

## ОТЗЫВ

**официального оппонента на диссертацию Сергея Николаевича  
Адамовича «Атраны и ионные комплексы в дизайне биологически  
активных соединений», представленную на соискание ученой степени  
доктора химических наук по специальности 02.00.08 – химия  
элементоорганических соединений**

Развитие органической и элементоорганической химии определяется решением важнейших фундаментальных задач и непосредственно связано с обеспечением практических потребностей человеческого общества. Одной из таких потребностей является наличие арсенала надежных и эффективных лекарственных препаратов для профилактики, диагностики и лечения заболеваний человека. В последние десятилетия в практику создания новых средств для медицины, сельского хозяйства и биотехнологии вошел направленный органический синтез. Диссертация С.Н. Адамовича может служить ярким примером использования подходов направленного органического синтеза для дизайна новых биологически активных элементоорганических соединений. Актуальность представленной работы видится как в развитии методов синтеза элементоорганических соединений, так и в развитии теории их строения, которая в данной работе касается внутрикомплексных соединений на основе триэаноламина – разнообразных циклических структур с внутримолекулярной координационной связью. Актуальность данного исследования заложена также в его практической направленности – создании перспективных средств для медицины, сельского хозяйства, микробиологии и биотехнологии. Развитие данного направления исследований в химии элементоорганических соединений, связанного с созданием новых «атрановых» структур, включено в программы и проекты научных исследований Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, поддержано грантами Президента РФ, что также подтверждает актуальность развиваемых исследований.

В настоящее время силатрановые структуры можно считать классикой элементоорганической химии, однако и в этой области автором получены достаточно уникальные научные результаты, прежде всего касающиеся синтеза силатранов с такими заместителями у атома кремния, которые открывают дальнейшие перспективы функционализации силатранового остова. Наличие у атома кремния в молекуле силатрана высоко ненасыщенных фрагментов, эпокси-группы, сложных циклических структур, фрагментов, содержащих элементоорганический заместитель или

сульфаниламидную группу и др. стимулировало дальнейшее развитие химии силатранов, в частности выявление возможности участия этих соединений в реакции Дильса–Альдера, получение полимеров и ионных жидкостей с силантранильной группой.

В диссертации С. Н. Адамовича получила развитие плодотворная идея о возможности триэтанолamina и его аналогов образовывать координационные циклические структуры не только с ковалентной связью элемент–кислород и координационной связью элемента с азотом, но и с координационной связью металла с атомами кислорода (гидрометаллатраны), а также комплексные соединения триэтанолamina с органическими кислотами (протатраны и металлпротатраны). Это позволило автору путем использования реагентов, структура которых может определять биологическую активность продуктов, осуществить направленный синтез около 300 соединений, многие из которых, как оказалось, обладают уникальным физиологическим действием (антиоксидантным, иммуностропным, антиаллергенным, противоопухолевым и др.). Особо следует отметить именно выбор исходных реагентов – биогенных органических аминов, производных халькогенилуксусных кислот, соединений жизненно важных металлов. Можно не сомневаться, что как раз такой подход обеспечил достижение поставленной в диссертации цели – создание средств и материалов для медицины, микробиологии и биотехнологии.

Осуществляя направленный синтез, С. Н. Адамович большое внимание уделил изучению строения и физико-химических свойств полученных соединений, что позволяет говорить о научной значимости работы не только в синтетическом плане и плане уникальной биологической активности. Так, например, для циклических халькогенсодержащих структур выявлено внутримолекулярное взаимодействие только атома теллура (в ряду с другими халькогенами) с атомом кремния (стр. 57). Для гидрометаллатранов выявлена возможность существования трех видов циклических структур, положение равновесия между которыми зависит от природы металла. Заслуживает внимания обнаруженная возможность фенолов образовывать протатрановые структуры, что может быть использовано помимо создания биологически активных веществ, в органическом синтезе при проведении нуклеофильных реакций фенолят-анионов (фактически речь может идти об органическом катализе). Важные научные результаты получены в создании и исследовании новых типов ионных жидкостей. Конечно, с учетом направленности работы, здесь, прежде всего, можно сказать о создании

биологически активных ионных жидкостей, ведь для этого использован широкий набор предшественников катионов с потенциальной биологической активностью, в том числе, природных и макроциклических аминов.

С точки зрения практической значимости исследования работа буквально пронизана идеями биологической активности синтезированных соединений. И эти идеи возникли не на пустом месте. Совместно со специалистами медиками, биологами, микробиологами и др. проведены широкие и разносторонние биологические испытания практически всех синтезированных соединений. Одно перечисление выявленных эффектов требует много места и времени. Оно хорошо представлено во введении и основных выводах по диссертации. Поэтому на них можно подробно не останавливаться.

Полученные в диссертации результаты базируются на использовании современных физико-химических методов исследования органических и элементоорганических соединений, включая рентгеноструктурный анализ. Все положения диссертации хорошо обоснованы, их достоверность не вызывает сомнений. Кроме физико-химических исследований, строение многих соединений, в частности, протатранов (стр. 101) подтверждено квантово-химическими расчетами высокого уровня. В диссертации широко использован метод ЯМР на различных ядрах. Такие исследования оказались особенно плодотворными при изучении гидрометаллатранов (стр. 86, раздел 2.4.2), для которых удалось осуществить ЯМР мониторинг образования целевых продуктов и четко выявить наличие равновесия моно-, би- и трициклических структур. Представленные методические подходы исследования комплексообразования и полученные результаты, несомненно, окажутся полезными для развития фундаментальных основ химии координационных соединений.

