

СТЕНОГРАММА

заседания диссертационного совета 24.1.192.02

на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки

Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова

Сибирского отделения Российской академии наук (НПОХ СО РАН)

г. Новосибирск

31 мая 2024 г.

ЗАЩИТА ДИССЕРТАЦИИ

младшим научным сотрудником Лаборатории физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук Иванкиным Дмитрием Игоревичем на тему: «Синтез монотерпеноидсодержащих производных тиазолидин-2,4-диона и тиазолидин-4-она и изучение их биологической активности», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия.

Научный руководитель: д.х.н., Лузина Ольга Анатольевна

Официальные оппоненты:

Чукичева Ирина Юрьевна, доктор химических наук, доцент, профессор РАН, главный научный сотрудник лаборатории органического синтеза и химии природных соединений, ФГБУН Институт химии Коми научного центра УрО РАН, г. Сыктывкар

Купрюшкин Максим Сергеевич, кандидат химических наук, заведующий лабораторией химии нуклеиновых кислот, ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения РАН, г. Пермь

На заседании присутствовал 21 член диссертационного совета из 26, в том числе:

1. Волчо Константин Петрович	д.х.н., проф. РАН, Председатель	1.4.16
2. Тихонов Алексей Яковлевич	д.х.н., доцент РАН, Зам. председателя	1.4.3
3. Лузина Ольга Анатольевна	д.х.н., Учёный секретарь	1.4.16
4. Артемьев Александр Викторович	д.х.н., Член совета	1.4.4
5. Багрянская Елена Григорьевна	д.ф-м.н., Член совета	1.4.3
6. Багрянская Ирина Юрьевна	д.х.н., Член совета	1.4.4
7. Бардин Вадим Викторович	д.х.н., Член совета	1.4.3
8. Бородкин Геннадий Иванович	д.х.н., Член совета	1.4.3
9. Гатилов Юрий Васильевич	д.х.н., Член совета	1.4.4
10. Зибарев Андрей Викторович	д.х.н., Член совета	1.4.3
11. Карпов Виктор Михайлович	д.х.н., Член совета	1.4.3
12. Колтунов Константин Юрьевич	д.х.н., Член совета	1.4.3
13. Макаров Александр Юрьевич	д.х.н., Член совета	1.4.3
14. Малыхин Евгений Васильевич	д.х.н., Член совета	1.4.3
15. Меженкова Татьяна Владимировна	д.х.н., Член совета	1.4.3
16. Платонов Вячеслав Евдокимович	д.х.н., Член совета	1.4.3

17. Ткачев Алексей Васильевич	д.х.н., Член совета	1.4.3.
18. Харитонов Юрий Викторович	д.х.н., Член совета	1.4.3
19. Шульц Эльвира Эдуардовна	д.х.н., Член совета	1.4.16.
20. Шундрин Леонид Анатольевич	д.х.н., Член совета	1.4.4.
21. Яровая Ольга Ивановна	д.х.н., Член совета	1.4.16

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

Доброе утро, коллеги. В зале присутствует 21 член диссертационного совета. Кворум есть, можем приступить к работе. Сегодня у нас в повестке дня один вопрос, а именно защита диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности органическая химия Иванкина Дмитрия Игоревича. Напомню, что в октябре прошлого года на прошлой версии нашего диссертационного совета он успешно защитил эту диссертацию, но наше решение было ВАКом отменено в связи с неправильной личностью, заверившей отзыв ведущей организации. Отзыв ведущей организации был заверен директором Института технической химии, который является частью пермского ФИЦ, а по нынешним правилам должен быть директор ФИЦ. В этой связи мы вынуждены провести повторную защиту, к чему, собственно, и приступаем. Ольга Анатольевна, Вам слово.

Ученый секретарь диссертационного совета – д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна:

Доброе утро, уважаемые коллеги. Ознакомлю вас со списком документов, в деле соискателя. Заявление в наш совет подано 14 марта 2024 года. В деле также имеется копия диплома об окончании аспирантуры по специальности «химические науки». Имеется список научных трудов, отзыв научного руководителя, заключение организации, в которой выполнялась диссертация, отзыв ведущей организации – проверен, заверен, подписан директором ФИЦ, 2 отзыва оппонентов и 2 отзыва на автореферат и проект заключения диссертационного совета, который рассылался. Все необходимые для защиты документы имеются. Пожалуйста, Дмитрий Игоревич, приступайте к защите.

Иванкин Дмитрий Игоревич:

Доброе утро. Тема моей диссертационной работы: «Синтез монотерпеноидсодержащих производных тиазолидин-2,4-диона и тиазолидин-4-она и изучение их биологической активности». Одним из популярных молекул для синтеза соединений с широким спектром фармакологического действия являются производные тиазолидина, в том числе тиазолидин-4-она и тиазолидин-2,4-диона. Другими популярными молекулами являются монотерпеноиды. Их структурное разнообразие в совокупности с возможностью их дальнейшей функционализации делает их перспективными для поиска новых биологически активных соединений. Комбинируя тиазолидиновое ядро с монотерпеноидными заместителями, можно получить

соединения с интересными видами биологических активностей. Малая же распространенность таких соединений делает необходимой разработку подходов к синтезу некоторых из них. Таким образом, целью исследования заключалась в синтезе монотерпеноидсодержащих тиазолидин-2,4-дионов и тиазолидин-4-онов и исследование взаимосвязи «структура-биологическая активность».

Нами был запланирован синтез производных тиазолидина четырех структурных типов, представленных на слайде. Выбор же биологической активности ограничивался теми, которые мы могли провести. Таковыми активностями стали ингибирующая активность по отношению к ферменту репарации ДНК - тирозил-ДНК-фосфодиэстеразе 1, как перспективной мишени для противоопухолевой терапии, противоязвенная активность и сахароснижающая активность.

Для реализации нашей цели были поставлены следующие задачи.

Задача первая: Осуществить синтез замещенных тиазолидин-2,4-дионов с монотерпеноидными заместителями в положениях 3 и/или 5.

Задача вторая: Осуществить синтез замещенных тиазолидин-4-онов с монотерпеноидными заместителями в положениях 2 и/или 3.

Задача третья: Осуществить синтез замещенных 1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-онов с монотерпеноидными заместителями в положениях 8 и/или 4.

И четвертой задачей стало проведение анализа взаимосвязи «структура-биологическая активность» полученных соединений.

Согласно представленной схеме, для синтеза тиазолидин-2,4-дионов, содержащих различные ароматические и монотерпеноидные заместители, предварительно нужно было синтезировать монотерпеноидные альдегиды и бромиды.

Так геранилбромид 150 и нопилбромид 152 были получены из соответствующих спиртов. Камфоленовый альдегид 155 был получен из альфа-пинена через представленную последовательность реакций, а 3,7-диметилотаналь был получен из соответствующего спирта, окислением его хлорхроматом пиридиния.

По реакции конденсации между ароматическими альдегидами и тиазолидин-2,4-дионом 14 была получена серия 5-замещенных производных 159. Из которых действием органических бромидов получили 3,5-дизамещенные производные 160-162 в т.ч. с монотерпеноидными заместителями в положении 3.

Используя аналогичную последовательность реакций, была показана возможность синтеза тиазолидиндиононов с одним таким заместителем в положении 5 или двумя монотерпеноидными заместителями по положениям 3 и 5.

