

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора химических наук, профессора, заведующей лабораторией биологически активных органических соединений Химического факультета ФГБОУ ВО Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова Белоглазкиной Елены Кимовны, на диссертационную работу Мифтяховой Альмиры Ринатовны «Многокомпонентные домино-реакции в синтезе замещенных и аннелированных пирроло[2,1-*a*]изохинолинов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия.

Многокомпонентные органические реакции, протекающие через образование нескольких ключевых связей между простыми предшественниками за одну синтетическую стадию, позволяют значительно упростить получение сложных органических молекул. При этом также значительно сокращается количество необходимых для синтеза растворителей, затрат рабочего времени и нецелевых продуктов что позволяет отнести методики многокомпонентных реакций к экологичным и экономичным. В свою очередь, азотсодержащие гетероциклы являются важнейшим классом биологически активных соединений. В частности, пирролоизохинолины входят в состав ряда природных алкалоидов и могут проявлять выраженную цитотоксическую активность. Кроме того, подобные гетероциклы могут найти применение в материаловедении как соединения с ценными фотохимическими характеристиками. Учитывая вышеизложенное, разработка новых, удобных и универсальных домино-реакций для синтеза замещенных и аннелированных пирроло[2,1-*a*]изохинолинов является важной задачей. На протяжении нескольких лет на кафедре органической химии РУДН ведутся систематические исследования домино-реакций гетероциклических соединений, содержащих имино-кетонный фрагмент, с электронодефицитными алкенами и алкинами. Однако до начала исследований А.Р. Мифтяховой трёхкомпонентные домино-реакции с участием 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов, электронодефицитных алкинов и различного типа СН- и NH-кислот были неизвестны. Таким образом, развиваемое в диссертации направление характеризуется значительной научной **новизной** и систематическое изучение данных трёхкомпонентных реакций, включающее установление их фундаментальных закономерностей и практических перспектив, безусловно, является **важной** и **актуальной** задачей.

В первом (вводном) разделе диссертации представлены общие сведения об актуальности темы исследований, её степени разработанности, формулируются цели и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость. Описана степень достоверности и апробация результатов, а также положения, выносимые на защиту. На основании представленных данных сделан вывод о важности исследований домино-реакций 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов, электронодефицитных алкинов и СН- или NH-кислот различного строения и разработки на их основе методов синтеза полициклических азотсодержащих производных. Сформулирована **цель** исследования - разработка эффективных методов одnoreакторного многокомпонентного синтеза функционализированных 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолинов и их аннелированных производных.

Второй раздел диссертации представляет собой обзор литературы на тему синтеза пирроло[2,1-*a*]изохинолинов и индоло[2,1-*a*]изохинолинов в период с 2013 по 2024 г. Тематика обзора непосредственно связан с темой диссертационного исследования и была

важна для постановки задачи исследования. В конце обзора сделан обоснованный вывод о том, что разнообразие стратегий синтеза производных индоло[2,1-*a*]изохинолинов, опубликованных за последние несколько лет, демонстрирует растущий интерес к данным тетрациклическим каркасам. Для формирования индолоизохинолинового скелета широко применяются катализируемые металлами или фоторедокс-катализируемые реакции СН-активации и радикального присоединения с последующей циклизацией производных индола, а также реакции внутримолекулярной циклизации *N*-замещенных изохинолинов.

Для достижения поставленных целей автором последовательно решались следующие **основные задачи**:

1. Исследовать трёхкомпонентный метод синтеза производных пирроло[2,1-*a*]изохинолинов на основе домино-реакции 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов, электронодефицитных алкинов и СН- или NH-кислот различного строения.
2. Изучить особенности протекания домино-реакций, а также исследовать границы применимости и влияния вводимых СН- и NH-кислот на строение полученных гетероциклических соединений.
3. Реализовать псевдо-четырёхкомпонентные реакции 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов, электронодефицитных алкинов и динитрила малоновой кислоты с целью получения аннелированных пирроло[2,1-*a*]изохинолинов - 5,6-дигидроиндоло[2,1-*a*]изохинолинов.
4. Подтвердить строение синтезированных полициклических соединений физико-химическими методами анализа.
5. Изучить биологические и фотофизические свойства синтезированных соединений.

