

"УТВЕРЖДАЮ"

Директор
государственного
учреждения науки
Федерального
бюджетного
Иркутского
института химии им. А.Е. Фаворского



СО РАН

Д.х.н. Иванов А.В.

[Handwritten signature]
2018 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертацию Добрынина Сергея Александровича
**"РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ СИНТЕЗА ПРОСТРАНСТВЕННО ЗАТРУДНЕННЫХ
НИТРОКСИЛЬНЫХ РАДИКАЛОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЕАКЦИИ 1,3-
ДИПОЛЯРНОГО ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ"**, представляемой на соискание
учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 -
органическая химия

Пространственно затруднённые или "нагруженные" заместителями соединения нередко существенно отличаются по свойствам от своих менее затруднённых аналогов. Новые свойства ожидаемо открывают новые возможности для применения. В случае нитроксильных радикалов введение объёмных алкильных заместителей в окружение нитроксильной группы приводит к повышению устойчивости нитроксильной группы к восстановлению и облегчает использование таких радикалов для исследования живых систем. Кроме того, такое изменение структуры смещает равновесие в обратимой реакции нитроксильных радикалов с С-центрированными радикалами растущих полимерных цепей, делая привлекательным их применение в контролируемой радикальной полимеризации. Несмотря на довольно долгую историю химии нитроксильных радикалов, построение пространственно затруднённых соединений этого ряда остаётся весьма нетривиальной задачей. В связи с этим **актуальность** диссертационной работы Добрынина С.А., направленной на разработку новых удобных методов синтеза пространственно-затруднённых нитроксильных радикалов, не вызывает сомнений.

Актуальность этой темы подчёркивает и сформулированная соискателем **цель работы**, которая ориентирована на удовлетворение запроса со стороны биофизиков: исследование синтетического потенциала реакций 1,3- диполярного циклоприсоединения нитронов и азометиновых илидов в синтезе стерически затруднённых нитроксильных радикалов и разработка методов синтеза устойчивых к восстановлению пространственно затруднённых нитроксильных радикалов.

радикалов и разработка методов синтеза устойчивых к восстановлению пространственно затрудненных нитроксильных радикалов.

Диссертационная работа изложена на 157 странице машинописного текста, содержит 116 схем, 45 рисунков, 18 таблиц и состоит из введения, обзора литературных данных, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка использованной литературы и приложения.

Глава 1 представляет собой литературный обзор, посвящённый синтезу 2,5-замещенных пирролидинов из кетонов, олефинов и производных аминокислот через трехкомпонентный домино-процесс. Появление именно такого обзора в диссертационной работе является вполне обоснованным, поскольку именно такая методология синтеза была использована автором в третьей главе. Обзор достаточно полно охватывает имеющиеся в мировой литературе данные и раскрывает потенциал трехкомпонентного домино-процесса при конструировании пирролидинового цикла с различными заместителями не только в положениях 2 и 5, но и в положениях 3,4 гетероцикла. Глава заканчивается заключением, обобщающим рассматриваемый материал шестью выводами.

Глава 2 представляет собой изложение и обсуждение полученных результатов и посвящена использованию реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения олефинов к нитронам. Глава содержит краткое введение, посвященное использованию внутримолекулярной реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения алкенилнитронов в синтезе нитроксильных радикалов со спироциклическим фрагментом и их отличию от тетраметильных аналогов, призванное дать читателю представление, обосновывающее молекулярный дизайн целевых структур, которые в дальнейшем пытается получить автор. Далее следует изложение и обсуждение полученных автором результатов. В этой главе изучена возможность использования внутримолекулярной реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения α -алкенилнитронов ряда 2*H*-имидазол-3-оксида, 1-пирролин-1-оксида и 1,4-дигидроизохинолин-2-оксида. Проведённое исследование показало, что предложенная синтетическая схема имеет существенные ограничения. Так, автор убедительно продемонстрировал как экспериментально, так и с привлечением квантово-химических расчетов, что легкость протекания внутримолекулярной реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения алкенилнитронов зависит от длины спейсера алкенильного фрагмента. Кроме того, был получен нитроксильный радикал ряда имидазолина со 2-(гидроксиметил)спироциклопентановым фрагментом, продемонстрировавший исключительные характеристики в качестве регулятора радикальной полимеризации метилметакрилата. Глава заканчивается заключением, излагающим основные научные достижения.

