

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**Ганебных Ильи Николаевича**

на диссертационную работу Сапожниковой Ирины Михайловны  
«Синтез азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов как потенциальных  
противодиабетических препаратов»,

представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности «1.4.3. Органическая химия» по утвержденной номенклатуре научных специальностей согласно приказу Министерства образования и науки Российской Федерации №118 от 24.02.2021

**Актуальность темы.** Представленная к защите работа И.М. Сапожниковой выполнена в важной области химической науки, пограничной с медицинской химией и направленной на поиск решений в важной практической области лечения диабета. В текущей ситуации данное заболевание остаётся одним из главных вызовов для человечества. Действительно, несмотря на достигнутые успехи в его лечении, количество больных продолжает увеличиваться. Решений, приводящих к полному выздоровлению больных не найдено, в то же время требуется поддерживающая терапия, а число применяемых эффективных препаратов невелико. Требуются препараты, не просто снижающие уровень сахара в крови, но и лекарства, позволяющие избежать различного рода осложнений. Здесь полезны, в частности, антигликирующие препараты. Среди них известны и соединения с гетероциклическим каркасом. Таким образом, актуальность работы не ставится под сомнение.

В качестве **цели работы** заявлен направленный синтез конденсированных азоло [5,1-с][1,2,4]триазинов с исследованием их биологической активности, под которой в данном случае подразумевается противодиабетическое действие. Для достижения цели в работе решаются следующие **задачи** (кратко):

- разработка методов направленного синтеза триазоло- и пиразолотриазинов с использованием новых СН-активных синтонов и изучение возможностей для их структурной модификации;
- первичное *in vitro* исследование активности соединений в синтезированной библиотеке соединений в отношении мишеней для лечения сахарного диабета (ферменты дипептидилпептидаза-4,  $\alpha$ -глюкозидаза, и др.) с дальнейшим проведением доклинических исследований для наиболее перспективного соединения.

**Научная новизна работы и её теоретическая значимость.** В исследовании рассмотрены методы синтеза [5,1-*c*]-аннелированных производных пиразоло- и 1,2,4-триазоло[5,1-*c*]триазинов. Введён ряд синтетически и фармакологически значимых функциональных групп, в положение 3 (и в ряде случаев - в положение 8) бигетероциклической системы: нитро-, карбоэтокси-, карбокси-, цианогруппы, бензоильный, морфолин-4-карбонильный и пирролидин-1-карбонильный фрагменты, преимущественно по реакциям азольных солей диазония с СН-активными соединениями. Отдельно выделены не описанные ранее реакции азосочетания с этил-3-морфолино-3-оксопропаноатом и 1,3-диморфолинопропан-1,3-дионом. Подробно изучены превращения этоксикарбонильных замещённых соединений (гидролиз) и азолотриазинов, несущих нитрильную функцию. Наличие последней делает синтетически доступными, в частности, амидоксимные, *трет*-бутилкарбомоильные и тиазолильные производные по положению 3 азола[5,1-*c*]триазинового бицикла. Впервые для алкилирования атома азота по положению 1 применена реакция Мицунобу.

Изучен ряд аспектов биологической активности серии полученных производных (противодиабетическая активность *in vitro* в отношении неферментативного гликозилирования белков, ингибирования дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), гликогенфосфорилазы и  $\alpha$ -глюкозидазы), наряду с первоначальной оценкой вероятности проявления активности *in silico*.

**Практическое значение работы** состоит в создании библиотеки замещённых азола[5,1-*c*][1,2,4]триазинов, включающей в том числе ранее недоступные производные, в ряду которых продемонстрирована антигликирующая активность *in vitro* от умеренной до высокой, обладающих при этом низкой токсичностью. Важные составляющие проведённого исследования защищены патентами РФ. Соединение-лидер **АВ-19** по данным исследований рекомендовано для клинического изучения. В представленной диссертационной работе обозначены перспективы дальнейших исследований в ряду упомянутых азолазинов, нацеленных на поиск средств для лечения сахарного диабета.

