


Директору Федерального  
государственного бюджетного  
учреждения науки  
Институт органической химии  
им. Н.Д. Зелинского РАН  
академику М.П. Егорову

Я, **Шихалиев Хидмет Сафарович**, доктор химических наук, заведующий кафедрой органической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет», согласен быть официальным оппонентом диссертационной работы 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, в диссертационный совет Д 002.222.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН.

Заведующий кафедрой органической  
химии ВГУ, д.х.н., профессор

  
Х.С.Шихалиев

Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Воронежский государственный университет»  
(ФГБОУ ВО «ВГУ»)  
Подпись Х.С. Шихалиев  
заведующий кафедрой органической химии  
Должность  
Подпись, расшифровка подписи \_\_\_\_\_ 20\_\_



**Сведения об официальном оппоненте**

**1. ФИО оппонента:** Шихалиев Хидмет Сафарович

**2. Ученая степень и наименование отрасли науки, по которым им защищена диссертация:** д.х.н., профессор, 02.00.03 – органическая химия

**3. Список публикаций оппонента за 2016-18 гг:**

1. Efficient synthesis of substituted 8-(pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-6-yl)-1,2-dihydroquinolines / Svetlana M. Medvedeva, Yevgeniya A. Kosheleva, Mariya A. Berdnikova, Khidmet S. Shikhaliev // *Chemistry of Heterocyclic Compounds* – 2018. – Т. 54, V. 8. – С. 784–788.

1. Потапов А. Ю. Синтез 7-(2-*R*-пиримидин-4-ил)- и 7-(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, № 7. – С. 1047-1052

3. Потапов А. Ю. Cyclization of 5-amino-1-aryl-1H-pyrazole-4-carbonitriles with beta-dicarbonyl compounds / А. Ю. Потапов, Е. А. Кошелева, В. А. Поликарчук, М. А. Потапов, Х. С. Шихалиев // *Chemistry of heterocyclic compounds*. – 2017. – V. 53, Is. 2. – P. 207-212. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10593-017-2041-9>

4. Медведева С. М. Reaction of substituted 1-methylthio-4,5-dihydro[1,2]dithiolo[3,4-*c*]-quinolin iodides with arylamines. Synthesis of novel 1,2-dithiolo[3,4-*c*]-quinolin-1-ylidene(aryl)amines and 10-(arylimino)-7,10-dihydro[1,2]dithiolo[3,4-*c*]-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline-4,5-diones / С. М. Медведева, Ф. И. Зубков, К. Ю. Янкина, Д. Г. Грудинин, Х. С. Шихалиев // *Arkivok*. – 2017. – Part 3. – P. 269-278. DOI: 10.24820/ark.5550190.p010.140

5. Шестаков А. С. Detailed Studies of the Alkylation Sides of Pyridin-2-yl and 4,6-Dimethylpyrimidin-2-yl-суанамидес / А. С. Шестаков, А. Х. Мустафа, И. С. Бушмаринов, А. С. Головешкин, А. В. Шаповалов, Х. С. Шихалиев, М. А. Презент, О. Е. Сидоренко // *Journal of heterocyclic chemistry*. – 2017. – V. 54, Is. 1. – P. 551-560. DOI: 10.1002/jhet.2621

6. Шихалиев Х. С. A New Synthetic Route to Polyhydrogenated Pyrrolo[3,4-*b*]pyrroles by the Domino Reaction of 3-Bromopyrrole-2,5-Diones with

