

ОТЗЫВ
официального оппонента
на диссертацию Таратайко Андрея Игоревича
на тему «Синтез альдонитронов и нитроксильных радикалов с флуоресцентными
заместителями в составе молекулы»
по специальности «02.00.03 – органическая химия»
на соискание ученой степени кандидата химических наук

Актуальность темы диссертации

В основе многих физиологических процессов, протекающих в живых организмах, лежат окислительно-восстановительные реакции и реакции с участием радикальных интермедиатов. Биофизические методы исследования таких процессов являются одним из важнейших инструментов изучения их механизмов и объяснения причин наблюдаемых биологических явлений. Весьма эффективным приемом в биофизических методах исследования является введение в исследуемый объект специальных соединений - сенсоров, наблюдение за которыми дает возможность определять концентрации отдельных компонентов протекающих процессов, а в ряде случаев и природу активных радикалов.

К числу таких часто используемых сенсоров относятся альдонитроны и нитроксильные радикалы. Результаты взаимодействия этих соединений с восстановителями и активными радикалами приводят к изменениям в спектре ЭПР. Введение флуоресцентных заместителей в альдонитроны и нитроксильные радикалы позволяет регистрировать сигналы от этих сенсоров не только ЭПР спектроскопией, но и более простым и высокочувствительным методом флуориметрии. Очевидно, что расширение круга таких соединений и их модификация может привести к появлению новых возможностей в биофизических исследованиях.

В свете вышеизложенного актуальность поставленной в диссертации задачи разработки методов синтеза и получения новых профлуоресцентных нитроксильных радикалов и обладающих флуоресценцией нитронов не вызывает сомнения.

Содержание диссертации

Диссертация Таратайко А.И. включает в себя введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы, список цитируемой литературы, список используемых сокращений. Общий объем диссертации – 125 страниц.

Литературный обзор (глава 1), включающий ссылки на 66 работ, посвящен рассмотрению методов синтеза профлуоресцентных нитроксильных радикалов - производных пиперидина, пирролидина, изоиндолина, 2- и 3-имидазолина, имидазолидина. Анализ литературных данных по синтезу нитроксильных радикалов – производных азотсодержащих гетероциклов, позволил автору сделать вывод о возможности использования для решения поставленной задачи - синтеза профлуоресцентных нитроксильных радикалов, таких реакций, как ацилирование, кросс-сочетание, циклоприсоединение, нуклеофильное замещение.

В главе 2 представлено обсуждение результатов, полученных автором.

В первой части этой главы (п.п. 2.1.-2.5.), обобщены результаты исследований по синтезу нитронов - производных 3,4-дигидро-2*H*-пиррол-1-оксида, содержащих флуоресцентный заместитель.

Необходимо отметить, что приступая к реализации поставленной задачи, диссертант не остановился на одном из возможных синтетических путей, а на основе анализа известных методов построения пирролин-1-оксидной структуры и модификации

их производных выбрал в качестве возможных путей синтеза целевых структур 4 потенциально приемлемых синтетических схемы. Такой подход представляется разумным, поскольку каждый из возможных путей может иметь различную эффективность и свои ограничения в приложении к конкретным структурам.

Первый из четырех выбранных путей, заключающийся в генерации структуры альдонитрона из предшественников, уже содержащих флуоресцентный заместитель, не привел к ожидаемым соединениям. Необходимо отметить, что Андрей Игоревич не ограничивается фиксацией отрицательного результата, а тщательно разбирается в строении образующихся продуктов и в химизме происходящих процессов, дает им обоснованные объяснения, демонстрируя тем самым свой высокий профессиональный уровень химика-органика.

Успешными оказались три других выбранных автором подхода к целевым структурам:

- модификация сложноэфирной группы в структуре альдонитрона с получением производных, содержащих флуоресцентный фрагмент;
- взаимодействие кетонитронов с реактивами Гриньяра, содержащими в своей структуре флуоресцентный фрагмент;
- конденсация кетонитронов с ароматическими альдегидами, имеющими флуорофорный заместитель, причем модификация продуктов конденсации разными способами позволяет получать нитроны с различными флуорофорными фрагментами.

С использованием этих методов диссертантом синтезирован в соответствии с целью диссертационного исследования ряд новых нитронов, содержащих флуоресцентные заместители.

Несомненно, что возможности этих методов не ограничиваются только синтезом описанных в диссертации структур, на их основе возможно получение и иных нитронов с флуоресцентными фрагментами.

Представленные в диссертации результаты дают основания утверждать, что Таратайко А.И. успешно справился и со второй частью поставленной задачи – синтезом профлуоресцентных нитроксильных радикалов.

С целью синтеза профлуоресцентных радикалов ряда пирролидина автором апробированы два синтетических подхода.

В первом из них синтезированные в предыдущей части работы кетонитроны цепочкой последовательных взаимодействий с реактивом Гриньяра и диоксидом марганца превращены в гидроксилламины, окисленные до целевых радикалов. При этом автору пришлось столкнуться с образованием неожиданного продукта, убедительная схема образования которого дана в работе. Тем не менее, путем специального подбора условий проведения процесса цель была достигнута.

