

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Мифтяховой Альмиры Ринатовны «Многокомпонентные домино-реакции в синтезе замещенных и аннелированных пирроло[2,1-*a*]изохинолинов», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия.

Диссертационная работа Мифтяховой Альмиры Ринатовны посвящена разработке нового метода получения пирроло[2,1-*a*]изохинолинов, основанного на многокомпонентных домино-реакциях с участием 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов, терминальных/интернальных алкинов с электрооакцепторными карбонильными или карбоксильными группами, а также ряда классических СН- или NH-кислот (2,4-пентандиона, малондинитрила, диэтилмалоната, ацетоуксусного эфира, фталимида, имидазола и др.). Предложенный в работе подход позволяет с высокой селективностью синтезировать различные соединения с пирроло[2,1-*a*]изохинолиновым каркасом, который является ключевым структурным элементом ряда природных соединений, обладающих выраженной биологической активностью, а также веществ, имеющих высокий потенциал для применения в фармакологии. В связи с вышесказанным, следует отметить, что тема работы, а также сформулированные в рамках работы цели и задачи, безусловно, являются актуальными.

Работа представляет собой комплексное законченное исследование в области органической химии и включает в себя: синтез исходных соединений, непосредственное проведение целевой реакции, варьирование типа субстратов и заместителей в субстратах, выделение и характеризацию целевых продуктов, а также изучение на ряде примеров биологической активности и фотофизических свойств синтезированных веществ. В ходе выполнения работы в условиях микроволнового синтеза в среде ацетонитрила было получено порядка 100 (из числа упомянутых в автореферате) различных соединений, которые были охарактеризованы при помощи спектроскопии ЯМР, в том числе с использованием двумерных корреляционных методик, масс-спектрометрии высокого разрешения, а также рентгеноструктурного анализа. Использование комплекса современных физических методов определения структуры органических веществ для характеристики продуктов однозначно свидетельствует о высокой степени достоверности полученных результатов. При изложении материалов диссертационного исследования отдельное внимание уделено обсуждению не только практических, но и теоретических аспектов изученных превращений. В автореферате подробно представлены предполагаемые механизмы реакций, а также проведены корреляции между параметрами субстратов, в частности значениями pK_a СН- и NH-кислотной компоненты, и структурами получаемых продуктов.

При ознакомлении с текстом автореферата возникли следующие вопросы:

1) Одним из ключевых интермедиатов рассматриваемых в работе превращений является циклический илид **E** (Схемы 4 и 10). Из представленных схем видно, что карбанионный центр данного илида обладает повышенной устойчивостью: он не протонируется СН/NH-кислотами, присутствующими в системе, не взаимодействует с электрофильными субстратами, а сам образуется в результате переноса протона от соответствующего атома углерода к атому кислорода алколят-аниона. В чём причина такой устойчивости, и является ли она типичной для анионных центров данного типа?

2) Для ряда синтезированных 5,6-дигидроиндоло[2,1-*a*]изохинолинов были обнаружены интересные фотофизические свойства и исследована зависимость параметров люминесценции от типа боковых заместителей в полициклическом каркасе. Перспективным направлением исследований представляется изучение возможностей регулирования фотофизических свойств не за счёт варьирования заместителей, а за счёт расширения центральной π -системы самой по себе. Возможно ли в дальнейшем получение соединений с более протяжённой цепью сопряжения за счёт использования субстратов,

содержащих конденсированные ароматические фрагменты или алкенильные (алкинильные) заместители, или же за счёт дегидрирования диметиленового мостика в получаемом каркасе?

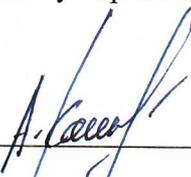
Стоит отметить, что данные вопросы являются дискуссионными и ни в коей мере не снижают общего положительного впечатления от работы.

В целом, можно заключить, что 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, имеющей важное значение как для фундаментальной науки, так и для решения конкретных прикладных задач.

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

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.

Кашин Алексей Сергеевич,
доктор химических наук по специальности 1.4.14 Кинетика и катализ, ведущий научный сотрудник Лаборатории металлокомплексных и наноразмерных катализаторов ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (ИОХ РАН)


/Кашин А.С./

«06» июня 2025 г.

Контактные данные:

тел.: 8 (903) 163-83-42; e-mail: a.kashin@ioc.ac.ru

Место работы:

Наименование организации:

ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН.

Почтовый адрес организации: 119991, Российская Федерация,

г. Москва, Ленинский проспект, 47.

тел.: 8 (499) 137-29-44; e-mail: secretary@ioc.ac.ru

Подпись в.н.с., д.х.н. Кашина А.С. заверяю

Ученый секретарь
ИОХ РАН К.х.н.





Коршевец Ирина Константиновна

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации 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.

