



МИНОБРНАУКИ РОССИИ

**Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение
высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный
технологический институт
(технический университет)»
(СПбГТИ(ТУ))**

Московский пр., д.26, г. Санкт-Петербург, 190013,
телеграф: Санкт-Петербург, Л-13, Технолог,
факс: ректор (812) 710-6285, общий отдел (812) 712-7791,
телефон: (812) 710-1356,
E-mail: office@technolog.edu.ru

Директору
федерального
государственного бюджетного
учреждения науки
Институт органической химии
им. Н.Д. Зелинского
Российской академии наук
Егорову М.П.

119991, г. Москва,
Ленинский проспект, 47

08.04.2019 № 686

Уважаемый Михаил Петрович!

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)» выражает согласие выступить в качестве ведущей организации по диссертационной работе Ларина Александра Александровича на тему «Дизайн новых фармакологически ориентированных и энергоемких производных фуросана», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Подготовка отзыва будет осуществляться кафедрой химии и технологии органических соединений азота.

Ректор

Шевчик А. П. Шевчик

Исполнитель:
Ученый секретарь Ученого совета
Пантелеев Игорь Борисович
(812) 4949375

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

по диссертационной работе Ларина Александра Александровича на тему «Дизайн новых фармакалогически ориентированных и энергоемких производных фуросана», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)» (СПбГТИ(ТУ))

Место нахождения	г. Санкт-Петербург
Почтовый адрес, телефон (при наличии), адрес электронной почты	190013, г. Санкт-Петербург, Московский пр., д. 26. Телефон: +7(812) 710-62-85, office@technolog.edu.ru
Адрес официального сайта в сети «Интернет»	http://technolog.edu.ru
Название структурного подразделения, составляющего отзыв	Кафедра химии и технологии органических соединений азота
ФИО (полностью), ученые степени, ученые звания, должности лиц, утверждающего и подписывающих отзыв	Шевчик Андрей Павлович, д.т.н., доцент, ректор Кирюшкин Александр Александрович, к.х.н., зав. кафедрой Островский Владимир Аронович, д.х.н., профессор

Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет

1. Нестерова, О.М. Синтез и свойства 5-нитро-2-(2-(3-нитро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этил)-2*H*-тетразола./ Ю.Н. Павлюкова, В.В. Толстяков, А.С. Козлов, В.А. Островский// Изв. АН.. Сер.хим. –2019.–№4.–С. 832-835.

2. Abiev, R.Sh. Mass transfer intensification of 2-methyl-5-nitrotetrazole synthesis in two-phase liquid–liquid Taylor flow in microreactor/ O. M. Nesterova S. D. Svetlov., V. A. Ostrovskii//Chemical Engineering Research and Design - 2019. V. 144. P. 444-458.

3. Ryabukhin, D. S. Transformations of 5-(2-arylethynyl)-2-methyl-2*H*-tetrazoles under superelectrophilic activation/ A. D. Lisakova, A. S. Zalivatskaya, I. A. Boyarskaya, G. L. Starova, R. E. Trifonov, V. A. Ostrovskii, A. V. Vasilyev// Tetrahedron – 2018. - V. 74. - P. 1838-1849.

4. Резников, А.Н. Синтез нерацемических тетразольных аналогов ГАМК/ В.А. Островский, Ю.Н. Климочкин// Ж.Орган.хим. – 2018. - Т.54 - Вып. 11. С.1699-1704.

5. Абиев, Р.Ш.. Безопасный способ получения 2-метил-5-нитротетразола и микрореактор для его осуществления/ С.Д. Светлов, М.А. Илюшин, Ю.Н. Павлюкова, О.М. Нестерова, В.А. Островский // Патент РФ № 267 55 99, опубл.: 20.12.2018ю Бюл. № 35.

6. Трифонов, Р.Е. Тетразолы для биомедицины (пленарный доклад)/ Е.А. Попова., В.А. Островский. Сборник тезисов V Всероссийской с международным участием конференции по органической химии// Владикавказ/ 10-14 сентября 2018. - С.76.

7. Ostrovskii, V.A. Developments in Tetrazole Chemistry (2009-16)/ Е.А. Popova., R.E. Trifonov. In: Advances in Heterocyclic Chemistry. Eds: C.F.V. Scriven, Ch.A. Ramsden, Academic Press (An imprint of Elsevier)// 2017 - V.123 - P.1-62. ISBN: 978-012-812092-7. ISSN: 0065-2725.

