

Протокол № 247

заседания диссертационного совета 24.2.288.07 по защите
от 24.12.2021 г.

Состав диссертационного совета утвержден в количестве 27 человек.
Присутствовали на заседании 18 человек.

Председатель: д.хим.наук, профессор Семенов Виктор Николаевич.

Присутствовали: д.хим.наук, профессор Семенов Виктор Николаевич, д.хим.наук, профессор Шихалиев Хидмет Сафарович, к.хим.наук, доцент Столповская Надежда Владимировна, д.хим.наук, профессор Бобрешова Ольга Владимировна, д.хим.наук, профессор Бутырская Елена Васильевна, д.хим.наук, доцент Завражнов Александр Юрьевич, д.хим.наук, доцент Зяблов Александр Николаевич, д.хим.наук, профессор Котова Диана Липатьевна, д.хим.наук, доц. Кострюков Владимир Федорович, д.хим.наук, доц. Крысин Михаил Юрьевич, д.хим.наук Потапов Андрей Юрьевич, д.хим.наук, профессор Рудаков Олег Борисович, д.хим.наук, доц. Томина Елена Викторовна, д.хим.наук, доцент Тутов Евгений Анатольевич, д.хим.наук, профессор Шапошник Алексей Владимирович, д.хим.наук, профессор Шапошник Владимир Алексеевич, д.хим.наук, профессор Шаталов Геннадий Валентинович, д.хим.наук, доцент Шестаков Александр Станиславович.

Официальные оппоненты по диссертации:

Абаев Владимир Таймуразович – доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой органической химии факультета химии, биологии и биотехнологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Осетинский государственный университет имени Коста Левановича Хетагурова» - присутствует;

Зубков Федор Иванович – кандидат химических наук, доцент, доцент кафедры органической химии факультета физико-математических и естественных наук федерального государственного автономного образовательного учреждения

высшего образования «Российский университет дружбы народов» – отсутствует по уважительной причине – есть официальное письмо, положительный отзыв получен.

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное учреждение науки "Институт физиологически активных веществ Российской академии наук", г. Черноголовка – положительное заключение получено.

Слушали: защиту диссертационной работы Новичихиной Надежды Павловны «Синтез и свойства новых гетероциклических систем на основе 4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия. Стенограмма прилагается.

В обсуждении диссертационной работы приняли участие: д.хим.н., доц. Потапов А.Ю., д.хим.н., доц. Шестаков А.С.

Вопросы задали: д.хим.н., доц. Крысин М.Ю., д.хим.н., проф. Абаев В.Т., д.х.н., доц. Шестаков А.С., д.хим.н., проф. Шапошник В.А., д.хим.н., проф. Семенов В.Н.

Постановили: на основании протокола № 1 счетной комиссии считать, что диссертация Новичихиной Надежды Павловны отвечает всем требованиям, предъявляемым ВАК РФ к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Результаты голосования:

«за» – 18,

«против» – нет,

«недействительных бюллетеней» – нет.

По результатам обсуждения работы принято следующее заключение:

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА
24.2.288.07, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО

УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ВОРОНЕЖСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНОБРНАУКИ РОССИИ ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК
аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 24.12.2021 г. № 247

О присуждении Новичихиной Надежде Павловне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Синтез и свойства новых гетероциклических систем на основе 4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов» по специальности 1.4.3. Органическая химия принята к защите 21 октября 2021 г. (протокол заседания № 245) диссертационным советом 24.2.288.07, созданным на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет» Минобрнауки России, 394018, Россия, г. Воронеж, Университетская площадь, д. 1, в соответствии с приказом Минобрнауки России № 105/нк от 11.04.2012 г.

Соискатель Новичихина Надежда Павловна, 23 июня 1992 года рождения, работает преподавателем кафедры органической химии химического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

В 2014 г. соискатель окончила с отличием магистратуру химического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Воронежский государственный университет».

В 2020 г. окончила очную аспирантуру химического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет».

Диссертация выполнена на кафедре органической химии химического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Научный руководитель – доктор химических наук, профессор, Шихалиев Хидмет Сафарович, федеральное государственное бюджетное образовательное

учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет», химический факультет, кафедра органической химии, заведующий.

