

СТЕНОГРАММА

заседания диссертационного совета 24.1.192.01

на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки

Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова

Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН)

г. Новосибирск

24 сентября 2021 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 Чернышовым Владимиром Владимировичем на тему: «Синтез новых гетероциклических соединений с одним и двумя атомами азота из [2.2.1]бициклических кетонов и их производных», представленной на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия.

Научный руководитель: д.х.н. Яровая Ольга Ивановна

Официальные оппоненты:

Навроцкий Максим Борисович, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой «Органическая химия», ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный технический университет», г. Волгоград

Трушков Игорь Викторович, доктор химических наук, доцент, заведующий лабораторией направленной функционализации органических молекулярных систем, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук, г. Москва

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», г. Нижний Новгород

На заседании присутствовали 16 членов диссертационного совета из 21, в том числе:

1. Волчо Константин Петрович	д.х.н., проф. РАН, Председатель	02.00.03
2. Тихонов Алексей Яковлевич	д.х.н., Зам. председателя	02.00.03
3. Лузина Ольга Анатольевна	д.х.н., Учёный секретарь	02.00.03
4. Багрянская Елена Григорьевна	д.ф.-м.н., Член совета	01.04.17
5. Бардин Вадим Викторович	д.х.н., Член совета	02.00.08
6. Бородкин Геннадий Иванович	д.х.н., Член совета	02.00.03
7. Григорьев Игорь Алексеевич	д.х.н., Член совета	02.00.03
8. Иванов Андрей Викторович	д.х.н., Член совета	02.00.03
9. Колтунов Константин Юрьевич	д.х.н., Член совета	02.00.03
10. Карпов Виктор Михайлович	д.х.н., Член совета	02.00.03
11. Макаров Александр Юрьевич	д.х.н., Член совета	02.00.03
12. Салахутдинов Нариман Фаридович	д.х.н., Член совета	02.00.03
13. Шульц Эльвира Эдуардовна	д.х.н., Член совета	02.00.03
14. Яровая Ольга Ивановна	д.х.н., Член совета	02.00.03
15. Платонов Вячеслав Евдокимович	д.х.н., Член совета	02.00.03
16. Харитонов Юрий Викторович	д.х.н., Член совета	02.00.03

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Добрый день дорогие коллеги! Мы переходим ко второй защите. Значит, в зале находится 16 членов диссертационного совета из 21. Кворум имеется, и, соответственно, мы можем двигаться дальше. Наше второе заседание будет посвящено защите кандидатской диссертации Чернышова Владимира Владимировича, и слово предоставляю Ольге Анатольевне для оглашения документов.

учёный секретарь диссертационного совета – д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна

В совет поступило заявление от Чернышова Владимира Владимировича от 9 июля 2021 года. В диссертационном деле имеются копия диплома об окончании аспирантуры НИОХ СО РАН в 2021 году, копия приложения к диплому об окончании аспирантуры, список научных трудов, заключение организации, в которой выполнялась диссертация (НИОХ СО РАН), отзыв научного руководителя (доктор химических наук Яровая Ольга Ивановна), отзыв ведущей организации. Ведущая организация у нас Национальный Исследовательский Нижегородский государственный университет имени Лобачевского. Два отзыва оппонентов: доктор химических наук, профессор Навроцкий Максим Борисович, доктор химических наук, профессор Трушков Игорь Викторович, 8 отзывов на автореферат. Также в деле имеется проект заключения диссертационного совета.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович
Владимир Владимирович, Вам слово, у Вас 20 минут.

Чернышов Владимир Владимирович

Добрый день, уважаемые председатель и члены диссертационного совета. Вашему вниманию представляется работа – Синтез новых гетероциклических соединений с одним и двумя атомами азота из [2.2.1]бициклических кетонов и их производных.

Одним из разделов медицинской химии, направленным на получение эффективных лекарственных препаратов, является направленная трансформация доступных природных соединений, обладающих нативной биологической активностью. В качестве таких соединений широко используются бициклические монотерпеноиды и их производные. Так, объектами исследования в данной работе выступают камфора, камфорная, кетопиновая и камфоленовая кислоты.

Ранее в нашей лаборатории была предложена эффективная методика получения иминов камфоры, которая заключалась в нагревании смеси камфоры и соответствующих аминов без растворителя в присутствии каталитического количества хлористого цинка. Так была синтезирована большая библиотека иминов камфоры, которые показали высокую противовирусную активность в отношении вируса гриппа А.

Целью исследования настоящей работы является получение новых соединений из кетонов каркасного строения и их производных, а также оценка противовирусных свойств полученных соединений. Задачами работы стали: исследование кислотно-катализируемого взаимодействия кетонов каркасного строения с 2-аминофенолом, 2-аминотиофенолом и 1,2-фенилендиамином; изучение циклоконденсации камфорной кислоты с диаминами различного строения; изучение имидизации камфорной кислоты с участием первичных аминов и гидразидов и получение функциональных производных 1,2,4-оксадиазола, содержащих бициклический фрагмент в положении 5 гетероцикла из кетопиновой кислоты; изучение построения гетероциклических систем 1,3,4-оксадиазола и 1,3,4-тиадиазола модификациями карбоксильной группы камфоловой кислоты.

Взаимодействие камфоры с 2-аминофенолом при нагревании без растворителя в присутствии хлористого цинка, приводит к образованию смеси двух диастереомерных бензоксазолов 5a,b, содержащих циклопентилметильный заместитель в положении 2 гетероцикла. Суммарный выход целевых соединений составляет 76%, соотношение – 2:1 соответственно. Разделение колоночной хроматографией привело к получению фракций, насыщенными основным продуктом данного взаимодействия – бензоксазолом 5a, полного разделения достичь не удалось. Абсолютная конфигурация стереоцентров в циклопентановом кольце бензоксазола 5a установлена методом рентгеноструктурного анализа комплекса 5a с нитратом серебра. Взаимодействие с 2-аминотиофенолом происходило подобным образом, в результате получены бензтиазолы 6a,b с суммарным выходом 63% и соотношением 1.5:1. Разделение колоночной хроматографией позволило получить фракции, насыщенные основным продуктом данного взаимодействия.

Реакция камфоры и *орто*-фенилендиамина без растворителя сопровождалась возгонкой камфоры, поэтому в качестве растворителя для данного взаимодействия был выбран фенол, что привело к образованию смеси диастереомерных бензимидазолов 7a,b с суммарным выходом 57% и соотношением 2.5:1. Последующей очисткой и перекристаллизацией удалось получить кристаллы бензимидазола 7a, строение которого подтверждено результатами рентгеноструктурного анализа. Стоит отметить, что в данном случае мы также наблюдали *цис*-расположение заместителей в циклопентановом кольце бензимидазола 7a. Таким образом, взаимодействие камфоры с *орто*-замещёнными анилинами при нагревании без растворителя в присутствии хлористого цинка приводит к образованию смеси двух диастереомерных бензоазолов, причём конфигурация стереоцентров основного продукта исследуемых превращений совпадает с конфигурацией стереоцентров исходной камфоры. Минорными продуктами вероятнее всего являются диастереомерные бензоазолы с обращённой конфигурацией стереоцентра C₁ исходной камфоры.

Другой бициклический монотерпеноид, фенхон 8, реагировал с 2-аминофенолом, 2-аминотиофенолом и 1,2-фенилендиамином подобным камфоре образом с образованием смесей бензоксазолов 9a,b, бензтиазолов 10a,b и бензимидазолов 11a,b. Суммарные выходы смесей после очистки составили 66, 47 и 37% соответственно. Разделение смесей 9a,b, 10a,b, 11a,b осуществляли методом колоночной хроматографии и получили фракции, насыщенные основными продуктами данных взаимодействий – 9a, 10a и 11a. Кипячение смеси бензимидазолов 11a,b в соотношении 19:1 с хлоридом одновалентной меди в растворе ацетонитрила и воды с последующей кристаллизацией привело к образованию кристаллов комплексного соединения, строение которого установлено методом РСА. Таким образом, взаимодействие фенхона с *орто*-замещёнными анилинами сопровождается образованием смеси двух диастереомерных бензоазолов, причём конфигурация стереоцентров основного продукта исследуемых превращений совпадает с конфигурацией стереоцентров исходного фенхона. Минорными продуктами вероятнее всего являются диастереомерные бензоазолы с обращённой конфигурацией стереоцентра C₄ фенхона.

Следующим объектом наших исследований стал простейший бициклический кетон – норкамфора 12. Кипячение смеси норкамфоры и *орто*-замещённых анилинов в расплаве фенола в присутствии хлористого цинка сопровождалось разрывом бициклического остова норкамфоры и образованием индивидуальных бензоазолов 13, 14 и 15.

В исследуемых превращениях вместо *орто*-замещённого анилина был использован антраниламид. Однако его взаимодействие с камфорой и норкамфорой в ранее разработанных условиях приводило к осмолению реакционной смеси. В то же время реакция с фенхоном привела к образованию двух диастереомерных спироциклических соединений 16a и 16b, содержащих ядро хинозалинона, в соотношении 2:1. Колоночной хроматографией и последующей перекристаллизацией удаётся увеличить содержание 16a в смеси до 85%. Строение изомера 16a подтверждено результатами РСА.

Таким образом, нам удалось обнаружить ранее не описанную в литературе изомеризацию скелета исходных кетонов, при их взаимодействии с 2-аминофенолом, 2-аминотиофенолом и 1,2-фенилендиамином, и мы решили исследовать её механизм. Поскольку ранее в нашей лаборатории в аналогичных условиях была получена большая библиотека иминов камфоры, мы предположили, что на первом этапе исследуемых превращений происходит образование соответствующих иминов. Для проверки данной гипотезы по известной методике получен имин 17 и проведены два эксперимента. Первый заключался в выдерживании имина 17 в закрытой ампуле ЯМР в атмосфере аргона при 180°C в течение 6 часов и последующей регистрацией ЯМР спектров. Конечная смесь содержала камфору, имин и целевые бензоксазолы 5a,b. Второй эксперимент заключался в нагревании имина 17 в закрытой ампуле на песчаной бане при 120°C в течение 5 часов. По данным ГХ-МС конечная смесь не содержала камфору и содержала

бензоксазолы 5a,b в количествах 38 и 10% соответственно. Данные эксперименты показали, что получение имина 17 и его последующая гетероциклизация является нецелесообразными. Синтез целевых бензоксазолов 5a,b лучше осуществлять в условиях охарактеризованных нами ранее.

Строение конечных продуктов позволяет предположить, что формирование гетероцикла в исследуемых превращениях может происходить за счёт разрыва бициклического остова исходных кетонов с участием радикальных частиц. Предполагаемый путь представлен на слайде на примере взаимодействия камфоры и 2-аминофенола. На первом этапе происходит образование имина 17, который далее превращается в феноксильный радикал А и затем трансформируется в азот-центрированные спироциклические радикалы В и С. Затем возможен разрыв бициклического остова в радикалах В и С по связи C₁-C₂ или по связи C₂-C₃ с образованием уже углерод-центрированных радикалов D и E соответственно. В первом случае происходит образование третичного радикала и сохранение конфигурации стереоцентра C-4 исходной камфоры. Во втором случае можно предположить образование первичного радикала E с сохранением конфигурации обоих стереоцентров камфоры и его дальнейшую трансформацию в более стабильный радикал F, в котором сохраняется конфигурация стереоцентра C-1 камфоры. В результате далее из радикала D образуется диастереомерная смесь бензоксазолов 5a,b, которую мы наблюдаем в экспериментах, а из радикала E – диастереомерная смесь их структурных изомеров, которых мы не наблюдаем в экспериментах.

Мы полагаем, что подобные пути могут реализоваться и в реакциях с фенхоном. Разрыв бициклического остова в радикалах H и I может произойти по связи C₁-C₂ или по связи C₂-C₃ с образованием третичных углерод-центрированных радикалов J и K соответственно. Однако, в данном случае мы наблюдаем другую картину: образование целевых бензоксазолов 9a,b возможно только в случае разрыва бициклического остова по связи C₂-C₃, в результате которого образуется радикал K и сохраняется конфигурация обоих стереоцентров исходного фенхона. Далее радикал K способен трансформироваться в смесь бензоксазолов 9a,b, которые мы наблюдаем в экспериментах.

