

Сведения об официальных оппонентах

1. **ФИО оппонента** Белоглазкина Елена Кимовна
2. **Ученая степень и наименование отрасли науки, по которым им защищена диссертация, специальность д.х.н., 02.00.03 – органическая химия; 02.00.08 – химия элементоорганических соединений**
3. **Список публикаций оппонента по теме диссертации за последние 5 лет (не более 15)**

Арилсульфенилирование гетероциклических соединений арилсульфенамидами в присутствии оксохлорида фосфора (V).	ХГС, 2010, № 9, с. 1329-1334	Р.Л.Антипин, А.Н. Чернышева, Е.К. Белоглазкина, Н.В. Зык.
Новый метод синтеза β-аминоселенидов: аминселенирование алкенов арилселененамидами в присутствии сульфаминовой кислоты.	Изв. АН, Сер. Хим., 2011, № 1, с. 189-190	Чернышева А.Н., Антипин Р.Л., Борисенко А.А., Белоглазкина Е.К., Зык Н.В.
Тиоксо-тетрагидро-4Н-имидазол-4-оны, 2-алкилтио-3,5-дигидро-4Н имидазол-4-оны и их координационные соединения с ионами переходных металлов.	Обзорный журнал по химии, 2011, т. 1, № 4, с. 299-333	Белоглазкина Е.К., Мажуга А.Г., Манжелий Е.А., Зык Н.В., Зефилов Н.С.
Электрохимически индуцируемое превращение 4(6)-дигалогенметил-4(6)-метил-циклогекса-2,5(2,4)-диен-1-онов в 4(2)-метилтропаны.	ЖОХ, 2011, т. 81, вып. 8, с. 1313-1318	Моисеева А.А., Гаврилова Г.В., Белоглазкина Е.К., Крутько Д.П., Зык Н.В.
Необычный результат реакции (1-метил-1Н-имидазол-2-ил)метилена-замещенного 2-алкилтио-3,5-дигидроимидазол-4-она с хлоридом меди(II).	Изв. АН, Сер. Хим., 2011, № 10, с. 1083-1085	А.В. Юдина, А.Г. Мажуга, Е. К. Белоглазкина, И.В. Юдин, И.А. Родин, Н.В. Зык.
Novel DNA fluorescence probes based on 2-thioxo-tetrahydro-4H-imidazol-4-ones: synthetic and biological studies	Tetrahedron Letters, 2012, V. 53, № 1, P. 51-53	Alexander G. Majouga, Anna V. Udina, Elena K. Beloglazkina, Dmitrii A. Skvortsov, Maria I. Zvereva, Olga A. Dontsova, Nikolai V. Zyk, Nikolai S. Zefirov.
Синтез и координационные свойства 5-фенил- и 5-пиридилметиленазамещенных 2-селеногидантоинов и 2-селеноимидазол-4-онов	Изв. АН, Сер. Хим., 2012, № 6, с. 1170-1180.	М. Ю. Стеклов, А. Н. Чернышева, Р. Л. Антипин, А. Г. Мажуга, Е. К. Белоглазкина, А. А. Моисеева, Е. Д. Стрельцова, Н. В. Зык

