



Система менеджмента качества в области образования, воспитания, науки и инноваций сертифицирована DQS по международному стандарту ISO 9001:2015

Федеральное агентство по рыболовству

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Астраханский государственный технический университет»
ФГБОУ ВО «АГТУ»

ул. Татищева, 16, г. Астрахань, 414056

тел. (8512) 614300; факс 614366;

E-mail: astu@astu.org

http://www.astu.org

ОГРН 1023000861916

ИНН 3016018094/КПП 301901001

18.10.19 № 02/1-2395

На № 138/6224-1-у.е

Председателю, Диссертационного
совета Д 002.222.01 по защите
докторских и кандидатских
диссертаций по специальностям
02.00.03-органическая химия,
02.00.10-биоорганическая химия при
Федеральном государственном
бюджетном учреждении науки
«Институт органической химии им.
Н.Д. Зелинского РАН»
академику М.П. Егорову

Ленинский пр., 47, Москва, 119991

Согласие

Уважаемый Михаил Петрович!

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования. «Астраханский государственный технический университет» выражает согласие выступить в качестве ведущей организации по диссертационной работе Яубасаровой Раузы Раилевны на тему: « Электроокислительное роданирование арен и гетероаренов. Общие закономерности в развитие метода электросинтеза», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 –Органическая химия и представить официальный отзыв.

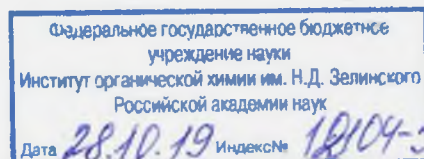
Отзыв будет подготовлен заведующим кафедрой «Химия», доктором химических наук, профессором Берберовой Надеждой Титовной.

Приложение: сведения о ведущей организации на 2л. в 2 экз.

Ректор ФГБОУ ВО «Астраханский
государственный технический
университет», д.б.н.



проф. Неваленный А.Н.



СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

по диссертации Яубасаровой Раузы Раилевны на тему: « Электроокислительное
роданирование аренов и гетероаренов. Общие закономерности в развитие метода
электросинтеза», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата
химических наук

по специальности 02.00.03 –Органическая химия

1	Полное наименование организации	Федеральное агентство по рыболовству. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования. «Астраханский государственный технический университет»
2	Сокращенное наименование организации	ФГБОУ ВО АГТУ
3	Организационно-правовая форма организации	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
4	Ведомственная принадлежность организации	Федеральное агентство по рыболовству.
5	Место нахождения	Астраханская область, г. Астрахань, ул. Татищева, д.16
6	Почтовый адрес организации	414056, Астраханская область, г. Астрахань, ул. Татищева, д.16
7	Телефон организации	(8512) 614-197
8	Адрес электронной почты организации	n.berberova@astu.org
9	Адрес официального сайта организации в сети Интернета	astu@astu.org
10	Руководитель организации	Ректор АГТУ, проф. Неваленный А.Н.
11	Наименование профильного структурного подразделения, занимающегося проблематикой диссертации	Кафедра «Химия» ФГБОУ ВО «Астраханский государственный технический университет»
12	Сведения о лице, утверждающем отзыв ведущей организации	д.б.н., проф. Неваленный А.Н
13	Сведения о составителе отзыва из ведущей организации	заведующий кафедрой «Химия», д. х. н., проф. Берберова Н.Т.

