

СТЕНОГРАММА

заседания диссертационного совета Д 003.049.01

на базе ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения Российской академии наук

г. Новосибирск

3 июля 2020 г.

ЗАЩИТА ДИССЕРТАЦИИ

старшим преподавателем кафедры биологии, химии и экологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный педагогический университет им. В.П. Астафьева» Фоминых Ольгой Игоревной на тему: «Реакции 1,4-нафтохинонов и 2-R-амино-1,4-нафтохинонов с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия.

Научный руководитель: д.х.н., Горностаев Леонид Михайлович

Официальные оппоненты:

Сильников Владимир Николаевич, РФ, доктор химических наук, старший научный сотрудник, заведующий лабораторией органического синтеза ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН

Василевский Сергей Францевич, РФ, доктор химических наук, профессор, главный научный сотрудник, руководитель группы спин-меченых и ацетиленовых соединений ФГБУН Институт химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского СО РАН

Ведущая организация: ФГАОУ ВО Национальный исследовательский Томский политехнический университет.

На заседании присутствовали 15 членов диссертационного совета из 21, в том числе:

1. Григорьев Игорь Алексеевич	д.х.н., председатель	02.00.03
2. Тихонов Алексей Яковлевич	д.х.н., зам. председателя	02.00.03
3. Лузина Ольга Анатольевна	д.х.н., ученый секретарь	02.00.03
4. Багрянская Елена Григорьевна	д.ф.-м.н.	01.04.17
5. Бардин Вадим Викторович	д.х.н.	02.00.08
6. Волчо Константин Петрович	д.х.н.	02.00.03
7. Горностаев Леонид Михайлович	д.х.н.	02.00.03
8. Карпов Виктор Михайлович	д.х.н.	02.00.03
9. Колтунов Константин Юрьевич	д.х.н.	02.00.03
10. Макаров Александр Юрьевич	д.х.н.	02.00.03
11. Малыхин Евгений Васильевич	д.х.н.	02.00.03
12. Меженкова Татьяна Владимировна	д.х.н.	02.00.03
13. Ткачев Алексей Васильевич	д.х.н.	02.00.03
14. Третьяков Евгений Викторович	д.х.н.	02.00.03
15. Шульц Эльвира Эдуардовна	д.х.н.	02.00.03

Председатель диссертационного совета - д. х. н. И.А. Григорьев:

У нас еще одна защита Фоминых Ольги Игоревны. Я не буду зачитывать, кто Вы. У Вас такой послужной список. У Вас 20 минут на доклад, после того как ученый секретарь зачитает заявление.

Ученый секретарь диссертационного совета - д.х.н. О.А. Лузина:

Заявление Ольги Игоревны от 20 апреля 2020 года. В личном деле имеется заявление, копия диплома об окончании аспирантуры, копия приложения диплома об окончании аспирантуры, список научных трудов, заключение организации, в которой выполнялась диссертация, отзыв научного руководителя, отзыв ведущей организации, отзывы оппонентов. Имеется 7 отзывов на автореферат и это более, чем достаточно для того чтобы начать защиту.

О.И. Фоминых:

Здравствуйте уважаемая аудитория и члены диссертационного совета. Позвольте представить Вашему вниманию доклад на тему: «Реакции 1,4-нафтохинонов и 2-R-амино-1,4-нафтохинонов с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом».

Актуальность исследований в области природных и синтетических производных 1,4-нафтохинона обусловлена тем, что некоторые из них обладают различными видами биологической активности. Природные витамины группы К, а также их синтетические заменители необходимы для синтеза белков, обеспечивающих нормальный уровень коагуляции крови. Метаболиты морских ежей, а также их заменители перспективны в качестве противоопухолевых агентов.

5-Гидрокси-1,4-нафтохинон (юглон) используют в качестве гербицида. На его основе разрабатываются лекарственные препараты. Лапахол обладает высокой противоопухолевой активностью. Высокой противоопухолевой и антиоксидантной активностью обладает аналог лапахола шиконин. Среди гетероциклических синтетических производных 1,4-нафтохинона найдены нафтоимидазолы, нафтоотриазолы, нафтоотриазол-N-оксиды и их производные, обладающие выраженной цитотоксической активностью. Производные 1,4- нафтохинона, конденсированные по положениям 2,3 с пиррольным фрагментом, обладают противоопухолевой активностью.

В настоящее время большой интерес проявляется к 2,2-дигидрокси-1,3-индандиону (нингидрину) – предшественнику различных азотистых гетероциклов, обладающих флуоресцентными, антиоксидантными, цитотоксическими, противомикробными свойствами. На пути к представленным продуктам лежат реакции енаминов с нингидрином. Мы заметили, что структура енаминов напоминает фрагмент 2-R-амино-1,4-нафтохинонов. Вместе с тем реакции 1,4-нафтохинонов и 2-R-амино-1,4-

нафтохинонов с нингидрином до выполнения настоящей работы не изучались. Поэтому целью работы являлось исследование взаимодействий 1,4-нафтохинонов и 2-R-амино-1,4-нафтохинонов с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом, а также изучение химических свойств и биологической активности получаемых продуктов.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1) Изучить реакции 1,4-нафтохинона и 5-гидрокси-1,4-нафтохинона с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом в различных растворителях. Идентифицировать образующиеся продукты физико-химическими методами.

2) Изучить реакции 2-R-амино-1,4-нафтохинонов с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом в различных средах. Идентифицировать образующиеся продукты физико-химическими методами.

3) Изучить химические свойства продуктов, получаемых из 2-R-амино-1,4-нафтохинонов и 2,2-дигидрокси-1,3-индандиона, в различных средах.

4) Изучить механизмы реакций 1,4-нафтохинонов и 2-R-амино-1,4-нафтохинонов с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом в различных средах.

5) Оценить биологическую активность новых получаемых продуктов совместно с лабораторией механизмов гибели опухолевых клеток Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Нами установлено, что 1,4-нафтохинон и 5-гидрокси-1,4-нафтохинон при многочасовом кипячении с нингидрином в изопропиловом спирте, в изопропиловом спирте с уксусной кислотой и в о-ксилоле дают продукты 1а,б, структуры которых подтверждены данными физико-химических методов анализа.

На рисунке 1 представлены фрагменты спектров НМВС для вещества 3а-б. Изогнутыми обоюдоострыми стрелками показаны корреляции химических сдвигов протонов и ядер ^{13}C .

На рисунке 2 представлен фрагмент HSQC продукта 1а. Здесь мы наблюдаем коррелирующие химические сдвиги протонов с химическими сдвигами ядер атомов углерода, несущих эти протоны.

Интересно, что взаимодействие юглона 1б с нингидрином протекает с участием электронодефицитной хиноидной части молекулы. По-видимому, реакции 1 в 3 включают предварительное восстановительное алкоксилирование хинонов 1 а,б с нингидрином, затем внутримолекулярное алкилирование и изомеризацию интермедиатов 5 а,б и 6 а,б.

