

Директору Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки
Институт органической химии
им. Н.Д. Зелинского РАН
академику
Егорову Михаилу Петровичу

Я, Ходонов Андрей Александрович, д.х.н., согласен быть официальным оппонентом диссертационной работы Мелехиной Валерии Григорьевны на тему *«Фотоциклизация дигетарилэтенон с гидроксильными группами у реакционных центров как удобный метод синтеза поликонденсированных продуктов»*, представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия в диссертационный совет Д 002.222.01 при ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН.

Д.х.н., с.н.с. лаб. 0501
ФГБУН Институт биохимической физики
им. Н.М. Эмануэля РАН



Ходонов А.А.

Подпись д.х.н. Ходонова А.А. заверяю

Ученый секретарь ИБХФ РАН,
к.б.н.



Скалацкая С.И.

Сведения об официальном оппоненте

1. ФИО оппонента: Ходонов Андрей Александрович

2. Ученая степень и наименование отрасли науки, по которым им защищена диссертация: д.х.н., 02.00.10 – биоорганическая химия

3. Список публикаций оппонента:

1. Olga V. Demina, Peter P. Levin, Nikolay E. Belikov, Alexey V. Laptev, Alexey Yu. Lukin, Valery A. Barachevsky, Vitali I. Shvets, Sergei D. Varfolomeev, Andrey A. Khodonov. Synthesis and photochromic reaction kinetics of unsaturated spiropyran derivatives. // J. Photochem. Photobiol. A: Chemistry. – 2013. - V. 270, - P. 60-66.

2. Laptev, Alexey V.; Pugachev, Dmitrii E.; Lukin, Alexey Yu.; Nechaev, Andrei V.; Belikov, Nikolay E.; Demina, Olga V.; Levin, Petr P.; Khodonov, Andrey A.; Mironov, Andrey F.; Varfolomeev, Sergei D., Shvets, Vitalii I. Synthesis of 5,10,15,20-tetra[6'-nitro-1,3,3-trimethylspiro(indolino-2,2'-2H-chromen-5-yl)]porphyrin and its metal complexes // Mendeleev Communications (2013), 23(4), 199-201.

3. Laptev, Alexey V.; Lukin, Alexey Yu.; Belikov, Nikolay E.; Barachevskii, Valery A.; Demina, Olga V.; Khodonov, Andrey A.; Varfolomeev, Sergei D.; Shvets, Vitalii I. Ethynyl-equipped Spirobenzopyrans as Promising Photochromic Markers for Nucleic Acid Fragments // Mendeleev Communications (2013), 23(3), 145-146.

4. А.В. Лаптев, А.Ю. Лукин, Н.Е. Беликов, О.В. Демина, С.Д. Варфоломеев, В.А. Барачевский, А.А. Ходонов, В.И. Швец. Получение и изучение фотохромного поведения замещенных 5-винил-6'-нитро-1,3,3-триметил-спиро(индолино-2,2'-[2H]-хроменов) // Вестник МИТХТ, 2013, т. 8, № 4, С. 18-26.

5. Alexey V. Laptev, Alexey Yu. Lukin, Nikolay E. Belikov, Olga V. Demina, Andrey A. Khodonov and Vitalii I. Shvets. New maleimide spirobenzopyran

derivatives as photochromic labels for macromolecules with sulfhydryl groups. // Mendeleev Commun., 2014, v. 24, p. 245–246.

6. А.В. Лаптев, А.Ю. Лукин, Н.Е. Беликов, К.В. Звездин, О.В. Демина, В.А. Барачевский, С.Д. Варфоломеев, А.А. Ходонов, В.И. Швец Синтез и изучение фотохромных свойств карбоксильных производных спиробензопиранов и их модельных соединений в качестве потенциальных маркеров. Известия Академии наук. Серия химическая, 2014, № 9, С. 2026-2035.

7. О.В. Демина, Н.Е. Беликов, И.А. Мельникова, А.Ю. Лукин, С.Д. Варфоломеев, А.А. Ходонов. Новые метки и зонды для решения задач бионанофотоники. // Химическая физика, 2019, 38, № 12, с. 44–47.

