

В диссертационный совет 24.1.092.01
по защите диссертаций на соискание ученой степени
кандидата химических наук при Федеральном государственном
бюджетном учреждении науки Институте органической химии
им. Н.Д. Зелинского РАН

СОГЛАСИЕ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Я, Зайцев Кирилл Владимирович, доктор химических наук, ведущий научный сотрудник кафедры органической химии Химического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, согласен выступить официальным оппонентом диссертационной работы **Сухановой Анны Алексеевны «Дифторборные комплексы – исходные вещества для конструирования стероидных гетероциклических систем»**, 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.

В соответствии с Федеральным законом от 27.07.2006 №152-ФЗ «О персональных данных» настоящим даю согласие на обработку моих персональных данных в целях включения в аттестационное дело для защиты диссертации соискателя. Согласие распространяется на следующие персональные данные: фамилия, имя, отчество; ученая степень; шифр специальности, по которой защищена диссертация; место основной работы; должность; контактный телефон; e-mail; научные публикации.

Также подтверждаю, что даю согласие на размещение полного текста отзыва на диссертацию и сведений об официальном оппоненте на сайте (портале) ИОХ РАН в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» по адресу <https://zioc.ru/education/dissertations/d-00222201/2023/suxanova-anna-alekseevna-kandidatskaya-1.4.3.-organicheskaya-ximiya> с момента подписания настоящего согласия.

Д.х.н., в.н.с. кафедры органической химии

К.В. Зайцев

16.01.2024



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	Зайцев Кирилл Владимирович
Гражданство	РФ
Ученая степень, наименование отрасли науки, научных специальностей, по которым защищена диссертация	Доктор химических наук (1.4.8)
Ученое звание	нет
Полное наименование организации в соответствии с уставом	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»
Сокращенное наименование организации в соответствии с уставом	ФГБОУ ВО «МГУ имени М.В. Ломоносова»
Ведомственная принадлежность организации	Министерство науки и высшего образования
Полное наименование кафедры	Кафедра органической химии
Почтовый индекс, адрес организации	119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Химический факультет
Веб-сайт	https://www.msu.ru/
Телефон	+7 (495) 939-1234
Адрес электронной почты	zaitsev@org.chem.msu.ru
Список основных публикаций в рецензируемых изданиях, монографии, учебники за последние пять лет по теме диссертации (не более 15 публикаций)	<ol style="list-style-type: none"> 1. V. Cherepakhin, Yu. F. Oprunenko, A. V. Churakov, K. V. Zaitsev / Silicon Complexes Based on SNS- and SOS-Coordinating Tridentate Ligands // J. Organomet. Chem., 2022, 957, 122153 DOI: 10.1016/j.jorganchem.2021.122153 2. K. V. Zaitsev, I. P. Gloriozov, Yu. F. Oprunenko, A. V. Churakov / Synthesis of chromium carbonyl complexes with molecular aryl polysilanes: Si-Si bond rupture and formation // Inorg. Chem. Commun., 2019, 109, 107571 DOI: 10.1016/j.inoche.2019.107571 3. K. V. Zaitsev, A. D. Trubachev, Yu. F. Oprunenko, Y. A. Piskun, I. V. Vasilenko, A. V. Churakov, S. V. Kostjuk / Aluminum Salen Complexes Modified with Unsaturated Alcohol: Synthesis, Characterization, and Their Activity towards Ring-Opening Polymerization of ϵ-Caprolactone and <i>D,L</i>-Lactide // Molecules 2023, 28, 1262

