

Протокол № 262

заседания диссертационного совета 24.2.288.07 по защите

от 21.12.2022 г.

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

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

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

Официальные оппоненты по диссертации:

Абрамов Игорь Геннадьевич – доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой общей и физической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный технический университет» – отсутствует по уважительной причине – есть официальное письмо, положительный отзыв получен;

Тришин Юрий Георгиевич – доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой органической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет промышленных технологий и дизайна» –

присутствует.

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук», г. Москва – положительный отзыв получен.

Слушали: защиту диссертационной работы Поликарчука Владимира Андреевича «Новые трехкомпонентные реакции с участием аминоазолов и исследование способов дальнейшей функционализации азолопиримидиновых систем», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия. Стенограмма прилагается.

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

Вопросы задали: д.хим.н., проф. Рудаков О.Б., д.хим.н., проф. Шаталов Г. В., д.хим.н., доц. Шестаков А.С., д.хим.н., проф. Бутырская Е.В.

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

Результаты голосования:

«за» – 18,

«против» – нет,

«недействительных бюллетеней» – нет.

По результатам обсуждения работы принято следующее заключение:

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА
24.2.288.07, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ «ВОРОНЕЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНОБРНАУКИ РОССИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ
СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК**

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 21.12.2022 г. № 262

О присуждении Поликарчуку Владимиру Андреевичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Новые трехкомпонентные реакции с участием аминазолов и исследование способов дальнейшей функционализации азолопиримидиновых систем» по специальности 1.4.3. Органическая химия принята к защите 19 октября 2022 г. (протокол заседания № 260) диссертационным советом 24.2.288.07, созданным на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет» Минобрнауки России, 394018, Россия, г. Воронеж, Университетская площадь, д. 1, в соответствии с приказом Минобрнауки России № 105/нк от 11.04.2012 г.

Соискатель Поликарчук Владимир Андреевич, 06 января 1993 года рождения, работает младшим научным сотрудником в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Воронежский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

В 2017 г. окончил с отличием магистратуру химического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет».

В 2021 году окончил очную аспирантуру химического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет».

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

Научный руководитель – доктор химических наук, профессор Шихалиев Хидмет Сафарович, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет», химический факультет, кафедра органической химии, заведующий кафедрой.

Официальные оппоненты:

1. Абрамов Игорь Геннадьевич, доктор химических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный технический университет», кафедра общей и физической химии, заведующий кафедрой;

2. Тришин Юрий Георгиевич, доктор химических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет промышленных технологий и дизайна», кафедра органической химии, заведующий кафедрой

- дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация, федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук», г. Москва, в своем положительном отзыве, подписанном Заварзиным Игорем Викторовичем, доктором химических наук, профессором, заведующим лабораторией стероидных соединений №22, указала, что диссертация Поликарчука Владимира Андреевича является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача в области органической химии: разработаны трехкомпонентные методы синтеза азоло[1,5-а]пиримидинов и продемонстрированы способы дальнейшей их функционализации, приводящие к новым линейно связанным и конденсированным гетероциклическим системам. Рассматриваемая диссертационная работа по поставленным задачам, уровню их решения и научной новизне полученных результатов соответствует критериям, установленным пунктами 9-11, 13, 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Соискатель имеет 13 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 8 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 5 работ. Работы посвящены трехкомпонентным способам получения производных азоло[1,5-а]пиримидина, исследованию их антикоагулянтной активности, как ингибиторов факторов свертываемости крови Ха и XIa, и антикоррозионной активности по отношению к коррозии меди. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем работах. Вклад автора 80 %, объем – 5 п.л.

Наиболее значительные работы:

1. Новые варианты многокомпонентных реакций получения 1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидинов и пиридо[3,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинов / В. А.

Поликарчук, Ю. В. Чертова, А. Ю. Потапов [и др.] // Химия гетероциклических соединений. – 2020. – Т. 56, № 8. – С. 1054–1061.

2. Трехкомпонентные конденсации 3-амино-1,2,4-триазолов, метиловых эфиров 3-(2-аминозамещенных-4-метилпиримидин-5-ил)-3-оксопропионовых кислот и ряда C1 синтонов как удобный подход к пиримидин-5-ил-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидинам / А. Ю. Потапов, В. А. Поликарчук, Б. В. Папонов [и др.] // Журнал органической химии. – 2021. – Т. 57, № 2. – С. 259-267.

3. Синтез и исследование новых ингибиторов факторов свертывания крови Ха и Ха1а ряда 2Н-пиранохинолин-2-онов / А. Ю. Потапов, Б. В. Папонов, Н. А. Подоплелова, М. А. Пантелеев, В. А. Поликарчук, И. В. Леденева, Н. В. Столповская, Д. В. Крыльский, Х. С. Шихалиев // Известия Академии наук. Сер. химическая. – 2021. – № 3. – С. 492-497.

