Директору Федерального
государственного учреждения науки
Институт органической химии им.
Н.Д. Зелинского РАН
академику М.П. Егорову

ЗАЯВЛЕНИЕ

Я, Фёдорова Ольга Анатольевна, д.х.н., профессор, заместитель директора ФГБУН Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН), согласна быть официальным оппонентом диссертационной работы Рубана Сергея Владимировича ***«Новые N,N- и N,S-кетенацетали 1-арилпиразол-5-онов. Синтез гетероциклических систем с пиразольным фрагментом»***, 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.

заместитель директора, д.х.н., профессор _____ О.А. Фёдорова

Подпись д.х.н. О.А. Фёдоровой заверяю:

Учёный секретарь института, к.х.н. _____ Е.Н. Гулакова

Сведения об официальном оппоненте

1. **ФИО оппонента**: Фёдорова Ольга Анатольевна.
2. **Учёная степень и наименование отрасли науки, по которой им защищена диссертация:** доктор химических наук, 02.00.03 — органическая химия.
3. **Список публикаций оппонента:**

1. Ratiometric Detection of Mercury (II) Ions in Living Cells Using Fluorescent Probe Based on Bis(styryl) Dye and Azadithia-15-Crown-5 Ether Receptor / P.A. Panchenko, A.V. Efremenko, A.V. Feofanov, M.A. Ustimova, Y.V. Fedorov, O.A. Fedorova // Sensors. — 2021. — Vol. 21. — Issue 2. — P. 470.
2. Reversible ON-OFF switching of FRET effect in the functionalized CB[6]-guest complex via photoisomerization / E.Y. Chernikova, A.I. Grachev, A.S. Peregudov, O.A. Fedorova, Y.V. Fedorov // Dyes and Pigments. — 2021. — Vol. 189. — P. 109194.
3. Aromatic and heteroaromatic azacrown compounds: advantages and disadvantages of rigid macrocyclic ligands / A.D. Zubenko, O.A. Fedorova // Russian Chemical Reviews. — 2020. — Vol. 89. — № 7. — С. 750–786.
4. Conjugates of 3,4-dimethoxy-4-styrylnaphthalimide and bacteriochlorin for theranostics in photodynamic therapy / M.A. Zakharko, P.A. Panchenko, D.P. Zarezin, V.G. Nenajdenko, D.A. Pritmov, M.A. Grin, A.F. Mironov, O.A. Fedorova // Russian Chemical Bulletin. — 2020. — Vol. 69. — Issue 6. — P. 1169–1178.
5. Cucurbit[7]uril-driven modulation of ligand-DNA interactions by ternary assembly / E.Y. Chernikova, A.Yu. Ruleva, V.B. Tsvetkov, Y.V. Fedorov, V.V. Novikov, T.M. Aliyeu, A.A. Pavlov, N. Shepel, O. Fedorova // Organic and Biomolecular Chemistry. — 2020. — Vol. 19. — Issue 4. — P. 755–766.
6. Effect of Humidity on Light-Activated NO and NO_2 Gas Sensing by Hybrid Materials / A. Nasriddinov, M. Rumyantseva, E. Konstantinova, A. Marikutsa, S. Tokarev, P. Yaltseva, O. Fedorova, A. Gaskov // Nanomaterials. — 2020. — Vol. 10. — № 5. — P. 915.
7. Effect of N-substituent in 4-styrylpyridinium dyes on their binding to DNA / M.A. Ustimova, P.A. Chernikova, N.E. Shepel, Y.V. Fedorov, O.A. Fedorova // Mendeleev Communications. — 2020. — Vol. 30. — Issue 2. — P. 217–219.
8. Effect of linker length on the spectroscopic properties of bacteriochlorin — 1,8-naphthalimide conjugates for fluorescence-guided photodynamic therapy / P.A. Panchenko, M.A. Zakharko, M.A. Grin, A.F. Mironov, D.A. Pritmov, G. Jonusauskas, Yu.V. Fedorov, O.A. Fedorova // Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry. — 2020. — Vol. 390. — P. 112338.
9. Electron injection effect in In_2O_3 and SnO_2 nanocrystals modified by ruthenium heteroleptic complexes / S. Tokarev, M. Rumyantseva, A. Nasriddinov, A.M. Gaskov, A.A. Moiseeva, Yu.V. Fedorov, O. Fedorova, G. Jonusauskas // Physical Chemistry Chemical Physics. — 2020. — Vol. 22. — Issue 15. — P. 8146–8156.

4. **Полное наименование организации, являющейся основным местом работы на момент написания отзыва:** Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН).
5. **Занимаемая должность:** заместитель директора.

