

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», на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности

1.4.3 – Органическая химия.

Актуальность темы исследования. На сегодняшний день нитроксильные радикалы являются наиболее популярным классом спиновых меток для исследования пространственной структуры и динамики различных биомакромолекул с применением спектроскопии электронного парамагнитного резонанса. В большей степени это связано с достаточно развитой химией нитроксильных радикалов, что позволяет химически «настраивать» молекулу под определенные задачи. Высокая устойчивость к восстановлению и высокие времена спиновой релаксации – главные требования, предъявляемые к нитроксильным радикалам для их использования в изучении биомолекул с помощью ЭПР, при этом немаловажным является наличие функциональных групп, позволяющие адресно вводить спиновые метки в исследуемые объекты. Ранее было показано, что перспективными соединениями являются спироциклические нитроксильные радикалы, в которых парамагнитный фрагмент экранирован объемными алкильными заместителями. Тем не менее, к настоящему времени примеров подобных соединений, пригодных для исследований в живых системах, известно очень мало. В связи этим цель настоящей работы, предполагающая поиск, разработку подходов к синтезу и изучение возможностей модификации спироциклических нитроксильных радикалов, обладающих вышеупомянутыми свойствами, представляется крайне актуальной.

Характеристика диссертации. Работа изложена на 238 страницах машинописного текста, содержит 151 схему, 38 рисунков, 2 таблицы. Работа состоит из списка используемых сокращений, введения, обзора литературных данных (Глава 1), обсуждения результатов (Главы 2-5), экспериментальной части (Глава 6), выводов, списка цитированной литературы (228 литературных источников) и приложения.

В литературном обзоре основной упор сделан на методы функционализации 1,3-аминоспиртов с первичной и вторичной амино-группами, поскольку эта стратегия была выбрана для получения целевых спиновых меток. Были подробно рассмотрены различные методы окисления гидроксиметильной группы в альдегидную и карбоксильную, процессы активации ОН-группы гидроксиметильного фрагмента к нуклеофильному замещению, а также анализ возможных побочных и/или нежелательных реакций, сопровождающих

перечисленные выше превращения. Также небольшая часть раздела посвящена синтезу спироциклических нитроксильных радикалов ряда пирролидина и имидазолина.

Главы «Обсуждение результатов» содержат детальное описание проведенного исследования. Материал изложен ясно, хорошо структурирован и содержит в достатке необходимые иллюстрации. При необходимости разобраны возможные механизмы протекания реакций. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений: строение полученных соединений подтверждено методами элементного анализа, ИК-, масс-спектропии, ЭПР, ^1H и ^{13}C ЯМР, а также РСА.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы.

Разработана эффективная методика синтеза нового 1,8-бис[гидроксиметил]-6-азадиспиро[4.1.4.2]тридекан-6-оксила. На его основе получены ацилирующие и присоединяющиеся через азид-алкиновое циклоприсоединение спиновые метки, перспективные для исследований в живых системах методом PELDOR.

Впервые изучены превращения нитроксильных радикалов со спиро-(2-гидроксиметил)циклопентановым фрагментом и их предшественников – аминов, алкоксиаминов, ацилоксиаминов – в условиях активации гидрокси-группы к реакциям нуклеофильного замещения (через реакцию Аппеля и мезилирование). Показано, что во всех случаях вместо продуктов замещения гидрокси-группы происходит внутримолекулярное алкилирование, которое может сопровождаться перегруппировкой. На примере последовательности превращений «внутримолекулярное алкилирование в 2,2-диметил-6-гидроксиметил-1-азаспиро[4.4]нонane по атому азота – *N*-метилирование – Гофмановское расщепление четвертичной аммониевой соли» предложен новый способ получения производных азепана.

Впервые изучено окисление нитроксильных радикалов и их предшественников (аминов, алкоксиаминов) со спиро-(2-гидроксиметил)циклопентановыми фрагментами по гидроксиметильной группе, и получены соответствующие производные, содержащие сложноэфирную, карбоксильную, амидную группы. Обнаружено, что нитроксильные радикалы, содержащие спиро-(2-метоксикарбонил)циклопентановые фрагменты в α -положении к группе $\text{N-O}\cdot$ склонны к изменению конфигурации метиновых асимметрических центров.

