

«УТВЕРЖДАЮ»

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

Д.Х.Н. _____

А. В. Иванов

«14» сентября 2023 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации

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

Современные методы импульсной ЭПР-спектроскопии (PELDOR) представляют собой весьма полезный инструмент при изучении структуры и динамики сложных биологических объектов – белков, ДНК, клеточных мембран – как *in vitro*, так и в живых клетках. Для этого требуется сайт-специфичное введение в природные макромолекулы специальных парамагнитных спиновых меток, которые впоследствии отвечают за появление аналитического сигнала. Класс относительно стабильных органических радикалов – нитроксидов, получил наиболее широкое распространение в качестве таких соединений. К нитроксидам, претендующим на роль перспективных спиновых меток, предъявляется ряд требований: они должны быть устойчивы к действию биогенных восстановителей, обладать по возможности большими временами спиновой

релаксации и содержать в своей структуре подходящую функциональную группу для ковалентного связывания с изучаемыми объектами.

Таким образом, **актуальность** исследований Юлии Владиславовны обусловлена необходимостью создания новых высокоустойчивых спиновых меток на основе стабильных нитроксильных радикалов. **Задачами** диссертационной работы соискателя был поиск оптимального метода синтеза нитроксидов, удовлетворяющих перечисленным выше условиям, а также разработка способов введения в их структуру специальных функциональных групп. Кроме того, для наиболее перспективных образцов требовалось определить количественные характеристики скорости восстановления и времени спиновой релаксации.

Научная новизна работы, представленной на соискание ученой степени, заключается в том, что:

- 1) предложен эффективный метод синтеза 1,8-бис[гидроксиметил]-6-азадиспиرو[4.1.4.2]тридекан-6-оксида, с итоговым выходом 35% на 11 синтетических стадий, который характеризуется весьма высокой устойчивостью к восстановлению;
- 2) впервые обнаружено, что из-за пространственной близости функциональных групп в конформационно-жестких спироциклических нитроксидах (а также в исходных аминах и их N-алкокси- и N-ацилокси-производных) трансформация гидроксигруппы в боковой цепи спироциклического фрагмента в легко уходящую функцию (мезилатную, тозилатную, фосфониевую) приводит к внутримолекулярному алкилированию, которое может сопровождаться перегруппировкой в производные азепана;
- 3) в результате обнаруженного внутримолекулярного алкилирования и последующей необычной перегруппировки, на примере 2,2-диметил-6-гидроксиметил-1-азаспиرو[4.4]нонана предложен альтернативный способ синтеза малодоступных азепанов;

- 4) установлены особенности химического поведения, возникающие при трансформации гидроксиметильной группы нитроксидов пирролидинового ряда со спироциклическими заместителями в карбоксильную, карбамидную, сложноэфирную функции: из-за повышенной СН-кислотности в α -положении легко реализуется нежелательная рацемизация хирального центра. Это приводит к образованию смеси трёх диастереомеров, может увеличить стерическую доступность нитроксидной группы и, таким образом, негативно повлиять на её устойчивость к восстановлению;
- 5) впервые обнаружено, что окисление спироциклических пирролидинов в нитроксиды действием МСРВА сопровождается окислительным дегидрированием бокового спироциклического фрагмента, предложена возможная схема такого превращения;
- 6) предложен удобный способ функционализации нитроксильных радикалов со спиро-(2-гидроксиметил)циклопентановыми фрагментами путём алкилирования либо ацилирования гидроксиметильных групп. В результате впервые получены спиновые метки, обладающие высокой устойчивостью к восстановлению и высокими временами спиновой релаксации.

Первый, третий и шестой пункты среди перечисленных выше основных достижений диссертационного исследования, по мнению ведущей организации, относятся к результатам, обладающим **наибольшей практической значимостью**.

Работа была поддержана рядом грантов РФФИ (№ 19-13-00235 и 23-23-00617) и РФИИ (№ 17-03-01132 и 18-53-76003), исследования выполнялись в соответствии с планами НИР ФГБУН Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН по приоритетному направлению V.44 «Фундаментальные основы химии» и 1.4.1.1 «Природа химической связи, реакционной способности, механизмов реакций, физико-

химических свойств веществ» («Функционально-ориентированный синтез органических парамагнетиков»).

Достоверность полученных экспериментальных данных и обоснованность сделанных выводов не вызывают сомнений. Благодаря широким возможностям приборного парка ЦКП НИОХ СО РАН в работе использовались современные физико-химические методы установления состава и строения органических соединений, в том числе ЯМР-, ИК-, УФ-, ЭПР-спектроскопия, ГХ-МС и масс-спектрометрия высокого разрешения, элементный анализ, препаративная ВЭЖХ и рентгеноструктурный анализ. Особенно хочется отметить, что из более чем шестидесяти полученных в работе новых химических соединений, структуры 17-ти доказаны данными РСА – бескомпромиссного метода установления конфигурации органических соединений.

