

О Т З Ы В

официального оппонента о диссертации Адамовича Сергея Николаевича "Атраны и ионные комплексы в дизайне биологически активных соединений", представленной на соискание ученой степени доктора химических наук (специальность 02.00.08 - химия элементоорганических соединений)

Открытие полстолетия назад академиком М.Г. Воронковым с сотрудниками высокой физиологической активности силатранов - внутрикомплексных трициклических кремнийорганических эфиров триэтаноламина явилось стимулом широких исследований в этой области и привело к созданию рорегулирующих, зооветеринарных и лекарственных препаратов. Некоторые атраны на основе триэтаноламина: 1-метил-, 1-хлорметил-, 1-этоксисилатран, 1-герматранол-гидрат и триэтаноламмониевая соль 2-метилфеноксисуксусной кислоты нашли применение в сельском хозяйстве и медицине. Однако потенциал практического использования как известных атранов, так и не известных к началу диссертационного исследования был далеко не исчерпан. Так, ряд протатранов вообще не был известен, а физико-химические свойства некоторых известных комплексов металлов с замещёнными 2-гидроксиалкиламинами («гидрометаллатраны») были изучены лишь фрагментарно, при этом их физиологическое действие оставалось практически не исследованным. Между тем, комплексы с металлами, участвующими в биосинтетических процессах, должны проявлять биологическое действие, так как являются потенциальными донорами микроэлементов и, возможно, способны обеспечивать межклеточный перенос ионов металлов.

Вышесказанное хорошо иллюстрирует **актуальность** диссертационной работы Адамовича С.Н. , целью которой являлись синтез, изучение строения, физико-химических свойств и биологической активности новых атранов и изоструктурных ионных систем – прекурсоров лекарственных средств и материалов для медицины, клинической микробиологии и биотехнологии.

Эта работа - часть плановых исследований Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН по Программе V.36.6. Развитие научных основ направленного органического, элементоорганического и неорганического синтеза с целью разработки рациональных методов получения новых биологически активных веществ, синтонов, мономеров, полимеров и прекурсоров высокотехнологичных материалов; Проекту V.36.6.4. Фундаментальные исследования органических производных кремния, его аналогов и биологически активных элементоорганических соединений (рег. № 01201061739); по приоритетному направлению: 5.6. Химические проблемы создания фармакологически активных веществ нового поколения. Блок 4. Направленный синтез перспективных биологически активных органилгетероалканкарбоновых кислот и их производных (рег. № 01201061740) и Программе фундаментальных исследований по постановлению Президиума РАН "Фундаментальные науки - медицине" (2009-2012), поддерживалась Грантами Президента РФ (гранты НШ-1129-2003.3, НШ-4575-2006.3, НШ-255.2008.3).

Научная новизна исследований Адамовича С.Н. заключается в создании основы для дизайна физиологически активных веществ на базе эссенциальных элементов (Mg, Ca, Si, Zn, Fe и др.), биогенных этаноламинов $RR_1N(CH_2CH_2OH)_n$ и биологически активных арилхалькогенилуксусных ($ArYCH_2COOH$; $Y = O, S, SO_2$) и других кислот новых "атранов" (силатранов, гидрометаллатранов, ароксипротатранов, протатранов, металлпротатранов) и ионных комплексов; в разработке препаративных методов синтеза ранее неизвестных функционально замещённых силатранов, в том числе содержащих эпокси-группу, арилсульфонамидные (RSO_2NH-) и сложные циклические заместители, а также силатранилзамещённых полимеров; 1,3-диокса-6-халькоген-2-силациклооктанов - моноциклических аналогов силатранов, содержащих вместо атома азота атомы халькогенов ($E = S, Se, Te$). При взаимодействии 1-(3-аминопропил)- или 1-алкилсилатранов и арилхалькогени-

луксусных кислот получены неизвестные ранее ионные жидкости, содержащие силатранильные (или квазисилатранильные) и арилхалькогенилацетатные группы. Реакцией триэаноламина с металлическими солями арилхалькогенилуксусных кислот, а также гидрометаллатранов $[2N(CH_2CH_2OH)_3M]^{2+} \cdot 2Cl^-$ с арилхалькогенилуксусными кислотами синтезирован новый тип гидрометаллатранов $[nN(CH_2CH_2OH)_3M]^{m+} \cdot m[OCCH_2YAr]^-$ ($n = 1, 2; m = 2 - 3$).

Из 2-гидроксиэтиламинов и фенолов получены неизвестные "арокси-протатраны" и их аналоги $[RR \cdot N(CH_2CH_2OH)_2H]^+ \cdot ArO^-$. Реакцией 2-гидроксиэтиламинов с арилхалькогенилуксусными кислотами синтезированы новые протатраны и их аналоги $[RR \cdot N(CH_2CH_2OH)_2H]^+ \cdot X^-$, (где $X = ArYCH_2COO; Y = O, S, SO_2; n = 1-3$). Взаимодействием протатранов с солями металлов получен новый тип протонированных ионных комплексов – "металлпротатранов" общей формулы $[N(CH_2CH_2OH)_3H]^+_n \cdot [M(OOCCH_2YAr)_n \cdot X_n]^{n-}$, где $n = 1, 2$, и обнаружена их перегруппировка в непротонированные гидрометаллатраны – $[2N(CH_2CH_2OH)_3M]^{2+} \cdot 2[OCCH_2YAr]^-$. Взаимодействием аналогов этаноламинов (холин, ацетилхолин), а также метронидазола, треоамина, бензимидазолов, эфира диаза-18-краун-6, солей металлов и арилхалькогенилуксусных кислот синтезированы новые протонированные и металлизированные соли и ионные жидкости.

