

СТЕНОГРАММА

заседания диссертационного совета 24.1.192.01

на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки

Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова

Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН)

г. Новосибирск

27 января 2023 г.

ЗАЩИТА ДИССЕРТАЦИИ

старшим преподавателем кафедры биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.В. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации Руковец Татьяной Анатольевной на тему: «Реакции 4-амино-1,2-нафтохинонов с нитрозилсерной кислотой и аминонуклеофилами», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия.

Научный руководитель: д.х.н., профессор Горностаев Леонид Михайлович

Официальные оппоненты:

Клименко Любовь Степановна,

доктор химических наук, профессор ИНГ ФГБОУ ВО «Югорский государственный университет», г. Ханты-Мансийск

Савельев Виктор Александрович,

кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории медицинской химии ФГБУН «Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова» СО РАН

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», г. Екатеринбург.

На заседании присутствовали 17 членов диссертационного совета из 21, в том числе:

1. Волчо Константин Петрович	д.х.н., проф. РАН, Председатель	02.00.03
2. Тихонов Алексей Яковлевич	д.х.н., Зам. председателя	02.00.03
3. Лузина Ольга Анатольевна	д.х.н., Учёный секретарь	02.00.03
4. Бардин Вадим Викторович	д.х.н., Член совета	02.00.08
5. Бородкин Геннадий Иванович	д.х.н., Член совета	02.00.03
6. Зибарев Андрей Викторович	д.х.н., Член совета	02.00.03
7. Иванов Андрей Викторович	д.х.н., Член совета	02.00.03
8. Карпов Виктор Михайлович	д.х.н., Член совета	02.00.03
9. Меженкова Татьяна Владимировна	д.х.н., Член совета	02.00.03
10. Макаров Александр Юрьевич	д.х.н., Член совета	02.00.03
11. Малыхин Евгений Васильевич	д.х.н., Член совета	02.00.03
12. Ткачев Алексей Васильевич	д.х.н., Член совета	02.00.03
13. Платонов Вячеслав Евдокимович	д.х.н., Член совета	02.00.03
14. Салахутдинов Нариман Фаридович	д.х.н., Член совета	02.00.03
15. Харитонов Юрий Викторович	д.х.н., Член совета	02.00.03
16. Шульц Эльвира Эдуардовна	д.х.н., Член совета	02.00.03
17. Яровая Ольга Ивановна	д.х.н., Член совета	02.00.03

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

Здравствуйте, уважаемые члены диссертационного совета! Кворум есть, и мы можем приступить к работе. Сегодня у нас в повестке дня один вопрос, а именно защита диссертации на соискание степени кандидата химических наук Руковец Татьяной Анатольевной, которая приехала к нам из Красноярского государственного медицинского университета. Ольга Анатольевна, Вам слово.

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

Доброе утро, уважаемые коллеги! Я ознакомлю вас со списком документов, которые присутствуют в личном деле соискателя. Заявление подано в диссовет 31 октября 2022 года, копия диплома об окончании аспирантуры Красноярского государственного педагогического университета по специальности «Химические науки», список научных трудов, отзыв научного руководителя, заключение организации, в которой выполнялась диссертация (Красноярский государственный педагогический университет), отзыв ведущей организации. Ведущая организация у нас – Уральский федеральный университет имени первого президента России Б.Н. Ельцина, г. Екатеринбург, имеется два отзыва оппонентов, семь отзывов на автореферат и проект заключения диссертационного совета. Все необходимые для защиты документы имеются, можно приступать к защите. Татьяна Анатольевна, пожалуйста.

Руковец Татьяна Анатольевна:

Здравствуйте, уважаемые члены диссертационного совета, глубокоуважаемый председатель, оппоненты, научный руководитель! Я представляю вам свою работу «Реакции 4-амино-1,2-нафтохинонов с нитрозилсерной кислотой и аминонуклеофилами». Производные 1,2-нафтохинона выделяются из растительного сырья и обладают различными полезными свойствами. Фрагменты хинонов встречаются в веществах, проявляющих противораковую, антималярийную, антибактериальную и фунгицидную активность. 6-Бромо-1,2-нафтохинон (бонафтон) применяется как лекарственный препарат для лечения вирусных заболеваний глаз и кожи.

Потенциально возможными продуктами превращения 4-ариламино-1,2-нафтохинонов являются их N-оксидные производные. Известно, что феназины проявляют различные виды биологической активности, включая противораковую, антибактериальную и антималярийную активность, а также являются важнейшими регуляторами метаболизма. Интерес к феназин-N-оксидам обусловлен их потенциальной возможностью генерировать оксид азота (NO), который играет важную роль в живых организмах.

Малоизученными являются монооксиды, получаемые на основе аминопроизводных 1,2-нафтохинона. Известно, что оксиды хинонов проявляют меньшую кардиотоксичность, чем соответствующие хиноны, перспективные в качестве противоопухолевых препаратов.

Не изучены реакции азотсодержащих производных 1,2-нафтохинона с алкилатами и высоконуклеофильными циклическими аминами.

Также к настоящему времени не изучено взаимодействие азотистых производных 1,2-нафтохинона с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом (нингидрином). Потенциальные продукты таких реакций интересны в плане изучения их биологической активности.

Таким образом, целью моей работы является изучение реакций производных amino(аминоимино)-1,2-нафтохинона с нитрозилсерной кислотой в уксусной кислоте, гидроксиламином и 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом (нингидрином), а также свойств получаемых продуктов.

Задачами работы являются:

- 1) Изучить реакции 4-ариламино-1,2-нафтохинонов с нитрозилсерной кислотой в уксусной кислоте, а также химические свойства образующихся 7-оксидов бензо[*a*]феназин-5,6-дионов.
- 2) Изучить пути превращения 4-ариламино-1,2-нафтохинонов в 2-ариламино-1,4-нафтохиноны.
- 3) Изучить особенности реакции оксимирования 2- R^1 -амино-4- R^2 -иминонафталин-1(4*H*)-онов.
- 4) Изучить реакции 4-(метилфениламино)-1,2-нафтохинонов и 2-(*R*-амино)-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4*H*)-онов с нингидрином.
- 5) Идентифицировать получаемые продукты физико-химическими методами.
- 6) Оценить биологическую активность новых получаемых продуктов.

Положения, выносимые на защиту представлены на слайде, позвольте мне их не зачитывать.

Нами изучена реакция 4-ариламино-1,2-нафтохинонов с нитрозилсерной кислотой в уксусной кислоте при комнатной температуре. В условиях избытка нитрозилсерной кислоты образуются 7-оксиды бензо[*a*]феназин-5,6-дионов (2) с выходами от 63 до 95%.

Структура полученных 7-оксидов бензо[*a*]феназин-5,6-дионов (2) подтверждена различными физико-химическими методами анализа. В масс-спектрах данных соединений 2 обнаруживаются пики ионов, соответствующие, по всей видимости, элиминированию закиси азота из молекулярных ионов. В ИК спектрах данных соединений присутствуют полосы поглощения в области $1356\text{--}1404\text{ см}^{-1}$, соответствующие валентным колебаниям *N*-оксидной группы. В спектрах ЯМР ^{13}C наблюдаются сигналы карбонильных атомов углерода в слабом поле в области 171 – 178 м.д. Можно полагать, что данная реакция протекает по катион-радикальному механизму, что требует избытка нитрозилсерной кислоты.

Полученные нами 7-Оксиды бензо[*a*]феназин-5,6-дионов интересны в плане изучения их реакционной способности по отношению к различным нуклеофилам. В структуре данных

соединений присутствуют как карбонильные группы, так и N-оксидные фрагменты, проявляющие активность к нуклеофильным реагентам.

Нами найдено, что при действии метанольного раствора гидроксида калия соединения 2 превращаются при комнатной температуре превращаются в 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-оны (3). В результате протекания этой реакции происходит сужение *o*-хиноидного цикла, выделение углекислого газа и дальнейшее дезоксигенирование N-оксидного фрагмента, что показано на данном слайде. Найденная нами реакция, а, точнее, первая ее стадия напоминает известную реакцию – бензильную перегруппировку *o*-хиноидных полициклических соединений. Образование интермедиата (4), как раз, подобно образованию продуктов бензильной перегруппировки. Например, известно, что фенантренхиноны превращаются в производные 9-гидроксифлуорен-9-карбоновой кислоты в результате действия на них раствора щелочи. Структура полученных продуктов 3 подтверждена различными физико-химическими методами. В спектрах ЯМР ¹³C обнаруживается один слабopольный сигнал карбонильного атома углерода в области около 190 м.д.

Найдено, что пирролидин реагирует с 7-оксидами бензо[*a*]феназин-5,6-дионов (2) с образованием 11-(пирролидин-1-карбонил)-11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-ол-10-оксидов (5). Структура данных продуктов также подтверждена физико-химическими методами анализа и на данном слайде приведены сигналы спектра ЯМР ¹H для соединения 5а.

С целью дальнейшей функционализации нами была получена группа 2-*R*¹-амино-4-*R*²-иминонафталин-1(4*H*)-онов. Аминирование 4-ариламино-1,2-нафтохинонов первичными ароматическими аминами проводилось при кипячении в этилцеллозольве (135 °C), а алифатическими аминами при кипячении в этаноле или в этаноле с диоксаном. Аминирование Продукт 2-бутиламино-4-бутилиминонафталин-1(4*H*)-ону 7 ж был получен действием бутиламина на 3,4-диоксонафталин-1-сульфонат натрия. А продукт 7 з был получен действием *n*-анизидина в кипящем этилцеллозольве на 1,2-нафтохинон.

Установлено, что данные соединения представляют собой 2-*R*¹-амино-4-*R*²-иминонафталин-1(4*H*)-оны, что подтверждается физико-химическими методами, в том числе методами двумерной ЯМР спектроскопии.

Установлено, что при действии гидроксиламином в пиридине на исходные соединения 7 (2-*R*¹-амино-4-*R*²-иминонафталин-1(4*H*)-оны образуются соединения 9 – оксимы 2-(*R*-амино)-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4*H*)-оны с высоким выходом и найдено, что оксимирование идет именно по положению 4, а не по карбонильной группе. Структура соединений 9 подтверждена различными физико-химическими методами анализа, в том числе методами двумерной ЯМР спектроскопии. На рисунке 9 представлен фрагмент спектра НМВС соединения 9 г и мы видим, что в этом спектре имеются кросс-пики, соответствующие взаимодействию карбонильного атома углерода с протонами в положениях 8 и 3, а также

кросс-пики, подтверждающие «иминного» атома углерода с *пери*-протоном Н-5 (δ 8.19 м.д.) и протоном гидроксильной группы. Структура соединения 9д подтверждена также с помощью рентгеноструктурного анализа в ячейке кристалла данного соединения 9д находятся две независимые молекулы, которые отличаются ориентацией *n*-толуидинового фрагмента. С помощью рентгеноструктурного анализа и УФ-спектроскопии установлено, что соединения 9 как в твердом виде, так и в растворах существуют в оксимной, а не в нитрозо-форме.

Установлено, что 4-ариламино-1,2-нафтохиноны при кипячении в 85%-ной водной уксусной кислоте изомеризуются в 2-ариламино-1,4-нафтохиноны, что является достаточно необычным. Контроль изомеризации нами осуществлялся с помощью тонкослойной хроматографии и были получены кинетические кривые хода процесса.

Установлено, что изомеризация протекает по двум маршрутам, включающим в себя гидролиз исходных 4-ариламино-1,2-нафтохинонов 1 до 2-гидрокси-1,4-нафтохинона (лоусона) и последующее ариламинирование соединения 11 до 2-ариламино-1,4-нафтохинонов. Также, выделяющийся при гидролизе ариламин аминирует соединение 1 до аминоиминов 7, которые затем гидролизуются до 2-ариламино-1,4-нафтохинонов 10, что является практически необратимым процессом.