**Построение работы** является традиционным: после короткого введения, близко совпадающего по наполнению с разделом «Общая характеристика работы» автореферата, следует глава 1 «Литературный обзор», имеющая два связанных подраздела, посвящённых, соответственно, проблеме медикаментозного лечения диабета с упором на азолазины с противодиабетической активностью, и далее,

более узко, синтетическим подходам к получению азоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-онов, объектам исследования во второй главе. Вторая глава, «Обсуждение результатов», является синтетико-аналитической, где приведены данные исследований, обсуждение синтетических процедур, их оптимизации, обсуждения биологической активности полученных производных в свете заявленной темы диссертации, а также данные доклинических исследований препарата АВ-19 (соединения **2.6a**, лидирующего по данным анализа биологической активности). Завершающая третья глава – экспериментальная часть – в преамбуле описывает использовавшееся химико-аналитическое оборудование и реагенты, далее идёт подробное описание экспериментальных методик с описанием физико-химических характеристик синтезированных соединений, процедур РСА исследований и протоколов проведения биологических экспериментов. После основных выводов в заключении к диссертации расположен список литературы, содержащий 167 источников. Общий объём диссертации – 162 с.

В целом, литературный обзор является довольно объёмным (129 ссылок на литературу) и даёт представление об уровне разработанности темы, формирует у читающего понимание нерешенных проблем в данной области химии, адекватно описывает данные литературы и достаточен для восприятия материала последующих глав.

Вообще, тема медикаментозного лечения диабета очень объёмна. Поэтому соискателем заданы рамки для обзора, наиболее близко характеризующие тематику исследования. В первом подразделе литературного обзора рассмотрена противодиабетическая активность соединений с азолоазиновым ядром в отношении заданного списка мишеней: ингибиторы дипептидилпептидазы-4, ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидазы, агонисты PPAR $\gamma$ , агонисты GPR119, ингибиторы гликогенфосфорилазы, ингибиторы реакции неферментативного гликозилирования белков. Рассмотрены как применяемые или применявшиеся в медицинской практике препараты, так и соединения, показавшие высокий уровень активности. Большое внимание уделено структурным особенностям соединений, выявлению закономерностей «структура-активность». При этом анализ не ограничивается только видом заместителя, обсуждаются его электронные свойства, стерические факторы, где это возможно. Упомянуты фармакокинетические данные (клиренс и биодоступность). Для ингибиторов ДПП-4 большое число приведённых соединений (по подразделам литобзора) – пуриновые основания, производные ксантина,

азолопиримидинов и азолопиридинов. При рассмотрении производных азолопиридазинов и азоло[1,2,4]триазинов сделан вывод о том, что «наибольший вклад в ингибирующую способность вносит строение заместителей, а не гетероциклического скаффолда». Для остальных мишеней, как видно из первой главы диссертационной работы, количество активных азолоазинов значительно меньше, а работы зачастую не дают достаточно сведений о токсичности и исследованиях *in vivo* рассмотренных в публикациях соединений (подраздел ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидазы, с. 32). Среди активных соединений, например, в отношении мишени PPAR $\gamma$  (рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами), имеющих данных пока данных недостаточно, чтобы сделать вывод о направленном влиянии на активность присутствия в структуре азолоазинового цикла как фармакофора. В обзоре отмечается, что на рынке нет препаратов, являющихся агонистами GPR119, а для мишени гликогенфосфорилазы их немного – два типа (ингибиторы каталитического сайта и азаиндольные ингибиторы индольного сайта гликогенфосфорилазы).

Выводы, сделанные по первой части литературного обзора, - конденсированные азолоазины присутствуют во многих классах препаратов с противодиабетическим действием, в особенности, в отношении ДПП-4 (с.46); отдельный же интерес представляют соединения, сочетающие несколько видов активности (препараты двойного действия), например, наряду с активностью в отношении ДПП-4 показывающие способность к блокировке реакции образования КПП (конечных продуктов гликирования).

Этот вывод логично связывает первую часть литературного обзора со второй, где рассмотрены синтетические подходы к получению азоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-онов. В этом контексте, имеется большой задел у сотрудников Химико-технологического института УрФУ и организаций-коллабораторов – имеется достаточно много публикаций по данной тематике за их авторством (примерно десятая часть всех библиографических ссылок в литературном обзоре данной диссертационной работы). Предъявленная к защите работа, таким образом, является продолжением и развитием разработок ХТИ, ведущихся в области химии 1,2,4-триазинов.