Для подтверждения *Z*-конфигурации экзоциклической двойной связи 5-гетероарилзамещенных тиазолидиндионов был выращен монокристалл соединения **162f**, структура которого была доказана данными РСА. В случае 5-монотерпенилзамещенных тиазолидиндионов вырастить монокристалл не удалось. Поэтому их строение было предложено на основе данных химических сдвигов экзоциклического атома водорода литературных соединений с таким же расположением экзоциклической двойной связи.

Для синтеза тиазолидин-4-онов, содержащих 1 монотерпеноидный заместитель в положении 2 или 2 таких заместителя в положениях 2 и 3 более удобным способом синтеза является не введение монотерпеноида в готовый гетероциклический остов, а сборка самой гетероциклической системы с использованием трехкомпонентной конденсации между альдегидом, амином и тиогликолевой кислотой. Согласно представленной схеме, для синтеза подобных соединений нужно было получить монотерпеновые амины и альдегиды. Так, один из альдегидов, а именно нопиналь **165** из соответствующего спирта действием на него периодина Десса-Мартина. А монотерпеновые амины были получены из соответствующих бромидов или альдегидов.

С использованием трехкомпонентной конденсации между альдегидом, бензиламином и тиогликолевой кислотой была получена серия производных тиазолидин-4-онов **174**, в том числе с монотерпеноидными заместителями в положении 2.

При использовании (-)-нопиналя в качестве альдегида при кипячении в толуоле наблюдалось осмоление реакционной смеси. Поэтому нами были подобраны более мягкие условия с использованием ДЦК в хлористом метиле. Так было получено соединения **174e**. При использовании цитраля в качестве альдегида получить целевой тиазолидинон не удалось. Однако в реакции получалось соединение **176** с хорошими выходами.

Для синтеза производных тиазолидин-4-онов, с монотерпеноидным заместителем во 2-м положении, связанным с гетероциклическим ядром через ароматический линкер, был предложен подход синтеза через использование замещенных бензальдегидов. Для этого нами предварительно были получены необходимые для этого монотерпеноидные бромиды исходя из коммерчески доступных альдегидов или спиртов. Так, цитронеллол **167**, миртенол **168** и (-)-камфоленовый спирт **169** были получены восстановлением соответствующих

альдегидов. Из которых, затем действием трибромида фосфора были получены бромиды 170а-с. Бромид 170f, не описанный ранее, был получен из камфоленового спирта действием NBS и PPh_3 .

Далее по реакции замещения между бромидом и *n*-гидроксибензальдегидом была получена серия *n*-замещенных бензальдегидов 178. Последующая трехкомпонентная реакция которых с бензиламином и тиогликолевой кислотой дала серию тиазолидинонов 180а-г, представленную на слайде.

При синтезе гетероциклических соединений с двумя монотерпеноидными заместителями при кипячении в толуоле наблюдалось осмоление смеси, поэтому, были использованы подобранные нами ранее более мягкие условия с использованием ДЦК в хлористом метиле. Так были получены соединения **202** и **203**.

В отличие от тиазолидин-4-онов, у 1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-онов отсутствует асимметрический центр при узловом атоме углерода, что облегчает дальнейшую работу с ними. Для синтеза 8-монотерпеноидзамещенных соединений был предложен способ синтеза, заключающийся в первоначальном формировании спирофрагмента и последующем введении монотерпеноидов на последней стадии. Так, сначала было получено спиросоединение 183с использованием конденсации между пиперидоном 182, бензиламином 173 и тиогликолевой кислотой. Далее *трет*-бутилоксикарбонильная защитная группа была удалена действием трифторуксусной кислоты. Так был получен амин 185. При использовании реакции замещения между полученным амином и нопилбромидом 152 было получено соединение 186а. Спиросоединения 186b,c, содержащие ациклический и моноциклический монотерпеноидные фрагменты были получены с использованием реакции восстановительного аминирования между амином 185 и соответствующими альдегидами.

Для синтеза 4-монотерпеноидзамещенных спиросоединений использовалась аналогичная конденсация, но уже с варьированием аминов. Для расширения спектра биологической активности мы выбрали также алифатические амины различных структурных типов.

Известно, что модификация спироциклическими фрагментами фенилпропановых кислот может усилить их гипогликемическое действие. Аналоги таких кислот с монотерпенсодержащими спироциклическими фрагментами мы предложили получать по следующей схеме, которая предполагает введение

монотерпеновых аминов на последней стадии. Однако на стадии получения соединения 189а наблюдалось осмоление реакционной смеси.

Проблему можно было бы решить при использовании полученного нами ранее спиросоединение 190а, удаление защитной группы из которого могло привести к соединению 191а, которое можно было бы дальше вводить в состав производного фенилпропановой кислоты. Однако на стадии гидрогенолиза наблюдалось осмоление реакционной смеси.

Тогда нами был синтезирован спиротиазолидинон с другой защитной группой - *трет*-бутилоксикарбонильной группой. Так нами было синтезировано спиросоединение 192а. Далее при попытке удалить защитную группу в присутствии трифторуксусной кислоты привело к осмолению. Более того, подбор условий не привел к желаемому результату. Наблюдалось либо осмоление, либо реакция вовсе не проходила.

Проблему удалось решить при использовании трифторацетильной группы. Так, сначала было получено соединение 193, далее было получено спиросоединение 194а, у которого защитная группа была удалена действием карбоната калия в метаноле. Последующая реакция замещения между полученным амином 195а и бромидом 187 привела к метиловому эфиру 195а.

Подобранные нами условия были распространены для синтеза других метиловых эфиров, содержащих циклический и ациклический монотерпеноидные фрагменты.

Поскольку известно, что наличие фрагмента экзо-борниламина в составе производных фенилпропановой кислоты может усилить их гипогликемическое действие, то введение таких фрагментов было бы весьма интересным. Нами было принято решение провести модельную реакцию с *эндо*-борниламином 196. Однако образования желаемого спиросоединения 197 не наблюдалось. Более того, по данным ¹H ЯМР и хромато-масс спектрометрии наблюдалась смесь исходных соединений.

Далее нами был проведен подбор условий для гидролиза метиловых эфиров производных фенилпропановых кислот. Согласно данным таблицы гидролиз провести удалось при использовании иодида калия, гидроксида лития и более высоких температур.

Подобранные ими условия были использованы для гидролиза эфиров с бициклическими, моноциклическими и ациклическими монотерпеноидными фрагментами.

Для синтеза спиротиазолидинонов, содержащих два монотерпеноидных заместителя в положениях 8 и 4 были использованы полученные нами ранее спиросоединения **191a,b**, которые были превращены в соединения с двумя монотерпеноидными заместителями по адаптированным ранее методикам.

Для выявления противоязвенной активности в ряду спиротиазолидинонов был проведен скрининг *in vivo* на индометациновой модели. Согласно данным таблицы, введение фрагментов аминов во многих случаях привело к соединениям с выраженной противоязвенной активностью на уровне противоязвенного препарата «Омепразол». Спиросоединение с камфоленильным заместителем такой активности не показало.

Для производных тиазолидин-2,4-диона и тиазолидин-4-она был проведен скрининг *in vitro*, в результате которого у некоторых из них была обнаружена ингибирующая активность по отношению к ферменту TDP1 в субмикромольном и нижнем микромольном диапазонах концентраций. В ряду тиазолидин-2,4-дионов наблюдается сложная взаимосвязь «структура-активность». Но в целом можно заключить, что наличие представленных монотерпеновых заместителей для серии соединений приводит к снижению концентрации полуингибирования также как и введение атома брома в состав тиафена в положении 5 тиазолидиндиона.

