

«УТВЕРЖДАЮ»

Первый проректор

Федерального государственного бюджетного
учреждения высшего образования

«МИРЭА – Российский технологический университет»

Прокопов Н.И.

сентябрь 2025 г



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «МИРЭА – Российский технологический университет»

на диссертацию **Старикова Андрея Сергеевича**

**«Производные 3-арил-(3.2.2)циклазин-1,2-дикарбоновых кислот:
синтез, физико-химические свойства и потенциальные области
применения»**

на соискание ученой степени кандидата химических наук

по специальности 1.4.3. Органическая химия

В настоящее время значительное внимание научного сообщества уделяется синтезу и исследованию физико-химических свойств новых π -расширенных систем, перспективных для техники, биомедицины, химического анализа и других областей применения. Большой интерес в этой связи представляют замещенные производные (3.2.2)циклазина, которые сочетают перспективные фотофизические, полупроводниковые свойства и потенциальную фармакологическую активность. Известно, что производные (3.2.2)циклазинов исследуются как потенциальные компоненты сине-зеленых флуоресцентных материалов. Представители этих соединений перспективны также в качестве исходных молекулярных платформ для построения π -расширенных систем, в том числе, макроциклических, проявляющих спектрально-флуоресцентные свойства в видимой и ближней ИК-области. Литературные данные о подобных системах на основе циклазиновых гетероциклов до сих пор являются крайне ограниченными.

Цель диссертационной работы Старикова Андрея Сергеевича заключалась в получении ряда 3-арил-(3.2.2)циклазин-1,2-дикарбоновых кислот и их производных, а также изучении реакционной активности и потенциальных областей применения полученных соединений. Таким образом, *выбор темы диссертационного исследования Старикова А.С. в рамках развития исследований научного коллектива ИФАВ РАН в области химии макрогетероциклических соединений, является актуальным.*

*Поставленные в работе задачи, связанные с разработкой синтетических методов получения 3-арил-(3.2.2)циклазин-1,2-дикарбоновых кислот и их производных, последующим синтезом три- и тетрапиррольных систем на основе (3.2.2)циклазинового гетероцикла, изучением свойств и потенциальных областей применения новых соединений, **представляются практически значимыми.***

Таким образом, из представленных в литературном обзоре данных можно заключить, что получение аналогов фталоцианинов с расширенной π -ароматической системой сопряжения было и остается довольно актуальной задачей химии тетрапиррольных соединений. Это обусловлено, в первую очередь, широким спектром их полезных свойств и возможных применений в различных отраслях науки. При этом ряд таких соединений на сегодняшний день ограничен, и полученные аналоги в большинстве своем являются малоустойчивыми соединениями. В то же время, систематические исследования, посвященные изучению (3.2.2)циклазинов как строительных блоков для π -расширенных систем, в том числе, тетрапиррольных, несмотря на их интересные свойства и стабильность к окислению, в открытой научной литературе на сегодняшний день отсутствуют, а имеющиеся данные ограничены лишь несколькими работами. В связи с этим, представляется актуальным исследование, основанное на поиске методов синтеза структурных предшественников π -расширенных систем на основе (3.2.2)циклазинов и непосредственно данных систем, в том числе, и макроциклических.

Содержание диссертационной работы, ее завершенность. Диссертация Старикова А.С. построена классическим образом и состоит из Введения, трех глав, выводов, списка сокращений и условных обозначений и списка цитируемой литературы. Материалы диссертации изложены на 169 страницах машинописного текста, содержат 75 рисунков, 55 схем, 28 таблиц и 197 ссылок. Дополнительно имеется Приложение к диссертации, которое изложено на 54 страницах и содержит 115 рисунков и 1 ссылку.

Во **Введении** представлена актуальность темы исследования и степень ее разработанности, определены задачи, направленные на достижение поставленной цели. Изложены результаты, обладающие научной новизной, обоснована теоретическая и практическая значимость работы, описываются методология и методы диссертационного исследования. Представлена связь темы диссертации с плановыми исследованиями. Сформулированы основные положения, выносимые на защиту, отмечены степень достоверности и апробация результатов работы, и личный вклад автора.

