
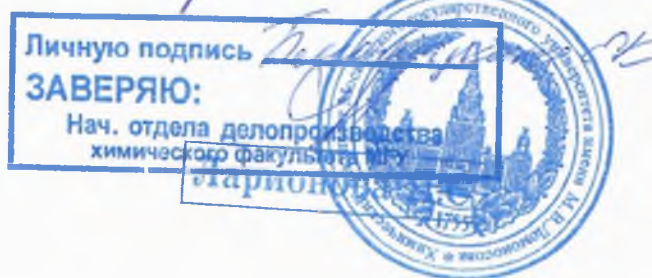


Директору Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки
Институт органической химии им.
Н.Д. Зелинского РАН
академику
Егорову Михаилу Петровичу

Я, Белоглазкина Елена Кимовна, д.х.н., профессор кафедры органической химии Химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова, согласен быть официальным оппонентом диссертационной работы Анисиной Юлии Евгеньевны «Мультикомпонентный дизайн хромено[2,3-*b*]пиридиновых систем», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия в диссертационный совет Д 002.222.01 при ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН.

д.х.н., проф. кафедры органической химии
Химического факультета
МГУ им. М.В. Ломоносова

 Е.К. Белоглазкина



Сведения об официальном оппоненте

1. ФИО оппонента: Белоглазкина Елена Кимовна

2. Ученая степень: доктор химических наук

3. Специальность: 02.00.03 – Органическая химия

4. Список публикаций оппонента по теме диссертации за последние 5 лет:

4.1. Barskaya E. S. , Shorokhov V. V. , Rzhetsky A. V., Khudyakov A.D., Yudin I.V., Tafeenko V.A., Zyk N.V., Beloglazkina E.K. New 2-(2-pyridyl)-substituted benzothiazoles with polyethylene glycol substituents. // *Russian Chemical Bulletin*. — 2019. — Vol. 68, no. 3. — P. 1–6.

4.2. Ivanenkov Y. A., Machulkin A. E., Garanina A. S., Skvortsov D. A., Uspenskaya A. A., Deyneka E. V., Trofimenko A. V., Beloglazkina E. K., Zyk N. V., Koteliansky V. E., Bezrukov D. S., Aladinskaya A. V., Vorobyeva N. S., Puchinina M. M., Riabykh G. K., Sofronova A. A., Malyshev A. S., Majouga A. G. Synthesis and biological evaluation of Doxorubicin-containing conjugate targeting PSMA // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. – 2019. – Т. 29, № 10. – С. 1246-1255.

4.3. Krasnovskaya O. O., Malinnikov V. M., Dashkova N. S., Gerasimov V. M., Grishina I. V., Kireev, II, Lavrushkina S. V., Panchenko P. A., Zakharko M. A., Ignatov P. A., Fedorova O. A., Jonusauskas G., Skvortsov D. A., Kovalev S. S., Beloglazkina E. K., Zyk N. V., Majouga A. G. Thiourea Modified Doxorubicin: A Perspective pH-Sensitive Prodrug // *Bioconjugate Chemistry*. – 2019. – Т. 30, № 3. – С. 741-750.

4.4. Guk D. A., Krasnovskaya O. O., Dashkova N. S., Skvortsov D. A., Rubtsova M. P., Dyadchenko V. P., Yudina E. S., Kosarev M. A., Soldatov A. V., Shapovalov V. V., Semkina A. S., Vlasova K. Y., Pergushov V. I., Shafikov R. R.,

Andreeva A. A., Melnikov M. Y., Zyk N. V., Majouga A. G., Beloglazkina E. K. New ferrocene-based 2-thio-imidazol-4-ones and their copper complexes. Synthesis and cytotoxicity // *Dalton Transactions*. – 2018. – T. 47, № 48. – C. 17357-17366.

4.5. Myannik K. A., Yarovenko V. N., Beloglazkina E. K., Moiseeva A. A., Krayushkin M. M. Novel copper(II), cobalt(II) and nickel(II) complexes with 5-(4-oxo-4*H*-chromen-3-yl)-4,5-dihydro-1,3,4-thiadiazole-2-carboxamide: Synthesis, structure, spectroscopic studies // *Polyhedron*. – 2018. – T. 139. – C. 208-214.