8. Levin P.P., Belikov N.E., Levina I.I., Tatikolov A.S., Khodonov A.A., Khudyakov I.V. New stable colored complex of Al^{3+} with 1',3',3'-trimethylspiro[2H-1-benzopyran-2,2'-indoline] (BIPS) // J. Phys. Org. Chem., 2019, v.32 № 12, e4012

4. Полное наименование организации, являющееся основным местом работы на момент написания отзыва: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук

5. Занимаемая должность: старший научный сотрудник лаборатории 0501

Д.х.н., с.н.с. лаб. 0501
ФГБУН Институт биохимической физики
им. Н.М. Эмануэля РАН

Ходонов А.А.

Подпись д.х.н. Ходонова А.А. заверяю

Ученый секретарь ИБХФ РАН,
к.б.н.

Скалацкая С.И.



Отзыв официального оппонента

на диссертацию Мелехиной Валерии Григорьевны “Фотоциклизация дигетарилэтенон с гидроксильными группами у реакционных центров как удобный метод синтеза поликонденсированных продуктов”, представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - Органическая химия

В последнее время активно ведутся фундаментальные и прикладные работы по поиску, дизайну молекул и созданию эффективных методов получения новых гетероциклических соединений, перспективных для создания компонентов элементной базы молекулярной электроники, и комплексного изучения свойств и характеристик подобных фотоактивных систем.

Рецензируемая диссертационная работа Мелехиной Валерии Григорьевны является логическим продолжением и творческим развитием обширного цикла работ, проводимых в Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, в лаборатории гетероциклических соединений под руководством д.х.н., профессора М.М. Краюшкина и направленных на разработку методов синтеза и комплексного изучения свойств фотохромных дигетарилэтенон, в результате которого был предложен целый набор оригинальных методов синтеза дигетарилэтенон разнообразного строения: а) с различными типами этеновых мостиков на основе перфторциклопентена, циклопентена, циклобутендиона, малеинового ангидрида, малеинимида, циклопентенон и др., б) с различными комбинациями симметричных и несимметричных боковых фрагментов на основе производных тиофена и ряда других гетероциклов.

В рецензируемой работе перед диссертантом были поставлены конкретные и достаточно сложные задачи: 1) провести дизайн новых серий молекулярных структур (терариленов) с гидроксильными группами у реакционного центра, 2) предложить эффективные методы получения различных серий терариленов, у которых этеновый мостик является фрагментом ароматического или гетероциклического цикла, в полициклической системе молекулы. Известно, что включение центрального этенового фрагмента в циклическую систему исключает возможности протекания таких побочных процессов, как *E/Z*-изомеризация и [2+2]-циклоприсоединение, что позволило диссертанту разработать и осуществить на практике препаративный фотохимический метод получения ранее неизвестных полициклических структур - терариленов.

Таким образом, тематика диссертации Мелехиной В.Г. посвящена несомненно актуальным проблемам: 1) поиску и разработке общих подходов к синтезу дигетарилэтенон (терариленов) с гидроксильными группами у реакционного центра; 2) изучению поведения этих веществ при УФ-облучении и созданию фотохимического препаративного метода получения полициклических продуктов; 3) исследованию практического потенциала полученных серий соединений. Разработка препаративных

фотохимических методов синтеза сложных органических молекул несомненно является актуальной задачей на стыке органической химии и фотохимии. Данное направление весьма актуально и перспективно, как в фундаментальном, так и в прикладном отношении.

Материал диссертации изложен на 158 страницах и включает 15 рисунков, 4 таблицы и 125 схем. Работа состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка сокращений и списка литературы, состоящего из 138 наименований и приложения.

Литературный обзор диссертации (43 с, 120 ссылок, основные публикации за период 2000-2019 гг.) посвящен обсуждению и критическому анализу результатов и достижений работ, опубликованных за последние 48 лет в области: 1) изучения процессов химической и фотоциклизации дигетарилэтепов с последующим элиминированием уходящих групп и 2) обзору синтетических методов получения азотсодержащих терариленов с гидроксильными группами у реакционных центров.

