

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

экспертной комиссии диссертационного совета

Комиссия диссертационного совета 24.1.092.01 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата химических наук при ИОХ РАН в составе д.х.н., проф. Ракитин О. А. (председатель), д.х.н., проф. Сухоруков А. Ю., д.х.н. Ферштат Л. Л., рассмотрев диссертацию и автореферат диссертации **Балахонова Романа Юрьевича «Фотохимический синтез, флуоресцентные и биологические свойства ангулярно гетероаннелированных хинолинов»**, (научный руководитель – д.х.н., Ширинян В. З.), представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 - органическая химия, установила:

Диссертационная работа Балахонова Р. Ю. “Фотохимический синтез, флуоресцентные и биологические свойства ангулярно гетероаннелированных хинолинов” посвящена решению задач, представляющих несомненный научный и практический интерес.

Актуальность работы. Фенантридины и их гетероциклические аналоги являются важными полиароматическими каркасами, которые широко применяются в качестве строительных блоков для органических функциональных материалов. В частности, они активно используются в органических светодиодах, солнечных батареях, лазерных красителях, фотосенсибилизаторах, биомолекулярных метках и молекулярных зондах. Кроме того, производные фенантридина являются одними из наиболее широко изученных флуорофоров, способных эффективно связываться с ДНК. С момента открытия структуры ДНК (1960-е годы) они на протяжении многих десятилетий использовались в качестве стандартов для флуоресцентных маркеров ДНК и РНК (бромистый этидий, *ethidium bromide*) и зондов для определения жизнеспособности клеток (йодистый пропидий, *propidium iodide*).

Исследования гетероциклических аналогов фенантридина (производных фурана, тиофена, пиррола и индола) 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 малоизученными объектами, хотя хорошо известно, что фурохинолиновый фрагмент часто 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.

Помимо биологической активности, полигетероароматические соединения, содержащие фурохинолиновый фрагмент, могут быть востребованы в качестве потенциальных флуоресцентных многофункциональных материалов, поскольку известно, что введение фуранового кольца приводит к улучшению флуоресцентных свойств за счет уменьшения стерических затруднений, а также увеличения жесткости и планарности молекул. Уплотнение молекулы влияет на энергии высшей занятой и низшей свободной молекулярной орбитали, открывая возможности управления шириной запрещенной зоны, что весьма важно для разработки оптоэлектронных материалов и устройств с улучшенными характеристиками. С другой стороны, полигетероароматические соединения, содержащие остаток пиридина (хинолина), 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 контроля оптических свойств, вызванных протонированием. Среди полигетероароматических соединений особое место занимают гелицены, допированные гетероатомами, которые представляют собой новый класс

материалов в молекулярной электронике. Наиболее изученными являются азагелицины, содержащие остатки пиридина или пиррола, которые благодаря своим уникальным свойствам широко исследуются для разработки флуоресцентных многофункциональных материалов различного назначения. Стоит отметить, что гелицины, допированные двумя и более различными гетероатомами, изучены достаточно мало.

Кроме фурановых аналогов фенантридина, среди полигетероциклических соединений важное место занимают индол-аннелированные структуры, широко встречающиеся в природных веществах и алкалоидах. Индолохинолины представляют собой привилегированный класс азотсодержащих гетероциклических соединений, обладающих широким спектром фармакологической активности. Некоторые представители этого класса такие, как криптолепин (5-метил-5Н-индоло[3,2-*b*]хинолин), неокриптолепин (5-метил-5Н-индоло[2,3-*b*]хинолин) и изокриптолепин (криптосангиолентин, 5-метил-5Н-индоло[3,2-*c*]хинолин) были выделены из корней южно-африканского кустарника *Cryptolepis Sanguinolenta*. Важнейшим структурным аналогом индолохинолинов является алкалоид изокриптолепин, производные которого обладают доказанной противомаларийной, противогрибковой, антиплазмодальной, гипополипидемической, а также противоопухолевой активностями. Высокий коэффициент интеркаляции производных изокриптолепина в ДНК, который они продемонстрировали, привел 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 фотохимической генерации 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. Поэтому изучение фотохимической циклизации *O*-ацилоксимов с гетероциклическими мостиками и разработка эффективных методов синтеза гетероаннелированных хинолинов (гетерофенантридинов) являются актуальными проблемами современной органической химии и открывают доступ к этим весьма ценным соединениям для медицины и химии материалов.

