



МИНОБРНАУКИ РОССИИ
федеральное государственное
бюджетное образовательное
учреждение
высшего образования
«Воронежский государственный
университет»
(ФГБОУ ВО «ВГУ»)

Университетская пл., 1, Воронеж, 394018.
Тел. (473) 220-75-21. Факс (473) 220-87-55.
E-mail: office@main.vsu.ru
http://www.vsu.ru
ОКПО 02068120, ОГРН 1023601560510
ИНН/КПП 3666029505/366601001

29.11.2023 № 1003-85
На № _____ от _____ 20__

Председателю
диссертационного совета
24.1.092.01 при ФГБУН
«Институт органической
химии им. Н.Д. Зелинского
РАН»
М.П. Егорову

Ленинский проспект, 47,
Москва, 119991

СОГЛАСИЕ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» выражает свое согласие выступить в качестве ведущей организации по диссертации Сухановой Анны Алексеевны на тему «Дифторборные комплексы – исходные вещества для конструирования стероидных гетероциклических систем», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Проректор по науке,
инновациям и цифровизации
Д.Ф.М.Н., доц.



(подпись)

/Д.В. Костин/
(Ф.И.О)

СВЕДЕНИЯ О
ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ
ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»

Полное наименование	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет»
Сокращенное наименование	ФГБОУ ВО «ВГУ»
Почтовый адрес	394018, г. Воронеж, Университетская площадь, 1
Сайт	www.vsu.ru
Телефон (при наличии)	+7(473) 220-75-21
Адрес электронной почты (при наличии)	office@main.vsu.ru
Список основных публикаций по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет	
1. 6-Hydroxy-2,2,4-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline Alleviates Oxidative Stress and NF- κ B-Mediated Inflammation in Rats with Experimental Parkinson's Disease / E. D. Kryl'skii, G. A. Razuvaev, T. N. Popova, S. M. Medvedeva, Kh. S. Shikhaliev // <i>Current Issues in Molecular Biology</i> . – 2023. - V. 45. - P. 7653-7667.	
2. Experimentally validated novel factor XIIa inhibitors identified by docking and quantum chemical post-processing / I. Ilin, N. Podoplelova, A. Sulimov, D. Kutov, A. Tashchilova, M. Pantelev, Kh.S. Shikhaliev, M.Yu. Krysin, N.V. Stolpovskaya, A.Yu. Potapov, V. Sulimov // <i>Molecular Informatics</i> . – 2023. – T. 42. № 2. – e 2200205. https://doi.org/10.1002/minf.202200205	
3. Diastereoselective synthesis of pyrimido[1,2-a][1,3,5]triazines based on the Biginelli reaction / Do Van Quy, A. A. Kruzhilin, N. V. Stolpovskaya, S. V. Baranin, M. A. Prezent, M. E. Minyaev, K. S. Shikhaliev // <i>Tetrahedron</i> . – 2023. – V. 134. – 133298 https://doi.org/10.1016/j.tet.2023.133298	
4. Allylic and Retro-Allylic Rearrangements upon Bromination of 8,9-Substituted 4,4,6-Trimethyl-4H-Pyrrolo[3,2,1-ij]Quinoline-1,2-Diones. New Aspects and Synthetic Applications / N. P. Novichikhina, D. P. Pantykina, A. S. Shestakov, A. Yu. Potapov, I. V. Ledenyova, M. A. Kuznetsov, Kh. S. Shikhaliev // <i>ChemistrySelect</i> . – 2023. – V. 8. – e202203981	
5. Analysis of the spectral-luminescence properties of imidazo[1,2-b]pyrido[4,3-e][1,2,4]triazin-6(7H)-ones / D. Yu. Vandyshev, Kh. S. Shikhaliev, M. A. Prezent, O. A. Kozaderov, O. V. Ovchinnikov, M. S. Smirnov, T. N. Ilyinova, D. A. Mangusheva, R. R. Iminova, Prabhakar Chetti // <i>Luminescence</i> . – 2022. – 1-12. DOI: 10.1002/bio.4344	
6. Medvedeva S.M., Shikhaliev Kh.S. Synthesis of 4,5-Dihydro-1H-[1,2]dithiolo[3,4-c]quinoline-1-thione Derivatives and Their Application as Protein Kinase Inhibitors // <i>Molecules</i> . 2022. V. 27. Номер статьи 4033. DOI: 10.3390/molecules27134033	
7. Tashchilova A., Sulimov A., Kutov D., Ilin D., Sulimov D., Podoplelova N., Pantelev M., Shikhaliev K., Medvedeva S., Novichikhina, Potapov A. New blood coagulation factor XIIA inhibitors: molecular modeling, synthesis and experimental confirmation // <i>Molecules</i> . 2022. Vol. 27. No. 4. 1234. DOI: 10.3390/molecules27041234	
8. Iskusnykh I.Y., Kryl'skii E.D., Brazhnikova D.A., Popova T.N., Shulgin K.K., Matasova L.V., Zhaglin D.A., Shikhaliev K.S., Popov S.S., Zakharova A.A., Popova N.R., Fattakhov N. Novel antioxidant, deethylated ethoxyquin protects against carbon tetrachloride induced hepatotoxicity in rats by inhibiting NLRP3 inflammasome activation and apoptosis // <i>Antioxidants</i> . 2021. Vol. 10. No. 1. P. 1-19. DOI: 10.3390/antiox10010122	

