

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.161.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ
ИНСТИТУТ ЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ
ИМ. А.Н.НЕСМЕЯНОВА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК,
ПО ДИССЕРТАЦИИ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 26 апреля 2022 г. протокол № 12

О присуждении Сайфутяровой Алине Эдуардовне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Фотохимические реакции гетероциклических аналогов стильбена» по специальности 1.4.3. – Органическая химия принята к защите 17 февраля 2022 г. (протокол заседания № 8) диссертационным советом 24.1.161.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук, 119991, ГСП-1, Москва, ул. Вавилова, 28, приказ о создании совета № 105/НК от 11.04.2012.

Соискатель Сайфутярова Алина Эдуардовна, 23 августа 1993 года рождения.

В 2017 году соискатель окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», г. Москва.

В 2021 году соискатель окончила программу подготовки научно-педагогических кадров высшей квалификации в аспирантуре Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университета имени Д.И. Менделеева», г. Москва.

Работает младшим научным сотрудником в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук.

Диссертация выполнена в Лаборатории фотоактивных супрамолекулярных систем Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук.

Научный руководитель - кандидат химических наук, Гулакова Елена Николаевна, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук, Лаборатория фотоактивных супрамолекулярных систем, старший научный сотрудник.

Официальные оппоненты -

Ширинян Валерик Зармирович, доктор химических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук, Лаборатория гетероциклических соединений, ведущий научный сотрудник;

Аверин Алексей Дмитриевич, доктор химических наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», химический факультет, кафедра органической химии, ведущий научный сотрудник,

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук (ИОС УрО РАН) в своем положительном отзыве, подписанном Вербицким Егором Владимировичем, доктором химических наук, директором Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук,

(заключение составлено Русиновым Геннадием Леонидовичем, кандидатом химических наук, ведущим научным сотрудником Лаборатории гетероциклических соединений) указала, что диссертационная работа Сайфутяровой Алины Эдуардовны полностью соответствует требованиям ВАК РФ, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук, установленным в п.п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года в действующей редакции, а ее автор, Сайфутярова Алина Эдуардовна, безусловно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия. Работа Сайфутяровой А.Э. представляет интерес для специалистов в области органической и медицинской химии и может быть использована в таких научных учреждениях как ИОХ РАН, НИОХ СО РАН, ИОС УрО РАН, химические факультеты МГУ, СПбГУ, ИГУ и др.

Соискатель имеет 9 опубликованных работ по теме диссертации, из них 5 – в научных изданиях, рекомендованных ВАК и индексируемых в международных базах данных (Scopus, Web of Science), 4 – в журнале, включенном в РИНЦ. Диссертационное исследование представлено на 11 международных и Всероссийских конференциях.

Основные работы:

1. **Saifutiarova A. E.**, Fedorov Y. V., Maurel F., Gulakova E. N., Karnoukhova V. A., Fedorova O. A. Highly regioselective and stereoselective photodimerization of azine-containing stilbenes in neat condition: An efficient synthesis of novel cyclobutanes with heterocyclic substituents // *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*. – 2022. – P. 113804. DOI: 10.1016/j.jphotochem.2022.113804
2. **Saifutiarova Alina E.**, Fedorov Yuri V., Tsvetkov Vladimir B., Rustamova Dina A., Gulakova Elena N., Chmelyuk Nelly S., Abakumov Maxim A., Aliev Teimur M., Fedorova Olga A. Photochemical synthesis, intercalation with DNA

and antitumor evaluation in vitro of benzo [d] thiazolo [3, 2-a] quinolin-10-ium derivatives // *Bioorganic Chemistry*. – 2021. – Vol. 115. – P. 105267. DOI: 10.1016/j.bioorg.2021.105267

3. **Saifutiarova A.E.**, Karnoukhova V.A., Gulakova E.N., Fedorova O.A., Fedyanin I.V. Molecular structures and crystal packings of styryldiazines // *Journal of Structural Chemistry*. – 2021. – Vol. 62. – №. 4. – P. 527-536. DOI: 10.1134/s002247662104003x

