

Министерство науки и высшего образования
Российской Федерации
Федеральное государственное
бюджетное учреждение науки
«Федеральный исследовательский центр
Южный научный центр
Российской академии наук»
(ЮНЦ РАН)



пр. Чехова, 41 г. Ростов-на-Дону, 344006
тел. (863) 266-64-26
тел./факс (863) 266-56-77
e-mail: ssc-ras@ssc-ras.ru

ОГРН 1036168007105 ИНН/КПП 6168053099/616301001

11. 11. 24 № 17 900 - 2115-952

На № _____

Председателю
диссертационного совета Д
24.1.092.01 при ФГБУН
«Институт органической химии
им. Н. Д. Зелинского РАН»
академику РАН
М. П. Егорову

Глубокоуважаемый Михаил Петрович!

Подтверждаю своё согласие на назначение Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр Южный научный центр Российской академии наук» (ЮНЦ РАН) ведущей организацией по диссертации Балахонова Романа Юрьевича на тему «Фотохимический синтез, флуоресцентные и биологические свойства ангулярно гетероаннелированных хинолинов», представленной на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия, химические науки.

Сведения, необходимые для внесения информации о ведущей организации в автореферат диссертации Балахонова Р. Ю. и для размещения на сайте ИОХ РАН прилагаются.

Директор ЮНЦ РАН,

д.г.н.

С уважением,

Бердников С. В.

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр Южный научный центр Российской академии наук» (ЮНЦ РАН)

Полное наименование организации	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр Южный научный центр Российской академии наук»
Сокращенное наименование организации	ЮНЦ РАН
Место нахождения	Российская Федерация
Почтовый адрес	344006, г. Ростов-на-Дону, пр. Чехова, 41
Телефон	т. (863)250-98-29; т.-факс (863)266-56-77
Адрес электронной почты	ssc-ras@ssc-ras.ru
Сайт	https://www.ssc-ras.ru/
Список публикаций работников по теме диссертации за последние 5 лет (не более 15)	<p>1) V.A. Podshibyakin, E.N. Shepelenko, L.D. Popov, T.M. Valova, A.O. Ayt, L.G. Kuzmina, A.V. Lisovin, O.N. Burov, M.E. Kletskii, A.D. Dubonosov, V.A. Bren. Bifunctional photo- and ionochromic hybrids of indolyl(thienyl) diarylethenes and rhodamine // Journal of Photochemistry & Photobiology, A: Chemistry. 2024. V. 448. Article 115310. https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2023.115310.</p> <p>2) V.P. Rybalkin, S.Y. Zmeeva, L.L. Popova, I.V. Dubonosova, O.Y. Karlutova, O.P. Demidov, A.D. Dubonosov, V.A. Bren. Synthesis of photo- and ionochromic N-acylated 2-(aminomethylene)benzo[b]thiophene-3(2H)-ones with a terminal phenanthroline group // Beilstein Journal of Organic Chemistry. 2024. V. 20. P. 552–560. https://doi.org/10.3762/bjoc.20.47.</p> <p>3) V.A. Podshibyakin, E.N. Shepelenko, I.V. Dubonosova, O.Yu. Karlutova, D.Yu. Pobedinskaya, A.D. Dubonosov. Coumarinyl(pyrrolyl)ethenes for the detection of Pd²⁺, CN⁻ and F⁻ ions, test strips based on them and logic gates // Tetrahedron. 2024. V. 159. Article 134012. https://doi.org/10.1016/j.tet.2024.134012.</p> <p>4) V.P. Rybalkin, S.Y. Zmeeva, L.L. Popova, A.V. Lisovin, M.E. Kletskii, O.N. Burov, I.V. Dubonosova, O.P. Demidov, O.Y. Karlutova, E.N. Shepelenko, V.A. Podshibyakin, A.D. Dubonosov, V.A. Bren. Photo- and ionochromic N-acylated 2-(aminomethylene)benzo[b]thiophene-3(2H)-ones containing a terpyridine receptor // Journal of Photochemistry & Photobiology, A: Chemistry. 2025. V. 459. Article 116066. https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2024.116066.</p> <p>5) O.S. Popova, V.A. Podshibyakin, E.N. Shepelenko, L.G. Kuzmina, S.A. Zaitsev, A.D.</p>

Dubonosov, V.A. Bren, V.I. Minkin. Novel “naked eye” chromofluorogenic azomethine imine chemosensors for the detection of F^- , CN^- , AcO^- and $H_2PO_4^-$ anions // *Journal of Molecular Structure*. 2023. V. 1272. Article 134211. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.134211>.

