адресу:
450064, г.Уфа, ул.Космонавтов, 1, УГНТУ
в диссертационный совет 24.2.428.01.