Отзыв официального оппонента на диссертационную работу
Старикова Андрея Сергеевича
«ПРОИЗВОДНЫЕ 3-АРИЛ-(3.2.2)ЦИКЛАЗИН-1,2-ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ: СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия

Развитие методов синтеза новых гетероциклических соединений всегда являлось одним из магистральных направлений в органической химии как в связи с фундаментальным интересом к пониманию взаимосвязей между структурой и свойствами гетероциклов, так и в связи с возможностью их использования для решения обширного круга прикладных задач, связанных с биологией, медициной, энергетикой, и пр. С этой точки зрения, диссертационная работа Старикова Андрея Сергеевича, ***целью*** которой стали разработка методов синтеза и исследование потенциальных областей применения малоизученного класса конденсированных гетероциклов – (3.2.2)циклазинов, несомненно, является ***актуальной***.

Структура диссертационной работы является общепринятой, работа состоит из списка сокращений, введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы (197 наименований) и приложения с аналитическими данными. ***Автореферат*** диссертации полностью отражает содержание проделанной работы. Работа написана грамотным языком, хорошо оформлена и содержит приемлемое количество опечаток и неудачных выражений.

Литературный обзор, представленный автором, систематизирует как номенклатуру циклазиновых гетероциклов в целом, так и подходы к синтезу (3.2.2.)циклазинов. В обзоре также рассмотрены подходы к получению три-, тетра- и пентапиррольных макрогетероциклов, а также зависимость их оптических свойств от способа модификации ароматических систем.

В ***разделе 2.1*** Обсуждения результатов описаны разработанные автором подходы к синтезу сложноэфирных, карбоксилатных и динитрильных производных 3-арил-(3.2.2)циклазинов. Конструирование (3.2.2)циклазинового скелета базировалась на проведении реакций фенацилбромидов с 2-алкилпиридинами с последующей циклизацией полученных катионных

производных по Чичибабину с образованием 3-арилиндолизинов. Их конденсация с диэфиром ацетилендикарбоновой кислоты с последующей ароматизацией приводила к формированию 1,2-дикарбметокси-3-арил-(3.2.2)циклазинов, использованных для дальнейшей модификации – гидролиза, аммонолиза/дегидратации и галогенирования, окислительного сочетания и ацилирования.

Автором показано, что природа продуктов аммонолиза и дегидратации карбокси-замещенных циклазинов зависит от используемых дегидратирующих и аминирующих агентов. Так, использование на первой стадии тионилхорида для получения хлорангидридов соответствующих дикарбоновых кислот приводила к хлорированию циклазинового фрагмента по 4-му положению, тогда как использование оксалилхлорида позволило избежать образования хлорированного производного. Использование трифторуксусного ангидрида для дегидратации диамидных производных (3.2.2)циклазинов благоприятствовало более высоким выходам динитрилов по сравнению с фосфорилхлоридом.

Повышенная восприимчивость 4-го положения 3-арил-(3.2.2)циклазинов к электрофильной атаке позволила разработать методики ацилирования, а также окислительного сочетания данных соединений с образованием димерных и тримерных производных. Показано, что размер образующихся продуктов сочетания определяется природой окислителя – для получения димеров необходимо использовать трихлорид железа, тогда как использование трифторида кобальта приводит к образованию тримерных продуктов.

На основе полученных 1,2-дициано-3-арил(3.2.2)циклазинов получены гетероциклические аналоги субфталоцианинов и фталоцианинов – трех- и четырехзвернные циклазиноцианины. Показано, что расширение ароматической системы три- и тетрапиррольных макроциклов за счет конденсации с циклазиновой группой приводит к существенно более выраженному батохромному смещению Q-полос в спектрах поглощения соединений по сравнению с аннелированием макроциклов 10π-изоэлектронными нафталиновыми группами.

Раздел 2.2 посвящен систематизации данных ЯМР для всех синтезированных соединений. Автор провел исключительно кропотливую работу по отнесению всех спектров – не только ^{1}H, но и ^{13}C, все отнесенные спектры приведены в приложении, занимающем более 50 страниц. Получены

первичные данные о конформационной динамике в димерных и тримерных циклазинах, связанной с переходом между *син*- и *анти*-формами.