14	Список основных публикаций работника структурного подразделения, составляющего отзыв, за последние пять лет по теме диссертации (не более 15 публикаций) 1. Nadezhda T. Berberova . Thiolation of cycloalkenes C5, C6 by redox-activation of hydrogen sulfide / Elena V. Shinkar', Daniil A. Kudryavtsev, Konstantin P. Pashchenko, and Alexandra V. Okhlobystina // <i>Mendeleev Commun.</i>- 2017.- V. 27, 1–3. 2. Берберова Н.Т., 3,6-Ди-трет-бутил-о-семихинолятные комплексы Cr(III), In (III) как редокс-медиаторы окисления сероводорода в реакциях с циклоалканами / Шинкарь Е.В., Смолянинов И.В., Кузьмин В.В., Швецова А.В., Седики Д.Б. // - <i>Координационная химия.</i> – 2017. – Т. 43. – № 9. – С. 540-544 3. Берберова Н.Т., Электрохимические превращения и анти/прооксидантная активность пространственно-затрудненных о-бензохинонов / Смолянинов И.В., Кузьмин В.В., Арсеньев М.В., Смолянинова С.А., Поддельский А.И. // <i>Известия АН Сер. Хим.</i>- 2017-. № 7. - С.1217-1229. 4. Берберова Н.Т., Электрохимические превращения и антирадикальная активность асимметричных RS-замещенных пирокатехинов / Смолянинов И.В., Питикова О.В., Поддельский А.И. // <i>Изв. Акад. Наук Сер. Хим.</i> - 2018. - Т. 67. N.10. - С. 1857-1867. 5. Berberova N. T., Electrochemical transformations and evaluation of antioxidant activity of some Schiff bases containing ferrocenyl and (thio-)phenol, catechol fragments / Smolyaninov I.V., Poddel'sky A.I., Baryshnikova S.V., Kuzmin V.V., Korchagina E.O., Arsenyev M.V., Smolyaninova S.A. // <i>Applied Organometallic Chemistry.</i>- 2018. - V. 32, N.3, - 4121. 6. Berberova N. T., Electrochemical behavior and anti/prooxidant activity of thioethers with redox-active catechol moiety / Smolyaninov I., Pitikova O., Korchagina E., Luzhnova S. // <i>Monatch. Chem.</i> - 2018. - V. 149. N. 10. - P. 1813-1826. (WoS и Scopus) DOI: 10.1007/s00706-018-2264-1. 7. N. T. Berberova, Electrosynthesis of polysulfides R₂Sn (n=2-4) based on cycloalkanes and S₈ via bromide-mediated oxidation of H₂S / I.V. Smolyaninov^{1,2}, E.V. Shinkar'¹, D.A. Burmistrova¹, V.V. Andzhigaeval¹, M.U. Sultanova¹ <i>Int. J // Electrochem. Sci.</i>, 14. - 2019.- 531– 541. 8. Nadezhda T. Berberova, Catechol thioethers with physiologically active fragments: Electrochemistry, antioxidant and cryoprotective activities / Ivan V. Smolyaninov, Olga V. Pitikova, Eugenia O. Korchagina, Andrey I. Poddel'sky, Georgy K. Fukin, Svetlana A. Luzhnova, Andrey M. Tichkomirov, Elena N. Ponomareva, // <i>Bioorganic Chemistry.</i> – 2019.- V.89
----	---

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

Ректор ФГБОУ ВО «Астраханский
государственный технический
университет», д.б.н.



проф. Неваленный А.Н.

УТВЕРЖДАЮ

Ректор Федерального государственного
Бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Астраханский государственный
технический университет»

д.б.н., профессор Неваленный А.Н.

« » 2019 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу

ЯУБАСАРОВОЙ РАУЗЫ РАИЛЕВНЫ

«Электроокислительное роданирование арен и гетероаренов. Общие закономерности и развитие методов электросинтеза», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности
02.00.03 – Органическая химия.

Рассмотрев и обсудив диссертационную работу Яубасаровой Р.Р. «Электроокислительное роданирование арен и гетероаренов. Общие закономерности и развитие методов электросинтеза» в соответствии с п.24 «Положения о присуждении ученых степеней» было отмечено следующее.

Актуальность темы исследования

Введение в ароматическую молекулу функциональных групп способствует многообразию арен и, как правило, придает им ценные свойства (физико-химические, биологические, фармакологические и т.п.).

В последние годы наиболее значимыми подходами к модификации арен за счет функционализации их С-Н связи являются методология металлокомплексного катализа и активно развивающиеся альтернативные

«безметалльные» подходы к С-Н функционализации на основе окислительных процессов под действием химических окислителей или электрического тока.

Последнее направление имеет ряд несомненных преимуществ, поскольку анод, как «зеленый» и безотходный окислитель, успешно заменяет химические (часто токсичные и применяемые в избытке) окислители, а простота варьирования анодного потенциала открывает возможность селективной реализации рассматриваемых процессов, избегая трудностей эмпирического подбора подходящих окислителей.

В силу этих причин электрохимический подход положен в основу исследований Яубасаровой Р. Р., которые направлены на развитие новых методов электроокислительного (анодного) роданирования С-Н связи (гет)аренов в условиях электролиза смеси роданид-ион/(гет)арен. Актуальность таких работ обусловлена широким спектром возможной фармактивности целевых продуктов (противогрибковой, антибактериальной, противоопухолевой и др.), а также перспективностью их использования как удобных прекурсоров целого ряда серусодержащих соединений (тиолы, сульфиды, тиазолы и др.).

