

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук Сайфутяровой Алины Эдуардовны на тему: «Фотохимические реакции гетероциклических аналогов стильбена» по специальности 1.4.3 –

Органическая химия.

Диссертационная работа А.Э. Сайфутяровой посвящена актуальной и весьма интересной теме, связанной с исследованием фотохимических и фотофизических свойств стироловых производных гетероциклических соединений. Биологическая активность данных соединений позволяет использовать их в качестве противовирусных, антибактериальных и антибластомных агентов. В связи с возможностью образования молекулярных комплексов с ДНК эти соединения способны к ингибированию ряда процессов, происходящие в живых клетках. Полезные фотохимические и фотофизические свойства дают возможность использовать их в качестве флуоресцентных меток в живых системах, они также находят применение в разработке материалов с нелинейными оптическими свойствами. С другой стороны, поскольку гетероциклические аналоги стильбена способны участвовать в таких реакциях, как фотоизомеризация, внутримолекулярная фотоциклизация и межмолекулярное фотоциклоприсоединение, они оказываются весьма полезными для разработки новых синтетических подходов к различным гетероциклическим соединениям, в том числе и ранее неизвестным. Таким образом, из вышесказанного вытекает несомненная **актуальность** данного диссертационного исследования.

Научная новизна проблемы, решаемой в работе А.Э. Сайфутяровой обусловлена тем, что хотя исследования по фотохромизму в настоящее время интенсивно развиваются, фотопереключаемые и фотохромные соединения вводят в состав молекулярных, полимерных, биологических системы, что позволяет управлять процессами комплексообразования, изменять физические свойства полимерных соединений, влиять на каталитическую активность биологических систем, тем не менее, в литературе остаются серьезные лакуны по целенаправленной разработке фотохромных органических соединений, например, которые могли бы участвовать в фотоуправляемой ассоциации с ДНК. Вследствие этого особую важность приобретает создание таких фотоактивных соединений, которые позволяли бы проводить биологические исследования с осуществляемой *in situ* фотоперестройкой системы, что предъявляет очень высокие требования к фотохромной компоненте комплекса.

В связи с вышеизложенным, автор диссертации поставил **цель работы**: разработать методы синтеза гетероциклических аналогов стильбена, содержащих *орто*-стирилзамещенные *N*-гетероциклы, исследовать фотохимические реакции полученных соединений, изучить влияние среды и агрегатного состояния на их оптические и

фотохимические свойства и изучить биологическую активность продуктов фототрансформаций получаемых в работе стирилсодержащих гетероциклов. Логика работы с этой точки зрения совершенно ясна и не вызывает вопросов. Диссертационная работа изложена на 178 страницах и состоит из введения, обзора литературы, основной части – обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, списка сокращений и цитируемой литературы, включающего 246 ссылки. Диссертация содержит 74 рисунка, 98 схем и 38 таблиц.

Обзор литературы диссертационной работы А.Э. Сайфутяровой посвящен внутримолекулярной циклизации для синтеза полициклических ароматических соединений, в первую очередь, гетероциклических. Выбор данной темы напрямую связан с одним из изучаемых процессов в рамках собственной работы автора, в особенности следует отметить вторую часть обзора, связанную с фотоциклизацией. Первая часть посвящена различным процессам внутримолекулярной циклизации, приводящим к образованию разнообразных конденсированных гетероароматических соединений, в первую очередь, азотсодержащих гетероциклов, хотя упоминается и ряд кислородсодержащих соединений – производных кумарина и бензоксазола. Во второй части значительное внимание уделено фотоциклизации, позволяющей получать карбоциклические конденсированные системы. Следует отметить, что автор везде приводит достаточно подробные условия реакций, указывает выходы соединений, часто они сведены в таблицы, чтобы можно было оценить границы применимости тех или иных методов при переборе различных заместителей. Повсеместно указано, какова практическая значимость описываемых гетероциклов. По представлению материалов в литобзоре можно сделать несколько небольших замечаний, в частности, желательно было бы дать более подробную рубрикацию материала, постараться систематизировать каталитические подходы, которые преобладают в современных методах. Также на рисунках углы при тройной связи сильно отличаются от 180 градусов. Это эстетично, но противоречит химической правде. Всего в обзоре приведены данные с привлечением 137 источников, большая часть которых представляет собой работы последнего десятилетия, что подчеркивает актуальность данной тематики.

