

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

13 марта 2020 г.

ЗАЩИТА ДИССЕРТАЦИИ

младшим научным сотрудником Лаборатории направленных трансформаций природных соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук Брусенцевой Ольгой Игоревной на тему: «Модификация структуры фурановых лабданоидов посредством реакций, катализируемых соединениями меди», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 — органическая химия.

Научный руководитель: д.х.н., проф. Шульц Э.Э.

Официальные оппоненты:

Сильников Владимир Николаевич, РФ, доктор химических наук, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией органического синтеза Института химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН)

Слынько Николай Мефодьевич, РФ, кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярных биотехнологий Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук (ИЦиГ СО РАН)

Ведущая организация: Институт нефтехимии и катализа - Обособленное структурное подразделение федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского Федерального исследовательского центра Российской академии наук (ИНК УФИЦ РАН)

На заседании присутствовали 18 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.	Бардин Вадим Викторович	д.х.н., Член совета	02.00.08
5.	Волчо Константин Петрович	д.х.н., Член совета	02.00.03
6.	Меженкова Татьяна Владимировна	д.х.н., Член совета	02.00.03
7.	Горностаев Леонид Михайлович	д.х.н., Член совета	02.00.03
8.	Салахутдинов Нариман Фаридович	чл.-корр. РАН, Член совета	02.00.03
9.	Третьяков Евгений Викторович	д.х.н., Член совета	02.00.03
10.	Колтунов Константин Юрьевич	д.х.н., Член совета	02.00.03
11.	Зибарев Андрей Викторович	д.х.н., Член совета	02.00.03
12.	Платонов Вячеслав Евдокимович	д.х.н., Член совета	02.00.03
13.	Макаров Александр Юрьевич	д.х.н., Член совета	02.00.03
14.	Карпов Виктор Михайлович	д.х.н., Член совета	02.00.03
15.	Малыхин Евгений Васильевич	д.х.н., Член совета	02.00.03
16.	Бородкин Геннадий Иванович	д.х.н., Член совета	02.00.03
17.	Шульц Эльвира Эдуардовна	д.х.н., Член совета	02.00.03
18.	Ткачев Алексей Васильевич	д.х.н., Член совета	02.00.03

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

Кворум у нас состоялся. Оппоненты, а главное соискатель есть. Мы можем начать работу по защите диссертации. Пожалуйста, Ольга Анатольевна.

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

Доброе утро, в диссертационный совет поступило заявление от Брусенцевой Ольги о том, что она хочет защитить кандидатскую диссертацию. У нас в диссертационном совете имеются все необходимые документы для этого: это заявление, поданное 20-го декабря 2019 года, копия диплома о высшем образовании, о том, что она закончила Новосибирский Государственный Университет, справка об обучении в аспирантуре и сдаче кандидатских экзаменов, список научных трудов, отзыв научного руководителя, заключение организации, в которой выполнялась диссертация, отзыв ведущей организации, пять отзывов на автореферат, отзывы оппонентов и оппоненты сами здесь, а также копия документа о смене фамилии - это копия свидетельства о браке, то есть все необходимые документы для защиты имеются. Можно приступить к защите.

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

Вопросов естественно нет. Все, пожалуйста, Ольга Игоревна, 20 мин.

Брусенцева О.И.:

Здравствуйте. Тема диссертационной работы: Модификация структуры фуранолабданоидов посредством реакций, катализируемых соединениями меди. Объектом нашего исследования является фломизоиковая кислота. Мы получаем её изомеризацией при действии p-TSA в кипящем бензоле из более доступного фуранолабдоноида - ламбертиановой кислоты. Впервые фломизоиковая кислота 1 получена как продукт ферментативного гидролиза растительных гликозидов 2 и 3, содержащихся в лекарственном растении зопник Янгхазбенда. Позднее фломизоиковая кислота идентифицирована как агликон в эремостахиине 4, выделенном из метанольного экстракта корневищ растений семейства губоцветных. Эти растения применяются как местные анальгетики при лечении лихорадки и кашля, а настойку из *P. tuberosa* принимают при воспалительных процессах в легких, бронхите, лихорадке, геморрое и некоторых заболеваниях нервной системы. При изучении биологической активности фломизоиковой кислоты (1) было найдено, что это соединение обладает анальгетической активностью в тесте химического раздражения на уровне препарата сравнения анальгина, также она ингибирует фермент α -глюкозидазу в микромолярных концентрациях. А для гликозида (3) обнаружена антиоксидантная активность в тесте с дифенилпикрилгидразилом.

Ранее в нашей лаборатории проведены модификации структуры фломизоиковой кислоты по фурановому циклу, включающие реакции окислительного сочетания, катализируемого ацетатом палладия, с активированными алкенами; реакции, приводящие к образованию 1,3,4 и 1,2,4-оксадиазолилпроизводных фломизоиковой кислоты. Среди последних следует выделить соединение 5, которое проявляет значительную цитотоксичность в отношении лимфоидных опухолевых клеток человека и рака молочной железы. Реакцией Дильса-Альдера диеновых производных фломизоиковой кислоты с циклическими алкенами получены различные спиросоединения, лабданоидные нафтохиноны или изоиндолиноны. Модификацией по кислотной группе, получены различные амиды. Изучение противоопухолевых свойств азотсодержащих производных фломизоиковой кислоты выявило перспективные противоопухолевые и цитотоксические

агенты. Так, бискарбоксамид 6 проявляет цитотоксичность в отношении различных опухолевых клеток человека, таких как рак молочной железы, меланома, лейкомия.

Целью нашей работы является селективная модификация структуры фуранолабданоидов посредством медь (I)- катализируемой реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения моно-, диалкинилзамещенных производных фломизоиковой кислоты к азидам моносахаридов и диазидам. В рамках нашей работы поставлены задачи синтеза различных пропаргилокси- и пропаргиламинопроизводных фломизоиковой кислоты; синтез 1,2,3-триазольных гликозидов фломизоиковой кислоты; изучения закономерности взаимодействия лабданоидных алкинов с различными гликозилазидами; получение дигидразида бисглюкуронизида фломизоиковой кислоты. Установление перспективных направлений, приводящих к синтезу новых типов макрогетероциклических соединений лабданового ряда, и оптимизация условий их получения; изучение координационных свойств макроциклических соединений. Изучение взаимосвязи «структура-биологическая активность» для новых гетероциклических и макрогетероциклических производных фломизоиковой кислоты.

