

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.092.01 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ ИНСТИТУТА ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ.
Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
НАУК**

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 22.06.2022 г. № 11

О присуждении Жилину Егору Сергеевичу (гражданину Российской Федерации) ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Новые подходы к синтезу гетероциклических NO-доноров на основе фуроксанов и мезоионных соединений» по специальности 1.4.3 (Органическая химия) принята к защите 13 апреля 2022 г., протокол № 7, диссертационным советом 24.1.092.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН), возобновленного 24 сентября 2021 года в соответствии с приказом № 964/нк.

Соискатель Жилин Егор Сергеевич 1995 года рождения, в 2019 году окончил Химический факультет МГУ им. М. В. Ломоносова, диплом специалиста ААК 1607734. Проходил обучение в аспирантуре ИОХ РАН с 16 сентября 2019 года. В настоящее время работает инженером-исследователем в Лаборатории азотсодержащих соединений № 19 ИОХ РАН.

Диссертация выполнена в ИОХ РАН; научный руководитель — доктор химических наук Ферштат Леонид Леонидович, заведующий Лабораторией азотсодержащих соединений № 19 ИОХ РАН.

Официальные оппоненты:

Аверина Елена Борисовна (доктор химических наук, профессор кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза Химического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова);

Щекотихин Андрей Егорович (доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой органической химии РХТУ им. Д. И. Менделеева, директор ФГБУН Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе)

дали **положительные отзывы** на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена» в своем **положительном заключении**, подписанном Макаренко Сергеем Валентиновичем (доктор химических наук, декан факультета химии РГПУ им. А. И. Герцена), указала, что диссертационная работа Е. С. Жилина по новизне, практической значимости, достоверности результатов и обоснованности выводов полностью удовлетворяет 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, Жилин Егор Сергеевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается близостью тематик научных работ: диссертационная работа относится к области синтеза и исследования новых гетероциклических систем с эффективным фармакологическим профилем.

На автореферат поступило 6 положительных отзывов: от д.х.н. Н. А. Аксенова (доцент, заведующий кафедрой органической и аналитической химии химико-фармацевтического факультета ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет»), от д.х.н. А. С. Газизова (ведущий научный сотрудник лаборатории элементоорганического синтеза им. А. Н. Пудовика Института органической и физической химии им. А. Е. Арбузова), от к.х.н. Н. В. Ростовского (доцент кафедры органической химии Института химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»), от к.х.н. Ю.А.

Саяпина (ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией физической органической химии ФГБУН «Федеральный исследовательский центр Южный научный центр Российской академии наук»), от к.х.н. И. А. Черепанова (старший научный сотрудник лаборатории тонкого органического синтеза ФГБУН Института элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН), от д.х.н., проф. Т. В. Магдесиевой (профессор кафедры органической химии химического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова). Изложенные замечания по работе не имеют принципиального характера, относятся к оформлению автореферата, наличию опечаток и неполноте описания методик проведения экспериментов. Все недостающие в автореферате сведения содержатся в тексте диссертации и публикациях по теме диссертационной работы.

В дискуссии приняли участие: д.х.н. Г. А. Газиева (ведущий научный сотрудник лаборатории азотсодержащих соединений №19), д.х.н. А. Ю. Сухоруков (заведующий лабораторией химии органических и металлоорганических азот-кислородных систем №9), д.х.н., проф., чл.-корр. С. Г. Злотин (заведующий лабораторией тонкого химического синтеза им. И. Н. Назарова №11), к.х.н. В. П. Зеленев (научный сотрудник лаборатории химии нитросоединений №42).

Соискатель имеет 10 опубликованных работ по теме диссертации, из которых 4 статьи в рецензируемых журналах, и 6 тезисов докладов на всероссийских и международных конференциях.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Zhilin, E. S., Bystrov, D. M., Ananyev, I. V., Fershtat, L. L., Makhova, N. N. Straightforward Access to the Nitric Oxide Donor Azacydnone Scaffold by Cascade Reactions of Amines // Chem. Eur. J. – 2019. – Т. 25. – С. 14284. DOI: 10.1002/chem.201903526
2. Zhilin, E. S., Polkovnichenko, M. S., Ananyev, I. V., Fershtat, L. L., Makhova, N. N. Novel Arylazo-1,2,5-oxadiazole Photoswitches: Synthesis, Photoisomerization and Nitric Oxide Releasing Properties // ChemPhotoChem – 2020. – Т. 4. – С. 5346. DOI: 10.1002/cptc.202000157

3. Fershtat, L. L.; **Zhilin, E. S.** Recent Advances in the Synthesis and Biomedical Applications of Heterocyclic NO-Donors // *Molecules* – 2021. – Т. 26. – С. 5705. DOI: 10.3390/molecules26185705
4. **Zhilin, E. S.**, Ustyuzhanina, N. E., Fershtat, L. L., Nifantiev, N. E., Makhova, N. N. Antiaggregant effects of (1,2,5-oxadiazolyl)azasydnone ring assemblies as novel antiplatelet agents // *Chem. Biol. Drug Des.* – 2022. DOI: 10.1111/cbdd.13918

ПОСТАНОВИЛИ:

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Разработаны новые методы синтеза ряда гетероциклических NO-доноров, содержащих фуроксановый, азасидноновый и сиднониминный циклы, а также различных гибридных гетероциклических систем на их основе. **Разработан** новый однореакторный метод синтеза фуроксанилазасиднонов, а также родственных им фуразановых аналогов на основе каскадных трансформаций доступных амино-1,2,5-оксадиазолов. **Изучены** их строение и физико-химические свойства.

