

Министерство образования и науки
Российской Федерации

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение
высшего образования

**«ИВАНОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
ХИМИКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»
(«ИГХТУ»)**

пр. Шереметевский, д. 7, Иваново, 153000
тел. (4932) 32-92-41, факс (4932) 41-79-95
E-mail: rector@isuct.ru, http://www.isuct.ru

ИНН/КПП 3728012818 / 370201001

№ _____
на № _____ от _____

Председателю диссертационного совета Д 212.144.07 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Московский государственный университет дизайна и технологии» (ФГБОУ ВО «МГУДТ») д-ру хим. наук, проф. Кобракову К.И.

Направляем Вам отзыв ведущей организации на диссертационную работу Постнова Владимира Анатольевича на тему «Синтез новых оксазолсодержащих систем и их сульфопроизводных», представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - «Органическая химия»

Приложение: отзыв в 2 экз.

И.о. ректора Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ивановский государственный химико-технологический университет» доктор физико-математических наук, профессор



М.Ф. Бутман

кох

Министерство образования и науки
Российской Федерации

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение
высшего образования

**«ИВАНОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
ХИМИКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»
(«ИГХТУ»)**



«УТВЕРЖДАЮ»

Проф. ректора ИГХТУ

М. Ф. Бутман

05 2016 г.

пр. Шереметевский, д. 7, Иваново, 153000
тел. (4932) 32-92-41, факс (4932) 41-79-95
E-mail: rector@isuct.ru, http://www.isuct.ru

ИНН/КПП 3728012818 / 370201001

№ _____
на № _____ от _____

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертацию **Постнова Владимира Анатольевича**

«Синтез новых оксазолсодержащих систем и их сульфопроизводных»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 02.00.03 – «Органическая химия»

Актуальность темы и цель диссертационной работы. В настоящее время одним из важнейших направлений исследований в органической химии является развитие основ синтеза новых биологически активных соединений, содержащих разнообразные гетероциклические фрагменты и функциональные группы. Появление новых знаний о химии гетероциклических органических соединений продолжает оставаться актуальной задачей и практически востребованным направлением исследований с высоким потенциалом дальнейшей коммерциализации в связи с происходящим в настоящее время динамичным развитием отечественной фармацевтической науки и индустрии.

Диссертационная работа В.А. Постнова посвящена разработке эффективных методов синтеза бициклических оксазолсодержащих молекулярных систем и их

МГУДТ
Входящий № 83-01-111
Дата 07 ИЮН 2016

сульфопроизводных, являющихся новыми соединениями, обладающими большим химическим разнообразием и высоким потенциалом биологической активности.

Оценка содержания диссертации. Рецензируемая работа состоит из введения, литературного обзора, химической и экспериментальной частей, заключения и списка цитируемой литературы из 82 наименований. Работа изложена на 186 страницах и включает 68 схем, 18 рисунков и 7 таблиц.

Во **введении** автором работы представлено обоснование актуальности темы исследования, сформулированы новизна и практическая значимость диссертации, цели работы и положения, выносимые на защиту.

В **литературный обзор** рассмотрены имеющиеся данные по методам получения производных оксазола и их практическому использованию в качестве биологически активных соединений. Проведенный литературный анализ показал, что большое разнообразие химических свойств, присущее оксазолсодержащим системам, дает большие возможности для химического “конструирования” (возможности синтеза новых соединений). С другой стороны, литературный обзор даёт возможность анализа с целью выбора направления исследований с точки зрения биоизостерной и фармакофорной аналогии представленным биологически активным производным оксазола. На основании литературного обзора автором было сделано заключение, что наиболее актуальным и интересным с точки зрения дальнейшего медицинско-химического развития работы является синтез новых бициклических соединений, содержащих в своей структуре сульфофрагменты.

В **химической части** представлены полученные соискателем результаты. Химическая часть включает в себя три раздела, где исследованы и разработаны основные пути синтеза широкого спектра оксазолсодержащих соединений и сделан прогноз фармакологически значимых свойств синтезированных соединений.

В первом разделе предложена методика формирования новых бициклических систем 5-фенил и 5-тиенилоксазолов, позволяющая с помощью применения доступных исходных реагентов (ацетилбензолы, ацетилтиофенолы, кетоамины,

хлорангидриды алифатических кислот) формировать большое химическое разнообразие 5-фенил и 5-тиофенилоксазолов. Автор указывает, что дизамещенные оксазолы были получены одним из наиболее перспективных методов - синтезом Робинсона-Габриеля, основанного на применении различных кетоамидов в качестве ключевого интермедианта. Получение широкого спектра новых производных оксазола, очевидно является основным преимуществом использования кетоамидов. Автором установлено, что в ряде случаев при использовании серной кислоты в качестве агента циклоконденсации, протекает высокоселективное образование сульфокислот 5-фенил- и 5-тиенилоксазолов, которые в дальнейшем дают возможность получения 2-незамещенных оксазолов путем последовательного проведения гидролиза и реакции декарбоксилирования эфиров 2-оксазолкарбоновых кислот. В принципе, этот подход также указывает на вероятность создания широкого разнообразия структурно аналогичных соединений.