8. Lisakova, A.D. Hydroarylation of (*E*)-5-(2-Arylethenyl)-2-methyl-2*H*-tetrazoles under Superelectrophilic Activation/A.D. Lisakova, D.S. Ryabukhin, R.E. Trifonov, V.A. Ostrovskii, I.A. Boyarskaya, A.V. Vasilyev// Synthesis. – 2017. – V.49. – N3. – P.579-586.

9. Nesterova, O.M.. Synthesis and Structure of *N*-(4,6-Dimethylpyrimidin-2-yl)-2-(5-phenyl-2*H*-tetrazol-2-yl)acetohydrazide and 1-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)-3-[(5-phenyl-2*H*-tetrazol-2-yl)methyl]-1*H*-pyrazol-5-ol. / O. S. Zarubina., V. V. Tolstyakov, G. G. Danagulyan, R.E., Trifonov, S. N.Smirnov, P. A. Slepukhin., N. K., Ignatenko, V. A. Ostrovskii// Russian J. Org. Chem.- 2017 - V. 53 - No. 11 -.P . 1766–1768.

10. Толстяков, В.В. Синтез 3-нитро-1*H*-1,2,4-триазола с использованием цианэтильной активирующей группы// Хим. гетероцикл. соед. - 2017 - Т.53 - N 6/7 - С. 719-721.

11. Pavlyukova, Yu. N. Methylation of 5-(*p*-nitrophenyl)tetrazole sodium salt under phase-transfer catalysis conditions./ O.M. Nesterova., M.A. Ilyushin., V.A Ostrovskii// Chemistry of Heterocyclic Compounds. - 2017. – V. 53 – N (6/7) – P. 733–736.

12. Ostrovskii, V.A. Introduction of tetrazol-1-yl and 5-methyltetrazol-1-yl substituents in the phenyl ring of dibenzo-18-crown-6./M.S.Mazur, V.V.Mikhailenko, N.A.Aksenov, A.V.Aksenov.// Khim. Heterocycl. Soed. - 2016 - V. 52(10) - P.849–851.

13. Lisakova, A. D. Alkylation of 5-substituted NH-tetrazoles by alcohols in the superacid CF₃SO₃H./ D. S. Ryabukhin, R. E. Trifonov, V. A. Ostrovskii, A. V. Vasilyev// Tetrahedron Letters - 2015 - V. 56 - P. 7020–7023.

14. Zubarev, V. Yu. A theoretical study of annular tautomerism of pyrrolotetrazoles in the gas phase/ R. E. Trifonov, V. A. Ostrovskii, D. Moderhack// Chem. Heterocycl. Compd. - 2015 - V. 51(3) – P. 246–249.

15. Lisakova A.D. Hydroarylation of (*E*)-2-Methyl-5-(2-phenylethenyl)-2*H*-tetrazole under Superelectrophilic Activation/ D.S. Ryabukhin, R.E. Trifonov, V.A. Ostrovskii, A.V. Vasilyev// Russian Journal of Organic Chemistry - 2015 – V. 51. - No . . P. 1356–1358.

Проректор по научной работе

Гарабаджиу А.В./
подпись
М.П.



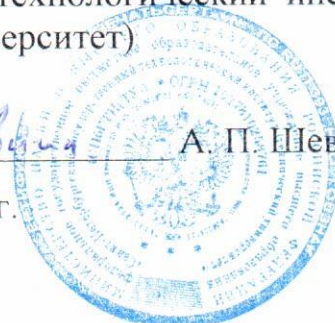
«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский
государственный технологический институт
(технический университет)

Шевчик

А. П. Шевчик

«13» мая 2019 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу Ларина Александра Александровича
«Дизайн новых фармакологически ориентированных и энергоемких
производных фуроксана», представленной на соискание учёной степени
кандидата химических наук по специальности
02.00.03 – органическая химия

Общая характеристика работы

Диссертация выполнена в лаборатории азотсодержащих соединений ФГБУН Институт органической химии имени Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН) и изложена на 174 страницах, содержит 10 таблиц, 12 рисунков, 30 схем, список использованной литературы, включающий 196 библиографических ссылок. Диссертация состоит из введения 3 глав, выводов, списка литературы. По формальным признакам отвечает требованиям ВАК РФ по оформлению кандидатских диссертаций; по содержанию, объему полноте изложения, сделанным выводам диссертация соответствует паспорту специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Актуальность проведенных исследований

