

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора химических наук
Шириняна Валерика Зармиковича на диссертационную работу
Сайфутяровой Алины Эдуардовны на тему:
«Фотохимические реакции гетероциклических аналогов стильбена»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.3 - Органическая химия

Актуальность работы

Диссертационная работа **Сайфутяровой А. Э.** направлена на синтез и фотохимические исследования гетероциклических аналогов стильбенов. Актуальность проблемы представленной диссертационной работы предопределила выбор темы, поскольку дизайн, синтез и исследование фотохимических свойств органических молекул является важнейшей фундаментальной задачей современной органической химии.

Фотохимические реакции широко применяются в тонком органическом синтезе и в промышленности для получения веществ, которые сложно или просто невозможно получить с помощью химических реакций в основном состоянии. Кроме того, фотохимические превращения активно исследуются для создания практически важных материалов и устройств различного назначения, в первую очередь элементов оптической памяти, молекулярных переключателей, солнечных батарей и т.д.

По этой причине исследование фотохимических процессов с целью создания новых многофункциональных материалов для различных областей науки и техники, а также разработка оригинальных методов синтеза сложных органических молекул является *актуальной* задачей современной органической химии и фотохимии.

Структура работы и основные результаты.

Рецензируемая диссертационная работа построена традиционно. Она состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы, включающего 137 наименований. Обзор литературы состоит из двух глав и посвящен синтезу полициклических гетероароматических соединений. В первой главе рассмотрены литературные данные по внутримолекулярной циклизации самых различных скаффолдов, приводящей к пяти- и шестичленным гетероароматическим системам. Вторая глава

включает фотохимические методы синтеза полигетероароматических соединений и большое внимание уделено фотоциклизации гетероциклических аналогов стильбенов. В обзоре обобщены литературные данные по этим реакциям за последние 15-20 лет.

В работе была сформулирована следующая цель - разработка методов синтеза гетероциклических аналогов стильбена – *орто*-стирилзамещенных *N*-гетероциклов, исследование фотохимических реакций полученных соединений, изучение влияния среды и агрегатного состояния на их оптические и фотохимические свойства и изучение биологической активности продуктов реакции.

Формально исследования, проведенные в работе, можно разделить на две части: синтез различных гетероциклических производных стильбенов и изучение фотохимических реакций полученных соединений, и их применение в биологии. Автор успешно решил поставленные в работе задачи. Основные результаты исследования изложены в главе 3 и содержат необходимые для кандидатской работы элементы научной новизны и практической значимости.

Касательно синтетической части, следует отметить, что синтезирован широкий ряд гетероциклических аналогов стильбенов с применением, как литературных методов, так и оптимизированных синтетических протоколов. В большинстве случаев диссертант успешно преодолел, возникшие на пути синтеза целевых соединений трудности с использованием альтернативных методов.

Научная новизна. Важным достижением рецензируемой диссертационной работы является подробное комплексное исследование возможных фотохимических превращений гетарилстильбенов на основе азотсодержащих 5-ти и 6-ти членных гетероциклов. Найдено, что гетероциклические аналоги стильбена способны участвовать в трех различных фотореакциях, в том числе *E/Z*-фотоизомеризация, межмолекулярная [2+2]-фотоциклоприсоединение и внутримолекулярная фотоциклизация с участием аза-гексатриеновой системы. Последние две реакции позволяют получать сложные по структуре, полифункциональные гетероциклические соединения, синтез которых стандартными методами органической химии представляется достаточно сложным и многостадийным процессом. Установлена возможность влияния на направление фотохимических реакций стирилгетероциклов путем изменения длины волны облучения,

концентрации субстрата в облучаемом растворе, варьирования заместителей в молекуле стирилгетероцикла.

Найдено, что реакция [2+2]-фотоциклоприсоединения является обратимой и протекает регио- и стереоселективно с образованием одного из одиннадцати возможных производных циклобутана - как в растворе, так и в твердом состоянии. Показано, что строение продукта реакции [2+2]-фотоциклоприсоединения как в растворе, так и в твердом состоянии определяется взаимным антипараллельным расположением молекул по типу «голова-к-хвосту», обусловленным дипольным взаимодействием донорной (фенильной) части одной молекулы и акцепторной (пиримидиновой) части второй молекулы. В эту реакцию в основном вступают стильбены, содержащие два атома азота в гетероциклическом ядре и донорные заместители в фенильном фрагменте стирилового заместителя.

Другим важным результатом данной работы является исследование внутримолекулярной фотоциклизации гетарилстильбенов, открывающее удобный подход к синтезу поликонденсированных гетероароматических соединений – структурных аналогов ценных биологически активных соединений, входящих в состав лекарственных препаратов. Изучена фотоциклизация гетарилфенилэтанов, содержащих в качестве гетарильного остатка производные пиридина, тиазола, индоленина и хинолина. Лучшие результаты были получены при проведении реакции в водной среде при облучении нефилтрованным светом. Важно отметить, что, несмотря на возможность в некоторых случаях протекания бл-электроциклизации гексатриеновой системы, реакция протекает региоселективно и образуются только продукты, содержащие новую C-N-связь.

