

СТЕНОГРАММА

заседания диссертационного совета 24.1.192.01

на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки

Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова

Сибирского отделения Российской академии наук (НПОХ СО РАН)

г. Новосибирск

6 октября 2023 г.

ЗАЩИТА ДИССЕРТАЦИИ

младшим научным сотрудником Лаборатории азотистых соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук Хорошуновой Юлией Владиславовной на тему: «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.

Научный руководитель: к.х.н., доцент Кирилук Игорь Анатольевич

Официальные оппоненты:

Постников Павел Сергеевич, доктор химических наук, профессор исследовательской школы химических и биомедицинских технологий Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», г. Томск;

Толстиков Святослав Евгеньевич, кандидат химических наук, старший научный сотрудник Лаборатории многоспиновых координационных соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук (МТЦ СО РАН), г. Новосибирск.

Ведущая организация: «Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук» (ИрИХ СО РАН), г. Иркутск

На заседании присутствовали 17 членов диссертационного совета из 21, в том числе:

1. Волчо Константин Петрович	д.х.н., проф. РАН, Председатель	02.00.03
2. Лузина Ольга Анатольевна	д.х.н., Учёный секретарь	02.00.03
3. Багрянская Елена Григорьевна	д.ф.-м.н., Член совета	01.04.17
4. Бардин Вадим Викторович	д.х.н., Член совета	02.00.08
5. Бородкин Геннадий Иванович	д.х.н., Член совета	02.00.03
6. Артемьев Александр Викторович	д.х.н., Член совета	02.00.03
7. Зибарев Андрей Викторович	д.х.н., Член совета	02.00.03
8. Карпов Виктор Михайлович	д.х.н., Член совета	02.00.03
9. Колтунов Константин Юрьевич	д.х.н., Член совета	02.00.03
10. Макаров Александр Юрьевич	д.х.н., Член совета	02.00.03
11. Малыхин Евгений Васильевич	д.х.н., Член совета	02.00.03
12. Меженкова Татьяна Владимировна	д.х.н., Член совета	02.00.03
13. Платонов Вячеслав Евдокимович	д.х.н., Член совета	02.00.03
14. Салахутдинов Нариман Фаридович	д.х.н., Член совета	02.00.03
15. Ткачев Алексей Васильевич	д.х.н., Член совета	02.00.03
16. Шульц Эльвира Эдуардовна	д.х.н., Член совета	02.00.03
17. Яровая Ольга Ивановна	д.х.н., Член совета	02.00.03

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Второй пункт нашей сегодняшней повестки дня – это защита диссертации на соискание степени кандидата химических наук по специальности «органическая химия» Хорошуновой Юлией Владиславовной. Слово предоставляется Ольге Анатольевне.

Ученый секретарь диссертационного совета – д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна:

В диссертационном деле Юлии Владиславовны имеется заявление, поданное ей в совет 29 июня 2023 года; копия диплома специалиста Новосибирского национального исследовательского государственного университета 2019 года по специальности 04.05.01 «Фундаментальная и прикладная химия»; справка о сдаче кандидатских экзаменов; список научных трудов; отзыв научного руководителя (кандидат химических наук, доцент Кирилюк Игорь Анатольевич); заключение организации, в которой выполнялась диссертация; отзыв ведущей организации (ведущая организация – Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского); имеются два отзыва оппонентов; 2 отзыва на автореферат; проект заключения диссертационного совета. Все необходимые для защиты документы в наличии. Юлия Владиславовна, пожалуйста, приступайте к докладу.

Хорошунова Юлия Владиславовна:

Добрый день!

Тема моей работы: «Синтез и реакции нитроксильных радикалов пирролидинового ряда со спиро-(2-гидроксиметил)циклопентановыми фрагментами в ближайшем окружении радикального центра».

Нитроксильные радикалы представляют большой интерес в качестве спиновых меток для решения задач структурной биологии, в том числе, и для проведения исследований в живых системах. Для этих целей нитроксильные радикалы должны одновременно обладать высокой устойчивостью к восстановлению и высокими временами спиновой релаксации. При переходе от тетраметильных нитроксильных радикалов к тетраэтильным их устойчивость резко возрастает, однако времена релаксации остаются невысокими. Переход к спироциклическим радикалам приводит к росту времён спиновой релаксации, однако такие радикалы проигрывают по устойчивости своим тетраэтильным аналогам. Нитроксильные же радикалы с двумя спиро-(2-гидроксиметил)циклопентановыми фрагментами могут сочетать в себе обе эти характеристики.