В **Главе 1. Обзор литературы** обобщены и подробно представлены основные данные по методам синтеза и химической модификации исходных (3.2.2)циклазинов, их физико-химическим свойствам и областям применения, а

также уделено внимание методам синтеза макрогетероциклических систем, включая аналоги фталоцианинов с расширенной ароматической системой сопряжения. Следует отметить, что автором выполнен очень тщательный анализ большого массива химической литературы (155 ссылок), материал обзора качественно оформлен.

В заключительной части обзора литературы автор делает обоснованные выводы, ярко подтверждающие актуальность его диссертационного исследования, о том, что получение аналогов фталоцианинов с расширенной π -ароматической системой сопряжения остается актуальной задачей химии тетрапиррольных соединений ввиду широкого спектра их полезных свойств и возможных применений в различных областях. Однако систематические исследования (3.2.2)циклазинов как строительных блоков для π -расширенных систем, в том числе, тетрапиррольных, несмотря на их интересные свойства и стабильность к окислению, в открытой научной литературе на сегодняшний день отсутствуют, а имеющиеся данные ограничены лишь несколькими работами.

Глава 2. Обсуждение результатов состоит из шести подразделов и включает несколько направлений научных исследований.

Первая часть Главы 2 является синтетической, она посвящена синтезу исходных соединений для последующего получения и наработки производных (3.2.2)циклазин-1,2-дикарбоновых кислот, синтезу самих целевых производных, а также поиску синтетических подходов к суб-(3.2.2)циклазиноцианинам и (3.2.2)циклазиноцианинам на их основе (Раздел 2.1). Выбор (3.2.2)циклазинов как основы новых дикарбонитрилов для построения π -расширенных макроциклических систем был обусловлен их повышенной устойчивостью к окислению и химической деградации в сочетании с ярко выраженными спектрально-флуоресцентными и электрохимическими свойствами.

Стариковым А.С. были разработаны и оптимизированы методы получения диметилowych эфиров 3-арил-(3.2.2)циклазин-1,2-дикарбоновых кислот, самих кислот и их водорастворимых солей, проведена апробация данных методов для синтеза новых 4-алкилпроизводных. Разработаны эффективные методы синтеза первых дикарбонитрилов на основе циклазинов – 3-арил-(3.2.2)циклазин-1,2-дикарбонитрилов, в том числе, 4-хлор- и 4-алкилзамещенных.

Была продемонстрирована и изучена реакционная способность производных 3-арил-(3.2.2)циклазин-1,2-дикарбоновых кислот в реакциях электрофильного замещения (реакции хлорирования и ацилирования) и окислительного арильного сочетания с региоселективностью по 4-положению. На основе циклазинов синтезировали новые конъюгаты - ковалентносвязанные димер и тример с π -сопряжением между субъединицами.

В завершение синтетической части работы была проведена макроциклизация полученных 1,2-дикарбонитрилов с формированием новых π -расширенных три- и тетрапиррольных систем. Все полученные соединения были надежно охарактеризованы комплексом методов физико-химического анализа. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений.

Вторая часть Главы 2 посвящена исследованию физико-химических свойств полученных соединений и их производных с привлечением различных методов анализа (Разделы 2.2, 2.3). Строение всех полученных автором соединений детально подтверждалось методами ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии. Для подтверждения структуры ключевых продуктов с целью корректного отнесения сигналов, а также изучения особенностей внутримолекулярных взаимодействий дополнительно применялись методики 2D ЯМР ^1H - ^1H (COSY, NOESY) и ^1H - ^{13}C (HSQC, HMBC). Автором были собраны и обобщены основные результаты ЯМР спектроскопии для всех типов полученных соединений.

