

В диссертационный совет 24.1.092.01 по защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата химических наук при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук

Я, **Фёдорова Ольга Анатольевна**, доктор химических наук, профессор, заведующая лабораторией фотоактивных супрамолекулярных систем, заместитель директора Института элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН, согласна быть официальным оппонентом диссертационной работы Балахонова Романа Юрьевича **«Фотохимический синтез, флуоресцентные и биологические свойства ангулярно гетероаннелированных хинолинов»**, представленной на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия в Диссертационный совет 24.1.092.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук.

Доктор химических наук, профессор, заведующая лабораторией фотоактивных супрамолекулярных систем, заместитель директора Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН (ИНЭОС РАН)

Фёдорова Ольга Анатольевна

2 декабря 2024 г.

Подпись Фёдоровой Ольги Анатольевны заверяю,
учёный секретарь ИНЭОС РАН
кандидат химических наук,



/ Е. Н. Гулакова

Сведения об официальном оппонентепо диссертационной работе **Балахонова Романа Юрьевича****«Фотохимический синтез, флуоресцентные и биологические свойства ангулярно гетероаннелированных хинолинов»,**

представленной на соискание учёной степени кандидата химических наук

по специальности 1.4.3 – Органическая химия в Диссертационный совет 24.1.092.01

при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институт органической химии им.

Н. Д. Зелинского Российской академии наук

Фамилия, имя, отчество оппонента	Фёдорова Ольга Анатольевна
Учёная степень	Доктор химических наук
Шифр и наименование специальности, по которым защищена диссертация	02.00.03 – Органическая химия
Год защиты диссертации	2004
Учёное звание	Профессор
Полное наименование организации, являющейся основным местом работы оппонента	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН (ИНЭОС РАН)
Занимаемая должность	Заместитель директора, заведующая лабораторией
Почтовый адрес	119334, Москва, ул. Вавилова, д. 28, стр. 1
Телефон	+7 (499) 135-80-98
Адрес электронной почты	fedorova@ineos.ac.ru
Список основных публикаций официального оппонента по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет	1) Julika Schlosser, Olga Fedorova, Yuri Fedorov and Heiko Ihmels. Photoinduced in situ generation of DNA-targeting ligands: DNA- binding and DNA-photodamaging properties of benzo[c]quinolizinium ions // Beilstein J. Org. Chem. – 2024. – V. 20. – P. 101-117. DOI: 10.3762/bjoc.20.11. 2) A. E. Saifutiarova, E. N. Gulakova, Yu. V. Fedorov & O. A. Fedorova. A novel bis(intercalating) agent for DNA based on the bis(benzoquinolizinium) derivative // Russ. Chem. Bull. – 2023. – V. 72. – P. 1701-1710. DOI: 10.1007/s11172-023-3950-7.

- 3) Polina S. Perevozchikova, Ekaterina Y. Chernikova, Nikolai E. Shepel, Olga A. Fedorova, Yuri V. Fedorov. DNA-based assemblies with bischromophoric styryl dye-chromene conjugates and cucurbit[7]uril // *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. – 2023. – V. 286. – P. 121971. DOI: 10.1016/j.saa.2022.121971.
- 4) M. A. Pavlova, P. A. Panchenko, M. N. Vlasova & O. A. Fedorova. Fluorescent sensor for Zn^{2+} cations based on a 4-methoxy-1,8-naphthalimide derivative containing a dipicolylamine receptor fragment // *Russ. Chem. Bull.* – 2023. – V. 72. – P. 2154–2161. DOI: 10.1007/s11172-023-4011-y.
- 5) Polina A. Yaltseva, Andrey V. Khoroshutin, Anna A. Moiseeva, Sergei D. Tokarev, Vladislav M. Eliseev, Alexey E. Aleksandrov, Alexey R. Tameev, Alexander V. Anisimov, Yury V. Fedorov, Olga A. Fedorova. Methoxy-substituted benzo[b]naphtho[2,1-d]thiophenes and their properties relevant for optoelectronic applications. *Mendeleev Commun.* – 2023. – V. 33. – P. 705-707. DOI: 10.1016/j.mencom.2023.09.036.
- 6) Anna S. Efimova, Mariya A. Ustimova, Nelly S. Chmelyuk, Maxim A. Abakumov, Yury V. Fedorov and Olga A. Fedorova. Specific Fluorescent Probes for Imaging DNA in Cell-Free Solution and in Mitochondria in Living Cells // *Biosensors*. – 2023. – V. 13. – P. 734. DOI: 10.3390/bios13070734.
- 7) Anna S. Efimova, Mariya A. Ustimova, Margarita A. Maksimova, Anastasya Yu. Frolova, Vladimir I. Martynov, Sergey M. Deyev, Alexey A. Pakhomov, Yurii V. Fedorov, Olga A. Fedorova. Synthesis and optical characteristics of 4-styrylpyridinium dyes and their conjugates with antibody // *Mendeleev Commun.* – 2023. – V. 33. – P. 384-386. DOI: 10.1016/j.mencom.2023.04.027.
- 8) Ekaterina Y. Chernikova, Polina S. Perevozchikova, Nikolai E. Shepel, Olga A. Fedorova, Yuri V. Fedorov. The Effect of Terminal Bromoalkoxy Substituents on the Photochromism of Functionalized 2H-Chromenes // *ChemPhotoChem*. – 2023. – V. 7. – P. e202200268. DOI: 10.1002/cptc.202200268.
- 9) V. A. Karnoukhova, A. E. Saifutairova, O. A. Fedorova & A. V. Vologzhanina. [2+2]-Photocycloaddition of (E)-2- (3,4-