Особенность предложенного механизма заключается в том, что ни одна стадия превращения не нуждается в участии внешних окислителей или восстановителей, а

расщепление оксетанового цикла интермедиатов 5 а,б и 6 а,б, облегчается как электроноакцепторным влиянием карбонильных групп, так и электронодонорными свойствами гидроксильных групп.

Таким образом, нами впервые показано, что 1,4-нафтохинон и юглон реагирует с нингидрином подобным образом.

Далее мы исследовали взаимодействие 2-R-амино-1,4-нафтохинонов с нингидрином. Данное превращение происходит в среде ледяной уксусной кислоты при 50-60°C с образованием диолов 8 а-ж. Структура полученных соединений подтверждена физико-химическими методами. Получены данные двумерной ЯМР-спектроскопии.

Диолы также могут быть получены из соединений 3 а-б, правда, с низкими выходами. Идентичность продуктов диолов 8г,е, полученных по схемам 3,4, свидетельствует о правильном выборе структур соединений 3 а,б.

По данным рентгеноструктурного анализа диолы 8 выделяются в виде кристаллогидратов, причем молекула воды локализована рядом с дигидроксипиррольным фрагментом. Интересно отметить, что на одну молекулу диола приходятся две или одна молекула воды.

Взаимодействие 2-R-амино-1,4-нафтохинонов с нингидрином может протекать в две стадии по следующим маршрутам:

Структуры 9 изомерны соединениям 8. Учитывая данные РСА можно утверждать, что данная реакция протекает по пути I. В пользу реагирования 2-R-амино-1,4-нафтохинонов с нингидрином по пути I свидетельствует поведение 2-бутиламино-3-хлор-1,4-нафтохинона с нингидрином в уксусной кислоте. Спектрофотометрический контроль не позволил нам увидеть образование каких-либо промежуточных продуктов.

В ходе спектрофотометрического контроля реакции 2-бутиламино-1,4-нафтохинона с нингидрином 2, с образованием соответствующего диола 8 в, также не обнаруживались какие-либо промежуточные продукты. Период полупревращения данной реакции, проводимой в смеси 2-пропанола с уксусной кислотой при 50 °С, составил 65 мин, в то время как в среде ледяной уксусной кислоты составил 3 мин. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют в пользу реагирования 2-R-амино-1,4-нафтохинонов с нингидрином по первому пути с образованием диолов 8.

Далее мы изучили взаимодействие 2-R-амино-1,4-нафтохинонов с нингидрином в более жестких условиях. При проведении данной реакции в ДМСО с метансульфокислотой при 140-150 °С образуются изохромены 14 б-д.

В 2017 году в работе китайских ученых также обсуждалось взаимодействие 2-R-амино-1,4-нафтохинонов с нингидрином, проведенное в уксусной кислоте с *пара*-толуолсульфокислотой, с образованием таких же изохроменов 14.

Структура полученных нами соединений подтверждена данными физико-химических методов, в том числе РСА.

Также изохромены могут быть получены из диолов при нагревании в ДМСО с метансульфокислотой при 140-150 °С. Подобные превращения диолов в изохромены в литературе постулируются как домино-реакции, катализируемые сильными кислотами.

В работе китайских ученых был предложен механизм реагирования 2-R-амино-1,4-нафтохинонов с нингидрином, включающий домино-реакцию В→14. Однако, структуры промежуточных диолов В в данной работе были лишь постулированы, но не подтверждены.

Мы изучили кинетику превращения диолов 8 в изохромены 14 спектрофотометрическим методом. Реакции проводили в растворах серной кислоты в уксусной кислоте.

Как показано на рисунке 9 зависимость $\lg k_{\text{эфф}}$ от функции кислотности Гаммета H_0 является прямолинейной. По-видимому, данное превращение можно рассматривать как пример кислотно-катализируемых домино-реакций.

Также изохромены получают при плавлении диолов 8. При определении температуры плавления данных соединений на микронагревательном столике наблюдаем образование жидкой фазы, а при дальнейшем нагревании мы обнаруживаем твердые продукты – изохромены 14. Кроме того, на примере диола 8д при контролируемом повышении температуры в препаративных условиях нами было показано, что превращение 8д→14д проходит в отсутствие сильной кислоты, как катализатора.

Подобный ход превращения также подтверждается термографическим методом. Данные термического анализа, приведенные для диолов, подтверждают, что при нагревании от 80 °С до 120 °С молекулы исследуемых веществ теряют примерно одну молекулу воды, а до достижения температуры плавления изохроменов имеет место потеря еще одной молекулы воды. Энтальпия дегидратации веществ 8 составляет ~ (– 34-42) кДж/моль, что может свидетельствовать о прочных водородных связях между молекулами воды и диолами.

Таким образом, нами были изучены взаимодействия 2-R-амино-1,4-нафтохинонов с нингидрином в различных средах.

Нами установлено, что наиболее чувствительным нуклеофильным реагентом в соединениях 14 является изохроменовый цикл. Под действием раствора гидроксида калия

изохромен 14в превращается в продукт 15, а под действием уксусного ангидрида снова циклизуется в изохромен 14в. По-видимому, промежуточным продуктом на пути превращения 15→14в является соединение 16, которое не удается зафиксировать хроматографически.

Изохромены реагируют с первичными и вторичными аминами, с образованием соответствующих бензамидов 17. При ацетилировании бензамидов 17 образуются соединения 18. Причем, ацетилирование бензамидов протекает по гидроксильной, а не по амидной группе.

Нами установлено, что синтез бензамидов можно осуществить в одном сосуде, последовательно проводя реакции 2-R-амино-1,4-нафтохинонов и нингидрина в среде ДМСО с метансульфокислотой в мягких условиях с образованием диолов 8, дальнейшее ужесточение условий приводит к превращению диолов в изохромены и завершающему раскрытию лактонного цикла изохроменов под действием первичных или вторичных аминов.

Такой способ получения является очень удобным, а суммарный выход целевых продуктов был сопоставим с выходом этих же веществ, получаемых из изохроменов 14 в избытке бензилмина.

Таким образом, нами получены новые группы соединений, перспективных к изучению их биологической активности.

Антипролиферативная активность новых соединений исследована лабораторией механизмов гибели опухолевых клеток в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии имени Н. Н. Блохина Минздрава России на линиях опухолевых клеток человека, а также на неопухолевых фибробластах. Первоначальный скрининг антипролиферативной активности представлен в таблице 1.

Наиболее активными оказались вещества 17в-д и 18в-д, т.е. бензамиды и их ацетилпроизводные.

Возможно, низкая активность диолов связана с тем, что нафтохинонпиррольные фрагменты в молекулах связаны с бензоильным, образуя жесткую полициклическую структуру, в то время как фармакофорный амидный фрагмент бензамидов не конденсирован, что напоминает известные противоопухолевые препараты (доксорубин, карминомицин, рубомицин).

Основные результаты и выводы

1. 1,4-Нафтохинон и 5-гидрокси-1,4-нафтохинон при продолжительном кипячении с нингидрином в полярных и неполярных растворителях образуют 2-(2-гидрокси-1,3-

диоксо-2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил)нафталин-1,4-дион и 8-гидрокси-2-(2-гидрокси-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил)нафталин-1,4-дион соответственно.

