

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА ПДС 0200.002
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ ИМЕНИ ПАТРИСА
ЛУМУМБЫ» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 4 марта 2025 г., протокол № 1

О присуждении **Зиновьевой Анне Дмитриевне**, гражданке РФ, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Домино-реакции конденсированных гетероциклических соединений, содержащих имино-кетонный фрагмент, с участием электронодефицитных алкенов и алкинов» по специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки) в виде рукописи принята к защите 17 декабря 2024 года, протокол №10, диссертационным советом ПДС 0200.002 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; приказ от 14 июня 2022 года №379).

Соискатель Зиновьева Анна Дмитриевна 1996 года рождения, в 2020 году с отличием окончила магистратуру Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» по направлению «Химия».

С 2020 по 2024 гг. обучалась в аспирантуре РУДН по программе подготовки научно-педагогических кадров по направлению, соответствующему научной специальности 04.06.01 – химические науки; 1.4.3 Органическая химия, по которой подготовлена диссертация на кафедре органической химии.

В период подготовки диссертации являлась сотрудником (стажер-исследователь) кафедры органической химии РУДН, где и работает по настоящее время.

Диссертация выполнена на кафедре органической химии факультета физико-математических и естественных наук Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Научный руководитель – кандидат химических наук, Борисова Татьяна Николаевна, доцент кафедры органической химии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»

Официальные оппоненты:

– Сухоруков Алексей Юрьевич, гражданин РФ, доктор химических наук (02.00.03 Органическая химия), профессор, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией органических и металл-органических азот-кислородных систем (№9), ФГБУН Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН

– Аксенов Александр Викторович, гражданин РФ, доктор химических наук (02.00.03 Органическая химия), профессор, декан химико-фармацевтического факультета ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет»

– Ненайденко Валентин Георгиевич, гражданин РФ, доктор химических наук (02.00.03 Органическая химия), профессор, заведующий кафедрой органической химии ФГБОУ ВО Московского государственного университета им. Ломоносова

дали положительные (отрицательные) отзывы о диссертации.

В отзывах оппонентов указано, что диссертационная 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 22.01.2024 г., протокол № УС-1, а ее автор, Зиновьева Анна Дмитриевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия.

Соискатель имеет 6 опубликованных работ, все по теме диссертации, из них 5 работ, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в международных базах данных «Scopus» и «Web of Science». Общий объем публикаций 6,01 п.л.

Авторский вклад 70%.

Наиболее значимые публикации:

1. Ershova A. A., Zinoveva, A. D. Borisova T. N., Titov A. A., Varlamov A. V., Voskressensky L. G., Le T. A. New approaches to the synthesis of benzo[*h*]pyrroloisoquinoline derivatives. // Tetrahedron letters. –2019. –V.60. –N.48. – P. 151264. (Scopus)

Разработан новый метод синтеза производных бензо[*h*]пирроло[2,1-*a*]изохинолина из 1-ароил-3,4-дигидробензо[*h*]изохинолинов с помощью домино-реакций с алкинами и алкенами, содержащими электроноакцепторными

группами. Полученные 5,6-дигидро- и 1,5,6,12с-тетрагидробензо[*h*]пирроло[2,1-*a*]изохинолины изомерны природным алкалоидам, таким как Тенгерензин и Тилофорин, и представляют научный интерес благодаря своим биологическим свойствам.

2. Zinoveva A.D., Borisova T.N., Politova P.A., Titov A.A., Varlamov A.V., Voskressensky L.G., Nguyen V.T., Le T.A.. Facile Synthesis and Biological Evaluation of New Thieno[2,3-*g*]indolizine Derivatives. // ChemistrySelect. –2020. –V.5. –N.35. – P. 1082110826. (Scopus)

Разработан эффективный подход к синтезу производных тиено[2,3-*g*]индолизина. Использован широкий спектр реагентов, таких как непредельные альдегиды, метилвинилкетон, эфиры акриловой кислоты, малеиновый ангидрид, метилпропионат, диметил- и диэтилацетилендикарбоксилаты для построения функционально разнообразной трициклической системы, малоизученной в литературе. Получено большое количество структурно разнообразных тиено[2,3-*g*]индолизинов в домино-реакциях со средними и высокими выходами, изучено влияние растворителей на ход превращений, установлено наличие умеренной цитотоксической активности у ряда соединений.

