

Протокол № 276

заседания диссертационного совета 24.2.288.07 по защите
от 11.10.2023 г.

Состав диссертационного совета утвержден в количестве 24 человек.
Присутствовали на заседании 19 человек.

Председатель: д.хим.наук, профессор Семенов Виктор Николаевич.

Присутствовали:

1. д.хим.наук, профессор Семенов Виктор Николаевич
2. д.хим.наук, профессор Шихалиев Хидмет Сафарович
3. к.хим.наук, доцент Столповская Надежда Владимировна
4. д.хим.наук, доцент Крысин Михаил Юрьевич
5. д.хим.наук, профессор Бутырская Елена Васильевна
6. д.хим.наук, профессор Егорова Алевтина Юрьевна
7. д.хим.наук Завражнов Александр Юрьевич
8. д.хим.наук, профессор Зяблов Александр Николаевич
9. д.хим.наук, доцент Кострюков Виктор Федорович
10. д.хим.наук, доцент Козадеров Олег Александрович
11. д.хим.наук, профессор Кривоколыско Сергей Геннадиевич
12. д.хим.наук Паршина Анна Валерьевна
13. д.хим.наук, профессор Рудаков Олег Борисович
14. д.хим.наук, профессор Селеменев Владимир Федорович
15. д.хим.наук, профессор Семенова Галина Владимировна
16. д.хим.наук, доцент Тутов Евгений Анатольевич
17. д.хим.наук, профессор Шапошник Алексей Владимирович
18. д.хим.наук, профессор Шапошник Владимир Алексеевич
19. д.хим.наук, доцент Шестаков Александр Станиславович

Официальные оппоненты по диссертации:

Сорокин Виталий Викторович – доктор химических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского», институт химии, кафедра органической и биоорганической химии, профессор– присутствует.

Лемпорт Павел Сергеевич – кандидат химических наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», химический факультет, кафедра органической химии, старший научный сотрудник – присутствует.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук, г. Иркутск – положительный отзыв получен.

Слушали: защиту диссертационной работы Потапова Михаила Андреевича «Синтез новых линейно связанных гетероциклических систем на основе N- и C-ацилгидрохинолинов», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

В обсуждении диссертационной работы приняли участие: д.х.н., проф. Крысин М.Ю., д.х.н., проф. Рудаков О.Б., д.х.н., проф. Егорова А.Ю., д.х.н., доц. Шестаков А.С.

Вопросы задали: д.х.н., проф. Шапошник А.В., д.х.н., доц. Козадеров О.А., д.х.н., проф. Бутырская Е.В., д.х.н., проф. Егорова А.Ю., д.х.н., проф. Рудаков О.Б., д.х.н. Паршина А.В., д.х.н., проф. Кривоколыско С.Г.

Постановили: на основании протокола № 1 счетной комиссии считать, что диссертация Потапова Михаила Андреевича отвечает всем требованиям, предъявляемым ВАК РФ к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Результаты голосования:

«за» – 19,

«против» – нет,

«недействительных бюллетеней» – нет.

По результатам обсуждения работы принято следующее заключение:

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.2.288.07,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ «ВОРОНЕЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНОБРНАУКИ РОССИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ
СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 11.10.2023 г. № 276

О присуждении Потапову Михаилу Андреевичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Синтез новых линейно связанных гетероциклических систем на основе N- и C-ацилгидрохинолинов» по специальности 1.4.3. Органическая химия принята к защите 02 августа 2023 г. (протокол заседания № 274) диссертационным советом 24.2.288.07, созданным на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет» Минобрнауки России, 394018, Россия, г. Воронеж, Университетская площадь, д. 1, в соответствии с приказом Минобрнауки России № 105/нк от 11.04.2012 г.

Соискатель Потапов Михаил Андреевич, 25 июля 1995 года рождения, работает ведущим инженером-химиком в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Воронежский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

В 2019 г. соискатель окончил с отличием магистратуру федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет».

В 2023 г. окончил очную аспирантуру химического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет».

Диссертация выполнена на кафедре органической химии, химического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Научный руководитель – доктор химических наук, профессор Шихалиев Хидмет Сафарович, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет», химический факультет, кафедра органической химии, заведующий кафедрой.