2. 2-R-Амино-1,4-нафтохиноны при нагревании в уксусной кислоте с нингидрином образуют соответствующие диолы, а при нагревании до 140-150°C в ДМСО с метансульфокислотой образуют ихохромены.

3. Диолы при нагревании в ДМСО с метансульфокислотой превращаются в ихохромены. Кинетика этого превращения, изученная спектрофотометрическим методом, подтверждает, что имеется линейная корреляция $\lg k_{\text{эф}}/H_0$.

4. Реакция ихохроменов с первичными и вторичными аминами приводит к бензамидам, которые ацетируются по гидроксильной, а не по амидной группе.

5. Бензамиды образуются в одном сосуде при нагревании из 2-R-амино-1,4-нафтохинонов, нингидрина и бензиламина в ДМСО.

6. Бензамиды и их ацетилпроизводные обладают антипролиферативной активностью, причем более активными являются вторичные амиды.

Спасибо за внимание!

Председатель диссертационного совета - д. х. н. И.А. Григорьев:

Спасибо. Вопросы. Алексей Васильевич.

Д.х.н. А.В. Ткачев:

У меня несколько вопросов. Покажите сначала самый первый слайд, где у Вас название. Сколько существует 1,4-нафтохинонов?

О.И. Фоминых:

Незамещенный 1,4-нафтохинон один.

Д.х.н. А.В. Ткачев:

Вы сразу согласились с тем, что у Вас в названии есть неточность. Может быть, следовало написать замещенных 1,4-нафтохинонов. Следующий вопрос. По каким правилам составлено название во второй строчке? Что такое R?

О.И. Фоминых:

R - это, имеются ввиду, алкильные радикалы.

Д.х.н. А.В. Ткачев:

Вот я и спрашиваю: по какой номенклатуре? По ИЮПАК такое не допускается. Про R можно подумать, что это конфигурация асимметрического атома. Здесь у Вас нет такого. То есть у Вас здесь тоже неточность есть по всей диссертации. Хорошо.

Еще уточните, пожалуйста, у Вас на слайде 23 написана реакция в диметилсульфоксиде при 150 °C. А в этих условиях с диметилсульфоксидом что-нибудь происходит?

О.И. Фоминых:

Конкретно с ним ничего не происходит.

Д.х.н. А.В. Ткачев:

Я имею в виду, что диметилсульфоксид при высоких температурах не сильно устойчив.

О.И. Фоминых:

Да. Но мы до 150 °С контролировали.

Д.х.н. А.В. Ткачев:

Я понимаю, что Вы контролировали. Но что в этих условиях происходит с диметилсульфоксидом? Он остается неизменным? Он же может в качестве окислителя выступать?

О.И. Фоминых:

В данном случае у нас с ним ничего не происходило.

Д.х.н. А.В. Ткачев:

Хорошо. Скажите, пожалуйста, есть ли у Вас слайд с картинкой, где у Вас в автореферате показано на рисунке 2, стр. 11, там, где двумерный спектр C-H корреляции.

О.И. Фоминых:

Вот этот?

Д.х.н. А.В. Ткачев:

Нет. Пусть вот этот будет. Скажите, пожалуйста, в каком растворителе проводилась регистрация спектров?

О.И. Фоминых:

В ДМСО-d6.

Д.х.н. А.В. Ткачев:

Он сухой был? Освобождали от воды? То есть в работе Вы приводите спектры ЯМР. Значит, я имею право задать вопрос по спектрам. Вопрос вот в чем. Может Вы не помните, освобождали от воды растворитель или нет. Вы рисуете C-H корреляции с участием атомов водорода гидроксильных групп. Как Вы различили сигналы гидроксильных групп в протонном спектре? Задача, на самом деле нетривиальная. Потому что гидроксильные атомы водорода находятся в состоянии обмена, во-первых, между собой, во-вторых, с остатками воды, который есть в ДМСО. И неизвестно, сушили или не сушили диметилсульфоксид. Как различили сигналы гидроксильных протонов?

О.И. Фоминых:

Он присутствует в спектре ПМР.

Д.х.н. А.В. Ткачев:

Почему Вы считаете, что это сигнал гидроксильного протона конкретного, а не сигнал воды? Или сигнал другой гидроксилсодержащей примеси?

О.И. Фоминых:

Здесь я затрудняюсь с ответом.

Д.х.н. А.В. Ткачев:

Хорошо. Спасибо.

Председатель диссертационного совета - д. х. н. И.А. Григорьев:

Так, еще вопросы. Пожалуйста.

Д.х.н. К.П. Волчо:

Откройте, пожалуйста, слайд 15. Вы везде соединения типа 8 рисуете плоскими. ОН-группы куда направлены?

О.И. Фоминых:

Они согласно данным РСА находятся в цис-положении.

Д.х.н. К.П. Волчо:

Что тогда помещало нарисовать это везде?

О.И. Фоминых:

Ничего. Но вот так нарисовали.

Д.х.н. К.П. Волчо:

Это, просто, неправильно. Вы нарисовали эту связь. А тут вполне эти связи различаются. А вот с механистической точки зрения, почему они именно так расположены?

О.И. Фоминых:

Во-первых, аминогруппа сначала атакует атом углерода, вот этот (показывает на слайде) и дальнейшее превращение.

Д.х.н. К.П. Волчо:

Это вполне очевидно. Просто на плоской структуре сложно это обсуждать. Далее, вы приводили данные биологически активных соединений. А какой был препарат сравнения?

О.И. Фоминых:

Доксорубицин.

Д.х.н. К.П. Волчо:

И сколько у него получилось?

О.И. Фоминых:

У доксорубицина на линиях клеток аднокорцеомы толстой кишки 0,19, даже иногда округляют до двух, а для клеток хронического миелоднидного лейкоза - 1.

Председатель диссертационного совета - д. х. н. И.А. Григорьев

Так, еще вопросы. Пожалуйста.

Д.х.н. Е.В. Малыхин:

Откройте, пожалуйста, 26 слайд. Скажите, пожалуйста, эффективная константа реакции зависит прямопропорционально от функции кислотности среды. О чем это говорит, с точки зрения того, какая стадия будет лимитировать в этом процессе? Я понятно спросил?

О.И. Фоминых:

Зависимость $\lg k_{\text{эф}}$ от функции кислотности Гаммета прямопропорциональная.

Д.х.н. Е.В. Малыхин:

Зависимость прямая функции кислотности чего?

О.И. Фоминых:

Среды.

Д.х.н. Е.В. Малыхин:

Да. Может ли это указывать на то, что какая-то стадия вашего процесса является лимитирующей?

О.И. Фоминых:

Может. Представлена стадия протонирования.

Д.х.н. Е.В. Малыхин:

То есть первая стадия?

О.И. Фоминых:

Да.

Д.х.н. Е.В. Малыхин:

Остальное всё протекает последовательно. Хорошо. Спасибо.

Председатель диссертационного совета - д. х. н. И.А. Григорьев:

Так, еще вопросы. Пожалуйста.

Д.х.н. Е.В. Третьяков:

Вы проводили реакцию с участием нингидрина, в том числе в кислой среде. В общем можете привести реакции нингидрина в кислых средах? Какую роль играет кислота?

