СТЕНОГРАММА

заседания диссертационного совета Д 003.049.01

на базе ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук

г. Новосибирск 11декабря 2020 г.

ЗАЩИТА ДИССЕРТАЦИИ

младшим научным сотрудником Лаборатории направленных трансформаций природных соединенийФедерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук Ковалевой Ксенией Сергеевной на тему: «Синтез биологически активных производных камфоры, фенхона и дегидроабиетиламина», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 — органическая химия.

Научный руководитель: д.х.н. Яровая О.И.

Официальные оппоненты:

Трусова Марина Евгеньевна, доктор химических наук, профессор, директор исследовательской школы химических и биомедицинских технологий ТПУ ФГАОУ ВО Национального Исследовательского Томского Политехнического Университета

Ярёменко Иван Андреевич, кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории исследования гомолитических реакций № 13 ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» (СПбГУ)

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

1.	Григорьев Игорь Алексеевич	д.х.н., Председатель	02.00.03
2.	Тихонов Алексей Яковлевич	д.х.н., Зам. председателя	02.00.03
3.	Лузина Ольга Анатольевна	д.х.н., Ученый секретарь	02.00.03
4	Багрянская Елена Григорьевна	д.ф. – м.н., Член совета	01.04.17
5.	Бардин Вадим Викторович	д.х.н., Член совета	02.00.08
6.	Волчо Константин Петрович	д.х.н., Член совета	02.00.03
7.	Меженкова Татьяна Владимировна	д.х.н., Член совета	02.00.03
8.	Третьяков Евгений Викторович	д.х.н., Член совета	02.00.03
9.	Колтунов Константин Юрьевич	д.х.н., Член совета	02.00.03
10.	Зибарев Андрей Викторович	д.х.н., Член совета	02.00.03
11.	Макаров Александр Юрьевич	д.х.н., Член совета	02.00.03
12.	Карпов Виктор Михайлович	д.х.н., Член совета	02.00.03
13.	Малыхин Евгений Васильевич	д.х.н., Член совета	02.00.03
14.	Бородкин Геннадий Иванович	д.х.н., Член совета	02.00.03
15.	Шульц Эльвира Эдуардовна	д.х.н., Член совета	02.00.03

Ученый секретарь диссертационного совета – д.х.н. О.А. Лузина: Снова доброе утро, в диссертационный совет поступило заявление от Ковалевой Ксении Сергеевны. Заявление поступило 2 октября 2020 г. о принятии ее диссертации к защите. В личном деле имеется копия диплома об окончании аспирантуры НГУ в 2020г., копия приложения к диплому об окончании аспирантуры, список научных трудов, заключение организации, в которой выполнялась диссертация – Новосибирский институт органической химии, отзыв научного руководителя, отзыв ведущей организации, 2 отзыва оппонентов и 8 отзывов на автореферат. Все необходимые для защиты документы имеются.

Ковалева К.С.: Добрый день, уважаемые слушатели. Разрешите вам представить свою работу «Синтез биологически активных производных камфоры, фенхона и дегидроабиетиламина». Азотсодержащие производные терпеноидов обладают широким спектром биологической активности и являются перспективными стартовыми молекулами для медицинской химии. Так, молекул с терпеновым остовом и первичной аминогруппой не так много, синтез их из природных соединений сопряжен с образованием изомеров, либо с низкими выходами. Стартовыми объектами в нашей работе являются азотсодержащие производные терпеноидов- гидразоны камфоры и фенхона, а также дитерпеновый амин дегидроабиетиламин. Цель представленного исследования состоит в разработке дизайна и реализации синтеза библиотек новых агентов на основе доступных соединений терпенового ряда и анализ их биологических свойств. Для достижения этой цели были поставлены следующие задачи:

Синтез алифатических N-гетероциклических производных на основе гидразоновкамфоры и фенхона;

Создание библиотеки N-ацилпроизводных, имеющих в своей структуре каркасный природный фрагмент и различные алифатические, ароматические и гетероароматические структурные блоки;

Разработка методов синтеза конъюгатов каркасных бициклических природных соединений с полициклическими оксиизоиндольными кислотами, изучение особенностей строения синтезированных агентов;

Изучение трехкомпонентной реакции соединений, имеющих первичную аминогруппу, формальдегида и алифатических тиоспиртов в синтезе насыщенных N-гетероциклов;

Синтез производных дегидроабиетиламина, имеющих фармакофорные фрагменты мочевины, тиомочевины и гетероциклические блоки;

Проведение анализа биологических свойств синтезированных соединений, выявление соединений-лидеров, обладающих целевой активностью.

Для начала в нашей работе гидразоны камфоры и фенхона 1 и 2 были получены взаимодействием камфоры и фенхона с гидразингидратом в присутствии уксусной кислоты. Соединения были получены по известным методикам с отличными выходами. Далее нами изучалось взаимодействие гидразонов 1 и 2 и дигалогеналканами и о-дибромксилолом. Было показано, что при кипячении в ацетонитриле с углекислым калием происходит замыкание цикла, что позволяет нам получить соединения, содержащие в остове гетероциклические блоки пирролидина, пиперидина, азепана и изоиндолина. Трехкомпонентной конденсацией гидразонов 1 и 2 с формальдегидом и 1,2-этандитиолом были получены соединения 5 и 6, содержащие в остове 1,5,3-дитиазепановый структурный фрагмент. Для соединения 5 удалось вырастить кристалл, пригодный для рентгено-структурного анализа. Его структура представлена на слайде. Далее нами был получен набор N-ацилгидразонов камфоры с различными алифатическими, ароматическими и гетероароматическими заместителями. N-Ацилгидразоны были получены по реакции гидразона камфоры 1 с соответствующими ангидридами или хлорангидридами кислот в присутствии триэтиламина. Также для соединения 12 есть данные рентгено-структурного анализа, они представлены на слайде. Аналогично, были получены N-ацилгидразоны с алифатическими, ароматическими и гетероароматическими заместителями. Тоже их структуры представлены на слайде. Далее нами была синтезирована библиотека конъюгатов эпоксиизоиндолов и бициклических монотерпеноидов. Выбор изоиндольных заместителей обусловлен высоким биологическим потенциалом данного типа остовов, например, для них известна противомикробная и противовирусная активность. В рамках данной библиотеки нами варьировались различные фрагменты молекулы, в частности, терпеновая часть, наличие или отсутствие заместителя у мостикового кислорода, наличие или отсутствие модификаций по двойной связи, а также заместители у атома азота. Нами был найден эффективный метод синтеза подобных соединений, включающий в себя реакцию карбоксильной группы эпоксиизоиндольных кислот с этилхлорформиатом в присутствии триэтиламина, далее в реакцию *in situ* вводился гидразон камфоры или фенхона, что приводило к образованию целевых продуктов с высокими выходами. Так как во всех случаях реакция протекала между оптически чистыми (+)-камфорой или (-)-фенхоном и рацемической смесью кислот, все полученные соединения были выделены в виде смеси 2 диастереомеров. На данном слайде представлен набор синтезированных соединений –конъюгатов эпоксиизоиндолов и бициклических монотерпеноидов, в частности, на данном слайде - производных камфоры. В рамках библиотеки мы варьировали заместители у атома азота, заместители у кислорода и наличие-отсутствие двойной связи. Далее был получен набор конъюгатов эпоксиизоиндолов и

