

Директору федерального
государственного бюджетного
учреждения науки
Институт органической химии
Им. Н.Д. Зелинского РАН
Академику М. П. Егорову

Я, Аверина Елена Борисовна, д.х.н., профессор кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза Химического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, согласна выступить официальным оппонентом диссертационной работы **Шаферова Александра Викторовича «Синтез новых энергоёмких и фармакологически ориентированных структур, содержащих 1,2,5-оксадиазольный цикл»**, представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия в диссертационный совет Д 24.1.092.01 при ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН.

Д.х.н., проф. кафедры медицинской химии
и тонкого органического синтеза



Е. Б. Аверина



Сведения об официальном оппоненте
 по диссертационной работе Шаферова Александра Викторовича на тему «Синтез новых энергоёмких и фармакологически ориентированных структур, содержащих 1,2,5-оксадиазольный цикл»,
 представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия

Фамилия Имя Отчество оппонента	Аверина Елена Борисовна
Шифр и наименование специальностей, по которым защищена диссертация	02.00.03 – органическая химия
Ученая степень и отрасль науки	Доктор химических наук
Год защиты диссертации	2012
Ученое звание	нет
Полное наименование организации, являющейся основным местом работы оппонента	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Химический факультет
Занимаемая должность	Профессор кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза
Почтовый индекс, адрес	119991, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3
Телефон	89151879173
Адрес электронной почты	elaver@org.chem.msu.ru
Список основных публикаций официального оппонента по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 10 публикаций)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sadovnikov K. S., Vasilenko D. A., Gracheva Y. A., Grishin Y. K., Roznyatovsky V.A., Tafenko V.A., Astakhova N.E., Burtsev I.D., Milaeva E. R., Averina E. B. 5-Styrylisoaxazoles: π-Conjugated System with Fluorescent Properties and Bioactivity.// ChemistrySelect. 2023, Vol. 8, № 20, P. e202300830 Doi: 10.1002/slct.202300830 2. Sedenkova K.N., Uvarova V.I., Nazarova A.A., Peisikova A.V., Khvatov E.V., Sukhorokov M.V., Frolenko V.S., Goryashchenko A.S., Kholodilov I.S., Grishin Yu.K., Rybakov V.B., Makenov M.T., Morozkin E.S., Karan L.S., Kozlovskaya L.I., Ishmukhametov A.A., Osolodkin D.I., Averina E. B. Tetrahydroquinazoline N-oxide derivatives inhibit reproduction of tick-borne and mosquito-borne flaviviruses.// Archiv der Pharmazie. 2023, Vol. 356, № 7, P. e2300027 Doi: 10.1002/ardp.202300027 3. Vasilenko D.A., Dronov S.E., Grishin Y.K., Averina E.B. An efficient access to 5-(1,2,3-triazol-1-yl)isoxazoles – previously unknown structural type of triazole-isoxazole hybrid molecule // Asian Journal of Organic Chemistry. 2022. Vol. 11. P. e202200355. Doi: 10.1002/ajoc.202200355 4. Sadovnikov K. S., Vasilenko D. A., Gracheva Y. A., Zefirov N. A., Radchenko E. V., Palyulin V.A., Grishin Y. K., Vasilichin V. A.,

