

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.092.01 НА БАЗЕ  
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО  
УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ ИНСТИТУТА ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ.  
Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК  
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА  
НАУК

Аттестационное дело № \_\_\_\_\_

Решение диссертационного совета от 14.09.2022 г. № 24

О присуждении Вартановой Анне Евгеньевне (гражданину Российской Федерации) ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Нуклеофильное раскрытие донорно-акцепторных циклопропанов (гетеро)ароматическими аминами. Подход к (гет)арен-аннелированным азепинам» по специальности 1.4.3 (Органическая химия) принята к защите 8 июля 2022 г., протокол № 15, диссертационным советом 24.1.092.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН), возобновленного 24 сентября 2021 года в соответствии с приказом № 964/нк.

Соискатель Вартанова Анна Евгеньевна, 1993 года рождения, в 2017 году окончила факультет физико-математических и естественных наук Российского университета дружбы народов (РУДН), диплом магистра 107704 0107085. Проходила обучение в аспирантуре РУДН с 17 сентября 2017 года по 22 июня 2021 года. Выдан диплом об окончании аспирантуры № 107724 4916834. В настоящее время работает научный сотрудником в ГК «ХимРар».

Диссертация выполнена в ИОХ РАН; научный руководитель — доктор химических наук доцент Трушков Игорь Викторович, заведующий лабораторией направленной функционализации органических молекулярных систем (№ 33) ИОХ РАН.

### **Официальные оппоненты:**

Перекалин Дмитрий Сергеевич (доктор химических наук, заведующий лабораторией функционализированных элементоорганических соединений Института элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН);

Хорошутин Андрей Васильевич (кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник кафедры химии нефти и органического катализа химического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова)

дали **положительные отзывы** на диссертацию.

**Ведущая организация** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Осетинский государственный университет им. Коста Левановича Хетагурова» (СОГУ) в своем **положительном заключении**, подписанном Абаевым Владимиром Таймуразовичем (доктор химических наук, профессор, заведующей кафедрой органической химии Северо-Осетинского государственного университета им. Коста Левановича Хетагурова), указала, что диссертационная работа А. Е. Вартанова по новизне, практической значимости, достоверности результатов и обоснованности выводов полностью удовлетворяет требованиям «Положения о порядке присуждения учёных степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями Постановлений Правительства РФ от: 21.04.2016 г. № 335; 02.08.2016 г. № 748; 29.05.2017 г. № 650; 20.03.2021 г. № 426), а ее автор, Вартанова Анна Евгеньевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

**Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается** близостью тематик научных работ: диссертационная работа относится к области синтеза и исследования новых гетероциклических систем с эффективным фармакологическим профилем.

**На автографат поступило 3 положительных отзыва:** от д.х.н. А. С. Газизова (ведущий научный сотрудник лаборатории элементоорганического синтеза им. А. Н. Пудовика Института органической и физической химии им. А. Е. Арбузова), от д.х.н., проф. Б. А. Шаинян (главный научный сотрудник

Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН); от д.х.н. А. Ю. Рулева (ведущий научный сотрудник лаборатории химии галогенорганических соединений Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН). В первых двух изложенные замечания по работе не имеют принципиального характера, относятся к оформлению автореферата и наличию опечаток. Все недостающие в автореферате сведения содержатся в тексте диссертации и публикациях по теме диссертационной работы. Кроме того, в отзыве А.Ю. Рулева указано, что «Описывая механизмы изученных превращений, автор почему-то выпустил из виду интересную самопроизвольную и количественно протекающую в условиях реакции *цис,транс*-изомеризацию диастереомеров тетрагидробензазепинонов. Один из возможных механизмов... может быть основан на тautомерном превращении азепинона в соответствующий енол за счет метинового фрагмента CH-EWG и карбонильного кислорода. Если так, то не понятно, почему автор не предпринял попытки зарегистрировать енольную форму,,».

В дискуссии приняли участие: д.х.н., проф. Л.И. Беленький (ведущий научный сотрудник лаборатории гетероциклических соединений № 3), д.х.н. Г.А. Газиева (ведущий научный сотрудник лаборатории азотсодержащий соединений №19), д.х.н. А. Ю. Сухоруков (заведующий лабораторией химии органических и металлоорганических азот-кислородных систем №9), чл.-корр. РАН С. Г. Злотин (заведующий лаборатории тонкого химического синтеза им. И. Н. Назарова №11)..

**Соискатель имеет 11 опубликованных работ по теме диссертации, из которых 2 статьи в рецензируемых журналах, и 9 тезисов докладов на всероссийских и международных конференциях.**

**Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:**

1. Vartanova A. E. Expanding Stereoelectronic Limits of *endo-tet* Cyclizations: Synthesis of Benz[*b*]azepines from Donor-Acceptor Cyclopropanes / A. E. Vartanova, A. Yu. Plodukhin, N. K. Ratmanova, I. A. Andreev, M. N. Anisimov, N. B. Gudimchuk, V. B. Rybakov, I. I. Levina, O. A. Ivanova, I. V. Trushkov, I. V. Alabugin // *J. Am. Chem. Soc.* – 2021. – vol. 143. – № 34. – p. 13952–13961.

