

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

3 декабря 2021 г.

ЗАЩИТА ДИССЕРТАЦИИ

младшим научным сотрудником Лаборатории направленных трансформаций природных соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук Можайцевым Евгением Сергеевичем на тему: «Синтез новых соединений, сочетающих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты через ациклические линкеры», представленной на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия.

Научный руководитель: к.х.н. Суслов Евгений Владимирович

Официальные оппоненты:

Приходько Сергей Александрович, кандидат химических наук, старший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр Институт катализа им. Г. К. Борескова СО РАН», г. Новосибирск.

Трусова Марина Евгеньевна, доктор химических наук, директор Исследовательской школы химических и биомедицинских технологий Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», г. Томск.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН», г. Иркутск.

На заседании присутствовали 18 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. Багрянская Елена Григорьевна	д.ф.-м.н., Член совета	01.04.17
5. Бардин Вадим Викторович	д.х.н., Член совета	02.00.08
6. Бородкин Геннадий Иванович	д.х.н., Член совета	02.00.03
7. Григорьев Игорь Алексеевич	д.х.н., Член совета	02.00.03
8. Зибарев Андрей Викторович	д.х.н., Член совета	02.00.03
9. Карпов Виктор Михайлович	д.х.н., Член совета	02.00.03
10. Колтунов Константин Юрьевич	д.х.н., Член совета	02.00.03
11. Макаров Александр Юрьевич	д.х.н., Член совета	02.00.03
12. Малыхин Евгений Васильевич	д.х.н., Член совета	02.00.03
13. Меженкова Татьяна Владимировна	д.х.н., Член совета	02.00.03
14. Платонов Вячеслав Евдокимович	д.х.н., Член совета	02.00.03
15. Ткачев Алексей Васильевич	д.х.н., Член совета	02.00.03
16. Харитонов Юрий Викторович	д.х.н., Член совета	02.00.03
17. Шульц Эльвира Эдуардовна	д.х.н., Член совета	02.00.03
18. Яровая Ольга Ивановна	д.х.н., Член совета	02.00.03

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

Дорогие коллеги! Мы преступаем ко второй защите. В зале присутствует 18 членов диссертационного совета. Кворум есть, так что мы можем начать нашу работу. И на повестке дня защита диссертации Можайцева Евгения Сергеевича на тему «Синтез новых соединений, сочетающих адамантановые и монотерпеноидные фрагменты через ациклические линкеры». Один оппонент присутствует в зале, второй оппонент, Марина Евгеньевна, подключена дистанционно. Поэтому все, мы начинаем работать. Ольге Анатольевне даю слово.

учёный секретарь диссертационного совета – д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна

В аттестационном деле имеется заявление, поданное 21 сентября 2021 года, копия диплома об окончании аспирантуры НИОХ в 2021 году, копия приложения к диплому об окончании аспирантуры, список научных трудов, отзыв научного руководителя, заключение организации – Новосибирский институт органической химии, отзыв ведущей организации – Иркутский институт химии имени Фаворского, 2 отзыва оппонентов, 7 отзывов на автореферат и проект заключения диссертационного совета. Все необходимые документы есть, можно приступить к защите. Евгений Сергеевич, пожалуйста.

Можайцев Евгений Сергеевич

Уважаемый диссертационный совет, уважаемые коллеги, представляю вашему вниманию доклад на тему «Синтез новых соединений, сочетающих адамантановый и монотерпеноидные фрагменты через ациклические линкеры» Производные адамантана обладают разнообразной биологической активностью: противовирусной, антидиабетической, противоопухолевой, противотуберкулезной и многими другими. С другой стороны, биологическую активность проявляют производные природных соединений. Таким образом, гибридные структуры, сочетающие оба этих фрагмента, с большой долей вероятности будут обладать интересной биологической активностью.

Таким образом, целью настоящей работы стал направленный синтез соединений, сочетающих в своей структуре адамантановый и монотерпеноидные фрагменты, соединенные через различные ациклические линкеры для дальнейшего изучения их биологической активности. Первоначально нами планировалось осуществить синтез сложных эфиров, амидов, тиамидов, мочеви, тиомочеви, уретанов и тиауретанов, сочетающих адамантановые и монотерпеноидные фрагменты с целью изучения их биологической активности.

На первом этапе работы был осуществлен синтез ряда сложных эфиров 1-адамантанкарбоновой кислоты, реакцию осуществляли взаимодействием хлорангидрида 7 с монотерпеновыми спиртами, реакцию проводили в сухом толуоле в присутствии карбоната калия. Выходы соединений составили от 21 до 93%. Необходимо отметить, что 4 из полученных

нами соединений ранее были описаны в литературе, однако их биологическая активность не изучалась.

Далее были получены некоторые аминопроизводные монотерпенов, для этого монотерпеновые спирты превращали в бромиды, затем были получены соответствующие фталимиды, которые раскрывали этилендиамином. Также был получен неоментиламин на основе ментола через стадии образования фталимида, однако при попытке его раскрыть этилендиамином было показано, что образуется промежуточное соединение 13, которое далее превращали просто добавкой в реакционную смесь избытка гидразингидрата в соответствующий неоментиламин.

Также были получены борнил- и фенхиламины. Первоначально превращение осуществляли через стадию образования соответствующих оксимов, которые восстанавливали в системе боргидрид натрия – хлористый никель. Однако в этом случае образуется смесь диастереомеров, и выделение основного из них приводило к значительным снижениям выходов. В связи с этим нами были опробованы различные золото- и платиносодержащие катализаторы в реакции восстановления оксимов водородом, однако в этом случае не удалось достичь одновременно и значительной стереоселективности процесса, и высоких выходов. В связи с этим также был опробован другой подход, а именно синтез на основе оксимов нитроиминов, их превращение в незамещенные имины, и нами были опробованы различные восстановители для получения соответствующих аминов.

Поскольку борнил- и фенхиламины достаточно летучи, и даже при отгонке растворителя из реакционных смесей мы наблюдали изменение соотношения диастереомеров, было решено первоначально проводить их дериватизацию и определять уже соотношение их производных. Были опробованы в качестве реагентов дериватизации дансилхлорид, бензолсульфохлорид, тозилхлорид, мезилхлорид, и фенилизотиоцианат, однако было показано, что с использованием Vos_2O происходит и быстрое и наиболее полное превращение, и, одновременно с этим, сигналы производных очень хорошо разделяются на хроматограммах при анализе смесей методом ГЖХ. Соответственно, анализ всех реакционных смесей, большинства из них, мы осуществляли именно с использованием этого подхода.

Нами были опробованы восстановители для получения *экзо*-борниламины восстановлением незамещенного имида 17а, и, можно заметить, что при использовании боргидрида натрия с использованием спирта стереоселективность не сильно различалась в зависимости от выбранного спирта, однако переход к дихлорметану значительно снижал селективность процесса. И при этом, использование менее активных восстановителей приводило к увеличению селективности, однако значительно снижало скорость протекания процесса, и наилучшие результаты были показаны для трис-трифторацетоксиборгидрида натрия, однако в этом случае выход составил всего 6%.

В связи с этим, получение экзо-борниламина осуществляли все же восстановлением оксима в системе боргидрид натрия - хлористый никель. В случае фенхиламина, при восстановлении незамещенного имина 17b, было показано, что использование боргидрида натрия в метаноле приводит к практически чистому эндо-фенхиламину с достаточно хорошим выходом. В связи с этим этот амин был получен именно этим способом.

С использованием полученных аминов были получены амиды 1-адамантанкарбоновой кислоты, взаимодействие осуществляли в сухом толуоле при охлаждении в присутствии триэтиламина. Выходы соединений составили от 23 до 99%.

Поскольку коммерчески доступным является только хлорангидрид 7, его изомер, хлорангидрид 22 был синтезирован на основе адамантанона через стадии соответствующего эпоксида, его раскрытия и окисления альдегида реагентом Джонса с последующим кипячением адамантанкарбоновой кислоты в тионилхлориде. Взаимодействием хлорангидрида 22 с монотерпеновыми аминами в сухом толуоле при охлаждении в присутствии триэтиламина были получены амиды 2-адамантанкарбоновой кислоты с выходами от 12 до 54%.

Для изучения зависимости «структура-биологическая активность» нами были получены некоторые амиды монотерпеновых кислот, а именно амиды цитронеловой, 3,7-диметил октановой и миртеновой кислоты. Выходы соединений составили от 30 до 72%. Также был осуществлен синтез сульфамидов камфорсульфоновой кислоты с выходами 34 и 50%.

Также нам было интересно определить влияние замены атома кислорода на серу в линкере, связывающем адамантановый и монотерпеновый фрагменты. Для этого некоторые из полученных нами амидов кипячением с реагентом Лавессона превращали в соответствующие тиюамиды, их выходы составили от 64 до 88%, и, стоит отметить, что при попытке получения тиюамидов на основе производных нерола, наблюдалась изомеризация по двойной С-С связи монотерпенового фрагмента, и, более того, эти соединения оказались достаточно неустойчивыми даже при недлительном хранении, в связи с этим их биологическая активность не изучалась.

Таким образом на первом этапе работы был получен ряд сложных эфиров, амидов и тиюамидов, сочетающих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты.