- Aminocrotonic Acid Esters / X. C. Шихалиев, А. Л. Сабынин, В. Д. Секирин, М. Ю. Крысин, Ф. И. Зубков, К. Ю. Янкина // *Molecules*. – 2017. – V. 22. – P. 2035-2045-491. DOI: 10.3390/molecules22112035
7. Вандышев Д. Ю. A novel synthetic approach to hydroimidazo[1,5-*b*]pyridazines by the recyclization of itaconimides and HPLC–HRMS monitoring of the reaction pathway / Д. Ю. Вандышев, X. C. Шихалиев, А. Ю. Потапов, М. Ю. Крысин, Ф. И. Зубков, Л. В. Сапронова // *Weilstein J. Org. Chem.* – 2017. – V. 13. – P. 2561-2568. DOI10.3762/bjoc.13.2152
8. Леденева И.В. Chemospecific reactions of *as*-triazine ring reduction in sulfonyl derivatives of pyrazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazines / И.В. Леденева, П.А. Картавец, X.C. Шихалиев, А.Ю. Егорова // *Chemistry of Heterocyclic Compounds* – 2017. – V. 53. – Is. 10. – P. 1128-1133.
9. Шихалиев X. C. Рециклизация малеимидов с N-карбоксимидамидами / X. C. Шихалиев, Ю. А. Ковыгин, А. Ю. Потапов, А. Л. Сабынин, Е. А. Кошелева // *Известия академии наук. Серия химическая*. – 2017. – Т. 66, № 1. – P. 86-90.
10. 4-Арил-3-(метансульфонил)пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазины и их превращения / И. В. Леденева, П. А. Картавец, X. C. Шихалиев, А. Ю. Егорова // *Журнал органической химии*. — Санкт-Петербург, 2016. — Т. 52, № 9. - С. 1328-1333.
11. Синтез полизагетероциклов, содержащих линейно связанный 1,2,4-тиадиазол, с использованием енаминонов / X. C. Шихалиев, П. С. Романов, А. С. Шестаков, Н. В. Столповская, М. Ю. Крысин, А. Ю. Потапов, А. Н. Прошин // *Известия Академии наук. Сер. хим.* — , 2016. — № 4. - С 1008-1012.
12. Манахелохе Г. М. Синтез новых гидрохинолинкарбальдегидов / Г. М. Манахелохе, А. Ю. Потапов, X. C. Шихалиев // *Известия Академии наук. Сер. хим.* — , 2016. — № 4. - С. 1145-1147.
13. Production and Emulsifying Effect of Polyglycerol and Fatty Acid Esters with Varying Degrees of Esterification / Kh. S. Shikhaliev, N. V. Stolpovskaya, M. Yu. Krysin, A. V. Zorina, D. V. Lyapun, F. I. Zubkov, K. Yu. Yankina // *J. Am. Oil Chem. Soc.* — 2016. — Т. 93. С. 1429–1440. DOI 10.1007/s11746-016-2894-6

14. New multicomponent method for the synthesis of polyhydrogenated pyrazino[1,2-a]quinolines / С. М. Медведева, Х. С. Шихалиев, М. Ю. Крысин, И. В. Гоцак // Chemistry of Heterocyclic Compounds .— Рига (Латвия), 2016 .— Vol 52, №5. - С. 309-315.

15. Synthesis of substituted pyrazolo[3,4-d]pyrimidines by reactions of 5-amino-1-phenyl-1H-pyrazole derivatives with N-substituted isatins / Е. А. Кошелева, С. М. Медведева, Х. С. Шихалиев, Ф. И. Зубков, Е. А. Рыжкова, М. А. Презент // Chemistry of Heterocyclic Compounds .— Рига(Латвия), 2016 .— Vol 52, №8. - С. 578-582.

**4. Полное наименование организации, являющееся основным местом работы на момент написания отзыва:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет».

**5. Занимаемая должность:** заведующий кафедрой органической химии химического факультета ВГУ

Д.х.н., проф., заведующий кафедрой  
органической химии ВГУ

Шихалиев Х.С.



## ОТЗЫВ

Официального оппонента на диссертацию

**Комендатовой Анны Сергеевны**

«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

Актуальной задачей современной органической химии является построение новых гетероциклических систем с использованием оптимальных методологий с использованием доступных реагентов, приводящих к сериям полифункционализованных соединений. Особое внимание исследователей устремлено к разработке мультиреакционноспособных субстратов, обладающих большим потенциалом для варьирования получаемых гетероциклических систем. К таким перспективным и достаточно малоизученным реагентам относятся функционализованные гидразоны, в частности гидразоны тиогидразидов оксаминовых кислот. Поэтому изучение синтетического потенциала галогензамещенных гидразонов тиогидразидов оксаминовых кислот, являющихся предшественниками азот- и серосодержащих гетероциклов – несомненно **важная и актуальная задача**. Актуальность работы подтверждается еще и тем, что она выполнялась при финансовой поддержке Российского Научного Фонда.

