

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 Демина Дмитрия Юрьевича на тему «Синтез и реакционная способность **3-тиокарбамоилхромон**ов», 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



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. Vyhivskiy O., Laikov D. N., Finko A. V., Skvortsov D.A., Zhirkina I.V., Tafeenko V.A., Zyk N.V., Majouga A.G., Beloglazkina E.K. Ullmann-type C-Se Cross-Coupling in the Hydantoin Family: Synthesis, Mechanistic Studies, and Tests of Biological Activity. // *Journal of Organic Chemistry*. — 2020. — Vol. 85, no. 5. — P. 3160–3173.

4.2. 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.

4.3. 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. – T. 29, № 10. – С. 1246-1255.

4.4. 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. – T. 30, № 3. – C. 741-750.

4.5. 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.

4.6. 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.

4.7. 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.

4.8. 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.

4.9. 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.

4.10. 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. – Т. 64, № 8. – С. 1975-1977.

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

4.12. 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

БФ

Е.К. Белоглазкина



ОТЗЫВ

официального оппонента Белоглазкиной Елены Кимовны
на диссертационную работу Демина Дмитрия Юрьевича

«Синтез и реакционная способность

3-тиокарбамоилхромонов», представленную на соискание ученой степени
кандидата химических наук по специальности

02.00.03 — Органическая химия

Диссертационная работа Демина Дмитрия Юрьевича посвящена разработке синтетических подходов к производным 3-тиокарбамоилхромонов и исследованию их реакционной способности. Учитывая важность гетероциклической системы хромонов при создании перспективных фармакологических веществ, а также малую исследованность синтезированных и изученных в диссертации тиокарбамоилсодержащих хромонов, тематика исследования представляется актуальной и перспективной.

Диссертационная работа построена традиционным образом, состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, и списка использованной литературы. Работа изложена на 106 страницах машинописного текста, список цитируемой литературы насчитывает 121 наименование.

Литературный обзор посвящён описанию известных подходов к синтезу тиокарбамоильных фрагментов и хромонов, а также реакционной способности тиокарбамоилхромонов. Обзор построен логично, в нем критически проанализированы имеющиеся данные, обсуждены механизмы происходящих процессов.

Обсуждение результатов состоит из трех частей. В первой части представлена разработка методологии получения 3-тиокарбамоилхромонов. В диссертации представлен новый метод синтеза 3-тиокарбамоилхромонов взаимодействием изотиоцианатов с орто-гидроксиариленаминами, содержащими третичные аминогруппы. При этом было установлено, что при

реакции изотиоцианатов с енаминонами, имеющими вторичную аминогруппу образуются 2Z,3E-3-[(фениламино)метиле]-2-(фенилимино)хроман-4-оны, т.е. циклизация проходит с участием тиокарбонильной группы.

Вторая часть обсуждения результатов посвящена изучению реакционной способности полученных 3-тиокарбамоилхромонов, а именно их реакций с гидразинами, аминами, щелочью и малонитрилом, а также электрофильным реакциям тиокарбамоилхромонов. Установлено, что реакции с гидразинами и аминами сопровождаются протеканием домино-процессов, приводящих к образованию гидразонов 2-аминохромон-3-карбальдегидов и 2,3-диимино-2,3-дигидро-4Н-хромен-4-онов соответственно. При взаимодействии с щелочью был получен 2-анилино-3-формилхромон, в результате реакции с малонитрилом - 2,5-дигидро-1Н-хромено[2,3-*b*]пиридин-3-карбонитрилы или 2-имино-5-оксо-1-фенил-2,5-дигидро-1Н-хромено[2,3-*b*]пиридин-3-карботиоамиды в зависимости от природы заместителей в тиокарбамоильном фрагменте. Также был разработан новый метод получения полифункциональных производных тиофена на основе взаимодействия 3-тиокарбамоилхромонов с бромкетонами или бромметилхромонами.

В третьем разделе представлены результаты биологических испытаний 3-тиокарбамоилхромонов. Установлено, что ряд полученных производных 3-тиокарбамоилхромонов обладает антибактериальной активностью против золотистого стафилококка.

Экспериментальная часть диссертационной работы содержит подробное описание методик синтезов, проведенных диссертантом. Для полученных веществ имеются данные ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии, а также температуры плавления для твердых соединений, для ранее не описанных структур дополнительно приведены результаты масс-спектрометрии высокого разрешения.

Основное содержание диссертации отражено в 11 публикациях, в том числе 4 статьях и в 7 тезисах докладов на всероссийских и международных конференциях.

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

- На с. 49 отмечается, что по данным таблицы 2 заместители в изотиоцианатах оказывают значительное влияние на протекание реакции, при этом электроноакцепторные заместители способствуют процессу образования тиокарбоксамидов **26**. Однако, по данным указанной таблицы, 4-Ф-фенилизотиоцианат дает в реакции выход всего 15%. Желательно было бы прокомментировать данный факт.
- Геометрия экзоциклических двойных C=C и C=N связей соединения **20** по-разному изображена в схемах реакции и на двумерных спектрах (см., например, с. 50-51), что создает некоторую путаницу в понимании их истинной конфигурации.
- Для ряда полученных соединений, например, соединений **46** и **47**, в структуре может присутствовать внутримолекулярная водородная связь, которую возможно наблюдать в ИК-спектрах, и выявление (или отсутствие) которой могло бы дать дополнительные данные о геометрии синтезированных соединений. Было бы целесообразно обсудить данные ИК спектроскопии указанных соединений более детально.
- В некоторых схемах обсуждения результатов не указаны выходы полученных соединений. В случаях низких выходов (например, продукта реакции 3-тиокарбамоилхромонов с щелочью) неясно, что представляют собой другие продукты реакции.
- Структура медного комплекса **52** подтверждена данными HRMS, однако, указанный для него в экспериментальной части ион $[C_{32}H_{20}N_2O_4S_2Cu]^+$ соответствует по составу M-2Cl, и, следовательно, должен представлять собой двухзарядный катион и наблюдаться при вдвое меньшем m/z.
- Данные по антибактериальной активности исследованных веществ хорошо бы сравнить с используемыми в практике соединениями, для оценки потенциала практического использования.

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».

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

На основании проведенного анализа можно заявить, что диссертационная работа Демина Дмитрия Юрьевича, 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 – Демин Дмитрий Юрьевич 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

Декан 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

3 декабря 2020 г.