

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

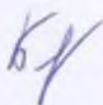
СОГЛАСИЕ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

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 Балахонова Романа Юрьевича «Фотохимический синтез, флуоресцентные и биологические свойства ангулярно гетероаннелированных хинолинов» 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
Д.х.н., проф. кафедры органической химии
Московского государственного университета
имени М.В. Ломоносова

 Е.К. Белоглазкина

___ октября 2024 г.

Личную подпись  ЗАВЕРЯЮ:  Калустина Т.А.
зам. Нач. отдела делопроизводства
химического факультета МГУ

Сведения об официальном оппоненте
 по диссертации Балахонова Романа Юрьевича
 «Фотохимический синтез, флуоресцентные и биологические свойства
 ангулярно гетероаннелированных хинолинов» 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)	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. Tafenko,

публикаций)

- D.A. Skvortsov, N.V. Zyk, E.K. Beloglazkina // *Int. J. Mol. Sci.* 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.

	<p>Ryabaya, O.Y. Burenina, Y.A. Ivanenkov, N. L. Klyachko, A.S. Erofeev, P.V. Gorelkin, E.K. Beloglazkina, A.G. Majouga. // <i>Bioconjugate Chem.</i> 2021, 32,763–781.</p> <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</p>	<p>Не являюсь</p>

руководителем или работником организации-заказчика или исполнителем (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. БГ / Белоглазкина Е.К.
 Ученый секретарь МГУ _____

«__» октября 2024



О Т З Ы В

официального оппонента на диссертацию Балахонова Романа Юрьевича «Фотохимический синтез, флуоресцентные и биологические свойства ангулярно гетероаннелированных хинолинов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

Полианнелированные карбо- и гетероциклы представляют собой важный класс органических производных в связи с их потенциальным использованием в качестве строительных блоков при создании новых материалов для биомедицинского применения и применения в оптоэлектронике. Поэтому актуальной задачей синтетической органической химии является разработка методов селективного получения подобных соединений и исследование их фотофизических и биологических свойств. Соединения, содержащие фуорохинолиновый или индолхинолиновый структурный фрагмент, особо привлекательны с этой точки зрения, поскольку известно, что введение пятичленного гетероцикла в полигетероароматические молекулы часто приводит к улучшению флуоресцентных свойств за счет уменьшения стерических затруднений, а также увеличения жесткости и планарности молекул. Гелицены, допированные гетероатомами, являются новыми перспективными молекулами для использования в молекулярной электронике, при этом гелицены, допированные двумя и более различными гетероатомами, исследованы мало. Другим перспективным классом аннелированных гетероциклических соединений являются индол-аннелированные системы, часто встречающиеся в различных природных соединениях с разнообразными типами биологической активности.

Для получения гетероциклических аналогов фенантридина перспективной представляется стратегия синтеза, основанная на генерации и внутримолекулярной циклизации иминильного радикала с образованием

новой связи C-N в орто-функционализованных биарильных соединениях. При этом фотохимическая генерация иминоподобного радикала из орто-функционализованных биарил-О-замещённых оксимов обычно позволяет проводить реакцию в мягких условиях и в присутствии различных функциональных групп в исходных молекулах. В то же время, большинство ранее известных методов фотохимического получения и циклизации иминоподобных радикалов описаны на примерах биарильных О-ацилоксимов ряда бензола, а О-ацилоксимы с пятичленными гетероциклическими спейсерами оставались мало изученными. Поэтому поставленная в работе Р.Ю. Балахонова задача изучения фотохимической циклизации О-ацилоксимов с гетероциклическими мостиками для разработки эффективных методов синтеза гетероаннелированных хинолинов нескольких структурных типов является **важной и актуальной**.

Работа Р.Ю. Балахонова представляет собой комплексное исследование фотоциклизации О-ацилоксимов ряда 1-арилнафто[2,1-b]фуранов и 2-арилиндролов, с разработкой удобного метода синтеза азагелицинов нафто[1',2':4,5]фуоро[2,3-с]хинолинового ряда и аналогов изокриптолепина из коммерчески доступных исходных соединений, а также изучение фотофизических и биологических свойств полученных продуктов. Учитывая недостаточную разработанность данного научного направления, можно считать, что представленные в диссертации данные характеризуются значительной научной **новизной**.

Во введении диссертации представлены общие сведения об актуальности темы исследований, её степени разработанности, формулируются цели и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость. Описана методология проведения исследования, степень достоверности и апробация результатов. Сформулированы **цели**

исследования и **положения**, выносимые на защиту, среди которых в качестве основных следует отметить следующие:

- Разработка препаративных методов синтеза изомерных 1- и 2-арилнафто[2,1-b]фуранов с использованием [1,2]-арильного сдвига в качестве ключевой стадии.

- Сравнительное исследование химических и фотофизических (спектрально-абсорбционных и флуоресцентных) характеристик 1- и 2-арилнафто[2,1-b]фуранов.

- Разработка удобного метода получения азагелиценов нафто[1',2':4,5]фуоро[2,3-c]хинолинового ряда путем фотоциклизации O-ацилоксимов 1-арилнафто[2,1-b]фуранового ряда.

- Создание эффективного метода синтеза индоло[3,2-c]хинолинов на основе реакции фотоциклизации O-ацилоксимов 2-арилиндольного ряда.

