

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

СОГЛАСИЕ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Я, Ларионов Владимир Анатольевич, кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории асимметрического катализа №116 ФГБУН ИНЭОС РАН им. А.Н. Несмеянова, даю свое согласие выступить в качестве официального оппонента по диссертации Виноградова Дмитрия Борисовича на тему: «Имидазотиазолотриазины и имидазотиазинотриазины: синтез и химические свойства» 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
Кандидат химических наук, с.н.с. лаборатории №116
ИНЭОС им. А.Н. Несмеянова РАН

Подпись к.х.н. В.А. Ларионова удостоверяю
Ученый секретарь ИНЭОС РАН, к.х.н.


В.А. Ларионов


Е.Н. Гулакова

29 января 2024 г.

Сведения об официальном оппоненте
 по диссертации Виноградова Дмитрия Борисовича
 «Имидазотиазолотриазины и имидазотиазинотриазины: синтез и химические свойства» по специальности 1.4.3 – Органическая химия
 на соискание ученой степени кандидата химических наук

Фамилия, имя, отчество	Ларионов Владимир Анатольевич
Гражданство	РФ
Ученая степень, наименование отрасли наук, научных специальностей, по которым защищена диссертация	Кандидат химических наук (02.00.03)
Ученое звание	
Полное наименование организации в соответствии с уставом	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук»
Сокращенное наименование организации в соответствии с уставом	ФГБУН ИНЭОС РАН
Ведомственная принадлежность организации	Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Полное наименование лаборатории	Лаборатория асимметрического катализа
Почтовый индекс, адрес организации	119991, ГСП-1, Москва, ул. Вавилова, д. 28, стр. 1
Веб-сайт	http://ineos.ac.ru/
Телефон	(499) 135-92-02
Адрес электронной почты	larionov@ineos.ac.ru
Список основных публикаций в рецензируемых изданиях, монографии, учебники за последние пять лет по теме диссертации (не более 15 публикаций)	<p>1. Fu C., He L., Chang X., Cheng X., Wang Z. F., Zhang Z., Larionov V. A., Dong X.-Q., Wang C.-J. Copper/Ruthenium Relay Catalysis for Stereodivergent Access to δ-Hydroxy α-Amino Acids and Small Peptides // <i>Angew. Chem. Int. Ed.</i> – 2024. – e202315325.</p> <p>2. Gugkaeva Z. T., Stukalova M. P., Smol'yakov A. F., Tsaloev A. T., Maleev V. I., Larionov V. A. Asymmetric Metal-Templated Approach to Amino Acids with a CF₃-Containing 3,2'-Pyrrolidinyl Spirooxindole Core via a Michael/Mannich</p>

[3+2]-Cycloaddition Reaction // Adv. Synth. Catal. – 2023. 10.1002/adsc.202301214.

3. Arsenov M. A., Stoletova N. V., Smol'yakov A. F., Savel'yeva T. F., Maleev V. I., Loginov D. A., Larionov V. A. The Synthetic Route to Artificial Chiral α -Amino Acids Featuring a 3,4-Dihydroisoquinolone Core through a Rh(III)-Catalyzed Functionalization of Allyl Group in the Chiral Ni(II) Complexes // Org. Biomol. Chem. – 2023. – V. 21. №. – 46. – P. 9143–9149.

4. Hakobyan H. I., Jamgaryan S. M., Sargsyan A. S., Danghyan Y. M., Larionov V. A., Maleev V. I., Saghyan A. S., Mardiyan Z. Z. A Stereoselective Entry to Enantiopure (S)-2-Amino-2-methyl-5-arylpent-4-ynoic Acids and Evaluation of Their Inhibitory Activity against Bacterial Collagenase G // Symmetry. – 2023. – V. 15. – №. 10. – 1924.

5. Gromova M. A., Kharitonov Y. V., Rybalova T. V., Larionov V. A., Golubeva T. S., Shults E. E. Synthetic Transformations of Higher Terpenoids. 42. Synthesis of New 18-nor-4-(Carboxyethyl)isopimara-7,15-diene Derivatives and Their Cytotoxicity Assessment on MCF7, U-87 MG, and DU 145 Cancer Cell Lines // Russ. J. Bioorganic Chem. – 2023. – V. 49. – №. 5. – P. 1076–1088.