Проблематика диссертационной работы Комендатовой А.С. представляет интерес не только с точки зрения фундаментальной науки, но и важна для **прикладных исследований**. Достаточно сказать, что полученная серия карбоксамидзамещенных 1,3,4-тиадициновых производных стероидов андростанового и эстранового ряда проявляет антипролиферативную активность в отношении клеток рака предстательной и молочной железы, которая превосходит активность имеющихся на рынке препаратов.

Исходя из вышесказанного, целью диссертационной работы являлось изучение синтетического потенциала галогенсодержащих гидразонов тиогидразидов оксаминовых кислот, как мультиреакционноспособных интермедиатов в синтезе карбоксамидзамещенных азот- и серосодержащих гетероциклов. Рецензируемая работа Комендатовой А.С. изложена на 192 страницах печатного текста и построена традиционно для синтетических работ, состоит из введения, обзора литературы, обсуждения полученных результатов, выводов, экспериментальной части, списков условных обозначений и цитируемой литературы включающего 350 наименований (ссылки на отечественную и иностранную литературу), а так же приложений. Диссертация иллюстрирована 15 таблицами, 20 рисунками и 103 схемами.



Обсуждению результатов исследования предваряет литературный обзор (глава 2), изложенный на 31 страницах. В данном разделе систематизированы и обобщены сведения об основных подклассах и реакционной способности функционализированных гидразонов. Литературный обзор изложен грамотным, квалифицированным языком, хорошо оформлен и дает целостное представление о достижениях в этой области органической химии за последние годы. Анализ обзора позволил однозначно убедиться в нарастающем интересе научного сообщества к проблеме изучения синтетического потенциала галогенсодержащих гидразонов тиогидразидов оксаминовых кислот (ГТОК).

Таким образом, анализ имеющихся в литературе данных позволил диссертанту досконально проанализировать состояние проблемы и в итоге определить вектор собственных исследований при постановке эксперимента.

Третья глава диссертации (объемом 42 страницы) посвящена обсуждению собственных результатов исследования. Она изложена логично и последовательно, начинается с обоснования практического интереса и возможностей химических трансформаций ГТОК в рамках классических взаимодействий электрофил-нуклеофил, перециклических и окислительных реакций, особенно в плане применения последних для получения N,S-гетероциклических систем с карбоксамидным заместителем. Далее автором описан синтез 20-ти исходных тиогидразидов оксаминовых кислот, которые и послужили стартовыми соединениями диссертационного исследования. При этом был использован классический метод, включающий обработку N-хлорацетамидов морфолином в условиях реакции Вильгеродта-Киндлера и последующее нуклеофильное замещение морфолинового остатка гидразином.

Следующий этап работы связан с изучением реакций между  $\alpha$ -бромацетофенонами и тиогидразидами оксаминовых кислот, которые через предполагаемое образование промежуточных бромзамещенных гидразонов тиогидразидов оксаминовых кислот приводят к получению 2-карбоксамид-1,3,4-тиадиазинов. В этой главе автором были установлены закономерности протекания данных процессов в различных растворителях и с применением различных кислотных и щелочных катализаторов. В результате диссертантом эта реакция предложена в качестве общего подхода к способу получения 2-карбоксамид-1,3,4-тиадиазинов.

Несомненный интерес представляет обнаруженная автором рециклизация 2-карбоксамид-1,3,4-тиадиазинов при действии кислот в 3-карбоксамидпиразолы, которая в последствии логично была развита в следующей части работы и успешно распространена на 3,5-дикарбонилзамещенные аналоги 1,3,4-тиадиазинов и их производные. В ходе изучения реакций функционализации получаемых при этом дизамещенных пиразолов **19** автором найден эффективный способ синтеза довольно редкой бициклической системы 4,6-диоксо-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пиразоло[4,3-с]пиридина **20** (Схема 9).