Топоизомераза 1 – это релаксаза, которая участвует в клеточных процессах репликации и транскрипции, и, в ходе своего действия она вносит одноцепочечный разрыв в молекулу ДНК с образованием ковалентного белок-ДНК комплекса.

Такие противораковые препараты, как камптотецин и его производные, ингибируют обратное отщепление топоизомеразы от ДНК, тем самым приводя к нарушению протекания клеточных процессов и гибели клетки.

Однако фермент репарации ДНК человека Tdp1 расщепляет такие ковалентные комплексы, в связи с чем, ингибирование Tdp1 может приводить к усилению эффективности противораковой терапии камптотецином и его производными.

В литературе известны примеры соединений, содержащих адамантановый и монотерпеноидные фрагменты, активные по отношению к Tdp1, и, более того, есть примеры соединений, сочетающих оба этих фрагмента, проявляющие ингибирующую активность к Tdp1. В связи с этим, полученные нами соединения также могут оказаться активными к этому ферменту, и, действительно, сотрудниками лаборатории биоорганической химии ферментов ИХБФМ СО РАН было показано, что все полученные нами сложные эфиры проявляют ингибирующую активность в нижнем микромолярном диапазоне концентраций, амиды оказались практически неактивными к этому ферменту, однако, необходимо заметить, что переход к производным адамантана, замещенного по второму положению, а также к тиопроизводным, приводил к росту активности. Далее нам было интересно в первую очередь определить влияние положения замещения адамантанового фрагмента и типа линкера на проявляемую активность, в связи с этим, чтобы не перебирать все монотерпеновые фрагменты, мы ограничились только получением производных 3,7-диметилоктанола, нопола, борнеола и ментола.

Для этого первоначально были получены адамантансодержащие изоционаты и изотиоцианаты, изоцианат 31a был получен перегруппировкой Курциуса исходя из хлорангидрида 7, изотиоцианат 32a взаимодействием 1-аминоадамантана с фенилзотиоцианатом. Однако в случае изомерных производных адамантана, замещенного по второму положению, эти подходы не привели к образованию целевых соединений, в связи с этим соединения 31b и 32b были получены с использованием трифосгена и сероуглерода.

Взаимодействием изоцианатов с монотерпеновыми аминами в гексане были получены соответствующие мочевины, с выходами от 20 до 51%. Тиомочевины были получены взаимодействием изотиоцианатов с аминами в дихлорметане при кипячении с выходами от 39 до 90%.

Для получения уретанов – производных 1-аминоадамантана первоначально были опробованы различные условия, и было показано, что наиболее полно и относительно легко реакция протекает при непосредственном взаимодействии изоцианата с монотерпеновыми спиртами в ацетонитриле при комнатной температуре, и таким образом были получены соединения 37a-d с выходами от 27 до 79%. Однако в случае изомерных производных 2-аминоадамантана реакция в этих условиях не протекала. Нами были опробованы различные катализаторы, такие как Amberlist, *para*-толуолсульфокислота, метансульфокислота, уксусная, трифторуксусная кислоты, DABCO и DMAP и было показано, что производные 3,7-диметилоктанола, борнеола и ментола удобнее всего получать с использованием Amberlist, а

производное нопола, 38b с использованием DABCO. Таким образом соединения были получены с выходами от 27 до 53%.

Однако для повышения выхода производных 2-аминоадамантана был использован другой подход, а именно, первоначальное взаимодействие монотерпеновых спиртов с карбонилдиимидазолом и взаимодействие промежуточного соединения без выделения с 2-аминоадамантаном. Это позволило получить соединения 38a-d с выходами от 64 до 87%. В случае тиоуретанов первоначально было опробовано непосредственное взаимодействие монотерпеновых спиртов с адамантилизотиоцианатом, с использованием гидрида натрия, однако в этом случае соединения образовывались с достаточно низкими выходами и возникали некоторые синтетические затруднения с их очисткой. В связи с этим также был использован подход, аналогичный предыдущему, а именно взаимодействие монотерпеновых спиртов с тиокарбонилдиимидазолом, и уже с выделением промежуточного соединения его взаимодействие с 1- и 2-аминоадамантами. В случае 2-аминоадамантана удалось получить производные 40a-d с выходами от 69 до 89%, а в случае 1-аминоадамантана таким образом удалось получить только производные 3,7-диметил октанола и нопола с выходами 68 и 42%, а производные борнеола и ментола были получены с использованием гидрида натрия с выходами 20 и 26%.

Необходимо отметить, что в случае тиоуретанов, содержащих 2-адамантанзамещенный фрагмент, наблюдалось удвоение всех сигналов ЯМР спектров, что, по-видимому, связано с близкой энергией *E*- и *Z*-ротамеров, и было показано, что при записи ЯМР при нагреве ампулы в растворе хлороформа для вещества до 70° или в ДМСО до 80° не происходило уширения соответствующих сигналов или их сближения.

Таким образом, на втором этапе работы был получен ряд мочевины, тиомочевины, уретанов и тиоуретанов, содержащих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты.

Эти соединения были изучены на наличие активности по отношению к Tdp1, было показано, что мочевины и тиомочевины проявляют ингибирующую активность в узком диапазоне концентраций, при этом, что интересно, наиболее активными оказались производные ментола и производные... И при этом также наблюдался рост активности при переходе к производным адамантана, замещенного по второму положению, и при переходе к тиомочевинам.

В случае уретанов, соединения также оказались практически все активными по отношению к Tdp1, в этом случае наибольшую активность проявили производные 3,7-диметил октанола, однако более активными оказались производные адамантана, замещенного по первому положению и оксоаналоги.

Таким образом, исходя из данных по биологической активности полученных соединений по отношению к Tdp1, можно сделать некоторые заключения, а именно, что производные, содержащие 2-адамантанзамещенный фрагмент, демонстрируют в целом более высокую

активность, чем изомерные производные, замена атома кислорода на серу приводит к росту ингибирующей активности, и производные ациклических монотерпенов в среднем продемонстрировали также более высокую активность. При этом, что интересно, выявленные закономерности, по большей части суммируются между собой и оказывают согласованное влияние.

Несмотря на то, что вирус натуральной оспы считается побежденным, как было отмечено в докладе генеральному директору ВОЗ независимой консультационной группой, разработка новых малых молекул, активных к поксвирусам является актуальной задачей в связи с потенциальной угрозой биотерроризма, высвобождения вируса из вечной мерзлоты или переноса из природных резервуаров.

Единственным лекарственным препаратом, одобренным для лечения натуральной оспы, является тековеримат - ST-246, также стоит отметить соединения, такие как цидофовир и бринцидофовир, активные к поксвирусам. Интересно, что в литературе также присутствуют примеры соединений, содержащих адамантановый или монотерпеноидный фрагменты, активные по отношению к вирусу осповакцины, и, соответственно, полученные нами соединения, также могут быть активными к поксвирусам.

И действительно, сотрудниками ВЕКТОР было показано, что большинство из полученных нами амидов проявляют активность к вирусу осповакцины, наиболее активные соединения представлены на слайде. И можно заметить, что все они содержат пиненовый фрагмент. И эти соединения, наиболее активные, были также исследованы и проявили активность к вирусам оспы коров и вирусу оспы мышей.

Таким образом, в ходе работы были разработаны и адаптированы способы получения сложных эфиров, амидов, тиамидов, сульфамидов, мочевины, тиомочевины, уретанов, тиауретанов, соединений, сочетающих адамантановый и монотерпеновый фрагменты, осуществлен их синтез. Впервые получены тиамида 2-адамантанкарбоновой кислоты, а именно соединения, содержащие фрагмент 3,7-диметилоктанола, цитраля, а также N-2-адамантилзамещенные тиауретаны - соединения, содержащие фрагменты 3,7-диметилоктанола, нопола, ментола, борнеола.

Впервые показано, что восстановление имина фенхона боргидридом натрия в метаноле приводит к образованию *эндо*-фенхиламина с высоким диастереомерным избытком и выходом.

В реакциях получения уретанов и тиауретанов, содержащих адамантановый и монотерпеновый фрагменты, показана различная реакционная способность синтонов, содержащих адамантановый фрагмент, замещенный по 1- и 2- положению, в использованных нами превращениях. Взаимодействие 1-адамантилизоцианата с монотерпеновыми спиртами в ацетонитриле приводит к образованию уретанов со значительными выходами, в то время как

изомерный *N*-2-адамантилизоцианат не реагирует в этих условиях. Обнаружено, что замещение имидазола в монотерпензамещенных тиокарбонилимидазолах 2-аминоадамантаном приводит к образованию тиоуретанов с высокими выходами, в то же время как при реакции с 1-аминоадамантаном выходы продуктов значительно снижаются, либо реакция не протекает вообще.

Амиды, сочетающие адамантановый и монотерпеновый фрагменты проявили противовирусную активность в отношении ортопоксвирусов – вируса осповакцины, а также вирусов оспы коров и мышей. Наибольшую активность одновременно с низкой цитотоксичностью проявили соединения, содержащие пиненовый остов. И амид 1-адамтанкарбоновой кислоты, содержащий фрагмент миртенола, показал значения индекса селективности более 1000.

Большинство соединений показали ингибирующую активность к ферменту репарации ДНК человека Tdp1 в нижнем микромолярном диапазоне концентраций. Анализ данных об активности позволил выявить некоторые закономерности «структура-биологическая активность» для полученных соединений.