9. Kruzhilin A.A., Kosheleva E.A., Shikhaliev K.S., Vandyshev D.Y., Denisov G.L. Regioselective synthesis of imidazo[1,5-b]pyridazines by cascade cyclizations of 1,2-diamino-4H-phenylimidazole with 1,3-diketones, acetoacetic ester and their derivatives // *Chemistryselect*. 2021. Vol. 6. No. 23. P. 5801-5806. DOI: 10.1002/slct.202101372
10. Kruzhilin A.A., Lyapun D.V., Shevtsov D.S., Kozaderov O.A., Potapov A.Yu., Zartsyn I.D., Prabhakar Ch., Shikhaliev Kh.S. New [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine-7-one corrosion inhibitors for copper in chloride environments // *Int. J. Corrosion and Scale Inhibitors*. 2021. Vol. 10. No. 4. P. 1474-1492. DOI: 10.17675/2305-6894-2021-10-4-7
11. Kryl'skii E.D., Popova T.N., Verevkin A.N., Chupandina E.E., Filin A.A., Shikhaliev K.S., Mittova V.O., Popov S.S. Neuroprotective effect of 6-hydroxy-2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinoline mediated via regulation of antioxidant system and inhibition of inflammation and apoptosis in a rat model of cerebral ischemia/reperfusion // *Biochimie*. 2021. Vol. 186. P. 130-146. DOI: 10.1016/j.biochi.2021.04.010
12. Shmoylova Y.Y., Covygin Y.A., Ledenyova I.V., Shikhaliev K.S., Present M.A., Baranin S.V. Synthesis of new tetrahydropyrido[1,2-a]benzimidazoles based on recyclization of N-arylitaconimides with 2-cyanomethylbenzimidazole // *Mendeleev Commun.* 2021. Vol. 31. No. 2. P. 254-256. DOI: 10.1016/j.mencom.2021.03.037
13. Sotnikov M.M., Kovygin Y., Vandyshev D.Y., Ledenyova I.V., Kosheleva Y., Kozadirov O., Shikhaliev K.S. Recyclization of N-arylitaconimides with carboximidamides - a novel efficient method for synthesis of 2-(2-amino-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-5-yl)acetanilides // *Chem. Heterocycl. Comp.* 2021. Vol. 57. No. 2. P. 154-158. DOI: 10.1007/s10593-021-02887-6
14. Vandyshev D.Y., Kosheleva E.A., Polikarchuk V.A., Mangusheva D.A., Shikhaliev K.S., Denisov G.L. Regioselective synthesis of novel imidazo[1,5-b]pyridazine derivatives from diaminoimidazoles and α -acylacrylonitriles // *Mendeleev Commun.* 2021. Vol. 31. No. 6. P. 821-823. DOI: 10.1016/j.mencom.2021.11.017
15. Ковыгин Ю.А., Вандышев Д.Ю., Леденева И.В., Кошелева Е.А., Поликарчук В.А., Козадеров О.А., Шихалиев Х.С. Эффективный синтез (5-оксо-6,7-дигидро-4Н-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)ацетанилилидов на основе рециклизации N-арилитаконимидов 3-амино[1,2,4]триазолами // *Известия академии наук. Сер. Химическая*. 2021. № 3. С. 520-526. DOI: 10.1007/s11172-021-3118-2

Проректор по науке,
инновациям и цифровизации
д.ф.м.н., доц.



