

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.2.398.05, СОЗДАННОГО
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СЕВЕРО-КАВКАЗСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 26.06.2025 года № 8

О присуждении Арутюнову Николаю Аразовичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Замещенные нитроолефины в синтезе аналогов алкалоидов индольного ряда» по специальности 1.4.3. Органическая химия принята к защите 21.04.2025 г., протокол № 6, диссертационным советом 24.2.398.05, созданным на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Кавказский федеральный университет», Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 355017, г. Ставрополь, ул. Пушкина, 1, утвержден приказом Минобрнауки России № 142/нк от 15.02.2022 г.

Соискатель Арутюнов Николай Аразович, 20 марта 1998 года рождения, в 2019 году окончил с отличием бакалавриат ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет» по направлению «Химия». В 2019 – 2021 гг. проходил обучение в магистратуре 04.04.01 «Химия», специализация «Органическая химия. В 2021 г. под руководством Рубина Михаила Александровича, д.х.н., профессора кафедры органической химии, с отличием защитил магистерскую диссертацию на тему «Реакции активации алифатических нитросоединений в синтезе [1,2,4]триазоло-содержащих гетероциклов», по решению комиссии работа была отмечена одной из лучших по направлению «Химия» и дана рекомендация к поступлению в аспирантуру для продолжения обучения и занятия научной деятельностью. С 2018 г.

Арутюнов Николай является сотрудником СКФУ: в 2018-2021 гг. на должности лаборанта; с 2021 года по настоящее время – младшего научного сотрудника НИЛ Новых синтетических методов кафедры органической химии химического факультета; совмещая преподавательскую деятельность в качестве ассистента кафедры органической химии, с 2025 г. – в качестве старшего преподавателя. С 2021 года по настоящее время обучается в аспирантуре по направлению подготовки 04.06.01 Химические науки, направленность (профиль) Органическая химия. Награжден премией Губернатора Ставропольского края в области науки и инноваций молодым ученым и специалистам за 2022 год за результаты научных исследований. В 2024 г. являлся стипендиатом ректора СКФУ. Является стипендиатом Президента Российской Федерации для аспирантов и адъюнктов.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 17 выдана 20 марта 2025 года федеральным государственным автономным образовательным учреждением высшего образования «Северо-Кавказский федеральный университет».

Диссертация выполнена на кафедре органической химии химического факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Кавказский федеральный университет».

Научный руководитель – Аксенов Александр Викторович, доктор химических наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, декан химического факультета ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет».

Официальные оппоненты:

Новиков Михаил Сергеевич, доктор химических наук, доцент, профессор кафедры органической химии института химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».

Сухоруков Алексей Юрьевич, доктор химических наук, профессор, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией органических и металл-органических азот-кислородных систем №9 ФГБУН «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН»;

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова» (г. Москва), – в своем положительном отзыве, составленном Карчава Александром Вахтанговичем, кандидатом химических наук, доцентом кафедры органической химии химического факультета, утвержденном Федяниным Андреем Анатольевичем, доктором физико-математических наук, профессором, проректором федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», указал, что автором проведено актуальное исследование, выполненное на высоком экспериментальном и теоретическом уровне. Автореферат и публикации соответствуют основному содержанию диссертации. Диссертационная работа соответствует п. 1 «Выделение и очистка новых соединений» и п. 7 «Выявление закономерностей типа «структура – свойство» паспорта специальности 1.4.3. Органическая химия.

По актуальности, научной и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа «Замещенные нитроолефины в синтезе аналогов алкалоидов индольного ряда» полностью соответствует требованиям, установленным п.п. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), а её автор – Арутюнов Николай Аразович – заслуживает присуждения степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Отзыв обсуждён и утверждён на заседании кафедры органической химии Химического факультета ФГБОУ ВО «МГУ им. М. В. Ломоносова» 19 мая 2025 г., протокол №27.

Соискатель имеет 25 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 5 работ, из них 5 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации

основных материалов диссертационных исследований. Общий объем публикаций 68 п.л., авторский вклад – 7,3 п.л.

