

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 002.222.01 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
НАУКИ ИНСТИТУТА ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
НАУК

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 23.12.2014 г. № 18

О присуждении Антоновой Марии Михайловне (гражданке Российской Федерации) ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Новые методы синтеза 1-моно- и 1,6-дизамещенных 3a,6a-дифенилгликольбурилов и их гетероаналогов - перспективных объектов супрамолекулярной химии» по специальности 02.00.03 (Органическая химия) принята к защите 14 октября 2014 г., протокол № 13, диссертационным советом Д 002.222.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН).

Соискатель Антонова Мария Михайловна 1989 года рождения, в 2011 году окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», диплом КА 11914, с октября 2011 по октябрь 2014 г.г. обучалась в очной аспирантуре ИОХ РАН, работает инженером-исследователем в ИОХ РАН.

Диссертация выполнена в лаборатории азотсодержащих соединений ИОХ РАН; **научный руководитель** — д.х.н., проф. Кравченко Ангелина Николаевна.

Официальные оппоненты:

Белоглазкина Елена Кимовна (доктор химических наук, профессор кафедры органической химии Химического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова);

Анатолий Дмитриевич Шуталев (доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой органической химии ФГБОУ ВПО МИТХТ им. М. В. Ломоносова) дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Российский университет дружбы народов (РУДН)" в своем **положительном заключении**, подписанным Варламовым Алексеем Васильевичем (заведующий кафедрой органической химии, профессор), указала, что диссертационная работа М.М. Антоновой по поставленным задачам, уровню их решения и научной новизне полученных результатов полностью соответствует требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9 "Положения о порядке присуждения ученых степеней", утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842), а ее автор, Антонова Мария Михайловна, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 — Органическая химия.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается близостью тематик научных работ: диссертационная работа относится к области химии гетероциклических соединений и методов их синтеза.

На автореферат поступило 6 положительных отзывов: д.х.н., проф. А.В. Аксенова (Заведующий кафедрой химии Северо-Кавказского федерального университета, г. Ставрополь) и к.х.н. Д.А. Лобача (Доцент кафедры химии Северо-Кавказского федерального университета, г. Ставрополь); к.х.н. Ю.А. Саяпина (Старший научный сотрудник отдела Физической и органической химии Южного научного центра Российской академии наук (ЮНЦ РАН), г. Ростов-на-Дону); д.х.н., проф. А.С. Фисюка (Заведующий кафедрой органической химии ОмГУ им. Ф.М. Достоевского, г. Омск) и к.х.н. А.К. Гаркушенко (Доцент кафедры органической химии ОмГУ им. Ф.М. Достоевского, г. Омск), д.х.н., проф. В.П. Краснова (Заведующий лабораторией асимметрического синтеза Института органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения РАН, г. Екатеринбург), д.х.н., доцента В.А. Глушкова (старший научный сотрудник лаборатории биологически активных соединений ИТХ УрО РАН, г. Пермь), д.х.н.,

доцента В.Э. Семёнова (и.о. зав. лаб. Химии нуклеотидных оснований Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук, г. Казань). Изложенные замечания по работе не носят принципиального характера. В отзывах к.х.н. Ю.А. Саяпина и д.х.н., проф. А.С. Фисюка содержатся замечания, касающиеся опечаток. Д.х.н., проф. В.П. Краснов в своем отзыве задает вопросы о механизме диастереоселективного образования 5-гидрокси-4-метокси-1-метил-4,5-дифенилимидазолидин-2-тиона, а также о методе определения энантиомерной чистоты веществ.

В дискуссии приняли участие: д.х.н., проф. Беленький Л.И. (В.н.с. лаб. №3 ИОХ РАН); д.х.н., проф. Смит В.А. (В.н.с. лаб. №11 ИОХ РАН); к.х.н. Зеленов В.П. (н.с. лаб. №42 ИОХ РАН); д.х.н., проф. Ракитин О.А. (Заведующий лаб. №31 ИОХ РАН); член-корр. РАН Громов С.П. (Заведующий лабораторией синтеза и супрамолекулярной химии фотоактивных соединений Центра фотохимии РАН); д.х.н., Семёнов (Заведующий лаб №17 ИОХ РАН); д.х.н., проф. Веселовский В.В. (Заведующий лаб. №7 ИОХ РАН); член-корр. РАН Никишин Г.И. (Советник РАН).

Соискатель имеет **14 опубликованных по теме диссертации работ**, из которых **3 опубликованы в рецензируемых научных изданиях (из них 2 – в российских рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК)**. Основное содержание диссертационной работы отражено в 3 статьях, подготовленных Антоновой М.М. и опубликованных в ведущих отечественных и международных журналах. Статьи посвящены новым региоселективным методам синтеза 1,6-дизамещенных 3*a*,6*a*-диарилгликольбурилов, содержащих алкильные и гидроксиалкильные заместители при атомах азота. Также была выявлена новая трансформация 1-(2-гидроксипропил)-4,5-дифенил-1*H*-имидазол-3-оксида в 2-метил-5,6-дифенил-2,3-дигидро-имидазо[2,1-*b*]оксазол, протекающая при взаимодействии с уксусным ангидридом. Остальные 11 публикаций по теме диссертации являются тезисами докладов на научных конференциях.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

Статьи:

1. V. V. Baranov, M. M. Antonova, Y. V. Nelyubina, N. G. Kolotyrykina., I. E. Zanin, A. N. Kravchenko, N. N. Makhova, Regioselective synthesis of 2,8-disubstituted 1,5-diphenylglycolurils // Mendeleev Commun. – 2014. – V. 24. – №. 3. – P. 173-175.
2. М. М. Антонова, В. В. Баранов, Ю. В. Нелюбина, А. Н. Кравченко. Региоселективный синтез 1,5-диарил-2-(гидроксилакил)-8-метилгликольурилов // ХГС. - 2014. - №4. – С. 551-561.
3. М. М. Антонова, В. В. Баранов, Ю. В. Нелюбина, А. Н. Кравченко. Новая трансформация 1-замещенных 1*H*-имидазол-3-оксидов // ХГС. – 2014. – №. 8. – С. 1300-1304.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Разработаны общие методы направленного синтеза широкого круга новых 1-моно-, 1,6-ди-, 1,4-дизамещенных 3*a*,6*a*-дифенилгликольурилов и их тиоаналогов, в том числе энантимерно чистых, а также 4-замещенных имидазотиазолов.

