

И.о. директора Федерального
государственного учреждения науки
Института органической химии
им. Н. Д. Зелинского РАН
чл.-корр. РАН А.О. Терентьеву

ЗАЯВЛЕНИЕ

Я, Бакулев Василий Алексеевич, д. х. н., профессор, заведующий кафедрой технологии органического синтеза ФГАОУ ВО Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, согласен быть официальным оппонентом диссертационной работы Сухановой Анны Алексеевны *«Дифторборные комплексы – исходные вещества для конструирования стероидных гетероциклических систем»*, представленной на соискание учёной 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.

Доктор химических наук,
профессор
ФГАОУ ВО Уральский федеральный
университет имени первого
Президента России Б.Н. Ельцина
+79221396813, v.a.bakulev@urfu.ru

В. А. Бакулев

Подпись д. х. н. В.А. Бакулева заверяю.

Учёный секретарь УрФУ



В. А. Морозова

Сведения об официальном оппоненте
 по диссертации Сухановой Анны Алексеевны
**«Дифторборные комплексы – исходные вещества для конструирования
 стероидных гетероциклических систем»**
 по специальности 1.4.3 – Органическая химия
 на соискание учёной степени кандидата химических наук

Фамилия, имя, отчество оппонента	Бакулев Василий Алексеевич
Гражданство	РФ
Ученая степень, наименование отрасли науки, научных специальностей, по которым защищена диссертация	Доктор химических наук (01.00.03)
Ученое звание	Профессор
Полное наименование организации в соответствии с уставом	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»
Сокращенное наименование организации в соответствии с уставом	ФГАОУ ВО «УрФУ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»
Ведомственная принадлежность организации	Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Полное наименование кафедры	Кафедра технологии органического синтеза
Почтовый индекс, адрес организации	620002, Екатеринбург, Мира 19, Уральский федеральный университет
Веб-сайт	https://urfu.ru/
Телефон	+79221396813
Адрес электронной почты	v.a.bakulev@urfu.ru
Список основных публикаций в рецензируемых изданиях, монографии, учебники за последние пять лет по теме	1. Filimonov V. O., Dianova L. N., Beryozkina T. V., Mazur D., Beliaev N. A., Volkova N. N., Ilkin V. G., Dehaen W., Lebedev A. T., Bakulev V. A. Water/Alkali-Catalyzed Reactions of Azides with 2-Cyanothioacetamides. Eco-Friendly Synthesis of Monocyclic and Bicyclic 1,2,3-Thiadiazole-4-carbimidamides and 5-Amino-1,2,3-triazole-4-carbothioamides. J. Org. Chem. 2019, 84, 21, 13430-13446, doi: 10.1021/acs.joc.9b01599, https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.joc.9b01599 (IF 4.198, Q1).

<p>диссертации (не более 15 публикаций)</p>	<p>2. Xu P.F., Ianes C., Gartner F., Liu C. X., Burster T., Bakulev V., Rachidi N., Knippschild U., Bischof J. Structure, regulation, and (patho-)physiological functions of the stress-induced protein kinase CK1 delta (CSNK1D). <i>Gene</i>, 2019, 715, UNSP 144005, doi: 10.1016/j.gene.2019.144005, https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S037811191930664X (IF 3.913 Q1).</p> <p>3. Ilkin V.G., Beryozkina T.V., Willocx D., Silaichev P.S., Veetil S.P., Dehaen W., Bakulev V.A. Rhodium-Catalyzed Transannulation of 4,5-Fused 1-Sulfonyl-1,2,3-triazoles with Nitriles. The Selective Formation of 1-Sulfonyl-4,5-fused Imidazoles versus Secondary C–H Bond Migration. <i>The Journal of Organic Chemistry</i>, 2022, 87, 18, 12274-12286, doi: 10.1021/acs.joc.2c01456; https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.joc.2c01456 (IF 4.198, Q1).</p> <p>4. Ilkin V.G., Filimonov V.O., Seliverstova E.A., Novikov M.S., Beryozkina T.V., Gagarin A.A., Belskaya N.P., Joy N.M., Bakulev V.A., Dehaen W. Thioisomünchnones versus Acrylamides via Copper-Catalyzed Reaction of Thioamides with Diazocarbonyl Compounds. <i>The Journal of Organic Chemistry</i>, 2022, 87, 18, 12196-12213, doi: 10.1021/acs.joc.2c01352; https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.joc.2c01352 (IF 4.198, Q1).</p>
<p>Являетесь ли Вы работником Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской Академии Наук (в том числе по совместительству)?</p>	<p>Не являюсь</p>
<p>Являетесь ли Вы работником (в том числе по совместительству) организации, где работает соискатель ученой степени, его научный руководитель?</p>	<p>Не являюсь</p>
<p>Являетесь ли Вы работником (в том числе по совместительству) организации, где ведутся научно-исследовательские</p>	<p>Не являюсь</p>

