



1797

МИНИСТЕРСТВО ПРОСВЕЩЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
ПЕДАГОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМ. А. И. ГЕРЦЕНА»
(РГПУ ИМ. А. И. ГЕРЦЕНА)

Наб. р. Мойки, д. 48, Санкт-Петербург, 191186
тел. (812) 312-44-92; факс (812) 312-11-95
<http://www.herzen.spb.ru>; e-mail: mail@herzen.spb.ru
ОКПО 02079520 ОГРН 1027809233429
ИНН/КПП 7808027849/784001001

18.05.2022 № 1926/0219

на № _____ от _____

Председателю диссертационного совета
24.1.092.01 на базе федерального государственного
бюджетного учреждения науки
«Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского
Российской академии наук»
академику РАН, доктору химических наук
М.П. Егорову

Глубокоуважаемый Михаил Петрович!

В ответ на Ваше обращение № № 50/04 от 05.05.2022 федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена» сообщает о согласии выступить в качестве ведущей организации по диссертации Жилина Егора Сергеевича «Новые подходы к синтезу гетероциклических NO-доноров на основе фуроксанов и мезоионных соединений», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Подтверждаем, что соискатель ученой степени и его научный руководитель не работают в РГПУ им. А. И. Герцена. Соискатель ученой степени также не является руководителем или работником организации – заказчика или исполнителем (соисполнителем) по научно-исследовательским работам, которые ведутся в университете.

Отзыв ведущей организации на диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук Жилина Е.С. будет направлен в диссертационный совет не позднее чем за 15 дней до дня защиты диссертации.

Сведения, необходимые для внесения информации о ведущей организации в автореферат диссертации и для размещения на сайте ФГБУН «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН», прилагаются.

Проректор по научной работе
и инновационной деятельности

С.А. Писарева

Исполнитель:
Начальник управления подготовки и аттестации
кадров высшей квалификации А.А. Лактионов
(812) 570-6196

Сведения о ведущей организации

по диссертационной работе Жилина Егора Сергеевича, представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук на тему: «Новые подходы к синтезу гетероциклических NO-доноров на основе фуроксанов и мезоионных соединений» по научной специальности 1.4.3. Органическая химия.

Полное наименование организации в соответствии с уставом	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена»
Сокращенное наименование организации в соответствии с уставом	РГПУ им. А. И. Герцена, Герценовский университет
Ведомственная принадлежность	Министерство просвещения Российской Федерации
Фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации	Тарасов Сергей Валентинович, ректор, доктор педагогических наук, профессор
Фамилия, имя, отчество лица, заверившего согласие ведущей организации (ученая степень, ученое звание, должность)	Писарева Светлана Анатольевна, проректор по научной работе и инновационной деятельности, доктор педагогических наук, профессор, член-корреспондент РАО
Наименование подразделения	Кафедра органической химии
Почтовый индекс, адрес организации	191186, Санкт-Петербург, набережная реки Мойки 48
Веб-сайт	http://www.herzen.spb.ru/
Телефон	+7 (812) 312-44-92
Адрес электронной почты	mail@herzen.spb.ru

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

1. Савельев, И. И. Синтез сульфоланооктагидрохроменонов на основе 2-бензилиден-3-метил-4-нитро-2,5-дигидротиофен-1,1-диоксидов [Текст] / И.И. Савельев, И.Е. Ефремова, Л.В. Лапшина, В.В. Гуржий, Р.И. Байчурин // Химия гетероциклических соединений. 2022. Т. 58. № 1. С. 58-63.
2. Ефимова, Т. П. Особенности взаимодействия 1-амино-2-нитрогуанидина с изатинами. Синтез [1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолов [Текст] / Т.П. Ефимова, М.П. Иванова, Т.А. Новикова, С.В. Макаренко // Химия гетероциклических соединений. 2021. Т. 57. № 10. С. 1002-1006.
3. Байчурин, Р. И. Синтез дигидробензотиазепинов на основе 1-ацил-2-гетерил-1-нитроэтанов [Текст] / Р.И. Байчурин, С.В. Макаренко // Химия гетероциклических соединений. 2021. Т. 57. № 9. С. 962-965.
4. Пелипко, В. В. Оптимизация синтеза бензо[*b*]фуран-3-карбоксилатов на основе алкил-3-бром-3-нитроакрилатов [Текст] / В.В. Пелипко, Р.И. Байчурин, Е.В. Кондрашов, С.В. Макаренко // Журнал общей химии. 2021. Т. 91. № 2. С. 205-211.
5. Городничева, Н. В. Синтез и строение амидов 4-арил(гетарил)-2-пирролидон-3,5,5-трикарбоновых кислот [Текст] / Н.В. Городничева, Е.С. Остроглазов, О.С.