В Лаборатории азотистых соединений НИОХ СО РАН был предложен подход к синтезу таких структур, который заключается в получении алкенилнитронов, внутримолекулярной реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения, раскрытия

изоксазолидинового цикла и окислении. Получаемые радикалы содержат вблизи радикального центра гидроксиметильную группу, которая направлена строго в сторону нитроксильной группы. В результате радикалы с двумя такими спироциклическими фрагментами показывают высокую устойчивость к восстановлению. А функционализация такого гидроксиметильного фрагмента может позволить выйти нам к спиновым меткам, в том числе, и с двумя группами пришивки.

Целью настоящей работы является разработка подходов к синтезу спиновых меток, сочетающих высокую устойчивость к восстановлению с высокими временами спиновой релаксации и пригодных для исследований в живых системах методом PELDOR. Были поставлены задачи работы:

1) Разработка методов синтеза нитроксильных радикалов со спиро-(2-гидроксиметил)циклопентановыми фрагментами; и

2) исследование реакций полученных радикалов по гидроксигруппе с целью получения функциональных производных, в том числе, спиновых меток:

- это исследование реакций активации ОН-группы радикалов к нуклеофильному замещению;

- исследование реакций окисления гидроксиметильного фрагмента в карбоксильный;

- исследование реакций алкилирования и ацилирования ОН-групп.

Сначала предложенный подход построения спироциклического фрагмента был опробован на производных пирролин-1-оксида **3a-c**, которые различаются заместителями в положении 5 гетероцикла. Так, присоединением к ним пентенилмагнийбромида с последующим гидролизом были получены гидроксилламины **4a-c**, которые окисляли в кетонитроны **5a-c**. Затем проводили процесс внутримолекулярного 1,3-диполярного циклоприсоединения в условиях микроволнового излучения с получением соответствующих циклоаддуктов **6a-c**. Потом проводили восстановительное раскрытие изоксазолидинового цикла системой цинк/уксусная кислота, получая аминоспирты **7a-c**. Затем проводили защиту ОН-группы ацилированием, получая соответствующие производные **8a-c**, которые окисляли *мета*-хлорнадбензойной кислотой в радикалы **9a-c**. И их выдерживание в метанольном растворе аммиака привело нас к нитроксильным радикалам **10a-c**. Данные радикалы интересны нам как модельные соединения для разработки способов дальнейшей функционализации гидроксиметильной группы. По данной части работы нами была опубликована статья.

Предложенный подход построения спироциклических фрагментов может быть использован и для построения диспироциклических нитроксильных радикалов. Так, исходя из 1,4-дибромбутана и незамещенного гидроксилламина, был получен

N,N-дизамещённый гидроксиламин **12**, который затем окисляли желтым оксидом ртути в альдонитрон **13**. Присоединением к нему пентенилмагнийбромида с последующим гидролизом и окислением был получен кетонитрон **15**, однако наряду с ним образовывалось и некоторое количество изомерного альдонитрона, который был крайне трудно отделим. В результате в процесс циклоприсоединения пришлось вводить смесь нитронов. Процесс сопровождался очень сильным осмолением реакционной массы, в результате как выделение циклоаддукта **16** было затруднено, так и проведение следующей стадии – раскрытия изоксазолидинового цикла – также было осложнено.

Поэтому нам целесообразным показалось попробовать найти другой способ получения соединения **16**. И анализ литературы позволил обнаружить нам методику, в которой получали его, исходя из хлорбутирилхлорида **26**. С некоторыми модификациями мы эту методику воспроизвели. Так, присоединением пентенилмагнийбромида был получен кетон **27**, который затем взаимодействием с незамещённым гидроксиламином, последующей циклизацией и циклоприсоединением привёл чисто и с высоким выходом к нужному нам соединению **16**. Далее мы проводили окислительное раскрытие изоксазолидинового цикла под действием *мета*-хлорнадбензойной кислоты, получая альдонитрон **17**. Для построения второго спироциклического фрагмента мы получали из этого нитрона через присоединение реактива Гриньяра и окисление кетонитрон **20**, проводили процесс циклоприсоединения, раскрытия изоксазолидинового цикла и получали аминоспирт **22**. Затем уже его окисляли в нитроксильный радикал **25**, аналогично описанному ранее. Выходы соединений представлены на слайде.