4.6. Myannik K. A., Beloglazkina E. K., Moiseeva A. A., Baryshnikova T. K., Yarovenko V. N., Krayushkin M. M. Synthesis and electrochemical study of 2-carbamoyl-4,5-dihydro-1,3,4-thiadiazole-containing ligands and their complexes with Cu(II), Co(II) and Ni(II) // *Mendeleev Communications*. – 2018. – T. 28, № 1. – C. 79-80.

4.7. Vorozhtsov N. I., Sviridova L. A., Grigorkevich O. S., Korablina D. D., Beloglazkina E. K., Majouga A. G., Zyk N. V. Synthesis 5-(pyrazolin-3-ylmethylidene)-2-thiohydantoins and 2-alkylsulfanyl-5-(pyrazolin-3-ylmethylidene)-3,5-dihydro-4*H*-imidazol-4-ones // *Russian Chemical Bulletin*. – 2017. – T. 66, № 3. – C. 506-510.

4.8. Beloglazkina E. K., Manzheliy E. A., Moiseeva A. A., Maloshitskaya O. A., Zyk N. V., Skvortsov D. A., Osterman I. A., Sergiev P. V., Dontsova O. A., Ivanenkov Y. A., Veselov M. S., Majouga A. G. Synthesis, characterisation, cytotoxicity and antibacterial activity of ruthenium(II) and rhodium(III) complexes with sulfur-containing terpyridines // *Polyhedron*. – 2016. – T. 107. – C. 27-37.

4.9. Barskaya E. S., Beloglazkina E. K., Mazhuga A. G., Yudin I. V., Zyk N. V. Reactions of 2-aminothiophenol with pyridine and imidazolecarboxaldehydes // *Russian Chemical Bulletin*. – 2016. – T. 64, № 8. – C. 1975-1977.

4.10. Beloglazkina E. K., Barskaya E. S., Majouga A. G., Zyk N. V. The first tris(imidazolylbenzothiazole) copper(II) complex // *Mendeleev Communications*. – 2015. – T. 25, № 2. – C. 148-149.

4.11. Moiseeva A. A., Gavrilova G. V., Vykhodtseva L. N., Nikolaeva S. N., Krut'ko D. P., Beloglazkina E. K. Electrochemical reduction of 4-methyl-4-(trichloromethyl)cyclohexa-2,5-dien-1-one // *Russian Journal of General Chemistry*. – 2014. – Т. 84, № 6. – С. 1074-1078.

5. Полное наименование организации, являющейся основным местом работы на момент написания отзыва: Федеральное Государственное Бюджетное Образовательное Учреждение Высшего Образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

6. Должность оппонента: профессор кафедры органической химии

д.х.н., проф. кафедры органической химии

Химического факультета

МГУ им. М.В. Ломоносова

Е.К. Белоглазкина



О Т З Ы В

официального оппонента Белоглазкиной Елены Кимовны
на диссертационную работу Анисиной Юлии Евгеньевны
«МУЛЬТИКОМПОНЕНТНЫЙ ДИЗАЙН ХРОМЕНО[2,3-*b*]ПИРИДИНОВЫХ СИСТЕМ» на
соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03
– Органическая химия

Разработка синтетических подходов к новым кислород- и азот-содержащим полиядерным гетероциклическим соединениям является одной из ключевых областей современной органической химии. Это обусловлено прежде всего широчайшим спектром биологической активности и интересными физико-химическими свойствами подобных гетероциклов, а также важностью с точки зрения методологии органического синтеза обнаруживаемых в ходе их исследования новых классов соединений, содержащих разнообразные функциональные группировки. Очень перспективным и активно развивающимся научным направлением является разработка синтетических подходов к полиазагетероциклам на основе мультикомпонентных реакций, имеющих ряд преимуществ по сравнению с постадийными методами (быстрота синтеза, экологичность, атом-экономичность и т.п.). Диссертационное исследование Ю.Е. Анисиной посвящено созданию и разработке мультикомпонентных методов синтеза хромено[2,3-*b*]пиридинов. Основное содержание диссертационной работы посвящено дизайну хромено[2,3-*b*]пиридиновых систем на основе альдегидов, малонитрила или его димера, C-N кислот или триалкилфосфитов, а также изучению некоторых химических свойств полученных соединений. Кроме того, для ряда соединений выполнен молекулярный докинг и исследование методом порошкового рентгеноструктурного анализа. Учитывая большую востребованность хромено[2,3-*b*]пиридинов, представляющих собой «privileged medicinal scaffold», разработка методов их получения, позволяющих целенаправленно синтезировать полиазагетероциклические продукты с различными типами сочленения гетероциклических фрагментов, является **актуальной**.

