

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель директора по научной работе
Федерального государственного бюджетного учреждения
науки

Федерального исследовательского центра

проблем химической физики

и медицинской химии

Российской академии наук



д.х.н. Е. В. Золотухина

« 04 » октября 2024 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального
исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии

Российской академии наук (ФИЦ ПХФ и МХ РАН)

(142432, Московская обл., г. Черноголовка, проспект Академика Семенова, д. 1,
адрес сайта: <https://www.icp.ac.ru/>)

Диссертация «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 выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Федеральном исследовательском центре проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук, обособленном структурном подразделении Института физиологически активных веществ.

В период подготовки диссертации соискатель Стариков Андрей Сергеевич работал в лаборатории фталоцианинов и их аналогов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института физиологически активных веществ Российской академии наук (ИФАВ РАН), который в 2022 г. был преобразован в обособленное структурное подразделение ФИЦ ПХФ и МХ РАН, в должности младшего научного сотрудника.

Соискатель окончил факультет органической химии и технологии Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Ивановский

государственный химико-технологический университет» по специальности 19.03.01 «Биотехнология», получив в 2015 году квалификацию бакалавра, а в 2017 году – квалификацию магистра по специальности 19.04.02 «Продукты питания из растительного сырья».

В 2017 – 2021 гг. соискатель прошел обучение в очной аспирантуре ИФАВ РАН по направлению подготовки 04.06.01 Химические науки по специальности 02.00.03 – Органическая химия. Диплом об окончании аспирантуры получен 06.07.21 г.

Научный руководитель – Пушкарёв Виктор Евгеньевич, доктор химических наук (специальность 02.00.03 – Органическая химия), главный научный сотрудник лаборатории фталоцианинов и их аналогов обособленного структурного подразделения ИФАВ ФИЦ ПХФ и МХ РАН.

По итогам обсуждения диссертации «Производные 3-арил-(3.2.2)циклазин-1,2-дикарбоновых кислот: синтез, физико-химические свойства и потенциальные области применения» на семинаре отдела органической химии и перспективных функциональных материалов обособленного структурного подразделения ИФАВ ФИЦ ПХФ и МХ РАН принято следующее заключение:

Диссертационная работа Старикова Андрея Сергеевича посвящена разработке методов получения производных (3.2.2)циклазин-1,2-дикарбоновых кислот, как потенциальных сине-зеленых флуорофоров для клеточной биологии, компонентов органических полупроводников и строительных блоков для создания новых π -расширенных линейных олигомеров и макроциклов со спектральными свойствами в видимом и ближнем ИК диапазонах.

Актуальность темы

Производные (3.2.2)циклазина за счет наличия делокализованной 10π -электронной системы сопряжения характеризуются интенсивным поглощением в УФ и ближнем видимом спектральных диапазонах, а также соответствующей сине-зеленой флуоресценцией. Наличие стабильных потенциалов восстановления позволило раскрыть применимость (3.2.2)циклазиновых производных в качестве полупроводниковых материалов n-типа. Кроме того, ряд представителей замещенных (3.2.2)циклазинов проявил фармакологическую активность при связывании с рецептором эстрогена, а их частично гидрированные производные, *Мирмикарийны*, являются природными алкалоидами. *Власуламин А* – соединение, выделенное из природных источников, проявило нейропротекторные свойства. По своему строению данное вещество

представляет собой два лактоновых цикла, конденсированных по центральному (3.2.2)циклазиновому фрагменту.

Таким образом, соединения (3.2.2)циклазинового семейства сочетают в себе потенциал полупроводниковых, спектрально-флуоресцентных и фармакологически активных соединений, при этом определенные производные перспективны в качестве исходных платформ для создания новых π -расширенных макроциклических систем со светопоглощением в широком спектральном диапазоне. В связи с этим, синтез и изучение свойств новых (3.2.2)циклазиновых производных является актуальной задачей.

Новизна и практическая значимость результатов работы

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 неопубликованные 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)циклазианнелированных макроциклов к межмолекулярным агрегационным взаимодействиям определяет необходимость дальнейших исследований данных систем с целью более корректного понимания их строения и свойств.