Нами найдено, что 4-ариламино-1,2-нафтохиноны реагируют с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом (нингидрином) в ледяной уксусной кислоте с образованием диолов 12 а,б. Данные соединения интересны тем, что они содержат пирролиновый фрагмент, что позволяет рассматривать их в качестве интересных объектов для изучения биологической активности.

Соединения а и б отличаются тем, что в соединении 12 б, в котором имеется *m*-метилфенильный фрагмент, содержит в ячейке кристалла кристаллизационную воду, а соединение 12 а кристаллизационную воду не содержит и данное наблюдение подтверждается с помощью дериватографии – на рисунке 13 представлены термограммы для соединений 12 а и 12 б. Также наличие кристаллизационной воды в соединении 12 б подтверждается с помощью рентгеноструктурного анализа и ИК-спектроскопии.

Оксимы, полученные нами ранее, вступают в интересную реакцию с нингидрином. Особенностью этой реакции является участие оксимной группы и образование N-оксидного фрагмента. Структура соединений 13 подтверждена данными как физико-химических методов исследования, в том числе методом рентгеноструктурного анализа и молекулярная структура для соединения 13 а представлена на рисунке 18.

Для впервые полученных нами соединений была исследована их антипролиферативная активность на линиях опухолевых клеток человека (аденокарцинома толстой кишки и хронический миелоидный лейкоз и оказалось, что оксимы 9 проявляют цитотоксическую активность, сопоставимую с действием антрациклинового антибиотика доксорубина, то есть их концентрация полумаксимального ингибирования находится в субмикромольном

диапазоне.

По результатам проведенной работы были сделаны следующие выводы:

1. 4-Ариламино-1,2-нафтохиноны при обработке нитрозилсерной кислотой в уксусной кислоте превращаются в 7-оксиды бензо[*a*]феназин-5,6-дионов.

2. 7-Оксиды бензо[*a*]феназин-5,6-дионов при обработке спиртовым раствором щелочи превращаются в 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-оны, а при обработке пирролидином – в 11-(пирролидин-1-карбонил)-11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-ол-10- оксиды.

3. 4-Ариламино-1,2-нафтохиноны при кипячении в 85%-ной водной уксусной кислоте превращаются в 2-ариламино-1,4-нафтохиноны. Установлено, что изомеризация протекает по двум маршрутам, а промежуточными продуктами изомеризации являются 2-гидрокси-1,4-нафтохинон и 2- R^1 -ариламино-4- R^2 -арилиминонафталин-1(4*H*)-оны.

4. Оксимирование 2- R^1 -амино-4- R^2 -иминонафталин-1(4*H*)-онов протекает региоселективно в положение 4 при нагревании их с гидрохлоридом гидроксиламина в пиридине или в этаноле в присутствии пиридина. Полученная группа 2-(*R*-амино)-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4*H*)-онов проявляет цитотоксическую активность в субмикромольных концентрациях.

5. Взаимодействие 4-(метилфениламино)-1,2-нафтохинонов с нингидрином приводит к 6*b*,11*b*-дигидрокси-12-метилфенил-11*b*,12-дигидробензо[*g*]индено[1,2-*b*]- индол-5,6,7-(6*bH*)-трионам. Данные термического анализа свидетельствуют о том, что один из полученных продуктов содержит кристаллизационную воду.

6. Реакции 2-(*R*-амино)-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4*H*)-онов с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом протекают с участием оксимной группы и при этом образуются 6-[ариламино(алкиламино)]-6*b*,11*b*-дигидрокси-5,7-диоксо-5,6*b*,7,11*b*-тетра-гидробензо[*g*]индено[1,2-*b*]индол-12-оксиды.

Благодарю вас за внимание!

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

Спасибо, Татьяна Анатольевна. Вопросы, пожалуйста. Да.

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

У меня вопросы по двум слайдам. Первый слайд, я номера не запомнил, но это реакция 1,2-нафтохинона с пара-анизидином. Ну, вот, где-то, видимо, здесь. Да, вот, продукт в верхней строчке – моноаминопроизводное 1ж, что ли. Скажите, пожалуйста, вот я понимаю так, что здесь исчезли два атома водорода. Один атом водорода ушел от аминогруппы – это понятно, в виде протона, а второй – это связь С-Н. Вот, один из атомов водорода может уйти в виде протона за счет сопряжения аминогруппы с карбонильной группой в третьем положении, во втором положении. На атоме азота появится положительный заряд и может отщепиться,

например, уйти, атом водорода в виде протона. А как второй атом водорода отщепляется, в виде чего?

Руковец Татьяна Анатольевна:

Атом водорода, который находится в положении 4 1,2-нафтохинона, по всей видимости, так как подразумевается реакция нуклеофильного замещения, то есть 1,2-нафтохинон тут работает как электрофильный субстрат, то, соответственно, водород должен уходить в виде гидрид-аниона.

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

Электрофильный субстрат – это что? Нафтохинон, конечно. Это понятно. Нуклеофильным является амин. Вот, амин атакует это четвертое положение – это похоже на реакцию Скраупа, так вот атакует четвертое положение, на атоме азота появляется положительный заряд, отрицательный заряд перемещается в конечном итоге на карбонильную группу второго положения, на атом кислорода. Один атом водорода уходит в виде протона, а второй атом водорода в виде чего пойдет в таком случае? В виде гидрид-иона что ли?

Руковец Татьяна Анатольевна:

Ну, если рассматривать ход превращения так, как Вы его описываете, то, очевидно, что в виде гидрид-иона этот водород уйти не сможет.

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

В виде гидрид-иона не сможет уйти. Ну ладно. Строение продукта, видимо, сомнений не вызывает, вот этого, 1ж.

Руковец Татьяна Анатольевна:

Дело в том, что реакция получения именно продукта 1ж, она приведена нами, мы сами продукт 1ж не выделяли, мы его не использовали. Здесь показано из одного из литературных источников, который мы брали. Именно для синтеза аминокетиминного производного 7з мы использовали кипячение в этилцеллозольве. Продукт 1ж мы не выделяли.

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

Ну ладно, спасибо! Теперь девятый слайд можно? Сложная схема, через катион-радикал. Девятый слайд, да-да-да. Да, вот этот. Вот, смотрите, у Вас, только что Вы говорили, что аминокетиминная группа должна находиться в сопряжении с атомом кислорода кетона, с карбонильной группой, простите, которая находится во втором положении. Вот это должно быть сопряжение. Это является неким аналогом амидного сопряжения, так называемого, в результате которого амидный атом азота теряет очень сильно основность и протон присоединяется уже к аниону кислорода в амидном случае. Поэтому, здесь возникает у меня такой вопрос: если основность сильно понижается, как же катион нитрозония может оторвать электрон от аминокетиминной группы? Если основность сильно понижена. Мне напоминает, является

аналогом амидного сопряжения, когда протон присоединяется к атому, к аниону кислорода, а не к аминогруппе при амидном сопряжении.

Руковец Татьяна Анатольевна:

Мы рассматривали данное превращение, соответственно, прописывали механизм этой реакции можно сказать, используя как аналогию, известную из литературных источников – перегруппировку Фишера-Хеппа, то есть идет нитрозирование по атому азота с дальнейшей перегруппировкой нитрозо-группы в положение 2 по отношению к атому азота в исходном ариламинафтахиноне.

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

Я понимаю, что Вы говорите, но я еще раз повторяю, если основность этого азота сильно понижена как при амидном сопряжении, когда протон присоединяется к аниону кислорода в амидной группировке, а не к азоту, то как может катион нитрозония в этом случае тоже присоединяться к атому азота? Я бы предложил здесь схему без катион-радикала, вот смотрите, у Вас аминогруппа сопрягается с атомом кислорода, с карбонильной группой во втором положении, значит, на атоме азота возникает положительный заряд, а отрицательный заряд появляется вначале на атоме углерода в третьем положении, а потом уже переходит на атом кислорода карбонильной группы во втором положении. Так вот, когда отрицательный заряд появляется в третьем положении углерода, это может стимулировать атаку катионом нитрозония вот этого третьего положения вот таким образом. И, таким образом, у Вас входит нитрозогруппа в это положение, дальше последующие превращения похожие на Ваши могут быть. Ну и, конечно, не очень ясно, как у Вас на нижней схеме в конечном итоге образуется конечный продукт. Вот, нижняя схема.

Руковец Татьяна Анатольевна:

Вы имеете в виду вот, последний этап? То есть, мы здесь предполагаем несколько стадий и, естественно, какие-то промежуточные продукты этих стадий нами не выделялись. В условиях большого избытка нитрозилсерной кислоты протекают какие-то промежуточные стадии, приводящие уже к конечным продуктам.

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

Ну ладно, хорошо. Конечно, понимаете, когда идет какой-то сложный процесс и представить очень однозначную схему реакции, когда, особенно, не выделяются какие-то промежуточные продукты, или что-то, это всегда бывает трудно. Но, тем не менее, это любопытно. Спасибо!

Руковец Татьяна Анатольевна:

Спасибо Вам!

Член диссертационного совета – д.х.н. Иванов Андрей Викторович:

Я сразу продолжу вот с этого слайда, потому что у меня тоже вызвал сомнения механизм, я полностью согласен с предыдущим вопросом. Вообще, в принципе, не возможна ли здесь электрофильная атака просто в кольцо, которая намного проще бы объясняла замыкание цикла, чем довольно сложная схема. Отсюда первый вопрос – и, я сразу скажу, мне этого не хватило по всему докладу – что в литературе известно о подобных процессах и насколько такая циклизация описана, то есть, возможно, есть описание? Есть пример, и Вы его срисовали, условно, с какого-то другого труда? Или это вообще впервые получено, то есть, это конечно принципиальный момент, особенно когда Вы рисуете тандемные стрелки, и у Вас там фактически по закону Божьему что-то происходит. Поэтому, первый вопрос – это насколько описаны подобные превращения и насколько Вашей является сама идея вот такого радикального или электронно-радикального процесса.

Руковец Татьяна Анатольевна:

Спасибо! В литературе подобная циклизация описана. Кроме того, подобная циклизация изучалась, скажем так, моей коллегой Ромашковой (Халявиной) Юлией Геннадьевной также под руководством Леонида Михайловича, и здесь есть ряд наблюдений, которые также позволяют нам предполагать все-таки катион-радикальный механизм данного процесса. Дело в том, что заместители, которые находятся во фрагменте – в бензольном кольце, R1, R2, здесь разные заместители – и электронодонорные и электроноакцепторные присутствовали и, соответственно, наличие донора или акцептора не влияло каким-то образом на выход продуктов, то есть выход продуктов здесь разный и обусловлен, скорее всего, различной растворимостью самих продуктов. И также в пользу катион-радикального механизма здесь свидетельствует использование как раз избытка нитрозилсерной кислоты и наблюдаемое выделение оксидов азота в ходе процесса.

Член диссертационного совета – д.х.н. Иванов Андрей Викторович:

Хорошо. ЭПР, я так понимаю, про ЭПР мы не слышим, значит, ЭПР исследован не был.

Руковец Татьяна Анатольевна:

Нет.

Член диссертационного совета – д.х.н. Иванов Андрей Викторович:

Потому что только оно однозначно может доказать протекание, механизм протекания процесса. Теперь восемнадцатый слайд. Вот, восемнадцатый, да. Вот здесь я не понял, видимо. Вот, смотрите. Какая схема протекания реакции, по-Вашему, имеет место быть? Та, что нарисована сверху или та, что нарисована снизу?

Руковец Татьяна Анатольевна:

В ходе изучения данного процесса нами были обнаружены промежуточные продукты как по первому пути, да, так и по второму пути.

Член диссертационного совета – д.х.н. Иванов Андрей Викторович:

Да, я понял. Кстати, вот изучение, это что за метод? Вот это вот на основе чего, каких измерений построен график? Здесь у Вас не написано.

