



МИНОБРНАУКИ РОССИИ

**Федеральное государственное
бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Российский химико-технологический
университет имени Д.И. Менделеева»**

Миусская пл., д. 9, Москва, 125047
Тел.: 8 (499) 978-87-33
Факс: 8 (495) 609-29-64
E-mail: rector@muctr.ru; http://muctr.ru
ОКПО 02066492; ОГРН 1027739123224
ИНН/КПП 7707072637/770701001

03.12.2018 № АМ-2646 / 3378
На № _____ от _____

Председателю диссертационного совета Д 002.222.01,
Федерального бюджетного учреждения науки

Института органической химии им. Н.Д. Зелинского
Российской академии наук (ИОХ РАН)

доктору химических наук, академику РАН М.П. Егорову

Уважаемый Михаил Петрович!

В ответ на Ваше письмо №12104-125-У.С. от 26.10.2018 г, о согласии выступить в качестве ведущей организации при защите диссертации КОМЕНДАНТОВОЙ Анны Сергеевны, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» выражает согласие выступить в качестве ведущей организации по диссертационной работе КОМЕНДАНТОВОЙ Анны Сергеевны «Галогенсодержащие гидразоны тиогидразидов оксаминовых кислот в синтезе N,S-гетероциклов», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия и представить официальный отзыв.

Приложение: сведения о ведущей организации – 2 экз.

Ректор РХТУ им. Д.И. Менделеева, д.х.н.

с уважением,
А.Г. Мажуга
А.Г. Мажуга



Исп. Зав. кафедрой ХТОС С.В. Попков,
тел. (495)496-60-58

Сведения о ведущей организации

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева»

Адрес: 125047, г. Москва, Миусская площадь, д. 9, телефон/факс +7 (499) 978-86-57

Список публикаций работников организации по теме диссертации за последние 5 лет:

1. Gar M.M., Ereemeev A.V., Suponitsky K.Yu., Popkov S.V. Reaction of 6-arylidene-2,2-dimethylcyclohexanones with phenylhydrazine. Molecular and crystal structures of 3-(4-halophenyl)-1-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-(2H)-indazoles. // Russian Chemical Bulletin. – 2014. – Vol. 63, № 5. – P. 1142-1147.
2. Хачатрян Д.С. и др. Синтез и свойства 1, 2-дигидро-4 (3H)-хиназолинонов // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2017. – № 6. – С. 1044-1058.
3. Катасонова И.А., Попков С.В. Синтез новых прекурсоров хиральных ионных жидкостей и потенциальных антиагрегантов // Успехи в химии и химической технологии. – 2017. – Т. 31, № 12. – С. 18-20.
4. Gazieva, G.A. et al. Synthesis and biological evaluation of new substituted thioglycolurils, their analogues and derivatives // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2017. – Vol. 140. – P. 141-154.
5. Цаплин Г.В., Попков С.В. Синтез N⁴-(бензил)- и N⁴-(циклогексил) - N¹-(1,2,4-триазол-1-ил-ацетил)тиосемикарбазидов и продуктов циклоконденсации в кислой и основной среде // Успехи в химии и химической технологии. – 2016. – Т. 30, № 11. – С. 91-93.
6. Dubovis M.V. et al. A new method of synthesis of substituted 1-(1H-imidazole-4-yl)-1H-1,2,3-triazoles and their fungicidal activity // Tetrahedron. – 2018. – Vol. 74, № 6. – P. 672-683.
7. Kuskov A.N. et al. Amphiphilic poly-N-vinylpyrrolidone nanoparticles as carriers for non-steroidal, anti-inflammatory drugs: In vitro cytotoxicity and in vivo acute toxicity study // Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine. – 2017. – Vol. 13, № 3. – P. 1021-1030.
8. Kudryavtseva T.N. et al. Synthesis and antimicrobial activity of some acridone derivatives bearing 1, 3, 4-oxadiazole moiety // Russian Chemical Bulletin. – 2015. – Т. 64 – № 6 – С. 1341-1344.
9. Talismanov V.S., Popkov S.V., Zyкова S.S., Karmanova O.G., Bondarenko S.A. Synthesis and cytotoxic activities of substituted N-{4-[4-(1,2,4-triazol-1-yl-methyl)-1,3-dioxolan-2-yl]phenyl}-N'-arylureas // Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. – 2018. – Vol. 10, № 1. – P. 152-155.
10. Попков С.В., Макаренко А.А., Никишин Г.И. Синтез и фунгицидная активность замещенных 6-азолилметил-7-бензилиденспиро [4.5] декан-6-олов // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2016. – №. 2. – С. 513-518.