	<p>DOI:10.3390/molecules28031262</p> <p>4. A. I. Fedulin, A. V. Churakov, K.V. Zaitsev / Methylaluminum complexes based on tridentate 2,6-bis(mercaptoalkyl)pyridine SNS-ligands // <i>Mendeleev Commun.</i>, 2021, 31, 847 DOI: 10.1016/j.mencom.2021.11.026</p> <p>5. E. A. Kuchuk, M. M. Kireenko, B. N. Mankaev, K. V. Zaitsev, A. V. Churakov, E. K. Lermontova, L. G. Kuz'mina, Yu. F. Oprunenko, A. E. Zhirnov, G. S. Zaitseva, S. S. Karlov / Diamidoamine Aluminum Complexes: Synthesis, Structure, L-Lactide and ϵ-Caprolactone Polymerization // <i>ChemistrySelect</i> 2021, 6, 10243 DOI: 10.1002/slct.202102276</p> <p>6. E. A. Kuchuk, B. N. Mankaev, V. A. Serova, K. V. Zaitsev, A. V. Churakov, Yu. F. Oprunenko, G. S. Zaitseva, S. S. Karlov / New dialkylenetriamine zinc complexes as highly efficient ROP catalysts // <i>Mendeleev Commun.</i>, 2020, 30, 596 DOI: 10.1016/j.mencom.2020.09.014</p> <p>7. K. V. Zaitsev, K. Lam, O. Kh. Poleshchuk, S. I. Bezzubov, A. V. Churakov / Aryl Germanes as Ligands for Transition Polymetallic Complexes: Synthesis, Structure, and Properties // <i>Eur. J. Inorg. Chem.</i>, 2019, 2019, 2750 DOI: 10.1002/ejic.201900316</p> <p>8. K. V. Zaitsev, I. S. Makarov, Yu. F. Oprunenko, V. A. Tafenko, E. Kh. Lermontova, A. V. Churakov / Structural Motifs in Aryl Organogermanium Ge-O Derivatives for Material Design // <i>Int. J. Mol. Sci.</i>, 2023, 24(17), 13575 DOI: 10.3390/ijms241713575</p> <p>9. K. V. Zaitsev, G. A. Veshchitsky, Yu. F. Oprunenko, A. V. Kharcheva, A. A. Moiseeva, I. P. Gloriov, E. Kh. Lermontova / 1,2-Bis(triazolyl)tetraphenyldigermanes: Synthesis, Structure and Properties // <i>Chem. – Asian J.</i>, 2023, 18(24), e202300753 DOI: 10.1002/asia.202300753</p> <p>10. T. V. Antipova, V. Zhelifonova, K. V. Zaitsev, A. Zhrebker, B. Baskunov, Yu. F. Oprunenko / Formation of Azaphilone Pigments and Monasnicotinic Acid by the Fungus <i>Aspergillus cavernicola</i> // <i>J. Agric. Food Chem.</i>, 2022, 70(23), 7122 DOI: 10.1021/acs.jafc.2c01952</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</p>	<p>Не являюсь</p>

соискатель ученой степени, его научный руководитель?	
Являетесь ли Вы работником (в том числе по совместительству) организации, где ведутся научно-исследовательские работы, по которым соискатель ученой степени является руководителем или работником организации-заказчика или исполнителем (соисполнителем)?	Не являюсь
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

Официальный оппонент

Д.х.н., в.н.с. кафедры органической химии

 / Зайцев К.В.

16 января 2024 г.



ОТЗЫВ

**официального оппонента Зайцева К.В.
на диссертацию Сухановой Анны Алексеевны
«Дифторборные комплексы – исходные вещества для конструирования стероидных
гетероциклических систем»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальности
1.4.3 «Органическая химия»**

Диссертационная работа Сухановой Анны Алексеевны посвящена модификации N-гетероциклических соединений, а также введению гетероциклических заместителей в стероидные производные с использованием методологии хелатного органического (элементоорганического) синтеза. В работе разработаны региоселективные и эффективные методы получения синтетически ценных элементоорганических (борных) комплексов и органических соединений (пиразолы, изоксазолы, триазолы, пиримидины, тиазолопиримидины, пираны), перспективных в современной медицинской химии для создания новых противораковых препаратов, в том числе с измененным гормональным эффектом. Разработаны надежные и простые методы синтеза функционализированных соединений, содержащих фармакофорные гетероциклические заместители, оптимизированные в случае модельных пиразолов, а также использованные для модификации стероидного остова в кольцах A и D. Предложенные способы получения указанных соединений, трудно доступных другими методами, представляют синтетический интерес, что особенно важно для возможного масштабирования и получения ценных субстанций для развития отечественной импортонезависимой медицины.

Таким образом, **актуальность** диссертации Сухановой А.А. не вызывает сомнений.

Научная новизна диссертации Сухановой А.А. заключается в разработке селективных препаративных методик синтеза широкого ряда функционально замещенных N- и O-гетероциклических производных с использованием эффективных методов, доступных исходных соединений, что является в высшей степени важным для дальнейшего применения изучаемых соединений. В работе проведено существенное развитие методологии хелатного органического (элементоорганического) синтеза, т.е. применение новых комплексов бора в синтезе гетероциклических соединений (пиразолы, триазолы, пиримидины), в том числе стероидного ряда. Впервые получены 16-азогетерилэстроны, аннелированные по 16 и 17 положениям с различными гетероциклами.

Теоретическая значимость работы состоит в разработке научных основ целенаправленной модификации замещенных пиразолов и эстронов с использованием доступных, универсальных, селективных и эффективных методов. Показано, что введение BF_2 -группы приводит к протеканию реакций нового типа, нехарактерных для некомплексованных исходных соединений (создание (*E*)-диметилэтиленового фрагмента, активация замещения, внутримолекулярные циклизации в реакциях с нуклеофильными реагентами).

Практическая значимость диссертационной работы Сухановой А.А. заключается в разработке эффективных и простых методов синтеза введения гетероциклических групп в пиразольные и стероидные производные, что найдет применение в лабораторной практике. Полученные соединения перспективны как биологически активные производные.

