

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 24 июня 2025 г., протокол № 11

О присуждении Мифтяховой Альмиры Ринатовны, гражданке России, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Многокомпонентные домино-реакции в синтезе замещенных и аннелированных пирроло[2,1-*a*]изохинолинов» по специальности 1.4.3. Органическая химия в виде рукописи принята к защите 13 мая 2025 года, протокол № 6, диссертационным советом ПДС 0200.002 «Химические науки» 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 8 июля 2019 года № 454).

Соискатель Мифтяхова Альмира Ринатовна, гражданка РФ, 1995 года рождения, в 2019 году окончила магистратуру Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» по направлению подготовки 04.04.01 «Химия». С 2019 по 2023 обучалась в аспирантуре на кафедре органической химии факультета физико-математических и естественных наук Российского университета дружбы народов и осваивала программу подготовки научно-педагогических кадров по направлению подготовки 04.06.01 «Химические науки» по специальности 02.00.03 «Органическая химия», соответствующему научной специальности 1.4.3 «Органическая химия», по которой подготовлена диссертационная работа.

В период подготовки диссертации являлась сотрудником (стажер-исследователь) кафедры органической химии РУДН, в настоящее время продолжает работать на кафедре органической химии.

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

Официальные оппоненты:

- Белоглазкина Елена Кимовна, гражданка России, доктор химических наук (02.00.03 Органическая химия), профессор, заведующая лабораторией биологически активных органических соединений химического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова
 - Злотский Семён Соломонович, гражданин России, доктор химических наук (02.00.03 Органическая химия), профессор, заведующий кафедрой общей, аналитической и прикладной химии Уфимского государственного нефтяного технического университета
 - Измествьев Алексей Николаевич, гражданин России, кандидат химических наук (02.00.03 Органическая химия), старший научный сотрудник Института органической химии имени Н.Д. Зелинского Российской академии наук
- дали положительные отзывы о диссертации.

В отзывах оппонентов указано, что диссертационное исследование 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 Учёным советом РУДН протокол № УС-1 от 22.01.2024 г., а её автор, Мифтяхова Альмира Ринатовна, несомненно, достойна присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Соискатель имеет 5 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 4.44 п.л. Авторский вклад 82 %.

Наиболее значимые публикации:

1. **Miftyakhova, A.R.**, Borisova, T.N., Titov, A.A., Sidakov, M.B., Novikov, R.A., Efimov, I.V., Varlamov, A.V., Voskressensky, L.G. A Three-Component Synthesis of 3-Functionally Substituted 5,6-Dihydropyrrolo[2,1-*a*]isoquinolines // Chemistry and Biodiversity. – 2022. – Т. 19. – №. 1. – С. e202100584 (Scopus).

Описан синтез новых С3-замещенных 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолинов посредством трехкомпонентной домино-реакции 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов,

терминальных алкинов (метилпропионат, ацетилацетилен) и различных СН-кислот в условиях микроволнового облучения. Изучено взаимодействие с более сильными СН-кислотами (pKa 4.7–11.1), приводящее к образованию производных 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолинов, содержащие в положении С3 остатки *N,N*-диметилбарбитуровой кислоты, димедона, ацетилацетона и динитрила малоновой кислоты. Было установлено, что реакции с более слабыми СН-кислотами (pKa 13.1–16.4) протекают как конкурентные процессы двух- и трехкомпонентных трансформаций и образованием 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолинов и 1-оксопирроло[2,1-*a*]изохинолинов. При этом взаимодействие с малоновым и ацетоуксусным эфирами сопровождается гидролизом и декарбоксилированием сложноэфирной группы СН-компоненты.

2. **Miftyakhova, A. R.**, Sidakov, M. B., Borisova, T. N., Ilyushenkova, V. V., Fakhrutdinov, A. N., Sorokina, E. A., Varlamov, A.V., Voskressensky, L. G. Three-component synthesis of 5,6-dihydropyrrolo[2,1-*a*]isoquinolines from 1-aroil-3,4-dihydroisoquinolines, electron-deficient alkynes and NH-acids // *Tetrahedron Letters*. – 2022. – Т. 103. – С. 153991 (Scopus).