11. Васильева А.А. и др. Синтез производных 6-амино-7-хлор-2-(2'-гидрокси-фенил)-2H-бензотриазол-4-карбоновой кислоты // Успехи в химии и химической технологии. – 2016. – Т. 30, № 11. – С. 26-27.
12. Talismanov V.S., Popkov S.V., Zyкова S.S., Karmanova O.G. Synthesis and study of the fungicidal activity of substituted 1-[(2-benzyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl]-1H-imidazoles, 1-[(2-benzyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl]-1H-1,2,4-triazoles and 4-[(2-benzyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl]-4H-1,2,4-triazoles // Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. – 2018. – Vol. 10, № 7. – P. 1780-1783.
13. Khachatryan D.S. et al. Reaction of CH-acids with Michael acceptors in the presence of potassium carbonate. Syntheses of 6-acetyl- and 3, 5-dialkylcyclohex-2-enones // Russian Chemical Bulletin. – 2015. – Т. 64 – № 2 – С. 385-390.



«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор ФГБОУ ВО РХТУ им. Д.И. Менделеева

д.х.н., проф. А.Г. Мажуга

«04» декабря 2018 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу КОМЕНДАНТОВОЙ Анны Сергеевны, выполненную на тему «Галогенсодержащие гидразоны тиогидразидов оксаминовых кислот в синтезе *N,S*-гетероциклов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Рассмотрев и обсудив диссертационную работу Комендантовой А.С. «Галогенсодержащие гидразоны тиогидразидов оксаминовых кислот в синтезе *N,S*-гетероциклов», в соответствии с п. 24 «Положения о присуждении учёных степеней», отмечаем следующее.

Актуальность темы диссертационной работы

Одной из важнейших задач, успешно решаемой современной органической химией, является разработка методов синтеза лекарственных веществ, значительную долю среди которых занимают гетероциклические соединения. С другой стороны, известным приемом при поиске новых субстанций является метод модификации соединений природного происхождения, в частности, стероидов. Таким образом, применение методологии создания химерных соединений, включающих в свой состав наряду со стероидным остовом замещенный или аннелированный гетероциклический фрагмент, является **актуальным** способом, применяемым в дизайне новых лекарственных соединений. В частности, особого внимания при этом в качестве исходных веществ заслуживают функционализированные гидразоны, легкодоступные из карбонильных соединений и гидразидов.

Функционализированные гидразоны обладают широким спектром реакционной способности. Они могут выступать в роли электрофилов и нуклеофилов, а также подвергаться различным типам радикальных, окислительных или восстановительных трансформаций. Сравнительно мало изучены гидразоны тиогидразидов оксаминовых кислот (ГТОК), нашедшие применение в синтезе лишь 1,3,4-тиадиазолов и пиразолов, в то время как данные о реакционной способности галогензамещенных ГТОК в литературе

отсутствуют. Большой синтетический потенциал последних в области химии гетероциклов определяется сочетанием в них конкурентных *N-H* и *C=S* нуклеофильных центров, а также гидразоновой связи наряду с *C-Hal* электрофильным центром. Использование галогензамещенных ГТОК может быть эффективным способом построения гетероциклических систем с амидным заместителем.

В связи с этим использование функционализированных гидразонов в направленном синтезе азот- и серосодержащих гетероциклов, решает **актуальную** задачу синтеза новых биологически активных веществ.

Основные результаты работы, оценка их новизны и практической значимости

Представленная автором диссертация оформлена в соответствии с требованиями ВАК РФ. Структура и объем диссертации соответствуют требованиям, предъявляемым к квалификационным работам. Диссертационная работа написана по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложения. Список цитируемой литературы насчитывает 350 источников. Материалы диссертации изложены на 192 страницах машинописного текста, включая 22 схемы, 14 таблиц и 19 рисунков. Приложение на 24 страницах содержит 4 таблицы и 18 рисунков.

Во введении автором обоснована актуальность темы выполненной работы, дана характеристика современного состояния проблемы и сформулированы цели исследования. Литературный обзор посвящен применению функционализированных гидразонов в синтезе гетероциклических соединений. Анализ литературных данных по реакционной способности функционализированных гидразонов позволяет заключить, что они обладают большим потенциалом в синтезе *N,S,O*-гетероциклов. Однако многие аспекты химии *N*-тиоацилгидразонов, отвечающих составу $R^1R^2C=NNH(C=S)R^3$ где $R^3 \neq NHX$, еще не изучены, а имеющиеся данные часто носят единичный характер. В особенности это относится к гидразонам тиогидразидов оксаминовых кислот и их галогенсодержащим производным, ранее не описанным в литературе. Проведение комплексного исследования этих новых субстратов перспективно для формирования нового направления синтеза азот- и серосодержащих гетероциклических соединений с различным размером цикла и различными комбинациями гетероатомов, а также для получения новых сложных гетероциклических систем и ансамблей.

