

В диссертационный совет 24.1.092.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского Д.х.н., академику Егорову М.П.


СОГЛАСИЕ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Я, Белоглазкина Елена Кимовна, доктор химических наук, профессор, заведующая лабораторией биологически активных органических соединений Химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова, даю свое согласие выступить в качестве официального оппонента по диссертации Виноградовой Екатерины Евгеньевны на тему: «Синтез новых гетероциклических соединений в реакциях имидазотриазинтионов и N-аминогликолюрилов с электрофильными реагентами» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия и предоставить отзыв в диссертационный совет в установленном порядке.

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; ученое звание; 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) Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» по адресу <https://zioc.ru/events/novosti-dissertacionnyix-sovetov> с момента подписания настоящего согласия.

Приложение: сведения об официальном оппоненте
Доктор химических наук, проф., заведующая
лабораторией биологически активных органических
соединений Химического факультета
МГУ им М.В. Ломоносова

 Е.К. Белоглазкина



Сведения об официальном оппоненте
 по диссертации Виноградовой Екатерины Евгеньевны
 «Синтез новых гетероциклических соединений в реакциях
 имидазотриазинтионов и N-аминотиогликольурилов с электрофильными
 реагентами» по специальности 1.4.3 – Органическая химия
 на соискание ученой степени кандидата химических наук

Фамилия, имя, отчество	Белоглазкина Елена Кимовна
Гражданство	РФ
Ученая степень, наименование отрасли наук, научных специальностей, по которым защищена диссертация	Доктор химических наук (02.00.03)
Ученое звание	Профессор
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	МГУ имени М.В. Ломоносова
Ведомственная принадлежность организации	Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Полное наименование кафедры	Органической химии
Почтовый индекс, адрес организации	119991, ГСП-1, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3
Веб-сайт	http://www.msu.ru/
Телефон	+7(495) 939-16-71
Адрес электронной почты	bel@org.chem.msu.ru
Список основных публикаций в рецензируемых изданиях, монографии, учебники за последние пять лет по теме диссертации (не более 15 публикаций)	1. Spector D. V., Bublely A. A., Beloglazkina E. K., Krasnovskaya O. O. Platinum(IV)-based prodrugs as an alternative to Pt(II)-based drugs: synthesis and biological action // Russ. Chem. Rev. – 2023. – V. 92. – №. 10. – RCR5096. 2. Uspenskaia A. A., Krasnikov P. A., Beloglazkina E. K., Machulkin A. E. Fluorescent conjugates based on prostate- specific membrane antigen ligands as an effective visualization tool for prostate cancer // Biochem. – 2023. – V. 88. – P. 953–967.

3. Klyatskina S. R., Olshanova A. S., Dagaev N. D., Vorozhtsov N. I., Skvortsov D. A., Vasilenko D. A., Averina E. B., Zyk N. V., Beloglazkina E. K. Synthesis of 8-carboxamide-substituted angelicin derivatives // *Russ. Chem. Bull.* – 2023. – V. 72. – №. 24. – P. 1598–1605.

4. Krasnovskaya O. O., Abramchuck D., Erofeev A., Gorelkin P., Kuznetsov A., Shemukhin A., Beloglazkina E. K. Recent Advances in $^{64}\text{Cu}/^{67}\text{Cu}$ -Based Radiopharmaceuticals // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – V. 24. – №. 11. – 9154.

5. Zyk N. Yu., Petrov S. A., Zavertkina M. V., Uspenskaya A. A., Krasnikov P. A., Dashkova N. S., Beloglazkina E. K., Majouga A. G., Zyk N. V., Machulkin A. E. Choice of the optimal synthetic approach for the polypeptide ligands of prostatic specific membrane antigen preparation // *Mendeleev Commun.* – 2023. – V. 33. – №. 4. – P. 472–475.

