

В диссертационный совет 24.1.092.01 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата химических наук, доктора химических наук при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук Академику РАН М.П. Егорову

СОГЛАСИЕ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Я, Ларионов Владимир Анатольевич, доктор химических наук, ведущий научный сотрудник, заведующий Лабораторией стереонаправленного синтеза биоактивных соединений Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН даю свое согласие выступить в качестве официального оппонента диссертационной работы Лукоянова Александра Александровича на тему «Реакция [3+2]-циклоприсоединения циклических нитронатов к аринам как новый путь к синтезу N-O гетероциклов», на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия и предоставить отзыв в диссертационный совет в установленном порядке.

В соответствии с Федеральным законом от 27.07.2006 № 152-ФЗ «О персональных данных» настоящим даю согласие на обработку моих персональных данных в целях включения в аттестационное дело для защиты диссертации соискателя. Согласие распространяется на следующие персональные данные: фамилия, имя, отчество; ученая степень; ученое звание; шифр специальности, по которой защищена диссертация; место основной работы; должность; контактный телефон, e-mail; научные публикации.

Также подтверждаю, что даю согласие на размещение полного текста отзыва на диссертацию и сведений об официальном оппоненте на сайте (портале) Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской Академии Наук в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» по адресу <https://zioc.ru/events/novosti-dissertaczionnyix-sovetov> с момента подписания настоящего согласия.

Приложение: сведения об официальном оппоненте.

доктор химических наук, в.н.с, зав. лаб.

стереонаправленного синтеза биоактивных

соединений ФГБУН Института

элементорганических соединений им А.Н.

Несмеянова (ИНЭОС РАН)

Ларионов Владимир Анатольевич

Подпись д.х.н. Ларионова В.А. заверяю

к.х.н., ученый секретарь ИНЭОС РАН

Гулакова Е.Н.

17 июля 2025г



Сведения об официальном оппоненте

по диссертационной работе Лукоянова Александра Александровича на тему
**«Реакция [3+2]-циклоприсоединения циклических нитронов к аринам как
 новый путь к синтезу *N-O* гетероциклов»**, представленной на соискание ученой
 степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

Фамилия Имя Отчество оппонента	Ларионов Владимир Анатольевич
Гражданство	РФ
Ученая степень, наименование отрасли науки, научных специальностей, по которым защищена диссертация	доктор химических наук 1.4.3. Органическая химия
Ученое звание	нет
Полное наименование организации в соответствии с уставом	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук
Сокращенное наименование организации в соответствии с уставом	ИНЭОС РАН
Занимаемая должность	ведущий научный сотрудник, заведующий Лабораторией стереонаправленного синтеза биоактивных соединений
Почтовый индекс, адрес организации	119334, Москва, ул. Вавилова, д. 28, стр. 1.
Веб-сайт	https://ineos.ac.ru
Телефон	+7 (499) 135-50-47
Адрес электронной почты	larionov@ineos.ac.ru
Список основных публикаций официального оппонента по теме диссертации в рецензируемых научных	1) Khromova, O. V., Yashkina, L. V., Stoletova, N. V., Maleev, V. I., Belokon, Y. N., Larionov, V. A. Selectivity Control in

изданиях за последние 5 лет (не более
10 публикаций)

Nitroaldol (Henry) Reaction by Changing the Basic Anion in a Chiral Copper(II) Complex Based on (S)-2-Aminomethylpyrrolidine and 35-Di-*tert*-butylsalicylaldehyde // *Molecules*. – 2024. – Т. 29. – №. 21. – С. 5207.

2) Gugkaeva, Z. T., Stukalova, M. P., Smol'yakov, A. F., Tsaloev, A. T., Maleev, V. I., Larionov, V. A. Asymmetric Metal-Templated Approach to Amino Acids with a CF₃-Containing 3,2'-Pyrrolidinyl Spirooxindole Core via a Michael/Mannich [3+2]-Cycloaddition Reaction // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2024. – Т. 366. – №. 5. – С. 1205-1211.

3) Gugkaeva, Z. T., Panova, M. V., Smol'yakov, A. F., Medvedev, M. G., Tsaloev, A. T., Godovikov, I. A., Maleev, V. I., Larionov, V. A. Asymmetric Metal-Templated Route to Amino Acids with 3-Spiropyrrolidine Oxindole Core via a 1,3-Dipolar Addition of Azomethine Ylides to a Chiral Dehydroalanine Ni(II) Complex // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2022. – Т. 364. – №. 14. – С. 2395-2402.

4) Stoletova, N. V., Smol'yakov, A. F., Tyutyunov, A. A., Maleev, V. I., Larionov, V. A. A Radical Hydrohaloalkylation of the Ligand Sphere of a Chiral Dehydroalanine Ni(II) Complex: An

Asymmetric Route to Halogenated α -Amino Acid Derivatives // Tetrahedron Chem. – 2025. – T. 13. – C. 100118.