В следующей главе обсуждения результатов автором описан разработанный ею метод синтеза 3-карбоксамидпиридазинов из  $\beta$ -галогензамещенных  $\alpha,\beta$ -непредельных ГТОК, получаемых в свою очередь из  $\beta$ -хлорвинилальдегидов и тиогидразидов оксаминовых кислот. Автором при помощи ЯМР мониторинга подробно изучены механизмы данных процессов и показано, что метод имеет общий характер и может быть распространен на  $\beta$ -хлорвинилальдегиды ациклического и циклического строения.

В заключительной части обсуждения результатов автором еще раз успешно демонстрируется прикладной аспект найденных гетероциклизаций путем применения их при модификации природных соединений, а именно стероидов широкого ряда. В результате чего автором получены новые гетеростероиды с 1,3,4-тиадиазольным и пиридазиновыми фрагментами с высокой антипролиферативной активностью.

Резюмируя в целом третью главу диссертации можно с удовлетворением отметить следующие общие результаты:

1. Автором убедительно показано, что галогенсодержащие гидразоны тиогидразидов оксаминовых кислот действительно являются перспективными субстратами в синтезе азот- и серосодержащих гетероциклических соединений;
2. Результаты собственных исследований позволили диссертанту распространить изученные реакции на природные соединения с целью их модификации и улучшению физиологической активности;
3. Полученные продукты циклизации представляют собой как теоретический, так и практический интерес, что открывает перспективы дальнейшего развития исследований в этом направлении.

Выводы, представленные в работе, корректны и базируются на большом объеме экспериментального материала.

Экспериментальная часть диссертации (изложена на 59 страница) содержит материальную базу исследования, а также подробные методики синтеза новых соединений и их спектральное описание.

Диссертация Комендатовой А.С. выполнена на высоком экспериментальном и методологическом уровне. Содержание диссертации изложено в 4 статьях, в международных журналах, внесенных в перечень журналов и изданий, утвержденных высшей аттестационной комиссией, 12 тезисов докладов на международных и российских конференциях. Представленные публикации в научных журналах и тезисах докладов на конференциях позволяют сделать вывод о том, что основные результаты работы знакомы научной общественности.

В целом оппонируемая работа представляет собой цельное, логичное, завершенное исследование на актуальную тему. Следует подчеркнуть, что экспериментальные исследования проведены на достаточно высоком и профессиональном уровне, а структуры

полученных веществ подтверждены с помощью комплекса современных спектральных методов исследования (рентгеноструктурный анализ для принципиальных структур, 1D и 2D ЯМР спектроскопия на ядрах  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , масс-спектрометрия высокого разрешения, а также ИК-спектроскопия). Достоверность и надежность полученных результатов, обоснованность выводов диссертационной работы Комендатовой А.С. не вызывают сомнений.

Личный вклад соискателя заключается в непосредственном участии на всех этапах работы: систематизации литературных данных, проведении синтезов, анализе реакционных смесей и строения продуктов реакций, интерпретации и оформлении полученных результатов, формулировке заключений.

Принципиальных замечаний по работе нет. Однако к работе имеются несколько замечаний и пожеланий общего характера:

1. В работе присутствует большое количество опечаток и некорректных, с точки зрения грамматики, формулировок, некоторые из которых из разных глав в качестве иллюстрации приведены ниже:

Стр 22. «был получен **конценсацией** фуллерен»

Стр 24 «будет уделено **приемущественно** рассмотрению»

Стр 46 «эфффективных предшественников **цилопропанов**»

Стр 56 «Среди них можно выделить ингибиторы гликозилирования белка и антиоксиданты, которые являются важнейшим классом препаратов для лечения сахарного диабета, и кардиотонические средства.»

Стр 96 «В случае очистки **промежуточнообразовавшегося** гидразона»

Стр 110 «Органические слои **объединил** и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ .»