Представленные в литературном обзоре синтетические методы разбиты на два блока – достройка азольного цикла к существующему триазиновому и наоборот, аннелирование 1,2,4-триазинового цикла к имеющемуся азольному. Большая часть

построения бигетероциклической системы по первому подходу основывается на превращениях производных 1,2,4-триазинов (1,2,4-триазин-4-онов) с аминогруппой в качестве заместителя, а также содержащих или не содержащих дополнительно тиольную или метилмеркаптогруппу. В качестве субстратов зачастую используют различные кетоны, СН-активные соединения. Также определенное распространение имеют конденсационные методы (например, циклизация 1,2,4-триазинов, имеющих артилтиосемикарбазидный заместитель). Первый блок реакций аннелирования характеризуется хорошими выходами соединений, но относительно низкой вариабельностью заместителей в положении 3 (как правило, алкильные или арильные фрагменты). Аннелирование триазинового ядра к азольному (второй блок реакций синтеза азолотриазинов в литературном обзоре) заявлен как более интересный с синтетической точки зрения. В действительности, описан широкий ряд полученных производных по реакции диазотирования замещённых аминоазолов с последующим азосочетанием образующихся диазониевых солей с множеством СН-активных соединений, и циклизацией до целевого бигетероцикла на завершающей стадии синтеза. Одновременно диссертант указывает и на ограничения данного метода – сложности в синтезе при наличии лабильных групп в исходном азоле, а также недостаточная активность СН-соединений без электроноакцепторных групп (т.е., по данному методу не удаётся получить азоло[5,1-с]триазины с электронодонорными заместителями в положении 3), так что требуется их дополнительная активация. Описан метод решения проблемы по реакции Яппа-Клингеманна. Тем не менее, почти исключительно при достройке 1,2,4-триазинового цикла используются азолилдиазониевые соли.

Существенных замечаний по полноте обзора по двум его подразделам нет. Материал для погружения в тему исследования дан в достаточном объёме.

Некоторое возражение вызывает отсутствие в литературном обзоре сведений по синтезу азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов (ведь в диссертации присутствуют аминопроизводные **2.29**, **2.38**, **2.43**), дополнительно к рассмотренным азоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-онам, хотя бы в виде ссылок на уже существующие обзорные работы (одна, правда, ссылка на обзор имеется в начале второй главы «Обсуждение результатов»), а также ограниченность при рассмотрении азольного ряда лишь триазольным и пиразольным гетероциклами (название подраздела дано более широко).

Вторая глава «Обсуждение результатов» содержит три относительно самостоятельных раздела. **Синтетический раздел диссертации** в основном представлен известными на других классах соединений реакциями. Процессы были хорошо изучены для пиримидинов, триазинов и понятным образом в диссертации распространены на 1,2,4-триазин-4-оны. Соискателем, разумеется, проведена большая работа по подбору условий протекания реакций и поиску оптимальных условий для части проведённых превращений.

Для двух производных получены их натриевые, аргининовые и смешанные натриево-аргининовые соли (с. 57) с целью изучения влияния противоиона. Выбор аргинина был обоснован тем, что аргинин в составе белков способен образовывать КПП с реакционными карбонильными соединениями, поэтому при его введении можно было ожидать увеличения антигликирующей активности. Как показано в диссертации далее (с.79), усиления эффекта не наблюдалось.

Отмечается необычный факт различий в направлении циклизации синтезированного гидразона **2.24** (с.63), в зависимости от выбранных условий реакции. Однако, такой факт двойственного поведения удалось зафиксировать лишь для гидразона, полученного из diazonиевой соли этилового эфира 5-аминопирозол-4-карбоновой кислоты **2.2a**, но не для двух других похожих аминоказолов. Возможно, для объяснения этого следовало привлечь квантово-химические расчёты. Кроме того, вероятно, нужно было провести анализ реакционных смесей методами ЯМР и ВЭЖХ. ✓

Для синтеза производных по нуклеофильному центру нитрильной группы в азолотриазинах диссертантом использована реакция Риттера, в ходе которой получены N-замещённые амиды кислот 2.39 и 2.40 (с.70).

С целью получения азолотриазинов, несущих фармакофорную нитрильную функцию, диссертантом использован известный способ сочетания diazonиевых солей замещённых аминоказолов с этилцианоацетатом с циклизацией образующихся гидразонов в пиридине. Для перевода пиридиниевых солей в натриевые соискателем найден одностадийный метод, причём целевые соединения могут быть отделены простой фильтрацией.