Руковец Татьяна Анатольевна:

Значит, здесь, получается в ходе реакции, которая проводилась порядка шести часов отирились пробы и данные пробы исследовались на содержание того или иного продукта.

Член диссертационного совета – д.х.н. Иванов Андрей Викторович:

Метод, метод?

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

Чем исследовали?

Руковец Татьяна Анатольевна:

УФ – спектроскопией.

Член диссертационного совета – д.х.н. Иванов Андрей Викторович:

УФ-спектроскопией. Вы знаете, вот вернемся назад на восемнадцатый. Ну, вы понимаете, что одиннадцатый продукт настолько неклассичный, да, ну то есть еще и при отборе пробы в течение шести часов и методе, который не мгновенный, ну, сказали бы мне – хроматография, еще бы куда ни шло.

Руковец Татьяна Анатольевна:

С помощью хроматографии мы контролировали ход процесса.

Член диссертационного совета – д.х.н. Иванов Андрей Викторович:

Насколько, весь вопрос, наличие в такой системе енола, не перегруппировавшегося в трикетон, ну, как-то, как минимум, сомнительно. Что как минимум, является доказательством более вероятного протекания, вот, нижнего пути. Как Вы объясните достаточную стабильность для детекции одиннадцатого соединения в данной ситуации?

Руковец Татьяна Анатольевна:

По всей видимости, это как раз протекание процесса в среде уксусной кислоты.

Член диссертационного совета – д.х.н. Иванов Андрей Викторович:

А как уксусная кислота енолы стабилизирует?

Руковец Татьяна Анатольевна:

Протонированием. Ну, естественно с помощью хроматографического метода мы наблюдали соединение 11.

Член диссертационного совета – д.х.н. Иванов Андрей Викторович:

То есть кислая среда должна стабилизировать енол, да, по-Вашему? Это очень странно. У них вот, на следующей схеме, если вы посмотрите, на девятнадцатой, соединение 11 детектировано методом УФ. Вон она зелененькая кривая. Да, кстати, а как Вы отнесли его, действительно. Это хороший вопрос.

Руковец Татьяна Анатольевна:

У нас было эталонное соединение.

Член диссертационного совета – д.х.н. Иванов Андрей Викторович:

Эталонный енол? Во сколько там Швеция начинает работать? – нам в Нобелевский комитет срочно надо. Объясните, пожалуйста, стабильность соединения 11, которое у вас еще и эталонное.

Член диссертационного совета – д.х.н. Иванов Андрей Викторович:

Ну, просто не бывает енолов – у него все основания есть перейти в кето-форму.

Научный руководитель, д.х.н. Горностаев Леонид Михайлович

Так это же известное вещество. Юглон называется.

Член диссертационного совета – д.х.н. Иванов Андрей Викторович:

Почему стабильное одиннадцатое вещество? Ладно, всё, спасибо. Все ответили. Спасибо!

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

Алексей Васильевич.

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

Можно снова слайд тринадцатый, пожалуйста. Нет, тринадцатый, тринадцатый. В продолжение вопроса Вячеслава Евдокимовича. Ну, Бог с ним, с соединением 1ж – не выделяли, дальше не использовали. Соединение 7з – вы с ним работали?

Руковец Татьяна Анатольевна:

Да. С соединением 7з мы работали.

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

При образовании соединения 7з из 8 протекает окисление. То есть, формально, если реагирует молекула 8 и две молекулы ароматического амина, у вас выделяется молекула воды и два атома водорода. Вопрос – что является окислителем в этой реакции? Ну, или по-другому, акцептором водорода.

Руковец Татьяна Анатольевна:

Акцептором является кислород карбонильного атома углерода нафтохинона.

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

Нет, еще раз. У вас при образовании соединения 7з из 8 реагируют две молекулы ароматического амина. Если посчитать брутто, то отщепляется молекула воды, то есть один атом кислорода из дикетона и, скажем, два атома водорода из амина. Но, плюс к этому, еще отщепляется из системы два атома водорода. Куда они, в каком виде уходят? У Вас выделяется в ходе реакции молекулярный водород?

Руковец Татьяна Анатольевна:

Нет.

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

Нет. Значит, происходит окисление. За счет чего? Что является акцептором водорода? Нет ответа? А выходы в этих реакциях – 64 процента – это по выделению или это что?

Руковец Татьяна Анатольевна:

Это выход продукта, который мы выделили.

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

А может быть акцептором водорода другая молекула 8? То есть, часть соединений 8 переходит в Ваш продукт, а часть просто восстанавливается до чего-нибудь?

Руковец Татьяна Анатольевна:

Мы не выделяли какие-то дополнительные продукты. Поэтому, собственно, на хроматограммах не обнаруживались какие-то побочные продукты.

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

Хорошо. Дальше. Покажите, пожалуйста, слайд 9. Вот здесь все вопросы были по механизму, а я хочу начать сначала. Чтобы рисовать какой-то механизм, нужно быть уверенным в конечной структуре. Поясните, пожалуйста, как установили строение соединений 2. Меня, в частности, интересует вопрос, а как определили, что N-оксидная группа находится вот у этого атома азота, а не у другого наверху. Потому что если вы N-оксид нарисуете у верхнего атома азота, то механизм должен быть совсем другой.

Руковец Татьяна Анатольевна:

Мы все-таки отталкивались здесь от литературных данных.

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

Какие у Вас есть доказательства того, что в соединении 2 N-оксидная группа находится вот у этого азота, у которого Вы рисуете, а не у другого?

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

Каким образом устанавливали строение этого соединения?

Руковец Татьяна Анатольевна:

Строение устанавливали, используя комплекс физико-химических методов, и ЯМР ^1H спектроскопию и ЯМР ^{13}C .

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

Ну, ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C вряд ли здесь помогут.

Руковец Татьяна Анатольевна:

Двумерные методы мы здесь не использовали.

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

И двумерные вряд ли помогут. А у Вас из этой серии есть рентгеноструктурный анализ где-нибудь?

Руковец Татьяна Анатольевна:

Нет, для N-оксидов не делали.

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

Понятно. Еще вопрос. Покажите, пожалуйста, слайд одиннадцать. Поясните, пожалуйста, что такое количественные характеристики спектра ЯМР. То есть, надо так думать, что есть еще какие-то качественные характеристики. Тогда, может, лучше скажете, а что такое качественные характеристики спектра ЯМР?

Руковец Татьяна Анатольевна:

Качественные характеристики – хим. сдвиги сигналов протонов.

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

Дело в том, что, когда говорят о количественном ЯМР, имеют в виду совсем другое. И к химическим сдвигам это не имеет отношения. То есть, это что-то Вы где-то напутали. Это не только на слайде, это в автореферате есть тоже. И еще поясните, пожалуйста, вот что. Вот соединение, во втором положении пирролидинового фрагмента у Вас показан уширенный синглет.

Руковец Татьяна Анатольевна:

Да.

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

Это кажется странным, потому что вы снимали на 500 МГц, 0,09 м.д. ширина сигнала, это 45 Гц. То есть ширина сигнала 45 Гц – как там можно увидеть синглет? Это во-первых, а во-вторых, может ли сигнал в этом положении атома водорода быть синглетом в принципе или нет?

Руковец Татьяна Анатольевна:

Вообще, конечно, ожидается здесь дублет.

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

Дублет?

Руковец Татьяна Анатольевна:

По всей видимости, при расщеплении на соседнем атоме водорода в третьем положении.

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

А там в соседнем положении сколько атомов водорода? Два, наверное?

Руковец Татьяна Анатольевна:

Да, действительно.

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

Ну, то есть картина должна быть сложная, то есть это не может быть синглетом никак. Здесь не просто он уширенный, это какой-то мультиплет очень сложной структуры. Хорошо, еще вопрос, последний. Покажите, пожалуйста, слайд 19. Там, где у вас кривые были

нарисованы. Вот, кривые имеют какую-то странную форму. По моим представлениям, они должны быть теоретически гладкими и описываться какими-то экспонентами. А они у Вас имеют несколько перегибов. Откуда эти перегибы берутся?

Руковец Татьяна Анатольевна:

По всей видимости, это особенности проведения опыта, человеческий фактор то есть. Мы никак с помощью программы их не пытались сглаживать.

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

Подождите, а как эти кривые вообще получены? Путем просто соединения точек что ли?

Руковец Татьяна Анатольевна:

Ну, по сути, да.

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

Но это неправильно. То есть, надо аппроксимацию делать какую-то, это во-первых. А во-вторых, если у Вас есть отдельные измерения, то отдельные измерения выполняются с какой-то ошибкой. Вот эту ошибку в виде доверительного интервала нужно на картинке показывать. И тогда аппроксимация даст реальную картинку, которая должна быть. Согласны со мной?

Руковец Татьяна Анатольевна:

Согласна.

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

Петрович:

Нариман Фаридович.

Член диссертационного совета – д.х.н. Салахутдинов Нариман Фаридович:

Раз уже этот слайд есть, восемнадцатый дайте, пожалуйста, мы уже про него говорили. Все-таки для меня объясните, пожалуйста. Вы соединение одиннадцать выделили?

Руковец Татьяна Анатольевна:

Соединение одиннадцать мы, скажем так, детектировали, то есть наблюдали в ходе реакции.

Член диссертационного совета – д.х.н. Салахутдинов Нариман Фаридович:

Откуда вы узнали, что это соединение одиннадцать?

Руковец Татьяна Анатольевна:

У нас был лоусон, то есть на основе хроматограмм.

Член диссертационного совета – д.х.н. Салахутдинов Нариман Фаридович:

То есть, у вас был контакт какой-то, да?

Руковец Татьяна Анатольевна:

Да.

Член диссертационного совета – д.х.н. Салахутдинов Нариман Фаридович:

А вы соединение одиннадцать определяли по ультрафиолету? Вот как вот вы что это структура одиннадцать доказали?

Руковец Татьяна Анатольевна:

На основе наблюдения именно по тонкослойной хроматографии, и, естественно, снимали и УФ-спектры, да.

Член диссертационного совета – д.х.н. Салахутдинов Нариман Фаридович:

Хорошие методы для исследования структуры, тонкослойная и УФ... Это очень так субъективно. Потому что я не очень понимаю. Отсутствие квадратных скобок вот на вашей схеме говорит о том, что вы это в руках держали. Так ведь? Как нас учили – должны быть квадратные скобки.

Руковец Татьяна Анатольевна:

Ну, получается, что да, держали.

Член диссертационного совета – д.х.н. Салахутдинов Нариман Фаридович:

То есть, вы все-таки выделили.

Руковец Татьяна Анатольевна:

Да, да.

Член диссертационного совета – д.х.н. Салахутдинов Нариман Фаридович:

Ладно, значит, не очень понял, Бог с ним. Теперь вопрос такой, чисто познавательный для себя: Вы в начале своего доклада сказали, что N-оксиды играют важную роль в организме. Скажите, какую.

Руковец Татьяна Анатольевна:

N-оксиды- потенциальные источники оксида азота, который играет как раз...

Член диссертационного совета – д.х.н. Салахутдинов Нариман Фаридович:

Чтобы оксид азота из N-оксида получить его надо развалить вообще. В организме есть другие источники NO.

Руковец Татьяна Анатольевна:

Да.

Член диссертационного совета – д.х.н. Салахутдинов Нариман Фаридович:

Да, и потом...ну это нужно...у вас молекулы сложные. Вот, Вы все-таки считаете, что N-оксид... Потому что N-оксид, я думаю что он радикальной своей частицей может быть что-то или... Я просто хочу понять, что он делает-то?

Руковец Татьяна Анатольевна:

Я могла бы ответить на этот вопрос, если бы мы исследовали именно для самих N-оксидов какую-то их активность.

Член диссертационного совета – д.х.н. Салахутдинов Нариман Фаридович:

Нет, ну это литературные дела.