Предложен оригинальный высоко селективный способ синтеза 4-замещенных 3*a*,6*a*-дифенил-2-тиоксотетрагидро-2*H*-имидазо[4,5-*d*]тиазол-5(3*H*)-онов (имидазотиазолов) на основе реакции 1-замещенных имидазолонов с KSCN в присутствии AcOH.

Доказана целесообразность использования двух новых подходов для направленного синтеза энантимерно чистых гликольурилов и тиогликольурилов с заданной конфигурацией асимметрических атомов углерода: взаимодействие 1-алкилимидазолонов, 7,7*a*-дифенилимидазо[5,1-*b*]оксазолон и 4-гидрокси-1-метил-5-метокси-4,5-дифенилимидазолидин-2-тиона с (*R*)-1-(1-фенилэтил)мочевинной или реакция (*R*)-5-гидрокси-4,5-дифенил-1-((*R*)-1-фенилэтил)-1*H*-имидазол-2(5*H*)-она с 1-замещенными мочевиными.

Теоретическая значимость исследований обоснована тем, что впервые для синтеза гликольурилов и тиогликольурилов, в том числе энантимерно чистых, используются новые предшественники – производные имидазолонов, имидазооксазолонов, имидазооксазинонов и имидазооксазепинов и 5-гидрокси-1-метил-4-метокси-4,5-дифенилимидазолидин-2-тион. Предложены пути протекания

изученных реакций.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики заключается в разработке универсальной общей методики (кипячение реакционных масс в MeCN в условиях кислотного катализа) для синтеза новых 1-моно-, 1,6-ди-, 1,4-дизамещенных 3*a*,6*a*-дифенилгликольурилов и их гетероаналогов с использованием доступных реактивов и выявлении среди полученных продуктов соединений с уникальной супрамолекулярной организацией в кристалле, а также веществ, обладающих антибактериальным, цитотоксическим и противоопухолевым действиями.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Экспериментальная работа выполнена на высоком уровне, анализ полученных продуктов проводился на сертифицированном оборудовании, что обеспечивает получение надежных данных. Для подтверждения строения и чистоты полученных продуктов **использован** комплекс современных физико-химических методов анализа, таких как ^1H и ^{13}C спектроскопия ЯМР, масс-спектрометрия высокого разрешения, элементный и рентгеноструктурный анализ.

Для сбора и обработки научно-технической информации использованы современные электронные базы данных Reaxys (Elsevier), SciFinder (Chemical Abstracts Service) и Web of Science (Thomson Reuters), а также полные тексты статей и книг.

Личный вклад соискателя состоит в поиске, анализе и обобщении научной информации по известным способам синтеза 1-замещенных 4,5-дифенил-1*H*-имидазол-2(3*H*)-онов, в планировании описанных в диссертации химических экспериментов и разработке их методологии, в обработке и интерпретации данных физико-химических методов анализа; подготовке публикаций по выполненным исследованиям.

Диссертационный совет пришёл к выводу о том, что диссертация представляет собой научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям, установленным в п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, и принял решение присудить Антоновой Марии Михайловне учёную степень кандидата химических наук.

На заседании присутствовало 18 человек, роздано бюллетеней – 18. При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 15 докторов наук по специальности 02.00.03 – органическая химия рассматриваемой диссертации, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение учёной степени – 18, против присуждения учёной степени – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель
Диссертационного совета



академик Егоров М.П.

Ученый секретарь
Диссертационного совета

д.х.н. Родиновская Л.А.

23 декабря 2014 г.

Подпись Л.А. Родиновской заверяю
Ученый секретарь ИОХ РАН,
к.х.н. И.К. Коршевец

СТЕНОГРАММА

заседания диссертационного совета Д 002.222.01

при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН от 23 декабря 2014 г.

Председатель: академик Егоров М.П.

Учёный секретарь: д.х.н. Родиновская Л.А.

На заседании Совета присутствуют следующие члены Совета:

1. Егоров М.П.	академик РАН	02.00.03
2. Никишин Г.И.	чл.-корр. РАН	02.00.03
3. Родиновская Л.А.	д.х.н.	02.00.03
4. Беленький Л.И.	д.х.н., проф.	02.00.03
5. Бубнов Ю.Н.	академик	02.00.03
6. Веселовский В.В.	д.х.н. проф.	02.00.10
7. Громов С.П.	чл.-корр. РАН	02.00.03
8. Дильман А.Д.	д.х.н.	02.00.03
9. Иоффе С.Л.	д.х.н., проф.	02.00.03
10. Книрель Ю.А.	д.х.н., проф.	02.00.10
11. Краюшкин М.М.	д.х.н., проф.	02.00.03
12. Махова Н.Н.	д.х.н., проф.	02.00.03
13. Петросян В. А.	д.х.н., проф.	02.00.03
14. Ракитин О.А.	д.х.н., проф.	02.00.03
15. Семёнов В.В.	д.х.н.	02.00.03
16. Смит В.А.	д.х.н., проф.	02.00.03
17. Томилов Ю.В.	д.х.н., проф.	02.00.03
18. Хомутов А.Р.	д.х.н.	02.00.10

академик РАН Егоров М.П.: Доброе утро, уважаемые коллеги, у нас имеется кворум, и мы приступаем к работе нашего диссертационного совета. Сегодня на повестке дня две защиты, первой защищает диссертацию **Антонова Мария Михайловна**, название диссертации «**Новые методы синтеза 1-моно- и 1,6-дизамещенных 3a,6a-дифенилгликольбурилов и их гетероаналогов - перспективных объектов супрамолекулярной химии**». Научный

руководитель: проф. Кравченко Ангелина Николаевна. Официальные оппоненты: д.х.н., профессор Шуталев Анатолий Дмитриевич (МИТХТ им. М.В. Ломоносова) и д.х.н., проф. Белоглазкина Елена Кимовна (МГУ им. М.В. Ломоносова). Ведущая организация – Российский университет дружбы народов. Слово предоставляется Родиновской Людмиле Александровне для ознакомления с документами диссертанта. Пожалуйста, Людмила Александровна.