других бициклических монотерпеноидов, в частности, фенхона и норкамфоры. Соединения были получены аналогичным путем. Все полученные соединения обладали очень сложными спектрами ЯМР, и значительный объем усилий был потрачен на установление их строения. Строение соединений изучалось с помощью 1 и 2D ЯМР спектроскопии, а также с помощью рентгено-структурного анализа. Было показано, что при комнатной температуре в DMSO-*d6* в растворе соединения находятся в виде 4 изомеров, два из которых, a и b, представляют собой пару диастереомеров, а соединения c и d являются ротамерами по амидному фрагменту. Для подтверждения данной гипотезы нами были проведены эксперименты ЯМР при нагревании, и было показано, что при повышении температуры четверной набор сигналов в спектре превращается в двойной, что подтверждает нашу гипотезу. Также для некоторых соединений удалось вырастить монокристаллы, пригодные для рентгено-структурного анализа. Было показано, что оба диастереомера данных соединений кристаллизуются вместе. На данном слайде представлена структура еще 2 соединений из данной библиотеки. Следующим объектом нашего исследования является дегидроабиетиламин – дитерпеновый амин, который в промышленности может быть получен из дегидроабиетиновой кислоты. Дегидроабиетиновая кислота является основным компонентом живицы хвойных растений, особенно высоким ее содержанием отличается живица ели сибирской. Взаимодействие дегидроабиетиламина с различными дигалогенидами в присутствии углекислого калия приводило к образованию соединений 44-47, содержащих в остове пироллидиновый, пиперидиновый, азепановый и морфолиновый фрагменты. При взаимодействии дегидроабиетиламина с диметокситетрагидрофураном в присутствии монтмориллонитовой глины К-10 было получено соединение 48 с пиррольным фрагментом. Также показано, что при взаимодействии дегидроабиетиламина с о-дибромксилолом в присутствии щелочи происходит образование соединения 49 с изоиндолиноновым фрагментом. Трехкомпонентной конденсацией первичной аминогруппы дегидроабиетиламина, формальдегида и 1,2-этандитиола было получено соединение 50, содержащее 1,5,3-дитиазепановый гетероциклический структурный блок. Конденсацией дегидроабиетиламина, формальдегида и меркаптоэтанола было получено соединение 52 с 1,5,3-оксатиазепановым гетероциклическим блоком. Нами было обнаружено, что ранее синтез такого гетероциклического блока в литературе описан не был. Мы решили изучить эту реакцию. Известно, что данного типа реакции катализируются солями переходных и редкоземельных металлов. Мы использовали на модельной реакции несколько типов катализаторов, представленных на слайде, в количестве 5 мольных %. Было показано, что наиболее эффективным катализатором для данной реакции является нитрат самария. Также полученная нами гетероциклическая система изучалась нами с помощью ЯМР спектроскопии. Таким образом, мы подобрали оптимальные условия проведения данной

реакции и с использованием оптимизированных условий получили набор соединений 54a-l, принадлежащих к классу 1,5,3-оксатиазепанов. Группировка мочевины является не только привилегированной в медицинской химии, но и открывает широкие возможности для дальнейших модификаций. Для получения мочевин нами проводилась реакции дегидроабиетиламина с изоцианатами, а для получения тиомочевин – с изотиоцианатами. Также взаимодействием дегидроабиетиламина с диизоцианатами нами были получены соединения 57a-57c, включающие в свою структуру 2 уреидные группировки. Синтезированные ранее соединения мочевины 56a-d вводились в реакцию с этилбромоацетатом в присутствии углекислого калия, что приводило к селективному образованию 2-иминотиазолидин-4-онового фрагмента. Эти же 2-иминотиазолидин-4-оны далее вводились в реакцию с реагентом Лавессона, что позволило трансформировать их в 2–иминотиазолидин-4-тионы. Также было показано, что при изменении порядка реагентов в синтетической схеме происходит образование другого гетероциклического структурного блока - 2-тиоксоимидазолидин-4-она. Для этого дегидроабиетиламин сначала вводился в реакцию с этилбромоацетатом, после чего вводился в реакцию с различными изотиоцианатами с образованием соединений 61a-61c. Также по реакции дегидроабиетиламина, CS_2 и малеинового ангидрида в присутствии воды было получено соединение 62, включающее в свою структуру дитерпеновый структурный блок, гетероциклический блок роданина и карбоксильную функцию. По результатам биологических исследований соединение 55c, указанное на слайде, оказалось соединением-лидером и проявило значительные ингибиторные характеристики в отношении фермента репарации ДНК TDP1, поэтому мы синтезировали библиотеку его ближайших структурных аналогов. В рамках данной библиотеки мы варьировали терпеновую природную часть, каркасный адамантановый фрагмент: 1-адамантан, 2-адамантан, также отсутствие заместителя, дальше нами были испробованы различные линкеры: тиомочевины, амидный и тиоамидный. Далее для синтеза целевых соединений дегидроабиетиламин вводился в реакцию с изоцианатами и изотиоцианатами, в результате были синтезированы мочевины 63-65, которые отличаются либо адамантановым заместителем (1-адамантан, 2-адамантан), либо линкером (мочевины либо тиомочевины). Также по реакции дегидроабиетиламина и цианата калия в кислой среде было получено соединение 66, у которого отсутствует какой-либо заместитель у группировки мочевины. Далее нами были взяты изоцианаты норабиетиновой и нордегидроабиетиновой кислот и они вводились нами в реакцию с 1- и 2-адамантанаминами, что позволило нам получить набор различных мочевин. Эти мочевины отличаются от соединения-лидера терпеновой частью, либо новый фрагмент абиетиновый, а эти две молекулы отличаются отсутствием CH_2-группы. Для получения соединений с другим линкером – амидным, дегидроабиетиламин вводился в реакцию с хлорангидридами

адамантанкарбоновых кислот, 1 и 2, были получены соединения 71 и 72, далее соединение 71 под действием реагента Лавессона было трансформировано в соединение 73 с тиоамидным линкером.

Значительная часть нашей работы была посвящена изучению биологической активности синтезированных библиотек соединений. Синтезированные соединения были изучены нашими коллегами вирусологами из Вектора в отношении вируса осповакцины. На данном слайде представлены наиболее активные соединения из всех протестированных, таким образом, был найден новый класс соединений, обладающих значительной активностью. Также нашими коллегами вирусологами из Вектора был проведен первичный скрининг соединений в отношении вируса Хантаан, вызывающего геморрагическую лихорадку с почечным синдромом. Тоже были обнаружены соединения-лидеры класса N-ацилгидразонов, конъюгатов камфоры или фенхона с эпоксиизоиндолами. Следуют отметить, что специфической терапии для лечения ГЛПС, которая вызывается вирусом Хантаан, ранее не существовало. Нашими коллегами из Санкт-Петербурга также соединения были протестированы в отношении вируса гриппа. Соединения проявили умеренную активность. Важной мишенью в случае противоопухолевой химиотерапии являются ферменты репарации ДНК. Один из таких ферментов это тирозил-ДНК-фософодиэстераза 1 (TDP1). Соединения были протестированы нашими коллегами в отношении данного фермента, было показано, что они способны эффективно его ингибировать в субмикромолярных концентрациях. Ранее производные смоляных кислот никогда не рассматривались как ингибиторы ферментов репарации ДНК. На данном слайде представлены данные для гетероциклических производных дегидроабиетиламина, синтезированных в данной работе. Тоже были найдены очень эффективные соединения. Так как ингибиторы ферментов репарации ДНК предполагается использовать не как самостоятельное противоопухолевое средство, а в комбинации с известными химиотерапевтическими препаратами, то нашими коллегами из совместной лаборатории НИОХ-НГУ было изучено влияние комбинаций противоопухолевого препарата темозоломида и ингибиторов TDP1 на выживаемость клеток глиобластомы. Синий столбец – это необработанные клетки, голубые столбцы – это клетки, обработанные исключительно темозоломидом, алкилирующим агентом, а все остальные столбцы – это комбинации темозоломида + нетоксичные количества нашего ингибитора. Было достоверно показано, что соединения 55c и 57a способны увеличивать его цитостатические свойства вплоть до 40% на линиях глиобластомы. Также сотрудниками SPF-вивария под руководством Завьялова влияние комбинаций темозоломида и ингибиторов TDP1 на клетки глиомы U87 было изучено *in vivo*. Эффект, наблюдаемый нами на клетках, подтвердился на животной модели.

По результатам данной работы было опубликовано 5 статей в рецензируемых научных журналах, было получено 3 патента на изобретение. Выводы по этой работе представлены на слайде.