6. Shybanov D. E., Kukushkin M. E., Hrytseniuk Y. S., Grishin Y. K., Roznyatovsky V. A., Tafeenko V. A., Skvortsov D. A., Zyk N. V., Beloglazkina E. K. [4+2]-Cycloaddition to 5-methylidene-hydantoins and 5-methylidene-2-thiohydantoins in the synthesis of spiro-2-chalcogenimidazolones // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – V. 24. – №. 5. – 5037.


7. Guk D. A., Gibadullina K. R., Burlutskiy R. O., Pavlov K. G., Moiseeva A. A., Tafeenko V. A., Lyssenko K. A., Gandalipov E. R., Shtil A. A., Beloglazkina E. K. New titanocene (IV) dicarboxylates with potential cytotoxicity: synthesis, structure, stability and electrochemistry // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – V. 24. – №. 4. – 3340.

8. Filkina M. E., Baray D. N., Beloglazkina E. K., Grishin Y. K., Roznyatovsky V. A., Kukushkin M. E. Regioselective cycloaddition of nitrile imines to 5-methylidene-3-phenylhydantoin: synthesis and DFT calculations // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – V. 24. – №. 2. – 1289.

	<p>9. Bublely A., Erofeev A., Gorelkin P., Beloglazkina E., Majouga A., Krasnovskaya O. Tacrine-based hybrids: past, present, and future // <i>Int. J. Mol. Sci.</i> – 2023. – V. 24. – №. 2. – 1717.</p> <p>10. Novotortsev V. K., Kuandykov D. M., Kukushkin M. E., Zyk N. V., Beloglazkina E. K. Synthesis of 5-methylidene-2-thio- and 2-selenohydantoins from isothiocyanates or isoselenocyanates and l-serine // <i>Mendeleev Commun.</i> – 2022. – V. 32. – №. 6. – P. 769–770.</p> <p>11. Kukushkin M. E., Karpov N. A., Shybanov D. E., Zyk N. V., Beloglazkina E. K. A convenient synthesis of 3-aryl-5-methylidene-2-thiohydantoins // <i>Mendeleev Commun.</i> – 2022. – V. 32. – №. 1. – P. 126–128.</p> <p>12. Kukushkin M., Novotortsev V., Filatov V., Ivanenkov Ya., Skvortsov D., Veselov M., Shafikov R., Moiseeva A., Zyk N., Majouga A., Beloglazkina E. Synthesis and Biological Evaluation of S-, O- and Se-Containing Dispirooxindoles // <i>Molecules</i> – 2021. – V. 26. – №. 24. – 7645.</p>
<p>Являетесь ли Вы работником Института органической химии им. Н.Д. Зелинского (в том числе по совместительству)?</p>	<p>Не являюсь</p>
<p>Являетесь ли Вы работником (в том числе по совместительству) организации, где работает соискатель ученой степени, его научный руководитель?</p>	<p>Не являюсь</p>
<p>Являетесь ли Вы работником (в том числе по совместительству) организаций, где ведутся научно-исследовательские работы, по которым соискатель ученой степени является руководителем или работником организации-</p>	<p>Не являюсь</p>

заказчика или исполнителем (соисполнителем)?	
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 диссертационного исследования?	Не являюсь

Официальный оппонент, д.х.н., проф.,
 заведующая лабораторией
 биологически активных органических
 соединений Химического факультета
 МГУ им. М.В. Ломоносова

 / Белоглазкина Е.К.



ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Виноградской Екатерины Евгеньевны «Синтез новых гетероциклических соединений в реакциях имидазотриазинтионов и N-аминотиогликольбурилов с электрофильными реагентами», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