По данным спектроскопии ЯМР гидрометаллатраны в биомиметических условиях ($H_2O, 25^\circ C$) существуют в виде равновесной смеси соединений моно-, би- и трициклической структуры, состав которой зависит от природы металла. По данным ЯМР ^{29}Si взаимодействие $E \rightarrow Si$ в 1,3-диокса-6-халькоген-2-силациклооктанах $E(CH_2CH_2O)_2SiR_1R$ проявляется в растворах только при $E = Te$.

К **практически значимым** результатам диссертации следует отнести методы синтеза функционально замещённых силатранов, ионных жидкостей, содержащих силатранильные, квазисилатранильные и арилхалькоге-

нилацетатные группы, обнаружение веществ с антиоксидантным, иммуно-тропным, антиаллергенным, противоопухолевым, антиметастатическим, защитным (при гипоксии, физической нагрузке, облучении), рост-, ферментстимулирующим действием, перспективных для использования в медицине, клинической микробиологии и биотехнологии.

Результаты диссертационной работы Адамовича С.Н. хорошо представлены научной общественности и опубликованы в 83 публикациях: 57 оригинальных и обзорных статьях в российских и международных рецензируемых научных журналах (56 – в журналах, рекомендованных ВАК). Практически важные результаты защищены 3 патентами. Большинство разделов диссертации представлялись на 23 всероссийских и международных конференциях и симпозиумах.

Изложенные в диссертации научные положения и выводы **достоверны и обоснованы**. Для идентификации полученных соединений, установления их количественного состава в реакционной смеси и индивидуального строения автор применял методы ЯМР-, ИК-спектроскопии, рентгеноструктурного анализа и квантовохимические расчёты.

Содержание автореферата полностью соответствует положениям и выводам диссертации.

Вместе с тем в диссертации имеются некоторые неточности оформления работы:

Во втором выводе диссертации следовало бы привести общее название «аналогов силатранов» или их формулу. Четвёртый вывод можно было изложить короче: 4. Реакцией металлических солей арилхалькогенилуксусных кислот с триэтаноломином, а также неизвестной ранее реакцией гидрометаллатранов, содержащих неорганические анионы, с арилхалькогенилуксусными кислотами синтезирован новый тип гидрометаллатранов, содержащих арилхалькогенилацетат-анионы. Методом спектроскопии ЯМР впервые установлено, что гидрометаллатраны в биомиметических условиях (H_2O ,

25°C) существуют в виде равновесной смеси соединений моно-, би- и трициклической структуры, состав которой зависит от природы металла. В седьмом и в девятом выводах соответственно предположения: «Эта реакция, проходящая в биомиметических условиях (H₂O, 25°C), может служить моделью процесса вытеснения протонов катионами металлов в азотсодержащих лигандах живых организмов» и «Предполагается, что ионное строение соединений обеспечивает транспорт эссенциальных металлов и анионов биологически активных кислот в клетки организма» представляются излишними.

По изложению результатов диссертации.

На с. 22 отмечается, что «силатраны пока не нашли применения в технических отраслях промышленности». Однако уместно было отметить, что на их основе получены технически ценные полимеры [European Polymer Journal. 2001. V. 37. N 7. P. 1441-1448] и материалы для нелинейной оптики [Techn. Univ. Munchen, Munchen. 2001. 159 s.].

В главе «Методические подробности» при описании эксперимента (с.201) указывается, что синтез ведут «в спиртовой среде». Следовало привести название спирта.

По оформлению и стилю изложения:

Ряд страниц в диссертации, целиком или отчасти, как, к примеру, содержащее выводов 5-8 не выравнены по ширине. На с. 102 и с. 149 соответственно одна и та же кислота представлена по-разному: «2-метилфенилоксиуксусная» и «2-метилфеноксиуксусная». На с. 14 автореферата, в п. 2.4.1 и на с. 74 диссертации указывается, что «синтезирована библиотека ГМА», что является не слишком подходящим кратким эквивалентом выражению «широкий ряд гидрометаллатранов». Встречаются мелкие опечатки (напр., сс. 7, 13, 20, 24, 26, 48, 57).

Отмеченные недостатки ни в коей мере не носят принципиального характера.

Считаю, что в диссертационной работе Адамовича Сергея Николаевича "Атраны и ионные комплексы в дизайне биологически активных соединений" **содержатся новые** научно обоснованные технические **решения, внедрение** которых **вносит значительный вклад** в развитие страны. Представленная к защите диссертация полностью соответствует критериям (п. 9, Положение о порядке присуждения ученых степеней, Постановление Правительства РФ № 842 от 24.09.2013), а её автор Адамович Сергей Николаевич заслуживает присуждения степени доктора химических наук по специальности 02.00.08 - химия элементоорганических соединений.

Официальный оппонент д.х.н., профессор
Барышок Виктор Петрович,
профессор кафедры химической технологии
ФГБОУ ВПО «Иркутский государственный
технический университет»
(664074, Иркутск, ул. Лермонтова, 83,
кафедра химической технологии,
E-mail: baryvik@yandex.ru)
01.10.2014 г.

В.П.



Подпись профессора кафедры химической технологии, д.х.н., профессора
В.П. Барышка заверяю:
начальник Управления персоналом Лебедева В.А.

01.10.2014г.



В.А.
подпись