

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 (НПОХ СО РАН)

г. Новосибирск

13 октября 2023 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: «Институт технической химии УрО РАН» - филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения РАН, г. Пермь

На заседании присутствовали 15 членов диссертационного совета из 21, в том числе:

1. Волчо Константин Петрович	д.х.н., проф. РАН, Председатель	02.00.03
2. Лузина Ольга Анатольевна	д.х.н., Учёный секретарь	02.00.03
3. Артемьев Александр Викторович	д.х.н., Член совета	02.00.03
4. Бардин Вадим Викторович	д.х.н., Член совета	02.00.08
5. Бородкин Геннадий Иванович	д.х.н., Член совета	02.00.03
6. Зибарев Андрей Викторович	д.х.н., Член совета	02.00.03
7. Карпов Виктор Михайлович	д.х.н., Член совета	02.00.03
8. Колтунов Константин Юрьевич	д.х.н., Член совета	02.00.03
9. Макаров Александр Юрьевич	д.х.н., Член совета	02.00.03
10. Малыхин Евгений Васильевич	д.х.н., Член совета	02.00.03
11. Меженкова Татьяна Владимировна	д.х.н., Член совета	02.00.03
12. Платонов Вячеслав Евдокимович	д.х.н., Член совета	02.00.03
13. Фисюк Александр Семенович	д.х.н., Член совета	02.00.03
14. Шульц Эльвира Эдуардовна	д.х.н., Член совета	02.00.03
15. Яровая Ольга Ивановна	д.х.н., Член совета	02.00.03

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

Так, коллеги продолжаем нашу работу. И вторым пунктом повестки дня сегодняшнего является защита кандидатской диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности «органическая химия» Иванкиным Дмитрием Игоревичем. Ольга Анатольевна, Вам слово.

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

Я ознакомлю вас со списком документов, которые имеются в личном деле соискателя. Заявление в совет подано 4 июля 2023 года, копия диплома специалиста НГУ по специальности «фундаментальная и прикладная химия», справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2023 году, список научных трудов в деле имеется, отзыв научного руководителя, заключение организации, в которой выполнялась диссертация, отзыв ведущей организации (Институт технической химии Уральского отделения РАН филиал Пермского федерального исследовательского центра), имеются два отзыва оппонентов, 6 отзывов на автореферат и проект заключения диссовета. Все необходимые для защиты документы имеются. Приглашаю Дмитрия Игоревича приступить к докладу.

Иванкин Дмитрий Игоревич:

Добрый день!

Тема моего доклада: «Синтез монотерпеноидсодержащих производных тиазолидин-2,4-диона и тиазолидин-4-она и изучение их биологической активности».

Одним из популярных классов гетероциклических соединений для синтеза биологически активных соединения являются производные тиазолидина, в том числе тиазолидин-4-она и тиазолидин-2,4-диона. Другими популярными молекулами являются монотерпеноиды и их производные. Их структурное разнообразие с возможностью их дальнейшей модификации делает их перспективными для поиска новых биологически активных соединений. Комбинируя тиазолидиновое ядро с монотерпеноидными заместителями, можно получить соединения с интересными видами фармакологической активности. Малая же распространенность таких соединений делает необходимой разработку подходов к их синтезу. Таким образом, целью исследования являлся синтез монотерпеноидсодержащих тиазолидин-2,4-дионов и тиазолидин-4-онов и исследование взаимосвязи «структура-биологическая активность».

В нашей работе были выбраны тиазолидины четырех различных типов, представленных на слайде. Выбор же биологической активности ограничивался теми направлениями, которые возможно было провести. Ими стали ингибирующая активность по отношению к ферменту репарации ДНК - тирозил-ДНК-фосфодиэстеразе 1, как перспективной мишени для противоопухолевой терапии, противовоспалительная 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, или 5, или 3 и 5.

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

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

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

Согласно представленной схеме, для синтеза производных тиазолидин-2,4-диона с монотерпеноидными и ароматическими заместителями в положениях 3 и 5, необходимо было предварительно получить некоторые монотерпеноидные альдегиды и бромиды.

Так, геранилбромид 150 и нопилбромид 152 были получены из соответствующих спиртов. Камфоленовый альдегид – был синтезирован из альфа-пинена через предложенную последовательность стадий, а 3,7-диметилоктаналь 157 был получен окислением соответствующего спирта действием хлорхромата пиридиния.

По реакции конденсации между ароматическими альдегидами и тиазолидиндионом 14 была получена серия 5-замещенных производных 159. С последующей реакцией между 5-замещенными тиазолидиндионом и органическими бромидом была получена серия 3,5-дизамещенных производных в том числе с монотерпеноидными заместителями в положении 3.

После этого с использованием уже подобранных условий была показана возможность синтеза тиазолидиндионов одним таким заместителем в положении 5, либо с двумя заместителями в положениях 3 и 5.

Для подтверждения Z-конфигурации экзоциклической двойной связи единственно образующихся 5-гетероарилзамещенных тиазолидиндионов, для соединения 162f был выращен монокристалл, структура которого была доказана данными РСА. В случае же 5-монотерпензамещенных соединений монокристалл вырастить не удалось. Поэтому их строение было предложено на основе данных химических сдвигов атома водорода синтезированных соединений с литературными данными известных соединений с такой же конфигурацией двойной связи.

При синтезе производных тиазолидин-4-она либо с одним монотерпеноидным заместителем в положении 2, либо с двумя такими заместителями в положениях 2 и 3 была использована трехкомпонентная конденсация между монотерпеноидным альдегидом, амином и тиогликолевой кислотой. Так, изначально нопиналь 165 был получен окислением нопола

действием периодина Десса-Мартина. А монотерпеновые амины были получены из соответствующих бромидов или альдегидов.