6. Tovmasyan A. S., Mkrtchyan A. F., Khachatryan H. N., Hayrapetyan M. V., Hakobyan R. M., Poghosyan A. S., Tsaturyan A. H., Minasyan E. V., Maleev V. I., Larionov V. A., Ayvazyan A. G., Shibata N., Roviello G. N., Saghyan A. S. Synthesis, Characterization, and Study of Catalytic Activity of Chiral Cu(II) and Nickel(II) Salen Complexes in the α -Amino Acid C- α Alkylation Reaction // Molecules. – 2023. – V. 28. – №. 3. – 1180.

7. Khromova O. V., Emelyanov M. A., Stoletova N. V., Bodunova E. E., Prima D. O., Smol'yakov A. F., Eremenko I. L., Maleev V. I., Larionov V. A. Post-Modification of Octahedral Chiral-at-Metal Cobalt(III) Complexes by Suzuki-Miyaura Cross-

Coupling and Evaluation of Their Catalytic Activity // *Organometallics*. – 2023. – V. 42. – №. 18. – P. 2505–2513.

8. Arsenov M. A., Stoletova N. V., Savel'yeva T. F., Smol'yakov A. F., Maleev V. I., Loginov D. A., Larionov V. A. Asymmetric Metal-Templated Route to Amino Acids with an Isoquinolone Core via a Rh(III)-Catalyzed Coupling of Aryl Hydroxamates with Chiral Propargylglycine Ni(II) Complexes // *Org. Biomol. Chem.* – 2022. – V. 20. – №. 47. – P. 9385–9391.

9. Gugkaeva Z. T., Mardiyani Z. Z., Smol'yakov A. F., Poghosyan A. S., Saghyani A. S., Maleev V. I., Larionov V. A. Sequential Heck Cross-Coupling and Hydrothiolation Reactions Taking Place in the Ligand Sphere of a Chiral Dehydroalanine Ni(II) Complex: Asymmetric Route to β -Aryl Substituted Cysteines // *Org. Lett.* – 2022. – V. 24. – №. 33. – P. 6230–6235.


10. Gugkaeva Z. T., Panova M. V., Smol'yakov A. F., Medvedev M. G., Tsaloev A. T., Godovikov I. A., Maleev V. I., Larionov V. A. Asymmetric Metal-Templated Route to Amino Acids with 3-Spiropyrrolidine Oxindole Core via a 1,3-Dipolar Addition of Azomethine Ylides to a Chiral Dehydroalanine Ni(II) Complex // *Adv. Synth. Catal.* – 2022. – V. 364. – №. 14. – P. 2395–2402.

11. Khromova O. V., Emelyanov M. A., Smolyakov A. F., Fedyanin I. V., Maleev V. I., Larionov V. A. A Family of Well-Defined Chiral-at-Cobalt(III) Complexes as Metal-Templated Hydrogen Bond Donor (HBD) Catalysts: Effect of Chirality at Metal Center on Stereochemical Outcome of Reaction // *Inorg. Chem.* – 2022. – V. 61. – №. 14. – P. 5512–5523.

12. Emelyanov M. A., Lisov A. A., Medvedev M. G., Maleev V. I., Larionov V. A. Cobalt(III) Complexes as Bifunctional Hydrogen Bond Donor Catalysts Featuring Halide Anions for Cyclic Carbonate Synthesis at Ambient Temperature and Pressure: A

