

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Хорошуновой Юлии Владиславовны

«Синтез и реакции нитроксильных радикалов пирролидинового ряда со спиро-(2-гидроксиметил)циклопентановыми фрагментами в ближайшем окружении радикального центра», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

Актуальность работы.

Диссертация Хорошуновой Ю.В. посвящена разработке синтетических подходов к получению новых спиновых меток на основе спироциклопентанов, сочетающих высокую стабильность и высокие времена спиновой релаксации. В целом, использование спиновых меток позволяет получить уникальную информацию о структуре биомакромолекул с использованием PELDOR технологии, что делает исследования в данном направлении чрезвычайно актуальными. Однако, специфические условия измерений накладывают значительные ограничения на структуру и свойства самих спиновых меток. Так, спин-меченные молекулы должны обладать высокой стабильностью, обеспечивать возможность проведения измерений при температурах, близких к комнатной, а также иметь в своей структуре реакционноспособные группировки для селективной модификации функциональных групп в биомакромолекулах. Стоит отметить, что именно сочетание данных свойств в пределах одной структуры позволяет добиться наиболее ярких результатов для PELDOR.

Автором поставлена цель разработать подходы к синтезу нитроксильных радикалов, содержащих спиро-(2-гидроксиметил)циклопентановые фрагменты, а также исследовать их реакционную способность. В силу вышеприведенных доводов и полученных диссертантом результатов, выполненное исследование определенно является **актуальным**.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость.

Представленное исследование отличает высокая степень научной новизны, а результаты, полученные диссертантом, существенно расширяют теоретические знания в области получения и свойств нитроксильных радикалов, и закладывают весомый потенциал для применения полученных спиновых меток.

К числу ключевых результатов, обладающих высокой научной новизной и практической значимостью, стоит отнести разработанный метод синтеза 1,8-бис[гидроксиметил]-6-азадиспиро[4.1.4.2]тридекан-6-оксида из доступных исходных. Кроме этого, автором тщательно изучены пути превращений полученных соединений – например, изучены реакции активации гидроксильной группы, приводящие, подчас, к довольно неожиданным результатам, а также проведено детальное изучение процессов окисления полученных производных нитроксильных радикалов.

Таким образом, определенно, представленные результаты имеют **высокую научную новизну и практическую значимость**, а также существенно расширяют **теоретические познания** в области химии спин-меченых соединений.

Достоверность полученных результатов также не вызывает сомнений. Автор широко использовал проверенные синтетические методы в синтезе новых производных, которые, в том числе, не противоречат логике органического синтеза и современным воззрениями на реакционную способность органических соединений. Более того, структура и свойства продуктов детальным образом изучены с использованием значительного набора физико-химических методов исследования. Столь активное вовлечение современных методов не оставляет сомнений в качестве полученных результатов.

Структура и содержание работы. Диссертационная работа изложена на 238 страницах машинописного текста, содержит 151 схему, 38 рисунков, 2 таблицы. Диссертация состоит из списка используемых сокращений, введения, обзора литературных данных, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы (228 литературных источников) и приложения.

В литературном обзоре представлено современное состояние исследований в области реакций трансформации 1,3-аминоспиртов по гидроксигруппе, приведены примеры данных превращений, а также показан синтетический потенциал данных методов.

Вторая глава состоит из двух разделов: первый представляет собой обзор литературных данных по использованию внутримолекулярной реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения 2-алкенилнитронов в синтезе нитроксильных радикалов; второй (обсуждение результатов) посвящён синтезу нитроксильных радикалов пирролидинового ряда с одним или двумя спиро-(2-гидроксиметил)циклопентановыми фрагментами.

Третья глава посвящена исследованию реакций активации ОН-группы синтезированных радикалов и их прекурсоров к нуклеофильному замещению; четвёртая глава – исследованию реакций окисления СН₂ОН-группы нитроксильных радикалов (а также их предшественников) в карбоксильную. Пятая глава описывает реакции ацилирования и алкилирования ОН-групп радикалов, устойчивость полученных систем в восстановительных условиях, а также релаксационные характеристики полученных молекул. В шестой главе приведено описание методов синтеза новых соединений. Выходы соединений, данные ЯМР-, ИК-, УФ-, масс-спектров, элементного анализа и температуры плавления вынесены в приложение.

