

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 № 2

О присуждении Обыденник Арине Юрьевне, гражданке РФ, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Трансформации 1-R-1-этинил-2-метил(винил)тетрагидро- и дигидроизохинолинов. Получение конденсированных производных азечинов, азепинов, пиридинов и пирролов» по специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки) в виде рукописи принята к защите 17 декабря 2024 года, протокол №11, 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 Обыденник Арина Юрьевна 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 04.06.01 – химические науки, соответствующему научной специальности 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 имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Научный руководитель – доктор химических наук (02.00.03 – органическая химия), Варламов Алексей Васильевич, профессор, профессор-консультант кафедры органической химии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»

Официальные оппоненты:

- Аксенов Николай Александрович, гражданин РФ, доктор химических наук (1.4.3 Органическая химия), профессор, заведующий кафедрой органической химии, ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский Федеральный Университет»
- Зык Николай Васильевич, гражданин РФ, доктор химических наук (02.00.03 Органическая химия), профессор, профессор кафедры органической химии ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова
- Измestьев Алексей Николаевич, гражданин РФ, кандидат химических наук (1.4.3 Органическая химия), старший научный сотрудник ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН.

дали положительные 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, Обыденник Арина Юрьевна заслуживает присуждения ученой 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 5.89 п.л. Авторский вклад 70%.

Наиболее значимые публикации:

1. A. A. Titov, A. Y. Obydennik, T. N. Borisova, E. A. Sorokina, L. G. Voskressensky, A.V. Varlamov, T. A. D. Thi, N.-T.-G. Le, T. A. Le. Development of new approach for the synthesis of 6-perfluoroalkyl substituted allene benzazecines and study of the nature of properties due to the presence of perfluoroalkyl groups. // J. Fluor. Chem. – 2023. – V.267. – 110109. (Scopus)

Разработан новый подход к введению перфторалкильного фрагмента в 1-R²-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолины. Синтезированные 1,1-дизамещенные изохинолины под действием метилпропиолата (24 °C) и ацетилацетилен (-17 °C) в трифторэтаноле превращаются в 6-перфторалкилзамещенные алленсодержащие бензазецины. Синтезированные производные изохинолина и азациклические

аллены были исследованы против четырех линий раковых клеток. Исследования показали, что соединение 2h ($R^2 = C_6H_4-p-OMe$; $R_F = CF(CF_3)_2$) продемонстрировало хорошие цитотоксические эффекты против четырех протестированных линий раковых клеток со значениями IC_{50} в диапазоне от 5 до 50 мкМ.

2. A. Y. Obydennik, A. A. Titov, A. V. Listratova, T. N. Borisova, I. L. Sokolova, V. B. Rybakov, E. V. Van der Eycken, L. G. Voskressensky, A. V. Varlamov. Divergent and Nucleophile-Assisted Rearrangement in the Construction of Pyrrolo[2,1-*b*][3]benzazepine and Pyrido[2,1-*a*]isoquinoline Scaffolds. // Chem. Eur. J. – 2024. – V.30. – N.3. – e202302919. (Scopus)

Под воздействием микроволнового облучения при 150 °С в толуоле и в присутствии нуклеофилов (ДМАП, трифенилфосфин и тетрагидротиофен) 1-замещенные 1-этинил-2-винилтетра(ди)гидроизохинолины подвергаются [3,3]-сигматропной перегруппировке с образованием пирроло[2,1-*b*][3]бензазепинов с хорошими выходами. Замена толуола на ацетонитрил приводит к формированию 7,11b-дигидро-6*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолинов.

3. A. Y. Obydennik, A. A. Titov, A. V. Listratova, T. N. Borisova, V. B. Rybakov, L. G. Voskressensky, A. V. Varlamov. Concise and Free-Metal Access to Lactone-Annulated Pyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline Derivatives via a 1,2-Rearrangement Step. // Int. J. Mol. Sci. – 2024. – V.25. – N.2. – 1085. (Scopus)

Описан эффективный подход к получению ранее неизученных фууро[2',3':2,3]пирроло[2,1-*a*]изохинолинов из легкодоступных 1-*R*-1-этинил-2-винилизохинолинов. Реакция отличается простой методикой, протекает в гексафторизопропанолe и не требует повышенных температур. Было обнаружено, что добавление ледяной уксусной кислоты значительно увеличивает выходы целевых производных спиролактона. Использование трифторэтанола вместо гексафторизопропанола приводит к формированию пиридо[2,1-*a*]изохинолинов.

