

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.092.01 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 25 декабря 2024 г. № 60

О присуждении Галочкину Антону Андреевичу (гражданину Российской Федерации) ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Синтез новых фармакологически ориентированных производных имидазо[4,5-*d*]имидазола» по специальности 1.4.3 (Органическая химия) принята к защите 10 октября 2024 года, протокол № 47, диссертационным советом 24.1.092.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН), утвержденного решением ВАК Минобрнауки РФ (приказ №105/нк от 11 апреля 2012 года). Деятельность совета возобновлена 24 сентября 2021 года в соответствии с приказом № 964/нк.

Соискатель **Галочкин Антон Андреевич** 1996 года рождения в 2020 году окончил Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» по направлению подготовки 18.04.01 «Химическая технология» с присвоением квалификации «магистр». Диплом магистра № 107718 1137393, регистрационный номер 829. Прошел обучение в аспирантуре ИОХ РАН с 10 сентября 2020 г. по 10 сентября 2024 г., выдана справка об обучении №8 от 11 сентября 2024 г. Кандидатские экзамены по истории и философии науки (хорошо), английскому языку (отлично), информатике (отлично) и органической химии (отлично) сданы. В настоящее время работает инженером-исследователем в Лаборатории азотсодержащих соединений № 19 ИОХ РАН.

Диссертация выполнена в Лаборатории азотсодержащих соединений № 19 Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук. **Научный руководитель** – кандидат химических наук, старший научный сотрудник Лаборатории азотсодержащих соединений № 19 ИОХ РАН Баранов Владимир Владимирович.

Официальные оппоненты:

Белоглазкина Елена Кимовна, доктор химических наук, профессор кафедры органической химии, заведующая лабораторией биологически активных органических соединений Химического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова;

Перевалов Валерий Павлович, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой технологии тонкого органического синтеза и химии красителей Российского химико-технологического университета имени Д.И. Менделеева

дали **положительные отзывы** на диссертацию.

Ведущая организация Государственный научный центр Российской Федерации Федеральное государственное унитарное предприятие «Государственный научно-исследовательский институт органической химии и технологии» (ФГУП «ГосНИИОХТ») в своем **положительном заключении**, подписанном Казаковым Павлом Васильевичем, доктором химических наук, доцентом, заместителем генерального директора по научной работе и Костиковой Натальей Алексеевной, кандидатом химических наук, доцентом, начальником отдела, указала, что диссертационная работа А.А. Галочкина по новизне, практической значимости и обоснованности выводов соответствует всем критериям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, а ее автор, Галочкин Антон Андреевич, заслуживает присуждения ему учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 — Органическая химия.

Выбор официальных оппонентов обосновывается близостью тематик научных работ: диссертационная работа относится к областям разработки и

исследования фармакологически-ориентированных гетероциклических систем, получаемых на основе имидазо[4,5-*d*]имидазола.

На автореферат поступило 4 положительных отзыва от: д.х.н., профессора Ю.В. Шкляева (заведующий отделом органического синтеза Института технической химии УрО РАН - филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук), к.х.н. Т.Н. Борисовой (доцент кафедры органической химии факультета физико-математических и естественных наук Российского университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы), д.х.н., профессора В.Я. Сосновских (заведующий кафедрой органической химии и высокомолекулярных соединений Уральского Федерального Университета им. первого Президента России Б.Н. Ельцина), к.х.н. В.Ю. Шувалова (доцент кафедры органической и аналитической химии Омского государственного университета им. Ф.М. Достоевского). Изложенные в некоторых отзывах замечания не носят принципиального характера и относятся к опечаткам в тексте автореферата, а также касаются вопроса предполагаемого химизма тиа(селена)-реакции Михаэля (к.х.н., доц. Борисова Т.Н.) и выходов продуктов (д.х.н., проф. Сосновских В.Я., к.х.н., доц. Шувалов В.Ю.). Недостающие в автореферате сведения содержатся в тексте диссертации и опубликованных по теме диссертации статьях.

В дискуссии приняли участие: д.х.н., проф. С.З. Вацадзе (заведующий лабораторией супрамолекулярной химии № 2 ИОХ РАН), д.х.н., проф. О.А. Ракитин (заведующий лабораторией полисераазотистых гетероциклических соединений № 31 ИОХ РАН), д.х.н. В.В. Семёнов (заведующий лабораторией медицинской химии №17 ИОХ РАН), д.х.н. В.З. Ширинян (вед. науч. сотрудник лаборатории гетероциклических соединений им. академика А.Е. Чичибабина №3 ИОХ РАН), д.х.н. А.Н. Верещагин (заведующий лабораторией углеводов и биоцидов им. академика Н.К. Кочеткова № 21 ИОХ РАН), д.х.н., проф. А.Ю. Сухоруков (заведующий лабораторией органических и металл-органических азот-кислородных систем № 9 ИОХ РАН), д.х.н. Л.Л. Ферштат (заведующий лабораторией азотсодержащих соединений №19 ИОХ РАН).

