

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

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

Актуальность темы настоящей диссертационной работы обусловлена тем, что создание библиотек азотсодержащих гетероциклических соединений и проведение биоскрининга – одна из важных задач современной органической химии. Существует довольно большое количество лекарственных препаратов на основе таких азотсодержащих гетероциклов, как индолизины, пирролоизохинолины и бензоазепины. Так, известны производные индолизинов, которые обладают противовоспалительными свойствами, проявляют активность в качестве ингибиторов фосфодиэстеразы и являются антиоксидантами. Наиболее известными алкалоидами, содержащими каркас пирроло[2,1-*a*]изохинолина, являются *Ламелларины* (*Lamellarins*). Поэтому можно считать, что представленная диссертационная работа Невской А.А., которая посвящена разработке методов синтеза производных индолизинов, пирроло[2,1-*a*]изохинолинов и пирролобензо[2,1-*a*][2]азепинов с последующим изучением биологической активности, **несомненно является актуальным и важным исследованием для органической химии**, открывающим новые возможности получения гетероциклических соединений с широким спектром возможностей.

Научная новизна представленной работы заключается в следующем:

- впервые показано, что наличие имино-кетонного фрагмента в 1-бензоилпиридинах и 1-ароилизохинолинах позволяет сформировать

пятичленный азотсодержащий цикл в реакциях с электронодефицитными алкенами и алкинами.

- описан синтез 6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*a*][2]бензазепинов на основе 1-ароил-4,5-дигидро-3*H*-бензо[*c*]азепинов с помощью домино-реакции с участием электронодефицитных алкенов и алкинов.

- предложены химизмы превращений 2-ароилпиридинов и 2-ароилизохинолинов с участием алкенов и алкинов.

- все полученные соединения являются новыми и не имеют аналогов в литературе

Структура диссертации и её содержание.

Диссертационная работа построена классическим образом и состоит из введения, четырех глав, выводов и списка литературы, изложена на 168 страницах, содержит 26 рисунков, 18 таблиц и 103 схемы, список литературы включает 128 наименований.

Во введении приведено обоснование актуальности выбранной темы, сформулированы цели и задачи, а также научная новизна и практическая значимость исследования, приведены положения, выносимые автором на защиту.

Основному содержанию диссертации предшествует большой **литературный обзор**, в котором автором были рассмотрены известные методы синтеза таких азотсодержащих гетероциклов, как индолизинов, пирролоизохинолинов и пирроло[2,1-*a*][2]бензазепинов. Это дало возможность автору определить основные направления исследования, сформулировать цели работы и выделить задачи, которые предстояло решить для достижения заявленных целей.

Обсуждение результатов (**вторая глава**) состоит из четырех разделов. Первая часть обсуждения результатов посвящена подбору оптимальных

методик синтеза 2-ароилпиридинов, 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов и 1-ароилизохинолинов. Во втором разделе описан синтез азотсодержащих гетероциклов - индолизинов и пирроло[2,1-*a*]изохинолинов, содержащих в пиррольном фрагменте карбонильные и сложноэфирные группы. Оптимальным подходом были выбраны домино-реакции при участии электронодефицитных алкена (акролеина) и алкинов (ацетилацетилен, метилпропионат, диметил- и диэтилацетилендикарбоксилаты) с 2-ароилпиридинами, 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинами и 1-ароилизохинолинами. Далее приводятся результаты первичного биоскрининга на наличие цитотоксической активности. Третий раздел посвящен синтезу карбоновых кислот и их производных ряда 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолина на основе домино-реакций 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов с электронодефицитными алкенами. Далее была изучена биологическая активность полученной библиотеки производных пирролоизохинолина. В четвертом разделе описаны домино-реакции 1-ароил-4,5-дигидро-3Н-бензо[*c*]азепинов с алкенами и алкином.

Экспериментальная часть (**третья глава**) содержит подробное описание методик синтеза и выделения продуктов реакций. Структуры всех новых полученных соединений подтверждены данными ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии, элементного анализа, а также двумерными спектрами или рентгеноструктурным анализом для ключевых соединений. **Достоверность полученных результатов** не вызывает сомнений.

Данная работа открывает новые перспективы в области химии гетероциклических соединений.

Выводы четко сформулированы автором, полностью отражают полученные результаты работы.

Научные положения и выводы, сформулированные в диссертации, теоретически **обоснованы**, подтверждены экспериментальным материалом и современными физико-химическими методами анализа.

