

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 №9

О присуждении **Меркуловой Екатерине Андреевне**, гражданке РФ, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Синтез, структура и свойства соединений ряда 3,4-дигидро-2*H*-тиопирана» по специальности 1.4.3. Органическая химия в виде рукописи принята к защите 8 ноября 2022г., протокол №7, 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 Меркулова Екатерина Андреевна 1996 года рождения, в 2018 году с отличием окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный технический университет» по направлению «Фундаментальная и прикладная химия».

С 01.10.2018 по 30.09.2022 гг. Меркулова Е.А. обучалась в аспирантуре в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ярославский государственный технический университет» 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 и аналитической химии.

Научный руководитель – доктор химических наук (02.00.03 - органическая химия), Колобов Алексей Владиславович, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный технический университет», институт химии и химической технологии, кафедра органической и аналитической химии.

Официальные оппоненты:

- Белоглазкина Елена Кимовна, РФ, доктор химических наук, 02.00.03 –

органическая химия, профессор кафедры органической химии, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»;

- Цховребов Александр Георгиевич, РФ, кандидат химических наук, 02.00.01 – неорганическая химия, первый заместитель директора Объединенного института химических исследований ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Кавказский федеральный университет», город Ставрополь, в своем положительном отзыве, подписанном Денисом Александровичем Лобач, кандидат химических наук, 02.00.03 – органическая химия, доцент кафедры органической и аналитической химии химико-фармацевтического факультета и Николаем Александровичем Аксеновым, доктор химических наук, 02.00.03 – органическая химия, заведующий кафедрой органической и аналитической химии химико-фармацевтического факультета, и утвержденном проректором по научной и исследовательской работе Алихановым Анатолием Алиевичем, кандидат физико-математических наук, указала, что диссертация Меркуловой Екатерины Андреевны является актуальной, логически завершенной научно-квалификационной работой, творческим и содержательным исследованием, которое вносит существенный вклад в химию тиопирана и его производных.

В заключении отзыва ведущей организации указано, что диссертационная работа соответствует требованиям п.2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного Ученым советом РУДН 23.09.2019 г., протокол № 12, а ее автор, Меркулова Екатерина Андреевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Соискатель имеет 15 опубликованных работ 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 3,06 п.л. Авторский вклад 60 %.

Наиболее значимые публикации:

1. Патент № 2670977 РФ. Способ получения производных 3,4-дигидро-2H-тиопирана / Е. А. Меркулова, А. В. Колобов, К. Л. Овчинников // ФГБОУ ВО «ЯГТУ». Заявл. 09.04.2018. Опубликовано: 26.10.2018 Бюл. № 30.

В патенте описан одnoreакторный метод синтеза соединений ряда

3,4-дигидро-2*H*-тиопирана с использованием разнообразных диенофилов.

2. Merkulova, E. A. Unsaturated carboxylic acids in the one-pot synthesis of novel derivatives of 3,4-dihydro-2*H*-thiopyran / E.A. Merkulova, A. V. Kolobov, K. L. Ovchinnikov, V. N. Khrustalev, V. G. Nenajdenko // Chem. Heterocycl. Compd. – 2021. – V. 57. – P. 245-252. [Хим. Гетероцикл. Соед. – 2021. – Т. 57. – С. 245-252.]

В работе впервые изучено взаимодействие непредельных дикарбоновых кислот с реагентом Лавессона и α , β -ненасыщенными кетонами в условиях одnoreакторного синтеза. Установлено, что реакция не останавливается на стадии диенового синтеза, а сопровождается внутримолекулярной дегидратацией под действием реагента Лавессона, что приводит к образованию соответствующего ангидрида. На примере метакриловой кислоты показана возможность образования бициклического тиолактона в результате одnoreакторного синтеза.

3. Merkulova, E. A. Bromination of 3,4-dihydro-2*H*-thiopyran derivatives / E. A. Merkulova, A. V. Kolobov, K. L. Ovchinnikov, O. A. Belyaeva, V. V. Plakhtinskii, V. G. Nenajdenko // Chem. Heterocycl. Compd. – 2021. – V. 57. – P. 837. [Хим. Гетероцикл. Соед. – 2021. – Т. 57. – С. 837-840.]

В статье исследовано бромирование замещённых 3,4-дигидро-2*H*-тиопиранов, не имеющих карбонильных групп во втором и третьем положении гетероцикла, а также имидов и ангидридов 3,4-дигидро-2*H*-тиопирана. Установлено, что в первом случае реакция приводит к образованию 5-монобромпроизводных, а во втором – 5-бром-4*H*-тиопиранам.

