

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РФ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ДИЗАЙНА И ТЕХНОЛОГИИ»**

Адрес: 117997, г. Москва, Садовническая ул., д. 33, стр. 1, тел. +7 (495) 951-58-01

О РЕЗУЛЬТАТАХ ПУБЛИЧНОЙ ЗАЩИТЫ ДИССЕРТАЦИИ

Постнова Владимира Анатольевича

**на тему: «Синтез новых оксазолсодержащих систем и их
сульфопроизводных» на соискание ученой степени кандидата
химических наук по специальности 02.00.03 - «Органическая химия»**

РЕШЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 212.144.07

при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский государственный университет дизайна и технологии»

от 23 июня 2016 г.
протокол № 5

Диссертационный совет Д 212.144.07 пришел к выводу о том, что диссертация «Синтез новых оксазолсодержащих систем и их сульфопроизводных» представляет собой научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней, и принял решение присудить Постнову Владимиру Анатольевичу ученую степень **кандидата химических наук** по специальности 02.00.03 - «Органическая химия».

На заседании диссертационного совета присутствовали следующие члены совета:

1	Кобраков К.И. (председатель)	доктор химических наук	02.00.03
2	Карпухин А.А. (зам. председателя)	доктор технических наук	05.17.06
3	Кузнецов Д.Н. (ученый секретарь)	кандидат химических наук	02.00.03
4	Авраменко Г.В.	доктор химических наук	02.00.03
5	Атрощенко Ю.М.	доктор химических наук	02.00.03
6	Беляев О.Ф.	доктор физико-математических наук	05.17.06
7	Бокова Е.С.	доктор технических наук	05.17.06
8	Волков В.А.	доктор химических наук	05.17.06
9	Гальбрайт Л.С.	доктор химических наук	05.17.06
10	Дружинина Т.В.	доктор химических наук	02.00.03
11	Кардаш М.М.	доктор технических наук	05.17.06
12	Кильдеева Н.Р.	доктор химических наук	05.17.06
13	Ковальчукова О.В.	доктор химических наук	02.00.03
14	Неделькин В.И.	доктор химических наук	02.00.03
15	Орлов В.Ю.	доктор химических наук	02.00.03
16	Серенко О.А.	доктор химических наук	05.17.06
17	Скородумов В.Ф.	доктор физико-математических наук	05.17.06
18	Сафонов В.В.	доктор технических наук	05.17.06
19	Третьяков В.Ф.	доктор химических наук	02.00.03
20	Шаблыгин М.В.	доктор химических наук	02.00.03
21	Филатов Ю.Н.	доктор химических наук	05.17.06

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА

Д 212.144.07 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет дизайна и технологии» Министерства образования и науки Российской Федерации, по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук.

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 23 июня 2016 г., протокол № 5

О присуждении **Постнову Владимиру Анатольевичу**, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Синтез новых оксазолсодержащих систем и их сульфопроизводных» в виде рукописи по специальности 02.00.03 – «Органическая химия» принята к защите 04 апреля 2016 г., протокол № 2 диссертационным советом Д 212.144.07, на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет дизайна и технологии» Министерства образования и науки Российской Федерации (ФГБОУ ВПО «МГУДТ»), 117997, г. Москва, ул. Садовническая, д. 33, стр. 1, приказ о создании диссертационного совета 654/нк, от 14 октября 2013 г.

Соискатель **Постнов Владимир Анатольевич** 1986 года рождения, в 2009 г. окончил Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ярославский государственный технический университет» Министерства образования и науки Российской Федерации по специальности 240501.65 «Химическая технология высокомолекулярных соединений» (квалификация – инженер).

С 01 октября 2011 г. по 1 февраля 2013 г. обучался в заочной аспирантуре, с 2 февраля 2013 г. по 30 января 2015 г. обучался в очной аспирантуре Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего

образования «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского» Министерства образования и науки Российской Федерации по специальности 02.00.03 – «Органическая химия». В настоящее время работает в должности научного сотрудника на кафедре химии, теории и методики преподавания химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского», Министерства образования и науки Российской Федерации.

Диссертация выполнена на кафедре химии, теории и методики преподавания химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского» Министерства образования и науки Российской Федерации.