dimethoxystiril)pyrimidine and its salts in crystals. J. Struct. Chem. – 2022. – V. 63. – P. 451-459. DOI: 10.1134/S0022476622030118.

10) Marina A. Pavlova, Pavel A. Panchenko, Ekaterina A. Alekhina, Anastasia A. Ignatova, Anna D. Plyutinskaya, Andrey A. Pankratov, Dmitriy A. Pritmov, Mikhail A. Grin, Alexey V. Feofanov and Olga A. Fedorova. A New Glutathione-Cleavable Theranostic for Photodynamic Therapy Based on Bacteriochlorin e and Styrylnaphthalimide Derivatives // Biosensors. – 2022. – V. 12. – P. 1149. DOI: 10.3390/bios12121149.

Официальный оппонент

доктор химических наук, профессор

Op



Фёдорова Ольга Анатольевна

Подпись Фёдоровой Ольги Анатольевны заверяю,
учёный секретарь ИНЭОС РАН
кандидат химических наук,

EN

/ Е. Н. Гулакова

ОТЗЫВ официального оппонента
на диссертацию на соискание ученой степени
кандидата химических наук Балахонова Романа Юрьевича
на тему: «Фотохимический синтез, флуоресцентные и биологические
свойства ангулярно гетероаннелированных хинолинов»
по специальностям 1.4.3. Органическая химия.

Хинолиновый каркас стал важным мотивом для создания новых лекарств. Хинолины, а также фенантридины и их гетероаннелированные производные имеют большое значение из-за их разнообразного спектра биологической активности, такой как противогрибковая, противовоспалительная, противодиабетическая, антиоксидантная и диуретическая активность. Известны также разнообразные флуоресцентные производные на основе гетероаннелированных хинолинов, а также хинолин-содержащие компоненты оптоэлектронных устройств. Среди способов получения подобных популярных производных известны синтезы, основанные на генерации и внутримолекулярной циклизации иминильного радикала с образованием новой связи C-N в *орто*-функционализированных моно- и биарильных соединениях. Хотя примеров подобных реакций в литературе достаточно, однако работы в направлении синтеза новых производных хинолина и фенантридина на основе реакций циклизации открывают спектр доступных производных хинолинов и фенантридинов. Поставленная в диссертационной работе задача является **актуальной фундаментальной задачей**, решение которой имеет **большое значение для практических целей**, поскольку открывают путь к новым материалам микроэлектроники и биологически активным соединениям.

Для реализации целей диссертационной работы было проведено исследование фотохимической циклизации O-ацилосимов нафто[2,1-b]фуранового и индольного рядов для разработки удобных методов синтеза азотистых гетерогелиценов и аналогов изокриптолепина, а также

исследования их практических свойств. В диссертационной работе были разработаны реакции, основанные на фотоиндуцированной генерации иминильного радикала через мезолитический разрыв N-O связи. Известно, что такие реакции более управляемы, хемоселективны и, как следствие, обладают большими выходами целевого продукта.

Диссертационная работа Балахонова Романа Юрьевича содержит все необходимые разделы: введение, обзор литературы, обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы, список литературы. Обзор литературы включает 319 ссылок современной литературы и посвящён описанию фотосенсибилизированного межмолекулярного карбоиминирования посредством иминильного радикала, генерируемого из O-ацилоксимов, иминильных радикалов в синтезе производных 1-пирролина и внутримолекулярного гомолитического ароматического замещения иминильными радикалами, генерируемыми из O-ацил- и O-арилоксимов. В литературном обзоре отмечается, что в способах генерации и взаимодействия иминильного радикала в настоящее время преобладают фотохимические реакции. Сравнительно малоизученными областями являются исследование циклизации биарильных иминильных радикалов с пятичленными гетероциклическими мостиками, в частности, синтез аннелированных систем типа хинолин – пятичленный гетероцикл. Следовательно, проведенные в диссертационной работе исследования являются важными и современными в выбранной области синтетической химии.

