

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 212.217.05, СОЗДАННОГО
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «САМАРСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА НАУКИ
И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РФ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ
СТЕПЕНИ КАНДИДАТА ХИМИЧЕСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 24 декабря 2019 г. № 11
о присуждении Лукашенко Антону Владимировичу, гражданину Российской Федерации,
ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Циклоприсоединение пуш-пульных олефинов к *o*-метиленихинонам. Синтез и свойства высокополяризованных 3-замещенных 4*H*-хроменов» по специальности 02.00.03 – «Органическая химия» принята к защите 22.10.2018 г., протокол № 7, диссертационным советом Д 212.217.05 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный технический университет» Министерства науки и высшего образования РФ, 443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская, д. 244, приказ № 105/нк от 11.04.2012.

Соискатель Лукашенко Антон Владимирович, 1994 года рождения, в 2015 году окончил федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Самарский государственный технический университет» и в этом же году поступил в очную аспирантуру ФГБОУ ВО «СамГТУ», которую окончил в 2019 году. Лукашенко А.В. работает ассистентом на кафедре «Органическая химия» ФГБОУ ВО «СамГТУ». Диссертация выполнена на кафедре «Органическая химия» ФГБОУ ВО «СамГТУ» Минобрнауки РФ. Научный руководитель – д.х.н., доцент, Осянин Виталий Александрович, профессор кафедры «Органическая химия» ФГБОУ ВО «СамГТУ».

Официальные оппоненты: **Демидов Олег Петрович**, д.х.н., доцент кафедры химии Института математики и естественных наук Северо-Кавказского федерального университета; **Борисов Денис Дмитриевич**, к.х.н., научный сотрудник Лаборатории химии diaзосоединений (№6) Института органической химии имени Н.Д. Зелинского РАН, **дали положительные отзывы на диссертацию.**

Ведущая организация – ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», г. Екатеринбург, в своем положительном заключении, подписанном Сосновских Вячеславом Яковлевичем, д.х.н., профессором, заведующим кафедрой органической химии и высокомолекулярных соединений Института естественных наук и математики и утвержденном проректором по науке Кружаевым Владимиром Венедиктовичем, указала, что практическая значимость полученных результатов обусловлена проведенными биологическими испытаниями синтезированных соединений, по результатам которых были найдены вещества, проявляющие активность в отношении отдельных патогенных штаммов грибов и бактерий.

Соискатель имеет 21 опубликованную работу, в том числе по теме диссертации 16, из них в рецензируемых научных изданиях – 7, 8 работ опубликованы в трудах международных и всероссийских конференций, получен 1 патент. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных работах. В работах, опубликованных в соавторстве, соискателю лично принадлежит проведение обзора литературы, экспериментального исследования, анализа полученных данных. Постановка задачи и обсуждение результатов выполнено совместно с соавторами. Суммарный объем опубликованного материала составляет 2.4 печатных листа.

Основные работы, опубликованные в рецензируемых научных изданиях:

1. Lukashenko, A. V. Reaction of push-pull enamino ketones and *in situ* generated *ortho*-quinone methides: synthesis of 3-acyl-4*H*-chromenes and 2-acyl-1*H*-benzo[*f*]chromenes as precursors for hydroxybenzylated heterocycles / A. V. Lukashenko, V. A. Osyanin, D. V. Osipov, Yu. N. Klimochkin // *J. Org. Chem.* – 2017. – V. 82. – № 3. – P. 1517–1528.
2. Osipov, D. V. Synthesis of 8-substituted 1,5-diazabicyclo[3.2.1]octane derivatives *via* double aza-Michael addition of homopiperazine to 3-trifluoroacetyl-4*H*-chromenes / D. V. Osipov, I. V. Melnikova, V. A. Osyanin, A. V. Lukashenko, Yu. N. Klimochkin // *J. Fluorine Chem.* – 2017. – V. 202. – P. 71–75.
3. Лукашенко, А. В. Реакции 1-[(диметиламино)метил]нафталин-2-олов с циклическими пуш-пульными нитроенаминами / А. В. Лукашенко, Д. В. Осипов, В. А. Осянин, Ю. Н. Климочкин // *Химия гетероцикл. соед.* – 2017. – Т.53. – № 12. – С. 1396–1372.