Научный руководитель – доктор химических наук, профессор Дорогов Михаил Владимирович, работал в должности заведующего кафедрой химии, теории и методики преподавания химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского», скончался 11 марта 2016 года.

Официальные оппоненты:

Плахтинский Владимир Владимирович, доктор химических наук, профессор кафедры органической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный технический университет»;

Бабаев Евгений Вениаминович, доктор химических наук, ведущий научный сотрудник кафедры органической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» **дали положительные отзывы на диссертационную работу.**

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановский государственный химико-технологический университет», г. Иваново, в своем **положительном заключении** подписанном главным научным сотрудником кафедры органической химии, доктором химических наук, профессором Семейкиным Александром Станиславович и утвержденном исполняющим обязанности ректора доктором физико-математических наук, профессором Бутманом Михаилом Федоровичем указала, что диссертационная работа представляет собой законченное исследование, которое по актуальности, объему и уровню теоретических и экспериментальных исследований соответствует требованиям ВАК РФ п. 9-14 «Положение о присуждении ученых степеней» (утверждено постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842), а ее автор Постнов Владимир Анатольевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – «Органическая химия».

Соискатель имеет **10** опубликованных по теме диссертации работ, из которых **3** статьи входят в перечень рецензируемых научных журналов, определенных Высшей аттестационной комиссией, **1** статья в других изданиях, и **6** тезисов докладов на всероссийских и международных конференциях.

В публикациях отражены результаты синтеза комбинаторной библиотеки сульфомидных структурных аналогов производных 5-(4-метокси-фенил)-оксазол-2-карбоксамидов, соответствующих требованиям концепции медицинской химии «lead-like» к соединениям для поиска новых лекарственных средств. Разработан подход многостадийного синтеза ранее неописанных сульфонамидных производных 5-арил-оксазол-2-карбоксамидов, соответствующих требованиям к потенциально биологически активным соединениям для биологического скрининга. Разработан подход получения сульфохлоридов на основе 5-тиофенил-оксазол-2-карбоксамидов, изучено взаимодействие алифатических и ароматических аминов с полученными сульфохлоридами. С целью поиска новых

биологически активных соединений получен ряд сульфохлоридов с оксазольными и изоксазольными заместителями, которые далее вводились в реакцию с атомоксетином, полученные в работе сульфониамиды удовлетворяют требованиям, предъявляемым к молекулам – кандидатам для биомедицинских исследований. Разработан подход к синтезу новых сульфаниламидных производных 5-арил и 5-гетерил-оксазола.

Все работы по теме диссертации написаны в соавторстве с научным руководителем и другими исследователями. Личный вклад соискателя составляет 80-85% и заключается в непосредственном участии в планировании работ, проведении экспериментов, анализе, интерпретации и обсуждении результатов, написании работ, формулировки выводов.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Постнов, В. А. Сульфониамидные производные 5-(4-метокси-фенил)-оксазол-2-карбоксамидов [Текст] / В. А. Постнов, М. К. Корсаков, М. В. Дорогов, Ю. Е. Буданова // Ярославский педагогический вестник. – 2013. – Т.3, № 4. – С. 226 – 230.

2. Постнов, В. А. Синтез сульфониамидных производных 5-арил-оксазол-2-карбоксамидов [Текст] / В. А. Постнов, М. К. Корсаков, М. В. Дорогов, М. Ю. Соловьев // Известие высших учебных заведений. Химия и химическая технология. – 2014. – Т. 57, № 6. – С. 30 – 33.

3. Постнов, В. А. Синтез сульфониамидов на основе 5-тиофенил-оксазол-2-карбоксамидов [Текст] / В. А. Постнов, М. К. Корсаков, М. В. Дорогов // Бутлеровские сообщения. – 2014. – Т. 37, № 3, – С. 8 – 12.

4. Постнов, В. А. Новый метод синтеза атомокситина и его взаимодействия с азолосодержащими сульфохлоридами [Текст] В. А. Постнов, М. К. Корсаков, Л. А. Шумилова, М. В. Дорогов, М. Ю. Соловьев // Журнал органической и фармацевтической химии. – 2013. – Т. 11, № 4 (44). – С. 38 – 41.