заместитель директора, д.х.н., профессор _____ О.А. Фёдорова

Подпись д.х.н. О.А. Фёдоровой заверяю:
Учёный секретарь института, к.х.н. _____ Е.Н. Гулакова

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Рубана Сергея Владимировича на тему: "Новые N,N- и N,S-кетенацетали 1-арилпиразол-5-онов. Синтезы гетероциклических систем с пиразольным фрагментом", представленной на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия.

Химия гетероциклических соединений — одно из важнейших направлений органической химии. Гетероциклы являются фрагментами очень многих природных веществ и обладают широким спектром биологической активности. Кроме того, азотсодержащие гетероциклы применяются также как реагенты или субстраты в фундаментальном органическом синтезе и в качестве хелатообразующих лигандов в координационной химии. Поэтому поиск новых подходов и методологий получения азотсодержащих гетероциклических соединений, в особенности, с использованием простых и доступных реагентов, продолжает оставаться **актуальной научной задачей** современной органической химии.

Диссертационная работа Рубана Сергея Владимировича посвящена синтезу и превращениям новых реагентов ряда ендиаминов — незамещённых по атомам азота диаминометилиденовых производных пиразол-5-она, а также разработке нового метода синтеза пирролидин-, пиперидин- и азепан-2-илиденовых производных 3-аминопиразол-5-она с использованием никель- и бор-хелатной методологии.

Диссертационная работа содержит все необходимые разделы: введение, обзор литературы, обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы, список литературы. В небольшом по объему литературном обзоре рассмотрены методы синтеза гетероциклических кетенаминалей. Выполненный

литературный анализ подчеркивает оригинальность и новизну запланированных в диссертационной работе исследований.

Первым этапом диссертационной работы Рубана С. В. стала разработка удобных методов синтеза незамещённых по атомам азота N,N-диаминометилиденовых производных пиразола и изучение возможностей их последующего применения в гетероциклическом синтезе. В качестве исходных соединений были выбраны 3-замещённые 1-арилпиразол-5-оны и бензоилцианамид или метилтиоцианат, которые в присутствии стехиометрических количеств ацетата никеля образуют устойчивые хелатные комплексы. Кислотное деметаллирование комплексов приводит к получению новых представителей кетенаминалей гетероциклического ряда. Установлено, что ключевым интермедиатом выступает никелевый енолят пиразолона с координированным на атоме никеля нитрилом, и именно он обеспечивает успех протекающей реакции. Образующиеся хелатные комплексы никеля были выделены, и их структура была доказана совокупностью физико-химических методов.

Следующая часть работы включала разработку условий реакции между лактимными эфирами и 2-цианоацетогидразидом. Для активации метиленовой компоненты гидразинового производного использовали возможность образования пятичленного борного хелатного цикла с участием гидразидной группы. Перераспределение электронной плотности в молекуле хелатного комплекса может приводить к активации малоактивных или нехарактерных реакционных центров. Синтетические работы в этом разделе диссертации включали изучение образования пятичленного борного хелатного цикла с участием гидразидной группы, анализ его устойчивости в различных растворах, а также проведение реакций борного комплекса с лактимными эфирами с образованием новых енаминов.

Также в работе были исследована биологическая активность ряда синтезированных автором соединений — производных пиразола, работы были выполнены во Всероссийском научно-исследовательском институте

ветеринарной вирусологии и микробиологии Россельхозакадемии (г. Покров), в Лаборатории диагностики.

Строение и состав полученных в работе соединений подтверждены автором с помощью комплекса физико-химических методов анализа: протонной и гетероядерной ЯМР-спектроскопией, оптической- и ИК-спектроскопией, ESI масс-спектрометрией. Доказательство структуры новых полученных соединений выглядит надежным и убедительным.

Практическая значимость работы заключается в разработке простых и эффективных методов синтеза функционально замещённых производных (пиразол-4-илиден)пиримидинона, (имидазолидин-2-илиден)пиразолона с использованием в качестве промежуточных соединений хелатных комплексов никеля и бора. Использование такого подхода позволяет активировать малоактивные реагенты, а также предварительная предорганизация компонент повышает эффективность синтеза целевых продуктов. Кроме того установлено, что два соединения производных пиразолов, а именно пиразолиденпиримидинон и пиразоло[4,3-*c*]пиридиндион, обладают выраженным вирулицидным действием в отношении вируса миксоматоза кроликов в культуре клеток, а производное пиразоло[4,3-*c*]пиридиндиона обладает умеренной бактериостатической активностью в отношении возбудителей колибактериоза и стафилококкоза.