Диссертационное исследование Мифтяховой А.Р. посвящено важной и постоянно развивающейся области химии гетероциклических соединений – разработке новых подходов к синтезу и внедрению в синтетическую практику новых соединений. Особое значение данное направление приобретает в отношении азотсодержащих гетероциклов, которые представляют собой перспективные объекты с точки зрения биологической активности и одновременно требуют совершенствования существующих синтетических методик. В работе проведено систематическое исследование многокомпонентных домино-реакций с участием 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов, электронодефицитных алкинов и СН/НН кислот с целью синтеза высоко функциональных 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолинов, имеющих в положении 3 различные фармакофорные группы, а так же их конденсированных производных: индоло[2,1-*a*]изохинолинов и пиридопирроло[2,1-*a*]изохинолинов. Данная стратегия является ценным инструментом для построения большого разнообразия биологически активных веществ, в том числе природных, представляющих важный класс гетероциклических соединений, хорошо известных своей выраженной биологической активностью.

Также автором была продемонстрирована практическая важность синтезированной библиотеки соединений. Биологические испытания на предмет противоопухолевой активности показали обнадеживающие результаты, выявив новый тип соединений с избирательной активностью против линии клеток рабдомиосаркомы и аденокарциномы шейки матки. Интересно так же отметить, что синтезированные индоло[2,1-*a*]изохинолины являются хорошими люминофорами, что расширяет область применения этих полициклических гетероаренов.

Таким образом, все перечисленное выше наглядно свидетельствует о том, что автором проделана тщательная работа, расширяющая возможности химии азотсодержащих гетероциклических соединений.

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

В качестве замечаний и вопросов к тексту автореферата можно выделить следующее:

1. В разделе, посвящённом исследованию фотофизических свойств, спектры поглощения обозначены как UV-vis-NIR, однако в тексте рассматривается только УФ- и видимая области (UV-vis), а ближнего ИК-диапазона (NIR) нет. Рассматривались ли конкретные процессы, на которые можно исследовать сенсорные свойства?

2. Был проведён скрининг цитотоксического действия наиболее перспективных соединений 6b и 6d на здоровые клетки?

Представленное замечание ни коей мере не снижает научной и практической значимости работы, а вопросы являются частными и дискуссионными.

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.

Доктор химических наук по специальности 1.4.1. неорганическая химия, ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН. 119334, г. Москва, ул. Вавилова, 28 стр. 1

тел.: 8 (926) - 675-49-46; e-mail: tit@ineos.ac.ru



/ Титов Алексей Александрович

09.06.2025 г.

Подпись Титова А.А. заверяю

Ученый секретарь ИНЭОС РАН, к.х.н.



/ Гулакова Елена Николаевна

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации 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.

Настоящая диссертационная работа Мифтяховой Альмиры Ринатовны, представленная на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия, посвящена изучению новых многокомпонентных домино-реакций 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов с участием электронодефицитных алкинов и, в качестве третьей компоненты, различного типа СН-кислот и NH-кислот. В ходе исследований А.Р. Мифтяховой были изучены закономерности и особенности протекания превращений. Было установлено, что основными продуктами трансформаций являются 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолины, имеющие разнообразные функциональные и фармакофорные группы. В процессе исследования был обнаружен интересный канал трансформации при взаимодействии 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов, динитрила малоновой кислоты и различных алкинонов. Таким образом, были синтезированы новые 5,6-дигидроиндоло[2,1-*a*]изохинолины, которые являются результатом псевдо-четырёхкомпонентного превращения. Более того, в ходе своего исследования, Мифтяхова А.Р. продемонстрировала практическую важность синтезированной библиотеки соединений.

Все перечисленное выше наглядно свидетельствует о том, что автором проделана тщательная работа, расширяющая возможности химии азотсодержащих гетероциклических соединений. Работа выполнена на высоком современном экспериментальном уровне и, безусловно, является завершённым проектом.

Диссертационное исследование Мифтяховой Альмиры Ринатовны является законченной работой, в которой содержится новое решение научной проблемы поиска эффективных методов синтеза замещенных и аннелированных пирроло[2,1-*a*]изохинолинов, имеющей 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.

Кобзев Максим Сергеевич,

кандидат химических наук (1.4.3 – Органическая химия),

старший научный сотрудник, ООО «Синтол»,

тел.: +7 (999) 435-84-48; e-mail: maxkob@mail.ru

 /Кобзев М.С.

05.06.2025

Общество с ограниченной ответственностью «Синтол» (ООО «Синтол»)

12755, Российская Федерация, г. Москва , ул. Тимерязевская, д. 42

Подпись старшего научного сотрудника, к.х.н. Кобзева М.С. заверяю:

Генеральный директор ООО «Синтол»



_____ / Кузубов А.В.

05.06.2025