Впервые показана возможность синтеза соединений, содержащих N-гетероциклы, взаимодействием гидразонов каркасных кетонов с доступными дигалогенидами алифатического и ароматического строения. Синтезирована обширная библиотека N-ацилгидразонов камфоры и фенхона, обладающих широким спектром противовирусной активности, проведено изучение связи структуры соединений с проявляемой противовирусной активностью. С применением трехкомпонентной конденсации первичного амина, формальдегида и 2-меркаптоэтанола разработан метод синтеза неописанного ранее в литературе 1,5,3-оксатиазепанового гетероциклического фрагмента. Путем трехкомпонентной конденсации природных соединений, имеющих в структуре первичную аминогруппу, а именно, дегидроабиетиламина и гидразонов камфоры и фенхона, с формальдегидом и этандитиолом получены 1,5,3-дитиазепановые производные. Изучена реакция алкилирования первичной аминогруппы дегидроабиетиламина дигалогеналканами; синтезирован набор новых гетероциклических производных, содержащих пирролидиновые, пиперидиновые, азепановые и морфолиновый фрагменты. Показано, что использование микроволновой активации позволяет сократить время проведения реакции. Отработаны способы получения соединений, содержащих в структуре дитерпеновый дегидроабиетиновый структурный блок и фармакофорные группировки мочевины, тиочевины, иминотиазолидинона и тиоксоимидазолидинона. Впервые показано, что полученные соединения являются эффективными ингибиторами фермента репарации TDP1 и способны проявлять синергетический эффект с противоопухолевым препаратом темозоломидом на клетках глиобластомы.

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

Тихонов А.Я.: Вот здесь Вы приводите гидразоны камфоры и фенхона. А какая у них конфигурация? Вы их рисуете в виде одного изомера. Они уже описаны в литературе?

Ковалева К.С.: да.

Тихонов А.Я.:А они в виде какого изомера? Просто вы рисуете у камфоры *E*-конфигурацию гидразонового фрагмента, а у фенхона - где как удобнее.

Ковалева К.С.: Да. Здесь конфигурация для гидразонов *E* для камфоры. Мы это наблюдаем для всех гидразонов в ЯМР спектрах. Например, пространственная корреляция на протонах, мы видим кросс-пики протонов у азота и протонов С5 положения. Также в кристаллах РСА мы видим одну и ту же конфигурацию *E* гидразонового фрагмента.

Тихонов А.Я.: А у фенхона?

Ковалева К.С.: Да, но у фенхона она будет *Z* по номенклатуре.

Тихонов А.Я.: Понятно.

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

Багрянская Е.Г.: У Вас получены замечательные соединения, три патента. Как Вы вообще оцениваете возможность дальнейшего продвижения? Есть ли среди них соединения, особенно по TDP1, которые можно было бы внедрить в практику? Или скажем те, которыми бы заинтересовались фармакологические компании. Как это направление по сравнению с существующими?

Ковалева К.С.: Да, конечно. Мы это направление не забросили и по-прежнему изучаем. Вот, например, направление с TDP1, у нас изучается фармакокинетика, проводятся опыты на животных, проводим опыты по подбору лекарственной формы. Но вот то, что с TDP1 , это действительно уникальная активность. На клетках глиобластомы раньше еще таких экспериментов не проводили. Мы сейчас делаем все, чтобы довести эту работу до логического завершения и как можно больше ее изучить.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев: еще вопросы? Алексей Васильевич, пожалуйста.

Ткачев А.В.: У меня несколько небольших вопросов. Покажите, пожалуйста, самый первый слайд с названием. Скажите, пожалуйста, если из названия выбросить слова «биологически активных», что-нибудь изменится или нет?

Ковалева К.С.: У нас в работе сделан акцент на биологию. Мы синтезируем, для того чтобы в перспективе получить какие-либо ценные фармакологические агенты.

Ткачев А.В.: Да, это я понимаю, но вопрос то не в этом. Название должно давать представление о содержании работы. Когда вы говорите «производные камфоры, фенхона и дегидроабиетиламина» - это понятно. Когда вы говорите «биологически активных» - это непонятно. Следующий за этим вопрос: можете назвать хоть одно производное терпена, которое не является биологически активным?

Ковалева К.С.: В какой-то степени все являются.

Ткачев А.В.: Не в какой-то степени, а все. Более того, можете назвать хоть какое-то органическое вещество, которое не является биологически активным?

Ковалева К.С.: Тоже наверное нет.

Ткачев А.В.: Нет, таких нет. Хорошо, следующий вопрос. Поясните что такое разработка дизайна.

Ковалева К.С.: Ну вот, допустим, есть у нас соединение-лидер. Мы разрабатываем дизайн его структурных аналогов.

Ткачев А.В.: Вот что такое разработали дизайн? Дизайн аналогов, вот вроде бы нормально. А что такое разработка дизайна?

Ковалева К.С.: Согласна, возможно, это можно было переформулировать.

Ткачев А.В.: На каком-то из слайдов, комментируя, Вы сказали, что работали с оптически чистыми камфорой и фенхоном. А что такое оптически чистое вещество?

Ковалева К.С.: больше 98% *ее* (оптической чистоты).

Ткачев А.В.: Оптически чистое – это то, которое состоит только из одного энантиомера.

Ковалева К.С.: да, у нас только один.

Ткачев А.В.: Только один? а как Вы определяли?

Ковалева К.С.: Камфора и фенхон – это коммерчески доступные реактивы, мы их покупали.

Ткачев А.В.: Там на них написана оптическая чистота?

Ковалева К.С.: Да, конечно.

Ткачев А.В.: Вот камфора, я могу поверить, что она может быть практически стопроцентная. А про фенхон не знаю.

Ковалева К.С.: Мы работали и на (+)-камфоре, и на (–)-камфоре. И (+)-фенхон и (–)-фенхон тоже у нас есть.

Ткачев А.В.: Какой тогда энантиомерный избыток?

Ковалева К.С.: 98%

Ткачев А.В.: Так это не оптически чистое вещество, а энантиомерно обогащенное.

Ковалева К.С.: Согласна.

Ткачев А.В.: Теперь последний вопрос. Покажите, пожалуйста, слайд 15. В связи с чем Вы упомянули в связке дегидроабиетиновую кислоту и елку?

Ковалева К.С.: Дегидроабиетиновая кислота содержится в живице хвойных растений, а особенно высоким ее содержанием отличается живица ели сибирской. Я хотела показать на этом слайде источник сырья.

Ткачев А.В.: А Вы знаете, что дегидроабиетиновую кислоту еще в советское время производили, и к елкам это никакого отношения не имело.

Ковалева К.С.: Но есть разные способы.

Ткачев А.В.: К промышленному способу это никакого отношения не имеет. Из живицы елок никто ее не получал, так как это дорого. Дегидроабиетиновая кислота получается изомеризацией, диспропорционированием живичной канифоли. Это товарный продукт в советское время. Дальше, а вы уверены, что то, что нарисовано на слайде, это елка? Это что угодно, но только не елка.

Ковалева К.С.: Но оно не только в живице елки, оно в живице разных хвойных растений.

Ткачев А.В.: Да, конечно, но Вы же говорите и показывате елку.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев: еще вопросы? Кто желает задать вопрос? Пожалуйста.

Волчо К.П.: У меня маленький вопрос. Можно слайд 10. Вот у Вас замечательные кислоты, которые рацемические, и из них получались продукты с интересной биологической активностью. Вы пробовали разделить эти диастереомеры?

Ковалева К.С.: Да, мы на это потратили довольно много времени. Но методом колоночной хроматографии они не делятся. Методом перекристаллизации их тоже не удалось разделить, так как в одном кристалле кристаллизуются оба диастереомера, на РСА мы это увидели. Сейчас, чтобы это работа была правильной с точки зрения медицинской химии, мы пытаемся получить один диастереомер. Для этого наши коллеги пытаются разделить рацемические эпоксиизоиндольные кислоты.

Волчо К.П.: А если взять какой-нибудь борниламин? Понятно, что в случае гидразонов использовать их для кинетического разделения довольно сложно, так как есть вращение вокруг NH группы. А если взять вещество, которое не вращается? Вот очень часто используют производные камфоры как раз для разделения кислот. Хиральные имины, не только кислоты камфоры.