Следующим направлением данной работы стало изучение взаимодействия камфорной кислоты с диаминами. Мы предполагали, что в результате реакции с двумя эквивалентами *орто*-фенилендиамина, получим соединение, содержащее два ядра бензимидазола. Однако нагревание исходных реагентов без растворителя и катализаторов привело к образованию смеси двух изомерных конденсированных полициклов 19a и 19b с суммарным выходом 70% и соотношением 10:1 соответственно, которые далее были выделены с выходами 40 и 2% соответственно. Реакция с 1,8-диаминонафталином в аналогичных условиях сопровождалась образованием полициклов 20a и 20b, которые были выделены с выходами 30 и 2% соответственно. А реакция с *орто*-аминобензиламином привела к образованию полицикла 21 и следовых

количеств его структурного изомера. Колоночной хроматографией был выделен полицикл 21 с выходом 45%. Строение соединений 19а и 21 подтверждено результатами РСА.

Реакция с этилендиамином и 1,3-диаминопропаном в аналогичных условиях сопровождалась осмолением реакционных смесей, однако кипячение исходных реагентов в расплаве фенола привело к образованию полициклов 22 и 23 в качестве единственных продуктов, которые были выделены с выходами 80 и 90% соответственно. Строение полицикла 22 и перхлората соединения 23 подтверждено результатами РСА. Взаимодействие камфорной кислоты с 1,3-диаминопропаном-2 в аналогичных условиях сопровождалось образованием сложной смеси продуктов.

На следующем этапе данной работы, мы решили синтезировать соединения, содержащие два остатка камфорной кислоты. Так, кипячением десятикратного избытка камфорной кислоты с этилендиамином в изопропанол в течение 24 часов была получена смесь полицикла 22 и имида 24 в соотношении 5:1. Колоночной хроматографией удалось выделить имид 24 с выходом 10%. Взаимодействие с 1,3-диаминопропаном в аналогичных условиях сопровождалось преимущественным образованием полицикла 23. Соединение 25 было получено с выходом 25% из камфорной кислоты и 1,3-диаминопропанола-2, его строение подтверждено результатами РСА.

Все синтезированные из камфорной кислоты соединения исследовались сотрудниками НИИ Гриппа на противовирусную активность в отношении вируса гриппа А, штамм H1N1, результаты представлены в таблице. В качестве препаратов сравнения выступали римантадин, осельтамивир и дейтифорин. Соединения 19b, 21, 22 и 24 оказались менее цитотоксичными, чем все препараты сравнения. В то же время соединения 20а и 21 обладали наименьшими концентрациями полумаксимального ингибирования, меньше таковых у препаратов сравнения римантадина и дейтифорина. Таким образом, в данном ряду полициклических соединений соединением-лидером является хиназолиновое производное 21, его индекс селективности составил 62. Полициклы 19b, 22, а также имид 24 обладают умеренной противовирусной активностью, их индекс селективности варьируется от 21 до 37.

Исследование противовирусной активности соединения-лидера 21 в отношении других штаммов вируса гриппа А (H3N2, H5N2) показало, что хиназолиновое производное обладает данной активностью, однако в больших концентрациях. Таким образом, нам удалось синтезировать новые полициклические соединения из камфорной кислоты, некоторые из которых обладают противовирусной активностью в отношении вируса гриппа А, штамм H1N1, а хиназолиновое производное 21 обладает данной активностью в отношении трёх штаммов вируса гриппа А.

Поскольку имид 24 показал противовирусную активность в отношении вируса гриппа А, следующей частью данной работы стал синтез имидов камфорной кислоты 27а-т с целью поиска потенциальных противовирусных агентов. Синтез целевых имидов осуществляли из ангидрида

камфорной кислоты 26, полученного по известной методике из камфорной кислоты, и ряда первичных алифатических аминов, первичных полифункциональных аминов и гидразидов нагреванием без растворителя либо кипячением в *орто*-ксилоле или этаноле. Строение и выходы всех синтезированных имидов представлены на слайде.

Исследование противовирусной активности в отношении вируса гриппа А, штамм H1N1 всех синтезированных имидов и гидразидов камфорной кислоты показало, что целевые соединения не обладают данной активностью, однако, стоит отметить, что больше половины синтезированных соединений не являются цитотоксичными.

Исследование противовирусной активности некоторых имидов и гидразидов в отношении вируса Зика, показало, что имиды 27k и 27l, обладают данной активностью, а соединение 27i является соединением-лидером.

Имид 27l обладает противовирусной активностью и в отношении другого флавивируса – вируса жёлтой лихорадки. Стоит отметить, что в настоящее время не существует вакцин и лекарственных препаратов для профилактики или специфического лечения вирусов Зика и жёлтой лихорадки. Сравнение представленных на слайде данных по противовирусной активности в отношении флавивирусов других опубликованных соединений демонстрирует, что соединение 27l является перспективным для дальнейших биологических исследований данного типа активности.

Следующей частью данной работы стал синтез 3,5-дизамещенных 1,2,4-оксадиазолов, содержащих бициклический заместитель в положении 5 гетероцикла. Синтез целевых оксадиазолов осуществляли из кетопиновой кислоты 3, полученной по известной из камфорсульфоновой кислоты 32, и ряда амидоксимов 34a-t, синтезированных из нитрилов различного строения. На первом этапе проводили активацию карбоксильной группы кетопиновой кислоты карбонилдиимидазолом с последующим взаимодействием с амидоксимами, в результате были получены ациламидоксимы 35a-t с представленными на слайде выходами. Далее, ациламидоксимы 35a-t циклизовали в присутствии тетрабутиламмоний фторида в целевые 1,2,4-оксадиазолы 36a-t с также представленными на слайде выходами. Все полученные из кетопиновой кислоты ациламидоксимы и оксадиазолы исследовались сотрудниками НИИ Гриппа на противовирусную активность в отношении вируса гриппа А, штамм H1N1.

На данном слайде представлены структуры пяти соединений-лидеров, которые по предварительным биологическим данным обладают индексом селективности более 90.

Заключительной частью данной работы стал синтез дизамещенных 1,2,4-оксадиазолов 38a,b, 1,3,4-тиадиазола 40 и 1,3,4-оксадиазола 42 из камфоленовой кислоты 4, которая также была получена по известной методике из камфорсульфоновой кислоты 32. Синтез целевых оксадиазолов 38a,b осуществляли по той же методике, что использовалась в случае с кетопиновой кислотой. Стоит отметить, что выходы ациламидоксимов и оксадиазолов в случае использования камфоленовой кислоты были выше, чем в случае использования кетопиновой кислоты. Тиadiaзол

40 получен взаимодействием гидразида 39 с аллилизотиоцианатом по известной методике, а оксадиазол 42 – циклизацией ацилгидразида 41 по известной методике.

Результаты и выводы по настоящей работе. Реакция бицикло[2.2.1]гептанов-2 (камфоры, фенхона и норкамфоры) с анилинами, содержащими OH, SH или NH₂ группу в положении 2, при нагревании без растворителя или кипячении в феноле, в присутствии каталитического количества безводного хлористого цинка, приводит к разрыву бициклического остова по связи C₁-C₂ для камфоры и норкамфоры и по связи C₂-C₃ для фенхона, с образованием производных бензоазолов. Циклоконденсация камфорной кислоты с 1,2-диаминами без растворителя или в расплаве фенола приводит к образованию конденсированных производных имидазола, а с 1,3-диаминами – конденсированных производных пиримидина. Найден удобный одnoreакторный способ синтеза *N*-замещённых 3-азабицикло[3.2.1]октан-2,4-дионов реакцией ангидрида камфорной кислоты с: первичными алифатическими аминами и аминоспиртами без растворителя; первичными аминами, содержащими дополнительную вторичную или третичную аминогруппу, в этаноле; первичными аминами, содержащими ароматический или гетероароматический заместитель, в *орто*-ксилоле. Впервые показана возможность конструирования ядра 1,2,4-оксадиазола за счёт модификации карбоксильной группы кетопиновой кислоты, в результате которой образуются замещённые оксадиазолы, содержащие фрагмент каркасного строения в положении 5 гетероцикла.

Спасибо за внимание!

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Спасибо большое. Так, вопросы? Да, Вячеслав Евдокимович.

член диссертационного совета – д.х.н. Платонов Вячеслав Евдокимович

Вы бы не могли показать радикальную схему Вашу?

Чернышов Владимир Владимирович

Еще раз можно вопрос, не расслышал.

член диссертационного совета – д.х.н. Платонов Вячеслав Евдокимович

Вот радикальная схема, о которой Вы говорили. Это вот эта схема, да?

Чернышов Владимир Владимирович

Да. Предполагаемый путь образования целевых соединений.

член диссертационного совета – д.х.н. Платонов Вячеслав Евдокимович

Ага, понятно. В начале аминогруппа реагирует с карбонильной, а потом уже с радикалами у Вас?

Чернышов Владимир Владимирович

Да. Мы полагаем, что да. Потому что ранее в нашей лаборатории вот в таких условиях была получена очень большая библиотека иминов камфоры, потому мы и предположили.

член диссертационного совета – д.х.н. Платонов Вячеслав Евдокимович

Ага, понятно. Спасибо. А теперь один вопрос у меня – 22 слайд можете показать? Если я не ошибся, смотрите, реакция с тетрабутиламмоний фторидом в тетрагидрофуране, кипячение. Скажите, почему реакция идёт по вот этой карбонильной группе, которая в карбоксильной находится, как бы, а не по второй?

Чернышов Владимир Владимирович

По вот этой, ага, а не по второй. Раз, два, три, четыре... Сейчас секундочку, я считаю. Раз, два, три, четыре, пять, шесть, семь. Так там семичленный цикл получится.

член диссертационного совета – д.х.н. Платонов Вячеслав Евдокимович

Семичленное кольцо получится?

Чернышов Владимир Владимирович

Семи. Вот здесь. Смотрите, азот, углерод, азот, углерод и ещё один. Раз, два, три, четыре, пять, шесть, семь. Семичленный, поэтому и не образуется.

член диссертационного совета – д.х.н. Платонов Вячеслав Евдокимович

Почему по первой карбонильной, а не по второй, это, во-первых. А, во-вторых, какова роль тетрабутиламмоний фторида вот с тем, что прошла эта циклизация, которая у Вас написана?

Чернышов Владимир Владимирович

Тетрабутиламмоний фторид у нас действует.....

член диссертационного совета – д.х.н. Платонов Вячеслав Евдокимович

Может просто без аммоний фторида взять и погреть эту, вот эту штуку и пойдёт реакция аминогруппы с карбонильной и всё. И получится то, что надо. С выделением воды. Почему нужно обязательно тетрабутиламмоний фторид?

Чернышов Владимир Владимирович

Хорошо, я понял. Значит, смотрите, синтез оксадиазолов осуществляли по известной методике. Тетрабутиламмоний фторид действует, как основание, снимает протон с аминогруппы, образуется минус, который атакует по карбонилу. Соответственно если он атакует сюда, образуется пятичленный ароматический гетероцикл. Если будет атаковать в тот карбонил – семичленный. Видимо, пятичленный, как бы, повыгоднее.

член диссертационного совета – д.х.н. Платонов Вячеслав Евдокимович

Хорошо. Какую группу атакует?

Чернышов Владимир Владимирович

Вот эту. Да.

член диссертационного совета – д.х.н. Платонов Вячеслав Евдокимович

На кислороде появляется минус, так? Что дальше?

Чернышов Владимир Владимирович

Дальше. Соответственно, кислород превращается в ОН группу, далее, у нас снова фторид ион ещё один водород забирает, и соответственно далее уходящая группа будет ОН. Ну, здесь и среда, как раз основная.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Так, ещё вопросы?