6) T.A. Krasnikova, Yu.A. Sayapin, I.O. Tupaeva, E.A. Gusakov, I.V. Ozhogin, A.V. Lisovin, M.V. Nikogosov, O.P. Demidov, Duong Nghia Bang, Tran Dai Lam, Nguyen Thi Thu Trang, A.D. Dubonosov, V.I. Minkin. Reaction of Quinaldine with 4,6-Di(tert-butyl)-3-nitro-1,2-benzoquinone. Dependence of the Outcome on the Reaction Conditions and a Deeper Insight into the Mechanism // *Heliyon*. 2023. V. 9. No 6. Article e16943. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e16943>.

7) Vetrova E.V., Tupaeva I.O., Demidov O.P., Sayapin Yu.A., Gusakov E.A., Minkin V.I., Metelitsa A.V. Dual-state emission properties of 2-(2-carboalkoxy-3,4-dichloro-6-hydroxyphenyl)benzoxazoles and its Zn(II) and Cd(II) complexes // *Journal of Luminescence*. 2023. V. 263. Article 120111. <https://doi.org/10.1016/j.jlumin.2023.120111>.

8) V.A. Podshibyakin, E.N. Shepelenko, I.V. Dubonosova, O.Yu. Karlutova, A.D. Dubonosov. Photo- and ionochromic diarylethenes containing tetrazolo[1,5-*a*]quinoline receptor groups in a thiazole bridge and their application in test strips // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2023. V. 59. N 8. P. 618–622. <https://doi.org/10.1007/s10593-023-03242-7>.

9) V.P. Rybalkin, S.Y. Zmeeva, L.L. Popova, G.S. Borodkin, V.V. Tkachev, A.N. Utenyshev, O.Y. Karlutova, I.V. Dubonosova, A.V. Chernyshev, A.D. Dubonosov, A.V. Metelitsa, V.A. Bren, S.M. Aldoshin, V.I. Minkin. A novel photochromic hetarylalkylidencisocromandione system // *Journal of Photochemistry & Photobiology, A: Chemistry*. 2022. V. 427. Article 113793. <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2022.113793>.

10) V.A. Podshibyakin, E.N. Shepelenko, O.Y. Karlutova, I.V. Dubonosova, G.S. Borodkin, O.S. Popova, S.B. Zaichenko, A.D. Dubonosov, V.A. Bren, V.I. Minkin. Solvent-dependent selective “naked eye” chromofluorogenic multifunctional rhodamine-based probe for Al^{3+} , Cu^{2+} , Hg^{2+} , S^{2-} and CN^- ions // *Tetrahedron*. 2022. V. 110. Article 132710. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2022.132710>.

11) Gusakov E.A., Dorogan I.V., Tupaeva I.O., Minkin V.I., Topchu I.A., Mazitova A.M., Bulatov E.R., Serebriiskii I.G., Abramova Z.I., Bumber Y.A., Demidov O.P., Toan D.N., Lam T.D., Bang D.N., Sayapin Y.A. Design, synthesis and biological evaluation of 2-quinolyl-1,3-tropolone derivatives as new anti-cancer agents // *RSC Advances*. 2021. V. 11. No. 8. P.

4555-4571. <https://doi.org/10.1039/D0RA10610K>.

12) Butova V.V., Burachevskaya O.A., Tereshchenko A.A., Shapovalova S.O., Soldatov A.V., Podshibyakin V.A., Bren V.A., Shepelenko E.N., Ilin O.I. Photoswitchable zirconium MOF for light-driven hydrogen storage // *Polymers*. 2021. V. 13. No. 22. Article 4052. <https://doi.org/10.3390/polym13224052>.

13) Podshibyakin V.A., Shepelenko E.N., Karlutova O.Yu., Kuzmina L.G., Dubonosov A.D., Bren V.A., Minkin V.I. An efficient approach to diarylethene-amino acid photochromic fluorescent hybrids // *Journal of Molecular Structure*. 2021. V. 1243. Article 130758. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.130758>.

14) Popova O.S., Revinskii Yu.V., Tkachev V.V., Utenyshev A.N., Karlutova O.Yu., Starikov A.G., Dubonosov A.D., Bren V.A., Aldoshin S.M., Minkin V.I. Structure, spectral-luminescent and ionochromic properties of hydroxyaryl(hetaryl)idene azomethine imines // *Journal of Molecular Structure*. 2020. V. 1199. Article 127013. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.127013>.