Третья глава посвящена обсуждению полученных в ходе работы результатов. В ней рассмотрены синтезы тиогидразидов оксаминовых кислот, 1,3,4-тиадиазин-2-карбоксамидов, функционализированных 3,4-дикарбонилпиразолов и пиридазин-3-

карбоксамидов, для последних разработана методика синтеза и изучен механизм гетероциклизации. Изучен прикладной аспект найденных реакций гетероциклизации, связанный с возможностью их применения для направленной функционализации природных соединений. Разработанная методика получения 1,3,4-тиадиазинов распространена на стероидные объекты: рассмотрены синтез и оценка антипролиферативной активности стероидных 1,3,4-тиадиазинов.

Научная новизна работы заключается в том, что в ходе работы автором впервые систематически в качестве субстратов в синтезе гетероциклов были изучены галогенсодержащие ГТОК, генерируемые из тиогидразидов оксаминовых кислот и соответствующих галогенкарбонильных соединений.

Показано, что в зависимости от природы боковых заместителей и условий проведения реакции α -галогензамещенные ГТОК являются эффективными предшественниками в синтезе 1,3,4-тиадиазин-2-карбоксамидов и пиразол-3-карбоксамидов. Автором разработаны новые эффективные методики синтеза 1,3,4-тиадиазин-2-карбоксамидов из α -бромкетонов и тиогидразидов оксаминовых кислот, а также 3,4-дикарбонилпиразолов из 1,3-дикарбонильных соединений, тиогидразидов оксаминовых кислот и галогенирующих агентов. Получены серии ранее неизвестных 5-арил-1,3,4-тиадиазин-2-карбоксамидов и 3,4-дикарбонилпиразолов.

Впервые в качестве субстратов в синтезе гетероциклов были изучены β -хлор- α,β -непредельные ГТОК. Показано, что в кислых условиях они претерпевают внутримолекулярную гетероциклизацию в пиридазин-3-карбоксамиды, в то время как в основных, в присутствии окислителя, приводят к 1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамидам. В результате чего разработан новый общий метода синтеза пиридазин-3-карбоксамидов из β -хлорвинилальдегидов и тиогидразидов оксаминовых кислот, получена серия ранее неизвестных пиридазинов.

С помощью комплекса физико-химических методов впервые установлены особенности строения β -галогензамещенных α,β -непредельных ГТОК в растворе.

Впервые получена серия карбоксамидзамещенных 1,3,4-тиадиазиновых и пиридазиновых производных стероидов эстранового и андростанового рядов.

Автор демонстрирует грамотное владение всем арсеналом современных физико-химических методов анализа при решении задач как по идентификации новых соединений, так и при изучении их таутомерных превращений.

Практическое значение работы состоит в том, что установлены закономерности протекания альтернативных вариантов циклизаций α - и β -галогензамещенных ГТОК,

позволившие осуществить направленный синтез четырех классов гетероциклов в условиях конкуренции нескольких направлений гетероциклизации. Разработаны удобные методы синтеза карбоксамидзамещенных 1,3,4-тиадиазинов, пиразолов и пиридазинов, значительно расширяющие круг гетероциклов, доступных из функционализированных гидразонов. Перспективность разработанных методов синтеза гетероциклов была продемонстрирована на примерах получения 1,3,4-тиадиазиновых, пиразольных и пиридазиновых производных стероидов. Большинство из синтезированных гетероциклических производных стероидов проявили себя как антипролиферативные агенты, ингибирующие рост клеток гормонально-зависимого рака груди и предстательной железы в микромолярных концентрациях. Некоторые из них превосходят по активности такие эталоны как *бикалутамид* и *цисплатин*.

Обоснованность и достоверность выводов

Достоверность и новизна полученных результатов не вызывает сомнений. Выводы из диссертационной работы являются обоснованными и отражают основные результаты проведенного исследования. Экспериментальные работы и аналитические исследования выполнены на современном сертифицированном оборудовании, обеспечивающем получение надежных данных. Строение полученных соединений надежно установлено с помощью современных физико-химических методов анализа: ^1H -, ^{13}C -ЯМР спектроскопии, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, рентгеноструктурного анализа. Используются современные системы сбора и обработки научно-технической информации: электронные базы данных Reaxys (Elsevier), SciFinder (CAS), Web of Science (Thomson Reuters), а также полные тексты статей и книг.

Работа достаточно аккуратно оформлена, написана ясным языком.

По теме диссертации автором опубликовано четыре статьи в рецензируемых научных журналах и двенадцать тезисов докладов на научных конференциях.