	<p>Mechanistic Insight // Asian J. Org. Chem. – 2022. – V. 11. – №. 5. – e202100811.</p> <p>13. Emelyanov M. A., Stoletova N. V., Smol'yakov A. F., Il'in M. M., Maleev V. I., Larionov V. A. Synthesis and a Catalytic Study of Diastereomeric Cationic Chiral-at-Cobalt Complexes Based on (R,R)-1,2-Diphenylethylenediamine // Inorg. Chem. – 2021. – V. 60. – №. 18. – P. 13960–13967.</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-заказчика или исполнителем (соисполнителем)?</p>	<p>Не являюсь</p>
<p>Являетесь ли Вы членом Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования науки Российской Федерации?</p>	<p>Не являюсь</p>
<p>Являетесь ли Вы членом экспертных советов Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования науки Российской Федерации?</p>	<p>Не являюсь</p>
<p>Являетесь ли Вы членом диссертационного совета, принявшего диссертацию к</p>	<p>Не являюсь</p>

защите?	
Являетесь ли Вы соавтором соискателя степени по опубликованным работам по диссертационного исследования?	Не являюсь

 / Ларионов В.А.

Подпись к.х.н. В.А. Ларионова удостоверяю
Ученый секретарь ИНЭОС РАН, к.х.н.



/ Гулакова Е.Н.

«29» января 2024 г.

О Т З Ы В

официального оппонента Ларионова Владимира Анатольевича
на диссертационную работу **Виноградова Дмитрия Борисовича**
**«ИМИДАЗОТИАЗОЛОТРИАЗИНЫ И ИМИДАЗОТИАЗИНОТРИАЗИНЫ:
СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА»**,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальности 1.4.3 Органическая химия

Синтез новых классов гетероциклических соединений с биоактивными свойствами для потенциального применения является одним из важнейших и востребованных направлений синтетической органической химии. Несмотря на сложность и существующие проблемы в синтезе гетероциклических молекул, получаемые конденсированные системы имеют большой интерес в целях биохимических исследований и в медицинской химии. В ряду известных гетероциклов выделяются функционализированные азот- и серосодержащие соединения, в частности имеющие тиазоло[2,3-с][1,2,4]триазиновые фрагменты, которые, как известно, проявляют противовоспалительные, антимикробные, нейротропные и противопаразитарные свойства. В этой связи химиками-синтетиками ведутся разного рода исследования по разработке новых методов синтеза и получения азот- и серосодержащих гетероциклических молекул, где одним из перспективных направлений является модификация структуры бициклических тиоксопергидроимидазо[4,5-е][1,2,4]триазин-6-онов. В связи с этим диссертационная работа Виноградова Дмитрия Борисовича, направленная на разработку методов синтеза новых производных имидазотиазолотриазина и имидазотиазинотриазина, **безусловно является актуальной.**

Диссертация Виноградова Д. Б. построена стандартным классическим образом и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Работа изложена на 206 страницах печатного текста, содержит 140 схем, 23 рисунка и 3 таблицы. Список использованной литературы содержит 131 ссылку на работы российских и зарубежных авторов.

Обзор литературы состоит из двух главных разделов: 1) тиа-реакция Михаэля с этиленовыми акцепторами Михаэля, где кратко изложены основные работы по синтезу соединений, содержащих тиопиранильный цикл; и 2) тиа-

реакция Михаэля с ацетиленовыми акцепторами Михаэля, где представлен обзор работ по синтезу пяти- или шестичленных гетероциклических соединений с эндо- или экзоциклической С=C связью.

С учетом и на основании рассмотренных в обзоре литературы данных сформулирована следующая **цель исследования**: разработка методов синтеза новых функционализированных производных имидазотиазолотриазина и имидазотиазинотриазина на основе реакций пергидроимидазо[4,5-е][1,2,4]триазин-3-тионов с биелектрофильными реагентами и изучение химических свойств полученных соединений.