д.х.н. Родиновская Л.А.: Читает документы.

академик РАН Егоров М.П.: Есть ли вопросы к Людмиле Александровне? Если вопросов нет, Мария Михайловна, Вам слово.

Антонова М.М.: Делает доклад.

академик РАН Егоров М.П.: Спасибо. Пожалуйста, вопросы.

д.х.н., проф. Веселовский В.В.: У меня много вопросов. Четвертый слайд: Скажите, что означает звездочка, например, на соединении 2?

Антонова М.М.: Звездочки означают, что эти соединения были получены в виде рацематов.

д.х.н., проф. Смит В.А.: На этом же слайде у Вас что-то энантиомерно чистое получено?

Антонова М.М.: Энантиомерно чистыми были получены имидазолы 1j и 1k, представленные на слайде.

д.х.н., проф. Смит В.А.: А за счет чего удалось достичь такого результата?

Антонова М.М.: Синтез энантиомерно чистых имидазолов был осуществлен следующим образом: по литературной методике нами были синтезированы энантиомерно чистые соединения 3, а далее по разработанной нами методике эти соединения были введены в реакцию с азотной кислотой, в результате чего были получены смеси диастереомеров, например, диастереомеры 1j' (мажорный) и 1j (минорный). Однако, нами было показано, что при кипячении смесей этих диастереомеров в MeCN в кислой среде единственным продуктом реакции становится диастереомер 1j.

д.х.н., проф. Веселовский В.В.: Покажите слайд 8. Для соединений 14 не указана стереохимия.

Антонова М.М.: Мы не заостряли внимание на стереохимии, так как из химии гликольбурилов известно, что эти соединения имеют жесткий

гетероциклический каркас и цис-сочленение пятичленных циклов, за счет чего заместители при мостиковых атомах углерода могут находиться лишь в цис-положении относительно друг друга, то есть, может быть либо (3aR, 6aS) конфигурация, или наоборот. Гликольбурилы образуются в виде рацематов.

д.х.н., проф. Веселовский В.В.: Вы говорили, что получаются энантиомерно чистые цепочки гликольбурилов на слайде 10.

Антонова М.М.: Образование энантиомерно чистых цепочек установлено при изучении cif-файлов, полученных по результатам рентгено-структурного анализа. Было установлено, что все гликольбурилы 17 в кристалле образуют энантиомерно чистые ленты, однако, лишь гликольбурилы, содержащие метильный и гидроксипропиловый заместители, кристаллизуются в виде конгломератов. В остальных случаях в кристаллах имеются цепочки, образованные вторым энантиомером.

д.х.н., проф. Веселовский В.В.: Вы используете рацематы?

Антонова М.М.: Да, для них был установлен факт конгломератообразования.

д.х.н., проф. Веселовский В.В.: на слайде 22 у вас энантиомерно чистые гликольбурилы?

Антонова М.М.: Энантиомерно чистые цепочки. Однако в кристалле имеются цепочки, образованные вторым энантиомером, поэтому это не конгломерат.

д.х.н., проф. Веселовский В.В.: В каких количествах измерена концентрация веществ, для которых исследована активность? И какой препарат сравнения.

Антонова М.М.: Препарат сравнения – каптотецин, однако, для некоторых видов активности препаратов сравнения не существует. Концентрации приведены на слайде.

академик РАН Егоров М.П.: Еще вопросы, пожалуйста.

чл.-корр. РАН Громов С.П.: Скажите, пожалуйста, работа посвящена гликольбурилам, а какие тиогликольбурилы были синтезированы? Вы его получаете конденсацией метилимидазолидинтиона с мочевиной. А можно ли их получать взаимодействием имидазолонов с тиомочевиной?

Антонова М.М.: Спасибо за вопрос. Мы проводили исследования в этом направлении и установили, что при введении в реакцию тиомочевины с моно- и бициклическими предшественниками гликольурилов вместо ожидаемых тиогликольурилов нами были получены продукты восстановления – имидазолиноны 3. Поэтому таким методом получить тиогликольуриды нельзя.

чл.-корр. РАН Громов С.П.: Второй вопрос: а если в реакции с имидазолонами ввести гуанидины, получатся ли продукты конденсации?

Антонова М.М.: Мы пробовали вводить в эти реакции гуанидины, однако, они не взаимодействуют с имидазолонами.

академик РАН Егоров М.П.: Еще вопросы. Геннадий Иванович, пожалуйста.

чл.-корр. РАН Никишин Г.И.: А что известно о степени ассоциации? Можно ли как-то это выразить в цифрах? Насколько можно судить о молекулярной массе?

Антонова М.М.: К настоящему времени мы не проводили таких исследований. Нам известно, что это полимеры. Но оценить массу я сейчас затрудняюсь.

чл.-корр. РАН Никишин Г.И.: Второй вопрос. Как влияет степень ассоциации на реакционную способность?

Антонова М.М.: Спасибо за вопрос. При изучении механизмов реакции мы обратили внимание на то, что основными продуктами реакции являются 1,6-дизамещенные гликольурилы, но с точки зрения стереохимии это менее выгодные продукты. Поэтому мы предполагаем, что важную роль в этих процессах играют водородные связи, возникающие между молекулами в процессе реакции. И, возможно, это один из ключевых этапов этих реакций.