- Shtil A. A., Shevtsov P. N., Shevtsova E. F., Kuznetsova T. S., Kuznetsov S. A, Bunev., A. S., Zefirova O. N., Milaeva E. R., Averina E. B. Novel substituted 5-methyl-4-acylaminoisoxazoles as antimetabolic agents: Evaluation of selectivity to LNCaP cancer cells. // Archiv der Pharmazie. 2022, Vol. 355, № 5, P. e2100425
Doi: 10.1002/ardp.202100425
5. Sedenkova K.N., Andriasov K.S., Eremenko M.G., Grishin Yu.K., Alferova V.A., Baranova A.A., Zefirov N.A., Zefirova O.N., Zarubaev V.V., Gracheva Y.A., Milaeva E.R., Averina E.B. Bicyclic Isoxazoline Derivatives: Synthesis and Evaluation of Biological Activity. // Molecules. 2022. Vol. 27, № 11. P. 3546.
Doi: 10.3390/molecules27113546
6. Vasilenko D. A., Dronov S. E., Parfiryeu D. U., Sadovnikov K. S., Sedenkova K. N., Grishin Y. K., Rybakov V. B., Kuznetsova T. S., Averina E. B. 5-Nitroisoxazoles in SNAr reactions: access to polysubstituted isoxazole derivatives. // Org. Biomol. Chem. 2021, Vol. 19, № 29, P. 6447-6454; DOI: 10.1039/d1ob00816a
7. Vasilenko D.A., Sadovnikov K.S., Sedenkova K.N., Karlov D.S., Radchenko E.V., Grishin Yu.K., Rybakov V.B., Kuznetsova T.S., Zamoyski V.L., Grigoriev V.V., Palyulin V.A., Averina E.B. A Facile Approach to Bis(isoxazoles), Promising Ligands of the AMPA Receptor // Molecules. 2021. Vol. 26, № 21. P. 6411.
Doi:10.3390/molecules26216411
8. Sedenkova K.N., Vasilenko D.A., Zverev D.V., Sadovnikov K.S., Gracheva Yu.A., Grishin Yu.K., Kuznetsova T.S., Milaeva E.R., Averina E.B. Novel 8-arylidene tetrahydroquinazoline N-oxides: synthesis, photophysical properties and biological evaluation // Mendeleev Communications. 2021. Vol. 31, № 1. P. 39-41. Doi: 10.1016/j.mencom.2021.01.011
9. Nazarova A.A., Sedenkova K.N., Vasilenko D.A., Grishin Yu.K., Kuznetsova T.S., Averina E.B. 4-Azidotetrahydroquinazoline derivatives in CuAAC reaction // Mendeleev Communications. 2020. Vol. 30. P. 714-716. Doi: 10.1016/j.mencom.2020.11.008
10. Vasilenko D.A., Sadovnikov K.S., Sedenkova K.N., Kurova A.V., Grishin Yu.K., Kuznetsova T.S., Rybakov V.B., Volkova Yu.A., Averina E.B. Synthesis of 4-Nitroisoxazoles via NO/NO₂-Mediated Heterocyclization of Aryl-Substituted α,β -Unsaturated Ketones // Synthesis. 2020. Vol. 52, № 9. P. 1398-1406. Doi: 10.1055/s-0039-1690053

Официальный оппонент

д.х.н., проф. кафедры медицинской химии

и тонкого органического синтеза

Личную подпись

ЗАВЕРЯЮ:

Нач. отдела делопроизводства
химического факультета МГУ

Самошина Д.Х.

Е. Б. Аверина

ОТЗЫВ

Официального оппонента Авериной Елены Борисовны на диссертационную работу Шаферова Александра Викторовича «Синтез новых энергоёмких и фармакологически ориентированных структур, содержащих 1,2,5-оксадиазольный цикл», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия

Неизменный интерес к химии производных фуразана и фуроксана связан с уникальным строением этих гетероциклов и, как следствие, возможностью их применения в дизайне фармакологических препаратов и энергоёмких материалов. Известно, что соединения, содержащие 1,2,5-оксадиазольный цикл, имеют высокие значения плотностей и положительные энтальпии образования, кроме того, молекулы фуразанов и фуроксанов содержат большой процент атомов азота и кислорода, что приводит к экологически благоприятному составу продуктов сгорания. Эти свойства производных 1,2,5-оксадиазола имеют важное значение для разработки на их основе высокоэнергетических материалов нового поколения. С другой стороны, структурные особенности фуроксана определяют его способность являться экзогенным донором оксида азота (NO), который принимает участие во многих физиологических процессах, в частности, регулирует функционирование сердечно-сосудистой системы, центральной и периферической нервной системы, участвует в работе пищеварительного и урогенитального трактов, дыхательной системы. В последние годы активно развивается научное направление, связанное с получением гибридных структур на основе фуразанов\фуроксанов и других азот-, кислородсодержащих гетероциклов. При этом использование различного способа сочленения гетероциклических фрагментов, а также введение эксплозифорных заместителей и функциональных групп, влияющих на фармакологические свойства вещества, позволяет осуществлять направленный синтез энергоёмких или биологически активных соединений. Таким образом, тематика диссертационной работы Шаферова А.В., посвященной разработке методов синтеза функционализированных полициклических структур, содержащих 1,2,5-оксадиазольный цикл, является, безусловно, **актуальной**.

Диссертационная работа имеет классическую структуру и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, заключения, списка литературы, включающего 165 наименований. Диссертация изложена на 141 странице, содержит 39 таблиц, 69 схем и 20 рисунков.

Во *Введении* автор обосновывает актуальность выполненного исследования, указывает его цель и задачи, демонстрирует научную новизну и практическую значимость полученных результатов, их апробацию.

