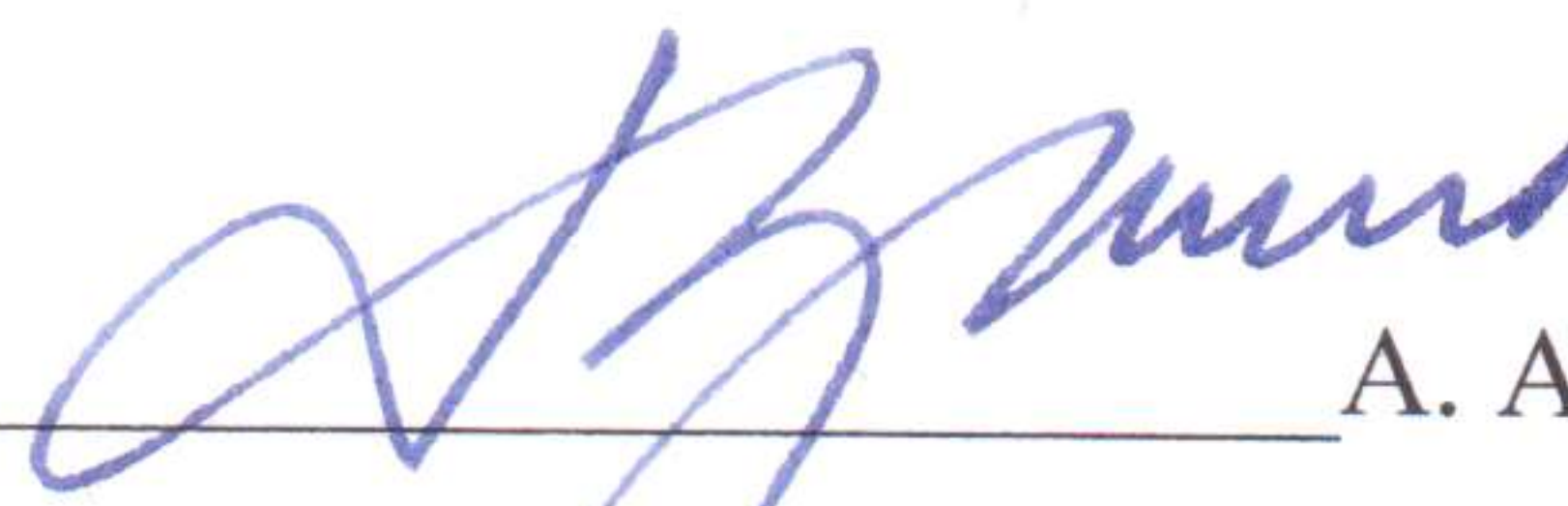


«Утверждаю»
Проректор Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Московский государственный
университет имени М. В. Ломоносова»,
профессор, д. ф.-м. н.



А. А. Федянин

июнь 2025 г.



ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова» на диссертационную работу Арутюнова Николая Аразовича на тему «Замещенные нитроолефины в синтезе аналогов алкалоидов индольного ряда» по специальности 1.4.3 Органическая химия (химические науки), представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук.

Индол, в качестве структурного фрагмента, широко распространён среди природных и синтетических соединений, обладающих широким спектром биологической активности, в том числе противоопухолевой, антибактериальной, противовирусной, противовоспалительной, и рядом других полезных свойств. Благодаря большому структурному разнообразию биологически активных производных индола и характерной для них высокой степени связывания с различными биологическими мишенями, замещённые индолы несколько десятилетий остаются «привилегированными структурами» при создании новых лекарств и популярными объектами исследований, как в синтетической органической, так и медицинской химии. Хотя новые подходы к синтезу замещённых индолов в результате

применения новых методологий и новых реакций регулярно публикуются в научных периодических изданиях, **актуальность этого направления исследований остается по-прежнему высокой.** Несмотря на большое количество синтетических методов доступных сегодня для синтеза индолов, многие, привлекательные с позиций медицинской химии, производные индола остаются малодоступными. Диссертационная работа Арутюнова Н. А. нацелена на поиск новых реакций нитроолефинов и их использование для разработки новых методов синтеза аналогов известных природных алкалоидов индольного ряда, β -карболинов, карбазолов индолизинов и поиск среди синтезированных соединений веществ с высокой противораковой активностью.