Анализ результатов массива работ, опубликованных за последние 48 лет и посвященных процессам фотоциклизации 1,3,5-гексатриеновых систем с последующим элиминированием уходящих групп, проведенный диссертантом, показал, что слабым местом всего направления является трудность получения и малая доступность серий исходных соединений с различными типами уходящих групп. Проведенный критический анализ результатов ранее опубликованных работ позволил диссертанту осуществить дизайн новых серий молекулярных структур, оценить новизну выбранных скэффолдов и предложить пути их получения. В качестве объектов исследования автор работы остановился на терариленах с гидроксильными группами у реакционных центров, хотя эти заместители не относятся к числу легко уходящих групп. Дополнительным стимулом к реализации именно этого направления работы явился тот факт, что в лаборатории гетероциклических соединений ИОХ РАН уже был накоплен значительный опыт в синтезе самых разнообразных соединений, используя многокомпонентные конденсации с участием енолизующихся карбонильных соединений, кислоты Мельдрума и аминов и наличие необходимого ассортимента исходных соединений.

Так как, в литературе имеются лишь разрозненные примеры успешной циклизации гидроксил-содержащих терариленов в продукты конденсации, как под действием химических реагентов, так и фотохимически под действием УФ-облучения, автору диссертации необходимо было разработать удобный общий подход к синтезу нескольких серий промежуточных дигетарилэтепов, на базе которых можно было осуществить систематическое детальное исследование процесса фотоциклизации в условиях УФ-облучения.

Необходимо отметить, что "Обзор литературы" написан хорошим языком и включает наиболее важные и интересные публикации последних лет, что демонстрирует компетентность и широкий научный кругозор автора.

В следующем разделе «Обсуждения результатов» представлены результаты, полученные автором в ходе выполнения диссертации.

В начале работы Мелехиной В.Г. были разработаны методы производных пирролов, индолов, пирроло[2,3-*d*]пиримидинов, имидазолов, хиноксалинов, имидазо[1,2- α]пиридинов и имидазол-2-онов. Указанные серии необходимых ключевых интермедиатов для изучения процесса их фотоциклизации в целевые полициклические терарилены были синтезированы, используя трехкомпонентную конденсацию арилглиокселей с 1,3-дикарбонильными соединениями и аминокомпонентом. Также был разработан метод синтеза неизвестных ранее 1,2-дикетонов с 3-гидроксипиран-4-оновым фрагментом, открывающий доступ к различным гетероциклическим системам.

В ходе выполнения этой части работы также было изучено взаимодействие *N*-(2-арил)-1-(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2*H*-пиран-3-ил)оксоэтил)ацетамидов с аминами и было показано, что реакция протекает аномально. В результате реакции вместо целевых имидазолов происходит рециклизация пиринового кольца с образованием новых производных тетразамещенных дигидропирролонов. Обработка реакционной массы без выделения промежуточных енаминов смесью уксусной и соляной кислот (1:1) приводила к ранее неизвестным производным пирроло[3,4-*b*]пиридин-4,5-дионов с высокими выходами. Несомненным преимуществом *one-pot* подхода является более высокий суммарный выход целевых пирроло[3,4-*b*]пиридин-4,5-дионов.

Таким образом, при реализации первой группы синтетических задач Мелехиной В.Г. был предложен общий подход к синтезу ключевых дигетарилэтенон с разнообразными азотсодержащими "мостиками" и гидроксильными группами у реакционного центра.

Всего было синтезировано 122 новых соединения из перечисленных выше серий с гидроксильными группами у реакционного центра, отличающихся природой разнообразных азотсодержащих "мостиков".

На следующем этапе работы было детально было исследовано поведение синтезированных серий дигетарилэтенон под действием УФ-облучения.