Руковец Татьяна Анатольевна

Ну, вообще по литературным данным, N-оксиды – они как раз способны и противораковую и антибактериальную активность проявлять, вот.

Член диссертационного совета – д.х.н. Салахутдинов Нариман Фаридович:

Убивая при этом все остальное, да? Спасибо!

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

А вот к этому же слайду. Если соединение одиннадцать ввести в реакцию с амином, что будет? Ну вот, вы взяли с полки соединение одиннадцать, взяли свой амин, ввели в реакцию, получится соединение десять?

Руковец Татьяна Анатольевна:

Скорее всего, получится соединение один, возможно.

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

Не понял. Ну Вы же пишете, что из одиннадцатого получается десятый. Самый простой способ подтвердить это, взять одиннадцатый, ввести в условиях реакции амин и получить десятый. Вы это делали, нет?

Руковец Татьяна Анатольевна:

Ну, конкретно я это не делала. Это ближе к работам моих коллег, которые работали с 1,4-нафтохиноидными соединениями.

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

Но Вы же сейчас защищаете эту схему, не они. Если Вы предполагаете это соединение, Вы его имеете на руках, что мешает его ввести в реакцию? Ну, не вводили, да? А соединение семь вводили? Оно же тоже нарисовано без квадратных скобок, его выделяли?

Руковец Татьяна Анатольевна:

Соединение семь – да.

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

Если его ввести в реакцию, десятое получается?

Руковец Татьяна Анатольевна:

Из соединения семь в данных условиях кислотного гидролиза, да, получается.

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

Ну, Вы пробовали?

Руковец Татьяна Анатольевна:

Так как этот процесс протекал, получается, что да.

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

Нет, нет, нет. Если взять чистое соединение семь, условия реакции – вот вашу уксусную кислоту и из него соединение десятое получается?

Руковец Татьяна Анатольевна:

Конкретно я этим не занималась.

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

Так, еще вопросы, пожалуйста. Ольга Ивановна.

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

Будьте добры, можно двадцатый слайд. Вот Вы получаете соединения под шифром 12 а,б. Расположение гидроксильных групп. У Вас потом там есть РСА, но я не успела разглядеть и на рисунке не очень понятно. Как они расположены друг относительно друга? У Вас же там РСА есть через слайд.

Руковец Татьяна Анатольевна:

Друг относительно друга здесь цис-расположение.

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

А это можно как-то связать с механизмом, почему именно так получается?

Руковец Татьяна Анатольевна:

Механизм этой реакции мы здесь не приводим, но она протекает в несколько стадий, подробно он изучался Фоминых Ольгой Игоревной на примере 2-ариламино-1,4-нафтохинонов. То есть, здесь сначала идет восстановительное алкоксилрование нафтохинона, затем, последующее раскрытие четырехчленного цикла. То есть, по всей видимости, тут сложно объяснить, не имея последовательности стадий перед глазами, конечно. В промежуточном предполагаемом соединении есть четырехчленный цикл.

Научный руководитель, д.х.н. Горностаев Леонид Михайлович:

Ну это о другом Вы говорите, там незамещенные хиноны реагировали с нингидрином. А здесь подтверждено данными РСА, что цис-расположение, ну, что сделаешь.

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

Ну, как раз структура здесь называется, РСА есть.

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

Да, конечно, я просто пыталась спросить, почему получается именно цис-положение.

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

А другой диастереомер не наблюдался?

Руковец Татьяна Анатольевна:

Нет.

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

Все, спасибо.

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

Так, давайте слайд пятый. Здесь Вы сказали, что Вами изучена реакция. Что имеется в виду под словом «изучена»?

Руковец Татьяна Анатольевна:

Ну, скажем так, изучено превращение в том плане, что есть предполагаемый механизм данной реакции и точно определена структура продуктов.

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

Ну, то есть, условия вы подбирали, допустим?

Руковец Татьяна Анатольевна:

Мы пробовали проводить данную реакцию не в уксусной, а в серной кислоте и в серной кислоте – в условиях избытка серной кислоты, вообще в сильноокислой среде данная реакция не шла.

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

Но у Вас тут есть серная кислота.

Руковец Татьяна Анатольевна:

Здесь серная кислота используется для получения именно нитрозилсерной кислоты, которая затем вводится в реакцию с ариламинонафтохинонами.

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

Слайд двенадцатый. Вот здесь разные соединения разными путями получали, а на тринадцатом вообще третий путь. Почему?

Руковец Татьяна Анатольевна:

Дело в том, что соединение, которое у нас было из доступных для получения аминиминов 7 - это как раз 3,4-диоксонафталин-1-сульфонат натрия и в основном для получения исходных 4-ариламинонафтохинонов мы его использовали. Здесь мы его использовали по аналогии с литературными данными, то есть мы ориентировались уже на те способы, которые были в литературе, плюс те соединения, которые у нас были в наличии.

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

Вдруг бы все одним пошло методом, нет?

Руковец Татьяна Анатольевна:

Ну, одним методом... Здесь еще надо учитывать, что амины обладают разной нуклеофильностью.

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

Давайте двадцать шестой слайд. Двадцать шестой. Здесь вот эти черточки, они что значат?

Руковец Татьяна Анатольевна:

Эти черточки значат, что для данных соединений не исследовалось их действие на линию клеток хронического миелоидного лейкоза.

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

А почему, ведь они самые активные. Вот эти, 9ж.

Руковец Татьяна Анатольевна:

Дело в том, что мы исследовали, ну, скажем так, отдавали, да, не мы исследовали, мы отдавали полученные нами соединения на исследование, это было, скажем так, несколько лет назад – тогда не исследовали на миелоидный лейкоз.

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

Их заинтересовали эти соединения?

Руковец Татьяна Анатольевна:

В целом, да, но непонятно было, какие мишени в организме могли бы на эти соединения реагировать. То есть, первичный скрининг только провели.

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

Просто у Вас в задачах звучит это более серьезно, чем это было здесь. Так, еще вопросы, пожалуйста.

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

Дайте двадцатый слайд, пожалуйста. Ну, понятно, что у Вас это структура, для одного соединения сделано РСА.

Руковец Татьяна Анатольевна:

Да.

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

А вот в растворе – не может быть для него, не может существовать он в такой бициклической форме? А может быть в открытой форме, то есть кето-, такой, с раскрытием цикла? Есть ли спектры ЯМР ^1H и ^{13}C .

Руковец Татьяна Анатольевна:

Мы их исследовали достаточно подробно как раз именно с помощью ЯМР ^1H и ^{13}C .

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

Вы исключили открытую форму?

Руковец Татьяна Анатольевна:

Мы исключили.

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

То есть, Вы рассматривали такой вариант?

Руковец Татьяна Анатольевна:

Вообще, мы его не предполагали.

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

Вообще, можно было предположить циклическую таутомерию, в кристалле - циклическую, а в растворе - открытую форму. И седьмой слайд, пожалуйста. Так, вот седьмой слайд. Вы там отнесли для N-оксидов вот эти два сигнала. А Вы уверены, что это относится именно к N-O. В последнее время к этому стали очень осторожно относиться. Есть ли

доказательства, что это N-оксиды? Или совсем другое, потому что есть работы, где показано, что это не N-оксидные, не N-O, а C-N-связь. Углерода с азотом N-оксида. На каком основании Вы сделали это отнесение?

Руковец Татьяна Анатольевна:

Мы здесь ориентировались на литературные данные, но и плюс, естественно, так как соединения исследовались не только на ИК-спектроскопии.

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

Именно отнесение – вот, как? Понятно, что к карбонильной группе вопросов нет, а именно к N-оксидной, а не C-N.

Руковец Татьяна Анатольевна:

По данным литературы.

Член диссертационного совета – д.х.н. Иванов Андрей Викторович:

Татьяна Анатольевна, Вы упорно избегаете термина «водородная связь», который в Вашей работе, по сути, ну хотя бы несколько раз должен был прозвучать, особенно с учетом довольно плотного изучения строения с помощью РСА, особенно с учетом всех методов - тем более, что на многие вопросы, в том числе, на мой, возможно, ответ кроется ровно в ней. Давайте, мы дадим Вам возможность немножко рассказать нам о водородной связи в этих соединениях, тем более, многое из того, что у Вас спрашивали, именно с этим ответом должно было быть связано. Расскажите, пожалуйста, о водородных связях в полученных Вами продуктах.

Руковец Татьяна Анатольевна:

Можно на любом примере?

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

Где Вам удобно.

Руковец Татьяна Анатольевна:

Вот, вернемся к диолам 12 а,б. Здесь мы предполагаем наличие водородных связей в соединении 12 а между двумя молекулами. Между карбонильными группами одной молекулы и гидроксильными группами второй молекулы.

Член диссертационного совета – д.х.н. Иванов Андрей Викторович:

Подождите, Вы назвали ее межмолекулярной?

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

Это имеется в виду в кристалле?

Член диссертационного совета – д.х.н. Иванов Андрей Викторович:

Это, скорее всего, классическая бифуркационная, кажется, она так называется? Которая на два кислорода и один водород. Бифуркация. Но она внутримолекулярная.

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

Вы имеете в виду, вторая молекула – это межмолекулярная?

Руковец Татьяна Анатольевна:

Мы предполагаем, что все-таки между двумя молекулами образуются две водородные связи. Две ОН-группы, которые по данным РСА в цис-расположении находятся, с двумя карбонилами другой молекулы. И, соответственно для соединения 126 установлено, что, так как там находится молекула воды в кристалле, то, соответственно, она тоже удерживается за счет водородной связи.

Член диссертационного совета – д.х.н. Иванов Андрей Викторович:

Хорошо, Вы сейчас говорите о причинах или способах упаковки кристалла. Давайте про растворы порассуждаем. Реакции ведь идут всегда в растворах и стабилизация всегда нужна в растворах.

Руковец Татьяна Анатольевна:

Да, но дело в том, что рентгеноструктурный анализ проводился для твердых образцов. И данные соединения обладают достаточно низкой растворимостью.

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

Имелось в виду, как водородные связи в реагирующих молекулах, субстратах, могут влиять на их реакционную способность. То есть, не на укладку в кристаллах РСА. То, что мы долго обсуждали – кето-спирт, восемнадцатый слайд. Вот, соединение одиннадцать, оно стабилизировано внутримолекулярной водородной связью или ее нет? Почему здесь идут именно такие процессы, ну, точнее вы предполагаете, что они идут.

Руковец Татьяна Анатольевна:

Ну, очевидно, да, что внутримолекулярная водородная связь между карбонилем и гидроксильной группой енольного фрагмента может возникать.

Член диссертационного совета – д.х.н. Иванов Андрей Викторович:

Андрей Викторович, удовлетворены, нет?

Член диссертационного совета – д.х.н. Иванов Андрей Викторович:

Благодаря Вам, Константин Петрович, да, спасибо!

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

Еще маленький вопросик. Скажите, пожалуйста, Вы изучали медико-биологическую активность Ваших соединений. Вот у меня вопрос такой – альфа-дикетонная группировка оказывает какое-то влияние особое на биологическую активность Ваших соединений? Это когда карбонильные группы в положении 1,2.

Руковец Татьяна Анатольевна:

Судя по низкой активности соединений 12, фрагмент дикетона какого-то решающего влияния здесь на цитотоксическую или антипролиферативную активность не оказывает. Возможно, снижает, возможно, в принципе, нет.

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

Ну что, наверное, достаточно. Так, спасибо, теперь переходим к следующему пункту – выступление научного руководителя.