4. Merkulova, E. A. Oxidative addition of *N*-aminophthalimide to 3,4-dihydro-2*H*-thiopyrans, their *S*-oxides, and *S,S*-dioxides / E.A. Merkulova, A. V. Kolobov, M.A. Kuznetsov, D.V. Spiridonova, A.S. Pankova // Tetrahedron Lett. – 2022. – V. 94. – P.153715-153718.

В работе впервые изучено окислительное аминоазиридинование тиопиранов, их *S*-оксидов и *S,S*-диоксидов. Обнаружено, что в зависимости от степени окисления серы образуются принципиально различные продукты: «енамин», «сульфоксиимин», «азиридин».

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

Боярский Вадим Павлович, РФ, доктор химических наук, 02.00.03 – органическая химия, профессор кафедры физической органической химии Института химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»;

Васильев Александр Викторович, РФ, доктор химических наук, 02.00.03 – органическая химия, Директор института химической переработки биомассы дерева и техносферной безопасности;

Доценко Виктор Викторович, РФ, доктор химических наук, 02.00.03 - органическая химия, доцент, заведующий кафедрой органической химии и технологий факультета химии и высоких технологий Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный университет» (г. Краснодар);

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

Рожков Сергей Сергеевич, РФ, кандидат химических наук, 02.00.03 - органическая химия, Начальник лаборатории по трансферу технологий Филиала АО «Р-Фарм» в г. Ростове, Завод АФС «Фармославль»;

Ростовский Николай Витальевич, РФ, кандидат химических наук, 02.00.03 - органическая химия, доцент с возложением исполнения обязанностей заведующего кафедрой органической химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»;

Шетнев Антон Андреевич, РФ, кандидат химических наук, 02.00.03 - органическая химия, начальник отдела фармацевтической разработки Центра Трансфера Фармацевтических Технологий им. М.В. Дорогова на базе ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского».

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

1. Vadim E. Filatov, Dmitrii A. Iuzabchuk, Boris N. Tarasevich, Nikolai V. Zyk, Elena K. Beloglazkina. A convenient E-diastereoselective synthesis of NH-isatin N'-arylimines via the aza-Wittig reaction // *Mendeleev Communications*, 2022, V. 32, I. 5, P. 634-636.

2. Dmitry E. Shybanov, Maria E. Filkina, Maxim E. Kukushkin, Yuri K. Grishin, Vitaly A. Roznyatovsky, Nikolai V. Zyk, Elena K. Beloglazkina. Diffusion mixing with a volatile tertiary amine as a very efficient technique for 1,3-dipolar cycloaddition reactions proceeding via dehydrohalogenation of stable precursors of reactive dipoles // *New J. Chem.*, 2022, V. 46, P. 18575-18586.

3. Vadim E. Filatov, Dmitrii A. Iuzabchuk, Viktor A. Tafeenko, Yuri K. Grishin, Vitaly A. Roznyatovsky, Dmitrii A. Lukianov, Yulia A. Fedotova, Maxim A. Sukonnikov, Dmitry A. Skvortsov, Nikolai V. Zyk, Elena K. Beloglazkina.

Dispirooxindole- β -Lactams: Synthesis via Staudinger Ketene-Imine Cycloaddition and Biological Evaluation // International journal of molecular sciences, 2022, V. 23, I. 12, P. 6666.

4. Daniil V. Spector, Kirill G. Pavlov, Roman A. Akasov, Alexander N. Vaneev, Alexander S. Erofeev, Petr V. Gorelkin. Vita N. Nikitina, Elena V. Lopatukhina, Alevtina S. Semkina, Kseniya Yu Vlasova, Dmitrii A Skvortsov, Vitaly A. Roznyatovsky, Nikolay V. Ul'yanovskiy, Ilya I. Pikovskoi, Sergey A. Sypalov, Anastasiia S. Garanina, Stepan S. Vodopyanov, Maxim A. Abakumov, Yulia L. Volodina, Alina A. Markova, Albina S. Petrova, Dmitrii M Mazur, Dmitry A. Sakharov, Nikolay V. Zyk, Elena K. Beloglazkina, Alexander G Majouga, Olga O. Krasnovskaya. Pt(iv) prodrugs with non-steroidal anti-inflammatory drugs in the axial position // Journal of Medicinal Chemistry, 2022.

5. Dmitry E. Shybanov, Maxim E. Kukushkin. Viktor A. Tafeenko, Nikolai V. Zyk, Yuri K. Grishin, Vitaly A. Roznyatovsky, Elena K. Beloglazkina Different addition modes of cyclopentadiene and furan methylenedithiohydantoins // Mendeleev Communications, V. 31, I. 20, P. 6376, 2021.

