

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

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 13 декабря 2022 г., протокол №8

О присуждении **Квятковской Елизавете Александровне**, гражданке РФ,
ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Линейные 1,3-дифурил замещённые субстраты в реакциях циклоприсоединения с электронодефицитными алкенами и алкинами» по специальности 1.4.3 Органическая химия (химические науки) в виде рукописи принята к защите 18 октября 2022г., протокол №3, диссертационным советом ПДС 0200.002 «Химические науки» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.б.; приказ Ректора от 08 июля 2019 г. №454).

Соискатель Квятковская Елизавета Александровна 1994 года рождения, в 2017 году с отличием окончила Федеральное государственное автономное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации по направлению «Химия».

С 19.09.2017 по 15.07.2021 гг. Квятковская Е.А. обучалась в аспирантуре в Федеральном государственном автономном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов» по программе подготовки научно-педагогических кадров по направлению, соответствующему научной специальности 04.06.01 – химические науки; 02.00.03 – органическая химия, по которой подготовлена диссертация на кафедре органической химии.

В настоящее время работает в объединенном институте химических исследований (ОИХИ) Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» в должности стажер-исследователь.

Научный руководитель – кандидат химических наук (02.00.03 - органическая химия), Зубков Федор Иванович, доцент, Федеральное государственное автономное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», факультет физико-математических и естественных наук, кафедра органической химии.

Официальные оппоненты:

- Шихалиев Хидмет Сафарович, РФ, Доктор химических наук, профессор 02.00.03 – органическая химия, заведующий кафедрой органической химии Химического факультета ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»;

- Красавин Михаил Юрьевич, РФ, доктор химических наук, 02.00.03 – органическая химия, Профессор лаборатории СБММ Санкт-Петербургского государственного университета;

- Волкова Юлия Алексеевна, РФ, кандидат химических наук, 02.00.03 – органическая химия, старший научный сотрудник федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук.

дали положительные отзывы о диссертации.

В отзывах оппонентов указано, что диссертационное исследование соответствует п.2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в Федеральном государственном автономном образовательном учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного Ученым советом РУДН протокол №12 от 23.09.2019 г., а его автор, Квятковская Елизавета Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук.

Соискатель имеет 6 опубликованных работ по теме диссертации, из них 6 работ, опубликованных в рецензируемых научных изданиях (в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в международных базах данных «Scopus» и «Web of Science»). Общий объем публикаций 9,75 п.л. Авторский вклад 90 %.

Наиболее значимые публикации:

1. K. K. Borisova, E. A. Kvyatkovskaya, E. V. Nikitina, R. R. Aysin, R. A. Novikov, F. I. Zubkov. Classical example of total kinetic and thermodynamic control: the Diels–Alder reaction between DMAD and bis-furyl dienes. // J. Org. Chem. – 2018. – V. 83. – N. 8. – P. 4840–4850.

В работе описан редкий пример хемоспецифичности в тандемной реакции Дильса-Альдера активированных алкинов и бис-диенов. Было показано, то

реакция между бис-фурилдиенами и АДКЭ протекает при 25–80 °С и приводит к кинетически контролируемым «пинцет» аддуктам – 4а,8а-дизамещенным 1,4:5,8-диэпоксинафталинам. Напротив, в той же реакции при 140 °С образуются только термодинамически контролируемые «домино» аддукты (2,3-дизамещенные 1,4:5,8-диэпоксинафталины). Помимо этого было продемонстрировано, что «пинцет» аддукты могут превращаться в аддукты «домино» при нагревании.

2. E. A. Kvyatkovskaya, P. P. Epifanova, E. V. Nikitina, A. A. Senin, V. N. Khrustalev, K. B. Polyanskii, F. I. Zubkov. Synthesis and ethylene-promoted metathesis of adducts of tandem [4+2] / [4+2] cycloaddition between bis-furyl dienes and maleic acid derivatives. // *New J. Chem.* – 2021. – V. 45. – P. 3400–3407.