В представленной диссертации впервые продемонстрировано важное синтетическое приложение реакции Мицунобу для алкилирования азолотриазинонов по атому азота: в присутствии трифенилфосфина и диэтилазодикарбоксилата (DEAD) введены остатки бензилового спирта и

этиленгликоля. На соответствующей схеме 2.12 (с.73), кстати говоря, подписи для соединений 2.8a,f следовало добавить. Ввиду невысоких выходов данную реакцию целесообразно исследовать дополнительно с применением метода ВЭЖХ.

Вопросов к интерпретации строения полученных соединений нет. Синтезированные соединения охарактеризованы методом элементного анализа, спектрами ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , в том числе, для некоторых - корреляционными спектрами НМВС. Для четырёх соединений в синтезированной библиотеке получены данные съёмки методом рентгеноструктурного анализа.

При этом в диссертации полностью отсутствует важный аналитический метод органической химии – масс-спектрометрия (так же, как и его тандемный вариант с хроматографией). Как минимум, методом HRMS можно было бы подтвердить брутто-формулы соединений. Также целесообразно было бы привлечь хроматографию или хотя бы ЯМР реакционных смесей для того, чтобы определить содержание продуктов реакции, где препаративные выходы невысоки, для понимания необходимости работы над улучшением выделения соединений (например, 24a-d, с.73); и для выявления роли побочных процессов (зачастую неочевидно, какие примеси возможны).

Существенное место в диссертации занимает **описание биологических экспериментов**, выполненных совместно с сотрудниками Волгоградского медицинского университета, одного из ведущих ВУЗов, работающего по проблематике сахарного диабета. В диссертационной работе присутствуют данные по испытаниям первой серии соединений из синтезированной библиотеки, испытания второй серии продолжаются в настоящее время.

Первым этапом логично выступает виртуальный скрининг, который был проведён с использованием консенсусного подхода (использовалась технология «Микрокосм», программный пакет оценки активности PASS, пакет для проведения молекулярного докинга Autodock VINA и моделирование QSAR. В результате получены вероятностные данные проявления антигликирующей активности и ингибирования ДПП-4, поэтому целесообразно их изучение *in vitro*.

Так, было протестировано 41 соединение на антигликирующую активность, при этом почти все соединения оказались активны в средней или высокой степени, половина образцов активнее образца сравнения (аминогуанидина). Интересно, что в рассматриваемой работе среди испытанных и показавших высокую активность соединений находится и известный противовирусный препарат триазавирин (по

химическому строению попадает в класс изучаемых соединений, фигурирует в работе под номером **2.7с**), главный вклад в разработку которого внесли сотрудники УрФУ. По результатам испытаний выявлены закономерности «структура-активность» (с.77-78). Часть соединений из вышеобозначенной серии изучена *in vitro* на предмет проявления регулирующей активности (способность разрыва сшивок гликированных белков). Некоторые образцы активны на уровне образца сравнения (алагебриума). Корреляции антигликирующей и регулирующей активности не прослеживается.

Полученные данные активности изученной серии триазинов в отношении ДПП-4 заметно менее выражена. Наиболее активные соединения существенно уступали препаратам сравнения вилдаглиптину и дипротинолу А.

Активных соединений в отношении гликогенфосфоорилазы и  $\alpha$ -глюкозидазы выявлено не было.

В качестве модельного антигликирующего препарата для испытаний *in vitro* и дальнейших исследований на основании данных активности и сравнительных схем синтеза отобрано соединение **2.6а (АВ-19)**. Соединение и его лекарственная формула защищены патентами. Изучены влияние концентрации на антигликирующий эффект (лучше, чем вещество сравнения аминогуанидин), острая токсичность (отнесено к 3 классу опасности). Фармацевтическая субстанция вещества **АВ-19** изучена на модельном сахарном диабете у крыс. Показана эффективность в снижении уровня гликированного гемоглобина, статистически значимое снижение уровня КППГ (конечных продуктов гликирования), причём не только белков плазмы крови, но и долгоживущих белков. Выводы по *in vitro* исследованию: препарат **АВ-19** эффективен в качестве антигликирующего средства, обладает низкой токсичностью.