работы, по которым соискатель ученой степени является руководителем или работником организации-заказчика или исполнителем (соисполнителем)?	
Являетесь ли Вы членом Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования науки Российской Федерации?	Не являюсь
Являетесь ли Вы членом экспертных советов Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования науки Российской Федерации?	Не являюсь
Являетесь ли Вы членом диссертационного совета, принявшего диссертацию к защите?	Не являюсь
Являетесь ли Вы соавтором соискателя степени по опубликованным работам по теме диссертационного исследования?	Не являюсь


Подпись д. х. н. В.А. Бакулева заверяю

Учёный секретарь УрФУ

«12» января 2024 г.



 / Бакулев В.А.

 / В. А. Морозова

Отзыв

официального оппонента на диссертацию Сухановой Анны Алексеевны «Дифторборные комплексы – исходные вещества для конструирования стероидных гетероциклических систем», представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия

Разработка новых полусинтетических противоопухолевых препаратов с пониженным гормональным эффектом и с новым механизмом действия на основе биологически активных веществ природного происхождения является одной из наиболее актуальных задач современной медицинской химии. С другой стороны, гетероарилзамещенные стероиды обладают высокой противоопухолевой активностью и, вследствие значительно измененной стероидной структуры, гормональное действие таких веществ снижено по сравнению с природными аналогами. В клинической практике применяют препараты на основе стероидов, соединенных с гетероциклическими кольцами, такие как Абиратерон и Галетерон, содержащие пиридиновое и бензимидазольное кольца, соответственно. При этом следует отметить, что методы синтеза таких соединений весьма разнообразны и, зачастую, трудоемки. Отсутствие препаративно-удобного метода получения разнообразных гетерилпроизводных стероидов препятствует развитию данного направления медицинской химии. Поэтому работа Сухановой Анны Алексеевны, направленная, в частности, на разработку методов введения гетероциклов в стероидную структуру является одной из самых актуальных тем органической химии. Суханова А.А. разработала оригинальный метод синтеза неизвестных ранее дифторборных комплексов (*E*)-3-(диметиламино)-1-(5-гидрокси-1H-пиразол-4-ил)проп-2-ен-1-она. Она также разработала препаративно-удобные методы получения пиразоло-, триазоло- и тиазолопиримидинилпроизводных пиразол-3-она взаимодействием дифторборных комплексов (*E*)-3-(диметиламино)-1-(5-гидрокси-1H-пиразол-4-ил)проп-2-ен-1-она с целым рядом бинуклеофильных реагентов: гидразины, гидроксиламин, производные 3-аминопиразола, 3-амино-1,2,4-триазола и 2-аминотиазола. Автором предложен и детально разработан неизвестный ранее подход к дизайну стероидов, содержащих фрагменты гетероциклических соединений с использованием методологии хелатного синтеза. Ею установлено, что дифторборные комплексы могут быть использованы для защиты одних функциональных групп и активации других. Более того, Суханова А.А. показала, что предложенный ею метод позволяет вводить гетероциклические заместители как в кольцо А, так и в кольцо D стероидов и открывает возможность получения широ-

кого ряда гетерилпроизводных стероидов, содержащих фрагменты пиразолов, пиримидинов и пиразолопиримидинов в боковой цепи стероидной системы. Ею впервые синтезированы новые 16-азогетерилэстроны, аннелированные к эстроу по положениям 16 и 17 различными гетероциклами, такими как пиразолы и пиразолопиримидины.

Все вышесказанное свидетельствует о высокой научной новизне и практической значимости диссертационного исследования Сухановой Анны Алексеевны.

Достоверность результатов, полученных Сухановой А.А., подтверждается воспроизводимостью экспериментальных данных, использованием современных аналитических методов. Для установления строения и чистоты продуктов реакций использована ИК- и ЯМР спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения и данные рентгеноструктурного анализа.