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 спектрально-флуоресцентных и полупроводниковых материалов. Так, 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 спектрально-флуоресцентных 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.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Достоверность полученных в рамках работы результатов обеспечивается их согласованностью и непротиворечивостью, а также стабильной воспроизводимостью экспериментальных данных, собранных с привлечением широкого круга современных методов, и их соответствием сведениям, имеющимся в научной литературе. Результаты работы подвергались многократной независимой положительной экспертизе и опубликованы в ведущих рецензируемых изданиях, индексируемых в Scopus и Web of Science, и относящихся к журналам K1 и K2 в классификации ВАК Минобрнауки РФ. Основные положения и результаты диссертации неоднократно обсуждались на российских и международных конференциях:

1. VII Конференции молодых ученых ИФАВ РАН, Черноголовка, 1 декабря 2017 г.;
2. VIII Конференции молодых ученых ИФАВ РАН, Черноголовка, 14 декабря 2018 г.;
3. The Fifth International Scientific Conference «Advances in Synthesis and Complexing» Moscow, Russia, 22–26 April 2019;
4. IX Конференции молодых ученых ИФАВ РАН, Черноголовка, 6 декабря 2019 г.;
5. Международной научной онлайн конференции «Наука и инновации», Ташкент, Узбекистан, 26 ноября 2020 г.;
6. X Конференции молодых ученых ИФАВ РАН, Черноголовка, 14 декабря 2020 г.;
7. Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2021», Москва, 12–23 апреля 2021 г.;
8. XI International Conference on Porphyrins and Phthalocyanines (ICPP-11). Buffalo, New York, USA, Virtual Meeting, 28 June–3 July 2021;

9. XIV Международной конференции «Синтез и применение порфиринов и их аналогов» (ICPC-14), Иваново, 29 июня–4 июля 2022 г.;
10. XV Международной конференции «Синтез и применение порфиринов и их аналогов» (ICPC-15), Иваново, 24–29 июня 2024 г.

Планный характер работы

Исследования по теме диссертации выполнены в рамках государственного задания ИФАВ ФИЦ ПХФ и МХ РАН № 124013000744-0 (номер темы FFSG-2024-0019) и поддержаны грантами Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых и ведущих научных школ (МД-2991.2017.3, 2017–2018 гг.; МД-3847.2019.3, 2019–2020 гг.).

Полнота опубликования результатов и ценность научных работ соискателя ученой степени

Всего по материалам диссертации соискателем совместно с соавторами опубликовано 4 статьи в отечественных и иностранных рецензируемых научных журналах, а также 10 тезисов докладов на конференциях разного уровня.

Статьи по результатам работы:

1. **А.С. Стариков**, Ф.Е. Журкин, В.В. Калашников, Л.Г. Томилова, В.Е. Пушкарёв. Производные (3.2.2)циклазин-1,2-дикарбоновых кислот – перспективные макроциклические предшественники // *ИФАВ РАН: основные направления и результаты работ*, **2018**, С. 164–167. (статья в сборнике, DOI: 10.18097/IPAC-RAS-2018, ISBN 978-5-00122-556-0)
2. **A.S. Starikov**, V.V. Kalashnikov, P.A. Tarakanov, A.O. Simakov, S.V. Simonov, V.V. Tkachev, A.V. Yarkov, V.P. Kazachenko, A.V. Chernyak, F.E. Zhurkin, L.G. Tomilova, V.E. Pushkarev. Synthesis of 1,2-Dicyano-3-arylcycl[3.2.2]azines – First 1,2-Dicarbonitriles Based on Cyclazine Heterocycle // *European Journal of Organic Chemistry*, 2020, № 36, P. 5852–5856. (DOI: 10.1002/ejoc.202000958)
3. **A.S. Starikov**, M.A. Lapshina, P.A. Tarakanov, V.V. Kalashnikov, E.S. Dubrovskaya, S.V. Simonov, V.P. Kazachenko, N.N. Strakhova, A.V. Yarkov, V.E. Pushkarev. 4-Alkylsubstituted 3-aryl-cycl[3.2.2]azine-1,2-dicarboxylic acids and their sodium salts as novel π -extended blue-green fluorophores: synthesis, spectroscopy, log $D_{7.4}$ distribution coefficients and cytotoxicity // *Journal of Photochemistry & Photobiology, A: Chemistry*, 2023, V. 436, P. 114390. (DOI: 10.1016/j.jphotochem.2022.114390)
4. **A.S. Starikov**, A.V. Borodachev, P.A. Tarakanov, N.A. Slesarenko, S.V. Simonov, A.O. Simakov, O.I. Istakova, O.A. Goncharova, D.V. Konev, V.E. Pushkarev. First oxidative coupling of cyclazine heterocycle *via* regioselective dimerization of 1,2-dicarbomethoxy-3-

phenylcycl[3.2.2]azine: synthesis, theoretical aspects and physicochemical studies // *Dyes and Pigments*, 2024 in press. (DOI: 10.2139/ssrn.4926814)

Все статьи, выполненные в соавторстве, процитированы в диссертации в соответствии с п. 14 критериев «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. с учетом всех последующих изменений. Результаты, описанные в диссертации, являются оригинальными, не содержат заимствованные материалы без ссылки на источник заимствования и довольно полно отражены в опубликованных материалах.