На автореферат диссертации поступило 9 положительных отзывов.

1. Отзыв ведущей организации. Замечания: 1) Несмотря на то, что работа посвящена синтезу и свойствам 3-замещенных 4*H*-хроменов, свойствам хроменов уделено значительно меньше внимания. Возможно это связано с тем, что 3-ароил- и 3-

трифторацетилхромены уже были объектом исследования и данные по их реакционной способности известны? В литературном обзоре следовало бы отразить предыдущие работы кафедры, чтобы научная новизна диссертации выглядела более выпукло. 2) В работе описаны самые разнообразные 3-замещенные 4*H*-хромены. Можно ли на данном этапе сделать какие-либо выводы об их синтетическом потенциале? 3) В автореферате (стр. 13) и в диссертации (стр. 67) указана неправильная конфигурация нафтолов 4б. 2. **Отзыв официального оппонента, д.х.н., доцента Демидова О.П.** Замечания: 1) Отсутствует нумерация схем реакций по тексту диссертации. 2) При обсуждении образования 1,5-диазабициклопроизводных хроменов 34а-с (на стр. 57) автор предлагает механизм, включающий участие енаминокетона XVIII. Рассматривался ли вариант, при котором образование интермедиата XIX может происходить, минуя его, например, за счет прямой атаки NH-группы гомопиперазина и последующего раскрытия цикла непосредственно в полуаминале XVII? Такой путь представляется вполне логичным. 3) Из текста и приведенных схем не понятно, что за заместители в салициловых спиртах 24а,с-е. Некоторую путаницу вносит и отсутствие комментариев об использовании (не использовании) спирта 24b, который выпадает из этого ряда и о котором можно найти информацию лишь в экспериментальной части. Почему не использован для этой реакции сам салициловый спирт? 4) При объяснении низких выходов продуктов 43d,j (стр. 66) делается предположение о влиянии акцепторных заместителей на генерирование *o*-метиленихинонов. Использование мезомерных акцепторов в *ortho*- и *para*-положениях арильной группы позволило бы подтвердить этот тезис. 5) В схеме, отражающей NOESY корреляции на стр. 78, удачнее было бы порядковый номер протонов указать в верхнем индексе или в скобках. 3. **Отзыв официального оппонента, к.х.н., н.с. Борисова Д. Д.** Замечания: 1,2) В работе полностью отсутствует нумерация схем, в некоторых схемах отсутствуют выходы продуктов. 3) На стр. 13 схема образования соединений 35 и 36 несколько затруднена для понимания, так как суммарный выход продуктов составляет больше 100%. 4) На стр. 53 в схеме взаимодействия основания Манниха 20о и соединения 2 суммарный выход продуктов также больше 100%. 5) При взаимодействии соединений 24b и 2 в уксусном ангидриде димер 29 является основным, хотя его выход составляет 37%. Что находится в остатке? 6) В графических структурах нумерация атомов отсутствует, что несколько затрудняет соотнесение данных ЯМР. 7) Для подтверждения механизма образования дигидропиридинов 51 можно было бы провести прямую реакцию

