

УТВЕРЖДАЮ:

проректор по научной работе

ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский

федеральный университет»

доктор географических наук

профессор



А.А. Лиховид
» декабря

А.А. Лиховид

2021 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации – ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский
федеральный университет» – на диссертационную работу

Невской Алисы Александровны на тему:

**«ПОЛУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
ИНДОЛИЗИНОВ, ПИРРОЛОИЗОХИНОЛИНОВ**

И КОНДЕНСИРОВАННЫХ АЗЕПИНОВ»,

представленную на соискание ученой степени

кандидата химических наук

по специальности 1.4.3. Органическая химия

Одной из наиболее важных задач органической химии на современном этапе является целенаправленный синтез соединений с заданным строением и обладающих комплексом полезных свойств. В свою очередь интерес к проблеме синтеза биологически активных и практически значимых веществ обуславливает необходимость поиска эффективных путей синтеза соединений, являющихся структурными звеньями природных веществ и фармакофорных систем. Таковым мощным синтетическим подспорьем, несомненно, являются каскадные и домино-реакции, приводящие к синтезу гетероциклических соединений. Диссертационная работа А. А. Невской является продолжением многолетних исследований ученых кафедры органической химии Российского университета дружбы народов по изучению домино-реакций гетероциклов, имеющих имино-кетонный фрагмент с участием электронодефицитных

алкинов и алкенов. Развитие данной химии в рамках рецензируемой диссертационной работы представляется весьма **интересной, актуальной и важной задачей**, поскольку решение обозначенных проблем синтеза и биоскрининга полученных гетероциклических систем на основе домино-реакций значительно расширяет области химического пространства и решает ряд **практических задач**, таких как поиск реагентов для направленного синтеза биологически активных соединений.

Структура. Работа изложена на 168 страницах компьютерной верстки, содержит 18 таблиц, 26 рисунков, 103 схемы, а также включает 128 литературных ссылок.

Во введении автор убедительно аргументирует актуальность выбранной тематики исследования, определяет цели и задачи работы, а также новизну и значимость полученных результатов.

Обзор литературных данных (глава 1) хорошо систематизирован, и в нем всесторонне рассмотрены основные сведения об известных методах синтеза индолизинов, пирроло[2,1-*a*]изохинолинов и пирроло[2,1-*a*][2]бензазепинов. Отдельная глава литературного обзора отведена рассмотрению краткой характеристики биологической активности обозначенных выше гетероциклических систем.

Основные результаты исследования изложены в главе 2 (обсуждение результатов) и содержат все необходимые элементы **научной новизны и практической значимости**.

К основным результатам, обладающим **научной новизной** относятся следующие положения и разработки соискателя:

○ автор показал, что наличие имино-кетонного фрагмента в 1-бензоилпиридинах и 1-ароилизохинолинах позволяет синтезировать пятичленный азотсодержащий цикл в реакциях с электронодефицитными алкена-

ми и алкинами и получать производные индолизинов и пирроло[2,1-*a*]изохинолинов;

○ также впервые было показано, что домино-реакции с участием электронодефицитных алкенов и алкинов могут быть использованы для получения 6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*a*][2]бензазепинов на основе 1-ароил-4,5-дигидро-3*H*-бензо[*c*]азепинов;

○ далее был предложен метод синтеза неизвестных ранее индолизиноазепинобензимидазолов, нафтоимидазоазепиноиндолизинов, бензимидазоазепинопирролоизохинолинов и нафтоимидазоазепинопирролоизохинолинов на основании превращений диальдегидов ряда индолизинов и пирролоизохинолинов;

○ кроме того были изучены превращения 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов в домино-реакциях с электронодефицитными алкенами, которые приводили к получению карбоновых кислот и сложных эфиров карбоновых кислот ряда 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолина.

К практически значимым результатам исследования можно отнести создание библиотеки соединений, производных индолизинов, пирроло[2,1-*a*]изохинолинов, 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолинов, содержащих разнообразные фармакофорные группы.

Для доказательства структуры синтезированных соединений в работе использован комплекс современных физико-химических методов исследования: ИК-спектроскопия, спектроскопия ядерного магнитного резонанса ^1H , ^{13}C , ^{15}N (с применением двумерных методик NOESY, HMBC), масс-спектрометрия. Приводятся также данные элементного и рентгеноструктурного анализа, поэтому **достоверность представленных результатов** очевидна (глава 3). Также в этом разделе приводятся подробные методики синтеза и методов выделения соединений, полученных автором.