4. Fedorova O. A. **Saifutiarova A. E.**, Gulakova E. N., Guskova E. O., Aliyev T. M., Shepel N. E., Fedorov Y. V. The regioselective [2 + 2] photocycloaddition reaction of 2-(3,4-dimethoxystyryl)quinoxaline in solution // *Photochemical & Photobiological Sciences*. – 2019. – Vol. 18. – №. 9. – P. 2208-2215. DOI: 10.1039/c9pp00028c.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

1. Саниной Н. А., д.х.н., зав. Отделом строения вещества Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт проблем химической физики РАН; 2. Соловьевой С. Е., д.х.н., Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук»; 3. Делягиной Е. С., к.х.н., Институт математики, информационных технологий и естественных наук Ивановского государственного университета; 4. Щекотихина А.Е., д.х.н., Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе»; 5. Чернышова А.В., к.х.н., Научно-исследовательский институт физической и органической химии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Южный федеральный университет"; 6. Кошкина А.В., к.х.н., Центр Фотохимии РАН ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН.

В отзывах указывается, что диссертационная работа Сайфутяровой А.Э. является актуальной, несомненно, обладает научной новизной и практической значимостью. Работа посвящена разработке синтетических подходов к получению ряда *орто*-стирилзамещенных *N*-гетероциклов, содержащих фрагмент 4-винилвератрола, а также экспериментальному изучению процессов фотохимической трансформации и установлению корреляций «строение – свойство» синтезированных соединений. Исследование, несомненно, вносит важный вклад в развитие новых подходов к получению фотохромных соединений - прекурсоров фоточувствительных и фотоуправляемых материалов для медицины и нанoeлектроники. Автор работы заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук специальности 1.4.3. – Органическая химия.

Все отзывы положительные, содержат незначительные замечания.

- 1) Представляется неконкретным и излишне обобщенным название диссертационной работы, «Фотохимические реакции гетероциклических аналогов стильбена». Такое название может охватывать неограниченный круг объектов исследования.
- 2) При изучении комплексообразующих свойств ряда соединений, отличающихся строением бокового радикала, следовало бы провести анализ влияния строения заместителя на устойчивость образующихся комплексов и их стехиометрический состав.
- 3) В разделе «Закключение» второй вывод следовало представить подробнее, указав конкретное влияние рассматриваемых факторов.
- 4) Из текста автореферата не совсем понятно, какие константы комплексообразования (суммарные или ступенчатые) приведены в таблице 7 для соединений 31 и 34.
- 5) На рисунке 5а (стр. 13) приведены нормированные спектры флуоресценции *E*-изомера соединения 6, из рисунка и подписи под ним следует, что при увеличении концентрации соединения происходит батохромный сдвиг максимума полосы флуоресценции. Однако в текстовом

описании процессов, происходящих при образовании эксимеров соединения 6 в воде (стр. 12) указано гипсохромное смещение максимума.

Выбор официальных оппонентов обусловлен тем, что д.х.н. Ширинян В. З. и д.х.н. Аверин А. Д. являются крупными учеными в области современной органической химии. Выбор ведущей организации связан с тем, что Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органического синтеза им. И.Я. Пастовского Уральского отделения Российской академии наук (ИОС УрО РАН) является одной из ведущих организаций в области органической и физической химии, в том числе в области синтеза и исследования гетероциклических соединений.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработаны способы получения неописанных ранее *орто*-стирилзамещенных *N*-гетероциклов; **показано**, что облучение светом ртутной лампы высокого давления растворов стирилгетероциклов приводит к протеканию трех типов фотореакций – фотоизомеризации, [2+2]-фотоциклоприсоединения и внутримолекулярной циклизации. Установлена возможность влияния на направление фототрансформаций стирилгетероциклов путем изменения условий облучения, концентрации субстрата в облучаемом растворе, варьирования заместителей в молекуле стирилгетероцикла; **обнаружен** редкий пример обратимой регио- и стереоселективной реакции [2+2]-фотоциклоприсоединения, протекающей при непродолжительном облучении стирилазинов без использования каталитических или иных добавок, с образованием одного из одиннадцати возможных производных циклобутана – как в растворе, так и в твердом состоянии; **предложен** механизм внутримолекулярной реакции фотоциклизации *орто*-стирилзамещенных *N*-гетероциклов; **продемонстрировано**, что фотоиндуцированная внутримолекулярная циклизация производных 2-стирилбензотиазола открывает простой и доступный метод синтеза поликонденсированных

