

## Отзыв

официального оппонента кандидата химических наук,  
старшего научного сотрудника ФГБУН Институт органической химии  
им. Н.Д. Зелинского РАН Измествьева Алексея Николаевича 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 (химические науки).

Разработка новых методов получения конденсированных и поликонденсированных азотсодержащих гетероциклических соединений является одной из ключевых задач органической химии. С практической точки зрения это обусловлено, прежде всего, широчайшим набором полезных физико-химических свойств, а также биологической и фармакологической активностью целевых соединений; а с теоретической — обнаружением в ходе их синтеза новых трансформаций и перегруппировок, приводящих к возможности получения новых классов органических соединений или гетероциклических систем.

Диссертационное исследование Мифтяховой А. Р. направлено на разработку методов синтеза поликонденсированных азотсодержащих гетероциклических соединений, основанных на многокомпонентных реакциях 1-ароилизохинолинов, активированных алкинов и соединений, обладающих СН- или NH-кислотностью, проводимых в однореакторном режиме. Получаемые при этом функционализированные пирроло[2,1-*a*]изохинолины являются аналогами ряда природных алкалоидов и являются перспективными объектами для изучения их фармакологической активности, а и их бензоаннелированные производные — индоло[2,1-*a*]изохинолины для исследования флуоресцентных свойств и получении функциональных материалов. В связи с этим, разработка подходов к получению пирроло- и индоло[2,1-*a*]изохинолинов является **актуальной задачей** и лежит в русле современных тенденций органической химии.

Рецензируемая диссертация построена традиционным образом и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы. Работа изложена на 192 страницах машинописного текста, список цитируемой литературы включает 133 наименований.

Первая глава диссертация — обзор литературы по методам формирования пиррольного и изохинолинового циклов в составе индоло[2,1-*a*]изохинолинов и их гетероаннелированных аналогов. Автором рассмотрен широкий набор методов, включающих большое разнообразие реакций (циклоприсоединение, конденсации, кросс-сочетание, фоторедокс-процессы, электролциклизации и другие), позволяющих получать заданные структуры, что говорит о высоком интересе химиков-синтетиков и ученых смежных областей к рассматриваемым классам соединений. Тема литературного обзора выбрана крайне удачно, а включенные в него разделы формируют самостоятельную и внушительную по объему комплексную работу, которая, отлично подводит читателя к собственным результатам, изложенным в следующей главе.

Обсуждение результатов начинается с изображения примеров природных алкалоидов, содержащих фрагмент пирроло[2,1-*a*]изохинолина, а также описания проявляемых ими видов биологической активности. Далее следует описание синтеза исходных и целевых соединений, логично выстроенное в виде сформированных разделов, часто сопровождающихся кратким введением и выводами. Представленные схемы полностью раскрывают большой объем выполненных работ, а приведенные изображения

формул синтезированных соединений с указанием их выходов наглядны и удобны для восприятия.

Для всех выделенных соединений проведено тщательное доказательство их строения с широким использованием одномерных и двумерных ЯМР-экспериментов с привлечением необходимых пояснений и иллюстраций в тексте работы. Строение двух соединений однозначно установлено в ходе рентгеноструктурного исследования монокристаллических образцов. Завершают работу данные биологических испытаний и результаты исследования флуоресцентных свойств синтезированных соединений, результаты которых позволяют рассматривать некоторые пирроло[2,1-*a*]изохинолины с остатком ацетилацетона в третьем положении гетероциклической системы в качестве перспективных противоопухолевых средств, а ряд индоло[2,1-*a*]изохинолинов в качестве функциональных материалов или биосенсоров.

**Достоверность полученных результатов** и выводов обоснована применением комплекса современных физико-химических методов, данные которых представлены в экспериментальной части работы, а также подробно описаны в обсуждении результатов. Приведенные методики получения целевых соединений свидетельствуют о высокой квалификации автора, а их подробное описание позволяют в точности воспроизвести эксперимент. При описании енолизирующихся соединений описаны обе таутомерные формы, а также указаны наблюдаемые в выбранном растворителе их соотношения.

Представленные выводы соответствуют сформулированным цели и задачам диссертационного исследования и **полностью отражают научно-практические достижения**. Всё это **не оставляет сомнений в новизне и достоверности** полученных Мифтяховой А. Р. результатов.

**Ценность результатов работы** для науки и практики определяется как разработкой эффективных методов синтеза азотсодержащих гетероциклических систем пирроло- и индоло[2,1-*a*]изохинолинов, так и исследованием биологической активности и физико-химических свойств полученных соединений. Полученные результаты лягут в основу методологии синтеза азотсодержащих гетероциклических систем, биологически активных, природных и природоподобных соединений, а также перспективных противораковых средств и функциональных материалов.

Публикации автора в виде 5 статей в высокорейтинговых журналах и 7 тезисов докладов научных конференций и форумов соответствуют содержанию работы и полностью отражают результаты исследований. Содержание автореферата также соответствует основным положениям диссертации и полностью отвечает тематике исследования.

Таким образом, на основании анализа текста работы и публикаций автора можно заявить, что сформулированные в вводной части работы задачи выполнены, а цели достигнуты.