В работе описывается трехкомпонентная домино-реакция с участием 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов, терминальных алкинов и циклических NH-кислот: соединения амидного типа – сукцинимид, фталимид и 2-бензоксазолинон, а также азолы, такие как 1,3,4-триазол, пиразол и имидазол.

Установлено, что превращения проходят как трехкомпонентный процесс с образованием новых 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолинов, имеющих в положении С3 – остаток NH кислоты и некоторого количества продуктов винилирования NH-компоненты, не препятствующих выделению целевых пирроло[2,1-*a*]изохинолинов. Для расширения границ применимости была проверена возможность осуществления трехкомпонентной реакции *дротаверальдина* с участием метилпропионата и *L-N*-трифторацетилвалина в качестве NH-компоненты в описанных условиях.

3. **Miftyakhova A.R.**, Borisova T.N., Fakhrutdinov A.N., Ilyushenkova V.V., Titov A.A., Efimov I.V., Tafeenko V.A., Varlamov A.V., Voskressensky L.G. Pseudo four-component synthesis of 5,6-dihydroindolo[2,1-*a*]isoquinolines // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2024. – Т. 89. – №. 2. – С. 1045-1057 (Scopus).

В работе изучены псевдо-четырёхкомпонентные домино-реакции 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов, алкинонов и малононитрила, приводящие к образованию новых производных 5,6-дигидроиндоло[2,1-*a*]изохинолинов. Экспериментально было показано, что реакция протекает последовательно через образование 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолинов – продуктов трехкомпонентной реакции. Кроме того, в реакциях с димером малононитрила были получены

пиридо[3',4':4,5]пирроло[2,1-*a*]изохинолины. Это позволило исключить участие димера малононитрила в синтезе 5,6-дигидроиндоло[2,1-*a*]изохинолинов. Для соединений ряда 5,6-дигидроиндоло[2,1-*a*]изохинолинов были изучены люминесцентные свойства. Установлено, что 5,6-дигидроиндоло[2,1-*a*]изохинолины проявляют выраженные флуоресцентные свойства, характеризующиеся хорошими квантовыми выходами.

На автореферат диссертации поступило 3 положительных отзыва от:

– Кашина Алексея Сергеевича, РФ, доктора химических наук по специальности (1.4.14 кинетика и катализ), ведущего научного сотрудника Лаборатории металлокомплексных и наноразмерных катализаторов ФГБУН Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (ИОХ РАН).

– Титова Алексея Александровича, РФ, доктора химических наук по специальности (1.4.1. неорганическая химия), ведущего научного сотрудника ФГБУН Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН.

– Кобзева Максима Сергеевича, РФ, кандидата химических наук (1.4.3 Органическая химия), научного сотрудника ООО «Синтол».

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

Основные публикации Белоглазкиной Е.К. по тематике диссертационного исследования:

1. Polyakov, V. S., Pervakova, E. V., Grishin, Y. K., Beloglazkina, E. K. (2025). Bis-dispiro-indolinone-pyrrolidine-imidazolones with polymethylene linkers between imidazolone fragments. *Tetrahedron Letters*, 155589.
2. Machulkin, A. E., Petrov, S. A., Kraynova, M. D., Garanina, A. S., Egorova, B. V., Timoshenko, R. V., Vaneev, A. N., Erofeev, A. S., Priselkova, A. B., Kalinin, M. A., Medved'ko, A. V., Kalmykov, S. N., Beloglazkina, E. K., Vatsadze, S. Z. (2025). Synthesis of Bispidine-Based Prostate-Specific Membrane Antigen-Targeted Conjugate and Initial Investigations. *Organics*, 6(1), 7.
3. Filkina, M. E., Baray, D. N., Beloglazkina, E. K., Grishin, Y. K., Roznyatovsky, V. A., Kukushkin, M. E. (2023). Regioselective cycloaddition of nitrile imines to 5-methylidene-3-phenyl-hydantoin: synthesis and DFT calculations. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(2), 1289.
4. Shybanov, D. E., Kukushkin, M. E., Tafeenko, V. A., Grishin, Y. K., Zyk, N. V., Beloglazkina, E. K. (2024). Halogenation of cyclic olefins containing spiroconjugated imidazolone moiety. *Russian Chemical Bulletin*, 73(12), 3638-3646.