гетероароматических катионов, обладающих цитотоксической активностью в отношении четырех линий опухолевых клеток человека.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

выявлены условия регио- и стереоселективного синтеза производных циклобутана из доступных стирилгетероциклов; **предложен** способ получения неописанных ранее поликонденсированных гетероароматических катионов методом окислительной фотоциклизации; **доказано**, что продукты фотоциклизации производных 2-стирилбензотиазола - производные бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]хинолиния - являются интеркаляторами ДНК, определены состав и константы стабильности комплексов лиганд-ДНК.

Практическая ценность работы заключается в том, что:

предложенные методы синтеза новых стирилзамещенных *N*-гетероциклов позволили **получить обширную библиотеку фотоактивных и фотохромных соединений**. Фототрансформации полученных соединений, проводимые в **условиях «зеленой химии»**, приводят к получению сложных, полициклических соединений, обладающих биологической активностью. Простота получения субстратов и фотолитов позволяет **рекомендовать** изученные фотореакции как **метод получения органических соединений с ценными свойствами**. Обнаруженная с использованием метода колориметрического анализа MTS цитотоксичность продуктов внутримолекулярной фотоциклизации *орто*-стирилзамещенных *N*-гетероциклов делает эти соединения перспективными для дальнейшего **применения в качестве компонент противоопухолевых препаратов**.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для **экспериментальных работ** и спектральных исследований были использованы современные методы физико-химического анализа (ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения, оптическая спектроскопия, рентгеноструктурный анализ), экспериментальные данные

были получены на сертифицированном оборудовании, согласуются с литературными исследованиями и являются полностью достоверными; **теория построена** на основе анализа литературных данных и полученных экспериментальных зависимостях; **установлено** качественное соответствие результатов автора с данными, приведенными в независимых источниках по данной теме.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования: от анализа литературных данных до обсуждения решаемых задач, подготовки и проведения экспериментов, интерпретации и обобщения полученных результатов, а также написания научных публикаций и представления докладов по теме работы на конференциях.

В ходе защиты диссертации были высказаны следующие критические замечания:

- 1) В представленной работе облучение проводилось светом с длиной волны 365 нм. Чем обусловлен этот выбор? Какой метод исследования применялся на первом этапе изучения облученных растворов - УФ спектроскопия?
- 2) Являются ли изучаемые стирилгетероциклы растворимыми в воде, чтобы проводить фотохимические реакции в водных растворах? Как происходит реакция межмолекулярного фотоциклоприсоединения в твердой фазе, только на поверхности? Каков выход продукта **7a**? Можно ли утверждать, что при облучении свет проходит через весь кристалл?
- 3) Какие данные свидетельствуют о том, что взаимодействие изучаемых лигандов с ДНК протекает по пути интеркаляции, а не залеганием в бороздку? Можно ли использовать как доказательство этого данные спектрофотометрии и спектрофлуориметрии? Как отражается образование комплексов лигандов с ДНК на изменении температур плавления, в ЯМР спектрах?

- 4) Для некоторых производных бензотиазолохинолиния приведены две константы связывания с ДНК. С чем это связано? Есть ли различие в селективности фотодимеризации в растворе и в твердой фазе? В представленной работе всегда образуются димеры по типу «голова-к-хвосту». Возможно ли в растворе предорганизовать лиганды так, чтобы получить другие димеры, например, «голова-к-голове»?
- 5) На слайде 12 приведена схема внутримолекулярной фотоциклизации стирилгетероцикла **9** под действием полного света. Как объяснить появление у фотопродукта **9b** противоиона ClO_4^- ? Чем обусловлен выбор перхлорат-аниона в качестве противоиона?
- 6) Чем обусловлен выбор бензотиазоло[3,2-а]хинолиниевых солей среди других синтезированных полициклических соединений для исследования противораковой активности?
- 7) Была ли получена и выделена пиазино[1,2-а]хинолиниевая соль **16b** (стр. 64, 75)? Есть ли сходство поведения со стирилхиноксалином?
- 8) Предпринимались ли попытки омыления соединений **67** и **68** до аминокбензотиазолохинолиниевых солей?
- 9) Предложите возможный механизм реакции окисления синглетным кислородом под действием света при участии гетероароматических систем.
- 10) 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.
- 11) В работе нет каких-либо комментариев, почему в случае шестичленных гетероциклических стильбенов внутримолекулярная циклизация протекает региоселективно и не наблюдается бл-электроциклизация, приводящая к продуктам с новой С-С-связью (Схема 31).
- 12) Непонятна фраза: «Основным фотохимическим превращением для соединений **E-10**, **E-15-18** 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.

