

ОТЗЫВ

официального оппонента д.х.н. Польшакова Владимира Ивановича на диссертацию Станишевского Владислава Витальевича «Актуальные проблемы спектроскопии ЯМР ^{15}N », представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Диссертационная работа Станишевского Владислава Витальевича посвящена синтезу серии модельных азотсодержащих органических соединений, обогащённых стабильным изотопом ^{15}N , и последующему исследованию их методами спектроскопии ЯМР и квантовой химии с целью получения информации о структуре и динамических свойствах, а также измерению и анализу спектральных параметров с участием ядра ^{15}N – химических сдвигов и констант спин-спинового взаимодействия (КССВ). Азотсодержащие соединения составляют основу биологически активных веществ, как эндогенной природы, так и лекарственных препаратов, используемых в медицинской практике. Установление их строения, динамических свойств и функциональной активности является необходимой задачей при исследовании свойств живых систем и поиске новых фармакологически активных веществ. Спектроскопия ЯМР является одним из наиболее информативных методов получения указанной информации. Но спектральные данные с участием ядра ^{15}N до настоящего времени требуют своего дополнения и уточнения. Это обстоятельство подтверждает высокую **актуальность выбранного направления исследований** диссертационной работы В.В. Станишевского.

Для достижения целей диссертационной работы автором оптимизированы методики получения серии азотсодержащих соединений, обогащённых изотопом ^{15}N . В их числе ^{15}N -анилин, ^{15}N -бензамид, ^2H , ^{15}N -бензамид, ^{15}N -индол, серия ^{15}N -обогащённых производных бензилиденанилина и бензиланилина. Автор провел отработку всех методик изотопного мечения на небогащённых соединениях с целью оптимизации выхода целевых продуктов и минимизации затрат на приобретение обогащённых исходных соединений. Именно поэтому выход большинства синтезированных соединений был высок, а изотопное обогащение максимально возможным. Исследованы спектры ЯМР всех синтезированных соединений. Проведено полное отнесение сигналов, определены химические сдвиги, КССВ с участием ядра ^{15}N , времена релаксации некоторых сигналов, исследованы изотопные эффекты не химические сдвиги. Параллельно проведены квантово-химические расчеты параметров ЯМР для всех исследованных систем на уровне теории функционала плотности с оптимизацией набора базисных функций. Проведен анализ зависимости расчетных и эксперимен-

тальных значений КССВ от структурных особенностей исследованных соединений. Соискателем проведены интересные исследования динамики заторможенных вращений в бензамиде и серии производных бензилиденанилина. Для ряда производных бензилиденанилина обнаружены свойства молекулярных переключателей, когда конформация молекулы меняется при переходе от нейтральной к протонированной форме. Эти свойства могут в перспективе найти применения в биологии и медицине. Все исследования проведены на высоком научном уровне с использованием современного оборудования и программного обеспечения. Это свидетельствует о **достоверности научных результатов** диссертационной работы В.В. Станишевского.

Научная новизна диссертационного исследования состоит в создании новых эффективных схем синтеза серии азотсодержащих соединений, обогащенных изотопом ^{15}N , получении информации о ряде не описанных ранее параметрах ЯМР, строении и динамических свойствах исследованных веществ. Полученные результаты вносят **вклад в фундаментальную науку**. Найденные и охарактеризованные в работе спектральные параметры с участием ядра ^{15}N могут быть использованы для установления структуры новых азотсодержащих соединений. Полученные данные имеют и несомненную фундаментальную ценность для спектроскопии ЯМР ^{15}N . **Практическая значимость работы** заключается в том, что подавляющее большинство лекарственных препаратов содержит в составе молекулы действующего вещества атомы азота. Расширение знаний о спектральных параметрах ядра ^{15}N необходимо для создания оптимальных методов установления их структуры и свойств методами ЯМР. Найденные в работе факторы рН-зависимого конформационного перехода в некоторых производных ^{15}N -бензилиденанилина и ^{15}N -бензиланилина могут быть востребованными при конструировании новых молекулярных переключателей.

Диссертация **Владислава Витальевича Станишевского** изложена на 201 странице и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и списка литературы, включающего 299 ссылок.