На автореферат диссертации поступили 4 положительных отзыва от:
– Громова Сергея Пантелеймоновича, гражданина РФ, доктора химических наук (1.4.3 Органическая химия), профессора, чл.-корр. РАН, руководителя Центра фотохимии КК «Кристаллография и фотоника» НИЦ «Курчатовский институт».
– Кобзева Максима Сергеевича, гражданина РФ, кандидата химических наук (1.4.3 Органическая химия), научного сотрудника ООО «Синтол».
– Александровой Елены Викторовны, гражданки РФ, кандидата химических наук (1.4.3 Органическая химия), доцента кафедры органической химии химического факультета ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский Федеральный Университет».
– Овчарова Максима Викторовича, гражданина РФ, кандидата химических наук (1.4.3 Органическая химия), старшего научного сотрудника лаборатории

метаболомных и протеомных исследований ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

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

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

1. Aksenov N.A., Kurenkov I.A., Arutiunov N.A., Leontiev A.V., Aksenov, A.V., γ -Hydroxy- γ -butyrolactams as 1,2-bis-electrophiles in a Brønsted/Lewis acid-free synthesis of condensed nitrogen heterocycles, *New Journal of Chemistry*, 2024, 48, 13752–13763.

2. Доценко В.В., Халатян К.В., Русских А.А., Варзиева Е.А., Крамарева Д.А., Василин В.К., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Синтез и свойства 2-амино-4-арил-6-гексил-7-гидрокси-4h-хромен-3-карбонитрилов, *Журнал общей химии*, 2023, 93, 31-42.

3. Панаэтов А.О., Стрелков В.Д., Доценко В.В., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Чаусов Ф.Ф., Ломова Н.В., Казанцева И.С., Исупов Н.Ю., Реакция Манниха с участием 6-амино-4-метил-2-(тио)оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрилов, *Журнал общей химии*, 2023, 93, 1007-1022.

4. Shcherbakov S.V., Magometov A.Y., Vendin M.V., Shcherbakova V.Y., Aksenov N.A., Aksenov A.V., Rubin M., Naji O., Investigation of cationic transformations involving 5-ethynyl-4-arylpyrimidines, *Tetrahedron*, 2022, 115, 132796.

5. Grishin I.Yu., Arutiunov N.A., Aksenov D.A., Aksenov N.A., Aksenov A.V., Gasanova A.Z., Rubin M., Sorokina E.A., Lower C., Improved method for preparation of 3-(1*H*-indol-3-yl)benzofuran-2(3*H*)-ones, *Molecules*, 2022, 27, 1902.

Основные публикации Зыка Н.В. по тематике диссертационного исследования:

1. Gavrilova A. Y., Kukushkina A. V., Nechaev M. A., Solodovnikova T. A., Khudyakova E. Y., Antipin R. L., Zyk N. V., Regio- and stereochemical regularities of electrophilic halogenation and chalcogenation of ethyl 2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ene-3-carboxylate isomers, *Russian Chemical Bulletin*, 2024, 73, 588-605.

2. Salimova I. O., Moiseeva A. A., Zyk N. V., Beloglazkina, E. K., Synthesis of Triethylene Glycol-Substituted Phenylterpyridine with a Terminal Auophilic Group and Its Rh (III) Complex for Adsorption on the Gold Surface, *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2023, 59, 793-800.

3. Shybanov D. E., Kukushkin M. E., Hrytseniuk Y. S., Grishin Y. K., Roznyatovsky V. A., Tafeenko V. A., Skvortsov D.A., Zyk N. V., Beloglazkina, E. K. [4+2]-Cycloaddition to 5-Methyldene-Hydantoins and 5-Methyldene-2-

Thiohydantoin in the Synthesis of Spiro-2-Chalcogenimidazolones, *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24, 5037.

4. Solodovnikova T. A., Zyk N. V., Gavrilova A. Y., Reaction of 2-azabicyclo[2.2.1]heptenes with nitrile oxides, *Mendeleev Communications*, 2022, 32, 549-550.

5. Machulkin A. E., Nimenko E. A., Zyk N. U., Uspenskaia A. A., Smirnova G. B., Khan I. I., ... Zyk N. V., Beloglazkina E. K., Synthesis and Preclinical Evaluation of Small-Molecule Prostate-Specific Membrane Antigen-Targeted Abiraterone Conjugate, *Molecules*, 2022, 27, 8795.

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

1. Izmet'ev A. N., Svirshchevskaya E. V., Akopov S. B., Kravchenko A. N., Gazieva G. A. Recognition of arylmethyldene derivatives of imidazothiazolotriazinones as novel tubulin polymerization inhibitors, *RSC Medicinal Chemistry*, 2024, 15, 1258-1273.

2. Izmet'ev A. N., Vinogradov D. B., Kravchenko A. N., Kolotyrkina 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.