Серосодержащие производные терпиридина: синтез, координационные свойства, адсорбция на поверхности золота.	Изв. АН, Сер. Хим., 2012, № 12, с. 2244-2260.	Р.Б. Ромашкина, А.Г. Мажуга, Е.К. Белоглазкина, Д.А. Пичугина, М.С. Аскерка, А.А. Моисеева, Р.Д. Рахимов, Н.В. Зык.
Coordination compounds of S- and Se-containing organic ligands as catalysts of oxidation reaction under N ₂ O action	Phosphorus, Sulfur, Silicon, , 188, 2013, № 4, p. 377-383.	Elena K. Beloglazkina, Alexander G. Majouga, Anna A. Moiseeva, Nikolai V. Zyk
Novel copper(II) and cobalt(II) complexes with selenium substituted imidazolyl imines. The molecular and crystal structure of [N-(2-(phenylseleno)ethyl)-N-(imidazol-2-ylmethylene)amine]copper(II) dichloride	Polyhedron, 2013, Vol. 50, № 13, p. 425-433	Beloglazkina Elena K., Majouga Alexander G., Antipin Roman L., Myannik Kseniya A., Moiseeva Anna A., Zyk Nikolai V.
Cleavage of the C-S bond with the formation of a binuclear copper complex with 2-thiolato-3-phenyl-5-(pyridine-2-ylmethylene)-3,5-dihydro-4H-imidazole-4-on. A new mimic of the active site of N ₂ O reductase	Dalton Transactions, 2013, 42 (18), 6290-6293.	Alexander G. Majouga, Elena K. Beloglazkina, Anna A. Moiseeva, Olga V. Shilova, Eugeniy A. Manzheliy, Maria A. Lebedeva, Andrei N. Khlobystov and Nikolay V. Zyk
Synthesis, X-Ray Crystallography and Electrochemistry of Three Novel Copper Complexes with Imidazole-Containing Hydantoin and Thiohydantoins	Polyhedron, 2013, Vol. 63, p. 15-20	Elena K. Beloglazkina, Alexander G. Majouga, Andrei V. Mironov, Anna V. Yudina, Anna A. Moiseeva, Maria A. Lebedeva, Andrei N. Khlobystov and Nikolai V. Zyk
Copper(ii) complex with (4Z,4Z')-1,1'-[disulfanediy]bis(ethane-2,1-diyl)]bis[2-methylthio-4-(pyridin-2-ylmethylidene)-1H-imidazol-5(4H)-one] onto a gold electrode surface – a catalyst of electrochemical reduction of nitrite in water solution	Mend. Comm., 2014, vol. 24, № 1, p. 37-39.	Elena Beloglazkina, Olga Kuznetsova, Alexander Majouga, Anna Moiseeva and Nikolai Zyk
Conversion of 2-Thiohydantoins and their Derivatives to the corresponding Hydantoins at the Processes of Complexation Reactions with Copper(II) Chloride Dihydrate	Polyhedron, 2014, Vol. 76, p. 45-50,	Elena K. Beloglazkina, Alexander G. Majouga, Andrei V. Mironov, Anna V. Yudina, Olga Yu. Kuznetsova and Nikolai V. Zyk

Mixed valence copper (I,II) binuclear complexes with unexpected structure: synthesis, biological properties and anticancer activity	J. Med. Chem. 2014, Vol. 57, № 14, P. 6252-6258	Alexander G Majouga, Maria I Zvereva, Maria P Rubtsova, Dmitry A Skvortsov, Andrei V Mironov, Dulat M Azhibek, Olga O Krasnovskaya, Vasily M Gerasimov, Anna V Udina, Nikolay I Vorozhtsov, Elena K Beloglazkina, Leonid A Agron, Larisa V Mikhina, Alla V Tretyakova, Nikolay Vasil'evich Zyk, Nikolay S Zefirov, Alexander V Kabanov, Olga A Dontsova
---	--	---

4. **Полное наименование организации, являющейся основным местом работы на момент написания отзыва** Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова
5. **Занимаемая должность:** профессор

ОТЗЫВ

официального оппонента диссертационной работы Антоновой Марии Михайловны «Новые методы синтеза 1-моно- и 1,6-дизамещенных 3*a*,6*a*-дифенилгликольбурилов и их гетероаналогов - перспективных объектов супрамолекулярной химии», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – «органическая химия»

Гетероциклические соединения являются практически значимым классом органических соединений, поэтому разработка новых методов получения гетероциклов представляет собой важную задачу синтетической органической химии. Учитывая это, **актуальность** диссертационной работы М.М. Антоновой, посвященной разработке новых методов получения моно- и дизамещенных дифенилгликольбурилов и их тио-аналогов, а также исходных соединений для синтеза этих классов соединений – 1-замещенных 5-гидроксиимидазолонов, диарилпроизводных имидазооксазолонов и имидазооксазинонов, не вызывает сомнений.