Основная часть работы включает синтез нафто[1',2':4,5]фуоро[2,3-с]хинолинов. Для получения целевых продуктов проведены последовательно синтезы 1-арилнафто[2,1-b]фуранов, их бром-, формил- и ацильных производных, синтез O-ацилоксимов 1-арилнафто[2,1-b]фуранового ряда и их фотоциклизация. Получение 1-арилнафто[2,1-b]фуранов проводят с использованием реакции циклизации кетоэфира 2-нафтола, которая осложняется [1,2]-арильным сдвигом, что приводит к образованию 2-арилнафто[2,1-b]фуранов. Для отыскания оптимальных условий получения 1-

арилнафто[2,1-b]фуранов было изучено влияние природы широкого ряда кислот Льюиса и Бренстеда, растворителей и температуры на процесс. В результате был получен широкий ряд арилнафто[2,1-b]фуранов с выходами 40-91%, содержащих в своем составе замещенные фенильные, нафтильные, тиофеновые и пиреновые заместители.

О-Ацилоксимы на основе производных 1-арилнафто[2,1-b]фурана синтезировали в три стадии, включающие ацилирование по Фриделю-Крафтсу, взаимодействие с гидроксилмином и ацилирование оксимов.

На последней стадии проведено исследование фотоциклизации О-ацилоксимов. Выход продуктов фотоциклизации достигал до 60%. Анализ механизма реакции показал, что наряду с протеканием гомолитического ароматического замещения, наблюдаются такие процессы, как перенос атома водорода и фотоиницируемая перегруппировка Бекмана, а одновременное образование метана и уксусной кислоты свидетельствует об образовании целевого продукта по смешанному механизму, сочетающему радикальный и мезолитический процессы.

Были проведены исследования фотоциклизации О-ацилоксимов на основе производных 2-арилндолов, которые показали, что для получения целевых индоло[3,2-с]хинолинов наиболее оптимальными условиями являются использование смеси пиридин/трет-бутанол в качестве растворителя и нитрометана в качестве фотосенсибилизатора.

Структурные исследования синтезированных соединений проводились с использованием методов ^1H , ^{13}C и ^{19}F ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения (ESI-TOF) и рентгеноструктурного анализа. Доказательство структуры новых полученных соединений выглядит надежным и убедительным.

Были проведены оптические исследования ряда синтезированных соединений. Так, были измерены спектрально-абсорбционные и флуоресцентные характеристики полученных нафто[1',2':4,5]фуоро[2,3-с]хинолинов, которые, как было показано, не меняются при введении

заместителей в хинолиновое ядро. Показано также, что соединения демонстрируют значительное увеличение квантового выхода флуоресценции при протонировании, а также достаточно высокую фотостабильность.

Практической ценностью работы является предложенная циклизация β -нафтоловых кетозэфиров под действием кислот Льюиса и Бренстеда как однореакторный препаративный метод синтеза 1- и 2-арилнафто[2,1-*b*]фуранов. Также обнаружена антипролиферативная и антиэстрогенной активность индоло[3,2-*c*]хинолинов **19** и аналогов изокриптолепина **21** на таких опухолевых клетках рака молочной железы (PMЖ), как MCF7, T47D, HCC1954 и MDA-MB-231.

Следует отметить, что при выполнении диссертационной работы на всех этапах исследования были решены поставленные задачи, а также получены **новые оригинальные результаты**.

Таким образом, Балахоновым Романом Юрьевичем выполнено очень большое по объему, интересное и обстоятельное исследование. Впервые проведено исследование фотоциклизации биарильных *O*-ацилоксимов с пятичленными гетероциклическими спейсерами (нафто[2,1-*b*]фуран и индол) и разработаны однореакторные методы синтеза ранее не описанных нафто[1',2':4,5]фууро[2,3-*c*]хинолиновых гелиценов и производных индоло[3,2-*c*]хинолина из коммерчески доступных соединений. Проведенные исследования фотофизических свойств азагелиценов нафто[1',2':4,5]фууро[2,3-*c*]хинолинового ряда, включая изучение спектрально-абсорбционных и флуоресцентных характеристик, показали их перспективность применения в лазерной технике в качестве активной среды благодаря достаточно высоким квантовым выходам флуоресценции и высокой фотостабильности. Результаты биологической активности ряд аналогов изокриптолепина показали селективность исследуемых соединений к клеткам рака молочной железы, экспрессирующим рецептор эстрогена α (ER α).