Официальные оппоненты:

1. Сорокин Виталий Викторович, доктор химических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского», институт химии, кафедра органической и биоорганической химии, профессор;

2. Лемпорт Павел Сергеевич, кандидат химических наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», химический факультет, кафедра органической химии, старший научный сотрудник

- дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация, федеральное государственное бюджетное учреждение науки Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук, г. Иркутск, в своем положительном отзыве, подписанном Розенцвейгом Игорем Борисовичем, доктором химических наук, доцентом, заместителем директора по научной работе, заведующим лабораторией галогенорганических соединений, указала, что диссертационная работа выполнена на высоком экспериментальном и теоретическом уровне и представляет собой комплексное и законченное

научное исследование, в котором решена научная задача по разработке методов синтеза различных линейно связанных гетероциклических систем, содержащих 2,2,4-триметилгидрохинолиновый фрагмент, перспективных для использования в качестве биологически активных веществ. Диссертационная работа соответствует специальности 1.4.3. Органическая химия, отвечает требованиям, установленным п. 9-11, 13-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842 (в действующей редакции), предъявляемым ВАК Минобрнауки России к кандидатским диссертациям, а её автор, Потапов Михаил Андреевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Соискатель имеет 33 опубликованные работы, в том числе по теме диссертации опубликовано 8 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 5 работ. Работы посвящены синтезу новых гетероциклических систем на основе N- и C-ацетил-2,2,4-триметилгидрохинолинов, исследованию ингибирующих свойств полученных соединений в отношении факторов свертываемости крови Ха и XIa. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем работах. Вклад автора составляет 80 %, объем – 2,75 п.л.

Наиболее значительные работы:

1. Синтез 7-(2-R-пиримидин-4-ил)- и 2-R-[1,2,4]триазоло[1,5-A]пиримидин-7-ил-2,2,4,6-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов / А. Ю. Потапов, Х. С. Шихалиев, М. А. Потапов, М. А. Презент, Д. Ю. Вандышев. // Журнал органической химии. – 2017. – Т. 53, Вып. 7. – С. 1047-1052.
2. Синтез 2*H*-пирано[3,2-*g*]хинолин-2-онов, содержащих пиримидиноновый фрагмент и исследование их антикоагулянтной активности на примере ингибирования факторов свертываемости крови Ха и XIa / А. Ю. Потапов, Б. В. Папонов, Н. А. Подоплелова, М. А. Пантелеев, М. А. Потапов, И. В. Леденева, Н. В. Столповская, Х. С. Шихалиев. // Химия гетероциклических соединений. – 2021. – Т. 57, №: 5. – С. 574-580.

3. Аллильная перегруппировка: необычные продукты бромирования N-ацил-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолинов и их использование для N- и S-алкилирования / М. А. Потапов, А. Ю. Потапов, Н. П. Новичихина, Х. С. Шихалиев. // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2023. – Т. 72, № 5. – С. 1203-1213.

На диссертацию и автореферат поступило 6 отзывов: 1) Климочкин Ю.Н., д.х.н., проф., заведующий кафедрой органической химии Самарского государственного технического университета; 2) Болотов В.М., д.т.н., проф., профессор кафедры технологии органических соединений, переработки полимеров и техносферной безопасности факультета экологии и химической технологии Воронежского государственного университета инженерных технологий; 3) Тырков А.Г., д.х.н., профессор кафедры химии Астраханского государственного университета им. В.Н. Татищева; 4) Пономарёва Н.И., д.х.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации; 5) Баранин С.В., д.х.н., заведующий лабораторией карбоциклических соединений № 10, Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук; 6) Пурыгин П.П., д.х.н., проф., профессор кафедры неорганической химии Самарского национального исследовательского университета им. Академика С.П. Королева.

Все отзывы положительные. Замечания носят рекомендательный характер.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается наличием публикаций в области синтеза органических веществ и способностью определить актуальность, достоверность, научную новизну и значимость результатов диссертационной работы.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- **разработаны** препаративные методы функционализации N- и C-ацил-2,2,4-триметилгидрохинолинов, позволяющие получить новые биологически активные гибридные соединения с фрагментом гидрохинолинов;

- **предложены** оригинальные варианты линейного комбинирования 2,2,4,6(7)-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов с пиримидиновыми, пиримидиновыми и [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидиновыми фрагментами в рамках методологии молекулярного дизайна гибридных молекул;