Интересные результаты получены для производных стирилбензотиазола, их фотоциклизация протекает при проведении реакции в растворе ацетонитрила при облучении нефилтрованным светом. Целевые полиароматические соединения были получены в виде солей - перхлоратов. Причиной невысоких выходов, возможно, является конкурентная обратимая *E/Z*-изомеризация, квантовый выход обратной реакции изомеризации достаточно высокий.

Практически значимыми результатами данной диссертационной работы являются исследования противоопухолевой активности продуктов внутримолекулярной фотоциклизации производных 2-стирилбензотиазола в

отношении альвеолярных базальных эпителиальных клеток (A549), клеток карциномы простаты (PC3), гепатоцеллюлярной карциномы (HepG2) и рака груди (MCF7). Также важное практическое значения имеют исследования продуктов внутримолекулярной фотоциклизации стирилгетероциклов в качестве интеркаляторов ДНК. Были рассчитаны константы связывания комплексов лиганд-ДНК. К практически значимым результатам можно отнести методы синтеза стирилазагетероциклов на основе пяти и шестичленных азот-содержащих гетероциклических соединений, таких как пиримидин, хинолин, пиридин, индоленин, тиазол и т.д.

Достоверность полученных результатов

Результаты рецензируемой работы сомнений не вызывают, поскольку получены на основе квалифицированного применения современных методов органического синтеза и физико-химического исследования. В экспериментальной части приведены исчерпывающие данные, необходимые для анализа и понимания полученных автором результатов, а также проверки их достоверности. Полученные результаты обсуждены с использованием новейших данных современной химической литературы. Основные положения и выводы диссертации обоснованы и не вызывают сомнений.

Принципиальных недостатков в работе не обнаружено. Приводимые ниже замечания носят в значительной степени формальный характер.

Замечания:

1. Литературный обзор написан сумбурно, не систематизирован, особенно это касается первой главы, которая посвящена внутримолекулярной циклизации самых различных субстратов, приводящих к синтезу полициклических гетероароматических соединений.
2. Ни один из разработанных методов получения циклических соединений (2+2 и внутримолекулярной циклизации) не масштабирован, хотя в работе отмечается, что целевые соединения представляют интерес в качестве биологически активных веществ. В работе были использованы загрузки: от 12 мг до 35 мг.

3. В работе нет каких-либо комментариев, почему в случае шестичленных гетероциклических стильбенов внутримолекулярная циклизация протекает региоселективно и не наблюдается б π -электроциклизация, приводящая к продуктам с новой С-С-связью (Схема 31).
4. Несмотря на то, что в работе синтезирован широкий ряд гетарилстильбенов, трудно оценить для каких соединений разработаны новые (оптимизированные) синтетические протоколы и какие структуры были получены по известной методике, поскольку в обсуждении результатов и в экспериментальной части нет сравнения известных методологий с новыми; Трудно понять смысловое значение выражения: - “Адаптировано из литературы”.
5. В экспериментальной части для некоторых целевых соединений не приведены температуры плавления и элементный анализ.
6. В работе встречается ряд неудачных выражений: фотоциклизация на атоме азота (стр.35), йодид калия в качестве окислителя (стр. 33), «енаминатных» анионов (стр. 47), в качестве компонента противоопухолевых препаратов (стр. 157) и т.д.

Сделанные замечания не затрагивают основного содержания и не снижают общей высокой оценки проделанной большой теоретической и экспериментальной работы, которая является существенным и оригинальным вкладом в химию гетероциклических соединений и фотохимию органических соединений.

С результатами, полученными при выполнении данной работы, следует ознакомить химиков, работающих в области гетероциклических соединений и органической химии на химическом факультете Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова, в Российском химико-технологическом университете им. Д. И. Менделеева, в Институте органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, в Южном научном центре РАН, в Институте проблем химической физики РАН, в Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, в Центре Фотохимии РАН.

Работа прошла достаточную апробацию, материалы были представлены на многочисленных российских и международных конференциях. Результаты работы изложены в 9 публикациях, 5 из них - в научных изданиях, рекомендованных ВАК

РФ. Автореферат отражает в полной мере результаты, представленные в диссертации.

Заключение

На основании проведенного анализа можно заключить, что диссертационная работа отвечает всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и критериям, изложенным в п.п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., а ее автор - Сайфутярова Алина Эдуардовна - заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 - Органическая химия.

Официальный оппонент:

Ширинян Валерик Зармикович, доктор химических наук по специальности 1.4.3 - органическая химия, ведущий научный сотрудник Лаборатории гетероциклических соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН).

Адрес: 119991, Москва, Ленинский проспект, д. 47

Телефон: +7 [499] 135-88-40

Электронный адрес: shir@ioc.ac.ru

Дата «07» апреля 2022 г.

Доктор химических наук,

Вед. научн. сотр.



В. З. Ширинян

Подпись вед. науч. сотр. д.х.н. В. З. Шириняна заверяю:

Ученый секретарь ИОХ РАН



И. К. Коршевец