5) Gugkaeva, Z. T., Stukalova, M. P., Savelyeva, T. F., Tsaloev, A. T., Smolyakov, A. F., Larionov, V. A., Maleev, V. I. Chiral Ni(II) Dehydroalanine Complex in the Michael 1,4-Addition Reaction with Tryptanthrin CF₃-Derivative // Russian Journal of General Chemistry. – 2024. – T. 94. – №. 12. – C. 3234-3240.

6) Arsenov, M. A., Stoletova, N. V., Smol'yakov, A. F., Savel'yeva, T. F., Maleev, V. I., Loginov, D. A., Larionov, V. A. A Synthetic Route to Artificial Chiral α -Amino Acids Featuring a 3,4-Dihydroisoquinolone Core Through a Rh(III)-catalyzed Functionalization of Allyl Groups in Chiral Ni(II) Complexes // Organic & Biomolecular Chemistry. – 2023. – T. 21. – №. 46. – C. 9143-9149.

7) Tovmasyan, A. S., Mkrtchyan, A. F., Khachatryan, H. N., Hayrapetyan, M. V., Hakobyan, R. M., Poghosyan, A. S., Tsaturyan, A. H., Minasyan, E. V., Maleev, V. I., Larionov, V. A., Ayvazyan, A. G., Shibata, N., Roviello, G. N., Saghyan, A. S. Synthesis, Characterization, and Study of Catalytic Activity of Chiral Cu (II) and Ni(II) Salen Complexes in the α -Amino

Acid C- α Alkylation Reaction // Molecules. – 2023. – T. 28. – №. 3. – C. 1180.

8) Gromova, M. A., Kharitonov, Y. V., Rybalova, T. V., Larionov, V. A., Golubeva, T. S., Shults, E. E. Synthetic Transformations of Higher Terpenoids. 42.1 Synthesis of New 18-nor-4-(Carboxyethyl) isopimara-7,15-diene Derivatives and Their Cytotoxicity Assessment on MCF7, U-87 MG, and DU 145 Cancer Cell Lines // Russian Journal of Bioorganic Chemistry. – 2023. – T. 49. – №. 5. – C. 1076-1088.

9) Arsenov, M. A., Stoletova, N. V., Savel'yeva, T. F., Smol'yakov, A. F., Maleev, V. I., Loginov, D. A., Larionov, V. A. An Asymmetric Metal-Templated Route to Amino Acids With an Isoquinolone Core via a Rh(III)-catalyzed Coupling of Aryl Hydroxamates With Chiral Propargylglycine Ni(II) Complexes // Organic & Biomolecular Chemistry. – 2022. – T. 20. – №. 47. – C. 9385-9391.

10) Gugkaeva, Z. T., Smol'yakov, A. F., Maleev, V. I., Larionov, V. A. A General Asymmetric Synthesis of Artificial Aliphatic and Perfluoroalkylated α -Amino Acids by Luche's Cross-Electrophile Coupling Reaction // Organic &

Являетесь ли Вы работником Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской Академии Наук (в том числе по совместительству)?	Не являюсь
Являетесь ли Вы работником (в том числе по совместительству) организации, где работает соискатель ученой степени, его научный руководитель?	Не являюсь
Являетесь ли Вы работником (в том числе по совместительству) организаций, где ведутся научно- исследовательские работы, по которым соискатель ученой степени является руководителем или работником организации заказчика или исполнителем (соисполнителем)?	Не являюсь
Являетесь ли Вы членом Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования науки Российской Федерации?	Не являюсь
Являетесь ли Вы членом экспертных советов Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования науки Российской Федерации?	Не являюсь
Являетесь ли Вы членом диссертационного принявшего диссертацию совета к защите?	Не являюсь

Являетесь ли Вы соавтором соискателя степени по опубликованным работам по теме диссертационного исследования?	Не являюсь
---	------------

доктор химических наук, ведущий научный
 сотрудник, заведующий лабораторией
 стереонаправленного синтеза биоактивных
 соединений ФГБУН Института
 элементоорганических соединений им А.Н.
 Несмеянова (ИНЭОС РАН)

Ларионов Владимир Анатольевич

Подпись д.х.н. Ларионова В.А. заверяю
 к.х.н., ученый секретарь ИНЭОС РАН



Гулакова Е.Н.

17 июля 2025 г.