Ковалева К.С.: То есть делать такие производные, но не из гидразона, а из борниламина?

Волчо К.П.: Допустим, да, а потом гидролизовать.

Ковалева К.С.: Мы этого еще не пробовали.

Волчо К.П.: Ну или аминокислоты для этого используются.

Ковалева К.С.: Мы об этом думали. Думали еще препаративной хроматографией поделить, но это все еще в процессе.

Волчо К.П.: Проще взять хиральный имин.

Ковалева К.С.: Да, что-то подобное можно сделать.

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

Бардин В.В.: У Вас в диссертации сказано, что сделано 43 новых соединения.

Ковалева К.С.: 43 новых производных дегидроабиетиламина.

Бардин В.В.: А всего сколько новых соединений у Вас было?

Ковалева К.С.: Сто с чем-то.

Бардин В.В.: Ну это самом по себе подвиг, за такое время сделать столько производных соединений. Вопрос такой. Сколько из них показали к настоящему времени какую-либо биологическую активность в том отношении, что Вы хотели сделать? Тут один из вопросов был, о том, что вся органика биологически активна, с чем я не вполне согласен. Так вопрос, сколько соединений у Вас показало биологическую активность на испытаниях?

Ковалева К.С.: Какую-либо активность, либо противовирусную, либо в отношении ферментов репарации проявило процентов 70 соединений, которые мы синтезировали. И в каждом направлении еще были выбраны соединения-лидеры. По несколько соединений в каждом направлении или целые классы.

Бардин В.В.: Навскидку, скажите, сколько?

Ковалева К.С.: Вот здесь, например, вирус оспoвакцины. Наиболее перспективные соединения это N-ацилгидразоны камфоры или фенхона ароматические. Это целый класс, можно выделить соединений 5. Здесь 2 соединения, которые ингибиторы вируса Хантаан. И ингибиторов ферментов репарации ДНК сначала было 4 соединения-лидера, даже 5. Потом когда начали проводить биологические испытания и смотреть влияния комбинаций, мы отобрали 1 соединение-лидер, вот это 55с с адамантановым фрагментом. Оно вот абсолютный лидер.

Бардин В.В.: Вы планируете дальнейшие работы в этом направлении?

Ковалева К.С.: Да, даже уже ведется и многое сделано, что сюда не вошло.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев: Так, спасибо. Ольга Ивановна, вам слово.

Яровая О.И.: Добрый день, уважаемые коллеги. Я пару слов скажу не про работу Ксении Сергеевны, а про самого диссертанта, который у нас сегодня представлял свою работу. Ксения пришла в нашу лабораторию со второго курса, когда проходила практику и делала курсовую работу. И мне кажется, это один из очень удачных примеров, когда студенты приходят, начинают делать какую-либо работу в рамках студенческой работы, потом в дальнейшем приходят и на третьем курсе, потом делают успешные дипломы, поступают в аспирантуру и работают. И аспирантура заканчивается такой вполне красивой, логичной, цельной работой. За все это время Ксения много раз меняла цвет волос, радовала нас этим, но не меняла, наверно, своего основного качества – это ее любознательность, интерес к тому, что она делает, умение доводить дело до конца. Те объекты, с которыми Ксения работает, они далеко не всегда простые, далеко не все реакции получаются легко и выделяются легко. И у Ксении Сергеевны было такое свойство, она доводила все начатые дела до конца, решала какие-то задачи достаточно сложные. Далеко не все результаты, как это часто бывает, которые были сделаны руками, входят потом в диссертацию. И я могу сказать, что за то время обучения и работы Ксении, которое было в нашей лаборатории, из студентки вырос, фактически сформировался научный сотрудник, который сейчас может самостоятельно ставить задачи и придумывать какие-либо решения этих задач. И, кроме того, очень важный момент, который я хотела отметить, который я заметила буквально за последние полгода. Вот сейчас Ксения является руководителем студента дипломника, и я смотрю, насколько хорошо у нее это получается, как успешно она умеет заниматься и со студентами. Ксения это уже сформированный научный сотрудник. Поэтому моя оценка ее работы и рекомендация к ученому совету полностью поддержать ее работу.

Ученый секретарь диссертационного совета – д.х.н. О.А.: Так, позвольте вам озвучить заключение организации, в которой выполнялась диссертация. В заключении указано, что это Новосибирский Институт Органической Химии, что работа выполнена в лаборатории физиологически активных веществ, что Ксения работала в должности лаборанта в лаборатории физиологически активных веществ с 2013г, а с 2016г в должности младшего научного сотрудника. Ксения Сергеевна в 2016г. окончила Новосибирский Государственный Университет по специальности «химия», в 2018 г. переведена в ЛНТПС на должность младшего научного сотрудника. В 2020 году окончила очную аспирантуру Новосибирского Государственного Университета по специальности «химия». На заседании семинара, который дал заключение на данную диссертацию, рецензентом был к.х.н. Яременко Иван Андреевич, и отзыв на данную диссертацию он дал положительный. Семинар дал следующее заключение, что тема работы Ксении Сергеевны является актуальной, в работе присутствуют новизна, теоретическая и практическая значимость. Основное содержание работы освящено в достаточном количестве публикаций. Вклад соискателя в химическую часть публикаций

является основным и состоит в планировании, проведении синтеза, установлении структуры веществ, интерпретации и обсуждении результатов, установлении структуры веществ, интерпретации и обсуждении результатов.

Во время выполнения диссертационной работы Ковалева К.С. проявила себя самостоятельным и квалифицированным исследователем. В период обучения в аспирантуре Ковалева К.С. занималась педагогической работой, проводила практические занятия по курсу «органическая химия» у студентов 2-ого курса МедФ НГУ и активно участвовала в российских и международных конференциях. Ковалева К.С. являлась руководителем гранта РФФИ молодежного, принимала участие в качестве исполнителя в грантах РНФ, РФФИ (4 гранта). За успехи в научно-исследовательской деятельности награждена стипендией Правительства РФ 2019/2020 г. и благодарственным письмом Министерства науки и высшего образования в 2020 г. Диссертация Ковалевой Ксении Сергеевны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук. Присутствовало на заседании 23 кандидата наук и 11 докторов наук, проголосовали «за» единогласно. Заключение подписано председателем семинара д.х.н., проф. Шульц Эльвирой Эдуардовной и подтверждено директором нашего института д.ф-м.н., проф. Еленой Григорьевной Багрянской.

Дальше позвольте вам озвучить отзыв Ведущей организации. Ведущей организацией являлся Санкт-Петербургский Государственный университет. В отзыве Ведущей организации указано, что работа Ксении Сергеевны является актуальной, поскольку в ней содержится разработка новых биологически активных соединений на платформе природных соединений. В отзыве отражена также структура диссертации, указано, что работа построена традиционно и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка сокращений и списка литературы. Литературный обзор написан хорошим языком, структурирован, легко читается и представлен в логичной форме для целей, поставленных в диссертационном исследовании. Новизна полученных Ксенией Сергеевной результатов заключается в том, что впервые изучена трехкомпонентная реакция первичных аминов с 2-меркаптоэтанолом и формальдегидом, приводящая к образованию оксатиазепанов. Описан целый ряд новых гетероциклических производных дегидроабиетиламина и их биологическая активность. Обнаружена противовирусная активность ряда целого ряда соединений. Кроме того обнаружены новые ингибиторы ТДП1. Экспериментальная часть выполнена на самом высоком уровне и не вызывает нареканий. Достоверность результатов не вызывает сомнений. Все представленные в экспериментальной части соединения выделялись препаративно и охарактеризованы методами ^{1}H ЯМР, в том числе двумерными ЯМР, с привлечением масс-спектрометрии

высокого разрешения, также методом РСА. Все результаты большей частью опубликованы в международных рецензируемых изданиях и, таким образом, прошли апробацию в международном экспертном сообществе. Практическая значимость заключается в разработке новых направлений модификации широкодоступных природных соединений. Представленные в диссертационном исследовании результаты представлены в автореферате полностью. Особо следует отметить полученные патенты.