Литературный обзор посвящен систематизации данных по синтезу и свойствам высокоэнергоемких соединений, содержащих 1,2,4-оксадиазольный цикл. В обзоре приводятся сведения о получении производных моно- и бис(1,2,4-оксадиазола), а также гибридных структур, сочетающих в молекуле другие энергоемкие гетероциклы, такие как пиразол, фуразан, фуроксан, 1,3,4-оксадиазол, изомерные триазолы, тетразол, тетразин. Рассматриваются методы формирования гетероциклических фрагментов из различных ациклических предшественников, а также анализируются способы введения в азольный цикл различных эксплозифорных заместителей, а именно, нитро-, нитрато-, нитрамино-, азо- азокси-, азидо-, циано-, ди- и тринитрометильных групп. Обсуждается влияние различных линкеров, связывающих гетероциклы, на эффективность полученных соединений в качестве энергоемких материалов. Автор также описывает подходы к созданию солей высокоазотных катионов с анионами нитроамино-, динитрометильной, тетразолгидрокси-, amino- и других групп, связанных с гетероциклическим фрагментом. В обзоре проводится анализ зависимости физико-химических и детонационных свойств синтезированных соединений от их структурных особенностей. Литературные данные тщательно систематизированы и обобщены, что позволило автору обозначить область собственных новых исследований и сформулировать **цель работы**, которая заключалась в разработке методов направленного получения новых энергоёмких и фармакологически ориентированных структур, содержащих 1,2,5-оксадиазольный цикл.

Центральная часть диссертационной работы – глава «*Обсуждение результатов*» изложена в четырех разделах, в которых рассматриваются синтетические подходы к энергоемким производным бифуроксанов и фураксанилазолов, а также энергоемким ионным жидкостям на основе 1,2,5-оксадиазольного цикла. Отдельный раздел посвящен разработке метода синтеза гибридных структур, содержащих 1,2,5-оксадиазольный и тетразольный циклы, представляющих интерес для изучения биологической активности.

В ходе выполнения диссертационного исследования А.В. Шаферовым был получен ряд новых важных и интересных результатов, которые определяют **Научную новизну и Практическую значимость работы**. В частности, автору удалось получить с приемлемыми выходами перспективные в качестве новых энергоемких материалов динитро-, азидо(нитро)- и амино(нитро)бис(фуроксаны) и впервые изучить их физико-химические и детонационные свойства. С целью улучшения детонационных свойств соединений и при этом увеличения их термостабильности и устойчивости к механическим воздействиям в диссертации были разработаны оригинальные подходы к неизвестным ранее полициклическим азосочлененным структурам, содержащим фуроксанный и оксадиазольный или триазольный циклы и дополнительные эксплозифорные группы. Необходимо отметить, что полученные соединения характеризуются высокими положительными энтальпиями образования, достаточно высокими значениями

плотностей и детонационными параметрами, сопоставимыми с известными соединениями сравнения. К важным достижениям данной работы также следует отнести разработку метода конструирования новых *N*-(1,2,5-оксадиазолил)- и *N*-(арил)аминотетразолов, которые являются перспективными скаффолдами для создания на их основе функциональных материалов и лекарственных препаратов. Метод включает трехстадийный синтез азидогидразонов из соответствующих аминов и хлорацетилацетона и дальнейшую внутримолекулярную циклизацию азидогидразонов с последующим элиминированием ацетильного фрагмента. Автор продемонстрировал общий характер метода на большом числе примеров, показал возможность масштабирования процесса, обосновал наиболее вероятный механизм образования *N*-(арил\гетарил)тетразолов. Хочется также обратить внимание, что в рамках диссертационной работы впервые предложен новый структурный тип ионных жидкостей, содержащих в своем составе 1,2,5-оксадиазольный цикл. Автор использовал сочетание фуразанового или фуроксанового циклов с имидазольным фрагментом для получения катионной составляющей молекулы ионной жидкости, при этом в качестве противоионов выступали эксплозофорные анионы. Полученные ионные жидкости являются перспективной альтернативой традиционно применяемым топливным компонентам.

Безусловно, проведенные исследования представляют интерес для развития **теоретических представлений** о влиянии различных структурных фрагментов производных азолов на физико-химические, энергетические и детонационные характеристики соединений, при этом полученные автором результаты имеют также очевидную **практическую значимость**, поскольку изученные реакции можно рассматривать как общие методы синтеза новых полициклических производных 1,2,5-оксадиазола, содержащих дополнительные *N*- и *N,O*-гетероциклы и эксплозофорные группы.