О.И. Фоминых:

В данной работе мы не рассматривали подобные реакции.

Д.х.н. Е.В. Третьяков:

Нет. В самом начале Вы проводили, собственно. Перелистните вперед немного, покажите реакцию какого-нибудь хинона. Это же те реакции, которые Вы сами проводили?

О.И. Фоминых:

Да.

Д.х.н. Е.В. Третьяков:

Так. Соответственно, Вы должны были интересоваться, как вообще ведет себя нингидрин по отношению к другим субстратам, не только к хинонам.

О.И. Фоминых:

По отношению к другим субстратам мы не проверяли.

Д.х.н. Е.В. Третьяков:

Нет. Вы вообще литературу смотрели, что известно по данному вопросу.

О.И. Фоминых:

С енаминами реагирует, т.е. с подобными структурам хинонов мы искали. Подобно этим реакциям, у нас возникла мысль провести что-то похожее.

Д.х.н. Е.В. Третьяков:

Вот я и спрашиваю, какие есть реакции с образованием С-С связи между молекулами, тем атомом, где сидят гемеинальные кислороды и каким-нибудь другим? Например, в составе кратной связи?

О.И. Фоминых:

Я не смогу сейчас ответить на данный вопрос.

Д.х.н. Е.В. Третьяков:

Я к чему веду? Вы, по-моему, три или четыре раза упомянули, что мы впервые провели некоторые превращения. У меня вопрос, принципиальный. Известна ли реакция образования С-С связей с участием нингидрина и любого другого непредельного соединения?

О.И. Фоминых:

Возможно, но мы не находили такие реакции.

Д.х.н. Е.В. Третьяков:

Хорошо. Тогда у меня еще вопрос, можно? Вы говорите, что установили строение соединений с использованием физико-химических методов и рентгеноструктурного анализа. Что Вы подразумеваете под физико-химическими методами?

О.И. Фоминых:

Имеется ввиду УФ-, ИК-, ЯМР- спектроскопия, масс-спектрометрия.

Д.х.н. Е.В. Третьяков:

И дальше, можете ли Вы с уверенностью утверждать, что структуры, определённые методами рентгеноструктурного анализа в точности соответствует спектру ЯМР, которую вы зафиксировали?

О.И. Фоминых:

Да.

Д.х.н. Е.В. Третьяков:

Что значит да? Возможна ли, такая ситуация, когда Вы вытащили из смеси некоторый кристалл, который не является представителем всей фазе кристаллической. Если Вы не сделали рентгенофазовый анализ, то такое утверждать нельзя.

О.И. Фоминых:

Спасибо большое за Ваше замечание.

Председатель диссертационного совета - д. х. н. И.А. Григорьев:

Прошу.

Д.х.н. В.В. Бардин:

В первой строчке у Вас записан целый ряд алкильных заместителей R.

О.И. Фоминых:

Да.

Д.х.н. В.В. Бардин:

И выходы приблизительно около 80 процентов. Длительность реакции какая была?

О.И. Фоминых:

Примерно 20-30 минут.

Д.х.н. В.В. Бардин:

То есть в течение получаса все исходники превратились в соединения 14?

О.И. Фоминых:

Да.

Д.х.н. В.В. Бардин:

Есть ли какая-нибудь разница в реакционной способности, допустим, пропильного производного и изобутильного?

О.И. Фоминых:

Разница не наблюдалась.

Председатель диссертационного совета - д. х. н. И.А. Григорьев:

Вопросы еще есть? Пожалуйста.

Д.х.н. А.Я. Тихонов:

Пожалуйста, слайд 12, где механизм реакции через оксетановый цикл. Есть ли альтернативная схема механизма? Есть ли доказательства?

О.И. Фоминых:

Так. Здесь процесс реагирования похож на 1,4-нуклеофильное присоединение, как при аминировании 1,4-нафтохинонов. Поэтому мы предлагаем подобный механизм.

Д.х.н. А.Я. Тихонов:

То есть альтернативной схемы Вы не рассматривали?

О.И. Фоминых:

Мы не рассматривали.

Председатель диссертационного совета - д. х. н. И.А. Григорьев:

Вопросы есть еще? Я думаю, что хватит.

О.И. Фоминых:

Спасибо за вопросы.

Председатель диссертационного совета - д. х. н. И.А. Григорьев:

Спасибо. Научный руководитель. Пожалуйста.

Л.М. Горностаев:

Уважаемые коллеги! Как сегодня уже выступал один из членов совета, мы слушали сегодня две работы, они разные. Одна работа имеет большое практическое значение, но, не хватало новых реакций. Вторая работа была, наоборот, о том, что очень интересные с точки зрения реакции, но мало возможностей для применения. Работа Ольги Игоревны является где-то промежуточной между той и другой. Я хочу сказать много хороших слов в адрес моей ученицы, Ольги Игоревны, она когда-то окончила наш педагогический университет. Сначала увлеклась методической наукой. Потом, вот уже пять лет назад, вернулась к нам и начала усиленно работать в данной области. При этом должен сказать, что она работала у нас на четверть ставки, сейчас на полставки. Но главная ее работа со школьниками, которые не могут посещать школу. Работает с ними дистанционно, они болеют одним, другим, третьим. Она сложившийся педагог и очень хороший химик. Я понимаю, что не на все вопросы она ответила так, как нужно, хотя она все это знает. Для меня она просто золотой человек. Она настолько и понимающая, и безупречная во всех отношениях. Поэтому, я просто болею душой, чтобы у нее были в дальнейшем хорошие успехи. Работа у нее получилась неплохая. Может быть, не всё мы увидели. Я не буду ее оправдывать на счет номенклатуры хинонов. Нафтохиноны, есть книга «Нафтохинон». Это и хлорнафтохиноны и бром- и диаминафтохиноны. Это всё нафтохиноны. У нее было два образца один - 1,4-нафтохинон, другой - юглон (5-гидрокси-1,4-нафтохинон). А

что касается R-амино. Мы называли все эти вещества по номенклатуре ИЮПАК, она является многовариантной. Мы же даем названия таким образом. Пишем формулу, вносим ее в компьютер, и он дает название. Поэтому, считаю, что это проходимо всё. Во всем остальном, повторяю, что она находится здесь в совете, в любимом нашем институте органической химии имени Ворожцова, и считаю, что ее защита будет успехом для нее и будет стимулом для дальнейших исследований.

Председатель диссертационного совета - д. х. н. И.А. Григорьев:

Спасибо. Это точно.

Д.х.н. В.В. Бардин:

Вопрос к Вам. Ольга Игоревна у Вас работает, Вы говорите, на четверть ставки?

Л.М. Горностаев:

Да, на четверть ставки, сейчас на полставки. Она еще платит за обучение в аспирантуре в университете, не малые деньги уже 4 года. Вот такая ситуация.

