

Отзыв официального оппонента

на диссертационную работу Козленко Анастасии Сергеевны
«Синтез, экспериментальное и теоретическое исследование спиропиранов,
содержащих заряженный фрагмент», представленную на соискание ученой степени
кандидата химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия.

Данное диссертационное исследование посвящено спиропиранам – представителям известного класса органических фотохромных соединений. Спиропираны на основе индолинового гетероцикла отличаются простотой синтеза и широким спектром варьируемых свойств при внесении минимальных изменений в структуру молекулы. Большая часть работы посвящена развитию темы катионных спиропиранов. Ранее было показано, что такие соединения характеризуются существенным батохромным сдвигом максимумов поглощения и флуоресценции мероцианинового изомера благодаря увеличенной цепи сопряжения в молекуле. Данная особенность представляет большую значимость для потенциального применения спироциклических фотохромных соединений в качестве флуоресцентных маркеров, систем адресной доставки лекарств ввиду способности поглощать и испускать электромагнитное излучения в диапазоне длин волн «биологического окна» (650 – 1300 нм). Важно отметить, что подавляющее большинство описанных ранее спиропиранов не обладают подобными спектральными характеристиками, потому синтез таких молекул, остается **актуальной и практически значимой** задачей.

Особенности синтеза и реакционная способность спиропиранов с сопряженным катионным фрагментом на сегодняшний день практически не изучалась. Более того, ранее на основе таких соединений описаны системы, характеризующиеся равновесием двух изомерных форм в растворах ацетонитрила при температуре 293 К. Причины существования такого равновесия также ранее не были объяснены. Эти два аспекта также, несомненно, являются **актуальным** вопросом в современной химии спиропиранов.

Диссертация Козленко А.С. состоит из введения, обзора литературы, основной и экспериментальной части, выводов, списка использованной литературы,

включающего 172 ссылки. Работа изложена на 176 страницах, содержит 44 рисунка, 14 схем и 30 таблиц.

В литературном обзоре освещены основные принципы молекулярного дизайна и синтеза спиропиранов с заряженными фрагментами, а также фотокислот ряда индолина. Важно, что автором описаны преимущества таких соединений перед незаряженными аналогами, что подчеркивает **актуальность** данного исследования. Не менее важным обстоятельством является структурное сходство целевых соединений с гептаметиновыхцианиновыми красителями, которые активно используются в качестве флуоресцентных маркеров при проведении биовизуализационных исследований, а также в развитии тераностики. В совокупности с полученным в результате диссертационного исследования патентом РФ это подтверждает **практическую значимость** работы. Таким образом, в литературном обзоре в достаточной степени описаны современные исследования по теме диссертационной работы, надежно обоснован выбор целевых соединений, а также показана практическая значимость исследования.

Обсуждение результатов состоит из семи частей. В первой сформулированы основные задачи исследования, а также приводятся структурные формулы полученных соединений. Во второй части описано получение исходных и промежуточных соединений с использованием известных методик органического синтеза, приводятся необходимые схемы реакций. Третья часть включает в себя схемы и краткое описание синтеза целевых соединений. Отдельное внимание уделено особенностям синтеза солевых спиропиранов с различными заместителями в положениях 5 и 5". На основе результатов квантово-химического моделирования предложены механизмы наблюдаемых процессов. Для этого были получены и проанализированы карты молекулярных электростатических потенциалов, функции распределения реакционной способности Фукуи, а также двойной дескриптор. В четвертой части представлены результаты теоретического исследования возможных предпосылок образования равновесных смесей двух основных изомеров в случае б'-катионзамещенных спиропиранов на примере ранее синтезированных производных с сопряженным винил-3*H*-индолиевым фрагментом. С использованием NBO анализа показана причина относительно большей стабильности мероцианинового изомера в одном из случаев: более эффективное сопряжение в молекуле. Это также

подтверждено в результате анализе атомных зарядов с использованием различных схем (МК, Малликена, АРТ и NPAc использованием B3LYP/6-311++G(d,p) в ДМСО) вычисления заряда. Нельзя не отметить скрупулезный подход автора к изучению данного вопроса. В пятой части рассмотрены строение и свойства новых 5- и 5''-метоксизамещенных производных катионных спиропиранов. Данная модификация структуры ожидаемо привела к батохромному сдвигу максимумов поглощения и флуоресценции. В случае 8'-катионзамещенных спиропиранов не отмечено значительных изменений в спектрально-кинетических характеристиках при замене противоиона (для йодидов и перхлоратов), а в случае 6'-катионзамещенных производных наблюдалось влияние лишь на кинетику фотоизомеризационных процессов, а также на их квантовый выход. Также для одного из полученных соединений описан случай гидролиза, что удалось установить с помощью метода рентгено-структурного анализа. Приведен возможный механизм данного процесса. С использованием спектроскопии ЯМР, в т.ч. двумерных и гетероядерных методов, надежно подтверждена структура всех соединений, охарактеризовано равновесие в растворах ДМСО-*d*₆. Более того, автору удалось произвести соотнесение всех сигналов, за исключением случаев, когда этого не позволяла сделать концентрация минорного изомера.