Благодарю за внимание.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович
Спасибо. Вопросы, пожалуйста.

член диссертационного совета – д.х.н. Платонов Вячеслав Евдокимович

Скажите, пожалуйста, вот Вы получали нитроимины. Вы изучали их биологическую активность или токсикологию? Может окажется, что они лучше всего, чем все, что Вы получили в работе?

Можайцев Евгений Сергеевич

Нет, непосредственно нитроимины мы не изучали, они использовались только как ...

член диссертационного совета – д.х.н. Платонов Вячеслав Евдокимович

Не изучали... Ещё один вопрос у меня такой – вот Вы говорили, и у Вас написано в автореферате, на странице 20, я сейчас просто прочитаю, пункт б: замена атома кислорода на серу приводит к росту ингибирующей активности. Вот непонятно почему именно сера работает... Почему вот с серой такой эффект произошел, как Вы это объясняете?

Можайцев Евгений Сергеевич

Ну, на самом деле, скорее всего, это просто непосредственно связано и как с размером атома серы, так и с его электронным влиянием, но в целом, наверное, здесь нужно больше рассматривать... Моделировать взаимодействие лигандов с белком и смотреть непосредственно в

кармане связывания с чем взаимодействует линкер. Напрямую это достаточно неочевидно сказать... Не зная структуры кармана.

член диссертационного совета – д.х.н. Платонов Вячеслав Евдокимович

Вот еще маленький вопросик в продолжение этого: производные ациклических монотерпеноидов в целом демонстрируют более высокую активность, чем соединения, содержащие моноциклический или бициклический монотерпеновый фрагмент. Вот как Вы это объясняете? Мне казалось, что вроде бы Вы в своём докладе, и, может быть и в реферате это тоже отражено, что Вы больше ожидали эффекта от циклических соединений, чем от ациклических

Можайцев Евгений Сергеевич

Здесь именно это было подтверждено экспериментально. То есть ациклические просто оказались более активными. С чем это связано тоже достаточно... Скорее всего, это связано с большей подвижностью ациклического фрагмента, и уже при связывании он за счёт своей большей гибкости может как-то подстраиваться больше под карман связывания, чем моноциклические или бициклические.

член диссертационного совета – д.х.н. Платонов Вячеслав Евдокимович

Может ему проще проникать через мембрану клетки?

Можайцев Евгений Сергеевич

Эта активность по отношению к Tdp1 была измерена непосредственно на ферменте, то есть мы не использовали клетки, это непосредственно связывание с ферментом.

член диссертационного совета – д.х.н. Платонов Вячеслав Евдокимович

Спасибо.

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

Ещё вопросы, пожалуйста. Да.

заместитель председателя диссертационного совета – д.х.н. Тихонов Алексей Яковлевич

У меня к Вам вопрос. Поясните, пожалуйста, почему при проведении реакции ацилирования, Вы брали толуол, достаточно высококипящий растворитель, а не использовали... Ну, или часто используются там галогенсодержащие растворители, хлороформ, хлористый метилен, эфиры, диэтиловый эфир, тетрагидрофуран?

Можайцев Евгений Сергеевич

Просто изначально было выбрано как... Ну, согласно литературной методике и пробным реакциям, и поскольку превращения достаточно неплохо протекали в толуоле, то мы остановились на этом растворителе/

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

А можно слайд 8? На стадии восстановления выход менее 40%, с чем это связано? Это вообще типично для такого типа гидрирования?

Можайцев Евгений Сергеевич

Для вот этого?

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович
Да.

Можайцев Евгений Сергеевич

Это выход уже непосредственно экзо-борниламина после выделения колоночной хроматографией. То есть основные потери как раз происходят при выделении основного изомера.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович
Так, я не очень понял. То есть *de* 70% — это касается не выхода?

Можайцев Евгений Сергеевич

Это не выхода, это *de* 70% - для аминов до выделения.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович
А, то есть просто написано неправильно. Да, Елена Григорьевна.

член диссертационного совета – д.ф.-м.н. Багрянская Елена Григорьевна

Скажите, пожалуйста, вот мы слышали на семинарах про докинг...

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович
Да, Елена Григорьевна, пожалуйста.

член диссертационного совета – д.ф.-м.н. Багрянская Елена Григорьевна

Хотела спросить, делался ли докинг, особенно по Tdp1, Вы же смотрели все эти картинки? Я понимаю, что это не Вы делали, но делалось ли это? И когда Вы перебирали соединения, Вы пытались посмотреть расчёты, чтобы сказать, встраивается в карман или нет, как-то мне не хватило этих картинок.

Можайцев Евгений Сергеевич

Да, докинг осуществлялся, он был выполнен коллегами из Кильского университета, под руководством Йоханнеса Рейниссона, однако мы не стали включать эти данные в нашу работу, по большей части потому, что сами мы это не выполняли.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович
А Вы можете сделать какие-то выводы из их результатов, сопоставив их со своими?

Можайцев Евгений Сергеевич

В принципе, большинство из соединений, насколько я помню, попадали по ... Проходили по правилу Липински, по правилу 5, по структурным параметрам, относительно взаимодействий,

я боюсь, что не скажу, потому что не выполнялось построение корреляций активности относительно энергии связывания и подобного.

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

Скажите, пожалуйста, а вот, а результаты... Если для этих соединений использовать гетерогенные катализаторы, какое будет соотношение изомеров? Ну не знаю, платина на угле, палладий на угле?

Можайцев Евгений Сергеевич

Там соотношение менялась от... Сейчас скажу... В среднем *de* составлял от 50 до 70%.

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

Ну то есть где-то сопоставимо, да?

Можайцев Евгений Сергеевич

Ну да, но здесь просто сыграло что, наверное, лучшее враг хорошего, и мы хотели добиться прямо хороших результатов.

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

Вопрос... Да, Алексей Васильевич.

член диссертационного совета – д.х.н. Ткачев Алексей Васильевич

Кажется, это был слайд 27. Да, вот здесь. Мне не совсем понятна формулировка 4-го положения - выявленные закономерности по большей части суммируются между собой. Термин «суммироваться», как бы его не употреблять, подразумевает некоторое арифметическое или алгебраическое действие, сложение. То есть, если говорить о закономерностях, то можно думать, что есть закономерности 1, 2, 3, в сумме 3 закономерности. Но, по всей вероятности, Вы имеете в виду что-то другое, не могли бы Вы поподробней сказать, что Вы вкладываете в понятие «суммирование закономерностей», а после этого сказать, уместен ли здесь термин «суммирование» или надо здесь что-то употреблять другое. Спасибо.

Можайцев Евгений Сергеевич

Спасибо за вопрос. Здесь этот термин, наверное, относится больше к QSAR, количественному анализу, к количественной оценке закономерностей «структура-биологическая активность», где один параметр рассматривается как сумма функций, сумма влияний от разных параметров. То есть в этом случае, если представить что... Ну, у нас здесь не QSAR, то есть у нас количественной оценки к сожалению нету, оценка больше качественная, но если представить, что положение замещения адамантанового фрагмента - это один структурный параметр, замена атома кислорода на серу, или кислород или сера - это второй, и тип монотерпенового фрагмента, то итоговая функция, как активность, будет являться суммой от вклада каждого структурного параметра.

член диссертационного совета – д.х.н. Ткачев Алексей Васильевич

Но это не сумма каких-то закономерностей, это сумма каких-то параметров.

Можайцев Евгений Сергеевич

Да, здесь термин «суммируется» не совсем верен, но акцент был, подразумевался акцент на согласованном влиянии.

член диссертационного совета – д.х.н. Ткачев Алексей Васильевич

Спасибо.

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

Так, еще вопросы, пожалуйста. Да, Ольга Ивановна.

член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Ивановна

А можно слайдик с восстановлением оксимов обратно? Нет, следующий, где условия меняли. Вот у Вас использовалось, то есть Вы взяли оксим камфоры и получаете борниламин. Не очень понятно в итоге, верхняя строчка – натрийборгидрид - хлорид никеля, правильно? Выход 38%. Нижняя строчка - тоже самое все, выход 20% и 31% по ЯМР. Я вот здесь что-то не очень поняла, это одно и то же, или нет?

Можайцев Евгений Сергеевич

Верхнее относится — это для производных камфоры, а нижнее и таблица — это для производных фенхона.

член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Ивановна

А, хорошо. То есть фенхон лучше восстанавливать просто боргидридом, а камфору - боргидридом с никелем?

Можайцев Евгений Сергеевич

Ну, в целом, да.

член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Ивановна

А в чем смысл и влияние добавки никеля при восстановлении?

Можайцев Евгений Сергеевич

Здесь, на самом деле, в ходе реакции образуется борид никеля, и относительно него, наверное, нет еще, ну по крайней мере мы не нашли однозначного мнения. С одной стороны он может сам выступать в качестве восстановителя, с другой, он может выступать в качестве катализатора, на поверхности которого происходит восстановление.

член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Ивановна

То есть никак нельзя подвязать тогда строение, структуру исходного оксима с направлением восстановления, да?

Можайцев Евгений Сергеевич

Исходный оксим непосредственно влияет, то есть возникновение диастереоселективности процесса как раз и обусловлено исходной структурой, но здесь, наверное, это не совсем очевидно на первый взгляд.

