

"УТВЕРЖДАЮ"
Директор Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки
Института органического синтеза
им. И.Я. Постовского
Уральского отделения
Российской академии наук
д.х.н.



Е.В. Вербицкий

" 07 " апреля 2022 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертацию Сайфутяровой Алины Эдуардовны «ФОТОХИМИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ СТИЛЬБЕНА», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – органическая химия

Стириловые производных азагетероциклов играют важную роль в разработке лекарственных препаратов и создании инновационных материалов. Выявлены их противовирусные, антибактериальные и антибластомные свойства, благодаря способности связываться с ДНК эти соединения способны участвовать в различных процессах, происходящих в живых клетках, с другой стороны им присущи уникальные фотохимические и фотофизические свойства. Гетероциклические аналоги стильбена способны участвовать в фотохимических реакциях, в частности внутримолекулярной фотоциклизации и межмолекулярном фотоциклоприсоединении, что открывает путь к созданию новых полифункциональных гетероциклических систем. Этим определяется **актуальность настоящего исследования.**

Диссертационная работа, изложенная на 178 страницах, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы, включающей 246 наименований.

Литературный обзор состоит из двух подразделов, один из которых посвящен методам внутримолекулярной циклизации, используемым для получения полициклических гетероароматических систем, второй – методам внутримолекулярной фотоциклизации. В третьем разделе описаны удобные методы синтеза *орто*-стирилзамещенных *N*-гетероциклов их фотохимические

трансформации. Следует подчеркнуть, что большую научную и практическую перспективу имеют исследования автора по использованию синглетного кислорода генерируемого под действием света в реакциях с участием гетероароматических систем. Здесь же описаны комплексообразующие свойства продуктов внутримолекулярной фотоциклизации производных 2-стирилбензотиазола в отношении ДНК тимуса теленка, цитотоксическая активность производных бензотиазолохинолиния в отношении четырех линий опухолевых клеток человека. Для выяснения возможности комплексообразования с ДНК были использованы спектральные методы, а также метод молекулярного докинга. Экспериментальная часть содержит достаточно подробное описание методик синтеза, а также спектральные характеристики синтезированных соединений, данные элементного анализа и, в ряде случаев, рентгено-структурные данные. Это свидетельство надежности и достоверности полученных диссертантом результатов, которые четко сформулированы в Заключение.

Сайфутяровой А.Э. поставлены и успешно решены задачи по разработке методов синтеза гетероциклических аналогов стибена, содержащих – *орто*-стирилзамещенные *N*-гетероциклы, исследованию фотохимических реакций полученных соединений, изучения влияния среды и агрегатного состояния на их оптические и фотохимические свойства, а также изучению биологической активности продуктов фототрансформаций синтезированных в работе стирилгетероциклов.

Автором разработаны эффективные методы синтеза *орто*-стирилзамещенных *N*-гетероциклов с различной комбинацией гетероатомов. Получен и охарактеризован новый ряд производных 2-(3,4-диметоксистирил)бензотиазола с донорными и акцепторными заместителями как в гетероциклической части, так и при двойной С=С связи. Разработаны подходы к регио- и стереоселективному [2+2]-фотоциклоприсоединению, приводящему к образованию гетарилзамещенных циклобутановых производных. Подробно изучен механизм внутримолекулярной фотоциклизации *орто*-стирилзамещенных *N*- гетероциклов и показано, что продукты внутримолекулярной фотохимической циклизации различных по структуре субстратов способны при фотооблучении генерировать синглетный кислород, который ускоряет протекание заключительной стадии реакции внутримолекулярной фотохимической циклизации. Показано, что производные бензо[*d*]тиазоло[3,2-*a*]хинолиния, полученные автором впервые, являются интеркаляторами ДНК, а также обладают заметной противоопухолевой активностью.

Научная новизна работы Сайфутяровой А.Э. состоит в разработке способов получения неописанных ранее *орто*-стирилзамещенных *N*-гетероциклов. Автором показано, что облучение растворов стирилгетероциклов приводит к протеканию трех типов фотореакций – фотоизомеризации, [2+2]-фотоциклоприсоединения и внутримолекулярной циклизации. При этом, направление фототрансформаций стирилгетероциклов можно целенаправленно регулировать, изменяя длину волны облучения, концентрацию субстрата в облучаемом растворе, либо варьируя природу заместителя в молекуле стирилгетероцикла. Сайфутяровой А.Э. обнаружен редкий пример обратимой регио- и стереоселективной реакции [2+2]-фотоциклоприсоединения, протекающей при непродолжительном облучении стирилазинов без использования каких либо добавок, с образованием одного из одиннадцати возможных производных циклобутана. Продемонстрировано, что фотоиндуцированная внутримолекулярная циклизация производных 2-стирилбензотиазола является эффективным подходом к созданию поликонденсированных гетероароматических катионов, обладающих противоопухолевой активностью.

Основная практическая значимость работы состоит в разработке простых и эффективных методов синтеза неописанные ранее гетероциклических аналогов стирьбена, разработке подходов к регио- и стереоселективному синтезу производных циклобутана из доступных стирилгетероциклов.