15) Rybalkin V.P., Zmeeva S.Yu., Popova L.L., Tkachev V.V., Utenyshev A.N., Karlutova O.Yu., Dubonosov A.D., Bren V.A., Aldoshin S.M., Minkin V.I. Synthesis and highly efficient light induced rearrangements of diphenyl methylene 2-benzo[b]thienyl fulgides and fulgimides // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. 2020. V. 16. P. 1820-1829. <https://doi.org/10.3762/bjoc.16.149>.

Директор ЮИЦ РАН,
д.г.н.



Бердников С. В.

УТВЕРЖДАЮ

Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
«Федеральный исследовательский центр
Южный научный центр
Российской академии наук» (ФОНЦ РАН)

д-р геогр. наук С. В. Бердников

«*и*» 2024 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу Балахонова Романа Юрьевича

«Фотохимический синтез, флуоресцентные и биологические свойства ангулярно гетероаннелированных хинолинов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия

Актуальность работы

Актуальность избранной диссертантом темы не вызывает сомнений, поскольку ангулярно гетероаннелированные хинолины являются важным классом соединений, которые находят широкое применение в создании различных органических функциональных материалов: органические светодиоды, солнечные батареи, лазерные красители, фотосенсибилизаторы, биомолекулярные метки, молекулярные зонды и пр. Исследования данных объектов исследования привели к резкому росту интереса научного общества к этому классу соединений из-за разнообразной биологической активности и оптоэлектронных свойств. Среди них особое место занимают фуран-конденсированные производные, которые являются довольно малоизученными объектами, хотя хорошо известно, что фурохинолиновый фрагмент является важным структурным элементом как в биологически активных, так и в природных соединениях. В частности, фурохинолиновые производные нашли применение в медицине благодаря своему широкому спектру фармакологической активности, включая противораковую, антикоагулянтную, антиагрегационную, противовоспалительную, противомаларийную и другие активности. Важным преимуществом фурановых аналогов фенантридина является усиление противоопухолевой активности под действием UV-A, что открывает перспективы их использования в фотофармакологии. В частности, фурохинолиновый алкалоид диктамнин, подобно 8-метоксипсоралену, проявляет антипролиферативную активность только под действием UV-A.

Помимо биологической активности, полигетероароматические соединения, содержащие фурохинолиновый фрагмент, могут быть востребованы в качестве

потенциальных флуоресцентных многофункциональных материалов, поскольку хорошо известно, что введение фуранового кольца приводит к улучшению флуоресцентных свойств. Уплотнение молекулы влияет на энергии высшей занятой и низшей свободной молекулярных орбиталей, открывая возможность управления шириной запрещенной зоны, что весьма важно для разработки оптоэлектронных материалов и устройств с улучшенными характеристиками. С другой стороны, полигетероароматические соединения, содержащие остаток хинолина (пиридина), благодаря способности к образованию комплексов с переходными металлами и возможности введения положительного заряда в органическую молекулу, пользуются большим спросом в качестве сенсоров, интеркаляторов ДНК, флуоресцентных агентов для визуализации клеток и т. д. Кроме того, атом азота может быть использован как для дальнейшей дериватизации, так и для изменения оптических свойств, вызванных протонированием. Среди полигетероциклических ароматических соединений особое место занимают гелицены, допированные гетероатомами, которые представляют собой новый класс материалов в молекулярной электронике. Наиболее изученными являются азагелицены, которые благодаря своим уникальным свойствам широко изучаются для разработки флуоресцентных многофункциональных материалов различного назначения. Гелицены, допированные двумя и более различными гетероатомами, изучены довольно слабо.

Кроме фурановых аналогов фенантридина, среди гетероциклических соединений важное место занимают индол-аннелированные структуры, широко встречающиеся в природных веществах и алкалоидах. Индолохинолины представляют собой привилегированный класс веществ, проявляющих широкий спектр биологической активности. Некоторые такие представители этого класса, как криптолепин (5-метил-5H-индоло[3,2-*b*]хинолин), неокриптолепин (5-метил-5H-индоло[2,3-*b*]хинолин) и изокриптолепин (криптосангиолентин, 5-метил-5H-индоло[3,2-*c*]хинолин) были выделены из корней южноафриканского кустарника *Cryptolepis Sanguinolenta*. Важнейшим структурным аналогом индолохинолинов является алкалоид изокриптолепин, производные которого обладают доказанной противомаларийной, противогрибковой, антиплазмодальной, гиполипидемической, а также противоопухолевой активностями. Высокий коэффициент интеркаляции производных изокриптолепина в ДНК, который они продемонстрировали, привёл к росту количества исследований, посвященных изучению влияния производных индолохинолина на структуру ДНК, включая комплексы с металлами.