Диссертационная работа Арутюнова Н. А. имеет традиционную структуру и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения собственных результатов, экспериментальной части, заключения и списка литературы. Диссертация изложена на 164 страницах, включает 101 схему, 8 таблиц и 12 рисунков. В работе цитируется 188 статей в ведущих мировых периодических изданиях, опубликованных преимущественно за последние 15 лет.

Во введении автор обосновывает актуальность диссертационного исследования, определяет его цель и формулирует задачи, подчеркивает научную новизну, теоретическую и практическую значимость выполненной работы.

В обзоре литературы рассматриваются современные методы получения непредельных нитросоединений и примеры их использования в синтезе аналогов алкалоидов индольного ряда. В первой части обзора обсуждаются предложенные в последние годы модификации реакции Анри, основанные на применении молекулярных сит, ионных жидкостей и иммобилизованных реагентов, а также инновационные синтетические подходы к нитроалкенам, включающие прямое нитрование алкенов, нитрование/декарбокислирование α,β -непредельных карбоновых кислот, реакции непредельных борорганических соединений и катализируемую палладием окислительную C–H-функционализацию аренов нитроэтаном. Кроме того, в обзоре анализируется влияние различных факторов на стереоселективность рассматриваемых реакций. Во второй части обзора описываются реакции циклообразования различных типов с участием α,β -непредельных нитросоединений с образованием гетеро- и, в меньшей степени, карбоциклических соединений, содержащих фрагмент индола. Обзор литературы непосредственно связан с темой диссертации, дает представление о значительном синтетическом потенциале сопряженных нитроалкенов для синтеза гетероциклических соединений различного строения и позволяет убедиться в **обоснованности выбора темы исследования.**

Обсуждение результатов рецензируемой диссертации включает 5 взаимосвязанных разделов. В первом разделе описывается одностадийный метод синтеза β -карболинов в результате $\beta\pi$ -электроциклизации β -нитровинилиндолов в результате формирования

пиридинового гетероциклического фрагмента, сопровождаемого восстановлением связи N–O, в условиях микроволнового нагрева. Этот новый подход к формированию пиридинового кольца был **реализован на основе предложенной идеи** о возможной изомеризации сопряженной нитродиеновой системы β -нитровинилиндолов в диеновый нитронат (азатриен), который претерпевает дальнейшую 6π -электроциклизацию. Детальные исследования позволили автору выявить участие растворителя (*n*-BuOH) в качестве восстановителя связи N–O и повысить эффективность реакции предварительным введением *трет*-бутилоксикарбонильной защитной группы к атому N₍₁₎ β -нитровинилиндолов. Разработанный метод был использован для эффективного и простого в осуществлении синтеза алкалоидов норгармана, гармана и эудистомина N в результате 1–2-стадийных превращений из коммерчески доступных исходных соединений. Дальнейшее развитие этого метода, представленное во втором разделе, связано с разработкой одnoreакторного подхода к синтезу β -карболинов, включающего первоначальное образование β -нитровинилиндолов и их последующую циклизацию. В качестве исходных соединений были использованы легкодоступные как синтетически, так и коммерчески 2-алкилиндолы и 2-диалкиламинонитроэтилены, что позволяет легко варьировать заместители в различных положениях β -карболинового каркаса. В третьем разделе представлен новый стереоселективный подход к синтезу (*Z*)-3-(1-арил-2-нитровинил)-индолов, основанный на электрофильной дегидративной C₍₃₎-H-функционализации индолов замещенными α -нитроацетофенонами при катализе протонными кислотами. Разработанный метод носит общий характер, допускает варьирование заместителей в реагентах обоих типов и позволяет получить во всех случаях преимущественно *Z*-изомеры нитростиролов, что было подтверждено совокупностью спектральных (ядерный эффект Оверхаузера) и рентгеноструктурных исследований. Нитростирольные производные индолов, полученные с применением новых разработанных методов, были исследованы в реакциях электроциклизации с образованием конденсированных полициклических ароматических соединений индольного ряда – бензо[*a*]карбазолов, нафто[2,1-*a*]карбазолов, что детально описывается в четвертом разделе обсуждения результатов. Особое внимание привлекает разработанный автором новый подход к синтезу 1-гидрокси- β -карболинов, позволяющий получать соединения сложной молекулярной структуры с высокой хемо- и региоселективностью из легкодоступных соединений в результате простой одnoreакторной процедуры. Особая ценность предпринятого исследования заключается также и в том, что среди синтезированных соединений обнаружены соединения различных классов, проявляющие антипролиферативное действие. Заключительный пятый раздел обсуждения результатов посвящен исследованию реакций [3 + 2]-циклоприсоединение илидов пиридиния и 1-хлор-2-нитростиролов с целью разработки на их основе нового метода синтеза индолизинов, изомерных структурных аналогов индолов, также известных широким