Основные достижения собственного исследования А.Э. Сайфутяровой представлены в **Обсуждении результатов** («Основная часть»). В первой части данной главы обсуждается синтез исходных соединений – стирильных производных гетероциклов, содержащих двойную связь в α -положении к ароматическому атому азота. Синтез проводили конденсацией соответствующих α -метилпроизводных гетероциклов с вератовым альдегидом, что обусловлено необходимостью иметь в составе молекулы электронодонорный фрагмент. Автор варьировал условия проведения конденсации в зависимости от природы гетероциклов, влияющей на кислотность протонов метильной группы. Наилучшие выходы стирилгетероциклов (до 95%) достигнуты с производными 2-метилбензотиазола. Все целевые соединения получены в виде *E*-изомеров. Автором также

разработан подход к получению ряда производных 2-стирилбензотиазола с заместителями при двойной C=C связи, в результате синтезированы соединения, содержащие OH, OMe, OSOCH₃, CN, Cl, COOEt группы, при этом диссертанту пришлось преодолеть разнообразные синтетические сложности.

Для изучения фотохимических трансформаций А.Э. Сайфутярова использовала три производные хинолина и хиноксалина. Оказалось, что в зависимости от строения гетероцикла меняется реакционная способность соединений: при облучении светом 2-стирилхинолина с 3,4-диметоксифенильным заместителем протекает внутримолекулярная реакция циклизации с образованием гетероароматического катиона, для производных стирилхиноксалинов характерна фотоизомеризация с образованием стационарных смесей *цис*- и *транс*-изомеров, а при более длительном облучении 2-стирилхиноксалина с 3,4-диметоксифенильным заместителем протекает процесс фотодимеризации с образованием тетразамещенного циклобутана по типу «голова к хвосту», причем реакция идет с образованием только одного из нескольких возможных диастереомеров. Автор подробно освещает изменения в спектрах поглощения и флуоресценции, сопровождающие указанные процессы.

На следующем этапе А.Э. Сайфутярова исследовала фотохимические трансформации аналогичных производных, содержащих 2-пиридинильный, пиримидиновый, пиридазиновый и пиразиновый заместители. Тщательно изучены их фотофизические характеристики, изменения спектральных свойств в зависимости от растворителя, концентрации, показано, как меняются спектры поглощения и эмиссии, а также ЯМР спектры при облучении. Следует отметить тщательно проведенный поиск образования эксимера для соединения *E*-15. На основании совокупности спектральных данных сделаны выводы о вкладе процессов циклодимеризации и внутримолекулярной циклизации для разных соединений, сформулировано условие, что полярность молекул стильбена должна быть достаточной для возможности их организации в димеры за счет диполь-дипольного взаимодействия, чтобы проходила реакция фотоциклоприсоединения. А.Э. Сайфутярова показала обратимость фотохимической реакции циклоприсоединения, с привлечение двумерной спектроскопии ЯМР, данных РСА для двух полученных циклодимеров – тетразамещенных циклобутанов была твердо доказана структура получаемых соединений, а для лучшего понимания региоселективности исследуемой реакции были проведены квантово-химические расчеты. Дополнительно проведены рентгеноструктурные исследования соединений 16-18 и 21, проанализированы особенности расположения молекул, на основе анализа геометрических параметров, квантовохимических расчетов и эффективности кристаллических упаковок сделан вывод о том, что реакция [2+2]-фотоциклоприсоединения в твердом состоянии возможна только для пиримидинового производного 17, что и было доказано экспериментально.

Внутримолекулярная фотоциклизация *орто*-стирилзамещенных *N*-гетероциклов изучена на примере четырех соединений 7, 10, 15, 26 и 28, Данная реакция приводит к

образованию новой связи C–N в результате фотоиндуцированного замыкания кольца с последующим окислением *in situ* образующегося промежуточного соединения кислородом воздуха. Указанный процесс изучен с использованием спектроскопии ЯМР, УФ, были привлечены квантово-химические расчеты методами DFT и TD-DFT. Был измерен квантовый выход генерации синглетного кислорода для продуктов циклизации с использованием ловушки KI по литературной методике. Полученные результаты показали, что генерация активных форм кислорода является общей характеристикой данных продуктов, образующихся из гетеростильбенов, и квантовый выход достаточен для осуществления окисления. На основе полученных результатов были проведены дальнейшие исследования для 12 различных бензотиазолильных производных стильбенов, содержащих различные заместители в гетероцикле и дополнительные заместители при двойной связи. На основании совокупности спектральных данных исследована фотоизомеризация и внутримолекулярная циклизация данных соединений.

Отдельно следует выделить фотохимические исследования азометиновых производных гетеростильбенов **43** и **44** (в растворах, пленках и порошках), показавших склонность исключительно к фотоизомеризации. Кроме того, для соединения **44** при переходе от раствора к порошку наблюдается и батохромный сдвиг максимума.