Ученый секретарь диссертационного совета - д.х.н. О.А. Лузина:

Заключение организации, в котором выполнялась диссертация Красноярский государственный педагогический университет имени Астафьева. Диссертация выполнена Ольгой Игоревной на кафедре биологии, химии и экологии Красноярского государственного педагогического университета имени Астафьева. В 2010 г. Фоминых Ольга Игоревна окончила государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования по специальности «Химия» с дополнительной специальностью «Биология». С 2015 года по 2019 год Ольга Игоревна совмещала работу в качестве старшего преподавателя с обучением в аспирантуре (заочная форма обучения) по направлению подготовки Химические науки, профиль программы Органическая химия. Ольгой Игоревной сданы кандидатские экзамены. Удостоверение о сдаче выдано в 2020 году. По итогам работы была дискуссия на расширенном заседании кафедры, на котором было принято заключение, что представленная работа выполнена на достаточно высоком уровне. Личный вклад соискателя заключается в поиске, анализе и обобщении научной литературы по теме диссертации и участии в разработке плана исследования. Ольгой Игоревной лично осуществлены все химические эксперименты, включая выделение и очистку продуктов, выращивание их монокристаллов для РСА. Автор осуществлял подготовку материалов к публикации в научных журналах, представлял их в докладах на научных конференциях.

Отражена научная новизна, ценность и практическая значимость. Достоверность полученных результатов. Структура полученных новых продуктов (около 25) надежно подтверждена современными физико-химическими методами и в некоторых случаях

встречным синтезом. По теме диссертации опубликованы 4 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, имеются тезисы и материалы 9 докладов на международных, всероссийских и межрегиональных конференциях.

Перечисленные работы достаточно полно отражают содержание диссертации. Вклад соискателя в публикации является основным и состоит в планировании исследования, проведении синтезов, интерпретации полученных результатов. Диссертационная работа рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук.

Заключение принято на расширенном заседании кафедры биологии, химии и экологии Красноярского государственного педагогического университета имени Астафьева. Подписано председателем, заведующим кафедрой биологии, химии и экологии, доктором биологических наук Антиповой. Утверждено проректором по науке Красноярского государственного педагогического университета имени Астафьева, кандидатом педагогических наук Бочаровой Юлией Юрьевной.

Отзыв ведущей организации. Ведущей организацией является Национальный исследовательский Томский политехнический университет. В отзыве ведущей организации отражено, что диссертационная работа обладает актуальностью, описаны объем и структура работы, отмечена ее научная новизна и практическая значимость. Установлено, что практическая значимость обусловлена антипролиферативной активностью. Достоверность экспериментальных данных не вызывает сомнений.

Замечания по работе.

Первое. Разработанный в диссертации однореакторный способ превращения 2-R-амино-1,4-нафтохинонов в 1-алкил-2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1H-бензо[f]индол-2-ил)бензамиды очень интересен и важен, но общий характер данного превращения и его синтетический потенциал следовало подтвердить на большем количестве примеров.

Второе. Найденный вариант превращения 5-R-4b,11b-дигидрокси-4b,5-дигидробензо[f]индено[1,2-b]индол-6,11,12(11bH)трионов в 13-R-бензо[f]изохромено[4,3-b]индол-5,7,12(13H)-трионы в твердой фазе является достаточно интересным, однако возможные причины твердофазного эффекта не приведены.

Третье. В разделе 2.2 показано превращение 2-R-амино-1,4-нафтохинонов в реакции с нингидрином в изохроменоиндолы 96 б-д в ДМСО в присутствии метансульфо кислоты. Результат интересный, но остается неясной возможность этого полезного превращения под влиянием более доступных протонных кислот или кислот Льюиса.

Указанные замечания не ставят под сомнение достоверность полученных результатов, не снижают научной и практической значимости диссертационной работы. Автореферат и публикации соответствуют содержанию диссертации. Список печатных работ насчитывает 13 публикаций, включая 4 статьи. Диссертационная работа отвечает всем требованиям п. 9 Положения ВАК, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата химических наук по специальности органическая химия.

Отзыв рассмотрен и утвержден на научном семинаре Научно-образовательного центра имени Кижнера Национального исследовательского Томского политехнического университета 11 июня 2020 года в дистанционном формате. Отзыв составлен доктором химических наук, профессором В.Д. Филимоновым. Утверждено проректором по науке, доктором химических наук, профессором М.С. Юсубовым.

На автореферат Ольги Игоревны поступило семь отзывов, и они включают: положительный отзыв без замечаний С.В. Качина, д.х.н., профессора кафедры органической и аналитической химии Сибирского федерального университета.

Положительный отзыв Газизова Альмира Сабиновича, доктора химических наук, старшего научного сотрудника лаборатории элементоорганического синтеза имени А.Н. Пудовика Института органической и физической химии имени Арбузова. В качестве замечаний: на странице 4 автореферата в абзаце «научная новизна» на наш взгляд неудачно использовано выражение «в работе были найдены реакции...». Более правильно заменить на выражение: «в работе были изучены реакции». На стр. 14 должно быть написано «реакции 7 стрелка 8» вместо «реакции 1 стрелка 7». Очень кратко описан раздел кинетических исследований. Для наглядности диссертанту следовало бы проиллюстрировать зависимость на графике.

Следующий отзыв составлен Вараксиным Михаилом Викторовичем, директором химико-технологического института, доцентом кафедры органической и биомолекулярной химии Химико-технологического института, кандидатом химических наук. Отзыв положительный. При прочтении автореферата к соискателю возникли следующие вопросы: Чем можно объяснить низкий выход конечных продуктов 8г,е, полученных по схеме 4? При каком температурном режиме проводили реакции? Были ли обнаружены промежуточные продукты? Второе. Возможно ли осуществить синтез 1-алкил-2-(3-ацетокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1H-бензо[f]индол-2-ил)бензамидов в продолжение схемы 10 в одnoreакторном режиме без выделения из реакционной массы соединений 11 г,д?

Отзыв, подписанный Бабаевым Евгением Вениаминовичем, ведущим научным сотрудником кафедры органической химии, доктором химических наук Московского

государственного университета имени Ломоносова. Отзыв положительный. Замечания практически отсутствуют. В качестве одного из замечаний можно отметить излишне усложненный механизм одностадийной (казалось бы) реакции на Схеме 2. Есть ли какие-либо аргументы в его пользу? Нет ли вспомогательных реагентов (использование диазометана и/или тяжелой воды), которые могли бы его подтвердить или опровергнуть.

Следующий отзыв подписан Щекотихиным Андреем Егоровичем профессором РАН, доктором химических наук, директором Научно-исследовательского института по изысканию новых антибиотиков имени Гаузе. Отзыв положительный. В качестве замечания: образование 1-алкил-2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1H-бензо[f]индил-2-ил)бензамида из 2-R-амино-1,4-нафтохинонов одnoreакторным способом следовало бы подтвердить на большем количестве примеров.

