



УТВЕРЖДАЮ

Ректор ФГБОУ ВО «ОмГУ
им. Ф.М. Достоевского»,
д.и.н., профессор

А. В. Якуб

" 19 " сентября 2016 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу Таратайко Андрея Игоревича
«Синтез альдонитронов и нитроксильных радикалов с флуоресцентными заместителями в составе молекулы», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Диссертационная работа Таратайко А.И. посвящена решению одной из современных научных проблем органической химии, связанной с синтезом и изучением новых химических структур, имеющих важное прикладное значение. В качестве объектов исследования выступают нитроксильные радикалы с флуоресцентными заместителями, которые можно использовать в качестве сенсоров для различного рода биофизических исследований (например, в качестве биомаркеров в окислительно-восстановительных процессах в живых организмах и других реакциях с участием радикальных интермедиатов).

Целью настоящего исследования соискателя являлось разработка новых вариантов синтеза производных 3,4-дигидро-2*H*-пиррол-1-оксида, пирролидина и имидазолидина, содержащих как флуоресцентный заместитель, так и профлуоресцентный радикал. Сочетание нитронов и нитроксильных радикалов с флуоресцентными заместителями в составе молекулы позволит существенно увеличить предел их обнаружения, например, при помощи доступных и простых спектрофотометрических методов.

Диссертация состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов собственного исследования, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы. Снабжена по тексту литературного обзора и обсуждения результатов схемами, таблицами, рисунками. Общий объем диссертации 125 страниц.

В литературном обзоре (раздел 1), озаглавленном «Методы синтеза профлуоресцентных нитроксильных радикалов», основное внимание отведено методам получения профлуоресцентных радикалов на основе производных пиперидина, пирролидина, изоиндолина, имидазола, которые, в основном, построены на классических методах введения в структуру нужных группировок, таких как ацилирование, кросс-сочетание, циклоприсоединение, нуклеофильное замещение.

Собственные исследования автора представлены в *разделе 2* диссертации с названием «Синтез нитронов ряда пирролина и нитроксильных радикалов ряда пирролидина и имидазолидина, содержащих флуоресцентный заместитель» и состоит из восьми *подразделов 2.1-2.8*. В главе 2.1 приводятся основные схемы возможной модификации и введения флуоресцентных заместителей в структуру производных пирролин-1-оксида, являющиеся, по мнению автора, простыми и стабильными спиновыми ловушками. В последующих главах 2.2-2.5. описываются полученные в результате проведенных реакций данные по всем предложенным четырём способам. В главе 2.2. описывается способ конденсации натриевой соли *аци*-нитропроизводного, полученной из замещенного ацетонитрила, с акролеином с последующей циклизацией в 1,3-диоксалановое производное и восстановлением нитрогруппы. Однако, несмотря на то, что выбрано ни пирролиновое производное, а 1,3-диоксалановое, получить соответствующий нитроксильный радикал, всё равно не удалось. Второй метод (глава 2.3.) модификации амидным способом через 2-этоксикарбонил-2-метилпирролин-*N*-оксид и этилендиамин привел к двум производным 2-метилпирролин-*N*-оксида. Третий метод (глава 2.4) основан на известном взаимодействии реактива Гриньяра с нитронами (пирролин-*N*-оксидами) с получением гидроксиламинов, которые затем окисляли двуокисью марганца в соответствующий альдонитрон. В главе 2.5. используются кислые свойства метильной группы в α -положении к нитронной в реакциях конденсации с некоторыми, содержащими флуоресцентный заместитель ароматическими альдегидами. Далее в продукты конденсации вводят алкильные заместители, получают гидроксиламины и окисляют до альдонитронов. В последующих главах 2.6.1, 2.6.2 развивается метод модификации кетонитронов реактивом Гриньяра по вышеописанной схеме. Также методом электрофильного замещения молекулы *N*-метил-2-фенилиндола 5,5-диметилпирролин-*N*-оксидом и дальнейшими превращениями был получен 2-фенилиндолилсодержащий нитрон. Весьма интересные исследования представлены в главе 2.7, посвященной синтезу производных спиро[бензо[*f*] хромен-3,4'-имидазолидин]-1'-оксидам из салицилового альдегида (или 2-гидрокси-1-нафталальдегида) и имидазолидин-*N*-оксида. Оказалось, что полученное производное спиро[бензо[*f*] хромен-3,4'-имидазолидин]-1'-оксида под действием различных факторов (фотооблучение, действие полярного (неполярного), протонного (апротонного) растворителя, подкисление) претерпе-

вает различные перегруппировки, в том числе и переход в раскрытую мероцианиновую форму, сопровождающиеся различными фотохромными превращениями.

Экспериментальная часть (глава 3), содержащая описание методик полученных соединений и спектральных данных, выполнена вполне удовлетворительно, соотнесение сигналов как протонов, так и атомов углерода при описании спектров ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии сделано корректно. Имеющиеся недостатки будут указаны в замечаниях. Достоверность экспериментальных результатов не вызывает сомнений и подтверждена согласованностью данных, полученных с применением комплекса современных методов исследований, таких как ИК-, ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения, а также структура 7 соединений доказана проведенным рентгеноструктурным анализом. Выводы, сделанные автором на основании полученных результатов, вполне обоснованы и подкреплены квалифицированным теоретическим анализом.