3. Zinoveva A.D., Borisova T.N., Podchufarova V.A., Novikov A.P., Romanysheva A.A., Shetnev A.A., Titov A.A., Varlamov A.V., Voskressensky L.G.. Synthesis Of Dipyrrolobenzo[1,2-*a*:2',1'-*c*][1,4]diazepine Scaffold Via Three-Component Reaction. // Asian Journal of Organic Chemistry. –2024. –V. 13. – N.5. –P. e202400010. (Scopus)

Показаны домино-реакции пирроло[1,2-*a*][1,4]бензодиазепинов с электронодефицитными алкенами в синтезе дипирролобензо[1,2-*a*:2',1'-*c*][1,4]дiazепинов - ранее не описанной системы и производных индоло[2,1-*c*]пирроло[1,2-*a*][1,4]бензодиазепинов. В качестве другого подхода предложена трехкомпонентная реакция с использованием доступных исходных материалов: 2-(1-пирролил)бензиламина, моногидратов арилглиоксаля и электронодефицитных алкенов. Изучена применимость последнего способа для синтеза производных индолизино[8,7-*b*]индола. Проверена *in vitro* биологическая активность ключевых соединений.

На автореферат диссертации поступили положительные, не содержащие критических замечаний отзывы:

– Бакулева Василия Алексеевича, гражданина РФ, доктора химических наук (02.00.03 Органическая химия), профессора, заведующего кафедрой технологии органического синтеза Уральского федерального университета.

– Кравченко Ангелины Николаевны, гражданка РФ, доктор химических наук (02.00.03 Органическая химия), профессора ведущего научного сотрудника Лаборатории азотсодержащих соединений ИОХ РАН.

– Ковалевой Светланы Анатольевны, гражданки РФ, кандидата химических наук (02.00.03 Органическая химия), руководителя Центра коллективного пользования «Промышленные биотехнологии» ФИЦ Биотехнологии РАН.

Выбор официальных оппонентов обосновывается их высокой квалификацией, наличием научных трудов и публикаций, соответствующих теме оппонируемой диссертации.

Основные публикации Сухорукова А.Ю. по тематике диссертационного исследования:

1. R. S. Malykhin, S. A. Aksenova, A. Yu. Sukhorukov, “An Intramolecular Nitroso-Meerwein-Ponndorf-Verley-Oppenauer Reaction to Access Fused Pyrrolidine Scaffold”, *Org. Lett.*, **2024**, *26*, 450-455.
2. I.V. Okladnikov, S.A. Aksenova, S.L. Ioffe, A.Y. Sukhorukov, “Catalytic Reductive Recyclization of Functionalized Isoxazoline *N*-Oxides to Pyrrolizidine-3-ones”, *J. Org. Chem.*, **2023**, *89*, 379-394.
3. A.O. Kokuev, A.Y. Sukhorukov, “Michael addition of P-nucleophiles to azoalkenes provides simple access to phosphine oxides bearing an alkyldiazone moiety”, *Front. Chem.*, **2023**, *11*, 1177680.
4. R.S. Malykhin, Y.D. Boyko, Y.V. Nelyubina, S.L. Ioffe, A.Y. Sukhorukov, “Interrupted Nef reaction of cyclic nitronates: Diastereoselective access to densely substituted α -chloronitroso compounds”, *J. Org. Chem.*, **2022**, *87*, 16617-16631.
5. Y.A. Antonova, Y.V. Nelyubina, S.L. Ioffe, A.Y. Sukhorukov, A.A. Tabolin, “Ring Closure of Nitroalkylmalonates for the Synthesis of Isoxazolines under the Acylation Conditions”, *Adv. Synth. Cat.*, **2022**, *364*, 2606-2612.