член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Ивановна

Спасибо.

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

Да.

член диссертационного совета – д.х.н. Малыхин Евгений Васильевич

У меня к Вам вопрос как к химику органику, который занят синтезом соединений, которые будут испытаны на биологическую активность. Попробуйте, пожалуйста, оценить, какие из реакций, которые Вы делали, могут быть выполнены методом комбинаторной химии, причем меня больше интересуют те реакции, которые выводят на конечный продукт.

Можайцев Евгений Сергеевич

Методом комбинаторной химии - Вы подразумеваете что именно?

член диссертационного совета – д.х.н. Малыхин Евгений Васильевич

Метод комбинаторной химии заключается в том, что делается какая-то сетка, по вертикали и горизонтали меняются реагенты, но условия обычно единые для всех этих комбинаций.

Можайцев Евгений Сергеевич

В целом, сюда можно отнести получение всех сложных эфиров и амидов, в случае тиоамидов здесь уже оказывает влияние именно терпеновый фрагмент, но, в принципе, при подборе методики можно избежать и в нем изомеризации, единственная проблема в устойчивости соединений. Получение мочевины и тиомочевины – собственно, здесь у нас получились практически полные таблицы всех возможных соединений.

член диссертационного совета – д.х.н. Малыхин Евгений Васильевич

Вы проделали, очень большую, конечно, синтетическую работу с выделением характеристик веществ, но может быть, для каких-то целей, в поиске самых эффективных, активных соединений, как бы не стоит делать огромную работу, а можно просто попробовать комбинаторно, вдруг стрельнет какая-то комбинация, и тогда можно уже раскапывать. Но это как бы, в общем, философия.

Можайцев Евгений Сергеевич

Спасибо.

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

Так, и еще вопросы, пожалуйста.

член диссертационного совета – д.х.н. Меженкова Татьяна Владимировна

Можно, пожалуйста, популярный сегодня 8 слайд. Скажите, пожалуйста, вторая строчка, этой реакции, у Вас посвящено достаточно много слов в автореферате, более того, этот фенхиламин удостоен отдельного вывода, номер 2. Но почему он пригодился только в одном случае?

Можайцев Евгений Сергеевич

Спасибо за вопрос, дело в том, что поскольку хлорангидрид 2-адамантанкарбоновой кислоты и сама 2-адамантанкарбоновая кислота не являются коммерчески доступными, то выбор соединений, выбор амидов для получения, был обусловлен именно результатами по активности производных 1-адамантанкарбоновой кислоты. В случае амидов, сами амиды оказались неактивными, а в случае сложных эфиров производные борнеола и фенхола – они показали умеренную активность, в связи с этим мы не синтезировали амиды 2-адамантанкарбоновой кислоты, содержащие эти фрагменты.

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

Так, и еще, пожалуйста, вопросы.

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

Можно слайд 11. А, он как раз здесь. Да. Так вот, выходы местами заметно отличаются, вот там 71, 30, 50, 34. Это с чем связано? А местами совпадают.

Можайцев Евгений Сергеевич

Снижение выходов в первую очередь связано именно с очисткой итоговых соединений, по большей части. Именно из-за того, что соединения выделялись методом колоночной хроматографии, перекристаллизации, возможно, иногда колоночной хроматографией с последующей перекристаллизацией, это непосредственно сказалось на выходах.

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

А сами превращения шли примерно одинаково?

Можайцев Евгений Сергеевич

Да, да.

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

Так, еще вопросы есть? Да, вот.

учёный секретарь диссертационного совета – д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна

А подскажите, пожалуйста, вот мы часто используем в своих работах борнильный фрагмент как биоизомер адамантанового фрагмента. Нет ли у Вас каких-то работ, которые бы показывали... Есть соединения, в которых есть и адамантановый, и борнильный фрагмент. Допустим, получить соединения - два адамантановых фрагмента или два борнильных, будет ли это, скажем так, подтверждать, является ли он биоизомером в данном случае, или не является?

Можайцев Евгений Сергеевич

Нет, мы, к сожалению, такого не видели и не встречали подобных работ, и такие превращения не осуществляли. Но, да, действительно, за счет объема и липофильности в принципе фрагменты схожи. Ну, единственное, что адамантан, наверное, просто жестче гораздо, по сравнению с борнанным и фенханным фрагментом.

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

Так, еще вопросы есть? Так, ну если вопросов нет, переходим на следующий этап, а именно к отзыву научного руководителя.

научный руководитель – к.х.н. Сулов Евгений Владимирович

Здравствуйте, уважаемые коллеги. Евгений Сергеевич обладает замечательными человеческими качествами, добротой, отзывчивостью. Кроме того, его можно охарактеризовать как невероятно трудоспособного и целеустремленного человека. Он закончил наш университет, но диплом делал в Институте химической биологии и фундаментальной медицины, и, после того как он поступил в нашу аспирантуру, им было освоено большое количество методов синтеза и физико-химических исследований практически с колёс, что также характеризует Женю как человека способного к быстрому усвоению большого объема информации. За время выполнения своей диссертационной работы Евгений Сергеевич участвовал в выполнении 5 больших проектов, лишь небольшая часть которых зашла в его диссертационную работу, при этом он не был просто исполнителем, он принимал активное участие в обсуждении проблем, этих проектов, осуществлении и реализации решения этих проблем, возникающих в этих проектах. Евгений Сергеевич является лауреатом стипендии Президента и суммируя все, я бы мог сказать, что Женя является уже сформировавшимся специалистом и на мой взгляд достоин присуждения ему искомой степени кандидата химических наук.

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

Спасибо. Теперь слово предоставляется Ольге Анатольевне, для оглашения заключения организации и поступивших в адрес диссовета отзывов.

учёный секретарь диссертационного совета – д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна

Организация, в которой выполнялась диссертация - это Новосибирский институт органической химии, в заключении организации указано что Евгений Сергеевич выполнял эту работу в лаборатории направленных трансформаций природных соединений, он работал с 2016 года в должности лаборанта в лаборатории физиологически активных веществ, а в шестнадцатом году был переведён на должность младшего научного сотрудника в этой лаборатории. А в 2018 переведён в лабораторию направленных трансформаций природных соединений на должность младшего научного сотрудника. Евгений Сергеевич окончил Новосибирский государственный университет по специальности фундаментальная и прикладная химия в 2016 году, с 2017 по

август 2021 обучался в очной аспирантуре нашего института и ему присвоена квалификация «исследователь, преподаватель-исследователь». Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в 2021 году, тема диссертационной работы утверждена на заседании Учёного Совета Института органической химии 5 сентября 2017 года. В заключении приведена дискуссия, указано, что по теме диссертационной работы опубликовано 4 статьи и тезисы 10 докладов, получен 1 патент Российской Федерации. Указан личный вклад соискателя в этих публикациях: в публикациях 1, 2, 3 - статьях, а также в тезисах с 5 по 15 вклад, внесённый соискателем в выполнение химического эксперимента, обсуждение результатов экспериментальной работы и подготовку материала химической части публикации является основным. По работе 4 соискатель выполнил синтез и выделения одного соединения, а именно амида 3,7-диметилоктановой кислоты, содержащего 1-адамантанзамещенный фрагмент. Семинаром сделан вывод, что диссертационная работа соответствует специальности, рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности «органическая химия». Заключение принято на заседании семинара отдела медицинской химии, присутствовало на заседании 44 человека, в том числе 16 кандидатов наук и 9 докторов наук, результаты голосования 44 – «за», «против» - нет, воздержалось - нет. Председатель семинара - доктор химических наук профессор Шульц Эльвира Эдуардовна, секретарь семинара - Кильметьев Александр.

Далее я зачитаю вам отзыв ведущей организации. Ведущая организация - Иркутский институт химии имени Фаворского. Ведущая организация отмечает, что работа является актуальной поскольку можно ожидать появления интересных и ценных свойств для соединений, молекул, которые сочетают фрагменты адамантана и терпенов, также ведущая организация отмечает, что об актуальности работы и высоком научном уровне результатов свидетельствует поддержка исследований Российским Научным Фондом а также полученная соискателем стипендия Президента Российской Федерации. Литературный обзор вполне соответствует теме диссертационной работы и свидетельствует о профессиональной компетенции соискателя, даёт наглядное представление о современном уровне рассматриваемых проблем. Работа обладает научной новизной, научной оригинальностью, теоретической и практической значимостью. Обоснованность и достоверность, новизна полученных в работе результатов и сделанных выводов базируется на детальных экспериментальных наблюдениях и не вызывает сомнений. Очевидно, что в работе автором проделана сложная синтетическая и теоретическая работа, потребовавшая высокой квалификации, глубокой теоретической предварительной проработки и знания современной методологии органического синтеза. Рецензируемая работа не имеет существенных недостатков, которые могли бы препятствовать ее успешной защите. Однако в присланном экземпляре диссертационной работы обнаружены недостатки, связанные с оформлением. Первое, в названии работы использован термин «монотерпеноидный».

