



МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное
бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«МИРЭА – Российский технологический
университет»

РТУ МИРЭА

просп. Вернадского, д. 78, Москва, 119454

тел.: (499) +7 (499) 600-80-80

e-mail: rector@mirea.ru, <http://www.mirea.ru>

18.01.2024 № 02/03-08/224/02

на № _____ от _____

Председателю диссертационного
совета Д 24.1.092.01, созданного на
базе Федерального
государственного
бюджетного учреждения науки
«Института органической химии
имени Н.Д. Зелинского РАН (ИОХ
РАН) академику Егорову М.П.
119991, г. Москва,
Ленинский проспект, 47

Глубокоуважаемый Михаил Петрович!

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «МИРЭА - Российский технологический университет» сообщает о своем согласии выступить в качестве ведущей организации по диссертации Виноградовой Екатерины Евгеньевны «Синтез новых гетероциклических соединений в реакциях имидазотриазинтионов и N-аминотиогликольбурилов с электрофильными реагентами», по научной специальности 1.4.3. Органическая химия на соискание степени кандидата химических наук.

Сведения, необходимые для внесения информации о ведущей организации в автореферат диссертации Е.Е. Виноградовой для размещения на сайте ИОХ РАН, прилагаются.

Первый проректор
ФГБОУ ВО «МИРЭА - Российский
технологический университет»

Н.И. Прокопов

Сведения о ведущей организации
по диссертации Виноградовой Екатерины Евгеньевны
«Синтез новых гетероциклических соединений в реакциях
имидазотриазинтионов и N-аминотиогликольурилов с
электрофильными реагентами», по научной специальности 1.4.3.
Органическая химия на соискание степени кандидата химических наук

1. Полное и сокращенное наименование организации: Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «МИРЭА - Российский технологический университет», «РТУ МИРЭА».
2. Место нахождения - г. Москва.
3. Почтовый адрес: 119454 г. Москва, проспект Вернадского, 78.
4. Телефон: +7 499 600-80-80
5. Адрес электронной почты: rector@mirea.ru
6. Адрес официального сайта в сети «Интернет»: <https://www.mirea.ru/>
7. Сведения о лице, составившем отзыв:
 ФИО: Иванов Игорь Владимирович
 Ученая степень: доктор химических наук
 Отрасль науки: химия
 Шифр и наименование специальности: 02.00.10 - Биоорганическая химия
 Должность: профессор кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии имени Н.А. Преображенского
 Телефон: +7 985 421 4924
 Адрес электронной почты: ivanov_i@mirea.ru
 Почтовый адрес: 119454 г. Москва, проспект Вернадского, 78.
8. Список публикаций работников за последние 5 лет:

1. Zhuravlev A., Cruz A., Aksenov V., Golovanov A., Lluch J.M., Kuhn H., González-Lafont À., Ivanov I. Different structures-similar effect: do substituted 5-(4-methoxyphenyl)-1H-indoles and 5-(4-methoxyphenyl)-1H-imidazoles represent a common pharmacophore for substrate selective inhibition of linoleate oxygenase activity of ALOX15? // *Molecules*. – 2023. – V. 28. – №. 14. – 5418. doi: 10.3390/molecules28145418.
2. Rogacheva E., Kraeva L., Lukin A., Vinogradova L., Komarova K., Chudinov M., Gureev M., Chupakhin E. 5-Nitrofuran-tagged oxazolyl pyrazolopiperidines: synthesis and activity against ESKAPE pathogens // *Molecules*. – 2023. – V. 28. – №. 18. – 6491. doi: 10.3390/molecules28186491.
3. Lukin A., Komarova K., Vinogradova L., Dogonadze M., Vinogradova T., Yablonsky P., Kazantsev A., Krasavin M. Periphery Exploration around 2,6-diazaspiro[3.4]octane core identifies a potent nitrofuran antitubercular lead // *Molecules*. – 2023. – V. 28. – №. 6. – 2529. doi: 10.3390/molecules28062529.
4. Pogorilyy V., Ostroverkhov P., Efimova V., Plotnikova E., Bezborodova O., Diachkova E., Vasil'ev Y., Pankratov A., Grin M. Thiocarbonyl derivatives of natural chlorins: synthesis using lawesson's reagent and a study of their properties // *Molecules*. – 2023. – V. 28. – №. 10. – 4215. doi: 10.3390/molecules28104215.
5. Sokol M. B., Sokhraneva V. A., Groza N. V., Mollaeva M. R., Yabbarov N. G., Chirkina M. V., Trufanova A. A., Popenko V. I., Nikolskaya E. D. Thymol-modified oleic and linoleic acids encapsulated in polymeric nanoparticles: enhanced bioactivity, stability, and biomedical potential // *Polymers*. – 2023. – V. 16. – №. 1. – 72. doi: 10.3390/polym16010072
6. Lukin A., Komarova K., Vinogradova L., Rogacheva E., Kraeva L., Krasavin M. Synthesis and antibacterial evaluation of ciprofloxacin congeners with spirocyclic amine periphery // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – V. 24. – №. 2. – 954. doi: 10.3390/ijms24020954.