Научный руководитель, д.х.н. Горностаев Леонид Михайлович:

Уважаемые члены совета, я хочу сказать, что с Татьяной Анатольевной я познакомился достаточно давно. Я пришел работать еще в медицинский наш университет им. Войно-Ясенецкого и там была кафедра, она и сейчас есть – биохимии и так далее. Но кафедра мало занималась химией, там совсем другие очень интересные идеи, вот. И я решил, что сможем с помощью Татьяны Анатольевны и еще там была одна сотрудница, заниматься вот чисто органической химией. Она работала очень старательно и, откровенно говоря, многому научилась, когда приходила работать в педуниверситет, где моя главная работа. Вот, она освоила. Я понимаю, что не все так гладко получалось, но, по-моему, она выполнила очень хорошую работу. У нас были такие нюансы. Эта работа была готова еще года три назад, по-моему, практически. Вот тогда можно было... Я сам защищал кандидатскую диссертацию, будучи соискателем, тогда это позволялось. Сейчас соискателем быть нельзя, нужно быть именно аспирантом. И аспирантом сейчас, если говорить о нашем вузе, в нашем вузе сейчас есть аспирантура только очная, заочной нет. Стоит эта аспирантура триста тысяч в семестр, по-моему. Триста тысяч рублей, ну или... все наоборот, получается, понимаете. Есть такие там люди, которые имеют такие деньги, их родители, конечно... Ну, здесь я совсем говорю сейчас не об этом, а о том, что Татьяна Анатольевна очень старалась и она много освоила и считаю, что, вот, повторяю, что я очень уважаю Татьяну Анатольевну, у нее были свои проблемы совсем другие, личного плана. Она вообще, молодец, конечно. Я хочу сказать, что нагрузка учебная у нее была просто жуткая, я поражаюсь, как она успевает еще что-то делать. Поэтому я поддерживаю ее во всем и прошу совет отнестись с пониманием к нашему диссертанту. Спасибо!

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

Вывод какой? Вы поддерживаете присуждение искомой степени, Леонид Михайлович?

Научный руководитель, д.х.н. Горностаев Леонид Михайлович:

Я – конечно!

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

Ольга Анатольевна, Вам предоставляется слово для оглашения документов, поступивших в совет.

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

Я познакомлю вас с заключением организации, в которой выполнялась диссертация – Красноярский государственный педагогический университет. Диссертация выполнена на кафедре биологии, химии и экологии Красноярского государственного

педагогического университета. В период подготовки диссертации соискатель Руковец Татьяна Анатольевна работала старшим преподавателем на кафедре биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии Красноярского государственного медицинского университета. Татьяна Анатольевна в 2007 году окончила Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский федеральный университет» по специальности «Химия»; освоила программу магистратуры по направлению подготовки Педагогическое образование в Красноярском государственном педагогическом университете.

С 2017 по 2021 г. Татьяна Анатольевна обучалась в аспирантуре по заочной форме обучения по направлению подготовки «Химические науки», профиль программы «Органическая химия» в Красноярском государственном педагогическом университете. Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2019 г. в Красноярском государственном педагогическом университете.

Научным руководителем является доктор химических наук, профессор Горностаев Леонид Михайлович, профессор кафедры биологии, химии и экологии Красноярского государственного педагогического университета.

По итогам обсуждения принято следующее заключение. Диссертационная работа выполнена на достаточно высоком научном уровне с привлечением передовых методов, а также с применением современного научного оборудования. Автор диссертации является вполне сложившимся научным сотрудником, способным решать поставленные научные задачи. Достоверность результатов и обоснованность выводов не вызывают сомнений. Личный вклад соискателя заключается в поиске и анализе научной литературы по теме диссертации и участии в разработке плана исследования. Автором осуществлены все химические эксперименты, включая выделение и очистку продуктов, а также запись УФ и ИК-спектров. Автор осуществлял подготовку материалов к публикации в научных журналах, представлял их в докладах на научных конференциях.

Направление диссертационного исследования является новым для 4-амино-1,2-нафтохинонов. В ходе выполнения работы получены новые оригинальные результаты, имеющие теоретическое значение, а некоторые синтезированные продукты обладают противоопухолевой активностью.

Достоверность обеспечена тщательностью проведения эксперимента и применением современных физико-химических методов исследования.

Результаты работы представлены в шести статьях в рецензируемых научных журналах, индексируемых в международных системах цитирования, четырнадцати тезисах докладов и материалов на Межрегиональных, Всероссийских и Международных конференциях. Перечисленные работы достаточно полно отражают содержание диссертации. Вклад

соискателя в публикации является основным. Диссертационная работа рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности Органическая химия.

Заключение принято на расширенном заседании кафедры биологии, химии и экологии Красноярского государственного педагогического университета. Присутствовало на заседании 15 человек. Результаты голосования – все «за». Подписано председателем семинара, д.б.н., заведующим кафедрой биологии, химии и экологии Антиповой Е.М., утверждено проректором по научной работе Красноярского государственного педагогического университета, профессором, д.п.н. Ильиной Ниной Федоровной.

Также далее я представлю вашему вниманию отзыв ведущей организации – Уральский федеральный университет имени первого президента России Ельцина. В отзыве ведущей организации отмечается, что обладает актуальностью, поскольку производные 1,2-нафтохинона имеют большое теоретическое и практическое значение, являются составной частью важных в физиологическом отношении природных соединений и структурной основой веществ, обладающих широким спектром полезных свойств. Далее в отзыве ведущей организации отражается структура диссертации, отмечается, что первая глава диссертации представляет собой литературный обзор по синтезу и свойствам 1,2-нафтохинона и его производных, он хорошо и грамотно написан, дает достаточно полное представление о работах предыдущих исследователей в области производных 1,2-нафтохинона. Далее в отзыве ведущей организации несколько замечаний по тексту разбросано, поэтому замечания к главе второй, где приведены собственные результаты, находятся в данном разделе. Обсуждение начинается с превращения 4-ариламино-1,2-нафтохинонов в 7-оксиды под действием нитрозилсерной кислоты. Утверждается, что оно протекает по катион-радикальному механизму, поскольку требует использования избытка нитрозилсерной кислоты в уксусной кислоте, что, по-видимому, из-за частичного протонирования атома азота препятствует обычному электрофильному замещению при двойной связи. Однако, сама циклизация 2-нитрозодифениламинов в феназин-N-оксиды не является тривиальной и требует пояснений, т.к. ранее для их получения использовались 2-нитродифениламины. В связи с тем, что реакции с нитрозилсерной кислотой составляют лишь малую часть работы, непонятно почему она фигурирует в названии всей диссертации. Завершая анализ полученных диссертантом результатов, следует отметить, что наряду с разработкой новых методов получения различных конденсированных гетероциклических систем на основе 1,2-нафтохинона, в работе продемонстрирована изомеризация 4-ариламино-1,2-нафтохинонов в 2-ариламино-1,4-нафтохиноны. Таким образом, настоящая диссертационная работа вносит существенный вклад в синтетическую органическую химию, сделав более доступными для дальнейших исследований целый ряд сложных полициклических гетероциклов.

Экспериментальная часть работы содержит описание методов синтеза. Выводы, сделанные в работе, полностью обоснованы, а строение всех полученных веществ надежно доказано с привлечением всех современных методов анализа, включая 2D ЯМР и РСА.

Обсуждение результатов написано грамотно и профессионально, а схемы реакций выполнены аккуратно и практически без опечаток, но на схеме 41 в структуре 85 отсутствует R, а на стр. 56 должно быть 213. Используемая в работе сплошная нумерация соединений очень неудобна для чтения и поиска соединения в экспериментальной части. Кроме того, желательно, чтобы нумерация в автореферате и в диссертации совпадала. Опять же, для удобства читателей, необходимо было обсудить механизм взаимодействия между двумя электрофильными субстратами (схема 27) и явно нетривиальной реакции, представленной на схемах 29 и 30. Других замечаний по оформлению и написанию диссертации нет, однако, при ознакомлении с текстом работы, возникли следующие вопросы:

1. Структуры 17ж и 22е являются одним и тем же соединением, записанным в разных таутомерных формах. Какая из них правильная?
2. Движущей силой изомеризации 4-ариламино-1,2-нафтохинонов в 2-ариламино-1,4-нафтохиноны является только ВМВС или есть и другие факторы?
3. Непонятно, какую роль выполняет нитрит натрия в реакциях на схемах 45 и 46 и почему образуются феназин-оксиды, а не феназины?

В целом, автореферат и публикации полностью отражают основное содержание диссертации, которая вносит ощутимый вклад в химию 1,2-нафтохинона. Работа выполнена на высоком научном уровне и производит хорошее впечатление. Диссертация представляет собой актуальное исследование и отвечает всем требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», а ее автор, Руковец Татьяна Анатольевна, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата наук по специальностям 1.4.3. – Органическая химия.

Отзыв утвержден на заседании кафедры органической химии и высокомолекулярных соединений Уральского федерального университета 26 декабря 2022 года, подписан заведующим кафедрой органической химии и высокомолекулярных соединений Института естественных наук и математики Уральского федерального университета, д.х.н. по специальности «Органическая химия» Сосновским Вячеславом Яковлевичем. Отзыв утвержден проректором по науке университета Германенко А. В.

Татьяна Анатольевна, пожалуйста, ответьте на замечания ведущей организации.

Руковец Татьяна Анатольевна:

Позвольте сами замечания не повторять, они здесь прописаны. Что касается замечания (вопроса) по поводу схемы из литературного обзора. Эти схемы, точнее механизмы этих реакций подробно обсуждаются в работе моей коллеги Фоминых Ольги Игоревны, ссылку

здесь я на работу даю (указывает на слайд). Реакция (схема 27), здесь эта реакция представлена, она была достаточно неожиданной для проводящих ее исследователей, она не требовала участия внешних окислителей или восстановителей.

По поводу использования нитрозилсерной кислоты в названии самой работы: мы не только впервые получили 7-оксиды бензо[а]феназин-5,6-дионов, но и также исследовали их химические свойства, проводили функционализацию, исследовали биологическую активность полученных продуктов. Поэтому мы решили нитрозилсерную кислоту включить в название диссертации.

Что касается третьего замечания про отсутствие радикала, здесь мы полностью согласны. Две структуры 17ж и 22е – это прототропные изомеры, то есть, по сути, разные соединения.

Что касается внутримолекулярной водородной связи, в обсуждении о ней не говорилось, подробные маршруты изомеризации в самом докладе были озвучены, то есть это два маршрута с образованием соответствующих промежуточных соединений.

О роли нитрита натрия на схемах из обсуждения результатов. Согласно данным, представленным в статье 1986 года С.П. Титовой, А.К. Аринич, М.В. Горелика (ссылка на слайде), перегруппировка Фишера-Хеппа включает изомеризацию N-нитрозосоединений в соответствующие пара-нитрозоариламины и, в редких случаях, в орто-нитрозоариламины, которые далее циклизуются в феназин-N-оксиды. И именно для образования промежуточных N-нитрозоаминов требуется нитрит натрия. На замечания ответила.

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

Следующий блок документов – это отзывы на автореферат. У нас семь отзывов на автореферат, все они положительные. Первый отзыв подписан научным сотрудником Лаборатории магнитных явлений Института химической кинетики и горения, кандидатом химических наук по специальности «Органическая химия» Степановым Александром Александровичем. Отзыв положительный и без замечаний. Следующий отзыв подписан доктором химических наук по специальности «Органическая химия», старшим научным сотрудником лаборатории Элементоорганического синтеза Института органической и физической химии имени Арбузова Чугуновой Еленой Александровной. Отзыв положительный и без замечаний. Отзыв, подписанный деканом факультета химии Российского государственного педагогического университета имени Герцена Макаренко Сергеем Валентиновичем и старшим научным сотрудником лаборатории нитросоединений Российского государственного педагогического университета имени Герцена кандидатом химических наук по специальности «Органическая химия» Пелипко Василием Васильевичем, г. Санкт-Петербург. Отзыв положительный, при прочтении автореферата возникли следующие вопросы и замечания:

1. Изучаемые в работе 4-ариламино-1,2-нафтохиноны получены из 3,4-диоксонафталин-1-сульфоната натрия, однако на примере соединения 1 ж показано, что они могут быть получены из 1,2-нафтохинона. С чем связан, в таком случае, выбор основного метода получения?