Замечаний принципиального характера практически нет. В качестве замечаний отметим следующие:

1) В соединении **147d** неожиданной является циклизация на анилиновый атом азота, а не на симметрично расположенный, более нуклеофильный алифатический атом азота.

2) Показатель оптического вращения был измерен для производных (+)-камфоры, (-)-фенхона и дегидроабиетиламина лишь выборочно.

3) Относительную стереохимию карбоновых кислот Ф.И. Зубкова на схемах 70-71 все же следовало показать.

4) На схеме 71 продукты **133g-h**, **133q-s** не описываются общей схемой реакции, т. к. либо являются продуктами постмодификаций показанных на схеме продуктов, либо в их синтезе использовались иные, нежели показанные на схеме, карбоновые кислоты.

5) Из обсуждения результатов неясно, какую смысловую нагрузку несет различия в ингибиторной активности исследуемых соединений по отношению к TDP1 и мутантной форме TDP1(H493R).

6) Отсутствие доверительных интервалов на рисунке 22 (в отличие от рисунка 21) затрудняет интерпретацию результатов.

7) В экспериментах с ксенографтом опухоли значительно более выраженное ингибирование роста опухоли комбинацией темозоломида (50 мг/кг) с соединением **144c** в дозе 5 мг/кг в сравнении с дозой 25 мг/кг нуждается в комментарии.

Указанные замечания не влияют на общую высокую оценку работы. Диссертация Ковалевой Ксении Сергеевны является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, имеющей значение для развития соответствующей отрасли знаний и изложены новые научно обоснованные технические, технологические и иные решения и разработки, имеющие существенное значение для развития страны, что соответствует требованиям п. 9 Постановления Правительства Российской Федерации «О порядке присуждения научных степеней. Работа Ксении Сергеевны обсуждалась на

семинаре кафедры химии природных соединений 9 ноября в режиме онлайн-конференции. Отзыв ведущей организации подготовил заведующий Кафедрой химии природных соединений СПбГУ, доктор химических наук Профессор РАН, Михаил Юрьевич Красавин. Отзыв утвержден проректором по научной работе СПбГУ, Сергеем Владимировичем Микушевым.

И у нас имеется 8 отзывов на автореферат. Можно предложить Ксении Сергеевне сначала ответить на вопросы Ведущей организации, а потом их зачитаем.

Ковалева К.С.:

В соединении **147d** неожиданной является циклизация на анилиновый атом азота, а не на симметрично расположенный, более нуклеофильный алифатический атом азота. Мы предполагаем, что циклизация происходит данным образом в силу значительных стерических затруднений, создаваемых объемным дитерпеновым фрагментом дегидроабиетиламина. Следующее замечание было: показатель оптического вращения был измерен для производных (+)-камфоры, (-)-фенхона и дегидроабиетиламина лишь выборочно. Здесь мы согласны с замечанием. По поводу относительной стереохимии карбоновых кислот, что мы ее не указали: согласны с замечанием. На схеме 71 продукты не описываются общей схемой реакции, т. к. либо являются продуктами постмодификаций показанных на схеме продуктов, либо в их синтезе использовались иные, нежели показанные на схеме, карбоновые кислоты. Да, мы согласны с замечанием. Там очень обширная библиотека и мы пытались донести суть, не перегружая схему. Так что тут мы тоже согласны. Из обсуждения результатов неясно, какую смысловую нагрузку несет различия в ингибиторной активности исследуемых соединений по отношению к TDP1 и мутантной форме. Изучение влияния соединений на TDP1 (H493R) позволяет предположить стадию катализа, на которой действуют ингибиторы. Те соединения, которые ингибируют TDP1 дикого типа и TDP1 мутантную, влияют на связывание фермента с ДНК или образование переходно-ковалентного комплекса, где участие H493 не требуется. Поскольку мутантная форма фермента лишена H493, который необходим для высвобождения фермента из ковалентного комплекса, соединения, которые влияют только на фермент дикого типа, имитируют эффект этой мутации или, другими словами, стабилизируют этот комплекс. Однако для однозначного определения механизма связывания этих данных недостаточно, поэтому мы не заявляем о конкретном механизме ингибирования. Следующее замечание Ведущей организации: Отсутствие доверительных интервалов на рисунке 22. Тут мы тоже согласны с замечанием, мы их не добавили. В экспериментах с ксенографтом опухоли значительно более выраженное ингибирование роста опухоли комбинацией темозоламида (50 мг/кг) с соединением **144c** в дозе 5 мг/кг в сравнении с дозой 25 мг/кг нуждается в

комментарии. На животных моделях не всегда наблюдается прямая корреляция дозы и наблюдаемого эффекта ингибирования роста опухоли. На данный момент проводятся эксперименты по подбору лекарственной формы, так мы связываем этот результат с неудачным подбором лекарственной формы.

Ученый секретарь диссертационного совета – д.х.н. О.А. Лузина: У нас имеется 8 отзывов на автореферат. Первый отзыв подписан Штырлиным Никитой Валерьевичем, кандидатом химических наук, старшим научным сотрудником научно-образовательного центра фармацевтики Казанского (Приволжского) федерального университета. Отзыв положительный, к автореферату имеются следующие замечания:

1) На с. 6 в пункте 3 основных положений, выносимых на защиту, упоминается методика синтеза коньюгатов норкамфоры и эпоксиизоиндолов, структуры которых, однако, в автореферате отсутствуют.

2) На с. 17 на схеме 18 допущена ошибка в структуре тиоамидного фрагмента в соединении 32а.

Следующий отзыв подписан Аксеновым Николаем Александровичем, докторомхимических наук, профессором кафедры органической и аналитической химии химико-фармацевтическогофакультета Северо-Кавказского федерального университета. Отзыв положительный, в ходе ознакомления с работой возникли следующие вопросы и замечания:

1) Работает ли подход к 1 ,5,3-оксатиазепановому фрагменту на других альдегидах?

2) Можно ли ожидать нуклеофильной атаки кислорода гидразидного фрагмента по связи C=N гидразона в соединениях 9 (страница 10) с образованием спиродигидрооксадиазольного цикла по аналогии с работой Tetrahedron 1985 г. Спироструктура будет более жесткой, что хорошо для связывания с белком и разделения диастереомеров.

3) Незначительная опечатка: на странице 17, схема 18 соединение 32а, безусловно должно быть тиоамидом.

Третий отзыв подписан 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, замечаний по тексту автореферата не имеется.

Отзыв подписанный Бахолдиной Любовью Алексеевной, кандидатом химических наук, научным сотрудником лаборатории медицинской химии Института проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук, г. Бийск. Отзыв положительный. По тексту автореферата имеется несколько вопросов, требующих уточнения и обсуждения в дискуссионном порядке:

1) На странице 17 автореферата на схеме 18 структуры веществ 31а и 32а идентичны.

2) Из текста автореферата остается неясным принцип отбора соединений для определения активности, к примеру, из ряда соединений 7 и 9 только 7b-g и 9m-s проверялись на противовирусную активность в отношении вируса гриппа А. Те же соединения не проверялись на активность в отношении других вирусов?

Следующий отзыв, подписанный кандидатом химических наук, Сабуцким Юрием Евгеньевичем, научным сотрудником лаборатории органического синтеза природных соединений Тихоокеанского института биоорганической химии им. Г.Б. Елякова. Отзыв положительный, из замечаний по работе могу отметить только опечатку на странице 17 автореферата – в структуре соединения 32а должен быть тиоамидный фрагмент.

Следующий отзыв подписан Мироновым Владимиром Федоровичем, доктором химических наук, профессором, и Цепаевой Ольгой Викторовной, кандидатом химических наук, лаборатория фосфорсодержащих аналогов природных соединений им. А.Е. Арбузова - обособленного структурного подразделения Казанского научного центра. Отзыв положительный. При прочтении автореферата возникло несколько замечаний, не снижающих ценность, актуальность и научный характер проведенной работы. Прежде всего, они касаются небольших опечаток:

1) Схема, 18 соединение 32а - опечатка в структуре соединения.