Следующий отзыв подписан двумя людьми: деканом факультета химии и доцентом кафедры органической химии Российского государственного педагогического университета имени Герцена, город Санкт-Петербург. Декан факультета химии - доктор химических наук Сергей Валентинович Макаренко и доцент кафедры органической химии - кандидат химических наук Руслан Измаилович Байчурин. При прочтении автореферата возникают следующие вопросы и замечания: Неудачным представляется термин «аллопатическое действие» в контексте, использованным диссертантом (С. 3.). Второе. Не до конца ясным остается механизм взаимодействия соединений 3а,б с аминами при образовании веществ 8г,е. Третье. На С. 14 написано «Реакции 1 стрелка 7 являются кислотно-катализируемыми». Какие реакции имеются в виду?» Судя по нумерации автореферата соединения 7 это 2-R-амино-1,4-нафтохиноны. На странице 15 указано, что структура соединений 9б-д подтверждена, в том числе и методом РСА, но в автореферате отсутствует соответствующий рисунок.

И последний отзыв составлен ведущим научным сотрудником лаборатории органического синтеза природных соединений Тихоокеанского института биоорганической химии, доктором химических наук Новиковым Вячеславом Леонидовичем. Отзыв положительный, но составлен на пяти страницах мелким шрифтом, большая часть из которых относится к замечаниям и предложениям. Так на первых страницах отражаются положительные моменты диссертации. Вторая и третья страницы посвящены дискутированию по поводу механизмов, предлагаемых Ольгой Игоревной в диссертации, в том числе и по поводу тех механизмов, которые упоминались ранее. Вячеслав Леонидович предлагает свои альтернативные варианты. Я их не буду зачитывать, это очень сложно воспринимать на слух. И далее ряд замечаний. При внимательном прочтении текста автореферата диссертации, в том числе списка всех

публикаций автора, появляется ряд вопросов. Почему в диссертации ничего не сказано о результатах реакций 1,2-нафтохинонов с нингидрином, которые рассматривались в материалах доклада на Всероссийской конференции в 2019 году (№5 из списка тезисов докладов)? В сравнительном плане по отношению к реакциям 1,4-нафтохинонов это было бы весьма интересно. Второе. Что означают реакции 1 стрелка 7 страница 14 или полупревращения 1 стрелка 7 страница 15? Третье. Почему в статье авторов, опубликованной в 2020-ом году в журнале «Химия гетероциклических соединений», одному из соединений типа 8 приписано такое название, дальше перечисляется. Оно сильно отличается от названий соединений типа 8, приведенных в автореферате диссертации. Почему в этом соединении используется такая странная нумерация атомов? Конечно, в названии допущена ошибка. Кетогруппы находятся в положениях 1,6,7, а не 5,6,7. Но главное, бензольное ядро может быть аннелировано с индольной базовой структурой только по грани f, а не g. Это однозначно определяется правилами ИЮПАК. Подобная неточность допущена и в названии одного из трионов в тезисах докладов на конференции 2019-го года (№9 из списка).

Четвертое замечание. Непонятно, почему автор не включил в название диссертационной работы термин «юглон»? А вот термин «2-R-амино-1,4-нафтохинонов» не соответствует структурам двух аминюглонов, использованных в работе. Первый из них называется 2-алкиламино-5-гидрокси-1,4-нафтохинон, а второй – 3-алкиламино-5-гидрокси-1,4-нафтохинон, но не 2-алкиламино-8-гидрокси-1,4-нафтохинон. На мой взгляд, такое название как «Реакции 1,4-нафтохинона, юглона и их 2(3)-алкиламинозамещенных с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом» точнее отражало бы суть обсуждаемой работы. Автор часто допускает ошибки в названиях полученных соединений. В выводах диссертации они представлены в концентрированном виде.

Далее примерно на страницу приведен текст отредактированных Вячеславом Леонидовичем выводов, с учетом поправок, внесённых в названия соединений, в первую очередь. Также не буду зачитывать. Тоже воспринимается на слух сложно. Поэтому прочитаю продолжение. В разделе «Актуальность» относительно биологического действия юглона следовало писать иначе: Некоторые высшие растения, например, дубы, продуцирующие юглон, используют его как средство борьбы с конкурентными видами за жизненное пространство. Корневая система дуба, выделяя юглон в почву, препятствует их росту и развитию. Поэтому рядом с дубами нет подлеска из других видов лиственных растений. Немного о языке автореферата. На момент его написания все процедуры и действия любого вида были уже завершены. Поэтому причастия, используемые в тексте, должны быть совершенного вида. В описаниях же используются, как правило, причастия

несовершенного вида: получаемых продуктов, исследуемых бензамидов, продуктов, получаемых, получаемые продукты.

Несмотря на это, значимость полученных результатов, их несомненная научная новизна и потенциальная возможность практического использования позволяет заключить, что диссертационная работа соответствует требованиям, предъявляемым ВАК к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности органическая химия.

О.И. Фоминых:

Отвечаю на замечания ведущей организации. С первым замечанием согласны, что нужно было привести больше примеров для реакции получения бензамидов в одном сосуде. Со вторым замечанием согласны. И возможно ли превращение 2-R-амино-1,4-нафтохинонов с нингидрином под влиянием более доступных протонных кислот или кислот Льюиса. Да, такая возможность существует. Так, например, кинетические измерения мы проводили в растворах серной кислоты в уксусной кислоте.

Отвечаю на замечания Газизова. На странице 4 нам предлагают изменить фразу - да, согласны. Далее на странице 14 была допущена опечатка. Зависимость $\lg k_{\text{эфф}}$ от H_0 приведена в тексте диссертации.

Ответы на вопросы Вараксина М.В. Чем можно объяснить низкий выход конечных продуктов 8г,е, полученных по схеме 4? При каком температурном режиме проводили реакции? Были ли обнаружены промежуточные продукты? Низкий выход продуктов 8г,е очевидно объясняется стерическими затруднениями, создаваемыми нингидриновым фрагментом, при аминировании хинонов 3а,б алкиламинами. Известно, что пространственный фактор действительно играет большую роль при аминировании, например, 2-метил-1,4-нафтохинона. Реакцию проводили при невысокой температуре, а основная часть реакционной массы представляла собой трудноразделимую смесь. И второй вопрос, возможно ли осуществить синтез ацетилпроизводных бензамидов в одном сосуде. Такой путь превращения возможен. Однако, следует иметь ввиду, что аминирование изохроменов проводится в избытке амина, что делает многовариантным последующее ацилирование.

Ответы на вопросы Бабаева Е.В. По поводу механизма на схеме 2 автореферата. Алкилирование 1,4-нафтохинонов спиртами и фенолами в обычных условиях не протекает. Алкоксилирование протекает в присутствии лишь внешних окислителей легко для 1,4-бензохинона и труднее для 1,4-нафтохинона. Конечно, нингидрин не совсем соответствует спиртам и фенолам, но, тем не менее, можно было бы ожидать от него подобных свойств. Окислительное алкилирование нафтохинонов нередко приводит к

образованию побочных продуктов. Изученная нами реакция (стр. 12, Схема 2) проводилась как в полярных, так и в неполярных растворителях (о-ксилол) с достаточно высоким выходом, поэтому был предложен такой маршрут реакции.

Использование D_2O вряд ли могло бы подтвердить или опровергнуть предложенный нами маршрут, поскольку, как в случае алкилирования, так и алкоксилирования протон (дейтерон) уходил бы в раствор.

