

Председателю  
диссертационного совета  
Д 24.1.092.01  
академику РАН Егорову М.П.

**О согласии ведущей  
организации по диссертации**

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук» выражает свое согласие на выполнение функций ведущей организации по диссертации

*Быстрова Дмитрия Михайловича*  
*Новые методы функционализации аминокетарен-N-оксидов*

представляемой на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия.

Настоящим подтверждаем, что соискатель ученой степени, научный руководитель соискателя ученой степени на являются сотрудниками ФИЦ КазНЦ РАН, а также, что ФИЦ КазНЦ РАН не является организацией, где ведутся научно-исследовательские работы, по которым соискатель ученой степени является руководителем или работником организации-заказчика или исполнителем (соисполнителем).

Обсуждение данной диссертационной работы предполагается в лаборатории Элементоорганических соединений им. А.Н. Пудовика ИОФХ им. А.Е. Арбузова - обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН.

Директор ФИЦ КазНЦ РАН

  
А.А. Калачев

Заведующий лабораторией  
Элементоорганического синтеза  
им. А.Н. Пудовика ИОФХ им. А.Е. Арбузова  
- обособленное структурное подразделение  
ФИЦ КазНЦ РАН

  
А.Р. Бурилов

13.04.2022



Сведения о ведущей организации по диссертационной работе  
*Быстрова Дмитрия Михайловича*  
 «Новые методы функционализации аминокетарен-N-оксидов»,

Полное наименование организации	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук»
Сокращенное наименование организации	ФИЦ КазНЦ РАН
Ведомственная принадлежность	Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Место нахождения	г. Казань, ул. Лобачевского, д. 2/31
Почтовый адрес, телефон, адрес электронной почты, официальный сайт	420111, г. Казань, а/я 261, телефон 8(843)2927597; e-mail: presidium@knc.ru, <a href="http://knc.ru/">http://knc.ru/</a>
Сведения о лице, утверждающем отзыв ведущей организации	Чугунова Елена Александровна, доктор химических наук; старший научный сотрудник лаборатории Элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика ИОФХ им. А.Е. Арбузова - обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН
Наименование профильного структурного подразделения, занимающегося проблематикой диссертации	Лаборатория Элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика ИОФХ им. А.Е. Арбузова - обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН
Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Chugunova, E. The reactivity of azidonitrobenzofuroxans towards 1,3-dicarbonyl compounds: unexpected formation of amino derivative via the regitz diazo transfer and tautomerism study / E. Chugunova, A. Gazizov, D. Islamov, A. Burilov, A. Tulesinova, S. Kharlamov, V. Syakaev, V. Babaev, N. Akylbekov, N. Appazov, K. Usachev, R. Zhapparbergenov // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 77. – № 17. – 9646.</li> <li>2. Chugunova, E. 4,6-Dichloro-5-nitrobenzofuroxan: different polymorphisms and DFT investigation of its reactivity with nucleophiles / E. Chugunova, N. Akylbekov, A. Dobrynin, A. Burilov, C. Boga, G. Micheletti, V. Frenna, E.J. Mattioli, M. Calvaresi, D. Spinelli // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22. – № 24. – 13460.</li> </ol>