Следует отметить, что на всех этапах проведения исследовательской работы были, в основном, решены поставленные задачи, а **также получены новые оригинальные результаты**. Так, впервые разработаны методики синтеза серии пирролидин-, пиперидин- и азепан-2-илиденовых производных 3-аминопиразол-5-она с использованием никель- и бор-хелатной методологии. В составе синтезированных соединений содержатся в качестве заместителей амино- и карбонильные группы, а также гетероциклические атомы азота, которые могут быть использованы для реализации хелатирующих свойств по отношению к катионам металлов. Структурные особенности полученных

гетероциклических производных позволяют рассматривать их перспективными для отыскания биологической активности.

Таким образом, Рубаном Сергеем Владимировичем выполнено интересное и обстоятельное исследование, направленное на разработку синтеза новых соединений ряда (имидазолидин-2-илиден)пиразол-5-она и 2-(пиразол-4-илиден)пиримидина, пиразоло[4,3-c]пиридинов, пирролидин-, пиперидин- и азепан-2-илиденовых производных 3-аминопиразол-5-она с использованием промежуточных никель- и бор-содержащих хелатов, повышающих реакционную способность участвующих компонент и обеспечивающих более высокие выходы реакции. **Основные положения и выводы диссертации обоснованы** и не вызывают сомнений.

По теме диссертации опубликовано 3 статьи в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень Scopus и Web of Science, а также рекомендованных ВАК по специальности 1.4.3 – органическая химия. Результаты исследования были представлены в 3-х тезисах на международных конференциях.

Автореферат отражает в полной мере результаты, представленные в диссертации.

Полученные в диссертации теоретические и научные результаты могут быть использованы в ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, ФГБУН Институт элементоорганических соединений имени А.Н. Несмеянова РАН, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», ФГБУН Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, ФГАОУ ВО «Уральский федеральный Университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина», ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», ФГБУН Новосибирский институт органической химии СО РАН и в других организациях, где проводятся исследования в области органической и медицинской химии.

Можно отметить, что при прочтении диссертации не обнаружено принципиальных замечаний, затрагивающих существо настоящей работы. Однако по работе можно сделать следующие замечания.

1. Литературный обзор небольшой по содержанию, он включает всего 44 ссылки. К сожалению, литературные данные в обзоре относятся к периоду до 2010 года. Хотелось бы знать, существует ли более поздние исследования по теме литературного обзора.

2. Исходные соединения - 3-замещённые 1-арилпиразол-5-оны в качестве заместителей содержат атом хлора или алкильную группу. Возможно ли более широкое варьирование заместителей в арильном заместителе 1-арилпиразол-5-она, включая акцепторные группы или более сложные эфирные, амидные производные?

3. Каков механизм образования хелатных комплексов никеля, в частности, на какой стадии происходит координация никеля с реагирующими частицами? Никель, используемый в стехиометрических количествах, координирует в ходе реакции бензоилцианамид и 3-замещённый пиразол-5-он или присоединяется уже к продукту взаимодействия этих реагентов?

4. В чем причина того, что ацетилацетонат никеля не участвует в реакции образования кетенаминалей из 3-замещённых 1-арил-пиразол-5-онов, в то время как в присутствии ацетата никеля реакция протекает успешно?

5. Как выбиралась, на какой вид антивирусного и антибактериального действия следует испытывать соединения? Из литературных данных? Или в других видах испытаний соединения не проявили активность?

6. Замечания по оформлению.

- Не все синтезированные новые соединения охарактеризованы с использованием ^{13}C ЯМР-спектроскопии. Данные этого метода являются обязательными при доказательстве структуры новых соединений.
- Во многих схемах реакций в Литературном обзоре и в Обсуждении результатов диссертационной работы не приводятся выходы конкретных продуктов реакции. В Экспериментальной части можно уточнить выходы для

исследованных реакций, для реакций в литературном обзоре нужно смотреть оригиналы статей. Это не позволяет оценить, насколько представленный и обсуждаемый процесс является основным.

Высказанные замечания и ни в коей мере не умаляют достоинств работы.

Учитывая актуальность проведённого исследования, его объём, новизну, научную и практическую значимость полученных результатов, достоверность выводов, считаю, что диссертация соответствует всем требованиям к кандидатским диссертациям, изложенным в п. 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., а её автор – Рубан Сергей Владимирович, заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия.

Доктор химических наук, профессор,
заместитель директора
Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН)

О. А. Фёдорова

Подпись Фёдоровой О. А. заверяю.

Ученый секретарь ИНЭОС РАН (Гулакова Е. Н.)