Судя по полученным данным РСА для аминоспирта **22**, а также радикалов **24** и **25**, процесс циклоприсоединения алкенилнитрона **20** происходит таким образом, что подход двойной связи к нитронной группе осуществляется со стороны, противоположной уже имеющемуся в молекуле гидроксиметильному фрагменту. В результате во всех последующих соединениях функциональные группы расположены по разные стороны относительно плоскости пирролидинового кольца.

Интересно отметить, что при окислении аминов **8с** и **23** наряду с ожидаемым образованием нитроксильных радикалов **9с** и **24** образовались дополнительные продукты – радикалы **28** и **29**, которые содержат двойную C=C связь. Их строение было установлено методом ЯМР после получения соответствующих диамагнитных производных **30** и **29-red**. Также нами был предложен и возможный механизм данного превращения.

Дальнейшая часть работы направлена на разработку способов функционализации гидроксиметильного фрагмента, чтобы получить радикалы-спиновые метки. Возможным вариантом может быть активация ОН-группы к нуклеофильному замещению. Однако

неожиданно оказалось, что введение модельного нитроксильного радикала **10с** как в условиях реакции мезилирования, так и реакции Аппеля приводят не к радикалу с хорошей уходящей группой, а к соединению **6с**. По-видимому, это происходит в результате близкого пространственного расположения нитроксильной группы и гидроксиметильного фрагмента. Для предотвращения внутримолекулярного участия кислорода нитроксильной группы нитроксильный фрагмент можно защитить. Так, мы получили бензильный алкоксиамин **33**, который затем ввели в реакцию мезилирования. Но и в этом случае мы ожидаемого мезилата не смогли получить. Продуктами реакции оказались четыре соединения – соединение **6с**, а также новые производные азепана **34**, **35** и **36**. Также нами было получено и бензоильное производное **37**, которое ввели в условия реакции Аппеля. В этом случае продуктами оказались вместо ожидаемого бромида производные азепана **38** и **39** и нитроксильный радикал **40**. Его образование можно объяснить внутримолекулярной перэтерификацией с последующим окислением. Тогда нам стало интересно, что же будет в случае *N*-незамещённого производного? Амин **7с** в этих условиях приводит к продукту внутримолекулярного алкилирования по атому азота – азетидину **41**, строение которого было доказано с помощью РСА его соли с HBr. Данное соединение мы вводили в реакцию метилирования избытком йодметана и затем обрабатывали влажным оксидом серебра с последующим нагреванием, что привело к продукту **43** в качестве единственного изомера.

В качестве возможного объяснения механизма образования азепановых производных, можно предположить такой, что происходит внутримолекулярное алкилирование по атому азота с образованием соответствующих *N*-алкокси или *N*-ацилоксиаммониевых солей **45**, которые далее подвергаются либо элиминированию типа Гофмана (путь А, С, D), либо типа Коупа (путь В). По данной части работы также была опубликована статья.

Соединения **21** и **22** содержат в своей структуре аналогичный спиро-(2-гидроксиметил)циклопентановый фрагмент, поэтому небезынтересным было бы изучить и их поведение в условиях активации ОН-группы. Соединение **21** в условиях реакции Аппеля приводит к алкоксиаммониевой соли **46**. Активация же обеих ОН-групп аминоспирта **22** приводит к симметричной напряжённой четвертичной аммониевой соли **47**. Таким образом, активация ОН-группы к нуклеофильному замещению не позволяет сохранить столь привлекательную для нас спироциклическую структуру молекул.

Но можно другой вариант функционализации использовать – это окислительный путь. Однако оказалось, что непосредственное окисление нитроксильного радикала **10а** системой оксоаммониевая соль ТЕМРО/хлорит натрия не позволяет получить карбоновую

кислоту: процесс приводит к осмолению. Выходом могла бы стать временная защита радикального центра. Так, мы получили бензильный алкоксиамин **49**, провели его щелочной гидролиз, получив диол **50**, и затем его окислили системой оксоаммониевая соль TEMPO/хлорит натрия, получив дикарбоновую кислоту **51**. В аналогичное превращение мы ввели полученный ранее алкоксиамин **33**, получив кислоту **52**.