Структура Диссертации Сухановой А.А. включает все основные разделы, принятые в работах на соискание ученой степени кандидата химических наук: Введение, Литературный обзор, Обсуждение результатов, Экспериментальная часть, Выводы, Список сокращений и условных обозначений, Список литературы.

Во Введении Автор обосновала актуальность изучаемой темы, сформулировала цель своего исследования, указала научную новизну, описала практическую значимость работы, их апробацию.

В Литературном обзоре рассмотрены и корректно обобщены данные по методам синтеза и свойствам (реакционная способность, термическая и гидролитическая устойчивость) дифторборных комплексов функционализированных β -дикетонов. Обзор включает описание основных реакций модификации BF_2 -производных дикетонов, в том числе реакции с нуклеофильными реагентами (образование аддуктов, реакции восстановления, реакции с *N*-нуклеофилами), реакции с электрофильными реагентами. В общем, можно обоснованно утверждать, что подготовленный литературный обзор полезен для понимания химических особенностей рассматриваемых Автором соединений.

В Обсуждении результатов рассмотрены использованные Автором синтезы модельных гетероциклических производных (бипиразолы, пиразоло-, триазоло- и тиазолопиримидинил-замещенные 1-фенилпиразол-3-оны, пиримидинилпиразолонны), а также родственных стероидных производных. Значительная часть работы посвящена изучению структурных особенностей полученных соединений, возможным механизмам их образования.

Экспериментальная часть является самой большой по содержанию главой Диссертации (71 из 152 страниц); здесь подробно описаны синтетические методики, а также детали проведения

всех экспериментов с указанием основных характеристик используемого оборудования и полученных соединений.

Идентичность всех полученных соединений установлена на основании комплекса современных физико-химических методов (1D спектроскопия ЯМР ^1H , ^{13}C , в ряде случаев ^{11}B , ^{19}F , NOESY, а также 2D гетероядерная спектроскопия ЯМР, включая HMBC, HSQC, в ряде случаев с ^{15}N , ИК спектроскопия; масс-спектрометрия высокого разрешения). Кроме того, молекулярные структуры 5 соединений (хиральные производные **23/116**, **29a/122a**, **30b/123b**, **31a/124a**, **38/131**) исследованы в кристалле методом РСА; при этом стоит отметить, что абсолютные конфигурации стереоцентров в этих соединениях установлены однозначно (параметры Флэка близки к 0). В совокупности, это однозначно свидетельствует о достоверности полученных результатов, корректности и надежности сделанных выводов.

Выводы работы Сухановой А.А. в полной мере отражают достижения Автора, соответствуют содержанию работы, не противоречат литературным данным.

Список цитируемой литературы (130 источников) достаточно полный; включает в себя как классические работы по синтезу гетероциклических соединений, так и вышедшие после 2000 года (более половины источников), что дополнительно указывает на твердое обоснование, высокую актуальность и значимость Диссертации.

Текст Автореферата и Диссертации написан хорошим стилем, химически грамотен, легко читается и воспринимается.

Автореферат и публикации полностью отражают содержание диссертации. Результаты диссертации можно считать в значительной степени новыми. Основные результаты диссертации опубликованы в журналах, рекомендованных для представления данных диссертационных исследований (4 статьи), а также многократно представлены на научных конференциях (5 тезисов докладов на конференциях).

Научные положения, выносимые на защиту, **обоснованы**, являются новыми. В результате анализа текста Диссертации, Автореферата и публикаций Сухановой А.А. можно обоснованно утверждать, что цель работы, состоящая в разработке метода введения гетероциклических заместителей в стероидную структуру с использованием дифторборных комплексов, достигнута, а соответствующие цели задачи - выполнены.

Основные достоинства работы Сухановой А.А. состоят в следующем:

- 1) использование в большинстве методик простых и доступных реагентов (гидразины, гидроксилламин, гуанидины); реакции могут быть легко масштабированы;

- 2) подбор оптимальных условий для достижения высоких выходов целевых соединений и высокой региоселективности реакций циклизации (например, образование хелатов в **4/96** с участием Me-группы пиразольного цикла, образование гетероциклических каркасов) и их диастеоселективности (например, образование **48/141**, de 70%);
- 3) четкий подбор условий направленной модификации стероидного каркаса (ср. действие $\text{Ac}_2\text{O}/\text{F}_3\text{B}^*\text{OEt}_2$ на **15/108**, приводящее к **23/116** (0 °C /60 °C) или **25/118** (0 °C /60 °C));
- 4) целенаправленный подбор реагентов и простых и эффективных методов для широких способов модификации стероидного каркаса (введение гетероциклических заместителей как в кольцо A, так и в кольцо D);
- 5) привлечение разнообразных и надежных методов (прежде всего 2D спектроскопия ЯМР, а также PCA) для установления структурных особенностей полученных соединений;
- 6) редкий пример (синтез соединения **23/116**) селективного удаления метильной группы в простых эфирах Me-OAg под действием $\text{F}_3\text{B}^*\text{OEt}_2$ (ср. с AlBr_3 , BBr_3 ; $\text{AlBr}_3/\text{EtSH}$);
- 7) использование эффективной методологии хелатного органического (элементоорганического) синтеза, основанного на использовании доступных производных элементов главных групп (main-group chemistry), что можно рассматривать как одно из наиболее актуальных направлений современной элементоорганической (органической) химии.