Литературный обзор состоит из четырех разделов; в первом обсуждаются методы синтеза ^{15}N -обогащенных соединений с использованием различных реагентов, содержащих азот в виде изотопа ^{15}N ; во втором – экспериментальные особенности наблюдения сигналов ЯМР ядер ^{15}N ; в третьем обсуждаются параметры спектров ЯМР ^{15}N - химические сдвиги, КССВ, времена релаксации, а также их использование в структурных исследованиях; в чет-

вертом разделе литературного обзора обсуждаются квантово-химические исследования параметров спектров ЯМР ^{15}N . Литературный обзор дает хорошее представление о данной области химии.

Обсуждение полученных результатов включает пять разделов. Первый посвящен синтезу ^{15}N обогащенных соединений, изученных в диссертационной работе. Второй – анализу спектров ЯМР полученных соединений и получению из этих спектров структурной информации. В результате этого анализа получен ряд ранее неизвестных параметров спектров ЯМР ^{15}N . Третий раздел посвящён изучению динамических свойств бензамида по данным спектроскопии ЯМР и квантово-химических расчетов. Определены барьеры вращения карбоксамидной группы и NH_2 группы в амидном фрагменте. Четвертый раздел описывает квантово-химические расчеты параметров спектров ЯМР ^{15}N для широкого круга азотсодержащих органических соединений – нитрилов, изонитрилов, ароматических нитросоединений, азагетероциклов. Расшифрована тонкая мультиплетная структура спектров ЯМР для ^{15}N -индола, с высокой точностью определены КССВ $^1\text{H}-^1\text{H}$ и $^1\text{H}-^{15}\text{N}$. Обнаружено отличное соответствие экспериментально измеренных и рассчитанных значений КССВ.

В пятом разделе диссертационной работы обсуждаются конформационные превращения изученных соединений. Наиболее интересные конформационные эффекты найдены в ряду производных N-бензилиденанилинов и N-бензиланилинов. Полученные результаты могут послужить основой для разработки эффективных молекулярных переключателей нового типа.

Экспериментальная часть диссертационной работы содержит основную информацию о синтезированных соединениях, описание регистрации спектров ЯМР и масс-спектров, а также выполнения квантово-химических расчетов.

В целом, выполнено большое и интересное исследование, к которому нет принципиальных замечаний, ставящих под сомнение достоверность и научную ценность полученных результатов. Тем не менее, к диссертационной работе В.В. Станишевского имеется ряд **вопросов и замечаний**.

1. Прежде всего хочется отметить совершенно неудачный, на мой взгляд, выбор названия диссертации «Актуальные проблемы спектроскопии ЯМР ^{15}N ». Название должно точно отражать содержание, основные идеи и объекты исследования. Названия публикаций автора по теме диссертационной работы конкретны и ясны, а выбранное для самой работы название соответствует скорее многотомной серии монографий.
2. В работе отсутствует список сокращений, которые присутствуют в большом количестве в тексте диссертации.

