

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

20 сентября 2018 г.

ЗАЩИТА ДИССЕРТАЦИИ

младшим научным сотрудником Лаборатории гетероциклических соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук **Прима Дарьей Олеговной** на тему: «Новые аза-гетероциклы на основе полифторированных 1,2-диаминоаренов: синтез и некоторые свойства», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 — органическая химия.

Научный руководитель: д.х.н., **Зибарев Андрей Викторович**

Официальные оппоненты:

Адонин Николай Юрьевич, РФ, доктор химических наук, профессор РАН, заведующий лабораторией каталитических процессов синтеза элементоорганических соединений ФИЦ Институт катализа им. Г. К. Борескова СО РАН

Газизов Альмир Сабирович, РФ, доктор химических наук, старший научный сотрудник лаборатории элементоорганического синтеза им. А. Н. Пудовика, ИОФХ им. А.Е. Арбузова - обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН

Ведущая организация: ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова

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

1. Григорьев Игорь Алексеевич	д.х.н., председатель	02.00.03
2. Тихонов Алексей Яковлевич	д.х.н., зам. председателя	02.00.03
3. Лузина Ольга Анатольевна	д.х.н., ученый секретарь	02.00.03
4. Бардин Вадим Викторович	д.х.н., член совета	02.00.08
5. Багрянская Елена Григорьевна	д.ф.-м.н., член совета	01.04.17
6. Карпов Виктор Михайлович	д.х.н., член совета	02.00.03
7. Малыхин Евгений Васильевич	д.х.н., член совета	02.00.03
8. Меженкова Татьяна Владимировна	д.х.н., член совета	02.00.03
9. Горностаев Леонид Михайлович	д.х.н., член совета	02.00.03
10. Резников Владимир Анатольевич	д.х.н., член совета	02.00.03
11. Салахутдинов Нариман Фаридович	д.х.н., член совета	02.00.03
12. Третьяков Евгений Викторович	д.х.н., член совета	02.00.03
13. Бородкин Геннадий Иванович	д.х.н., член совета	02.00.03
14. Шульц Эльвира Эдуардовна	д.х.н., член совета	02.00.03
15. Колтунов Константин Юрьевич	д.х.н., член совета	02.00.03
16. Зибарев Андрей Викторович	д.х.н., член совета	02.00.03

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

Сегодня у нас защита Прима Дарьи Олеговны. Слово ученому секретарю для ознакомления с материалами дела.

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

Доброе утро! В диссертационный совет поступило заявление от Прима Дарьи Олеговны с просьбой о принятии к защите ее диссертации. В диссертационном деле имеются все необходимые документы, а именно: заявление, поданное 7 июня 2019 года; личный листок по учету кадров; копия свидетельства о перемене имени; копия диплома специалиста, о том, что она окончила Новосибирский государственный университет в 2015 году по специальности «химия»; справка об обучении, в которой указано, что она сдала все экзамены, зачислена в аспирантуру в 2015 году (в аспирантуру НИОХ); имеется список научных трудов, в котором 26 пунктов: 4 статьи и 22 материала тезисов. Имеется в деле также заключение организации, в которой выполнялась диссертация — это наш институт, Новосибирский институт органической химии. Заключение подписано семинаром Новосибирского института органической химии 31 мая 2019 года. Имеется отзыв научного руководителя, два отзыва официальных оппонентов, имеется отзыв ведущей организации и у нас имеется десять отзывов на автореферат. Так что все документы в наличии.

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

Вопросы не возникли никакие? Все в порядке? Теперь приступаем, собственно, к защите. Пожалуйста, Дарья Олеговна. Пожалуйста, вам двадцать минут.

Д.О. Прима

Слайд 1. Доброе утро, уважаемые коллеги! Позвольте представить вам диссертационную работу, которая посвящена новым аза-гетероциклам на основе полифторированных 1,2-диаминоаренов: их синтезу и изучению некоторых свойств.

Слайд 2. Сегодня нет необходимости специально останавливаться на огромной значимости полифторированных соединений. Ранее основное внимание привлекали малофторированные вещества, в последнее время большой интерес вызывают полифторированные соединения. Отмечу, что в настоящее время каждое пятое лекарство на глобальном фармацевтическом рынке содержит фтор. Интересно также отметить, что в биомедицинском контексте перспективен не только фтор, но и другие галогены.

Слайд 3. Для биомедицинских применений фторсодержащие соединения обычно получают прямым фторированием углеводородных производных. Однако, этот способ малоэффективен, так как требует точного подбора условий и отличается низкой

селективностью. Поэтому нами предложен альтернативный подход – селективное фторирование сравнительно легко доступных полифторированных соединений.

Слайд 4. Большую группу биологически активных веществ образуют аза-гетероциклические соединения – производные 1,2-диаминоаренов, такие как бензимидазолы, хиноксалины. Во фторуглеродном ряду эти вещества изучены сравнительно слабо. Однако сейчас известно, что некоторые бензоаннелированные фторированные гетероциклические соединения обладают высокой цитотоксичностью по отношению к раковым клеткам различной морфологии.

Слайд 5. Поэтому целями данной работы являются синтез новых аза-гетероциклов на основе полифторированных 1,2-диаминоаренов и поиск среди них веществ с апоптозной противораковой активностью. Предполагалось синтезировать как бициклические соединения, так и аналогичные трициклические соединения линейного и углового строения. В том числе синтезировать хлорсодержащие, полихлорированные аналоги.

Слайд 6. Ключевые соединения для достижения синтетических целей данной работы – полифторированные 1,2-диаминобензолы. Поэтому целесообразно начать именно с синтеза этих и других целевых соединений. Нами для этих целей был выбран метод орто-аминирования сравнительно легко доступных полифторированных анилинов. Мною из тетрафторанилина **2** синтезированы новые тиadiaзол **3** и диамин **4**. Строение соединения подтверждено РСА. Диамин **5** получен путем восстановления ранее известного селенадиазола **6** дихлоридом олова, и полученный продукт изолирован в виде гидрохлорида.

Слайд 7. Триаминами **7**, содержащими амино-группы в положениях 1, 2 и 4, получен восстановлением соответствующего нитроанилина и далее, путем циклизации диоксидом селена, получен селенадиазол **8**. Моно-аминотиadiaзол получен аммонолизом в растворе ДМСО. Строение полученного соединения подтверждено данными РСА.

Слайд 8. Диаминотио- и селенадиазолы **11** и **13** также получены с помощью аммонолиза, в том числе с использованием микроволнового реактора. Не только амино-группы, но также гидроксо-группы являются полезными для дальнейшего синтеза аза-гетероциклов. Поэтому тиadiaзол **15** синтезирован из ранее известного тиadiaзола **14** путем деметилирования в растворе НВг.

Слайд 9. Полифторированные 1,3-бензодиазолы синтезированы различными способами. Прежде всего – это метод Филлипа, взаимодействие различных полифторированных диазинов с карбоновыми кислотами. Таким способом, например, получен диазол **24**, строение которого подтверждено рентгеноструктурным анализом.

Слайд 10. 1,3-Диазолы, функционализированные по второму положению гетероцикла, получены взаимодействием диамина **22** и различных замещенных бензальдегидов. Строение полученных соединений **30**, **31** и **32** подтверждено РСА.

Слайд 11. Диазол **34** получен взаимодействием диазола **33** с хлорангидридом метокси-бензойной кислоты. Его строение подтверждено данными РСА.

Слайд 12. Среди фармакофорных заместителей наибольший интерес вызывает фторурацил, угнетающий деление опухолевых клеток. 5-Фторурацил-1,3-бензодиазолы обладают антибактериальным и противогрибковым действием. В связи с этим из диамина **22** и хлорангидрида фторурациловой кислоты синтезирован диазол **35**. В отличие от хлорангидрида, реакция с кислотой не протекает даже в жестких условиях.

Слайд 13. Для синтеза целевых 1,3-бензодиазолов впервые использована внутримолекулярная циклизация в условиях реакции Бахвальда-Хартвига, из полифторированного анилина получено соединение **36**. В качестве катализатора использован комплекс дихлорида палладия с N-гетероциклическим карбеном. Таким образом, показана принципиальная применимость этого перспективного каталитического подхода для синтеза полифторированных 1,3-бензодиазолов, исходя не из полифторированных диаминов, а напрямую из полифторированных анилинов.

Слайд 14. Полифторированные 1,2,3-бензотриазолы синтезировались из соответствующих диаминов диазотированием. Таким способом получены соединения **38** и **39**. Триазолы также могут быть функционализированы по атому азота гетероциклического кольца. Таким способом получены соединения **41** и **42**, взаимодействием триазола **40** с хлорангидридами различных замещенных бензойных кислот. Строение триазола **41** и ранее известного триазола **40** подтверждено рентгеноструктурным анализом.