- **доказано** на основании ВЭЖХ-МС мониторинга реакционных масс, что оптимальными условиями алкилирования различных amino-, гидрокси- и меркаптогетероциклов 4-Ar-6-X-7-Y-2,2,4-триметил-1-хлорацетил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинами является кипячение эквимольных количеств реагентов в ацетонитриле в присутствии карбоната калия;

- **введены представления** о вероятном маршруте процесса селективного бромирования N-ацил-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолинов в системе N-бромсукцинимид-DMФА, сопровождающегося аллильной перегруппировкой. Строение продуктов данного взаимодействия подтверждено с применением комплекса физико-химических методов анализа, в том числе рентгеноструктурного анализа.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- **доказана** селективность протекания реакции ацетилирования по ароматическому ядру N-ацетилтетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов в дихлорэтаноле в присутствии трехкратного мольного избытка кислоты Льюиса (хлорида алюминия);

- **применительно к проблематике диссертации результативно использован** комплекс современных физико-химических методов исследования структуры органических соединений: ЯМР-спектроскопия, хромато-масс-спектрометрия высокого разрешения, элементный и рентгеноструктурный анализ;

- **изложены** представления об особенностях протекания реакции монобромирования N-ацил-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолинов N-бромсукцинимидом в различных условиях;

- **раскрыты** условия региоселективного ацетилирования 1-ацетил-2,2,4,6(7)-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов;

- **изучены** реакции N-, S- и O-алкилирования гетероциклических аминов, тиолов и спиртов галогенпроизводными ряда ацилгидрохинолинов, протекающие в ацетонитриле в присутствии карбоната калия;

- **проведена модернизация** методик получения β -кетозэфиров и енаминов гидрохинолинового ряда и их циклизации с 1,3-N,N-бинуклеофилами, приводящих к образованию гибридных линейно связанных гетероциклических систем.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

- **разработаны и апробированы** новые препаративно доступные способы синтеза ряда линейно связанных гибридных соединений с фрагментами 2,2,4-триметилгидрохинолинов и различных фармакофорных гетероциклических систем;

- **определены *in vitro*** ингибирующие свойства в отношении факторов свертывания крови X_a и X_{Ia} для некоторых классов синтезированных соединений. Выявлены соединения, обладающие высокой ингибирующей активностью в отношении фактора свертывания крови X_a ;

- **создана** комбинаторная библиотека новых 2,2,4-триметилгидрохинолинов, линейно связанных с различными гетероциклическими системами, перспективных для исследования их биологической активности;

- **представлены данные** о степени конверсии 2,2,4-триметил-1-хлорацетил-4-(4-хлорфенил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолина в реакциях алкилирования 5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-тиола и 4-метилпиперидина в различных полярных апротонных растворителях.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

достоверность полученных результатов, обоснованность научных положений и выводов диссертации обеспечены системностью исследования, применением современных методов анализа, использованием сертифицированного оборудования. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C зарегистрированы на приборах Bruker Avance 400, Bruker Avance III 500, Bruker A V600 в DMSO-d_6 . Элементный анализ проводился на приборе Carlo Erba NA 1500. Хромато-масс-спектрометрический анализ состава реакционных смесей и чистоты полученных соединений проведен на жидкостном хроматографе Agilent 1260 Infinity с времяпролетным детектором масс высокого разрешения Agilent 6230 TOF (ионизация электроспрей). Рентгеноструктурное исследование проведено на дифрактометре Bruker APEX2 DUO (MoKa-излучение, графитовый монохроматор, ω -сканирование). Результаты соответствуют современным представлениям по рассматриваемой тематике и коррелируют с данными, представленными в литературе.

Личный вклад соискателя состоит в участии в общей постановке задач исследования, систематизации литературных данных, подготовке, планировании и проведении экспериментальных исследований, обработке и интерпретации полученных результатов, их практической апробации, подготовке основных публикаций по выполненной работе.