7. Golovanov A., Zhuravlev A., Cruz A., Aksenov V., Shafiullina R., Kakularam K. R., Lluch J. M., Kuhn H., González-Lafont À., Ivanov I. N-Substituted 5-(1H-indol-2-yl)-2-methoxyanilines are allosteric inhibitors of the linoleate oxygenase activity of selected mammalian alox15 orthologs: Mechanism of action // *J. Med. Chem.* – 2022. – V. 65. – №. 3. – P. 1979–1995. doi: 10.1021/acs.jmedchem.1c01563.
8. Krasavin M., Lukin A., Sukhanov I., Gerasimov A. S., Kuvarzin S., Efimova E. V., Dorofeikova M., Nichugovskaya A., Matveev A., Onokhin K., Zakharov K., Gureev M., Gainetdinov R. R. Discovery of trace amine associated receptor 1 (TAAR1) agonist 2-(5-(4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)ethan-1-amine (LK00764) for the treatment of psychotic disorders // *Biomolecules.* – 2022. – V. 12. – №. 11. – 1650. doi: 10.3390/biom12111650.
9. Zhuravlev A., Golovanov A., Toporkov V., Kuhn H., Ivanov I. Functionalized homologues and positional isomers of rabbit 15- lipoxygenase RS75091 inhibitor // *Med. Chem.* – 2022. – V. 18. – №. 3. – P. 406–416. doi: 10.2174/1573406417666210604112009.
10. Druzina A. A., Grammatikova N. E., Zhidkova O. B., Nekrasova N. A., Dudarova N. V., Kosenko I. D., Grin M. A., Bregadze V. I. Synthesis and antibacterial activity studies of the conjugates of curcumin with closododecaborate and cobalt bis(dicarbollide) boron clusters // *Molecules.* – 2022. – V. 27. – №. 9. – 2920. doi: 10.3390/molecules27092920.
11. Krasavin M., Peshkov A. A., Lukin A., Komarova K., Vinogradova L., Smirnova D., Kanov E. V., Kuvarzin S. R., Murtazina R. Z., Efimova E. V., Gureev M., Onokhin K., Zakharov K., Gainetdinov R. R. Discovery and in vivo efficacy of trace amine-associated receptor 1 (TAAR1) agonist 4-(2-aminoethyl)-N-(3,5-dimethylphenyl)piperidine-1-carboxamide hydrochloride (AP163) for the treatment of psychotic disorders // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – V. 23. – №. 19. – 11579. doi: 10.3390/ijms231911579.