Стр 124 «Растворитель **отоганли** при пониженном давлении **врезультате** чего был получен»

Стр 125 «затем охладили до **комнатной температуры**»

Стр 125 «при **это йтмпературе** в течение»

Стр 131 «колоночной хроматографии с **ипользованием** в качестве элюента»

Стр 137 «Полученную смесь охладили до комнатной температуры и растворитель удаляли при пониженном давлении.»

Стр 141 «в дальнейших **эксперимнтах**»

2. В литературном обзоре явно не хватает сквозной нумерации, которая бы облегчила прочтение работы и ее оппонирование.

3. Также в литературном обзоре в некоторых случаях отсутствуют схемы анализируемых превращений и структуры интермедиатов, что затрудняет понимание химизма обсуждаемых превращений (например с.28, сх.30; с.32, сх.41). И это при том, что



автором сбита нумерация лит. ссылок и попытки обратиться к первоисточникам приводят к другим статьям.

4. В диссертации физико-химические характеристики и спектральные данные синтезированных соединений, на мой взгляд, лучше было привести в виде таблиц в обсуждении результатов, т.к. это облегчило бы читателям их анализ.

5. В ряде случаев автором приводятся смелые утверждения явно дискуссионного характера. Например:

А) На с. 57. автор утверждает “Важно отметить, что возможно образование 1,3,4-тиадиазина по альтернативному пути, через замещение атома брома *S*-нуклеофилом. Однако экспериментальные факты указывают на то, что *C=S* группа в **кислых условиях** является более слабым нуклеофилом, чем *NH*-группа гидразида”. А на с.58. “Таким образом, оптимальным для получения 2-карбоксамид-1,3,4-тиадиазинов было найдено проведение реакции в метаноле при комнатной температуре в присутствии 1 экв.  $K_2CO_3$ ”, т.е. в **щелочных условиях**, и возможный альтернативный механизм все равно не обсуждается и отбрасывается.

Б) На с.60. автор утверждает “Анализ полученных результатов и сопоставление их с литературными данными по стабильности 1,3,4-тиадиазинов [273-276], позволяет предположить, что одновременное введение карбоксамидного остатка во 2-положение и ароматического остатка в 5-положение гетероциклической системы приводит к ее дестабилизации. Процессы раскрытия и перегруппировки 2-карбоксамид-1,3,4-тиадиазинов **могут промотироваться кислотами, например,  $HBr$** , выделяющейся в ходе гетероциклизации [277]”. Хотя автором синтез этих структур проводился в **щелочных условиях** в присутствии  $K_2CO_3$ .

б. При обсуждении механизмов исследуемых реакций гетероциклизации и структуры возможных интермедиатов (Схемы 10 и 18) автор ссылается на литературные сведения, некоторые собственные синтетические экспериментальные данные, а также ЯМР-мониторинг. На мой взгляд, было бы полезно (и это украсило бы работу и прибавило ей убедительности), провести дополнительно мониторинг реакций с помощью хромато-масс спектрометрии высокого разрешения.

Сказанное не имеет принципиального характера и ни в коей мере не умаляет высокой научной оценки диссертационной работы Комендатовой А.С.

Автореферат и публикации в полной мере отражают основное содержание диссертации.

Таким образом, **диссертационная работа Комендатовой Анны Сергеевны «Галогенсодержащие гидразоны тиогидразидов оксаминовых кислот в синтезе *N,S*-гетероциклов»**, представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук по

специальности 02.00.03 – Органическая химия по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности результатов и обоснованности выводов **удовлетворяет всем требованиям** п. 9- «Положения о порядке присуждения ученых степеней» утвержденного постановлением правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»), предъявляемых к кандидатским диссертациям, а ее автор Комендатова Анна Сергеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

**Официальный оппонент:**

заведующий кафедрой органической химии  
Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Воронежский государственный университет»  
доктор химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия  
профессор

Х.С. Шихалиев

ФГБОУ ВО «ВГУ»  
394018, Россия, г. Воронеж, Университетская площадь, 1  
Телефон: + 7 – 473 – 2208433  
Адрес электронной почты: shikh1961@yandex.ru  
03.12.2018 г.