Терпеноиды – это кислородсодержащие производные терпенов. Однако во многих случаях, представленных в работе, автор синтезировал соединения, которые сочетают фрагменты адамантана, связанные спейсером не только с монотерпеноидным фрагментом, но и с фрагментом монотерпена. Таким образом, автор мог бы усилить название работы, например, следующим образом «...сочетающих адамантановый и монотерпеноидный или монотерпеновый фрагменты». Второе, литературный обзор выдержан в хорошем стиле и легко читается. Цель обзора – понять современное состояние проблемы и в значительной степени обосновать выбранную тему исследований, автором достигнута. Однако обзор следовало подытожить, сделав к нему обобщение или заключение, в котором было бы акцентировано внимание на том, что сделано, а также на том, что целесообразно сделать и в дальнейшем. В представленном варианте обзора такое обобщение отсутствует. Третье, в разделе 2.1 обсуждаются результаты получения сложных эфиров 1-адамантанкарбоновой кислоты из соответствующего хлорангидрида. При этом не совсем ясна химическая логика применения карбоната калия в качестве основания при получении эфиров 187a-n, поскольку он при реакции с выделяющимся HCl может образовывать воду, которая, в свою очередь, будет переводить исходный хлорангидрид в кислоту и далее в ангидрид, выводя тем самым два эквивалента исходного хлорангидрида из сферы реакции и, соответственно, снижая выход, что и подтвердилось экспериментально. В ряде случаев выходы оказались низкие, а ангидрид является основной примесью, как указал автор. Более логично было бы использовать другие основания, например, пиридин, как это сделано при получении эфиров 187h,m. Четвертое, на странице 65 замена оксалилхлорида тионилхлоридом мотивируется тем, что в оксалилхлориде протекает побочное гидрохлорирование. Не ясно, почему такие процессы не протекают в тионилхлориде, который не менее интенсивно способен выделять хлористый водород. Пятое, имеется ряд замечаний-вопросов по описанию синтеза соединений 219. Фраза на странице 72 о «заторможенном равновесии E- и Z-изомерами относительно -N-C(S)- связи» составлена стилистически и химически неудачно. Во-первых, судя по всему, пропущено слово. Во-вторых, «-N-C(S)-» это не связь, а фрагмент молекулы, который содержит целых 5 связей. Предположение автора о том, что два набора сигналов в спектрах ЯМР соединений 219 обусловлено заторможенным вращением с участием тиаамидной группы является логичным, но вызывает несколько вопросов: почему в рецензируемой работе такого не наблюдается для других родственных по структуре соединений, в которых присутствуют амидные и тиаамидные фрагменты? Известно ли что-то из литературных данных об аналогичном заторможенном вращении именно для N-адамантилзамещенных амидов или тиаамидов? Снимали ли спектры ЯМР соединений 219 в других растворителях, в которых можно увеличить температуру выше 70°C? Кроме того, на следующей странице указано, что не наблюдается уширения сигналов, соответствующих протонам NH групп соединений 219. Однако в экспериментальной части при описании спектральных данных эти сигналы отмечены как «широкие дублеты». Шестое, тест

диссертации достаточно хорошо выверен, и общее количество опечаток, орфографических и стилистических недостатков однозначно ниже «предельно допустимой концентрации». Однако некоторое количество таких недостатков, в том числе связанных с написанием химических терминов, все-таки найдено: во введении на странице 4-6 не следовало ставить точки в заголовках; в конце заголовка Главы 2 следовало написать «ритуальную» фразу «обсуждение результатов»; имеются лишние, либо пропущенные знаки препинания, дальше они перечислены. Дальше они перечислены. Сделанные замечания не являются принципиальными, не снижают ценности выполненного научного исследования. На основании вышеизложенного можно заключить, что диссертационная работа по актуальности темы, научной новизне, практической значимости полученных результатов, обоснованности сделанных выводов и уровню исполнения является логическим законченным исследованием, соответствует требованиям предъявляемым кандидатским диссертациям, в том числе пунктами 9-14 положения о порядке присуждения ученых степеней 2013 года, 2016 года и другим требованиям ВАК. Диссертация полностью соответствует специальности «органическая химия», а именно по пункту 1 - выделение и очистка новых соединений, по пункту 7 - выявление закономерностей «структура-свойство». Автор работы, Можайцев Евгений Сергеевич, заслуживает присуждения ему искомой степени кандидата химических наук по специальности «органическая химия». Отзыв обсуждён и утверждён на научном семинаре сотрудников лаборатории галогенорганических соединений Иркутского института химии имени Фаворского, подписан доктором химических наук, доцентом, заведующим лабораторией галогенорганических соединений, заместителем директора Иркутского института химии, Игорем Борисовичем Розенцвейгом, утверждён директором этого института, Андреем Викторовичем Ивановым, доктором химических наук. Пожалуйста, Евгений Сергеевич.

Можайцев Евгений Сергеевич

Хотелось бы поблагодарить Розенцвейга Игоря Борисовича за отзыв, замечания и внимательное изучение работы.

Насчёт названия работы и термина «монотерпеноиды» - в целом, с замечанием согласны. Поскольку в работе были получены некоторые производные соединений, структурные схожие с монотерпенами, но ими не являющиеся согласно строгой терминологии, например производные 3,7-диметилоктана, а с другой стороны, все целевые соединения были получены исходя из кислородсодержащих монотерпеновых производных - спиртов или кетонов. Чтобы избежать в тексте работы повторения фразы «монотерпеновых и монотерпеноидных производных» нами было решено использовать термин «монотерпеноид», мы использовали термин «монотерпеноид» с одной стороны в значении «монотерпенподобный», а с другой стороны, чтобы подчеркнуть использование монотерпеноидов в качестве веществ-предшественников.

Литературный обзор представленной работы состоит из обзоров способов получения ряда классов соединений, причем способы получения каждого класса различаются от способов получения других классов и поэтому обобщение и вывод о способах получения каждого класса соединений мы располагали в конце каждой главы. Действительно в конце литературного обзора стоило сделать переход к основной части работы.

Хлорангидрид 1-адамантанкарбоновой кислоты не настолько чувствителен к присутствию воды в реакционной смеси и достаточно неплохо сам по себе хранится на воздухе, и, кроме того, согласно полученным значениям выходов соединений, даже при использовании карбоната калия не происходило потери двух эквивалентов хлорангидрида. Выходы производных ментола и борнеола составили по 90%, в то время как по литературным данным с использованием пиридина эти соединения были получены с выходами 78 и 82%.

Замена... Насчёт тионилхлорида и оксалилхлорида, скорее всего, это связано не с самим фактом образования хлороводорода, а именно с условиями проведения превращений. Получение хлорангидрида с использованием оксалилхлорида осуществлялась при комнатной температуре с использованием тионилхлорида при кипячении. Возможно уменьшение просто растворимости хлороводорода при кипячении и удаление его из растворителя как раз и позволило избежать побочного продукта.

Фраза о *E*- и *Z*- изомерах составлена действительно неудачно, нами подразумевалось определённая N-C связь, и поскольку в тиюретанах таких связей две, чтобы указать именно о какой из них идёт речь, мы и указали это окружение, вероятно стоило обозначить её иначе.

По поводу других соединений, родственных по структуре, почему для них не наблюдается удвоение набора сигналов - по-видимому это связано с тем что, в случае амидов и тиюамидов, один из изомеров значительно ниже по энергии и в связи с этим как раз его сигналы и наблюдались в ЯМР-спектрах. В литературе мы не находили данных об измерении барьеров между *E*- и *Z*- изомерами и об удвоении сигналов в ЯМР-спектрах для амидов и тиюамидов.

В других растворителях... Ограничение в 70° вызвано именно техническими ограничениями спектрометра, с использованием которого был осуществлён эксперимент, также мы записывали ЯМР-спектры в диметилформамиде, но соответственно, тоже с нагревом до этой температуры. В ДМСО, в диметилсульфоксиде, до этой температуры.

Насчёт дублетов, мы подразумевали, что не наблюдалось уширения сигналов именно при повышении температуры, однако сами по себе сигналы, соответствующие протонам NH групп уширены.

С замечаниями насчет опечаток согласны, действительно, в работе присутствует ряд недочетов с опечатками.

Позвольте огласить поступившие отзывы на автореферат. Семь отзывов, все положительные. Первый отзыв от ведущего научного сотрудника лаборатории элементоорганического синтеза Института органической и физической химии имени Арбузова, город Казань, Газизова Альмира Сабировича. Следующие замечания: при синтезе аминопроизводных монотерпеноидов по методу Габриэля автор использовал этилендиамин для разложения соответствующих фталимидов. Чем обусловлен выбор именно этилендиамина, учитывая, что, как правило, для этой цели используется гидрат гидразина? Второе, обращает на себя внимание большой разброс в выходах целевых соединений при синтезе амидов 1- и 2-адамантанкарбоновых кислот из соответствующих хлорангидридов, соединения 20 и 26. С чем это связано – с различной реакционной способностью использованных аминов и протеканием побочных процессов, либо с потерями при выделении из реакционной смеси индивидуальных соединений? Это же замечание справедливо для соединений 27-29.

Третье, имеется также некоторое количество не вполне удачных фраз и выражений; например, не сразу становится понятно, что имеет в виду автор, говоря о «направлении» амидного фрагмента.

Следующий отзыв от кандидата химических наук Аксиненко Алексея Юрьевича, ведущего научного сотрудника, руководителя группы синтеза физиологически активных веществ Института физиологически активных веществ, город Черноголовка, отзыв положительный без замечаний.