Первоначально в ходе пилотных экспериментов диссертантом было проведено детальное исследование процесса фотоциклизации в условиях УФ-облучения на серии пирроло[2,3-*d*]пиримидин-2,4(3*H*)-дионов. В ходе данного этапа работы были подобраны и оптимизированы экспериментальные условия проведения процедуры фотоциклизации. В связи с низкой растворимостью большинства изучаемых соединений в большинстве органических растворителей, фотореакция проводилась в *N*-метил-2-пирролидоне. УФ-

облучение образца проводили с помощью лампы Vilber Lourmat VL-6.LM (365 nm, 6 W) – доступного стандартного оборудования для обнаружения пятен веществ в тонкослойной хроматографии, при комнатной температуре, в атмосфере окружающей среды, в чашках Петри в течение 8 ч. Кинетика процесса была изучена при проведении процесса непосредственно в ЯМР-ампуле при периодической съемке ЯМР-спектров реакционной массы. Низкая растворимость продуктов фотореакция после разбавления образца водой позволило существенно упростить процесс их выделения, включающей только процедуры фильтрации выпавшего осадка и последующую его перекристаллизацию. Эти условия (с варьированием времени процесса в среднем около 40 ч) были использованы в дальнейших экспериментах на сериях более стабильных и менее функционализированных индольных и имидазопиридиновых производных терариленов. Несомненными достоинствами продемонстрированной фотореакции являются селективность, отсутствие необходимости использования специальных реакторов и кварцевой посуды, инертной атмосферы, а также хроматографической очистки для выделения целевых фотопродуктов.

Однако, было обнаружено, что в ряде случаев процесс б π -электроциклическая фотоциклизация/элиминирование промежуточных дигетарилэтепов конкурирует с побочными процессами, вызванными превращениями составляющих их фрагментов под действием света. В ряде случаев было зафиксировано отсутствие реакции фотоциклизации: вместо ожидаемых полициклических продуктов практически количественно вернулись исходные соединения или процесс протекал с разложением исходных веществ или продуктов превращения в условиях фотооблучения. Также, обнаружена неожиданная аномальная фотохимическая трансформация производных имидазола с 5-гидрокси-2-метил-4*H*-пиран-4-оновым фрагментом, позволившая разработать метод синтеза неизвестных ранее имидазо[1,5-*a*]пиридин-5,8-дионов.

В результате было показано, что процесс фотоциклизации терариленов, содержащих 1,3,5-гексадриеновые системы и гидроксильные группы у реакционных центров носит довольно общий характер, что позволяет считать его эффективным препаративным методом синтеза полициклических ароматических и гетероциклических соединений. Всего было синтезировано более 40 целевых соединений – новых производных терариленов.

Структура всех синтезированных соединений полностью охарактеризована современными спектральными методами и в ряде случаев данными РСА.

Проведены исследования спектрально-флуоресцентных свойств синтезированных веществ. Продемонстрировано, что как и исходные терарилены, содержащие кумариновые фрагменты, так и продукты их фотоцикликации являются флуорофорами. Установлена фотоиндуцированная флуоресценция производных имидазол-2-онов,

содержащих в своей структуре фрагменты 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она и 5,5-диметилциклогексан-1,3-диона, в то время как исходные дигетарилэтены не обладали люминесценцией, что свидетельствует о возможном их практическом применении в качестве элементов оптической памяти архивного типа.

Показано, что ряд терариленов с пиррольным и 4,5,6,7-тетрагидроиндольным мостиками являются ингибиторами протеинкиназ и проявляют антибактериальные свойства в тест-системе *Mycobacterium smegmatis*.

В диссертации Мелехиной В.Г. впервые была предпринята успешная попытка разработки направленных общих методов получения терариленов с гидроксильными группами у реакционных центров и изучения их поведения в условиях УФ-облучения с целью создания препаративных методов синтеза новых полициклических соединений.

По материалам диссертации Мелехиной В.Г. было опубликовано 5 статей в журналах, включенных в международные базы цитирования Scopus и Web of Science. Отдельные результаты диссертационной работы представлены на 8 российских и международных конференциях: Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» (Уфа, 2016), VII Молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 2017), Всероссийской конференции молодых ученых «Химия и технология гетероциклических соединений» (Уфа, 2017), Всероссийской молодежной конференции «Актуальные проблемы органической химии» (Новосибирск-Шерегеш, 2018), The International Conference on Pure and Applied Chemistry (Mauritius, 2018), V Международной научной конференции «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2019), 20th Tetrahedron Symposium (Bangkok, Thailand, 2019), Международной конференции «Катализ и органический синтез» (Москва, 2019).