спектром биологической активности. Аналогично другим методам, предложенным в работе Н. А. Арутюнова, новый подход к синтезу индолизинов отличается простотой осуществления, эффективностью и основан на использовании доступных исходных соединений. Среди синтезированных производных индолизина найдены соединения, обладающие выраженной противоопухолевой активностью, перспективные для дальнейших исследований.

Экспериментальная часть содержит подробное описание методик синтеза соединений и их физико-химические характеристики. Общность и синтетическая ценность разработанных автором методов были продемонстрированы их применимостью к субстратам, содержащим заместители различной природы в различных положениях. **Достоверность** полученных результатов обеспечивается квалифицированным использованием современных методов физико-химических исследований, в том числе спектроскопии ЯМР, ИК и масс-спектрометрии высокого разрешения. Структуры 5 синтезированных соединений подтверждены рентгеноструктурными исследованиями их монокристаллов.

Основное содержание диссертационного исследования изложено в **5 публикациях** в международных периодических изданиях, индексируемых международными базами цитирования и **рекомендованных ВАК** для публикации результатов диссертационных исследований, включая наиболее авторитетные на сегодняшний день, высокорейтинговые журналы, публикующие исследования по органической химии – *Organic Letters*, *The Journal of Organic Chemistry* и *Organic and Biomolecular Chemistry*. Публикация однозначно свидетельствует об актуальности, самостоятельности, оригинальности и высоком научном уровне исследований, выполненных Н. А. Арутюновым в рамках диссертационной работы. Результаты были также представлены на 6 российских конференциях высокого уровня по органической и медицинской химии.

Научная новизна результатов диссертационного исследования Н. А. Арутюнова однозначно определяется обнаружением и детальным изучением ряда новых реакций нитроалкенов и замещенных индолов, в частности, гетеротриеновой циклизации 2-алкил-3-(2-нитровинил)-1*H*-индолов в соответствующие 9*H*-пиридо[3,4-*b*]индолы (β -карболины); катализируемой протонными кислотами электрофильной $C_{(3)}$ -*N*-функционализации индолов α -нитроацетофенонами; термической электроциклизации нитростирольных производных индольного ряда с образованием 3-(2-нитровинил)-индолов, бензо[*a*]карбазолов, нафто[2,1-*a*]карбазолов и 1-гидрокси- β -карболинов, реакции [3+2]-циклоприсоединения (*Z*)-(1-хлор-2-нитровинил)аренов и илидов пиридиния и их аза-аналогов. Разработка новых, эффективных, одnoreакторных методов синтеза непредельных нитросоединений индольного ряда и конденсированных производных индола, аналогов известных биологически активных соединений, составляет **практическую значимость** предпринятого исследования. Следует