Для введения в структуру молекулы фломизоиковой кислоты сахарного фрагмента мы использовали реакцию Cu(I) катализируемого 1,3-диполярного циклоприсоединения алкинильных производных фломизоиковой кислоты к различным гликозилазидам, потому что эта реакция региоспецифична, протекает с высокими выходами, проста в проведении. Полученные в ходе этой реакции триазолилгликозиды устойчивы в физиологических средах. Для проведения этой реакции нами осуществлен синтез различных пропаргилокси- и пропаргиламинометильных производных фломизоиковой кислоты. По кислотной группе реакцией фломизоиковой кислоты 1 с пропаргилбромидом в присутствии карбоната калия в ДМФА получен ее пропаргильный эфир 7. Амид 8 получен реакцией хлорангидрида фломизоиковой кислоты с гидрохлоридом пропаргиламина в присутствии триэтиламина. Восстановлением метилового эфира фломизоиковой кислоты при действии LiAlH_4 в ТГФ получили спирт 10, дальнейшее O-пропаргилирование которого действием пропаргила бромистого в присутствии NaH привело к образованию соединения 11. Введение алкинильного фрагмента по терпеновому остову осуществляли в две стадии: аллильное окисление SeO_2 в диоксане с образованием 7 α -гидрокси-производного 12 и его реакция с пропаргиллом бромистым, приводящая к целевому алкину 13.

В качестве исходного соединения для получения алкинов по фурановому циклу использовали метил 16-формиллабдатриеноат 15, который предварительно получали формилированием по Вильсмайеру-Хааку из метилового эфира фломизоиковой кислоты. В реакции альдегида 15 с пропаргиллом бромистым в присутствии активированной цинковой пыли нами получены гомопротаргильные спирты 14а,б, представляющие собой трудноразделимую смесь эпимеров (соотношение ~1:1, выход 66%). Восстановлением метил 16-формилфломизоикоата 15 действием боргидрида натрия нами получено оксиметильное производное 16, дальнейшее взаимодействие которого с пропаргилбромидом в присутствии NaH приводит к образованию пропаргил оксиметильного производного 17. Синтез пропаргиламинометильного производного 18 включал восстановительное аминирование метил 16-формилфломизоикоата 15, которое протекало по следующей последовательности: взаимодействие с гидрохлоридом пропаргиламина в присутствии триэтиламина и

последующее восстановление имина боргидридом натрия в метаноле. Для защиты вторичной аминогруппы мы использовали трет-бутоксикарбонильную (Boc) защиту, её введение осуществляли реакцией с дитретбутилдикарбаматом в хлористом метиле в присутствии триэтиламина.

Реакцию спиртов 14а,б с D-ксилопиринозилазидом проводили в ацетонитриле в присутствии диизопропилэтиламина и каталитического количества CuI в течение 24 ч при комнатной температуре. В результате реакции выделили смесь триазилилпроизводных 25а,б с выходом 40%. При проведении этой реакции в присутствии каталитического количества $\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$ и аскорбата натрия в водном хлористом метиле при нагревании до 40°C выход продуктов 25а,б составил 65%. Таким образом для проведения дальнейших реакций циклоприсоединения нами выбраны условия «б». При взаимодействии гомопропаргильных спиртов 14а,б с D-галактопиранозилазидом целевые триазолы синтезированы с выходом около 40%.

При проведении реакции пропаргил оксиметильного производного 17 с гликозилазидами, включающими в себя фрагменты ксилозы, арабинозы, глюкозы и галактозы, целевые триазолы выделены с выходом около 60%.

При взаимодействии пропаргилового эфира фломизоиквой кислоты 7 с выбранными гликозилазидами 20–23 выход целевых продуктов составил 80 %.

В аналогичных условиях проводили взаимодействие алкина 11 с гликозилазидами 20-23, выход полученных триазолов чуть меньше, около 70 %.

При взаимодействии пропаргилового эфира 13 с тетра-О-ацетил галактопиранозилазидом целевой триазол выделен нами с выходом около 60%, а при реакции с глюкопиранозилазидом с выходом около 70%.

Реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения пропаргиламинометильного производного 18 к глюкуропиранозилазиду в вышеописанных условиях не протекала; из реакционной смеси выделили исходные соединения. Более успешным оказалось проведение реакции алкина 18 с азидом 25 в присутствии CuI, диизопропиламина в безводном CH_3CN при комнатной температуре. В результате целевой глюкуронозид 41 выделили с выходом 55%. В этих же условиях получили и глюкуронозид 43 с выходом в 50%. Снятие ацильной защиты с гликозидных фрагментов проводили гидразин гидратом в смеси растворителей хлороформ-метанол. Одновременно со снятием ацильной защиты, происходило введение гидразидной группы, по которой в дальнейшем можно проводить модификацию. Полученные гидразиды очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле и выход этих продуктов составил 55 и 80 %.

В развитии выше приведенных исследований по синтезу триазилилзамещенных гликозидов фломизоиквой кислоты нами продемонстрирована возможность введения сахарного фрагмента по двум положениям C16 и C18. В синтезе целевого соединения дигидразида бисглюкуронозида фломизоиквой кислоты мы использовали пошаговую стратегию, заключающуюся в получении гликозида фломизоиквой кислоты по карбоксильной функции, введении фрагмента N-триазилилглюкуронозида в фурановый цикл и получении дигидразида. На первой стадии синтеза проводили взаимодействие фломизоиквой кислоты 1 с бромидом 45 в присутствии карбоната цезия и тетрабутиламмоний бромида. Выход 4β-глюкуронозида составил 75%. Формилированием его по Вильсмайеру-Хааку получали региоспецифично 16-формилпроизводное 47 (выход

80%). Восстановительным аминированием по формильной группе, действием пропаргиламина (обработка гидрохлорида пропаргиламина триэтиламино и восстановление промежуточного имина действием NaBH_4) получили аминопропаргильное производное 48 (выход 45%). Алкин 48 в реакции Cu(I) - катализируемого 1,3-диполярного циклоприсоединения с азидом 40 привел к образованию бисглюкуронозида 49. Конфигурация гликозидной связи β , о чем свидетельствуют данные ЯМР спектров. Обработкой бисглюкуронозида 47 гидразингидратом в смеси растворителей хлороформ-метанол получен целевой продукт, его выход составил 56%.

Для решения поставленной задачи, связанной с синтезом новых макрогетероциклических производных фломизоиквой кислоты, нами выбрана конвергентная стратегия, включающая получение диазидов различной длины линкера, диалкина фломизоиквой кислоты и их Cu(I) -катализируемое 1,3-диполярное циклоприсоединение. Синтез диалкина 53 включал формилирование по Вильсмайеру-Хааку по 15-ому положению ранее синтезированного алкина 19. Восстановительное аминирование последнего привело к образованию соединения 51 с выходом 75%. Взаимодействие диалкина 52 с ди-трет-бутилдикарбонатом выполнено в хлористом метиле в присутствии триэтиламина с получением целевого алкина с выходом 91%.

Реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с 1,5-диазидопентаном проводили в присутствии CuI и диизопропилэтиламина в ацетонитриле в условиях сильного разбавления при комнатной температуре. 1,5-Пентадиазид добавляли в реакционную смесь порциями по 0.1 экв. с интервалом 10 ч, с последующим перемешиванием до полной конверсии диалкина 53, общее время реакции 90 ч. Из реакционной смеси колоночной хроматографией на силикагеле выделили макроциклическое соединение с выходом 46%. При замене каталитической системы на пентагидрат сульфата меди-аскорбат натрия, а ацетонитрила на водный хлористый метилен выход целевого макроцикла увеличился. Снятие трет-бутоксикарбонильной защиты проводили действием трифторуксусной кислоты в хлористом метиле.

Реакцией диалкина 53 с 1,6-диазидогексаном в условиях «б» получили макроцикл 58 с выходом 67%. Практически аналогичные результаты получены в реакциях с 1,10-диазидодеканом.

В реакции с диазидом 66 результаты похожие, а при взаимодействии диалкина 53 с диазидом 63 выход целевого макроцикла оказался чуть меньше. Снятие трет-бутоксикарбонильной группы во всех случаях проводили одинаково, действием трифторуксусной кислоты в хлористом метиле. На основании полученных результатов мы можем сделать вывод, что выход целевых макроциклов зависит от длины линкера в диазиде.

Дизайн и синтез соединений, способных образовывать устойчивые комплексы с ионами металлов, представляет интерес в химии супрамолекулярных соединений, медицинской химии, в разработке средств диагностики и лечения заболеваний.

Нами проведено исследование возможности комплексообразования наших макроциклов с ионами цинка (II). Указанное исследование выполнено с помощью ^1H ЯМР-спектроскопии с использованием метода молярных отношений. Из данных ЯМР-титрования видно, что в точках 0.5 экв. и 1 экв. имеются перегибы, следовательно, в растворе образуется комплекс состава $2(62) \times \text{Zn}$ (перегиб после добавления 0.5 экв.

металла) и комплекс состава $(62) \times \text{Zn}$ (перегиб в области 1.0 экв. металла в кривой титрования протонов $\text{CH}_2\text{-4}$ и $\text{CH}_2\text{-9}$). Наиболее заметный слабopольный сдвиг сигналов указывают, что за связывание иона цинка Zn^{+2} отвечают фурановый цикл и атомы азота N-3 1,2,3-триазольных циклов. Отсутствие координации по аминoгруппам следует из менее выраженного изменения химических сдвигов протонов метиленовых групп $\text{CH}_2\text{-4}$ и $\text{CH}_2\text{-9}$, соседних к фурановому циклу. С помощью программы EQNMR было определено значение константы устойчивости комплекса состава $2(62) \times \text{Zn}$: $\log K = 1.71 \pm 0.23$.

Аналогичные исследования проведены и для макроцикла 56. Из результатов титрования следует, что в растворе образуется комплекс состава $2(56) \times \text{Zn}$ (перегиб в области 0.5 экв. металла) и комплекс состава $(56) \times \text{Zn}$ (перегиб в области 1.0 экв. металла). Наиболее заметный слабopольный сдвиг сигналов наблюдался для протонов метиленовых групп, расположенных между аминoгруппами и фурановым циклом. Полученные данные свидетельствуют, что за связывание иона цинка Zn^{+2} отвечают фурановый цикл и атомы азота вторичных аминoгрупп; в комплексе состава $2(56) \times \text{Zn}$ металл координирован с двумя атомами азота и фурановым циклом в каждой молекуле двух лигандов. С помощью программы EQNMR рассчитали значение константы устойчивости комплекса состава $2(397) \times \text{Zn}$ $\log K = 2.39 \pm 0.15$. Как видно, координационные свойства лабданоидных макроциклических соединений 56 и 62 зависят от размера полости.

В лаборатории фармакологических исследований изучена аналгетическая активность представленных глюкоуронозидов флормизоиновой кислоты. Следует отметить, что глюкоуронозид 43 проявил аналгетическую активность в тесте химического раздражения на уровне препарата сравнения в дозе 2.5 мг/кг. А в тесте «горячая пластина» гликозиды 42 и 44 увеличивали латентное время нахождения мышек на горячей пластине.

В институте медицины и психологии при НГУ изучены противоопухолевые свойства практически всех синтезированных нами соединений. Из этих соединений наибольшей цитотоксичностью обладало макроциклическое соединение 62. Это соединение ингибировало жизнеспособность опухолевых клеток моноцитов человека (MT-4) и рака молочной железы (MDA-MB-231) в микромолярных концентрациях. Его активность сравнима с активностью препарата доксорубина. Указанное соединение 62 обладало значительной селективной цитотоксичностью в отношении клеток глиобластомы T-98G. Макроциклическое производное 62 в 4 раза превышало активность препарата ломустина, рекомендованного для применения в терапии глиобластомы. Также превосходит препарат сравнения в отношении опухолевых клеток предстательной железы. Как видно, указанное соединение перспективно для дальнейшего изучения противоопухолевой активности.

Из нашей работы мы можем сделать следующие выводы:

1. Предложены рациональные методы синтеза терминальных алкинов лабданового ряда: 7(R)-пропинилокси-, 16-пропинилоксиметил, 16-пропиниламинoметил-, 16-(1□-гидрокси)бутинил-, 18-алкинилокси-, а также 18-нор-4β-(пропинилоксикарбонил)- и 18-нор-4β-(пропинилкарбамоил)- 15,16-эпоксилабда-8(9),13,14-триенатов.

2. Осуществлен региоселективный синтез гликоконъюгатов фуранолабданоидов, содержащих N-гликозил-1,2,3-триазольные заместители в положениях C-7, C-16 или C-18, который заключается в реакции алкинилпроизводных лабдатриенов с азидами перацелированных моносахаридов: глюкозы, галактозы,

арабинозы, ксилозы и глюкуроновой кислоты реакции посредством медь(I)-катализируемой реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения.

3. Разработан удобный подход к синтезу 5',5''-бисгидразида 18-нор-4 β -(β -D-глюкопиранозидурино)оксикарбонил]-16-[N-глюкопиранозидурино-1,2,3-триазол-4-илметиламинометил]-15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриеноната. Показано, что формилирование продукта реакции фломизоиковой кислоты с метил-1-дезоксид-2,3,4-три-O-ацетил-1-бром- α -D-глюкопиранурином протекает селективно по положению C-16 фуранолабданоида.