- Васильева, Р.И. Байчурин, С.В. Макаренко // Журнал общей химии. 2021. Т. 91. № 8. С. 1192-1197.
6. Озерова, О. Ю. 1-Амино-2-нитрогуанидин в реакциях с α -кетокислотами [Текст] / О.Ю. Озерова, Т.П. Ефимова, Т.А. Новикова // Химия гетероциклических соединений. 2020. Т. 56. № 2. С. 233-236.
 7. Городничева, Н. В. Алкил(гетарил)иденкарбогидразиды 4-гет(арил)-2-пирролидон-3(5)-карбоновых кислот: синтез и строение [Текст] / Н.В. Городничева, О.С. Васильева, Е.С. Остроглазов, Р.И. Байчурин, С.В. Макаренко, Ф.А. Карамов, О.А. Лодочникова, И.А. Литвинов // Известия академии наук. Серия химическая. 2020. № 3. С. 470-486.
 8. Озерова, О. Ю. Синтез 5-замещенных *N*-нитро-2,4-дигидро-(3*H*)-1,2,4-триазол-3-иминов [Текст] / О.Ю. Озерова, Т.П. Ефимова, Т.А. Новикова // Журнал общей химии. 2020. Т. 90. № 8. С. 1190-1195.
 9. Ефремова, И. Е. Особенности окисления 1-карбамоилзамещенных гексагидро-1*H*-тиено[3,2-*c*]пиразол-4,4-диоксидов [Текст] / И.Е. Ефремова, А.В. Серебрянникова, Л.В. Лапшина, И.И. Савельев // Журнал общей химии. 2020. Т. 90. № 12. С. 1958-1960.
 10. Городничева, Н. В. Синтез и строение 4-гет(арил)-3,5,5-триметоксикарбонил-2-пирролидонов [Текст] / Н.В. Городничева, Е.С. Остроглазов, О.С. Васильева, С.В. Макаренко // Журнал общей химии. 2019. Т. 89. № 7. С. 1140-1144.

Проректор по научной работе
и инновационной деятельности



С. А. Писарева

Начальник управления подготовки
и аттестации кадров высшей квалификации
А.А. Лактионов
☎ (812) 570-6196
Email: aalaktionov@herzen.spb.ru

«УТВЕРЖДАЮ»

И.о. проректора по научной работе
и инновационной деятельности
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Российский государственный педагогический
университет им. А. И. Герцена»,
кандидат педагогических наук

Коротышев А.В.

« 4 » июня 2022 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего
образования «Российский государственный педагогический университет
им. А. И. Герцена»

на диссертационную работу Жилина Егора Сергеевича
«НОВЫЕ ПОДХОДЫ К СИНТЕЗУ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ NO-ДОНОРОВ
НА ОСНОВЕ ФУРОКСАНОВ И МЕЗОИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ»,
представленную в диссертационный совет 24.1.092.01, созданный на базе
федерального государственного бюджетного учреждения науки
«Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук» на
соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности
1.4.3 – Органическая химия

Химия полиазотистых гетероциклических соединений – интенсивно развивающаяся область современной органической и медицинской химии. Среди таких гетероциклов особый интерес представляют соединения – NO-доноры, поскольку хорошо известна биологическая роль оксида азота (II). Так, в 1998 г. Нобелевская премия по физиологии и медицине была вручена с формулировкой «За открытие роли оксида азота как сигнальной молекулы в регуляции сердечно-сосудистой системы». Поэтому повышенный интерес исследователей, направленный на разработку новых экзогенных доноров оксида азота (II) и исследование механизма их действия сохраняется до настоящего времени. Несомненно, довольно перспективными в этом направлении представляются структуры, объединяющие в молекуле два разных NO-донорных фрагмента. В этой связи, диссертационное исследование Жилина Е.С., посвященное разработке новых методов синтеза гетероциклических NO-донорных соединений на основе фуроксановых, азасидноновых и сиднониминовых систем, является, несомненно, **высоко актуальным**.