В ряду тиазолидин-4-онов, в целом, введение монотерпенового заместителя в структуру тиазолидинонов 180 привело к активным соединениям, в то время как удаление ароматического линкера, как для серии 174, приводит к неактивным соединениям.

Интересно, что сами замещенные тиазолидин-2,4-дионы и тиазолидин-4-оны оказались малотоксичными или нетоксичными по отношению к некоторым клеточным линиям. Также активные тиазолидиноны показали синергическое действие в комбинации с противоопухолевым препаратом топотеканом по отношению к раковым клеткам HeLa.

В качестве сахароснижающих агентов, производные фенилпропановой кислоты были протестированы на их способность активировать рецептор на свободные жирные кислоты, где в качестве соединения сравнения использовалась кислота GW9508. Согласно полученным данным, кислота 200 показала активацию рецептора на уровне соединения сравнения в концентрации 10 мкМ.

Таким образом, нами был осуществлен синтез 3-, 5-монотерпеноидзамещенных и 3,5-бис-монотерпеноидзамещенных тиазолидин-2,4-дионов. Показана применимость реакции и подобраны условия реакции для монотерпеноидов различного строения

(ациклические, моноциклические, бициклические, с насыщенными и ненасыщенными структурными мотивами).

С использованием трехкомпонентной реакции конденсации синтезированы различные монотерпеноидзамещенные тиазолидин-4-оны, содержащие монотерпеноидзамещенные заместители в положениях 2 и/или 3 и 1-тиа-4,8-диазаспиро[4.5]декан-3-оны с монотерпеновыми заместителями в положениях 8 и/или 4. Показано, что на протекание реакции оказывает влияние структура монотерпеноидного амина.

Разработана методика синтеза и осуществлен синтез 4-монотерпеноидзамещенных производных 1-тиа-4,8-диазаспиро[4.5]декан-3-она (спиротиазолидин-4-она) с вторичной аминогруппой в положении 8 спирофрагмента в качестве билдинг-блока для дальнейших синтезов.

Среди синтезированных соединений выявлены вещества, обладающие антиульцерогенным действием, и вещества, обладающие ингибирующим действием по отношению к ферменту репарации ДНК тирозил-ДНК-фосфодиэстеразе 1 (TDP1) в нижнем микромолярном и субмикромолярном диапазонах концентраций. Показано, что монотерпеноидзамещенные тиазолидин-4-оны проявляют *in vitro* синергический цитотоксический эффект в комбинации с противоопухолевым препаратом (топотекан).

Спасибо за внимание.

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

Спасибо, Дмитрий Игоревич. Вопросы, пожалуйста.

Член диссертационного совета – д.х.н., Платонов Вячеслав Евдокимович:

У меня вопрос, касающийся некоторых аспектов химии. Будьте добры, покажите седьмой слайд. Вот там, в верхнем левом углу у Вас идет реакция тиазолидин-2,4-диона 14 с альдегидом. Это, насколько я понимаю, идет альдольно-кетоновая конденсация. В этой связи у меня такой вопрос. Чтобы альдольно-кетоновая конденсация могла идти, нужно, чтобы в системе была карбонильная компонента и метиленовая компонента. Вот у Вас соединение 14 содержит и метиленовую, и карбонильную компоненты. Почему бы ему в этих условиях не реагировать друг с другом и не давать такой димер с двойной связью между двумя молекулами? Потом, поскольку там сохранится, метиленовая группа в одной из молекул, и карбонильная группа могут в третьей молекуле соединиться. Почему бы к этой молекуле третьей молекуле не присоединиться, и четвертой и так далее, с

образованием олигомеров. Почему у Вас соединение 14 в этих условиях друг с другом в условиях альдольно-кетоновой конденсации не реагирует? Как Вы думаете?

Иванкин Дмитрий Игоревич:

Вы имеете в виду тиазалидиндион между собой.

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

Да. Да.

Член диссертационного совета – д.х.н., Платонов Вячеслав Евдокимович:

Вот соединение 14 друг с другом. Ну, поскольку он содержит карбонильную компоненту и метиленовую компоненту, а они нужны для альдольно-кетоновой конденсации. А у Вас с альдегидом идет альдольно-кетоновая конденсация.

Иванкин Дмитрий Игоревич:

Ну, самом деле соединение 14 – это одна из таутомерных форм. Есть еще ароматическая, что, возможно, препятствует протеканию последующей реакции конденсации. С другой стороны, в молекуле есть имидная группа, т.е. оно становится неактивным в подобных реакциях.

Член диссертационного совета – д.х.н., Платонов Вячеслав Евдокимович:

Я не понял, почему тогда с альдегидом идет реакция.

Иванкин Дмитрий Игоревич:

Она активна для вот этих центров.

Член диссертационного совета – д.х.н., Платонов Вячеслав Евдокимович:

Я понимаю. NH-группа в соединении 14 не влияет даже в присутствии пиперидина на протекание альдольной конденсации. Вот почему соединения друг с другом реагировать не могут?

Иванкин Дмитрий Игоревич:

Соединение 14 не является активным для ...

Член диссертационного совета – д.х.н., Платонов Вячеслав Евдокимович:

Я понимаю. Но почему соединение друг с другом реагировать не может?

Иванкин Дмитрий Игоревич:

Ну, оно не является альдегидом или кетоном.

Член диссертационного совета – д.х.н., Платонов Вячеслав Евдокимович:

Как? Смотрите. Для того, чтобы протекала альдольно-кетоновая конденсация, нужно, чтобы была карбонильная группа и метиленовая группа. У Вас две карбонильные компоненты и одна метиленовая в соединении 14.

Иванкин Дмитрий Игоревич:

Соединение 14 не является активной карбонильной компонентой. Там имидная группа, а это уже другой класс соединений.

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

Еще вопросы, пожалуйста. Давайте, я пока задам. Шестой слайд. Вот синтез камфоленового альдегида. Тут не все являются специалистами в химии монотерпенов и монотерпеноидов. Не могли бы Вы показать, каким образом из альфа-пинена получается камфоленовый альдегид?

Иванкин Дмитрий Игоревич:

Действием надуксусной кислоты на альфа-пинен сначала образуется эпоксид в виде смеси оптических изомеров, а затем действием кислоты Льюиса эпоксид раскрывается с последующей изомеризацией.

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

Спасибо. Следующий вопрос. Да, Алексей Яковлевич.

Член диссертационного совета – д.х.н., доцент РАН Тихонов Алексей Яковлевич:

Слайд 27 или 26, где соль получается. Вот вопрос: с какой целью получали именно соли? Проводилось ли сравнение солей со свободными аминами? Потому что в результатах это не приводилось, вроде.

Иванкин Дмитрий Игоревич:

Так удобнее было обрабатывать соединение. Оно выпадало в осадок, который отфильтровывали. А сравнение со свободными аминами не проводилось.

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

А соли на что испытывали?

Иванкин Дмитрий Игоревич:

Вот, на сахароснижающую активность.

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

Следующий вопрос, пожалуйста.

Член диссертационного совета – д.х.н., доцент РАН Ткачев Алексей Васильевич:

Как раз этот слайд. Вот читаю название работы и вижу синтез монотерпеноидзамещенных производных. Читаю цель работы, читаю задачи работы. Везде говорится о синтезе терпеноидзамещенных производных. Покажите здесь фрагмент какого-нибудь терпена.