Замечания по работе

Замечания по диссертационной работе сводятся к следующему:

1) В разделе литературного обзора, посвященном получению 1,3,4-оксадиазолов в Таблице 1 (стр. 15) перечислены в кратком виде статьи, вместо уже упомянутых ранее номеров концевых сносок, приведенных в списке литературы полностью, что является излишним дублированием;

2) Непонятно, почему при оптимизации условий циклоконденсации с получением 1,3,4-тиадиазина **5a** Таблица 2 (стр. 58) не опробованы близкие к наилучшим условия с

применением более дешевого чем поташ карбоната натрия, а также не проведено взаимодействие в этаноле;

3) В схемах с применением реагента Вильсмайера, например, схема 13 (стр. 76) следует писать формулы обоих реагентов: как оксохлорида фосфора (V), так и диметилформамида;

4) Недостаточно подробно описание к рисунку 18 (стр. 90) профиля свободных энергий первой стадии гетероциклизации **27**-тиолов, при выявлении предполагаемых путей электроциклизации тиогидразона **27** в пиридазин **24g**. Для большей информативности следовало бы привести уровни и переходы в кДж, а также структуры А и А'.

5) Автором получены широкие ряды новых гетероциклических соединений, но испытаны на антипролиферативную активность лишь небольшое число стероидсодержащих веществ. Непонятно, почему при тестировании в сравнение с эталоном не были испытаны стероиднесодержащие представители рядом. Это позволило бы оценить влияние на активность стероидного фрагмента по сравнению с более простыми и дешевыми аналогами.

6) В работе встречаются некорректные выражения, например, «Рисунок 2. Лекарственные средства 1,3,4-тиадиазинового ряда» (стр. 56), вместо «Биологически активные вещества 1,3,4-тиадиазинового ряда»; ошибки: ссылка [214] (стр. 102) вместо [215], опечатки: «генерирование *in situ* под действие основания» (стр. 23, строка 2-я снизу), «с элиминироватие тиамидного остатка» (стр. 32, строка 1-я снизу), «**тииа**диазепина **G**,» (стр. 88, строка 8-я сверху) и др.

Указанные замечания не затрагивают существа диссертационной работы Комендантовой А.С. и не снижают ее общую высокую положительную оценку.

Автор выполнил целостное оригинальное исследование. Полученные результаты проанализированы и обобщены. Автореферат диссертации и опубликованные работы полностью отражают содержание работы.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Материалы, приведенные в диссертации А.С. Комендантовой, несомненно представляют интерес для исследователей, работающих в области органической химии. С работой целесообразно ознакомить такие вузы и научные центры, как МГУ им. М.В. Ломоносова, СПбГУ, СПб ГТИ (ТУ), Казанский национальный исследовательский технологический университет, Уральский Федеральный университет, Северо-Кавказский и Южный федеральные университеты, Московский технологический университет,

Самарский государственный технический университет, Волгоградский государственный технический университет, Иркутский институт органической химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН, Институт органической химии Уфимского научного центра РАН, ИПХФ РАН, ИФАВ РАН и др.

Заключение по работе

Таким образом, представленная диссертационная работа КОМЕНДАНТОВОЙ Анны Сергеевны «Галогенсодержащие гидразоны тиогидразидов оксаминовых кислот в синтезе *N,S*-гетероциклов» по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне безусловно удовлетворяет требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842), а также соответствует паспорту специальности 02.00.03 – Органическая химия по п. 1 «Выделение и очистка новых соединений», по п. 3. «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул». Диссертационная работа заслуживает высокой оценки, а ее автор, КОМЕНДАНТОВА Анна Сергеевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Диссертационная работа Комендантовой Анны Сергеевны «Галогенсодержащие гидразоны тиогидразидов оксаминовых кислот в синтезе *N,S*-гетероциклов» обсуждена, отзыв заслушан и одобрен на заседании кафедры химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева, протокол № 4 от 3 декабря 2018 года.

Председатель заседания,

заведующий кафедрой химии и технологии органического синтеза

Российского химико-технологического университета им. Д.И. Менделеева,

доцент, кандидат химических наук

Попков Сергей Владимирович

Секретарь заседания, ведущий

инженер, кандидат химических наук

Скворцова Мария Николаевна

Подписи С.В. Попкова и М.Н. Скворцовой заверяю

Ученый секретарь РХТУ им. Д.И. Менделеева

Калинина Нина Константиновна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» (РХТУ им. Д.И. Менделеева)

125047 Москва А-47, Миусская пл., 9. Тел./факс: (495) 496-60-58, E-mail: popkovsv@rctu.ru