Научная новизна представленных в диссертационной работе Таратайко А.И. исследований и полученных результатов заключается в следующем:

1. Используя классические методы и приемы органической химии применительно к выбранным объектам исследования, разработаны новые варианты синтеза производных 3,4-дигидро-2H-пиррол 1-оксида, содержащие в молекуле флуоресцентный заместитель, заключающиеся в модификации по сложноэфирной группе, взаимодействии исходных кетонитронов с реагентами Гриньяра и их конденсации с флуоресцентными альдегидами. Проведена также модификация синтезированных продуктов конденсации.

2. Разработан синтез производных 2-(индолил-3)-пирролин-1-оксидов кислотно-катализируемой реакцией 5,5-диметил-3,4-дигидро-2H-пиррол-1-оксида с производными индола с последующим взаимодействием с металлоорганическими соединениями.

3. Впервые конденсацией парамагнитных имидазолиниевых солей с салициловым альдегидом или 2-гидрокси-1-нафталальдегидом синтезирован ряд производных имидазолидина, содержащих в составе молекулы фотохромный спиропирановый фрагмент с имидазолидиновым гетероциклом, на основе которого изучены некоторые физико-химические свойства (фотохимические равновесные процессы, протекающие при изменении характера растворителя и pH среды).

Результаты представленной диссертационной работы могут быть использованы в организациях, занимающихся исследованиями в области органического синтеза и биофизических исследований: в Санкт-Петербургском государственном университете, ИОХ РАН им. Н.Д. Зелинского, Институте биохимии и физиологии микроорганизмов им. Г. К. Скрыбина РАН, Институте органической химии Уфимского научного центра РАН, Московской академии тонкой химической технологии им. М.В.Ломоносова, Московском государственном

университете им. М.В.Ломоносова, Уральском федеральном университете им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, Омском государственном университете им. Ф.М.Достоевского.

По тексту диссертационной работы имеются следующие замечания:

1. Автор не всегда комментирует полученные результаты синтеза и выбор реагентов. Например, при окислении двуокисью марганца гидроксиламинов не указывается оксид какой марки применялся, свежеприготовленная активная двуокись марганца или обычный продажный продукт.

2. По тексту диссертации имеются орфографические и стилистические ошибки, несогласованность предложений.

3. По тексту экспериментальной части имеются досадные опечатки: надстрочные индексы, означающие геминальные 2J или вицинальные 3J КССВ пишутся перед J , а не после. Геминальные КССВ 2J по абсолютному значению больше вицинальных 3J (соед. **240a**, стр. 96), низкое значение химсдвига метильной группы (0,02 м.д.!) соед. 228в (стр.84). При отнесении нитрогруппы по ИК-спектрам (стр. 78, 79) приводится только одно (антисимметричное колебание при $\sim 1570 \text{ см}^{-1}$) из двух характеристических полос.

4. К сожалению, основным замечанием по проведенному соискателем исследованию является отсутствие конкретных практических выводов, рекомендаций и практического приложения (применения) полученных результатов, т.е. не изучены подробно и не сравнивались спектральные характеристики синтезированных производных нитроксильных радикалов (Стоксов сдвиг, квантовый выход), их стабильность, возможность взаимодействовать с потенциальными антиоксидантами и т.д., например, чем они могут быть лучше или хуже используемых в биологических испытаниях для определения антирадикальной активности двух радикалов: катион-радикала 2,2'-азинобис(3-этилбензотиазолин-6-сульфоновой кислоты) (ABTS $^{++}$) и радикала 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила (DPPH *)?

Несмотря на приведенные замечания по оформлению работы необходимо отметить, что диссертация написана вполне приемлемым научным языком, ее положения изложены достаточно ясно.

Содержание автореферата в полной мере соответствует основному содержанию, положениям и выводам диссертации. Основной материал диссертации нашел отражение в опубликованных автором двух научных статьях и трех тезисах докладов.

Диссертационная работа Таратайко Андрея Игоревича выполнена на современном научном и экспериментальном уровне, можно отнести к разряду научно-квалифицированной работы, в которой приводится решение одной из важных для органической химии практической задачи по направленному поиску методов синтеза новых материалов, используемых в биофизических исследованиях в качестве спиновых ловушек и биосенсоров, что соответст-

вует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, а ее автор – Таратайко А.И. заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата химических наук по специальности «02.00.03 – органическая химия».

Отзыв заслушан и обсужден на заседании кафедры органической химии ОмГУ им.Ф.М.Достоевского от “ 16 ” сентября 2016 года, протокол № 2.

**Профессор кафедры органической химии
ФГБОУ ВО «ОмГУ им. Ф.М. Достоевского»,
д.х.н. (02.00.03 – органическая химия),
доцент**

Иван Вячеславович Кулаков

Телефон: +7-3812-64-24-47, 8-913-602-4977
e-mail: kulakov@chemomsu.ru
644077 Россия, г. Омск, проспект Мира, 55а

Подпись профессора кафедры органической химии,
д.х.н. Кулакова И.В. удостоверяю

**Ученый секретарь Ученого Совета
ОмГУ им.Ф.М. Достоевского**

Л.И.Ковалевская

Дата: 16.09.2016г.