Диссертационная работа (184 страниц) построена классическим образом и

состоит из введения, трех глав, выводов и списка использованной литературы, включающего 131 наименование.

Во введении дано обоснование актуальности выполненного исследования, обозначены его цель и задачи, указаны научная новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов, положения, выносимые на защиту, степень апробации работы, степень достоверности и личный вклад диссертанта.

В литературном обзоре (Глава 1, 109 источников), который непосредственно связан с темой диссертационного исследования, проводится анализ известных методов синтеза и функционализации фуроксанов, а также мезоионных структур – сиднониминов и азасиднонов; рассматриваются данные по биологической активности этих систем. Несомненно, данный обзор подтверждает актуальность выбранной темы и оказывает автору помощь в подборе условий проведения исследуемых в работе реакций, а также в прогнозировании их результата.

В главе 2 (Обсуждение результатов) представлен анализ, полученных автором экспериментальных данных. Диссертантом синтезирована серия 3-(фуроксан-4-ил/фуразан-3-ил)азасиднонов на основе соответствующих 4-аминофуроксанов (3-аминофуразанов), которые вводились в одnoreакторный процесс при участии тетрафторбората нитрония (диазотирование), калиевой соли нитроформа (азосочетание), хлорида цинка и протонсодержащей кислоты (гетероциклизация). На основе реакций диазотирования 4-аминофуроксанов (3-аминофуразанов) с последующим азосочетанием при участии аренов (мезитилен, анизол, 1,3,5-триметоксибензол) получен ряд арилазофуроксанов и –фуразанов. Обнаружено достижение равновесного состояния при облучении индивидуальных *E*-изомеров синтезированных азосоединений; последующий термолиз равновесной смеси *E*-/*Z*-изомеров приводит к возвращению системы к исходному *E*-изомеру. Показана принципиальная воспроизводимость таких фото-/термопереключений (5 циклов), что может найти применение при разработке фотопереключателей. Для получения фуроксансодержащих сиднониминов автором применен метод построения сиднониминового фрагмента на основе последовательности реакций, включающих нуклеофильное замещение нитрогруппы в исходных 4-нитрофуроксанах на остаток этаноламина, дальнейшее алкилирование бромацетонитрилом с образованием соответствующего аминокетонитрильного производного (выделены в виде оксалатов), которое нитрозируется тетрафторборатом нитрония с последующей гетероциклизацией образующегося цианосодержащего *N*-нитрозоамина. Полученные таким образом соли сиднониминов превращены в ковалентные сиднонимины при

ацилировании экзоциклического атома азота бензоилхлоридом или этилхлорформиатом. Альтернативный подход к синтезу фуроксансодержащих сиднониминов реализован автором при ацилировании солей сиднониминов хлорангидридами фуроксан-4-карбоновых кислот. Особый интерес представляет синтез 4-(фуроксан-4-ил)сиднонимина, предшественником для которого является фуроксаниламиноацетонитрил, получаемый реакцией Манниха между 3-метилфуроксан-4-карбальдегидом, *n*-бутиламином и триметилсилилцианидом.

Следует отметить, что синтезированные фуроксанилазасидноны изучены в представленной работе методом Грисса на NO-донорную активность и показана наибольшая активность соединений (взаимозависимое раскрытие обоих NO-донорных фрагментов), имеющих сложноэфирную или амидную группу при C³ атоме фуроксана; предложен маршрут деградации фуроксанилазасиднонов. Аналогичным образом исследована тиол-зависимая NO-донорная активность фуроксанисиднониминов. Обращает на себя внимание, что NO-донорная активность смеси *E*-/*Z*-изомеров арилазофуроксанов существенно выше, чем индивидуальных *E*-изомеров. Учитывая, что некоторые производные фуроксана обладают антиагрегантной активностью (например, CAS 1609), совершенно логично, что синтезированные фуроксанилазасидноны были исследованы на данный вид активности. Примечательно, что обнаружено полное подавление аденозиндифосфат- и адреналинзависимой агрегации тромбоцитов в ряду исследуемых фуроксанилазасиднонов, и отсутствие антиагрегантной активности при использовании в качестве индуктора агрегации тромбоцитов арахидоновой кислоты.