В ходе работы синтезирован ряд 1,4:5,8-диэпоксинафталинов, аннелированных с различными карбо- и гетероциклами, на основе тандемного межмолекулярного/внутримолекулярного [4+2] циклоприсоединения бис-фурилдиенов с умеренно-высокорекреационноспособными циклическими диенофилами (малеиновый ангидрид и малеинимиды). Стереохимия образующихся аддуктов была установлена с помощью 2D ЯМР и РСА, которые показали, что обе последовательные реакции Дильса-Альдера приводят к единым диастереомерам целевых циклоаддуктов. Образующиеся гексациклические соединения представляют собой оригинальные полифункциональные синтоны, пригодные для последующих превращений, что было продемонстрировано на примере промотированной этиленом реакции РОСМ под действием новых типов катализаторов Ховейды–Граббса второго поколения, содержащих координационную связь N–Ru в шестичленном кольце. В результате с удовлетворительными выходами были получены продукты метатезиса – ненасыщенные 4,7-эпоксизобензофураны.

3. E. A. Kvyatkovskaya, P. P. Epifanova, K. K. Borisova, S. I. Borovkova, M. S. Grigoriev, F. I. Zubkov. Dehydrobenzene in the reaction of a tandem [4+2] / [4+2] cycloaddition with linear bis-furyl dienes. // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2021. – V. 57. – N. 57. – P. 949–961.

Было изучено тандемное [4 + 2] / [4 + 2] циклоприсоединение между бис-диенами, содержащими два фурановых кольца, и дегидробензолом в качестве диенофила, и было показано, что дегидробензол, образующийся *in situ* из 2-(триметилсилил) фенилтрифторметилсульфоната, легко способен вступать в межмолекулярное [4 + 2] циклоприсоединение по фурановой части диена при комнатной температуре. Следующая стадия, вовлекающая второе фурановое кольцо во внутримолекулярную реакцию Дильса-Альдера (реакция IMDAF), требует нагрева до 80 °С. Показано, что даже в оптимальных условиях выходы

целевых аннелированных 1,4: 5,8-диэпоксинафталинов не превышают 50%. Основными побочными продуктами являются аддукты двойного циклоприсоединения, образующиеся при взаимодействии двух ариновых субъединиц с обоими фурановыми кольцами исходного *бис*-диена.

4. E. A. Kvyatkovskaya, K. K. Borisova, P. P. Epifanova, A. A. Senin, V. N. Khrustalev, M. S. Grigoriev, A. S. Bunev, R. E. Gasanov, K. B. Polyanskii, F. I. Zubkov. IMDAF approach to annelated 1,4:5,8-diepoxy naphthalenes and their metathesis reaction leading to novel scaffolds displaying an antiproliferative activity toward cancer cells. // *New J. Chem.* – 2021. – V. 45. – P. 19497–19505.

Ряд 1,4:5,8-диэпоксинафталинов, аннелированных шестичленными карбо- и гетероциклами, получен IMDAF реакцией бис-фурилдиенов и ацетиленовых диенофилов (АДКЭ и гексафтор-2-бутина). Для достижения широкого круга различных объектов для последующего биотестирования были проведены реакции РОСМ, промотированные этиленом, реакции эпоксидирования по Прилежаеву, каталитическое гидрирование и N- или O-снятие защиты пентациклов. Полифункциональные каркасы полученных разнообразных гетероциклов были протестированы на линиях рака (PC3, DU-145, MDA-MB-231, HT-1080, HCT116) и нормальных фибробластах легкого (WI-26 VA4). Было обнаружено, что некоторые из полученных соединений проявляли зависимое от концентрации антипролиферативное действие в отношении MDA-MB-231 тройного негативного рака молочной железы человека и особенно клеточных линий рака предстательной железы человека PC3.

На автореферат диссертации поступило 3 отзыва от:

Газиевой Галины Анатольевны, РФ, доктора химических наук по специальности 02.00.03-органическая химия, Ведущего научного сотрудника лаборатории азотсодержащих соединений № 19 Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН);

Учускина Максима Григорьевича, РФ, кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки), ведущего научного сотрудника научно-исследовательской лаборатории органического синтеза Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет»;

Полежаева Александра Владимировича, РФ, кандидата химических наук по специальности 02.00.08. Химия элементоорганических соединений (химические науки)), Заведующего лабораторией Функциональных композиционных

материалов Центра НТИ «Цифровое материаловедение: новые материалы и вещества» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный технический университет имени Н.Э.Баумана (национальный исследовательский университет)»

В отзывах на автореферат указано, что диссертационное исследование соответствует п.2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в Федеральном государственном автономном образовательном учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного Ученым советом РУДН протокол №12 от 23.09.2019 г., а его автор, Квятковская Елизавета Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук.