4. Последовательностью селективных реакций формилирования, восстановительного аминирования, введения защитных групп и медь-катализируемого азид-алкинового циклоприсоединения метил 15,16-бис[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(пропаргиламинометил)]-15,16-эпоксилабдатриеноната к диазидам синтезированы бистриазолилсодержащие макрогетероциклические соединения. Состав и выходы продуктов макроциклизации значительно зависят от длины линкера в диазиде. Для некоторых макроциклических соединений обнаружена способность связывания с ионами цинка (II).

5. В лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН установлена анальгетическая активность производных N-триазолил гликозидов C-16, C-18- производных фломизоиковой кислоты в тестах химического и термического раздражения. В результате первичного тестирования *in vitro* на базе Института медицины и психологии им. В. Зельмана НГУ выявлены селективные и перспективные для дальнейшего изучения ингибиторы роста опухолевых клеток человека в ряду макроциклических производных.

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

Все, спасибо. Вопросы возникли у кого-нибудь? Пожалуйста

д.х.н. В.Е. Платонов:

Скажите, пожалуйста, вот Вы проводили реакцию формилирования, и эта реакция имела определенную ориентацию по Вильсмайеру-Хааку. Как вы это объясняете, что продукт в основном в положении два, а не в положении пять? И есть двойная связь. Почему по двойной связи не могло пойти?

Брусенцева О.И.:

Формилирование в фурановом цикле идет по положению C-16 (положение 2) в нашем случае, потому что имеется донорный терпеновый заместитель в фурановом цикле, который как раз и ориентирует реакции электрофильного замещения преимущественно в 16-е положение (положение 2).

д.х.н. В.Е. Платонов:

А почему по двойной связи не могло пройти формилирование, там же, смотрите, у вас при двойной связи 4 алкильных группы. Почему?

Брусенцева О.И.:

Таких продуктов не наблюдали вообще, то есть, если иногда по 15-ому положению (5 положение) происходит формилирование, то ... Вероятно стерические факторы, потому что и метильная группа, и метокси-группы...

д.х.н. В.Е. Платонов:

В положение 5 не идет формилирование вообще?

Брусенцева О.И.:

Положение 5, Вы имеете в виду вот это? (указывает на слайде). Почему же, если просто метиловый эфир фломизоиновой кислоты, то такие продукты выделялись, просто они минорные, а если в случае глюкуронозида фломизоиновой кислоты, то вообще они не выделялись. Не наблюдали мы таких продуктов ни по спектрам ЯМР, ни после колоночной хроматографии.

д.х.н. В.Е. Платонов:

Скажите, пожалуйста, у Вас на последней стадии реакции катализируются соединениями меди. Какой механизм этот катализ имеет - не имеет?

Брусенцева О.И. :

Катализ осуществляется солями меди (I), то есть в системе пентагидрат сульфата меди-аскорбат натрия. Аскорбат натрия выступает как восстановитель и движущей силой являются, как раз, ионы меди (I), т.е. на первой стадии образуются ацетилениды меди, которые взаимодействуют с триазидами, ой с азидами. Сейчас, секундочку, у меня есть дополнительный слайд с механизмом.

д.х.н. В.Е. Платонов:

Без солей меди не идет реакция?

Брусенцева О.И.:

Без солей меди реакция идет, но образуется два региоизомера, а в данном случае, мы избегаем возможности этого. Образуется один региоизомер.

д.х.н. В.Е. Платонов:

И последний вопрос. Скажите, а зачем вы получали комплексы цинка, солями $Zn(ClO_4)_2$? Зачем именно эта соль была выбрана, зачем именно нужно было комплекс с цинком, какова роль цинка, нельзя ли использовать другие соединения $ZnSO_4$, $ZnCl_2$?

Брусенцева О.И.:

Мы проводили исследование, потому что в наличии был перхлорат цинка, интересно рассматривать комплексообразование с ионами цинка, потому что цинк участвует в важных метаболических процессах в организме человека, то есть входит в состав большинства ферментов, участвует в транскрипции белков и аминокислот. Пробовали проводить комплексообразование с ионами ртути и магния, но не наблюдали комплексов.

д.х.н. В.Е. Платонов:

А $Zn(ClO_4)_2$, а не другая соль цинка? Чем обусловлен выбор?

Брусенцева О.И.:

Чтобы растворимая соль была.

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

Так, еще вопросы, пожалуйста.

д.х.н. Л.М. Горностаев:

Ольга Игоревна, вопрос первый. Вы получали азиды сахаров, и написано, что спектральные данные совпадали с литературными данными, а литературный способ получения этих веществ менее эффективный, чем тот, которым Вы получали?

Брусенцева О.И.:

Нет, азиды сахаров мы получали по литературным методикам, то есть это последовательные превращения: сначала перацетилирование, потом бромирование в гликозидное положение и реакция с азидом натрия.

д.х.н. Л.М. Горностаев:

Все, я понял. И вот для деацетилирования использовали гидразин гидрат, получилось хорошо, что получаются гидразиды. А, всё-таки, другие способы деацетилирования?

Брусенцева О.И.:

На самом деле пробовали проводить снятие ацетильной защиты в других условиях, то есть мы пробовали метилатом натрия и пробовали оксид магния, но если честно, то делали на примере глюкуронозидов, то есть с фрагментом глюкуроновой кислоты и не получалось снять. Я знаю, что в литературе на других сахарных фрагментах успешно проходит снятие ацильной защиты, но вот в нашем случае не выделяли продуктов.

д.х.н. Л.М. Горностаев:

Полученный гидразид, все-таки, пристроили где-нибудь?

Брусенцева О.И.:

С гидразидом пробовали получать пиразолы, но это исследование не в рамках этой работы и не доведено до ума.

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

Пожалуйста

чл.-корр., д.х.н. Н.Ф. Салахутдинов:

Скажите, пожалуйста, у меня вопрос по части «гликозилирования» в вашей работе. Не было ли у Вас попыток получить два сахара, вот Вы получали два сахара в разных частях, а вот в одном положении?

Брусенцева О.И.:

Я поняла, нет.

чл.-корр., д.х.н. Н.Ф. Салахутдинов:

Не было попыток или не получали?

Брусенцева О.И.:

Не было попыток.

Так, еще вопросы. Пожалуйста.

д.х.н. А.Ю. Макаров:

Скажите, пожалуйста, почему у Вас для разных макроциклов по-разному координируется Zn? Есть какие-нибудь идеи?