Наиболее ярким **научно-практическим достижением** работы представляется получение фундаментальных знаний об особенностях протекания трёхкомпонентных реакций указанных субстратов в зависимости от кислотности используемых СН- или NH-кислот, субстрата и условий осуществления реакции, а также разработка и оптимизация общей методологии проведения их домино-реакций, позволяющей получать широкий круг неизвестных ранее азотсодержащих полигетероциклических соединений. Среди безусловных достижений диссертации следует отметить также:

- выявленные закономерности протекания реакций как, двух-, трёх или четырёхкомпонентной в зависимости от электронных характеристик реагентов;
- исследование положения кето-енольной таутомерии получаемых домино-реакций в растворе и в твёрдом состоянии;
- обнаруженную перегруппировку с переносом карбметокси-группы, движущей силой которой является ароматизация пятичленного фрагмента при использовании в качестве интернального алкина диметилацетилендикарбоксилата;
- проведенный в работе первичный биоскрининг 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолинов и индоло[2,1-*a*]изохинолинов на наличие цитотоксической активности с выявлением соединений с выраженным и селективным цитотоксической активности;

- исследование люминесцентных свойств, синтезированных 5,6-дигидроиндоло[2,1-*a*]изохинолинов с определением соединений с перспективными люминофорными свойствами.

Следует отметить высокий теоретический и экспериментальный уровень работы. Автором получен большой массив синтетических данных, подробно описанных в экспериментальной части. В обсуждении результатов подробно проанализированы ключевые хемо-, регио- и стереохимические закономерности протекающих реакций, подробно обсуждаются детали установления достаточно сложных структур получаемых объектов с применением широкого круга физико-химических методов, прежде всего ЯМР-спектроскопии, а также РСА. Ключевые корреляции в ЯМР спектрах, позволившие сделать отнесение структуры, во всех случаях наглядно проиллюстрированы. Материал работы очень четко и логично изложен и снабжен необходимыми схемами протекания процессов. **Достоверность** полученных результатов и выводов обоснована применением для установления структуры продуктов реакций комплекса современных экспериментальных физико-химических методов.

На основании анализа текста работы и публикаций автора можно заключить, что **цель** работы, сформулированная в постановочной части, автором **достигнута**, а сопутствующие ей **задачи выполнены**. Представленные в работе **научные положения, выводы и рекомендации** являются обоснованными.

Работа практически лишена методических, синтетических и серьезных оформительских недостатков. Тем не менее, по диссертации имеются некоторые вопросы и частные замечания:

1. Можно ли проводить описываемые в работе трёхкомпонентные реакции не при микроволновом облучении, а при кипячении? Проводились ли такие исследования, и, если да, какой метод эффективнее?

2. Схема 5, с. 76: от чего зависит положение равновесия кето-енольной таутомерии в образующихся продуктах и можно ли его прогнозировать, исходя из структуры реагентов?

3. В обсуждении результатов и в экспериментальной части указано, что реакции проводились в ацетонитриле при микроволновом облучении и нагревании до 130 °С. Каким образом проводились реакции, учитывая, что температура кипения ацетонитрила 82 °С?

4. С. 99: Динамические спектры ЯМР при различных температурах представлены в виде рисунков, но не обсуждаются в тексте.

Выполненная диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 1.4.3 Органическая химия по пунктам 1 (Выделение и очистка новых соединений), 2 (Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования), 3 (Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул) и 7 (Выявление закономерностей типа «структура – свойство»).

По материалам диссертации опубликовано 5 статей в журналах, реферируемых базами данных ВАК, WoS и Scopus, результаты работы апробированы на 7 всероссийских и международных конференциях. Текст автореферата и публикаций соответствуют основному тексту диссертации.

Диссертационное исследование Мифтяховой Альмиры Ринатовны является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной проблемы поиска эффективных методов синтеза замещенных и аннелированных пирроло[2,1-*a*]изохинолинов, с установлением их субстратных рамок и закономерностей протекания, что имеет важное значение как для фундаментальной науки, так и для решения конкретных прикладных задач.

Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата химических наук, согласно п.2.2 раздела II Положения о присуждении учёных степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утверждённого Учёным советом РУДН протокол № УС-1 от 22.01.2024 г., а её автор, Мифтяхова Альмира Ринатовна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук, профессор,  
заведующая лабораторией биологически активных  
органических соединений химического факультета  
Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего  
образования Московский государственный  
университет имени М. В. Ломоносова  
Белоглазкина Елена Кимовна

«03» июня 2025 г.

Контактные данные:

тел.: 8 (495) 939-16-71; e-mail: [bel@org.chem.msu.ru](mailto:bel@org.chem.msu.ru)

Специальность, по которой официальным оппонентом  
защищена диссертация:

02.00.03 – Органическая химия

Адрес места работы:

Почтовый адрес: 119991, Российская Федерация,  
г. Москва, ул. Ленинские горы, 1, стр.3.

Наименование организации:

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет  
Имени М.В. Ломоносова», Химический факультет  
тел.: 8 (495) 939-16-71; e-mail: [bel@org.chem.msu.ru](mailto:bel@org.chem.msu.ru)

Подпись Белоглазкиной Е. К. удостоверяю:

И.о. декана химического факультета  
МГУ имени М.В. Ломоносова  
профессор РАН



Карлов С.С.