5. Постнов, В. А. Синтез новых сульфаниламидных производных 5-арил и 5-гетерил-оксазола [Текст] / В. А. Постнов, М. К. Корсаков, М. В. Дорогов // Сборник тезисов V Молодежной конференции ИОХ РАН. Москва, – 2012. – С. 58-59.

6. Постнов, В. А. Синтез 5-гетерил-оксазол-2-карбоновых кислот и их амидов [Текст] / В. А. Постнов, М. К. Корсаков, М. В. Дорогов // Тезисы докладов II Всероссийской научной конференции (с международным участием) «Успехи синтеза и комплексообразования». Москва, – 2012. – С. 72.

7. Постнов, В. А. Сульфофункционализация амидов тиофенил-оксазол-2-карбоновых кислот [Текст] / В. А. Постнов, М. К. Корсаков, М. В. Дорогов // Сборник тезисов Всероссийской молодежной научной конференции «Актуальные проблемы органической химии». Новосибирск, – 2012. – С. 95.

8. Postnov, V. New bioactive sulfonylamide derivatives of azoles [Text] / V. Postnov, L. Shumilova, M. Korsakov, M. Dorogov // Program and abstract book XVth International Conference «Heterocycles in Bio-organic Chemistry». Riga, Latvia, – 2013. – P. 145.

9. Постнов, В. А. Синтез новых 3-[5-(2-метил-оксазол-5-ил)-тиофен-2-сульфонил]-пропионовых кислот [Текст] / В. А. Постнов, М. К. Корсаков, М. В. Дорогов // Материалы XVI Молодежной школы-конференции по органической химии. Пятигорск, –2013. – С. 57.

10. Postnov, V. Synthesis of bicyclic sulfopropionic acids containing oxazole [Text] / V. Postnov, L. Shumilova, M. Korsakov, M. Dorogov // Books of abstracts 4th International Conference of Young Scientists «Chemistry today – 2014». Yerevan, Armenia, – 2014. – P. 177 – 178.

На диссертацию и автореферат поступило 6 отзывов. Все отзывы положительные. В отзыве указывается, что представляемая работа характеризуется высоким теоретическим и экспериментальным уровнем, имеет

большое научное и практическое значение и по своей новизне и актуальности соответствует требованиям ВАК.

1. От начальника лаборатории нанолекарств, препаратов для клеточной и генотерапии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» кандидата химических наук **Яшкира В.А.** отзыв положительный, имеется замечания:

1) С чем связан малый (не более 38%) выход целевых оксазолов 12 при циклоконденсации под действием хлорокиси фосфора?

2) В названии некоторых разделов (например, «Синтез сульфонилзамещенных 5-фенил и 5-тиенилоксазолов, стр. 9), вместо «фенил» правильнее было бы использовать «арил», так как в данных разделах представлены соединения с заместителями в ароматическом ядре.

2. От профессора кафедры химической технологии органических веществ Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный технический университет» доктора химических наук **Герасимовой Н.П.** отзыв положительный, замечаний нет.

3. От доцента кафедры химии фармацевтического факультета Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ярославский государственный медицинский университет» кандидата химических наук **Щапова А.Н.** отзыв положительный, замечаний нет.

4. От руководителя группы контроля качества готовой продукции и стабильности, ООО «Такеда Фармасьютикалс», г. Ярославль, кандидата химических наук **Черкалина М.С.** отзыв положительный, имеется замечания:

1) В тексте в автореферата упомянут синтез 4-бензолсульфохлоридов (2-R₅-оксазола) 13, при этом автор отмечает, что реакция протекает селективно. К сожалению, в тексте не приведено объяснение по какой причине замещение

протекает исключительно в *para* положение по отношению к электроноакцепторному заместителю;

2) В разделе 3 автореферата приведены результаты прогнозирования фармакологических характеристик синтезированных соединений, однако в тексте не упомянуто, были ли наиболее перспективные из них подвергнуты реальным исследованиям на наличие предсказанных свойств;

3) В автореферате отсутствуют данные о выходе получаемых соединений, что не позволяет судить о потенциале дальнейшего масштабирования предлагаемых методов синтеза

5. От старшего преподавателя кафедры химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный педагогический университет им. В.П. Астафьева» кандидата химических наук **Кузнецовой А.С.** отзыв положительный, имеются замечания:

1) В автореферате указано, что структура всех веществ подтверждена данными ЯМР¹H-спектроскопии и масс-спектрометрии, однако для полной характеристики всех новых веществ желательно также данные ИК- и ЯМР-¹³C-спектроскопии.