Отзыв от кандидата химических наук Штырлина Никиты Валерьевича, старшего научного сотрудника научно-образовательного центра фармацевтики Казанского Приволжского Федерального Университета. К автореферату диссертации имеет следующие замечания: первое, в разделе 4 «Анализ данных по активности синтезированных амидов по отношению к ортопоксвирусам» отсутствуют количественные характеристики активности соединений 21, 26, 30 в отношении вирусов оспы коров и мышей. Также не представлена информация об активности препаратов сравнения. Все.

Отзыв кандидата химических наук Гришко Виктории Викторовны заведующей лабораторией биологически активных соединений Институт технической химии, город Пермь. В качестве замечания по содержанию автореферата можно отметить следующее: было бы неплохо обозначить/пронумеровать на странице 6 монотерпеноиды, использованные в качестве исходных соединений в синтетических превращениях. Вопрос вызывает отсутствие данных об апробации монотерпеновых аминов 16, 17 в реакции с 2-адамантанкарбоновой кислотой. Вторая часть схемы 6 фактически повторяет схему 5. При этом в тексте, описывающем схему 6, допущена ошибка в нумерации незамещенного имина 18b. Некоторое недоумение вызывает акцент на

результаты исследователей Демидовой и Симаковой в разделе собственных исследований авторского реферата. В работе присутствуют стилистические погрешности и досадные орфографические ошибки.

Отзыв Зубкова Фёдора Ивановича, кандидата химических наук, доцента кафедры органической химии Российского университета дружбы народов. После прочтения реферата возник ряд вопросов. Первое, в разделе 2.1 для аминотипизации аддуктов Габриэля используется этилендиамин. На схеме 3 установлено, что классический гидразингидрат более эффективен. Почему последний не использовался во всех реакциях получения аминов 11?

Второе, к сожалению, в автореферате встречаются многочисленные логические и структурные недочеты. Лишь несколько приведены ниже. В разделе 3.1, схемы 13 и 14, приводятся выходы для 1- и 2-адамантилизоцианатов и 1- и 2-адамантилизотиоцианатов, при этом отсутствует их нумерация, что создает трудности при сопоставлении текста со схемами. Выглядит неестественным то, что схема 7 приводится в параграфе 2.2, а ссылка на нее – в параграфе 2.3. В реферате дважды встречается Раздел 5.1, и другое.

Третье, так как большая часть целевых продуктов была получена на базе индивидуальных энантиомеров терпеноидов, ряды ментола, борнеола, камфоры, миртенола и других, для читателя представляет интерес, полностью ли переносятся хиральность в продукты. То есть не наблюдается ли рацемизация в ходе химических трансформаций и можно ли считать энантиомерно чистыми продукты таких реакций? Если это так, то не предпринимались ли автором попытки исследовать оптические антиподы исходных терпеноидов в тех же превращениях и изучить биологическую активность продуктов на тех же мишенях? Определялся ли энантиомерный избыток в оптически активных продуктах? Если да, то каким образом, если нет – то почему.

И отзыв, подписанный Адекеновым Сергазы Мынжасаровичем, генеральным директором Международного научно-производственного холдинга «Фитохимия», доктором химических наук, профессором и академиком национальной Академии Наук Республики Казахстан. Без замечаний.

Можайцев Евгений Сергеевич

Также хотелось бы поблагодарить всех приславших отзывы на автореферат, за замечания, в том числе за замечания и внимательное изучение самого автореферата.

Выбор этилендиамина был сделан на основе литературных данных о том, что при получении аминопроизводных монотерпеноидов, этилендиамин может быть более эффективным по сравнению с гидразингидратом.

Снижение выходов соединений в первую очередь обусловлено потерями при выделении целевых соединений колоночной хроматографией и/или перекристаллизацией.

Неудачные фразы - с замечанием согласны, действительно стоило сформулировать по-другому.

Мы не стали приводить значения активности для всех полученных соединений в отношении вируса осповакцины, вирусов оспы коров и мышей в автореферате, в первую очередь в связи с ограничениями по объему. С замечанием согласны, необходимо было предоставить данные об активности препаратов сравнения - цидофовира, тековеримата - для сравнения со значениями активности для полученных нами соединений.

С замечанием согласны и действительно в тексте автореферата необходимо было указать конфигурацию для использовавшегося в работе *цис*-вербенола.

Также согласны с замечанием, стоило добавить нумерацию для исходных монотерпеноидов.

По поводу монотерпеновых аминов, 16, 17, как я уже до этого говорил, что 2-адамантанкарбоновая кислота не является коммерчески доступной и соответственно выбор структур амидов был обусловлен именно активностью изомерных амидов 1-адамантанкарбоновой кислоты.

Схема 6 частично повторяет схему 5, но нам показалось такое повторение более удобным для восприятия текста.

По поводу... С замечанием согласны, и действительно стоило перенести упоминания о вкладе сотрудников Института катализа в раздел благодарностей.

По поводу орфографических ошибок также согласны с замечанием.

Насчёт этилендиамина. На этот вопрос я уже до этого отвечал и по поводу гидразингидрата тоже. Он действительно оказался более эффективным, но только в одном случае - при получении неоментиламина.

С замечанием согласны, необходимо было добавить нумерацию для 1-и 2-адамантилизоцианатов и изотиоцианатов.

По поводу ссылки - действительно пропущена первая ссылка на схему 7 в параграфе 2.3.

И, также да, возникла досадная опечатка, и вместо пункта 5.1 во второй раз необходимо было указать 5.2.

Насчёт оптической чистоты - нет оснований ожидать рацемизации монотерпеновых фрагментов исходя из механизмов осуществленных нами превращений в полученных соединениях. Оптическую чистоту полученных соединений мы полагали равной оптической чистоте исходных монотерпеноидов, и соответственно, в связи с этим мы также не осуществляли определение энантиомерного избытка. Согласны, что было бы интересно изучить биологическую

активность энантиомеров для полученных соединений, однако поскольку энантиомерные исходные соединения, аналогичные, использовавшимся нами в работе, как правило, не являются коммерчески доступными, этот этап работы мы не осуществляли.

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

Спасибо, переходим к выступлению официальных оппонентов. В соответствии с авторефератом, первым выступает присутствующий в зале, кандидат химических наук Приходько Сергей Александрович, старший научный сотрудник отдела тонкого органического синтеза Института катализа СО РАН.

официальный оппонент – к.х.н. Приходько Сергей Александрович

Добрый день, уважаемые коллеги. С вашего позволения я не буду полностью зачитывать текст отзыва, он есть в деле о защите диссертации. Вещества, содержащие в структуре терпеновый или адамантановый фрагменты, являются известными соединениями с известной биологической активностью, и, вместе с тем, остается открытым вопрос, как о совместном влиянии данных фрагментов на биологическую активность соединений, так и о способах синтеза таких веществ. В этой связи направление диссертационной работы Евгения Сергеевича Можайцева безусловно является актуальным. Целью диссертационной работы являлся направленный синтез новых соединений, сочетающих в своей структуре адамантановый и монотерпеноидный фрагменты, соединенные через различные ациклические линкеры для дальнейшего изучения их биологической активности. Диссертация изложена на 145 страницах содержит 10 таблиц 126 схем 7 рисунков. Состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка сокращений и списка цитируемой литературы, включающего 193 наименования. По результатам диссертации опубликовано 4 работы, и все работы из списка ВАК, и сделано 10 докладов на конференциях различного уровня. Работа состоит, как я уже сказал, из литературного обзора, являющегося первым разделом диссертации, где автором проанализированы подходы к получению соединений, содержащих монотерпеновый и адамантановый фрагменты. Кроме того, проанализированы и систематизированы данные уже имеющиеся данные по биологической активности таких соединений, и, на основании проанализированной литературы, сделаны выводы о способах синтеза соединений и выбрана стратегия дальнейшей работы. Общая часть работы несколько отличается от структуры, представленной в докладе. Общая часть состоит из 5 разделов. Первые три раздела посвящены органическому синтезу, и 4 и 5 разделы посвящены изучению биологической активности полученных соединений. Первый раздел описывает способы получения сложных эфиров адамантанкарбоновой кислоты с монотерпеноидными спиртами, второй посвящен синтезу амидов, тиамидов, сульфамидов, содержащих адамантановый и монотерпеноидные фрагменты различного строения. И, кроме того, там рассматриваются способы синтеза таких соединений, содержащих адамантановый и монотерпеноидные фрагменты