зам. Председателя диссертационного совета – д.х.н., доц. Тихонов Алексей Яковлевич

Пожалуйста, вот к одиннадцатому слайду. Всё-таки, какие у Вас есть доказательства, что реакция идёт через образование феноксильного радикала? Понятно, имин понятно, а потом оксазолидин образуется. У Вас тут высокие температуры, а дальше идёт окислительные процессы, которые дают в результате целевые продукты. Рассматривали ли Вы в своей работе другие варианты, альтернативные схемы превращений?

Чернышов Владимир Владимирович

Альтернативные схемы превращений, мы, конечно, рассматривали. Ну, давайте постепенно, насчёт альтернативных схем. В литературе... Сейчас я открою допслайды. В литературе есть примеры работ с, как раз, бициклическими кислородсодержащими соединениями, где реализуется, например, бирадикальный механизм. То есть вот расщепление гомолитическое связи углерод-углерод. Есть примеры таких работ, мы рассматривали и такой механизм. В литературе есть механизмы переноса электрона-протона (протон-электрон трансфер механизм). Также он здесь может реализоваться. Для доказательства конкретного механизма нужно проделать впереди ещё очень большую работу. В настоящее время у нас есть, значит, мы проводили эксперименты ЭПР *in situ* по обнаружению радикальных частиц в надежде, что мы что-то зафиксируем. Но, в результате экспериментов, проведённых сотрудниками института Катализа СО РАН, удалось зафиксировать, как раз, только феноксильный радикал. Однако, относится он к нашему или побочному процессу, установить железно, естественно, мы не можем в настоящее время. Мы над этим, естественно, работаем. Ну, в настоящее время, мы планируем, забегая наперёд, использовать в синтезе бензимидазолов, использовать фтор-замещённые 1,2-фенилендиамины. Может быть, получится аналогичными экспериментами ЭПР пролить как то свет, более конкретно уже, на все эти процессы.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Скажите, а если добавить ловушку радикалов? Реакция пойдёт?

Чернышов Владимир Владимирович

Мы этот механизм тоже, точнее, этот путь тоже рассматривали. Во-первых, хороший вопрос. Мы у лабораторией азотистых соединений нашего института попросили нитроксильный

радикал в надежде, что он сцепится с углерод-центрированными радикалами. Мы провели данную реакцию и сейчас над этим направлением далее работаем. В общем, реакция идёт, но судя по спектрам, которые на данный момент имеются, она идёт по другому пути, по вот этому, судя по всему. Но это предварительные данные, над которыми мы работаем. Других ловушек не добавляли пока.

член диссертационного совета – д.х.н. Иванов Андрей Викторович

В продолжение обсуждений этого же механизма. Ну, самый то простой вариант, когда образуются, например бензимидазолы из альдегидов и кетонов, очень часто эта реакция идёт в подкислённых условиях соответственно. Проверяли ли Вы, например, кислотный катализ в данном случае? Потому что, если он как то влияет, тут точно не радикальный механизм.

Чернышов Владимир Владимирович

Мы проверяли кислотный катализ. У нас ничего не получилось в тех условиях.

член диссертационного совета – д.х.н. Иванов Андрей Викторович

Понятно. И второй момент, поскольку цикл образуется ароматический, то окислитель тоже очень важен. Например, иногда в ДМСО проводят реакцию, берут свежеперегнанный ДМСО и вторая стадия не идёт за счёт того, что ароматизация не происходит. Вот здесь, влияние кислорода проверяли?

Чернышов Владимир Владимирович

Значит, насчёт влияния кислорода, мы над этим в процессе работы, к сожалению, в настоящее время только. Собственно, тут больше особо нечего добавить.

член диссертационного совета – д.х.н. Иванов Андрей Викторович

Ну, понятно. Но то есть Вы это учитывайте, потому что это важный фактор.

Чернышов Владимир Владимирович

Мы это учитываем, конечно.

член диссертационного совета – д.х.н. Иванов Андрей Викторович

И тогда ещё один вопрос, какие-то представления о том, что управляет разрывом связи C_1-C_2 или C_2-C_3 , есть? Ну, то есть по какой?

Чернышов Владимир Владимирович

Почему конкретная связь рвётся?

член диссертационного совета – д.х.н. Иванов Андрей Викторович

Почему та или другая связь рвётся?.

Чернышов Владимир Владимирович

Да, над этим вопросом мы работали. Наша коллега Борисевич Софья Станиславовна пыталась сделать квантовохимические расчёты, чтобы посмотреть, какая связь прочнее, какая легче будет рваться, какая сложнее. К сожалению, по расчётам, они оказались, ну, почти одинаковые. То есть разница небольшая. Из общих соображений, ну, были у нас кое-какие соображения, почему рвутся именно конкретные связи. Допустим, в литературе очень часто в работах, где фигурирует разрыв бициклов именно вот подобных, фигурирует фраза, что рвётся наиболее замещённая углерод-углеродная связь. То есть, в случае камфоры это C_1-C_2 , в случае фенхона, пишут, что C_2-C_3 . Ну, соответственно путь, который представлен на слайдах 11 и 12, он предполагаемый, и его ещё доказывать и доказывать.

член диссертационного совета – д.х.н. Иванов Андрей Викторович

А от реагента нет зависимости? 2-Аминофенол или тиюфенол?

Чернышов Владимир Владимирович

Зависимости в чем?

член диссертационного совета – д.х.н. Иванов Андрей Викторович

Какая связь будет разрываться.

Чернышов Владимир Владимирович

А, нет, нет. Все продукты одинакового строения, да, совершенно верно.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Так, ещё, пожалуйста, вопросы. Ну, пока думают, я ещё спрошу. Слайд 14, пожалуйста.

Чернышов Владимир Владимирович

Четырнадцатый, да?

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Да. А что будет, если удлинить цепочку между аминогруппами? Взять там гексилендиамин.

Чернышов Владимир Владимирович

Ну, больше углеродных атомов, чем два и три. Мы пробовали реакцию, но непонятно. Сложная смесь продуктов образуется и конкретно нужных вроде не наблюдается, полициклов именно.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Но у Вас же было в качестве нужного, Вы имели в виду и когда вариант будет, что два цикла будет?

Чернышов Владимир Владимирович

А, в начале в самом?

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович
Да.

Чернышов Владимир Владимирович

Ну да, мы брали орто-фенилендиамин в надежде, что здесь у нас появятся ядра бензимидазолов, через циклопентан соединённые.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

А там такого не было? Ну, понятно, что не бензимидазолы, а какой-то другой цикл.

Чернышов Владимир Владимирович

Честно говоря, когда там образовалась сложная смесь продуктов, мы далее не смотрели, что именно там.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Ага. Хорошо, понял. Так и там Вы сказали, что против жёлтой лихорадки, вируса жёлтой лихорадки нет вакцины, это, конечно, не так. Это вакцина контролируемая.

Чернышов Владимир Владимирович

Уже есть вакцина?

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Она не уже есть, она годов с шестидесятых есть. Именно она в основном и контролирует. А вот лекарств против неё, действительно, нет.

Чернышов Владимир Владимирович

Лекарств, точно. Хорошо, извините.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Так, ещё вопросы? Подустали. Ну ладно, значит, наверное, всё. Понятно, спасибо большое!

Чернышов Владимир Владимирович

Я могу садиться, да?

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Да. Значит, мы тогда переходим к следующему пункту – выступление научного руководителя. Ольга Ивановна.

член диссертационного совета, научный руководитель – д.х.н. Яровая Ольга Ивановна

Добрый день, уважаемые коллеги. Владимир Владимирович пришёл к нам в лабораторию работать будучи студентом 4 курса, успешно защитил диплом, и дипломная работа была

посвящена, как раз вот мы только начинали эту работу по камфоре и фенхону с замещёнными анилинам. Это была очень необычная для нас реакция, мы долго не могли разобраться, как вообще она идёт. После этого он благополучно поступил в аспирантуру и вот, то, что Вы сейчас видите, это результат работы в аспирантуре в первую очередь, безусловно. Я хотела бы сказать, что Владимир очень ответственный, в настоящий момент из студента вырос, самостоятельный, вдумчивый человек, который умеет находить решения самых сложных поставленных задач. Наверное, одна из отличительных его способностей - умение разобраться до конца в каждом направлении его тематики. Кроме того, хотела бы отметить, у него совершенно золотые руки, он умеет делать какие-то крайне сложные химические превращения, и один из таких, например, моментов, наверняка Вы обратили внимание, очень много рентгенов на органические соединения. Это вообще далеко не у всех кристаллизуются органические молекулы. Вот у него это получается просто вот как-то раз, раз оно, и уже и кристалл вырос. Ещё хотела бы обратить Ваше внимание на то, что Владимир великолепный преподаватель, у него очень большой опыт работы со студентами, с учениками ФМШ, он и сейчас является преподавателем ФМШ. Кроме того, если я не ошибаюсь, Владимир у нас соавтор учебника по органической химии. Вот, в общем, искренне честно могу сказать, что на данный момент, Владимир представляет собой квалификационного научного сотрудника, и я, безусловно, хотела бы призвать диссертационный совет проголосовать за присвоение ему звания кандидата наук.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Спасибо. Теперь Ольга Анатольевна озвучит документы, поступившие в адрес нашего совета.

учёный секретарь диссертационного совета – д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна

Заключение организации, в которой выполнялась диссертация. В заключении указано, что Чернышов Владимир Владимирович работал с 2015 года в должности лаборанта в НИОХ СО РАН, а с 2017 года в должности младшего научного сотрудника в лаборатории физиологически активных веществ. В 2018 году переведён в лабораторию направленных трансформаций природных соединений на должность младшего научного сотрудника. Владимир Владимирович окончил Новосибирский Государственный Университет по специальности «Химия» в 2017 году и по время, когда было выдано данное заключение, обучался в очной аспирантуре НИОХ СО РАН. Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в НИОХ СО РАН, тема диссертационной работы утверждена на заседании Учёного Совета НИОХ СО РАН, протокол №6 от 5 сентября 2017 года. Научный руководитель – доктор химических наук Яровая Ольга Ивановна. На защите диссертации был озвучен отзыв рецензента, доктора химических наук, профессора, заведующего кафедрой «Органическая химия» Волгоградского Государственного Технического Университета Навроцкого Максима Борисовича на диссертационную работу. Отзыв

положительный. Семинар принял заключение, что диссертационная работа обладает актуальностью, научной новизной, теоретической и практической значимостью, о том, что диссертационная работа соответствует специальности, что в ходе выполнения работы использовались современные методы органического синтеза и современные физико-химические методы установления структуры соединений. Степень достоверности подтверждается использованием современных методов и публикаций в рецензируемых журналах. По теме диссертационной работы опубликовано 4 статьи в рецензируемых международных журналах и тезисы 6 докладов, получен один патент Российской Федерации. Вклад соискателя в публикациях 1,3,4,5, и с 6 по 11 в выполнении экспериментальной работы, обсуждении результатов химического эксперимента и подготовка материала к публикации – является основным. В работе 2 соискатель выполнил синтез и кристаллизацию нового соединения, и осуществлял подготовку научной публикации этого соединения. Представленные в работе результаты получены автором или при его непосредственном участии. Также в заключении указано, что Чернышов занимался педагогической практикой в должности преподавателя кафедры химии СУНЦ НГУ, проводил семинарские занятия по курсу «Органическая химия» у студентов 2 курса ИМПЗ НГУ. Заключение принято на заседании семинара отдела медицинской химии Новосибирского института органической химии, присутствовало на заседании 42 человека, в том числе 18 кандидатов наук и 12 докторов наук. Результаты голосования: «за» – 42 человека, протокол № 2 от 16 июня 2021 года. Подписано председателем семинара, зав. Лабораторией Медицинской химии, доктором химических наук, профессором Шульц Эльвирой Эдуардовной и секретарём семинара.