Экспериментальная часть содержит описание синтеза соединений, используемых в работе инструментальных и расчетных методов. Следует особо отметить, что разработанные автором экспериментальные методики позволяют получать целевые соединения в граммовых количествах, как правило, процедура не требует хроматографической очистки продуктов реакции. **Достоверность** полученных результатов обеспечена применением комплекса современных научных экспериментальных подходов, согласованностью с литературными данными, надежным доказательством строения всех полученных соединений с использованием комплекса современных спектральных методов анализа (ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{14}N , ^{15}N спектроскопии, ИК спектроскопии, масс-спектрометрии). Брутто-формулы всех новых соединений подтверждены масс-спектрами высокого разрешения или элементным анализом. Кроме

того, для ряда ключевых структур выполнен рентгеноструктурный анализ или исследование методом порошковой рентгеновской дифракции.

Объем выполненной экспериментальной работы велик, а ее качество находится на очень высоком уровне. Основное содержание изложенного в работе материала опубликовано в 5 статьях в ведущих отечественных и зарубежных журналах, а также в 8 тезисах докладов на российских и международных конференциях. В результате анализа текста диссертации, автореферата и публикаций Шаферова А.В. можно заявить, что **цель работы достигнута** и все *запланированные задачи выполнены*. Принципиальных недостатков в работе Шаферова А.В. нет. Замечания не затрагивают сущность работы, носят характер пожеланий или вопросов, а также касаются оформления работы.

- При изучении свойств бис(нитрофуроксанов) было бы полезно сравнить характеристики региоизомеров с различным расположением нитрогрупп в фуроксановом цикле. В диссертации описано получение динитропроизводного **4** окислением диамина **3**, проводилась ли аналогичная процедура для региоизомерного диамина **2**?

- В ряде случаев в работе используется изомеризация 3-Х-фуроксанов в соответствующие 4-Х-региоизомеры. Следовало бы кратко прокомментировать движущую силу такой изомеризации и привести общую схему процесса. Для изомеризации азидо(нитро)бис(фуроксана) **12** в региоизомер **13** оптимальные условия включают кипячение в смеси растворителей $\text{MeNO}_2\text{-CCl}_4$. Важна ли в данном случае температура кипения растворителя или имеют значения и другие свойства?

- При получении азидогидразонов **44** выходы продуктов варьируются в широком диапазоне (48-92%). Можно ли прокомментировать зависимость выходов от структуры?

- В тексте обсуждения результатов и эксперименте не приводятся никаких ссылок на синтезированные в работе известные соединения **17-20**, **51-53**, **56**, **59-61**.

- В автореферате и диссертации имеется небольшое количество опечаток, неудачных выражений, например, в литературном обзоре на схемах 9-11 и в табл. 5,6 разные соединения имеют одни и те же номера (соед. **51-55**), в обсуждении результатов в тексте и табл. 2 (стр. 72) приводятся разные значения кислородного баланса для соед. **12**. К неудачным можно отнести фразу: "синтез ... может быть осуществлён *в идентичных условиях в зависимости от времени выдержки*"

В целом, несмотря на отмеченные замечания, диссертация представляет собой завершённую научно-исследовательскую работу на актуальную тему. Научные результаты, полученные диссертантом, имеют существенное значение для развития синтетических подходов к практически значимым кислород- и азотсодержащим гетероциклам. Работа соответствует паспорту специальности 1.4.3. – Органическая химия

в пунктах: 1. Выделение и очистка новых соединений; 2. Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования; 3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул;

На основании проведенного анализа можно заключить, что диссертационная работа Шаферова А.В. по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности, новизне, практической значимости, достоверности результатов и обоснованности выводов удовлетворяет всем требованиям «Положения о порядке присуждения учёных степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями Постановлений Правительства РФ от: 21.04.2016 г. № 335; 02.08.2016 г. № 748; 29.05.2017 г. № 650; 20.03.2021 г. № 426), а ее автор, **Шаферов Александр Викторович** заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук

по специальности 02.00.03 – органическая химия,

профессор кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза

Химического факультета МГУ

Аверина Елена Борисовна

И.о. декана Химического факультета

МГУ имени М.В. Ломоносова.

Профессор



Карлов Сергей Сергеевич

Почтовый адрес: 119991 Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3

Телефон: +74959391234

Адрес электронной почты: elaver@med.chem.msu.ru

Наименование организации:

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова».

Химический факультет

08 сентября 2023 г.