Диссертационная работа Сухановой А. А. написана на 152 страницах и включает введение, три главы, экспериментальную часть, выводы и список литературы из 130 источников. Изложению результатов собственного исследования предшествует литературный обзор, посвященный синтезу и свойствам дифторборных комплексов β -дикетонов, и состоящий из трех разделов. Необходимо отметить, что данные литературы диссертантом описаны достаточно подробно и после их прочтения возникает полное представление о разрабатываемой Сухановой А. А. тематике.

Во второй главе диссертант приводит результаты собственного исследования: синтез исходных веществ, бипиразолов, синтез гетероциклических производных стероидов с использованием методологии хелатного синтеза, синтез гетерилзамещенных производных 1-фенилпиразол-3-она с использованием методологии хелатного синтеза, синтез пиразолопиримидиновых производных 13- α -эстрона. В третьей главе приведены данные экспериментальной работы и аналитические данные продуктов реакций.

Суханова А.А. выполнила большой объем экспериментальных исследований. Результаты, полученные диссертантом, свидетельствуют о большом **научном и практическом значении** рецензируемой диссертационной работы.

Сухановой А.А. впервые использована и успешно применена методология хелатного органического синтеза для введения фармакофорных гетероциклических систем в кольца А и D стероидного каркаса. Автором на примере пиразолсодержащих дифторборных комплексов была обнаружена возможность получения *N*-гетерилзамещенных производных пиразолона. Она разработала эффективные методы синтеза дифторборных хелатных комплексов 13- α -эстрона, в молекулах которых борхелатный цикл конденсирован с кольцом А по положениями 2 и 3 или с кольцом D по

положениям 16 и 17. Сухановой А.А. установлено, что синтезированные дифторборные хелаты производных 13- α -эстрогена при действии ряда азотсодержащих нуклеофилов (гидроксиламин, гидразины, гуанидины, амино-*N*-гетероциклы) образуют ранее неизвестные соединения эстрогена с 2-, 16- или 16,17-азагетероциклическими заместителями – перспективные объекты для биологического скрининга. Основное содержание диссертации отражено в 4-х публикациях в журналах, рекомендуемых ВАК и входящих в международные базы данных Web of Science и Scopus, и в 5-ти тезисах докладов на российских и международных конференциях.

При чтении диссертации возникли следующие вопросы и замечания.

1. Прошу сформулировать новизну использования хелатного синтеза в получении производных стероидов в частности и органическом синтезе в целом.
2. Прошу сформулировать нерешенные задачи (вопросы), существующие до вашего исследования, на которые Вы смогли ответить после проведения диссертационной работы? Какие перспективы использования результатов Вашей работы в будущем?
3. Прошу объяснить, каким образом происходит обращение конфигурации природного 13- β -эстрогена под действием *o*-фенилендиамина в смеси с уксусной кислотой?
4. Чем обусловлено использование термина «прекурсор» (английское слово написанное по-русски) вместо его перевода на русский «предшественник»?

Принципиальных замечаний к работе нет. Текст диссертации и автореферата написан практически без ошибок. Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Диссертационная работа Сухановой А.А. выполнена на высоком научном уровне, выводы диссертации убедительно аргументированы и сомнений не вызывают. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации. Считаю, что по своей актуальности, научному значению и практической значимости рецензируемая диссертационная работа соответствует всем критериям, предъявляемым к кандидатским диссертациям в соответствии с пп. 9-14 Положения о порядке присуждения учёных степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г.

№ 842 с изменениями в Постановлениях Правительства РФ от: 21.04.2016 г. № 335; 02.08.2016 г. № 748; 29.05.2017 г. № 650; 20.03.2021 г. № 426; 26.10.2023 г. №1786, а ее автор, Суханова Анна Алексеевна, заслуживает присвоения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия. Результаты работы Сухановой А.А. могут быть использованы при выполнении различных научно-исследовательских работ в лабораториях по органической химии в системе Российской академии наук и Высшей школы и других научных учреждениях.

Заведующий кафедрой ТОС

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» (УрФУ),

доктор химических наук,

профессор



Бакулев Василий Алексеевич

Адрес: 620002, Екатеринбург, Мира 19, Уральский федеральный университет

Факс: +73433754135; Тел. +79221396813;

Адрес электронной почты: v.a.bakulev@urfu.ru

10.01.2024

Подпись д.х.н. В.А. Бакулева заверяю;

Ученый секретарь УрФУ



В.А. Морозова