3. Chugunova, E. Novel hybrid compounds containing benzofuroxan and aminothiazole scaffolds: synthesis and evaluation of their anticancer activity / E. Chugunova, G. Micheletti, D. Telese, C. Boga, D. Islamov, K. Usachev, A. Burilov, A. Tulesinova, A. Voloshina, A. Lyubina, S. Amerhanova, T. Gerasimova, A. Gilfanova, V. Syakaev // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22. – № 14. – 7497.
4. Chugunova, E. On the nucleophilic reactivity of 4,6-dichloro-5-nitrobenzofuroxan with some aliphatic and aromatic amines: selective nucleophilic substitution / E. Chugunova, V. Frenna, G. Consiglio, G. Micheletti, C. Boga, N. Akylbekov, A. Burilov, D. Spinelli // *Journal of Organic Chemistry*. – 2020. – Vol. 85. – № 21. – P. 13472-13480.
5. Micheletti, G. Intriguing enigma of nitrobenzofuroxan's 'Sphinx': Boulton-Katritzky rearrangement or unusual evidence of the N-1/N-3-oxide rearrangement? / G. Micheletti, L. Iannuzzo, M. Calvaresi, S. Bordoni, D. Telese, E. Chugunova, C. Boga // *RSC Advances*. – 2020. – Vol. 10. – № 57. – P. 34670-34680.
6. Smolobochkin, A. V. Synthesis of 2-(pyrrolidin-1-yl)pyrimidines by reactions of N-(4,4-diethoxybutyl)pyrimidin-2-amine with (hetero)aromatic C-nucleophiles // A.V. Smolobochkin, T.S. Rizbayeva, A.S. Gazizov, J.K. Voronina, E.A. Chugunova, N.I. Akylbekov, N.O. Appazov, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2019. – Vol. 55. – P. 523-528.
7. Chugunova, E.A. Benzofuroxans: their synthesis, properties, and biological activity / E.A. Chugunova, A.S. Gazizov, A.R. Burilov, L.M. Yusupova, M.A. Pudovik, O.G. Sinyashin // *Russian Chemical Bulletin*. – 2019. – Vol. 68. – P. 887-910.
8. Smolobochkin, A. Synthesis of novel 2-(het)arylpyrrolidine derivatives and evaluation of their anticancer and anti-biofilm activity / A. Smolobochkin, A. Gazizov, M. Sazykina, N. Akylbekov, E. Chugunova, I. Sazykin, A. Gildebrant, J. Voronina, A. Burilov, S. Karchava, M. Klimova, A. Voloshina, A. Sapunova, E. Klimanova, T. Sashenkova, U. Allayarova, A. Balakina, D. Mishchenko // *Molecules*. – 2019. – Vol. 24. – № 17. – 3086.
9. Micheletti, G. Highly conjugated architectures and labile reaction intermediates from coupling between  $10\pi$  electron-deficient heteroaromatics and sym-trihydroxy- or triamino-benzene derivatives / G. Micheletti, C. Boga, S. Cino, S. Bordonia, E.



	<p>Chugunova // RSC Advances. – 2018. – Vol. 8. – P. 41663-41674.</p> <p>10. Chugunova, E. Synthesis of 2<i>H</i>-benzimidazole 1,3-dioxides, separase inhibitors, by reaction of <i>o</i>-benzoquinone dioximes with ketones / E. Chugunova, V. Samsonov, D. Mazhukin, N. Akylbekov // Tetrahedron. – 2017. – Vol. 73. – № 27-28. – P. 3986-3992.</p> <p>11. Micheletti, G. C-C coupling reactions between benzofurazan derivatives and 1,3-diaminobenzenes / G. Micheletti, S. Bordoni, E. Chugunova, C. Boga // Molecules. – 2017. – Vol. 22. – № 5. – P. 684-695.</p> <p>12. Чугунова, Е.А. Необычная реакция 6,8-дихлор-3,3-диметил-7-нитро-3#-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксида с 4-аминоморфолином / Е.А. Чугунова, Н.И. Акылбеков, М.Р. Газиев, В.А. Самсонов, А.Б. Добрынин, А.Р. Бурилов // Журнал общей химии. – Т. 87. – № 12. – С. 2073-2075.</p> <p>13. Чугунова, Е.А. Получение новых производных 2<i>H</i>-бензимидазол 1,3-диоксида – аналогов ингибитора сепаразы (Сепина-1) / Е.А. Чугунова, Н.И. Акылбеков, М.Р. Газиев, В.А. Самсонов, А.Б. Добрынин, А.Р. Бурилов // Журнал органической химии. – Т. 53. – № 12. – С. 1860-1862.</p> <p>14. Чугунова, Е.А. Фотохромизм 3<i>H</i>-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксидов с гетероциклическими фрагментами в бензольном кольце / Е.А. Чугунова, Н.И. Акылбеков, В.А. Самсонов, С.А. Ситнов, А.Р. Бурилов // Журнал органической химии. – Т. 53. – № 4. – С. 628-629.</p>
--	--