2. Vartanova A. E. Donor–Acceptor Cyclopropane Ring Opening with 6-Amino-1,3-dimethyluracil and Its Use in Pyrimido[4,5-*b*]azepines Synthesis / A. E. Vartanova, I. I. Levina, V. B. Rybakov, O. A. Ivanova, I. V. Trushkov // *J. Org. Chem.* – 2021. – vol. 86. – № 17. – p. 12300–12308.

**ПОСТАНОВИЛИ:**

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

**Разработаны** новые методы синтеза арен- и гетарен-аннелированного тетрагидроазепинового скелета. **Разработан** оригинальный метод синтеза ДА циклопропанов, содержащих в качестве одного из акцепторов *N*-алкил-*N*-арилкарбамоильную группу.

**Предложен** катализируемый кислотами Льюиса процесс расширения цикла таких циклопропанов с получением тетрагидробенз[*b*]азепин-2-онов. Показано, что эта реакция является первым примером 6-эндо-*тет* циклизации, ставшей возможной благодаря особенностям электронного строения и геометрии ДА циклопропанов.

**Обнаружена и исследована** зависимость диастереоселективности указанного процесса расширения цикла от времени проведения реакции и использованной кислоты Льюиса.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

**Изучен** механизм кислотно-катализируемого превращения ДА циклопропанов, содержащих в качестве одного из акцепторов *N*-алкил-*N*-арилкарбамоильную группу, в тетрагидробенз[*b*]азепин-2-оны. Полученные данные позволяют сделать вывод о согласованном механизме превращения (внутримолекулярном варианте реакции  $S_N2$ ), то есть о первом осуществлении 6-эндо-*тет* циклизации, в переходное состояние которой напрямую вовлечено 6 атомов, но приводящей к образованию 7-членного цикла. **Предложена** необходимость модификации эмпирических правил Болдуина при использовании в качестве субстратов донорно-акцепторных циклопропанов.

**Применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использованы**

- ЯМР-спектроскопия;
- масс-спектрометрия;
- рентгеноструктурный анализ;
- элементный анализ;
- экспериментальные методики органической химии.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:**

**Создан и успешно реализован разработанный соискателем метод для синтеза аналога апоэлизопина из индолина.**

**Обнаружено** несколько необычных органических превращений как общего, так и частного характера. Например, неожиданная циклизация *N*-бутилзамещенного производного с образованием пятичленного (а не семичленного) цикла.

**Исследована** способность ряда синтезированных тетрагидробенз[*b*]азепин-2-онов и циклопропанов, из которых они были получены, ингибировать процессы полимеризации и деполимеризации тубулина. Кимографический анализ выявил статистически значимое снижение скорости роста микротрубочек в присутствии некоторых исследуемых соединения при концентрации 100 мкмоль/л.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

**Экспериментальные работы** выполнены на высоком уровне, анализ полученных соединений проводился на современном сертифицированном оборудовании, обеспечивающем получение надежных данных. Строение всех новых соединений определено с помощью разнообразных физико-химических методов исследований: ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ , HSQC, HMBC, COSY, NOESY; масс-спектрометрии высокого разрешения; рентгеноструктурного анализа и данных элементного анализа. Оптическую чистоту полученных соединений определяли методом хиральной хроматографии. Использованы современные системы сбора и обработки научно-технической информации: электронные базы данных

Reaxys (Elsevier), SciFinder (Chemical Abstracts Service) и Web of Science (Clarivate Analytics), а также полные тексты статей и книг.

**Теоретическая интерпретация** полученных экспериментальных данных согласуется с литературными данными по процессам, родственным исследованным в настоящей работе.

**Личный вклад соискателя** состоит в поиске, анализе и обобщении литературных данных по теме исследования. Соискатель самостоятельно выполнял описанные в диссертации химические эксперименты, а также самостоятельно проводил выделение и очистку конечных продуктов реакций. Диссертант устанавливал строение полученных соединений с помощью физико-химических и спектральных методов анализа, а также обрабатывал и интерпретировал полученные результаты. Соискатель также осуществлял апробацию работ на конференциях и подготовку публикаций по выполненным исследованиям.

Диссертационный совет пришёл к выводу о том, что диссертация представляет собой научно-квалификационную работу, в которой решена научная задача, имеющая принципиальное значение для органической химии, а именно разработаны методы синтеза ряда (гет)арен-аннелированных азепинов, структурных аналогов лекарственных препаратов, из донорно-акцепторных циклопропанов при обработке кислотами Льюиса в оптимизированных условиях. Таким образом диссертационная работа соответствует критериям, установленным в пункте 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, и диссертационный совет принял решение присудить Вартановой Анне Евгеньевне учёную степень кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 9 докторов наук по специальности 1.4.3 – органическая химия рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение учёной

степени 16, против присуждения учёной степени нет, недействительных бюллетеней нет.

Заместитель председателя диссертационного совета

Заместитель директора ИОХ РАН



*верещагин*

д.х.н. А.Н. Верещагин

Ученый секретарь  
диссертационного совета

*газиева*

д.х.н. Г. А. Газиева

14 сентября 2022 г.