13) Из текста автореферата не совсем понятно, какие константы комплексообразования (суммарные или ступенчатые) приведены в таблице 7 для соединений **31** и **34**.

Соискатель Сайфутярова А.Э. ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию.

1) Необходимым условием фототрансформации какого-либо вещества является поглощение этим веществом кванта света. Максимумы длинноволновых полос поглощения исследуемых соединений находятся в области 350-370 нм. Отдельные линии спектра ртутной лампы можно выделять при помощи стеклянных фильтров из стандартного набора цветных оптических стекол. Мы выбрали фильтр с $\lambda = 365$ нм соответственно, как наиболее полно попадающий в область поглощения стирилгетероциклов.

Да, в начале исследования фотохимического поведения изучаемых соединений определяем их оптические характеристики с помощью УФ-спектроскопии.

2) Стирилдиазины достаточно хорошо растворимы в воде с концентрацией около $5 \cdot 10^{-2}$ – $8 \cdot 10^{-2}$ моль/л, которая позволила провести исследование. Стирилбензотиазолы не растворимы в воде, поэтому для приготовления их растворов мы использовали ацетонитрил.

Были выращены кристаллы соединения **7**, после чего проводили их облучение ксеноновой лампой. Ксеноновая лампа имеет широкую область облучения, а небольшие размеры кристалла позволяют судить о том, что облучению он подвергается полностью, а не только поверхность. В процессе облучения структурная решетка кристалла нарушалась, т.е. кристалл не

сохранял свою форму и превращался в порошок. Полученный после облучения кристаллов порошок растворяли и исследовали с помощью ЯМР-спектроскопии, по данным которой в растворе находился преимущественно один фотопродукт – производное циклобутана. Выход целевого продукта при этом составил 90%.

3) При титровании лиганда раствором ДНК в оптических спектрах наблюдался батохромный сдвиг длинноволновой полосы поглощения лиганда и тушение флуоресценции, свидетельствующие о взаимодействии лиганда с ДНК. В спектрах КД при этом наблюдаются характеристические изменения, которые согласно литературным данным свидетельствуют об интеркаляции, как способе взаимодействия лиганда с ДНК. Дополнительным фактом, указывающим на образование комплекса являются данные ЯМР спектроскопии. Мы записывали протонный спектр додекамера Дикерсона с известной комплементарной нуклеотидной последовательностью. При добавлении к его раствору лиганда наблюдалось значительное уширение сигналов протонов ДНК и исчезновение протонов от иминогрупп, что говорит о разрушении водородных связей между парами оснований. Все это еще раз подтверждает, что лиганд взаимодействует с ДНК методом интеркаляции, встраиваясь между парами оснований и разрушая водородные связи.

4) По данным спектрофотометрического титрования для указанных лигандов образуются 2 типа комплексов с ДНК - состава 1:1 и 2:1. Константы устойчивости данных комплексов были рассчитаны с помощью программы SpecFit.

Теоретически получить другие димеры возможно, используя дополнительную предорганизацию. Например, в случае краунсодержащих стирилгетероциклов для этого используют соли металлов, в результате чего образуются сэндвичевые комплексы типа «голова-к-голове». Для изучаемых в моей работе стирилдиазинов мы не использовали

дополнительную предорганизацию, димеризация была самопроизвольной для производных хиноксалина и диазинов.