Материал диссертации хорошо представлен в научной печати. Автор имеет 57 статей, опубликованных в журналах, входящих в перечень ВАК, всего опубликовано 83 работы, включая 3 патента на изобретения. Работа хорошо апробирована на конференциях высокого уровня. Автореферат отвечает содержанию диссертации.

По структуре диссертация содержит все необходимые разделы. Во введении хорошо подчеркнута актуальность исследования и четко сформулирована цель. В литературном обзоре в сжатой форме представлены данные по атрановым структурам, которым посвящено диссертационное исследование. Проблемы синтеза и строения исследуемых соединений

рассмотрены во второй главе, а проблемы исследования биологической активности – в третьей главе. Автор выдержал хороший «баланс» между «химией» (около 100 стр.) и «биологией» (около 40 стр.). Четвертая глава отражает экспериментальные подробности, в основном химического плана. Завершают диссертацию хорошо сформулированные выводы и список литературы (355 наименований).

Знакомство с диссертацией, авторефератом и некоторыми публикациями автора не дает поводов для принципиальной критики работы. Тем не менее, можно высказать отдельные замечания по содержанию и оформлению.

1. На стр. 50-51 представлен синтез индолилсульфанилкарбоновых кислот с использованием замещенного индола, тиомочевины, иода, иодистого калия и монохлоруксусной кислоты. Процесс осуществляется в присутствии гидразингидрата. Какую функцию выполняет гидразингидрат в этой многокомпонентной реакционной системе?
2. В тексте обсуждения результатов (глава 2) на основании данных по химическим сдвигам  $^{29}\text{Si}$  говорится, что для соединения **35** «можно ожидать наличие трансаннулярного взаимодействия  $\text{E} \rightarrow \text{Si}$ ». Однако при представлении научной новизны диссертации (стр. 9, пункт 3) уверенно указывается, что «такое взаимодействие наблюдается...». Кроме того, такое взаимодействие дополнительно можно было подтвердить данными ЯМР  $^{125}\text{Te}$ . Почему такие данные отсутствуют? И сюда же небольшое замечание: в схеме реакции для соединений **32-35** указаны выходы 88-92%, а в экспериментальной части (стр. 187) – 92-96%.
3. Для продуктов гидролиза силатранов **61-66** со связью азот-хлор, соответственно соединений **67-72**, отсутствуют данные ИК спектроскопии и ЯМР. Нет их и в экспериментальной части (стр. 190).
4. Для соединений **91-92**, полученных встречным синтезом (стр. 74) не указан выход. Это не позволяет сделать заключение: что лучше основной синтез или встречный. Данных о выходе нет и в экспериментальной части (стр. 194).
5. При описании синтеза гидрометаллатранов (стр. 74) из ТЭА и соли металла использовано разное соотношение между реагентами. В связи с этим вопросы: а) чем определялся выбор соотношения?; б) на стр. 7 структура гидрометаллатрана приведена с учетом одной

- молекулы ТЭА. Как она выглядит при наличии двух или даже трех молекул ТЭА?; в) почему на стр. 74 не показано использование однозарядных катионов, хотя на стр. 76 указываются гидрометаллатраны с катионами щелочных металлов?
6. Для одного из аддуктов Дильса-Альдера (соединение **77**, стр. 66) определено соотношение *экзо*- : *эндо*-изомеров. А что можно сказать относительно изомерного состава других соединений (**78-80**)?
  7. В экспериментальной части (стр. 186-187) нет никаких данных по соединениям **1-32**. Не случаен в связи с этим вопрос: в соединении **15** *инденовый* (стр. 56, 86) или *индановый* заместитель (стр. 138)?
  8. Высокую ростостимулирующую активность по отношению к стафилококкам проявила *трис*-(2-гидроксиэтил)аммониевая соль фенилселеноуксусной кислоты (соединение **15** в табл. 23). Однако синтез ее в диссертации не приводится, нет его и в цитируемой для сульфанильных производных работе [128]. По этому разделу имеется также такое замечание: для тиопроизводных соединения **11** (стр. 169) (содержит  $-SO_2-$ ) гораздо активнее соединения **10** (содержит  $-S-$ ), напрашивается вопрос: а для Se как? (другими словами, почему не было исследовано окисленное производное селена?).
  9. На стр. 218 для металлокомплекса **253** приводятся аналитические данные на калий. Каким методом они были получены?
  10. В литературном обзоре на стр. 20 (подпункт **ж**) представлена реакция с участием аминотетраметилсилатрана. Поскольку в продуктах реакции присутствует серебро, то эта реакция относится к окислительно-восстановительным. Серебро восстанавливается, а что окисляется?

Указанные вопросы и замечания приведены для уточнения некоторых неясностей и не носят принципиального характера, не снижают ценности полученных результатов.

Таким образом, можно уверенно утверждать, что представленная диссертация является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны новые теоретические положения, которые можно квалифицировать как научное достижение в области элементоорганической химии, а с практической точки зрения они вносят существенный вклад в развитие страны и укрепление здоровья населения.

Содержание диссертации полностью соответствует критериям, установленным п. 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней (Постановление Правительства РФ № 842 от 24.09.2013).

Автор диссертации – Адамович Сергей Николаевич достоин присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.08 – химия элементоорганических соединений.

Официальный оппонент, д.х.н., доцент,  
профессор кафедры химии

Н.В. Руссавская

ФГБОУ ВПО  
Иркутский государственный  
университет путей сообщения  
ул. Чернышевского, 15, 664074.

Тел. (395-2) 31-66-41  
E-mail: RusNatali64@yandex.ru

Дата: 29.09.2014 г.

Подпись д.х.н. Н.В. Руссавской  
заверяю