12. Nichugovskiy A., Maksimova V., Trapeznikova E., Eshtukova-Shcheglova E., Ivanov I., Yakubovskaya M., Kirsanov K., Cheshkov D., Tron G. C., Maslov M. Synthesis of novel lipophilic polyamines via Ugi reaction and evaluation of their anticancer activity // *Molecules*. – 2022. – V. 27. – №. 19. – 6218. doi: 10.3390/molecules27196218.
13. Tikhonov S., Ostroverkhov P., Suvorov N., Mironov A., Efimova Y., Plutinskaya A., Pankratov A., Ignatova A., Feofanov A., Diachkova E., Vasil'ev Y., Grin M. Tin carboxylate complexes of natural bacteriochlorin for combined photodynamic and chemotherapy of cancer // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – V. 22. – №. 24. – 13563. doi: 10.3390/ijms222413563.
14. Matveev A. V., Grebenkina L. E., Prutkov A. N., Chudinov M. V. 5-Substituted 1,2,4-triazole-3-carboxylates and 5-substituted ribavirin analogs synthesis // *Curr. Protoc.* – 2021. – V. 1. – №. 11. – e281. doi: 10.1002/cpz1.281.
15. Prutkov A. N., Chudinov M. V., Matveev A. V., Grebenkina L. E., Akimov M. G., Berezovskaya Y. V. 5-Alkylvinyl-1,2,4-triazole nucleosides: Synthesis and biological evaluation // *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*. – 2020. – V. 39. №. 7. – P. 943–963. doi: 10.1080/15257770.2020.1723624.

Ведущая организация подтверждает, что соискатель не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации.

Верно:

Заместитель первого проректора
РТУ-МИРЭА



Ю.А. Ефимова

«18» *сентября* 2024 г.

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор
ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский
технологический университет»



Н.И. Прокопов

2024 г.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу

Е.Е. Виноградовой «Синтез новых гетероциклических соединений в реакциях имидазотриазинтионов и N-аминотиогликольурилов с электрофильными реагентами», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по научной специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки)

Актуальность темы диссертационной работы:

Гетероциклические соединения широко используются в современном органическом синтезе, химии материалов, агрохимии и медицинской химии. Особое место занимают азот- и серосодержащие гетероциклические структуры, обладающие биологической активностью, включая антибактериальную, противовирусную, противогрибковую и антипролиферативную активность. Производные циклических тиомочевин применяются в качестве средств защиты растений, ингибиторов коррозии, лекарственных препаратов. Так, для ряда имидазо[4,5-е]-1,2,4-триазин-3-тионов и производных N-аминотиогликольурилов были обнаружены высокая антипролиферативная активность, а также выявлены антигрибковые свойства. В силу этого циклические тиомочевины являются перспективными субстратами в синтезе новых фармакологически активных соединений. Более того, соединения данного класса обладают несколькими нуклеофильными

центрами и могут служить перспективными объектами исследования региоселективности реакций с электрофильными реагентами.

Таким образом, диссертационная работа Е.Е. Виноградовой посвящена проблеме исследований в области поиска и разработки синтетических стратегий для создания новых азот- и серосодержащих гетероциклических соединений на основе синтеза и трансформации циклических тиомочевин.

Структура и содержание работы:

Диссертационная работа Виноградовой Е. Е. построена по классическому принципу, имеет объем 177 страниц текста, документирована 100 схемами, 14 рисунками и 17 таблицами, включает 177 ссылки на литературные источники и содержит разделы: «Список сокращений», «Введение», где изложены цели и задачи работы; «Литературный обзор» (46 страниц); «Обсуждение результатов»; «Экспериментальная часть», «Выводы» и «Список литературы».

Во вводной части, автор дает чёткое обоснование актуальности исследования, подчеркивая фундаментальное и прикладное значение исследований в области поиска и разработки синтетических стратегий для создания новых азот- и серосодержащих гетероциклических соединений на основе синтеза и трансформации циклических тиомочевин.

Соискатель **формулирует цель исследования**, которая заключается в разработке методов синтеза неизвестных ранее азот- и серосодержащих конденсированных гетероциклических соединений на основе реакций имидазо[4,5-*e*]-1,2,4-триазин-3-тионов и N-аминотиогликольбурилов с электрофильными реагентами, а также исследование биологической активности полученных соединений.

Научная новизна и практическая значимость работы сформулированы предельно четко. Приведены данные по апробации работы и публикациям. Указан собственный вклад автора в исследования, а также дана информация о лабораториях, совместно с которыми проводилось выполнение некоторых

экспериментов, результаты которых вошли в рассматриваемую диссертационную работу.

Раздел «Литературный обзор» разбит на 6 подразделов и содержит литературные данные, отражающие состояние развития науки в данной области. Особое внимание автор диссертации уделяет имеющимся данным о взаимодействии циклических тиомочевин с α -галогенкарбонильными соединениями, с α -галогенкарбоновыми кислотами и их производными, с галогенангидридами кислот, а также с рядом других электрофильных реагентов.