Производные фуроксана являются одними из важнейших объектов химии энергетических систем и материалов (ЭМ). В этом ряду известны компоненты ЭМ, обладающие высокими значениями термохимических, детонационных и других эксплуатационных параметров. Современная тенденция развития химии фуроксанов как компонентов ЭМ заключается в переходе от моноциклических к полиядерным «гибридным» системам, содержащим в одной молекуле несколько эксплозифорных гетероциклических фрагментов. Комбинация фуроксанового цикла с другими азотсодержащими циклическими фрагментами, такими как оксадиазольные, пиразольные, триазольные и тетразольные кольца, признана весьма перспективным направлением в дизайне энергонасыщенных веществ - компонентов ЭМ [Л. Л. Ферштат, Н. Н. Махова, *Успехи химии*, 2016, **85**, 1097]. Следует также отметить, что в ведущих мировых научных центрах, в том числе подразделениях R&D предприятий «Большой Фармы», активизированы системные исследования азот-кислородсодержащих гетероциклических соединений - как активных фармацевтических ингредиентов новых синтетических лекарственных средств, предназначенных для лечения дисфункций сердечно-сосудистой системы человека. Важное место в этой стратегии занимают исследования так называемых доноров NO, яркими представителями которых являются фуроксаны [Е.А. Попова, Р.Е. Трифонов, В.А. Островский, *Успехи химии*, 2019, **88**, 644].

В связи с вышесказанным проведенные А.А. Лариным исследования являются весьма актуальными и отвечающими современным тенденциям в развитии химии фуроксанов как энергонасыщенных и биологически активных соединений.

Цели и задачи работы

С учетом изложенных выше тенденций и приоритетов развития химии фуроксанов, а также заключения по литературному обзору (стр. 63,64), цель и задачи настоящего диссертационного исследования, представленные в явном виде (стр. 3 автореферата), следует признать важными и обоснованными.

Научная новизна

Научная новизна исследования заключается в том, что автором впервые разработаны и апробированы экспериментально унифицированные методы синтеза полиядерных гетероциклических соединений, содержащих фуроксановое кольцо в сочетании с другими гетероциклическими фрагментами. В том числе: изоксазольным, изоксазолиновым, 1,2,4-оксадиазольным, 1,2,3-триазольным, пиридиновым, терпиридиновым, а также более сложными, в том числе анелированными, гетероциклическими ансамблями. Для достижения цели работы автор применяет принципы и подходы «домино-реакции», что позволило объединить в однореакторном синтезе процессы, различающиеся по механизмам, условиям проведения и типам реагентов. Например: ацилирование, нитрозирование, кольчато-цепную изомеризацию. Впервые синтезированы энергонасыщенные гетероциклические полиядерные соединения, обладающие хорошими термохимическими и другими эксплуатационными параметрами при достаточно высокой термической стабильностью и умеренной чувствительностью к начальным импульсам. Эти соединения можно рекомендовать к исследованию в качестве перспективных компонентов энергетических систем и материалов. Впервые совместно ИФАВ РАН исследована *in vitro* биологическая активность гетарилфуроксанов по отношению к клеткам рака человека, оценка способности данных соединений к выделению NO в присутствии кофакторов, а также проявлению свойств апоптоз-индуцирующих агентов. В результате проведения

комплексных исследований по указанным направлениям, отобраны соединения-лидеры, которые рекомендованы к дальнейшему исследованию и поиску потенциальных лекарственных кандидатов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в обосновании и выборе наиболее эффективных и, вместе с тем, относительно простых в реализации органических реакции, приводящих рациональным путем к синтезу целевых соединений. Например, в выборе и последующей реализации для синтеза гетарилфуроксанов взаимодополняющих модификаций реакции [4+2] циклоприсоединения (Дильс-Альдер). Практическая значимость работы состоит в том, что в результате научно-квалификационного исследования стали относительно доступны гетарилфуроксаны, обладающие полезными свойствами как компоненты энергетических систем и материалов, а также перспективные лекарственные кандидаты. До работы соискателя степени молекулярная структура большинства упомянутых выше соединений считалась экзотической, а сами соединения были как минимум труднодоступны.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Материалы диссертации рекомендуются к использованию при разработке программ лекционных курсов, практических занятий, лабораторных практикумов подготовки бакалавров, специалистов и магистров в учебном процессе ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), ФГБОУ ВО Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет». Результаты настоящей работы могут быть востребованы и полезны в научно-исследовательской работе ФГБУН «Институт органической химии им. Н.Д.