Слайд 15. Полифторированные 1,5-бензодиазипины до настоящей работы известны не были. Соединения **44**, **45** и **46** синтезированы из диамина **22** и замещенных 1,3-кетонов, строение соединения **44** подтверждено данными РСА. Интересно отметить, что в реакционных смесях также обнаружены минорные 2-замещенные 1,3-бензодиазолы – продукты побочной реакции, известной в углеводородном ряду.

Слайд 16. Синтез полихлорированных азагетероциклов изначально предполагался как подход к синтезу полифторированных соединений через обмен галогенов. В литературе хорошо известно, что при хлорировании 2,1,3-бензотиа(селена)диазолов, даже элементарным хлором, получают полностью полихлорированные азагетероциклы. Нами показано, что при хлорировании селенадиазола **21** элементарным хлором как в некаталитических, так и в каталитических условиях, характерных для гетаренов, мы не

получаем только соединение **20**, а образуется сложная смесь продуктов. Нами была получена смесь, лишь обогащенная соединением **20**. Такой способ ни в коем случае не может быть назван препаративным.

Слайд 17. Поэтому нами предложен альтернативный подход к синтезу полихлорированных азаетероциклов. Из полихлорированного бензотриазола **17** путем восстановления получен полихлорированный диамин **18**, и далее, путем циклизации хиноксалин **43** и диазол **37**.

Слайд 18. Халькогенадиазолы **19** и **20** получены циклизацией с соответствующим реагентом. Несмотря на то, что мы перешли от одностадийного синтеза к трехстадийному, мы получаем целевые азаетероциклы с высокими выходами. Строение полученных соединений подтверждено РСА.

Слайд 19. Трициклические соединения, особенно гибридные – то есть содержащие два разных халькогена, аннелированных с фторированным бензольным кольцом, представляют особый интерес, поскольку от них можно ожидать синергизма биологической активности. Поэтому из аминоселенадиазола **8** путем циклизации получен гетероцикл **47**, содержащий два разных халькогена. Циклизация тиadiaзольного цикла на последней стадии реакции является высоко региоселективным процессом – в реакционной смеси не обнаружено никаких следов линейно аннелированного изомера.

Слайд 20. Трициклические линейные соединения **48-52** синтезированы из диаминоселенадиазола **13** с использованием методов, ранее примененных для получения бициклических веществ. Строение соединения **50** подтверждено РСА.

Слайд 21. Предложенная и реализованная методология является общей. Для демонстрации ее возможностей из тиadiaзола **15** был синтезирован гетероцикл **53**, содержащий тиadiaзольный и диоксаборольный циклы, линейно аннелированные с фторированным бензольным кольцом. Строение полученного соединения подтверждено данными РСА для его комплекса с пиридином. Выбор диоксаборольного цикла не случаен, так как соединения бора перспективны для борнейтроно- и протоно-захватной терапии рака.

Слайд 22. Полученные вещества протестированы нами на цитотоксичность по отношению к раковым клеткам и к нормальным клеткам методом двойного окрашивания. Клетки культивировались в 96 луночном планшете с различными концентрациями исследуемого препарата.

Слайд 23. Флуоресцентная спектроскопия позволяет четко различить не только живые и мертвые клетки, но и апоптотические. Наш случай примечателен тем, что клетки умирают именно путем апоптоза, а не путем некроза.

Слайд 24. В общей сложности нами было исследовано 29 соединений – в основном на клетках Нер2 (рак гортани), к которым относятся данные на экране. Прежде всего, для вещества определялось значение IC50, т.е. его концентрация, необходимая для 50 % ингибирования. Принято считать, что если IC50 > 50 мМ, то вещество не цитотоксично. Наибольшую цитотоксичность и апоптозную активность проявили диазолы, триазолы и селенадиазолы. Поэтому далее мы остановимся на них подробнее.

Слайд 25. Сейчас на экране представлены результаты 48-часового эксперимента на клетках Нер2 с имидазолами. Из графиков видно, что количество апоптозных клеток увеличивается, начиная с концентрации 5 микромоль – это показывают синие кривые на экране. Общая цитотоксичность увеличивается, если в соединении присутствует атом хлора – это показывает красная кривая на графиках.

Слайд 26. В ряду триазолов мы видим подобную картину - если соединение содержит атом хлора, то общая цитотоксичность увеличивается. Это можно отметить если сравнить соединения **40** и **38**.

Слайд 27. В ряду селенадиазолов наиболее интересными оказались соединения **59** и **6** с IC50 примерно 4 и примерно 17, соответственно. Полученные величины сопоставимы с препаратом сравнения – доксорубицином.

Слайд 28. Аналогичные нефторированные азаетероциклы: имидазолы, триазолы и селенадиазолы оказались малотоксичны по отношению к раковым клеткам. Это говорит о том, что именно наличие атомов фтора, а особенно в сочетании с атомом хлора, повышает общую цитотоксичность соединения.

Слайд 29. Полученные нами вещества тестировались на цитотоксичность к нормальным клеткам и измерялись значения индекса селективности т.е. отношение IC50 исследуемого соединения для нормальных клеток к его IC50 раковых клеток. Полученные соединения оказались малотоксичными для нормальных клеток. Значение индекса селективности лежит в диапазоне от 1 до 7. Интересно отметить, что для многих коммерческих противоопухолевых препаратов диапазон индекса селективности составляет 6-8.

Слайд 30. С использованием флуоресценции доказано, что изучаемые вещества проникают внутрь исследуемых клеток.

Слайд 31. Для наблюдения динамики токсичности был проведен специальный 24-часовой эксперимент с измерениями через каждые 2 часа. Уже в первые часы эксперимента видно образование апоптотических телец. При обработке соединением **59** раковых клеток после шести часов видно образование везикул – частей мембраны клеток,

обособившихся в процессе ее блеббинга, что является морфологическим признаком апоптоза

Слайд 32. Для соединения **33** получены дополнительные свидетельства зависимости апоптозной активности от концентрации. Уже при концентрации 1 μM видно образование апоптотических телец.

Слайд 33. Предпринята предварительная попытка изучения механизма обнаруженного апоптозного действия наших веществ на клетках Caov-3 (опухоль яичника) и HeLa (опухоль шейки матки) методом вестерн-блоттинга. Оценка клеточной гибели проведена по накоплению белка PARP и образованию фрагментов эффекторной каспазы-3. Обнаружено, что ни одно из соединений не вызывает каких-либо изменений в уровне связанных с апоптозом белков. Таким образом, скорее всего, механизм не связан с его рецепторно-зависимой активацией.

Слайд 34. Вероятнее всего, механизм апоптического действия наших веществ связан со способностью быть рецепторами анионов. Вещества вешиваются в ионный транспорт клетки, образуют комплексы с такими физиологически важными анионами, как, например, хлорид-анион.

Слайд 35. Полифторированные диазолы и триазолы могут быть рецепторами анионов за счет образования водородных связей, а полифторированные селенадиазолы – за счет донорно-акцепторной координации атома селена к аниону хлора. Интересно отметить, что ни диазины, ни диазепины, которые не способны к образованию водородных связей, не проявляют апоптозной активности по результатам биологических исследований. У тиadiaзолов способность к донорно-акцепторной координации анионов намного меньше, чем у селенадиазолов, и тиadiaзолы не проявляют апоптозной активности. Здесь становится понятной роль фтора – введение электроноакцепторных атомов в карбоцикл увеличивает способность имидазолов и триазолов к образованию водородных связей с анионами, а способность полифторированных селенадиазолов к донорно-акцепторной координации с анионами. Таким образом, для дальнейшего изучения наиболее перспективны вещества, способные быть рецепторами анионов.

Слайд 35. В заключении моего доклада позвольте зачитать основные результаты и выводы.

1. Синтезированы и структурно охарактеризованы новые фторированные бициклические соединения – 1,3-бензодиазолы, 1,2,3-бензотриазолы, 2,1,3-бензотиа-(селена)диазолы, 1,4-бензодиазины и 1,5-бензодиазепины и их хлорсодержащие (в ряде случаев – полихлорированные и содержащие атомы Cl и F одновременно) аналоги.

2. Впервые синтезированы и структурно охарактеризованы фторированные трициклические соединения линейного и углового строения, в которых бензольный фрагмент аннелирован с двумя различными аза-гетероциклами.

3. Впервые синтезировано и структурно охарактеризовано фторсодержащее трициклическое соединение линейного строения, в котором бензольный цикл аннелирован с 1,3,2-диоксаборольным и 1,2,5-тиадиазольным циклами.

Слайд 36.4. Впервые показано, что условия каталитической реакции Бахвальда-Хартвига применимы к синтезу полифторированных 1,3-бензодиазолов непосредственно из полифторированных аминоксенов, что исключает необходимость их предварительной функционализации в 1,2-диаминоксены.