Проведена оптимизация синтеза соединения АВ-19 исходя из пиразолильной кислоты **2.2а**. Из двух рассмотренных вариантов выбрана схема азосочетания промежуточного diaзосоединения (получение более эффективно в смеси соляной кислоты с 2-пропанолом) с малоновым эфиром в присутствии ацетата натрия и 2-пропанола с однократной перекристаллизацией из водного 2-пропанола (33%). Подобраны концентрации реагентов, вид и объёмы растворителя для проведения реакций и очистки продукта, времена проведения процесса, время на кристаллизацию для получения продукта с удобной степенью дисперсности осадка.

Образец был стандартизован, разработаны методы контроля качества субстанции. Проведены термогравиметрические исследования, сроки хранения фармсубстанции.

По результатам доклинических исследований препарат АВ-19 может быть рекомендован для клинического изучения (с.102).

Общее впечатление от оформления диссертации положительное. Цели, установленные в начале работы, достигнуты. Диссертация написана грамотно, орфографических и пунктуационных ошибок практически не содержит. В целом, работа воспринимается хорошо. Ошибки, которые могли бы сказаться на обоснованности выводов по диссертационной работе, не выявлены.

Имеется **ряд дополнительных замечаний**, не отражённых выше, в том числе, по оформлению работы:

Требуется более чётко сформулировать в чём состоит направленность синтеза конденсированных азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов и дать преамбулу или сводку, из которой было бы видно, на каких принципах сформирована синтезированная в работе библиотека соединений (98 соединений; следовало бы сгруппировать пояснения, которые разбросаны по тексту диссертации – например, понятно с солями натрия и аргинина).

Выражение в тексте (с.4) «...с использованием новых СН-активных синтонов» понимается неоднозначно. Новых неизвестных? Новых для азосочетания? Новых для азосочетания с аминокосолами? Логично предположить, что последнее.

Для большинства полученных азолотриазинов степень сольватирования определялась по данным элементного анализа? Как можно объяснить, что соединение 2.23 является пентагидратом, а для 2.39с приведена формула \*2.5 H<sub>2</sub>O?

Экспериментальная часть, в общем, написана последовательно, понятным языком, содержит большой объём экспериментальных данных. Понравилось, что для каждого соединения в экспериментальной части рядом приводится его структурная формула (правда, без указания степени сольватирования молекулы). По оформлению есть замечания, которые, однако, не влияют на общее положительное впечатление от диссертации и не умаляют достижений соискателя. Часть опечаток, вероятно, связана с компьютерным набором текста методом «копировать-вставить».

Данных о наличии метрологических сертификатов на аналитическое оборудование в диссертации не приводится (есть шаблонное упоминание во вводной части (с.6) об использовании “сертифицированного оборудования” без расшифровки

значения этой фразы), хотя упомянутые приборы широко используются в научной деятельности, и, безусловно, соответствуют предъявляемым требованиям. В действительности, работоспособность, конечно, гарантируется производителями оборудования наличием процедур внутренних проверок и калибровок. В частности, использовались спектрометры ЯМР, ИК- и УФ-спектрометры и прочее оборудование преимущественно зарубежного производства (компании Perkin Elmer, Mettler Toledo, Shimadzu, Bruker Daltonics, Metrohm, Аквилон и др.).

Не указана квалификация и производитель использовавшихся для синтеза реагентов. Не указана концентрация соляной кислоты в описаниях методик. ✓

При перечислении элементов брутто-формулы молекул должны быть приведены по Хиллу (С, Н, далее в алфавитном порядке), что не соблюдается для натриевых солей (но в плане удобства чтения диссертации это, наоборот, хорошо). ✓

Не всегда корректно приведены названия соединений по правилам ИЮПАК: иногда не соблюдается алфавитный порядок перечисления заместителей (например, соединение **2.37a**, с.130). Верно ли соединения **2.8a-e** как 4-оксо-триазины, а не триазин-4-оны (с.114-115)? ✓