Рецензируемая диссертация построена традиционным образом, состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и библиографии. Работа изложена на 240 странице

машинописного текста, список цитируемой литературы включает 165 наименований.

В **обзоре литературы** представлены сведения о различных мультикомпонентных реакциях, приводящих к хромено[2,3-*b*]пиридинам. Обзор структурирован по типам вводимых в реакции СН-кислот и числу взаимодействующих компонентов. Тематика обзора непосредственно связана с обсуждаемыми в следующей части диссертации результатами собственных исследований автора. В обзоре литературы подробно рассмотрены возможные продукты реакций, а также закономерности протекания процессов. Материал логично структурирован; в заключительной части обзора автором делается обоснованный вывод о том, что наиболее перспективным является дизайн целевых хроменопиридинов с использованием гетеро- и карбоциклических СН-кислот, а также о том, что ряд существующих к настоящему времени методов синтеза хромено[2,3-*b*]пиридинов требует усовершенствования и упрощения. Также практически не изучены перегруппировки хромено[2,3-*b*]пиридинов.

На основании проведенного обзора литературы сформулирована общая **цель** исследования – синтез 5-С-замещенных хромено[2,3-*b*]пиридинов с использованием различных СН-кислот, получение 5-Р-замещенных хроменопиридинов, а также изучение перегруппировок и внутримолекулярной циклизации полученных соединений, для достижения которой автором решались следующие **основные задачи**:

- создание методов мультикомпонентного дизайна различных замещенных хромено[2,3-*b*]пиридиновых систем из альдегидов, малононитрила или его димера, С-Н кислот и органических фосфитов на основе использования многокомпонентов реакций
- изучение механизмов образования и химических свойств полученных соединений
- молекулярное моделирование для поиска наиболее достоверной ориентации и конформации лиганда (хромено[2,3-*b*]пиридина) в центре связывания известного белка-мишени
- исследование межмолекулярных водородных связей в твердой фазе в хромено[2,3-*b*]пиридинах методом порошкового рентгеноструктурного

анализа.

В результате проведенного оппонентом анализа можно однозначно заявить, что поставленные задачи полностью выполнены.

Наиболее яркие **научно-практические достижения** представленной работы следующие:

- Разработан метод и оптимизирована методика синтеза 5-С-замещенных хромено[2,3-*b*]пиридинов путем трехкомпонентной трансформации салициловых альдегидов, димера малонитрила и С-Н кислот (5- и 6-членных гетероциклических или карбоциклических соединений). Получен новый тип хромено[2,3-*b*]пиридинов – 5-Р-замещенные хромено[2,3-*b*]пиридины. Осуществлен мультикомпонентный синтез серий хромено[2,3-*b*]пиридинов взаимодействием салициловых альдегидов, С-Н кислот и малонитрила или его димера
- Обнаружены новые перегруппировки в ряду хромено[2,3-*b*]пиридинов: термические перегруппировки дигалогензамещенных 5-(2-гидрокси-6-оксоциклогексил)-5Н-хромено[2,3-*b*]пиридинов в соответствующие 5-(2,3,4,9-тетрагидро-1Н-ксантен-9-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбонитрилы или 9-оксо-5,6,7,8,9,10-гексагидробензо[*b*][1,6]нафтиридин-4-карбонитрилы в зависимости от температурного режима
- Найдена внутримолекулярная окислительная циклизация 5-(2-гидрокси-6-оксоциклогексил)-5Н-хромено[2,3-*b*]пиридинов в соответствующие замещенные 7-амино-13-оксо-10,11,12,13-тетрагидробензо[*b*]хромено[4,3,2-*de*][1,6]нафтиридин-8-карбонитрилы.
- Разработаны системы «катализатор-растворитель» для эффективного получения сложных функционализированных хромено[2,3-*b*]пиридинов из простых и доступных исходных реагентов в одну синтетическую стадию. Ряд реакций удалось осуществить экологичными методами «on solvent» и «on water».

Таким образом, автором в ходе выполнения диссертационного исследования разработан набор новых синтетических методов, которые можно эффективно использовать для направленного получения разнообразных полициклических азотсодержащих конденсированных гетероциклов.

