

## Отзыв на автореферат диссертации

Невской Алисы Александровны «Получение биологически активных производных индолизинов, пирролоизохинолинов и конденсированных азепинов», представленной на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки).

**Актуальность** диссертационной работы Невской А.А. заключается в том, что гетероциклические соединения на сегодняшний день являются одними из наиболее широко распространённых органических соединений в различных натуральных продуктах, в частности в морских алкалоидов, многие из которых являются фармакологически активными веществами, проявляющими широкий спектр биологической активности. Широкий ряд лекарственных препаратов, которые обладают противовоспалительными, противовирусных и противораковых агентами свойствами, проявляют активность в качестве ингибиторов фосфодиэстеразы и являются антиоксидантами содержат пирроло[2,1-*a*]изохинолиновы фрагмент.

Также очевидна актуальность выбранной тематики с точки зрения органического синтеза в своей направленности на развитие методов синтеза производных индолизинов, пирроло[2,1-*a*]изохинолинов и пирролобензо[2,1-*a*][2]азепинов и тем самым расширяется библиотека азотсодержащих гетероциклических соединений для последующего изучением их биологической активности.

**Научная новизна** не вызывает сомнения и заключается в возможности использования имино-кетонного фрагмента в 1-бензоилпиридинах и 1-ароил-изохинолинах сформировать пятичленный азотсодержащий цикл в реакциях с электронодефицитными алкенами и алкинами и получить производные индолизинов и пирроло[2,1-*a*]изохинолинов.

Важным является то, что автором впервые показано, что домино-реакция с участием электронодефицитных алкенов и алкина может быть использована для синтеза 6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,1-*a*][2]бензазепинов на основе 1-ароил-4,5-дигидро-3Н-бензо[*c*]азепинов. Эти результаты открывают путь к синтезу широкого ряда труднодоступных бензазепинов и вносят существенный вклад в химию этого класса гетероциклических соединений. **Найденное** диссертантом различие в протекании реакций 3,4-дигидропроизводных и ароматических изохинолинов, содержащих ароильный фрагмент в положении 1 и **приведенное объяснение** этого факта со снижением нуклеофильности атома азота и усилением электроноакцепторных свойств пиридинового фрагмента по отношению к  $\alpha$ -положению пиррольного цикла свидетельствует о фундаментальности работы.

Важным достижением работы является, то что автором на основании превращений диальдегидов ряда индолизинов и пирроло-изохинолинов предложен метод синтеза ранее неописанных в литературе индолизиноазепинобензимидазолов, нафтоимидазоазепиноиндолизинов,

бензимидазоазепинопирролоизохинолинов и нафтоимидазоазепинопирролоизохинолинов.

Синтетическая значимость работы выражается в том, что автором предложен новый способ трансформации 2-ароилпиридинов и 2-ароилизохинолинов с участием как симметричных, так и несимметричных алкинов проходящих с образованием продуктов перегруппировки с переносом арильной группы – индолизинов и пирроло[2,1-*a*]изохинолинов, в отличие от ранее изученных 3,4-дигидроаналогов.

**Практическая значимость** диссертационной работы Невской А.А. заключается в том, что разработаны эффективные методы синтеза производных индолизинов, пирроло[2,1-*a*]изохинолинов, 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолинов, обладающих различными фармакофорными группами, которые были протестированы на различные виды биологической активности. Было найдено, что основания Шиффа на основе 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолинов эффективно ингибируют мультилекарственную резистентность опухолевых клеток, азометины обладают выраженными свойствами ингибиторов MAO и ацетилхолинэстеразы. Дикарбонильные производные ндолизина и пирролоизохинолина проявляют цитотоксическую активность в микромолекулярном диапазоне на четырех линиях клеток.

Однако хотелось бы выяснить следующие особенности исследуемых реакций:

1. На схеме 3 автор утверждает, что «Изохинолин 3e выделен из коммерчески доступного гидрохлорида 1-(3,4-диэтоксипензил)-6,7-диэтоксиизохинолина окислением кислородом воздуха в щелочной среде». На самом деле речь идет об 3,4-дигидроизохинолине.
2. Какой компонент реакции на схеме 4 восстанавливался в результате окисления 3,4-дигидроизохинолина до изохинолина 4a-с?
3. Проводилась ли реакция, приведенная на схеме 5, с использованием TMSOTf и микроволновое облучение?

Работа выполнена с обоснованным использованием современных физико-химических методов исследования структуры образующихся соединений, поэтому результаты исследования являются достоверными, а основные выводы не вызывают сомнения. Важно отметить, что работа была выполнена в соответствии с планом НИР Российского университета дружбы народов, поддержанным в рамках программы повышения конкурентоспособности РУДН «5-100» и грантами РФФИ (№18-33-20040, 19-33-70021 и 21-53-54002). Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ, проект № 075-03-2020-223 (FSSF-2020-0017)

Основное содержание работы в полной степени отражено в публикациях, список которых включает 7 статей в журналах, включенных в перечень ВАК, и тезисы 5 докладов на конференциях.

В целом, работа производит крайне благоприятное впечатление. Отмеченные недостатки не являются принципиальными и не изменяют её

высокой положительной оценки. Оформление автореферата удовлетворяет требованиям ВАК РФ.

Выводы, сделанные автором работы, обоснованы и соответствуют полученным результатам. Автореферат и публикации в центральной печати в достаточной мере отражают основное научное содержание исследования.

Считаю, что по своему объему, уровню научной и практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» от 24 сентября 2013 г. № 842, а её автор, Невская Алиса Александровна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки).

Руководитель стратегической ставки Группы стратегических инициатив ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», доктор химических наук (специальность 02.00.03 – Органическая химия), профессор  
634034 г. Томск пр. Ленина 30

E-mail: [yusubov@tpu.ru](mailto:yusubov@tpu.ru)

Тел.: 8(3822)606119

Юсубов Мехман Сулейман оглы  
г.



«03» декабря 2021

Подпись д.х.н., профессора Юсубова М.С. заверяю:

Ученый Секретарь ТПУ



Е.А. Кулинич