2) Для некоторых соединений, например, на рисунке 5 отсутствуют доверительные интервалы.

Отзыв, подписанный Вацадзе Сергеем Зурабовичем, доктором химических наук, профессором РАН, заведующим лабораторией супрамолекулярной химии Института органической химии им. Н.Д.Зелинского. Отзыв положительный, без замечаний.

И отзыв, подписанный Розенцвейгом Игорем Борисовичем, доктором химических наук, заведующим лабораторией галогенорганических соединений, заместителем директора по науке Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского. Отзыв положительный, без замечаний. Всё.

Ковалева К.С.: Спасибо большое. У меня было замечание по поводу выносимых на защиту коньюгатов норкамфоры и эпоксиизоиндолов, которые не отображены в автореферате. Да, мы согласны с замечанием.

Количество синтезированных конъюгатов норкамфоры гораздо меньше, чем для фенхона и камфоры, поэтому мы их не включили в автореферат. По поводу опечатки, которую заметили практически все. Да, это действительно опечатка, мы согласны.

Работает ли подход к 1 ,5,3-оксатиазепановому фрагменту на других альдегидах? Да, мы пробовали провести замену формальдегида на какие-нибудь другие альдегиды, однако наша попытка не увенчалась успехом.

Далее, можно ли ожидать нуклеофильной атаки кислорода гидразидного фрагмента по связи C=N гидразона в соединениях 9 с образованием спиродигидрооксадиазольного цикла по аналогии с работой Tetrahedron? Мы, к сожалению, не пробовали проводить превращения данного типа, но реакция заслуживает внимания. Спасибо большое за интересную идею.

Из текста автореферата остается неясным принцип отбора соединений для определения активности, к примеру, из ряда соединений **7** и **9** только некоторые проверялись на противовирусную активность в отношении вируса гриппа А. Те же соединения не проверялись на активность в отношении других вирусов? Соединения данного ряда проявили умеренную активность в отношении вируса гриппа, после чего в отношении вируса гриппа мы их прекратили тестировать. Однако, те же самые соединения проявили активность в отношении вирусов Хантаан и осповакцины, и среди них даже были соединения-лидеры.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев: Всё? Спасибо. Переходим к оппонентам. Оппонент Яременко. Вы нас слышите?

Официальный оппонент Яременко И.А.: Да, слышу. Добрый день, уважаемые коллеги, все присутствующие. Мне было очень интересно прооппонировать представленную диссертационную работу. Работа очень интересная, актуальная. Актуальная как для органической, так и для медицинской химии. Представленная работа обладает новизной, безусловно, очень большой практической значимостью. С помощью этой работы были получены соединения, обладающие противовирусной активностью и ингибированием ферментов репарации ДНК в раковых клетках. В целом, сформулированные положения, выносимые на защиту, научная новизна, значимость замечаний не вызывают. Работа построена традиционным способом: введение, обзор литературы, обсуждение результатов, экспериментальная часть, выводы, а также список литературы. В работе автором опубликовано 5 статей, получены 3 патента, работы изложены на всероссийских и

международных конференциях. В целом, впечатления о работе максимально положительные, было интересно прооппонировать. Но, как и к любой, наверное, работе, есть некоторые замечания. Скажу, конечно, что замечания ни в коем случае не снижают оценку работы, не снижают ее ценности. Но, все таки, позвольте представить эти замечания.

При прочтении работы был неясен выбор таких объектов исследования, таких как камфора, фенхон и дегидроабиетиламин из множества возможных терпеноидов.

Формулировки представленных в работе задач, на мой взгляд, выглядят обощенными. Можно было представить задачи более конкретным способом.

Литературный обзор тоже интересный и большой обзор. Но здесь диссертант, конечно, может быть, погорячился, выбрав очень широкую тему, можно всю жизнь потратить на такой обзор. И, возможно, если бы автор сконцентрировался на более узких, более детальных тематиках…

Что касается экспериментальной части, то тут тоже есть несколько небольших замечаний. Например, на стр. 66 в экспериментах по получению производного дегидроабиетиламина, автор не комментирует выбор таких окислительных систем как H_2O_2-NaOH, $KMnO_4$-Al_2O_3. Почему именно такие системы были выбраны? Очень интересно увидеть комментарий.

На стр.68 (таблица 2) вместо «процентное содержание целевого продукта в смеси по данным ГХМС» следовало бы привести выход либопо данным ЯМР-спектроскопии, либо по данным на выделенный продукт. Очень интересно узнать насколько отличается выход с использованием катализатора и без катализатора.

На стр. 55 автор приводит схему синтеза 1,5,3-дитиазепанов. И в качестве катализатора используется опять же с $Sm(NO_3)\cdot 6H_2O$. Хотелось бы увидеть комментарий, почему именно $Sm(NO_3)\cdot 6H_2O$ и какова его роль в этой химической реакции?

В диссертации автор приводит данные по биологической активности, противовирусной активности, ингибирование ферментов репарации ДНК. Но, все-таки, хотелось бы увидеть в экспериментальной части методики испытаний. Возможно, их стоило бы добавить.

Терпены, конечно все обладают биологической активностью, однако при прочтении работы осталось неясным, какой вклад вносит терпеновый фрагмент в противовирусную активность, если автор на стр. 82 пишет, что гидразонкамфоры **124** не проявляет противовирусную активность.

В диссертации автором разработан подход к синтезу 1,5,3-оксатиазепанов. Хотелось бы узнать, проводилась ли оценка биологической активности? Может данные не вошли в диссертацию, может уже после появились данные?

И Автор очень сдержанно комментирует зависимость «структура-активность» синтезированных веществ. Хотя работа достаточно большая, более 100 соединений сделано. Примерно какая-то корреляция, может быть, и прослеживается.

Ну и есть ряд небольших замечаний, маленьких опечаток, ну и еще раз подчеркну, что в целом замечания не затрагивают самих положений работы, не снижают ценности работы, не влияют на общее положительное впечатление о работе. Диссертация представляет собой завершенную научно-исследовательсткую работу на актуальную тему в области органической химии, медицинской химии. И очень практически важную

Автору удалось из простых, доступных реагентов сделать соединения с хорошей противовирусной активностью, что очень прекрасно. И в заключение, подытожу, что работа соответствует требованиям п.п.9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК, и Ковалева Ксения Сергеевна, заслуживает присуждения степени кандидата химических наук по специальности органическая химия. У меня все, спасибо.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев: Спасибо, Иван Андреевич.

Ковалева К.С.: В первую очередь мне, конечно, хотелось бы поблагодарить за такую тщательную рецензию нашей работы и, конечно же, ответить на возникшие вопросы.Остается не совсем ясным, чем обусловлен выбор объектов исследования. Я упоминала об этом в начале, в докладе, что производных терпеноидов, содержащих аминогруппу, не так много, и мы выбрали их, во-первых, основываясь на их доступности. Либо коммерчески доступные реактивы, либо соединения, которые можно легко получить с хорошими выходами. И, во-вторых, это, конечно же, биологическая активность, которую проявляют выбранные нами соединения. То есть для производных монотерпеноидов в нашей лаборатории уже давно изучается противовирусная активность, есть много работ, и поэтому я тоже продолжаю работу в этом направлении.

Диссертант выбрал очень широкую тему для литературного обзора. Да, согласны. В литературном обзоре действительно обсуждаются методы получения широкого спектра гетероциклических соединений, однако из всего многообразия органических субстратов литературный обзор сконцентрирован исключительно на одно- и двухстадийных синтезах на основе первичной аминогруппы. То есть в литературном обзоре мы старались упомянуть то, что будем использовать в своей работе.