5. Предложен и реализован синтетический подход к 4,5,6,7-тетрахлор-2,1,3-бензотиа(селена)диазолам исходя из 2,1,3-бензотриазола. Показано, что прямое хлорирование 2,1,3-бензотиа(селена)диазолов неэффективно и препаративного значения не имеет.

6. Найдено, что фторированные аза-гетероциклы – 1,3-бензодиазолы, 1,2,3 бензотриазолы и 2,1,3-бензоселенадиазолы обладают высокой цитотоксичностью и апоптозной активностью по отношению к раковым клеткам, являясь малотоксичными для нормальных клеток. Установлено, что в отличие от этого, полифторированные 2,1,3 бензотиадиазолы и 1,4-бензодиазины существенной апоптозной активности не проявляют. Показано, что апоптозная активность соединений не связана с активированием каспаз.

Слайд 37. Результаты полученной работы опубликованы в четырех статьях в изданиях, индексируемых в Web of Science.

Слайд 38. Благодарю за внимание.

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

Спасибо. Вопросы, пожалуйста.

Д.ф.-м.н., Е.Г. Багрянская

Я хотела спросить, какие нужны селективности для того, чтобы ваши, или вообще вещества рассматривались в качестве будущих лекарств. И второе, поскольку у вас селективность есть, но не так чтобы очень высокая, можно ли, видите ли вы стратегическую направленность того как можно бы повысить селективность. Или же вы все-таки считаете, что для этих соединений сложно это сделать.

Д.О. Прима

Спасибо, Елена Григорьевна за вопрос. Наши вещества являются как бы архитипами, т.е. мы только начали наше исследование.

Д.ф.-м.н., Е.Г. Багрянская

Я понимаю, что это не главная направленность, что в основном была химическая, но тем не менее.

Д.О. Прима

Да, то есть мы только начали наше исследование и в дальнейшем, да, планируется повышать селективность за счет того, что мы будем подключать разные фармакофорные, например, группировки, увеличивать цитотоксичность и апоптозную активность.

Д.ф.-м.н., Е.Г. Багрянская

А сможете? Тут же главное, чтобы на здоровые не влияло, а на больные, на раковые, влияло.

Д.О. Прима

Да, пока у нас есть, сейчас [переключает слайд презентации].

Д.ф.-м.н., Е.Г. Багрянская

Какую селективность рассматривают, когда вещество рассматривают как уже будущее лекарство?

Д.О. Прима

Ну, вот для коммерческих препаратов индекс селективности, я уже отмечала, что примерно 6-8. У нас есть некоторые соединения, которые проявили индекс селективности 6.8. Это простой гетероцикл, можно к нему вернуться [переключает слайд презентации]. Это в принципе простой диазол, который проявил высокую цитотоксичность но низкую токсичность для нормальных клеток. Может быть, это вещество уже можно попробовать для тестов, например, *in vivo*.

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

Это только одно соединение, да?

Д.О. Прима

Ну, это самое такое яркое соединение

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

А остальные?

Д.О. Прима

Остальные чуть ниже.

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

Сильно ниже?

Д.О. Прима

Нет, есть и пятерочка.

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

Есть ли какое-то видение как усилить эту активность? Фармакофорные заместители, вы сказали. А просто структурные изменения?

Д.О. Прима

Например, можно варьировать как заместители, так и количество атомов фтора. Полностью хлорировать соединение, например, нельзя, т.к. оно повышает общую цитотоксичность. Клетки начинают гибнуть путем некроза. Например, введение второго атома хлора. Можно посмотреть, как это сыграет на общую цитотоксичность.

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

Спасибо. Еще вопросы? Пожалуйста.

Д.х.н. Л.М. Горностаев

У меня вопрос, о том, что тиадиазол **3** получен с выходом 17%, да, имидазол **35** с выходом меньше 20%, имидазол **36** с выходом 23%. И дальше вы их используете для синтеза. А что было в качестве примесей и нельзя ли в этих реакциях поработать как-нибудь для повышения выходов?

Д.О. Прима

Да, методики синтезов не до конца доведены до идеала, т.е. низкие выходы в большинстве случаев связаны с процессом выделения. Т.е. процесс выделения этих веществ достаточно трудоемкий.

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

Низкие – это сколько?

Д.О. Прима

Вот есть некоторые – 23 % выходы, меньше двадцати.

Д.х.н. Л.М. Горностаев

И еще. Вот diazepины, да, страница 13, **44-46**. Я понимаю, что вы методом РСА структуру устанавливали, да? А вот там не предполагается в растворе таутомерия diazepина, переход протона с метиленовой группы на азот? То есть в растворе не смотрели как они меняются?

Д.О. Прима

Нет, в растворе не меняются.

Д.х.н. Л.М. Горностаев

И еще один вопрос маленький. Насчет флуоресценции. Вы говорите, что вы изучали сорбцию фторированных продуктов исследования с помощью флуоресцентного метода. Здесь учитывается, что среда может быть другой? Поэтому спектр флуоресценции тоже будет меняться?

Д.О. Прима

Мы смотрели флуоресценцию наших веществ на клетках, чтобы подтвердить, что они действительно туда проникают. В принципе, если мы поменяем среду и будем знать, что вещество действительно проникает внутрь клеток, может быть, это не помешает нам.

Д.х.н. Л.М. Горностаев

Спасибо.

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

Пожалуйста, Нариман Фаридович.

Д.х.н. Н.Ф. Салахутдинов

У меня пара вопросов и один совет. Значит, вопросы такие. Где у вас соединения с циклом диазасера-, диазаселен? Насколько чистые они у вас? И какова растворимость в воде? Любые соединения, с разным количеством атомов фтора в ароматике.

Д.О. Прима

Вот такие? Пойдут? [переключает слайд]

Д.х.н. Н.Ф. Салахутдинов

Нет, можно...ну, да. Пусть вот эти. Какова чистота?

Д.О. Прима

Все вещества выделены в аналитически чистом виде, это подтверждено элементным анализом и другими физико-химическими характеристиками.

Д.х.н. Н.Ф. Салахутдинов

Сколько процентов содержание основного вещества?

Д.О. Прима

Девяносто восемь плюс.

Д.х.н. Н.Ф. Салахутдинов

Девяносто восемь плюс. Хорошо. И растворимость в воде этих соединений?

Д.О. Прима

Да, растворимость в воде этих соединений плохая.

Д.х.н. Н.Ф. Салахутдинов

Что и следовало ожидать. Значит и совет, который я хотел вам дать. Потом, когда еще будет обсуждение, я скажу пару слов. Вот вы знаете, эти соединения, которые диазасера-/диазаселен- они могут обладать хорошей противотуберкулезной активностью. В принципе и антибактериальной. Мой вам совет не толкаться с этой цитостатикой, там не пробьёте, поверьте мне, там очень много всего. А вот с туберкулезной или другими бактериальными вещами, особенно где есть резистентность. Это очень серьезная сейчас проблема. И соединения вот с такими фармакофорами, гетероциклами диазасера-/диазаселен- очень перспективны принципиально. У нас сейчас работа одна намечается.

Мы потом с вами еще поговорим по поводу предоставления ваших веществ для наших целей.

Д.О. Прима

Спасибо, Нариман Фаридович.

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

Пожалуйста, Владимир Анатольевич.

Д.х.н. В.А. Резников

У меня два маленьких вопроса. Слайд 14, покажите, пожалуйста. Тут у вас нарисована нуклеофильная атака парой атома азота соединения **40** по карбонильной группе, это, наверное, ошибка?

Д.О. Прима

Да, наверное.

Д.х.н. В.А. Резников

Какой должен быть на самом деле? Другая должна быть пара.

Д.О. Прима

Ну, да, другая пара азота должна быть.

Д.х.н. В.А. Резников

Ладно. Вопрос второй. У вас довольно большая часть доклада посвящена, так сказать, биологическим испытаниям. Возможно я прослушал, это вы все делали?

Д.О. Прима

Да, сейчас.

Д.х.н. В.А. Резников

Нет, благодарности я видел, мне просто всегда казалось, когда презентацию рассказывают, говорят, что, допустим, это часть была сделана совместно с тем-то. В докладе это у вас не прозвучало. Это правильно?

Д.О. Прима

Да, это не прозвучало, потому что все биологические исследования выполнены мной лично под руководством.

Д.х.н. В.А. Резников

Вы лично делали?

Д.О. Прима

Да.

Д.х.н. В.А. Резников

А, понятно, спасибо.

Д.О. Прима

Под руководством...

Д.х.н. В.А. Резников

И последний, а нет, еще маленький вопрос. Вот у вас было сказано про высокую селективность, цитотоксичность на нормальных и раковых клетках. И одна из цифр была 1.15. Это, я так понял, соотношение?

Д.О. Прима

Да.

Д.х.н. В.А. Резников

Один точка пятнадцать...Вы считаете, что это высокая селективность?