В следующей части описываются структура и свойства т.н. метастабильных фотокислот, содержащих пропилсульфонатный фрагмент при атомах азота. Автором сообщается о высокой растворимости данных соединений в воде, что является важной характеристикой для потенциального применения в биовизуализационных исследованиях и тераностике. Более того, некоторые из полученных соединений обладают фотоуправляемой флуоресценции с максимумом в ближнем ИК диапазоне, что необходимо для их использования в качестве флуоресцентных зондов и маркеров. В последней части рассмотрено влияние наличия катионного фрагмента на свойства спиропиранов посредством сравнения со спектрально-кинетическими характеристиками формилзамещенных производных. Так, замена катионного фрагмента на формильную группу в случае 6'-галогенсодержащих спиропиранов привела к исчезновению фотохромного поведения в двух из трех случаев. Данный эффект связан с необходимой для

раскрытия цикла степенью переноса заряда, что показано путем квантово-химического моделирования.

Экспериментальная часть содержит подробное описание методик синтеза исходных, промежуточных и целевых соединений. Также для полученных соединений приводятся данные ИК, ЯМР и масс-спектрологии. Отдельно описаны методики квантово-химических исследований и РСА.

Основные положения диссертационной работы изложены в 9 рецензируемых научных изданиях WOS (3 из которых входят в первый квартиль), а также представлены на конференциях различного уровня. Всё вышеперечисленное не оставляет сомнений в высокой степени **новизны и практической значимости** работы.

Несмотря на общую положительную оценку, к диссертационной работе Козленко А.С. «Синтез, экспериментальное и теоретическое исследование спиропиранов, содержащих заряженный фрагмент» имеются некоторые замечания и вопросы:

1. В работе имеется ряд опечаток, а также замечаний по оформлению: в оглавлении содержится два раздела, промаркированных как «2.6», в экспериментальной части дейтерорастворители в некоторых местах написаны латиницей (DMSO- d_6), отсутствуют описания спектров ЯМР для некоторых соединений (например (62g)). Следует отметить неудачную компоновку текста диссертации, а именно, встречаются полупустые страницы (например, стр. 9, 18, 28 и др.), отдельные схемы сильно сжаты, все это затрудняет восприятие материала.
2. Во введении приводится достаточно пространное обоснование актуальности исследования, при этом цель и задачи сформулированы как бы между прочим, отсутствуют положения, выносимые на защиту, и данные об апробации результатов.
3. Литературный обзор небольшой по объему, на мой взгляд, отсылка на опубликованный ранее обзор по тематике исследования не совсем корректна (автор как бы говорит, если интересно найдите по ссылке и прочитайте сами).
4. На мой взгляд, равновесные системы солевых спиропиранов желательно охарактеризовать не только процентным соотношением изомеров, но и константой равновесия.

5. В дальнейшем следует дать численную оценку растворимости полученных метастабильных кислот в воде для сравнения со структурно родственными цианиновыми красителями.

6. В выводе под номером 4 словосочетание «к более значительным изменениям» выглядит не совсем логично, т.к. перед этим указывается, что в первом случае замена аниона не влияет на спектрально-кинетические характеристики.

7. Автором приводится отдельно список публикаций по диссертации, было бы более правильным включить их в общий список и привести соответствующие ссылки в тексте при обсуждении результатов.

Указанные замечания никоим образом не умаляют достоинства работы, по большей части подчеркивая перспективы развития направления. С учетом вышеизложенного считаю, что диссертация «Синтез, экспериментальное и теоретическое исследование спиропиранов, содержащих заряженный фрагмент» отвечает критериям, предъявляемым к кандидатским диссертациям п. 2 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Южный федеральный университет» в его действующей редакции, и ее автор, Козленко Анастасия Сергеевна, заслуживает присуждения искомой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия.

Официальный оппонент
доктор химических наук
(специальность 02.00.03
«Органическая химия»),
профессор,
ведущий научный сотрудник
e-mail: iaksenova@ncfu.ru

04.09.2023 г.

 Аксенова Инна Валерьевна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Кавказский федеральный университет»

Почтовый адрес: 3555017 г. Ставрополь, ул. Пушкина, 1

Тел.: 8-8652-33-08-56



ПОДПИСЬ 
УДОСТОВЕРЯЮ
Начальник Управления
делами СКФУ


Логачева А. В.