Иванкин Дмитрий Игоревич:

Здесь нет.

Член диссертационного совета – д.х.н., доцент РАН Ткачев Алексей Васильевич:

То есть, это не относится к Вашей работе?

Иванкин Дмитрий Игоревич:

Это относилось к тому, что у нас проходил подбор условий. До того как мы проводили реакции на подобных соединениях мы опробовали реакцию гидролиза на таком соединении. То есть это была лишь модельная реакция. Потом был проведен скрининг всех соединений, и в результате это соединение показало активность.

Член диссертационного совета – д.х.н., доцент РАН Ткачев Алексей Васильевич:

А терпеновые производные не показали активность?

Иванкин Дмитрий Игоревич:

Первые два в этом ряду не показали активность, а последнее не тестировалось.

Член диссертационного совета – д.х.н., доцент РАН Ткачев Алексей Васильевич:

Просто в теме и задачах диссертации связано с терпеновыми производными. А здесь появляются вещества, которые к терпенам никакого отношения не имеют. Ну, я понял ситуацию. Спасибо.

Член диссертационного совета – д.х.н., доцент РАН Артемьев Александр Викторович:

Небольшой технический вопрос. Можно 25 слайд. Вот в этой табличке последняя строка. Я увидел иодид калия. Система такая, гидроксид лития, ДМФА и так далее. Какой смысл был во введении иодида калия в систему? Какая его роль?

Иванкин Дмитрий Игоревич:

На самом деле есть вариант гидролиза метиловых эфиров, где у вас иодид-анион является нуклеофилом. Он вступает в реакцию с метиловым эфиром с образованием иодистого метила.

Член диссертационного совета – д.х.н., доцент РАН Артемьев Александр Викторович:

Спасибо. Я понимаю. Я знаю такую реакцию. Тогда зачем LiOH использовать?

Иванкин Дмитрий Игоревич:

Видимо, иодистый метил может дальше реагировать с образованием исходного метилового эфира, а гидроксид лития может реагировать с иодистым метилом с образованием метанола, смещая равновесие.

Член диссертационного совета – д.х.н., доцент РАН Артемьев Александр Викторович:

Спасибо, я удовлетворен ответом.

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

Спасибо. Давайте слайд 13. Вот здесь какое соотношение стереоизомеров в продукте 74? Влияет ли пространственно затрудненная группировка?

Иванкин Дмитрий Игоревич:

Здесь как раз в пределах 1 к 1.

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

То есть не влияет.

Иванкин Дмитрий Игоревич:

Да. Вот здесь еще, в таком фрагменте влияет, т.е. de порядка 30%, а здесь уже нет.

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

Полагаю, что достаточно. Спасибо Дмитрий Игоревич. Слово для оглашения документов в адрес диссовета предоставляется Ольге Анатольевне.

Ученый секретарь диссертационного совета – д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна:

Насколько я помню, следующим по регламенту выступление научного руководителя.

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

Точно.

Дмитрий Игоревич делал дипломную работу не у меня, то есть он кандидатскую работу пришел уже ко мне делать с готовой темой по синтезу противоязвенных веществ, но мы честно пытались первый год аспирантуры продолжать эту тему. Но так получилось, что мы столкнулись с трудностями как в проведении экспериментов на животных, так и в воспроизводимости результатов, кроме того отсутствия финансовых возможностей для того, чтобы определить конкретную мишень. Мы через год после поступления его в аспирантуру поменяли его направление, попытались найти биологическую активность соединений в других областях. Ну, хочу сказать, что за время работы в аспирантуре Дима проявил себя как самостоятельный исследователь, хорошо знающий органическую химию и владеющий всеми навыками синтетической органической химии. Кроме того, хочу отметить, что Дима помимо того, что он делал синтезы самостоятельно, я раз в месяц два корректировала, так он полностью делал все сам. Он освоил также проведение биологических экспериментов и в Институте химической биологии и фундаментальной медицины, где Дима сам измерял ингибирующую активность этих соединений нам говорили: «Присылайте Дмитрия Игоревича, у него золотые руки». В общем, я считаю, что Дмитрием Игоревичем проведена большая работа, соединения у нас синтезированы интересные, и они однозначно найдут себе применение, в том числе, не только, как ингибиторы TDP1, но и как другого класса активностей. Хочу отметить, что по результатам удалось опубликовать 4 статьи в рецензируемых журналах, индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science. Дмитрий Игоревич представил 6 устных и стендовых докладов, и представленные им работы являются достаточно завершенными исследованиями, и Дмитрий Игоревич удовлетворяет требованиям ВАК, предъявляемым соискателям ученой степени кандидата химических наук, и заслуживает присуждения ученой степени по специальности «органическая химия».

Далее я вас ознакомлю с заключением организации, в которой выполнялась диссертация – Новосибирский институт органической химии. В заключении сказано, что диссертация выполнена в Лаборатории физиологически активных веществ. Соискатель работал в этой лаборатории в должности лаборанта с сентября 2017 года по сентябрь 2019 года, затем в должности инженера 1 категории с сентября 2019 года по октябрь 2021 года и в должности младшего научного сотрудника с октября 2021 года по настоящее время. Дмитрий Игоревич окончил Новосибирский национальный

исследовательский государственный университет, Факультет естественных наук по специальности «Фундаментальная и прикладная химия», Кафедра органической химии. С «01» сентября 2019 года обучался в очной аспирантуре НИОХ СО РАН по научной специальности «химические науки». Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано 2023 году. Тема диссертационной работы утверждена на заседании Ученого Совета 25 апреля 2023 года. Рецензентом на предзащите выступал Можайцев Евгений Сергеевич кандидат химических наук, научный сотрудник Лаборатории направленных трансформаций природных соединений. Отзыв рецензента на эту работу положительный. По итогам обсуждения диссертации принято заключение, что диссертационная работа обладает актуальностью, теоретической и практической значимостью, в работе работы применялись классические и современные методы органического синтеза, разделение реакционных смесей, выделение и очистка соединений осуществлялись методом колоночной хроматографии и кристаллизации, структуры соединений подтверждались современными физико-химическими методами анализа. Достоверность обеспечена тщательностью проведения эксперимента и применением современных физико-химических методов исследования структур. Достоверность анализов подтверждается независимой экспертизой опубликованных материалов в рецензируемых научных изданиях и апробацией на российских и международных конференциях. По теме диссертационной работы опубликовано 4 статьи и 6 сообщений в виде тезисов докладов. Во всех публикациях вклад, внесенный соискателем в химическую часть исследования, является основным. Личный вклад соискателя состоит в поиске, анализе и обобщении научной литературы по теме диссертации. Автор принимал непосредственное участие в планировании и проведении всех химических экспериментов, обработке экспериментальных данных, анализе и интерпретации полученных результатов, подготовке научных статей и тезисов к публикации. Опубликованные работы достаточно полно отражают содержание диссертационной работы. Диссертационная работа рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности «Органическая химия». Заключение принято на заседании семинара отдела медицинской химии НИОХ СО РАН. Присутствовало на заседании 33 человек, в том числе 24 кандидатов наук и 9 докторов наук. «За» - 33, «против» - 0, «воздержалось» - 0. Подписано председателем семинара, заведующей лабораторией медицинской химии НИОХ СО РАН доктором химических наук, профессором Шульц Эльвирой Эдуардовной и секретарем семинара. Заключение утверждено директором нашего

института, доктором физико-математических наук, профессором Багрянской Еленой Григорьевной.