(подпись)

/Д.В. Костин/

(Ф.И.О)

29.11.2023

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по науке, инновациям и
цифровизации федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего образования
«Воронежский государственный
университет»



д.ф.-м.н., доц. Д.В. Костин
«12» января 2024 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет» на диссертационную работу Сухановой Анны Алексеевны на тему «Дифторборные комплексы – исходные вещества для конструирования стероидных гетероциклических систем», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Диссертационная работа Сухановой А.А. посвящена разработке новых синтетических подходов введения азотсодержащих гетероциклических фрагментов в стероидную структуру с использованием дифторборных комплексов β -дикарбонильных соединений и хелатной методологии.

Актуальность выбранного диссертантом исследования обусловлена разработкой новых полусинтетических противоопухолевых препаратов на основе стероидов, которые обладают пониженным гормональным эффектом и новым механизмом действия. Среди немногочисленных примеров следует выделить производные адростана содержащие пиридиновый (абиратерон) или бензимидазольный (галетерон) фрагменты, которые обладая низким побочным фоном, широко используются при лечении метастатического кастрационного-резистентного рака предстательной железы. В то же время, все известные на сегодняшний день методы получения новых гетероциклических производных стероидов многостадийны, требуют использования труднодоступных реагентов и характеризуются весьма низкими выходами конечных продуктов. При этом методология хелатного синтеза, в том числе с использованием борсодержащих хелатов, для данных целей практически не описана в литературе. Дополнительным подтверждением актуальности исследования Сухановой А.А. является тот факт, что применение хелатной методологии для дифторборных комплексов β -дикарбонильных производных стероидов позволяет не только активировать

нетипичные реакционные центры лигандов, но и получать разнообразные конденсированные и линейно связанные гетероциклические соединения, не образующиеся посредством классических реакций и обладающим широким спектром биологической активности.

Практическая значимость заключалась в разработке препаративных методов получения не известных ранее дифторборных комплексов (Е)-3-(диметиламино)-1-(5-гидрокси-1Н-пиразол-4-ил)проп-2-ен-1-она, а также изучением их реакционной способности в реакциях с гидразинами, гидросиламином, с производными 3-аминопиразола, 3-амино-1,2,4-триазола и 2-аминотиазолом. Предложены удобные и эффективные методы для введения гетероциклических заместителей как в кольцо А, так и в кольцо D стероидов, что дало возможность получить широкий ряд гетероциклических производных в боковой цепи стероидной системы.

Научная новизна работы, представленной на соискание степени, заключалась в разработке новых, препаративно доступных и эффективных подходов к конструированию ранее не описанных в литературе стероидных систем, содержащих гетероциклические фрагменты, с использованием методологии хелатного синтеза через образование дифторборных комплексов. Благодаря этому впервые синтезированы новые 16-азогетерилэстроны, а также аннелированные к 13 α -эстроны по 16 и 17 положениям азагетероциклические заместители – пиразолы и пиразолопиримидины.

Из наиболее значимых, по мнению ведущей организации, **научных результатов**, полученных Анной Алексеевной, следует отметить следующие:

1. получение ранее не известных дифторборных комплексов (Е)-3-(диметиламино)-1-(5-гидрокси-1Н-пиразол-4-ил)проп-2-ен-1-она в качестве модельных соединений;
2. получение пиразоло-, триазоло- и тиазолопиримидинил-замещённых производных пиразол-3-она на основе взаимодействия дифторборных комплексов (Е)-3-(диметиламино)-1-(5-гидрокси-1Н-пиразол-4-ил)проп-2-ен-1-она с рядом нуклеофильных N-гетероциклических реагентов, а также изучение закономерностей протекания данных процессов;
3. применение методологии хелатного органического синтеза для введения фармакофорных гетероциклических систем в кольца А и D стероидного каркаса;
4. получение ранее не описанных в литературе производных эстрона с 2-, 16- или 16,17-азагетероциклическими заместителями, обладающих потенциальной противоопухолевой активностью.

Диссертация построена по классической схеме и состоит из введения, литературного обзора (глава 1), обсуждения результатов (глава 2),

экспериментальной части (глава 3), выводов, списков сокращений и используемой литературы. Диссертация изложена на 152 страницах, содержит 5 таблиц, 17 рисунков, 60 схем, библиографический список из 130 наименований.