При использовании трехкомпонентной конденсации между альдегидами, бензиламином 173 и тиогликолевой кислотой была получена серия тиазолидин-4-онов с монотерпеноидными заместителями в положении 2.

При попытке введения (-)-нопиналя в качестве альдегида при кипячении в толуоле наблюдалось осмоление реакционной смеси. Поэтому были подобраны более мягкие условия с использованием дициклогексилкарбодиимида. При использовании же цитраля 175 в качестве альдегида образования тиазолидинона не наблюдалось. Однако, всегда получалось соединение 176 с хорошими выходами.

Для синтеза производных тиазолидин-4-она, с монотерпеноидными заместителями во втором положении, которые соединены с гетероциклическим ядром через ароматический линкер, был предложен способ синтеза через использование замещенных бензальдегидов. Для этого надо было предварительно получить необходимые для этого монотерпеноидные бромиды. Так, сначала цитронеллол 167, миртенол 168 и (-)-камфоленовый спирт 169 были получены из соответствующих альдегидов восстановлением борогидридом натрия. Некоторые бромиды были получены из соответствующих спиртов. Не описанный ранее бромид 170f, был получен из соответствующего спирта действием N-бромсукцинимидом и трифенилфосфина.

По реакции замещения между органическими бромидом и *n*-гидроксибензальдегидом 177 была получена серия альдегидов 178. После этого с использованием трехкомпонентной конденсации была получена серия тиазолидин-4-онов 180a-g.

При попытке проведения конденсации между монотерпеноидными альдегидами и аминами при кипячении в толуоле наблюдалось осмоление смеси, поэтому, были использованы более мягкие условия, подобранные нами ранее. Так были получены соединения 202 и 203.

В отличие от тиазолидин-4-онов, в производных 1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-онов отсутствует асимметрический центр при узловом атоме углерода, что облегчает дальнейшую работу с ними. Согласно приведенной схеме, для синтеза 8-монотерпеноидзамещенных производных спиротиазолидинонов необходимо использовать вторичные амины согласно приведенной схеме. Так, сначала нами был получен N-Вос-пиперидон 182. Потом, через трехкомпонентную конденсацию между N-Вос-пиперидоном, амином и тиогликолевой кислотой было получено соединение 183, защитная группа у которого была удалена действием трифторуксусной кислоты. Таким образом, был получен амин 185. Далее по реакции замещения между бромидом и амином 185 было получено 186a. Для введения ациклических и моноциклических монотерпеноидов была использована реакция восстановительного аминирования.

Для синтеза 4-монотерпеноидзамещенных 1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-онов была использована аналогичная реакция, но уже с варьированием монотерпеновых аминов. Для получения потенциальных противоязвенных агентов ряд соединений был расширен некоторыми алифатическими аминами, представленными на слайде.

Поскольку известно, что модификация фенилпропановых кислот спироциклическими фрагментами может повысить гипогликемическую активность соединений, нами было решено ввести фрагмент спиротиазолидинона в состав фенилпропановой кислоты. Так, сначала нами было получено соединение 178 по реакции между пиперидоном и бромидом 187. Однако, введение монотерпеноида не увенчалось успехом, поскольку наблюдалось осмоление реакционной смеси.

Поэтому мы решили использовать полученное ранее соединение 190a и удалить у него бензильную защитную группу. Таким образом, вторичный амин можно было бы дальше вводить в состав фенилпропановой кислоты. Однако при попытке гидрогенолиза также наблюдалось осмоление реакционной смеси.

Поэтому мы решили заменить защитную группу на другую. Такой защитной группой стала *трет*-бутилоксикарбонильная группа. Так, сначала нами было получено спиросоединение 192a. Однако, при попытке удаления *трет*-бутилоксикарбонильной защитной группы наблюдалось осмоление реакционной смеси. Оптимизация условий также не привела к удовлетворительным результатам. Происходило либо осмоление реакционной смеси, либо реакция вообще не проходила.

Проблему удалось решить при использовании трифторацетильной защитной группы. Так, сначала было получено спиросоединение 194a. Защитную группу удаляли под действием карбоната калия в метаноле. После этого, вторичный амин 191a вводился в реакцию замещения с 187. В результате был получен метиловый эфир 195a.

После этого, отработанные условия были распространены для синтеза метиловых эфиров с фрагментами моноциклических и ациклических монотерпеноидов.

Поскольку известно, что наличие фрагмента экзо-борниламина хорошо влияет гипогликемические свойства, мы решили провести модельную реакцию на таком амине чтобы проверить удастся ли получить спиросоединение 187. Однако, при проведении трехкомпонентной конденсации реакция не происходила и наблюдалась смесь исходных соединений.

После этого были подобраны условия для щелочного гидролиза, где в качестве модельного соединения был выбран метиловый эфир 199. Как можно увидеть из данных таблицы гидролиз провести удалось при использовании гидроксида лития, иодида калия и более высоких температур.

После этого отработанные условия были использованы для гидролиза монотерпеноидсодержащих метиловых эфиров.

Для синтеза 1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-онов с двумя монотерпеноидными заместителями в положениях 4 и 8 были использованы полученные ранее амины 191a,b. Введение монотерпеноидных заместителей удалось провести с использованием реакций, которые были нами отработаны ранее. Результаты можно увидеть на слайде

Для некоторых полученных спиротиазолидинонов был проведен скрининг *in vivo* на индометациновой модели для выявления у соединений противоязвенной активности. Скрининг проводился по методу Паулса. Согласно этому методу, соединение обладает противоязвенной активностью, если значение противоязвенной активности больше или равно 2. Как можно увидеть на приведенном слайде, большинство спиротиазолидинонов показало противоязвенную активность. Однако, соединение 181c с камфоленильным заместителем активность не показало.