В работе были **поставлены** и успешно **решены задачи** разработки методов получения неописанных исходных соединений перечисленных выше структурных классов; поиска новых синтетических подходов к 1-моно- и 1,6-дизамещенным 3*a*,6*a*-дифенилгликольбурилам и их тиоаналогам; диастереоселективного синтеза энантиомерно чистых 1-моно- и 1,6-дизамещенных 3*a*,6*a*-дифенилгликольбурилов. Разработан метод синтеза гетероаналогов гликольбурилов. Изучены процессы самоорганизации полученных гетероциклов в ходе кристаллизации и биологическая активность полученных соединений.

Результаты исследований М.М. Антоновой представлены в диссертации объемом 213 страниц. Работа состоит из введения, литературного обзора, основной главы с изложением результатов собственных исследований, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы, насчитывающего 158 наименований, и приложения.

В литературном обзоре дается анализ известных данных о методах синтеза имидазолинонов. Методы получения сгруппированы в соответствии с типом исходного соединения. На основании литературных данных сделано обоснованное заключение о наиболее удобных методах синтеза данных соединений. Эти методы и были в дальнейшем использованы автором для получения исходных веществ.

Основные достижения диссертации изложены в **обсуждении результатов** ясно и аргументировано. В первом разделе автор обсуждает использованные синтетические подходы к исходным веществам – мочевинам, 1-замещенным имидазолонам, производным имидазооксазолна, имидазооксазинона, имидазооксазепинона и 1-метилимидазолин-2-тиона. Для разработки общих методов получения 1-замещенных 5-гидрокси-4,5-дифенил-1*H*-имидазол-2(5*H*)-онов Антоновой М.М. было использовано два альтернативных подхода: окисление 1-замещенных 1*H*-имидазол-2(3*H*)-онов и взаимодействие бензила с замещенными мочевиными. При этом диссертантка установила, что окисление соответствующих имидазол-2(3*H*)-онов позволяет получить 1-замещенные имидазолы, в том числе энантиомерно чистые.

На следующем этапе работы автору удалось разработать новый метод синтеза 1-замещенных 3*a*,6*a*-диарилзамещенных гликольуридов реакцией моно- и бициклических предшественников с мочевиной. Была получена серия новых, недоступных ранее диарилгликольурилов с выходом до 91%. Наблюдаемые закономерности протекания реакции объяснены с привлечением данных квантово-химических расчетов энергии раскрытия оксазольного, оксазинового, оксазепинового и диоксадиазипинового циклов. Отдельного упоминания заслуживает необычный результат реакции с тиомочевиной в сходных условиях, приводящей к образованию продуктов принципиально иного типа – продуктов восстановления исходных пятичленных гетероциклов под действием тиомочевины.

Отдельный раздел обсуждения результатов посвящен изучению региоселективного синтеза 1-алкил-6-гидроксиалкил-3*a*,6*a*-диарилгликольбурилов на основе алкилимидазолонов. Были разработаны два синтетических подхода к целевым соединениям, при этом впервые изучены реакции циклоконденсации 1-гидроксиалкилмочевин с полученными на предыдущем этапе исследования замещенными имидазолонами. Важно отметить, что целевые соединения образуются региоселективно, что было объяснено образованием в ходе реакции карбениевых ионов.

Далее были разработаны методы региоселективной конденсации 1-алкилмочевин с 1-алкилимидазолонами. Установлено влияние длины алкильного заместителя на региоселективность образования и выходы целевых гликольбурилов. Отдельного упоминания заслуживает получение автором энантиомерно чистых гликольбуридов и тиогликольбуридов, что существенно повышает ценность предложенных методов синтеза для получения соединений, потенциально обладающих биологической активностью.

При разработке новых диастереоселективных методов синтеза 3*a*,6*a*-дифенилгликольбуридов М.М. Антонова успешно использовала два альтернативных подхода. Полученные данные позволяют утверждать, что изученные конденсации (*R*)-1-(1-фенилэтил)мочевины с алкилимидазолонами и (*R*)-фенилэтилимидазолона с алкил- и гидроксиалкилмочевинами протекают диастерео- и региоселективно.