В литературном обзоре (27 стр.) подробно рассмотрены сведения о подходах к синтезу дифторборных комплексов β -дикарбонильных соединений, описаны факторы, влияющие на устойчивость рассматриваемых хелатов. Систематизация данных о химических свойствах основана на наиболее часто используемых типах реакций: с нуклеофильными и электрофильными реагентами. Автором проанализирована 81 научная публикация, большая часть из которых опубликована в течение последних пятнадцати лет. В заключение к обзору представлены преимущества использования в органическом синтезе превращений β -дикетонов в дифторборные комплексы, в том числе преимущества работы с ними.

Собственные результаты автора отражены во второй главе «Обсуждение результатов». В ходе исследования соискателем получены важные научные результаты в области химии гетероциклических соединений. Так Анной Алексеевной был разработан метод получения ранее неизвестных дифторборных комплексов (*E*)-3-(диметиламино)-1-(5-гидрокси-1H-пиразол-4-ил)проп-2-ен-1-она, как модельного объекта для изучения процессов формирования пиразоло-, триазоло- и тиазолопириимидинил-замещенных производных. Полученные результаты позволили распространить методологию хелатного синтеза на стероидные системы. При этом отмечено, что дифторборные комплексы служат для защиты одних функциональных групп и активации других. При этом, Анной Алексеевной подробно рассмотрены возможные маршруты изучаемых процессов, подобраны оптимальные условия для проведения реакций. Соискателем продемонстрировано, что предложенный метод позволяет вводить гетероциклические заместители как в кольцо А, так и в кольцо D при конструировании производных 13α -эстронов. Невозможно оставить без внимания также подробное и тщательное установление структур получаемых соединений с применением всего доступного арсенала физических методов, используемых органиками – ^1H , ^{13}C , ^{11}B , ^{19}F ЯМР-спектроскопии, двумерными гомо- и гетероядерными методами (^1H NOE, ^1H - ^1H gNOESY, ^{15}N - ^1H HMBC, ^1H - ^{13}C HSQC и HMBC), рентгеноструктурного анализа, масс-спектрометрии, ИК-спектроскопии. В связи с этим, достоверность полученных результатов и сделанные диссертантом выводы не вызывают сомнений. Всего автором было синтезировано и охарактеризовано 77 новых соединений.

Экспериментальная часть содержит все необходимые для идентификации конечных соединений данные, а также данные о

используемых в ходе работы приборах и полные методики синтеза объектов диссертационного исследования.

В целом следует отметить, что диссертационная работа написана очень хорошо и к научной, доказательной и описательной части диссертации практически нет замечаний. Несмотря на положительное впечатление, по работе имеется ряд вопросов и замечаний:

1. В работе, в качестве приложения, не хватает примеров спектров для выделенных соединений.

2. На стр. 21 на рисунке 4 следовало бы указать, что за радикалы R_2 .

3. В таблице к схеме 13, стоит уточнить о выходах каких продуктов идет речь.

4. На схеме 17, стоит уточнить, откуда появляется R в продуктах 52-54.

5. На стр. 65 и далее отсутствует указание вида используемого петролейного эфира.

6. Требуется уточнение относительно представленных данных, представленных на странице 96 для соединения 123b: «Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[M+Na]^+$. Рассчитано для $[C_{27}H_{29}BF_2O_5S+NH_4]^+$: 532.2140. Найдено $[M+Na]^+$: 537.1695.». Аналогично и для 124a/b, 129. Также при описании методик синтеза этих соединений опущен момент применения ацетата натрия, о котором говорится по ходу обсуждения во второй главе (стр. 53).

7. Были ли опробованы иные условия для взаимодействия комплекса 112 с 3-аминопиразолом, для направления реакции по 1,3-C,N-нуклеофильным центрам?

8. Для большинства описанных реакций декларируется использование единственного растворителя без объяснения его выбора. Т.е. отсутствует мониторинг условий проведения реакций, что является весьма популярным и необходимым в современной научной литературе.