Диссертационная работа содержит все необходимые разделы, а именно введение, литературный обзор (глава 1 и подглава 2.1 главы 2), обсуждение результатов собственных исследований (подглава 2.2 и главы 3-5), экспериментальную часть, выводы и список из 228 процитированных источников.

Во введении четко обоснована актуальность проведения исследований, обозначено место данной работы в серии систематических исследований нитроксидов, проводимых в Лаборатории азотистых соединений НИОХ СО РАН, поставлены цели и задачи исследования, сформулированы научная новизна и практическая значимость.

В литературном обзоре подробно анализируются основные методы, применяемые в современной методологии органического синтеза для функционализации аминоспиртов с участием только гидроксигрупп. Имеющиеся подходы логично разделены на окисление спиртовой функции до карбонильной и карбоксильной различными окислительными системами, а также на превращение гидроксильной группы в хорошо уходящую. Последнее достигается путём её протонирования, замены на атом галогена,

либо превращения в сульфонатную или фосфониевую. В отдельной подглаве (2.1) литобзора приводятся современные сведения об использовании внутримолекулярного 1,3-диполярного циклоприсоединения в нитронах при синтезе стерически экранированных нитроксильных радикалов.

Обсуждение результатов собственных исследований изложено в нескольких главах, разделенных по типу изучаемых реакций. Так, в главе 2.2 описываются особенности синтеза спиросочленённых нитроксильных радикалов, содержащих гидроксиметиленовые группы. Ключевую роль в процессе создания спироциклического каркаса играет стадия внутримолекулярного циклоприсоединения алкенового фрагмента к нитронной функции. Главы 3 и 4 посвящены изучению возможности функционализации гидроксиметиленовых групп нитроксидов путём их окисления, либо нуклеофильного замещения. В главе 5 описаны реакции алкилирования и ацилирования гидроксиметиленовых групп спироциклических нитроксидов, на основе которых получены перспективные ацилирующие и алкин-содержащие спиновые метки. Также в этой главе определены ключевые количественные параметры полученных спиновых меток: константы скоростей восстановления нитроксильных радикалов аскорбатом и времена их спиновой релаксации.

В главе 6 даны исключительно подробности экспериментальных процедур, выполненных в диссертационной работе. Все данные спектральных методов (ИК, ЯМР, УФ), элементного анализа, выходы, HRMS, равно как и рисунки двумерных спектров ЯМР, вынесены в отдельное объемное приложение (55 страниц).

Положительное впечатление производит тщательный анализ спектральных данных при доказательстве структур полученных сложных органических веществ, уместны и весьма наглядны приведенные в тексте диссертации картинки одно- и двумерных спектров ЯМР. Соискателем подробно описаны сложности, возникающие при попытках получения целевых соединений, детально рассмотрены возможные причины протекания

незапланированных реакций. Отдельно хочется отметить упорный, неутомимый поиск альтернативных способов реализации задуманных превращений в тех случаях, когда не удаётся их осуществить с первого или второго раза.

Полученные Хорошуновой Юлией Владиславовной результаты вносят существенный вклад в химию нитроксильных радикалов и развитие методологии создания и применения высокостабильных спиновых меток. Диссертация хорошо написана и почти не содержит опечаток. После ознакомления с текстом диссертации и автореферата возникли следующие вопросы и замечания:

1. В первом выводе, а также в тексте главы 2.2 (стр. 66) говорится об использовании литературной методики получения гексагидро-1*H*,6*H*-циклопента[с]пирроло[1,2-*b*]изоксазола, которая была воспроизведена *«с некоторыми модификациями, позволившими увеличить выход продукта»*, однако, ни в автореферате, ни в тексте диссертации не отражена суть этих модификаций.
2. К сожалению, стерические препятствия не позволяют ввести ацетильную защитную группу в амины типа **228** и **253** и избежать, таким образом, внутримолекулярного замещения. Предпринимались ли попытки использовать защитные группы меньшего размера, например, формильную, либо протонирование атома азота с последующим сульфонилированием в отсутствие основания (в литературе известны примеры сульфонилирования спиртов сульфохлоридами, либо ангидридами сульфокислот, не требующие присутствия основания)?
3. Не очень удачной представляется идея выноса выходов полученных соединений в приложение, было бы удобнее видеть их сразу же при прочтении методики получения, а не искать в отдельных таблицах. Кроме того, выходы обычно представляются в граммах и в процентах от теории, однако в таблицах приложения приведен только выход в %.