взаимодействия иминов с енаминонитрилом 16. 8) Следовало бы вынести отдельной главой в Обсуждении результатов исследование химических свойствах полученных хроменов для лучшего восприятия материала. 9) Исследовались ли основания Манниха бензольного ряда, а также диацилированные салициловые спирты в реакциях с пуш-пульными олефинами? 10) Было ли исследовано влияние электронных эффектов заместителей в предшественниках *o*-метиленихинонов на ход реакции с пуш-пульными олефинами? Ограничивается ли это влияние только на генерирование *o*-метиленихинонов? 11) Исследовалось ли взаимодействие пиперазина с 4*H*-хроменами в сравнении с гомопиперазином? Насколько сильно отличается результат данной реакции? 12) Исследовался ли пиперидин в качестве донорной компоненты пуш-пульного олефина в реакциях с *o*-метиленихинонами? 4. Отзыв к.х.н., с.н.с. **Таболина А.А.** (ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН, г. Москва). Замечания: 1) Хочется услышать пояснение фразы "Образование подобных диастереомеров [продукты 47 и 49] является следствием *транс*-конфигурации исходных олефинов и большей устойчивости *транс*-аддуктов". Если аддукт [4+2]-циклоприсоединения (конфигурационно) стабилен в условиях реакции, то его конфигурация должна определяться только первым фактором – конфигурацией исходного диполярфила 14 или 15, и не зависеть от второго фактора – разницы энергий *транс*- и *цис*-аддуктов 47 или 49. И наоборот, если аддукты 47 или 49 (конфигурационно) нестабильны, то их наблюдаемая *транс*-конфигурация должна определяться исключительно вторым фактором и не зависеть от первого. Квантово-химические расчёты, подтверждают гипотезу о конфигурационной стабильности аддуктов. 2) Чем можно объяснить различие в путях реакции при образовании продуктов 32 и 34? На схемах на стр.9 к ним ведут структурно близкие интермедиаты XIV и XVII. Однако, для XIV происходит дезацетилирование, а для XVII - раскрытие цикла. Обусловлено ли это только используемым в реакции амином? 3) Большинство превращений проведено для метиленихинонов на основе нафталя. Проводились ли квантово-химические расчёты для таких метиленихинонов? Насколько сильно отличается их реакционная способность от простейшего метиленихинона I? 4) Не следует делать далеко идущих выводов о соблюдении *эндо*-правила Альдера на основании полученных данных квантово-химических расчётов. Пытались ли экспериментально выделить первичный циклоаддукт с метиленихиноном, содержащим заместитель при метиленовом звене, чтобы сделать вывод об ориентации в переходном состоянии на основании конфигурации продукта? 5) Цифры, указывающие порядковый номер

заместителя R, следует писать верхним индексом по избежание путаницы со случаями, когда цифра указывает количество заместителей R. 6) В тексте имеются опечатки. 5. Отзыв д.х.н., профессора **Кима Д.Г.** (ЮУрГУ, г. Челябинск). Замечания: 1) Почему при взаимодействии соединения 20 с пирролидином 13a,b не образуется соединение 45b. 2) Могут ли выступать соединения 25, 28 и 33 в качестве диена или диенофила? 6. Отзыв к.х.н., с.н.с. **Тихомирова А.С.** (НИИНА им. Г. Ф. Гаузе, г. Москва). Замечания: 1) Взаимодействие 1*H*-бензо[*f*]хроменов с N-нуклеофилами представлено только для гомопиперазина. Чем обусловлен этот выбор и почему не опробовали более простые реагенты? 2) Не удалось найти объяснению тому факту, что при наличии в положении 3 1*H*-бензо[*f*]хроменов ацильного фрагмента или нитрогруппы, происходит элиминирование амина из положения 2 с образованием двойной связи, а в случае с циано и сложноэфирной группами – элиминирования не наблюдалось. 3) Нумерация соединений автореферата начинается с 20a, а интермедиатов в механизмах с IV. 4) В описании практической значимости подчеркивается особая важность полученных 4*H*-хроменов для поиска противоопухолевых и противовирусных веществ, однако в работе исследованы антибактериальные и противогрибковые свойства. 7. Отзыв к.х.н., с.н.с. **Князевой Е.А.** (ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН, г. Москва). Замечания: 1) В большинстве случаев в качестве электронодонорной группы в пуш-пульных олефинах и 1,3-диенах используется морфолин, несмотря на то, что проведение реакции с *o*-метиленихинонами в растворителях, отличных от уксусной кислоты приводит к получению побочных продуктов (стр. 7). Почему автор отказывается от использования в олефинах и 1,3-диенах такой же R₂N-группы, в пользу морфолина? Не наблюдаются ли побочные продукты, аналогичные 20o и 1, в реакциях получения соединений 44с и 47-49, которые проводились не в уксусной кислоте? 8. Отзыв к.х.н., с.н.с. **Киреевой Д.Р.** (УИХ УФИЦ РАН, г. Уфа). Замечания: 1) Достаточно трудно ориентироваться в нумерации соединений, что, по всей видимости, связано со значительным объемом данных и большим числом полученных соединений. 2) В автореферате упоминается, что синтезированные 4*H*-хромены являются перспективными для изучения противоопухолевой и противовирусной активности, а биологические испытания проводились на противобактериальную и противогрибковую активность. С чем это связано? 9. Отзыв д.х.н., доцента **Латыповой Э.Р.** (БашГУ, г. Уфа). Без замечаний.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации по диссертации проводился из числа специалистов, компетентных в соответствующей отрасли науки, а