В работе также приводятся данные выполненного квантово-химического моделирования. Этот метод был выбран для дополнительного анализа реакционной способности изучаемых в работе производных (3.2.2)циклазинов. Кроме этого, для лучшего понимания структурных особенностей и физико-химических свойств полученного димера **10** был проведен DFT-анализ его молекулярной и электронной структуры и предсказано существование двух вращательных изомеров с *син*- и *анти*-конфигурацией. Проведенное моделирование полученных макроциклических производных на примере суб(3.2.2)циклазиноцианиов **14c,e**, в свою очередь, объяснило возможность хлорирования образующегося макроцикла.

В третьей части Главы 2 рассмотрены возможные перспективы практического использования полученных соединений в качестве компонентов спектрально-флуоресцентных и электрохимических материалов, в том числе, с возможностью применения на биологических системах (Разделы 2.4, 2.5, 2.6). Автором проведено детальное сравнительное изучение спектральных свойств синтезированных мономерных и димерных производных. Наглядно представлены спектры поглощения и флуоресценции и соответствующие спектральные характеристики веществ, в том числе, и макроциклических соединений, а также обсуждается влияние агрегационных процессов. Были также выполнены исследования электрохимических свойств серии дикабонитрилов, получены данные циклической вольтамперометрии и квадратно-волновой вольтамперометрии в диапазоне потенциалов от -2.5 до 1.5 В. Благодаря стабильным и обратимым потенциалам восстановления, эти соединения могут рассматриваться как компоненты полупроводников *n*-типа.

Заключительный раздел Главы 2 посвящен изучению возможных перспектив биомедицинского применения новых соединений, синтезированных на основе

(3.2.2)циклазинового гетероцикла. Автором приводятся результаты изучения растворимости, коэффициентов распределения $\log D$, клеточной токсичности и локализации ряда соединений, которые показали, что все изученные производные представляют собой перспективные малотоксичные сине-зеленые флуорофоры для визуализации биообъектов.

В **Главе 3. Экспериментальная часть** описываются методики получения и идентификации новых производных (3.2.2)циклазинов, их димерных и макрогетероциклических производных, представлены данные электронной, ИК- и ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа. Представлен полный перечень используемых в работе реактивов, растворителей и прекурсоров, а также приводится подробное описание использованных в работе приборов и методик спектральных и электрохимических измерений, биологических экспериментов. Разнообразие применяемых в диссертационном исследовании методов определяет **надежность и достоверность полученных в работе результатов.**

В разделе **Выводы** обобщены наиболее значимые результаты диссертации и подробно представлены 8 выводов по основным значимым результатам работы.

Приложение включает в себя иллюстративный материал по результатам выполненной одномерной и двумерной ЯМР-спектроскопии и описание спектроэлектрохимического эксперимента для Oх1 процесса мономера 1.

Научная новизна диссертационной работы Старикова А.С. определяется следующими результатами:

- Оптимизированы методы синтеза ряда новых 3-арил-(3.2.2)циклазин-1,2-дикарбоновых кислот и их производных: 1,2-диэфиров, динатриевых солей и 1,2-дикарбонитрилов.
- Получены и охарактеризованы ранее не опубликованные представители серии (3.2.2)циклазиновых производных, в том числе, родоначальники ряда линейных π -сопряженных циклазиновых олигомеров – 4 4' димерный и 4-4';1'-4" тримерный аддукты, что усиливает значимость работы для современного органического синтеза как в методологическом, так и в практическом плане.
- Представлены данные РСА для большинства классов полученных соединений. Так, впервые структурно охарактеризованы ряд 1,2-диэфиров, 1,2-дикарбонитрилов, а также 4 4' димерный и 4-4';1'-4" тримерный аддукты, полученные в ходе окислительного арильного сочетания.
- Для серии 3-арил-(3.2.2)циклазин-1,2-дикарбонитрилов осуществлены реакции макроциклизации с получением новых π -расширенных макроциклических систем три- и тетрапиррольного типа. Данные системы характеризуются заметным батохромным сдвигом полос в ЭСП в сравнении с фталоцианиновыми, а также изоэлектронными нафталоцианиновыми аналогами. В случае макроциклического

тетрамера отмечено смещение поглощения вплоть до ближней ИК-области. Вместе с тем, обнаруженная склонность (3.2.2)циклазинаннелированных макроциклов к межмолекулярным агрегационным взаимодействиям определяет необходимость дальнейших исследований данных систем с целью более корректного понимания их строения и свойств.