Не оставляют сомнений в достоверности результатов публикации по теме диссертационной работы в престижных журналах WOS и Scopus (3 статьи), а также широкая апробация на Всероссийских и международных конференциях (10 тезисов).

Выводы, сделанные по результатам эксперимента и обсуждения результатов, в целом можно считать обоснованными и правильными.

Автореферат и публикации полностью отражают основное содержание диссертационной работы.

Содержание работы соответствует паспорту специальности ВАК России 1.4.3. – Органическая химия (п.1 – выделение и очистка новых соединений; п.3 – развитие рациональных путей синтеза сложных молекул; п.7 – выявление закономерностей типа «структура – свойство»).

Несмотря на общую положительную оценку, в ходе ознакомления с текстом диссертации возникли следующие незначительные замечания:

- 1) Несколько непривычным является то, что в обсуждении результатов нумерация соединений начинается заново. Для уточнения, необходимо было указать в примечании, что главы 2 и последующие имеют независимую нумерацию соединений, не являющуюся продолжением нумерации главы 1.
- 2) На стр. 65 и 66 дублируется в неизменном виде один и тот же абзац: «Анализ современных литературных данных, приведенных в обзоре, показывает, что производные индолизинов, пирроло[2,1-*a*]изохинолинов и пирроло[2,1-*a*][2]бензазепинов проявляют разнообразную биологическую активность. Несомненно, разработка новых подходов к синтезу производных описанных гетероциклов важна как для препаративной, так и для медицинской и фармацевтической химии».
- 3) Более 10 раз по ходу повествования в литературном обзоре в той или иной модификации встречается дежурная фраза «Химизм реакции приведен на схеме ниже» (стр. 9, 14, 18, 21, 24, 30, 31, 35 и т.д.).

4) В «ЗАКЛЮЧЕНИИ» (стр. 155) вывод №4 требует редакционной правки. Пожалуй, вернее сказать, что производные 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолинов содержат в своем составе фармакофорные группы, а не обладают ими.

5) Сокращение «Vz» используется для обозначения бензоила, а не для бензила, для которого общепринято сокращение «Vn» (стр. 166).

Указанные замечания не умаляют всех достоинств диссертационной работы Алисы Александровны Невской и не противоречат главным выводам, сделанным по итогам исследования.

Полученные новые знания о методах синтеза новых биологически активных гетероциклических систем представляют несомненный интерес и могут быть использованы в практических исследованиях и теоретических курсах, НИИ ФОХ Южного федерального университета, МГУ им. М. В. Ломоносова, РХТУ им. Д. И. Менделеева, Пермского, Сибирского, Дальневосточного, Санкт-Петербургского, Северо-Кавказского и других университетов.

Заключение.

Ввиду вышесказанного можно утверждать, что диссертационная работа «Получение биологически активных производных индолизинов, пирролоизохинолинов и конденсированных азепинов» имеет существенное научное и теоретическое значение, а результаты и выводы практически значимы. Работа полностью соответствует требованиям п.п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от №842 от 24.09.2013 года (в редакции Постановления Правительства РФ от 11.09.2021 г. №1539) и является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи – разработки высокоэффективных методов синтеза биологически активных производных индолизинов, пирролоизохинолинов и конденсированных азепинов, а ее автор, Невская Алиса Александровна, заслуживает

присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности
1.4.3. Органическая химия.

Отзыв составлен кандидатом химических наук, доцентом кафедры органической и аналитической химии химико-фармацевтического факультета Лобач Денисом Александровичем, рассмотрен и утвержден на заседании кафедры органической и аналитической химии химико-фармацевтического факультета 30 ноября 2021 г. (протокол №6).

Заведующий кафедрой органической и аналитической химии химико-фармацевтического факультета,
доктор химических наук по специальности
02.00.03 – Органическая химия,
доцент

Николай Александрович Аксенов

Доцент кафедры органической и аналитической химии химико-фармацевтического факультета,
кандидат химических наук по специальности
02.00.03 – Органическая химия

Денис Александрович Лобач



Россия, 355017, г. Ставрополь, ул. Пушкина, 1. Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Кавказский федеральный университет», учебный корпус №3, химико-фармацевтический факультет, кафедра органической и аналитической химии.

Тел. +7 (8652) 33-06-60, e-mail: naksenov@ncfu.ru
сайт СКФУ: <http://www.ncfu.ru/>