

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, согласна быть официальным оппонентом диссертационной работы Мулиной Ольги Михайловны на тему **«Химические и электрохимические методы образования C-S, S-N, S-S, S-O связей: синтез соединений с SO₂-фрагментом»**, 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

БЧ
Е.К. Белоглазкина
Личную подпись
ЗАВЕРЯЮ
Нач. отдела
химический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова

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-thiohydantoin 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



ОТЗЫВ

официального оппонента Белоглазкиной Елены Кимовны
на диссертационную работу Мулиной Ольги Михайловны
«Химические и электрохимические методы образования C-S, S-N, S-S, S-O
связей: синтез соединений с SO₂-фрагментом», представленную на соискание
ученой степени кандидата химических наук по специальности
02.00.03 — Органическая химия

Реакции окислительного сочетания активно изучаются в последние десятилетия во всем мире. Они позволяют получать сложные, зачастую недоступные другими способами структуры посредством взаимодействия реакционноспособных частиц, генерируемых из исходных субстратов *in situ* под действием окислителя. Такой подход уменьшает число синтетических стадий, а также количество образующихся отходов по сравнению с процессами традиционного кросс-сочетания, но зачастую такие реакции осложнены побочными процессами переокисления и фрагментации, что делает разработку новых эффективных и селективных методов окислительного сочетания нетривиальной задачей. Настоящая диссертационная работа направлена на поиск и исследование процессов окислительного сочетания с образованием связей углерод-сера и сера-гетероатом с использованием как химических окислителей, так и электрического тока. Представленное исследование, несомненно, **актуально** для органического и электроорганического синтеза, расширения фундаментальных знаний о реакционной способности органических соединений, а также для получения практически важных молекул.

Диссертационная работа Мулиной Ольги Михайловны построена традиционным образом, состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка сокращений и условных обозначений и списка использованной литературы. Работа изложена на 221 странице машинописного текста, библиография насчитывает 562 наименования.

В литературном обзоре представлены данные о процессах окислительного сочетания с образованием S-N связи, открывающие путь ко многим полезным структурам, таким как сульфонил, сульфенил и сулфинил амиды, N-замещенные сульфонил гидразиды, сульфоксимины, сульфаны, различные N,S-гетероциклы. Большинство ссылок относятся к последнему десятилетию. Обзор построен логично, в нем критически проанализированы имеющиеся данные, детально обсуждены механизмы процессов. В заключении отражены основные направления развития этой области химии, а также преимущества и недостатки указанной методологии.

Обсуждение результатов состоит из двух частей, посвященных соответственно использованию солей переходных металлов и электрического тока в качестве окислителей в реакциях окислительного сочетания. Каждому подразделу обсуждения результатов предшествует краткое суммирование актуальных литературных данных по обсуждаемым далее направлениям исследований.

В первой части обсуждения результатов рассматриваются обнаруженные процессы окислительного сульфонилирования стиролов и дикарбонильных соединений под действием солей металлов переменной валентности. Обнаруженный процесс взаимодействия стиролов с сульфонил гидразидами под действием системы $O_2/Cu(I)/Cu(II)$ приводит к β -гидрокисульфонам в качестве основного продукта. Сульфонилирование β -кетозэфиров сульфинатами натрия позволяет получать α -сульфонил β -кетозэфиры или α -сульфонил эфиры: направление реакции контролируется используемым растворителем и температурой процесса.

Во второй части представлены результаты по электрохимическому образованию связей углерод-сера, сера-азот, сера-сера и сера-кислород. Использование электрического тока для проведения реакций окислительного сочетания является довольно сложной задачей, особенно в условиях постоянного тока в неподеленной электрохимической ячейке. В этой связи, разработанные Мулиной О.М. процессы с участием сульфонил гидразидов и сульфинатов

натрия, приводящие к образованию сульфамидов, винил сульфонов, тиосульфонов и сульфонов, являются значительным достижением в области электрохимического окислительного сочетания. Большой интерес также представляет тот факт, что все электроорганические превращения протекают в условиях высокой и сверхвысокой плотности тока. Это позволяет использовать небольшие по площади электроды и получать граммовые количества целевых продуктов за короткое время. Следует отметить, что для каждого процесса приведены предполагаемые механизмы, опирающиеся на литературные источники, а также на проведенные автором контрольные эксперименты и данные циклической вольтамперометрии. В конце каждого подраздела обсуждения результатов приводится краткое заключение, суммирующее результаты соответствующего направления исследований.

Экспериментальная часть настоящей диссертационной работы разбита по частям в соответствии с обсуждением результатов и содержит подробное описание методик синтезов, проведенных диссертантом. Для всех полученных веществ имеются данные ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии, величины R_f , а также температуры плавления для твердых соединений, для ранее не описанных структур дополнительно приведены результаты масс-спектрометрии высокого разрешения и/или элементного анализа. В выводах четко сформулированы полученные Мулиной О.М. результаты.

Основное содержание диссертации отражено в 21 работе, в том числе 5 статьях и одном обзоре, опубликованных в ведущих международных журналах, и в 15 тезисах докладов на всероссийских и международных конференциях.

Работа очень аккуратно оформлена, количество опечаток в ней минимально.

Принципиальных замечаний по работе нет. Однако необходимо отметить некоторые неточности и пожелания к работе.

- В главе 2.1.2. не обсуждается причина значительного увеличения выхода продуктов окисульфонилования при использовании концентрированного кислорода взамен кислорода воздуха. Кроме того, в этом разделе, при

рассмотрении механизма протекающих превращений (Схема 3, с. 79) целесообразно было бы указать, что является вторым продуктом взаимодействия пероксильного радикала С с молекулярным кислородом (помимо кетона **4aa**), и/или обсудить это подробнее в тексте ниже.

- В Таблицах 4, 6 и 7 обсуждения результатов не приведены значения температуры кипения реакционной смеси, при которой проводился процесс сульфонирования дикарбонильных соединений.
- Процессы окислительного сочетания под действием электрического тока обсуждаются, в основном, на примере использования сульфонил гидразидов в качестве S-реагентов. Возможность использования сульфидатов натрия упоминается лишь в главах 2.2.2 и 2.2.5, посвященных электросинтезу сульфамидов и сульфидатов. Возможно ли использование сульфидатов натрия для получения винил сульфидов и тиосульфидатов под действием электрического тока? Какой механизм процесса может быть предложен в этом случае?

В целом, высказанные пожелания не влияют на очень благоприятное впечатление от работы. Она представляет собой серьезное, целостное и интересное исследование на высоком научном уровне с использованием современных физико-химических методов анализа. 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; 7. Выявление закономерностей типа «структура-свойство»; 10. Исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений.

Научные результаты, полученные диссертантом, имеют существенное значение для развития синтетических подходов к важным классам сераорганических соединений.

На основании проведенного анализа можно заявить, что диссертационная работа Мулиной Ольги Михайловны, безусловно, удовлетворяет требованиям

ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842), а ее автор – Мулина Ольга Михайловна 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 им. М.В. Ломоносова

Белоглазкина Елена Кимовна

И.о. декана Химического факультета

МГУ им. М.В. Ломоносова,

член-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: «Федеральное Государственное Бюджетное Образовательное Учреждение Высшего Образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Химический факультет

7 мая 2019 г.