На стр. 66 в экспериментах по получению производного дегидроабиетиламина, содержащего изоиндолиновый фрагмента, автор не аргументирует выбор таких окислительных систем как H_2O_2-NaOH, $KMnO_4$-Al_2O_3.Вышеперечисленные окислители были выбраны для проведения

модельных реакций, так как просты, доступны и широко распространены в органическом синтезе. Там была реакция окисления изоиндолинового фрагмента до изоиндолинонового, и ранее в литературе таких реакций описано не было. Мы взяли окислители, и на модельных реакциях посмотрели, есть ли принципиальная возможность протекания такой реакции. Специально мы окислитель не подбирали и не пытались добиться максимального выхода, максимальной селективности.

На стр.68 вместо «Процентное содержание целевого продукта в смеси по данным ГХМС» следовало бы привести выход либо на выделенный продукт, либо по данным ЯМР-спектроскопии.

Продукты реакций, представленные в таблице 2, не выделялись в индивидуальном виде. Это была модельная реакция для подбора катализатора. Соотношение по данным ЯМР спектроскопии в необработанной смеси совпадало с данными ГХМС.

На сколько процентов отличается выход модельного амина на выделенный продукт с использованием $Sm(NO_3)\cdot 6H_2O$ и без?

Мы это соединение после проведения модельного опыта не выделяли, так что, к сожалению, не могу сказать. На стр. 55 приводит схему синтеза 1,5,3-дитиазепанов **128**, **129** с использованием $Sm(NO_3)\cdot 6H_2O$ в качестве катализатора. Какова роль $Sm(NO_3)\cdot 6H_2O$ в реакции и почему именно самарий? Синтез 1,5,3-дитиазепанов **128**, **129** проводился по литературной методике. В своей работе авторы указали, что $Sm(NO_3)\cdot 6H_2O$ позволяет достичь выходов до 88%, в то время, как без катализатора выход составлял 7%. Выбор самария основан на этой работе. Также авторы предполагают механизм, изображенный на слайде. Мы полагаем, что у нас в реакции механизм катализа аналогичен. В экспериментальной части автор не приводит методики биологических испытаний. Мы не приводили в тексте диссертации методики биологических испытаний, так как они выполнены не нами, а нашими коллегами. Они есть в опубликованных статьях, либо описаны кратко в тексте, либо на них есть ссылки на опубликованные работы. Остается неясным, какой вклад вносит терпеновый фрагмент в противовирусную активность, если автор на стр. 82 пишет, что гидразон камфоры не проявляет противовирусную активность.

На той странице речь шла о противовирусной активности в отношении вируса Хантаан. Было показано, что только комбинация эпоксиизоиндольного фрагмента с каркасным терпеновым блоком приводит к появлению целевой противовирусной активности. По отдельности эти фрагменты действительно не работают. Не гидразонкамфоры, а другие его производные обладают широким спектром противовирусной активности.

Проводилась ли оценка биологической активности 1,5,3-оксатиазепанов, метод синтеза которых был автором разработан? Для синтезированных 1,5,3-оксатиазепанов была обнаружена антигипертензивная активность. Результаты изучения их биологической активности доложены на Всероссийской научной конференции «Современные проблемы органической химии». Новосибирск, 2017. Эти данные, к сожалению, в диссертацию не вошли.

Автор очень сдержанно комментирует зависимость «структура-активность» синтезированных веществ. Согласны с замечанием. Могли бы уделить больше внимания и подробнее расписать зависимость «структура-активность». В экспериментальной части в методиках автор не везде указывает мольные количества используемых реагентов, что затрудняет анализ их мольного соотношения. В экспериментальной части мольные количества не указаны только для неорганических реагентов (K_2CO_3, K-10), но указана их масса. Также для некоторых соединений мы приводили формулировки «эквимолярное количество». И, действительно, для нескольких соединений я не указала количества моль, это опечатка, для 4 соединений. Всё. Спасибо большое.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев: Спасибо. Иван Андреевич. Вы удовлетворены ответом Ксении?

Официальный оппонент Яременко И.А.: Да, ответом полностью удовлетворен, спасибо большое.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев: Вам спасибо. Другой оппонент, Трусова Марина Евгеньевна.

Официальный оппонент Трусова М.Е.: Да, Здравствуйте, коллеги. В первую очередь спасибо за приглашение в качестве оппонента, за возможность изучения работы более детально, познакомиться с результатами. Бесспорно, работа выполнена на очень высоком уровне. Я, в первую очередь, конечно же, оцениваю, как органик, потому что сама являюсь специалистом в области органической химии. Но сейчас, и то, что у нас делается, и что Ольга Ивановна делает со своим коллективом, бесспорно, органическая химия не может существовать сама по себе. В первую очень она имеет большое прикладное значение в медицинских целях. И работа Ксении Сергеевны является крайне актуальной, тем более сейчас, в эпоху пандемии, в эпоху вирусов, все новых и новых модификаций этих заболеваний. Поэтому, несомненно, и никаких у меня сомнений не вызвала актуальность данной работы. Работа изучалась и читалась мной очень легко и просто, она написана доступным языком. Структурирована крайне логически и никаких неудобств, когда листаешь сначала 50 страницу, потом нужно вернуться в начало литобзора, не было. Поэтому здесь крайне логично, очень легко читались

и воспринимались данные результаты. Но, тем не менее, относительно литобзора, вот уже сегодня об этом говорилось, и я бы тоже хотела отметить, в кандидатской диссертации, как и в выпускной квалификационной работе, столько времени и объёма посвящать литобзору, не очень хорошо. На мой взгляд, безусловно, литобзор можно написать и еще больше, публикаций и литературных данных можно найти крайне много. То есть необходимо было, на мой взгляд, Ксении Сергеевне сфокусироваться на какой-то более детальной теме и посвятить ей литобзор. Он и занял бы меньше места во всем объеме кандидатской диссертации, и более сфокусировал бы внимание читателя на какие-то более важные вещи, которые в дальнейшем рассматриваются в самой кандидатской диссертации. Но, тем не менее, не может не радовать большой объем прочитанной литературы, использованной при написании литературного обзора, новизна этих публикаций, этих ссылок, современность и т.д.

Безусловно не вызываетсомнений новизна и практическая значимость работы, о чем я в начале сказала, а сейчас хочу повторить. Это новые молекулы, это библиотеки, которые могут в последующем, да и уже сейчас Ксения Сергеевна показала их противовирусную активность. Это и с точки зрения химии органики новые молекулы. Оптические изомеры это всегда крайне интересная тематика в химии, и всегда, наверное, будет актуальной и значимой. Но, тем не менее, как и у всех кандидатских диссертаций, всех выпускных работ, итоговых работ, есть, безусловно, замечания, которые никоим образом не сказываются на общей картине диссертации, не влияют на ее значимость, практическую и научную. То, что всегда оппонент первым читает, это, конечно же, фразы, которые представлены в научной новизне и практической значимости, и тут мне всегда бросаются в глаза формулировки. Будущий кандидат всегда пишет со своей точки зрения, то, что он сделал. Как человек, читающий работу, иногда фразы, на мой взгляд, неправильно поставлены, и больше идет акцент на практическую значимость, хотя очень важна научная новизна. В частности, то, что мне бросилось в глаза, и я это отмечаю в качестве замечания: Фраза в научной новизне «... отработаны методы получения соединений ... » звучит больше как практическая значимость. Отработаны методы – значит, какой-то человек возьмет и будет эти методы отрабатывать. То есть это практика. Тем не менее это и научная новизна, но если бы была формулировка какая-то более верно сформулированная, это бы не вызывало сомнений. Второе замечание, которое мне тоже бросилось в глаза: стр. 57 диссертации содержит фразу « ... соединения 130a-g обладают оптической активностью и являются левовращающими, то есть имеют знак (-)». Хотелось бы увидеть угол отклонения и как он определялся. Я нигде не увидела, в том числе и в экспериментальной части. Думаю, что в статьях это отображено, я поднимала и, действительно, это есть. Также вопрос более по существу, по эксперименту. На стр. 68 диссертации приведены результаты исследования реакции в присутствии различных

катализаторов. Осталось не понятным, почему автор выбрал нитрат, при этом в таблице 2 указано, что в отсутствии какого либо катализатора выход продукта 80%, что тоже считается высоким выходом, однако без дополнительных затрат, и времени, и усилий на выделение индивидуального продукта. Стр. 75 диссертации: остался не очевидным выбор в качестве каркасных фрагментов - 1-адамантановый и 2-адамантановый цикл, а в качестве линкеров: группировки мочевины, тиомочевины, амидный и тиоамидный. Возможно, нужно было еще раз сослаться на литературный обзор или сделать небольшую оговорку важности этих фрагментов в структуре конечной молекулы.