В **Главе 3** автором предложен новый подход к синтезу стерически затрудненных нитроксильных радикалов на основе рассматриваемого в первой главе трехкомпонентного домино-процесса конструирования пирролидинового цикла из кетонов, олефинов и производных аминокислот. Глава содержит введение и четыре подраздела. Во введении кратко излагается суть предложенного подхода и приводится обобщенная схема, включающую различные пути его использования. Три последующих подраздела посвящены реализации предложенного подхода к синтезу стерически затрудненных нитроксильных радикалов, а последний, четвертый, изучению свойств полученных

нитроксильных радикалов. В первом подразделе, автор продемонстрировал ограничение на объем вводимых заместителей при конструировании пирролидинового цикла сразу с четырьмя заместителями во 2 и 5 положениях. В ходе исследования этих превращений был получен пентациклический продукт реакции необычного строения и предложен непротиворечивый механизм его образования. На основе этого соединения был получен пентациклический нитроксильный радикал. Второй подраздел посвящен получению циклических нитронов пирролидинового ряда - предшественников в синтезе нитроксильных радикалов. Автором был продемонстрирован высокий синтетический потенциал исследуемой реакции и её пригодность для построения пирролидинов даже с разветвлёнными алкильными (изопропил) заместителями. Подраздел 3 посвящен взаимодействию полученных нитронов с магнийорганическими соединениями с целью получения стерически затрудненных нитроксильных радикалов. Было показано, что различные магнийорганические соединения, реактивы Гриньяра, Нормана и Иоцича, взаимодействуют с нитронами по-разному, и не всегда удается получить желаемый продукт присоединения. Автор разумно предположил, что этот факт может быть связан с основностью используемых магнийорганических соединений. Здесь же автор предлагает альтернативный способ введения желаемой этильной группы в положение 2 гетероцикла, которая не может быть введена посредством взаимодействия нитронов с этилмагнийбромидом, через введение заместителя, содержащий кратную углерод-углеродную связь, используя реактивы Нормана или Иоцича, с последующим гидрированием. Последний подраздел посвящен попытке объяснения возникновения спиновой плотности на атомах водорода метиленового фрагмента этильных групп с использованием квантово-химических расчетов, а так же исследованию устойчивости полученных нитроксильных радикалов к восстановлению. Приведённые данные по кинетике реакции с аскорбатом показывают, что некоторые из полученных автором радикалов превосходят по устойчивости к восстановлению все описанные ранее в литературе нитроксильные радикалы.

Экспериментальная часть представленного исследования содержит подробное описание разработанных методик синтеза. Спектральные и аналитические характеристики синтезированных соединений вынесены в приложение.

Выводы диссертационной работы Добрынина С.А.. полностью соответствуют достигнутым результатам.

Научная новизна заключается в том, что:

- впервые опробована последовательность "межмолекулярное циклоприсоединение диенов к альдонитронам - превращение изоксазолидинов в алкенилнитроны - внутримолекулярное циклоприсоединение алкенилнитронов" с целью получения стерически затрудненных нитроксильных радикалов. Показано, что такой подход может быть реализован при использовании 1,4-пентадиена.
- Предложен новый эффективный способ синтеза стерически затрудненных нитроксильных радикалов пирролидинового ряда через трехкомпонентный домино-процесс с участием олефинов, кетонов и производных аминокислот.

- Предложен новый подход введения последнего, четвертого, алкильного заместителя во 2 положение гетероцикла, заключающийся во введении заместителя с кратной углерод-углеродной связью с последующем гидрированием. Предложенный подход позволил ввести этильную группу в том случае, когда прямое ее введение оказалось невозможным.

Достоверность научных положений работы, выводов, рекомендаций и заключений не вызывает сомнений.

По результатам диссертационной работы опубликованы 2 статьи в журналах, рекомендованных ВАК и индексируемых базами данных Web of Science и Scopus, отдельные части диссертационного исследования были представлены на российских и международных конференциях, опубликованы тезисы 17 докладов. Основные положения и выводы, сформулированные в диссертации, содержатся в вышедших публикациях; на момент выхода из печати все представленные результаты являлись новыми.

Практическая значимость диссертационной работы Добрынина С.А. не вызывает сомнений. Полученный спироциклический нитроксильный радикал ряда имидазолина продемонстрировал уникальные характеристики в качестве регулятора радикальной полимеризации метилметакрилата. А предложенный новый подход на основе трехкомпонентного домино-процесса позволяет получать различные стерически затрудненные нитроксильные радикалы с высоким суммарным выходом. Некоторые из полученных радикалов продемонстрировали исключительную устойчивость к восстановлению аскорбатом.

Автореферат отражает содержание диссертации. Диссертация написана хорошим научным языком, хорошо иллюстрирована, а количество встречающихся опечаток, стилистических и грамматических ошибок невелико. К сожалению, присутствует большое количество пунктуационных ошибок. При чтении диссертации возникли следующие вопросы и замечания:

1. В тексте (стр. 36 диссертации, стр. 6 автореферата) приводится: «...выдерживание раствора чистого циклоаддукта **149a** в толуоле при 170°C в течение 20 минут приводит к частичному раскрытию изоксазолидинового цикла с образованием нитрона **148a**...». Какого содержание раскрытого продукта в реакционной среде?