Ответы на вопросы и замечания С.В. Макаренко и Р.И. Байчурина. С первым замечанием согласна. Что касается механизма взаимодействия соединений 3а,б с аминами при образовании веществ 8 г,е - в данном случае происходит аминирование хинонов 3а,б алкиламинами по типу нуклеофильного замещения атома водорода в вицинальном положении. Затем, по-видимому, происходит нуклеофильное присоединение аминогруппы к карбонильной группе нингидринового остатка. Третье: на стр. 14-15 была допущена опечатка, имелось в виду превращение аминафтохинов 7 в диолы 8. И четвертое, рисунок молекулярных структур 9б-д приведен в тексте диссертации.

Что касается вопросов Новикова. Почему в диссертации ничего не сказано о результатах реакций 1,2-нафтохинонов с нингидрином. Результаты реакций 1,2-нафтохинонов с нингидрином являются частью работы моей коллеги, поэтому в своей диссертационной работе я не могла говорить о данных результатах, как о своих. Далее, на странице 14-15 была допущена опечатка, имелось в виду превращение аминафтохинов 7 в диолы 8. Что касается третьего вопроса, почему в статье авторов, опубликованной в 2020-ом году в журнале «Химия гетероциклических соединений», одному из соединений типа 8 приписано такое название. Это название относится к продукту реакции 4-толиламино-1,2-нафтохинонов с нингидрином. Также данная часть работы принадлежит моей коллеге. Поэтому на остальные замечания и вопросы, относящиеся не к моей части работы, ответы я не привожу. Непонятно, почему автор не включил в название диссертационной работы термин «юглон»? Юглон – это 5-гидрокси-1,4-нафтохинон. Так как реакции для 1,4-нафтохинона и 5-гидрокси-1,4-нафтохинона изучались в идентичных условиях, а продукты данных реакций приводили к схожим структурам соединений, было решено в диссертации указать эти вещества под общим названием 1,4-нафтохиноны.

Замечания по поводу языка автореферата, выводов, на наш взгляд, являются дискуссионными.

Председатель диссертационного совета - д. х. н. И.А. Григорьев:

Слово предоставляется официальному оппоненту Сильникову Владимиру Николаевичу.

Д.х.н. В.Н. Сильников:

Я буду предельно краток. Данная диссертация соответствует научно-квалификационной работе, т.е. присутствуют все необходимые части. Диссертация изложена на 120 страницах, содержит 25 рисунков, 78 схем и 2 таблицы. По сути работы хотел бы отметить только два момента. К сожалению, многие наши работы, в последнее время являются предельно утилитарными. Вот нужно сделать что-то, мы это делаем. Вот данная работа относится к тому, что человек занимался изучением химии, изучением органических реакций. И в этом плане, она производит очень приятное впечатление, поскольку получают соединения, идентифицируют всеми доступными методами. Если учесть, что Красноярск находится достаточно далеко от основных центров, в которых можно сделать хорошие спектры ЯМР, то вдвойне приятно видеть соединения, структуры которых подтверждены всеми методами, которые можно представить в настоящий момент.

Замечания у меня, конечно, присутствуют, они формальные. Я, наверное, не буду их зачитывать. Пусть человек сам выведет их на экран, и все посмотрят. И в заключении хочу скачать тоже формальную вещь, что представленная диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 Положения, утверждённого Правительством Российской Федерации №842, а ее автор Фоминых Ольга Игоревна, заслуживает присуждения искомой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - Органическая химия. И если мне будет позволено, то я призываю всех голосовать за присуждение степени. Спасибо.

О.И. Фоминых:

Спасибо Владимир Николаевич. Отвечаю по Вашим замечаниям. По поводу неточности. Дело в том, что в цитируемой статье описывается несколько трехкомпонентных реакций с участием хинонов, нингидрина, аминопиридина, саркозина, барбитуровой кислоты и ее производных. Более уместно рассматривать трехкомпонентный синтез, представленный на схеме 13, с участием нингидрина, саркозина и нафтохинона.

Что касается биотина, то в молекуле биотина присутствует фрагмент оксоимидазола, наряду с фрагментом тиофана. На стр. 41: рис.5 - на самом деле таблица. С данным замечанием согласны.

Четвертое. На стр. 42 в названии рисунка «Спектр ЯМР ^1H ...». На стр. 43 и далее при описании двумерных спектров автор пишет «Изогнутыми обоюдоострыми стрелками отмечены коррелирующие атомы углерода и водорода». А что тогда отмечают прямые обоюдоострые стрелки? Здесь были проблемы с оформлением. Спасибо за замечание.

Пятое. На стр. 67, последний абзац, не понятно, почему автор ожидал ацетилирование по амидной, а не по гидроксильной группе? В реакциях такого типа первичные и вторичные амиды, благодаря сильному р-π-сопряжению, могут выступать в качестве N- и O-нуклеофилов и, следовательно, ацилироваться как по атому кислорода, так и по атому азота. Вначале быстро образуется кинетически контролируемый продукт O-ацилирования, который затем перегруппировывается в более устойчивый термодинамически контролируемый продукт N-ацилирования (имид). Всё.

Ученый секретарь диссертационного совета - д.х.н. О.А. Лузина:

Второй оппонент у нас отсутствует, это - Василевский Сергей Францевич, главный научный сотрудник, руководитель группы Института химической кинетики и горения. Разрешите зачитать его отзыв. Он пишет о том, что, несомненно, исследование Ольги Игоревны является актуальным. В диссертации четко сформулированы цель работы и аргументированно поставлены задачи. В литературном обзоре приведены сведения, которые помогают диссертанту рационально спланировать решение поставленных задач. Полученные данные имеют научную новизну. Логическим завершением работы является изучение антипролиферативной активности двух классов соединений, что отражает практическую значимость работы. Важной особенностью работы является тщательное доказательство строения новых соединений, с привлечение двумерной ЯМР-спектроскопии и РСА. Достоверность выводов не вызывает сомнений.

Результаты исследования отражены в четырех публикациях полностью.

При прочтении диссертации и автореферата возник ряд замечаний и вопросов.

В автореферате на стр.16 (после схемы 7) вместо «изученная» следует писать изученная.

Вероятно, было бы информативно привести пояснения в списке принятых сокращений обозначений: NOESY, HSQC, HMBC, тем более, что более простые сокращения указаны, например, EtOH, ТГФ и др.

На стр. 53 на схеме 60 отсутствуют значения R, как для исходных (93), так и для изомерных продуктов 94 и 97.

Автор пишет (стр. 65): «Установлено, что изохроменовый цикл в 13-R-бензо[f]изохромено[4,3-b]индол-5,7,12(13H)-трионах является наиболее чувствительным к действию нуклеофилов». На примере соединения 108в показано, что под действием водного раствора гидроксида калия происходит его превращение в соответствующую (индол-2-ил)-бензойную кислоту (109) (стр. 66, схема 74). Возникает вопрос, а какой еще фрагмент в этой молекуле может подвергаться действию щелочей? Щелочной гидролиз

циклического сложного эфира – вполне ожидаемая реакция. Кроме того, ни в схеме, ни в тексте не указано, что для превращения в кислоту необходимо присутствие кислоты.