Отдельная часть диссертационной работы посвящена исследованию реакций исходных замещенных имидазолонов с роданидом калия. При этом был разработан принципиально новый общий высоко селективный метод получения недоступных ранее имидазотиазолов. Для объяснения полученных при исследовании данной реакции результатов автором предложен механизм протекающей циклизации.

В заключительном разделе обсуждения результатов представлены данные систематического исследования супрамолекулярной организации синтезированных соединений в кристалле, а также исследования их фармакологической активности. Были выявлены закономерности супрамолекулярной организации гликольурилов в кристаллах, а также пути воздействия, позволяющие проводить направленную генерацию кристаллов определенных типов. Показано, что 1,6-дизамещенные гликольурилы являются перспективными объектами супрамолекулярной химии, способными к самораспознаванию и самосборке. Также было показано, что ряд синтезированных соединений обладает различными типами биологической активности, включая противомикробное и противоопухолевое действие, а также цитотоксичность.

Таким образом, автором проделана большая по объему интересная работа, которая вносит существенный вклад в химию азотсодержащих гетероциклов и имеет значительную **научную ценность**.

Новизна полученных результатов состоит в синтезе и доказательстве структуры ранее неизвестных соединений, установлении хемо- и региохимических закономерностей исследованных процессов, представлении механизмов реакций, объясняющих полученные результаты. Основное **практическое значение диссертации** связано с разработкой новых методов синтеза пятичленных азотсодержащих гетероциклов, установлении закономерностей кристаллизации синтезированных соединений, установлении антибактериального, цитотоксического и противоопухолевого действия полученных веществ.

Работа выполнена очень тщательно и на высоком научном уровне. Состав и строение полученных продуктов надежно доказаны данными физико-химических исследований и элементного анализа. **Достоверность полученных в работе данных** не вызывает сомнений.

Замечаний по существу результатов исследования нет, но, тем не менее, следует отметить ряд недочетов, в основном, носящих характер пожеланий или оформительского характера.

1. При описании взаимных превращений имидазолонов **3j/3j'** и **3k/3k'** (с.72) не обсуждается механизм перехода одного диастереомера в другой.
2. При обсуждении данных рентгеноструктурного исследования соединений **4i**, **15** и **20** (с. 78) после утверждения о попадании геометрических параметров всех трех кристаллов в диапазон значений, характерных для данных классов соединений, желательно было бы добавить литературные ссылки.
3. Не указываются причины преимущественного образования региоизомера **36** в реакциях имидазолонов **3a-d** с 1-алкилмочевинами (с. 99-101).
4. В разделе 2.7 целесообразно было бы привести сравнение данных по цитотоксичности и антимикробной активности полученных соединений с литературными данными для известных клинических препаратов.

Сделанные замечания не носят принципиального характера, не затрагивают общих выводов диссертации и не снижают общего благоприятного впечатления от рецензируемой работы. Диссертация представляет собой цельное, логичное, актуальное, завершённое исследование, имеющее дальнейшие перспективы практического использования.

Диссертационная работа **Антоновой Марии Михайловны** по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне 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 заслуживает присуждения ученой степени

кандидата химических наук по специальности **02.00.03** – органическая химия.

Д.х.н., профессор кафедры
органической химии
МГУ имени М.В. Ломоносова

Е.К. Белоглазкина

Почтовый адрес: 119991, Российская Федерация, Москва, Ленинские горы,
д. 1, стр. 3, Московский государственный университет имени
М.В. Ломоносова, химический факультет

Телефон: (495)939-40-20

Адрес электронной почты: bel@org.chem.msu.ru

Наименование организации (полное/сокращенное): Федеральное
государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Московский государственный университет имени
М.В. Ломоносова» (Московский государственный университет имени
М.В. Ломоносова)

Должность: профессор

Подпись Белоглазкиной Е.К. заверяю

Декан химического факультета
Московского государственного университета
имени М.В. Ломоносова, академик



В.В. Лунин