чл.-корр. РАН Никишин Г.И.: Вы совсем не упомянули об образовании этих водородных связей.

Антонова М.М.: В кристалле мы можем наблюдать образование таких связей, так как в отличие от растворов, где протекают равновесные процессы, в кристаллах мы видим продукты термодинамически неравновесных процессов, более устойчивые, чем в растворах. И изучать подобные процессы в кристаллах гораздо проще, чем в растворах.

чл.-корр. РАН Никишин Г.И.: Хорошо, на эти вопросы Вы ответите спустя какое-то время, я надеюсь.

академик РАН Егоров М.П.: Еще вопросы, пожалуйста.

к.х.н. Зеленов В.П.: Меня интересуют следующие вопросы. Я обратил внимание, что большинство реакций у Вас выполнено в ацетонитриле при активации HCl. Вы имеете в виду газообразный HCl или соляную кислоту?

Антонова М.М.: Соляную кислоту.

к.х.н. Зеленов В.П.: Тогда следовало бы указать воду. Почему в одних случаях Вы используете соляную кислоту, а в других уксусную?

Антонова М.М.: Дело в том, что в синтезе гликольурилов использована соляная кислота, а кристаллизацию полученных гликольурилов проводили из различных растворителей, в том числе кислот. В случае реакции с роданидом калия уксусная кислота была использована только для удобства, так как при использовании соляной выпадает осадок, который нужно отфильтровывать. Но реакция и при использовании соляной кислоты, и при использовании уксусной кислоты приводит к аналогичным результатам. Мы использовали оба варианта.

к.х.н. Зеленов В.П.: При проведении синтеза Вы получали смеси продуктов. Меня интересует, все ли соединения были выделены в чистом виде? И каким методом?

Антонова М.М.: В случае тиогликольурилов нами было осуществлено разделение методом дробной кристаллизации. Все полученные в работе соединения были разделены именно таким методом. Этот метод является эффективным, так как чистота полученных гликольурилов нами была подтверждена совокупностью методов физико-химического анализа. Но конкретно в случае тиогликольурилов 19 и 20 образуется сокристаллизат, строение которого было подтверждено данными рентгено-структурного анализа. Поэтому разделить эти продукты методом дробной кристаллизации не удалось. Хроматографические методы разделения мы не использовали, так как нам не удалось подобрать подходящую систему.

д.х.н., проф. Смит В.А.: Можно к этому же слайду? Скажите, пожалуйста, диастереомеры, которые получаются, это продукты кинетического контроля или это просто изомеризация?

Антонова М.М.: Изомеризации тут нет.

д.х.н., проф. Смит В.А.: А Вы проверяли?

Антонова М.М.: Да, проверяли. При кипячении реакционных масс в течение различного времени соотношение изомеров остается постоянным. Кроме того, при кристаллизации реакционных масс из различных растворителей факта получения другого изомера нами зафиксировано не было.

д.х.н., проф. Беленький Л.И.: Вы уже говорили, я не уследил, слайд 9. Я не понял дублированные случаи. Что с чем реагировало?

Антонова М.М.: Один и тот же гликольурил можно получить двумя методами.

д.х.н., проф. Беленький Л.И.: Я понял, спасибо. К сожалению, не обнаружил такой таблицы в автореферате.

д.х.н., проф. Ракитин О.А.: У Вас в автореферате написано, что некоторые вещества являются перспективными объектами супрамолекулярной химии и могут быть использованы в инженерии кристаллов. Первый вопрос: насколько стабильны такие супрамолекулярные структуры? В чем они являются перспективными? И последний вопрос: Вы получаете соединения, обладающие различной активностью, зависит ли это от супрамолекулярных ассоциатов?

Антонова М.М.: Спасибо за вопросы. Начну с первого вопроса: об устойчивости в растворе этих супрамолекулярных ассоциатов сейчас мы не можем сказать. Это термодинамически нестабильные процессы, и будет образовываться более стабильный продукт. В нашем случае более стабильными являются ленты.

д.х.н., проф. Ракитин О.А.: А как Вы исследовали эти структуры в растворе?

Антонова М.М.: В растворе мы их не исследовали. Я уже говорила о том, что методы исследования таких ассоциатов в растворе и в кристалле различаются. В растворе протекают более сложные процессы, мы их пока не исследовали. По поводу применения таких соединений и перспектив в супрамолекулярной химии. На сегодняшний день в литературе известно, что на основе 1,6-дизамещенных 3a,6a-дифенилгликольурилов получают молекулярные клипсы, которые используются как рецепторы не только анионов, но и нейтральных молекул, молекулярные капсулы, а также на основе таких гликольурилов получают супрамолекулярные гели: добавление

гликольурилы приводит к гелеобразованию. А также известны материалы нового поколения, полученные на основе кукурбитурилов, синтезированных из дифенилгликольурилов, и полиметаллатов.

д.х.н., проф. Ракитин О.А.: На сколько супрамолекулярность связана с активностью?

Антонова М.М.: В растворе наблюдаемые нами цепочки принимают другой вид, а какую роль они играют с точки зрения активности нужно изучать.

академик РАН Егоров М.П.: Еще вопросы, пожалуйста.

д.х.н. Семёнов В.В.: Вы бы не могли прокомментировать по поводу активности. Во-первых, где измерялась эта активность, второй момент, в литературе известно, что необходим препарат сравнения, относительно которого оценивается активность. Каков стандарт?

Антонова М.М.: Оценку некоторых видов активности проводили в американской фирме Eli Lilly, а также в ряде российских институтов, например, в Черноголовке. Препарат сравнения (камптотецин) существует только для некоторых видов активности (карцинома легкого, меланома). Для остальных видов активности в настоящее время нет препаратов сравнения. Но то, что наши соединения проявили слабую активность против аденокарциномы толстого кишечника, это уже хорошо, так как на сегодняшний день не существуют препарата против этого вида раковых клеток.