Директор ФИЦ КазНЦ РАН

А.А. Калачев

Заведующий лабораторией  
 Элементоорганического синтеза  
 им. А.Н. Пудовика ИОФХ им. А.Е. Арбузова -  
 - обособленное структурное подразделение  
 ФИЦ КазНЦ РАН

А.Р. Бурилов



*(Handwritten signature of A.A. Kalachev)*

*(Handwritten signature of A.R. Burilov)*



УТВЕРЖДАЮ

Директор Федерального государственного  
бюджетного учреждения науки «Федеральный  
исследовательский центр «Казанский научный  
центр Российской академии наук»



А.А. Калачев

«23» мая 2022 года

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу

Быстрова Дмитрия Михайловича

«НОВЫЕ МЕТОДЫ ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИИ АМИНОГЕТАРЕН-N-ОКСИДОВ»,

представленную на соискание ученой степени кандидата

химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

#### Актуальность темы диссертационной работы

Основным направлением современной органической химии и материаловедения является дизайн молекулярных каркасов различной степени сложности с целью создания дальнейших практических технологий в различных наукоемких областях. Органические соединения, содержащие семиполярные связи  $N^+-O^-$ , представляют собой важную неотъемлемую часть этих структур. В данную категорию попадают многие лекарственные средства, способные высвободить *in vivo* оксид азота (NO) — необходимый и универсальный регулятор клеточного метаболизма; а также термостабильные энергоемкие соединения, способные мгновенно высвободить в условиях инициирования значительное количество накопленной химической энергии за счет высокоэнтальпийных внутри- или межмолекулярных окислительно-восстановительных реакций. Тем не менее, в настоящий момент свойства и реакционная способность различных аминогетарен-N-оксидов изучены недостаточно, в связи с этим актуальность диссертационной работы Быстрова Дмитрия Михайловича, посвященная разработке методов направленной функционализации данных соединений, не вызывает сомнений. Полученные соединения представляют несомненный интерес с точки зрения практического использования в качестве возможных компонентов энергоемких составов.

#### Структура и содержание работы

Представленная на отзыв диссертационная работа Быстрова Д.М. имеет классическую структуру. Работа изложена на 148 страницах машинописного текста и состоит из списка



сокращений и условных обозначений (2 стр.), введения (раздел 1, 4 стр.), обзора литературы (раздел 2, 50 стр.), обсуждения результатов (раздел 3, 42 стр.), экспериментальной части (раздел 4, 28 стр.), выводов (1 стр.), а также списка цитируемой литературы, насчитывающего 156 источников (15 стр.), благодарностей (1 стр.) и приложения (2 стр.). Необходимый иллюстративный материал представлен в виде 21 рисунка, 135 схем и 9 таблиц.

Во *введении* автором приводится обоснование актуальности направления исследования и обозначается её цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость полученных диссертантом результатов, а также основные положения, выносимые на защиту.

В соответствии с поставленными задачами диссертантом был представлен литературный обзор на тему «Синтез и реакционная способность аминокетарен-*N*-оксидов». В данном литературном обзоре подробно рассмотрены реакционная способность аминофуросанов и 2-аминопиридин-*N*-оксидов, а также методы синтеза и реакционная способность амино-1,2,4,5-тетразин-*N*-оксидов. Следует отметить, что диссертант удачно структурировал литературный обзор, логичны разделы, в которых нашли отражение современные исследования в этих областях. В заключительной части литературного обзора автором приводятся главные факторы, обуславливающие интерес к разработке новых мягких методов функционализации аминокетарен-*N*-оксидов.