6. Emil Yu Yamansarov. Elena V. Lopatukhina, Sergei A. Evteev, Dmitry A. Skvortsov, Anton V. Lopukhov, Sergey V. Kovalev, Alexander N. Vaneev, Dmitry O. Shkil', Roman A. Akasov, Alexander N. Lobov, Victor A. Naumenko, Ekaterina N. Pavlova, Oxana O. Ryabaya, Olga Yu. Burenina, Yan A. Ivanenkov, Natalia L. Klyachko, Alexander S. Erofeev, Petr V. Gorelkin, Elena K. Beloglazkina, Alexander G. Majouga. Discovery of bivalent galnac-conjugated betulin as a potent asgpr-directed agent against hepatocellular carcinoma // Bioconjugate Chemistry, V.32, I. 4, P. 763-781, 2021.

7. Vladimir K. Osmanov, Evgeniy V. Chipinsky, Victor N. Khrustalev, Alexander S. Novikov, Rizvan Kamiloglu Askerov, Alexander O. Chizhov, Galina N. Borisova, Alexander V. Borisov, Maria M. Grishina, Margarita N. Kurasova, Anatoly A. Kirichuk, Alexander S. Peregudov, Andreii S. Kritchenkov, Alexander G. Tskhovrebov. Facile Access to 2-Selenoxo-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinazolinone Scaffolds and Corresponding Diselenides via Cyclization between Methyl Anthranilate and Isoselenocyanates: Synthesis and Structural Features // Molecules, 2022, V. 27, I. 18, P. 5799-5819.

8. Anton R. Egorov, Niyaz Z. Yagafarov, Alexey A. Artemjev, Omar Khubiev, Badreddine Medjbour, Vladimir A. Kozyrev, Nkumbu Donovan Sikaona, Olga I. Tsvetkova, Vasili V. Rubanik, Vasili V. Rubanik, Aleh V. Kurliuk, Tatsiana V. Shakola, Nikolai N. Lobanov, Ilya S. Kritchenkov, Alexander G. Tskhovrebov, Anatoly A. Kirichuk, Victor N. Khrustalev, Andreii S. Kritchenkov. Synthesis and in vitro antifungal activity of selenium-containing chitin derivatives // Mendeleev Communications, 2022, V. 32, I. 3, P. 357-359.

9. Ivan V. Buslov, Alexander S. Novikov, Victor N. Khrustalev, Mariya V. Grudova, Alexey S. Kubasov, Zhanna V. Matsulevich, Alexander V. Borisov, Julia M. Lukiyanova, Maria M. Grishina, Anatoly A. Kirichuk, Tatiyana V. Serebryanskaya, Andreii S. Kritchenkov, and Alexander G. Tskhovrebov. 2-Pyridylselenenyl versus 2-Pyridyltellurenyl Halides: Symmetrical Chalcogen Bonding in the Solid State and Reactivity towards Nitriles // *Symmetry*, 2021, V. 13, I. 12, P. 2350.

10. Namiq G. Shikhaliyev, Abel M. Maharramov, Gulnar T. Suleymanova, Aliyar A. Babazade, Valentine G. Nenajdenko, Victor N. Khrustalev, Alexander S. Novikov, Alexander G. Tskhovrebov Arylhydrazones of α -keto esters via methanolysis of dichlorodiazabutadienes: synthesis and structural study // *Mendeleev Communications*, 2021, V. 31, I. 5, P. 677-679.

Выбор ведущей организации обосновывается тем, что кафедра органической и аналитической химии химико-фармацевтического факультета Северо-Кавказского федерального университета активно занимается проблематикой по теме диссертационной работы Меркуловой Екатерины Андреевны, что подтверждается публикациями сотрудников:

1. Igor Yu. Grishin, Nikolai A. Arutiunov, Dmitrii A. Aksenov, Nicolai A. Aksenov, Alexander V. Aksenov, Amina Z. Gasanova, Elena A. Sorokina, Carolyn Lower, Michael Rubin. Improved Method for Preparation of 3-(1H-Indol-3-yl)benzofuran-2(3H)-ones // *Molecules*, 2022, V. 27, I. 6, P. 1902.

2. Alexander V. Aksenov, Dmitrii A. Aksenov, Nicolai A. Aksenov, Anton A. Skomorokhov, Elena V. Aleksandrova, Michael Rubin. Preparation of spiro[indole-3,5'-isoxazoles] via Grignard conjugate addition/spirocyclization sequence // *RSC Adv.*, 2021, V. 11, P. 1783-1793.

