

Директору Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки
Институт органической химии
им. Н. Д. Зелинского РАН
академику М. П. Егорову

Я, Белоглазкина Елена Кимовна, д.х.н., профессор, зав. лабораторией биологически активных органических соединений кафедры органической химии Химического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова согласна быть официальным оппонентом диссертационной работы Белого Александра Юрьевича «Синтез и химические превращения новых полизамещенных циклогептатриенов и 1,2- diazepинов», представленной на соискание учёной 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., профессор

Е. К. Белоглазкина



Сведения об официальном оппоненте

1. **ФИО оппонента:** Белоглазкина Елена Кимовна

2. **Учёная степень:** доктор химических наук

3. **Специальность:** 02.00.03 – органическая химия

4. **Список публикаций оппонента по теме диссертации за последние 5 лет:**

- 1) Kukushkin, M. E., Kondratyeva, A. A., Zyk, N. V., Majouga, A. G., & Beloglazkina, E. K. First example of [3+ 2] cycloaddition of azomethine ylides to 5-methylidene-3-phenylhydantoin. // Russ. Chem. Bull., 2019, 68(11), 2088-2091.
- 2) Beloglazkina, A. A., Karpov, N. A., Mefedova, S. R., Polyakov, V. S., Skvortsov, D. A., Kalinina, M. A., Beloglazkina, E. K. Synthesis of dispirooxindoles containing N-unsubstituted heterocyclic moieties and study of their anticancer activity. // Russ. Chem. Bull., 2019, 68(5), 1006-1013.
- 3) 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 Commun., 2018, 28(1), 79-80.
- 4) Gavrilova, G. V., Krut'ko, D. P., Grishin, Y. K., Dorofeeva, O. V., Churakov, A. V., Beloglazkina, E. K. (2017). Sequence of bromination of (E)-4, 4-dimethyl-6-isobutylidenecyclohex-2-en-1-one. Mendeleev Commun., 27(5), 495-497.
- 5) 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-4H-imidazol-4-ones. // Russ. Chem. Bull., 2017, 66(3), 506-510.
- 6) Kuznetsova, O. Y., Antipin, R. L., Udina, A. V., Krasnovskaya, O. O., Beloglazkina, E. K., Terenin, V. I., Majouga, A. G. An Improved Protocol for Synthesis of 3-Substituted 5-Arylidene-2-thiohydantoins: Two-step Procedure

Alternative to Classical Methods. // Journal of Heterocyclic Chemistry, 2016, 53(5), 1570-1577.

- 7) Beloglazkina, A. A., Wobith, B., Barskaia, E. S., Zefirov, N. A., Majouga, A. G., Beloglazkina, E. K., Zefirova, O. N. Synthesis and biological testing of (5Z)-2-aryl-5-arylmethylidene-3, 5-dihydro-4H-imidazol-4-ones as antimitotic agents. // Med. Chem. Res., 2016, 25(6), 1239-1249.
- 8) Dlin, E. A., Averochkin, G. M., Finko, A. V., Vorobyeva, N. S., Beloglazkina, E. K., Zyk, N. V., Majouga, A. G. Reaction of arylboronic acids with 5-aryl-3-substituted-2-thioxoimidazolin-4-ones. // Tetrahedron Lett., 2016, 57(49), 5501-5504.
- 9) Barskaya, E. S., Beloglazkina, E. K., Mazhuga, A. G., Yudin, I. V., Zyk, N. V. Reactions of 2-aminothiophenol with pyridineand imidazolecarboxaldehydes. // Russ. Chem. Bull., 2015, 64(8), 1975-1977.
- 10) Barskaia, E. S., Beloglazkina, A. A., Wobith, B., Zefirov, N. A., Majouga, A. G., Beloglazkina, E. K., Zefirova, O. N. Synthesis and biotests of 2-aryl-5-arylmethylidene-substituted 1, 3-oxazol-5 (4H)-ones and N-methyl-3, 5-dihydro-4H-imidazol-4-ones as combretastatin A-4 analogs. // Russ. Chem. Bull., 2015, 64(7), 1560-1563.