Теоретическая и практическая значимость работы определяется перспективностью использования полученных соединений:

- С использованием теоретических и экспериментальных методов спрогнозированы и изучены основные аспекты реакционной способности полученных производных 3-арил-(3.2.2)циклазин-1,2-дикарбоновых кислот. Так, с применением квантово-химического моделирования на уровне теории BP86/def2-TZVP удалось предсказать повышенную активность 4-положения (3.2.2)циклазинового остова в реакциях с электрофильными агентами и в дальнейшем успешно провести реакции ацилирования, хлорирования и окислительного арильного сочетания.

- Полученные таким образом производные представляют интерес как «строительные блоки» для органического синтеза и управляемой сборки полимеров, а также как основа для создания оптических и полупроводниковых материалов.

- Исследование электрохимических параметров продуктов арильного сочетания показало наличие обратимых редокс-переходов как в области восстановления, так и, впервые для циклазиновых систем – окисления. Данный факт определяет их применимость в качестве полупроводниковых материалов не только n-, но и p-типа.

- Совокупное изучение фотофизических свойств, биологической безопасности и клеточной локализации водорастворимых производных 3-арил-(3.2.2)циклазин-1,2-дикарбоновых кислот показало возможность их применения в области клеточной визуализации.

Результаты диссертационной работы Старикова А.С. изложены в 4-х статьях в журналах, входящих в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, а также в тезисах 10 докладов на конференциях.

Автореферат в полной мере отражает содержание диссертации.

Замечания.

Прежде всего следует отметить отсутствие замечаний принципиального характера. Диссертация и автореферат Старикова А.С. в целом тщательно оформлены, хорошо проиллюстрированы, весь материал представлен четко и

наглядно. Тем не менее, при анализе содержания диссертационной работы возникли следующие **вопросы и замечания**:

Вопросы:

1. Автор описывает получение серии алкилзамещенных (3.2.2)циклазин-1,2-дикарбонитрилов **7e–h** (Схема 6), возникает вопрос, чем был обусловлен выбор строения и длины алкильных радикалов? Как это повлияло на свойства данных соединений и полученных далее макроциклов?
2. Использование CoF_3 приводит к протеканию тандемного процесса реакций арильного сочетания и декарбоксилирования, где наряду с 4-4' димером **10** образуется 4-4';1'-4" тример **11** (Схема 8, Таблица 1). Вами были подобраны оптимальные условия (24 ч, выход 67%)? По какой причине выход резко снижается через 48 ч? Почему замена бензола на нитрометан (окислитель) не приводила к хорошим результатам?
3. Полученные на основе (3.2.2)циклазин-1,2-дикарбонитрилов **7c–g** π -расширенные аналоги субфталоцианинов оказались подвержены агрегации, что затрудняло их выделение, очистку и идентификацию. Какие подходы можно было бы использовать для снижения агрегации макроциклов (синтетические и другие)?
4. Проведенное в работе комбинированное исследование фотофизических и биологических свойств 4-незамещенных и 4-алкилзамещенных 3-арил-(3.2.2)циклазин-1,2-дикарбоновых кислот **6** и их натриевых солей **12** позволило впервые установить, что производные (3.2.2)циклазинов перспективны для создания биосовместимых сине-зеленых флуорофоров. Вопрос - почему изучались только соединения **6** и **12**? Какое внутриклеточное распределение было бы более желательным? Автор не упоминает об этом. Ставились ли какие-то определенные цели по достижению накопления этих веществ в конкретных органеллах?