Значимость для науки результатов диссертационного исследования

Полученные автором результаты диссертационного исследования вносят существенный вклад в развитие химии пятичленных полиазотистых гетероциклов, а также теоретических представлений о процессах диазотирования и формирования азасидноновой и сиднониминовой систем, фото-/термоизомеризации азосоединений ряда фуроксана. Кроме того, проведенные исследования NO-донорной и антиагрегантной активности вносят значительный вклад в решение фундаментальной задачи органической и медицинской химии – «структура-свойства».

Практическая значимость результатов диссертационного исследования

Разработаны препаративно удобные способы получения фуроксансодержащих азасиднонов; показана их перспективность в качестве NO-доноров и антиагрегантных агентов, что может быть использовано в дальнейшем при поиске новых лекарственных препаратов среди производных данного класса соединений. Предложены маршруты

метаболизма фуроксанилазасиднонов, приводящие к выделению NO. Синтезированы фуроксансодержащие азосоединения, способные к обратимой фотоизомеризации, что может иметь практическую ценность при создании фотопереклюкателей. Разработаны преперативно удобные методы синтеза различных типов фуроксансодержащих сиднониминов и изучена их NO-донорная активность.

Степень достоверности научных положений, выводов, сформулированных в диссертационной работе

Степень достоверности результатов проведенного исследования обеспечивается согласованностью полученных результатов, систематическим подходом, большим объемом экспериментальных данных, а также подтверждается использованием набора современных физико-химических методов исследования – спектроскопия ЯМР ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, ^{14}N , ^{15}N , ИК спектроскопия, масс-спектропии высокого разрешения, рентгеноструктурный анализ (6 соединений).

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Разработанные автором методы синтеза фуроксансодержащих азасиднонов, азосоединений и сиднониминов представляют несомненный интерес как для химиков-гетероциклистов, так и для специалистов в области медицинской химии, занимающихся разработкой новых лекарственных препаратов.

С результатами данного диссертационного исследования следует ознакомить коллективы следующих научных и учебных учреждений, проводящих научно-исследовательские работы, связанные с синтезом и химией азотсодержащих гетероциклических соединений: Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Санкт-Петербургский государственный университет, Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Южный федеральный университет, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН, Новосибирский институт органической химии СО РАН, Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН и др.

Замечания по диссертационной работе

По диссертационной работе Жилина Е.С. имеются следующие вопросы и замечания:

1. При диазотировании 3,4-диаминофуразана с последующим азосочетанием с мезитиленом в реакции участвует одна из двух аминогрупп с образованием продукта

24e (С. 85). Предпринимались ли попытки вовлечения в этот процесс второй аминогруппы?

2. В полученных солях **28**, **29** несколько неясным остается положение присоединившегося протона в процессе протонирования соответствующего сиднонимина (на атоме углерода C⁴ 1,2,3-оксадиазольного кольца или на экзоциклическом атоме азота)? Если – на атоме углерода C⁴, как указано в диссертации, то в какой области спектра ЯМР ¹H проявляются эти протоны?

3. В спектре ЯМР ¹H *n*-бутилсодержащего продукта **28b** несколько странной представляется обнаруженная мультиплетность сигналов *n*-бутильного заместителя. Так, в диссертации перечислены следующие сигналы (С. 157): «0.93 (т, *J* 7.3 Гц, 3H), 1.34 (д, *J* 7.3 Гц, 2H), 1.58 (кв, *J* 7.5 Гц, 2H), 2.38 (с, 1H), 2.50 (т, *J* 7.4 Гц, 2H)», среди которых непонятна дублетная форма сигнала метиленовых протонов при 1.34 м.д. и квартетная форма сигнала при 1.58 м.д. [аналогично для соединения **34c** на С. 160]. Кроме того, какой фрагмент молекулы образует сигнал при 2.38 м.д. (1H), попадающий в эту же область?

4. Номера соединений в диссертации и автореферате, к сожалению, не совпадают, что затрудняет анализ и сопоставление информации, вынуждая отдельно представить замечания по оформлению автореферата и диссертации.

5. В автореферате присутствуют опечатки и неточности: С. 6, номера соединений **10** и **11** должны быть **6** и **7**; С. 13, в схеме 10 перепутано соотношение соединений **10a:11a**; С. 15, в схеме 12 ошибки порядка двойных связей в структурах сиднониминнов; С. 17, в схеме 15 в структурах продуктов **19a-f** не должно быть этоксикарбонильного фрагмента (аналогично в диссертации на С. 107 в схеме 33); С. 21, в рисунке 7 номера **22**, **23** следует заменить на **10**, **11** и др.