В разделе 2.3 приведены результаты квантово-химического моделирования (3.2.2)циклазинов, нацеленного на интерпретацию наблюдаемой реакционной способности, связанной с повышенной чувствительностью 4-го положения гетероцикла к электрофильной атаке. С этой целью автором изучено распределение электростатического потенциала V(r) и средней локальной энергии ионизации $\bar{I}(r)$ в качестве 3D-дескрипторов реакционной способности.

В разделе 2.4 рассмотрены фотофизические характеристики синтезированных соединений. Показано, что (3.2.2)циклазины могут выступать в качестве сине-зеленых флуоресцентных красителей, при этом натриевые соли 1,2-циклазиндикарбоновых кислот сохраняют способность к люминесценции в воде, что определяет перспективы их использования в биологии.

В разделе 2.5 приведены результаты электрохимического исследования синтезированных циклазинов и показано, что мономерные (3.2.2)циклазины являются полупроводниками *n*-типа, а их олигомеры – также и *p*-типа.

В разделе 2.6 приведены результаты первичных биологических испытаний, включающие оценку коэффициентов распределения $\log D_{7.4}$, изучение цитотоксичности и внутриклеточной локализации на примере клеточной линии HeLa, что позволило раскрыть потенциал мономерных и олигомерных (3.2.2)циклазинов в качестве биосовместимых сине-зеленых и желто-оранжевых флуоресцентных красителей для молекулярной визуализации.

Таким образом, убедительная демонстрация влияния атомно-электронной структуры (3.2.2)циклазинового скелета на реакционную способность его производных определяет ***теоретическую новизну*** работы. Возможность использования полученных (3.2.2)циклазинов в качестве синтетических предшественников олигоциклазинов, три- и тетрапиррольных макроциклов с поглощением в ближней ИК-области, компонентов оптоэлектронных материалов, а также флуоресцентных меток в биологии определяет ***практическую значимость*** работы.

Результаты ***опубликованы*** в виде четырех статей, в том числе в авторитетных изданиях – *Eur. J. Org. Chem.*, *J. Photochem. Photobiol. A Chem.*, *Dyes and Pigments*. Работа прошла ***апробацию*** на десяти профильных конференциях, в том числе и международного уровня.

К работе не имеется замечаний по существу, вместе с тем, хотелось бы сформулировать ряд уточняющих вопросов и рекомендаций.

1. Можно поспорить с логикой разбиения и последовательностью разделов в Обсуждении результатов. Так, можно было бы дать анализ распределений электростатического потенциала V(r) и средней локальной энергии ионизации $\bar{I}(r)$ еще в разделе, посвященном синтезу, а вот анализ электронного строения (3.2.2)циклазиноцианинов разместить в тексте после фото- и электрохимических исследований, чтобы подкрепить эти результаты квантово-химической интерпретацией.

2. Автор активно и достаточно удачно использует квантово-химическое моделирование для интерпретации реакционной способности циклазинов. Вместе с тем, можно поспорить с некоторыми утверждениями, связанными с изучением конформационной подвижности димерных циклазиноцианинов. Так, на стр. 90 говорится о том, что «*син*- и *анти*-ротамеры димера **10** практически одинаковы по энергии», однако на самом деле найденная разница в энергиях 4.8 кДж/моль соответствует почти 90% заселенности одного из состояний исходя из распределения Больцмана. Скорее всего, соединение **10** существует в растворе в виде единственного ротамера, а не в виде смеси быстро переходящих друг в друга форм. С этим фактом согласуется отсутствие появления новых сигналов в спектрах ^{1}H-ЯМР при охлаждении образцов до -45 °C (рис. П90 и П91). Это замечание требует более тщательного анализа конформационной динамики в димерах для того, чтобы можно было подтвердить вывод о преимущественном существовании димера **10** в виде *анти*-конформера в неполярных растворителях и *син*-формы в полярных (стр. 77).