Вторая глава, посвященная **обсуждению результатов**, состоит из 7 разделов, в которых представлены данные по синтезу новых имидазотиазолотриазинов по реакциям тетрагидроимидазо[4,5-е][1,2,4]триазин-3-тионов с диалкилацетилендикарбоксилатами; по изучению реакций новых имидазотиазолотриазинов с электроноакцепторными пиридиниевыми илидами; по трансформации имидазотиазолотриазинов под действием избытка основания; по синтезу новых представителей имидазотиазинотриазиновой гетероциклической системы реакцией тетрагидроимидазо[4,5-е][1,2,4]триазин-3-тионов с этилфенилпропиолатом; по синтезу новых имидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б]триазинов по реакции тетрагидроимидазо[4,5-е][1,2,4]триазин-3-тионов с фенацилбромидами; по изучению реакционной способности полученных трициклических соединений в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов с целью синтеза спиро- и диспиропирролидиноксиндольных производных имидазотиазолотриазинов и основно-индуцируемой перегруппировки и трансформации спиро- и диспироциклических производных имидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б]триазинов.

В **экспериментальной части** приведены данные, необходимые для анализа и понимания полученных автором результатов, а также проверки их достоверности. Она содержит описание методик проведенных экспериментов и данные физико-химических характеристик полученных новых соединений, включая ЯМР-спектроскопию на ядрах ^1H и ^{13}C , ИК-спектроскопию, масс-спектрометрию высокого разрешения и рентгеноструктурный анализ. Важно отметить, что практически все получаемые новые соединения выпадают в осадок в

ходе протекания реакции, и их выделение происходит обычной фильтрацией, что в свою очередь не требует использования трудоемкой колоночной хроматографии. Также следует отметить наличие в экспериментальной части структур синтезируемых соединений, что облегчает интерпретирование спектров ЯМР.

В **заключении** сформулированы выводы, которые соответствуют поставленным задачам.

Научная новизна и практическая значимость работы состоит в том, что были разработаны методы синтеза новых функционализированных производных имидазотиазолотриазина и имидазотиазинотриазина на основе реакций пергидроимидазо[4,5-е][1,2,4]триазин-3-тионов; предложены методы направленного синтеза алкоксикарбонилметиленпроизводных имидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б][1,2,4]триазина и имидазо[4,5-е]тиазоло[2,3-с][1,2,4]триазина исходя из диалкилацетилендикарбоксилатов; обнаружена неизвестная ранее реакция пиридиниевых илидов с тризамещёнными электронодефицитными серосодержащими алкенами; разработаны общие методы синтеза неизвестных ранее имидазо[4,5-е][1,3]тиазино[2,3-с][1,2,4]триазин-7-карбоксилатов посредством индуцируемой основаниями трансформации алкоксикарбонилметиленпроизводных имидазотиазолотриазинов линейного и ангулярного строения; впервые показана возможность трансформации 5-членного цикла имидазотиазолотриазинов в 6-членные производные; разработаны регио- и диастереоселективные методы синтеза полигетероциклических моно- и диспироциклических соединений, содержащих фрагменты замещенного пирролидина и α, β' -спиропирролидиноксиндола и т.д.

Представленные в работе **научные положения, выводы и рекомендации** являются **обоснованными**. **Автореферат и публикации** полностью **отражают** содержание диссертационной работы. По материалам работы опубликовано 6 статей в авторитетных зарубежных журналах (*с тематикой органической химии*) из списка международного цитирования Web of Science и Scopus и рекомендованных ВАК РФ; а также материалы диссертации прошли широкую апробацию на конференциях различного уровня (тезисы 5 докладов).

Таким образом, на основании проведенного анализа можно заявить, что **цель работы**, поставленная автором, **достигнута**, а соответствующие ей **задачи**

полностью **выполнены**. Положения, выносимые на защиту, полностью отвечают сути проделанной работы. Нужно отметить, что работа выполнена на высоком синтетическом уровне.