Структура и содержание работы

Диссертационная работа построена традиционно и включает: оглавление, введение, литературный обзор (Глава 1), обсуждение результатов исследования (Глава 2), экспериментальную часть (Глава 3), выводы и список литературы. Изложенная на 110 страницах машинописного текста, работа написана грамотно, удобным для восприятия языком. Она хорошо оформлена и содержит 4 рисунка, 47 схем и 5 таблиц. Библиография включает 142 ссылки. Введение содержит обоснование актуальности выбранной темы исследований, новизны и научно-практической значимости.

Литературный обзор начинается с описания ряда аспектов практического применения арилроданидов. Далее рассмотрена «эволюция» основных подходов к введению SCN-группы в ароматические системы,

причем в конце каждого подраздела приведена краткая оценка значимости таких подходов. Обзор завершает концептуальный раздел «Современное представление о процессах С-Н функционализации в ароматическом ряду». В нем дана оценка роли и значимости электрохимического подхода. На основе глубокого анализа литературных данных выбраны электрохимические методы в качестве основных и гетероциклические системы как наименее исследованные в реакциях роданирования.

Центральный раздел диссертационной работы «Обсуждение результатов» состоит из трех основных этапов. На *первом этапе* на примере С-Н анодного роданирования фармактивных пиразол[1,5-*a*]пиримидинов автором впервые предложен ряд оригинальных и взаимодополняющих подходов к эффективному синтезу 3-родано-пиразол[1,5-*a*]пиримидинов. Установлено, что критерием реакционной способности гетарена может служить потенциал его окисления, легко определяемый методом циклической вольтамперометрии. Тот же метод был впервые использован для оценки электрофильных свойств диро-дана (SCN)₂ – ключевого интермедиата процесса роданирования. Отдельный интерес представляет продемонстрированная возможность эффективного масштабирования роданирования гетаренов, в том числе, с заменой Pt анода на более доступный и дешевый стеклоуглерод, а также проведение селективной химической трансформации ряда полученных родано-пиразол-пиримидинов с донорными (акцепторными) заместителями в соответствующие биоактивные тиолы.

На *втором этапе* впервые решена задача анодной С-Н функционализации одной молекулы (гет)арена двумя фармакофорными нуклеофилами (роданид- и азолат-ионами), что позволило реализовать уникальный двустадийный синтез бифункциональных (гет)аренов с выходом к ранее не известным структурам родано-азолилпроизводных пиррола, анилина и диро-дано-производных азопиразола. Важно отметить, что из-за известной склонности пирролов и анилинов к окислительной полимеризации, их двойная

функционализация синтетически чрезвычайно сложна. Было обнаружено, что «двойное» C-N роданирование пирролов в присутствии ZnCl_2 реализуется с выходом 80-81%, а не 39%, как в случае электролиза без добавления кислоты Льюиса. На данном этапе была разработана важная методологическая основа для направленного конструирования гибридных продуктов C-S- и C-N-сочетания. Весьма важным, является *третий этап* работы, в котором были проведены биологические испытания для новых соединений. Так, впервые установлено, что введение SCN-группы до 2000 раз повышает фармактивность исходного гетарена, причем противогрибковая активность целого ряда роданопроизводных оказалась сопоставима с современными противогрибковыми препаратами. Интересно, что эффект от наличия азольного фрагмента в бифункциональных роданоазолиларенах зависит от природы гетарена: в одних случаях присутствие азольного фрагмента в роданоазолиларене заметно повышает его противогрибковую активность, в других – вовсе на неё не влияет. Диссертантом специально отмечено, что ряд активных в отношении грибов структур практически не активен в отношении бактерий, что может свидетельствовать о низкой токсичности этих соединений.

Научная новизна и практическая значимость

На примере реализации комплекса работ по синтезу 3-роданопиразол[1,5-*a*]пиримидинов впервые развит ряд путей анодного C-N роданирования гетаренов, позволяющих выбрать наиболее эффективный путь реализации этого процесса. Полученные результаты могут служить конкретным вкладом в развитие методологии C-N функционализации ароматических систем.