Официальные оппоненты:

1. Абаев Владимир Таймуразович, доктор химических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Осетинский государственный университет имени Коста Левановича Хетагурова», факультет химии, биологии и биотехнологии, кафедра органической химии, заведующий;

2. Зубков Федор Иванович, кандидат химических наук, доцент, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», факультет физико-математических и естественных наук, кафедра органической химии, доцент

- дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация, федеральное государственное бюджетное учреждение науки "Институт физиологически активных веществ Российской академии наук", г. Черноголовка, в своем положительном отзыве, подписанном Серковым Игорем Викторовичем, доктором химических наук, ведущим научным сотрудником лаборатории специального органического синтеза и Прошиным Алексеем Николаевичем, кандидатом химических наук, заведующим лабораторией специального органического синтеза, указала, что диссертация является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача в области органической химии, а именно: разработаны доступные методы функционализации пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов и на их основе синтезированы новые линейно связанные гибридные гетероциклические системы, обладающие высокой биологической активностью. Рассматриваемая работа отвечает требованиям пп. 9-10, 13 и 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г (в действующей редакции), которые предъявляются ВАК РФ к кандидатским диссертациям, а её автор, Новичихина Надежда Павловна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Соискатель имеет 22 опубликованные работы, в том числе по теме диссертации опубликовано 13 работ, из них в рецензируемых научных изданиях

опубликовано 5 работ. Работы посвящены синтезу новых гетероциклических систем на основе 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов, исследованию ингибирующих свойств полученных соединений в отношении протеинкиназ и факторов свертываемости крови Ха и XIa. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем работах. Вклад автора ~80 %, объем – 6,2 п.л.

Наиболее значительные работы:

1) Синтез 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов, содержащих фрагмент пиперазина, и исследование их ингибирующих свойств по отношению к протеинкиназам [Текст] / Н.П. Новичихина, А. С. Шестаков, А. Ю. Потапов, Е. А. Кошелева, Г. В. Шаталов, В. Н. Вережников, Д. Ю. Вандышев, И. В. Леденева, Х. С. Шихалиев // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2020. – № 4. – С. 787-792.

2) Synthesis, Docking, and In Vitro Anticoagulant Activity Assay of Hybrid Derivatives of Pyrrolo[3,2,1-*ij*]Quinolin-2(1H)-one as New Inhibitors of Factor Xa and Factor XIa [Text] / N. Novichikhina, I. Ilin, A. Tashchilova, A. Sulimov, D. Kutov, I. Ledenyova, M. Krysin, Kh. Shikhaliev, A. Gantseva, E. Gantseva, N. Podoplelova, V. Sulimov // Molecules. – 2020. – Vol. 25. – № 8. – 1889. – 16 p.

3) Синтез и антикоагулянтная активность новых этилиденовых и спиропроизводных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов [Текст] / Н. П. Новичихина, А. А. Скопцова, А. С. Шестаков, А. Ю. Потапов, Е. А. Кошелева, О. А. Козадеров, И. В. Леденева, Н. А. Подоплелова, М. А. Пантелеев, Х. С. Шихалиев // Журнал органической химии. – 2020. – Т. 56. – № 9. – С. 1376-1384.

На диссертацию и автореферат поступило 6 отзывов: 1) Афанасьев С.В., д.т.н., начальник БРиЗОС публичного акционерного общества «Тольяттиазот»; 2) Сорокин В.В., д.х.н., профессор кафедры органической и биоорганической химии ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского»; 3) Бакулев В.А., д.х.н., профессор, заведующий кафедрой Технологии органического синтеза, ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет»; 4) Великородов А.В., д.х.н., профессор, заведующий кафедрой органической, неорганической и фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет»; 5) Шкляев Ю.В., д.х.н., профессор, заведующий отделом органического синтеза «Института

технической химии УрО РАН» филиала ФГБУН Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук; б) Тришин Ю.Г., д.х.н., профессор, заведующий кафедрой органической химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет промышленных технологий и дизайна».