Наиболее значимые публикации по теме диссертации:

1. Aksenov, N.A. Nitrovinylindoles as Heterotrienes: Electrocyclic Cyclization En Route to β -Carbolines: Total Synthesis of Alkaloids Norharmane, Harmane, and Eudistomin N / N.A. Aksenov, N.A. Arutiunov, A.V. Aksenov, I.V. Aksenova, E.V. Aleksandrova, D.A. Aksenov, M. Rubin // *Org. Lett.* – 2022. – V. 24. – № 39. – P. 7062-7066. – (5.0 п.л. / 0.71 п.л.)
2. Aksenov, N.A. Synthesis of β -Carbolines with Electrocyclic Cyclization of 3-Nitrovinylindoles / N.A. Aksenov, N.A. Arutiunov, A.V. Aksenov, N.K. Kirilov, I.V. Aksenova, D.A. Aksenov, E.V. Aleksandrova, M. Rubin, A. Kornienko // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – V. 24. – № 17. – P. 13107-13138. – (32.0 п.л. / 3.56 п.л.)
3. Arutiunov, N.A. Convenient synthesis of (*Z*)-3-(1-aryl-2-nitrovinyl)-indoles / N.A. Arutiunov, A.V. Aksenov, D.A. Aksenov, I.A. Kurenkov, I.V. Aksenova, A.M. Zatsepilina, N.A. Aksenov, A. Kornienko // *Tetrahedron Lett.* – 2023. – V. 129. – P. 154722-154726. – (5.0 п.л. / 0.63 п.л.)
4. Arutiunov, N.A. Syntheses of 3-(2-Nitrovinyl)-indoles, Benzo[*a*]carbazoles, Naphtho[2,1-*a*]carbazoles, and 1-Hydroxy- β -carbolines Lead to Identification of Antiproliferative Compounds Active under Hypoxia / N.A. Arutiunov, C. Edvall, A.V. Aksenov, D.A. Aksenov, I.A. Kurenkov, I.V. Aksenova, A.M. Zatsepilina, N.A. Aksenov, S. Mallik, A. Kornienko // *J. Org. Chem.* – 2024. – V. 89. – № 19. – P. 13923-13936. – (14.0 п.л. / 1.40 п.л.)
5. Aksenov, A.V. [3 + 2]-Annulation of pyridinium ylides with 1-chloro-2-nitrostyrenes unveils a tubulin polymerization inhibitor / A.V. Aksenov, N.A. Arutiunov, N.K. Kirilov, D.A. Aksenov, I.Y. Grishin, N.A. Aksenov, H. Wang, L. Du, T. Betancourt, S.C. Pelly, A. Kornienko, M. Rubin // *Org. Biomol. Chem.* – 2021. – V. 19. – № 33. – P. 7234-7245. – (12.0 п.л. / 1.0 п.л.)

Публикации соискателя в полной мере отражают результаты, полученные в ходе подготовки диссертационной работы. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах.

На диссертацию и автореферат поступило 4 отзыва:

1) доктора химических наук, профессора, профессора кафедры химии и технологии органических соединений азота инженерно-технологического факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный технологический институт» (технический университет), Островского Владимира Ароновича:

1. В стартовых разделах автореферата не нашли отражения некоторые важные результаты исследования. Например, поиск соединений с «высокой противораковой активностью», декларирован в «цели работы» (стр.3), но не отражен в «основных задачах», которые необходимо решить «для достижения цели» (стр.4). Нет соответствующей информации в разделе «Методология и методы» (стр.5). Этот важный раздел недостаточно конкретно и внятно изложен в п.5 раздела «Заключение (выводы)». Этот вывод (п.5) является типичной констатацией фактов, но не содержит конкретной информации и необходимых обобщений.
2. Переход на «однореакторные» варианты в тонком органическом синтезе нередко сопровождается накоплением примесей и побочных продуктов. Поэтому, декларируя «упрощение», связанное с уменьшением числа стадий линейной схемы синтеза, следовало привести результаты сопоставительного инструментального контроля содержания в продукте основного вещества и примесей как в базовом, так и в «однореакторном» вариантах.
3. Подписи к рисункам должны быть автономными: их содержание должно быть понятно, без необходимости обращения к предыдущему тексту. Например, нельзя ограничиваться только номерами соединений, без указания их названий по IUPAC.
4. В тексте автореферата присутствует типичный лабораторный сленг, обнаружено много неудачных выражений и опечаток. «... мы решили изучить поведения ...» стр.16; «... универсальность

синтетической методологии была продемонстрирована очень лаконичными полными синтезами». (стр. 8); «реакция введения» (стр.9) и др.