Отзыв ведущей организации. Институт технической химии – филиал Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук. Ведущая организация также отмечает, что работа Дмитрия Игоревича обладает актуальностью. В отзыве ведущей организации приводится анализ структуры и содержания диссертации, а также ее завершенность. Приведен анализ каждой главы диссертации. Достоверность полученных результатов отмечается тем, что адекватно использованы физико-химические методы анализа, в полной мере определяющие достоверность результатов исследования и обоснованность сделанных выводов. Работа обладает значимостью для науки и практики. Основные результаты диссертационного исследования представлены в виде 10 публикаций, подтверждающих научную новизну, практическую значимость и достоверность результатов исследования. Содержание автореферата полностью отражает полученные результаты, основные идеи и выводы диссертационной работы. Представленное исследование выполнено на современном методическом уровне и лишено принципиальных недостатков. Некоторые замечания возникли по оформлению диссертации. Первое. В разделах Введение и Обсуждение результатов структуры описанных ранее производных тиазолидин-4-она с фрагментом камфоленона приводятся автором для обоснования собственных синтетических исследований. При этом обсуждение структур и биологической активности данных соединений отсутствует в Литературном обзоре. Второе. Синтез серии 3-замещенных производных 5-[(фуран-2-ил)метилен]тиазаолидин-2,4- диона впервые описан в статье 2021 года. Ссылка на эту работу автором приведена в лишь Экспериментальной части в подтверждении соответствия спектральных данных соединения 162f, синтез которого без ссылки на коллег и сравнения условий его получения приведен на стр. 45, тогда как в рамках диссертационной работы структура соединения 162f впервые подтверждена методом РСА. При Обсуждении результатов в случае гетероциклических производных (159a,b,d,e,f) также отсутствуют ссылки на первоисточники. Приведены только в Экспериментальной части. Третье. В Экспериментальной части: неверно пронумеровано соединение 174e (как 174g); отсутствуют условия проведения элементного и рентгеноструктурного анализа, выполненных для ряда соединений. Четвертое. В работе отсутствуют подписи к рисункам и таблицам. Пятое. В целом, диссертация и автореферат написаны хорошим научным языком, аккуратно

оформлены и содержат мало опечаток. Но нельзя не отметить такие неудачные выражения, как: «...связь С-Н в положении 5 проявляет кислотные свойства..» или «...связь N-H является более кислой...». Шестое. Список литературы оформлен не единообразно: для большей части ссылок приведена аббревиатура научных журналов, в то время как для отдельных ссылок использованы их полные или частично полные названия, также присутствуют ссылки с неполными выходными данными. Указанные замечания носят преимущественно редакционный характер, не затрагивают сути работы, не вступают в противоречия с основными положениями диссертации и не снижают общую высокую оценку представленного научного исследования. Диссертация Иванкина Дмитрия Игоревича соответствует паспорту научной специальности 1.4.3. Органическая химия в направлении исследования: п. 1 новых соединений; п. 3 — Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул; п. 7. — Выявление закономерностей типа «структура — свойство». Исследование Дмитрия Игоревича Иванкина представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, которая является заметным вкладом в решение актуальной научно-практической задачи — методов синтеза новых гибридных соединений, сочетающих в структуре фрагменты тиазолидина и монотерпеноидов различного строения. Представленная работа отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в пп. 9-14 Положения о присуждении учёных степеней, а её автор, Иванкин Дмитрий Игоревич, заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. «органическая химия». Настоящий отзыв рассмотрен и утверждён на заседании семинара Отдела органической химии Института технической химии. Протокол №4 от 17 апреля 2024 года. Подписан отзыв кандидатом химических наук, заведующей Лабораторией биологически активных соединений Института технической химии Уральского отделения Российской академии наук Гришко Викторией Викторовной. Подпись заверена, отзыв утвержден директором Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения РАН Плеховым. Дмитрий Игоревич, пожалуйста, ответьте на замечания ведущей организации.

Иванкин Дмитрий Игоревич:

Хочу поблагодарить ведущую организацию за прочтение моей диссертационной работы. По поводу первого замечания: с замечанием согласен. Данные о биологической активности этих соединений были приведены нами в разделе Введение, но следовало бы привести их и в Литературном обзоре. По поводу второго замечания:

соединение нами было получено ранее 2021 г и описано в дипломной работе. Публикация нашей статьи с этим соединением произошла несколько позднее, и в ней была указана ссылка на работу. Следует отметить, что авторы статьи, на которую мы ссылались, характеризовали соединение, как Е-изомер, тогда как у нас Z-изомер по данным РСА. Ссылку на эту работу действительно следовало бы привести не только в Экспериментальной части, но и в разделе Обсуждение результатов. С последующими замечаниям по поводу отсутствия некоторых ссылок в разделе Обсуждение результатов согласен. С третьим замечанием согласен. Четвертое замечание по поводу подписей: согласно ГОСТ Р 7.0.11-2011 (Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления) нет информации о том, что подписи к рисункам и таблицам являются обязательными, но мы согласны с тем, что это улучшило бы восприятие материала. С пятым и шестым замечаниями я согласен.

Ученый секретарь диссертационного совета – д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна:

У нас два отзыва на автореферат. Подписанный заведующим лабораторией информационных технологий в фармакологии и компьютерного моделирования лекарств Научного центра инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством Волгоградского государственного медицинского университета, доктором биологических наук, Васильевым Павлом Михайловичем. Отзыв положительный, без замечаний.

И отзыв, подписанный доктором химических наук, старшим научным сотрудником Лаборатории органического синтеза Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук Абрамовой Татьяной Вениаминовной. Отзыв положительный, в качестве замечаний и пожеланий отметим, что в автореферате на странице 16 после схемы 17 и на странице 15 в первом предложении имеются опечатки. Думаю, Дмитрий Игоревич согласен, что опечатки есть.

Иванкин Дмитрий Игоревич:

Да.

Ученый секретарь диссертационного совета – д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна:

Также я Вас ознакомлю с отзывами официального оппонента Чукичевой Ирины Юрьевны, доктор химических наук по специальности органическая химия, главный

научный сотрудник Лаборатории органического синтеза и химии природных соединений Института химии Коми, научного центра Уральского отделения Российской академии наук. Ирина Юрьевна отсутствует по уважительной причине - она проводит сейчас конференцию. Мы с ней договорились, что я просто зачитаю ее отзыв.