После детального ознакомления с текстом диссертационной работы возникли следующие **вопросы и замечания**, которые не носят принципиального характера, а некоторые в большей степени имеют дискуссионную направленность:

- *введение*: Стоило изобразить структуры препаратов, которые представлены в тексте (стр. 6), для визуального представления наличия азот- и серосодержащих колец в их структурах.
- *литературный обзор*: На Схеме 23 (стр. 20) в интермедиатах вместо Н-заместителя при атоме азота должна быть метильная группа.
- *литературный обзор*: На Схеме 38 (стр. 27) формула соединения **141** неправильная, должен быть имин анилина и бензальдегида.
- *результаты и обсуждение*: Схема 25 (стр. 71). Было бы полезно расширить ряд субстратов этилфенилпропиолата введением заместителей в ароматическое кольцо и посмотреть их влияние на реакционную способность и селективность реакции.
- *результаты и обсуждение*: Схема 25 (стр. 71). Чем объясняется не протекание реакции в условиях метода Б в случае получения продукта **28с**?
- *результаты и обсуждение*: Почему в реакциях 1,3-диполярного присоединения азометинилидов не использовали производные тиомочевины **1g-1s**?
- *результаты и обсуждение*: Пробовали ли использовать кроме ацетонитрила другие растворители для реакции присоединения азометинилидов? В частности, спирты являются часто используемыми для данной реакции.
- *результаты и обсуждение*: Схема 54 (стр. 95). С чем связано не образование *син-эндо* диастереомера в случае получения продуктов **56с** и **56h**?
- *результаты и обсуждение*: Схема 43 (стр. 85). Соединение **48k** образовывалось в виде одного диастереомера или смеси диастереомеров?
- *результаты и обсуждение*: Интересно узнать, в каких растворителях (кроме ДМСО) еще растворимы полученные соединения **40-48**?

- Известно ли в литературе получение соединений **1** в энантиомерно чистой форме? Это бы позволило получить в конечном итоге целевые соединения в энантиомерно чистом виде.
- *автореферат*: Нумерацию соединений можно было бы поменять и сделать по порядку, а то не совсем понятно, где соединения под номерами **2** и **3**, и т.д.
- *экспериментальная часть*: Для соединения **40a** в ^1H ЯМР спектре в области слабого поля (ароматическое кольцо) один сигнал протона лишний (стр. 158).
- Как и для любой объемной работы, по тексту имеются незначительные опечатки и неудачные слова. Например, в следующих словах «классическими» (стр. 10), «образованием» (стр. 43), «тиосемикарбазонов» (стр. 48), «этилфенилпропиолатом» (стр. 74), «пирролидинового» (стр. 86), «диастереоселективному» (стр. 86), «перемешивали» (стр. 165) и т.д.

В целом несмотря на отмеченные замечания и вопросы, диссертация представляет собой законченную научно-исследовательскую работу. Научные результаты, полученные диссертантом, имеют существенное значение как для развития органического синтеза в целом, так и дизайна новых молекул с перспективой использования в медицинской химии. Диссертационная работа по своим целям, задачам, научной новизне, содержанию и методам исследования соответствует паспорту специальности 1.4.3 Органическая химия в областях исследования: п. 1 «Выделение и очистка новых соединений», п. 2 «Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования» и п. 3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул».

Полученные в диссертации теоретические и научные результаты могут быть использованы в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова (Москва), Санкт-Петербургском государственном университете (Санкт-Петербург), Институте элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН (Москва), Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (Москва), Институте биорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН (Москва), Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН (Екатеринбург), Новосибирском институте органической

химии имени Н. Н. Ворожцова СО РАН (Новосибирск), Институте нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева РАН (Москва), Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова РАН (Казань) и в других организациях, где проводятся исследования в области органической химии.

На основании проведенного анализа можно заявить, что по своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная диссертационная работа удовлетворяет требованиям, установленным пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), а ее автор, **Виноградов Дмитрий Борисович** несомненно заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия.

Официальный оппонент:

Ларионов Владимир Анатольевич,

кандидат химических наук по специальности 02.00.03 (1.4.3) – Органическая химия, старший научный сотрудник лаборатории Асимметрического катализа Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН).

Почтовый адрес: 119334, г. Москва, ул. Вавилова, д. 28, стр. 1

Телефон: +7 (499) 135 5047

E-mail: larionov@ineos.ac.ru

Наименование организации:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН)

<https://ineos.ac.ru/>

Подпись В.А. Ларионова заверяю:

Ученый секретарь ИНЭОС РАН, к.х.н.

19.02.2024 г.



Е. Н. Гулакова