

В диссертационный совет 24.1.092.01 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата химических наук при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

СОГЛАСИЕ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Я, Белоглазкина Елена Кимовна, доктор химических наук, профессор кафедры органической химии Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, даю свое согласие выступить в качестве официального оппонента по диссертации Галочкина Антона Андреевича на тему: «Синтез новых фармакологически ориентированных производных имидазо[4,5-*d*]имидазола» 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-dissertaczionnyix-sovetov> с момента подписания настоящего согласия.

Приложение: сведения об официальном оппоненте
Д.х.н., проф. кафедры органической химии
Московского государственного университета
имени М.В. Ломоносова

 Е.К. Белоглазкина

30 октября 2024 г.

Личную подпись *Белоглазкина Е.К.*
ЗАБЕРЯЮ: 
з.д.н. Нач. отдела делопроизводства
химического факультета МГУ  Катюстина Т.А.


Сведения об официальном оппоненте
 по диссертации Галочкина Антона Андреевича
 «Синтез новых фармакологически ориентированных производных
 имидазо[4,5-*d*]имидазола» 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 науки, 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	ФГБОУ ВО МГУ
Ведомственная принадлежность организации	Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Полное наименование кафедры	Кафедра органической химии
Почтовый индекс, адрес организации	119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3, химический факультет МГУ имени М.В.Ломоносова
Веб-сайт	http://www.chem.msu.ru/
Телефон	8-916-546-48-54
Адрес электронной почты	beloglazki@mail.ru
Список основных публикаций в рецензируемых изданиях, монографии, учебники за последние пять лет по теме диссертации (не более 15 публикаций)	1. [4+2]-Cycloaddition to 5-Methylidene-Hydantoins and 5-Methylidene-2-Thiohydantoins in the Synthesis of Spiro-2-Chalcogenimidazolones / D.E. Shybanov, M.E. Kukushkin, Ya.S. Hrytseniuk, Yu.K. Grishin, V.A. Roznyatovsky, V.A. Tafeenko, D.A. Skvortsov, N.V. Zyk, E.K. Beloglazkina // <i>Int. J. Mol. Sci.</i> 2023, 24, 5037. 2. Regioselective cycloaddition of nitrile imines to 5-methylidene-3-phenyl-hydantoin: Synthesis and DFT

- calculations./ M. E. Filkina, D. N. Baray, Y. K. Grishin, V.A. Roznyatovsky, M.E. Kukushkin, E. K. Beloglazkina // *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 1289.
3. A convenient E-diastereoselective synthesis of NH-isatin N'-arylimines via the aza-Wittig reaction / V. E. Filatov, D. A. Iuzabchuk, B. N. Tarasevich, N. V. Zyk, E. K. Beloglazkina // *Mendeleev Commun.* 2022, 32, 634-636.
4. Diffusion mixing with a volatile tertiary amine as a very efficient technique for 1,3-dipolar cycloaddition reactions proceeding via dehydrohalogenation of stable precursors of reactive dipoles. / D.E. Shybanov, M.E. Filkina, M.E. Kukushkin, Y. K. Grishin, V. A. Roznyatovsky, N. V. Zyk, E.K. Beloglazkina. // *New J. Chem.* 2022, 46, 18575–18586.
5. Electrochemical detection of a novel pt(iv) prodrug with the metronidazole axial ligand in the hypoxic area. / D.V. Spector, A.S. Erofeev, P.V. Gorelkin, A.N. Vaneev, R.A. Akasov, N.V. Ul'yanovskiy, V.N. Nikitina, A.S. Semkina, K.Y. Vlasova, M.A. Soldatov, A.L. Trigub, D.A. Skvortsov, A.V. Finko, N.V. Zyk, D.A. Sakharov, A.G. Majouga, E.K. Beloglazkina, O.O. Krasnovskaya. // *Inorg. Chem.* 2022, 61, 14705–14717.
6. Dispirooxindoles Based on 2-Selenoxo-Imidazolidin-4-Ones: Synthesis, Cytotoxicity and ROS Generation Ability / V. K. Novotortsev, M. E. Kukushkin, V. A. Tafeenko, D. A. Skvortsov, B. N. Tarasevich, A. S. Erofeev, A. G. Majouga, N. V. Zyk, E. K. Beloglazkina, M. E. Kukushkin // *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 2613.
7. Discovery of bivalent galnac-conjugated betulin as a potent asgpr-directed agent against hepatocellular carcinoma. / E.Y. Yamansarov, E.V. Lopatukhina, S.A. Evteev, D.A. Skvortsov, A.V. Lopukhov, S.V. Kovalev, A.N. Vaneev, D.O. Shkil', R.A. Akasov, A.N. Lobov, V.A. Naumenko, E.N. Pavlova, O.O. Ryabaya, O.Y. Burenina, Y.A. Ivanenkov, N. L. Klyachko, A.S. Erofeev, P.V. Gorelkin, E.K. Beloglazkina, A.G. Majouga. // *Bioconjugate Chem.* 2021, 32,763–781.