По материалам диссертационной работы опубликовано 4 статьи в международных рецензируемых научных изданиях, индексируемых

международными базами данных (Web of Science, Scopus, RSCI). Основные результаты работы представлены на 7 российских и международных научных конференциях.

Можно отметить, что при прочтении диссертации не обнаружено принципиальных замечаний, затрагивающих существо настоящей работы. Однако по работе можно сделать следующие замечания.

1. В литературном обзоре хорошо было бы добавить схемы фотокаталитических циклов, хотя бы важных или многокомпонентных процессов.
2. В механизме реакции фотоциклизации предполагается, что «на первой стадии под действием УФ излучения происходит возбуждение *O*-ацилосима **14a2** с последующим переносом электрона от DABCO к частице **XVI**». Что заставляет молекулу DABCO отдавать электрон? Как правило перенос электрона происходит из возбужденной молекулы-донора электрона после поглощения кванта света на невозбужденную молекулу-акцептор. В данном случае все наоборот.
3. Проводился ли фотолиз оксима нафто[2,1-*b*]фурана, например, в присутствии DABCO? Может, и с такой молекулой протекает фотоциклизация?
4. Известно, что нитрометан способен к синглет-триплетным переходам при облучении при 198 и 270 нм. Это обеспечивает участие нитрометана в фотоиндуцированных процессах переноса электрона или протона. Может, облучение при 365 нм, которое проводили в диссертационной работе, слишком длинноволновое и не приводит к эффективному участию нитрометана в реакции фотоциклизации?
5. Однореакторный синтез индоло[3,2-*c*]хинолинов **26a-i** проводят в пиридине, который также может поглощать при 365 нм, это не влияет на протекание фотохимической реакции?

6. Производные индолов устойчивы при фотооблучении? Может, низкая устойчивость производных индолов объясняет более низкий выход фотоциклизации?

7. Не могут ли низкие значения квантового выхода флуоресценции нафто[1',2':4,5]фуоро[2,3-с]хинолинов быть связанными с интеркомбинационным синглет-триплетным переходом? Из литературы известно, что поликонденсированные гетероароматические соединения демонстрируют переход в триплетные состояния, что обуславливает их способность к участию в электронной проводимости, т.е. такие соединения могут выступать как низкомолекулярные полупроводники. Такой переход можно обнаружить при измерении спектров флуоресценции растворов соединений при отсутствии кислорода воздуха, а также при измерении времен жизни возбужденных состояний.

Сделанные замечания не снижают общей высокой оценки работы и никак не касаются новизны и достоверности полученных результатов.

Автореферат диссертации и опубликованные работы отражают основное содержание работы. Публикации автора подтверждают его высокий профессиональный уровень.

Результаты могут быть использованы в ФГБУН Институте общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, ФГБУН Институте элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, ФГБУН Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, ФГБУН Международном Томографическом центре СО РАН, ФГБУН Институте катализа им. Г.К. Борескова СО РАН, ФГБУН Институте неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН, а также в учебных курсах Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова и других ВУЗов.

Диссертационная работа по новизне, практической значимости, достоверности результатов и обоснованности выводов удовлетворяет всем требованиям «Положения о порядке присуждения учёных степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с

изменениями Постановлений Правительства РФ от: 21.04.2016 г. № 335; 02.08.2016 г. № 748; 29.05.2017 г. № 650; 20.03.2021 г. № 426), а её автор Балахонов Роман Юрьевич заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Официальный оппонент:

Доктор химических наук,

Заведующая лабораторией фотоактивных супрамолекулярных систем
Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт
элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской
академии наук»

Фёдорова Ольга Анатольевна

09.12.2024

Контактные данные:

тел.: 8-499-135-80-98, e-mail: fedorova@ineos.as.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом
защищена диссертация:

02.00.03 – Органическая химия (хим. науки)

Адрес места работы:

119334, Москва, ул. Вавилова, д. 28, стр. 1

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт
элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской
академии наук»

Тел.: 8-499-135-80-98; e-mail: fedorova@ineos.as.ru

Подпись д.х.н. Федоровой О.А. заверяю,

Ученый секретарь ИНЭОС РАН

К.х.н. Гулакова Е.Н.