Все отзывы положительные. Замечания носят рекомендательный характер.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается наличием публикаций в области органической химии и способностью определить актуальность, достоверность, научную новизну и значимость результатов диссертационной работы.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- **разработаны** новые подходы к синтезу соединений пирроло[3,2,1-*ij*]хинолинового ряда, основанные на взаимодействии 4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионон с рядом нуклеофильных и электрофильных реагентов с участием пирролдионового цикла и метильной группы в аллильном положении гидрохинолинового каркаса;

- **предложены** два альтернативных механизма бромирования 4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионон в среде диметилформаида с участием *N*-бромсукцинимиди в качестве бромирующего агента;

- **доказано** на основании комплекса спектральных данных и данных рентгеноструктурного анализа, что взаимодействие замещенных 4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионон с *N*-бромсукцинимидом в *N,N*-диметилформаиде при эквимольном соотношении реагентов приводит к образованию 5-бром-4,4-диметил-6-метилен-5,6-дигидро-4*H*-пирролохинолиндионон, а при 2-кратном избытке *N*-бромсукцинимиди – к 5-бром-(6-бромметилен)-4,4-диметил-5,6-дигидро-4*H*-пирролохинолиндионон;

- **введены** представления о взаимосвязи структура – свойство при анализе результатов ингибирующей активности исследованных соединений в отношении некоторых протеинкиназ и факторов свертывания крови *Xa* и *XIa*;

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- **доказана** региоселективность бромирования 4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионон *N*-бромсукцинимидом в различных

условиях;

- применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных физико-химических методов исследования структуры органических соединений, в том числе ИК-спектроскопии с Фурье-преобразованием, ЯМР-спектроскопии на ядрах ^1H , ^{13}C , DEPT, в том числе двумерных экспериментов NOESY, HSQC, хромато-масс-спектрометрии высокого разрешения, рентгеноструктурного анализа;

- изложены представления об особенностях протекания реакции 2-оксо-2-фенилэтилиденовых производных 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов с енаминокетонами различного строения, которые сопровождаются образованием соответствующих линейно связанных 1-пиррол-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов, выделенных в виде смеси ротамеров и таутомеров;

- раскрыты варианты модификации 4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов с участием С-1 и С-6 положений гетероцикла за счет алкилирования гетероциклических нуклеофилов бромпроизводными пирролохинолиндионов и/или за счет реакции β -карбонильной группы пирролдионового цикла с различными С- и N-нуклеофилами;

- изучены и охарактеризованы химические и физико-химические свойства новых гетероциклических соединений на основе 4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов и их производных;

- проведена модернизация методики синтеза 1-замещенных пирролохинолин-2-онов в реакциях тиосемикарбазонов 4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-она с 2-бромацетофенонами и этиловым эфиром монобромуксусной кислоты.

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

- разработаны и внедрены доступные и эффективные способы получения функционально замещенных гетероциклических систем на основе пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов;

- определены *in vitro* ингибирующие свойства для ряда синтезированных соединений в отношении протеинкиназ NPM1-ALK, ALK, Янус-киназы JAK3 и факторов свертывания крови Xa и XIa;

- создана комбинаторная библиотека производных пирроло[3,2,1-

ij]хинолин-1,2-дионов, перспективных для проведения скрининга биологической активности;

- **представлены данные** о взаимосвязи структура – биологическая активность в ряду новых синтезированных производных пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-дионов, среди которых выявлены соединения, содержащие фрагменты пиперазина и тиогетероциклических заместителей, перспективные для изучения противоопухолевых свойств, а также илиденовые производные пирроло[3,2,1-ij]хинолин-2-онов, содержащие фенацильную группу, тиофеновый и роданиновый циклы, перспективные для изучения антикоагулянтных свойств.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