Во втором разделе изучены закономерности введения сульфогруппы в фенильные или тиенильные фрагменты бициклических систем 5-фенил- и 5-тиенилоксазола различного строения. Автором был выбран интересный подход к получению сульфохлоридов - с целью смещения равновесия в сторону образования целевого продукта реакцию проводили в избытке хлорсульфоновой кислоты и в присутствии тионилхлорида, что обеспечило образование сульфокислоты и замещение гидроксила сульфокислоты на хлор под действием тионилхлорида с образованием соответствующего сульфохлорида. Было установлено, что сульфохлорирование фенилоксазолов, несмотря на электроноакцепторный характер оксазольного цикла, протекало с образованием *para*-замещенного фенильного фрагмента, что было подтверждено ^1H ЯМР-спектроскопией. При сульфохлорировании толил-оксазолов и метоксифенилоксазолов были получены продукты сульфозамещения в *ortho*-положении к метильному или метоксильному заместителю. С помощью совокупности физико-химических методов анализа, таких как масс-спектрометрия, ^1H ЯМР-спектроскопия, ^1H ЯМР спектроскопия NOESY, ^{13}C ЯМР-спектроскопия, было подтверждено, что сульфохлорирование тиенилоксазолов, в которых тиофеновый цикл связан с оксазольным циклом через

положение 2- и 3-, протекает по положению 5-. Автор указывает, что полученные сульфохлориды являются билдинг-блоками для широкого ряда новых сульфамидов и сульфалкановых кислот. В качестве модельных соединений было получено несколько сульфамидных производных оксазола и сульфамидов ряда сульфалкановых кислот, чем подтверждена потенциальная возможность получения больших библиотек - рядов структурных аналогов для дальнейших медико-химических исследований.

Третий раздел посвящен прогнозированию важных фармакологических свойств полученных сульфамидных производных 5-фенил- и 5-тиенилоксазолов и сульфалкановых кислот 5-фенил- и 5-тиенилоксазолов на основе применения нейронно-сетевого моделирования и построения карт Кохонена. Определена теоретическая способность синтезированных соединений проникать через гематоэнцефалический барьер, стенки желудочно-кишечного тракта и связываться с белками плазмы крови. Представленные автором исследования результаты демонстрируют высокую теоретическую вероятность проявления специфической биологической активности. Кроме того, необходимо отметить, что полученные расчеты играют важную роль в процессах прогнозирования направленностей биомедицинских испытаний полученных соединений и для дальнейшего совершенствования дизайна аналогичных молекул - потенциальных лекарственных препаратов

В экспериментальной части диссертационного исследования В. А. Постновым представлены подробные сведения об исходных веществах, растворителях, методиках экспериментов, синтеза и выделения синтезированных соединений и их идентификации, а также о методиках аналитического контроля. Важно заметить, что на каждом из экспериментальных этапов исследования автор убедительно доказывает структуры образующихся соединений, применяя комплексный подход при проведении необходимых физико-химических анализов, таких как спектроскопии ЯМР ^1H , двумерной спектроскопии ЯМР ^1H , хромато-масс-спектрометрии и ряда других. Таким образом, материалы экспериментальной части дают основание утверждать, что диссертационные исследования проведены на

высоком методическом уровне, а полученные автором работы результаты вполне достоверны.

Автореферат диссертации В. А. Постнова отражает основные положения диссертации и оформлен в соответствии с предъявляемыми требованиями. Основное содержание диссертации отражено в 10 публикациях за период 2012-2014 гг. Три из четырех печатных работ опубликованы в изданиях из перечня ВАК Российской Федерации, а шесть работ являются материалами международных и всероссийских научных конференций, что свидетельствует о достаточной публичной апробации результатов исследований.

Научная новизна и практическая значимость.

Таким образом, материалы диссертации В. А. Постнова свидетельствуют о её несомненной научной новизне, теоретической и практической ценности. В частности, автор впервые на основании детального экспериментального исследования разработал новую синтетическую схему получения бициклических систем 5-фенил и 5-тиофенилоксазолов и предложил подход к изучению их строения с помощью комплекса методов физико-химического анализа. Кроме того, автором предложен подход к синтезу и установлению строения 2-карбоксамидных, сульфонамидных и сульфоалкильных производных 5-фенил и 5-тиофенилоксазолов.

