

В диссертационный совет 24.1.092.01 по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора 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 Химического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова, даю свое согласие выступить в качестве официального оппонента по диссертации Милютин Константин Вячеславовича на тему: «Фотохимические реакции замещенных 3-гидроксипиран-4-онов» 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) ИОХ РАН в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» по адресу <https://zioc.ru/events/novosti-dissertacionnyix-sovetov> с момента подписания настоящего согласия.

Приложение: сведения об официальном оппоненте  
Доктор химических наук, проф., заведующая лабораторией биологически активных соединений Химического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова

Е. К. Белоглазкина



29.09.2023

**Сведения об официальном оппоненте**  
 по диссертации Милютин Константина Вячеславовича  
**«Фотохимические реакции замещенных 3-гидроксипиран-4-онов»**  
 по специальности 1.4.3 – Органическая химия  
 на соискание ученой степени кандидата химических наук

Фамилия, имя, отчество оппонента	Белоглазкина Елена Кимовна
Гражданство	РФ
Ученая степень, наименование отрасли науки, 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»
Ведомственная принадлежность организации	Министерство науки и высшего образования
Полное наименование кафедры	Органической химии
Почтовый индекс, адрес организации	119991, Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1, стр. 3
Веб-сайт	<a href="https://www.msu.ru/">https://www.msu.ru/</a>
Телефон	+7(495)939-16-71
Адрес электронной почты	bel@org.chem.msu.ru
Список основных публикаций в рецензируемых изданиях, монографии, учебники за последние пять лет по теме диссертации (не более 15 публикаций)	<p>1. Markov O.N., Moiseev A.E., Tarasovich B.N., Tafeenko V.A., Beloglazkina E.K., Shtil A.A., Finko A.V. Diethyl 2-Cyano-3-oxosuccinate. // Molbank. – 2023. – V. 2023(2). – P. M1634.</p> <p>2. Krasnovskaya O.O., Abramchuck D., Erofeev A., Gorelkin P., Kuznetsov A., Shemukhin A., Beloglazkina E.K. Recent Advances in <sup>64</sup>Cu/<sup>67</sup>Cu-Based Radiopharmaceuticals // Int. J. Mol. Sci. – 2023. – V. 24(11). – P. 9154-9183.</p> <p>3. Kuznetsova J.V., Petrovskaya L.M., Kukushkin M.E., Zyk N.V., Beloglazkina E.K. A convenient synthesis of 2-bromo-3-(morpholin-4-yl)propionic acid esters // Russ. Chem. Bull. – 2023. – V. 72. – P. 1083-1087.</p> <p>4. Krasnovskaya, O.O., Akasov, R.A., Spector, D.V., Pavlov K.G., Bublely A.A., Kuzmin V.A., Kostyukov A.A., Khaydukov E.V., Lopatukhina E.V., Semkina A.S., Vlasova K.Yu., Sypalov S.A., Erofeev A.S., Gorelkin P.V., Vaneev A.N., Nikitina V.N., Skvortsov D.A., Ipatova D.A., Mazur D.M., Zyk N.V., Sakharov D.A., Majouga, A.G., Beloglazkina, E.K. Photoinduced Reduction of Novel Dual-Action Riboplatin Pt(IV) Prodrug // ACS Appl. Mater. Interfaces – 2023. – V. 15(10). – P. 12882-12894.</p>