Следующая часть диссертации «Обсуждение результатов» состоит из 7 подразделов, представленных на 43 страницах, и посвящена разработке метода синтеза 2-гидразоимидазо[4,5-*d*]тиазолонов из *N*-аминотиогликольбурилов на основе кислотно-прототируемой перегруппировки типа Димрота, разработке региоселективного метода получения ранее неизвестных производных имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]-1,2,4-триазина, основанного на тандеме реакций алкилирования и 5-экзо-диг-циклизации имидазо[4,5-*e*]-1,2,4-триазин-3-тионов и пропаргилбромидов, синтезу неизвестных ранее производных имидазо[4,5-*d*]имидазола с экзоциклической C=C связью на основе реакции сочетания по Эшенмозеру *N*-аминотиогликольбурилов с бромметил[арил(гетарил)]кетонами и производных новой гетероциклической системы – имидазо[4,5-*d*]тиазоло[4,3-*b*]оксазола – на основе новой каскадной реакции *N*-аминотиогликольбурилов с бромметил[арил(гетарил)]кетонами, а также изучению биологической активности новых соединений. Необходимо отметить высокий уровень схем и иллюстраций, приведенных в данном разделе. Приведенные рисунки являются убедительным документальным подтверждением соответствующих этапов работы, проведенных с использованием различных методик.

В разделе «Экспериментальная часть» представлена подробная характеристика материалов и методов исследования. Эта часть разбита на подразделы, описывающие материалы и все использованные методы,

соответствующие определенным этапам работы. Следует отметить, что приведенные Е.Е. Виноградовой описания экспериментов достаточно полны для их воспроизведения, а строение полученных соединений установлено с помощью современных физико-химических методов анализа, включая масс-спектрометрию высокого разрешения и рентгеноструктурный анализ. Эти данные свидетельствуют о том, что диссертационная работа выполнена на высоком экспериментальном уровне

За разделом «Экспериментальная часть» следует раздел «**Выводы**», которые прекрасно сформулированы и логично вытекают из представленных в диссертации данных.

Диссертация написана хорошим литературным языком, а текст диссертации соответствует установленным правилам научного цитирования, библиографические ссылки оформлены корректно. Диссертационное исследование по своему содержанию соответствует заявленной научной специальности 1.4.3. Органическая химия.

Научная новизна и практическая значимость работы связана с тем, что разработаны оригинальные методы синтеза гидразонопроизводных имидазо[4,5-*d*]тиазола и новых производных имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]-1,2,4-триазина, предложен удобный способ получения труднодоступных производных имидазо[4,5-*d*]имидазолов, содержащих электроноакцепторную экзоциклическую С=С связь, а также обнаружена каскадная реакция, приводящая к производным новой гетероциклической системы – имидазо[4,5-*d*]тиазоло[4,3-*b*]оксазола. Многие из этих соединений являются перспективными субстратами в синтезе новых фармакологически активных веществ.

Разработанные синтетические подходы могут быть использованы в МГУ им. М.В. Ломоносова, ИОХ РАН им. Н.Д. Зелинского, ИОХ Сибирского отделения РАН, РХТУ им. Д.И. Менделеева, а также других научных организациях и коллективах.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации:

В представленной диссертационной работе ясно сформулированы цели и задачи исследования, которые были решены при выполнении исследования. Выводы диссертации вытекают из полученных результатов и обоснованы. Достоверность полученных результатов подтверждается рационально выбранными методами для решения соответствующих задач, достаточным объемом материала, использованием адекватных методов обработки данных. Строение полученных соединений надежно установлено с помощью физико-химических методов анализа: ^1H , ^{13}C ЯМР спектроскопии (в том числе с помощью 2D экспериментов), ИК спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, рентгеноструктурного анализа.

Диссертационная работа Е.Е. Виноградовой не вызывает существенных замечаний. Однако следует отметить некоторые моменты, которые носят исключительно рекомендательный характер и не ставят под сомнение суть представленных в диссертации результатов и не умаляют значимости диссертационного исследования Е. Е. Виноградовой

Общие замечания

- в разделе «Литературный обзор» на стр. 12 автор указывает на изомеризацию *транс*-триазолотиадиазинов в соответствующие *цис*-продукты в присутствии полярных растворителей, однако механизм этого процесса не обсуждается. Было бы интересно сделать предположение о механизме этой реакции.