Выбор официальных оппонентов обосновывается их высокой квалификацией, наличием публикаций, соответствующих теме оппонируемой диссертации:

Шихалиев Хидмет Сафарович:

1. Ionic-liquid-modified magnetite nanoparticles for MSPE-GC-MS determination of 2,4-D butyl ester and its metabolites in water, soil, and bottom sediments / A. Gubin, P. Sukhanov, A. Kushnir, K. Shikhaliev, M. Potapov, E. Kovaleva // *Environmental Nanotechnology, Monitoring & Management*. – 2022. – V. 17. – N. 100652, 11p.
2. 1-benzoyl-6-hydroxy-2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinoline exerts a neuroprotective effect and normalises redox homeostasis in a rat model of cerebral ischemia/reperfusion / E.D. Kryl'skii, E.E. Chupandina, T. N. Popova, Kh. S. Shikhaliev, S. M. Medvedeva, S. S. Popov, V.O. Mittova // *Metabolic Brain Disease*. – 2022. – V. 37, N. 4. – P. 1271-1282.
3. New Blood Coagulation Factor XIIa Inhibitors: Molecular Modeling, Synthesis, and Experimental Confirmation / A. Tashchilova, N. Podoplelova, A. Sulimov, D. Kutov, I. Ilin, M. Panteleev, Kh. S. Shikhaliev, S. M. Medvedeva, N. Novichihina, A. Potapov, V. Sulimov // *Molecules*. – 2022. – V. 27, N. 4. – Номер статьи 1234.
4. Novel Antioxidant, Deethylated Ethoxyquin, Protects against Carbon Tetrachloride Induced Hepatotoxicity in Rats by Inhibiting NLRP3 Inflammasome Activation and Apoptosis / I. Y. Iskusnykh, E. D. Kryl'ski, D. A. Brazhnikova, T. N. Popova, Kh. S. Shikhaliev, K. K. Shulgin, L. V. Matasova, S. S. Popov, D. A. Zhaglin, A. A. Zakharova, N. R. Popova, N. Fattakhov // *Antioxidants*. – 2021. – V. 10. Номер статьи 122, 19 с.
5. Ring switching tricomponent synthesis of pyrano[2,3-b]pyridine multifunctional derivatives / B. V. Paponov, D. A. Rakityansky, M. S. Samokhvalova, G. L. Denisov,

A. Yu. Potapov, Kh. S. Shikhaliev // *Mendeleev Communications*. – 2021. – V. 31, Is. 3. – P. 407-403.

Волкова Юлия Алексеевна

1. Y. Volkova. A³ Coupling Reaction in the Synthesis of Heterocyclic Compounds / Y. Volkova, S. Baranin. I. Zavarin // *Adv. Synth. Cat.* - 2021. – N. 363. - P. 40-61.
2. A. S. Komendantova. Iodine-promoted synthesis of pyrazoles from 1,3-dicarbonyl compounds and oxamic acid thiohydrazides / A. S. Komendantova, K. A. Lyssenko, I. V. Zavarzin, Y. A. Volkova // *Org. Chem. Front.*, - 2020. -Т. 7. - P. 1640-1646.
3. T. A. Tikhonova. Development of 1,3-thiazole analogues of imidazopyridines as potent positive allosteric modulators of GABA_A receptors / T. A. Tikhonova, I. V. Zavarzin, Y. A. Volkova // *Bioorg. Chem.* - 2020. - V. 94. - P. 103334.
4. T. A. Tikhonova. Synthesis of Dibenzo[d,f][1,3]Diazepines via Elemental Sulfur-Mediated Cyclocondensation of 2,2'-Biphenyldiamines with 2-Chloroacetic Acid Derivatives / T. A. Tikhonova, I. V. Zavarzin, Y. A. Volkova // *J. Org. Chem.* - 2019. - V. 84, N. 24. - P. 15817-15826.
5. Y. A. Volkova. Steroidal N-Sulfonylimidates: Synthesis and biological evaluation in breast cancer cells / Y. A. Volkova, A. S. Kozlov, M. K. Kolokolova, D. Y. Uvarov, S. A. Gorbatov, O. E. Andreeva, A. M. Scherbakov, I. V. Zavarzin // *Eur. J. Med. Chem.* - 2019. - V. 179. - P. 694-706.