Брусенцева О.И.:

На самом деле, кроме того, что это зависит от размера полости, нет никаких идей. Но мы делаем этот вывод, исходя из данных ЯМР-титрования. Тут я даже скажу так, что если рассматривать координацию фуранового цикла с ионом цинка, то мы даже достоверно не знаем, связывается ли он через двойную связь или атом кислорода, потому что в литературе чаще встречается через неподелённую пару атома кислорода. Все равно это дальнейшее исследование, строение комплекса предположительно, потому что мы не выделяли в чистом виде, установлено только стехиометрическое соотношение.

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

Евгений Викторович

д.х.н. Е.В. Третьяков:

Скажите, пожалуйста, а вот азиды незащищенных сахаров Вам известны? И можно ли с ними провести те превращения, которые вы делали?

Брусенцева О.И.:

Нет, не встречала. Обычная классическая цепочка превращений включает в себя ацетилирование, получение азидов и потом уже снимают защитные группы.

д.х.н. Е.В. Третьяков:

Здесь есть принципиальное значение по химии? Или вы не задумывались, что можно так сделать?

Брусенцева О.И.:

Да, конечно, есть ограничение по химии. Кислотность гидроксильных групп выше, чем в гликозидном положении, в общем, реакции будут протекать по кислородам гидроксильных групп, а потом уже в гликозидное положение, поэтому их первоначально надо защитить.

д.х.н. Е.В. Третьяков:

Еще у меня такой вопрос, когда Вы синтезировали макроциклы, наблюдали ли продукты межмолекулярной сшивки? А если наблюдали, то какова их сумма?

Брусенцева О.И.:

Межмолекулярной сшивки - это, Вы имеете в виду димеры и тетрамеры?

д.х.н. Е.В. Третьяков:

Ну, конечно-конечно.

Брусенцева О.И.:

Нет, не наблюдали, и колоночной хроматографией они не выделялись.

д.х.н. Е.В. Третьяков:

С чем это может быть связано? Ведь размер циклов довольно большой и вот этому - вот второму концу все равно куда зацепиться, внутри молекулы или к другой.

Брусенцева О.И.:

Мы проводили в условиях очень большого разбавления, и это позволило избежать образования побочных продуктов.

д.х.н. Е.В. Третьяков:

Хорошо, спасибо.

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

Пожалуйста, Алексей Яковлевич

Зам. председателя диссертационного совета – д.х.н. А.Я. Тихонов:

Пожалуйста, 5 слайд. У Вас гидроксирование SeO_2 стереоселективно. Как Вы установили эту конфигурацию?

Брусенцева О.И.:

Тут стереоселективность обуславливается тем, что молекула достаточно жесткая и оказывают влияние стерические факторы. Из-за наличия метильной и метокси-группы возможно образование только α -гидрокси-группы. А региоспецифичность обусловлена механизмом, потому что на первой стадии при присоединении селена и согласованной миграции двойной связи направление обусловлено более устойчивым продуктом, а именно более замещенным эндоциклическим алкеном. Регио- и стерео-специфичность обусловлены механизмом реакции.

Зам. председателя диссертационного совета – д.х.н. А.Я. Тихонов:

Так, а Вы как-то доказывали это?

Брусенцева О.И.:

По данным ЯМР-спектров, но цифры я не помню, если честно.

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

Еще вопросы, пожалуйста.

д.х.н. Е.В. Малыхин:

Вы обмолвились о том, в ответе на вопрос, что комплексы цинка в индивидуальном состоянии, Вы не выделяли?

Брусенцева О.И.:

Не выделяли

д.х.н. Е.В. Малыхин:

А что-нибудь в литературе известно о выделении подобных каких-то по форме в кристаллическом состоянии комплексов? И я даже интересуюсь, если есть такие примеры, какова технология их получения? Грубо говоря, процедуры какие нужно сделать, чтобы их получить?

Брусенцева О.И.:

Затруднюсь ответить на этот вопрос, в литературе известны комплексы цинка именно с триазольными фрагментами, и как раз выделены в индивидуальном виде, были проведены

расчеты «по каким атомам азота происходит координация», и собственно на основании этих литературных данных мы и предполагали, что происходит координация по атомам азота N3. А вот какая процедура выделения была описана, затруднюсь ответить.

д.х.н. Е.В. Малыхин:

Рентген участвовал в определении структуры этих комплексов?

Брусенцева О.И.:

Не помню что в статье было.

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

Так еще есть вопросы? Нет, тогда я задам заключительный вопрос. В выводе последнем сказано, что проведено исследование по изучению биологической активности довольно большого числа соединений. А какого? Сколько примерно?

Брусенцева О.И.:

Порядка 21-ого соединения, то есть мы отдавали на цитотоксическую активность все гликозиды, которые получили, некоторые даже алкинильные производные, но вот всегда была на уровне фломизоиковой кислоты цитотоксичность в отношении различных клеток, но вот макроцикл 62 проявил более выраженную активность.

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

Какой-то лидер среди лидеров определился?

Брусенцева О.И.:

Вот (показывает на слайде) лидер среди лидеров из всех синтезированных нами соединений.

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

То есть у него есть дальнейшие перспективы? И Вы в этом плане будете работать?

Брусенцева О.И.:

Да, безусловно.

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

На таком уверенном ответе, наверное, вопросы и завершим?! Завершим и перейдем к выступлению научного руководителя.

Научный руководитель, д.х.н. Шульц Э.Э.:

Оля пришла в наш институт из университета на 4-ом курсе для выполнения дипломной работы к Юрию Викторовичу Харитонову. И во главе с Юрием Викторовичем Харитоновым она выполняла дипломную работу, которая была связана с реакцией Pd-катализируемого кросс-сочетания метилового эфира фломизоиковой кислоты с различными алкенами. После этого, через 2 года, Оля покинула наш институт, решив, что у нее наверное перспективы заключаются в другом, но, через 2 года, по-видимому, какая-то неудовлетворенность привела ее обратно. Она поступила в аспирантуру нашего института и начала вот эту тему. Нужно сказать, гликозиды она уже начинала получать еще в студенческое время, но как-то это её сразу не впечатлило, но потом было видно, что

она это все-таки сумеет сделать. И она явилась первой, кто сделал введение сахарных фрагментов, гликозидных фрагментов, в наши структуры. Нужно сказать, что конечно её отличает большая целеустремленность, очень большой интерес и хорошая коммуникабельность. Она воспитывала студентов. Постоянно приводили ей на обучение студентов. Она очень хорошо увлеченно рассказывала им, как она выделяет фломизоиковую кислоту и про дальнейшие превращения тоже. В общем, она является в настоящее время хорошим специалистом, и я считаю, что она достойна, вполне заслуживает присуждения степени кандидата химических наук.