Соискатель имеет **12 опубликованных работ**, в том числе **12 работ по теме диссертации: 6 статей** в рецензируемых научных изданиях и **6 тезисов докладов** на всероссийских и конференциях и форумах.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Baranov V. V., Galochkin A. A., Nelyubina Yu. V., Kravchenko A. N., Makhova N. N. Synthesis and Structure of 1-Substituted Semithioglycolurils // *Synthesis*. – 2020. – V. 52. – №. 17. – P. 2563-2571.
2. Galochkin A. A., Baranov V. V., Kolotyorkina N. G., Kravchenko A. N. Synthesis of trialkyl semithioglycolurils from alkylthiourea-glyoxal cyclic adducts and dialkylureas // *Mendeleev Commun.* – 2022. – V. 32. – №. 6. – P. 771-773.
3. Galochkin A. A., Pavlovskaya A. E., Baranov V. V., Strelenko Yu. A., Kravchenko A. N. Regioselective synthesis of 1-alkyl-4-methylsemithioglycolurils // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2022. – V. 58. – №. 11. – P. 615-620.
4. Galochkin A. A., Baranov V. V., Hansford K. A., Friberg L. I. M., Strel'zova E. D., Lipatov E. S., Nelyubina Yu. V., Kravchenko A. N. Synthesis, Structures and Antifungal Activity of Selenoglycolurils // *ChemistrySelect* – 2023. – Т. 8. – №. 14. – e20230076.
5. Баранов В. В., Галочкин А. А., Кравченко А. Н. Новый подход к синтезу метимазола // *Изв. АН, Сер. хим.* – 2023. – Т. 72. – №. 8. – С. 1946-1949.
6. Galochkin A. A., Astakhova M. K., Alekseenko A. L., Baranov V. V., Strelenko Yu. A., Popkov S. V., Kravchenko A. N. Synthesis of the First Representatives of new 3,3a-dihydro-1*H*-imidazo[4',5':4,5]imidazo[2,1-*b*]thia(selena)zole Heterocyclic Systems with Fungicidal Activity // *ChemistrySelect* – 2024. – V. 9. – №. 15. – e202400624.

ПОСТАНОВИЛИ:

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- **Предложены** новые методы функционализации имидазо[4,5-*d*]имидазолов: **разработаны** подходы к синтезу широкого круга новых производных тио-, семитио-, семиселено- и тиоселеногликольурилов, неизвестных ранее трициклических систем имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-*b*]тиазола и имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3]селеназола, а также труднодоступных

азинов, содержащих имидазо[4,5-*d*]имидазольный и оксиндольный фрагменты.

- **Синтезированы** ранее недоступные 1-замещённые, в том числе энантиомерно чистые, 1-алкил-4-метил-, 1,3,4-триалкилсемитиогликольурилы и 1,3-дизамещённые тиогликольурилы при взаимодействии 4,5-дигидроимидазолидин-2-онов(тионов) с HNCS или 4,5-дигидроимидазолидин-2-тионов с различными мочевидами.
- **Выявлены** первые молекулярные переключатели в ряду азинов, содержащих фрагменты имидазо[4,5-*d*]имидазола и оксиндола.
- **Установлено**, что тиоселено- и семиселеногликольурилы являются новым классом соединений с мощной противогрибковой активностью в отношении *Candida albicans* и *Cryptococcus neoformans* и низкой цитотоксичностью.
- **Показано**, что 1,3,4-триалкилсемиселеногликольурилы, тиоселеногликольурилы и 3,3а-дигидро-1*H*-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3]селеназолы эффективно ингибируют рост грибов-фитопатогенов *Venturia inaequalis*, *Rhizoctonia solani*, *Sclerotinia sclerotiorum*.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

Найдены условия селенирования тио- и семитиогликольурилов путем последовательных реакций *S*-метилирования исходных субстратов до соответствующих изотиоурониевых солей и взаимодействия с генерируемым *in situ* NaHSe, что позволило синтезировать широкий круг семиселено- и тиоселеногликольурилов и имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3]селеназолов.

Обнаружена и исследована изомеризация азинов, содержащих фрагменты имидазо[4,5-*d*]имидазола и оксиндола, под действием кислот и оснований, температуры, УФ- и видимого света.

Применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использованы:

- ЯМР-спектроскопия;
- масс-спектрометрия высокого разрешения;
- рентгеноструктурный анализ;
- УФ-спектроскопия;

— традиционные экспериментальные методы органической химии.

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

Предложены синтетические подходы к труднодоступным и ранее не описанным в литературе замещенным тио- и семитиогликольурилам, в том числе энантиомерно чистым.

Разработан универсальный метод селенирования тио- и семитиогликольурилов на основе синтетической последовательности, заключающейся в S-метилировании исходных субстратов до соответствующих изотиоурониевых солей с их последующим взаимодействием NaHSe , генерируемым *in situ* из Se и NaBH_4 .

Синтезированы первые представители новых гетероциклических систем 3,3а-дигидро-1*H*-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-*b*]тиазолов и 3,3а-дигидро-1*H*-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3]селеназолов с использованием реакции 1,3-дизамещённых тио(семитио)гликольурилов, тиоселено(семиселено)гликольурилов с диэтилацетилендикарбоксилатом.

Реализован метод синтеза новых гибридных молекул на основе последовательного взаимодействия изотиоурониевых солей тио(семитио)гликольурилов с гидразин гидратом и последующей конденсацией образовавшихся гидразиноимидазоимидазолов с изатинами.

Обнаружена высокая противогрибковая активность в отношении *Candida albicans* и *Cryptococcus neoformans* в сочетании с низкой цитотоксичностью тиоселено- и семиселеногликольурилов и способность ингибировать рост грибов-фитопатогенов *Venturia inaequalis*, *Rhizoctonia solani*, *Sclerotinia sclerotiorum* 1,3,4-триалкилсемиселеногликольурилов, тиоселеногликольурилов и 3,3а-дигидро-1*H*-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3]селеназолов.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Экспериментальные работы выполнены на высоком уровне, анализ полученных продуктов проводился на сертифицированном оборудовании с использованием методик, общепризнанных научным сообществом. Синтезированные соединения были исследованы с использованием комплекса современных физико-химических методов: ^1H , ^{13}C ЯМР-спектроскопии (в том числе двумерные HSQC, HMBC методики), ИК-спектроскопии, масс-

спектрометрии высокого разрешения. Используются современные системы сбора и обработки научно-технической информации: электронные базы данных Reaxys (Elsevier), SciFinder (Chemical Abstracts Service) и Web of Science (Thomson Reuters), а также полные тексты статей, монографий и книг.

Теоретическая интерпретация полученных экспериментальных данных согласуется с литературными данными по процессам, родственными исследованным в настоящей работе.

Личный вклад соискателя состоит в поиске, анализе и обобщении научной информации по теме исследования, выполнении описанных в диссертации химических экспериментов, выделении, очистке образующихся соединений, доказательстве строения и описании полученных соединений с помощью физико-химических и спектральных методов анализа. Соискатель осуществлял апробацию работ на конференциях и участвовал в подготовке к публикации научных статей по выполненным исследованиям.

Диссертационный совет пришёл к выводу о том, что диссертация представляет собой научно-квалификационную работу, в которой решена научная задача, имеющая принципиальное значение для органической химии, а именно разработаны новые методы функционализации имидазо[4,5-*d*]имидазолов, что позволило синтезировать широкий круг новых бициклических производных (тио(семидио)гликольурилов и семиселено(тиоселено)гликольурилов), неизвестные ранее трициклические системы (3,3а-дигидро-1*H*-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-*b*]тиазолы и 3,3а-дигидро-1*H*-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3]селеназолы) и недоступные гибридные молекулы, содержащие имидазо[4,5-*d*]имидазольный и оксиндольный фрагменты. Среди синтезированных соединений выявлен новый класс соединений с мощной противогрибковой активностью, потенциально применимый в медицине и сельском хозяйстве.

Таким образом, диссертационная работа соответствует критериям, установленным в п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), и диссертационный совет принял решение присудить Галочкину Антону Андреевичу учёную степень кандидата химических наук по специальности 1.4.3. — органическая химия.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 11 докторов наук по специальности 1.4.3 – органическая химия рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение учёной степени 17, против присуждения учёной степени нет, недействительных бюллетеней нет.

25 декабря 2024 г

Председатель диссертационного совета

Научный руководитель ИОХ РАН

Академик РАН

М.П. Егоров

Ученый секретарь

диссертационного совета д.х.н.

Г.А. Газиева

Подписи М.П. Егорова и Г.А. Газиевой заверяю

Учёный секретарь ИОХ РАН, к.х.н.

И.К. Коршевец