Основные публикации Аксенова А.В. по тематике диссертационного исследования:

1. N.A. Arutiunov, C. Edvall, A.V. Aksenov, D.A. Aksenov, I.A. Kurenkov, I.V. Aksenova, A.M. Zatsepina, N.A. Aksenov, S. Mallik, A. Kornienko, Syntheses of 3-(2-Nitrovinyl)-indoles, Benzo[*a*]carbazoles, Naphtho[2,1-*a*]carbazoles, and 1-Hydroxy- β -carbolines Lead to Identification of Antiproliferative Compounds Active under Hypoxia *J. Org. Chem.*, **2024**, *89*, 13923–13936.
2. A.V. Aksenov, N.A. Arutiunov, A.M. Zatsepilina, A.A. Aksenova, E.V. Aleksandrova, N.A. Aksenov, A.V. Leontiev, D.A. Aksenov, “Novel Two-Step Synthesis of *N*-Alkylated 2, 3-Diaryl-4-quinolones”, *Synthesis*, **2024**, *56*, 435-444.
3. N.A. Aksenov, N.A. Arutiunov, A.V. Aksenov, N.K. Kirilov, I.V. Aksenova, D.A. Aksenov, E.V. Aleksandrova, M. Rubin, A. Kornienko, "Synthesis of β -Carbolines with Electrocyclic Cyclization of 3-Nitrovinylindoles”, *Int. J. Mol. Sci.*, **2023**, *24*, 13107.
4. A.V. Aksenov, D.A. Aksenov, I.A. Kurenkov, A.V. Leontiev, N.A. Aksenov, “A New, Convenient Way to Fully Substituted α,β -Unsaturated γ -Hydroxy Butyrolactams”, *Int. J. Mol. Sci.*, **2023**, *24*, 10213.

5. N.A. Aksenov, D.A. Aksenov, D.D. Ganusenko, I.A. Kurenkov, A.V. Aksenov, “A Diastereoselective Assembly of Tetralone Derivatives *via* a Tandem Michael Reaction and *ipso*-Substitution of the Nitro Group”, *J. Org. Chem.*, **2023**, *88*, 5639–5651.

Основные публикации Ненайденко В.Г. по тематике диссертационного исследования:

1. R.V. Larkovich, V.E. Shambalova, S.A. Ponomarev, A.S. Aldoshin, B.N. Tarasevich, K.A. Lyssenko, K.A. V.G. Nenajdenko. Core-fluorinated dipyrromethanes and BODIPYs. Synthesis and study of photophysical properties. *Dyes and Pigments*, **2024**, *221*, 111822.

2. R.V. Larkovich, V.E. Shambalova, S.A. Ponomarev, A.S. Aldoshin, K.A. Lyssenko, M.S. Nechaev, V.G. Nenajdenko. Barton–Zard Reaction of β -Fluoro- β -nitrostyrenes— a Selective Route to Functionalized 4-Fluoropyrroles. *The Journal of Organic Chemistry*, **2024**, *88*, 10122-10136.

3. V.M. Muzalevskiy, Z.A. Sizova, V.G. Nenajdenko. Regioselective Synthesis of New Family of 2-Substituted 1,2,3-Triazoles and Study of Their Fluorescent Properties. *Molecules*, **2023**, *28*, 4822.

4. E.V. Sadchikova, N.E. Safronov, N.A. Beliaev, V.G. Nenajdenko, N.P. Belskaya. Isoxazolyl-Derived 1, 4-Dihydroazolo [5,1-*c*][1,2,4] Triazines: Synthesis and Photochemical Properties. *Molecules*, **2023**, *28*, 3192.

5. V.M. Muzalevskiy, Z.A. Sizova, V.G. Nenajdenko. Synthesis and Reactions of 3-Halogenated 2-CF₃-Indoles. *Molecules*, **2022**, *27*, 8822.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

– Изучены подходы к синтезу исходных гетероциклических соединений, содержащих имино-кетонный фрагмент, получены 1-ароил-3,4-дигидробензо[*h*]изохинолины, 6-ароилфенантридины, 4-ароил-6,7-дигидротieno[3,2-*c*]пиридины, 1-ароил-4,9-дигидро-3*H*- β -карболины и 4-ароил-6*H*-пирроло[1,2-*a*][1,4]бензодиазепины.

– Впервые систематически исследованы домино-реакции гетероциклических соединений, имеющих имино-кетонный фрагмент, с электронодефицитными алкенами, терминальными и интернальными электронодефицитными алкинами. Проведена оптимизация синтезов.

– Установлено, что домино-реакции большинства изученных гетероциклических соединений с электронодефицитными алкенами проходят в трифторэтаноле в условиях микроволнового облучения. Исключение составляют 1-ароил-4,9-дигидро-3*H*- β -карболины, для которых достаточно проведения реакции при нагревании.