Ведущей организацией у нас является Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского». В отзыве ведущей организации указано, что тема исследования является актуальной, потому что трансформация природных бициклических монотерпеноидов и их производных может привести к получению органических соединений, обладающих новым спектром фармакологических свойств, по сравнению с исходными молекулами. Далее, ведущая организация отмечает, что работу, выполненную Чернышовым, можно разделить на несколько синтетических направлений, в том числе изучение реакции ароматических аминов, функционализированных по положению 2 с [2.2.1]бициклическими кетонами, синтез производных имидазола и пиримидина из камфорной кислоты, синтез иминов камфорной кислоты, синтез замещённых оксадиазолов из производных (+)-камфоры, что данная диссертация имеет традиционную структуру, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, результатов и выводов, списка используемых сокращений и списка литературы, насчитывающего 200 источников. Литературный обзор написан хорошим языком, легко читается, отлично структурирован и представлен в логичной форме для цели, поставленной в диссертационном исследовании. Научная

новизна заключается в том, что Чернышовым Владимиром Владимировичем были получены новые производные (+)-камфоры и её производных. Как наиболее теоретически значимый результат, стоит отметить изучение ранее неизвестных реакций бициклических кетонов с *орто*-фенилендаминами, *орто*-аминофенолами и *орто*-аминотиолами. Описан ряд новых гетероциклических азотсодержащих соединений, некоторые из которых обладают высокой противовирусной активностью. Впервые показана возможность синтеза замещённых оксадиазолов, содержащих в положении 5 гетероцикла фрагмент бициклогептанона, из кетопиновой кислоты. Экспериментальная часть выполнена на очень высоком уровне и не вызывает нареканий. Достоверность результатов не вызывает сомнений, все соединения тщательно охарактеризованы физико-химическими методами, включая масс-спектрометрию, рентгеноструктурный анализ. Преимущественная часть полученных диссертантом результатов опубликована в международных рецензируемых изданиях. Замечания: работа Чернышова выполнена на высоком экспериментальном уровне, тщательно оформлена, изложена чётко и аргументировано. По работе отсутствуют сколько-нибудь серьёзных замечаний. Имеются вопросы, носящие дискуссионный характер. Первое, на страницах 107-108 в названии (+)- α -камфоленовой кислоты стоит два дефиса вместо одного. Второе, в таблицах 4-8 зачастую отсутствуют доверительные интервалы в показателях полумаксимальной цитотоксической концентрации и концентрациях полумаксимального ингибирования. Третье, имена сотрудников института медицинских исследований Рега, как и название самого института, приведено на английском языке, возможно, уместнее было бы перевести на русский. Четвёртое, в работе присутствует аббревиатура «ФЕН НГУ», однако отсутствует полное название «Факультет Естественных Наук Новосибирского Государственного Университета». Пятое, обсуждение исследования противовирусной активности имидов (+)-камфорной кислоты в отношении флавивирусов, следовало бы дополнить аргументацией выбора объекта исследований. Шестое, в обсуждении результатов диссертации следовало бы привести предполагаемые механизмы для ключевых стадий синтеза целевых продуктов. Указанные замечания не носят принципиальный характер, не вступают в противоречие с основными положениями диссертации и не ставят под сомнение достоверность полученных экспериментальных данных и сделанных выводов. Содержание диссертации полностью отражено в представленных публикациях. Диссертация является научно-квалификационной работой, в которой выполнено актуальное и объёмное исследование в области органического синтеза. Ведущая организация считает, что диссертационная работа Владимира Владимировича Чернышова по поставленным задачам, уровню их решения, научной новизне, теоретической и практической значимости, актуальности удовлетворяет требованиям ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней»), а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности органическая химия. Отзыв подготовлен доктором

химических наук, заведующим кафедрой органической химии Национального исследовательского Нижегородского государственного университета имени Лобачевского, Фёдоровым Алексеем Юрьевичем. Отзыв обсуждён и утверждён на заседании кафедры органической химии данного университета, протокол №1 от 31 августа 2021 года. Отзыв ведущей организации утверждён проректором по научной работе этого университета Иванченко. Наверное, просим ответить на замечания ведущей организации.

Чернышов Владимир Владимирович

Ну, впереди у нас ещё много замечаний и отзывов, поэтому заранее хотел бы поблагодарить всех, кто откликнулся отзывами на автореферат, оппонентов и ведущую организацию, которые подробно рассмотрели диссертационную работу, за внимание, проявленной к диссертационной работе и автореферату, высокую оценку работы. Теперь, к вопросам. Касается двух дефисов, с замечанием согласны, виноваты, вставили неразрывный дефис, проблема была в этом. Насчёт доверительных интервалов: доверительные интервалы в таблице 6 отсутствуют по причине того, что имиды камфорной кислоты не проявили противовирусной активности в отношении вируса гриппа А, таким образом, мы оставили данные предварительных биологических исследований. В таблице 7 аналогичная ситуация – доверительные интервалы присутствуют только для двух наиболее активных соединений. В таблице 8, на данный момент, представлены данные только предварительных биологических исследований, в дальнейшем данные будут уточняться. Имена сотрудников и университета, института точнее, не переводили во избежание искажений, с замечанием тоже согласны. Насчёт аббревиатуры ФЕН НГУ, ну, с замечанием согласны, тут ничего не поделать. Значит, насчёт имидов, поскольку имиды камфорной кислоты не проявили противовирусной активности в отношении вируса гриппа А, мы решили проверить их активность в отношении другого семейства вирусов. Во время выполнения работы появилась возможность проверить их активность в отношении флавивирусов, которой мы воспользовались. В литературе имеются примеры амидов и имидов различного строения, которые активны в отношении данного семейства вирусов, что и послужило поводом для проверки данных имидов. Другой аргументации, собственно, нет. В обсуждении результатов диссертации следовало бы привести предполагаемые механизмы, да, возможно, следовало бы. Известные механизмы классических превращений в работе не приводились. Да, тоже с замечанием, видимо, согласны.

учёный секретарь диссертационного совета – д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна

Так, позвольте озвучить отзывы на автореферат. У нас восемь отзывов равнодушных людей. Практически все отзывы, безусловно, положительные, но есть замечания. Отзыв, подписанный зав. Лабораторией биологически активных соединений Института технической химии Пермского Федерального исследовательского центра, кандидата химических наук, Гришко Викторией Викторовной. В качестве замечаний в содержании автореферата можно заметить

опечатку на странице 10 в указании соотношения изомеров 4a,b – 13:7, а не 17:3, как это указано выше. На стр. 15 индекс селективности интерпретируется автором как наиболее значимый показатель биоактивности. Тем не менее, для сравнительной характеристики соединений данный показатель используется только в совокупности с данными об уровне противовирусной активности (IC_{50}). Приводя данные о цитотоксической активности соединений, следует указывать тип клеток, в отношении которых таковая была определена. И имеется вопрос к автору – какие данные позволили отнести соединения 2a, 4a, 8a и 14a, строение которых подтверждено методом РСА, к основным продуктам реакций бициклических кетонов?

Так, отзыв на автореферат, подписанный заведующим отделом медицинской химии и токсикологии НИИ трансляционной медицины, заведующим кафедрой химии лечебного факультета, видимо, медицинского университета имени Пирогова, Негребецким Вадимом Витальевичем, доктором химических наук, профессором РАН, лауреатом государственной премии Российской Федерации. Отзыв положительный, в числе возникших после ознакомления с авторефератом замечаний, имеющих большей частью рекомендательный характер, а также пожелания автору, следующий. Первое, Отсутствие или же не информативные подписи к рисунками в автореферате. Например, рисунок 3 на странице 12 и далее по тексту. Аналогичные недочёты можно отнести и к самой диссертационной работе. Второе, раздел 3, страница 16. По мнению рецензента следовало бы дать более убедительную аргументацию получения потенциальных противовирусных агентов на основе имидов камфорной кислоты. Третье, обращает внимание не аккуратное в ряде случаев цитирование: «Согласно результатам биологических исследований, соединения 23k,l обладают активностью в отношении вируса Зика,...» (страница 16). Ссылка отсутствует, не ясно, кто проводил эти исследования и где опубликованы их результаты. Четвёртое, общее замечание методологического плана касается регистрации спектров ЯМР, а именно использования в качестве эталона сигналов растворителя, что, по мнению рецензента, является некорректным. Правильнее, с методологической точки зрения, было бы использовать для этой цели сигнал тетрахлорсилана.

Отзыв на автореферат, очень такой объемный отзыв, подписанный кандидатом химических наук, старшим научным сотрудником лаборатории медицинской химии Института проблем химии энергетических технологий, Кулагиной Дарьей Александровной, город Бийск. Отзыв положительный. Высоко оценивая прикладную и фундаментальную значимость работы, можно, тем не менее, сделать следующее замечание – в тексте автореферата указано, что полученные соединения обладают низкой токсичностью, но не приводится данных подтверждающих это утверждение. Не указан класс опасности полученных соединений, LD_{50} .

Отзыв на автореферат, подписанный ведущим научным сотрудником Лаборатории Элементорганического синтеза Института Органической и Физической химии имени Арбузова, Казанского научного центра Российской Академии Наук, доктором химических наук Газизовым

Альмиром Сабировичем. Принципиальных вопросов к существу работы по прочтению автореферата диссертации, не возникает, тем не менее, имеются следующие замечания. Первое, На странице 10 автореферата, при обсуждении синтеза бензоазолов, помимо общего выхода стоило бы привести также диастереомерное соотношение образующихся продуктов (до обогащения смеси одним из диастереомеров), что позволило бы оценить диастереоселективность реакции. На той же странице соотношение диастереомеров 4a,b ошибочно указано как 13:7 вместе 17:3. Второе, не вполне понятно, как соотносятся данные по диастереомерному соотношению, приведённые в тексте на странице 10 (3:1 (2a,b и 3a,b), 17:3 (4a,b), после хроматографической очистки соединений) и на схеме 1 (2:1 (2a,b), 1.5:1 (3a,b) и 2.5:1 (4a,b), «после обработки реакционной смеси», без уточнения как проводилась обработка). То же замечание справедливо для схемы 2. Третье, на странице 13, на мой взгляд, имело бы смысл описать, хотя бы вкратце, предполагаемый механизм образования бензоазолов.

Отзыв, подписанный главным научным сотрудником Лаборатории Фосфорсодержащих аналогов природных соединений Института органической и физической химии имени Арбузова, Казанского научного центра РАН, Катаевым Владимиром Евгеньевичем, доктором химических наук, профессором. Отзыв положительный, без замечаний.

Отзыв, подписанный старшим научным сотрудником научно-образовательного центра фармацевтики «Казанский (Приволжский) федеральный университет», кандидатом химических наук, Штырлиным Никитой Валерьевичем. Отзыв содержит замечание – в тексте автореферата отсутствуют сведения о противовирусной активности препаратов сравнения, что затрудняет оценку эффективности соединений.

Отзыв, подписанный зав. Лабораторией функциональных органических соединений Института Органической химии, доктором химических наук, Дильманом Александром Давидовичем. Из замечаний следует отметить, что в автореферате не приведены механизмы реакций, которые важны для понимания проведённых процессов.

И последний отзыв, подписанный директором Исследовательской школы химических и биомедицинских технологий Томского политехнического университета, доктором химических наук Трусовой Мариной Евгеньевной, а также доцентом этой школы, кандидатом химических наук Постниковым Павлом Сергеевичем. Отзыв положительный, без замечаний.