Второй подход, также успешно реализованный диссертантом, основан на взаимодействии альдонитрона с активным флуорофорным ареном (на примере 2-фенилиндола), при этом установлены некоторые структурные факторы, определяющие возможность протекания реакции.

Далее диссертантом осуществлен синтез нитроксильных радикалов ряда имидазолидина, содержащих фотохромный спиропирановый фрагмент, спирочлененный с гетероциклом. С участием автора на одном из примеров показано, что эти соединения подвергаются обратимым фотопревращениям из «спиропирановой» в открытую «мероцианиновую» форму. И хотя число циклов невелико, показано, что эти соединения обладают весьма интересными свойствами, в частности, им присуща рН-чувствительность. Таратайко А.И. предложены схемы для некоторых равновесий, реализующихся при фотолизе-протонировании-депротонировании, отдельные из них подтверждены спектрами ЭПР.

Автором также синтезирован нитроксильный радикал – производное имидазолидина, содержащий флуорофорную карбазольную систему. Показано, что комплексообразование этого радикала с ионами переходных металлов (меди и цинка) существенно не сказывается на квантовом выходе флуоресценции, хотя некоторый эффект влияния комплексообразования на интенсивность флуоресценции зафиксирован.

Достоверность полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации.

Представленная диссертационная работа Таратайко Андрея Игоревича является научным исследованием, выполненном на высоком экспериментальном и теоретическом уровне.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнения. Строение всех синтезированных соединений надежно установлено с использованием данных элементного анализа, данных спектров ЯМР ^1H и ^{13}C , масс- и ИК-спектров, а для ключевых структур и рентгеноструктурным анализом.

Выводы, сделанные автором на основании полученных результатов, обоснованы и аргументированы.

Научная новизна и практическая значимость диссертации

В представленной диссертационной работе Таратайко А.И. с использованием различных синтетических подходов разработаны методы синтеза и синтезирован ряд новых альдонитронов - производных 3,4-дигидро-2*H*-пиррол-1-оксида, содержащих флуоресцентные заместители.

Разработаны методы синтеза и синтезированы новые профлуоресцентные радикалы ряда пирролидина и имидазолидина, в том числе и весьма интересные соединения, содержащие фотохромный спиропирановый фрагмент, спирочлененный непосредственно с имидазолидиновым гетероциклом. Изучены фотохромизм и pH-чувствительность полученного спиропиранового производного.

Синтезированные диссертантом соединения могут быть использованы в биофизических исследованиях, в частности, при изучении окислительно-восстановительных процессов и участия свободных радикалов в процессах в биологических системах. Разработанные автором методы синтеза альдонитронов и нитроксильных радикалов, содержащих флуоресцентные заместители, создают новые синтетические возможности в получении подобных соединений и их применении в биофизических исследованиях. Диссертация содержит достаточно большой объем экспериментальных данных, автором синтезировано и описано 47 новых соединений.

Замечания по диссертации

Отмечая высокий теоретический и экспериментальный уровень работы и не подвергая сомнению полученные результаты, вместе с тем хотелось бы высказать и некоторые замечания, а именно:

1. В литературном обзоре автор дает достаточно полную картину по синтезу профлуоресцентных нитроксильных радикалов. Однако в отношении известных методов синтеза флуоресцентных нитронов автор лишь ограничивается фразой во введении (стр. 6), что «... количество публикаций по данной теме мало» и дает две ссылки. Не ясно, являются ли эти публикации единственными по данной тематике, или все-таки есть еще работы, и как результаты этих публикаций соотносятся с результатами, полученными в представленной диссертации.

2. Автор, аргументированно обосновывая выбор структуры нитрона и нитроксильного радикала, никак не обосновывает выбор структуры вводимых флуорофорных фрагментов.

3. Согласно схеме 76 (стр. 71), при раскрытии спиропирановой системы первоначально образуется цис-мероцианиновая форма, но на схеме 75 (стр. 67) изображено, что вначале образуется транс-форма, которая затем уже переходит в цис-форму. Какова причина этих различий?

4. Приводя спектральные данные, подтверждающие структуру соединений 220а и 221б (стр. 43), автор отмечает, что в ИК-спектре этих соединений отсутствует полоса поглощения цианогруппы и высказывает предположение, что это «может быть объяснено геометрией молекулы, в результате чего данные колебания становятся запрещенными по симметрии». Хотелось бы выяснить, что является основанием для такого утверждения – проведенный анализ данного колебания по симметрии, литературные аналогии или просто гипотетическое предположение? Записан ли ИК-спектр структурно близкого соединения 222а, также имеющего цианогруппу, и наблюдается ли в нем полоса поглощения цианогруппы?