Зелинского, РАН», ФГБУН «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН», ФГБУН «Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УРО РАН», Институт технической химии, филиал ФГБУН Пермского Федерального исследовательского центра (ИХТ УрО РАН), ФГУП «РНЦ Прикладная химия», а также в опытно-производственной деятельности ФГУП Специальное конструкторско-технологическое бюро «Технолог» (СКТБ «Технолог»).

Степень обоснованности научных положений и выводов диссертации

Научные положения и выводы диссертации отличаются высокой степенью обоснованности. Об этом свидетельствует подробное, обстоятельное и последовательное описание выдвинутых гипотез, методологии их подтверждения, а также большой объем и тщательность выполненных для этого и отраженных в обобщающих выводах экспериментальных исследований.

Личный вклад автора

Личный вклад автора распознан на всех этапах исследования. Этот вклад состоит в следующем: поиск, анализ и обобщение научной информации, используя современные компьютеризированные базы данных; формулировка на основе результатов этого анализа цели и задач диссертационного исследования; разработка и реализация направленного синтеза полиядерных гетероциклических соединений, содержащих фуроксанный фрагмент; формулировка заданий и подготовка образцов соединений для всех видов инструментального определения молекулярной структуры и подтверждения индивидуальности новых соединений, а также подготовка образцов для исследования *in vitro* биологической активности; прогноз основных термохимических и детонационных параметров, используя современные расчетные методы; экспериментальное исследование физико-химических свойств, чувствительности энергонасыщенных производных фуроксана к

начальным импульсам (удар, трение), а также исследование закономерностей термического распада с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии и термогравиметрии.

Наиболее важные научные результаты работы

Работа носит выраженный мультидисциплинарный характер, включает такие самостоятельные и важные для развиваемой темы разделы как направленный органический синтез, установление структуры и индивидуальности полученных соединений, оценка возможности применения этих соединений как компонентов энергонасыщенных систем и материалов, а также тестирование биологической активности синтезированных в работе соединений как потенциальных лекарственных кандидатов.

В подобных случаях затруднительно выделить наиболее важный результат, так как в мультидисциплинарных исследованиях важнейшее значение имеет именно гармонизация полученных данных. Можно утверждать, что автор диссертации приложил значительные усилия для соблюдения указанных требований к гармонизации полученных результатов. В ряде случаев это ему удалось. Тем не менее, учитывая важность подтверждения соответствия материала диссертации паспорту заявленной специальности (02.00.03 – органическая химия), отметим, что весь выполненный комплекс исследований стал возможным только после реализации замыслов соискателя относительно рациональных методов органического синтеза гетарилфуроксанов заданного строения. На этих стадиях исследования А.А. Ларин проявил себя как состоявшийся, грамотный и нацеленный на результат химик-органик. Об этом свидетельствуют стратегические и тактические решения, реализованные им в процессе работы над диссертационной темой. Примером таких решений является объединение нескольких самостоятельных вариантов реакции Дильса-Альдера в объединенный протокол. В необходимых случаях была проведен многофакторный эксперимент с целью оптимизации условий проведения

[4+2]-циклоприсоединения (табл.1, стр.68; табл.6, стр. 89; табл.7, стр.92-93; табл.8, стр.94-95). В результате реализованных стратегических и тактических решений предложены унифицированные варианты синтеза, что сделало гораздо более доступными гетарилфуроксаны разнообразного, в том числе экзотического строения.