В заключение, автором показано, что производные бензо[*d*]тиазоло[3,2-*a*]хинолиния, являющиеся продуктами фотоциклизации производных 2-стирилбензотиазола, являются интеркаляторами ДНК тимуса теленка, образуя с последней прочные комплексы. Исследование проводилось с использованием спектроскопии УФ (спектрофотометрическое титрование), КД, ЯМР, молекулярного докинга.

Экспериментальная часть содержит описание методик получения соединений, их спектральных данных и оформлена подробно, что подтверждает экспериментальные навыки диссертанта и достоверность полученных результатов. **Выводы** в целом точно и верно отражают основные достижения работы. **Список литературы**, содержащий 246 наименования, оформлен в целом по правилам, однако, в ряде публикаций указан только первый автор и «et al», в нескольких часть текста дана заглавными буквами, а в ссылке 217 встречаются иероглифы: 牧角徳夫, 加納日出夫.

Основное содержание диссертационного исследования отражено в 9 статьях, опубликованных в журналах из перечня научных изданий, рекомендованных Минобрнауки России для опубликования результатов диссертационных работ, в том числе, в 5 статьях в журналах, индексируемых WoS и Scopus, и доложены на 11 научных конференциях. Автореферат и публикации полностью отражают содержание диссертации.

В результате проведенного анализа текста диссертации, автореферата и публикаций А.Э. Сайфутяровой можно ответственно 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.

Работа не вызывает каких-либо серьезных замечаний, однако некоторые вопросы следует обсудить.

- 1) Несколько лишним в данной цельной и многоплановой работе представляется описание неудачных попыток синтезов с использованием т.н. СТА-соли.
- 2) Для трициклического азотсодержащего гетероцикла **7b** автор в ходе обсуждения результатов не показывает противоиона. В экспериментальной части указано, что противоионом служит перхлорат-анион, однако в методике указано, что HClO_4 добавляли после окончания реакции. Из другого раздела Обсуждения результатов следует, что этим противоионом должен быть гидроксил. Данное замечание касается и автореферата.
- 3) Какова растворимость соединений **10**, **15-18** в воде? Автор исследовал фотофизические свойства данных липофильных соединений в этом растворителе.
- 4) Непонятна фраза: «Основным фотохимическим превращением для соединений *E-10*, *E-15-E-18* является реакция электроциклизации с образованием катиона бензо [с]хинолизиния **10b** и его аза-аналогов **15b-16b**» (стр. 75). Ведь, с одной стороны, выше (стр. 72) указывается, что «Для всех изученных соединений, кроме *E-16*, данные ЯМР спектроскопии показывают, что фотостационарная смесь содержит *E*-изомеры ... и *Z*-изомеры», кроме того, на схемах автор показывает, что внутримолекулярная циклизация происходит именно в *Z*-изомере. Требуется пояснение.
- 5) При описании спектров ЯМР допущен ряд неточностей. Так, в ряде случаев сигнал, представляющий собой дублет, указан в виде интервала, хотя и приведены КССВ, или сигнал, представляющий собой дублет дублетов, указан в виде триплета. Также приводятся КССВ и указывается мультиплетность (дублет, триплет) для сигналов протонов моно- и пара-дизамещенного бензольных колец, представляющих собой в реальности мультиплеты (можно было бы указать, что дублеты или триплеты лишь «наблюдаемые», а не истинные). Кроме того, порядок КССВ желательно указывать в виде надстрочных индексов.
- 6) В работе имеется ряд опечаток и неудачных выражений («биологические клетки», «максимум гипсохромно сдвинут» и проч.)
- 7) Не совпадают номера соединений в диссертации и автореферате, что неудобно для читателя.

Вышеперечисленные замечания не касаются основной сути работы, не влияют на содержание выводов, сделанных на основании полученных соискателем данных, не ставят под сомнение новизну и практическую значимость полученных результатов.

На основании проведенного анализа можно заключить, что диссертационная работа А.Э. Сайфутяровой 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:

доктор химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия,
ведущий научный сотрудник кафедры органической химии химического факультета
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего
образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»
Аверин Алексей Дмитриевич

Подпись Аверина А.Д. удостоверяю:
Декан Химического факультета
МГУ имени М.В. Ломоносова,
член-корреспондент РАН, профессор
Калмыков Степан Николаевич

Почтовый адрес: 119991, Российская Федерация,
г. Москва, ул. Ленинские горы, д. 1, стр. 3

Наименование организации:

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

Телефон: +7-495-939-3571

Адрес электронной почты: alexaveron@yandex.ru



11 апреля 2022 г.