5. Полагаем, что высказанная в диссертации оценка описанного в литературе факта значительного увеличения квантового выхода флуоресценции комплекса профлуоресцентного нитроксильного радикала ряда имидазолидина с переходными металлами по сравнению с исходным радикалом как «сомнительного» (стр. 73, 3-ья строка сверху) излишне категорична. Если у Андрея Игоревича возникли сомнения, и он решил проверить наличие эффекта, необходимо было воспроизвести описанный в литературе эксперимент. Однако диссертант исследовал влияние комплексообразования на квантовый выход флуоресценции хотя и на аналогичном, но, тем не менее, на отличающемся по флуоресцентному фрагменту нитроксильном радикале, и никак не исследовал влияние структуры флуоресцентного фрагмента на квантовый выход флуоресценции.

6. Строение соединения 220а, имеющего брутто-формулу $C_{15}H_{12}N_2O_3$ автор подтверждает также данными РСА, но в таблице 2 (стр.107) для соединения 220а приведена брутто-формула $C_{10}H_{13}N_2O_2$, и, т.о., непонятно, к какому же соединению относятся приведенные в таблице данные РСА? Кроме того, в спектре ЯМР 1H этого соединения приведено значение химсдвига только для одного из протонов группы CH_2CH_2CHO .

7. Для ряда соединений, полученных в кристаллической форме, не приводятся их т.пл. (219а, стр.77; 231а, стр. 87; 244а, стр. 97; 244б, стр. 98; 252а,б, стр.101; 254, 255, стр.102).

8. Для соединений 219а (стр.77), 222а (стр. 80), 254 (стр. 102), хотя их строение надежно подтверждено спектральными данными, не приведены данные элементного анализа, для соединения 240а (стр.96) не указано физическое состояние.

9. На схеме 67 (стр. 58) приведена структура соединения 240б, однако ни в обсуждении результатов, ни в экспериментальной части нет никакой информации об этом соединении.

10. Представляется, что диссертанту, учитывая прикладную направленность настоящего исследования, следовало бы уделить специальное внимание исследованию эффектов уменьшения интенсивности флуоресценции альдонитрона, содержащего флуоресцентный заместитель, при его превращении в нитроксильный радикал, и повышения квантового выхода флуоресценции при превращении нитроксильного радикала в диамагнитный аналог хотя бы на примере нескольких синтезированных им соединений. Это не только бы повысило прикладную ценность полученных результатов, но и могло бы позволить установить взаимосвязь между величиной подобных эффектов и структурой субстратов, и оказаться полезным в поиске новых высокоэффективных сенсоров для биофизических исследований.

Замечания по оформлению диссертации:

Диссертация ясно изложена и аккуратно оформлена, содержит незначительное число ошибок и опечаток:

- стр. 21, 7-ая строка сверху; стр. 57, 7-ая строка снизу; стр. 65, 4-ая строка снизу; стр. 92, 10-ая строка снизу – опечатка в номере соединения; стр. 91, опечатка в вычисленном значении m/z для соединения 233а.

- в оглавление диссертации не включено Введение.

В главе 2 было бы целесообразно, на наш взгляд, выделить единый раздел, включающий обсуждение результатов по синтезу нитронов, содержащих флуоресцентный заместитель, и включить в него п.п. 2.1. – 2.5.

Оценивая диссертационную работу Андрея Игоревича Таратайко в целом, можно с уверенностью утверждать, что, несмотря на высказанные замечания, она представляет собою выполненное на высоком научном уровне исследование, вносящее заметный вклад в развитие химии и разработку путей прикладного использования таких интереснейших органических соединений, как альдонитроны и стабильные нитроксильные радикалы, и убедительно демонстрирует высокую теоретическую подготовку и высокий уровень экспериментального мастерства диссертанта.

В работе содержится решение важной практической задачи по разработке путей синтеза и целенаправленному синтезу соединений, перспективных для применения в биофизических исследованиях процессов в живых организмах.

Данная диссертация будет несомненно полезна и интересна специалистам в области синтеза и исследования свойств стабильных органических радикалов и их предшественников, а также специалистам в области химии гетероциклических соединений. Есть все основания полагать, что полученные автором результаты найдут применение в разработке высокочувствительных биофизических методов исследования.

Основные результаты диссертации опубликованы в научных изданиях, включенных в перечень ВАК, докладывались на научных конференциях. Содержание автореферата соответствует основным идеям и выводам диссертации.

На основании всего вышеизложенного считаю, что диссертационная работа Андрея Игоревича Таратайко, выполненная на тему «Синтез альдонитронов и нитроксильных радикалов с флуоресцентными заместителями в составе молекулы», представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук, полностью удовлетворяет требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», а её автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Декан химического факультета
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования
Кемеровский государственный университет
доктор химических наук, профессор
Мороз Александр Аникеевич

650000, Кемерово, ул. Красная, д. 6, корп. 1
тел. (3842) 58-06-05, e-mail: morozaa@yandex.ru

Подпись Мороза А.А. заверяю

и.о. секретаря ученого
секретаря /Традусова/