3. Izmet'ev 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.

4. Izmet'ev A. N., Anikina L. V., Zanin I. E., Kolotyrkina N. G., Izmailkova E. S., Kravchenko A. N., Gazieva, G. A., Design, synthesis and in vitro evaluation of the hybrids of oxindolyldene and imidazothiazolotriazine as efficient antiproliferative agents, *New Journal of Chemistry*, 2022, 46, 11632-11647.

5. Izmet'ev A. N., Gazieva G. A., Anikina L. V., Pukhov S. A., Karnoukhova V. A., Kolotyrkina N. G., Kravchenko A. N., Synthesis and evaluation of the antiproliferative activity of new heterylmethyldene derivatives of imidazothiazolotriazinones, *New Journal of Chemistry*, 2021, 45, 12271-12285.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

– Получены серии 1-R-1-перфторалкилэтинил-, 1-R-1-метоксиметилэтинил-2-метилтетрагидроизохинолинов и 1-R-1-этинил-2-винилтетра(ди)гидроизохинолинов с алкильными, бензильными и арильными заместителями.

– Показано, что метоксиметилэтинилзамещенные изохинолины образуют с ацетилацетиленом при 7 °С, а с метилпропиолатом при комнатной температуре

алленсодержащие бензазецины. Изохинолины, имеющие арильные радикалы в положении С-1, с метилпропиолатом дают смеси алленсодержащих бензазецинов и 6-метоксиметилиденбензазецинов.

— Описаны реакции 1-алкил(бензил, арил)-1-перфторалкинилзамещенных изохинолинов в трифторэтаноле с метилпропиолатом при комнатной температуре, а с ацетилацетиленом — при $-17\text{ }^{\circ}\text{C}$, которые приводят к 6-перфторалкилзамещенным бензазецинам с алленовым фрагментом.

— Продемонстрировано, что в результате термических трансформаций алленов, имеющих трифторметильную группу при С-6, при $200\text{ }^{\circ}\text{C}$ и микроволновом облучении помимо циклопропа[*cd*]азуленов из реакционной смеси были выделены трициклические кетоны.

— Из 1-алкил(бензил, арил)-1-этинил-2-винил-1,2,3,4-тетрагидро- и 1,2-дигидроизохинолинов в присутствии нуклеофилов при $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ и микроволновом облучении (или при $210\text{ }^{\circ}\text{C}$ без добавления нуклеофила) в толуоле образуются пирроло[2,1-*b*][3]бензазепины, а в ацетонитриле — пиридо[2,1-*a*]изохинолины. Незамещенный в положении С-1 изохинолин в обоих растворителях дает смесь изомерных пирроло[2,1-*a*]изохинолинов.

— Найдено, что 1-алкил(бензил, арил)-1-этинил-2-винил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолины в гексафторизопропаноле при $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ превращаются в фуоро[2',3':2,3]пирроло[2,1-*a*]изохинолины, а в трифторэтаноле — в пиридо[2,1-*a*]изохинолины.

— Показано, что 1-замещенные 1-этинил-2-винил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолины в присутствии CuCN в толуоле при $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ и микроволновом облучении образуют 1*H*-пирроло[2,1-*b*][3]бензазепины.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что: в работе исследована реакционная способность 1-*R*-1-перфторалкилэтинил-, 1-*R*-1-метоксиметилэтинил-2-метилтетрагидроизохинолинов и 1-*R*-1-этинил-2-винилтетра(ди)гидроизохинолинов, изучено влияние различных условий на течение трансформаций. На основе полученных результатов разработаны новые и оригинальные методы синтеза алленсодержащих 6-метоксиметил- и 6-перфторалкилбензазецинов, фуоро[2',3':2,3]пирроло[2,1-*a*]изохинолинов, пиридо[2,1-*a*]изохинолинов, пирроло[2,1-*b*][3]бензазепинов и их 1*H*-аналогов. Для полученных метоксиметил- и перфторалкилбензазецинов с алленовым фрагментом была исследована ингибирующая активность в отношении ацетил- и бутирилхолинэстеразы, цитотоксическая активность, действие на грамположительные и грамотрицательные бактерии. Предложенные синтетические подходы могут служить альтернативой получения биологически активных соединений и их аналогов, включая лекарственные препараты.

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 04 марта 2025 г. диссертационный совет принял решение присудить Обыденник Арине Юрьевне 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 – 14, против – 0, недействительных бюллетеней – 1.

Заключение диссертационного совета подготовлено доктором химических наук (1.4.3, химические науки), доцентом кафедры органической химии ФГАО 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 имени Н.Д. Зелинского РАН Вацадзе Сергеем Зурабовичем; доктором химических наук (1.4.3, химические науки), профессором, заведующим кафедрой органической химии ФГАО ВО Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы Воскресенским Леонидом Геннадьевичем.

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

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

04 марта 2025г.



Хрусталева В.Н.

Маркова Е.Б.