Для полученных тиазолидин-2,4-дионов и тиазолидинонов был проведен скрининг *in vitro* для выявления у них ингибирующей активности по отношению к ферменту репарации тирозил-ДНК-фосфодиэстеразе 1. Так, некоторые соединения показали ингибирующую активность либо в субмикромольном, либо с нижнем микромольном диапазонах концентраций. Как можно видеть на приведенной схеме, для замещенных тиазолидин-2,4-дионов наблюдается сложная взаимосвязь «структура- биологическая активность». Но в целом можно заключить, что наличие представленных монотерпеновых заместителей в положении 3 приводит к снижению полуингибирующей активности, также как и наличие заместителя в тиофеновом фрагменте.

Для производных тиазолидин-4-она, в целом, введение монотерпенового заместителя в структуру подобную соединениям 180 привело к активным соединениям, в то время как удаление ароматического линкера, как для серии 174, приводит к неактивным соединениям.

Поскольку в будущем ингибиторы планируется использовать в сочетании с противоопухолевыми препаратами, то нежелательно, чтобы они обладали высокой собственной цитотоксичностью. Поэтому их цитотоксичность была измерена. Так, тиазолидин-2,4-дионы оказались нетоксичными в концентрации 100 мкМ, а тиазолидин-4-оны оказались малотоксичными или нетоксичными. Также стоит упомянуть, что тиазолидин-4-оны показали синергическое действие в комбинации с противоопухолевым препаратом топотеканом по отношению к раковым клеткам HeLa.

Также для синтезированных соединений была проведена оценка активации рецептора на свободные жирные кислоты, где в качестве референсного соединения соединение GW9508. Как можно видеть на приведенной таблице, соединение 200 показало активацию рецептора на уровне соединения сравнения в исследованной концентрации.

Таким образом, 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-тия-4,8-дiazаспиро[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-тия-4,8-дiazаспиро[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 в нижнем микромолярном и субмикромолярном диапазонах концентраций. Показано, что монотерпеноидзамещенные тиазолидин-4-оны проявляют *in vitro* синергический цитотоксический эффект в комбинации с противоопухолевым препаратом.

Спасибо за внимание.

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

Спасибо. Вопросы пожалуйста.

Член диссертационного совета – д.х.н. Фисюк Александр Семенович:

Вот я по поводу конфигурации Z и E относительно двойной связи. Насколько я понимаю, Вы имели один изомер, да?

Иванкин Дмитрий Игоревич:

Да.

Член диссертационного совета – д.х.н. Фисюк Александр Семенович:

Вот и на основании химического сдвига протона Вы относите соединение к Z-изомеру.

Иванкин Дмитрий Игоревич:

Да.

Член диссертационного совета – д.х.н. Фисюк Александр Семенович:

А как, не имея значения химического сдвига для второго изомера?

Иванкин Дмитрий Игоревич:

Известно, что ранее были получены соединения в виде *Z* и *E* изомеров и для них известны химические сдвиги атома водорода экзоциклического.

Член диссертационного совета – д.х.н. Фисюк Александр Семенович:

А почему корреляционные спектры не использовали?

Иванкин Дмитрий Игоревич:

Там на самом деле пытались, но по этим данным узнать, к какому, к *Z* или *E*-изомеру, не удалось.

Член диссертационного совета – д.х.н. Фисюк Александр Семенович:

Для лактонов это хорошо определять, на самом деле.

Иванкин Дмитрий Игоревич:

Здесь так не удалось.

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

У меня тоже в продолжение к этой проблематике. Вот скажите пожалуйста, каковы причины здесь, по-вашему, образования такой *Z*-стереоселективности этой реакции?

Иванкин Дмитрий Игоревич:

Вообще это в статьях объясняется большей термодинамической стабильностью *Z*-изомера по отношению к *E*. То есть, на самом деле, как правило, *E*-изомеры получают фотохимически. В этих условиях всегда образуются *Z*-изомеры.

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

Я понимаю. Но почему? Стерика или что? Какие-то электронные эффекты? Я слушал, Вы вот говорили, что соединения могут подвергаться фотохимической изомеризации. Не могли бы подробнее сказать, как их делали, какие соотношения?

Иванкин Дмитрий Игоревич:

Фотоизомеризацию мы не проводили. Мы получали только *E*-изомер. Ой, только *Z*-изомер.

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

Понятно, спасибо.

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

Еще вопросы?

Член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Ивановна:

Скажите, пожалуйста, Вы во введении говорите о важности создания так называемых, гибридных молекул. То есть, молекул, у которых есть некие два блока: один блок это гетероциклический и терпеновый фрагмент. И Вы создаете эти библиотеки, по-разному расставляете там терпеновые фрагменты. Были ли у Вас какие-то результаты по биологическим данным или по анализу химии или биологии, на основании которых Вы можете сказать, а что в итоге в этих гибридных молекулах является более важным? Вот этот

гетероциклический фрагмент или наличие или отсутствие монотерпеновых фрагментов. Вот с терпенами Вы показали, что вон там есть, нет. Вы можете какую-то связь сделать. Можно ли сделать вывод также о важности такого вот гетероциклического фрагмента?

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

Да, вот гетероциклы на этом и предыдущем слайде. Насколько важна вот эта гетероциклическая часть. Какие соединения оказались более активны или все равно?

Иванкин Дмитрий Игоревич:

Затрудняюсь ответить.