	<p>8. New small-molecule glycoconjugates of docetaxel and galnac for targeted delivery to hepatocellular carcinoma. / R.A. Petrov, S.R. Mefedova, E.Y. Yamansarov, S.Y. Maklakova, D.A. Grishin, E.V. Lopatukhina, O.Y. Burenina, A.V. Lopukhov, S.V. Kovalev, Y.V. Timchenko, E.E. Ondar, Y.A. Ivanenkov, S.A. Evteev, A.N. Vaneev, R.V. Timoshenko, N.L. Klyachko, A.S. Erofeev, P.V. Gorelkin, E.K. Beloglazkina, A.G. Majouga. // <i>Molecular Pharm.</i> 2021, 18, 461–468.</p> <p>9. Psmatargeted low-molecular double conjugates for diagnostics and therapy. / S.A. Petrov, N.Y. Zyk, A.E. Machulkin, E.K. Beloglazkina, A.G. Majouga. // <i>Eur. J. Med. Chem.</i> 2021, 225, 113752.</p> <p>10. cis-Diastereoselective synthesis of spirooxindolo-β-lactams by Staudinger cycloaddition with TsCl as activating co-reagent. / V. Filatov, J. Kuznetsova, L. Petrovskaya, D. Yuzabchuk, V. Tafeenko, N. Zyk, E. Beloglazkina // <i>ACS Omega</i> 2021, 6, 22740–22751.</p>
<p>Являетесь ли Вы работником Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской Академии Наук (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-заказчика или исполнителем</p>	<p>Не являюсь</p>

(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 теме диссертационного исследования?	Не являюсь

Подпись д.х.н., проф. Белоглазкиной Е. К. удостоверяю  / Белоглазкина Е.К.
Ученый секретарь МГУ _____

«30» октября 2024



О Т З Ы В

официального оппонента на диссертацию Галочкина Антона Андреевича «СИНТЕЗ НОВЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ ОРИЕНТИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗО[4,5-d]ИМИДАЗОЛА», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

Соединения ряда гликольурилов и структурно подобные молекулы представляют значительный интерес в связи с широким спектром проявляемой этими соединениями биологической активности. При этом замена кислородного атома гликольурилов на атомы других халькогенов – серу и селен – во многих случаях приводит к изменению биологических характеристик, в частности, изменению способности генерировать активные формы кислорода. С этой точки зрения разработка методов синтеза новых производных имидазо[4,5-d]имидазола с «тяжелыми» халькогенами представляет важную научно-практическую задачу. Поэтому **актуальной** задачей синтетической органической химии является разработка методов селективного получения подобных соединений и исследование их биологических свойств. А наличие в структуре гликольурилов и структурно подобных молекул нескольких гетероатомов и как электрофильных, так и нуклеофильных центров делает получаемые молекулы очень полезными для дальнейших синтетических трансформаций.

Соединения, содержащие несколько различных фармакофорных фрагментов в одной молекуле, часто демонстрируют синергетизм биологического действия, проявляя большую активность, чем простая комбинация двух отдельных молекул. С этой точки зрения **важным и актуальным** представляется также представленное в работе А.А. Галочкина исследование возможности получения конъюгатов, содержащих помимо фрагмента гликольурила изатиновый, халькогеназолидиновый или

селеномочевинный фрагмент. Учитывая недостаточную разработанность синтеза подобных соединений, можно заключить, что представленная работа обладает значительной научной **новизной**.

Целью работы А.А. Галочкина явилась разработка методов получения новых производных имидазо[4,5-d]имидазола с селеномочевинным, тиазолидиновым, селеназолидиновым и оксиндольным фрагментами на основе тиогликольбурилов и их изотиоурониевых солей с последующим изучением биологической активности полученных соединений.

Во введении диссертации представлены общие сведения о работе, об актуальности темы исследований, её степени разработанности, научной новизне, теоретической и практической значимости. Сформулированы цели и задачи исследования, которые могут быть разделены на три основных раздела:

- Разработка методов синтеза тио(семи)тио)гликольбурилов, в том числе энантиомерно чистых, и их изотиоурониевых солей.
- Разработка методов получения новых производных имидазо[4,5-d]имидазола с дополнительными селеномочевинным, тиазолидиновым, селеназолидиновым и оксиндольным фрагментами.
- Исследование биологической активности полученных соединений.

В обзоре литературы представлены данные по методам синтеза пяти- и шестичленных азотсодержащих гетероциклов с экзоциклической связью C=Se. Имеются материалы о синтезе селенонов на основе солей гетероциклических соединений, на основе гетероциклов, содержащих тиомочевинный фрагмент, на основе изоселеноцианатов, а также из селеномочевин, гетероциклических соединений на основе β- и γ-диаминов, и другие методы синтеза, не относящиеся ни к одной из перечисленных групп. Обзор достаточно объемный, насчитывает 179 литературных ссылок и дает полную картину современных методов получения гетероциклических и полигетероциклических соединений с селеномочевинным фрагментом. В

конце обзора делается вывод о наиболее распространенных методах получения селенсодержащих производных азотистых гетероциклов. Целесообразно было бы также привести в конце обзора заключение о «белых пятнах» в методах получения таких соединений, заполнить которые призвано текущее исследование.