именно в области химии гетероциклов, обосновывался их публикационной активностью и способностью дать профессиональную оценку новизны и научно-практической значимости рассматриваемого диссертационного исследования.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований **разработан** новый подход к синтезу бензаннелированных пирановых систем на основе реакций циклоприсоединения *o*-метиленихинонов с пуш-пульными олефинами и 1,3-диенами. **Изучены** некоторые химические превращения полученных соединений, в частности, реакции с N-нуклеофилами, приводящие к раскрытию пиранового цикла. **Новых понятий введено не было.**

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что впервые **показана возможность** вовлечения в реакцию с *o*-метиленихинонами широкого круга диенофилов, содержащих электрооакцепторные и электронодонорные заместители на разных концах двойной связи. Взаимодействием прекурсоров *o*-метиленихинонов бензольного и нафталинового ряда с различными енаминами были **получены** 3-трифторацетил-, 3-ароил-, 3-формил-, 3-нитро-4*H*-хромены и замещенные 1*H*-бензо[*f*]хромены. Впервые описан способ получения производных 1,5-диазабицикло[3.2.1]октана реакцией гомопиперазина с 2-трифторацетил-1*H*-бензо[*f*]хроменами. Впервые методами квантовой химии **показано**, что образование хроманов из пуш-пульных олефинов и салициловых спиртов, оснований Манниха или *o*-хлорметилфенолов протекает как асинхронный согласованный процесс через генерирование *o*-метиленихинонов.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что **разработана** методология получения широкого круга электронодефицитных 4*H*-хроменов с использованием предшественников *o*-метиленихинонов в качестве гетеродиенов. Полученные хромены могут быть вовлечены в различные гетероциклизации и являются привлекательными объектами для биоскрининга.

Результаты работы могут быть рекомендованы для использования в учебном процессе при чтении спецкурсов по органической химии на химических факультетах МГУ им. М. В. Ломоносова, РХТУ им. Д. И. Менделеева, Казанский (Приволжский) федеральный университет, Новосибирский институт органической химии, Южный федеральный университет и др. Практические результаты **представляют интерес** для широкого круга исследователей, работающих в области химии гетероциклических соединений, и могут быть **рекомендованы** к использованию в научной работе.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

экспериментальные результаты получены с применением независимых физико-химических методов исследования с использованием комплекса сертифицированного оборудования, включающего ЯМР-спектрометр JEOL NMR ECX 400, хромато-масс-спектрометр Finnigan Trace DSQ, автоматический CHNS-анализатор EuroVector EA-3000, дифрактометр STOE STADI VARI PILATUS-100K; **теория** построена на достоверных, воспроизводимых экспериментальных данных и современных методах квантово-химических расчетов и согласуется с общими теоретическими представлениями органической химии; **использовано** сравнение авторских данных с накопленной в литературе информацией о реакциях циклоприсоединения *o*-метиленихинонов с различными диенофилами; **установлено**, что результаты, полученные автором при изучении реакций *o*-метиленихинонов с пуш-пульными олефинами, а также превращений полученных 4*H*-хроменов с N-нуклеофилами, не противоречат общепринятым теоретическим представлениям органической химии.

Личный вклад соискателя состоит в изучении и анализе литературных данных, постановке задач исследования, планировании и осуществлении экспериментальной работы, интерпретации и обобщении полученных результатов, подготовке публикаций.

Результаты работы прошли экспертизу перед опубликованием в научных журналах, и автор обсуждал их на российских и международных конференциях с известными специалистами, работающими в области химии гетероциклов.

На заседании 24.12.2019 г. диссертационный совет принял решение присудить Лукашенко Антону Владимировичу ученую степень кандидата химических наук за расширение методологии синтеза конденсированных пирановых систем.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 4 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 18, против - нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель заседания
диссертационного совета



Пимерзин Андрей Алексеевич

Ученый секретарь
диссертационного совета
24 декабря 2019 г.

Ивлева Елена Александровна