Член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Ивановна:

Хорошо. Еще один маленький вопрос. Когда Вы искали агонисты, где борниламины сработали хорошо, Вы пытались синтезировать аналоги. Вот этот слайд. Вот у Вас есть соединение, которое показало активность (QS). Расположение амидной связи норборнанового цикла в этом соединении такое экзо, а Вы использовали в работе эндо-изоборниламины. Почему Вы взяли именно такой?

Иванкин Дмитрий Игоревич:

На самом деле в данном случае мы хотели проверить, пройдет ли вообще реакция со стерически затрудненным эндо-борниламином потому что это не очевидно, пойдет ли реакция. Ну как показала практика, реакция вообще не прошла и наблюдалась смесь исходных соединений.

Член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Ивановна:

А в принципе со стерически затрудненными аминами такого типа реакции известны?

Иванкин Дмитрий Игоревич:

Нет.

Член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Ивановна:

Хорошо, спасибо.

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

Вячеслав Евдокимович, у Вас остался вопрос?

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

Небольшой вопрос. Скажите пожалуйста, вот Вы вводите в Ваши соединения спирогруппировки с тем, чтобы исключить образование оптических изомеров. А скажите, пожалуйста, в медико-биологическом плане насколько полезны для здоровья клеток эти группировки. А если полезно, то может быть можно в будущее пофантазировать, разработать молекулы, содержащие несколько спирогруппировок. Может даже разного размера и включить в состав разного рода монотерпеновые группировки. Что Вы думаете по этому поводу?

Иванкин Дмитрий Игоревич:

На самом деле спирофрагменты, в принципе, уже являются достаточно перспективными. Например, вот такое соединение проходит сейчас клинические испытания и, в принципе, спирофрагмент достаточно перспективен.

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

Ну то есть какого-то влияния в медико-биологическом плане не имеется, да?

Иванкин Дмитрий Игоревич:

Да.

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

Здесь я с диссертантом не соглашусь. Я считаю, что есть. Потому что за счет жесткой структуры он лучше связывается с мишенями. В отличие от алифатических фрагментов, они более структурированы. Не с точки зрения воздействия на клетки, а с точки зрения взаимодействия с мишенями. Вопросы, пожалуйста.

Кто спрашивает?

Можно слайд 13. Вот почему у Вас с цитралем не получилось? В чем проблема? Алифатический фрагмент или с тем, что он α,β -сопряженный альдегид?

Иванкин Дмитрий Игоревич:

Ну, на самом деле с сопряжением это вряд ли связано, потому что уже были сопряженные альдегиды использованы ранее. Здесь же, возможно, он слишком активный и вступает в побочные реакции. Конденсации, например.

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

Конденсацию можно было бы ожидать от цитронеллала. Он может вступать в различные альдольно-кетоновые конденсации. Здесь же это невозможно. Он с чем-то другим реагирует?

Иванкин Дмитрий Игоревич:

Возможно сам с собой, потому что в процессе реакции наблюдались продукты осмоления.

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

Вы смотрели продукты? Известно, что цитраль в кислых условиях может димеризоваться. То есть были такие продукты?

Иванкин Дмитрий Игоревич:

Вот в случае при кипячении в толуоле я записывал реакционную смесь. Там наблюдался только амид. При использовании ДЦК, там наблюдались следы исходного соединения. Однако, после колоночной хроматографии был выделен только такой продукт.

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

Можно слайд 28. Какой здесь препарат сравнения и где его данные?

Иванкин Дмитрий Игоревич:

Так. Вот омега-3.

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

А концентрации одинаковые были, дозы?

Иванкин Дмитрий Игоревич:

Да.

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

Какие дозы там были?

Иванкин Дмитрий Игоревич:

Так там были 100 мг/кг.

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

Это мыши, крысы?

Иванкин Дмитрий Игоревич:

Крысы, да.

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

То есть, много вещества потребовалось.

Иванкин Дмитрий Игоревич:

Да.

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

Еще вопросы пожалуйста. Так, ну ладно. 26 слайд. Вот здесь вот выходы, в общем не велики. Они меньше 50%. Какие-нибудь оптимизации для таких веществ пробовали, другие методы?

Иванкин Дмитрий Игоревич:

Пока нет. Это относительно свежие данные. Мы их только получили, а это уже какой-то результат.

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

Хорошо. Предыдущий слайд можно? А, здесь выходы тоже достаточно низкие. А в литературе что для этого используют?

Иванкин Дмитрий Игоревич:

В литературе обычно используют гидроксид лития и обычно это срабатывает, но у нас не получилось. Поэтому мы подбирали условия.

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

А с другими основаниями не пытались?

Иванкин Дмитрий Игоревич:

Как правило, с гидроксидом лития большие выходы наблюдаются, чем с гидроксидом калия или натрия. То есть бывает так, что с гидроксидом лития выходы 80 или 60 процентов, а с гидроксидом калия до 5 процентов выходы падают в смеси метанол-ТГФ-вода.

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

Но Вы не пробовали другие основания?

Иванкин Дмитрий Игоревич:

Другие основания нет.

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

Еще вопросы? Ну, я тогда еще один задам. Вот можно ли сказать, вот эта монотерпеновая часть влияет на протекание превращений? Например, если взять обычный алифатический заместитель или миртенол. Будет разница?

Иванкин Дмитрий Игоревич:

Про всякие осмоления?

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

Насколько монотерпеновая часть оказывает влияние на ход протекающих процессов?

Иванкин Дмитрий Игоревич:

На самом деле сильно. Вот даже дело не только в самом синтезе соединений, но и в проведении колоночной хроматографии. То есть наблюдались большие потери при использовании колоночной хроматографии. Именно с ненасыщенными, а с насыщенными в принципе нормально. У 3,7-диметилноктильного заместителя проблем с этим не было.