2. Исходя из названия работы «Реакции 4-амино-1,2-нафтохинонов с нитрозилсерной кислотой и аминонуклеофилами» вызывает вопрос использование нингидрина в качестве реагента в реакциях с 4-ариламино-1,2-нафтохинонами и 2-(R-амино)-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4H)-онами.

3. Чем обусловлен выбор антипролиферативных свойств при изучении биологической активности соединений 5 а,б, 9 в,д,ж, 12 а,б, 13а-в?

4. Несколько неясной остается последовательность изложения материала, а именно, глава «Обсуждение результатов» начинается разделами с описанием химии 4-ариламино-1,2-нафтохинонов (разделы 2.1, 2.2), а методы их синтеза следуют за ними (раздел 2.3).

Следующий отзыв подписан директором института естественных и социально-экономических наук, заведующей кафедрой химии Новосибирского государственного педагогического университета, доктором химических наук по специальности «Органическая химия», доцентом Кандалинцевой Натальей Валерьевной. Структура автореферата соответствует требованиям, он хорошо оформлен; вместе с тем при его прочтении возникли следующие замечания:

1. На странице 9 автор пишет «Учитывая, что превращение 1→2 возможно лишь при использовании избытка нитрозилсерной кислоты, можно полагать, что реакция протекает по катион-радикальному механизму...». Не вполне понятна причинно-следственная связь между мольным соотношением реагентов и вкладом радикальных процессов в механизм превращения.

2. Обсуждение результатов начинается с взаимодействия 4-ариламино-1,2-нафтохинонов с нитрозилсерной кислотой, а способ синтеза соединений из коммерчески доступного реагента 6 приводится много позднее – на схеме 5 видим превращение 6→1. Традиционно используют обратную логику изложения.

Отзыв, подписанный ведущим научным сотрудником кафедры органической химии, доктором химических наук, профессором Бабаевым Евгением Вениаминовичем, Московский государственный университет. Замечания практически отсутствуют, в качестве одного из замечаний неочевидный механизм аминирования 1→7, поскольку в указанных условиях при кипячении в 85%-ной водной уксусной кислоте отсутствует амин, нарисованный над стрелкой.

Ну и еще один отзыв, подписанный нашими коллегами Тихоокеанского института биоорганической химии, доктором химических наук, главным научным сотрудником

лаборатории органического синтеза природных соединений Новиковым Вячеславом Леонидовичем и кандидатом химических наук, старшим научным сотрудником той же лаборатории Пелагеевым Дмитрием Николаевичем. Здесь мне читать долго придется. Сложные структурные исследования нередко приводят к появлению ряда вопросов. В случае материала диссертации Руковец Т.А. они заключаются в следующем:

1. На рисунке 1 представлена структура соединения (5a) с указанием значений химических сдвигов всех протонов. Как делалось отнесение сигналов всех ароматических протонов? Почему сигнал протона Н-4 находится в самом слабом поле (8.73 м.д.)? Не может ли он быть сигналом протона Н-1? Присутствует ли в этом соединении внутримолекулярная водородная связь между протоном НО-группы и одним из элементов структуры соединения (5a) - или третичным атомом N пирролидинового цикла, что можно было бы установить методом ИК-спектроскопии?

2. При анализе ИК-спектра триона (12a) автор делает вывод, что широкая интенсивная полоса в области $3220 - 3420 \text{ см}^{-1}$ относится к валентным колебаниям О-Н связей двух ОН-групп, связанных межмолекулярными водородными связями с двумя карбонильными группами другой молекулы этого триона. Снимались ли ИК-спектры соединения (5a) с разбавлением его растворов в таких растворителях как CCl_4 или хлороформ? Не были ли обнаружены при этом внутримолекулярные водородные связи, образование которых представляется возможным?

3. Было ли соединение (3a) получено ранее?

Тщательное ознакомление с материалом автореферата привело нас к необходимости сделать несколько замечаний.

Замечания общего плана: 1. Поскольку Татьяна Анатольевна сменила фамилию после замужества, следовало после фамилии Руковец поставить на титульном листе в скобках девичью фамилию – Лященко. Если этого нельзя было сделать по каким-то причинам на титульном листе, то данное уточнение следовало сделать в ссылке на статью № 2 списка публикаций автора.

2. По нашему мнению название диссертационной работы не отражает полностью суть выполненных автором исследований. Такое название как «Реакции 4-амино-1,2-нафтохинонов с аминонуклеофилами, нитрозилсерной кислотой и нингидрином» было бы всеобъемлющим.

Замечания частного порядка:

1. В схемах 5 и 6 не приведены условия проведения реакций; в схеме 8 не указана температура реакции и выход продукта (1ж); в схемах 1, 3, 7 - 12 не указано время реакций, а в схеме 9 не указана к тому же температура реакции.

2. В схемах 2 и 3, где рассматриваются предполагаемые механизмы реакций, следовало бы обозначить все представленные интермедиаты большими буквами русского или, по

крайней мере, латинского алфавита. Не понятно, почему в схеме 3 один из находящихся в квадратных скобках интермедиатов обозначен цифрой 4? Образование этого интермедиата в ходе рассматриваемой реакции никак не доказано, оно лишь предполагается.

3. Название «N-пирролидиноил» одного из радикалов в положении 11 соединений типа (5) является более предпочтительным, чем использованное «пирролидин-1- карбонил».

4. Не понятно, как надо нумеровать соединения типа (5) в схеме 4: (5а-в), как написано, или (5а,б,д)?

5. Обозначения радикалов в соединении (7е) (схема 7) должны быть такими: X=Br, R=4-Me-Ph, R1=n-Bu, а не X=Br, R=4-Me-Ph, R1=4-Me-Ph, как указано в тексте.

6. В схеме 9 исходными должны быть соединения (7а-з) а не (7а-ж). Равным образом это относится и к продуктам типа (9). Кроме того, в обозначениях продуктов типа (9) пропущено 9ж и неправильно обозначен 9з.

7. В рисунке 10 обозначение радикала R для соединения 9ж должно быть n-Bu, а то значение, что приведено (R=4-OMe-Ph), относится к соединению 9з.

8. Правильным названием соединения (7к) (стр. 17) должно быть (4Е)-2-(3-метилфениламино)-4-(3-метилфенилимино)нафталин-1(4Н)-он.

9. В списке публикаций в статьях № 1 и № 4 не приведены номера томов указанных журналов, а в статье 3 допущена неточность в названии журнала. Слово «Академия» пишется в нем с заглавной буквы.

10. Прилагательные, характеризующие статус различных конференций и съездов (Международные, Всероссийские, Межрегиональные), пишутся с заглавной буквы. Пространный ряд мелких замечаний не может, конечно, оказать негативного влияния на общую положительную оценку диссертационной работы.

Так, и еще один отзыв на автореферат я не озвучила, это отзыв, подписанный доктором химических наук, ведущим научным сотрудником лаборатории Органического синтеза Института химической биологии и фундаментальной медицины Годовиковой Т.С. Отзыв положительный, в качестве замечания можно отметить неполное соответствие названия работы и ее содержания. Так, исходя из названия «Реакции 4-амино-1,2-нафтохинонов с нитрозилсерной кислотой и аминонуклеофилами» не понятен выбор в качестве реагента нингидрина, то есть автор рассматривает более широкий круг реакций, чем заявлено в названии. По-видимому, также следовало более расширенно прописать выводы из проделанной работы, не ограничиваясь простым перечислением исследованных превращений.

Всё, Татьяна Анатольевна, пожалуйста.

Руковец Татьяна Анатольевна:

Позвольте ответить на замечания к автореферату.

Итак, по поводу получения исходных соединений – 4-ариламино-1,2-нафтохинонов – здесь мы использовали доступный имеющийся у нас в лаборатории 3,4-диоксонафталин-1-сульфонат натрия, поэтому выбор был обусловлен именно этим. Что касается использования нингидрина в качестве реагента в реакциях с соответствующими субстратами – в предыдущей работе, которая также выполнялась на кафедре биологии, химии и экологии Красноярского пед. университета были изучены реакции производных 1,4-нафтохинона с нингидрином, причем некоторые продукты проявляли высокую биологическую активность и нами было показано, что аминопроизводные 1,2-нафтохинона также реагируют с нингидрином. И если связать именно с названием работы, то здесь амино(имино)производные 1,2-нафтохинона как раз были получены без участия нингидрина, далее они уже функционализировались с использованием нингидрина.

Выбор антипролиферативных свойств при изучении биологической активности обусловлен имеющимися в литературе данными о таком виде активности для соединений, содержащих фрагменты, подобные тем, которые мы обнаруживали в синтезированных нами соединениях.

Что касается последовательности изложения материала, то мы представили материал в работе таким образом, как раз представлялось удобным для восприятия.

Так, далее, ответ на замечания, представленные в отзыве Кандалинцевой Н.В.

Превращение 4-ариламино-1,2-нафтохинонов в бензофеназин-N-оксиды. В диссертации сообщается, что 4-ариламино-1,2-нафтохиноны при обработке нитрозилсерной кислотой в концентрированной серной кислоте не изменяются и мы нашли, что данные превращения протекают именно при действии нитрозилсерной кислотой в уксусной кислоте с выделением оксидов азота. Второе замечание – здесь опять же мы представили материал в той последовательности, которая нам представлялась удобной.

Замечание (Бабаева Е.В.) по поводу неочевидного механизма аминирования соединений 1 в 7. По всей видимости, автор отзыва имел в виду схему изомеризации 4-ариламино-1,2-нафтохинонов в 2-ариламино-1,4-нафтохиноны, которые превращаются двумя путями, которые были описаны в автореферате.

Далее, замечания в следующем отзыве (Новиков В.Л., Пелагеев Д.Н.).

Структура соединения 5a – это продукт взаимодействия 7-оксидов бензо[а]феназин-5,6-дионов с пирролидином, здесь мы делали отнесение сигналов на основе как раз электроноакцепторного влияния соседних групп, которые большее воздействие оказывают как раз на атом водорода в положении 4. ИК-спектры соединений 5 нами не были сняты и, соответственно, не обсуждаются.

Далее, следующее замечание, которое касается ИК-спектров. Здесь соединение 5 а подразумевается из автореферата, это как раз диолы, которые в докладе были обозначены 12

а,б. Дело в том, что данные соединения отличаются очень малой растворимостью в хлороформе и четыреххлористом углерода, поэтому ИК спектры снимались только для твердых образцов. Продукт 3а – в автореферате это продукт взаимодействия 7-оксидов бензо[а]феназин-5,6-дионов с метанольным раствором щелочи, это соединение описано ранее в литературе (ссылка на слайде), оно и нами было получено в том числе встречным синтезом – реакцией 1,2-фенилендиамина с нингидрином. Далее, замечание о том, что тема диссертационной работы не отражает полностью всех выполненных исследований. Здесь я уже частично на это замечание из другого отзыва ответила. Возможно, стоило расширить название, но опять же нингидрин использовался как для функционализации тех продуктов, которые получаются в результате реакций, описанных в нашем названии. Мы решили оставить название в том виде, в котором оно было заявлено. Далее, следующее замечание о том, что не везде указаны условия и время проведения реакций. С этим замечанием мы полностью согласны. Продукт 1ж из автореферата нами не выделялся. Что касается обозначения интермедиатов – мы обозначили один из интермедиатов цифрой 4 – это интермедиат, который подобен, скажем так, тем соединениям, которые образуются в результате бензиловой перегруппировки и так как мы делали в тексте отсылку к этому интермедиату, то именно его цифрой и обозначали. Что касается названия соединения, содержащего пирролидин – здесь сложные названия давались с помощью компьютерных программ. Соединения 5а-в, либо 5а,б,д – так как было получено из исходных соединений три продукта, они были обозначены а,б,в. Что касается обозначений радикалов – здесь частично согласны, и есть частичное несогласие с замечаниями. Седьмое замечание. На рисунке 10 соединение исходных соединений 7 было на один больше, чем продуктов, поэтому и обозначение – где – то 7а-з, где-то 9а-ж. Восьмое замечание – с названием полностью согласны, что здесь следовало исправить. По поводу списка публикаций и названий конференций, мы, конечно, согласны. Всё.