По работе имеются следующие вопросы и замечания:

1. На стр. 19 литературного обзора приведен механизм окисления спиртов DMP. Стоит отметить, что приведенный механизм не в полной мере отражает современные воззрения на реакционную способность DMP, опубликованные за последние несколько лет. Так, автор не приводит информации о «гипервалентном твисте».
2. На стр. 52 автор приводит утверждение: «Радикалы 227 и 229 были получены

ненамеренно в результате окисления соответствующих аминокспиртов м-хлорнадбензойной кислотой [189, 190]. Следует отметить, что строение данных соединений, в особенности, конфигурация асимметрического центра при альдегидной группе, подтверждены не были.» Можно ли в данном случае с уверенностью утверждать о получении соединений приведенной структуры?

3. На стр. 55 указывается, что «добавление небольшого количества ТЕМРО позволяет избежать осмоления реакционной массы в процессе циклоприсоединения». Какова роль ТЕМРО в данном процессе?
4. На стр. 64 описано окисление гидроксилamina желтым оксидом ртути. Предпринимались ли попытки заменить окислитель менее токсичным?
5. Зачастую, в тексте диссертации приводятся данные монокристаллической дифрактометрии. Стоило бы указать, что атомы водорода исключены для полноты восприятия.
6. В общем смысле, автор зачастую уделяет очень пристальное внимание описанию спектральных данных. На самом деле, зачастую, данные описания не несут значительной смысловой нагрузки, но приводят к нежелательному увеличению объема текста.
7. Насколько стабильны стерически нагруженные производные **282**, **283** и родственные?
8. Большое внимание в работе уделяется метиловым эфирам аминокислот. Проводились ли попытки получения активированных эфиров кислот, например N-гидроксисукцинимидных?

Кроме того, в работе встречаются опечатки, логические ошибки и незавершённые предложения. Например:

Стр. 36: «аминным атомом азота»

Стр. 65: «регио-изомеренных продуктов»

Стр. 69-70: «бомба» - данное название автоклава является жаргонным

Стр. 72: «что говорит с его симметричным строением»

Сделанные замечания не носят принципиального характера и не влияют на значимость представленной работы, выполненной на высоком научном уровне. В целом, по сути самой работы и объему экспериментального материала диссертация Хорошуновой Ю.В. является законченным научным исследованием, в котором проведен синтез, исследованы структура и свойства новых спиновых меток на основе спироциклопентанов, и выявлены направления потенциального практического применения соединений. По теме диссертации опубликовано 3 статьи в международных журналах. Результаты представлены на 18 международных и российских конференциях. Печатные работы и автореферат в полной мере отражают

содержание диссертации.

Заключение

В работе Хорошуновой Ю.В. на тему «Синтез и реакции нитроксильных радикалов пирролидинового ряда со спиро-(2-гидроксиметил)циклопентановыми фрагментами в ближайшем окружении радикального центра» решены важные задачи по развитию методов синтеза и синтезу новых производных 1 нитроксильных радикалов пирролидинового ряда со спиро-(2-гидроксиметил)циклопентановыми фрагментами, установлению их состава, строения и свойств и выявлению взаимосвязей между строением и свойствами. Представленная работа по своим актуальности, новизне и значимости полученных результатов соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (в редакции от 20.03.2021 г.), а ее автор Хорошунова Юлия Владиславовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия.

Официальный оппонент

Доктор химических наук (1.4.3. Органическая химия и 1.4.4. Физическая химия)

Профессор исследовательской школы

химических и биомедицинских технологий

ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский

Томский политехнический университет»,

634050, г. Томск, ул. Ленина 30

Рабочий телефон: +7(903)9136029

Email: postnikov@tpu.ru

18.09.23



Постников Павел Сергеевич

Подпись профессора ИШХБМТ ТПУ, д.х.н. Постникова П.С. заверяю.

Ученый секретарь ТПУ



Кулинич Е.А.