В связи с перспективностью использования гетероциклических аналогов фенантридина на сегодняшний день разработано несколько модульных стратегий их получения, включая термические и фотохимические методы построения среднего

пиридинового кольца. Особое место среди них занимает стратегия синтеза, основанная на генерации и внутримолекулярной циклизации иминильного радикала с образованием новой связи C-N в *орто*-функционализированных биарильных соединениях. Хотя за последнее десятилетие в этой области был достигнут значительный прогресс, все еще сохраняются значительные ограничения: необходимость предварительной функционализации субстратов, потребность в токсичных и опасных реагентах, узкий диапазон субстратов и жесткие условия реакции. Следовательно, по-прежнему существует большая потребность в разработке эффективных и простых методов генерации иминильных радикалов из легкодоступных исходных соединений и их применении в синтезе N-гетероциклических соединений. Особый интерес представляет фотохимическая стратегия генерации иминильного радикала из *орто*-функционализированных биарильных O-замещённых оксимов, которая позволяет проводить реакцию в основном в мягких условиях. Кроме того, фотохимические методы часто толерантны к широкому спектру функциональных групп. Большинство ранее описанных методов фотохимического получения и циклизации иминильных радикалов были разработаны для биарильных O-ацилоксимов, где в качестве спейсера использовались шестичленные ароматические соединения (производные бензола). O-Ацилоксимы с пятичленными гетероциклическими спейсерами изучены очень мало, хотя хорошо известно, что природа и размер гетероцикла могут сильно влиять как на фотохимический процесс, так и на стабильность иминильного радикала.

В связи с вышеизложенным, **диссертационная работа** Балахонова Романа Юрьевича, которая посвящена изучению фотоциклизации биарильных O-ацилоксимов с пятичленными гетероциклическими мостиками (нафто[2,1-*b*]фуран и индол), исследованию фотофизических свойств нафто[1',2':4,5]фуоро[2,3-*c*]хинолиновых гелиценов и оценке антипролиферативной активности аналогов изокриптолепина – природного алкалоида – является, без сомнения, **актуальной**. Результаты данной работы могут найти применение в разработке новой активной среды для лазерной техники и создании перспективных кислоточувствительных сенсоров благодаря высоким квантовым выходам флуоресценции некоторых флуорофоров и фотостабильности нафто[1',2':4,5]фуоро[2,3-*c*]хинолинов, а также вносят значительный вклад в исследование новых лекарственных молекул с выраженными антиэстрогенными свойствами и селективностью к клеткам рака молочной железы, экспрессирующих рецепторы эстрогенов (ER α +).

Общая структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 224 страницах и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка сокращений, списка литературы, включающего 319 наименований, и приложения.

Представленный текст диссертации логично структурирован и содержит 109 схем, 22 таблицы и 57 рисунков.

Литературный обзор

Литературный обзор отвечает теме диссертационной работе и посвящен способам генерации и химическим превращениям иминильного радикала. В обзоре квалифицированно обсуждены фотосенсибилизированное межмолекулярное карбоиминирование субстратов различной природы, синтез производных 1-пирролина и внутримолекулярное гомолитическое ароматическое замещение в ряду *O*-ацил- и *O*-ариллоксимов. По глубине содержания и полноте обсуждения литературных работ представленный текст литературного обзора вполне может быть рекомендован для публикации в качестве самостоятельного труда.

Научная новизна и практическая значимость

В диссертационном исследовании впервые проведено комплексное исследование фотоциклизации биарильных *O*-ациллоксимов 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. Впервые показано, что ДАВСО может выступать в качестве агента одноэлектронного переноса в реакциях генерации иминильного радикала из *O*-ациллоксимов нафто[2,1-*b*]фуранового ряда, способствуя мезолитическому разрыву *N-O* связи.

В синтетической части работы предложены однореакторные препаративные методы синтеза 1- и 2-арилнафто[2,1-*b*]фуранов на основе проведенных исследований циклизации β -нафтоловых кетоэфиров под действием кислот Льюиса и Бренстеда. Детальные исследования [1,2]-арильного сдвига в ряду 1-арилнафто[2,1-*b*]фуранов показывают, что данная перегруппировка может быть использована для переключения как химических свойств, так и спектральных характеристик этих соединений.