Публикации и апробация работы

Диссертация прошла пробацию на региональных, федеральных и международных научных конференциях: DOCC-2016, Dovbay-2016; ОргХим-2016, Санкт-Петербург (Репино); Фундаментальные химические исследования XXI-го века, ИОХ РАН, 2016; 4th International conference Advances in synthesis and complexity, Moscow, 2017; 20th International Seminar "New trends in research of energetic materials, Pardubice (Czech Republic), 2017; 5-ая Всероссийская с международным участием конференция по органической химии, Владикавказ, 2018; Международная научная конференция ChemTrends-2018 (ИОХ РАН, Москва); 22th International Conference on organic Synthesis, Florence (Italy) – 2018, 3th International Workshop on Advanced Energetic Materials, Beijing(China)-2018. Опубликовано 14 тезисов докладов автора диссертационного исследования, представленных на указанных выше конференциях.

Основные результаты работы опубликованы в виде 7 научных статей, включенных в разрешительный список ВАК, 4 из которых входят в первый (Q1) квартиль,

Замечания по содержанию работы

1. Судя по узким (1-2 °C) интервалам температур плавления и данным ТСХ, диссертант имел дело с индивидуальными соединениями, не содержащими заметное количество примесей. В тоже время из методик синтеза, приведенных в экспериментальной части (с.110-153) не вполне понятно подвергались ли продукты соответствующих реакций дополнительной очистке: кристаллизация, колоночная хроматография, или иное.

2. Список литературы содержит ошибки и недоработки: в ссылке №28 (РХО, 1997) не указан номер выпуска. Как известно, в этом году были опубликованы два выпуска журнала, посвященные энергетическим веществам и материалам. Цитируемый обзор (авторы - Н.Н. Махова, Т.И. Годовикова) локализован в выпуске №2. Допущено дублирование ссылок (№134 и №135 – это одна и та же книга). Ссылка №12 (стр.27 автореферата) на Международную научную конференцию «ChemTrends-2018» (ИОХ РАН, Москва) представлена не в полном виде.

Отмеченные замечания *не носят* принципиального характера и *не отражаются* на оценке диссертации.

Заключение

Таким образом, на основании изложенного выше можно заключить, что по актуальности, научной новизне теоретической и практической значимости диссертация «Дизайн новых фармакологически ориентированных и энергоемких производных фуроксана» соответствует требованиям ВАК (п.9) «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Правительством Российской Федерации от 24 сентября 2013 года, №842, предъявляемым к кандидатской диссертации. В диссертации впервые выполнены мультидисциплинарные исследования, которые вносят существенный вклад в перспективы развития органической химии азот-кислородсодержащих гетероциклических систем на основе производных фуроксана как важных структурных фрагментов биологически активных веществ и компонентов энергонасыщенных систем и материалов. Представленная на отзыв диссертационная работа является завершенным квалификационным исследованием, отвечающим паспорту заявленной специальности. Полученные соискателем экспериментальные данные достоверны, эксперимент описан в объеме достаточном для воспроизведения грамотным синтетиком. Интерпретация результатов исследования выполнена с привлечением современных и апробированных теоретических концепций.

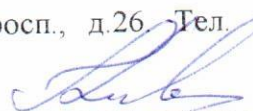
Вероятность плагиата полностью исключена. Выводы носят обобщающий характер. Автореферат и рукопись диссертации оформлены *в соответствии* с требованиями и стандартами, указанными в информационных документах ВАК РФ. Автореферат *отражает* содержание рукописи.

Автор диссертации «Дизайн новых фармакологически ориентированных и энергоемких производных фуроксана» Ларин Александр Александрович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – *Органическая химия*.

Отзыв подготовлен д.х.н., профессором В.А. Островским.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры химии и технологии органических соединений азота ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)» протокол от 7 мая 2019 года № 4.

Кирюшкин Александр Александрович,
кандидат химических наук (специальность 05.17.10 – технология специальных продуктов), доцент, заведующий кафедрой химии и технологии органических соединений азота Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета). ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет),
190013, г. Санкт-Петербург, Московский просп., д.26. Тел. +79216343263. E-mail: nitrogen.dept@technolog.edu.ru \



А.А. Кирюшкин

Островский Владимир Аронович,
доктор химических наук (специальность 05.17.10 – технология специальных продуктов), профессор кафедры химии и технологии органических соединений азота Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета).
ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)
190013, г. Санкт-Петербург, Московский просп., д.26. Тел. +79219530789. E-mail: va_ostrovskii@mail.ru



В.А. Островский

Подпись *Кирюшкин Александр Александрович*
и *Островский Владимир Аронович*
Начальник отдела кадров *Ширяев А.Б.*