Чернышов Владимир Владимирович

Отвечая на замечания Виктории Викторовны. Насчёт опечатки. С замечанием согласны. Вышла досадная опечатка, соотношение изомеров 4a,b после колоночной хроматографии составляло 17:3. Насчёт индексов селективности, которые интерпретируются, как наиболее значимый показатель биоактивности, мы не совсем согласны. В тексте автореферата для соединений, проявивших противовирусную активность, приведены CC_{50} , IC_{50} и индекса селективности, также указана формула для его расчёта. На странице 15 показано, что

хиназолиновое полициклическое соединение 17 оказалось наиболее активным в отношении штамма H1N1 и приведены все вышеупомянутые показатели. Далее, упомянуто, что оно также обладает активностью и в отношении штаммов H3N2, H5N2 и приведены показатели только индексов селективности, поскольку показатель CC_{50} соединения 17 был упомянут ранее, равно как и формула для расчёта SI. Для соединений 15b, 18, 20, которые обладали умеренной противовирусной активностью, были представлены только SI, поскольку особое внимание в автореферате уделялось, в первую очередь, соединениям-лидерам. Целью интерпретировать индекс селективности в качестве наиболее значимого показателя биоактивности не было, сожалеем, если сложилось такое впечатление. Насчёт типа клеток, согласны, К сожалению, в автореферате и диссертационной работе, и правда, не указан тип клеток (клетки MDCK), хотя он и представлен в научных публикациях по теме диссертации. Большое спасибо Виктории Викторовне за хороший вопрос, касаемый рентгеноструктурного анализа. Во-первых, мы полагаем, что имелось в виду соединение 13a, а не 14a в автореферате. Образование диастереомеров в реакциях с бициклическими кетонами было доказано совокупностью физико-химических методов, однако точное установление строения основного и минорного продуктов являлось очень нетривиальной задачей. К сожалению, кристаллы, которые упомянуты в автореферате $2a \cdot AgNO_3$, $4a$, $2(8a) \cdot CuCl$, 13a получались вместе с порошкообразной субстанцией. Таким образом, исходя из данных рентгеноструктурного анализа для кристалла с хлоридом меди, который был получен из диастереомерной смеси, в которой было 95% основного продукта, мы обнаружили абсолютную конфигурацию стереоцентров, здесь вероятнее всего для основного продукта, основываясь на его большом содержании. После того, как на основании этого мы сделали вывод о сохранении конфигурации стереоцентров исходного фенхона в основном продукте, мы предположили, что в остальных случаях (в том числе и в продуктах, полученных из камфоры) – будет аналогичная картина. В случае кристалла для соединения 13a мы также отталкивались от его содержания в исходной смеси после перекристаллизации. К сожалению, полностью отделить кристаллы от порошкообразной субстанции и зарегистрировать спектры ЯМР для индивидуального изомера в монокристалле, нам не удалось.

На замечания Вадима Витальевича, насчёт подписей неинформативных: иллюстративный материал диссертации оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ 2.105, пункт 4.3 которого гласит «Иллюстрации следует нумеровать арабскими цифрами сквозной нумерацией. И, при необходимости, они могут иметь наименование и пояснительные данные». Все схемы и рисунки подробно обсуждались в диссертационной работе. В автореферате, конечно, более кратко. Сожалеем, если данное оформление вызвало неудобства. Замечание номер два. Более убедительная аргументация получения противовирусных агентов. Поскольку в литературе имеется большое количество работ, посвящённых синтезу из монотерпенов и их производных амидов и имидов, обладающих противовирусной активностью (в частности соединения,

полученные в Лаборатории физиологически активных веществ НИОХ СО РАН), а также потому что имид камфорной кислоты 20 проявил умеренную противовирусную активность в отношении гриппа А, было решено синтезировать амиды и ими́ды камфорной кислоты. Об этом подробно написано в тексте диссертационной работы, но не вынесено в реферат. Неаккуратное цитирование. На странице 16 приведены результаты нашей работы, и первое предложение последнего абзаца гласит «Исследование противовирусной активности ими́дов камфорной кислоты в отношении вируса Зика и так далее, осуществлялось сотрудниками института медицинских исследований Рега». Статьи, опубликованные по теме диссертационной работы, представлены на странице 22 автореферата. Насчёт регистрации спектров ЯМР, ну, мы полагаем, что имелось в виду использование тетраметилсилана в качестве стандарта. Ну, согласимся, что вычисление химических сдвигов относительно первичного стандарта (тетраметилсилана) является более корректным. Но, тем не менее, указание сдвигов относительно сигналов остаточных протонов растворителя, как вторичного стандарта, является достаточно точным для подавляющего большинства ЯМР спектров, поэтому был использован именно такой способ.

Замечание Дарьи Александровны насчёт низкой токсичности. С замечанием мы согласны. В настоящей диссертационной работе представлены только результаты биологических исследований на клетках, к сожалению, испытаний на живых организмах не было. Потому в обсуждении противовирусной активности полученных соединений указано словосочетание везде «цитотоксическая концентрация». Упоминание низкой токсичности дважды всплывает в тексте автореферата во введении, и прошу считать досадной опечаткой, подразумевалось, конечно, «низкой цитотоксичностью».

Замечания Газизова Альмира Сабировича. Ошибочное указание соотношения диастереомеров 4a,b после колоночной хроматографии – 13:7, как я уже сказал, является опечаткой. Диастереоселективное соотношение образующихся продуктов до обогащения одним из диастереомеров указано на схеме 1 и, далее, в других схемах, в качестве столбца [c] – соотношение изомеров (a:b) по данным ГХ-МС после обработки реакционной смеси, которая включала в себя обработку водой или раствором щелочи в делительной воронке. Замечание второе. Соотношение диастереомеров, представленное на схеме 1 – это соотношение основного и минорного продуктов после окончания реакции и удаления хлорида цинка и, в некоторых случаях, фенола из полученной смеси. Соотношение диастереомеров после колоночной хроматографии, как более значимый результат, представлены уже в тексте автореферата на странице 10. Аналогичная ситуация со схемой 2. Предполагаемый механизм. Описания механизма реакций бициклических кетонов с 2-аминофенолом, 2-аминотиофенолом и 1,2-фенилендиамином не приведено в автореферате в связи с ограниченным объёмом последнего. Мы стремились во всей полноте представить синтетическую часть диссертационной работы. Но при этом, на странице 13 автореферата в последнем абзаце раздела 1 указано, что в диссертационной работе нами

предложен возможный путь образования целевых бензоазолов, включающий формирование радикальных частиц и согласующийся с экспериментальными данными. То есть можно было посмотреть потом в диссертации.

Владимиру Евгеньевичу спасибо за отзыв!

Никита Валерьевич, с замечанием Никиты Валерьевича мы полностью согласны, следовало внести в автореферат данные по препаратам сравнения.

Замечание Александра Давидовича. Не приведены механизмы реакций, которые важны для понимания проведённых процессов. Описания механизма реакций бициклических кетонов с 2-аминофенолом, 2-аминотиофенолом и 1,2-фенилендиамином не приведено в автореферате, как я уже сказал, в связи с его ограниченным объёмом. В то же время известные механизмы классических превращений в автореферате не приводились.

Марине Евгеньевне и Павлу Сергеевичу большое спасибо за отзыв! Видимо я всё.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Спасибо. Так, ну мы переходим к выступлению оппонентов. В зале присутствует один из оппонентов, доктор химических наук, доцент Трушков Игорь Викторович, заведующий Лабораторией направленной функционализации органических молекулярных систем Института органической химии имени Зелинского. Игорь Викторович, Вам слово.

официальный оппонент – д.х.н., доцент Трушков Игорь Викторович

Честно говоря, я рассчитывал, что я буду вторым, потому что все слова скажет Максим Борисович, а я буду уже, так сказать, как это, остатки. Это большая творческая неудача, потому что слов больших я не готовил. Ну, хотя, в принципе, мне кажется, что, во-первых, диссертант вполне чётко и ясно рассказал содержание работы, чтобы её пересказывать. Поэтому я этого делать не буду. Значит, прошло быстро, хорошо, даже настолько быстро, что я не успел заметить в одном месте исправлена была ошибка или нет. Потому что я, вспотев, так сказать, заслушался и не проверил. В принципе мне было очень интересно читать эту работу, потому что, во-первых, работа для меня несколько, так сказать, из другой области. И вот понять, как, зачем и почему можно соединить напрямую, вот простые вроде бы превращения известных соединений и получить при этом ценные продукты, которые проявляют важную активность, это очень хорошо и интересно. Сразу же, правда, возникал вопрос о том, а как выбирать правильно расстояние между фрагментом терпена и гетероциклом и так далее, будет ли это сказываться принципиально, но все вопросы подобного типа, учитывая то, что вчера я говорил, что мы биологическую активность почти не изучаем, и, зная все проблемы с изучением, они, такие вопросы, они, как бы сказать мягко, абстрактного пожелания. Как вот, если бы правильно было сформулировано о том, что вот этот фрагмент терпена связывается с тем то, а вот гетероцикл с тем то, тогда вот, это всё хорошо, но из области далёких мечт. На самом же деле, ну сложно это. Значит, поэтому, больше, по сути.

Мне понравился литобзор, мне показалось, что там достаточно чётко и ясно изложены, насколько я могу судить, достижения сочетания используемых природных соединений, гетероциклических фрагментов с ними. Наверное, это даже можно было бы, приведя в какой-то порядок для публикации, публиковать, я только не знаю где это. Как бы автор и руководитель лучше знают, где подобные обзоры публикуются, чтобы было наиболее хорошо воспринято. Дальше вот пять частей, о которых рассказал диссертант. Первая часть меня страшно заинтересовала, особенно, учитывая то, что когда то я считался теоретиком. И, конечно, поэтому, механизм того, что было представлено на слайде, вызвал вопросы (11 слайд), немедленно я задумался. И, честно сказать, меня этот механизм категорически не восхищает, потому что, ну, во-первых, фенолы всегда окисляются гораздо хуже, чем анилины. Анилины хуже, чем тиофенолы. Если, в случае тиофенола, я бы ещё мог поверить, что там сперва SH окислится, то в случае аминотифенола, всё-таки, по моим понятиям, должен был окисляться оксазолидиновый фрагмент, образовавшийся в начале. И больше того, в совершенно одинаковом поведении и аминотифенола и фенилендиамин, и *орто*-аминотифенола, говорит о том, что, скорее всего, идёт именно одно и то же окисление атома азота в пятичленном цикле. И, это более вероятный механизм, чем то, что было приведено. Хотя опять же, в самом тексте, было приведено правильное полное расшаркивание с тем, что есть и другие варианты механизмов, мы зуб на отсечение давать не будем, вот просто наш вариант такой. Я посмотрел и статьи в результате, раз уж так, чтобы сравнить. Ну, опять, всё опубликовано, люди в приличном журнале вполне, европейский журнал органической химии журнал уважаемы, статью опубликовали, замечания, если и были, то были отвечены. Ну, всё-таки, это часть самая такая интересная и самая проблемная одновременно, так и должно быть по большому счету, правильно? Если уж интересно, то и вопросы должны быть. Равно вот, когда задавался вопрос по поводу, какая связь разрывается, C₁-C₂ или C₂-C₃. Ну, если в фенхоне образуется третичный радикал и там, и там, то в камфоре один радикал – третичный, а другой – первичный. У меня тут же был тот же вопрос, и я сидел, думал, чесал затылок, так сказать, как полагается, и решил, что только Алабугин сможет дать чёткий ответ. То есть, в конечном итоге, потому что я попытался нарисовать все взаимодействия, какие были, но, значит, у меня, опять-таки, если бы это было легко нарисовать, я бы выступил, включив это в качестве замечаний, но поскольку это оказалось очень сложно проинтерпретировать, я понял, что, вот, наверное, великий и могучий Алабугин может нарисовать стереоэлектронные эффекты, которые это всё объяснят. Он всё-таки книжки на эту тему выпускает. А я лучше не буду предъявлять такие претензии, говорить, что во всем можно хорошо разобраться. Хотя чувствуется, что где-то там должен быть ответ. Почему рвётся не такая связь, а вот такая. Ну, и в целом, в общем, работа интересная, мне понравилась, и следующая часть тоже. Дальше уже были более-менее простые варианты. Тут вот скорее уже вот именно поиск, какая длина цепочки как раз должна быть, было этому уделено внимание. Значит, ну, в любом случае, как раз в отличие от многих работ, не только сделан