Третий раздел диссертационной работы посвящен обсуждению полученных диссертантом результатов. Глава включает четыре подраздела. Первый подраздел описывает перегруппировку аминокетарен-*N*-оксидов - внутримолекулярный перенос *N*-оксидного атома кислорода и формирование карбаматной группы на примере замещенных фуросанов и азин-*N*-оксидов. Второй подраздел – «Конденсация аминокетарен-*N*-оксидов с DMFDMA» - описывает разработку метода введения *N,N*-диметилформамидиновой группы в ряду шестичленных 2-аминокетарен-*N*-оксидов. Третий подраздел посвящен синтезу широкой серии *N*-фуросанил- и *N*-фуразанил-замещенных гидразонов в результате мягкого восстановления (1,2,5-оксадиазолил)дiazониевых солей под действием хлорида олова с добавками трифлата скандия и ТЭБАХа в трифторуксусной кислоте и дальнейшей конденсации генерируемых гидразинов с карбонильными соединениями. Заключительный подраздел обсуждения детально описывает синтез и ключевые физико-химические характеристики серии новых энергоемких органических солей, содержащих в своей



структуре С-С-связанные тетразинди-N-оксидный и гидрокситетразольный циклы, а также азотсодержащие катионы.

Экспериментальная часть работы, включающая методики синтеза новых соединений и описание их физико-химических данных, изложена в четвертом разделе диссертационной работы. Экспериментальная часть диссертационной работы описана подробно и не позволяет усомниться в достоверности выводов автора.

Завершается работа формулировкой пяти **выводов**, которые сделаны лаконично и по существу.

Список литературы, состоящий из 156 наименований, оформлен по правилам ГОСТа, предъявляемым к квалификационным работам.

Структура и объем диссертации соответствуют требованиям, предъявляемым к квалификационным работам на соискание ученой степени кандидата химических наук.

Автореферат, как по своей структуре, так и по сути изложения, представляет собой сжатое изложение результатов работы и **полностью соответствует** содержанию диссертации.

#### **Научная новизна, теоретическая значимость**

В ходе выполнения работы автором разработаны новые подходы к селективным трансформациям пяти- и шестичленных аминотетразин-N-оксидов различных классов. Впервые осуществлена новая внутримолекулярная перегруппировка фуроксанилиминоэфиров в фуразанилкарбаматы, проходящая с переносом атома кислорода и катализируемая цианид-анионом, в то время как аналогичная трансформация аминоазин-N-оксидов реализована при их взаимодействии с триметилортоформиатом в одnoreакторном режиме при катализе кислотами Льюиса. Разработан одnoreакторный метод синтеза ранее неизвестных фармакологически ориентированных N-(1,2,5-оксадиазолил)гидразонов, представляющий собой каскад реакций диазотирования исходных амино-1,2,5-оксадиазолов, восстановления сгенерированных диазониевых солей и конденсации образующихся гидразинов с карбонильными соединениями. Особого внимания заслуживает разработка метода конструирования высокоазотных энергоемких солей диоксида 5-(6-аминотетразин-3-ил)-1-гидрокситетразола на основе последовательных трансформаций 3-амино-6-цианотетразина. Таким образом, **научная новизна** выполненных исследований и **теоретическая значимость** полученных результатов не вызывают сомнения и однозначно свидетельствуют о высоком уровне выполненной диссертационной работы.

#### **Практическая значимость результатов**



В результате проведенной работы диссертантом разработан новый, более простой метод синтеза ингибитора сигнального белка STAT3 из класса уреидофуранов. Автором предложено использование диметилформамидиновой группы в качестве защитной в щелочных и слабокислых условиях для аминной компоненты в случае обширного ряда  $\alpha$ -аминоазин-N-оксидов. Ключевые физико-химические и специальные свойства впервые синтезированных в работе высокоазотных солей диоксида 5-(6-аминотетразин-3-ил)-1-гидрокситетразола позволили диссертанту рекомендовать эти соединения для дальнейшего исследования в качестве возможных компонентов энергоемких составов.