Научная новизна и практическая значимость работы. В данной работе впервые проведено комплексное исследование фотоциклизации биарильных *O*-ацилоксимов с пятичленными гетероциклическими спейсерами (нафто[2,1-*b*]фуран и индол) и разработаны одnoreакторные методы синтеза ранее не описанных нафто[1',2':4,5]фуоро[2,3-*c*]хинолиновых гелиценов и производных индоло[3,2-*c*]хинолина из коммерчески доступных соединений. Впервые показано, что DABCO может выступать в качестве агента одноэлектронного переноса в реакциях генерации иминильного

радикала из *O*-ацилосимов нафто[2,1-*b*]фуранового ряда, способствуя мезолитическому разрыву *N-O* связи.

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

Проведен сравнительный анализ нафто[1',2':4,5]фуоро[2,3-*c*]хинолиновой структуры с их карбоциклическими аналогами, используя данные рентгеноструктурного анализа и расчетов с применением теории функционала плотности (DFT). Полученные теоретические данные вполне коррелируют с экспериментальными результатами и подтверждают относительно высокую фотостабильность исследуемых азагелиценов по сравнению с их карбоциклическими аналогами.

Проведенные исследования фотофизических свойств азагелиценов нафто[1',2':4,5]фуоро[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.

Синтезирован представительный ряд аналогов изокриптолепина и проведена оценка их антипролиферативной и антиэстрогенной активности на таких опухолевых клетках рака молочной железы (РМЖ), 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).

Степень достоверности работы. Состав и структура обсуждаемых в диссертационной работе соединений подтверждены с помощью комплекса физико-химических методов: спектроскопии ядерного магнитного резонанса (^1H ЯМР, $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР, $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР), масс-спектрометрии высокого разрешения (МСВР) и рентгеноструктурного анализа (РСА). Теоретические вычисления методом DFT выполнены с использованием программного обеспечения Gaussian09. Достоверность полученных в работе результатов подтверждается отсутствием противоречий между выводами, сделанными в результате выполнения работы и известными литературными данными.

Личный вклад соискателя. Диссертационная работа выполнена в лаборатории гетероциклических соединений им. академика А. Е. Чичибабина (№3) ИОХ РАН. Подавляющее большинство экспериментов, приведенных в диссертации, были проведены лично автором диссертации. Общее направление исследований определялось автором совместно с научным руководителем Шириняном В. З. Обсуждение результатов работы, подготовка материалов к публикации и написание статей по результатам исследований проводились автором совместно с научным руководителем и при участии соавторов. Автором самостоятельно проводилась регистрация и интерпретация большинства спектров ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C и ^{19}F , спектров УФ-видимого поглощения, а также спектров флуоресценции. Установление строения веществ методами РСА и МСВР было проведено на базе ИОХ РАН.

Опубликованные материалы и автореферат **полностью отражают основное содержание** работы.

Диссертация отвечает требованиям, предъявляемым ВАК к работам на соискание степени кандидата химических наук, и может быть представлена к защите по специальности 1.4.3. – органическая химия.

Таким образом, соискатель имеет 12 публикаций, в том числе 11 по теме диссертации. Из них **5 статей в журналах, рекомендованных ВАК**, (в том числе 4 по теме диссертации), 7 тезисов на всероссийских и международных конференциях (в том числе 7 по теме диссертации).

Исходя из вышеизложенного, можно утверждать, что по актуальности, объему, уровню выполнения, новизне полученных результатов

диссертационная работа “Фотохимический синтез, флуоресцентные и биологические свойства ангулярно гетероаннелированных хинолинов” Балахонова Р. Ю. соответствует критериям пункта 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, является научно-квалификационной работой. Экспертная комиссия рекомендует диссертационную работу Балахонова Р. Ю. к защите на диссертационном совете 24.1.092.01 ИОХ РАН по присуждению ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – органическая химия.

Рекомендуемые официальные оппоненты (д.х.н., проф. Белоглазкина Е. К., Химический факультет МГУ им. М. В. Ломоносова и д.х.н., проф. Фёдорова О. А., Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук) и ведущая организация (Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр Южный научный центр Российской академии наук») выбраны соответственно профилю диссертационной работы.

Решение диссертационного совета о приеме к защите кандидатской диссертации Балахонова Р. Ю. по теме “Фотохимический синтез, флуоресцентные и биологические свойства ангулярно гетероаннелированных хинолинов” принято 10 октября 2024 года на заседании диссертационного совета 24.1.092.01.

д.х.н., проф. Ракитин О. А.

д.х.н., проф. Сухоруков А. Ю.

д.х.н., Ферштат Л. Л.

Подписи д.х.н., проф. Ракитина О. А., д.х.н., проф. Сухорукова А.Ю., д.х.н., Ферштата Л. Л. заверяю

Ученый секретарь ИОХ РАН, к.х.н.

И. К. Коршевец

10 октября 2024