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

Спасибо. Так. Ну ладно. С вопросами достаточно. Слово предоставляется Ольге Анатольевне, как научному руководителю.

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

Уважаемые коллеги. Дмитрий Игоревич делал диплом в университете тоже в нашей лаборатории, но у другого научного руководителя. А поскольку его предыдущий научный руководитель был человеком, с которым я сделала кандидатскую диссертацию бок о бок, Дмитрий Николаевич Соколов, то по просьбе Дмитрия Николаевича, когда он уходил из института на другое место работы, я взяла дальше с готовой научной темой Дмитрия Игоревича себе в аспирантуру для выполнения кандидатской диссертации. Ну, в общем то до этого у нас тут в Совете в последнее время выступали научные руководители, которые дебютанты, говорили, что они волнуются и так далее. Вот и я в данном случае волнуюсь, он не первый кандидат, которого я выпускаю, но это мой личный первый опыт, когда я руковожу им дистанционно и почувствовала и готова сказать респект коллегам, которые постоянно так руководят. До этого я все время работала со своими аспирантами в одной комнате, и мне было удобно следить. А так вот, Дмитрий Игоревич совершенно на другом этаже, в другой комнате, самостоятельно все делал, и мы редко собирались. Я направляла его только отдельными общими штрихами, и все возникающие задачи он решал сам. Он полностью анализировал литературу, когда ему было сказано на какую примерно тему будет литобзор. Полностью

проанализировал сам, принес готовый литобзор. Он отличается высокой самостоятельностью и ответственностью. Когда ему даешь какую-то задачу, никогда не было такого, чтобы он не успел и не сделал. Он в этом плане молодец. Он освоил много методов органической химии тоже абсолютно самостоятельно, никто не стоял и никто не учил. Полностью такой вот self-made молодой человек. Хочется также отметить, что когда возникла такая проблема, что некому делать биологические испытания, я сказала Дмитрию Игоревичу: «Ну, что-ж, иди в биологический институт и договаривайся и делай это сам». Он сам пошел, сам договорился, полностью все легко и быстро освоил, и более того, я получила из Института химической биологии положительные отзывы о том, что присылайте нам еще Диму, он отлично работает, он молодец, он со всем разобрался и все делает очень грамотно. В общем, считаю, что на нынешнем уровне он созрел для того, чтобы самостоятельно решать какие-то задачи, выполнять исследования и освоил достаточно хорошо органическую химию, о чем говорит успешно сданный экзамен по специальности. Считаю, что выполненная им кандидатская работа говорит о том, что он достоин присуждения ученой степени кандидата химических наук. Спасибо.

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

Спасибо. А теперь слово предоставляется Ольге Анатольевне для оглашения документов, поступивших в адрес совета.

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

Я зачитаю вам заключение организации, в которой выполнялась диссертация. Диссертация выполнена в Лаборатории физиологически активных веществ Новосибирского института органической химии. Дмитрий Игоревич работал в этой лаборатории с сентября 2017 года по сентябрь 2019 года в должности лаборанта, 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. В 2019 году Иванкин Дмитрий Игоревич окончил Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, факультет естественных наук по специальности «фундаментальная и прикладная химия», кафедра органической химии. С «01» сентября 2019 года на то время, когда выдано заключение организации, 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 НИОХ СО РАН в 23 году. Научный руководитель: доктор химических наук Лузина. На предзащите рецензентом выступал кандидат химических наук, научный сотрудник Лаборатории направленных трансформаций природных соединений нашего института Можайцев Евгений Сергеевич. Он дал положительный отзыв на эту работу. По итогам обсуждения диссертации

принято следующее заключение, что тема диссертационной работы обладает актуальностью, в работе присутствует научная новизна и теоретическая значимость работы. Практическая значимость работы также отмечена тем, что обнаружены биологически активные соединения. Методы исследования: применялись классические методы органического синтеза, структуры соединений подтверждались современными физико-химическими методами анализа. Достоверность обеспечена тщательностью проведения эксперимента и применением современных физико-химических методов исследования структур. Строение новых соединений доказано методами ^1H , ^{13}C ЯМР, масс-спектрометрии высокого разрешения, а для некоторых соединений и данными РСА. Достоверность анализов подтверждается независимой экспертизой опубликованных материалов в рецензируемых научных изданиях и апробацией на российских и международных конференциях. Диссертационная работа соответствует специальности «органическая химия». По теме диссертационной работы опубликовано 4 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, 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. Дмитрий Игоревич являлся исполнителем проектов, а также бюджетного проекта по приоритетному направлению фундаментальных и поисковых научных исследований, направление 1.4.5.3. 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 кандидата 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, кандидатом химических наук Волковой Анной Николаевной. Заключение утверждено директором НИОХ СО РАН, доктором физико-математических наук, профессором Багрянской Еленой Григорьевной.