2) Непонятно, почему для прогнозирования фармакологических значимых свойств используется только нейронно-сетевое моделирование и построение карт Кохонена?

3) На с. 14 говорится об изучении биологической активности сульфамидов 14 по отношению к угольным ангидразам человека, но в тексте автореферата не показано какие результаты были получены при тестировании этих соединений.

6. От профессора кафедры органической и физической химии, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования "Ивановский государственный

университет" доктора химических наук, профессора **Клюева М.В.** отзыв положительный, имеются замечания:

1) К сожалению, в автореферате практически не описаны условия синтеза целевых соединений (температура, растворитель, время реакции и др.) К сожалению, в автореферате практически не описаны условия синтеза целевых соединений (температура, растворитель, время реакции и др.) Не приведены выходы полученных соединений. Не приведены экспериментальные данные, подтверждающие строение полученных соединений. Есть только перечень методов (ЯМР, ИК, масс-спектрокопия). Отсутствуют сведения об элементном анализе полученных веществ. По-видимому, это произошло из-за «тесных» рамок автореферата и все указанные сведения имеются в диссертации.

2) В разделе «Заключение» отсутствуют сведения о дальнейшем развитии работы.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается близостью тематик научных работ и высокой компетентностью, которая подтверждена значительным количеством научных публикаций, и позволяет определить научную и практическую значимость представленной диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- **разработан** алгоритм формирования бициклических систем 5-фенил- и 5-тиенилоксазолов, основанный на использовании простых и доступных ацетилбензолов и ацетилтиофенов в качестве исходных соединений, их превращении в разнообразные кетоамиды и последующей реакции внутримолекулярной циклоконденсации кетоамидов до целевых продуктов (2-алкил- и 2-эфирзамещённых оксазолов) в присутствии различных циклизирующих агентов;

- **предложено** расширение круга синтезируемых 5-фенил и 5-тиенилоксазолов за счёт использования реакций гидролиза и декарбоксилирования;

- **доказано**, что в ряде случаев при использовании серной кислоты в качестве агента циклоконденсации кетоамидов протекает высокоселективное образование сульфокислот 5-фенил и 5-тиенилоксазолов;

- **введен** в практику органического синтеза алгоритм последовательности химических реакций позволяющий селективно получать различные сульфонилзамещённые 5-фенил и 5-тиенилоксазолов. Синтезировано 120 сульфамидов и 60 сульфалкановых кислот – производных 5-фенил и 5-тиенилоксазолов, что свидетельствует о возможности создания на их основе оригинальных комбинаторных библиотек, предназначенных для проведения дальнейших медицинско-химических исследований. Строение синтезированных соединений подтверждено данными современных методов физико-химического анализа.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- **доказана** возможность рационального пути синтеза новых гетероциклических бициклических соединений, содержащих цикл оксазола;

- **изложены** представления об условиях и закономерностях сульфофункционализации объектов исследования - оксазолсодержащих бициклических систем;

- **раскрыты** и описаны закономерности введения сульфохлоридной группы в фенильные и тиенильные ядра бициклических систем 5-фенил- и 5-тиенилоксазола различного строения;

- **изучены** фармакологические свойства изучаемых сульфопроизводных 5-фенил- и 5-тиенилоксазолов с помощью самоорганизующихся карт Кохонена;

- **проведена модернизация** ранее разработанной на кафедре химии, теории и методики преподавания химии Федерального государственного бюджетного

образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского» тактики к направленному синтезу сульфопроизводных оксазолсодержащих биологически-активных соединений, что позволило получить новые данные по теме диссертации.