5. Pavley, Y.R., Yamansarov, E.Y., Evteev, S.A., Lopatukhina E.V., Zyk N.V., Erofeev A.S., Gorelkin, P.V., Beloglazkina, E.K. New acetylenic derivatives of bile acids as versatile precursors for the preparation of prodrugs. Synthesis and cytotoxicity study // *Russ. Chem. Bull.* – 2023. – V. 72. – P. 724-739.
6. Shybanov, D.E., Kukushkin, M.E., Hrytseniuk, Y.S., Grishin Yu.K., Roznyatovsky V.A., Tafeenko V.A., Skvortsov D.A., Zyk, N.V., Beloglazkina, E.K. [4+2]-Cycloaddition to 5-Methylidene-Hydantoins and 5-Methylidene-2-Thiohydantoins in the Synthesis of Spiro-2-Chalcogenimidazolones // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – V. 24(5). – P. 5037.
7. Petrov, R.A., Petrov, S.A., Grishin, D.A., Kolmakov I.G., Abramchuk D.S., Tkachenko V.T., Vlasova E.A., Maklakova S.Yu., Lopukhov A.V., Klyachko, N.L., Beloglazkina, E.K. Synthesis and Affinity of Novel Triantennary Ligands for the Asialoglycoprotein Receptor // *Russ. J. Org. Chem.* – 2023. – V. 59(2). – P. 224-236.
8. Maklakova, S.Y., Mazhuga, M.P., Lopukhov, A.V., Gibadullina K.R., Klyachko N.L., Majouga, A.G., Beloglazkina, E.K. Synthesis and Inhibitory Activity of Atorvastatin Conjugate with a Branched Asialoglycoprotein Receptor Ligand Containing Three N-Acetyl-d-galactosamine Residues // *Russ. J. Org. Chem.* – 2023. – V. 59(2). – P. 270-279.
9. Ivanenkov, Y.A., Kukushkin, M.E., Beloglazkina, A.A., Shafikov R.R., Barashkin A.A., Ayginin A.A., Serebryakova M.S., Majouga A.G., Skvortsov D.A., Tafeenko, V.A. Synthesis and Biological Evaluation of Novel Dispiro-Indolinones with Anticancer Activity // *Molecules.* – 2023. – V. 28(3). – P. 1325.
10. Maklakova S.Yu., Lopukhov A.V., Khudyakov A.D., Kovalev S.V., Mazhuga M.P., Chepikova O.E., Zamyatnin A.A., Majouga A.G., Klyachko N.L., Beloglazkina E.K. Design and synthesis of atorvastatin derivatives with enhanced water solubility, hepatoselectivity and stability // *RSC Med. Chem.* – 2023. – V. 10. – P. 56-64.
11. Zyk N.Y., Garanina A.S., Plotnikova E.A., Ber A.P., Nimenko E.A., Dashkova N.S., Uspenskaia A.A. Shafikov R.R., Skvortsov D.A., Petrov S.A., Pankratov A.A., Zyk N.V., Majouga A.G., Beloglazkina E.K., Machulkin A.E. Synthesis of Prostate-Specific Membrane Antigen-Targeted Bimodal Conjugates of Cytotoxic Agents and Antiandrogens and Their Comparative Assessment with Monoconjugates // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – V. 24(14). – P. 11327.
11. Filkina M.E., Baray D.N., Beloglazkina E.K., Grishin Y.K., Roznyatovsky V.A., Kukushkin M.E. Regioselective Cycloaddition of Nitrile Imines to 5-Methylidene-3-phenylhydantoin: Synthesis and DFT Calculations // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – V. 24(2). – P. 1289.
12. Shybanov D.E., Filkina M.E., Kukushkin M.E., Grishin Yu.K., Roznyatovsky V.A., Zyk N.V., Beloglazkina E.K. 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 // New J. Chem. – 2022. – V. 46. – P. 18575-18586. 13. Machulkin A.E., Nimenko E.A., Zyk N.U., Uspenskaia A.A., Smirnova G.B., Khan I.I., Pokrovsky V.S., Vaneev A.N., Timoshenko R.V., Mamed-Nabizade V.V., Zavertkina M.V., Erofeev A., Gorelkin P., Majouga A.G., Zyk N.V., Khazanova E.S., Beloglazkina E.K. Synthesis and Preclinical Evaluation of Small-Molecule Prostate-Specific Membrane Antigen-Targeted Abiraterone Conjugate // Molecules. – 2022. – V. 27(24). – P. 8795.
--	---

Официальный оппонент, д.х.н., проф.,  
заведующая лабораторией  
биологически активных органических  
соединений Химического факультета МГУ  
им. М. В. Ломоносова.