академик РАН Егоров М.П.: Еще вопросы, пожалуйста. Если вопросов больше нет, то большое спасибо, Мария Михайловна, я хочу предоставить слово научному руководителю, Кравченко Ангелине Николаевне.

д.х.н., проф. Кравченко А.Н.: Выступает с отзывом об Антоновой М.М. (отзыв прилагается).

академик РАН Егоров М.П.: Мы слушаем отзывы, которые поступили на работу.

д.х.н. Родиновская Л.А.: Зачитывает выписку из протокола лабораторного коллоквиума, заключение ведущей организации и отзывы, поступившие на автореферат диссертации Антоновой М.М. (документы прилагаются).

академик РАН Егоров М.П.: Спасибо. Мария Михайловна, Вам слово.

Антонова М.М.: По поводу замечания о механизме образования имидазолидинтиона можно сказать следующее: эта реакция описана в

литературе, однако, там не говорится о стереохимических аспектах. В диссертации Владимира Владимировича Баранова была рассмотрена эта реакция, и был предложен механизм, представленный на слайде. Мы считаем, что ключевой стадией является образование интермедиата E, где гидроксигруппа оказывает анхимерное содействие и направляет реакцию в сторону образования цис-дифенилзамещенного продукта. Определение энантиомерной чистоты было осуществлено методом ВЭЖХ с использованием хиральной колонки. Позвольте, я не буду зачитывать все характеристики прибора. Хроматографические методы разделения мы не использовали, так как не удалось подобрать необходимую систему для разделения полученных соединений. На замечание профессора Варламова о том, что мы не упоминаем о конфигурации заместителей при мостиковых атомах углерода. Из химии гликольурилов известно, что жесткость гетероциклического каркаса и цис-сочленение пятичленных колец определяют конфигурацию заместителей при мостиковых атомах углеродов. С остальными замечаниями я согласна.

академик РАН Егоров М.П.: Спасибо. Переходим к выступлению официальных оппонентов. Слово предоставляется профессору Белоглазкиной Елене Кимовне. Прошу Вас.

д.х.н., проф. Белоглазкина Е.К.: Выступает с отзывом официального оппонента (отзыв прилагается).

академик РАН Егоров М.П.: Спасибо. Мария Михайловна, пожалуйста, ответьте на сделанные замечания.

Антонова М.М.: Большое спасибо Елене Кимовне за отзыв на диссертацию. На замечание об образовании диастереомеров в синтезе имидазолонов, я повторюсь, мы получали смеси диастереомеров с преобладанием кинетического продукта реакции. Но при кипячении смеси диастереомеров в кислой среде единственным продуктом становится термодинамически более устойчивый диастереомер, с промежуточным образованием интермедиата A. С замечанием о геометрических параметрах я согласна. О механизме региоселективного образования 1,6-дизамещенных гликольурилов: мы занимались изучением механизма этой реакции, однако, он очень сложен. Наиболее вероятные пути протекания реакции представлены на

слайде. На замечание о препаратах сравнения я уже отвечала, что некоторых из них до сих пор не существует.

академик РАН Егоров М.П.: Спасибо. Слово предоставляется профессору Шуталеву Анатолию Дмитриевичу. Прошу Вас.

д.х.н., проф. Шуталев А.Д.: Выступает с отзывом официального оппонента (отзыв прилагается).

академик РАН Егоров М.П.: Спасибо большое. Мария Михайловна, Вам слово.

Антонова М.М.: Спасибо большое, Анатолий Дмитриевич, за отзыв. Хотела бы начать с замечания о методах очистке. Обращаю внимание на то, что разработанные методы позволили получать соединения с такой чистотой, что дополнительной очистки не требовалось. С замечаниями о квантово-химических расчетах я согласна. О реакции тиомочевины с имидазолонами можно сказать следующее: в литературе известно, что тиомочевина в кислой среде способна проявлять свойства восстановителя, образуя формамидиндисульфид, который далее гидролизуеться до хлорида аммония, образование которого мы зафиксировали в реакционных массах. Кратная C-N-связь в имидазолоних восстанавливается с образованием катиона А, существование которого описано в литературе. Далее образуются имидазолиноны. Однако мы не можем сейчас говорить о механизме взаимодействия имидазолоних с тиомочевинной. С остальными замечаниями я согласна.

академик РАН Егоров М.П.: Спасибо, мы переходим к обсуждению работы. Предлагаю следующую счетную комиссию Михаил Михайлович Краюшкин, Вильям Артурович Смит и Юрий Александрович Книрель. Нет возражений? Если возражений нет, то мы тогда единогласно эту комиссию утверждаем. Теперь мы переходим к обсуждению работы. Кто хотел бы выступить? Олег Алексеевич, пожалуйста.

д.х.н., проф. Ракитин О.А.: Мы хорошо знаем весь цикл этих работ. Могу сравнить эту работу с хождением по минному полю. Несмотря на это Ангелине Николаевне удастся найти новые аспекты в этой химии, которые интересно выглядят. В целом значимость работы не вызывает сомнений. Хотелось бы сказать о слайде с супрамолекулярными структурами, хотелось бы обратить

внимание о растущей актуальности этого направления, так как публикации на эту тему выходят в самых передовых журналах, что говорит о перспективности этой химии. Но есть замечание к авторам, к сожалению, в этих работах мало ссылок на работы нашего института. Пожелание к авторам: публикации в журналах, цитируемых зарубежными коллегами. В целом я поддерживаю эту работу.

академик РАН Егоров М.П.: Спасибо. Кто еще хотел бы выступить? Пожалуйста, Вильям Артурович.