Представленное диссертационное исследование Иванкина Дмитрия Игоревича посвящено синтезу и исследованию замещенных тиазолидин-2,4-дионов и тиазолидин-4-онов, которые содержат монотерпеновые фрагменты. Гетероциклические соединения, к числу которых относятся и тиазолидиноны, являются ключевыми фрагментами значительной части лекарственных препаратов, что определяет их практическую значимость. Особого внимания также заслуживают монотерпеноиды в качестве одного из фармакофорных компонентов биологически активных молекул и объединение фрагментов этих двух классов соединений может привести к новым гибридным молекулам, содержащим несколько активных центров, которые обеспечивают взаимодействие с биосистемой, сочетают фармакологические свойства с адресной доставкой лекарственного препарата. Поэтому синтез замещенных тиазолидин-2,4-дионов и тиазолидин-4-онов с монотерпеновым фрагментом и исследование фармакологических свойств новых соединений является актуальным направлением исследований в органической химии. Научная новизна проведенного Дмитрием Игоревичем исследования заключается в синтезе библиотеки новых производных тиазолидин-4-онов и тиазолидин-2,4-дионов, содержащих монотерпеновые фрагменты различного строения (ациклические, моноциклические, бициклические). Авторам удалось подобрать условия для получения 3 и 5 монозамещенных, а также 3,5-дизамещенных тиазолидин-2,4-дионов, в структуру которых включены ациклические или циклические фрагменты. Осуществлен синтез 2-терпенил-, 2-терпенилоксифенилтиазолидин-4-онов, а также 2,3-дигтерпенилзамещенных тиазолидин-4-онов. Диссертантом впервые синтезированы 1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-оны с монотерпеновыми заместителями в положениях 8 и/или 4. Показаны границы применимости одnoreакторного формирования спиро-тиазолидин-4-онового фрагмента для монотерпеноидов различного строения. Разработана методика синтеза и осуществлен синтез 4-терпенилзамещенных производных 1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-она со вторичной аминогруппой в положении 8 спирофрагмента. Оценка биологической активности синтезированных в рамках диссертационной работы новых производных позволила выявить наиболее

перспективные соединения. Установлено, что 8-бензил-4-(3-(диметиламино)пропил)-1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-он и 8-бензил-4-(2-(диметиламино)этил)-1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-он проявляют антиульцерогенное действие на уровне противоязвенного препарата омепразол®. По отношению к ферменту репарации TDP1 производные тиазолидин-4-она обладают ингибирующей активностью в нижнем микромолярном или субмикромолярном диапазоне концентраций. Выявлено, что тиазолидин-4-оны, содержащие монотерпеновый заместитель, проявляют *in vitro* синергический эффект в комбинации с противоопухолевым препаратом топотеканом. Перечисленные результаты составляют теоретическую и практическую значимость работы.

Общая структура и апробация работы. Диссертационная работа Дмитрия Игоревича Иванкина изложена на 129 страницах и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, заключения и списка цитируемой литературы, включает 88 схем, 13 рисунков и 12 таблиц. Список литературы содержит 109 наименований зарубежных и отечественных авторов (ссылки 31 и 104 дублируют друг друга). По результатам проведенной работы опубликованы 4 статьи в российских и зарубежных научных изданиях, индексируемых в базах данных Scopus, Web of Science и РИНЦ. Материалы диссертационной работы Дмитрия Игоревича Иванкина прошли апробацию на шести научных конференциях. Во введении диссертант обосновывает актуальность темы исследования, научную новизну и практическую значимость, определяет цели работы и перечисляет основные положения, выносимые на защиту. Литературный обзор соответствует теме проведенного исследования и посвящен методам синтеза гетероциклических соединений, в основе которых лежит 1,3-тиазолидиновый цикл, а также биологической активности тиазолидин-2,4-дионов и тиазолидин-4-онов. Информационный обзор включает цитирование 66 литературных источников, из них 13 ссылок (20%) за период 2018—2022 гг., 33 ссылки за последние десять лет. Заключение по литературному обзору представляет собой резюме вышеизложенного материала и не обосновывает актуальность и значимость дальнейших исследований автора. Обсуждение результатов включает обсуждение собственных результатов автора — синтетической и аналитической части работы. Методология исследования построена в соответствии с классическими принципами органической химии. В Главу 4 включены данные по исследованию противоязвенной активности синтезированных соединений, ингибирующей активности замещенных тиазолидин-2,4-дионов и 1-тиа-4,8-

диазапино[4.5]декан-3-она отношении к ферменту репарации ДНК TDP1, способность активировать рецептор EEA1.

В экспериментальной части представлены методики синтеза и данные по идентификации синтезированных соединений. Структуры синтезированных соединений доказаны с использованием комплекса актуальных физико-химических методов анализа (масс-спектрометрия ИК-спектроскопия, спектроскопия ЯМР на ядрах ^1H и ^{13}C).

Заключение является обобщением проделанной работы. К сожалению, выводы по представленной работе неинформативны, так как не содержат количественных оценок исследованных превращений, не выделены наиболее важные синтетические результаты. Автореферат и публикации автора отражают содержание представленной к защите диссертационной работы.

По работе имеется ряд вопросов и замечаний:

Первое. Сложно понять, что хотел сказать автор следующим высказыванием. Цитирую: «Поскольку при синтезе целевых соединений зачастую фрагмент монотерпеноида участвует в создании тиазолидинового ядра, образующийся заместитель уже не является монотерпеновым, теряя при этом один атом углерода. В дальнейшем в работе все заместители, полученные из монотерпеноидов, но отличающиеся от монотерпенов числом атомов углерода, нами названы монотерпеноидными». Однако, судя по диссертационной работе, монотерпеноид не участвует в создании тиазолидинового ядра, а является заместителем в различных положениях гетероцикла. Число атомов углерода терпенового фрагмента остается неизменным, В реакции участвует функциональная группа монотерпеноида (альдегидная или галоген). Тиозолидиноны для реакции берутся готовыми, возможно, это коммерческий реактив (автор не указывает).

Второе. Использование формулировки «4-монотерпензамещенные производные» не всегда однозначно. Имеется в виду наличие одного терпенового заместителя в положении 4 (монозамещение) или монотерпенового фрагмента? Автор очень часто использует эту формулировку, что усложняет текст для восприятия.

Третье. Во всех обсуждаемых процессах диссертант не указывает конверсию исходных реагентов (например, схемы 48, 51, 53, 64, 86). При этом, умеренный или небольшой выход целевых продуктов объясняется «особенностями выделения и способов очистки» их.

Четвертое. Чем можно объяснить разницу в 1,5 раза между выходами

замещенных тиазолидин-2,4- дионов 162g, 162h и 162i на схеме 61?

Пятое. Попытка синтеза 2-терпенилтиазолидин-4-она при использовании в качестве альдегидной компоненты цитраля не увенчалась успехом, схема 61. В результате был выделен продукт взаимодействия бензиламина с тиогликолевой кислотой. Однако, автор не комментирует, был ли выделен или зафиксирован физико-химическими методами исходный цитраль.

Шестое. Диссертант указывает, что в ходе синтеза 2-терпениларилзамещенных тиазолидин-4-онов реакция протекает нестереоселективно, образуется смесь диастереомеров. При этом, как указывает автор, «химические сдвиги атомов в паре образующихся диастереомеров в спектрах ^1H ЯМР совпадают. Тогда возникает вопрос. Как тогда было доказано получение смеси диастереомеров? И вообще, мне кажется, что в работе стоило уделить больше внимания стереохимии изучаемых процессов с участием хиральных молекул.

Седьмое. В экспериментальной части отсутствуют характеристики исходных реагентов: тиазолидин-2,4-диона, тиазолидин-4-она, монотерпеноидов, гераниола, (+)-а-пинена, (-)-нопола. Для синтезируемых в работе функциональных производных монотерпеноидов: бромидов, альдегидов, спиртов, аминов не приводятся физико-химические и спектральные характеристики. Ссылка на литературные данные зачастую не соответствует действительности: либо неверно указана ссылка, либо в работе отсутствуют характеристики веществ. Например, в работах [67, 68] нет спектральных характеристик соединений **150** и **152**, соответственно. Для 3,7-диметилоктанала **157** в работе [103], на которую ссылается автор, приведены только ИК спектры, данные ЯМР ^1H отсутствуют. Для хиральных производных монотерпеноидов (в частности, **152**, **155**, **168**, **169**, **170b**, **172a** и **172c**) не указывается угол оптического вращения. Возникает принципиальный вопрос, получены ли они в оптически активной форме? Являются ли дальнейшие модификации этих соединений стереоселективными?