Показано, что функционализация нитроксильных радикалов со спиро-(2-гидроксиметил)циклопентановыми фрагментами возможна через ацилирование и алкилирование гидроксиметильных групп.

Обнаружено новое превращение, которое сопровождается окислением вторичных аминов, содержащих спиро-(2-ацетилоксиметил)циклопентановые фрагменты в α -положении к группе N-O•, в соответствующие нитроксильные радикалы под действием МСРВА и приводит к образованию двойной связи в спироциклопентановом кольце.

Всего в работе было синтезировано 68 новых соединений. Основные результаты работы опубликованы в виде 3 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 работы вполне соответствуют полученным данным. Работа представляет собой выполненное на хорошем уровне **завершенное** научное исследование и убедительно демонстрирует высокую теоретическую подготовку и высокий уровень соискателя как химика – синтетика.

Диссертационная работа тщательно выверена и практически не содержит опечаток. По содержанию рецензируемой работы можно выделить следующие вопросы и замечания:

1. Во введении приводится краткая информация о ранее описанных нитроксильных радикалах, устойчивых к восстановлению и/или обладающих высокими временами спиновой релаксации, обладающих потенциалом для использования в качестве спиновых меток. Данная информация в развернутом виде хорошо бы дополнила литературный обзор и подчеркнула проблематику, на решение которой направлена представленная работа.
2. При синтезе изоксазолидиновых циклоаддуктов **233a-c** было обнаружено, что прибавление ТЕМРО позволяет избежать осмоления реакционной массы циклоприсоединения с увеличением выходов продуктов вплоть до количественных. Какова роль ТЕМРО в этой реакции? При проведении реакции внутримолекулярного циклоприсоединения нитронов **247**, **258** и **251** добавление ТЕМРО могло бы помочь избежать осмоления реакционной и привести к увеличению выходов целевых продуктов?
3. В результате окисления **235a-c** *m*-хлорнадбензойной кислотой, только в случае диметильного производного **235c** было обнаружено образование наряду с целевым нитроксильным радикалом со спироциклопентильным заместителем продукт со спироциклопентенильным. С чем связана такая избирательность? Фиксировался ли этот процесс для производных с другими алкильными заместителями?
4. Устойчивость к восстановлению изучена лишь у нитроксильных радикалов **237a-c**, **244**, **309** и **314**. Какова кинетика восстановления у остальных синтезированных нитроксильных радикалов?

5. В выводе 5 утверждается, что «получены спиновые метки, способные присоединяться к биомолекулам через ацилирование или азид-алкиновое циклоприсоединение и сочетающие высокую устойчивость к восстановлению с повышенными временами спиновой релаксации T_1 , T_2 и T_m при температурах 80-150 К». Насколько корректно это утверждать, если в работе времена спиновой релаксации приведены лишь для одного примера – спин-меченного производного галактозы? Проводились ли исследования других полученных в работе спиновых меток?

На основании вышеизложенного можно заключить, что диссертация Хорошуновой Юлии Владиславовны «Синтез и реакции нитроксильных радикалов пирролидинового ряда со спиро-(2-гидроксиметил)циклопентановыми фрагментами в ближайшем окружении радикального центра» представляет собой **научно-квалификационную работу, в которой были решены задачи по разработке подходов к синтезу новых стабильных нитроксильных радикалов со спиро-(2-гидроксиметил)циклопентановыми фрагментами и изучены возможности функционализации данных соединений**. Получены нитроксилы, сочетающие высокую устойчивость к восстановлению с повышенными временами спиновой релаксации, имеющие практическую значимость для изучения биомолекул с помощью ЭПР, в том числе проведения исследований в живых системах методом PELDOR. Представленная работа отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, а ее автор Хорошунова Юлия Владиславовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия (химические науки).

Официальный оппонент:

Толстиков Святослав Евгеньевич, кандидат химических наук (специальность 1.4.3 (02.00.03) – Органическая химия), старший научный сотрудник лаборатории многоспиновых координационных соединений.

E-mail: tse@tomo.nsc.ru; тел. (383) 330-81-14, +7 913 907 96 34.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук (МТЦ СО РАН), 630090, г. Новосибирск, ул. Институтская 3а. itc@tomo.nsc.ru.
<https://www.tomo.nsc.ru/>

18.09.2023



Подпись заверяю.
Ученый секретарь МТЦ СО РАН
К.Х.Н. Л.В. Яньшолё
18.09.2023