Далее ознакомлю вас с отзывом ведущей организации. (Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук – филиал Пермского федерального исследовательского центра). В отзыве ведущей организации отмечается, что представленная диссертация посвящена синтезу соединений нового гибридного типа, что работа обладает актуальностью в области разработки методов синтеза оригинальных гибридных молекул с потенциальной биологической активностью. Актуальность несомненна, поскольку достаточно

часто данный подход в медицинской химии позволяет за счет объединения в структуре гибрида двух и более фармакофорных фрагментов усилить целевые или придать дополнительные свойства известным соединениям. Далее в заключении ведущей организации присутствуют анализ, структура и содержание диссертации. Подробно обсуждается литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальная часть. Отмечено, что результаты наглядно представлены в таблицах, схемах, рисунках, что позволяет достаточно хорошо ориентироваться массиве экспериментальных данных. Краткий вывод автора по каждой главе с обсуждением собственных результатов исследования также помогает сориентироваться в представленном материале. В работе для идентификации синтезированных соединений адекватно использованы современные физико-химические методы анализа, в полной мере определяющие достоверность результатов исследований и обоснованность сделанных выводов. Все полученные автором соединения охарактеризованы. В *Экспериментальной части* представлены детальные сведения о спектральных и физико-химических характеристиках впервые синтезированных соединений, методах их получения. Результаты диссертационной работы подтверждают высокий практический потенциал рационального дизайна в построении новых гибридных биоактивных молекул. В рамках работы разработаны логически понятные для дальнейшего расширения спектра вводимых фармакофорных фрагментов и синтетически удобные эффективные методы синтеза производных тиазолидина с одним или двумя остатками монотерпеноидов в разных положениях гетероциклического ядра. Полученные диссертантом данные расширяют рамки синтетических возможностей известных природных и гетероциклических соединений, открывая при этом новые перспективы для гибридов подобного типа в области разработки терапевтически значимых агентов. Основные результаты диссертационного исследования представлены в виде 10 публикаций, подтверждающих научную новизну, практическую значимость и достоверность результатов исследования. Среди публикаций - четыре экспериментальные статьи в изданиях, входящих в утвержденный ВАК перечень рецензируемых научных изданий. 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 камфолена 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)метил]тиазолидин-2,4- диона впервые описан в статье Indian J. Pharm. Educational Research. Ссылка на эту работу автором приведена в лишь

Экспериментальной части в подтверждении соответствия спектральных данных соединения **162f**, синтез которого без ссылки 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. Представленная работа отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в пунктах 9-14 Положения о присуждении учёных степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации, а её автор, Иванкин Дмитрий Игоревич, заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности органическая химия. Настоящий отзыв рассмотрен и утверждён на заседании семинара Отдела органической химии Института технической химии. Присутствовали 13 человек категории «научный персонал». Подписан отзыв кандидатом химических наук, заведующей Лабораторией биологически активных соединений Института технической химии Уральского отделения Российской академии наук Гришко Викторией Викторовной. Отзыв утвержден директором Института технической химии, членом-корреспондентом Стрельниковым. Пожалуйста, Дмитрий Игоревич, на вопросы ведущей организации ответьте.

Иванкин Дмитрий Игоревич:

Хочу поблагодарить ведущую организацию за внимательное прочтение моей диссертационной работы. Насчет 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 замечаниями по поводу отсутствия некоторых ссылок в разделе Обсуждение результатов согласен. С третьим замечанием согласен. По поводу четвертого замечания: 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 замечанием согласен. И с шестым замечанием согласен.

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

Хорошо, идем дальше.

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

Оглашу отзывы на авторефераты. Первый отзыв подписан доктором химических наук, профессором Горностаевым и кандидатом химических наук Фоминых. Леонид Михайлович Горностаев - профессор кафедры биологии, химии и экологии; Ольга Игоревна - доцент той же кафедры Красноярского государственного педагогического университета. 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.

Отзыв, подписанный доктором химических наук по специальности «органическая химия», главным научным сотрудником Лаборатории фосфорсодержащих аналогов природных соединений Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук, профессором Катаевым Владимиром Евгеньевичем. Отзыв положительный. При прочтении автореферата возникло несколько вопросов. Структура пиненового фрагмента у производных (-)-нопола на схемах 1, 5 и схемах 7-9, 11 нарисована по-разному. На первых двух изопропилиденовый мостик имеет β -ориентацию, что соответствует структуре (+)- α -(1R,5R)-пинена, тогда как на четырех последних изоропилиденовый мостик имеет α -ориентацию, что соответствует структуре (-)- α -(1S,5S)-пинена. Диссертант работал с коммерческим (-)-нополом, структура которого в каталоге Sigma-Aldrich изображена с β -ориентированным изопропилиденовым мостиком, а сам он назван (1R)-(-)-нопол с углом вращения -37° . Все произведенные диссертантом превращения гидроксильной группы нопола не могли привести к изменению конфигурации пиненового фрагмента. Получается, что структуры нопола и его производных на схемах 7-9, 11 неправильны? Или неправильна структура (-)-нопола в каталоге Sigma-Aldrich и на схемах 1 и 5 автореферата? И с какой целью в списке работ, опубликованных по теме диссертации, для тезисов докладов приведены все авторы, а для статей только три первых? И не надо говорить, что это сделано для экономии места – места на последней странице осталось

достаточно.

Отзыв, подписанный заведующим Лабораторией фармакофорных циклических систем Уфимского института химии РАН и ведущим научным сотрудником той же лаборатории Уфимского института химии РАН, заведующим Валеевым Фаридом Абдуловичем и ведущим научным сотрудником Файзуллиной Лилией Халитовной. Отзыв положительный, без замечаний.

Отзыв, подписанный кандидатом химических наук, доцентом исследовательской школы химических и биомедицинских технологий Национального исследовательского томского политехнического университета Солдатовой Натальи Сергеевной и доктором химических наук по специальностям «органическая» и «физическая химия», профессором этой же исследовательской школы Постниковым Павлом Сергеевичем. Отзыв положительный. Тем не менее, при прочтении автореферата возник вопрос, с чем конкретно связана низкая реакционная способность цитраля в синтезе 2-монотерпеноидзамещенных тиазолидин-4-онов.