достоверность полученных результатов, обоснованность научных положений и выводов диссертации обеспечены системностью исследования, применением современных физико-химических методов анализа, использованием сертифицированного оборудования. Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на приборах Bruker DPX400, Bruker DRX500 и Agilent MR 400+ (400-500 МГц) в DMSO-d_6 и CDCl_3 относительно ТМС. Спектры ЯМР ^{13}C – на приборе Bruker DRX-500 и Agilent MR 400+ (101-126 МГц) в DMSO-d_6 и CDCl_3 относительно ТМС. Хромато-масс-спектрометрический анализ проведен на жидкостном хроматографе Agilent 1260 Infinity с времяпролетным детектором масс высокого разрешения Agilent 6230 TOF (ионизация электрораспылением). Рентгеноструктурное исследование проведено на дифрактометрах Bruker APEX2 DUO и Bruker D8 Quest (MoK α -излучение, графитовый монохроматор, ω -сканирование). Результаты соответствуют современным представлениям по рассматриваемой тематике и согласуются с другими экспериментальными данными, представленными в литературе.

Личный вклад соискателя состоит в участии в общей постановке задач исследования, систематизации литературных данных, подготовке, планировании и проведении экспериментальных исследований, обработке и интерпретации полученных результатов, их практической апробации, подготовке основных публикаций по выполненной работе.

В ходе защиты были высказаны следующие критические замечания и заданы вопросы: 1) Известно, что реакции нуклеофильного замещения очень чувствительны к выбору растворителя. Вы выбрали ацетонитрил, чем был

мотивирован выбор? 2) Не планировали ли использовать для доказательства механизма SN1 или SN2 такие растворители как перфторированные спирты, в которых подобные реакции проводят исключительно по механизму SN1? Например, гексафторизопропанол или трифторэтанол. 3) Вопрос по ротамерии, в каком соотношении были выделены ротамеры, 50:50 или есть предпочтительный? Что касается таутомерных форм, какие предпочтения в данном случае? Зависят ли они от растворителя? 4) Обычно, когда получают новые соединения приводят их физико-химические свойства: агрегатное состояние, цвет, температура плавления или кипения. Какие величины Вы определяли? 5) Любой процесс рассматривается через стадию образования интермедиата, который в отличие от активного комплекса можно определить экспериментально. Вы определяли экспериментально, какие интермедиаты образуются?

Соискатель Новичихина Н.П. ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию: 1) Согласно литературным данным подобные реакции нуклеофильного замещения проводят в таких растворителях как ацетон, ацетонитрил, диметилформамид в присутствии основного катализатора. В нашем случае, проведение реакции в ацетоне сопровождается конкурирующим процессом альдольного присоединения с участием карбонильной группы. Проведение реакции в ацетонитриле привело к желаемому результату, поэтому ацетонитрил и был выбран в качестве растворителя. 2) Данные растворители не рассматривали, но обязательно попробуем. 3) По данным ЯМР спектров мы наблюдали наборы дублирующихся сигналов, что подтверждает образование смеси ротамеров, один из которых является ключевым. Проведенный нами впоследствии рентгеноструктурный анализ выращенного кристалла (данные не вошли в диссертацию, так как были получены после написания и выставления работы) позволил выявить преимущественно образующийся ротамер. В случае таутомерных форм, однозначно установить какая из форм преобладает невозможно, однако удвоение сигнала протона при C-1 свидетельствует о лактим-лактамом переходе. В ДМСО-d₆ фиксировали 2 ротамера, в CDCl₃ смесь ротамеров и таутомеров. 4) Все полученные соединения представляют собой твердые порошкообразные вещества с температурой плавления от 120 до 300°C. 5) С помощью метода ВЭЖХ МС мы

анализировали некоторые реакционные смеси с целью определения интермедиатов, в ряде случаев интермедиаты были зафиксированы.

На заседании 24 декабря 2021 г. диссертационный совет принял решение за решение научной задачи по разработке методов функционализации пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-дионов для синтеза новых гетероциклических систем на их основе, представляющих интерес в качестве биологически активных соединений, имеющей значение для развития органической химии присудить Новичихиной Н.П. ученую степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 5 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании из 27 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 18, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета

24.2.288.07



Blus

Семенов Виктор Николаевич

Ученый секретарь диссертационного совета

24.2.288.07

Mej

Столповская Надежда Владимировна