В ходе защиты диссертации были высказаны следующие критические замечания и заданы вопросы: 1) Обычно биологическую активность вещества проявляют в растворах. Изучали ли Вы свойства растворов, в особенности кислотно-основные свойства? 2) У Вас очень большой интервал значений в таблице с указанием ингибирующей активности в отношении факторов свертывания, имеются ли корреляции значений со строением веществ, с чем связана низкая активность? 3) Вы в докладе привели достаточно большое количество синтезированных соединений. Какими физико-химическими методами Вы доказывали их структуру? 4) При анализе соединений методом ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектированием наблюдается ли

дефрагментация? 5) У Вас в работе есть ацетил- и бензоилзамещенные хинолины. С чем Вы связываете разницу их поведения в процессах бромирования, какое влияние оказывают эти заместители, так как реакции идут по-разному? 6) В реакциях ацилирования по бензольному кольцу есть ли предположения о том, какой заместитель оказывает максимальное ориентирующее влияние? Вы считаете, что для доказательства структуры этих продуктов двумерные спектры не нужны? 7) В одних синтезах Вы используете ацетонитрил, в других ДМФА, изопропиловый спирт, толуол. Какова роль растворителя в Ваших синтезах? 8) Слайд 25. Практическую значимость полученных соединений Вы связываете с их ингибирующей способностью в отношении одного фактора свертываемости крови. В тоже время для большинства из них показатели низкие, по сравнению с коммерчески доступными препаратами. В чем возможное их преимущество? Оно связано с какими-либо экономическими аспектами синтеза или с какой-либо выгодной фармакокинетикой? 9) Вы постоянно используете N-бромсукцинимид, а не просто бром. Чем это обосновано?

Соискатель Потапов М.А. ответил на задаваемые ему в ходе заседания вопросы и привел собственную аргументацию: 1) Такие исследования не проводились. Для веществ провели первичный скрининг *in vitro*. В соединениях нет гидроксильных или карбоксильных групп, есть замещенный азот – поэтому вещества проявляют больше основные свойства. 2) Установлено, что гидрохинолины, у которых в четвертом положении помимо метильной группы есть хлорфенильный заместитель, проявляют наибольшую ингибирующую активность в отношении фактора Ха. С какими структурными особенностями связана низкая активность сказать сложно. 3) Все структуры были подтверждены методами: ВЭЖХ-МС-анализа, ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C спектроскопией, а также в ряде случаев использован рентгеноструктурный анализ. В большинстве случаев возможно образование несколько продуктов, но с помощью комплекса физико-химических методов анализа была однозначно охарактеризована структура продуктов. 4) Масс спектры снимались на времяпролетном масс-спектрометре с ионизацией – электроспрей, это один из самых мягких методов ионизации, позволяющий регистрировать массу

молекулярного иона практически без дефрагментации. Дефрагментация была, но очень редко. 5) N-Бензоильная группа оказывает более электроноакцепторное влияние на кратную связь при бромировании, в связи с этим мы и предполагаем, что с бензоильным заместителем реакция идет по одному пути, а с ацетильным по-другому. 6) В бензоильном кольце есть метильный заместитель, остальные заместители дальние. При наличии метильной группы в седьмом положении, ацилирование идет по шестому положению. А когда метильная группа находится в шестом положении, ацетильная группа оказывается исключительно в седьмом. Да, сигналы двух протонов выражены в виде синглетов без дальнего взаимодействия, поэтому можно сделать вывод, они находятся в пара-положении. 7) В первую очередь – это создание гомогенной среды, все исходные соединения растворяются в данных растворителях. А также, например, в ацетонитриле реакции проходили быстрее всего, мы связываем это с тем, что он обладает наибольшим дипольным моментом и наибольшей диэлектрической проницаемостью. В нем происходит лучше перенос заряда. 8) На данный момент не проводились исследования токсичности, побочного действия данных соединений. Теоретически, если эффективность ингибирования более пятидесяти процентов, то данный препарат можно использовать наравне с коммерчески доступными с высокой ингибирующей активностью, если их побочное действие меньше. Связано это с фармакокинетикой. 9) Мы решили использовать N-бромсукцинимид как легкодоступный бромирующий агент. Он очень интересный, так как в зависимости от условий может вести себя по-разному. В работе реализовано бромирование и в радикальных, и в электрофильных условиях. Бромирование гидрохинолинов бромом – известная, описанная в литературе, реакция, в которой образуются соединения семь и восемь (7 слайд).

На заседании 11 октября 2023 г. диссертационный совет принял решение за решение научной задачи по синтезу новых линейно связанных гетероциклических систем с гидрохинолиновым фрагментом, установлению закономерностей и маршрутов взаимодействий, изучение биологической активности синтезированных веществ *in vitro*, имеющей значение для развития

органической химии присудить Потапову М.А. ученую степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 6 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 19, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета 24.2.288.07

Семенов Виктор Николаевич

Ученый секретарь диссертационного совета 24.2.288.07

Столповская Надежда Владимировна

11.10.2023 г.