5. Berezina, A. V., Tafeenko, V. A., Semykin, A. V., Moiseeva, A. A., Bai, X., Finko, A. V., Chernyshova, A. P., Zyk N. V., Beloglazkina, E. K. (2025). Novel conjugated 5-pyridin-2-ylmethylidene 2-thio-4H-imidazol-4-ones and their complexes with copper (II) chloride. *Polyhedron*, 265, 117295.

Основные публикации Злотского С.С. по тематике диссертационного исследования:

1. Раскильдина Г.З., Кузьмина У.Ш., Борисова Ю.Г., Вахитова Ю.В., Злотский С.С. Биологическая активность некоторых гетероциклических соединений на основе ацеталей полиолов и их производных // Химико-фармацевтический журнал. 2020. Т. 54. № 9. С. 27-31.
2. Раскильдина Г.З., Кузьмина У.Ш., Джумаев Ш.Ш., Борисова Ю.Г., Ишметова Д.В., Вахитова Ю.В., Злотский С.С. Синтез и цитотоксические свойства некоторых циклических ацеталей диолов и их дихлорциклопропановых производных // Известия Академии наук. Серия химическая. 2021. № 3. С. 475-478.
3. Борисова Ю.Г., Джумаев Ш.Ш., Хуснутдинова Н.С., Мрясова Л.М., Раскильдина Г.З., Злотский С.С. Синтез и гербицидная активность ряда замещенных 1,3-диоксациклоалканов и гем-дихлорциклопропанов // Журнал общей химии. 2022. Т. 92. № 1. С. 3-8.
4. Sultanova R.M. Raskil'dina G.Z., Zlotskii S.S. 1,3-Dioxacyclanes: synthesis based on petrochemicals, chemical transformations, and applications // Russian Chemical Bulletin. 2023. V. 72. № 10. P. 2297-2318
5. Raskil'dina G.Z., Sultanova R.M., Zlotskii S.S. gem-Dichlorocyclopropanes and 1,3-dioxacyclanes: synthesis based on petroleum products and use in low-tonnage chemistry // Rev. and Adv. in Chem. 2023. V.13. P. 15–27

Основные публикации Измest'ева А. Н. по тематике диссертационного исследования:

1. Izmet'sev, A. N., Baranov, V. V., Kolotyorkina, N. G., Kravchenko, A. N., Gazieva, G. A. Regioselective Synthesis of Imidazo [4, 5-e][1, 3] Thiazino [3, 2-b][1, 2, 4] Triazines as New Heterocyclic System Derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2025, 62(1), 58-64.
2. Izmet'sev, A. N., Isakov, S. S., Kravchenko, A. N., Gazieva, G. A. Синтез и противоопухолевая активность новых 1-алкил-3-фенил-и 3-алкил-1-фенилимидазотиазолотриaziнов. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2024, 60(3/4), 196-204.
3. Izmet' ev A. N., Vinogradov D. B., Kravchenko A. N., Kolotyorkina N. G., Gazieva, G. A., Diastereoselective Synthesis of Dispiro [Imidazothiazolotriazine-Pyrrolidin-

Oxindoles] and Their Isomerization Pathways in Basic Medium, *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24, 16359.