Найдена реакция, открывающая простой путь к фармакологически значимым поликонденсированным гетероароматическим катионам - внутримолекулярная фотоциклизация стирилгетероциклов. Получен новый класс интеркаляторов ДНК, а также потенциальных противоопухолевых препаратов, активных в отношении альвеолярных базальных эпителиальных клеток (A549), клеток карциномы простаты (PC3), гепатоцеллюлярной карциномы (HepG2) и рака груди (MCF7).

Отдельные разделы работы были поддержаны Российским фондом фундаментальных исследований (гранты № 19-33-90227 Аспиранты, 19-03-00625, 19-03-00535, РФФ № 19-43-04127, 20-73-10186, 21-73-30036.)

Диссертационная работа Сайфутяровой А.Э. профессионально и грамотно написана, прекрасно оформлена, а **научные положения, выводы и рекомендации, сделанные диссертантом обоснованы.** Автор демонстрирует глубокое понимание теоретических основ органической химии и прекрасно владеет современными физико-химическими методами доказательства структуры органических соединений, что позволяет правильно трактовать полученные результаты и обеспечивает **достоверность** работы.

Диссертационная работа Сайфутяровой А.Э. представляет собой зрелое и законченное исследование, имеющее значительную **научную значимость**. Работа вносит существенный вклад в развитие новых методов синтеза *орто*-стирилзамещенных *N*-гетероциклов с уникальными фотохимическими свойствами и новых подходов к созданию фармакологически значимых поликонденсированных гетероароматических катионов.

Можно отметить, что при прочтении диссертации не обнаружено принципиальных замечаний, затрагивающих существо настоящей работы.

Замечания:

1. Автором представлен обзор с широким спектром различных подходов построения гетероароматических полициклических систем. По нашему мнению, можно было ограничиться реакциями циклизации под действием света и более подробно рассмотреть фотоиндуцируемые радикальные (например, ссылка 88) и орбитально контролируемые процессы и механизмы.

Вопросы:

1. Чем обусловлен выбор бензотиазоло[3,2-*a*]хинолиниевых солей среди других синтезированных полициклических соединений для исследования противораковой активности?

2. Была ли получена и выделена пиразино[1,2-*a*]хинолиниевая соль **16b** (стр. 64, 75)? Есть ли сходство поведения со стирилхиноксалином?

3. Предпринимались ли попытки омыления соединений **67** и **68** до аминокбензотиазолохинолиниевых солей?

4. Предложите возможный механизм реакции окисления синглетным кислородом под действием света при участии гетероароматических систем.

Эти замечания не умаляют общего, очень хорошего впечатления от прочтения диссертационной работы и автореферата Сайфутяровой А.Э. Основные результаты работы успешно прошли внешнюю экспертизу – список публикаций автора включает 4 статьи в высокорейтинговых международных журналах и 5 статей в журналах, включенных в перечень ВАК. Результаты работы были представлены на профильных конференциях различного уровня.

Содержание диссертации **соответствует** задачам, сформулированным в паспорте специальности 1.4.3 – Органическая химия: «направленный синтез соединений с полезными свойствами или новыми структурами», «выделение и очистка новых соединений», «развитие рациональных путей синтеза сложных молекул». Автореферат и публикации полностью отражают содержание диссертации.

Результаты диссертационной работы Сайфутяровой Алины Эдуардовны «ФОТОХИМИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ

СТИЛЬБЕНА» представляют интерес для специалистов в области органической и медицинской химии и могут быть использованы таких научных учреждениях как ИОХ РАН, НИОХ СО РАН, ИОС УрО РАН, химические факультеты МГУ, СПбГУ, ИГУ и др.

Таким образом, диссертационная работа Сайфутяровой Алины Эдуардовны «ФОТОХИМИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ СТИЛЬБЕНА» представляет собой полноценную, завершенную научно-квалификационную работу, демонстрирует высокий уровень квалификации диссертанта и **соответствует** всем требованиям, предъявляемым к работе на соискание ученой степени кандидата химических наук, обозначенным в п.п. 9-14 Положения ВАК « О порядке присуждения ученых степеней», утверждённом постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями, внесенными Постановлением Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. № 355), а ее автор, Сайфутярова Алина Эдуардовна, безусловно, **заслуживает** присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Отзыв на диссертационную работу Сайфутяровой А.Э. обсужден и утвержден на заседании Ученого Совета ИОС УрО РАН, Протокол № 4 от 05 апреля 2022 года.

Ведущий научный сотрудник
лаборатории гетероциклических соединений
ФГБУН Институт органического синтеза
им. И.Я. Постовского УрО РАН,
кандидат химических наук
по специальности 1.4.3. - органическая химия,
старший научный сотрудник

Тел. +7-912-241-88-57, E-mail: rusinov@ios.uran.ru

Адрес: 620108, г. Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, д. 22/20

 Русинов Г.Л.

Дата: «06» апреля 2022 г.

Подпись в.н.с., к.х.н. Русинова Г.Л. заверяю:
Ученый секретарь ИОС УрО РАН, к.т.н.

 О.В. Красникова