Одним из популярных и востребованных направлений современной органической химии является разработка новых универсальных методов получения конденсированных полигетероциклических соединений и исследование их синтетических трансформаций. Наличие в синтезируемых структурах нескольких гетероциклических фрагментов с экзо- и эндоциклическими атомами азота и серы на основании имеющихся в литературе данных позволяет прогнозировать для них различные типы биологической активности. Среди таких полигетероциклических соединений значительный интерес представляют имидазо[4,5-е]-1,2,4-триазин-3-тионы и N-аминотиогликольбурилы, имеющие в составе несколько реакционных центров, способных вступать в реакции с электрофильными агентами и в перегруппировки гетероциклического фрагмента, дающие выход к новым, отличным от исходных, типам гетероциклическим систем. Работа Е.Е. Виноградской является успешным примером разработки регио- и стереоселективных трансформаций производных имидазотиазолов и имидазотиазинов как методов создания сложных гетероциклических молекул с потенциальной биологической активностью, что представляется **важным и актуальным** как с точки зрения развития методологии органического синтеза, так и для выявления потенциальных соединений-лидеров с перспективой их дальнейшего биомедицинского исследования. А учитывая недостаточную разработанность данного научного направления, можно считать, что представленные в диссертации данные характеризуются значительной научной **новизной**.

Во введении автором обоснована актуальность темы диссертации, сформулирована ее общая цель - разработка методов синтеза неизвестных ранее азот- и серосодержащих конденсированных гетероциклических соединений на основе реакций имидазо[4,5-е]-1,2,4-триазин-3-тионов и N-аминотиогликольбурилов с электрофильными реагентами, а также исследование биологической активности полученных соединений. Также во введении поставлены конкретные задачи исследования, которые были последовательно решены в ходе выполнения работы.

Обзор литературных данных посвящен рассмотрению методов получения конденсированных гетероциклических структур взаимодействием соединений, содержащих циклический тиомочевинный фрагмент, с различными электрофильными реагентами (α -галогенкарбонильными соединениями, α -галогенкарбоновыми кислотами и их производными, галогенангидридами, алкил-, алкенил-, алкинил- и арилгалогенидами, и другими). Для некоторых рассматриваемых гетероциклических систем приведены также данные исследования их биологической активности. Обзор написан подробно и тщательно, в отдельных случаях приведены даже детали ЯМР экспериментов из оригинальных работ, рассмотрена стереохимия протекающих реакций; обзор дает четкое представление о современном состоянии исследований по тематике работы. В конце обзора литературы сделан обоснованный вывод о том, что реакции циклических тиомочевин с электрофилами представляют собой удобный и эффективный метод получения различных конденсированных гетероциклических систем.

Основная часть работы (глава 3, Обсуждение результатов) представляет результаты синтетических исследований, установления структуры, физико-химических и биологических свойств полученных соединений, и состоит из восьми разделов. В разделах 3.1 и 3.2 представлены данные о способах синтеза исходных 5,7-дизамещенных пергидроимидазо[4,5-е]-1,2,4-триазин-6-онов(тионов) и замещенных N-аминотиогликольбурилов, соответственно. Раздел 3.3 посвящен

использованию перегруппировки типа Димрота N-аминотиогликольурилов в синтезе 2-гидразоимидазо[4,5-d]тиазолонов. Раздел 3.4 описывает региоселективный синтез новых имидазо[4,5-e]тиазоло[3,2-b][1,2,4]триазинов реакцией имидазотриазинов с пропаргилбромидами. В разделе 3.5 приведены результаты изучения S-алкилирования производных N-аминотиогликольурилов α -бромкетонами с последующей реакцией сочетания по Эшенмозеру, протекающего с экструзией серы. Раздел 3.6 описывает каскадную реакцию тиогликольурилов с α -бромкетонами, приводящую к получению новой гетероциклической системы – имидазо[4,5-d]тиазоло[4,3-b]оксазолов. В разделе 3.7 описан синтез S-алкилзамещенных производных N-аминотиогликольурилов. Наконец, заключительный раздел 3.8 представляет данные исследования биологической активности синтезированных соединений

К основным **научным и практическим достижениям** диссертации можно отнести следующее:

- Разработанный в работе удобный метод синтеза гидразонопроизводных имидазо[4,5-d]тиазола путем кислотно-катализируемой перегруппировки типа Димрота N-(бензилиденамино)тиогликольурилов, а также альтернативный однореакторный способ проведения этой реакции исходя из имидазо[4,5-e]-1,2,4-триазин-3-тионов и ароматических альдегидов без выделения промежуточных аминотиогликольурилов, дающий более высокие выходы целевых продуктов.