На диссертацию и автореферат поступило 5 отзывов: 1) Сорокин Виталий Викторович, доктор химических наук, профессор кафедры органической и биоорганической химии ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского»; 2) Великородов Анатолий Валериевич, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой органической, неорганической и фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет имени В.Н. Татищева»; 3) Розенцвейг Игорь Борисович, доктор химических наук, доцент, заместитель директора по научной работе ФГБУН Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения РАН; 4) Ростовский Николай Витальевич, кандидат химических наук, доцент кафедры органической химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; 5) Колобов Алексей Владиславович, доктор химических наук, доцент, профессор кафедры органической и аналитической химии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный технический университет».

Все отзывы положительные. Замечания носят рекомендательный характер.

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

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

– **разработаны** препаративно доступные методики трехкомпонентного синтеза ранее не известных 6-(3-гидрокси-1*H*-пиразол-5-ил)-азоло[1,5-*a*]пиримидин-7-олов, 6-(1*H*-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-аминов, метил 7-(4-метилпиримидин-5-ил)-2-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксилатов, а также замещенных пиридо[3,4-*e*]азоло[1,5-*a*]пиримидинов, [1,2,4]триазоло[1',5':1,2]пиридо[3,4-*e*]пиразоло[1,5-*a*]пиримидина, пиразоло[1,5-*a*]пиразоло[1',5':3,4]пиримидо[5,6-*e*]пиримидинов, 3-гетарил-2*H*-пирано[3,2-*g*]хинолин-2-онов.

– **предложены** направления практического применения синтезированных соединений в качестве ингибиторов коррозии меди, антибактериальных веществ и ингибиторов факторов свертывания крови X_a и X_{Ia} .

– **доказано** на основании комплекса спектральных данных, что реакции некоторых производных азоло[1,5-*a*]пиримидинов с гидразин гидратом в зависимости от условий проведения процесса сопровождаются ANRORC-перегруппировкой с участием атомов боковой цепи или аннелированием пиридинового цикла.

– **представлены** оригинальные пути построения пиридо[3,4-*e*]азоло[1,5-*a*]пиримидинов путем функционализации производных 6,7-замещенных азоло[1,5-*a*]пиримидинов с аммиаком, первичными аминами и гидразином.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

– **доказана** возможность протекания ряда новых трехкомпонентных реакций гетероциклизации с участием аминоказолов, позволяющих осуществить направленный синтез новых три- и тетрациклических конденсированных полиазагетероциклов обладающих практически полезными свойствами.

– **применительно к проблематике диссертации результативно использован** комплекс современных физико-химических методов исследования структуры органических соединений: ЯМР-спектроскопия на ядрах 1H , ^{13}C , в том числе двумерные эксперименты HSQC, HMBC, NOESY, хромато-масс-спектрометрия, ИК-спектроскопия с Фурье преобразованием.

– **изложены** особенности методологии аннелирования пиридинового ядра к азоло[1,5-*a*]пиримидиной матрице, основанные на взаимодействии 7-(2-

(диметиламиновинил)-6-R-азоло[1,5-а]пиримидинов с аммиаком и первичными аминами.

– **раскрыта** взаимосвязь структуры некоторых производных [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидина и их ингибирующего действия в отношении коррозии меди в нейтральных и кислотных средах. Формирование защитных пленок ингибиторов обусловлено образованием комплексных солей с атомами меди за счет их дигидропиримидиновой таутомерной формы.

– **проведена модернизация** методов циклизации 3-оксобутаннитрила с диметилацеталем N,N-диметилформамида и аминокетонами, позволяющая в одну стадию получать перспективные для дальнейшей гетероциклизации производные 2-R¹-3-R²-7-метил[1,2,4]азоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрилов.

– **изучены** и охарактеризованы химические и физико-химические свойства новых гетероциклических соединений на основе 7-гидрокси-1-метил-1,2-дигидрохинолин-6-карбальдегидов.

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

– **разработаны и внедрены** препаративно доступные способы синтеза линейно-связанных и конденсированных систем, содержащих в своей структуре фармакофорный азоло[1,5-а]пиримидиновый фрагмент.

– **определены** ингибирующие свойства [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинов в отношении коррозии меди в нейтральных и кислотных средах.

– **создана** комбинаторная библиотека новых азоло[1,5-а]пиримидинов, перспективных для исследования их биологической активности.

– **представлены** результаты первичного скрининга *in vitro* биологической активности для различных классов наработанных соединений и выявлены соединения, обладающие ингибирующей активностью в отношении факторов свертывания крови Ха и XIa и антимикробной активностью по отношению к культурам *E. Coli* и *S. Aureus*.