Д.О. Прима

Нет, наоборот, это низкая.

Д.х.н. В.А. Резников

А два это уже высокая? Сколько высокая?

Д.О. Прима

Нет. Высокая порядка пяти. От пяти, пять, шесть и дальше.

Д.х.н. В.А. Резников

У вас, вообще-то только одно соединение с такой селективностью или два.

Д.О. Прима

Здесь получается да.

Д.х.н. В.А. Резников

И вот, я говорю, 6.95.

Д.О. Прима

К сожалению, только эти пять соединений были протестированы.

Д.х.н. В.А. Резников

В общем, она бывает разной.

Д.О. Прима

Да, она бывает разной.

Д.х.н. В.А. Резников

Тогда зачем это было выносить в выводы, я что-то не понимаю. И последний вопрос у меня связан вот с чем. Вот вам этот вопрос задавали, вы как-то на вопрос этот странно ответили, что мне пришлось спросить. У вас там были диазепины, для которых были данные РСА.

Д.О. Прима

Да.

Д.х.н. В.А. Резников

А что, ЯМР там не делали?

Д.О. Прима

Был.

Д.х.н. В.А. Резников

А тогда почему вы не можете сказать, куда протон движется?

Д.О. Прима

Нет, мы можем сказать, где находятся протоны. У C5 углерода.

Д.х.н. В.А. Резников

То есть по данным ЯМР там протон есть, да? То есть система именно несопряженная. Там есть разрыв сопряженной системы?

Д.О. Прима

Сейчас, я вам покажу. То есть получается вот здесь есть два протона.

Д.х.н. В.А. Резников

Нет, нет. Я сказал в ЯМР есть?

Д.О. Прима

Да, для всех соединений есть.

Д.х.н. В.А. Резников

Именно два протона по ЯМР?

Д.О. Прима

Да.

Д.х.н. В.А. Резников

Вообще, довольно интересно, потому что если бы нарисовать другой таутомер, то она была бы сопряженная система, что для бензодиазепинов, по-моему, как раз характерно, что система сопряженная. Это вообще надо было отдельно обсудить, почему он несопряженный получился.

Д.О. Прима

Это требует дальнейшего изучения.

Д.х.н. В.А. Резников

Ну, ладно.

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

Пожалуйста, еще вопросы. Пожалуйста, Алексей Яковлевич.

Д.х.н. А.Я. Тихонов

Одиннадцатый слайд, пожалуйста. Нет. Тогда, наверное, десятый, скорее всего. Вот вопрос как раз к верхней стрелке. Вы нарисовали имин в скобках, и далее идет

окислитель. Уточните, пожалуйста, какое соединение все-таки подвергается окислению? Вот этот указанный имин или что-то другое?

Д.О. Прима

Вот этот имин.

Д.х.н. А.Я. Тихонов

Этот имин? И как в данном случае получается? Как окисляется и получается имидазол? Или какое-то другое соединение должно быть в качестве промежуточного?

Д.О. Прима

Пироксодисульфат калия окисляет основание Шиффа, и в результате последовательных стадий у нас получается амид, который уже потом циклизуется.

Д.х.н. А.Я. Тихонов

То есть, вы не рассматривали, что у вас в начале получается такой дегидроимидазол, после присоединения внутримолекулярно по имину, а потом он и переходит, т.е. окисляется в имидазол.

Д.О. Прима

Ну, да.

Д.х.н. А.Я. Тихонов

Понятно. Спасибо.

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

Еще вопросы? Пожалуйста.

Д.х.н. Е.В. Третьяков

Дарья Олеговна, вы показали достаточно много молекулярных структур, полученных рентгеноструктурным анализом. Мой вопрос касается кристаллических структур. Видели ли вы в вашей работе какие-нибудь интересные упаковки, контакты и так далее. Именно в ряду ваших соединений.

Д.О. Прима

Да, наверное, можно начать с самого простого. Даже для таких простых диаминов у нас были сокращенные контакты ароматических колец, т.е. π - π сокращенные контакты. Даже для таких простых диаминов было много интересных структур.

Д.х.н. Е.В. Третьяков

Эти контакты приводят к образованию димеров или это стопочные упаковки?

Д.О. Прима

Это стопочные упаковки.

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

Еще вопросы? Пока не вижу. Спасибо. Слово научному руководителю.

Д.х.н. А.В. Зибарев

Многоуважаемые коллеги, как вы уже видели-слышали, Дарья Олеговна выполнила очень неординарное квалификационное исследование. Возможно, более важно то, что она выполнила его по новой для себя проблематике, на новом для себя месте и только за аспирантское время. До прихода в аспирантуру Дарья Олеговна занималась другой химией в другой лаборатории. Во время аспирантуры Дарья Олеговна выполнила очень большой объем оригинальной и новой исследовательской работы с соблюдением всех необходимых стандартов высшего качества. Это стало возможно благодаря тому, что Дарья Олеговна очень сильно мотивирована, необычайно предприимчива, в хорошем смысле этого слова, инициативна, а также энергична и трудоспособна. Помимо того, что она овладела сложным химическим синтезом и инструментальными методами изучения состава, строения органических веществ по своей инициативе она, под руководством ведущих специалистов, в авторизованных медицинских центрах, провела исследования, связанные в работе с биомедицинскими экспериментами. И, в результате, получила принципиально важную вещь – не только, что синтезированные вещества проявляют перспективную апоптозную, противораковую активность, но и то, что эта активность не связана с действием каспаз. А скорее всего, она связана с вмешательством ее веществ в ионный транспорт и анионный гомеостаз клетки.

В целом, работа Дарьи Олеговны отвечает очень важному критерию настоящей научной работы, согласно которому настоящая научная работа ставит больше новых вопросов, чем решает старые. Вот работа Дарьи Олеговны ставит новые вопросы и, конечно, получит очень содержательное продолжение в дальнейшем. И в заключении, я хочу сказать, что Дарья Олеговна безусловно очень перспективный, вполне сложившийся, молодой ученый-исследователь, способный самостоятельно ставить и решать новые научные задачи, а сама она, безусловно, заслуживает присуждение ей искомой степени кандидата химических наук по специальности органическая химия.

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

Спасибо. Все понятно. И теперь слово ученому секретарю для оглашения отзывов.

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

Разрешите огласить вам заключение организации, в которой выполнялась данная диссертационная работа Дарьи Олеговны, это наш институт, Новосибирский институт органической химии. Заключение принято на семинаре 31 мая 2019 года. И гласит о том, что Дарья Олеговна работала с 2015 года в должности младшего научного сотрудника в лаборатории гетероциклических соединений. Закончила Новосибирский государственный университет в 2015 году. На момент подачи документов в диссовет обучалась в очной

аспирантуре, еще не закончила ее. О том, что сдала кандидатские экзамены, что Андрей Викторович Зибарев является ее научным руководителем и тема диссертационной работы утверждена на заседании ученого совета в 2015 году. Рецензентом являлся Газизов Альмир Сабирович, доктор химических наук и отзыв рецензента был положительным. По итогам семинара было принято следующее заключение, которое гласит о том, что: чему посвящена работа Дарьи Олеговны, что в работе имеется научная новизна, теоретическая и практическая значимость, в частности, в практическую значимость помимо новых соединений входит также исследование биологической активности, что 16 синтезированных соединений, установленные методом РСА, депонированы в Кембриджском центре структурных данных. Основное содержание работы диссертации изложено в четырех публикациях и семинар постановляет, что диссертационная работа Прима Д.О. соответствует специальности 02.00.03. – органическая химия.

Достоверность результатов и обоснованность выводов не вызывают сомнений. Результаты работы рекомендуется использовать в НИОХ СО РАН. Вклад соискателя в публикации является основным и состоит в планировании исследования, проведении синтезов новых веществ и изучение их биологической активности, анализе, интерпретации и обсуждении результатов.

В период обучения в аспирантуре НИОХ СО РАН Прима Д.О. занималась педагогической работой, руководила выполнением курсовых работ студентами II курса ФЕН НГУ, неоднократно удостоивалась призовых мест на конференциях и в конкурсах молодых учёных НИОХ, активно участвовала в 9 российских и международных конференциях, в том числе в качестве организатора.

Диссертация «Новые аза-гетероциклы на основе полифторированных 1,2-диаминоаренов: синтез и некоторые свойства» Прима Дарьи Олеговны рекомендуется к защите на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03. – органическая химия.

Семинар проголосовал за это единогласно. Подписано председателем семинара Евгением Викторовичем Третьяковым и секретарем семинара Оськиной, утверждено директором института Еленой Григорьевной Багрянской.