в различных частях молекулы, можно так сказать. Третий раздел посвящен исследованию методов синтеза мочевины, тиомочевины, уретанов и тиоуретанов, содержащих вышеописанные фрагменты. В результате работы автором было получено, выделено в чистом виде и охарактеризовано более 70 органических соединений, содержащих в своей структуре адамантановый и монотерпеноидный фрагменты, большая часть этих соединений была получена впервые, и, насколько я понял из работы, ни для одного из этих соединений ранее не изучалась биологическая активность. Четвертый и пятый раздел диссертации, общей части диссертации, посвящены, собственно, изучению биологической активности. В четвертом разделе описано исследование полученных амидов и сульфамидов на предмет активности к ортопоксвирусам на примере вируса осповакцины. Также наиболее активные соединения были изучены на предмет активности к вирусу оспы коров и мышей. Было установлено, что цитотоксичность большинства соединений в несколько раз ниже по сравнению с таковой для препарата сравнения, при этом соединения, содержащие бициклический терпеновый заместитель показали высокую противовирусную активность. Пятый раздел посвящён исследованию активности полученных соединений по отношению к ферменту репарации ДНК человека. Там тоже были получены достаточно хорошие результаты, я на них с вашего позволения не буду останавливаться. Третья глава является экспериментальной частью работы, там подробно описаны экспериментальные процедуры, подтверждающие данные, описанные в общей части диссертации, приведены спектральные характеристики, подтверждающие строение и чистоту полученных соединений. Завершают дистанционную работу выводы и список цитированной литературы, выводы полностью отражают результаты работы, и обоснованность выводов не вызывает сомнения. Практическая ценность работы Евгения Сергеевича Можайцева заключается в осуществлении систематического подбора и оптимизации методик стереоселективного получения экзоборниламина, эндо-фенхиламина, подборе и оптимизации методик получения адамантансодержащих уретанов и тиоуретанов с учетом влияния положения адамантанового фрагмента на протекание процессов. Можно сказать что Евгением Сергеевичем проведена огромная синтетическая работа, поскольку, ну, как вот сегодня, выдавали небольшое замечание к этой работе, что здесь очень трудно было подобрать общие процессы для получения большой серии соединений, то есть получение каждого соединения было в какой-то степени индивидуально, выделение данного продукта - это тоже сложная синтетическая работа. Принципиальных замечаний при прочтении диссертации у меня не возникло, работа выполнена на высоком научном уровне, экспериментальные результаты достоверно подтверждены результатами физико-химических исследований. По содержанию работы у меня возник вопрос, который сегодня тоже уже обсуждался, что препаративные выходы полученных соединений существенно отличаются в зависимости от строения монотерпеноидного фрагмента. Связано ли это с реакционной способностью предшественников, содержащих терпеновый фрагмент на

целевом процессе, или это результат протекания побочных реакций и потерь, возникающих при выделении целевых продуктов. Можно ли выделить какие-либо закономерности о влиянии структуры терпеноидного фрагмента на выход конечного продукта? Ну, и в тексте содержится некоторое количество неточностей и опечаток, так, например, в заголовке таблицы 1 упоминается имин 316b, хотя очевидно речь идет об исследованиях реакционной способности имина 197b. Опечатки встречаются в заголовках разделов, например в разделе 2.1. Вопросы и замечания по работе носят частный характер и не снижают ее научной ценности. Автореферат и опубликованные работы исчерпывающе отражают содержание диссертации. Представленная диссертация полностью соответствует требованиям пунктов 9-14 положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного постановлением правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года. Является научно-квалификационной работой, содержащей решение задачи разработки и оптимизации способов получения органических соединений различного строения, содержащих в своей структуре монотерпеновый и адамантановый фрагменты. На основании вышеизложенного считаю, что автор диссертации, Можайцев Евгений Сергеевич, достоин присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 «Органическая химия». У меня все, спасибо.

Можайцев Евгений Сергеевич

Большое спасибо за отзыв и замечания. Да, по поводу снижения выходов, как уже было сказано, это в первую очередь обусловлено именно выделением соединений, и различная реакционная способность соединений-предшественников наблюдалась, наверное, только при получении сложных эфиров, в случае произвольного карвеола и вербенола превращение протекало несколько медленнее чем для других спиртов. Однако поскольку мы далее не получали другие производные, содержащие эти монотерпеновые фрагменты, то, наверное, здесь сложно говорить о каких-то закономерностях влияния структуры именно терпенового фрагмента на выходы соединений по классам.

И по поводу опечаток, да, действительно с замечанием согласны.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович
Сергей Александрович, удовлетворены?

официальный оппонент – к.х.н. Приходько Сергей Александрович
Да, конечно.

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

Спасибо. Так, и наш второй оппонент, доктор химических наук, Трусова Марина Евгеньевна, директор исследовательской школы химических и биохимических технологий Национального исследовательского Томского политехнического университета. Она подключена дистанционно. О, я ее уже вижу.

Коллеги, добрый день, Константин Петрович, спасибо, только химических и биомедицинских технологий, но тем не менее, Томский политехнический университет. Коллеги, спасибо большое, всегда с удовольствием принимаю участие в роли оппонента диссертационных работ, исследований, которые проводятся на базе Института органической химии. В очередной раз, безусловно, убедилась в уровне проработки вопросов, которые стояли перед соискателем, и ещё отдельно хотела сейчас сказать спасибо Сергею Александровичу, который так детально рассказал про структуру и содержание диссертационной работы. В связи с этим я не буду повторять из каких глав и какого содержания была предоставлена диссертационная работа. Хочу лишь отметить некоторые положительные моменты в работе и, в первую очередь, безусловно актуальность тематики выбранной. Почему? Потому что мы сами все заметили, что даже в наше время мы не готовы каким-то новым вирусам, каким-то новым нестандартным ситуациям, либо к старым вирусам, которые спят и дремлют, но могут вдруг проснуться по каким-либо причинам. Поэтому иметь в арсенале, в запасе те биологически активные структуры, которые могут проявить активность и достать из закромов Родины структуры, и самое главное, методы и технологии получения лекарственных препаратов и вакцин, безусловно, это очень важно, актуально, и не вызывает никаких сомнений. Про литообзор сегодня уже неоднократно упоминали, и в отзывах слышали на авторефераты, и у других выступающих были вопросы по литературному обзору, и здесь я хочу отдать должное Евгению Сергеевичу и его руководителю, в том плане, что они сумели ограничить и поставить перед собой рамки литературного обзора. Почему? Потому что сейчас существует огромное количество методов и восстановления, и алкилирования, ацилирования, и всё-таки сконцентрировать внимание читателя на каких-то определённых методах — это конечно тоже нужно отдать должное. Литературный обзор прочитался очень легко и понятно, на что хотели обратить внимание, на что хотел бы обратить внимание соискатель. Поэтому здесь, конечно, я бы ещё более того сказала, как представитель от ВУЗа, что подобный литературный обзор может лечь в учебное пособие для студентов специальности «органическая химия», где концентрированно можно изучить соответствующие методы. Что ещё хотела бы, на что обратить внимание, на то, что безусловно огромную синтетическую работу провёл Евгений Сергеевич, и это очень важно для диссертационных работ по органической химии, но при этом он и показал прикладное значение, показал биологическую активность, и для широкого ряда, для хорошей библиотеки, провёл такие исследования. Но тем не менее, как и все диссертационные работы, появились вопросы, иначе мы были бы не оппонентами, если бы мы не обратили внимание на какие-то маленькие нюансы, которые безусловно никак не отражаются на ценности проделанной работы, не влияют на новизну и на практическую значимость проделанных выводов и положений, которые выносятся на защиту. Но тем не менее у меня появились вопросы, вопросы, связанные как раз-таки с положениями,

выносимыми на защиту. Написаны они широко, на мой взгляд, и не отражают проделанную автором работу, в них не указаны конкретные оптимизированные условия, особенно то, что автор хочет защищать и своей работе. Главное, относительно пункта четыре, автор даже не упоминает о какой зависимости «структура-активность» идёт речь. В настоящее время большое количество научных групп, коллективов занимаются этой проблематикой, и выносить на положения по защите, что я защищаю полностью зависимость «структура-активность» наверное, как вот широко. Хотелось бы услышать именно какую зависимость соискатель защищает в своей работе. Далее по замечаниям - страница 55 диссертации, это глава 2 раздел 2.1. Автор сразу начинает обсуждать свои результаты, однако понятно, что человек давно в этой теме, погружен, но вот мне, как человеку, впервые читающему работу целиком, сложно было сразу понять, а почему именно эти линкеры были выбраны, почему такая структура, на основании чего вы выбрали именно эти объекты. Ну потом при дальнейшем прочтении где-то уже в середине диссертации становится понятным, обоснованным, но хотелось бы всё-таки, когда читаешь начало раздела, понимать цель, и к чему, и обоснование этой работы. Замечание 3 - автор при обсуждении своих результатов и оптимизации тех или иных методов не указывает время реакции, сегодня в докладе тоже на схемах я этого не увидела. Например на странице 55 схема 101 идёт указание «до полного протекания реакции», однако не понятно, это протекание реакции закончилось через 10 минут, или через 24 часа, и в экспериментальной части также в конкретных методиках не указано время реакции, хотя работа в основной своей части посвящена именно оптимизации методик, и конечно же время реакции здесь имеет большое значение, если, тем более, мы хотим делать методы и технологии общими для широкого ряда субстратов. По 4-му замечанию - в синтетической части работы часто встречаются схемы, где приведены выходы продуктов, и сегодня тоже неоднократно уже обращались к таким схемам, у меня здесь тоже указан перечень схем, где также не обсуждается диапазон выходов, есть соединения полученные по одной и той же схеме с выходом 23 и 99, есть другие схемы, там 30-70, и так далее, и хотелось бы конечно знать, почему так, от чего это зависит, такой диапазон выходов конечных продуктов. И крайнее замечание - на странице 73 диссертации автор единожды упоминает о квантово-химических расчетах, делает отсылку к этому методу, метод действительно очень важный и актуальный, и сейчас, в век цифровизации без этого куда, но как-то вот опять же обсуждений, каких-то выводов по это по этому разделу нет, и конечно остается вопросы об адекватности выбранного базиса, об, и в принципе, какой базис использовался для квантово-химических расчетов, и так далее. То есть по этой тематике, по этой теме, конечно, очень скудно в диссертации в самой расписано. Хотя методы существуют разные и, наверное, они бы могли помочь Евгению Сергеевичу в некоторых моментах, в выводах, в адекватности, в обоснованности выбора и так далее, и так далее. Поэтому ещё раз повторяю, что сделанные замечания никоим образом не отражаются на уровне работы, не влияют на общую высокую оценку работы, диссертация полностью соответствует требованиям,

которые выдвигает ВАК соответствующими своими постановлениями, и, безусловно, Евгений Сергеевич заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. «органическая химия». Коллеги, у меня всё, я желаю, чтобы эта работа не заканчивалось, а продолжалось, и были уже выбраны те структуры и соединения с теми простыми и эффективными методами получения для того, чтобы у нас появлялись всё новые и новые препараты лекарственные и вакцины. Спасибо.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович
Спасибо большое, Евгений Сергеевич, ответьте пожалуйста.