Отзыв, подписанный старшим научным сотрудником научного образовательного центра фармацевтики Казанского приволжского федерального университета, кандидатом химических наук по специальности «органическая химия» Штырлиным Никитой Валерьевичем. Отзыв положительный. В качестве замечаний можно отметить некоторые недостатки в плане оформления материала и оформления результатов. В частности, отсутствует последовательная нумерация соединений на схемах. Так, первое представленное на схеме 1 соединение имеет номер **158**. Также не ясно, почему в списке статей, опубликованных по теме диссертации, присутствует лишь первые три автора.

И отзыв, подписанный генеральным директором международного научно-производственного холдинга «Фитохимия», заслуженным деятелем Республики Казахстан, лауреатом Государственной премии Республики Казахстан в области науки и техники, академиком НАН РК, доктором химических наук, профессором Адекеновым Сергазы Мынжасаровичем. Отзыв положительный, без замечаний.

Дмитрий Игоревич, ответьте, пожалуйста, на замечания по авторефератам.

Иванкин Дмитрий Игоревич:

По поводу замечаний Горностаева Леонида Михайловича и Фоминых Ольги Игоревны с замечанием согласен. Действительно, имелись опечатки. По поводу замечаний Постникова Павла Сергеевича и Солдатовой Натальи Сергеевны. К сожалению, нами была допущена некорректная формулировка. Цитраль, по-видимому, в условиях используемой нами реакции может вступать в побочные реакции. Следующие замечания Катаева Владимира Евгеньевича. Диссертационная работа проводилась с коммерчески доступным (-)-нополом. Нопильный заместитель на схемах изображен правильно, но, возможно, трудности восприятия возникли

из-за того, что (-)-нопильный заместитель в автореферате был показан с двух разных ракурсов. И со вторым замечанием по поводу списка литературы согласен. В списке работ для статей должны были быть указаны все авторы. По поводу замечаний Штырлина Никиты Валерьевича. Действительно, нумерация соединений в автореферате началась с номера 158. Такая нумерация совпадает с нумерацией в диссертации и выбрана нами для удобства сопоставления соединений в автореферате и в диссертации. И с последним замечанием тоже согласен. В списке работ для статей должны были быть указаны все авторы.

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

Спасибо. Принимаем? Хорошо. Тогда переходим к выступлению оппонентов. И первый оппонент доктор химических наук, профессор РАН Чукичева Ирина Юрьевна, главный научный сотрудник Лаборатории органического синтеза и химии природных соединений Института химии Коми научного центра, Сыктывкар, которая подключилась дистанционно. Здравствуйте, Вы нас слышите?

Официальный оппонент – д.х.н., проф. РАН Чукичева Ирина Юрьевна:

Здравствуйте, уважаемые коллеги. Я вас слышу. Как вы меня слышите?

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

Замечательно, мы Вас слышим и видим.

Официальный оппонент – д.х.н., проф. РАН Чукичева Ирина Юрьевна:

Спасибо. Разрешите озвучить отзыв официального оппонента. Представленное диссертационное исследование Иванкина Дмитрия Игоревича посвящено синтезу и исследованию замещенных тиазолидин-2,4-дионов и тиазолидин-4-онов, которые содержат монотерпеновые фрагменты. Известно, что 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 тиазолидинонов с монотерпеновым фрагментом и исследование фармакологических свойств 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). Оценка биологической активности синтезированных в рамках диссертационной работы новых

производных позволила выявить наиболее перспективные соединения, которые проявляют антиульцерогенное действие на уровне противоязвенного препарата омепразол®. Кроме того, выявлено, что тиазолидин-4-оны, которые содержат монотерпенильные заместители проявляют синергический цитотоксический эффект в комбинации с противоопухолевым препаратом и, таким образом, можно утверждать, что данная работа, безусловно обладает теоретической и практической значимостью. Диссертационная работа Иванкина Дмитрия Игоревича содержит все необходимые элементы, литературный обзор соответствует теме проведенного исследования, посвященного методам синтеза гетероциклических соединений, в основе которого лежит 1,3-тиазолидиновый цикл. Обзор включает цитирование 66 литературных источников, из них 13 ссылок за последние пять лет, 33 ссылки за последние десять лет. Однако, следует заметить, что заключение по литературному обзору представляет собой резюме вышеизложенного материала и не обосновывает актуальность и значимость дальнейших исследований автора. Структуры синтезированных соединений доказаны с использованием комплекса актуальных физико-химических методов анализа (масс-спектрометрия, ИК-спектроскопия, спектроскопия ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C). По диссертации сделано заключение, которое является обобщением проделанной работы. Но я считаю, что выводы по представленной работе неинформативны, так как не содержат количественных оценок исследованных превращений. Автором не выделены наиболее важные синтетические результаты. Автореферат и публикации автора отражают содержание представленной к защите диссертационной работы. По результатам, проведенного Дмитрием Игоревичем работы опубликовано 4 статьи в российских и зарубежных научных изданиях, которые индексируются в базах данных Scopus, Web of science. Материал диссертационной работы прошел апробацию на шести научных конференциях. По работе имеется ряд вопросов и замечаний:

Во-первых, 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). Тиазолидиноны 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. Вопрос. Чем можно объяснить разницу в 1,5 раза между выходами замещенных тиазолидин-2,4-дионов **162** на схеме 61?

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.

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.

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?

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

CH₂Br. Например, диссертант пишет, что им было синтезировано соединение 180g, содержащее метильный заместитель, который связан с гидроксильной группой. Ну, наверное, им был синтезирован метанол.

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 объема выполненных Дмитриев Игоревичем Иванкиным экспериментальных исследований.

В заключении я хочу сказать, что 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 о «Положения о присуждении учёных степеней», а ее автор Иванкин Дмитрий Игоревич заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности «органическая химия».

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

Спасибо большое. Дмитрий Игоревич, ответьте пожалуйста на вопросы.