Замечания:

В тексте автореферата встречаются отдельные опечатки, Список сокращений представлен не по алфавиту. К сожалению, при прочтении текста синтетической части автореферата, не всегда можно понять, какие именно литературные методики были использованы автором (не указаны авторы или выходные данные).

Указанные вопросы и замечания не являются принципиальными и несколько не противоречат основным выводам и положениям диссертационной работы.

Полученные результаты диссертационного исследования Старикова А.С. на тему: «Производные 3-арил-(3.2.2)циклазин-1,2-дикарбоновых кислот: синтез, физико-химические свойства и потенциальные области применения» **представляют интерес для научных организаций и учреждений**, занимающихся

проблемами органической, физической и супрамолекулярной химии тетрапиррольных макроциклических соединений и могут быть использованы в работе федеральных государственных автономных образовательных учреждений высшего образования: «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева», «Санкт-Петербургский государственный университет», «Казанский (Приволжский) федеральный университет», «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», «Ивановский государственный химико-технологический университет», «Северо-Кавказский федеральный университет», «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»; федеральных государственных бюджетных учреждениях науки: Институт органической химии им. Зелинского РАН, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского НЦ РАН, Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН, Институт металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева РАН, и других учебных и научных учреждений соответствующего профиля.

Соответствие паспорту специальности: диссертация Старикова А.С. соответствует паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия: **п.1.** Выделение и очистка новых соединений. **п.4.** Развитие теории химического строения органических соединений. **п.7.** Выявление закономерностей типа «структура – свойство». **п.9.** Поиск новых молекулярных систем с высокоспецифическими взаимодействиями между молекулами.

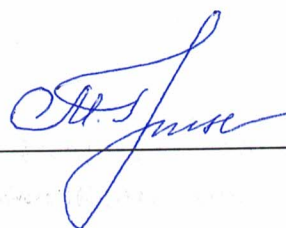
Диссертационная работа Старикова А.С. является **завершенной научно-квалификационной работой**, выполненной автором самостоятельно на высоком научном уровне, в которой содержатся решения актуальной научной задачи в области органической химии, а именно, развитие синтетических подходов к (3.2.2)циклазидам с получением ряда новых производных, в том числе, ранее неописанных линейных и макроциклических олигомеров, а также всестороннее изучение их физико-химических свойств и возможных областей практического применения.

На основании вышеизложенного можно заключить, что по своей актуальности, научной новизне, практической значимости, достоверности результатов и обоснованности выводов проведенное диссертационное исследование «Производные 3-арил-(3.2.2)циклазин-1,2-дикарбоновых кислот: синтез, физико-химические свойства и потенциальные области применения» соответствует требованиям, установленным п.п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, с

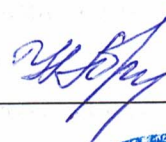
изменениями от 25.03.2024 г.), а ее автор, **Стариков Андрей Сергеевич**, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности **1.4.3. Органическая химия**.

Диссертационная работа Старикова А.С. «Производные 3-арил-(3.2.2)циклазин-1,2-дикарбоновых кислот: синтез, физико-химические свойства и потенциальные области применения» была заслушана и обсуждена на заседании кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского (протокол № 1 от 28 августа 2025 года).

Заведующий кафедрой химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского,
доктор химических наук
Грин Михаил Александрович

 /Грин М.А./

Профессор кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского,
доктор химических наук
Брагина Наталья Александровна

 /Брагина Н.А./

Подпись Грина М.А. и Брагиной Н.А. заверяю.

Заместитель Первого проректора РТУ МИРЭА Ефимова Ю.А.



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «МИРЭА - Российский технологический университет»

119454, ЦФО, г. Москва, проспект Вернадского, дом 78

[https:// www.mirea.ru/](https://www.mirea.ru/)

Институт тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова

Кафедра химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии имени Н.А. Преображенского

проспект Вернадского, д. 86, кабинет Р-102,

Телефон: +7 495 246-05-55 доб. 246, E-mail: bragina@mirea.ru