9. Отмечен ряд опечаток, неточностей и трудных для восприятия предложений, например:

- местами опущена нумерация соединений (например схема 20);
- стр. 13: «в реакционной смеси было осталось»;
- стр. 34: «через образование дифторборных потенциал комплексов»;
- стр. 35: «...химии полимеров, а также координационной химии [87], в пищевой промышленности, а также в качестве косметических красителей...»;
- стр. 42: «...с гуанидином и гидрохлориды его производных (106a-g)...»;
- стр. 47: «колоночной хроматографии»;
- стр. 48: «Последний был легко образуется»;
- стр. 50: «В таком случае мы получаем максимальный выход и чистоту конечного продукта.»;

- стр. 61: «Поэтому необходимо было»;
- стр. 83: «прикапывали диметилацеталь диметиформамида»;
- стр. 91: «К горячей реакционной смеси»;
- стр. 102: «Рассчитано для»;
- стр. 107: «в 2 мл of ТГФ.»;
- стр. 122 и стр. 123: название соединений **141** и **142** приведены на английском языке;

- использование местами русского (п-), а местами английского (р-) обозначения пара-положения в ароматическом кольце (аналогичное справедливо и для обозначения мета-ориентантов).

Вместе с тем, указанные замечания не являются принципиальными и не снижают достоинств диссертационной работы, которая выполнена на высоком современном уровне и производит общее благоприятное впечатление. В целом диссертационная работа Сухановой А.А. является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача в области органической и медицинской химии, а именно разработка доступных и простых методов введения азотсодержащих гетероциклических фрагментов в стероидную структуру с использованием дифторборных комплексов. Полученные экспериментальные результаты могут быть использованы в спецкурсах по органической химии и химии гетероциклических соединений, читаемых на химических факультетах российских университетов, а практические результаты - в научной работе организаций, исследующих свойства гетероциклов (Московского государственного университета, ИОХ РАН им. Н.Д. Зелинского, ИОХ СО РАН, ИНЭОС им. А.Н. Несмеянова РАН, Институт химии Саратовского ГУ, НИИ ФОХ Южнофедерального университета, Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, РУДН, Воронежский государственный университет и др.). Текст автореферата, а также 4 статьи, опубликованные автором в журналах, рекомендованных ВАК, представление полученных результатов на 5 конференциях в полном объеме передают содержание диссертационной работы.

Проверка текста по программе «Антиплагиат» (Отчет предоставлен сервисом «Антиплагиат» - <http://vsu.antiplagiat.ru>) показала высокий уровень оригинальности текста, а выявленные совпадения не являются плагиатом. Анализ отчета показал, что в исследуемом документе присутствуют корректные совпадения в виде фрагментов, содержащих стандартные фразы, описывающие структурные элементы диссертации; терминология и устойчивые словосочетания; цитаты со ссылками на документы в библиографическом перечне.

Содержание автореферата и диссертации соответствует паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия (п.п. 1, 3, 7).

Считаем, что рассматриваемая диссертационная работа соответствует всем критериям, предъявляемым к кандидатским диссертациям в соответствии с пп. 9-14 Положения о порядке присуждения учёных степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями в Постановлениях Правительства РФ от: 21.04.2016 г. № 335; 02.08.2016 г. № 748; 29.05.2017 г. № 650; 20.03.2021 г. № 426; 26.10.2023 г. № 1786, а ее автор, Суханова Анна Алексеевна, заслуживает присвоения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия.

Отзыв составлен заведующим кафедрой органической химии ФГБОУ ВО ВГУ, д.х.н., проф. Шихалиевым Х.С. Отзыв обсужден и единогласно утвержден на заседании кафедры органической химии химического факультета Воронежского государственного университета 12 января 2024 года, протокол № 1003-1.

Шихалиев Хидмет Сафарович



доктор химических наук

(специальность 02.00.03 - Органическая химия)

профессор (специальность – органическая химия),

заведующий кафедрой органической химии

химического факультета Федерального

государственного бюджетного образовательного

учреждения высшего образования

«Воронежский государственный университет»

394018, г. Воронеж, Университетская пл., д.1

тел.: 8(473)-2-208-433

e-mail: chocd261@chem.vsu.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский Государственный Университет» (ФГБОУ ВО «ВГУ»);
394018, Российская Федерация, Воронежская область, г. Воронеж, Университетская площадь д. 1;

тел.: +7(473) 220-75-21; факс: +7(473) 220-87-55;

e-mail: rector@vsu.ru;

сайт: www.vsu.ru

Я, Шихалиев Хидмет Сафарович, согласен на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.1.225.01, и их дальнейшую обработку



(Шихалиев Х.С.)



Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Воронежский государственный университет»
(ФГБОУ ВО «ВГУ»)

Шихалиева Х.С.

начальник отдела кадров

должность

О.И. Зверева 12.01.2024

цифровая подпись