д.х.н., проф. Смит В.А.: Хотелось бы сказать о впечатлении, которое произвела на меня работа. Во-первых, термин «супрамолекулярная химия» стал настолько модным, что иногда в нем нет никакого содержания. Ничего подобного нет в данной работе: по сути дела эта работа подчинена интересам супрамолекулярной химии и она реально вносит вклад в супрамолекулярную химию. Второе замечание критическое. Авторы напрасно включили в работу биологическую активность. Нужно было выделить одно-два направления биологической активности. Но в целом, это замечательная работа.

академик РАН Егоров М.П.: Спасибо. Кто еще хотел бы выступить? Действительно был сделан замечательный доклад и получены прекрасные результаты, это, пожалуй, первая работа по органической химии, где было бы столько рентгено-структурного анализа. Обычно это присуще работам по неорганической химии. Уважаемые коллеги, если нет желающих высказаться, то предлагаю заключительное слово Марии Михайловне.

Антонова М.М.: Выступает с благодарностями.

академик РАН Егоров М.П.: Спасибо. Переходим к голосованию.

После перерыва

академик РАН Егоров М.П.: Счетная комиссия оглашает результаты.

д.х.н., проф. Краюшкин М.М.: Зачитывает протокол счетной комиссии, избранной для подсчета голосов при баллотировании Антоновой Марии Михайловны на соискание ученой степени кандидата химических наук.

Решением ВАК Минобразования и науки РФ от 08 сентября 2009 г. № 1925-1246 состав диссертационного совета утвержден в количестве 24 человек на период действия номенклатуры специальностей научных работников, утвержденной приказом Минобрнауки России от 25.02.2009 г. №

59. Присутствовало на заседании 18 членов совета, в том числе докторов наук по профилю рассматриваемой диссертации – 15. Роздано бюллетеней – 18, осталось не розданных бюллетеней – 6, оказалось в урне бюллетеней – 18. Результаты голосования по вопросу о присуждении ученой степени кандидата химических наук Антоновой Марии Михайловне: за – 18, против – нет, недействительных – нет. Председатель счетной комиссии – д.х.н., проф. Краюшкин М.М. Члены комиссии – д.х.н., проф. Смит В.А., д.х.н., проф. Книрель Ю.А.

академик РАН Егоров М.П.: Мы должны утвердить протокол счетной комиссии. Кто за это – прошу голосовать. Против – нет. Воздержались – нет. Таким образом, Мария Михайловна, Вам присуждается степень кандидата химических наук. Поздравляем вас. Новых успехов вам.

ПОСТАНОВИЛИ:

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Разработаны общие методы направленного синтеза широкого круга новых 1-моно-, 1,6-ди-, 1,4-дизамещенных 3*a*,6*a*-дифенилгликольурилов и их тиоаналогов, в том числе энантиомерно чистых, а также 4-замещенных имидазотиазолов.

Предложен оригинальный высоко селективный способ синтеза 4-замещенных 3*a*,6*a*-дифенил-2-тиоксотетрагидро-2*H*-имидазо[4,5-*d*]тиазол-5(3*H*)-онов (имидазотиазолов) на основе реакции 1-замещенных имидазолонов с KSCN в присутствии AcOH.

Доказана целесообразность использования двух новых подходов для направленного синтеза энантиомерно чистых гликольурилов и тиогликольурилов с заданной конфигурацией асимметрических атомов углерода: взаимодействие 1-алкилимидазолонов, 7,7*a*-дифенилимидазо[5,1-*b*]оксазолона и 4-гидрокси-1-метил-5-метокси-4,5-дифенилимидазолидин-2-тиона с (*R*)-1-(1-фенилэтил)мочевинной или реакция (*R*)-5-гидрокси-4,5-дифенил-1-((*R*)-1-фенилэтил)-1*H*-имидазол-2(5*H*)-она с 1-замещенными мочевиными.

Теоретическая значимость исследований обоснована тем, что впервые для синтеза гликольурилов и тиогликольурилов, в том числе энантиомерно чистых, используются новые предшественники – производные имидазолонов, имидазооксазолонов, имидазооксазинонов и имидазооксазепинов и 5-гидрокси-1-метил-4-метокси-4,5-дифенилимидазолидин-2-тион. Предложены пути протекания изученных реакций.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики заключается в разработке универсальной общей методики (кипячение реакционных масс в MeCN в условиях кислотного катализа) для синтеза новых 1-моно-, 1,6-ди-, 1,4-дизамещенных 3a,6a-дифенилгликольурилов и их гетероаналогов с использованием доступных реактивов и выявлении среди полученных продуктов соединений с уникальной супрамолекулярной организацией в кристалле, а также веществ, обладающих антибактериальным, цитотоксическим и противоопухолевым действиями.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Экспериментальная работа выполнена на высоком уровне, анализ полученных продуктов проводился на сертифицированном оборудовании, что обеспечивает получение надежных данных. Для подтверждения строения и чистоты полученных продуктов **использован** комплекс современных физико-химических методов анализа, таких как ^1H и ^{13}C спектроскопия ЯМР, масс-спектрометрия высокого разрешения, элементный и рентгеноструктурный анализ.

Для сбора и обработки научно-технической информации использованы современные электронные базы данных Reaxys (Elsevier), SciFinder (Chemical Abstracts Service) и Web of Science (Thomson Reuters), а также полные тексты статей и книг.

Личный вклад соискателя состоит в поиске, анализе и обобщении научной информации по известным способам синтеза 1-замещенных 4,5-дифенил-1*H*-имидазол-2(3*H*)-онов, в планировании описанных в диссертации химических экспериментов и разработке их методологии, в обработке и интерпретации данных физико-химических методов анализа; подготовке публикаций по выполненным исследованиям.

Диссертационный совет пришёл к выводу о том, что диссертация представляет собой научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям, установленным в п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, и принял решение присудить Антоновой Марии Михайловне учёную степень кандидата химических наук.