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

Спасибо. Теперь, Ольга Анатольевна, ваше слово.

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

Следующий пункт нашей повестки - это оглашение заключения организации, в которой выполнялась диссертация. Эта организация - наш институт Новосибирский институт органической химии. В заключении указано «из того, что не упоминалось ранее», что Ольга Игоревна работала в должности инженера и работает в должности младшего научного сотрудника в Лаборатории медицинской химии, что тема её диссертационной работы утверждена в 2014 году на заседании ученого совета нашего института, о том, что она закончила университет в 2012 году, а в 2018 году получила удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов. В этом заключении указаны, перечислены все те пункты теоретической значимости работы, которые были отражены в выводах. Обозначено, что практическая значимость работы состоит в разработке методик синтеза, в создании новых, ранее неизвестных соединений и выявлении соединений, перспективных для дальнейшего изучения биологической активности. О том, что основные результаты её диссертации опубликованы в двух статьях, одна из них в журнале органической химии, вторая в Journal of inclusion phenomena and macrocyclic chemistry и 7 тезисах конференций. Что вклад, внесенный соискателем в выполнение экспериментальной части работы, обсуждение результатов химического эксперимента и подготовку материалов публикаций является основным. В ходе обучения в аспирантуре Ольга Игоревна занималась учебно-педагогической работой и проводила практические занятия по курсу органическая химия для студентов 2-го курса ФЕН. В заключение также утверждается, что диссертация рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности органическая химия, подписано председателем семинара, зав. Отделом медицинской химии профессором, член-корреспондентом РАН Салахутдиновым Нариманом Фаридовичем и секретарем семинара Волковой Анной Николаевной. «За» - 40 человек, «против» - нет, «воздержалось» - нет. Далее нашему вниманию предлагается отзыв ведущей организации. Ведущей организацией является институт нефтехимии и катализа Обособленное структурное подразделение федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского Федерального исследовательского центра Российской академии наук. Этот отзыв ведущей организации составлен по всем правилам, которые прописаны для таких отзывов, в том числе здесь обсуждается актуальность диссертации, обсуждаются все главы диссертации, чему посвящен литературный обзор, чему посвящены разделы обсуждения. Отмечаются важные результаты этой диссертации, а также отмечается, что данная работа является завершенным исследованием, что достоверность полученных данных и выводов обеспечена применением и умелым использованием современных методов идентификации и анализов структуры органических соединений. Поводов для принципиальной критики работа Ольги Игоревны

не вызывает, однако по содержанию диссертации и автореферата возникли следующие вопросы и замечания. Первое: некоторые описания структур природных макроциклов (стр.10, абзац 1; стр. 21, абзац 1; стр. 28, абзац 2; стр. 37, абзац 3) малоинформативны. Второе: В схемы автореферата в изображении структурной формулы фломизоиковой кислоты вкралась досадная опечатка: изображение асимметрического атома углерода атома C-10 (у двойной связи!) Следует отметить, что в диссертации (кроме таблицы 6) все структуры изображены верно! И пункт номер три: В тексте диссертации встречаются опечатки, но их количество незначительно. Например: стр. 93 – соединение 410; должно быть соединение 408». Указанные замечания не затрагивают сути работы и носят рекомендательный характер. На основании вышеизложенного можно констатировать, что диссертация Ольги Игоревны представляет собой научно-квалификационную работу, в которой содержится решение задач по созданию оригинальных методик получения различных новых соединений. Представленная работа является актуальным и цельным завершённым исследованием, отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в пунктах 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней». А её автор, Ольга Игоревна Брусенцева, заслуживает присуждения научной степени кандидата химических наук по специальности «органическая химия». Настоящий отзыв рассмотрен и утвержден на научном семинаре Институтом нефтехимии и катализа от 13 февраля 2020 года. Подписан Ибрагимовым Асхатом Габдрахмановичем, доктором химических наук, зав. Лаборатории гетероатомных соединений Института нефтехимии и катализа. Утвержден исполняющим обязанности директора института нефтехимии и катализа, профессором РАН Дьяконовым. На автореферат поступило 5 отзывов, все они положительные. Первый отзыв, подписанный Мироновым Владимиром Федоровичем, чл.-корреспондентом РАН, доктором химических наук, институт общей органической химии им. Арбузова Казанского научного центра РАН. Отзыв положительный, «однако, при прочтении автореферата возникло несколько замечаний, не снижающих ценность, актуальность и научный характер проведенной работы. Прежде всего, они касаются стилистики и оформления работы: на схемах реакций не приведен выход конечных продуктов, рисунки 1б и 2б очень мелкие и из-за этого малоинформативные, для каталитических реакций важно оптимальное количество катализатора. Автор в автореферате не указывает то количество катализатора, при котором наблюдается максимальный выход продукта, биологические исследования требуют высокой чистоты конечных продуктов. Какими методами автор доказывал чистоту исследуемых соединений, в частности отсутствие ионов меди?». Следующий отзыв на автореферат подписан Валеевым Фаридом Абдуловичем, заведующим лабораторией фармакофорных циклических систем Уфимского Института химии РАН. Отзыв положительный. «Принципиальных замечаний по работе нет. Имеются незначительные поправки. Например, ряд углеводов не совсем «соответственно» соответствует полученным гликозилидам (поменять местами галактозу с глюкозой), на схеме 6 поставить на свои места R1, R2, R3». Третий отзыв подписан Моисеевым Сергеем Константиновичем, ведущим научным сотрудником лаборатории Тонкого органического синтеза ФГБУН Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН. Отзыв положительный. «Замечания по тексту автореферата незначительны и не принципиальны: для удобства чтения желательно было бы привести нумерацию атомов в молекуле фломизоиковой кислоты; в русскоязычном тексте аббревиатура «ДИПЕА» не вполне удачна; в формуле 3 указана стереохимия при кратной связи». Четвертый отзыв подписан Глушковым Владимиром Александровичем, старшим научным сотрудником

Института технической химии УрО РАН Пермского Федерального исследовательского центра, доктором химических наук. Отзыв положительный, без замечаний. Пятый отзыв подписан Ишмуратовым Гумером Юсуповичем, заведующим лабораторией биорегуляторов насекомых ФГБУН «Уфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН», д.х.н., проф., заслуженным деятелем науки РФ и РБ. Отзыв положительный, «В качестве замечания отмечаю досадную ошибку (опечатку!) в написании структуры фломизоиковой кислоты и ее производных (во всем автореферате): изображение ассиметрического атома углерода у двойной связи».