5) Действительно, в процессе облучения образуется гетероароматический катион, противоионом которому служит ОН⁻. По окончании фотолиза с целью выделения мы переводим его в перхлорат путем добавки каталитического количества хлорной кислоты. В моей работе мы использовали и другие типы противоиона. Выбор перхлората в качестве противоиона связан с твердым агрегатным состоянием получаемого соединения, для которого легче измерить температуру плавления, провести элементный анализ. Кроме того, перхлорат-анион не влияет на дальнейшие исследования биологической активности гетероароматических катионов.

6) Ранее нами было установлено, продукт фотоциклизации 2-(3,4-диметоксистирил)бензотиазола проявляет более высокую цитотоксичность по сравнению с аналогами, полученными внутримолекулярной фотоциклизацией стирилзамещенных шестичленных аза-гетероциклов. По этой причине мы модифицировали молекулу 2-стирилбензотиазола и изучили цитотоксичность полученных продуктов фотоцикликации, определив влияние заместителей на противораковую активность.

7) Да, данная соль была получена и выделена.

Сходство стирилпиразина и стирилхиноксалина заключается в способности обоих вступать в реакцию [2+2]-фотоциклоприсоединения с образованием единственного изомера производного циклобутана. Отличие же в том, что 2-стирилхиноксалин ни при каких условиях не вступает в фотоиндуцированную внутримолекулярную циклизацию.

8) Нет, попытки омыления не предпринимались. Но это запланировано в дальнейшей нашей работе, поскольку наличие амино-группы может изменить свойства полициклического гетероароматического катиона.

9) Мы предполагаем, что образующийся в ходе облучения **стиригетероциклов гетероароматический катион является генератором синглетного кислорода (переводя кислород в возбужденное состояние).**

Синглетный кислород окисляет промежуточный продукт (производное хинолина), и на последней стадии происходит удаление гидрид аниона H⁻.

10) Небольшие количества загружаемых в фотореактор субстратов и, как следствие, выделяемых фотопродуктов связаны с объемом фотореактора, не превышающим 60 мл, и с необходимостью работать с определенными концентрациями исходных стироловых производных порядка $1 \cdot 10^{-3}$ моль/л. Мы считаем, что масштабировать фотореакции можно, используя фотореакторы большего объема.

11) Да, в диссертационной работе не было упомянуто о возможности протекания б π -электроциклизации при облучении стироловых производных шестичленных аза-гетероциклов. В результате наших экспериментов мы ни разу не обнаружили в продуктах фотореакции производных фенантрена. Кроме того, нами были проведены дополнительно квантово-химические расчеты с использованием метода DFT. Они показали, что наиболее выгодным изомером является *ZZE* изомер, при возбуждении которого расстояние между концевыми атомами азота и углерода настолько уменьшается, что происходит реакция внутримолекулярной фотоциклизации с образованием связи C-N. Протекание C-N-фотоциклизации при этом, на примере расчетов для стирилпиридина, происходит безбарьерно, являясь энергетически выгодным. По расчетам возбужденного состояния стирилпиридазина существует барьер, который позволяет управлять направлением фотореакции - либо [2+2]-фотоциклоприсоединение, либо реакция внутримолекулярной фотоциклизации.

12) Да, более верным было указать, что «Основным фотохимическим превращением для *Z*-изомеров соединений **10, 15-18**.....»

13) Рассчитанные с помощью программы SpecFit константы устойчивости являются суммарными, а не ступенчатыми.

На заседании 26 апреля 2022 года диссертационный совет принял решение за разработку направленного фотохимического синтеза соединений с полезными свойствами, вносящую значительный вклад в развитие органической

фотохимии, присудить Сайфутяровой А.Э. ученую степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человек, из них 5 докторов наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия, участвовавших в заседании, из 28 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 0 человек, проголосовали: за – 21, против – 0, недействительных бюллетеней – 0.

Заместитель председателя
диссертационного совета 24.1.161.01.
д.х.н.



Любимов Сергей Евгеньевич

Ученый секретарь
диссертационного совета 24.1.161.01.
к.х.н.

Ольшевская Валентина Антоновна

26 апреля 2022 г.