О Т З Ы В

официального оппонента Ларионова Владимира Анатольевича
на диссертационную работу **Лукоянова Александра Александровича**
*«Реакция [3+2]-циклоприсоединения циклических нитронатов к аринам как
новый путь к синтезу N-O гетероциклов»*, представленную на соискание
ученой степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.3. Органическая химия

N-O Гетероциклы – это не просто раздел органической химии, это молекулы, играющие важную роль в фармакологии, медицине, сельском хозяйстве и материаловедении. Именно эти, на первый взгляд, скромные структуры за счет своих уникальных свойств лежат в основе бесчисленного множества процессов, что делает их незаменимыми. Однако, потенциал этого класса соединений раскрыт далеко не полностью. Кроме того, существующие классические методы синтеза N-O гетероциклических соединений зачастую не удовлетворяют современным требованиям, что и диктует острую необходимость в разработке новых подходов. Постоянное развитие более совершенных, эффективных и экологичных методов синтеза является критически важной и актуальной междисциплинарной задачей. В связи с этим диссертационная работа Лукоянова А. А., направленная на рациональный синтез ранее неописанных гетероциклов, таких как бензаннелированные нитрозоацетали, 3-арил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазины и 3-винил-бензизоксазолы путем взаимодействия аринов с циклическими нитронатами, **безусловно является актуальной**. Также в работе изучена стабильность полученных соединений и продемонстрирована дальнейшая их пост-синтетическая трансформация.

Диссертация Лукоянова А. А. построена стандартным образом и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Работа изложена на 206 страницах печатного текста, содержит 100 схем, 9 рисунков и 3 таблицы. Список использованной литературы содержит 259 ссылок на работы российских и зарубежных авторов.

Обзор литературы состоит из четырех главных разделов: 1) сборка 1,2-бензизоксазольного цикла; 2) получение солей бензизоксазолия; 3) синтез 2,3-дигидро-1,2-бензизоксазолов (бензизоксазолинов) и 4) получение 1,2-бензизоксазолин-3-онов. В первом разделе подробно описаны основные методы синтеза бензизоксазолов. Во втором разделе кратко изложено получение солей бензизоксазолия. В третьем разделе в основном представлен обзор работ по синтезу производных бензизоксазолина. В последнем разделе освещены работы по синтезу 1,2-бензизоксазолин-3-онов. Следует отметить, что в литературном обзоре процитировано более

197 ссылок, а в общем счете при написании диссертации Лукоянов А. А. проработал большой объем литературных данных – 259 источников.

С учетом актуальности направления и на основании рассмотренных в обзоре литературы данных сформулирована следующая **цель работы**: Исследование реакции [3+2]-циклоприсоединения пяти- и шестичленных циклических нитронатов с *in situ* генерируемыми аринами, изучение химических свойств образующихся циклоаддуктов, а также разработка на основе этих процессов новых методов получения ценных для медицинской химии полупродуктов.

Вторая глава диссертационного исследования посвящена **обсуждению результатов** и состоит из 5 разделов. На первом этапе реализован синтез α -незамещенных, α -алкильных и α -галогенированных нитроалкенов путем конденсации бензальдегидов с первичными нитроалканами. Были подобраны различные методики для получения продуктов с высокими выходами. На следующем этапе были получены циклические шестичленные нитронаты с помощью реакции [4+2]-циклоприсоединения между выделенными нитроалкенами и различными коммерчески доступными алкенами в присутствии хлорида олова(IV) в качестве кислоты Льюиса. Дополнительно были синтезированы пятичленные нитронаты путем взаимодействия нитроалкенов либо с илидами серы или с диэтилброммалонатом. В третьей основной части главы изучалась реакция присоединения аринов к пятичленным- и 3-алкил-шестичленным циклическим нитронатам. Таким образом удалось синтезировать набор стабильных бензаннелированных нитрозоацеталей. На основе экспериментальных данных и DFT расчетов предложен механизм образования бензаннелированных нитрозоацеталей и объяснен высокий диастереоселективный контроль при сборке молекулы. Далее, продемонстрированы синтетические трансформации полученных нитрозоацеталей путем восстановительного и кислотного расщепления. В четвертом разделе главы приводятся результаты реакции взаимодействия аринов с шестичленными циклическими нитронатами, незамещенными по 3-му положению. Данная реакция позволила синтезировать 3-арил-5,6-дигидро-4*H*-1,2-оксазины. Интересно, что в зависимости от структуры нитроната, получались либо 3-арил-1,2-оксазины или их смесь с нитрозоацеталем. Далее обсуждается механизм реакции присоединения и проводятся синтетические трансформации полученных 3-арил-1,2-оксазинов путем алкилирования, каталитического гидрирования и восстановления цианборгидридом натрия. В пятом разделе описывается синтез 3-винил-бензизоксазолов с помощью реакции аринов с 3-бром-1,2-оксазин-*N*-оксидами. Полученные 3-винил-бензизоксазолы подвергались дальнейшим превращениям с помощью реакций восстановления и окисления.