- в разделе «Обсуждение результатов» автор отмечает, что имидазо[4,5-*d*]тиазоло[4,3-*b*]оксазолы **14** образуются в виде одного *Z,E* изомера, однако для соединений, содержащих гетероарильный фрагмент, образуется смесь изомеров *Z,E/Z,Z*. В чем причины подобных различий?

- в подразделе 3.8.2. «Исследование биологической активности *S*-алкилзамещенных тиогликолырилов» не указано, где проведены эти исследования;

- на рисунке 13 раздела «Обсуждение результатов» стр. 93 не приведен разброс данных, что затрудняет проведение статистической оценки результатов;

- не совсем привычно, когда каждый из подразделов раздела «Обсуждение результатов» начинается с новой страницы. Для диссертационных работ более типичным является сплошной текст в пределах каждого раздела.

Замечания по стилю

- стр. 13 в предложении «...получены хиральные 6-фенилзамещенные имидазо[2,1-b]тиазолы 30 исходя из (R)-4-фенилимидазолидин-2-тиона 27 и 28...» возможно пропущено обозначение α -бромкетона, относящегося к соединению 28;

- стр. 16 «... α -хлор- и α -бромпроизводные ввиду их более простого получения.» неудачная фраза. Возможно, автор имела ввиду более легко доступные α -хлор- и α -бромпроизводные;

- стр. 38 во фразе «...только в жестких условия с ПФК...» присутствует опечатка при согласовании;

- на стр. 70 и 79 используется неудачный термин «подобрать условия». Наиболее подходящим в этом случае были бы термины поиск или оптимизация.

Заключение по работе:

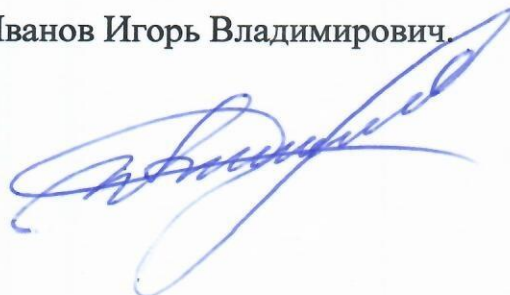
Диссертационная работа Е.Е. Виноградовой «Синтез новых гетероциклических соединений в реакциях имидазотриазинтионов и N-аминотиогликольурилов с электрофильными реагентами», является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержатся решение научной задачи по синтезу новых соединений в реакциях имидазотриазинтионов и N-аминотиогликольурилов с электрофильными реагентами, что вносит теоретический и практический вклад в органическую химию гетероциклических соединений. По актуальности, научной новизне, практической значимости, достоверности результатов диссертационная

работа Е.Е. Виноградовой соответствует требованиям, установленным пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842 (с изменениями и дополнениями), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а также соответствует паспорту научной специальности 1.4.3. Органическая химия по п. 1 «Выделение и очистка новых соединений», по п. 3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул» и п. 7 «Выявление закономерностей типа «структура-свойство». Диссертационная работа заслуживает высокой оценки, а ее автор Виноградова Екатерина Евгеньевна несомненно заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по научной специальности 1.4.3. Органическая химия.

Диссертационная работа Виноградовой Е.Е. заслушана, обсуждена и одобрена на заседании кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии имени Н.А. Преображенского ИТХТ имени М.В. Ломоносова РТУ МИРЭА, протокол № 6 от 15 января 2024 г.

Отзыв составил профессор кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии имени Н.А. Преображенского, доктор химических наук по специальности 02.00.10 (1.4.9) Биоорганическая химия, Иванов Игорь Владимирович.

«16» января 2024 г.



И.В. Иванов

Сведения о ведущей организации:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «МИРЭА - Российский технологический университет» (РТУ МИРЭА).

119454 г. Москва, проспект Вернадского, 78. Тел./факс: +7 499 600-80-80 (доб.31884)

E-mail: ivanov_i@mirea.ru