На стр. 66-67 описано взаимодействие 13-R-бензо[f]изохромено[4,3-b]индол-5,7,12(13H)-трионов (108) с первичными аминами. Не наблюдалось ли образование циклических амидов (пиридонов) в этой реакции?

Разумеется, найденные опечатки не влияют на общее хорошее впечатление о тщательной оформленной работе. Автореферат написан хорошим химическим и литературным языком.

На основании вышеизложенного считаю, что диссертация Фоминых Ольги Игоревны представляет собой научно-квалификационную работу, в которой содержатся решения фундаментальных и прикладных задач химии 1,4-нафтохинона. Работа отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в пунктах 9-14 Положения ВАК, а Ольга Игоревна, несомненно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук.

И на словах Сергей Францевич просил добавить, что Ольге Игоревне и Леониду Михайловичу вообще можно присвоить звание героев за то, что делают такую химию в Красноярске.

О.И. Фоминых:

Спасибо Сергею Францевичу за тщательное рассмотрение моей работы. С первыми тремя замечаниями, связанными с опечатками, согласны. Можно было сделать более подробный список сокращений и указать значение R в данной схеме. Что касается того, что наблюдалось ли образование циклических амидов (пиридонов) в этой реакции? Данные соединения мы не наблюдали. По поводу вопроса, а какой еще фрагмент в этой молекуле может подвергаться действию щелочей? Щелочной гидролиз циклического сложного эфира – вполне ожидаемая реакция. Кроме того, ни в схеме, ни в тексте не указано, что для превращения в кислоту необходимо присутствие кислоты. Здесь говорится о наиболее чувствительном к действию нуклеофилов положении, но при этом нельзя не учитывать активирующее акцепторное влияние карбонильных групп нафтохинонового фрагмента на положение С-6а. А сама кислота используется уже после проведения щелочного гидролиза, уже на стадии выделения.

Председатель диссертационного совета - д. х. н. И.А. Григорьев:

Спасибо. С оппонентами все. Подискутируйте.

Д.х.н. Е.В. Малыхин:

Я коротко скажу, я – «за». И несколько слов. Уважаемый оппонент сказал уже слова, которые я уже хотел произнести. Первое, что диссертация - это наша классика.

Объем работы, который заложен, - чисто в органической химии. Если уважаемый диссертант не овладел методиками двумерной спектроскопии, то это вообще простительно. Тем более, что она могла бы выкрутиться, как предыдущий диссертант, там внизу подписать рентгеновские снимки были сделаны тем-то. И никто бы никаких вопросов не задавал. Я все сказал. Спасибо, я – «за».

Председатель диссертационного совета - д. х. н. И.А. Григорьев:

Еще, пожалуйста, кто бы хотел высказаться. Я хочу у Вас спросить, где Вы спектры снимаете?

О.И. Фоминых:

ЯМР-спектры и масс-спектры мы снимаем в Институте органической химии им. Зелинского. Элементный анализ и термографический анализ проводился в Вашем институте - Новосибирском институте органической химии. Специалистов такого уровня, как у Вас, нет в Красноярске.

Председатель диссертационного совета - д. х. н. И.А. Григорьев:

Уже прозвучало, что делать работу Вам приходится в разных местах. Это трудовой энтузиазм, который нужно только поощрять. Судя по автореферату, все методы использованы, все обсуждено. Рентген - это рентген. А кандидат должен владеть физическо-химическими методами анализа, пользоваться спектрами и уметь их расшифровывать. Что у нее есть. В целом, диссертация представляет собой классический вариант кандидатской диссертации, которые защищались у нас на протяжении многих лет. Здесь нет особых красот рентгена, раскрашенных картинок. Здесь хорошая, нормальная, добротная работа. Все сделано четко, чисто, доказательно и написано хорошо. Думаю, что голосовать нужно «за». Здесь все хорошо. Вам предоставляется заключительное слово.

О.И. Фоминых:

В заключении, хочу выразить благодарность своему научному руководителю Леониду Михайловичу Горностаеву, который раскрыл мои способности в области органической химии. В дальнейшем я буду продолжать развиваться в этом направлении. Спасибо официальным оппонентам и ведущей организации за положительные отзывы о моей работе. Также хочу сказать спасибо всем, кто прислал отзывы на автореферат моей диссертации. Значит, тема моего исследования действительно заслуживает внимания со стороны. Конечно же, мне следует поблагодарить сотрудников научных учреждений, которые помогали в моем исследовании, потому что спектры ЯМР и масс, а также РСА возможно выполнить только за пределами города Красноярска. Благодаря этим людям были доказаны структуры полученных мною соединений. Хочу поблагодарить

сегодняшнюю аудиторию и членов диссертационного совета, всех, кто задавал вопросы, делал замечания и давал рекомендации. Огромное всем спасибо!

Председатель диссертационного совета - д. х. н. И.А. Григорьев:

Комиссия у нас уже определена. Можно приступать к работе и голосованию.

[Идет работа счетной комиссии]

Д.х.н. В.М. Карпов:

Комиссия избрана для подсчета голосов при тайном голосовании по вопросу о присуждении Фоминых Ольге Игоревне ученой степени кандидата химических наук. Состав диссертационного совета утвержден в количестве 21 человек. Присутствовало на заседании 15 членов совета, в том числе докторов наук по профилю рассматриваемой диссертации - 13, роздано бюллетеней - 15, осталось нерозданных бюллетеней - 6, оказалось в урне бюллетеней - 15. Результаты голосования по вопросу присуждения ученой степени кандидата химических наук Фоминых Ольге Игоревне: «за» - 15, «против» - 0, недействительных - 0. Подписи все.

Председатель диссертационного совета - д. х. н. И.А. Григорьев:

Прошу утвердить результаты голосования. Кто «за»? «Против»? Воздержались? Все единогласно. Ольга Игоревна, поздравляю Вас с замечательной защитой, результатом. Успехов Вам! Детишек учите и науку делаете.

Ученый секретарь диссертационного совета - д.х.н. О.А. Лузина:

Нужно принять заключение. Проект заключения рассылался членам диссертационного совета для ознакомления. Проект заключения содержит все необходимые пункты и заключение о том, что диссертационный совет пришел к решению присудить Фоминых Ольге Игоревне степень кандидата химических наук по специальности «органическая химия». Все согласны?

Д.х.н. А.В. Ткачев:

Предложение есть, включить в заключение замечание в части номенклатуры, чтобы в нашем заключении не оказалось ошибочных названий соединений.

Ученый секретарь диссертационного совета - д.х.н. О.А. Лузина:

То есть я редактирую заключение и отправляю Вам на согласование, Алексей Васильевич, если можно? Мы можем внести в заключение мнение диссовета по данному вопросу, включая верные названия соединений, в соответствии с ИЮПАК. Хорошо.

Принято во внимание. Кто за то, чтобы принять данное замечание? Против?
Воздержавшихся нет? Все единогласно. Все, спасибо за работу.

Председатель диссертационного совета
д.х.н., профессор

Ученый секретарь диссертационного совета
д.х.н.



Григорьев И.А.

Лузина О.А.