Предложен новый метод конструирования сиднониминного цикла, основанный на использовании NOBF_4 в качестве ключевого реагента для нитрозирования α -аминоацетонитрилов. С применением данного метода были получены различные гибридные соединения, содержащие фуроксановый и сиднониминный фрагменты, связанные друг с другом через N3, C4 и N6 положения сиднониминных.

Обнаружена и исследована способность арилазо-1,2,5-оксадиазолов претерпевать обратимую фотоиндуцируемую изомеризацию $\text{N}=\text{N}$ связи с достижением фотостационарного состояния (установления постоянного соотношения E- и Z-изомеров).

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

Разработаны эффективные стратегии конструирования гибридных гетероциклических структур, содержащих фрагменты фуроксана и мезоионного гетероцикла (азасиднона или сиднонимина). **Предложен** механизм

формирования азасиднонового цикла на основе экспериментальных данных, полученных с использованием метода изотопных меток.

Применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использованы

- ЯМР-спектроскопия;
- масс-спектрометрия;
- рентгеноструктурный анализ;
- спектрофотометрический анализ;
- экспериментальные методики органической химии.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

Созданы и успешно реализованы удобные синтетические стратегии конструирования фармакологически ориентированных гибридных NO-донорных соединений: фуроксанилазасиднонов, линкер-связанных N3-замещенных фуроксанилсиднонимининов, N6-фуроксаноилсиднонимининов и C4-замещенных фуроксанилсиднонимининов.

Систематически исследована NO-донорная способность всех синтезированных соединений, в результате чего выявлены соединения-лидеры, которые могут быть рекомендованы для дальнейшего изучения в качестве потенциальных терапевтических агентов.

Обнаружено влияние конфигурации N=N связи в арилазофуроксанах на их NO-донорную способность, демонстрирующее увеличение высвобождаемых количеств оксида азота (II) из Z-изомеров относительно E-изомеров, что представляет интерес для фотофармакологии.

Выявлена высокая антиагрегантная активность ряда фуроксанилазасиднонов и **показано**, что данные соединения обладают селективным механизмом действия в отношении аденозиндифосфат- и адреналин-зависимой агрегации тромбоцитов.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Экспериментальные работы выполнены на высоком уровне, анализ полученных соединений проводился на современном сертифицированном оборудовании, обеспечивающем получение надежных данных. Состав и структура соединений, обсуждаемых в диссертационной работе, подтверждены данными спектроскопии ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{14}N , ^{15}N , ^{19}F , ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии (в том числе высокого разрешения), рентгеноструктурного анализа и элементного анализа. Используются современные системы сбора и обработки научно-технической информации: электронные базы данных Reaxys (Elsevier), SciFinder (Chemical Abstracts Service) и Web of Science (Clarivate Analytics), а также полные тексты статей и книг.

Теоретическая интерпретация полученных экспериментальных данных согласуется с литературными данными по процессам, родственными обнаруженным и исследованным в настоящей работе.

Личный вклад соискателя состоит в поиске, анализе и обобщении научной информации по известным способам синтеза и функционализации гетероциклических NO-доноров на основе 1,2,5-оксадиазол-2-оксидов, 1,2,3,4-оксатриазол-5-онов и 1,2,3-оксадиазол-3-ий-5-аминидов. Соискатель самостоятельно выполнял описанные в диссертации химические эксперименты, а также самостоятельно проводил выделение и очистку конечных продуктов реакций. Диссертант устанавливал строение полученных соединений с помощью физико-химических и спектральных методов анализа, а также обрабатывал и интерпретировал полученные результаты (физико-химические исследования выполнены в результате совместных исследований с сотрудниками ФГБУН ИОХ РАН в лаборатории ядерного магнитного резонанса №30 и в лаборатории рентгеноструктурных исследований ФГБУН ИНЭОС РАН, определение антиагрегантной активности проводилось в лаборатории химии гликоконъюгатов №52 ФГБУН ИОХ РАН). Соискатель также осуществлял апробацию работ на конференциях и подготовку публикаций по выполненным исследованиям.

Диссертационный совет пришел к выводу о том, что диссертация представляет собой научно-квалификационную работу, в которой решена

научная задача, имеющая принципиальное значение для органической химии, а именно разработаны методы синтеза ряда гетероциклических NO-доноров, содержащих фуроксанный, азасидноновый и сиднониминный циклы, а также различных гибридных гетероциклических систем на их основе. Таким образом диссертационная работа соответствует критериям, установленным в пункте 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, и диссертационный совет принял решение присудить Жилину Егору Сергеевичу учёную степень кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 9 докторов наук по специальности 1.4.3 – органическая химия рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение учёной степени 16, против присуждения учёной степени нет, недействительных бюллетеней нет.

Председатель диссертационного совета

директор ИОХ РАН,

академик РАН



д.х.н. М. П. Егоров

Ученый секретарь

диссертационного совета

д.х.н. Г. А. Газиева

22 июня 2022 г.