На основании обсуждения и результатов тайного голосования присудить Антоновой Марии Михайловне ученую степень кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Председатель

Диссертационного совета



академик Егоров М.П.

Ученый секретарь

Диссертационного совета

д.х.н. Родиновская Л.А.

23 декабря 2014 г.

Подпись Л.А. Родиновской заверяю

Ученый секретарь ИОХ РАН,

к.х.н. И.К. Коршевец

ЯВОЧНЫЙ ЛИСТ

членов диссертационного совета Д 002.222.01

К заседанию совета 23 декабря 2014 г., протокол № 18

по защите кандидатской диссертации Антоновой Марией Михайловной

по специальности 02.00.03 – органическая химия

№ п/п	Фамилия, имя, отчество	Ученая степень, ученое звание, шифр специальности	Явка на заседание (подпись)	Получение бюллетеня (подпись)
1	Егоров Михаил Петрович председатель	академик РАН 02.00.03		
2	Никишин Геннадий Иванович заместитель председателя	чл.-корр. РАН 02.00.03		
3	Родиновская Людмила Александровна ученый секретарь	д.х.н. 02.00.03		
4	Беленький Леонид Исаакович	д.х.н. 02.00.03		
5	Бовин Николай Владимирович	д.х.н. 02.00.10		
6	Бубнов Юрий Николаевич	академик РАН 02.00.03		
7	Веселовский Владимир Всеволодович	д.х.н. 02.00.10		
8	Громов Сергей Пантелеймонович	чл.-корр. РАН 02.00.03		
9	Дильман Александр Давидович	д.х.н. 02.00.03		
10	Злотин Сергей Григорьевич	д.х.н. 02.00.03		
11	Иоффе Сема Лейбович	д.х.н. 02.00.03		
12	Книрель Юрий Александрович	д.х.н. 02.00.10		
13	Краюшкин Михаил Михайлович	д.х.н. 02.00.03		
14	Махова Нина Николаевна	д.х.н. 02.00.03		
15	Нифантьев Николай Эдуардович	чл.-корр. РАН 02.00.10		
16	Петросян Владимир Анушаванович	д.х.н. 02.00.03		
17	Пивницкий Казимир Константинович	д.х.н. 02.00.10		
18	Ракитин Олег Алексеевич	д.х.н. 02.00.03		
19	Семёнов Виктор Владимирович	д.х.н. 02.00.03		
20	Смит Вильям Артурович	д.х.н. 02.00.03		
21	Тартаковский Владимир Александрович	академик РАН 02.00.03		
22	Томилов Юрий Васильевич	д.х.н. 02.00.03		
23	Усов Анатолий Иванович	д.х.н. 02.00.10		
24	Хомутов Алексей Радиевич	д.х.н. 02.00.10		

Ученый секретарь совета

д.х.н. Л.А. Родиновская

Подпись Л.А. Родиновской
 Подпись *Л.А. Родиновской* ученой секретарь ИОХ РАН
 член Инициативной группы
 чл.-корр. ИОХ РАН *Н. И. К. Коршевцев*



ПРОТОКОЛ № 18

заседания счетной комиссии, избранной диссертационным советом Д 002.222.01
при Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН
от 23 декабря 2014 г.

Состав избранной комиссии: Красюшкин М. М. (председатель),
Книрелев Ю. А., Селица В. А.

Комиссия избрана для подсчета голосов при тайном голосовании по вопросу о присуждении

Антоновой Марии Михайловне

ученой степени кандидата химических наук.

Решением ВАК Минобробразования и науки РФ от 08 сентября 2009 г. № 1925-1246 состав диссертационного совета утвержден в количестве 24 человек на период действия номенклатуры специальностей научных работников, утвержденной приказом Минобрнауки России от 25.02.2009 г. № 59.

В состав совета диссертационного совета дополнительно введены ___ чел.

Присутствовало на заседании 18 членов совета, в том числе докторов наук по профилю рассматриваемой диссертации 15.

Роздано бюллетеней 18.

Осталось не розданных бюллетеней 6.

Оказалось в урне бюллетеней 18.

Результаты голосования по вопросу о присуждении ученой степени кандидата химических наук

Антоновой Марии Михайловне

за 18,

против нет,

недействительных бюллетеней нет.

Председатель счетной комиссии: [подпись] (Красюшкин М. М.)

Члены комиссии: [подпись] (Книрелев Ю. А.)

[подпись] (Селица В. А.)

Подписи Красюшкин М. М.,
Книрелев Ю. А., Селица В. А. заверяю

Ученый секретарь ИОХ РАН к.х.н.

И.К. Коршевец



**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
им. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
(ИОХ РАН)**

ПРОТОКОЛ

23.12.2014 № 18

Москва

[заседания диссертационного]
совета Д 002.222.01 при ИОХ РАН

Присутствовали: 18 членов совета (из них 15 докторов наук по специальности диссертации – 02.00.03- органическая химия) и 49 сотрудников ИОХ РАН и приглашенных.

Председатель: академик М.П. Егоров
Секретарь: д.х.н. Л.А. Родиновская

Повестка дня:

Защита диссертации **Антоновой Марией Михайловной**

1. СЛУШАЛИ: защиту диссертации Антоновой Марии Михайловны (ИОХ РАН) на тему *«Новые методы синтеза 1-моно- и 1,6-дизамещенных 3a,6a-дифенилгликольбурилов и их гетероаналогов - перспективных объектов супрамолекулярной химии»* по специальности 02.00.03 (Органическая химия)

Вопросы задавали: д.х.н., проф. Беленький Л.И. (В.н.с. лаб. №3 ИОХ РАН); д.х.н., проф. Смит В.А. (В.н.с. лаб. №11 ИОХ РАН); к.х.н. Зеленов В.П. (н.с. лаб. №42 ИОХ РАН); д.х.н., проф. Ракитин О.А. (Заведующий лаб. №31 ИОХ РАН); член-корр. РАН Громов С.П. (Заведующий лабораторией синтеза и супрамолекулярной химии фотоактивных соединений Центра фотохимии РАН); д.х.н., Семёнов (Заведующий лаб №17 ИОХ РАН); д.х.н., проф. Веселовский В.В. (Заведующий лаб. №7 ИОХ РАН); член-корр. РАН Никишин Г.И. (советник РАН, лаб. № 13).