5. Полное название организации, являющейся основным местом работы на момент подписания отзыва: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

6. Должность оппонента: профессор, заведующая лабораторией биологически активных органических соединений, кафедры органической химии Химического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова

д.х.н., профессор

МГУ им. М. В. Ломоносова

Е. К. Белоглазкина



О Т З Ы В

официального оппонента Белоглазкиной Елены Кимовны
на диссертационную работу Белого Александра Юрьевича
«Синтез и химические превращения новых полизамещенных циклогептатриенов и 1,2-
дiazепинов» на соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальности 02.00.03 – Органическая химия

Полиненасыщенные карбо- и гетероциклические соединения, замещенные экзоциклическими функциональными группировками различной природы, представляют как самостоятельный интерес в качестве соединений с практически полезными свойствами, так и как исходные вещества для синтеза на их основе различных структур, содержащих несколько последовательно соединенных карбо- и гетероциклов. Если подобные полиненасыщенные гетероциклы удастся при этом получить из сравнительно простых предшественников с препаратными выходами, ценность таких соединений дополнительно возрастает. В качестве одного из таких полиненасыщенных карбоциклов с множественными электроноакцепторными заместителями может рассматриваться 1,2,3,4,5,6,7-гепта(метоксикарбонил)циклогептатриен, впервые полученный в ИОХ РАН в 2008 году. Путем введения заместителей требуемой природы в различные положения гептатриенового цикла можно разнообразить круг получаемых продуктов, что делает **актуальным** направлением исследований разработку общих синтетических подходов к новым классам производных данного структурного типа и изучение их реакционной способности. В диссертационном исследовании А.Ю. Белого проведено изучение возможностей создания новых методов синтеза полизамещенных электронодефицитных циклогептатриенов и их аза-аналогов – 1,2-дiazепинов, а также исследована их реакционная способность и физико-химические свойства некоторых полученных соединений.

Рецензируемая диссертация построена традиционным образом, состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и библиографии. Работа изложена на 110 страницах машинописного текста, список цитируемой литературы включает 90 наименований.

В *обзоре литературы* представлены сведения о методах синтеза замещенных циклогептатриенов и 1,2-дiazепинов. Обзор структурирован по типам реакций, используемых для сборки целевых циклополиенов. Отдельный раздел обзора посвящен

1,2-дiazепинам и 3,4-дiazаноркарадиенам. Тематика обзора непосредственно связана с обсуждаемыми далее результатами собственных исследований автора. В обзоре рассмотрены возможные механизмы протекающих в процессе синтеза превращений. Материал логично структурирован, обсуждается ценность обсуждаемых методов в препаративном плане и проводится критический анализ заключений авторов цитируемых статей. В заключительной части обзора автором делается обоснованный вывод о малой исследованности циклогептатриенов и diaзепинов, содержащих более двух электроноакцепторных заместителей в цикле, отсутствии целенаправленных попыток синтеза электрон-дефицитных циклогептатриенов и diaзепинов и об отличии реакционной способности последних от обычных гептатриенов, что делает целесообразным проведение новых синтетических исследований в данной области.

На основании проведенного обзора литературы сформулирована общая **цель** исследования – синтез полизамещенных электронодефицитных циклогептатриенов и их аза-аналогов – 1,2-дiazепинов, а также изучение их реакционной способности и физико-химических свойств. Для достижения этой цели автором решались следующие **основные задачи**:

- Предпринятое впервые систематическое исследование возможностей синтеза циклогептатриенов и 1,2-дiazепинов, содержащих три и более электроноакцепторных заместителей в цикле, определение границ применимости рассмотренных методов.
- Разработка нового подхода к синтезу циклогептатриенов путем взаимодействия винилзамещенных diaзоацетатов со стабильными циклопентадиенонами.
- Исследование и сравнение СН-кислотности циклогептатриенов с различными заместителями.
- Изучение серии перегруппировок в электронодефицитных системах 3,4-дiazаноркарадиены–1,2-дiazепины.
- Синтез 5-гидроксиизохинолинов на основе 1,2,3,4,5,6,7-гепта(метоксикарбонил)циклогептатриенов и изучение их флуоресцентных свойств.

В результате проведенного оппонентом анализа можно однозначно заявить, что поставленные задачи полностью выполнены.