Далее отзыв ведущей организации. Ведущей организацией у нас являлся Московский государственный университет. В отзыве ведущей организации также отмечается, что химия полифторированных соединений сейчас высоко актуальна и, что большое количество лекарств, ядохимикатов имеют в своем составе хотя бы один атом фтора. Далее в отзыве ведущей организации приведены статистические данные о строении диссертации, сколько содержит страниц, указано, что литературный обзор

написан хорошим языком, содержит незначительное число опечаток, разумно структурирован и представлен в достаточно логичной форме для целей, поставленных в работе. Из обзора следует четкая программа действий, реализованная в диссертации. Новизна результатов очевидна. Во-первых, синтезирована широкая серия соединений. Во-вторых, впервые проведена каталитическая реакция Бахвальда-Хартвига для синтеза полифтор-1,3-бензодиазолов из полифторированных анилинов. Наконец, найдена взаимосвязь строения фторированных аза-гетероциклов с их биологической активностью, в частности, способностью вызывать апоптоз раковых клеток. Экспериментальная часть выполнена на высоком уровне. Достоверность результатов не вызывает сомнений. Практическая значимость диссертации очевидна и заключается в разработке новых синтетических протоколов, позволяющих получать различные полифторированные бензо-аннелированные аза-гетероциклы. Для биомедицинских приложений органической химии практическая значимость состоит в том, что экспериментально обнаружена способность изученных соединений вызывать апоптоз раковых клеток на фоне их низкой цитотоксичности для нормальных клеток, что может использоваться для дизайна новых противораковых средств.

Результаты работы могут быть внедрены в практику академических учреждений и в учебные программы химических и биологических факультетов университетов и вузов Москвы, Новосибирска, Екатеринбурга, Санкт-Петербурга и других.

Материал работы полно отражен в автореферате и опубликованных статьях и тезисах докладов. Достоверность результатов работы обеспечена тщательностью проведения эксперимента.

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

1. В экспериментальной части синтез соединений начинается не с привычного названия вещества; вместо этого фигурирует «соединение №», что существенно затрудняет идентификацию данного вещества. Уместно было бы вместе с названием привести и структурную формулу. Вместо этого в Приложении (почему-то дважды) приведено соответствие структуры и номера вещества.
2. В списке литературы имеется некий разброс при цитировании российской ссылки и ее перевода. В ряде случаев имеется цитирование русского источника (напр. Изв. РАН), в ряде случаев – английский перевод (Russ. Chem. Bull.) без каких-либо соответствий между переводом и оригиналом.

Указанные замечания не влияют на общую высокую оценку работы. Диссертация Прими Дарьи Олеговны является научно-квалификационной работой, в которой

содержится решение научной задачи, имеющей значение для развития соответствующей отрасли знаний. И соответствует требованиям п. 9 Постановления Правительства РФ от 24 сентября 2014 г. "О порядке присуждения ученых степеней" предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени. Отзыв подготовил Евгений Вениаминович Бабаев ведущий научный сотрудник Химического факультета МГУ, доктор химических наук. Отзыв заслушан и утвержден на заседании кафедры органической химии 5 сентября 2019 года. И подписан заведующим кафедрой органической химии химического факультета МГУ Валентином Георгиевичем Ненайденко и также секретарем семинара и замдекана. Утвержден проректором МГУ Федяниным.

Ответы позже заслушаем?

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

Сразу.

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

Или сразу ответите?

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

Как вам удобнее.

Д.О. Прима

Давайте сразу. Ответ на первый вопрос. С замечанием по экспериментальной части согласна. Стоит отметить, что в приложении дана одна таблица полученных веществ и их названия по систематической номенклатуре. Схема в конце диссертации дана для легкого ориентирования при ее прочтении.

И на второе замечание. Да, согласна.

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

Все?

Д.О. Прима

Все.

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

На автореферат диссертации поступило 10 отзывов. Все они положительные. Часть из них без замечаний.

Отзыв, подписанный Сосновских Вячеславом Яковлевичем, заведующим кафедрой органической химии и высокомолекулярных соединений Института естественных наук и математики Уральского федерального университета им. Ельцина – без замечаний.

Отзыв, подписанный доктором химических наук, членом-корреспондентом РАН, профессором, Терентьевым Александром Олеговичем, заведующим Лабораторией исследования гомолитических реакций Институт органической химии имени Зелинского – отзыв положительный, без замечаний.

Отзыв, подписанный Арсеньевым, научным сотрудником Лаборатории фотополимеризации и полимерных материалов Института металлоорганической химии им. Разуваева – отзыв положительный, без замечаний.

Отзыв, подписанный кандидатом химических наук, научным сотрудником Лаборатории химии каликсаренов Института органической и физической химии имени Арбузова Муравьевым Антоном Андреевичем – отзыв положительный, без замечаний.

Отзыв, подписанный заведующим Лабораторией полисеразотистых гетероциклов Институт органической химии имени Зелинского Ракитиным Олегом Алексеевичем – отзыв положительный. Небольшое замечание. К недостаткам данной работы следует отнести неточное название бензимидазолов 1,3-бензодиазолами.

Отзыв, подписанный Никитиной научным сотрудником Лаборатории фотоактивных супрамолекулярных систем Институт элементоорганических соединений имени Несмеянова – отзыв положительный. К тексту автореферата имеются следующие незначительные замечания:

1. На некоторых схемах (3, 6, 7, 10, 11, 14) не указаны условия проведения реакций (растворитель, температура, время, для схемы 3 – давление). При этом, например, взаимодействие приведённых на схеме 10 исходных диамина и дикетонов может приводить не только к образованию целевых diazepинов, но и является обычным методом получения бензимидазолов, что подразумевает уточнение условий синтеза.

И второе замечание.

2. В автореферате, к сожалению, никак не комментируются цитотоксичность и апоптозная активность полихлорированных аза-гетероциклов.

Также в автореферате имеется несколько опечаток и имеется некоторая нестройность нумерации соединений при обсуждении цитотоксичности и апоптозной активности синтезируемых соединений, проистекающая, видимо, из того факта, что в аналогичной части диссертации рассмотрено большее количество соединений, включая не проявивших какую-либо перспективную биологическую активность. Данные замечания не снижают общего положительного впечатления работы и не являются принципиальными.

Отзыв, подписанный Переваловым, заведующим кафедрой технологии тонкого органического синтеза и химии красителей имени Менделеева, доктором химических наук, профессором. По существу автореферата могут быть сделаны следующие замечания:

1. Автором заявлены как перспективные и синтезированы полихлорзамещенные аза-гетероциклы, а данные об их свойствах (биологической активности) отсутствуют.
2. Не объяснено, почему из интермедиата, полученного из соединения 8, образуется только ангулярно аннелированный трицикл 47.
3. Для соединения 46 заместитель R обозначен как m-NO₂Ph, где NO₂Ph – нитробензол.

Замечания носят характер пожеланий и относятся к несущественным ошибкам оформления и не умаляют достоинств и высокого уровня рецензируемой работы.

Отзыв, подписанный Хаматгалимовым Айратом Раисовичем, старшим научным сотрудником лаборатории физико-химического анализа, заместителя руководителя по научной работе Института органической и физической химии имени Арбузова, Казань. Принципиальных замечаний по существу работы по прочтении автореферата диссертации не возникает. Тем не менее, имеются следующие вопросы, носящие несущественный характер:

1. В чем причина высокой региоселективности замыкания тиадиазольного цикла при синтезе соединения 47 (стр. 15, схема 13)?
2. Какие программы/методы использовались при компьютерном моделировании взаимодействия синтезированных соединений с сайтом связывания HIF2 (стр. 8, 19)?

Отзыв, подписанный научным сотрудником Лаборатории химии окислительных процессов Института химии научного центра Коми Гырдымовой. Автореферат написан грамотным научным языком, материал изложен последовательно. Однако, чтение автореферата затрудняет непоследовательная нумерация соединений в схемах. Например, на стр. 10 нумерация соединений заканчивается 15. Далее начинается подраздел «Синтез 1,3-бензодиазолов», в котором соединения нумеруются 24-28. А соединения 16-20 появляются только на стр. 14. Указанный недочет не снижает значимости и научной ценности работы.

Отзыв, подписанный Дильманом Александром Давыдовичем. Так, здесь есть небольшое замечание. Представленные полифторированные ароматические соединения будут обладать низкой растворимостью в водных средах. На мой взгляд, поскольку автор уделяет значительное внимание этому аспекту работы, уместно было бы аргументировать, почему, в самом деле, это не является проблемой, низкая растворимость.

На этом все.

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

Так, спасибо. Дарья Олеговна, пожалуйста.