- Препаративный региоселективный метод получения новых производных имидазо[4,5-e]тиазоло[3,2-b]-1,2,4-триазина из имидазо[4,5-e]-1,2,4-триазин-3-тионов и пропаргилбромидов без выделения промежуточно образующихся S-пропаргил-замещенных имидазотриазинов.

- Удобный способ синтеза труднодоступных производных имидазо[4,5-d]имидазолов, содержащих электроноакцепторную экзоциклическую C=C связь, с использованием реакции типа Эшенмозера.

- Обнаруженную автором при исследовании взаимодействия N-аминотиогликольурилов с бромметил[арил(гетарил)]кетонами каскадную реакцию с получением новой гетероциклической системы имидазо[4,5-d]тиазоло[4,3-b]оксазола.

- Установление корреляций «структура - биологическая активность в ряду синтезированных соединений».

Экспериментальная часть диссертации содержит подробные методики синтеза всех вновь полученных веществ, многие полученные соединения охарактеризованы данными рентгеноструктурного анализа и/или двумерной ЯМР спектроскопии. **Достоверность** полученных результатов и выводов обоснована применением комплекса современных экспериментальных физико-химических методов. Структура и состав всех вновь полученных соединений может считаться надежно доказанной.

Результаты диссертационной работы опубликованы в 5 статьях в рецензируемых научных журналах, внесенных в Перечень журналов и изданий, рекомендованных ВАК России для опубликования результатов диссертаций. Результаты работы неоднократно докладывались на научных конференциях. Автореферат и публикации в полной мере отражают основное содержание диссертации.

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

Работа практически лишена методических, синтетических и серьезных оформительских недостатков. Тем не менее, по диссертации имеются некоторые вопросы и частные замечания:

1. При обсуждении Схемы 3 (с. 55), описывающей сужение триазинанового цикла с образованием имидазолидинового, не очень высокие выходы тиогликольурилов **5a-t** объясняются побочным процессом, при котором вместо стадии рециклизации может происходить отщепление тиосемикарбазона (гетеро)ароматического альдегида. Проводилось ли выделение таких побочных продуктов?
2. С. 63, Схема 10: не происходит ли в реакциях с дитиосодержащими исходными соединениями **3d,e** конкурирующей реакции алкилирования по экзоциклическому атому серы пятичленного цикла, были ли зафиксированы такие продукты?
3. Продукт **7a** в Схемат 10 (с. 63) и 17 (с. 67) изображен по-разному.
4. Раздел 3.5: есть ли предположения, почему для исследуемых субстратов использование фосфорсодержащей тиофильной добавки (трифенилфосфина) приводит к ухудшению выхода целевого продукта, в противоположность большинству представленных в литературе реакций подобного типа?
5. В работе имеются отдельные опечатки и неудачные выражения, хотя число их невелико.

В целом, несмотря на отмеченные замечания, диссертационное исследование Е.Е. Виноградовой «Синтез новых гетероциклических соединений в реакциях имидазотриазинтионов и N-аминотиогликольурилов с электрофильными реагентами» является завершённой научно-квалификационной работой, в которой разработаны новые селективные методы получения полициклических азот- и серосодержащих гетероциклов. Работа удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям «Положением о присуждении 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; от 11.09.2021 г. № 1539), а её

автор – Виноградова Екатерина Евгеньевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Официальный оппонент:

профессор, заведующая лабораторией биологически активных органических соединений химического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», доктор химических наук по специальности 1.4.3 (02.00.03) - Органическая химия

8 февраля 2024 г.

Белоглазкина Елена Кимовна

Контактные данные: Раб. тел.: +7(495)9391234; e-mail: bel@org.chem.msu.ru

Адрес места работы: 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3.

Подпись Белоглазкиной Е.К. заверяю
И.о. декана химического факультета
МГУ имени М.В. Ломоносова
профессор РАН



Карлов С.С.