Значение полученных соискателем результатов для практики подтверждается тем, что:

- **разработаны** методы синтеза различных сульфонилзамещённых 5-фенил и 5-тиенилоксазолов в практику исследований направленных на поиски новых гетероциклических соединений потенциально обладающих различными типами биологической активности на кафедре химии, теории и методики преподавания химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского». Синтезировано 120 сульфамидов и 60 сульфалкановых кислот – производных 5-фенил и 5-тиенилоксазолов, что свидетельствует о возможности создания оригинальных комбинаторных библиотек данных типов соединений, предназначенных для проведения дальнейших медицинско-химических исследований;

- **создана** стратегия направленного синтеза 5-фенил и 5-тиенилоксазолов за счёт использования реакций гидролиза и декарбоксилирования;

- **представлены** ряды синтезированных сульфамидов, которые были переданы для исследования их ингибирующей активности по отношению к одной из доминирующих изоформ угольной ангидразы человека, четыре соединения проявили высокую селективную ингибирующую активность по отношению к угольной ангидразе II.

Оценка достоверности результатов исследования

- для экспериментальных работ достоверность результатов основывается на применении совокупности современных методов физико-химического анализа, сбора и обработки исходной информации;

- теория основана на фундаментальных принципах теоретической и синтетической органической химии, согласуется с опубликованными в ведущих журналах экспериментальными данными;

- идея базируется на обобщении результатов исследований в области органической химии, а именно направленного синтеза оксазолсодержащих биологически-активных соединений;

- использованы совокупности методов H^1 ЯМР-спектроскопии, C^{13} ЯМР-спектроскопии ВЭЖХ/масс-спектрометрии и элементного анализа;

- установлено, что 120 полученных соединений являются новыми, ранее не описанными в литературе веществами – сульфопроизводными оксазола;

- использован метод H^1 ЯМР спектроскопии NOESY для точного определения положения замещения в реакции сульфохлорирования.

Личный вклад соискателя состоит в поиске и анализе литературных источников по теме диссертации, в постановке целей и задач, выборе методов изучения и разработке методик проведения экспериментов, выполнении экспериментальных исследований, их анализе и обработке полученных результатов, а также в формулировании выводов по работе и рекомендаций по их дальнейшему использованию.

Диссертационный совет рекомендует использовать полученные в диссертационной работе В.А. Постнова результаты при проведении исследований в области разработки и практического применения гетероциклических соединений в различных научных организациях: институтах РАН (ИОХ им. Н.Д. Зелинского, ИНЭОС им. А.Н. Несмеянова, институте биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова, Институте физиологически активных веществ РАН); учебных заведениях: МГУДТ, МГУ им. М.В. Ломоносова

(химический факультет), РХТУ им. Д.И. Менделеева, МГУТХТ им. М.В. Ломоносова, ТулГУ, ТГПУ им. Л.Н. Толстого и в организациях, занимающихся направленным синтезом биологически активных веществ; в учебном процессе при подготовке специалистов по специальности 050101 «Химия», бакалавров по направлению 020100 «Химия» и магистров по направлению 050101 «Химическое образование».

Диссертационное исследование Постнова Владимира Анатольевича по своему содержанию соответствует паспорту специальности 02.00.03 – «Органическая химия», а именно п.1 «Выделение и очистка новых соединений», п.2 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул», п.6 «Развитие систем описания индивидуальных веществ», п.7 «Выявление закономерностей типа «структура-свойство», п. 8 «Моделирование структур и свойств биологически активных веществ».

Диссертация Постнова В.А. представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, в которой решены задачи, направленные на разработку методов синтеза ряда новых сульфосодержащих гетероциклических систем – производных 5-фенил и 5-тиенилоксазолов, обладающих большим химическим разнообразием и исследование их фармакологических свойств.

По актуальности, новизне, уровню выполнения, объёму, научной и практической ценности полученных результатов диссертация полностью отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (пункты 9-14 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г.).

На заседании 23 июня 2016 г., протокол № 5 диссертационный совет принял решение присудить Постнову Владимиру Анатольевичу ученую степень кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человек, из них 9 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвующих в заседании, из 22 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за 21, против нет, недействительных бюллетеней нет.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 212.144.07 доктор химических наук, профессор



К.И. КОБРАКОВ

УЧЕНЫЙ СЕКРЕТАРЬ
ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 212.144.07
кандидат химических наук, доцент

Д.Н. КУЗНЕЦОВ

23 июня 2016 г.