Е.К. Белоглазкина



29.09.2023

Отзыв  
официального оппонента Белоглазкиной Елены Кимовны  
на диссертационную работу Милютинна Константина Вячеславовича  
«**Фотохимические реакции замещенных 3-гидроксипиран-4-онов**»  
представленной на соискание ученой степени  
кандидата химических наук  
по специальности 1.4.3 – «Органическая химия»

В последнее время, интерес к изучению фотохимических превращений обусловлен широким применением фотопроцессов в различных областях органической химии. Например, использование таких процессов в синтезе природных и биологически активных соединений позволяет получать сложные полициклические или высокофункциональные системы из относительно простых исходных соединений используя меньшее число синтетических стадий. Также, несомненным преимуществом фотохимических процессов является тот факт, что образование переходных состояний часто происходит в мягких условиях и без использования дополнительных реагентов, что уменьшает вероятность образования побочных продуктов. В этой связи поиск новых «точек роста» для экологически чистых фотохимических процессов с целью создания новых полифункциональных материалов, а также разработка управляемых светом препаративных методов синтеза сложных органических молекул являются **актуальными задачами** на стыке современной органической химии и фотохимии. Важным направлением фотохимии является изучение поведения гетероциклических соединений под действием УФ-облучения. Проведенный диссертантом анализ литературных данных показал, что среди большого разнообразия гетероциклических систем фотохимические свойства такого безусловно интересного класса гетероциклических соединений как 3-гидроксипиран-4-оны практически не изучены и представлены лишь единичными примерами. Таким образом, была сформирована **цель** диссертационного исследования: изучение фотохимического поведения широкого круга продуктов, содержащих 3-гидроксипиран-4-оновый (алломальтольный) фрагмент и разработка на их основе фотохимических методов синтеза новых гетероциклических соединений. Для достижения поставленной цели автором последовательно решались следующие **задачи**:

- Разработка общих подходов к синтезу исходных замещенных 3-гидроксипиран-4-онов и терариленов, содержащих алломальтольный фрагмент;
- Проведение систематического исследования фотохимических свойств полученных производных;
- Установление влияния различных функциональных групп, а также строения мостикового фрагмента в составе ранее неизвестных терариленов на фотохимическое поведение алломальтолсодержащих субстратов;
- Разработка региоселективных фотохимических методов синтеза разнообразных гетероциклических систем на основе проведенных исследований.

Рецензируемая диссертация построена классическим образом, изложена на 222 страницах текста, список цитируемой литературы включает 208 наименований. Работа начинается с введения, в котором автор формулирует цели, задачи исследования и научную

новизну и практическую значимость. За введением следует литературный обзор, который описывает фотохимические превращения кислородсодержащих гетероциклических соединений. Центральная часть диссертации глава «Обсуждение результатов» изложена в двух разделах, в которых рассматривается фотохимическое поведение производных 3-гидроксипиран-4-онов. Первый раздел посвящен фотохимическим превращениям 2-замещенных производных алломальтола, которые сопровождаются сужением пиранонового цикла и внутримолекулярным улавливанием нестабильных  $\alpha$ -гидрокси-1,2-дикетонов. Второй раздел концентрируется на исследовании фотохимических свойств алломальтолсодержащих терариленов с оксазалоновыми, пиррольными, фурановыми, пиримидиновыми и пиразольными мостиковыми фрагментами. Основное содержание диссертационного исследования отражено в 9 статьях в рецензируемых высокорейтинговых научных журналах и 5 тезисах докладов на российских и международных конференциях.

В ходе выполнения диссертационного исследования Милютиным К.В. был получен ряд новых важных и интересных результатов, которые определяют **научную и практическую значимость работы.**

Автором было продемонстрировано, что различные производные алломальтола под действием УФ-света претерпевают сжатие пиранонового цикла, приводящее к образованию нестабильных  $\alpha$ -гидрокси-1,2-дикетонных производных. Ключевой стадией данного фотопроцесса является внутримолекулярный перенос протона в возбужденном состоянии. Впервые показана возможность стабилизации нестабильных  $\alpha$ -гидрокси-1,2-дикетонов посредством внутримолекулярной циклизации с участием как нуклеофильных, так и электрофильных заместителей. Стоит отметить, что Милютиным К.В. были подробно изучены фотохимические свойства систем, содержащих в своем составе несколько fotocувствительных центров, представленных алломальтолом и сопряженной 1,3,5-гексатриеновой системой. Облучение подобных систем приводит к параллельному протеканию нескольких фотопроцессов связанных с электроциклизацией 1,3,5-гексатриеновой системы и фотохимическим сужением пиранонового цикла. При этом в научных источниках отсутствуют работы, которые посвящены систематическому изучению подобных объектов. Проведенные Милютиным К.В. исследования бифункциональных терариленов с оксазалоновыми, пиррольными, фурановыми, пиримидиновыми мостиковыми фрагментами позволили создать метод синтеза полициклических продуктов, на основе блокирования фотоиндуцированного сжатия пиранонового цикла, что можно достичь путем химической модификации гидроксильной группы 3-гидроксипиран-4-она. Другим способом блокирования фотоиндуцированного сжатия пиранонового цикла является использование органических оснований. Показано, что модифицированные алломальтолсодержащие терарилены с оксазалоновыми и пиррольными мостиковыми фрагментами могут использоваться в качестве эффективных фотогенераторов различных объектов – сильных кислот и биологически активных соединений, например таких как, нестероидного противовоспалительного средства (S)-напроксена и йодида холина. Исключительными фотохимическими свойствами из изученного ряда алломальтолсодержащих терариленов обладают терарилены с пиразольным мостиковым фрагментом, облучения которых приводит исключительно к фотоиндуцированному сжатию пиранонового цикла.