Практическая значимость представленной работы заключается в том, что автором разработана и реализована программа по синтезу новых низкомолекулярных гетероциклических бициклических систем, содержащих оксазольный цикл и производных этих систем, включая возможности химической трансформации их периферийных функциональных групп на основании сформированных представлений об условиях и закономерностях сульфофункционализации объектов исследования. В дополнении к профильным синтетическим исследованиям автором была изучена специфическая биологическая активность ряда синтезированных оксазолсодержащих сульфамидов по отношению к

угольным ангидразам, что является “мостиком” к проведению дальнейших медико-биологических исследований на основе результатов диссертации.

Применение полученных результатов.

Результаты исследований В. А. Постнова могут быть рекомендованы к изучению и практической реализации в специализированных организациях, занимающихся научно-исследовательскими работами, связанными с химией ароматических и гетероциклических полифункциональных органических соединений, с проведением биологических тестов и “ранней” доклиникой новых потенциально биологически активных соединений. К их числу следует отнести Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Санкт-Петербургский государственный университет, Казанский федеральный университет, Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН, Институт органической химии им. Н. Г. Зелинского РАН, Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН, Волгоградский государственный медицинский университет, ЗАО “Р-Фарм”, ЗАО “ИИХР”, ЗАО “Фармэко”, другие исследовательские и внедренческие организации.

По содержанию диссертации имеются следующие **замечания и вопросы**:

1. В литературном обзоре много ошибок в схемах реакций (сх. 1.7, стр. 12; сх. 1.11, стр. 14; сх. 1.16 и 1.17, стр. 17; сх. 1.24, стр. 21; сх. 1.28, стр. 23 (источник азота?); сх. 1.37, стр. 27 (цианамид или ацетонитрил); сх. 1.42, стр. 30; сх. 1.44, стр. 31. (роль цианида?); сх. 1.46, стр. 32; сх. 1.49, стр. 33; сх. 1.50, стр. 34)
2. Название «Химическая часть» не полностью отражает содержание этого раздела, правильнее назвать его «Обсуждение результатов»
3. Дублет в спектрах ^1H ЯМР ошибочно называется дуплетом (стр. 47, 50, 53, 56, 59 и далее)
4. Метиленовые группы в остатках сульфонов ошибочно называются этильными (стр. 67, 68)

5. Почему не сульфурются тиенилзамещенные оксазолы имеющие сильно электронодонорные тиенильные остатки? (стр. 50).
6. Не ясна роль тионилхлорида при синтезе сульфохлоридов, ведь хлорсульфоновая к-та берется в десятикратном мольном избытке к сульфорируемому соединению, а тионилхлорид в эквивалентном количестве? (стр. 58)
7. Температуры плавления карбоновых кислот ниже, чем продуктов их декарбоксилирования, что наводит на мысль о декарбоксилировании в процессе плавления. (стр. 85)
8. В химической части (стр. 50) говорится о низком выходе оксазолов (не более 38%) при дегидратации в хлорокиси фосфора, однако, в экспериментальной части (стр. 101) для 5-(4-метоксифенил)оксазолов приводятся в этих условиях приемлемые выхода ~70%.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Постнова Владимира Анатольевича «Синтез новых оксазолсодержащих систем и их сульфопроизводных» представляет собой законченное исследование, которое по актуальности, новизне экспериментального материала и достоверности сделанных выводов отвечает требованиям ВАК РФ, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук, согласно положения 9 Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 «О порядке присуждения учёных степеней» и паспорту специальности 02.00.03 - Органическая химия:

Пункт 1 – Выделение и очистка новых соединений.

Пункт 3 – Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул

Пункт 6 – Развитие систем описания индивидуальных веществ

Пункт 7 – Выявление закономерностей типа "структура-свойство"

Пункт 8 – Моделирование структур и свойств биологически активных веществ.

как научная квалификационная работа.

Автор данного диссертационного исследования Владимир Анатольевич Постнов заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - Органическая химия.

Настоящий отзыв рассмотрен и утвержден на заседании кафедры органической химии ИГХТУ протокол № 9 от 11.04.2016.

Главный научный сотрудник

ИГХТУ, д.х.н., проф. КОХ  Семейкин Александр Станиславович

Адрес: Россия, 153000, г. Иваново,

Шереметевский пр., д. 7.

E-mail: semeikin@isuct.ru

Зав. каф. КОХ ИГХТУ, д.х.н., проф.



Сырбу Сергей Александрович

Адрес: Россия, 153000, г. Иваново,

Шереметевский пр., д. 7.

Тел.: (4932) 32-95-02

E-mail: syrбу@isuct.ru

Подписи Семейкина А. С. и Сырбу С. А. заверяю:

Ученый секретарь ИГХТУ  Н. Е. Гордина