Д.О. Прима

Профессор Дильман, безусловно, прав – растворимость веществ в воде должна быть низкой, но мы, конечно, ее не изучали. Создание реальных терапевтических препаратов не входило в цели нашей работы – это было фундаментальное исследование, направленное на обнаружение и предварительную характеристику новой группы апоптозных антираковых агентов. Стоит отметить, что в тестах на цитотоксичность мы использовали вещество в растворе ДМСО. ЛД₅₀ ДМСО (средняя доза вещества, вызывающая гибель половины членов испытываемой группы) в районе 20 г/кг веса в зависимости от введения. Для сравнения, ЛД₅₀ поваренной соли 3 г/кг веса. ДМСО повышает проницаемость клетки, что и способствует проникновению наших веществ. Терапевтическое применение препаратов возможно при введении веществ в растворе ДМСО, например, внутривенно.

Дальше, да? Ответ на вопрос Хаматгалимова.

Эта ситуация является типичной для внутримолекулярной циклизации тиодимидных анионов, посредством которых осуществляется замыкание цикла. Данный вопрос изучен коллективом нашей лаборатории. Предпочтительное направление циклизации согласуется как с термодинамикой конечного продукта, так и с факторами кинетического контроля реакции.

На второй вопрос. Компьютерное моделирование взаимодействия веществ с рецепторами выполнено сотрудником Лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН к.б.н. Д. С. Баевым в программе Autogrow 3.0.

На вопрос Ракитина. В научной литературе для этих веществ используются оба названия. Мы предпочли 1,3-бензодиазолы для унификации названий всех изученных классов веществ: 1,3-бензодиазолы, 1,2,3-бензотриазолы, 2,1,3-бензотиа(селена)дiazолы, 1,4-бензодиазины (вместо хиноксалины) и 1,5-бензодиазепины.

Вопрос Никитиной. Действительно, в автореферате представлены упрощенные схемы синтеза. Полные описания синтеза можно найти в диссертационной работе, глава 3.3 Методики синтезов. На второй вопрос от Никитиной. Наличие атомов хлора в структуре молекулы увеличивает ее общую цитотоксичность. На высоких концентрациях имеет место быстрое увеличение количества мертвых клеток, по-видимому, за счет некроза.

На вопрос Гырдымовой. В автореферате сохранена нумерация соединений как в диссертационной работе. Результаты по полихлорированным субстратам в автореферате объединены в отдельный раздел, чтобы облегчить понимание сути работы. Поэтому нумерация не последовательна.

На вопрос Перевалова. Ответ на аналогичное замечание Никитиной П.А. прозвучал выше. На второй вопрос. Ответ на аналогичное замечание доктора Хаматгалимова А.Р. прозвучал выше. И на последний вопрос. С замечанием согласна. Да, корректнее было бы указать не Ph, а C₆H₄. Все.

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

Все, спасибо. Все? Все удовлетворены ответами? Все, спасибо. Теперь слово оппонентам. Первый оппонент по списку Адонин... здесь есть, пожалуйста.

Официальный оппонент, д.х.н., Н.Е. Адонин

Можно отзыв?

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

Да, пожалуйста.

Официальный оппонент, д.х.н., Н.Ю. Адонин

Уважаемые коллеги. Ну, мы сейчас заслушали доклад, великолепно сделанная работа. В общем, актуальность работы не вызывает сомнений. Все, что нужно было написать, это официально отражено в моем отзыве. Я остановлюсь только на нескольких вещах, которые я считаю основными. Здесь, первое, что я уже сказал, актуальность работы не вызывает сомнений. Второе, я хотел бы отметить великолепно сделанную химию в данной работе. Все сделано безупречно, все соединения охарактеризованы, даны полные данные, большинство соединений охарактеризованы методом рентгеноструктурного анализа, что важно для дальнейших биомедицинских исследований. И второй момент, в общем-то, удивительно открытие этой апоптозной активности данных соединений при очень невысокой токсичности по отношению к обычным клеткам. Это понятно, что работа имеет очень большую перспективу, имеет направление для дальнейшего развития. Такое ощущение, что данная работа является предвестником еще серии работ, которые будут рассматриваться и на данном диссуете.

При положительном впечатлении, которая произвела работа, есть несколько замечаний. Я насчитал девять штук. Первое замечание касается оформления диссертации, там Дарья Олеговна покажет, что там часть иллюстративного материала обозначена как схемы, часть иллюстративного материала обозначена как рисунки. Ну, хотелось бы, чтобы какое-то было единообразие. Дальше, второе замечание за обозначение соединений в тексте, что обычно принято так – дается полное наименование соединения по номенклатуре IUPAC, в скобках дается номер этого соединения. Дальше можно использовать термин либо обозначать соединение номер такое-то или обозначать класс соединений, тоже указывая номер, но уже без скобок. Вот автор где-то отошел от этого правила. В таблице, приведенной на схеме 24, там часть таблиц, является частью схем, не

хватает ссылки на первоисточник, из которого взяты данные. В сопутствующем тексте такая ссылка тоже отсутствует. Неудачный текст, описывающий схему 27 – в нем, почему-то, говорится о дикетоне, хотя речь идет о производном оксо-эфира. Наверное, этот текст стоило сформулировать так: «переход от дикетонов к оксо-эфирам...». Дальше. В тексте диссертации встречаются неудачные выражения: «можно думать, что они и так далее. То есть здесь это все приведено. Думаю, присутствующим будет не очень интересно это все слушать. Автор написал, что содержание фтора в веществах определялось стандартным методом, хотя здесь надо сказать, что в вашем институте был разработан великолепный метод определения фтора, это нетривиальный метод. В общем-то, стоило лишний раз упомянуть сотрудников, которые разработали и сделали этот анализ. Это было шестое замечание. Седьмое замечание. В списке литературы отсутствуют ссылки на тезисы докладов, в которых отражены результаты диссертационной работы. Восьмое замечание. Для ряда вновь полученных соединений нет данных спектроскопии ЯМР ^{13}C . Чем это обусловлено? Опять же, вполне возможно, что тут... Здесь даже не замечание, а это вопрос. Чем это обусловлено? То есть, я допускаю, что просто не удалось получить спектры. И девятое замечание. При описании процедуры РСА автором говорится, что рентгеновские дифрактограммы были получены при температуре 296 К. Как отразилась такая достаточно высокая температура на точности полученных рентгеноструктурных данных?

Значит, понятно, что все эти замечания носят частный характер, сделана большая работа, качественно сделана. По своему уровню, по содержанию, по уровню опубликования, по результатам данной работы. Конечно же, работа соответствует всем требованиям ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациям и ее автор, Прима Дарья Олеговна, безусловно, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03. И я прошу диссертационный совет поддержать.

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

Спасибо, Николай Юрьевич за проделанную работу. Пожалуйста, ответы.

Д.О. Прима

Спасибо, Николай Юрьевич за ваши замечания.

На первое замечание, касаясь оформления. Да, согласна. На второе замечание. Да, такое решение было принято, чтобы разделить соединения из «Литературного обзора» от веществ из раздела «Результаты и обсуждения». Это касается нумерации из разделов. Третье замечание, насчет ссылок на схемы. Схема 24 ссылается на схему 19, в которой даны ссылки на первоисточники. Насчет неудачной формулировки: да, с замечанием

согласна. И насчет следующего замечания, насчет формулировки, да, тоже согласна. Насчет замечания про элементный анализ. Да, когда-то давно, когда метод был разработан в НИОХ на заре Института, он, конечно, был уникальным и оригинальным. А сейчас, по прошествии времени, стал стандартным. Конечно же ссылку на источник мы указали. По ссылке на тезисы докладов. Данные тезисов докладов входят в опубликованные статьи, которые есть в списке литературы. Насчет спектров ЯМР. Для ряда полученных мною соединений ЯМР ^{13}C не несет данных, которые давали бы дополнительную информацию о структуре молекулы. Чаще всего полученные соединения содержат только углерод ароматического кольца гетероцикла, связанный с фтором. Строение полученных соединений достоверно устанавливается по совокупности других физико-химических методов исследования. Насчет температуры, при которой получены данные рентгеноструктурного анализа. Действительно, обычно эксперимент проводят при 100 К, при более высоких температурах термические параметры каждого атома увеличиваются, увеличивая погрешность эксперимента. Низкотемпературная приставка институтского дифрактометра, как известно, долгое время не работала. Однако, и при комнатной температуре удалось получить результаты с вполне приемлемым R-фактором. Все полученные структуры опубликованы в рецензируемых журналах и депонированы в Кембриджской базе структурных данных, т.е. их качество ни у кого не вызывает сомнений. Все.

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

Спасибо, Николай Юрьевич, принимается?

Официальный оппонент, д.х.н., Н.Ю. Адонин

Да.

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

Спасибо. Второй оппонент у нас Газизов Альмир Сабинович.

Официальный оппонент д.х.н. А.С. Газизов

Здравствуйте, уважаемые коллеги. В начале своего выступления я бы хотел поблагодарить диссертационный совет за предоставленную любезно возможность поучаствовать в этом заседании. Я не в первый раз в Новосибирске, я очень люблю этот город, я люблю людей, и мне очень нравится та наука, та химия, которой вы здесь делаете. Крупный международный признанный научный центр, мне безусловно лестно поучаствовать в его работе, пусть даже таким косвенным способом.