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

Так, вопросы какие-то есть по ответам? Тогда переходим к следующему пункту - это выступления официальных оппонентов. Первый оппонент, выступает доктор химических наук Клименко Любовь Степановна, профессор Института нефти и газа Югорского государственного университета, г. Ханты-Мансийск. Вам слово!

Официальный оппонент – д.х.н. Клименко Любовь Степановна:

Сейчас уже довольно подробно обсудили всю работу, поэтому, конечно же, весь отзыв полностью я зачитывать не буду, повторяться не хочется. Единственное, что хочется сразу отметить – судя по публикационной активности – и зарубежные источники и российские авторы, - интерес к химии хинонов, к химии полициклических хинонов не ослабевает уже которое десятилетие, потому что исследователи используют высокую реакционную

способность хинонов, которые являются синтонами для получения различных классов органических соединений. Более того, это широкий спектр практических областей использования – все знают, что это красители, что это вещества для создания средств оптической записи хранения информации. В последние годы очень активизировалась работа, особенно зарубежных авторов по созданию оптических сенсоров на основе именно производных хинонов. Ну, и то, что ряд природных и синтетических производных хинонов обладает мощной биологической активностью, тоже широко используется, синтезируются новые производные. Вот в этой связи, конечно же, мы заслушали работу Татьяны Анатольевны Руковец, которая является безусловно актуальной и значимой, как в изучении различных превращений данного класса хинонов – 1,2-нафтохинонов, так и в перспективе получения новых потенциально биологически активных соединений. Ну, несколько слов о структуре диссертации, она написана традиционно, объем у нее 130 страниц, много схем, рисунков, работа богато иллюстрирована, что, конечно, помогает восприятию довольно сложного материала. По ходу работы: понятное дело, есть введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальная часть, выводы и список литературы, который содержит 137 ссылок. Содержание автореферата полностью отражает содержание самой диссертационной работы. Во введении обоснована актуальность и сформулированы цели и задачи. Понятно, что литературный обзор раскрывает те данные, которые имеются на сегодняшний день по этой тематике. Литературный обзор состоит из нескольких блоков, очень подробно описана биологическая активность природных 1,2-нафтохинонов, методы их синтеза, отдельно описываются известные данные по амин-иминной таутомерии производных 1,2- и 1,4-нафтохинона. Приведены примеры, имеющиеся в литературе по оксимированию производных 1,4-нафтохинона и также примеры реакций с нингидрином. То есть, прочитав обзор, становится понятным, что автор имеет полное представление о современном состоянии достижений в данной области, которая изучается в работе. Во второй главе представлены результаты исследования, которые мы заслушали и активно обсудили. Третья глава – экспериментальная часть также написана традиционно, приведены все оборудование и методики и, конечно, следует отдать должное, подробные физико-химические характеристики каждого соединения, и для удобства читателя приведена структура с нумерацией. Конечно, это очень хорошо оформленная часть работы, которую можно легко прочитать, разобраться в спектральных характеристиках, благодаря приведенным структурам. По поводу новизны. Я думаю, всем стало очевидно, что практически все исследованные реакции являются принципиально новыми, не зря так много мы обсуждали возможные пути этих реакций. Понимаете, автору, в общем-то, способствовала удача, когда исследовались реакции и допустим, если можно было предсказать реакцию с нитрозилсерной кислотой – образование N-оксидов феназинов по аналогии с 1,4-нафтохиноном, которая делалась в этой же научной

группе, то на мой взгляд, это каскадное превращение в спиртовой щелочи предсказать было невозможно и заслуга автора, что разобрались в структуре, четко доказали, используя весь арсенал физико-химических методов анализа. Ну, по поводу новизны я не буду перечислять все превращения, еще раз скажу, они все носят принципиально новый характер. Понятно, что в ходе обсуждения стало ясно, что не все ясно по поводу механизма, но целью и задачей не ставилось изучение механизма вновь найденных реакций. Ставилась задача все-таки синтезировать новые гетероциклические соединения на базе 1,2-нафтохинонов с потенциальной биологической активностью и эта задача была выполнена. Логическим завершением исследования была последняя часть, последний раздел второй части диссертации – это проведенное исследование биологической активности и я считаю, что большой успех, что ряд синтезированных соединений имеют биологическую активность на уровне известных лекарственных препаратов. Достоверность приведенных результатов не вызывает сомнений, потому что подробно приведены спектральные характеристики, спектральные данные. Работа написана очень хорошо, ясным, четким языком. Какие-то небольшие опечатки есть, но я их не стала выносить на обсуждение. Но, в целом, очень аккуратно, очень тщательно оформленная работа. Ну, некоторые замечания у меня возникли, хотя принципиальных возражений я не вижу по поводу оценки данной работы. Эти замечания в целом даже что-то и выяснили уже в ходе обсуждения. Значит, вот эта центральная реакция с нитрозилсерной кислотой по механизму вот тоже хотелось бы тут уточнить. Если первая стадия является все-таки аналогом литературных превращений. Большой разброс в выходах от 60 до 95%, да вот в реакции с нитрозилсерной кислотой и по времени я тоже посмотрела экспериментальную часть - где-то выдержка 1 час, где-то 6 часов, я посмотрела, что заместители разной электронной природы и хотелось бы, чтобы автор прокомментировал, не связано ли это с влиянием заместителей на эффективность процесса. Ну и по поводу механизма, я вот уже начала говорить, что если первая стадия аналогична все-таки бензиловой перегруппировке, то когда уже участвует протон на следующих стадиях – здесь, конечно, хотелось бы уточнения, потому что среда щелочная, спиртовая щелочь. Ну, при обсуждении изомеризации доказан этими кинетическими измерениями ход процесса, но хотелось бы еще увидеть все-таки сравнительный анализ электронных спектров поглощения исходного соединения и продуктов реакции, потому что традиционно, особенно, у хинонщиков, в химии хинонов изменение хромофорной структуры мы всегда смотрим именно по электронным спектрам поглощения. Так, ну и тоже небольшое замечание – в экспериментальной части некорректна нумерация атомов углерода. В целом, конечно, эти замечания не являются принципиальными и, конечно, Татьяна Анатольевна Руковец выполнила большую, добротную синтетическую работу, показала мастерство и высокую квалификацию химика-синтетика, владеющего современными методами физико-химического анализа. В ходе работы было получено несколько серий новых

функционализированных производных 1,2-нафтохинона с потенциальной биологической активностью. В целом, цель исследования была достигнута и задачи исследования были выполнены полностью. Ну, здесь уже говорилось, что работа представлена в шести статьях в высокорейтинговых журналах, рекомендуемых ВАК для публикации диссертационных исследований, и были выступления на 14 конференциях разного уровня. Ну и на основании этого хотелось бы заключить, что представленная работа отвечает всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор – Татьяна Анатольевна Руковец заслуживает, безусловно заслуживает, присуждения ей степени кандидата химических наук по специальности «Органическая химия». Благодарю за внимание!

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

Спасибо, Любовь Степановна! Татьяна Анатольевна, ответьте, пожалуйста, на вопросы.

Руковец Татьяна Анатольевна:

Большое спасибо за Ваши вопросы и замечания, уважаемая Любовь Степановна. Позвольте ответить. Что касается использования исходных 4-ариламино-1,2-нафтохинонов с заместителями разной природы, здесь, как уже было сказано, наблюдался большой разброс в выходах продуктов, но нами не было выявлено какой-то закономерности, связывающей природу заместителя с выходом продукта и, по всей видимости, различные выходы здесь связаны исключительно с разной растворимостью продуктов, ну и соответственно выделены они были в разных количествах. Что касается механизма превращения 7-оксидов бензо[а]феназин-5,6 дионов под действием щелочи. Использование протона, которое вызывает вопросы здесь, безусловно, процесс может включать внутримолекулярное перемещение протонов в ходе реакции, что, собственно, было продемонстрировано нами на схеме. При обсуждении изомеризации, действительно, мы не привели сами электронные спектры поглощения, а спектральные характеристики соединений представлены только в экспериментальной части. Что касается замечания по поводу сигналов, здесь действительно была допущена неточность, и на данном слайде мы исправили эту неточность.

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

Спасибо! Любовь Степановна, Вы удовлетворены?

Официальный оппонент – д.х.н. Клименко Любовь Степановна:

Да, конечно.

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

Спасибо! Слово предоставляется второму официальному оппоненту, кандидату химических наук Савельеву Виктору Александровичу, старшему научному сотруднику Лаборатории медицинской химии нашего института.

Официальный оппонент – к.х.н. Савельев Виктор Александрович:

Добрый день, уважаемые коллеги! У меня отзыв короткий, но я постараюсь еще покороче изложить свои мысли. Производные 1,2-нафтохинона пользуются меньшим вниманием исследователей, чем производные 1,4-хиноидной структуры нафтохинона и 9,10 – антрахинона. Незамещенный 1,2-нафтохинон в природных источниках не обнаружен в настоящее время, но некоторые химические соединения, содержащие фрагмент 1,2-нафтохинона выделены из живых организмов и оказывается, что они обладают достаточно интересной биологической активностью. Введение в положение 4 1,2-нафтохинона гидроксо- или аминогруппы открывает возможность перехода от 1,2- к 1,4-хиноидной структуре. В связи с этим весьма интересной и актуальной представляется работа Руковец Татьяны Анатольевны, посвященная изучению химических превращений 4-ариламино-1,2-нафтохинонов и исследованию их химических свойств, химических свойств и биологической активности полученных продуктов. Актуальность темы исследования обусловлена интересом химиков к проблеме поиска новых химических соединений, обладающих высокоэффективной лекарственной активностью и несомненный теоретический интерес представляют синтетические трансформации соединений 1,2-хиноидной структуры в 1,4-хиноидную структуру, а также образование хинониминов. Диссертация имеет традиционное построение. Мне хотелось бы отметить литературный обзор, который посвящен синтезу 1,2-нафтохинона и его производных и в нем достаточно подробно отражены те реакции, которые далее обсуждаются в диссертации. Этот обзор написан хорошим языком, четко структурирован, завершён небольшим обобщающим заключением и плавно подводит к изложению основных результатов. Вот, на начальном этапе исследования реакция с нитрозилсерной кислотой и образование производных бензофеназин-N-оксида и далее его реакции. Здесь мне не хватило рассуждений о возможном механизме протекания процессов в реакции с нуклеофилами – спиртовым раствором щелочи и пирролидином. Обе реакции можно рассматривать как вариант бензильной перегруппировки 1,2-дикетонров. Чем объясняется различие продуктов реакции: структурными особенностями реагентов, различными условиями протекания процесса или различиями механизма реакций с участием гидроксида и пирролидина? В следующем разделе работы, который посвящен аминированию 4-ариламино-1,2-нафтохинонов -это довольно интересный раздел работы – я не буду перечислять достоинства здесь и практическую часть – хотелось бы сказать, в химии хиноидных соединений большое значение имеет электронная спектроскопия. И вот в работе, в тексте обсуждения, на мой взгляд, недостаточно внимания уделено обсуждению электронных спектров. Вот на странице 63 диссертации написана фраза «Анализ УФ-спектров 2-ариламино-1,4-нафтохинон-4-арилиминов свидетельствует в пользу 1,4-хиноидных структур», однако никакого обсуждения спектров в тексте относительно смещения максимумов поглощения, изменения экстинкции или вида спектра не приводится. Далее, мне хотелось бы отметить реакцию, продукты реакции

4-ариламино-1,2-нафтохинонов и 2-замещенных 4-гидроксиминафталин-1-онов с нингидрином, где получены сложные структуры. Хотелось бы задать вопрос по поводу структуры 102 а. Мне представляется неубедительным объяснение изменений в спектрах ЯМР при изменении температуры для соединения 102а (стр.71, 72 диссертации). В тексте утверждается о существовании этой структуры в виде димера, но ни на рисунке, ни в тексте нет никакого указания или обсуждения, за счет взаимодействия каких атомов возможна димеризация. Хотелось бы получить какие-то разъяснения. И, в принципе, вот, как мне кажется, изменение при температуре спектра ПМР в ДМСО могут быть связаны с разрушением каких-то внутримолекулярных водородных связей.