- Изучение фотофизических характеристик, полученных новых азагелиценов.

- Изучение антипролиферативной активности полученных аналогов индолохинолина.

В обзоре литературы представлены данные последних 10 лет по реакциям фотосенсибилизированного межмолекулярного карбоиминирования под действием иминильного радикала, генерируемого из O-ацилоксимов, использовании иминильных радикалов в синтезе производных 1-пирролина и внутримолекулярном гомолитическом ароматическом замещении иминильными радикалами, генерируемыми из O-ацил- и O-арилоксимов. Обзор написан подробно и дает представление о современном состоянии исследований в области исследуемой химии иминильных радикалов. В конце обзора сделан обоснованный вывод о том, что циклизации биарильных иминильных радикалов с пятичленными гетероциклическими мостиками и синтез аннелированных систем типа

хинолин – пятичленный гетероцикл являются сравнительно малоизученными областями органической химии. При этом наличие неподелённой пары электронов гетероатома в образующейся сопряжённой π -системе может значительно влиять как на механизм генерации иминильного радикала, так и на протекание процесса в целом. Обзор очень объёмен, всего в работе насчитывается 319 ссылок.

Наиболее яркими **научно-практическими достижениями** работы являются:

- Разработанные одnoreакторные методы синтеза ранее не описанных нафто[1',2':4,5]фуоро[2,3-с]хинолиновых гелиценов и производных индоло[3,2-с]хинолина из коммерчески доступных соединений. При этом впервые было установлено, что DABCO может выступать в качестве агента одноэлектронного переноса в реакциях генерации иминильного радикала из О-ацилоксимов нафто[2,1-b]фуранового ряда.

- Одnoreакторные препаративные методы синтеза 1- и 2-арилнафто[2,1-b]фуранов с детальным исследованием [1,2]-арильного сдвига в ряду 1-арилнафто[2,1-b]фуранов, показавшие, что данная перегруппировка может быть использована для переключения как химических свойств, так и спектральных характеристик синтезируемых соединений.

- Показанная возможность модуляции флуоресценции синтезированных азагелиценов под действием кислот, что открывает потенциальные возможности их применения в качестве кислотных сенсоров.

- Синтез большой серии аналогов изокриптолепина и оценка их антипролиферативной и антиэстрогенной активности, показавшая высокий потенциал данного класса соединения в качестве противоопухолевых агентов.

Работа выполнена на высоком экспериментальном и теоретическом уровне. Для исследованных реакций проведена тщательная оптимизация и

подбор условия для получения максимальных выходов целевых продуктов. Подробно обсуждаются детали протекания реакций для отдельных субстратов и вносимые при необходимости в общий протокол синтеза изменения. В обсуждении результатов проанализированы ключевые хемо-, регио- и стереохимические закономерности протекающих реакций, предложенные механизмы подкреплены дополнительными исследованиями, подробно обсуждаются детали установления структур получаемых молекул с применением широкого круга физико-химических методов (ЯМР-спектроскопия, УФ-спектроскопия, масс-спектрометрия, РСА). Для всех полученных твердых соединений приведены температуры плавления, которые сравниваются с литературными данными при наличии последних. Это обосновывает **достоверность** полученных результатов.

Основное содержание исследования изложено в 4 статьях в рецензируемых журналах; полученные результаты неоднократно докладывались на профильных российских и международных конференциях (7 тезисов докладов). Работа тщательно и аккуратно оформлена, хорошо иллюстрирована.

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 серьезных методических и синтетических недостатков. Тем не менее, по диссертации имеются некоторые частные вопросы:

1. Схема 3 (с. 67): почему для соединений **3a-v** наблюдается такой большой разброс выходов (26-91%), тогда как в остальных реакциях,

выходы продуктов, как правило, лежат в более узком диапазоне? Это никак не обсуждается в тексте.

2. Автор несколько раз использует формулировку «мезолитичекий разрыв связи». Этот термин не является широко используемым, можно ли заменить его на «гетеролитический», или есть какие-то нюансы?
3. Синтез кетонов **3a-v**: для чего, вылив реакционную смесь в воду, её оставляли на сутки, прежде чем выделять продукт?
4. Экспериментальная часть, с.111: при описании эксперимента неясно, охлаждали ли реакционные виалы при облучении, и протекают ли реакции с разогревом реакционной смеси.
5. В рисунках и схемах встречаются англицизмы, каковы противопоказания для приведения названий демонстрируемых соединений на русском языке? В работе также встречаются отдельные опечатки и неудачные выражения («активноть лежит в микромолярной области» (с. 8), «растворенный кислород в механизме реакции не участвовал» (с. 107), хотя в целом число их невелико.

В целом, диссертационное исследование Балахонова Романа Юрьевича является законченной научно-квалификационной работой, в которой впервые выявлены закономерности протекания реакций и разработаны методы синтеза нафто[1',2':4,5]фууро[2,3-с]хинолиновых гелиценов и производных индоло[3,2-с]хинолина, а также 1- и 2-арилнафто[2,1-b]фуранов. 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. Правительства РФ с изменениями Постановлений Правительства РФ от: 21.04.2016 г. № 335; 02.08.2016 г. № 748; 29.05.2017 г. № 650; 20.03.2021 г. №426, 26.10.2023 г. №1786 (в действующей редакции), а её автор, Балахонов

Роман Юрьевич, 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.