Красавин Михаил Юрьевич

1. Krasavin, M. Facile and diastereoselective arylation of the privileged 1,4-dihydroisoquinolin-3(2H)-one scaffold / Dar'in, D., Kantin, G., Bunev, A., Krasavin, M. // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. – 2022. – V. 18. – P. 1070-1078.
2. Krasavin, M. Unexpected Ring Contraction of Homophthalic Anhydrides under Diazo Transfer Conditions / Kazantsev A., Bakulina O., Dar'in D., Kantin G., Bunev A., Krasavin M. // *Org. Lett.* – 2022. – V. 24. – P. 4762-4765.
3. Krasavin, M. Multicomponent Assembly of Trisubstituted Imidazoles and Their Photochemical Cyclization into Fused Polyheterocyclic Scaffolds / Gapanenok D., Makhmet A., Peshkov A. A., Smirnova D., Amire N., Peshkov V. A., Spiridonova D., Dar'in D., Saeed Balalaie, Krasavin M.. // *Journal of Organic Chemistry*. – 2022. – V. 87. – P. 7838-7851.
4. Krasavin, M. Unusual highly diastereoselective Rh(II)-catalyzed dimerization of 3-diazo-2-arylidenesuccinimides provides access to a new dibenzazulene scaffold. / Vepreva A., Bunev A. S., Kudinov A. Yu., Kantin G., Krasavin M., Dar'in D. // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. – 2022. – V. 18. – P. 533-538.
5. Krasavin, M. Significant Broadening of the Substrate Scope for the Hydrated Imidazoline Ring Expansion (HIRE) via the Use of Lithium Hexamethyldisilazide. /

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- обнаружен редкий пример полного кинетического и термодинамического контроля в реакциях Дильса-Альдера в ходе исследования тандемного [4+2] / [4+2] циклоприсоединения *бис*-фурилдиенов к АДКЭ и гексафторбут-2-ину. При комнатной температуре реакция протекает хемоселективно, приводя к аддуктам типа пинцет. Исключительное образование домино-аддуктов, аннелированных 1,4;5,8-диэпоксинафталинов, наблюдается при температуре 140 °С;

- показано, что взаимодействие *бис*-фурилдиенов с дегидробензолом приводит к системе 1,4:9,10-диэпоксиантрацена. При этом реакция во многих случаях осложняется побочными процессам.;

- описаны первые примеры тандема реакций Дильса-Альдера в ходе взаимодействия между *бис*-фурилдиенами и диенофилами средней реакционной силы (малеиновый ангидрид и малеинимиды). Процесс проходит через две последовательные стадии меж- и внутримолекулярного *экзо*-[4+2] циклоприсоединения, приводя к целевым аддуктам в виде единственного диастереоизомера;

- установлено, что только *бис*-фураны, имеющие трёхатомный линкер (CH₂-X-CH₂) между фурановыми фрагментами, способны вступать в тандем реакций [4+2] / [4+2] циклоприсоединения с активированными алкенами и алкинами. *Бис*-фураны с двухатомными или четырёхатомными линкерами предпочтительно дают в тех же условиях продукты межмолекулярного циклоприсоединения;

- показано, что на основе полученных соединений осуществимы реакции окисления по Прилежаеву, каталитического гидрирования, РОСМ и удаления N-защитных групп в аддуктах типа пинцет и домино.

- синтезированные библиотеки соединений были исследованы на противораковую активность.

Теоретическая и практическая значимость исследования обусловлена тем, что был предложен общий, препаративный, экологически чистый (100%-ая атом-экономичность) метод построения мостиковых полигетероциклов, использующий в качестве исходных соединений продукты крупнотоннажного промышленного синтеза и/или возобновляемые природные источники. В ходе первичного биоскрининга полученных веществ были найдены высокоактивные субстраты, проявляющие *селективную* цитостатическую активность по отношению к