В целом, диссертация представляет собой добротную синтетическую работу, в которой описано около 40 новых соединений. Руковец Т.А. показала себя достаточно опытным, разноплановым химиком-синтетиком. В работе использованы достаточно разнообразные химические превращения, синтетические методы и реагенты. Широко используются различные физико-химические методы исследования органических соединений. Синтезированные в работе новые соединения были переданы на испытания биологической активности и некоторые из них проявили неплохую антипролиферативную активность по отношению к клеткам аденокарциномы толстой кишки и хронического миелоидного лейкоза.

Представленный в работе материал опубликован в виде 6 статей в отечественных журналах, и результаты работы достаточно хорошо докладывались на 14 всероссийских и международных конференциях.

Автореферат написан хорошим языком, вполне отражает содержание диссертации и, считаю, что работа выполнена в актуальном направлении на достаточно высоком научном уровне. Эта работа интересна и значима не только для химии хинонов и хиноидных соединений, но и для синтетической органической химии в целом, вполне удовлетворяет тем требованиям, которые предъявляются к диссертационным работам и, несмотря вот на некоторые недочеты в обсуждении результатов, я считаю, что Руковец Татьяна Анатольевна вполне заслуживает присуждения ей степени кандидата химических наук. Спасибо за внимание!

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

Спасибо, Виктор Александрович! Ответьте, пожалуйста, на вопросы, Татьяна Анатольевна.

Руковец Татьяна Анатольевна:

Большое спасибо за Ваши вопросы и замечания, уважаемый Виктор Александрович, позвольте ответить. Что касается первого замечания про взаимодействие 7-оксидов бензо[а]феназин-5,6-дионов с различными нуклеофилами. Действительно, реакция здесь проводится с разными реагентами - это метанольный раствор гидроксида калия и пирролидин.

Эти реакции включают в первом случае атаку гидроксид-анионом орто-хиноидного фрагмента, дальнейшее сужение цикла по типу бензиловой перегруппировки. А в случае реакции с пирролидином, последний проявляет высокую ожидаемую нуклеофильность и присоединяется к также к орто-хиноидному фрагменту, и мы предполагаем, что здесь дальнейшая стабилизация промежуточного продукта не требует дезоксигенирования феназин-N-оксидного фрагмента. Но при этом повторяю, что промежуточные продукты нами не выделялись, они лишь предполагаются. Точнее, промежуточные интермедиаты. Следующее замечание по поводу УФ-спектров. Действительно, мы согласны с тем, что стоило уделить больше внимания как приведению самих спектров исходных соединений и продуктов превращений, также и обсуждению УФ-спектров и спектральные данные здесь приводятся нами только в экспериментальной части. Что касается замечания о неубедительном объяснении изменений в спектрах ЯМР при разных температурах, здесь стоит напомнить по самой диссертации из обсуждения результатов. Замечено, что в спектре ЯМР ^{13}C диола **102a** при 24 °C обнаруживаются 25 сигналов, что соответствует ожидаемому количеству. Причем, сигнал с удвоенной интенсивностью при 130.2 м.д., очевидно, соответствует атомам $\text{C}^{3',5'}$. В то же время, при нагревании до 70 °C в спектре ЯМР ^{13}C число сигналов увеличивается до 29, причем исчезает сигнал с удвоенной интенсивностью, но появляются новые сигналы с меньшей интенсивностью в области 123 – 135 м.д. И следует отметить, что в спектре ЯМР ^1H , записанном при 70 °C, сигналы протонов диола **102a** являются уширенными по сравнению со спектром, записанным при комнатной температуре. Видимо, при 70 °C сигналы атомов ^{13}C в пара-толильном фрагменте становятся неэквивалентными вследствие того, что этот фрагмент занимает оптимальное положение в пространстве по отношению к соседним группировкам, например, к ОН-группам. Я постаралась ответить.

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

Спасибо, Татьяна Анатольевна! Виктор Александрович, удовлетворены, нет?

Официальный оппонент – к.х.н. Савельев Виктор Александрович:

Ну вот здесь я бы по поводу димера... в диссертации нет картинка этого димера. Первый-то вопрос, какова структура этого димера? И за счет взаимодействия каких атомов образуется димер?

Руковец Татьяна Анатольевна:

Мы здесь предполагаем, что димер мог бы образоваться за счет межмолекулярных водородных связей.

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

Покажите это соединение, **102a**. То есть у Вас структуры димера предполагаемой нет?

Руковец Татьяна Анатольевна:

Мы предполагаем, что соединение существует в виде димера, о чем свидетельствуют, на наш взгляд, данные физико-химических методов анализа.

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

Предполагаемой структуры нет, да, четкой?

Руковец Татьяна Анатольевна:

Димера, нет.

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

Виктор Александрович, принимаем ответ?

Официальный оппонент – к.х.н. Савельев Виктор Александрович:

Ну, давайте примем. Хотя, это дискуссионный момент.

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

Ладно, спасибо большое Татьяне Анатольевне! Теперь переходим к общей дискуссии. Кто хотел бы высказаться?

Член диссертационного совета – д.х.н. Иванов Андрей Викторович:

Давайте, я.

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

Конечно, столько ехать!

Член диссертационного совета – д.х.н. Иванов Андрей Викторович:

Что я хотел бы сказать. Вот я сижу, и у меня возникает понимание. Очень хороший пример, почему наука не возникает, особенно такие науки, как химия не возникают в чистом поле, да? Потому что наука всегда существует в определенной сформированной среде, ну, вот, например, как Новосибирский институт органической химии, или в Иркутском институте, на Урале. Она не может существовать в отрыве. То есть вся сегодняшняя дискуссия, включая последний вопрос – ну нет там наверняка никакого димера, просто интерпретация полученных сигналов – это тонкая наука сама по себе. И то, что Вы видите, это как раз та самая бифуркационная водородная связь. И вот все ваши изменения, они же не типичны, вы показываете, что у вас больше сигналов и четкое прецизионное соотношение при повышении температуры. Ну, это же не то, что не классически, это же здравому смыслу чаще всего противоречит – наоборот упирается картинка, более активно начинают двигаться фрагменты молекул друг относительно друга. У Вас наоборот смазываться должна картинка, у Вас она, наоборот, становится более прецизионной. Ну, это явно не так выглядит и чаще всего, конечно, наличие нормальной школы ЯМР-щиков, структурщиков оно решает такие вопросы. И не будет вопросов, почему не сделано там разбавление, не найдены там какие-то механизмы, доказательства меж – и внутримолекулярных связей. Они, ну как сказать... Вот для нас всех здесь это очевидно, потому что у нас здесь такие специалисты есть, всегда есть. Это всегда очень четкая коллаборация. Поэтому, вот в данном случае я хотел бы сказать

следующее. Мое убеждение, как члена совета, как руководителя научной группы, что вот Леонид Михайлович, я не первый раз вижу доклады или защиты подопечных Леонида Михайловича, ему, мне кажется, надо поставить памятник в этом смысле, потому что то, что он делает, он делает в тех условиях, в которых заведомо хуже, ну то есть один стартует на мопеде, а другой бежит следом на одной ноге. Вот ровно в этих условиях писалась данная работа. Если сделать такую поправку, то в целом, проделан титанический труд, полученные результаты достаточно хорошо интерпретированы, не всегда даже поняты – мне кстати, очень понравилось, как первый оппонент сегодня сказала, ведь действительно, даже нам не подчеркнули и не объяснили и пришлось отдельно спрашивать – а насколько свежая реакция? Та основная реакция с нитрозилсерной кислотой, да? Даже вот в принципе не объяснили, что это действительно оригинальная реакция. Поэтому при всех очевидных недостатках, при том, что есть какие-то моменты очень спорные в интерпретации, сделан достаточно хороший массив результатов, получен, осмыслен, вызвал много вопросов. Но, давайте не будем забывать, я об этом говорю на каждом заседании, скажу и сейчас, что кандидатская работа – это не завершённый труд, это скорее приглашение человека самого себя к дальнейшему исследованию, она квалификационная. Можем ли мы сказать, что Татьяна Анатольевна сможет когда-нибудь стать хорошим доктором наук? Я уверен, что да. Просто за счет того, что массив данных получен. Не до конца интерпретирован? Ну так, докторская – она этому научится. Поэтому я считаю, что, несмотря на то, что сегодня мы достаточно много критиковали некоторые моменты, мы видим, что некоторые интерпретации неверны и требуют еще дополнительного осмысления, я считаю, что как кандидатская работа, эта работа состоялась и как кандидат наук Татьяна Анатольевна состоялась тоже. Ей, конечно, надо уделять побольше времени вот смежным областям и контактам со структурщиками, с квантовиками. Кстати, бифуркационные связи очень хорошо квантовой химией предсказываются и так далее. А в целом я думаю, что, несмотря на такие вот замечания и недостатки я буду голосовать «за». Спасибо!

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

Так, спасибо! Еще кто-нибудь хотел бы высказаться? Ну, если нет, тогда заключая – проделан большой объем экспериментальной работы синтетической, найдены интересные превращения, часть соединений обладает биологической активностью. С точки зрения интерпретации механизмов и понимания того, что происходит, конечно, хотелось бы немножечко глубины, но с точки зрения вот именно квалификационной работы, я считаю, что Татьяна Анатольевна соответствует квалификации кандидата химических наук и буду голосовать «за». Теперь, Татьяна Анатольевна, Вам завершающее слово.

Руководитель Татьяна Анатольевна:

Я хотела бы сказать, что этот день был для меня очень ожидаемым в течение достаточно большого количества лет и мне даже в какой-то степени не верится, что он настал. Я хотела бы сегодня сказать большое спасибо моему научному руководителю, который вел меня все эти годы просто за руку к этому дню. Большое спасибо оппонентам, которые уделили свое время и свое внимание. Большое спасибо членам диссертационного совета за работу. Я очень рада, что сегодняшний день наступил, я ждала его буквально, как ребенок ждет Новый год. Спасибо!

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

Спасибо! Итак, переходим к голосованию. Комиссия предлагается – Шульц Эльвира Эдуардовна, Яровая Ольга Ивановна, Ткачев Алексей Васильевич. Кто за то, чтобы утвердить состав комиссии? Против? Воздержались? Прошу комиссию приступить к работе.

Член диссертационного совета – д.х.н. Шульц Эльвира Эдуардовна:

Уважаемые члены совета, разрешите огласить протокол заседания счетной комиссии по диссертационной работе. Присутствовало на заседании 17 человек, по профилю диссертации – 16 человек, роздано бюллетеней – 17, осталось не розданных бюллетеней – 4, оказалось в урне бюллетеней 17, все 17 проголосовали «за» присуждение ученой степени. С чем Вас и поздравляем!

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

Подождите, спасибо! Кто за то, чтобы утвердить протокол? Против, воздержались? Единогласно! Поздравляем Вас!

Так, теперь нам нужно принять заключение. Его рассылали. У кого-нибудь есть вопросы, замечания, правки? Кто за то, чтобы принять заключение? Против? Воздержались? Нет.

Все, спасибо, защита закончена.

Председатель диссертационного совета

д.х.н., профессор РАН

Учёный секретарь диссертационного совета

д.х.н.



Волчо К.П.

Лузина О.А.