Диссертационная работа, несомненно, представляет собой законченную научно-квалификационную работу, однако имеется **ряд замечаний и пожеланий**:

1. Являются ли разработанные методики синтеза индолизинов, пирроло[2,1-*a*]изохинолинов и пирроло[2,1-*a*][2]бензазепинов, на основе домино-реакций 2-ароилпиридинов, 1-ароилизохинолинов и 1-ароил-4,5-дигидро-3*H*-бензо[*c*]азепинов с электроно-дефицитными алкенами и алкинами более эффективными, чем известные и используемые в настоящее время?
2. В реакциях 2-ароилпиридинов **1a,b** с акролеином в качестве катализатора использовался триметилсилилтрифлат. Были ли попытки оптимизации описанной реакции и замены катализатора?
3. Почему был получен только один пример моноальдегида **5**?
4. Чем обусловлен выбор *орто*-фенилендиамин и 2,3-диаминонафталина в качестве реагентов для проведения реакции конденсации с целью получения соединений **9** и **10**? Проводились ли реакции с этилендиамином?
5. Был ли проведен биоскрининг для соединений **11, 12**?
6. Были ли выявлены различия в протекании домино-реакций азепинов по сравнению с изохинолинами? Есть ли аналогия?
7. Почему использовалась описанная последовательность для синтеза целевых амидов на основе пирролоизохинолинов **31, 32**? Были ли попытки провести реакцию изохинолинов **3** с акриламидом, минуя промежуточную стадию получения альдегидов **17**?
8. Была ли изучена биологическая активность 6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*a*][2]бензазепинов **35-37**?

9. Не проводили ли анализ биологической активности синтезированных вами соединений с использованием компьютерных программ до проведения первичного биоскрининга?
10. Для всех ли кристаллических соединений был проведен рентгеноструктурный анализ? Если нет, то по какому принципу были отобраны соединения для проведения вышеуказанного анализа?
11. При оформлении списка литературы допущена систематическая ошибка
12. В работе присутствует небольшое количество опечаток, пунктуационных ошибок, неудачных выражений.

Отмеченные недостатки выполненной на высоком теоретическом и экспериментальном уровне диссертационной работы не снижают ее общей положительной оценки и носят лишь рекомендательный и уточняющий характер.

По материалам диссертационной работы опубликованы 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК и включенных в базы данных Scopus и Web of Science, а также тезисы 10 докладов на конференциях различного уровня. Автореферат полностью отражает основное содержание диссертационной работы.

Заключение

В рассматриваемой диссертационной работе Невской Алисы Александровны на тему «Получение биологически активных производных индолизинов, пирролоизохинолинов и конденсированных азепинов» решены важные задачи в области органической химии и тонкого органического синтеза, а именно разработан подход к синтезу индолизинов, пирроло[2,1-*a*]изохинолинов, 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолинов и 6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*a*][2]бензазепинов, имеющих фармакофорные группы, на основе

домино-реакций 2-ароилпиридинов, 1-ароилизохинолинов, 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов и 1-ароил-4,5-дигидро-3H-бензо[с]азепинов с электронодефицитными алкенами и алкинами. Библиотека соединений, являющихся производными индолизинов, пирроло[2,1-а]изохинолинов, 3,4-дигидропирроло[2,1-а]изохинолинов, и имеющих различные функциональные группы: альдегидные, кето-группы, карбоксильные, сложноэфирные, азометиновые, амидные и амино-группы была протестирована на различные виды биологической активности. Установлено, что основания Шиффа на основе 3,4-дигидропирроло[2,1-а]изохинолинов являются эффективными ингибиторами мультилекарственной резистентности опухолевых клеток, а азометины димерного типа обладают выраженными свойствами ингибиторов MAO и ацетилхолинэстеразы. Для диальдегидов ряда индолизина и пирроло[2,1-а]изохинолина характерна цитотоксическая активность. Представленная работа по своей актуальности, новизне, практической значимости и полученным результатам **соответствует требованиям** пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (в редакции от 20.03.2021 г.), а ее автор, Невская Алиса Александровна, **заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук** по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Дата « 02 » декабрь 2021 г


С.Р. Байтоса
Ученый секретарь Ученого совета
Башкирского государственного университета
« 02 / декабрь 2021 г.

Официальный оппонент:

Латыпова Эльвира Разифовна

доктор химических наук (02.00.03-Органическая химия);

доцент;

профессор кафедры органической и биорганической химии Химического факультета ФГБОУ ВО «БашГУ»;

Адрес электронной почты: lelvilar@mail.ru

Тел: +7(347) 229-96-86

Наименование организации: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный университет» (ФГБОУ ВО «БашГУ»)
Почтовый адрес: 450076, Уфа, ул. Заки Валиди, д. 32
Телефон: +7(347) 229-97-29
Адрес электронной почты: rector@bsunet.ru
Сайт: <https://bashedu.ru>

Подпись д.х.н., доц. Латыповой Э.Р. удостоверяю

Ученый секретарь БашГУ  Баимова Светлана Ринатовна

Я, Латыпова Эльвира Разифовна, согласна на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета, и их дальнейшую обработку.