Восьмое. В работе присутствуют неудачные формулировки, не всегда уместно использование терминов. Например, как уже указывалось ведущей организацией, «...связь С-Н в положении 5 проявляет кислотные свойства»; «...связь N-H является более кислой»; «Анион **89** реагирует жестким N-центром с бромангидридом с последующей атакой мягкого S-центра по фрагменту CH_2Br . Например, диссертант пишет, что им было синтезировано соединение **180g**, содержащее метильный заместитель, который связан с гидроксильной группой. Ну, наверное, им был

синтезирован метанол.

Девятое. Имеются замечания к разделу «Список литературы». Оформление не соответствует требованиям ГОСТ. Ссылки 10 и 78 имеют неполные выходные данные, по которым сложно найти публикацию. В ссылке 69 неверно указано издание «Tetrahedron Lett.». Должно быть «Tetrahedron». В ссылке 71 приведено неполное название статьи. Приведенные выше замечания отразились на качестве представления диссертационной работы, но при этом они не уменьшают значимости и объёма выполненных Дмитриев Игоревичем Иванкиным экспериментальных исследований.

Заключение. Диссертационная работа Иванкина Дмитрия Игоревича на тему «Синтез монотерпеноидзамещенных производных тиазолидин-2,4-диона тиазолидин-4-она и их биологической активности» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, которая вносит свой вклад в решение важных задач в области органической химии, а именно синтез ранее неизвестных замещенных тиазолидин-2,4-диона и тиазолидин-4-она, перспективных для получения фармацевтических субстанций. Представленная работа отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, соответствует критериям, изложенным в положении 9-14 о «Положения о присуждении учёных степеней», а ее автор - Иванкин Дмитрий Игоревич заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. - органическая химия.

Дмитрий Игоревич, пожалуйста, ответьте на замечания.

Иванкин Дмитрий Игоревич:

По поводу первого замечания: в значительной части полученных соединений монотерпеноид участвует в создании гетероциклического фрагмента, например, при получении тиазолидин-4-онов. Заместитель в тиазолидиновом ядре в таком случае формально не является монотерпеновым, а все же монотерпеноидным. По поводу второго замечания: в работе имелось ввиду наличие в соединении одного монотерпенового заместителя в положении 4. Возможно, что формулировка «4-монотерпензамещенные производные» неудачна. По поводу третьего замечания: все реакции в диссертационной работе доводились до полной конверсии. Контроль конверсии проводился на основании данных тонкослойной хроматографии, хромато-масс спектрометрии или ^1H ЯМР. Это, безусловно, следовало отразить в тексте диссертации. А под особенностями выделения и очистки подразумевалось то, что некоторые целевые соединения, по-видимому, оказались неустойчивы в условиях колоночной хроматографии и наблюдалось уменьшение выхода продуктов реакции.

Четвертое замечание: мы связываем низкий выход соединения **162g** по сравнению с выходами **162h,i** с большей неустойчивостью камфоленильного фрагмента, входящего в состав тиазолидин-2,4-диона, по отношению к силикагелю (колоночная хроматография). Пятое замечание: действительно, цитраль был зафиксирован методом хромато-масс-спектрометрии при использовании дициклогексилкарбодиимида; это следовало отразить в тексте. Однако, после проведения колоночной хроматографии кроме продукта наблюдались только неидентифицируемые продукты осмоления. Шестое замечание: для тиазолидин-4-онов характерно образование смеси стереоизомеров; в реакции образуется один новый стереогенный центр. Получение продукта в виде смеси диастереомеров мы не доказывали, однако, для стереоселективного протекания этой реакции нет никаких оснований; стереоцентр монотерпеноидного фрагмента расположен очень далеко от вновь образующегося стереоцентра. Совпадение химических сдвигов в спектрах ^1H ЯМР мы связываем с тем, что стереогенные центры в тиазолидиноновом цикле и монотерпеноидном заместителе удалены друг от друга на большом расстоянии. Седьмое замечание: все исходные монотерпены и монотерпеноиды являются коммерчески доступными. Вот приведены данные для плюс-альфа пинена, минус-нополя и минус-миртеналя. Тиазолидин-2,4-дион являлся коммерчески доступным реактивом, а тиазолидин-4-он нет. Он получался в ходе трехкомпонентной конденсации. Все реакции получения монотерпеновых спиртов, аминов, бромидов и альдегидов, использованные в нашей работе, известны. Действительно, спектральные данные, включая данные об угле оптического вращения, для ясности нужно было привести в диссертации в явном виде. По поводу замечаний в путанице в ссылках согласен. Все соединения, полученные из оптически активных предшественников, являются оптически активными; в большинстве реакций асимметрические центры не затрагиваются (кроме реакции с (+)- α -пиненом). Этот факт косвенно подтверждается тем, что в некоторых реакциях с ними образуются продукты с диастереомерным избытком по данным ^1H ЯМР. С восьмым замечанием по поводу неудачных формулировок согласен. По поводу госта. Действующий на настоящий момент ГОСТ Р 7.0.11-2011 «Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления» регламентирует оформление ссылок литературы согласно ГОСТу Р 7.0.5-2008, которого мы и придерживались. Следование ГОСТ Р 7.0.100-2018 «Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правило составления» противоречит действующему ГОСТу по оформлению

диссертации и автореферата диссертации. С замечаниями по оформлению некоторых ссылок согласен.

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

Спасибо.

Ученый секретарь диссертационного совета – д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна:

Ирина Юрьевна просила передать, что она принимает все объяснения, кроме первого. Она дискутирует с нами по поводу использования термина терпеноид. Ну, я просто обещала это передать.

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

Переходим к выступлению второго оппонента, кандидата химических наук Купрюшкина Максима Сергеевича – заведующего Лабораторией химии нуклеиновых кислот Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН. Спасибо, что пришли.

Официальный оппонент – к.х.н., Купрюшкин Максим Сергеевич:

Да. Благо мы соседи, почему нет. Так, ну хорошо. Насчет актуальности темы исследования Иванкина Дмитрия Игоревича - не вызывает сомнения. Я согласен с предыдущим оппонентом. Научная новизна, практическая и теоретическая значимость также присутствует. Все это отражено в моем отзыве. Позвольте, я сразу перейду к вопросам и замечаниям.

Первое. При синтезе соединения 159i в реакции конденсации тиазолидин-2,4-диона с альдегидом (-)-миртеналем стандартную методику пришлось оптимизировать для достижения ненулевых выходов, схема 50. В мини-заключении соответствующей главы это объясняется ненасыщенностью используемого альдегида, однако до этого в работе есть примеры успешного применения и других ненасыщенных 155 и ароматических альдегидов 158a-f.

Второе. На схеме 58 соединение 170f было получено со значительно меньшим выходом чем другие аналоги после чего автор меняет условия реакции и достигает лучших результатов. В работе это приводится как голый эмпирический факт, без обсуждений причин первоначальной неудачи и без обоснования выбора иных условий.

Третье. На схеме 64 при получении соединения 178e также потребовалась оптимизация условий, таблица 5. Однако обсуждения достигнутых результатов нет.

Почему был выбран избыток монотерпенового производного 152, а не коммерчески доступного гидроксibenзальдегида.