Впервые развита методология двойной C-N функционализации (гет)аренов с участием разных (азолат- и роданид-ионы) нуклеофилов, и объединением в одной молекуле двух фармакофорных фрагментов, что позволило разработать методологическую основу направленного конструирования гибридных продуктов C-S- и C-N-сочетания.

Реализована трансформация SCN-группы 3-роданопиразол[1,5-а]пиримидинов в SH-группу, обеспечивающую выход к ранее не описанным тиолам - новым ценным фармакофорным структурам и Nu.

Установлено, что ряд синтезированных целевых веществ обладает выраженной антигрибковой активностью (в том числе к резистентным грибам), которая сопоставима или превосходит препараты сравнения (амфотерицин Б, флуконазол, итраконазол). Это представляет практический интерес ввиду постоянного появления резистентных штаммов к имеющимся на фармацевтическом рынке противогрибковым препаратам.

Достоверность основных положений и выводов

Достоверность полученных в диссертации результатов и выводов не вызывает сомнений. Результаты апробированы на 5-ти научных форумах и опубликованы в рецензируемых отечественных и зарубежных журналах. Строение полученных соединений и механизм реакций подкрепляет использование автором широкого набора современных методов анализа, как физико-химических (циклическая вольтамперометрия, спектроскопия ЯМР на ядрах ^1H и ^{13}C , масс-спектрометрия высокого разрешения), так и биологических (метод двойных серийных микроразведений).

Замечания по диссертационной работе

1. К значимым результатам проведенных исследований несомненно относится реализованная диссертантом эффективная трансформация родано-группы целевых бициклических структур в тиольные-группы. Однако возникает вопрос: можно ли реализовать такую трансформацию электрохимическим, а не химическим методом.
2. В Главе 2 «Обсуждение результатов» автором представлены данные выхода целевых продуктов только по веществу, но не по току.
3. В ряде случаев (см. табл 1) при реализации процессов роданирования автор использует двух- или трехкратный избыток электричества. Следовало бы пояснить чем это вызвано.

4. Целый ряд из приведенного списка сокращений и обозначений в диссертации ни разу не использован (например, DDQ, DFT, GIAO, HMBC, HSQC, MWAR, NBS, NCS, NTS, NOESY, USAR).

5. В подразделах 1.1.1 и 1.1.2 литературного обзора, по практическому использованию арилроданидов, когда речь идет о сложных соединениях, желательно приводить не только названия, но и структуры. В ряде схем встречаются опечатки и неточности (например, Схемы 9, 22).

Отмеченные замечания являются скорее пожеланиями, не затрагивающими существо и выводы диссертационной работы Яубасаровой Р.Р. и не снижают общую высокую положительную оценку.

Автором выполнено интересное исследование, многие результаты носят пионерский характер. Прделанная работа вносит заметный вклад в развитие методологии электроокислительной C-H функционализации арен.

Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов

Полученные в диссертационной работе новые данные по анодному C-H роданированию гетаренов на примере синтеза 3-роданопиразол[1,5-*a*]пиримидинов представляют несомненный интерес для специалистов в области органической химии, электрохимии органических соединений и медицинской химии.

С полученными данными целесообразно ознакомить следующие организации: МГУ им. М.В. Ломоносова, Санкт-Петербургский государственный университет, Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Иркутский институт органической химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф.Гаузе.

Заключение по работе

Оценивая работу в целом, следует заключить, что представленная диссертация является актуальной, логически завершенной научной работой, содержащей принципиально новые, важные для науки и практики результаты.

Представленная диссертационная работа Яубасаровой Р.Р. по поставленным задачам, уровню их решения и научной новизне полученных результатов полностью удовлетворяет требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п.п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842), а ее автор, Яубасарова Рауза Раилевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Настоящий отзыв рассмотрен и утвержден на расширенном заседании кафедры Химия Астраханского государственного технического университета (протокол № 9 от 14 октября 2019 года).

Результаты голосования:

«За» - 17 чел.; «Против» - нет; «Воздержались» - нет.

Заведующий кафедрой Химия

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный
технический университет»,

доктор химических наук

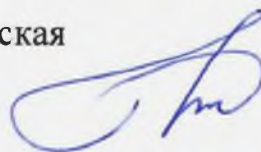
по специальности 02.00.03 – «органическая

химия», профессор

ул.Татищева, 16, Астрахань, 414056

(8512)61-41-58; (8512)61-41-97

nberberova@astu.org



Н.Т. Берберова