3. Автор часто использует не самые удачные термины, например, «спектроструктурная информация», «динамическая структура», «... для получения образца индола высокого разрешения ...», «...стратегии, следующей из принципа наибольшей простоты» и т.п.
4. В литературном обзоре, в той части, где автор рассматривает параметры ЯМР ^{15}N (раздел 2.3, не хватает рисунков, иллюстрирующих приведенные описания и выводы.
5. На основе анализа времен релаксации ядер дейтерия в $^2\text{D}, ^{15}\text{N}$ -бензамиде (раздел 3.2.1, стр. 86) автор делает вывод о том, что «... наведенный карбамидной группой градиент электрического поля в области пара-протона бензамида значительно больше, чем в позиции орто- и мета-протонов». При этом расстояние между карбамидной группой и пара-протоном существенно превышает расстояния до орто- и мета-протонов. Хотелось бы увидеть обсуждение такого неожиданного результата.
6. Автором представлены интересные данные о ранее неописанной в литературе геминальной константе $^2J_{\text{HH}}$ в амидной группе бензамида. Однако, следовало бы обсудить вероятную природу почти двукратного увеличения этой КССВ в растворах CDCl_3 (-2.39 Гц) по сравнению с той же КССВ, измеренной в DMSO-d_6 (-1.23 Гц).
7. В разделе 3.5.1 (стр. 142) автор пишет: «Примерно 40% лекарственных соединений содержат в своем составе атом фтора...». Для меня эта цифра выглядит неправдоподобно высокой, если рассматривать весь список лекарственных средств, используемых в медицинской практике, а не те препараты, которые одобрили к применению в последние годы. Следовало бы привести ссылку на то, откуда автор получил такие данные.
8. На стр. 151 автор обсуждает интересные результаты, свидетельствующие об образовании прочной водородной связи. Эта водородная связь однозначно подтверждается наблюдением КССВ между ядрами ^1H и ^{19}F (донором и акцептором водородной связи), о чем справедливо говорит автор диссертации. Только эту КССВ следует называть не $^5J_{\text{HF}}$, а $^1hJ_{\text{HF}}$. Это общепринятая номенклатура.
9. В разделе 3.2.2 автор описывает сложности в отнесении сигналов ^1H в ^{15}N -индоле, привлекая для их преодоления квантово-химические расчеты и методики гетероядерной ^{13}C - ^1H спектроскопии. При этом, измерение спектра NOESY (или ROESY) сразу бы сняло все описанные неопределенности в отнесении сигналов, поскольку индольный протон NH_1 расположен в пространственной близости к протонам H_2 и H_7 .
10. Дополнительно хотелось бы высказать скорее не замечание, а пожелание. В работе справедливо отмечается, что для ядра ^{15}N , имеющего низкую величину гироманнитного отношения, наиболее предпочтительны не прямые методы измерения параметров ЯМР – через детектирование сигналов ^1H , взаимодействующих с азотом посредством КССВ. Автор оценил предельную концентрацию ^{15}N -индола для детектирования сигнала

группы NH в эксперименте ^{15}N - ^1H HSQC в 1 мкМ. Прямое измерение сигнала ^{15}N требует в сотни или тысячи раз более высокую концентрацию. В этом плане автор мог бы оценить применимость косвенных методов измерения дальних КССВ ^1N - ^1H , например, используя 2D версию широко используемого в биоЯМР 3D эксперимента HNHB или его аналога. В этом случае можно было бы сравнить применимость таких методов для измерения КССВ в ^{15}N -индоле, располагая практически полным набором дальних КССВ между ядром азота и протонами, измеренных соискателем прямыми методами.

Перечисленные выше замечания не ставят под сомнение высокий экспериментальный и теоретический уровень проведенного исследования и качество полученных научных результатов. Основные результаты диссертационного исследования опубликованы в виде трех статей в рецензируемых научных изданиях, индексируемых базами данных РИНЦ, Web of Science и Scopus. Результаты исследования были также представлены на семи российских и международных научных конференциях.

Заключение по диссертационной работе

На основании вышеизложенного можно заключить, что диссертационная работа Станишевского Владислава Витальевича «Актуальные проблемы спектроскопии ЯМР ^{15}N » по актуальности темы, научной новизне, практической значимости полученных результатов, обоснованности сделанных выводов и уровню исполнения является логически законченным исследованием, содержащим решение важной научной задачи, и полностью соответствует требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 1.4.3. – «Органическая химия» (по химическим наукам), а именно пунктам: *1 – Выделение и очистка новых соединений, 2 – Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования, 5 - Создание новых методов установления структуры молекулы, 7 – Выявление закономерностей типа «структура–свойство»*. Диссертация также соответствует критериям, определённым пп. 2.1-2.5 «Положения о присуждении учёных степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова», утверждённом приказом ректора от 19.01.2023 с изменениями, внесёнными приказом от 20.12.2023, а также оформлена согласно требованиям «Положения о совете по защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова».

Автор работы, Станишевский Владислав Витальевич, заслуживает присуждения ему искомой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

Доктор химических наук, ведущий научный сотрудник
Факультета фундаментальной медицины в составе Медицинского научно-образовательного института Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»

18 октября 2024 г.

Польшаков Владимир Иванович

Специальность, по которой официальным оппонентом
защищена диссертация: 03.01.04 – Биохимия.

Адрес места работы:

119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 73, НИЛ магнитной томографии и спектроскопии ФФМ МГУ.

E-mail: vpolsha@fbm.msu.ru