

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Добрынина Сергея Александровича «Разработка методов синтеза пространственно-затрудненных нитроксильных радикалов с использованием реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Спиновые метки – химически стабильные парамагнитные молекулы, которые используются в качестве молекулярных зондов для изучения структуры и молекулярной подвижности различных физико-химических и биологических систем. Идея использования спиновых зондов появилась еще в 60-х годах и интерес к этому методу в силу его широкого применения со временем только усиливается. Важнейшую роль данный метод играет в изучении строения и молекулярной динамики биологических макромолекул. Для этого в заданные положения таких молекул вводят парамагнитные фрагменты, которые могут иметь различную химическую природу. Чаще всего для этого используют пространственно-затрудненные нитроксильные радикалы, отличающиеся повышенной устойчивостью к воздействию биогенных восстановителей. Подобные соединения также находят свое применение в процессах контролируемой полимеризации, перспективны в качестве контрастных агентов для МР-томографии. В связи с этим, актуальность представленной работы, целью которой служит разработка эффективных методов синтеза пространственно-затрудненных нитроксильных радикалов, обладающих потенциалом для использования в качестве спиновых меток или регуляторов полимеризации, не вызывает сомнений.

Работа изложена на 157 страницах машинописного текста, содержит 116 схем, 45 рисунков, 18 таблиц. Работа состоит из введения, обзора литературных данных, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка использованной литературы и приложения. В литературном обзоре рассмотрены трехкомпонентные домино-реакции с участием олефинов, карбонильных соединений и производных α -аминокислот в синтезе 2,5-замещенных пирролидинов. Литературный обзор связан с темой диссертации и помогает понять вклад в развиваемое научное направление собственных исследований автора.

В работе исследуется применимость подходов, основанных на реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения для получения пространственно-затрудненных нитроксильных радикалов ряда пирролидина и имидазолина.

Наиболее ценные, практически значимые результаты работы можно выделить следующие:

В результате синтетической цепочки, включающей внутримолекулярную реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения алкенилнитронов, с последующим раскрытием изоксазолидинового цикла и превращением образующегося аминок спирта в соответствующий нитроксильный радикал были получены спин-меченные производные имидазолина, несущие спироциклопентановый фрагмент в 5-ом положении гетероцикла. Было установлено, что полученные имидазолиновые нитроксильные радикалы и их

алкоксиаминные производные обладают уникальной способностью регулировать полимеризацию чистого метилметакрилата. Получен алкоксиамин **152a** - рекордсмен на данный момент по своим характеристикам, позволяющий сохранять контролируемый режим вплоть до конверсии 55% и получать различные блок-сополимеры метилметакрилата со стиролом.

В работе впервые изучена возможность построения спироциклических фрагментов при α -атоме углерода нитроксильного радикала через реакции альдонитронов с несопряжёнными диенами и последующую циклизацию образующегося после раскрытия изоксазолидинового цикла алкенилнитрона. Было показано, что такая последовательность может быть реализована для 1,4-пентадиена, в случае с 1,5-гексадиеном данный процесс уже не возможен. Согласно данной схеме впервые получен нитроксильный радикал изохинолинового ряда со спироциклическим фрагментом.

Обнаружен эффективный процесс превращения различных алкенилизоксазолидинов в соответствующие алкенилнитроны при помощи *m*CPBA без затрагивания двойной связи.

Разработана эффективная синтетическая последовательность, включающая трёхкомпонентный домино-процесс с участием производных α -аминокислот, кетонов и активированных олефинов с последующим превращением в нитрон и присоединением металлоорганических соединений, позволяющая с хорошими выходами получать пространственно-затруднённые нитроксильные радикалы пирролидинового ряда. При этом обнаружено, что малоосновные реагенты аллилмагниихлорид, винилмагниихлорид и реактив Иоцича способны присоединяться к 2,5,5-триалкил-1-пирролин-1-оксидам, в то время как этилмагниибромид не реагирует. Для получения 2,2,5,5-тетраэтилзамещённых нитроксидов пирролидинового ряда предложен оригинальный способ введения этильной группы через присоединение винил- или этилмагниибромидов с последующим гидрированием кратных углерод-углеродных связей. В результате были получены пространственно-затруднённые нитроксиды пирролидинового ряда, превосходящие по устойчивости к восстановлению все известные аналоги.

Основные результаты работы опубликованы в виде двух научных статей в журналах, рекомендованных ВАК и индексируемых базами данных Web of Science и Scopus; 17 тезисов докладов на конференциях российского и международного уровня. Выводы диссертации вполне соответствуют полученным данным. Работа написана в классическом стиле, материал изложен ясно и неплохо структурирован. Где это необходимо соискателем проведены квантово-химические расчеты, предложены и разобраны механизмы протекания реакций. Достоверность полученных результатов также не вызывает сомнений: строение полученных соединений подтверждено методами элементного анализа, ИК-спектроскопии, ^1H и ^{13}C ЯМР, а также РСА. Работа представляет собой выполненное на хорошем уровне научное исследование и убедительно демонстрирует высокую теоретическую подготовку и высокий уровень соискателя как химика – синтетика. Разработанные синтетические подходы открывают доступ к новым нитроксильным радикалам, перспективным для использования в биохимии, биофизике и материаловедении.

Работа выполнена и оформлена хорошо, автореферат полностью отражает ключевые моменты диссертации, а также ее логику.

По содержанию рецензируемой работы можно выделить следующие вопросы и замечания:

Раздел 2.2 Было бы логичнее переименовать в «изучение возможности построения спироциклических фрагментов с использованием реакций 1,3-диполярного присоединения несопряженных диенов» и объединить с разделами 2.3-2.5. В этих разделах на различных объектах исследована возможность осуществления реакции 1,3-диполярного присоединения гексадиена-1,5 и пентадиена-1,4, но целевые соединения со спироциклическими фрагментами были только в случае с 1,4-пентадиеном. Также не понятен выбор модельных объектов: в случае с гексадиеном-1,5 – это фенил-трет-бутилнитрон и производные 1-пирролин-1-оксида, а в случае с 1,4-пентадиеном – нитрон ряда изохинолина.

На основании вышеизложенного считаю, что по своей актуальности, научной новизне и практической значимости диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям в пункте 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденном постановлением правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г., а ее автор, Добрынин Сергей Александрович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Рецензент:

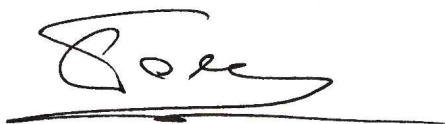
с.н.с. ЛМКС МТЦ СО РАН, к.х.н.

Толстикова Святослав Евгеньевич

Тел. (383) 330-81-14, E-mail: tse@tomo.nsc.ru.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук (МТЦ СО РАН), 630090, г. Новосибирск, ул. Институтская 3а.

14.09.2018



Подпись С.Е. Толстикова
заверяю.
Ученый секретарь МТЦ СО РАН
Д.Х.Н. Г.В. Романова
14.09.2018