2) доктора химических наук, профессора, профессора кафедры химии и технологии органических соединений азота инженерно-технологического факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный технологический институт» (технический университет), Трифонова Ростислава Евгеньевича:

1. В тексте попадаются неудачные выражения и ошибки. На схеме 9 в структурной формуле соединения 2, вероятно, пропущена метиленовая группа, связанная с заместителем R.
2. На мой взгляд, следовало больше внимания уделить механизму влияния кислотного катализатора на реакции, отображенные на схемах 11-14, 18,20. В качестве интермедиатов в данных процессах, вероятно, могут выступать ионизованные формы. Как будет влиять кислотность среды и количество кислоты на эффективность протекания данных процессов?

3) доктора химических наук, профессора, заведующего кафедрой органической химии и высокомолекулярных соединений ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», Сосновских Вячеслава Яковлевича:

– замечаний нет

4) доктора химических наук, ведущего научного сотрудника, заведующего лабораторией Стереонаправленного синтеза биоактивных соединений «Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук», Ларионова Владимира Анатольевича:

- 1) Информация в схемах приведена на английском языке, однако следовало бы ее привести на русском языке.
- 2) На Схеме 9 соединение под нумерацией 21 (указанное скобках) должно быть под номером 11.

На все поступившие вопросы и замечания соискателем даны исчерпывающие ответы.

Выбор официальных оппонентов Новикова М.С. и Сухорукова А.Ю. обоснован их высокой профессиональной компетенцией в области органической химии и химии гетероциклических соединений, изучения механизмов реакций, публикационной активностью, способностью определить научную и практическую ценность диссертации; выбор ведущей организации – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова» (г. Москва), публикациями преподавателей университета в области органической химии по развитию рациональных путей синтеза сложных молекул, изучению механизмов реакций и выявлению закономерностей типа «структура-свойство».

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработан эффективный способ получения 9*H*-пиридо[3,4-*b*]индолов (β -карболинов) неизвестной ранее необычной гетеротриеновой циклизацией 2-алкил-3-(2-нитровинил)-1*H*-индолов;

предложен новый подход к одnoreакторному синтезу β -карболинов из 2-алкилиндолов и диалкиламинонитроэтиленов, а также к перегруппировке 4'*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолов] в β -карболины;

введен эффективный новый метод синтеза (*Z*)-3-(1-арил-2-нитровинил)индолов на основе взаимодействия 2-алкил(арил)-1*H*-индолов с α -нитроацетофенонами в кислой среде;

исследовано направление электроциклизации 3-(1-арил-2-нитровинил)индолов в зависимости от природы заместителя в положении 2 индола, тем самым разработаны новые методы синтеза бензо[*a*]карбазолов и нафто[2,1-*a*]карбазолов, а также 2,9-дигидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-онов. Изучена биологическая активность по отношению к раку молочной железы MDA-MB-231;

показан новый метод синтеза пиразоло[1,5-*a*]пиридинов и 3-

бензоил(ацетил)индолизинов на основе реакции [3+2]-циклоприсоединения между солями пиридиния и α -хлор- β -нитростиролами. Найдено соединение-лидер, проявляющую высокую эффективность по отношению к клеткам нейробластомы, а также замедляющий рост тубулиновых трубочек.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- разработан** новый тип реакционной способности функционализированных нитроалкенов, а именно гетеротриеновая циклизация 2-алкил-3-(2-нитровинил)-1*H*-индолов в 9*H*-пиридо[3,4-*b*]индолы (β -карболины).
- применительно к проблеме диссертации результативно использован** комплекс методик и подходов, позволивших произвести всестороннее исследование: классические приёмы и методы органического синтеза, физико-химические методы анализа для подтверждения структуры полученных соединений;
- изложены** результаты исследования биологической активности некоторых полученных целевых молекул;
- разработан** одnoreакторный синтез β -карболинов из 2-алкилиндолов и диалкиламинонитроэтиленов;
- изучена** новая перегруппировка 4'*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолов] в β -карболины.

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

- разработаны** методы синтеза ранее недоступных (*Z*)-3-(1-арил-2-нитровинил)индолов из коммерчески доступных индолов и α -нитроацетофенов в уксусной кислоте с добавлением каталитического количества серной кислоты;
- показана** возможность получения 4-арил-2,9-дигидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-онов, бензо[*a*]карбазолов и нафто[2,1-*a*]карбазолов из (*Z*)-3-(1-арил-2-нитровинил)индолов путем термической циклизации в микроволновом реакторе;
- продемонстрирована** реакция [3+2]-циклоприсоединения (*Z*)-(1-хлор-2-нитровинил)аренов в реакциях с илидами пиридиния и их аза-аналогами;

изучены свойства биологической активности полученных соединений по отношению к различным линиям раковых клеток. Найдено несколько перспективных соединений в отношении нейробластомы и рака молочной железы;