#### **Обоснованность и достоверность выводов, сформулированных в диссертации**

Представленные в диссертационной работе выводы отражают суть полученных результатов и соответствуют проведенным в рамках работы исследованиям. Обоснованность выводов, а также достоверность полученных результатов основана на широком применении современных физико-химических методов (спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ , ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии (в том числе высокого разрешения), тонкослойной хроматографии и элементного анализа); в ряде случаев структура ключевых соединений подтверждена данными рентгеноструктурного анализа (РСА). Методики изложены в доступной форме и позволяют при необходимости воспроизвести эксперимент.

#### **Публикации и апробация работы**

Основное содержание диссертационного исследования изложено в виде 4 статей, реферируемых библиографическими базами Scopus и Web of Science, а также рекомендованных ВАК РФ и докладывалось на 6 научных конференциях различного уровня.

В результате проведенного анализа текста диссертации, автореферата и публикаций Быстрова Дмитрия Михайловича можно отметить, что все поставленные задачи выполнены, соответственно, цели достигнуты.

#### **Замечания по содержанию работы**

Несмотря на высокую оценку диссертационной работы, имеется ряд вопросов и замечаний:

1. Для фуроксанов свойственно явление таутомерии – изомеризоваться в растворе во вторую форму, содержащую N-оксидную группу на другой стороне кольца. Не наблюдал ли автор в реакциях, описанных на схемах 4, 5, 23 и т.д. образование второго таутомера? Как доказывалось образование именно 3-аминофуроксанов **1a-j** и соответствующих иминоэфиров **2a-j**, а не их таутомерных форм?
2. Чем объясняется низкий выход соединения **6j**? Какова конверсия реакции?



3. Для изучения термической стабильности соединений анализ ДСК следует проводить совместно с ТГА, поскольку ДСК не учитывает потери массы образца.
4. Автор не упоминает, каким методом определялась энтальпия образования исследуемых соединений (стр. 101).
5. При получении энергоёмких соединений большое значение имеет их водорастворимость. Так, для применения в качестве компонентов к порохам, присадок и индивидуальных взрывчатых веществ получаемые соединения должны быть нерастворимы в воде. Каковы физические свойства (а именно растворимость в воде) полученных диссертантом солей, рекомендуемых в качестве взрывчатых веществ?
6. В диссертации присутствует незначительное количество опечаток, на схеме 25 не указан выход продукта.

Высказанные замечания не носят принципиального характера и не снижают научной значимости и практической ценности полученных автором результатов.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Результаты диссертационной работы Быстрова Д.М. представляют интерес для широкого круга специалистов, работающих в области органической химии, и могут быть использованы в таких научных учреждениях как МГУ им. М.В.Ломоносова, Новосибирский государственный университет, Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН, Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Южный федеральный университет, а также многими другими организациями.

#### **Заключение по работе**

На основании вышеизложенного можно заключить, что диссертация Быстрова Дмитрия Михайловича «Новые методы функционализации аминокетарен-*N*-оксидов» представляет собой научно-квалификационную работу, в которой содержится решение задач, имеющих существенное значение для развития областей органической химии, связанных с развитием новых методов синтеза *N*-оксидных производных аминокетаренов, и открывает новые пути конструирования органических молекул с практически важными свойствами.

По своей актуальности, новизне и объему полученных результатов, диссертационная работа «Новые методы функционализации аминокетарен-*N*-оксидов» соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013



г., №842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор, Быстров Дмитрий Михайлович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Настоящий отзыв обсужден и утвержден на заседании научного семинара лаборатории элементоорганического синтеза имени А.Н. Пудовика ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН (протокол №1 от 17 мая 2022 г.).

**Чугунова Елена Александровна**

доктор химических наук (02.00.03 (1.4.3) Органическая химия),  
старший научный сотрудник лаборатории элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН  
e-mail: [chugunova.e.a@gmail.com](mailto:chugunova.e.a@gmail.com); Тел. +7(843)272-73-24

23 мая 2022 г.

Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук»

420088, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8.

Тел.: (843) 273-93-65, факс: (843) 273-18-72; e-mail: [arbuzov@iopc.ru](mailto:arbuzov@iopc.ru); сайт: <http://www.iopc.ru/>