6. В диссертации присутствуют опечатки и неточности: С. 21, в схеме 13 исходные и конечные вещества обозначены номером «X»; С. 26, в схеме 21 вместо «ROH» более удачно было бы использование «NHON»; С. 34, в схеме 28 и тексте для «гидрохлоридов 1,2,3-оксадиазол-3-ий-5-аминидов **75**» вместо номера **75** следует указывать **76** (также в схемах 31-36); С. 47, в схеме 47 номер **98** следует заменить на **119**; С. 75, в схеме 11 при координации нитрилимина **14** с кислотой Льюиса комплекс должен быть в целом электронейтральным, а стал почему-то отрицательно заряженным; С. 104, в тексте номер «**32**» следует заменить на «**33**», а на С. 105, «**28**» – на «**33**» и «**33**» – на «**28**»; С. 136, в экспериментальной части отсутствуют условия проведения рентгеноструктурного анализа и соответствующие CCDC-коды; С. 161, соединение «5-((этоксикарбонил)имино)-3-((3-фенил-1,2,5-оксадиазол-2-оксид-4-ил)-

оксиэт-2-ил)-1,2,3-оксадиазолий-5-аминид **34f**», судя по структурной формуле на этой странице и на С. 107, не содержит этоксикарбонильный фрагмент; в списке литературы (С. 169-184) для большинства источников отсутствуют номера или выпуски периодических журналов.

Высказанные замечания по рецензируемой работе носят, главным образом, характер пожеланий или дискуссионных вопросов, но не умаляют научную значимость и очевидные достоинства выполненного исследования.

Соответствие содержания автореферата и содержания диссертации. Соответствие содержания диссертации и содержания опубликованных работ

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации и оформлен в соответствии с требованиями. Опубликованные работы полностью отражают содержание диссертации, а также положения, выносимые на защиту. Основное содержание диссертации представлено в четырех оригинальных статьях (одна из них в печати), опубликованных в журналах, индексируемых Scopus и Web of Science, а также в 6 тезисах докладов конференций Всероссийского и международного уровня.

Оценка языка и стиля диссертации и автореферата

Диссертация хорошо оформлена, ясно и четко изложена прекрасным химическим языком, найденные опечатки, в целом не снижают общее хорошее впечатление о диссертации.

Соответствие темы диссертации и научной специальности

Диссертационная работа Жилина Е.С. «Новые подходы к синтезу гетероциклических NO-доноров на основе фуроксанов и мезоионных соединений» полностью соответствует паспорту специальности 1.4.3 – Органическая химия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи разработки методов синтеза новых NO-доноров на основе фуроксансодержащих азасиднонов, азосоединений и сиднониминнов, что позволяет классифицировать данную работу как научное достижение в области органической химии с большим потенциалом практического применения.

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным

Положением о порядке присуждения ученых степеней

По актуальности, новизне, научной и практической значимости достигнутых результатов, диссертационная работа «Новые подходы к синтезу гетероциклических NO-доноров на основе фуроксанов и мезоионных соединений» отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (пункты 9-14 «Положения о

присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., в действующей редакции) а ее автор, Жилин Егор Сергеевич, несомненно, заслуживает присуждения искомой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Диссертационная работа соискателя обсуждена на заседании кафедры органической химии РГПУ им. А. И. Герцена 31 мая 2022 г., протокол № 6/21-22.

Декан факультета химии
РГПУ им. А. И. Герцена,
доктор химических наук
(02.00.03 – Органическая химия),
доцент

Макаренко Сергей Валентинович

Доцент кафедры органической химии,
кандидат химических наук
(02.00.03 – Органическая химия)

Руслан Измаилович Байчурин

06 июня 2022 года

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена»

Адрес: 191186, Санкт-Петербург, наб. реки Мойки, 48

Телефон: + 7 (812) 312-44-92

E-mail: mail@herzen.spb.ru

«Подпись руки С.В. Макаренко заверяю»
Р.И. Байчурина

начальник управления подготовки
и аттестации кадров высшей
квалификации

А.А. Лактионов