Работа практически лишена методических, синтетических и серьезных оформительских недостатков. Тем не менее, по работе могут быть сделаны некоторые частные замечания:

1) Образование побочных соединений **10** объясняется гидролизом соединений **9** водой, образующейся в ходе образования последних, с последующим декарбоксилированием соответствующих карбоновых кислот. Возможно ли перевести таким образом выделенные соединения **9** в продукты **10** или увеличить выход соединений **10** непосредственным добавлением в реакционную массу воды.

2) В вводной части главы 2.4 (трехкомпонентные реакции с участием NH-кислот) говорится о выборе в качестве NH-кислот ряда гетероциклических соединений — сукцинимид, фталимид, пиразол, триазол и других, однако никак не объясняется сделанный выбор. Введение *L*-N-трифторацетилвалина, с которым продукт **26** получен с низким выходом в силу низкой NH-кислотности и стерических факторов, также не объяснено.

3) В ряде случаев при проведении трехкомпонентных реакций использовались избытки двух компонентов — электронодефицитного алкина и NH-кислоты, а в качестве побочных продуктов наблюдались продукты их реакции. Для чего в таком случае брались избытки этих двух соединений и проводились ли попытки поэтапного добавления реагентов, которое бы соответствовало их очередности участия в домино-процессах?

4) Является ли эндоциклический атом азота в синтезированных соединениях хиральным, как это бывает в ряде мостиковых и индолизиновых структур? Обнаруживались ли энантиомерные пары при рентгеноструктурном исследовании кристаллических образцов?

5) В заключении главы 2.2 обсуждения результатов говорится, что описанная трехкомпонентная реакция позволяет вводить в положение 3 пирролоизохинолинов высокофункционализированные фармакофорные группы. В качестве таковых названы как остатки барбитуровой кислоты, так и фрагменты ацетоуксусного эфира, малондинитрила, ацетилацетона и других типичных СН-кислот, что не очень корректно.

6) В работе имеются примеры некорректного использования слова *синтез*:

С.78 Синтез соединений **10a-d** является следствием гидролиза...

С.79 Синтез этого соединения является результатом побочного трехкомпонентного процесса...

С.98 Проведение реакций в выбранных условиях приводит к синтезу...

В первых двух примерах правильнее говорить об образовании, а в последнем — о получении.

Имеются и другие неудачные выражения:

С.24 Изохинолиниевые соли **49**, реагируя с инамидами **50**, подвергаются реакции...

С.25 Взаимодействие алленоатов **56** с изохинолиниевыми производными **55** в присутствии  $K_2CO_3$  протекает по реакции...

7) Термин *1,3-диполярное циклоприсоединение* постепенно выводится из обращения, поскольку многие частицы, которые ранее считались диполями, демонстрируют не полярную природу, а карбеноидную, бирадикальную и т.д. На сегодняшний день предпочтительно использовать термин [3+2]-циклоприсоединение.

8) Встречаются некоторые ошибки в названии соединений:

С.10 ...«тозилгидразонов»... На схеме 1 в реакцию водится не гидразон, а гидразид.

С.20 Соединения **33a** и **33b** названы (йодметил)хинолином и хинолин-2-карбальдегидом соответственно.

С.35 2-бромэтанонами названы фенацилбромиды и бромацетонитрил;

С.35 соль изохинолиния **В**... это не соль, а илид.

9) Встречаются некоторые неточности на схемах:

С.31 На схеме 32 изображен незаряженный протонированный ацетофенон, а также его таутомерное равновесие с соответствующим енолят-анионом.

С.44 На схеме 55 не даны расшифровки заместителей Ag и X.

С.65 Впервые дана расшифровка амина TMEDA, а на схеме 90 первый раз показана его формула, хотя до этого он много раз встречался без расшифровки.

10) В экспериментальной части при описании ЯМР спектров хорошо было бы привести соотношения сигналов конкретным атомам или группам, тем более выполненные в большом объеме двумерные гомо- и гетероядерные ЯМР эксперименты это позволяют сделать. В ИК-спектрах приведены полосы поглощения только карбонильных групп, несмотря на обилие других фрагментов (например, алифатических и ароматических СН-связей).

11) Оформление списка литературы несколько отличается от рекомендованного ГОСТ, кроме того, указаны не все авторы соответствующих публикаций.

Поставленные выше вопросы и отмеченные замечания не снижают очевидных достоинств работы. Диссертационное исследование Мифтяховой Альмиры Ринатовны является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи — разработки методов синтеза новых фармакологически-ориентированных гетероциклических соединений, имеющей важное значение для органической и медицинской химии, химии природных соединений, а также фармации.

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

Официальный оппонент:

кандидат химических наук,

старший научный сотрудник

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

Измestьев Алексей Николаевич

10.06.2025

Контактные данные:

тел.: 8-965-349-1879; e-mail: nebeli@mail.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация 02.00.03 (1.4.3) — Органическая химия

Адрес места работы:

Почтовый адрес: 119991, Российская Федерация, г. Москва, Ленинский проспект, д. 47

Наименование организации:

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

Подпись с.н.с., к.х.н. Измestьева А.Н. заверяю

ВРИО Ученого секретаря ИОХ РАН, к.х.н. Стародубцева Евгения Викторовна