3. Nicolai A. Aksenov, Dmitrii A. Aksenov, Anton A. Skomorokhov, Lidiya A. Prityko, Alexander V. Aksenov, Georgii D. Griaznov, Michael Rubin. Synthesis of 2-(1H-Indol-2-yl)acetamides via Brønsted Acid-Assisted Cyclization Cascade // *J. Org. Chem.* 2020, V. 85, I. 19, P. 12128–12146.

4. Nicolai A. Aksenov, Alexander V. Aksenov, Nikita K. Kirilov, Nikolai A. Arutiunov, Dmitrii A. Aksenov, Vladimir Maslivets, Zhenze Zhao, Liqin Du, Michael Rubin and Alexander Kornienko. Nitroalkanes as electrophiles: synthesis of triazole-fused heterocycles with neuroblastoma differentiation activity // *Org. Biomol. Chem.*, 2020, V. 18, I. 34, P. 6651-6664.

5. Alexander V. Aksenov, Nicolai A. Aksenov, Nikolai A. Arutiunov, Vladimir V. Malyuga, Sergey N. Ovcharov and Michael Rubin. Electrophilically activated nitroalkanes in reaction with aliphatic diamines en route to imidazolines // *RSC Adv.*, 2019, V. 67, I. 9, P. 39458-39465.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- разработана однореакторная методика синтеза 2,4-замещенных производных ряда 3,4-дигидро-2*H*-тиопирана, позволившая впервые получить соединения в количестве, достаточном для изучения химических свойств. Синтезированы оригинальные мостиковые лактоны и тиолактоны, содержащие структуру тетрагидро-2*H*-тиопирана.

- продемонстрировано получение 4*H*-тиопиранового фрагмента в результате галогенирования и окисления производных 3,4-дигидро-2*H*-тиопиран-2,3-дикарбоновой кислоты.

- установлено образование принципиально различных продуктов: «енамин», «сульфоксиимин», «азиридин» в реакции окислительного аминоазиридинирования тиопиранов, их *S*-оксидов и *S*, *S*-диоксидов.

- обнаружено, что в зависимости от условий ацилирования аминов ангидридом **3b** могут селективно образовываться как амиды **55** (PhMe), так и лактоны **56** (CH₃COOH).

Теоретическая и практическая значимость исследования обусловлена тем, что были выполнены и систематизированы исследования методов синтеза замещенных 3,4-дигидро-2*H*-тиопиранов их производных. Разработаны подходы, значительно облегчающие синтез 3,4-дигидро-2*H*-тиопиранов и обеспечивающие более высокий выход в сравнении с известными методами.

Изучены возможности функционализации 3,4-дигидро-2*H*-тиопиранов. Получены оригинальные соединения на их основе: лактоны, кислоты, амиды, пиридазины, галогенпроизводные, азиридины, енамины, различные сульфоны и сульфоксиды. Синтезировано более 80 новых соединений, представляющих интерес для поиска новых биологически активных молекул. Осуществлен первичный скрининг избранных структур: обнаружено 3 соединения, обладающих умеренной антибактериальной активностью.

Оценка достоверности результатов исследования обосновывается использованием современных физико-химических методов установления структуры синтезированных соединений: ИК-спектроскопии, одномерной и двумерной спектроскопии ЯМР, масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа.

Личный вклад соискателя состоит в анализе литературы, планировании и проведении синтетических процедур, анализе полученных результатов спектральных исследований, подготовке материалов к публикации в научных журналах, представлении ключевых результатов работы на конференциях различного уровня.

Диссертация Меркуловой Екатерины Андреевны является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача синтеза и функционализации 3,4-дигидро-2*H*-тиопиранов, имеющая существенное значение для развития органической химии.

Заключение диссертационного совета подготовили: к.х.н., доцент Зубков Федор Иванович; д.х.н., доцент, Трушков И.В.; д.х.н, профессор, Варламов А.В.

На заседании 13.12.2022г. диссертационный совет принял решение присудить Меркуловой Екатерине Андреевне ученую степень кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 5 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 19 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 0, проголосовали: за – 16, против – 0, недействительных бюллетеней – 0.

Председатель
диссертационного совета 0200.002
доктор химических наук

Ученый секретарь
диссертационного совета 0200.002
кандидат химических наук

13 декабря 2022г.



[Handwritten signature]
Хрусталева В.Н.

[Handwritten signature]
Маркова Е.Б.