Статьи [1] и [2] содержат данные по синтезу и исследованию физико-химических свойств 3-арил(3.2.2)циклазин-1,2-дикарбонитрилов – первых дикарбонитрилов на основе циклазиновых гетероциклов. Результаты изложены в частях 2.1.1, 2.2–2.5 второй главы диссертации.

В статье [3] на примере 4-незамещенных и 4-алкилзамещенных 3-арил(3.2.2)циклазин-1,2-дикарбоновых кислот и их натриевых солей впервые для циклазиновых систем показано, что водорастворимые анионные формы (3.2.2)циклазинов являются перспективной платформой для создания биосовместимых флуорофоров для молекулярной визуализации. Результаты изложены в частях 2.1.1, 2.1.3, 2.2, 2.4 и 2.6 второй главы диссертации.

В статье [4] описан первый пример окислительного арильного сочетания для циклазиновых гетероциклов – региоселективная димеризация 1,2-дикарбометокси-3-фенил(3.2.2)циклазина. Детально изучены теоретические предпосылки наблюдаемой региоселективности, а также особенности молекулярного, электронного строения полученного димера и его физико-химические свойства. Результаты изложены в частях 2.1.2, 2.2–2.5 второй главы диссертации.

Экспериментальные результаты, включая приведенные в публикациях, приведены в главе «Экспериментальная часть».

Ценность научных работ соискателя для органической химии состоит в получении новых производных (3.2.2)циклазин-1,2-дикарбоновых кислот, как потенциальных синезеленых флуорофоров для клеточной биологии, компонентов органических полупроводников и строительных блоков для π -расширенных линейных олигомеров и макроциклов со спектральными свойствами в видимом и ближнем ИК диапазонах.

Личный вклад автора заключается в планировании и выполнении экспериментальной работы, поиске и систематизации литературы, интерпретации и описании спектров полученных соединений, анализе полученных результатов. Первоначальная идея диссертационной работы, определение ее целей и задач сформулированы научным

руководителем. Оформление результатов в виде научных публикаций и докладов проведены автором лично, либо при непосредственном участии автора. Спектры ЯМР получены в Аналитическом центре коллективного пользования ФИЦ ПХФ и МХ РАН.

Соответствие диссертации научным специальностям, отрасли науки

Диссертация Старикова А.С. на тему: «Производные 3-арил-(3.2.2)циклазин-1,2-дикарбоновых кислот: синтез, физико-химические свойства и потенциальные области применения» является завершённой научно-квалификационной работой и соответствует паспорту специальности 1.4.3 – Органическая химия, в пунктах: 1. Выделение и очистка новых соединений; 4. Развитие теории химического строения органических соединений; 7. Выявление закономерностей типа «структура – свойство»; 9. Поиск новых молекулярных систем с высокоспецифическими взаимодействиями между молекулами.

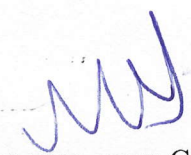
Решение о рекомендации работы к защите

Диссертация Старикова А.С. на тему: «Производные 3-арил-(3.2.2)циклазин-1,2-дикарбоновых кислот: синтез, физико-химические свойства и потенциальные области применения» соответствует всем критериям Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. с учетом всех последующих изменений применительно к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук, и рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия (химические науки).

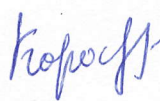
Заключение принято на заседании семинара Отдела органической химии и перспективных функциональных материалов ИФАН ФИЦ ПХФ и МХ РАН (протокол № 24 от 25 сентября 2024 г.).

Присутствовало на заседании 21 сотрудников. Результаты голосования: «за» - 21, «против» - 0, «воздержались» - 0.

Председатель семинара
Отдела органической химии и
перспективных функциональных материалов
ИФАН ФИЦ ПХФ и МХ РАН


доктор хим. наук С.А. Лермонтов

Секретарь семинара
Отдела органической химии и
перспективных функциональных материалов
ИФАН ФИЦ ПХФ и МХ РАН


канд. хим. наук Ю.С. Коростей