Четые. На схеме 81 при проведении щелочного гидролиза метилового эфира карбоновой кислоты автор столкнулся с трудностями и только после проведения большого перебора условий, таблица 7, удалось достичь определённых успехов. В чем была трудность? Кроме того, возможно стоило исследовать активность гипогликемического действия данных соединений и в виде непосредственно метиловых эфиров, как условного пролекарства. Во всех случаях целесообразно было бы приводить механизмы оптимизируемых реакций, обоснования альтернативных условий проведения и интерпретацию степени успешности применяемых методик.

Пятое. В разделе "Анализ результатов биологической активности" хотелось бы видеть больше анализа взаимосвязи «структура - биологическая активность» полученных соединений. Например, чем автор объясняет столь высокую разницу в биологической активности полученных высоко гомологичных соединений 190с-h в таблице 9 между собой и контрольного соединения 5? Аналогично: соединения 159a-d в таблице 10 и соединения 180a, 180с и 180d в таблице 12.

Шестое. В работе имеется незначительное количество опечаток и ошибок в номерах соединений, например:

- На схеме 48 (стр. 45) соединения 158a-с должно быть 158a-f.

Также неуместно видеть использование таких англицизмов как “билдинг блок” и “амидит”.

Сделанные замечания не носят принципиального характера и не влияют на значимость представленной работы. На основании вышеизложенного можно заключить, что диссертационная работа Иванкина Дмитрия Игоревича «Синтез монотерпеноидсодержащих производных тиазолидин-2,4-диона и тиазолидин-4-она и изучение их биологической активности» является научно-квалифицированной работой, которая по поставленным задачам, актуальности, научной новизне и практической значимости полученных результатов соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (в редакции от 20.03.2021), а ее автор Иванкина Дмитрий Игоревич заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия. Спасибо за внимание.

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

Спасибо Максим Сергеевич. Дмитрий Игоревич, ответьте, пожалуйста, на вопросы.

Иванкин Дмитрий Игоревич:

Я хочу поблагодарить Максима Сергеевича за отзыв. Возвращаемся к замечаниям.

Первое замечание. Действительно, следовало бы пояснить, что имеется в виду сопряжённая с альдегидной группой двойная связь. В мини-заключении говорилось о том, что просто для проведения реакции конденсации с (-)-миртеналем потребовались более высококипящие растворители и основания. Меньшая реакционная способность (-)-миртеналя может быть связана с сопряженностью альдегидной группы в совокупности с ее меньшей стерической доступностью.

Второе замечание. Мы полагаем, что низкие выходы могут быть связаны с неустойчивостью (-)-камфоленового бромида по отношению к образующимся в процессе реакции с PBr_3 кислотам. При использовании N-бромсукцинимид, трифенилфосфина и пиридина условия реакции значительно более щадящие в этом отношении.

Третье замечание. Избыток (-)-нопилбромида 152 был выбран в связи с тем, что при использовании 1 эквивалента бромида по отношению к *n*-гидроксibenзальдегиду вместе с продуктом реакции (178e) наблюдался побочный продукт 179. Поскольку мы в реакционной смеси наблюдали образование соединения 179 при полной конверсии бромида 152 и неполной конверсии альдегида 177, то мы увеличили в реакции долю именно (-)-нопилбромида 152.

Четвертое замечание. При попытке гидролиза при использовании гидроксида лития, как стандартного агента, образования продукта не наблюдалось. Поэтому мы были вынуждены проводить подбор условий. Добавка иодида калия, как одного из реагентов для гидролиза, помогла решить проблему, и соответствующие кислоты были синтезированы. Что касается метиловых эфиров, то одним из важных условий активации рецептора на свободные жирные кислоты является наличие карбоксильной группы, поэтому эфиры мы не рассматривали. Известно, что сложноэфирная группа является «активной группой», которая может приводить к взаимодействию с другими различными мишенями, приводя к снижению селективности. Наиболее важные механизмы проводимых реакций были приведены в литературном обзоре. Мы не дублировали механизмы реакций в разделе *Обсуждение результатов*, хотя, возможно, и стоило бы сделать.

Пятое замечание. Для соединений 190с-h разницу в биологической активности, то бишь противоязвенной активности, трудно объяснить, поскольку для них ещё неизвестна мишень. Для группы соединений 159а-d, а также 180а,с и d разницу в ингибирующих активностях можно связать с тем, что неактивные соединения взаимодействуют с другими сайтами связывания.

Что касается замечания б, то с ним я согласен.

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

Спасибо. Максим Сергеевич?

Официальный оппонент – к.х.н., Купрюшкин Максим Сергеевич:

Да, принимаю.

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

Спасибо. Все, пока у нас общая дискуссия. Есть ли желающие выступить? В целом, тут все понятно. Прделан большой объем работы, проведены испытания на биологическую активность, в том числе, часть испытаний были сделаны Дмитрием самостоятельно, выявили перспективные соединения с биологической активностью. На мой взгляд, работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности «органическая химия». Если других желающих выступить нет, то тогда слово предоставляется Дмитрию Игоревичу для заключительного слова.

Иванкин Дмитрий Игоревич:

Особую благодарность диссертант выражает научному руководителю Лузиной Ольге Анатольевне за постановку задач, исследования, помощь в их реализации, а также за помощь в написании диссертационной работы и всестороннюю поддержку.

Соискатель благодарит всех сотрудников Лаборатории физиологически активных веществ под руководством Наримана Фаридовича Салахутдинова и Лаборатории направленных трансформаций природных соединений под руководством Евгения Владимировича Суслова за предоставление необходимых реактивов и дружественную атмосферу, Куранова Сергея Олеговича за предоставление эндо-борниламина и производного метилового эфира 3-(4-(4-метилбензилокси)фенил)пропановой кислоты.

Автор благодарит сотрудников Лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН под руководством Толстиковой Татьяны Генриховны за проведение биологических исследований.

Также особую признательность соискатель хочет выразить сотрудникам Лаборатории биоорганической химии ферментов ИХБФМ СО РАН, под руководством Лаврик Ольги Ивановны за помощь в определении ингибирующей активности синтезированных соединений по отношению к TDP1 и их цитотоксичности.

И в заключение благодарю всех сотрудников центра спектральных исследований НИОХ СО РАН за регистрацию и предоставление физико-химических экспериментальных данных. У меня все.

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

Спасибо, Дмитрий Игоревич. Ну, все, переходим к голосованию. В состав счётной комиссии предлагаются: Бардин Вадим Викторович, Меженкова Татьяна Владимировна и Артемьев Александр Викторович. Кто «за»? Против? Воздержались? Принято единогласно, прошу.

Так, внимание, комиссия готова огласить результаты.

Член диссертационного совета – д.х.н., Бардин Вадим Викторович:

Счетная комиссия в составе Бардина, Меженковой и Артемьева, председатель Бардин, избраны для подсчета голосов тайным голосованием о присуждении Иванкину Дмитрию Игоревичу ученой степени кандидата химических наук. Состав диссовета в количестве 26 человек, присутствовали на заседании 21 человек, в т.ч. докторов по рассматриваемой специальности 13. Роздано бюллетеней 21, осталось не роздано 5. В урне оказалось 21. Результаты голосования: 21 «за», «против» - 0, «недействительных» - 0.

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

Спасибо. Кто за то, чтобы утвердить протокол счетной комиссии? Против? Воздержались? Единогласно!

Дмитрий Игоревич, поздравляю!

Председатель диссертационного совета

д.х.н., профессор РАН

Учёный секретарь диссертационного совета

д.х.н.



Волчо К.П.

Лузина О.А.