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

Все спасибо. Пожалуйста...

Брусенцева О.И.:

Конечно, благодарю всех за отзывы. Прокомментирую я некоторые моменты. То, что некоторые описания природных структур малоинформативны, связано с тем, что в литературном обзоре каждый из перечисленных абзацев представляет собой введение (объемом в 5-6 строк) к обсуждению каждого типа макроциклических терпеноидов и носит общинформативный характер, предназначен для тех, кто не знаком с этой темой. То, что в схемах автореферата неправильно указана стереохимия, это действительно досадная ошибка, не знаю, откуда вкралась. Действительно очень неловко за неё. С опечатками согласны. Дальше, с замечаниями, связанными с тем, что не приведены выходы конечных продуктов, согласны. Замечания, что не указаны количества катализаторов и замечания, что не указаны какими методами доказывали чистоту исследуемых соединений. То, что не указано, это действительно упущение. В диссертации структура немного другая, имеется экспериментальная часть, где имеются эти данные. Для проведения наших реакций мы использовали литературные и ранее разработанные в нашей лаборатории методики и не проводили оптимизацию условий. Каталитическую систему $\text{CuSO}_4 \cdot \text{X} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ /аскорбат натрия использовали в количестве 0.2 и 0.8 экв. соответственно, а CuI - в количестве 0.1 экв.. Все полученные соединения были очищены методом колоночной хроматографии, чистоту соединений оценивали сначала методом ТСХ, а затем по спектрам ЯМР ^1H и ^{13}C . Отсутствие меди в соединениях доказано методом атомно-эмиссионной спектроскопии. В вопросе о том, что перепутаны глюкоза с галактозой, с замечанием согласны. Опять момент с фломизоиковой кислотой досадный, который все отметили. И аббревиатуру диизопропилэтиламина в диссертации я вносила в список сокращений, потому что так удобно было, но в связи с замечанием, в докладе уже исправили на более привычный вид диизопропилэтиламина. Использование ДИПЕА действительно не очень корректно. Со всеми замечаниями мы согласны и примем во внимание в будущем.

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

Принимаются ответы? У нас оппоненты присутствуют? Значит оппонент Сильников Владимир Николаевич, пожалуйста.

Официальный оппонент, д.х.н. В.Н. Сильников:

Работа Ольги Игоревны - это классическая работа этого института, связанная с модификацией природных соединений, получением набора производных и исследования их каких-то свойств. В принципе, выполнена на очень хорошем уровне с использованием всех физико-химических методов доступных. Здесь никаких замечаний нет. Значит

значимость работы опять же не вызывает никаких сомнений, потому что поиск физиологически-активных соединений сейчас это у всех на слуху, это актуально, это важно, это нужно делать. Собственно замечания по работе. Вот если бы этой опечатки не было, то её нужно было бы поставить, потому что на неё все обращают внимание и дальше все остальное уже как-то мимо проходит. Тем не менее, замечания есть и другие. Вот лично у меня, не совсем понятна логика построения литературного обзора. Выбраны три малосвязанных между собой вещи: это рассмотрение фармакологических свойств макроциклических дитерпеноидов, это полный синтез дитерпеноидов, тоже непонятно почему какие-то выбраны классы, синтез производных дитерпеноидов. В принципе, полный синтез можно было бы исключить, и работа от этого бы никак не пострадала. Ну и мелкие замечания, помимо того, что здесь перечислено, перепутаны ссылки на схемы, одно и то же соединение на странице 93 имеет номер 408 и 410. В общем, это такие мелкие замечания, которые неизбежны в любой работе, которая имеет достаточно большой объем, поэтому не имеют принципиального значения. В целом диссертацию характеризует высокий научный уровень, диссертация представляет собой законченную научно-исследовательскую работу, выполненную на высоком уровне с использованием современных методов физико-химических исследований. Основные результаты являются новыми, представляют значительный научный интерес и в ряде случаев практический интерес, что было продемонстрировано в последней таблице, где одно из соединений показало достаточно высокую физиологическую активность, противоопухолевую активность. Автореферат в полном объеме отражает содержание работы, представленной в диссертации, полностью соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», предъявляемых к кандидатским диссертациям и является актуальной завершённой квалификационной работой, выполненной на высоком профессиональном уровне, а её автор Брусенцева Ольга Игоревна заслуживает присуждения научной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 органическая химия.

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

Спасибо.

Брусенцева О.И.:

Спасибо Вам за положительный отзыв. Касательно опечаток и структуры комментировать не буду, то есть со всем согласна. А по поводу литературного обзора, такой момент, что в первую очередь этот материал нам был необходим для ознакомления с возможными методами макроциклизации ди – и тритерпеноидов. Поэтому возникла необходимость изучить литературу, связанную как с полным синтезом макроциклических соединений, так и с синтезом на основе этих соединений. Чем обусловлено, что полный синтез указан не для всех классов макроциклических терпеноидов? Так это наличием в литературе. Эти подходы являются интересными для нас в синтетическом плане, поэтому они приведены в диссертации. Изучили - включили.

Официальный оппонент, д.х.н. В.Н. Сильников:

Не могу согласиться, потому что подходы, которые вы использовали, являются другими.

Брусенцева О.И.:

Да, я понимаю, что они являются принципиально разными. Все-таки в дальнейшем могут нам пригодиться.

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

Спасибо, спасибо... Второй оппонент у нас Николай Мефодьевич, пожалуйста.

Официальный оппонент, к.х.н. Н.М Слынько:

Добрый день, дорогая аудитория. Не буду повторять всю позитивную часть, которая сегодня уже звучала неоднократно, потому что полностью и целиком к ней присоединяюсь. Есть ошибки, скорее редакционного характера. Я, в общем-то, уже участвовал в первой чистке этого труда на предзащите. Те дефекты, которые нашел я, которые нашел Владимир Николаевич, которые нашли головная организация и прочие отзывы, они, в общем-то, за исключением одной рознятся. Это значит, что у работы есть еще потенциал для чистки, заметный потенциал (смеется). Если этим задаться, то может продолжаться бесконечно. Но, тем не менее, сейчас опечаток было достаточно мало, среди которых есть казусная опечатка двухвалентный цезий, обидная опечатка. Но мне хотелось остановиться на одном кластере ошибок, который проявился в этой работе. Те, кто меня здесь достаточно часто слушает, знает, что список литературы является моим особым хобби, где я стараюсь извлечь максимум дефектов и ошибок. В последнее время я достаточно часто рецензирую статьи и обратил внимание, что у отечественных авторов небрежное, если не сказать наплевательское отношение к издательскому стандарту ISO4. Дело в том, что этот стандарт требует совершенно определенных стандартизованных аббревиатур названий журналов. Ну как я говорю, многие на это сейчас внимание не обращают, и наш диссертант тоже. В солидном числе ссылок, тоже позволила себе проявить небрежность. Надеюсь, в будущем она обратит внимание на это. В своем будущем научном труде. А так повторяя вышесказанное, данное относиться к оформлению, не снижая научной значимости. Диссертацию характеризует высокий научный уровень. Диссертация представляет собой законченную научно-исследовательскую работу. Выполнена на высоком уровне с использованием современных методов исследования. Основные результаты являются новыми, представляющими в значительный научный и, в ряде случаев, практический интерес. Достоверность результатов и их интерпретация не вызывают сомнения. Структуры полученных в рамках работы соединений подтверждены необходимым набором современных спектральных методов. Автореферат в полном объеме отражает содержание работы. Представленная диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к кандидатским диссертациям, и является актуальной, завершенной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком профессиональном уровне, а её автор, Брусенцева Ольга Игоревна, заслуживает присуждения искомой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – «органическая химия».

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

Спасибо

Брусенцева О.И.:

Спасибо за отзыв. Оправдываться за редакционные ошибки не буду, они действительно есть. В общем, виновата и согласна. Вообще, в отзыве у Вас было замечание касательно обоснования выбора фломизоиковой кислоты и включения её в главу «Обсуждение результатов». Тут я просто прокомментирую, что добавлять отдельную подглаву, посвященную выбору фломизоиковой кислоты в качестве объекта исследования, в

литературный обзор будет избыточным и внесет большую путаницу, а сделать отдельную главу - не имело смысла. А так спасибо Вам большое за первичные правки и вторичные.

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

Спасибо. Ну что пришло время дискуссии. Кто бы хотел выступить?

чл.-корр., д.х.н. Н.Ф. Салахутдинов:

Работа, которую мы сейчас прослушали, находится на стыке двух очень быстро и бурно развивающихся областей химии. Это химия природных соединений и катализ. Химия природных соединений понятно, что важна, потому что, учитывая вес природных соединений в создании различных биологически-активных веществ, включая лекарства очень велик, до 50 %, а способы их трансформации, модификации и создания библиотек не всегда очевидны, как кажется. То есть, иногда кажется, вот есть функциональная группа, вот мы сейчас по ней и «бахнем», иногда не «бахається». Поэтому развитие методов трансформации, модификации природных соединений с помощью каталитических методов очень важное. Поэтому, я считаю, что работа очень актуальна, очень важна и у нее очень хорошие положительные результаты. Мне лично очень понравился вопрос гликозилирования. Я немножко объясню, дело в том, что любое присоединение сахара к природным соединениям, к лекарству, оно вызывает резкое уменьшение токсичности и увеличение его растворимости, изменение всяческих параметров. Единственное, что мне бы вот хотелось, вопрос, который я задавал, хорошо бы два сахара иметь, потому что тогда скачкообразное изменение происходит в положительную сторону биологической активности. Поэтому я думаю, что диссертант подумает еще, как сделать так, чтобы иметь два сахара - это важный момент. Ну и в целом, мне кажется, работа очень такая положительная, я считаю, это как раз тот случай, когда можно сказать, что и диссертация хороша и диссертантка хороша. Я буду голосовать «за» и призываю всех вас делать то же самое. Спасибо.

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

Спасибо. Еще есть желающие выступить? Тут все понятно, по-моему. Я на 150% согласен с Нариманом Фаридовичем, что действительно здесь по всем параметрам все сошлось. Безусловно, недостатки есть, и понятно где совершенствоваться. Всегда должно быть место для совершенства и понимания этого. А оно есть! Мне работа понравилась, понравилась по многим параметрам: по предмету, по уровню исследований и по тому, как диссертант владеет этим материалом. Вопросы вообще все были отвечены безукоризненно, поэтому призываю вас голосовать «за», как я и сам буду делать. Спасибо.

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

Заключительное слово соискателя.

Брусенцева О.И.:

На самом деле, я не большой умелец говорить «спасибо». В первую очередь хочется сказать «спасибо», в принципе, всему коллективу института, потому что обращалась я к разным людям с разными вопросами, и всегда помогали. То есть иногда реактива надо немного, чтобы провести пробную реакцию. Но и конечно спасибо моим научным руководителям, говорю руководителям, потому что, и Юрий Викторович, и Эльвира Эдуардовна принимали большое участие в моей работе. И я не буду говорить сейчас слова благодарности касательно того, что помогали в мсинтетическом плане. Спасибо за

моральную поддержку, потому что иногда были действительно тяжелые моменты, и просто в работе, и не получались реакции, и я не совсем «боец» в этом плане. Спасибо, что поддерживали и не бросали, и не обвиняли в неудачах.

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

Все понятно. Теперь работа счетной комиссии. Предлагается сформировать комиссию Тихонов, Малыхин, Бардин. Кто «за»? Единогласно. Все предельно ясно.

Подсчет голосов

д.х.н. В.В. Бардин:

Состав диссертационного совета - 21 человек, присутствовали на заседании - 18, роздано бюллетеней - 18, не розданных - 3. Результаты голосования «за» - 18, «против» - нет, недействительных - нет. Дата есть, подпись есть. Кто «за» то, чтобы утвердить протокол голосования? Единогласно. Кто «против»? Нет. Кто «воздержался»? Нет. Замечательно. Как и должно быть. Ольга Игоревна, поздравляем Вас с успешной защитой и отличными результатами голосования!

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

И последний пункт данного заседания - нужно принять заключение по диссертации на соискание ученой степени. Вариант заключения рассылался по членам диссовета, я надеюсь, все с ним знакомы. В нем перечисляются все ключевые пункты, необходимые для этого, в том числе какие-то данные по документам диссертанта, оппоненты, основные научные результаты, публикации, перечисляются отзывы, указано, что достоверность результатов несомненна, что использованы все современные методы, про личный вклад упоминается. Ну и, в конце концов, о том, что диссертационный совет на этом заседании принял решение присудить Брусенцевой Ольге Игоревне ученую степень кандидата химических наук. Кто «за»? «Против»? Воздержалось? Заключение принято. Спасибо.

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

Ольга, поздравляю еще раз, это решение, голосование - последняя инстанция, которая утверждает Вас в этом звании новом.

Председатель диссертационного совета
д.х.н., профессор



Григорьев И.А.

Ученый секретарь диссертационного совета
д.х.н.

Лузина О.А.