синтез, но и проведено изучение биоактивности соединений, чему я от всей души завидую белой завистью. У Вас вот есть возможность, чтобы и сделать, и проверить всё. Хорошо, что у Вас это было. Значит, поэтому, ну опять, четыре статьи, приличные журналы плюс *Acta Crystallographica*, я её так, помещу отдельно. Формальные замечания, которые у меня были, я должен сказать. Первое, очевидно была творческая опечатка, автор написал про диастереомеры, назвал их оптическими изомерами, это вызвало лёгкое чувство недопонимания, но бывает. Все мы ошибаемся, делаем какие-то ошибки. Значит в разделе 2.1. автор вот постоянно подчёркивал, что он не до конца уверен, какой продукт основной, какой не основной, хотя вот были кристаллы и так далее. Ну, всё-таки, во-первых, нужно быть более уверенным в себе, сказал, что основной, а потом пускай доказывать, что нет. А потом, ну всё-таки, четыре вещества выпали в виде кристаллов. Всё-таки, мне кажется, каким-то образом выделить эти кристаллы методом Пастера и растворить их, всё-таки было бы теоретически возможно, чтобы доказать однозначно, что это именно то, чему соответствуют основные пики в спектрах. Ну, опять, может, там слишком мало было кристаллов, тут уж я не знаю. Можно бороться и в любом случае, как то вот. Надо быть более уверенным. Квантовохимические расчёты были приведены для интермедиатов только, и делать какие-то выводы о механизме реакции по расчётам интермедиатов, задача очень неоднозначная. Скажем так, потому что мы знаем, что барьеры могут быть совершенно разные. Иногда это хорошо, иногда нет. Но, учитывая, что механизм в целом и так вызвал сомнения, я к этим расчётам в итоге отнёсся с определённым скепсисом. Не в обиду, тем, кто считал на пальцах, будет сказано. Значит, при этом, участие интермедиатов А и Б вызывает вопросы, то есть вот этих фенокси-радикалов. И дальше, значит, нужно сказать, что с учётом дальнейших схем то, всё-таки то, что вот сказал про механизм, я бы посчитал, что скорее образуются пятичленные насыщенные циклы, полунасыщенные, так сказать, окислялись именно они. Из обсуждений неясно, почему бициклические кетоны вступают в реакцию образования бензоазолов с разрывом связи С-С в исходном кетоне, а моноциклические не способны образовывать соответствующие продукты. А также почему в фенхоне рвётся именно связь C_2-C_3 ? Опять-таки, все попытки дать самостоятельное объяснение, мне, к сожалению, не удалось. Но какой-нибудь комментарий в тексте хотелось бы увидеть, ну хоть какой-нибудь, мы думаем то-то, это сразу же позволяет сказать либо «я вот думаю также», либо «ну вряд ли это так». Значит, вывод, что в реакции фенхона с замещёнными анилинами наряду с основными соединениями образуются их эпимеры по атому С-4, формально не подтвержден экспериментальным образом. То есть душа моя это полностью принимает, но хотелось бы каких-то формулировок. Ну, в том числе, скажем, круговой дихроизм и так далее, потому что в данной ситуации спектры кругового дихроизма могут дать подтверждение того, что это именно так из-за принципиальной разницы в оптических моментах при двух разных стереоцентрах. Опять же, включение превращения К в L должно было вызвать частичную рацемизацию при атоме С-4 фенхона, но при этом на этой схеме была, к сожалению,

опечатка, которую я упомянул, ну, вроде как исправленная, центр при атоме С-1 вдруг поменял свою конфигурацию. Я сперва долго не понимал, в чем дело, думал, что не так, а потом догадался, что это просто опечатка возникла. Но, к сожалению, они бывают. В связи с этим сразу же возникли вопросы, считает ли автор, что 1,2-миграция атома водорода является стереоспецифичной или нестереоселективной. И как тогда можно интерпретировать образование второго диастереомера и так далее, как происходит рандомизация при атоме С-4. Хотелось увидеть какие-то снова комментарии, потому что когда комментариев нет, приходится слишком много додумывать самому. Это, условно говоря, диссертант должен немножко заботиться об оппоненте. А потом, чем меньше он будет думать, тем меньше потом будет задавать дурацких вопросов. Потому что в итоге то получилось много. На рисунке 12 приведены структуры соединений **280a** и **282**, которые на схеме 51 обозначены как **234a** и **236**. Ну, то есть одни и те же вещества, под разными номерами. Снова нельзя не пометить какие-то творческие неудачи. Описание некоторых спектров ЯМР построено скорее по подходу «что вижу, то и пою», чем по формальному правильному описанию. Потому что писать гептет, скажем, явно не следовало. Там триплет триплетов триплетов, но видим мы семь сигналов, ну и пишите мультиплет. Не надо глупостей. Тем более константы спин-спинового взаимодействия там, вообще говоря, несколько разные, если сравнивать с остальными. Вот я зануда в этих вопросах, и всегда пишу и в рецензиях, и в статьях, что авторы не сводят спектры к единому правильному образу. И оформление списка литературы вызвало чувство большого невдохновения, потому что, ладно, считаем от правил ГОСТа отличаются, но они и между собой отличаются. А включение, допустим, в статье после названия журнала Elsevier, причём после Elsevier идут разные слова какие-то, то есть получается, что разные журналы выпускаются разными Elsevier, это как-то тоже оставляет чувство, что вот автор где-то откуда-то взял ссылок, вместо того, чтобы аккуратно записать прямо из статьи. А лучше бы это было так. В общем, это такие замечания. Ну, во-первых, замечания по механизму, как я уже сказал, они замечания важные, но ответить на них напрямую, вообще говоря, нельзя. Изучение механизма долгое и тяжёлое дело, поэтому пункты 3-6 это скорее пожелания, чем замечания, как таковые. Остальные замечания либо опечатки, либо небольшие вопросы, и, поэтому, недостатки принципиально не влияют на общую положительную оценку данной работы, которая представляет собой комплексное исследование, выполненное на высоком научном уровне. И, в общем, диссертационная работа В.В. Чернышова «Синтез новых гетероциклических соединений с одним и двумя атомами азота из [2.2.1]бициклических кетонов и их производных» по своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований, обоснованности научных положений и выводов, достоверности, теоретической значимости отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в пунктах 9-14 Положения о порядке присуждения учёных степеней, утверждённого постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года №842, а её автор – Чернышов Владимир

Владимирович заслуживает присуждения ему учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3.-Органическая химия.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Ответьте на вопросы, пожалуйста.

Чернышов Владимир Владимирович

Так, спасибо, Игорь Викторович за развёрнутую рецензию, внимательное прочтение. Я тоже полагал, что Вы будете в конце, поэтому я ответы на замечания Максима Борисовича сейчас пролистаю. Значит, насчёт замечания по оптическим изомерам. С замечанием согласны. Мы допустили ошибку в терминологии. Согласно IUPAC Gold Book, термин «оптические изомеры» является устаревшим синонимом термина «стереоизомеры». Насчёт кристаллов. Вы совершенно верно подметили, мы несколько раз написали, что «вероятнее всего» представленные результаты РСА соответствуют основному продукту реакций с бициклическими кетонами. К сожалению, все эти кристаллы были получены из смесей диастереомеров, в которых присутствовало разное количество основного продукта соответственно. И, соответственно, далее мы столкнулись с технической сложностью – кристаллы, которые мы получили в каждом случае, были не только очень мелкими, но и находились в смеси с порошком, т.е. в сухой остаток была переведена вся смесь, которую либо хроматографировали, либо перекристаллизовывали. Отделить все кристаллы от общей массы не получилось, потому у нас не было возможности собрать необходимое количество кристаллов для регистрации спектров ЯМР. Регистрация твёрдой массы, которая переводилась в органическую фазу, у нас, осуществлялось, при этом соотношение диастереомеров изменилось незначительно в пользу основного продукта. Поэтому в тексте диссертационной работы мы решили честно сказать, что «вероятнее всего результаты рентгеноструктурного анализа соответствуют строению основного продукта», основываясь на его бóльшем содержании. Но спасибо за замечание, оно нас натолкнуло на кое-какие идеи. Насчёт третьего замечания, я его аж перенёс на следующий слайд, не влезло. Насчёт квантовохимических расчётов интермедиатов, как и наличия катиона цинка в расчётах, мы полностью с Вами согласны, потому в диссертационной работе всего этого и нет у нас. То, что Вы описали в замечании 3 – ещё один вероятный механизм, который я изобразил ниже на слайде. Анилины окисляются лучше, чем фенолы, с этим мы согласимся, но, однако, фенолы образуют фенолят-анион, окисление которого даёт феноксильный радикал, так что спорная ситуация, дискуссионный вопрос очень. Осмелимся предположить, что в исследуемых превращениях способен окисляться как фенол, так и полуаминаль, то, что Вы и написали. В первом случае путь разрыва бициклического остова может быть таким, каким он изображён на Схеме 48 диссертационной работы. Вы описали альтернативный путь, который можно получить комбинируя, как вышло, три механизма, которые обсуждались в данной диссертационной работе – образование спироциклического полуаминалья

(один из наших предполагаемых механизмов), его дальнейшее окисление в катион-радикал **N**, изображённого на Схеме 50 и дальнейшее превращение в катион-радикал **O**, изображённый на Схеме 50 за счёт разрыва бициклического остова по связи C_1-C_2 в случае камфоры. И первый, и второй путь приведут к образованию смеси диастереомеров, наблюдаемой в экспериментах. Однако, участие той или иной частицы в механизме исследуемых превращений весьма трудно доказуемо, если вообще возможно. Именно поэтому механизм никак не затрагивается в выводах настоящей диссертационной работы, и мы указали только факт разрыва конкретной связи в исходных кетонах. Мы надеемся, что в дальнейшем нам удастся найти доказательства того или иного предполагаемого на данный момент пути исследуемых превращений. Ну а Вам, ещё раз спасибо большое за то, что натолкнули на дельные мысли. Касаемо замечания 4. Отвечая на первую часть замечания, осмелимся предположить, что моноциклические кетоны, которые использовались в работе (циклогексанон, ментон и карвон) не обладают столь напряжённым строением. Согласно литературным данным энергия напряжения норборнана, считается как предшественник всего этого, составляет 60,5 кДж/моль, соответственно его замещённые производные – камфора и фенхон не менее напряжённые и, следовательно, способны изомеризоваться с разрывом бициклического остова. Ну, в моноциклических такого нет. Вопрос, касающийся разрыва конкретной связи в исходном кетоне, является очень сложным, но и интересным. Может, здесь играет роль длина связи C_2-C_3 и C_1-C_2 в камфоре и фенхоне. Согласно данным рентгеноструктурного анализа длины связей C_2-C_3 и C_1-C_2 в камфоре составляют 1,535 и 1,557 Å соответственно. То есть связь C_1-C_2 у нас длиннее. В фенхоне длины связей, поскольку фенхон у нас жидкий, РСА на него чистого нет, но, однако, была обнаружена работа, в которой физическими методами определили длины связей фенхона – 1,535 и 1,526 Å для C_2-C_3 и C_1-C_2 соответственно. То есть в данном случае длиннее C_2-C_3 . Также мы проверили, у нас есть данные рентгеноструктурного анализа для вот такого спироцикла и тут длины связей C_2-C_3 и C_1-C_2 составляют 1,603 и 1,555 Å соответственно. То есть опять C_2-C_3 оказалась длиннее. Поэтому, возможно рвётся более длинная связь. В дополнение к этому можно добавить соображения, что у нас три метильные группы камфоры создают существенное пространственное затруднение около связи C_1-C_2 . Образование промежуточного спироциклического полуаминаля, о котором Вы говорили, будет затруднено, поскольку будет возникать дестабилизирующее взаимодействие неподелённых электронных пар атомов азота и кислорода, что сопровождается разрывом вот этой связи C_1-C_2 . Аналогичная ситуация возможна и с фенхоном, причём, интересно, что спироциклический хиназолинон при этом у нас получился, и он стабилен. По-видимому, образование шестичленного гетероциклического ядра позволяет сохранить бициклический остов целостным. Ну, и как я уже упоминал, в литературе имеются примеры работ, в которых фигурирует разрыв $C-C$ связи в производных монотерпенов, в некоторых из которых разрыв сопровождается образованием радикальных и бирадикальных интермедиатов. Почти во всех