также подчеркнуть, что разработанные методы просты в осуществлении и не требуют использования дорогостоящих и токсичных реагентов, катализаторов и растворителей. **Ключевую роль в диссертационной работе** Н. А. Арутюнова играют выполненные исследования биологической активности, позволившие обнаружить ряд соединений перспективных для дальнейшего изучения их противораковой активности. **Теоретическая значимость** диссертационного исследования определяется развитием представлений о реакционной способности производных индола, сопряженных нитроолефинов и их винилогов, а также обнаружением новых закономерностей реакций электроциклизации.

Детальный анализ текста диссертации и автореферата, а также публикаций Н. А. Арутюнова по теме диссертационной работы позволяет **сделать заключение о их взаимном соответствии** и о том, что **цель диссертационного исследования достигнута, задачи, поставленные перед автором, были успешно решены в полном объеме.** Принципиальных замечаний к диссертационной работе Н. А. Арутюнова нет, приведенные ниже пожелания, возникшие при ознакомлении с диссертацией, касаются ее оформления, носят дискуссионный характер, не сказываются на **общей высокой оценке работы и не ставят под сомнение значимость полученных результатов:**

– при обсуждении инновационных методов синтеза сопряжённых нитроалкенов и реакций циклообразования различных типов с участием α,β -непредельных нитросоединений в обзоре литературы желательно было бы привлечь ключевые аспекты механизмов рассматриваемых реакций;

– при рассмотрении эффективности микроволнового облучения в каждом случае желательно было бы привести для сравнения результаты, полученные при проведении реакций при традиционном нагревании реакционных смесей с сохранением прочих параметров реакций неизменными;

– в работе присутствует незначительное количество неудачных выражений, например «лечение онкологии» (стр. 3), «изолируемого продукта» (стр. 44) и некоторые другие.

– надписи на схемах и рисунках должны быть выполнены на русском языке.

Диссертация Н. А. Арутюнова представляет собой завершённое исследование на актуальную тему, полученные научные результаты имеют существенное значение для развития методов синтеза и медицинской химии производных индола. Содержание диссертации **соответствует специальности 1.4.3. – «Органическая химия»** (по химическим наукам), а именно направлениям «Выделение и очистка новых соединений» и «Выявление закономерности «структура – свойство».

Результаты и положения диссертационного исследования могут найти отражение в университетских учебных курсах по органической и медицинской химии, а также

рекомендуются для использования в научных организациях, в которых изучаются методы синтеза и биологическая активность органических соединений, среди них: Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского, химические факультеты Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова и Санкт-Петербургского государственного университета, РХТУ им. Д.И. Менделеева, Институт органической и физической химии имени А. Е. Арбузова Казанского научного центра РАН, Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии РАН.

Диссертационная работа Н. А. Арутюнова «Замещенные нитроолефины в синтезе аналогов алкалоидов индольного ряда» по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности, научной новизне и практической значимости соответствует требованиям, установленным в пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г., № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08. 2016 г. № 748), а ее автор Арутюнов Николай Аразович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия (химические науки).

Отзыв подготовлен доцентом кафедры органической химии, кандидатом химических наук по специальности 02.00.03–органическая химия, доцентом по специальности «органическая химия» Карчава Александром Вахтанговичем, заслушан и утвержден на заседании кафедры органической химии 19 мая 2025, протокол № 27.

Заведующий кафедрой
органической химии,
член-корр. РАН, профессор, д. х. н.



В. Г. Ненайденко

Ученый секретарь кафедры
органической химии, профессор, д. х. н.



Е. К. Белоглазкина

Заместитель декана химического факультета
Московского государственного университета
имени М. В. Ломоносова, д. х. н.



М. Э. Зверева