В диссертации отсутствуют принципиальные недостатки. Приведенные ниже замечания не затрагивают суть рассматриваемой Диссертации, имеют характер пожеланий, а также касаются оформления.

- 1) Различная нумерация соединений в Автореферате и Диссертации, что усложняет работу Оппонента.
- 2) Не понятно, почему действие $\text{Ac}_2\text{O}/\text{F}_3\text{B}^*\text{OEt}_2$ на **15/108** при 60 °C приводит к разрыву Me-OAg связи (синтез **23/116**), в то время в более жестких условиях (80 °C) реакция сопровождается сохранением простой эфирной связи (конденсация с образованием **25/118**). Кроме того, не ясно, почему в качестве условий этих (равно и ряда других) реакций с участием $\text{Ac}_2\text{O}/\text{F}_3\text{B}^*\text{OEt}_2$ использовано соотношение реагентов 3:1.
- 3) Не ясен механизм превращения 13 β -эстрона (**26/119**) в 13 α -эстрон (**27/120**) под действием *o*-фенилендиамин/AsOH.
- 4) В Экспериментальной части для части полученных соединений пропущена важная информация, необходимая для полной идентификации соединений: описание

внешнего вида (97-100, 102b, 107a, 107f, 144, 146, 149, 152e), спектры ЯМР ^{13}C (97-100, 107c, 107d, 109, 120, 126b, 129, 130, 139, 142, 150), спектры ^{19}F (97, 98, 118, 124b, 138), элюент при проведении хроматографии (116, 118, 143). Для ряда соединений в спектрах ЯМР ^{13}C отсутствуют некоторые сигналы (102d, 152a), или, наоборот, приведены лишние (103b, 103c). Для констант спин-спинового взаимодействия в спектрах ЯМР ^1H не приведены индексы связей. Запись полос в спектрах ИК требует указания интенсивностей. Для энантимерно чистых соединений отсутствуют данные поляриметрии; при очистке соединений колоночной хроматографией необходимо указывать значения R_f .

- 5) В тексте (Диссертация, Автореферат) использованы неудачные выражения: «...асимметричного ациклического “димера”» (стр. 11, Автореферат), «...замещение ... по NH_2 -группе» (стр. 20, Автореферат), «...в сыром виде» (стр. 11, Диссертация), «...на спектрах ЯМР» (стр. 16, Диссертация), «...дифторборных потенциал комплексов» (стр. 34, Диссертация), «ряд структур небольших молекул» (стр. 35, Диссертация), «... асимметричными β -дикарбонильными соединениями» (стр. 37, Диссертация), «... замена группы Me_2N на группу NH_2 арилгидразинов» (стр. 39, Диссертация), «... стероидного димера 116» (стр. 46, Диссертация), «...структура очень похожа» (стр. 52, Диссертация), «...асимметричное звено» (стр. 54, Диссертация), «... вокруг связей» (стр. 55, Диссертация), «... подобно снятию защитной ... группы» (стр. 56, Диссертация), «... более целесообразно» (стр. 62, Диссертация),
- 6) В списке литературы для нескольких ссылок пропущены библиографические детали ([43], [65], [98], [114]).
- 7) В Диссертации и в Автореферате присутствует незначительное количество опечаток.

При этом важно отметить, что указанные замечания не умаляют значимости представленного диссертационного исследования.

Диссертация Сухановой Анны Алексеевны является законченным исследованием, в котором решены важные научные и прикладные задачи современной химии. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 1.4.3. «Органическая химия» (химические науки). Диссертационная работа Сухановой Анны Алексеевны 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.

Официальный оппонент:

ведущий научный сотрудник лаборатории биологически активных органических соединений Химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

доктор химических наук (специальность 1.4.8 – химия элементоорганических соединений)

Телефон: +7 (495) 939-1234

zaitsev@org.chem.msu.ru

Зайцев Кирилл Владимирович

"16" января 2024 г.

Подпись Зайцева К.В. удостоверяю:

И.о. декана Химического факультета

МГУ имени М.В. Ломоносова

Д.х.н., профессор

Карлов Сергей Сергеевич



Наименование организации: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова", Химический факультет

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

Тел: +7 (495) 939-3571

Адрес электронной почты: dekanat@chem.msu.ru