Раздел «Обсуждение результатов» состоит из пяти подразделов. В первом описан синтез исходных соединений, во втором представлены данные изучения синтетических подходов к семиселено- и тиоселеногликольурилам, в третьем описан синтез первых представителей новых гетероциклических систем - 3,3а-дигидро-1Н-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-b]тиазолов и 3,3а-дигидро-1Н-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-b][1,3]селеназолов. Четвертый раздел диссертационной работы посвящен синтезу гибридных молекул, содержащих фрагменты имидазо[4,5-d]имидазола и оксиндола, а заключительный, пятый раздел – исследованию биологической активности полученных соединений.

Среди наиболее ярких **научно-практических достижений** работы можно выделить:

- Разработку и оптимизацию препаративных методов функционализации имидазо[4,5-d]имидазолов с получением широкого круга ранее неизвестных их производных с различными комбинациями экзоциклических атомов халькогенов в составе этих молекул (тио(семитио)-, тиоселено(семиселено)гликольурилов, 3,3а-дигидро-1Н-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-b]тиазолов и 3,3а-дигидро-1Н-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-b][1,3]селеназолов, конъюгатов гликольурилов и их аналогов, содержащих имидазо[4,5-d]имидазольный и оксиндольный фрагменты).
- Разработку методов синтеза ранее недоступных 1-замещённых, в том числе энантиомерно чистых, 1-алкил-4-метил-, 1,3,4-триалкилсемитиогликольурилов и 1,3-дизамещённых тиогликольурилов.
- Универсальный метод селенирования тио(семитио)гликольурилов

путем последовательных S-метилирования и взаимодействия с NaHSe .

- Предложен метод получения новых гетероциклических систем (3,3a-дигидро-1H-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-b]тиазолов и 3,3a-дигидро-1H-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-b][1,3]селеназолов) взаимодействием 1,3-дизамещенных тио(семитио)-, тиоселено(семиселено)гликольурилов с диэтилацетилендикарбоксилатом.

- Метод получения азинов, содержащих фрагмент имидазо[4,5-d]имидазола и оксиндола, из изотиоурониевых солей и гидразина с последующей конденсацией с изатинами; исследование изомеризации данных азинов в различных условиях.

- Выявленная высокая ингибирующая активность ряда синтезированных тиоселено(семиселено)гликольурилов в отношении грибов-фитопатогенов при низкой цитотоксичности.

Работа выполнена на высоком экспериментальном и теоретическом уровне. Для исследованных реакций проведена тщательная оптимизация и подбор условия для получения максимальных выходов целевых продуктов, в начале изучения каждая реакция неоднократно тестировалась в разных условиях для определения оптимального метода проведения синтеза. Во многих случаях проводилось сравнение двух альтернативных синтетических подходов к одному и тому же классу соединений. Для многих реакций проведен ЯМР-мониторинг их протекания, после которого принималось решение о целесообразности использования того или иного синтетического подхода. Структура полученных молекул доказана с применением широкого круга физико-химических методов (ЯМР-спектроскопия, в том числе двумерные методики, ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия, РСА). Это подтверждает достоверность полученных результатов. В конце каждого подраздела обсуждения результатов приводится краткое заключение, суммирующее его результаты. Работа тщательно и аккуратно оформлена, хорошо проиллюстрирована.

Основное содержание исследования изложено в 6 статьях в рецензируемых журналах и в 6 тезисах докладов на российских и международных научных конференциях.

Таким образом, 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 и автореферат **полностью отражают** содержание диссертации.

Работа лишена каких-либо серьезных методических и синтетических недостатков. Тем не менее, по диссертации имеются некоторые частные вопросы и замечания, не носящие принципиального характера:

1. При описании синтеза хиральных соединений в работе не удалось обнаружить данные о том, каким образом подтверждалась энантиомерная чистота полученных соединений, какую энантиомерную чистоту имели исходные хиральные мочевины и не происходило ли их частичной рацемизации в процессе синтеза.
2. Схема 9 (с. 82): чем различаются соединения $8m'$ и $8m''$?
3. Почему выходы энантиомеров $5z$ и $5aa$ (с.84, схема 24, выходы 21% и 25%) оказываются намного выше, чем выход соответствующего рацемата $5y'$ (15%)?

В целом, диссертационное исследование Галочкина Антона Андреевича является законченной научно-квалификационной работой, в которой впервые разработаны методы получения новых производных имидазо[4,5-d]имидазола, в том числе с селеномочевинным, тиазолидиновым, селеназолидиновым и оксиндольным фрагментами на основе тиогликольбурилов и их изотиоурониевых солей и изучена биологическая

активность полученных соединений. Работа соответствует требованиям, предъявляемым ВАК Минобрнауки РФ к диссертациям на соискание ученой степени доктора химических наук, согласно пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), а её автор, Галочкин Антон Андреевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук по специальности
1.4.3. (02.00.03) Органическая химия,
доцент, профессор кафедры органической химии
химического факультета федерального
государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Московский государственный университет
имени М.В. Ломоносова»

02 12 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.