Оценка достоверности результатов исследования выявила: достоверность полученных результатов, обоснованность научных положений и выводов диссертации обеспечена системностью исследования, применением современных физико-химических методов анализа, использованием сертифицированного

оборудования. Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на приборах Bruker AM300 (300.13 MHz) и Bruker DRX500 (500.13 MHz) в DMSO- d_6 и TFA-d с внутренним стандартом Me_4Si . Спектры 2D ЯМР ^1H – на приборе Bruker DRX500 (500 МГц) в аналогичных условиях. Спектры ЯМР ^{13}C – на приборе Bruker DRX-500 (125.76 MHz) в DMSO- d_6 и TFA-d с внутренним стандартом Me_4Si . Хромато-масс-спектрометрическое определение чистоты целевых веществ проведено на жидкостном хроматографе Agilent 1260 Infinity с времяпролётным интерфейсом Agilent 6230 TOF LC/MS. ИК-спектры для твердых образцов зарегистрированы на спектрометре «Bruker Vertex 70» с преобразованием Фурье. Элементный анализ проводился на приборе Carlo Erba NA 1500. Температуры плавления определены на приборе Stuart SMP 30. Результаты соответствуют современным представлениям по рассматриваемой тематике и согласуются с другими экспериментальными данными, представленными в литературе.

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

В ходе защиты были высказаны следующие критические замечания и заданы вопросы: 1) Не являются ли полученные Вами конденсированные азолы токсичными? 2) Способствует ли повышение давления протеканию Ваших реакций? 3) Поясните, пожалуйста, понятие многокомпонентные реакции с точки зрения органических реакций, что под этим подразумевается? 4) Почему Вы выбрали для своих реакций ацетонитрил в качестве растворителя, есть ли для этого теоретическое обоснование? И считается ли этот растворитель полярным? 5) Вы использовали в своих реакциях с диэфиром β -кетоглутаровой кислоты один или несколько 1,2,4-триазолов? 6) Насколько принципиально введение сразу трех компонентов в колбу? Или можно было провести все обозначенные Вами взаимодействия в режиме «one-pot», т.е. при последовательном введении компонентов? 7) Есть ли объяснение хемоселективности взаимодействия гидразина в реакции, представленной на слайде номер 10, почему реагирует только одна из двух сложноэфирных групп? 8) Гидразин, при разных pH, может существовать в разных ионных формах. Объясните, пожалуйста, почему у Вас указана нейтральная

форма гидразина при проведении реакции уксусной кислоте? 9) Вы использовали двухмерную ЯМР-спектроскопию, насколько однозначно этот метод позволяет определить структуру? И использовалась ли дополнительно ИК-спектроскопия?

Соискатель Поликарчук В.А. ответил на задаваемые ему в ходе заседания вопросы и привел собственную аргументацию: 1) Определение токсичности полученных продуктов не проводилось. 2) Использование давления должно способствовать образованию продуктов, так как в реакциях не происходит образования газообразных продуктов. 3) В органической химии под термином «многокомпонентная реакция» подразумевается, что структура конечного продукта формируется с участием трех и более молекул, но это не означает, что все три молекулы реагируют друг с другом одновременно. 4) Для реакции, представленной на схеме номер 1, проводился комплекс исследований в различных условиях с использованием разных растворителей (метанол, ацетонитрил, изопропиловый спирт). Таким образом, было установлено, что реакция в ацетонитриле приводит к более высоким выходам продукта. Это связано с особенностью сольватации реагентов, что способствует протеканию реакции. Ацетонитрил является полярным апротонным растворителем. 5) В реакциях были использованы несколько замещенных аминотриазолов, аминопиразолов и аминобензимидазол. 6) В реакции с участием ацетондикарбоксилата принципиально было вводить в реакцию сразу три компонента. Для других реакций с ацетилацетонитрилом или метил арил-3-оксопропионатов только последовательное введение реагентов позволяло получить продукты с высоким выходом, в ином случае образовывались сложные смеси. 7) На схеме представлены структуры возможных продуктов. Под влиянием растворителя или из-за особенности строения азолопиримидинового фрагмента, положение 7 обладает более высокой электрофильностью, по сравнению с другой карбоксильной группой, что объясняет образование конечного продукта. Исходя из этого, преимущественно образуется именно такой интермедиат. 8) На схеме гидразин представлен как реагент. В какой ионной форме он находится в реакционной массе на схеме это не отражено. 9) Для большинства наших спорных продуктов реакции, где возможно образование нескольких изомерных структур, данный метод позволил разобраться и установить строение полученных соединений. Однако если рассматривать реакцию с ацетондикарбоксилатом, ЯМР спектроскопия не позволяет

сделать выбор в пользу одной из представленных структур. Только частичное восстановления пиримидинового цикла позволило однозначно определить строение с помощью данного метода. ИК спектроскопия также применялась в анализе продуктов реакций.

На заседании 21 декабря 2022 г. диссертационный совет принял решение за решение научной задачи по разработке трехкомпонентных методов синтеза азоло[1,5-а]пиримидиновых систем и дальнейшей их функционализации для синтеза новых гетероциклических систем, представляющих интерес в качестве биологически активных соединений, имеющей значение для развития органической химии присудить Поликарчуку В.А. ученую степень кандидата химических наук.

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

Председатель диссертационного совета 24.2.288.07



Семенов Виктор Николаевич

Ученый секретарь диссертационного совета 24.2.288.07

Столповская Надежда Владимировна

21.12.2022 г.