И последнее замечание, это традиционное замечание от оппонента, это какие-то опечатки, которые встречаются в тексте, но мне больше бросились в глаза какие-то смысловые неоднозначные фразы, которые использовались автором, к примеру: « .. исключительно сложные спектры ЯМР .. »Понятно, что соединения сложные, и ЯМР спектры тоже не из двух сигналов состоящие. Но использовать такие, я бы сказала жаргонизмы, не стоит, и такие фразы часто встречаются. К тому же, с точки зрения органической химии, мне не хватило в данной работе в схемах условий. Где-то в схемах не указана температура, а просто буквенное обозначение. Не указан процент катализатора. Вот такие незначительные неточности. Но, безусловно, замечания ни коим образом не влияют на значимость диссертации и не умаляют ее. Ну и не могу не зачитать официальную часть, потому что в нашем университете - другие пункты. Так что позвольте мне зачитать. Указанные замечания не влияют на общую высокую оценку работы. Таким образом, диссертация Ковалевой Ксении Сергеевны является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, имеющей значение для развития соответствующей отрасли. Соответствует диссертация требованиям п. 9 Постановления ПравительстваРоссийской Федерации от 24 сентября 2013 г. N2 842 «О порядке присуждения научных степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Ксения Сергеевна заслуживает присуждения искомой степени. Это еще и связано с тем, что это действительно так. Ксения Сергеевна, я уверена, что приобрела не только компетенции и знания в своей области, но еще и получила междицисплинарные знания, потому что работа выполнена на стыке наук. Это химия, медицина, умение работать с живыми объектами, интерпретироватть эти результаты и т.д. Поэтому я с уверенностью заявляю, что Ксения Сергеевна заслуживает присуждения ей искомой степени. Спасибо, коллеги.

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

Ковалева К.С.: Тоже хотелось бы поблагодарить за положительный отзыв на мою работу и ответить на замечания. По поводу замечаний о формулировках научной новизны и значимости. Мы согласны с замечанием.

Следующее замечание: « ... соединения **130a-g** обладают оптической активностью и являются левовращающими, то есть имеют знак (-)». Хотелось бы увидеть угол отклонения и как он определялся. Для соединений **130a-g** величины указаны в экспериментальной части. Как мне уже делали замечания, для некоторых соединений показатель оптического вращения не указан. Но конкретно для этих мы указывали.

Стр. 68 диссертации приведены результаты исследования реакции в присутствии различных катализаторов. Осталось не понятным, почему автор выбрал $Sm(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$, при этой в таблице 2 указано, что в отсутствии какого либо катализатора выход продукта 80%, что тоже считается высоким выходом, однако без дополнительных затрат и времени и усилий на выделение индивидуального продукта. Все конечные продукты реакции являются маслами и могут быть очищены методом вакуумной перегонки, что у нас очень сильно снижало выход, так как они частично разлагались при перегонке. А если мы использовали $Sm(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$ в качестве катализатора, это позволяло получить соединение сразу довольно чистое. И так как в литературе такие реакции проводятся с$Sm(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$ или другими катализаторами, наоборот, мы посчитали важным привести эту таблицу, чтобы было понятно, что можно проводить реакцию с самарием, можно с другим катализитором, а можно без ничего, только выход будет чуть-чуть хуже. Наоборот, считаем важным, что мы показали, что можно и без него. Просто мы использовали лучшие условия из имеющихся.

Следующее замечание. Стр. 75 диссертации, осталось не очевидным выбор в качестве каркасных фрагментов – 1 адамантановый и 2-адамантановый цикл, а в качестве линкеров: группировки мочевины, тиомочевины, амидный и тиоамидный. Возможно нужно было еще раз сослаться на литературный обзор или сделать небольшую оговорку важности этих фрагментов в структуре конечной молекулы.

На стр. 75 рис. 19 изображена структура соединения-лидера. Мы синтезировали библиотеку близких структурных аналогов и варьировали различные части молекулы для изучения влияния структура-активность. У меня это тоже было упомянуто в сегодняшнем докладе.

По поводу неудачных формулировок : «исключительно сложных спектров ЯМР». Далее на следующей странице я приводила пояснение, почему мы посчитали их сложными. Потому что это смесь двух диастереомеров, у которых еще есть два ротомера по амидной фрагменту. И спектр соединений выглядит как-то так, на нем четверной набор сигналов. И у нас очень много сил ушло на определение, подтверждение состава смеси. Поэтому мы использовали такую, возможно не самую удачную формулировку. Значок t ^{o}C – мы таким способом обозначали кипячение реакционной смеси, то есть реакция идет при температуре кипения

растворителя. Возможно, следовало это где-то обозначить в диссертационной работе. Спасибо большое.

Официальный оппонент Трусова М.Е.: Ксения Сергеевна, спасибо большое. Я удовлетворена ответами.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев: Марина Евгеньевна, Вы получили ответы на все вопросы?

Официальный оппонент Трусова М.Е.: Да, спасибо большое.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев: Теперь у нас общая дискуссия. Кто хотел бы высказаться в рамках общей дискуссии?

Багрянская Е.Г. : Давайте я скажу. С моей точки зрения очень хорошая работа. Мы с Ксенией Сергеевной как-то были на Марковниковских чтениях, она там прекрасно выступала. В общем, я считаю, это очень хороший специалист, и хорошая диссертация. Безусловно, призываю всех проголосовать «за». Она еще занимала места на всех наших молодежных конкурсах.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев: Я абсолютно убежден, что то, что мы сегодня услышали и как мы это услышали, то есть в каком виде это было преподнесено, тут сомнений в принципе быть не может. Это следует и из отзывов, что пишут в совет, и от оппонентов. Думаю тут очевидная ситуация, что мы должны голосовать «за», и будем абсолютно правы. Спасибо. Вам заключительное слово, пожалуйста.

Ковалева К.С.: В заключение, мне хотелось бы поблагодарить, за то, что у меня была возможность сделать такое интересное исследование. Хотелось бы в первую очередь поблагодарить своего научного руководителя – Ольгу Ивановну, поблагодарить заведующего лабораторией – Наримана Фаридовича. А также всех наших коллег, соавторов. Всех биологов, с которыми мы работали, без которых бы тоже это работа не состоялась, и не было бы такой практической ценности. Хотелось бы поблагодарить коллектив нашей лаборатории и наш институт, за то, что работать и делать здесь диссертацию было не работой, а удовольствием. Спасибо большое.

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

Волчо К.П. Итак, комиссия в том же составе отработала, посчитала результаты. На заседании по-прежнему присутствовало 15 членов совета, роздано бюллетеней - 15, в урне найдено 15. Результаты голосования: «за» – 15, «против» – нет, недействительных – нет. Поздравляю.

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

Прошу утвердить результаты голосования? Кто «против»? Кто воздержался? Единогласно «за».

Поздравляю вас, решением Диссертационного совета вам присуждается учёная степень кандидата химических наук, поздравляю.

Ученый секретарь диссертационного совета – д.х.н. О.А. Лузина: Уважаемые члены диссертационного совета, нам нужно принять заключение. Заключение рассылалось вам всем на электронную почту и содержит все основные необходимые пункты, которые там должны присутствовать. Если есть какие-то вопросы и замечания к заключению, прошу сейчас их озвучить.

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

Кто «за» данное заключение? Против? Воздержался? Единогласно «За»

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

Спасибо.

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

Спасибо.

Председатель диссертационного совета

д.х.н., профессор Григорьев И.А.

Ученый секретарь диссертационного совета

д.х.н. Лузина О.А.