работах, что мы встречали, сообщают, что «разрыв происходит по наиболее замещённой С-С связи». Выражаем благодарность за предложение дальнейшего детального исследования стереоэлектронных эффектов в исследуемых превращениях. Касаемо замечания 5. Вы совершенно правы, однозначных подтверждений того, что соединения 221b-223b являются эпимерами именно по атому С(4) нет. Здесь мы столкнулись с другой проблемой – с проблемой выделения фракций, обогащённых уже минорным продуктом исследуемых превращений. Потому нам не удалось зарегистрировать двумерных спектров ЯМР для индивидуальных изомеров, по которым мы смогли бы однозначно установить строение основного и минорного продуктов. Нами было принято решение продолжить данное направление и синтезировать структурные аналоги этих соединений 218a,b-220a,b, 221a,b-223a,b в реакциях с фтор-замещёнными 1,2-фенилендиаминами. Мы надеемся, что получив гораздо больше бензоазолов различного строения из бициклических кетонов, мы сможем ответить на вопросы, на которые сейчас ответа, к сожалению, не имеем. Насчёт замечания 6, которое тоже было не менее интересным. Изменение конфигурации при атоме С-1 в работе, да, к сожалению, вышла опечатка, благодарим, что Вы её нашли до защиты и я успел исправить это в презентации соответственно. Мы полагаем, что миграция атома водорода стереоспецифична, и образование основного из диастереомеров происходит из обоих радикалов (и из радикала К и из радикала L), а минорного только из радикала L, за счёт инверсии эндоциклического третичного радикала, их соотношение зависит как от соотношения радикалов К и L, так и скорости инверсии в радикале L. Что касается скорости инверсии подобных радикалов, литературные данные сообщают, что третичные радикалы с электроноакцепторными заместителями обладают сильно пирамидальной геометрией с барьером инверсии порядка 100 кДж/моль а вот в случае *трет*-бутильного радикала – валентный угол составляет порядка 118° с барьером инверсии 2,9 кДж/моль. Осмелимся предположить, что барьер инверсии радикала L лежит где-то в промежутке между вышеуказанными значениями. Мы не уверены имеет ли смысл рассуждать о скоростях инверсии радикала L в условиях, в которых проводились реакции с бициклическими кетонами (у нас температуры составляли более 180°C). Вот как-то так. Насчёт замечания 7, да, с нумерацией соединений вышла досадная опечатка – при изменении нумерации в диссертационной работе, я упустил рисунок 12. Ну да, Вы правы, возможны разные последовательности образования связей, детально механизмы образования соединений 234-236 не изучались, поэтому в работе не приведены. Насчёт замечания, касаемо ЯМР спектров. Ну, для вот этих трёх соединений, где X у нас – сера, кислород, азот. Почему мы написали «гептет»? Ну, во-первых, мы полагали, что у нас две группы неэквивалентных протонов, два протона метиленового фрагмента С-10, и, соответственно, 12 и 15 эквивалентны между собой благодаря наличию плоскости симметрии, свободному вращению вокруг связи С₁₀-С₁₁ и псевдовращению циклопентанового цикла. Поэтому, строго говоря, мы предполагали, что данный сигнал было бы корректно написать как «триплет квинтетов» или «квинтет триплетов» в таком случае. Но

наблюдаемые константы спин-спинового взаимодействия с обеими группами протонов, ну, плюс-минус совпадают с хорошей точностью, а соотношение линий в мультиплете совпало для септета по треугольнику Паскаля. Ну, и поэтому мы описали данный сигнал, как простой септет в целях упрощения описания, но Ваше замечание поняли, учтём на будущее. Насчёт оформления списка литературы, да, проще, видимо, было всё-таки вручную всё написать, потому что Менделеев меня подвёл. Ну и опечатки, неудачные выражения, ну да, к сожалению, их избежать не удалось. Всё собственно.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Спасибо. Игорь Викторович, Вы удовлетворены? Ну и наш второй оппонент, доктор химических наук, профессор Навроцкий Максим Борисович, заведующий кафедрой «Органическая химия» Волгоградского Государственного Технического Университета отсутствует по уважительной причине. Не смог принять участие в нашем заседании. Ольга Анатольевна зачитает его отзыв.

учёный секретарь диссертационного совета – д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна

Рецензируемая диссертация Чернышова Владимира Владимировича являет собой ещё один достойный пример работ Новосибирской школы химиков, и выполнена в лучших традициях последней. Красной нитью через всю работу проходит два смысловых акцента. Первый и основной это использование веществ природного происхождения, относящихся к производным бициклических монотерпенов, в качестве платформы для последующего получения их полусинтетических аналогов. Второй – изыскание потенциальных химиотерапевтических средств из числа последних, которые имеют хороший шанс пополнить арсенал оригинальных отечественных средств для этиотропной терапии социально значимых инфекционных заболеваний. В свете написанного выше, работа соискателя, безусловно, является актуальной. Отдельно следует упомянуть то, что автором, на основе данных, опубликованных в открытой печати, а также – полученных его непосредственными коллегами и старшими товарищами по НИОХ СО РАН, был весьма удачно выбран хемотип веществ, с точки зрения доминирующего типа их фармакологической активности. Диссертация Чернышова В.В. построена традиционно и включает в себя вводную часть, аналитический обзор литературы по тематике исследования, раздел, связанный с обсуждением впервые полученных соискателем научных результатов, описание методик выполнения экспериментов, основных выводов и списка цитируемой литературы. Последний насчитывает 200 источников. Вся работа изложена на 179 листах машинописного текста. Работу отличает богатая химия, что относится как к синтетической части, так и к использованию в ходе подготовки диссертации современных физико-химических методов анализа. При этом автором однозначно показан нетривиальный характер протекания ряда реакций, которые представляются вполне традиционными и даже азбучными, на первый взгляд. Разумеется, речь, в первую очередь, идёт о необычном характере взаимодействия бициклических

терпеноидных кетонов с 2-аминофенолами и 2-аминотиофенолами, приводящем, взамен ожидаемых анилов, к образованию азотсодержащих гетероциклических соединений. Уровень своей квалификации соискатель демонстрирует как при подготовке аналитического обзора литературы, так и в ходе выполнения разнообразных синтезов, выделения и описания целевых соединений и ключевых интермедиатов их получения, а также – интерпретации данных спектральных методов анализа и результатов сравнительной оценки биологических свойств полученных веществ. Научно-практическая значимость работы заключается в том, что диссертантом были получены новые производные (+)-камфоры, предложен оригинальный и эффективный подход к получению этих веществ, предприняты успешные попытки к разработке структур соединений, обладающих ценными видами фармакологической активности. Методология и методы исследования, равно как и степень достоверности полученных результатов, сомнений не вызывают. Следует отметить высокий уровень апробации научных результатов, полученных соискателем, что подтверждается представлением соответствующих данных в ходе профильных симпозиумов и конференций, в том числе - с международным участием. Признание результатов диссертационной работы научным сообществом находит отражение в публикациях соискателя по теме работы и не вызывает сомнений. В активе диссертанта значатся 4 статьи в ведущих профильных изданиях, входящих в список изданий рекомендованных ВАК РФ, рецензируемых и индексируемых в базах данных РИНЦ, Scopus и Web of Science, одна из которых представлена в журнале Q1, другая Q2, третья Q3 и четвертая в Q4 по метрике Web of Science. Наличие у соискателя объектов и интеллектуальной собственности, недвусмысленно свидетельствует о наличии в работе элемента «know-how». Внимательное изучение диссертационной работы позволяет сделать заключение об успешном решении поставленных в ней задач и достижении обозначенной цели. Сформулированные научные положения и выводы являются обоснованными, автореферат диссертации и публикационный список находятся в полном соответствии с работой. Несмотря на общую положительную оценку работы, при ознакомлении с текстом возникли некоторые вопросы, замечания и пожелания. Первое, известные сомнения вызывает формулировка цели исследования и его задач. Едва ли синтез новых соединений может являться целью диссертации – это средство. В моём понимании (что подтверждается текстом манускрипта), цель данной работы – это выявление закономерностей синтеза целевых соединений, служащих основой для новых потенциальных средств этиотропной терапии инфекционных заболеваний. Второе, схемы реакций в обзоре литературы, на мой взгляд, несколько перегружены фактологической информацией, которая более лаконично смотрелась бы в виде сносок и примечаний к соответствующим схемам превращений. Третье, в то время как выбор хемотипа соединений для направленного конструирования противомикробных агентов убедительно обоснован автором, не столь очевидным представляются выбор конкретных структур целевых соединений. Возможно, не лишним был бы элемент большей доказательности, в частности, основанный на мишень-ориентированном поиске фармакологически активных веществ. Заключение. Диссертация

Чернышова Владимира Владимировича «Синтез новых гетероциклических соединений с одним и двумя атомами азота из [2.2.1]бициклических кетонов и их производных», представленной на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – «Органическая химия», является научно-квалификационной работой, в которой были решены задачи по разработке новых подходов к получению бензоксазолов, бензтиазолов и бензимидазолов, функциональные производные которых представляют известный интерес, как субстанция потенциальных противовирусных средств. Работа вносит серьёзный вклад в развитие химии гетероциклических соединений, в ключе их рассмотрения как основы для создания субстанций вероятных фармацевтических препаратов. Работа находится в соответствии с пунктами 1 – «Выделение и очистка новых соединений»; 7 - «Выявление закономерностей типа «структура-свойство» и 8 – «Моделирование структур и свойств биологически активных веществ» паспорта специальности «Органическая химия». Диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении учёных степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор, Чернышов Владимир Владимирович, заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности «Органическая химия».

Чернышов Владимир Владимирович

Так, отвечая на замечания Максима Борисовича, насчёт цели. Специальность «Органическая химия» согласно паспорту специальности решает две основные задачи: это установление структуры и исследование реакционной способности органических соединений, и направленный синтез соединений с полезными свойствами или новыми структурами. Таким образом, целью настоящего диссертационного исследования являлся направленный синтез азотсодержащих гетероциклических соединений из монотерпеноидов и их производных. Также в формулировке цели исследования указано дополнение «... и оценка противовирусных свойств полученных производных гетероциклических соединений». Насчёт схем реакций, которые перегружены. Ну, условия превращений у нас указаны классическим образом (над/под стрелкой). Мы считаем, что подобное оформление гораздо удобнее для чтения, чем сноски. Насчёт перегрузки фактологической информацией. Была задумка, чтобы при прочтении литобзора читатель получил полную информацию об условиях превращений, не обращаясь каждый раз к первоисточнику. Поэтому там всё максимально полно. Насчёт замечания 3, мы частично согласны, элемент большей доказательности был бы не лишним. К сожалению, мишень-ориентированного поиска фармакологически активных веществ у нас в работе не осуществлялось, мы отталкивались от синтеза. Диссертационная работа выполнялась по органической химии, и цель её состояла в разработке удобных способов получения новых азотсодержащих гетероциклов из бициклических кетонов и их производных, содержащих карбоксильную группу. Выбор конкретных гетероциклов для конструирования осуществлялся исходя из совокупности литературных данных по методам синтеза конкретного гетероцикла и

представленных данных по противовирусной активности конкретного гетероцикла. Также целью диссертационной работы являлась проверка противовирусных свойств синтезированных соединений и сравнение их с таковыми, полученными для ранее синтезированных в Лаборатории Физиологически Активных Веществ из (+)-камфоры и её производных.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Спасибо. Итак, мы переходим к одному из последних пунктов, а именно, общей дискуссии. Кто бы хотел выступить? Да, Нариман Фаридович.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф., чл.-кор. РАН Салахутдинов Нариман Фаридович

Я хотел бы сказать следующее. Знаете, иногда, синтетики-органики упрекают медицинских химиков в некоторой тривиальности используемых подходов и тривиальности полученных результатов. В этом иногда есть правда. Просто цели и задачи медицинской химии и синтетической органической химии разные. В медицинской химии простота, логичность, технологичность и масштабируемость процессов стоят выше оригинальности или вновь используемых реагентов. Но вот эта работа как раз говорит о том, что использование в качестве стартовых скаффолдов природных соединений, обладающих нативной биологической активностью, обладающих структурой, стереохимической гибкостью, позволяет достаточно легко получать очень сложные соединения, которые и синтетическим органикам тоже могут понравиться. Даже можно сказать алкалоидоподобные соединения, причём получаются в одну там, две стадии, да? Поэтому, я считаю, что эта работа очень такая мощная, очень положительная, с хорошими очень результатами, с нетривиальной химией, с нетривиальными подходами. И которая, конечно же, и автор которой, конечно, заслуживает искомого звания, за которое я буду голосовать и Вас призываю. Но хотелось бы ещё одно, если возможно, отметить, это выступление оппонента, которое мне очень понравилось. Я прямо скажу, что его выступление по глубине и продолжительности приблизительно равно основному докладу. Но, скажем так, вот сама суть этого выступления говорит о плодотворности привлечения бывших теоретиков такого класса, значит, к нам в оппоненты. Спасибо.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Спасибо. Андрей Викторович.