– Показано, что превращения с такими электронодефицитными алкенами, как малеиновый ангидрид и *n*-нитрофенилакрилат в различных спиртах и

ацетонитриле приводит к каскаду превращений, включающих в себя этерификацию, переэтерификацию, гидролиз и декарбоксилирование. В результате появляется возможность синтеза в один этап конденсированных пирролсодержащих соединений, имеющих фторированные сложноэфирные группы, а также соединений, сходных по строению с природными алкалоидами.

– Показано, что домино-реакции гетероциклических соединений, содержащих имино-кетонный фрагмент, с терминальными алкинами в спиртах для производных бензо[*h*]изохинолинов, β -карболинов, тиено[3,2-*c*]пиридинов являются трехкомпонентными. Для успешных трансформаций тиено[3,2-*c*]пиридинов необходимо наличие каталитической системы и микроволновое облучение. Домино-реакции 6-ароилфенантридинов протекают как двухкомпонентные, и сопровождаются скелетной перегруппировкой.

– Установлено, что трансформации с участием интернальных электронодефицитных алкинов протекают по нескольким направлениям и являются результатом различных перегруппировок. Подобраны условия для направленного синтеза соответствующих продуктов превращений для большинства исходных соединений.

– Впервые на примере синтеза производных индолизино[8,7-*b*]индолов и дипирроло[1,2-*a*][1,4]бензодиазепинов показана возможность мультикомпонентного, атомо-экономичного синтеза сложных гетероциклических каркасов, исходя из аминов, арилглиоксаль моногидратов и электронодефицитных алкенов или интернальных алкинов.

– Проведен первичный биоскрининг для ряда синтезированных соединений на наличие цитотоксической, антибактериальной и фунгицидной активности. Показано, что бензо[*h*]пирроло[2,1-*a*]изохинолины, тиено[2,3-*g*]индолизины и дипирроло[1,2-*a*:2',1'-*c*][1,4]бензодиазепины проявляют цитотоксическую активность, в частности, результаты полученные для соединений **10a,b** соизмеримы с результатами для алкалоида *Camptothecin*. Кроме этого, некоторые соединения оказываются действенными против золотистого стафилококка, сенной палочки, лактобактерий грудного молока и грибка *Candida albicans*.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что предложен общий метод формирования пиррольного цикла для различных конденсированных гетероциклических веществ исходя из соединений, содержащих имино-кетонный фрагмент с высокой эффективностью и атомо-экономичностью. В ходе первичных исследований были найдены активные субстраты по отношению к раковым клеткам - RD, HCT116, HeLa, A549, бактериям – золотистому стафилококку, сенной палочке, лактобактериям грудного молока и грибку *Candida Albicans*.

Оценка достоверности результатов исследования выявила: достоверность результатов диссертации, обоснованность её основных положений подтверждаются публикацией материалов в рецензируемых международных изданиях, включённых в БД WoS и Scopus. Строение полученных соединений подтверждено совокупностью спектральных и физико-химических данных (ЯМР спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения и рентгеноструктурный анализ). Личный вклад соискателя состоит в выполнении описанных в работе синтезов, интерпретации результатов спектральных методов исследования. Также вклад автора состоит в поиске, анализе и обобщении научной информации по теме диссертации, составлении литературного обзора. Соискатель лично осуществлял апробацию полученных результатов на конференциях. Диссертант принимал непосредственное участие в подготовке полученных экспериментальных данных для публикации в научной периодике.

На заседании 4 марта 2025 г. диссертационный совет принял решение присудить Зиновьевой Анне Дмитриевне ученую степень кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, из них 6 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 20 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 0, проголосовали: за – 15, против – 0, недействительных бюллетеней – 0.

Заключение диссертационного совета подготовлено доктором химических наук (1.4.3, химические науки), профессор, заведующим лабораторией супрамолекулярной химии (№2) ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН Вацадзе Сергеем Зурабовичем; доктором химических наук (1.4.3, химические науки), доцентом кафедры органической химии ФГАО ВО Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы Зубковым Федором Ивановичем; доктором химических наук (1.4.3, химические науки), профессором, профессором-консультантом кафедры органической химии ФГАО ВО Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы Варламовым Алексеем Васильевичем.

Председатель диссертационного совета

ПДС 0200.002 «Химические науки»

доктор химических наук

Ученый секретарь

диссертационного совета

ПДС 0200.002 «Химические науки»

кандидат химических наук

04.03.2025



Хрусталева В.Н.

Маркова Е.Б.