Синтезированные в работе классы соединений перспективны для дальнейшего исследования биологической активности. Предлагаемые в работе Ю.Е. Анисиной подходы к их получению являются оригинальными и носят общий характер, что было показано автором на значительном числе синтетических примеров.

В *экспериментальной части* приводятся данные, необходимые для анализа и понимания полученных результатов, а также проверки их достоверности. Достоверность полученных результатов и выводов обоснована применением комплекса современных экспериментальных физико-химических методов. Структура всех полученных соединений может считаться надежно доказанной. Предлагаемые методики синтеза оптимизированы подбором наиболее подходящего растворителя, времени и температурного режима реакции, а также используемого основания. Для всех выделенных соединений проведено тщательное физико-химическое исследование, включающее широкое использования методик ЯМР, в том числе – двумерных последовательностей, полученные данные подробно описаны при обсуждении результатов, в том числе – с привлечением необходимых иллюстраций, а также рентгеноструктурного исследования. В экспериментальной части диссертации подробно представлены данные спектральных исследований.

Основное содержание диссертационного исследования отражено в 10 статьях, опубликованных в отечественных и зарубежных научных журналах, и в 12 тезисах докладов на научных конференциях.

Таким образом, на основании анализа текста работы и публикаций автора можно заявить, что **цель** работы, сформулированная в постановочной части, автором **достигнута**, а сопутствующие ей **задачи выполнены**. Представленные в работе **научные положения, выводы и рекомендации** являются обоснованными. Автореферат и публикации **полностью отражают** содержание диссертации.

Работа практически лишена методических, синтетических и серьезных оформительских недостатков. Тем не менее, по работе могут быть сделаны некоторые частные замечания:

1. В разделе 2.3.1 стоило более подробно обсудить (с. 120) доказательство строения полученных соединений методами ЯМР спектроскопии, указав важнейшие отличия спектров продуктов **24** от их предшественников **10**.
2. В конце раздела 2.1.9 приводятся интересные данные о протекнии реакции салицилового альдегида, койевой кислоты и *двух эквивалентов* малононитрила продукта **20**, отличающегося по структуре от продукта **19** аналогичной реакции салицилового альдегида, койевой кислоты и *димера* малононитрила. Целесообразно было бы описать в тексте работы механизм образования соединения **20** и причины того, что при его получении возможный продукт **19** образуется лишь в следовых количествах.
3. Приведение в обсуждении результатов полного перечня сигналов ЯМР ^1H и ^{13}C соединения **19d** (с. 112) нецелесообразно, поскольку эти же данные дублируются в экспериментальной части (с. 192-193).
4. Имеется замечание по оформлению работы: при представлении рисунков обычно помимо номеров для них приводятся и названия, хотя в целом работа оформлена очень аккуратно и в тексте отсылки к соответствующим рисункам имеются.

В целом, несмотря на отмеченные замечания, диссертация представляет собой завершённую научно-исследовательскую работу на актуальную тему синтеза новых гетероциклических соединений. В работе разработаны новые общие методы синтеза полиядерных N,O-содержащих гетероциклов, основанные на многокомпонентных реакциях альдегидов, СН-кислот и мономера или димера малононитрила. Работа соответствует паспорту заявленной специальности 02.00.03 – Органическая химия в областях исследований: 1. Выделение и очистка новых соединений. 2. Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования. 3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул.

Научные результаты, полученные диссертантом, имеют существенное значение для развития синтетических подходов к важным классам азот- и кислородсодержащих конденсированных гетероциклов.

На основании проведенного анализа можно заявить, что диссертация соответствует п. 9 Положения о присуждении ученых степеней № 842,

утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации №1168 от 01.10.2018г.), а её автор, Анисина Юлия Евгеньевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук
по специальности 02.00.03 – органическая химия,
профессор кафедры органической химии
Химического факультета МГУ
имени М.В. Ломоносова

Белоглазкина Елена Кимовна

И.о. декана Химического факультета
МГУ имени М.В. Ломоносова,
Чл.-корр. РАН, профессор

Калмыков Степан Николаевич



Почтовый адрес: 119991 Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3
Телефон: +74959391234
Адрес электронной почты: bel@org.chem.msu.ru
Наименование организации:
ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»,
Химический факультет

16 сентября 2019 г.