Экспериментальная часть обширна, содержит описание методов синтеза, характеристики всех полученных соединений, включая спектральные и аналитические данные. Достоверность полученных результатов обеспечена применением методов ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, рентгеноструктурного анализа.

Основываясь на анализе текста рецензируемой работы и публикаций автора, можно заявить, что **цель** работы, сформулированная во вводной части автором достигнута, а соответствующие ей **задачи** являются выполненными. Представленные в работе положения являются обоснованными. Автореферат и публикации полностью отражают содержание диссертации.

Работа практически лишена методических недостатков и серьезных оформительских недостатков. Вместе с тем, при прочтении диссертации и автореферата возник ряд вопросов и замечаний.

1. Можно ли на основании данных проведенных исследований сделать обобщающее заключение по результатам раздела 2 обсуждения результатов, в каких случаях для субстратов, способных как к ароматизации, так и к [1,9]-*H* сигматропному сдвигу, предпочтительным направлением процесса становится сигматропный сдвиг?

2. В реакции, показанной на Схеме 2.31 (с. 89) удалось получить целевые продукты бл-электроциклизации при использовании ДМФА в качестве растворителя, что в работе объясняется образованием водородной связи между гидроксильной группой исходного соединения с этим растворителем. В то же время, сходная реакция на Схеме 2.20 в ДМФА не проводилась; возможно, при реакции в ДМФА так же удалось бы получить продукты электроциклизации терариленов с оксазолоновым мостиковым фрагментом? Почему водородная связь с растворителем не образуется при использовании ДМСО, в чем в данном случае заключается специфика диметилформамида?

3. Почему соединения **13** получают диастереостереоселективно, а соединения **18** нет? Можно ли прогнозировать на основании структуры субстрата фотохимической реакции, будет ли реакция его внутримолекулярной циклизации протекать диастереоселективно?

4. Таблица 2.24 (с. 106): чем может быть объяснено разное соотношение фотопродуктов **55** и **56** в реакциях субстратов с заместителями со сходными электронодонорными свойствами? Возможно ли, что оно связано с неполнотой протекания реакции в случае соединений **54c-54f**?

5. С. 117, Схема 2.52: почему восстановление соединения **60a** цианоборгидридом натрия протекает стереоселективно с образованием продукта с транс-конфигурацией гидроксильных групп?


6. В работе также имеются отдельные опечатки и неудачные выражения, хотя количество их невелико.

На основании проведенного анализа работы можно заявить, что представленная диссертация на тему «Фотохимические реакции замещенных 3-гидроксипиран-4-онов» в полной мере удовлетворяет требованиям «Положения о присуждении ученых степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 в ред. Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335; 02.08.2016 г. № 748; 29.05.2017

г. № 650; 20.03.2021 г. № 426), предъявляемым к кандидатским диссертациями, а ее автор, Милютин Константин Вячеславович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – «Органическая химия».

Официальный оппонент

д.х.н., профессор, заведующая лабораторией  
биологически активных органических  
соединений Химического факультета  
МГУ им. М. В. Ломоносова  
119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3.  
Телефон: 8-495-939-12-34  
Email: bel@org.chem.msu.ru

 Е.К. Белоглазкина

и.о. Декана Химического факультета  
МГУ имени М.В. Ломоносова

03.11.2023





С.С. Карлов