4. Izmet'sev A. N., Motornov V. A., Vinogradov D. B., Ioffe S. L., Kravchenko A. N., Gazieva, G. A., Tandem Michael addition/elimination–novel reactivity of pyridinium ylides in reaction with electron-deficient alkenes, *Organic Chemistry Frontiers*, 2022, 9, 4998-5004.

5. Izmet'sev A. N., Anikina L. V., Zanin I. E., Kolotyorkina N. G., Izmalkova E. S., Kravchenko A. N., Gazieva, G. A., Design, synthesis and in vitro evaluation of the hybrids of oxindolylidene and imidazothiazolotriazine as efficient antiproliferative agents, *New Journal of Chemistry*, 2022, 46, 11632-11647.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- Исследованы закономерности и особенности протекания трехкомпонентных домино-реакций 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов с целью разработки новых методов синтеза пирролсодержащих гетероциклических соединений. В процессе трансформаций происходит формирование пиррольного цикла на основе имино-кетонного фрагмента исходного соединения с участием электронодефицитных алкинов, СН и NH-кислот различного строения.

- Превращения с участием терминальных алкинов, СН- и NH-кислот протекают, преимущественно, с образованием новых, замещенных в третьем положении, высоко функционализированных 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолинов. Для слабых СН- и NH-кислот отмечены побочные каналы трансформаций.

- В реакциях с участием интернального алкина (диметилацетилендикарбоксилата) и сильных СН-кислот получены производные 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолинов, являющиеся результатом перегруппировки и переноса карбметокси-группы.

- Установлено, что многокомпонентные домино-реакции 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов, алкинонов и малононитрила в качестве СН-кислоты являются псевдо-четырёхкомпонентным процессом, приводящим к образованию производных 5,6-дигидроиндоло[2,1-*a*]изохинолинов. Для подтверждения предложенного химизма превращения были проведены дополнительные исследования, в ходе которых получены новые 5,6-дигидроиндоло[2,1-*a*]изохинолины и пиридо[3',4':4,5]пирроло[2,1-*a*]изохинолины.

- Изучено потенциальное практическое применение синтезированных соединений. Проведен первичный биоскрининг производных 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолинов на наличие цитотоксической активности, выявившее избирательную активность в отношении раковых клеток, а также

исследованы флуоресцентные свойства 5,6-дигидроиндоло[2,1-*a*]изохинолинов с хорошими и умеренными квантовыми выходами.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что: предложены эффективные методики синтеза новых 5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолинов и их аннелированных производных. В ходе исследований были изучены закономерности и особенности протекания превращений: проведены корреляции между параметрами субстратов, в частности значениями pK_a СН- и NH-кислотной компоненты, и структурами получаемых продуктов. Кроме того, была продемонстрирована практическая важность ряда синтезированных соединений: проведен первичный биоскрининг полученных соединений на наличие цитотоксической активности, выявив соединения с избирательной активностью против линии клеток рабдомиосаркомы и аденокарциномы шейки матки. А индоло[2,1-*a*]изохинолины были исследованы на предмет их фотофизических свойств, что открывает возможность использования полученных индолоизохинолинов в качестве люминофоров.

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 24 июня 2025 г. диссертационный совет принял решение присудить Мифтяховой Альмире Ринатовне ученую степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, из них 6 доктора 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), доцентом кафедры органической химии РУДН, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Зубковым Федором Ивановичем; доктором химических наук (1.4.3., химические науки), профессором, заведующим лабораторией супрамолекулярной химии (№2), ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Вацадзе Сергеем Зурабовичем; доктором химических наук, доцентом кафедры неорганической химии РУДН, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Критченковым Андреем Сергеевичем.

Председатель
диссертационного совета
ПДС 0200.002 «Химические науки»
доктор химических наук



Хрусталеv В.Н.

Ученый секретарь
диссертационного совета
ПДС 0200.002 «Химические науки»
кандидат химических наук



Маркова Е.Б.

24.06.2025