М.М. Антонова отвечает на вопросы.

Выступление научного руководителя д.х.н., проф. А.Н. Кравченко.

Л.А. Родиновская зачитывает заключение ИОХ РАН (выписка из протокола межлабораторного научного коллоквиума лабораторий № 8, № 19 и № 31 от 9 октября 2014 года ИОХ РАН), отзыв ведущей организации (Российский университет дружбы народов) и поступившие отзывы на автореферат диссертации М.М. Антоновой.

М.М. Антонова отвечает на замечания, содержащиеся в отзывах.

Слово предоставляется официальному оппоненту д.х.н., проф. Е.К. Белоглазкиной

М.М. Антонова отвечает на замечания оппонента.

Слово предоставляется официальному оппоненту д.х.н., проф. А.Д. Шуталеву

М.М. Антонова отвечает на замечания оппонента.

В прениях выступили: академик, д.х.н. Егоров М.П. (директор ИОХ РАН, заведующий лабораторией № 1 ИОХ РАН); д.х.н., проф. Ракитин О.А. (Заведующий лаб. № 31 ИОХ РАН); д.х.н., проф. Смит В.А. (В.н.с. лаб. №11 ИОХ РАН).

Избирается (единогласно) счетная комиссия в составе: Краюшкин Михаил Михайлович(председатель), Книрель Юрий Александрович, Смит Вильям Артурович.

Заключительное слово предоставляется М.М. Антоновой.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек (из них 15 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации 02.00.03 – органическая химия), участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета (кворум имеется), проголосовал: за - 18, против - нет, недействительных бюллетеней – нет.

ПОСТАНОВИЛИ:

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Разработаны общие методы направленного синтеза широкого круга новых 1-моно-, 1,6-ди-, 1,4-дизамещенных 3а,6а-дифенилгликольурилов и их тиоаналогов, в том числе энантиомерно чистых, а также 4-замещенных имидазотиазолов.

Предложен оригинальный высоко селективный способ синтеза 4-замещенных 3а,6а-дифенил-2-тиоксотетрагидро-2Н-имидазо[4,5-*d*]тиазол-5(3*H*)-онов (имидазотиазолов) на основе реакции 1-замещенных имидазолонов с KSCN в присутствии AcOH.

Доказана целесообразность использования двух новых подходов для направленного синтеза энантиомерно чистых гликольурилов и тиогликольурилов с заданной конфигурацией асимметрических атомов углерода: взаимодействие 1-алкилимидазолонов, 7,7*a*-дифенилимидазо[5,1-*b*]оксазолона и 4-гидрокси-1-метил-5-метокси-4,5-дифенилимидазолидин-2-тиона с (*R*)-1-(1-фенилэтил)мочевинной или реакция (*R*)-5-гидрокси-4,5-дифенил-1-((*R*)-1-фенилэтил)-1*H*-имидазол-2(5*H*)-она с 1-замещенными мочевиными.

Теоретическая значимость исследований обоснована тем, что впервые для синтеза гликольурилов и тиогликольурилов, в том числе энантиомерно чистых, используются новые предшественники – производные имидазолонов, имидазооксазолонов, имидазооксазинонов и имидазооксазепинов и 5-гидрокси-1-метил-4-метокси-4,5-дифенилимидазолидин-2-тион. Предложены пути протекания изученных реакций.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики заключается в разработке универсальной общей методики (кипячение реакционных масс в MeCN в условиях кислотного катализа) для синтеза новых 1-моно-, 1,6-ди-, 1,4-дизамещенных 3а,6а-дифенилгликольурилов и их гетероаналогов с использованием доступных реактивов и выявлении среди полученных продуктов соединений с уникальной супрамолекулярной организацией в кристалле, а также веществ, обладающих антибактериальным, цитотоксическим и противоопухолевым действиями.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Экспериментальная работа выполнена на высоком уровне, анализ полученных продуктов проводился на сертифицированном оборудовании, что обеспечивает получение надежных данных. Для подтверждения строения и чистоты полученных продуктов **использован** комплекс современных физико-химических методов анализа, таких как ^1H и ^{13}C спектроскопия ЯМР, масс-спектрометрия высокого разрешения, элементный и рентгеноструктурный анализ.

Для сбора и обработки научно-технической информации использованы современные электронные базы данных Reaxys (Elsevier), SciFinder (Chemical Abstracts Service) и Web of Science (Thomson Reuters), а также полные тексты статей и книг.

Личный вклад соискателя состоит в поиске, анализе и обобщении научной информации по известным способам синтеза 1-замещенных 4,5-дифенил-1*H*-имидазол-2(3*H*)-онов, в планировании описанных в диссертации химических экспериментов и разработке их методологии, в обработке и интерпретации данных физико-химических методов анализа; подготовке публикаций по выполненным исследованиям.

Диссертационный совет пришёл к выводу о том, что диссертация представляет собой научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям, установленным в п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, и принял решение присудить Львову Андрею Геннадьевичу учёную степень кандидата химических наук.

На заседании присутствовало 18 человек, роздано бюллетеней – 18. При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 15 докторов наук по специальности 02.00.03 – органическая химия рассматриваемой диссертации, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение учёной степени – 18, против присуждения учёной степени – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель

Диссертационного совета



академик Егоров М.П.

Ученый секретарь

Диссертационного совета

д.х.н. Родиновская Л.А.

23 декабря 2014 г.