Можайцев Евгений Сергеевич

Хотел сказать большое спасибо за отзыв и замечания. По поводу положений - действительно, с замечанием согласны, их стоило сформулировать более конкретно и в зависимости, в контексте про «структура-активность» следовало указать структурные дескрипторы относительно которых идёт речь, то есть положение замещение адамантана, атом кислород/сера и монотерпеновый фрагмент, и сам линкер, связывающий эти фрагменты.

Относительно отсутствия обоснования – да, дело в том, что обсуждение результатов разбито на две части – на химическую синтетическую и обсуждение результатов биологической активности, и обоснование выбора структур, линкеров и фрагментов, поскольку мы при обосновании приводили активности ряда соединений, мы решили не отрывать это обоснование от части, в которой представлен сам анализ, и, действительно, стоило ввести краткое обоснование и перед первой частью, где представлен синтез соединений.

Насчёт времени превращения, действительно серьёзное упущение, в большинстве случаев если мы не оговаривали это отдельно, то реакции получения целевых соединений протекали в течение 12 часов, для сложных эфиров, производных карвеола и вербенола, было увеличено время реакции до 60 часов. Также относительно конверсии, в большинстве случаев, если это мы отдельно не оговаривали, то достигалась полная конверсия соединений, и, как уже упоминал ранее, снижение выходов связано именно с методами выделения целевых соединений.

Насчет квантово-химических расчётов – действительно, метод и базис, которые мы использовали, приведены в экспериментальной части, и их действительно стоило обсуждать в результатах и обсуждении. Сами метод и базис были выбраны на основе литературных данных. Моделирование, механико-молекулярные расчёты и моделирование взаимодействия белок-лиганд было выполнено лектором фармацевтического факультета Кильского университета, Йоханнесом Рейниссоном, полученные результаты были включены в опубликованные по теме диссертации работы.

официальный оппонент – д.х.н. Трусова Марина Евгеньевна
Спасибо большое за ответ.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович
Удовлетворены?

официальный оппонент – д.х.н. Трусова Марина Евгеньевна
Полностью.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович
Замечательно, спасибо. Итак, мы подошли к общей дискуссии. Кто хочет выступить?
Какая невысокая активность... Да, Алексей Васильевич.

член диссертационного совета – д.х.н. Ткачев Алексей Васильевич

Ну, я прежде всего хотел бы обратить внимание на замечание и вопрос, который высказал Евгений Васильевич Малыхин. Складывается впечатление, что действительно многие вопросы быстрее и проще было бы решить, используя методы комбинаторной химии, идеология, стратегия и тактика таких работ многократно задокументирована, этим можно пользоваться. Но это конечно не замечания, а пожелания, и скорее даже уже не соискателю, а его руководителю. Наверное, при постановке таких работ комбинаторную химию надо иметь в виду. Что касается собственно диссертации, то у меня, после прочтения самой диссертации и автореферата исключительно положительное впечатление. Конечно, есть огрехи, большей частью которые касаются оформления, но это ни в коей мере не затрагивает сути работы. Работа сделана большая, работа хорошая, качественная, а ее автор, как я считаю, безусловно заслуживает присуждения ученой степени кандидата наук. Спасибо.

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

Спасибо, ещё кто-нибудь хочет выступить? Ну что, резюмируя, проделан большой, огромный объём синтетической работы, среди новых полученных соединений найдены вещества, которые перспективны для дальнейшего исследования их биологической активности. Кандидатская диссертация безусловно состоялась, квалификация, на мой взгляд, соответствует той, которую соискатель, ту, на которую идет – то есть кандидат химических наук, я буду голосовать «за», призываю остальных членов диссертационного совета также к этому прислушаться. Спасибо.

Комиссия у нас та же? А, слово соискателю.

Можайцев Евгений Сергеевич

Опубликованные работы по теме диссертации, и она также была представлена на конференциях, которые представлены на слайде.

Хотелось бы высказать большую благодарность всем, кто меня поддерживал на протяжении аспирантуры и подготовки диссертационной работы – родителям, семье, друзьям, и хотелось бы сказать отдельную благодарность Герасимову Сергею Петровичу за регулярное мотивирование к написанию диссертационной работы. Также бы хотел сказать спасибо

школьным учителям – Помалюк Наталье Анатольевне и Игнатъевой Нине Федоровне, и научному руководителю дипломной работы – Мещаниновой Марии Ивановне. Огромную благодарность и признательность хотел бы высказать, сказать своему научному руководителю, Суслову Евгению Владимировичу, а также Волчо Константину Петровичу за ценные научные консультации. Заведующему лабораторией физиологически активных веществ Салахутдинову Нариману Фаридовичу. Я благодарен центру коллективного пользования нашего института, а также информационно-вычислительному кластеру НГУ за предоставленные вычислительные мощности. Хотелось бы сказать спасибо всем соавторам научных публикаций, Яровой Ольге Ивановне, Мункуеву Алдару Аюровичу, сотрудникам института катализа – Демидовой Юлии Сергеевне и Симаковой Ирине Леонидовне за получение катализаторов и осуществление каталитических превращений, сотрудникам ИХБФМ СО РАН, Лаврик Ольге Ивановне, Захаренко Александре Леонидовне, Захаровой Ольге Дмитриевне, Васильевой Инне Анатольевне, Чепановой Арине Александровне за изучение полученных соединений на наличие ингибирующей активности по отношению к Tdp1, группе сотрудников Кильского университета под руководством Йоханнеса Рейниссона за выполнение молекулярно-механического моделирования, и сотрудникам ВЕКТОР за изучение активности полученных соединений по отношению к поксвирусам. Также хотелось сказать спасибо сотрудникам НИОХ СО РАН – Корчагиной Дине Владимировне, Куранову Сергею Олеговичу, Лузиной Ольге Анатольевне, Комаровой Нине Ивановне, Генаеву Александру Михайловичу, Пантелеевой Елене Валерьевне и Ткачеву Алексею Васильевичу за ценные, также, научные консультации. Сотрудникам кафедры ФЕН НГУ Пешкову Роману Юрьевичу и Ельцову Илье Владимировичу за осуществление записи ЯМР спектров при нагреве, официальным оппонентам и заместителю директора ведущей организации за предоставленные отзывы и изучение дистанционной работы, коллективам лаборатории физиологически активных веществ и лаборатории направленных трансформаций природных соединений, в особенности комнате 103. И всем членам, и председателю диссертационного совета, а также Улановой Ирине Валерьевне. Спасибо.

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

Спасибо. Так, предлагается комиссию оставить ту же, есть возражения? Кто за то, чтобы оставить ту же комиссию, которая была на первой... Комиссию прошу приступить к работе.

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

Так, внимание, комиссия готова огласить результаты.

член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Ивановна

Уважаемые коллеги, состав диссертационного совета в количестве 21 человека, утверждённый приказом. Значит, присутствовали на заседании 18 членов совета, в том числе докторов наук по профилю рассматриваемой диссертации 16, роздано бюллетеней 18, осталось не розданных 3, оказалось в урне бюллетеней 18. Результаты голосования по вопросу о

присуждении ученой степени кандидата химических наук Можайцеву Евгению Сергеевичу. «За» - 18, «против» - ноль, недействительных бюллетеней - 0.

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

Спасибо. Так, теперь нам нужно утвердить протокол, кто «за» - прошу голосовать. Против? Воздержались? Единогласно. Вот теперь поздравляем, Евгений Сергеевич. Так, всем был разослан вариант, проект заключения, какие-то к нему вопросы, замечания, правки есть? Так, ну если замечаний и правок нет, тогда утверждаем его в том варианте, в котором он был разослан, кто «за»? Против? Воздержался? Единогласно. Ну всё, на сегодня моя работа закончена. Напоминаю, что мы встречаемся через две недели, 18-го декабря на защите докторской диссертации Постникова. Всем большое спасибо за участие.

Председатель диссертационного совета

д.х.н., профессор РАН

Учёный секретарь диссертационного совета

д.х.н.



Волчо К.П.

Лузина О.А.