2. Раздел диссертации 2.2.2., стр. 9, 10 автореферата: показана возможность получения нитронов из соответствующих изоксазолидинов с использованием *m*-хлорнадбензойной кислоты (схема 7 в автореферате и схемы 68, 70 в диссертации) без выделения промежуточного аминспирта. В то же время в случае, например, изоксазолидина **177** (**22** в автореферате) нитрон **179** (**24** в автореферате) был получен в две стадии: раскрытие изоксазолидинового цикла и выделение аминспирта **178** с последующим окислением (схема 8 в автореферате и схемы 73, 74 в диссертации). В связи с чем возникает вопрос: пытался ли соискатель получить нитрон **179** из изоксазолидина **177** в одну стадию с использованием *m*-хлорнадбензойной кислоты? И чем обоснован выбор определенной окислительной системы в каждом конкретном случае при выполнении работы в целом?

3. В схемах реакций не указываются уходящие группы (CO₂, MeOH и т.д.).

4. Стр. 5 и 18 в автореферате: неправильно указаны номера соединений (**151a-c** и **152a-c** вместо **6a-c** и **5a-c**; **225b** вместо **60b**).

5. Стр. 34 диссертации: нарушена нумерация соединений (отсутствуют соединения **144-146**).

6. Стр. 56 диссертации: в третьем абзаце вместо 93' должно быть 182'.

2. Для соединений **195a** и **195b** в диссертации не приведены выходы и температуры плавления ни в экспериментальной части, ни в приложении.

3. Для соединений **186**, **195a**, **195b**, **201**, **209**, **210a**, **211a**, отсутствуют данные как элементного анализа, так и масс спектра высокого разрешения.

Указанные замечания не являются принципиальными и не снижают достоинств диссертационной работы, которая выполнена на хорошем современном уровне и производит благоприятное общее впечатление. Структуры целевых нитроксильных радикалов и ключевых промежуточных соединений в цепочках их синтеза подтверждены спектральными методами, данными элементного анализа либо данными рентгеноструктурного анализа. Разработанные в ходе выполнения работы методы и подходы будут использованы в синтезе новых перспективных соединений, а некоторые из полученных нитроксильных радикалов, несомненно, найдут применение в биофизике и материаловедении. Личный вклад Добрынина С.А. в диссертационную работу является решающим, а полученные им результаты вносят весомый вклад в развитие химии нитроксильных радикалов.

Результаты работы рекомендуется использовать в НИОХ СО РАН, а также в лабораториях других научных организаций (ИХФ им. Н.Н. Семёнова РАН г. Москва, ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН г. Москва, ИХКиГ СО РАН г. Новосибирск).

Согласно паспорту специальности 02.00.03 - органическая химия, представленная работа соответствует пунктам:

- 3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул;
- 7. Выявление закономерностей типа "структура-свойство".

Таким образом, диссертационная работа Добрынина Сергея Александровича "Разработка методов синтеза пространственно затруднённых нитроксильных радикалов с использованием реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения" является научно-квалификационной работой высокого уровня. Она имеет обоснованную актуальность, научную и практическую значимость, обладает достаточной новизной, а полученные результаты вносят существенный вклад в развитие органической химии в целом и химии нитроксильных радикалов в частности. Практические результаты в области синтеза новых спиновых зондов и меток имеют существенное значение для развития биофизических и биомедицинских исследований. Перечисленная совокупность достоинств диссертационной работы соответствует требованиям п.9 "Положения о присуждении учёных степеней", предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор - Добрынин Сергей Александрович - заслуживает присуждения ему учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия.

Отзыв на диссертационную работу Добрынина Сергея Александровича "Разработка методов синтеза пространственно затруднённых нитроксильных радикалов с использованием реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения" обсуждён на научном семинаре лаборатории галогенорганических соединений (Протокол № 20 от 24.09.2018 г.).

Руководитель семинара
Д.х.н., доцент



Розенцвейг И.Б.

Д. х. н., с. н. с.
Руководитель «Группы промышленно-ориентированных исследований и разработок»
ФГБУН Иркутский институт химии
им. А.Е. Фаворского СО РАН



Шемякина О.А.

664033, Россия, Иркутская область,
г. Иркутск, ул. Фаворского, 1
Тел. 8(395)2425585
E-mail: shemyakina@irioch.irk.ru



ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ
Начальник КПО ИРИХ СО РАН