Что касается работы, я, с вашего позволения не буду подробно останавливаться на ее актуальности, практической значимости, об этом уже достаточно хорошо, достаточно много говорили. Понятно, что раковые заболевания приобретают все большее

распространение. К сожалению, они становятся все моложе. Безусловно, борьба с ними – одна из важнейших задач современной медицины. Так что выбор направления исследования понятен. Понятен и выбор объектов исследований. Как уже говорилось, атом фтора входит практически в одну пятую всех известных лекарственных препаратов, а гетероциклические соединения это уже традиционно хорошо известная, что называется, вотчина медицинской химии. Практически подавляющее большинство лекарственных препаратов включают в себя в той или иной форме гетероциклический фрагмент. И безусловно, объединение вот этих вот двух фрагментов в один должно было принести, и принесло весьма интересные результаты. По результатам, полученным Дарьей Олеговной, я тоже не буду подробно рассказывать. Здесь ею уже было сделано, на мой взгляд, замечательное выступление. Отмечу два момента, которые мне особенно понравились в этой работе, который вызвали особый мой интерес.

Во-первых, это проведенный полный цикл исследования: от синтеза каких-то соединений до изучения их биологической активности и определения, по крайней мере, попытки определения, их механизма действия. И, что немаловажно, весь этот цикл, это уже здесь отмечалось, был проделан Дарьей Олеговной лично. Это с одной стороны, улучшает работу, придает ей больший вес. С другой стороны, характеризует диссертанта как уже сложившегося специалиста, разнопланового специалиста. Это, безусловно, большой плюс.

И второй момент, который я хочу отметить как уже химик-синтетик. Это данные касающиеся хлорирования бензоселенадиазолов. Дарьей Олеговной было показано, что вопреки устоявшемуся мнению, этот метод не применим для препаративного синтеза полихлорированных соединений. Мы довольно часто говорим, что отрицательный результат – это тоже результат, но довольно редко выносим этот отрицательный результат на обсуждение. Вот в данном случае, это как раз тот момент, который серьезно улучшает работу.

Естественно, как по прочтении всякой хорошей работы к ней возникают вопросы, которые я сейчас озвучу. Первый вопрос. При описании синтеза бензодиазолов **29-32** (стр. 44) автор сообщает, что окислитель – пероксодисульфат калия – был выбран на основании литературных данных, при этом выход целевых соединений составил 27-56% (стр. 45, схема 46). На той же странице со ссылкой на литературу отмечается, что замещенные 1,3-бензодиазолы могут быть получены с выходами до 96% при использовании в качестве окислителя кислорода воздуха. Учитывая существенную разницу в выходах, не вполне понятно, почему автором не осуществлена попытка воспроизвести эту методику на своих субстратах.

Второе. Обращает на себя внимание низкий выход бензотриазола **39** (стр. 48, схема 50) по сравнению с аналогичным соединением **38** (18% и 74%, соответственно). Связано ли это с низкой реакционной способностью исходного диамина **5**, либо с процессом выделения и очистки целевого соединения **39**?

Третье. Изучена цитотоксичность и апоптозная активность синтезированных соединений по отношению к клеткам Нер2. В то же время, механизм апоптозного действия фторированных бензо-аннелированных аза-гетероциклов изучался на других линиях раковых клеток – клетках Саov-3 и HeLa. С чем это связано, и правомерна ли экстраполяция полученных результатов с одной клеточной линии на другую?

Четвертое замечание, это скорее не замечание, а такой комментарий. На одной из страниц упоминается малоновый ангидрид как, цитата, один из «наиболее часто используемых в органическом синтезе 1,3-дикетон». Хотелось бы отметить, что это не совсем так – поиск по системе SciFinder свидетельствует, что из 35 публикаций, упоминающих это соединение в качестве исходного, использованию его именно как 1,3-дикетона посвящено всего 4. Все остальные описывают его использование как ангидрида.

Все эти замечания являются несущественными, ни в коей мере не влияют на высокую положительную оценку этой работы. Она производит весьма и весьма благоприятные впечатления.

И, в заключении, хочу отметить что, учитывая актуальность, научную и практическую значимость представленной работы, достоверность полученных результатов и обоснованность выводов, считаю, что работа «Новые аза-гетероциклы на основе полифторированных 1,2-диаминоаренов: синтез и некоторые свойства» полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор – Прима Дарья Олеговна, безусловно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

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

Спасибо. Пожалуйста, Дарья Олеговна.

Д.О. Прима

Спасибо, Альмир Сабинович, за замечания. И ответ на первый вопрос. По литературным данным выход до 96% был получен на самых простых субстратах, не содержащих акцепторных заместителей, то есть на полностью незамещенном 1,2-диаминарене. Конденсации таких субстратов действительно проходят при окислении кислородом воздуха в течение нескольких дней. Однако в нашем случае, при наличии четырех акцепторных заместителей, нуклеофильность атомов азота сильно снижена, и

конденсации не происходит. С этим и связано решение использовать окислитель. Ответ на второе замечание. Да, низкий выход связан с процессом выделения и очистки. Насчет третьего вопроса про линии клеток. Линии клеток Hep2, Caov-3 и HeLa относятся к одному клеточному типу – эпителиальные клетки. В этом случае экстраполяция полученных данных на несколько линий клеток правомерна. На последнее замечание. Это опечатка, имелся в виду малоновый эфир. Хотя реакции 1,2-диаминаренов с малоновым ангидридом тоже имеют место в литературе. Все.

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

Альмир Сабирович, все в порядке?

Официальный оппонент д.х.н. А.С. Газизов

Да, вполне.

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

Спасибо. Так, ну теперь пришло время подискутировать, обсудить, высказаться. Нариман Фаридович.

Д.х.н. Н.Ф. Салахутдинов

Уважаемые коллеги, я несколько тезисов после выслушанного хотел бы озвучить. Первое, работа мне очень понравилась. Второе, это типичная работа по медицинской химии. Если посмотреть на эту работу: составлена цель, сделана библиотека, получены биологические данные и даже изучен механизм.

Это я говорю, потому что надо и нашей дирекции, и руководителям нашего совета задуматься о том, чтобы у нас была еще одна специальность по медицинской химии. Не только по органической химии, но и по медицинской химии в том числе. Потому что это яркий пример того, как из чисто синтетической доселе лаборатории появляется работа, которая блестяще доложена, блестяще выполнена в области медицинской химии. Плюс, значит, меня, конечно, очень удивило и поразило, то что диссертант выполнила сама биологическую часть. Это вообще дорогого стоит. Этот пример, вообще-то говоря, привел к тому, что мои сотрудники уже на защите спрашивают, а почему мы этого не делаем, почему мы отдаем, значит, кому-то. Это говорит о том, что, во-первых, это нужно договориться еще. Не каждый биолог пустит тебя к себе под ламинар. Это нужно иметь качества такие, чтобы убедить биолога: «да, я сделаю сам». Вот, что тоже положительно и очень ценно для научного сотрудника. Потому что современная наука, конечно, она многопрофильна, многовекторна и нужно уметь договариваться и с биологами, и с химиками, и со специалистами в других областях. Поэтому работа в целом весьма положительная, цельная. Я рад, что в нашем институте появляется еще один сотрудник вот с таким направлением.

Я, конечно, буду голосовать за присуждение диссертанту искомой степени и всех призываю к тому же. Спасибо.

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

Спасибо, Нариман Фаридович. Еще? Пожалуйста.

Д.ф.-м.н., Е.Г. Багрянская

Поскольку было сказано про дирекцию, я сейчас все скажу.

В начале, я хотела бы сказать, о диссертанте и диссертации. Диссертация замечательная, я очень рада, что у Андрея Викторовича появляются новые направления. Замечательные все направления, но еще и интересно, что вот такая диссертация была сделана в этой лаборатории. И плюс был использован тот опыт, который был, я надеюсь, накоплен в лаборатории Платонова тогда еще, да. Фторирование и так далее. И вот тут вот это очень здорово было продемонстрировано.

Еще я хотела остановиться на том, что вы тут не говорили, у Дарьи Олеговны действительно такие качества организатора очень ярко выраженные. Вот те конференции, которые в Шерегеше проводились. Она себя там проявила очень ярко и по контактности, и по организованности, по ответственности. Совершенно замечательная. Я думаю, что в науке это тоже очень важно, как организовать свое исследование.

Что касается медицинской химии. Мы уже договаривались, что мы будем вводить эту специальность, однозначно. Специальность – медицинская химия только недавно была введена, правильно? У нас, собственно, Ольга Ивановна Яровая, она четвертый доктор наук в стране по медицинской химии. Для того чтобы нам ввести в диссовет эту специальность, нам нужно несколько докторов. Я надеюсь, Нариман Фаридович, что в вашей лаборатории будет защищена парочка, по крайней мере две, докторских диссертаций по медицинской химии и тогда мы можем...