3. Было бы уместно рассмотреть уровни граничных орбиталей в циклазиноцианинах по сравнению с их 10π-изоэлектронными аналогами – нафталоцианинами. Дело в том, что смещение Q-полосы в ближнюю ИК-область может происходить либо за счет дестабилизации ВЗМО, либо за счет стабилизации НСМО, либо за счет кумулятивного эффекта от обоих факторов. Дестабилизация ВЗМО в нафталоцианинах приводит к резкому уменьшению потенциалов окисления и, как следствие, снижению фотостабильности, ограничивающему их практическое применение. В то же время, гетероаннелирование тетрапирролов может приводить к батохромному смещению Q-полосы за счет стабилизации НСМО, что способствует увеличению стабильности по отношению к фотоокислению (см. например, *Dyes Pigm.*, **2023**,

216, 111326). Кроме того, было бы уместно сравнить энергии четырех или двух изомеров циклазиноцианина или его суб-аналога с различным расположением ароматических групп для того, чтобы предположить состав продуктов конденсации циклазинодинитрила.

4. Автор убедительно демонстрирует перспективы применения (3.2.2)циклазинов в оптике, в том числе, в качестве флуоресцентных красителей. Было бы интересно рассмотреть сольватохромное и сольватолюминесцентное поведение соединений при том, что у них есть достаточно выраженный дипольный момент, способствующий чувствительности спектральных характеристик соединений к полярности среды. Из таблиц 2.18 и 2.19 непонятно, как смена растворителя с ДМСО на воду и толуол сказывается на положениях полос поглощения и эмиссии. Кроме того, наличие в молекулах (3.2.2)циклазинов фенильных групп может способствовать их применению в качестве молекулярных роторов для определения локальной вязкости по изменению времени жизни флуоресценции. Рассматривали ли авторы такие аспекты дальнейшего развития своей работы?

5. Не были ли предприняты попытки замены бромидного аксиального лиганда в суб-циклазиноцианине **14g** (стр. 67) на алкоксильные группы для увеличения стабильности соединения и создания дополнительных стерических препятствий для агрегации и возможностей их более детального исследования?

6. Представляется неудачным использованное в схемах синтеза представление аммиака как реагента для синтеза амидов в виде «NH_4OH/KOH» (стр. 57), поскольку водный аммиак и твердый гидроксид калия взаимодействовали друг с другом в отдельной реакционной емкости для получения газообразного аммиака, использованного для реакции с хлорангидридами циклазиндикарбоновых кислот, с которыми KOH не контактировал.

7. В разделе 2.6 на стр. 115 изучается взаимосвязь коэффициента распределения $\log D_{7.4}$ со значениями дескриптора молекулярной поляризуемости α и суммы протоноакцепторных дескрипторов свободной энергии ΣC_a, однако из текста диссертации, как были найдены эти два дескриптора.

8. В работе имеется некоторое количество неудачных выражений, например «системы с атомом азота, конденсированным одновременно по трем ароматическим циклам» (стр. 13), «светопоглощение в УФ и ближнем видимом

диапазоне» (стр. 38), «способность комплексовать ион бора» (стр. 45), «варьирование эквивалента $FeCl_3$» (стр. 61).

Сформулированные замечания носят частный характер и не снижают общего положительного впечатления от работы, а заданные вопросы предполагают дальнейшую дискуссию.

Таким образом, диссертационная работа Старикова Андрея Сергеевича соответствует критериям, предъявляемым к диссертациям по п. п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с последующими изменениями), поскольку в ней ***решена научная задача*** разработки методов получения производных (3.2.2)циклазинов в качестве флуорофоров и синтетических предшественников три- и тетрапиррольных макроциклов. Автор работы ***заслуживает*** присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Член-корреспондент РАН, доктор
химических наук, профессор РАН,
ведущий научный сотрудник
Лаборатории новых физико-химических
проблем ФГБУН Института физической
химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина
Российской академии наук (ИФХЭ РАН) Мартынов Александр Германович

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина Российской академии наук (ИФХЭ РАН)
Адрес: 119071, Москва, Ленинский проспект 31, корп. 4
Телефон: +7(495) 955-46-01
E-mail: martynov@phyche.ac.ru

Подпись Мартынова А.Г. заверяю
Начальник отдела кадров ИФХЭ РАН Медведева Елена Степановна

6 октября 2025 г.