Иванкин Дмитрий Игоревич:

Я хочу поблагодарить Ирину Юрьевну за внимательное прочтение диссертационной работы. 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-массспектрометрии 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 ee для плюс альфа-пинена, минус нопала 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:

Ирина Юрьевна. Вы как, удовлетворены?

Официальный оппонент – д.х.н., проф. РАН Чукичева Ирина Юрьевна:

По большей части да. Я поспорила бы по поводу первого пункта ответа. Но это уже можно будет обсудить лично.

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

Имеете право поспорить, если хотите.

Официальный оппонент – д.х.н., проф. РАН Чукичева Ирина Юрьевна:

Ну, можно бесконечно спорить.

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

Хорошо. Спасибо большое. Тогда переходим к выступлению второго оппонента, кандидата химических наук Купрюшкина Максима Сергеевича. Заведующего лабораторией химии нуклеиновых кислот Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН.

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

Уважаемые коллеги, спасибо, что позвали почитать и рассказать про интересную работу. Несмотря на то, что понятно, что уже конец года время очень напряженное и, честно говоря, хотел отказаться, но, когда мне прислали демо-версию, я увидел огромное количество ретросинтетических схем и это меня, конечно, подкупило. Впечатление о работе крайне положительное. Видно, что человек много сделал, много старался, но, наверное, минус в этом тоже заключается. Понятно, что когда такой большой объем экспериментальных данных неизбежно, когда объем времени ограничен, неизбежно сказывается на качестве оценки того, что в итоге было получено. И все мои замечания будут связаны именно с тем, что очень не хватало какого-то рассуждения автора о том, почему были достигнуты какие-то результаты или не были достигнуты. Позвольте зачитать мои замечания.

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**).

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.

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?

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.

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 **190c-h** в таблице 9 между собой и контрольного соединения 5? Аналогично: соединения **159a-d** в таблице 10 и соединения **180a**, **180c** и **180d** в таблице 12.

Однако, 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 пунктов 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 Иванкин Дмитрий Игоревич заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 - Органическая химия.

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 прочтение диссертации. Возвращаемся к вопросам. Первый вопрос. 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 (-)-миртенам потребовались более высококипящие растворители и основания. Меньшая реакционная способность (-)-миртеналя может быть связана с сопряженностью альдегидной группы в совокупности с ее меньшей стерической доступностью. По поводу второго замечания. 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-бромсукцинимиды,

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 **190c-h** разницу в биологической активности, то бишь противоязвенной активности трудно объяснить, поскольку для них ещё неизвестна мишень. Для группы соединений **159a-d**, а также **180a,c** и **d** разницу в ингибирующих активностях можно связать с тем, что неактивные соединения взаимодействуют с другими сайтами связывания. И по поводу шестого замечания с англицизмами я согласен.

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

Спасибо. Максим Сергеевич, удовлетворены?

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

Да. Только кратко. Единственное, что по четвертому вопросу. Вы видите внутреннее противоречие, когда Вы говорите, что опасно в организм вводить метиловый эфир? Он ведь реакционноспособный, может произойти какая-нибудь побочная реакция, хотя мы видим, что его в лабораторных условиях достаточно сложно гидролизовать. Именно поэтому речь шла о пролекарстве, которое может метаболизироваться и потом уже работать. Но, в целом, спасибо. Вполне доволен.

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

Спасибо, Максим Сергеевич. Внимание коллеги. Теперь мы переходим к дискуссии. Можно выступить, если кто-то желает. Желающих не видно. Ну что ж. Тогда немного резюмируем. Прделан на самом деле огромный объем работы. Сейчас посмотрел, только на схеме 1 синтезировано почти три десятка новых конъюгатов. В докладе не было четко

акцентируется на том, что проделан настолько большой объем синтетической работы, и работа проделана не впустую. Найдены соединения с высокой биологической активностью. Суммируя все вот это, я считаю, что работа полностью соответствует требованиям к кандидатским диссертациям и Дмитрий достоин присуждения искомой степени кандидата химических наук. Если никто не хочет выступить, то Вам слово.

Иванкин Дмитрий Игоревич:

В заключении я хотел бы поблагодарить рецензентов, оппонентов и особую благодарность я выражаю научному руководителю Лузиной Ольге Анатольевне за постановку задач, исследования, помощь в их реализации, а также за помощь в написании диссертационной работы и всестороннюю поддержку. Также хочется поблагодарить 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. Также хочется поблагодарить Куранова Сергея Олеговича за предоставление *эндо*-борниламида 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 я хочу 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 наконец, я благодарю всех сотрудников центра спектральных исследований НИОХ СО РАН за регистрацию и предоставление физико-химических экспериментальных данных.

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

Итак, переходим к голосованию. Предлагаю оставить ту же комиссию, а именно, в составе Меженковой, Карпова, Фисюка. Предлагаю голосовать. Кто «за»? Против? Воздержались? Прошу счетную комиссию приступить к работе.

Член диссертационного совета – д.х.н. Карпов Виктор Михайлович:

Комиссия та же, результаты такие же, только фамилия меняется. По вопросам присуждения Иванкину Дмитрию Игоревичу ученой степени кандидата химических наук. Присутствовало на заседании 15 членов совета, по профилю диссертации – 14, роздано – 15, осталось не розданных – 6, все оказались в урне 15. Результаты голосования по вопросам присуждения Иванкину Дмитрию Игоревичу ученой степени кандидата химических наук. За - 15, против - 0, недействительных – 0.

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

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

Все единогласно. Поздравляем!

Председатель диссертационного совета
д.х.н., профессор РАН

Учёный секретарь диссертационного совета
д.х.н.



Волчо К.П.

Лузина О.А.