Д.х.н. Н.Ф. Салахутдинов

Приглашать можем.

Д.ф.-м.н., Е.Г. Багрянская

А, можно приглашать, можно приглашать. То есть можно начать с этого.

Официальный оппонент, д.х.н., Н.Ю. Адонин

Можно перекрасить. Нариман Фаридович может выступать по медицинской химии. У него есть публикации.

Д.ф.-м.н., Е.Г. Багрянская

Это правильно, но дело в том, что, тем не менее, есть формальные требования по специальности. В общем, это детали, которые можно обговаривать. Я полностью с этим

согласна. Мы, несомненно, это будем делать. И тут все это дело в процессе. И тогда мы сможем, тут у нас некоторая проблема... В этом году у нас диссовет заседает второй раз?

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

Третий.

Д.ф.-м.н., Е.Г. Багрянская

Третий раз. То есть у нас сегодня защит...да.

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

Будет третья.

Д.ф.-м.н., Е.Г. Багрянская

Это будет всего три защиты, нас закроют, дорогие коллеги, если мы будем такое количество диссертаций защищать по органической химии. По медицинской химии, потому что у нас очень большой отдел и будет если эта специальность, то будет замечательно. Т.е. заведомо у нас будет больше защит и меньше шансов.

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

Сплошные плюсы.

Д.ф.-м.н., Е.Г. Багрянская

Да, сплошные плюсы. Поэтому мы, несомненно, на это пойдем и будем очень рады. Еще одна вещь. Вот вы тут сказали про клетки, про апоптоз и то, что Дарья Олеговна смогла это сделать. То есть, мы все понимаем, что она это сделала в лаборатории у Ананникова, который закупил, да? Где вы сделали?

Д.О Прима

Нет, в научном институте медицинской...

Д.ф.-м.н., Е.Г. Багрянская

В Москве?

Д.О Прима

Нет, половина работ выполнена в Москве на базе МГУ в лаборатории по изучению механизмов апоптоза у Бориса Давыдовича Животовского. А половина у Елены Владимировны Воронцовой у нас в Ельцовке.

Д.ф.-м.н., Е.Г. Багрянская

Хорошо, да. Это можно всегда таким образом. Можно с Татьяной Фроловой, которая перешла в цитологию, у нее есть аппаратура соответствующая. Я думаю, что вот в Академгородке чем хорошо, что мы можем не вкладывать большие деньги, в эту аппаратуру. Не заводить своего, так сказать, заводика такого, да, или своей лаборатории. А можем кооперироваться с теми учреждениями, которые специализируются на этом. Другое дело, что дальше все зависит от качеств человеческих и научных того сотрудника,

который это делает. Или он приходит и говорит, а я хочу вместе с вами и тогда делаем. Ну, это, наверное, надо молодежи впитать и подумать, что это можно делать. Все, спасибо.

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

Все, спасибо. Кто еще?

Д.ф.-м.н., Е.Г. Багрянская

А так я, конечно, призываю всех голосовать за, потому что, мне кажется, это очень хорошая диссертация. Очень качественная и такая гармонизированная со всех сторон.

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

Кто еще желает выступить? Пожалуйста.

Д.х.н., Е.В. Третьяков

Уважаемые коллеги, данная диссертация, которая создана руками Дарьи Олеговны и ее светлой головой, защищается по специальности органическая химия и, безусловно, она содержит именно то, что и должна содержать данная диссертация – именно разработку методов и подходов к синтезу органических соединений. Весьма нетривиальных соединений, полифторированных, гетероциклических, содержащие атомы халькогенов и так далее, и так далее. То есть, вообще говоря, результатом, если говорить о синтетической органической химии, является то, что теперь в базах данных Reaxys, SciFinder оказываются методики воспроизводимые, надежные. Как синтезировать то или иное фторированное соединение.

Мы, недавно, хочу сказать, получили проект, грант, поддержанный Минобрнауки. Как раз ядром этого проекта является синтез фторированных бензимидазолов и мы, естественно, сразу обратили внимание на ваши работы. Они будут использованы при выполнении этого проекта. Поэтому, огромное спасибо вам за эту работу. Безусловно, я буду голосовать за и призываю всех делать то же самое.

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

Еще кто желает выступить? Ну, я думаю, здесь все понятно. То есть я тоже всецело поддерживаю и хочу сказать, что Владимир Анатольевич сказал. У меня тоже вопрос возник. Почему в своей работе много говорите о биологии. А потом все стало ясно, все стало на свои ниши, что это действительно ваша работа. Что вы все сделали и, это, конечно, очень здорово, что вы овладели новой наукой. Это, конечно, даст вам возможность более оперативно и более целенаправленно проводить исследования, чувствуя, что что-то в химии надо сделать, чтобы получить то-то.

Так что я, конечно, поддерживаю, буду голосовать за и призываю всех членов диссертационного совета сделать ровно также. Как призывали все выступающие. Спасибо. Ну, и теперь ваше слово заключительное.

Д.О. Прима

Всем спасибо за ваши отзывы, за ваши замечательные комментарии. Мне очень приятно было их услышать. Спасибо вам за внимание. Я была очень рада докладывать свою работу в этом замечательном диссовете. Спасибо.

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

Так, теперь у нас счетная комиссия. Предлагается такой состав: Тихонов, Колтунов, Малыхин. Кто «против»? Никого нет. Все поддерживают. Кто «за» прошу голосовать. Единогласно. Спасибо. Комиссия приступайте к работе.

[идет работа счетной комиссии]

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

Прошу внимание, комиссия готова огласить результаты. Алексей Яковлевич, пожалуйста.

Д.х.н. А.Я. Тихонов

Протокол заседания счетной комиссии, избранной диссертационным советом. Состав избранной комиссии: Колтунов Константин Юрьевич, Малыхин Евгений Васильевич, Тихонов Алексей Яковлевич.

Состав диссертационного совета - 21 человек, присутствовало на заседании 16 человек, в том числе по специальности рассматриваемой диссертации 14. Розданных бюллетеней - 16, осталось не розданных бюллетеней - 5, осталось в урне бюллетеней...оказалось в урне бюллетеней 16. Результаты голосования по вопросу присуждения ученой степени кандидата химических наук Прима Дарьи Олеговны: "за" – 15, "против" – нет, недействительных бюллетеней – 1.

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

Спасибо. Кто за то, чтобы утвердить итоги голосования? Прошу поднять руку. Кто «против»? Кто воздержался? Все понятно. Единогласно, утверждаем. И теперь могу поздравить...Дарья Олеговна, от всей души поздравляю вас с замечательной защитой. Желаю вам успехов в дальнейшем, тем более у вас все предпосылки для этого есть. И химия, и биология, т. е. вперед на полном ходу.

Д.О. Прима

Спасибо.

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

Удачи вам. [аплодисменты] Так, теперь заключение.

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

На заседании диссертационный совет обсуждает решение о присуждении Прима Дарье Олеговне ученую степень кандидата химических наук. В заключении содержится очень много формальных сведений о том, что закончила Дарья Олеговна, где работает. Также отмечается, что диссертация выполнена в Новосибирском институте органической химии, упоминается ведущая организация, официальные оппоненты, всё перечисляется. Чего ранее не звучало, я прочитаю.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации основывается на следующем. Официальные оппоненты – специалисты в области синтетической органической химии, фторорганической химии. В ведущей организации проводятся исследования по разработке стратегии синтеза фторсодержащих гетероциклических соединений различных классов и созданию на основе фторированных гетероциклов веществ, обладающих биологической активностью, способностью образовывать комплексы с металлами.

Соискатель имеет 13 опубликованных работ по теме диссертации общим объемом 3 печатных листа, в том числе 4 статьи в научных журналах. Перечислены наиболее значимые публикации. Авторский вклад соискателя в работы заключается в непосредственном участии на всех этапах получения научного знания: анализе известных данных, определении направлений исследования, планировании и постановке экспериментальных работ.

Перечислены десять положительных отзывов на автореферат с высокой оценкой работы. Диссертационный совет постановляет, что на основании выполненных соискателем исследований предложен и реализован синтез ранее неизвестных химических соединений. Перечислены достоинства работы, новизна, теоретическая и практическая значимость. Для экспериментальной работы использованы современное сертифицированное оборудование и физико-химические методы исследования.

Достоверность результатов исследования не вызывает сомнений. Указан еще раз личный вклад соискателя в саму диссертационную работу.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается последовательным изложением материала и взаимосвязью выводов с поставленными задачами.

На заседании 20.09.2019 г. диссертационный совет принял решение присудить Прима Дарье Олеговне ученую степень кандидата химических наук.