Диссертационная работа Мелехиной В.Г. является законченным комплексным междисциплинарным научным исследованием, выполненным на стыке нескольких дисциплин: органического синтеза, химии гетероциклических соединений, фотохимии, по своему объему и результатам значительно превосходит уровень обычных кандидатских диссертаций.

В качестве замечаний необходимо отметить следующие моменты:

1) Литературный обзор по синтезу исходных гидроксилсодержащих дигетарилэтеней можно было бы сделать более структурированным. Основным методом получения подобных соединений является трехкомпонентная конденсация арилглиокселей с 1,3-дикарбонильными соединениями и различными типами аминопроизводных. Возможно стоило бы обобщить некоторые части, отметив только принципиальные различия в условиях протекания реакций между предложенными вариантами.

2) В работе были синтезированы различные классы азотсодержащих дигетарилэтенон, а именно производные пирролов, пирроло[2,3-*d*]пиримидин-2,4(3*H*)-дион, имидазолов, хиноксалинов, имидазо[1,2-*α*]пиридинов и имидазол-2-онов, при этом было изучено их фотохимическое поведение. Чем был обусловлен выбор таких типов мостиковых фрагментов и предпринимались ли попытки синтезировать и изучить другие классы азотсодержащих терариленов?

3) Наличие выраженной флуоресценции в исходных соединениях и продуктах терариленов вероятнее всего связано с тонкой структурой фрагмента 4-гидроксикумаринового флуорофора. Возможно оптические характеристики терариленов (максимум полосы флуоресценции, величины Стокса сдвига, квантового выхода и др.) можно было значительно улучшить, если в будущем, возможно будет реализовать введение электронодонорных заместителей (типа алкокси или диэтиламино групп) в положение С7-фрагмента 4-гидроксикумаринового флуорофора.

4) В тексте диссертации присутствует ряд неудачных выражений и опечаток (например, флуорофорные фрагменты были названы флуоресцентами, а не флуорофорами и т.п.)

Указанные замечания не носят принципиального характера и не снижают прекрасного впечатления о работе.

Результаты, полученные в диссертационной работе Мелехиной В.Г. могут быть использованы в МГУ им. М.В. Ломоносова, Институте биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Институте биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Институте элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Российском химико-технологическом университете им. Д.И. Менделеева, НИИ физической и органической химии ФГАОУ ВО "Южный федеральный университет", Тихоокеанском институте биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, ФНИЦе «Кристаллография и фотоника» РАН, Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН, и в других организациях.

Работа представляет собой актуальное исследование, весьма обширное по объему, выполненное на высоком экспериментальном уровне с использованием современных методов (электронная спектроскопия и флуориметрия, спектроскопия ядерного магнитного резонанса с использованием двумерных методик, масс-спектрометрия высокого разрешения, РСА и др.). Материал диссертации изложен достаточно логично, хорошо систематизирован и обобщен. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений.

Автореферат адекватно отражает основное содержание диссертации. Сформулированные в работе выводы соответствуют положениям, выносимым на защиту,

являются достоверными и не вызывают сомнений. Они полностью подтверждаются экспериментальными данными и убедительно аргументированы.

Диссертационная работа Мелехиной В.Г. является научным трудом, в котором содержится новое решение задач, имеющее существенное значение для развития исследований в области химии и фотохимии гетероциклических соединений семейства терариленов.

Диссертационная работа Мелехиной Валерии Григорьевны по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне безусловно удовлетворяет требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842), а ее автор – Мелехина В.Г. заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Официальный оппонент:

Ходонов Андрей Александрович
119334, г. Москва, ул. Косыгина, д. 4
Тел.: (495) 939-71-48

E-mail: khodretinal@sky.chph.ras.ru

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, (ИБХФ РАН)
старший научный сотрудник лаб. 0501,
доктор химических наук

Подпись д.х.н. Ходонова А.А. заверяю

Ученый секретарь ИБХФ РАН,
к.б.н.

Гербовая печать организации

14 ноября 2019 г



Скалацкая С.И.