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для экспериментальных работ результаты были получены на современном научном оборудовании, продемонстрирована воспроизводимость результатов исследования на различных уровнях, экспериментальные данные получены с привлечением физико-химических методов исследования, актуальных для данной диссертации, таких как ИК-спектрофотометрия, одномерная и двумерная ЯМР-спектроскопия (^1H , ^{13}C DEPTQ, ^1H - ^1H NOESY), масс-спектрометрия высокого разрешения (HRMS), элементный анализ, рентгеноструктурный анализ;

теория построена на известных, проверенных данных, положениях современной органической химии, согласуется с известными закономерностями и опубликованными данными по теме диссертации и по смежным отраслям;

идея базируется на анализе практик по модификации молекул превращениями нитроалкенов в условиях взаимодействия с нуклеофилами и электроциклических превращений;

использовано сравнение авторских данных и данных по рассмотренной тематике, опубликованных ранее;

установлено строение полученных соединений, многие из которых были синтезированы впервые, с помощью комплекса современных физико-химических методов;

использованы материалы опубликованных источников и электронных баз данных с целью сравнения результатов, полученных ранее другими исследователями по тематике диссертационной работы с результатами, полученными автором: проведенный анализ подтвердил актуальность и новизну исследований, посвященных разработке нового общего метода синтеза ранее неизвестных производных β -карболинов, (Z)-3-(1-арил-2-

нитровинил)индолов. Продемонстрированные новые методы синтеза 4-арил-2,9-дигидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-онов, бензо[*a*]карбазолов и нафто[2,1-*a*]карбазолов, а также пиразоло[1,5-*a*]пиридинов и 3-бензоил(ацетил)индолизинов на основе взаимодействий функционализированных нитроалкенов.

Личный вклад соискателя состоит в его непосредственном участии в реализации всех этапов исследования: сборе, обобщении, систематизации, интерпретации и анализе фактического и теоретического материала, формулировании на основе проведенного анализа теоретических положений, обуславливающих научную новизну исследования; разработке плана синтеза новых соединений и его осуществлении; подготовке соединений для спектральных исследований и анализе полученных данных; апробации и подготовке к публикации результатов работы.

В ходе защиты диссертации были высказаны следующие критические замечания:

1. В разделе "Обсуждении результатов" отсутствует обоснование использования микроволнового облучения. Для всех экспериментов, в которых было использовано микроволновое облучение, стоило привести для сравнения результаты, полученные в условиях конвекционного нагревания для большей ясности влияния способа нагревания.
2. Следовало бы уделить больше внимания причинам возникновения (*Z*)-стереоселективности реакции образования нитроалкенов **28**. Наличие π -стекинга между нитро-группой и арильным кольцом в кристалле доминирующего продукта, вероятно, является не стабилизирующим фактором, а вынужденным явлением (из-за нарушения сопряженной системы и выхода нитроалкенового фрагмента из плоскости молекулы в (*Z*)-**28**). Стоило провести квантово-химические расчёты стабильности (*Z*)-**28** и (*E*)-**28** для подтверждения высказанной гипотезы. Кроме того, причины селективного образования (*Z*)-изомера могут быть кинетическими и, в этом случае, стабилизирующие факторы стоит искать в структурах соответствующих переходных состояний.
3. В автореферате и диссертации отсутствуют сведения о том, кем и где

сделаны биологические испытания соединений и компьютерное моделирование методом молекулярного докинга.

Соискатель Арутюнов Николай Аразович частично согласился с замечаниями, ответил на заданные в ходе заседания вопросы и привел собственную аргументацию, обосновав свою точку зрения относительно поступивших замечаний, в том числе, редакционного характера.

На заседании 26 июня 2025 года диссертационный совет принял решение: за решение научной задачи, направленной на поиск новых химических трансформаций, основанных на нестандартной реакционной способности нитроолефинов для синтеза аналогов известных природных алкалоидов, разработка на этой основе методов синтеза β -карболинов, карбазолов, пиразоло[1,5-*a*]пиридинов и индолизинов, присудить Арутюнову Николаю Аразовичу ученую степень кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 9 человек, из них 8 докторов наук по специальности 1.4.3. Органическая химия, участвовавших в заседании, из 13 человек, входящих в состав совета, проголосовали: «за» – 9, «против» – 0.

Председатель диссертационного совета
доктор химических наук,
профессор



Аксенова Инна Валерьевна

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат химических наук

Александрова Елена Викторовна

26.06.2025 г.