Кроме того, обсуждение результатов содержит сравнение нафто[1',2':4,5]фууро[2,3-*c*]хинолиновой структуры и их карбоциклических аналогов с использованием данных рентгеноструктурного анализа и расчетов с применением теории функционала плотности. Полученные теоретические данные вполне коррелируют с экспериментальными результатами и подтверждают высокую фотостабильность исследуемых азагелиценов.

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. Показана модуляция

флуоресценции полученных азагелиценов под действием кислот, что открывает потенциальные возможности их применения в качестве кислотных сенсоров.

В работе синтезирован представительный ряд аналогов изокриптолепина и проведена оценка их антипролиферативной и антиэстрогенной активности на таких опухолевых клетках рака молочной железы, как MCF7, T47D, HCC1954 и MDA-MB-231. Найдено, что их антипролиферативная активность лежит в микромолярной области, а соединение-лидер проявляет выраженные антиэстрогенные свойства, что может указывать на селективность исследуемых соединений к клеткам рака молочной железы, экспрессирующим рецептор эстрогена α (ER α).

Достоверность полученных результатов

Достоверность полученных результатов сомнений не вызывает, поскольку для идентификации новых соединений диссертант грамотно применил комплекс физико-химических методов: ^1H , ^{13}C , ^{19}F ЯМР, абсорбционную и флуоресцентную спектроскопии, масс-спектрометрию высокого разрешения, а также рентгеноструктурный анализ.

Работа прошла достаточную апробацию, материалы были представлены на российских и международных конференциях. Результаты диссертационной работы нашли отражение в 4 опубликованных статьях.

Замечания

В тексте встречается ряд опечаток:

1. Стр. 70, Таблица 1, строки 7 и 8, столбец «Выход (продукт), %»: шифр **3a** вместо **9a**;
2. Стр. 75: «Обсуждение спектрально-абсорбционных и флуоресцентных свойств соединений **2h**, **9h** и **18d** приводится в главе 3.7.». Обсуждение данных свойств приводится в главе 3.5;
3. Стр. 91, Рисунок 7: шифры **19b**, **19h**, **19m**, **19r** вместо **19f**, **19g**, **19h**, **19i** соответственно;
4. Стр. 93: «Протонирование бромзамещенных НФХ приводило к небольшому разгоранию флуоресценции, но при этом квантовые выходы флуоресценции **19s[H+]**-**v[H+]** не превышали 0.10.». Шифры должны быть **19f[H+]**, **19k[H+]**, **19p[H+]** и **19t[H+]** в соответствии со Схемой 17 (стр. 85);
5. Стр. 93: «Аналогичная картина наблюдалась для арилзамещенных НФХ **19b**, **19h**, **19m** и **19r**, где протонирование также приводило примерно к 10-кратному увеличению квантового выхода.». Соединение **19b** не содержит ароматического заместителя;

Следует подчеркнуть, что высказанные замечания касаются лишь обсуждения результатов работы, но не затрагивают существа диссертационной работы Балахонова Р.Ю. и не снижают ее общую высокую положительную оценку. Полученные автором результаты представляют несомненный научный интерес.

Заключение

В целом, несмотря на отмеченные замечания, диссертационная работа Балахонова Романа Юрьевича «Фотохимический синтез, флуоресцентные и биологические свойства ангулярно гетероаннелированных хинолинов», представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия является цельной, законченной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком профессиональном уровне.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и объему проведенных исследований диссертационная работа Балахонова Р. Ю. полностью соответствует требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842), а ее автор, Балахонов Роман Юрьевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия.

Отзыв на диссертацию Р.Ю. Балахонова принят на расширенном заседании лаборатории физической органической химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр Южный научный центр Российской академии наук» (протокол № 3/2024 от «11» ноября 2024 г.)

Главный научный сотрудник лаборатории физической органической химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр Южный научный центр Российской академии наук»

доктор химических наук

12.11.2024
Дубоносов Александр Дмитриевич

Заведующий лабораторией физической органической химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр Южный научный центр Российской академии наук»

кандидат химических наук

Сяпин Юрий Анатольевич

Подписи д.х.н., г.н.с. лаборатории ФОХ ЮНЦ РАН
Дубоносова А.Д. и к.х.н., зав. лабораторией ФОХ ЮНЦ
РАН Сяпина Ю.А. удостоверяю

Ученый секретарь ЮНЦ РАН,
кандидат биологических наук



Бульшова Наталья Ивановна

344006, г. Ростов-на-Дону, пр. Чехова, 41,
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр Южный научный центр Российской академии наук»,
тел. (863) 250-98-25, (863) 266-56-77, e-mail: ssc-ras@ssc-ras.ru

«12» ноября 2024 г.