член диссертационного совета – д.х.н. Иванов Андрей Викторович

Коллеги, Вы знаете, вот Константин Петрович не даст соврать, мы вместе с ним тогда были в Томске, когда автор одного из отзывов на автореферат Кулагина из Бийска защищала работу по технологии, по первой отечественной технологии синтеза фосфата осельтамивира, который эффективнее, чем те препараты, которые были предложены здесь. Но, если я не ошибаюсь, то 27

стадий составлял процесс, что-то типа того, и целая диссертация, много лет работы понадобились на то, чтобы просто оптимизировать синтез. И на фоне этого, одностадийный процесс из камфоры, о чем говорил Нариман Фаридович, безусловно, выглядит предпочтительнее даже с учётом того, что пока не достигнуты показатели осельтамивира. Но, это, безусловно, свидетельствует о хорошей работе, ну а Игорю Викторовичу спасибо за то, что могу больше не говорить «Бог его знает», буду теперь говорить «Алабугин его знает». Всё, но конечно, я буду голосовать за, тут никаких сомнений нет.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Да, Елена Григорьевна.

член диссертационного совета – д.ф.-м.н. Багрянская Елена Григорьевна

Понятно, что это блестящая работа. Очень приятно было слушать. И Ольгу Ивановну я поздравляю с таким учеником, который появился. Очень надеюсь, что у нас продолжит работать диссертант. И должны быть новые молодёжные лаборатории, по крайней мере у нас должны быть такие претенденты, которые действительно обладают лидерскими качествами, и, которых можно потом выдвигать на такие вещи. И тоже хотела бы отметить то, что сказал Нариман Фаридович, это очень хорошо – привлекать оппонентов, высококвалифицированных, которые такие глубокие отзывы дадут. Более того, вчера мы прослушали семинар, который, я думаю, был, эта лекция была полезна всем нам, интересна и очень много людей её слушали. Так что это касемо работы диссертационного совета, давайте будем хорошо думать, чтобы можно было расширить круг приглашаемых оппонентов, оплачивать им всё, чтобы они приехали сюда. Это, в общем, будет способствовать, с моей точки зрения, повышению уровня научного. Очень интересно, возможно и к совместным работам. Так что Игорю Викторовичу отдельное спасибо, ну и, Ольге Ивановне, ну и всем, в общем, очень приятно быть на такой защите. Надеюсь, мы так и продолжим работу нашего диссертационного совета.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Ну, я так понимаю....

член диссертационного совета – д.ф.-м.н. Багрянская Елена Григорьевна

И призываю всех голосовать за, безусловно.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

В декабре мы Вацадзе и Васильева, так понимаю, ждём?

член диссертационного совета – д.ф.-м.н. Багрянская Елена Григорьевна

Да.

член диссертационного совета – д.х.н. Платонов Вячеслав Евдокимович

Я бы тоже хотел сказать несколько слов. Я не буду говорить о том, что это большая работа, что сделано много соединений, много гетероциклов азотсодержащих на основе природных соединений, природного характера. Я хотел бы отметить, что в этой работе содержится довольно заметное количество фторпроизводных. Это очень важно. Давайте вспомним, что фторхинолоновые антибиотики продаются в любой аптеке. В любой аптеке Вы придёте и можете спокойно их купить. Затем, фторированный кровезаменитель в Советском Союзе был сделан с участием нашей лаборатории. Я уже не говорю о пестицидах и о других вещах. Поэтому вот это очень хорошо, что люди, которые занимаются природной химией, привлекают фтор, вводя его туда, пытаясь получить какие-то супер замечательные фармакологические свойства соединений. Ну и сейчас тоже там фтор проявил себя, и были получены интересные фармакологические результаты. Поэтому я считаю, что работа хорошая, и, конечно, мы должны поддержать, так сказать, диссертанта. Проголосовать положительно за его работу.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Спасибо. Фторсодержащие соединения уже плотно заняли своё место в арсенале медицинской химии, без них уже никуда. Так, ну и, наверное, мы заканчиваем на этом дискуссию. По-моему здесь всё очевидно, диссертация состоялась, кандидат наук практически готовый. Осталось проголосовать. И комиссия, я так понимаю, остаётся той же, да? А, заключительное слово.

Чернышов Владимир Владимирович

Так, я готовился к выступлению, а не заключительному слову, поэтому буду медленно импровизировать. Значит, я хотел бы поблагодарить всех, всех, всех с кем связано появление настоящей диссертационной работы, но поскольку людей очень много, кто участвовал, кто помогал, я постараюсь упомянуть основных, кого стоит. Значит, в первую очередь, хотелось бы поблагодарить всех своих близких и друзей, которые меня поддерживали всё это время и без которых я бы, наверное, вообще не закончил аспирантуру. В частности, жене, ей же коллеге, вот, Ирина Игоревна Попадюк. Без неё бы я бы вообще не поступал в аспирантуру, скорее всего. Родителям, друзьям, всем, собственно, выражаю благодарность. Также хотелось бы поблагодарить своих школьных учителей химии, Спиридонову Елену Геннадьевну из Новокузнецка и Барам Светлану Григорьевну, это преподаватель физматшколы. Если бы не эти учителя, я бы, наверное, поступил на юриста учиться, скорее всего. Конечно, очень большую благодарность выражаю научному руководителю Ольге Ивановне Яровой, потому что взяла меня к себе на диплом, научила всему там, показала, обучила и так далее. Без неё я, наверное, не оказался бы на данной кафедре, прям вообще. Также хотелось бы поблагодарить заведующего Лабораторией Физиологически Активных Веществ Наримана Фаридовича. Для меня было честью работать в Вашей лаборатории, как бы пафосно не прозвучало. Конечно же, безусловно понятно, что

диссертационная работа не состоялась бы без Центра Коллективного Пользования НИОХ СО РАН, поэтому не забывайте их благодарить в статьях. Хотелось бы поблагодарить всех соавторов научных публикаций, благодаря которым мы создали эти научные публикации: Зарубаева Владимира Викторовича и весь его коллектив, Гатилова Юрия Васильевича, Брылева Константина Александровича, Пешкова Романа Юрьевича, Ельцова Илью Владимировича, Борисевич Софью Станиславовну, Вацадзе Сергея Зурабовича, Сергея Николаевича Трухана и Мартьянова Олега Николаевича. Собственно, основные коллеги по статьям. Далее, хотелось бы поблагодарить всех сотрудников НИОХ СО РАН, и особенно, Лабораторию Физиологически Активных Веществ за дружескую атмосферу и приятный рабочий коллектив. Хотелось бы особо отметить отдельных некоторых людей, в частности очень сильно благодарен Лузиной Ольге Анатольевне, потому что я уже в декабре пришёл к Ольге Анатольевне и спросил, что там по ГОСТам, как писать, и всегда Ольга Анатольевна была готова проконсультировать по любому вопросу, несмотря на большую занятость. Также Оксану Владимировну Саломатину, которая также всегда была готова проконсультировать по химии или по другим вопросам, тоже несмотря на большое количество работы. Хотелось бы поблагодарить сотрудников НИОХ СО РАН Пантелееву Елену Валерьевну, Селиванову Галину Аркадьевну и Ткачёва Алексея Васильевича, которые тоже много помогали в плане обучения, советов и того подобного. Галина Аркадьевна Селиванова была моим рецензентом на дипломной работе в НГУ, очень многому научился у неё в оформлении работ, думаю, пригодится по жизни. Хотелось бы, конечно, поблагодарить оппонентов настоящей работы диссертационной, Максима Борисовича Навроцкого, который, к сожалению, не смог участвовать, благодаря ему, он был у меня рецензентом на предзащите, благодаря его замечаниям, работа стала гораздо лучше к защите. За это я ему, безусловно, благодарен. Игоря Викторовича Трушкова благодарю за личный приезд, это очень приятно, и, ну конечно, после Ваших замечаний работа настоящая, которая опубликована уже, лучше не станет, её изменить уже нельзя, но Ваши замечания были для нас очень полезными, ценными и натолкнули на мысли, до которых я бы сам не дошёл, наверное. Также хотелось бы поблагодарить всех сотрудников кафедры органической химии ФЕН НГУ, сотрудников НИОХ СО РАН, которые слушают отчёты аспирантов, председателя и членов диссертационного совета, которые не давали нам спуска на аспирантских отчётах, помогали поддерживать форму. Ну и сегодня председателю и членам диссертационного совета спасибо, за то, что выслушали доклад. Хотелось бы отдельно отметить Уланову Ирину Валерьевну словами благодарности, поскольку она выполняет большой объем работы, и, собственно, всё от предзащиты и до защиты было вот с её помощью. Также благодарю всех, кто сегодня пришёл меня поддержать, выслушать, ну и закончу я, наверное, на позитивной ноте. Я хочу пожелать своим боевым товарищам-однорूपникам Можайцеву Евгению Сергеевичу и Одинцову Даниле Сергеевичу, которые сегодня тоже пришли, успешных защит диссертации на соискание учёной степени кандидата химических наук. Они уже успешно прошли предзащиту, и,

я полагаю, продвинутся и дальше. Ну а Сиражетдинову Нафису Сафуановну я поздравляю с успешной защитой. Собственно, я на этом всё.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Спасибо. Итак, возвращаемся к счётной комиссии. Предлагается сделать замену. Заменить Ольгу Ивановну Яровую, которая является руководителем подзащитного, на Иванова Андрея Викторовича, и в таком составе комиссию утвердить. Кто «за»? Против? Воздержались? Единогласно. Прошу комиссию приступить к работе.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Всё, комиссия готовы огласить результаты.

зам. Председателя диссертационного совета – д.х.н., доц. Тихонов Алексей Яковлевич

Так, протокол заседания счётной комиссии, избранной диссертационным советом от 24 сентября 2021 года. Состав избранной комиссии: Тихонов, Иванов и Макаров. Комиссия избрана для подсчёта голосов при тайном голосовании по вопросу о присуждении Чернышову Владимиру Владимировичу учёной степени кандидата химических наук. Состав диссовета – 21 человек, присутствовали на заседании – 16 членов совета, в том числе докторов наук по профилю рассматриваемой диссертации – 14 человек. Розданных бюллетеней – 16, осталось нерозданных бюллетеней – 5, оказалось в урне бюллетеней – 16. Результаты голосованию по вопросу о присуждении учёной степени кандидата химических наук Чернышову Владимиру Владимировичу: за – 16, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Спасибо. Теперь нам необходимо утвердить протокол счётной комиссии. Кто «за»? Против? Воздержались? Единогласно. Поздравляем! Так, все получили заключение по диссертации, по нему есть какие-нибудь вопросы, замечания? Если вопросов и замечаний нет, тогда утверждаем заключение, которое было прислано. Кто «за»? Против? Воздержались? Единогласно. Спасибо.

Председатель диссертационного совета

д.х.н., профессор РАН

Учёный секретарь диссертационного совета

д.х.н.




Волчо К.П.


Лузина О.А.