В экспериментальной части приведены данные, необходимые для интерпретирования, понимания и анализа полученных автором результатов, а также проверки их достоверности. Строение всех синтезированных соединений установлено и доказано с помощью современных физико-химических методов анализа: ЯМР и масс-спектрометрии высокого разрешения. Практически для каждого класса полученных соединений приведены результаты рентгеноструктурного анализа, что позволило однозначно подтвердить структуру соединений и конфигурацию стереоцентров. Следует отметить наличие в экспериментальной части структур синтезируемых соединений, что облегчает интерпретирование спектров ЯМР.

В заключении сформулированы выводы, которые соответствуют поставленным задачам.

Научная новизна и теоретическая значимость диссертации состоит в предложении новых методов синтеза ранее неописанных бензаннелированных нитрозоацеталей, 3-арил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазинов и 3-винил-бензизоксазолов путем направленного присоединения аринов к пятичленным и шестичленным циклическим нитронатам.

Практическая значимость диссертационного исследования заключается в разработке методов синтеза производных бензизоксазола, которые имеют перспективу применения в медицинской химии, агрохимии и других областях органической химии.

Достоверность результатов диссертации и обоснованность сделанных выводов обеспечивается использованием современных химических и теоретических представлений и экспериментальных подходов при интерпретации результатов, включая широкое применение физико-химических методов анализа. В результате проделанной работы опубликованы 3 экспериментальные статьи и 1 обзор в международных химических журналах по профилю органической химии, а также результаты исследований прошли широкую апробацию на 5 конференциях с публикацией тезисов докладов.

Автореферат и публикации полностью отражают содержание диссертационной работы.

Таким образом, на основании проведенного анализа можно заявить, что цель работы, поставленная автором, достигнута, а соответствующие ей задачи полностью выполнены. Положения, выносимые на защиту, являются обоснованными и полностью отвечают сути проделанной работы.

Работа оформлена на высоком методическом и синтетическом уровне. Тем не менее, в ходе ознакомления с текстом диссертационной работы возникли следующие вопросы и замечания, которые не носят принципиального характера, а некоторые в большей степени имеют дискуссионную и редакционную направленность:

- *литературный обзор:*
 - Схема 28 (стр. 31). Для соединения **121** не указано соотношение диастереомеров.
 - Схема 45 (стр. 42). Не совсем ясно, каким образом генерируется радикал из тиола для получения промежуточного соединения **194**.
- *результаты и обсуждение:*
 - Схема 9 (стр. 59). Почему для синтеза шестичленных циклических нитронатов использовали именно хлорид олова (IV). Пробовали ли для этой реакции использовать другие менее токсичные кислоты Льюиса?
 - Схемы 13-15. Выходы некоторых нитрозоацеталей **18**, **20** не очень высокие. Почему реакцию проводили только в ацетонитриле и пробовали ли использовать для этой реакции другие растворители?
 - На схемах 13-15 следовало привести соотношение диастереомеров (*dr*) для всех соединений.
- *экспериментальная часть:*
 - Для соединения **3п** не хватает сигнала протона при двойной связи в спектре ЯМР ^1H .

В целом несмотря на отмеченные замечания и вопросы, диссертация представляет собой завершённую научно-исследовательскую работу. Научные результаты, полученные диссертантом, имеют существенное значение как для развития тонкого органического синтеза в целом, так и разработки новых методов функционализации молекул. Диссертационная работа по своим целям, задачам, научной новизне, содержанию и методам исследования соответствуют п. 1 «Выделение и очистка новых соединений» и п. 3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул» паспорта специальности 1.4.3 Органическая химия.

Полученные в диссертации теоретические и научные результаты могут быть полезны следующим научным и образовательным организациям, работающим в области органической химии и синтеза гетероциклических соединений: Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН (Екатеринбург), Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова РАН (Казань), Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН (Новосибирск), Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН (Москва), Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (Иркутск), Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН (Москва), Институт металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева РАН (Нижний Новгород), Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова (Москва), Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург).

На основании проведенного анализа можно заявить, что по своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и

практической значимости полученных результатов представленная диссертационная работа удовлетворяет требованиям, установленным п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), а ее автор, **Лукоянов Александр Александрович** несомненно заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия.

Официальный оппонент:

Заведующий лабораторией
Стереонаправленного синтеза биоактивных соединений,
ведущий научный сотрудник
ФГБУН Институт элементоорганических
соединений им. А.Н. Несмеянова
Российской академии наук,
доктор химических наук
(специальность – 1.4.3. Органическая химия)

Ларионов Владимир Анатольевич

Наименование организации:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН)

Почтовый адрес: 119334, г. Москва, ул. Вавилова, д. 28, стр. 1

Телефон: +7 (499) 135 5047

E-mail: larionov@ineos.ac.ru

Сайт организации: <https://ineos.ac.ru/>

Подпись Ларионова В.А. заверяю:

Ученый секретарь ИНЭОС РАН, к.х.н.



/ Гулакова Е. Н. /

22 сентября 2025 г.