Наиболее яркие **научно-практические достижения** представленной работы

следующие:

- Разработана более эффективная по сравнению с ранее описанной и, главное - легко масштабируемая методика синтеза 1,2,3,4,5,6,7-гепта(метоксикарбонил)циклогептатриена, позволяющая получать данное соединение в количествах нескольких десятков граммов на одну загрузку и значительно упрощающая его выделение и очистку.
- Внесен значительный вклад в исследование химии 1,2,3,4,5,6,7-гепта(метоксикарбонил)циклогептатриена и в понимание природы химических процессов, протекающих при попытках синтеза аналогов данного соединения с экзоциклическими группировками различной природы.
- Обоснованное объяснение строения образующихся структурных изомеров в реакциях формального (4+3)-циклоприсоединения, согласующееся с наблюдаемыми экспериментально закономерностями.
- В ходе работы был обнаружен новый класс флуоресцентных соединений – производных 5-гидрокси-пента(метоксикарбонил)изохинолона, обладающих большим Стоксовым сдвигом.

Таким образом, автором в ходе выполнения диссертационного исследования разработан набор новых синтетических методов, которые можно эффективно использовать для направленного получения моно- и полициклических органических соединений различных структурных типов. Предлагаемые в работе подходы к получению целевых соединений являются оригинальными и в ряде случаев носят общий характер, что было показано автором на значительном числе синтетических примеров.

В *экспериментальной части* приводятся данные, необходимые для анализа и понимания полученных результатов, а также проверки их достоверности. Достоверность полученных результатов и выводов обоснована применением комплекса современных экспериментальных физико-химических методов. Структура полученных соединений может считаться надежно доказанной. Для выделенных соединений проведено физико-химическое исследование, включающее использование методик ЯМР, в том числе – двумерных корреляций, масс-спектрометрии, а также большого объема данных рентгеноструктурного анализа.

Основное содержание диссертационного исследования отражено в 3 статьях,

опубликованных в рецензируемых научных журналах с высокими импакт-факторами, и в 6 тезисах докладов на научных конференциях.

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

Работа лишена существенных методических, синтетических и оформительских недостатков. Тем не менее, по работе могут быть сделаны некоторые замечания:

1. При обсуждении структуры винилпиридиниевой соли **9** (с. 40), на мой взгляд, данных ЯМР спектра реакционной смеси недостаточно для утверждения, что образование соли «удалось зафиксировать», необходимо дополнительное подтверждение ее структуры. Кроме того, желательно было бы прокомментировать, по какому механизму происходит образование соли **9** – продукта нуклеофильного замещения атома брома при sp^2 -гибридном атоме углерода.
2. На с. 41 обсуждается «уточненный механизм» получения целевого гептатриена; вероятно, целесообразно было привести вначале «неуточненный», предполагаемый в предыдущих исследованиях.
3. В разделе 2.5 (с. 64) констатируется, что присоединить метанол к диазаноркаркарадиену **52e** не удастся, так как последний реагирует со следами воды в метаноле быстрее, чем со спиртом. А если использовать абсолютный метанол, есть ли возможность получить продукт его присоединения?
4. В работе имеются отдельные неудачные и «разговорные» выражения, например: «метилы ... выходят одним синглетом» (с. 44), «фенилы развернуты» (с. 45), «образование продукта ... отмечает вариант» и др.

В целом, несмотря на отмеченные замечания, диссертация представляет собой законченную научно-исследовательскую работу на актуальную тему синтеза новых гетероциклических соединений. В работе разработаны новые общие препаративные методы синтеза полизамещенных циклогептатриенов и 1,2-дiazепинов, содержащих три и более электроноакцепторных заместителей в цикле. 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. 3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул.

Научные результаты, полученные диссертантом, имеют существенное значение для развития синтетических подходов к важным классам полиненасыщенных карбо- и гетероциклических соединений.

На основании проведенного анализа можно заявить, что диссертация соответствует п. 9 Положения о присуждении ученых степеней № 842, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации №1168 от 01.10.2018г.), а её автор, Белый Александр Юрьевич, заслуживает присуждения ему 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
имени М.В. Ломоносова

 Белоглазкина Елена Кимовна

Декан Химического факультета
МГУ имени М.В. Ломоносова,
Чл.-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:

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»,
Химический факультет

19 февраля 2020г