- опечатка на схеме: 2.12 (с.117) – вместо NO<sub>2</sub> стоит COOEt
- опечатки в брутто-формуле соединений -2.14 (с.118), 2.23 (с.121), 2.36b (с.130), 2.39c (с.132), 2.44a (с.138);
- опечатки в данных расчёта элементного анализа 2.5d (с.111), 2.5g (с.112), 2.6h (с.114), 2.11 (с.117), 2.40b (с.133);
- 2.5e (с.111), 2.6d (с.113), 2.8b (с.115), 2.25 (с.122), 2.34a (с.127), 2.36a (с.129), 2.39a,b (с.131) – **неверные данные элементного анализа**; ✓
- опечатка: 2.39b (с.131) не содержит серы (описание ЯМР <sup>13</sup>C);
- неполное описание ЯМР для соединения 2.44c (с.138), непарные КССВ, дд для сигнала СН<sub>2</sub> при гидроксильной группе - не является истинным дублетом дублетов.
- На схеме 2.6 (стр.64) соединение 2.28d не может быть получено из 2.1a-c или 2.2a,f (подписи схемы неполны). Также некорректная подпись на схеме 2.9 (для пиразолотриазинов X = CR<sup>1</sup>).

## Закключение

Диссертация выполнена и написана автором самостоятельно. Автор принимал непосредственное участие в постановке задач исследования, планировании и проведении экспериментов, обсуждении полученных результатов и подготовке публикаций по выполненной работе. Фактов заимствования материалов в тексте диссертации не выявлено.

По содержанию работы диссертантом в соавторстве опубликовано три статьи в научных журналах согласно требованиям списка ВАК и Аттестационного совета УрФУ (рецензируемые журналы *Archiv der Pharmazie – Chemistry in Life Science*, 2017; *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2021; *Экспериментальная и клиническая фармакология*, 2021), которые полно и правильно отражают основные научные результаты, положения и выводы, приведённые в диссертации. Результаты докладывались на профильных российских и международных конференциях по органической и медицинской химии. Таким образом, работа прошла обсуждение в научных кругах. Приоритетные результаты, представленные в диссертационной работе, закреплены в патентах РФ (4 шт.).

Работа выполнялась на кафедре органической и биомолекулярной химии Химико-технологического института ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина». Исследования по теме диссертации проведены в соответствии с утверждёнными в организации планами НИР в рамках выполнения государственного контракта №14.N09.11.0204, государственного задания Минобрнауки РФ №4.6351.2017/8.0, а также проекта Минобрнауки РФ № FEUZ-2020-0058 (Н687.42Б/223/20). В этой связи, исследования выполнены в направлениях, прошедших дополнительную научную экспертизу.

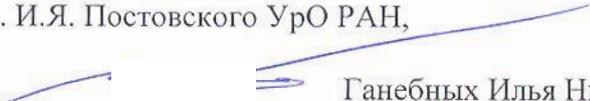
Представленный автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы, соответствует научной специальности, по которой представлена работа. Выводы по диссертации и рекомендации научного и практического характера о перспективах дальнейшей разработки темы исследования достоверны и обоснованы.

Таким образом, представленная на защиту диссертация Сапожниковой Ирины Михайловны «Синтез азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов как потенциальных противодиабетических препаратов является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи

получения азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов и поиска потенциальных противо-диабетических препаратов в синтезированном ряду соединений, имеющей существенное значение для современной органической химии, и соответствует критериям в разделе V, пункты 9-14 Положения о присуждении научных степеней в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный технический университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» версии 3, утвержденного Учёным Советом УрФУ (протокол №6 от 29.06.2021 г.) и введенного в действие с 1.08.2021 г., а её автор, Сапожникова Ирина Михайловна, заслуживает присуждения степени кандидата химических наук по специальности «1.4.3. Органическая химия», наименование отраслей науки «химические, технические», согласно утвержденной номенклатуре научных специальностей в соответствии с приказом Министерства образования и науки Российской Федерации №118 от 24.02.2021.

Официальный оппонент:

руководитель группы хроматомасс-спектрометрии  
Института органического синтеза им. И.Я. Пастовского УрО РАН,  
кандидат химических наук,

 Ганебных Илья Николаевич

7 декабря 2021 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Институт органического синтеза им. И.Я. Пастовского  
Уральского отделения Российской академии наук  
620108, Российская Федерация, г. Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, д. 22/20  
Тел. +7 (343) 362-34-56; адрес сайта в сети Интернет: [www.ios.uran.ru](http://www.ios.uran.ru)  
e-mail: [ing@ios.uran.ru](mailto:ing@ios.uran.ru)

Подпись Ганебных Ильи Николаевича за  
Учёный секретарь ИОС УрО РАН, к.т.н.

 Красникова О.В.