4. В главе 2.2 на стр. 55 аномальное значение массы молекулярного иона соединения **232b** (схема 75), имеющего массу на 1 меньше расчетной, объясняется возможным *«существованием таутомерного равновесия между нитронной и енгидроксиламинной формами»*. Не понятно, как это может объяснять уменьшение массы молекулярного иона, ведь все таутомеры являются изомерами, с одинаковой брутто-формулой и массой. Кроме того, для схожего по структуре нитрона **232a** не отмечается таких проблем.
5. Стр. 55, *«обнаружено, что добавление небольшого количества ТЕМРО позволяет избежать осмоления реакционной массы в процессе циклоприсоединения»*. Нет пояснений, за счет чего ТЕМРО так влияет на эту реакцию.
6. Далее перечислены все найденные в тексте и схемах немногочисленные ошибки и опечатки. Стр. 14, схема 1, ошибка в структуре соединения **1**; стр. 43, схема 59, ошибка в структуре соединения **185**; стр. 47, схема 68, непонятные символы под стрелкой; стр. 115, соединение **308** описано как *«желтое масло»*, а в экспериментальной части на стр. 156 как *«желтый порошок»*. В автореферате, стр. 16, схема 18, диастереомеры **53a,b** изображены абсолютно одинаково. Вводное слово «Так», расположенное в начале предложения, следует всегда отделять запятой.

Высказанные замечания в основном носят характер уточнений и пожеланий, не являются принципиальными и не снижают достоинств диссертационной работы, которая выполнена на высоком современном уровне. В целом диссертационная работа Хорошуновой Ю. В. является завершенной научно-квалификационной работой, в которой предложено решение актуальной задачи в области органической химии, а именно разработаны простые методы синтеза нитроксильных радикалов, высокоустойчивых к восстановлению и имеющих высокие времена спиновой

релаксации. Полученные теоретические результаты могут быть использованы в спецкурсах по органической химии, читаемых на химических факультетах Российских университетов: МГУ, Южного федерального университета (г. Ростов-на-Дону), Саратовского национального исследовательского государственного университета им. Н.Г. Чернышевского (г. Саратов), МИТХТ (г. Москва), СПбГУ (Технологический институт) (г. Санкт-Петербург), Казанского (Приволжского) федерального университета (г. Казань). Практические результаты могут заинтересовать организации, занимающиеся синтезом и исследованием свободных радикалов, дизайном и применением спиновых меток при изучении строения и динамики биомакромолекул (НИОХ им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН, Международный томографический центр СО РАН).

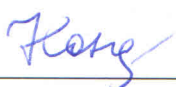
Текст автореферата и четырёх статей, опубликованных автором в ведущих высокорейтинговых международных рецензируемых журналах, в полной мере передают содержание диссертационной работы. Четвёртая статья была опубликована совсем недавно, 15 июля 2023 года (поэтому упоминания о ней нет в автореферате и диссертации) в высокорейтинговом журнале (Q1) *International Journal of Molecular Sciences*. **2023**, 24, 11498. Также результаты выполненной работы были широко представлены на всероссийских и международных конференциях, всего опубликованы тезисы 18 докладов. Тема диссертационного исследования соответствует заявленной специальности 1.4.3 Органическая химия.

По актуальности, объёму выполненного исследования, научной новизне, достоверности и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Хорошуновой Юлии Владиславовны «Синтез и реакции нитроксильных радикалов пирролидинового ряда со спиро-(2-гидроксиметил)циклопентановыми фрагментами в ближайшем окружении радикального центра» **соответствует требованиям ВАК**, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук

(п. 9-14 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г., в редакции Постановления Правительства РФ от 28 августа 2017 г.), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Отзыв на диссертационную работу заслушан и утвержден на объединенном научном семинаре Лаборатории галогенорганических соединений, Лаборатории фотоактивных соединений и Лаборатории фармацевтической и медицинской химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук (протокол № 14 от 12.09.2023).

Отзыв составил старший научный сотрудник Лаборатории галогенорганических соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук, к.х.н. Кондрашов Евгений Владимирович.

 /Кондрашов Е.В./

Адрес: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук (ИрИХ СО РАН), 664033, г. Иркутск, ул. Фаворского, 1.

e-mail: ekondrs@gmail.com;

тел: (395) 251-14-34.

Адрес официального сайта: <https://www.irkinstchem.ru/>

Подпись с.н.с. к.х.н. Е.В. Кондрашова заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета ИрИХ СО РАН

к.х.н. Т.Н. Комарова