Для снятия бензильной защиты соединение **51** вводили в реакцию каталитического гидрирования. Однако оказалось, что вместо ожидаемого гидроксилamina продуктом реакции была аминокислота **53**, строение которой надежно доказано с помощью РСА. По-видимому, это связано с влиянием близко расположенных карбоксильных групп, поскольку известно, что в кислой среде процесс гидрирования облегчается. Тогда мы попробовали защитить карбоксильные группы, получив сложный эфир **54**, и его вводить в реакцию гидрогенолиза, но в этом случае продуктами оказались три соединения: **55**, **56** и **53**. В отличие от алкоксиамина **51** с алкоксиамина **52** удалось снять бензильную защиту без разрыва связи N-O, однако последующее окисление привело к смеси радикалов, которые, согласно данным ЯМР после восстановления смеси, представляют собой диастереомеры. Структура основного изомера была установлена методом РСА. В нём карбоксильная группа направлена в сторону нитроксильной.

Подойти к нитроксильному радикалу с карбоксильными функциями можно и из другого предшественника – из аминспирта. Так аминспирты **22** и **7c** были окислены по Джонсу в соответствующие аминокислоты **53** и **60**, которые затем вводили в реакцию этерификации с получением сложных эфиров **55** и **61**. Далее их окисляли, получая радикалы **59** и **62**. Оказалось, что при хранении соединения **59** в нём начинают накапливаться два дополнительных продукта. А попытки повторной перекристаллизации приводят к тому, что выпадает уже не кристаллическое вещество, а масло. Данные факты могут свидетельствовать об изменении конфигурации метинового атома водорода, находящегося в α -положении к сложноэфирной группе, в результате чего происходит образование всех трёх возможных диастереомеров **59a-c**. Аналогичная ситуация наблюдалась и для нитроксильного радикала **62** – его выдерживание при нагревании в присутствии основания привело к образованию дополнительного продукта. Оба были выделены и, согласно данным ЯМР после восстановления, действительно оказались диастереомерами.

Тогда мы попробовали не хранить соединения **59** и **62**, а сразу же вводить в реакцию щелочного гидролиза, чтобы избежать процесса изомеризации. Но в обоих случаях нами были получены трудно разделяемые смеси кислот: трёх – **63a-c** и двух – **58a-b**.

Поскольку сложный эфир **59** является метиловым эфиром, то его гидролиз можно было бы провести, не используя щелочную среду, которая вызывает енолизацию, а под действием LiI. Но и в этом случае процесс приводил к изомеризации.

По-видимому, высокая СН-кислотность связана с сильным акцепторным влиянием близко расположенной нитроксильной группы. Поэтому мы попробовали её восстановить в соответствующий гидроксиламин, на нём в инертной атмосфере провести щелочной гидролиз, а затем уже окислить в нитроксильный радикал. В результате была получена также смесь трёх кислот **63a-c**, однако со значительным преобладанием одного из изомеров (**63a**). Его строение было установлено методом РСА: в нём обе карбоксильные группы направлены в сторону нитроксильной.

Также мы попробовали получить соответствующие амиды, поскольку их кислотность должна быть ниже, чем у эфиров. Так, из сложных эфиров **55** и **61** были получены амиды **64** и **66**, которые были окислены в соответствующие нитроксильные радикалы, правда, выходы оказались здесь невысокими. И их гидролиз мог бы привести к диастереомерно чистым карбоновым кислотам **63** и **58**. Но процесс привёл к осмолению.

Таким образом, можно подвести промежуточные итоги. Поскольку при активации ОН-группы к нуклеофильному замещению внутримолекулярный процесс происходит быстрее, чем замещение внешним нуклеофилом, то для получения функциональных производных спироциклического строения данный способ не применим. Окисление: несмотря на то, что нам удалось получить нитроксильные радикалы с карбоксильной группой нужной для нас конфигурации, получать на их основе спиновые метки нецелесообразно, поскольку в них метиновый атом водорода будет также находиться рядом с активированным карбонильным фрагментом, что повлечёт изомеризацию меток. Остаётся возможность ввести полученные радикалы в реакции, в которых бы ОН-группы выступали бы в роли нуклеофилов: в реакции ацилирования или алкилирования ОН-групп.

Соединение **25** было введено нами в реакцию с избытком карбонилдиимидазола, при этом было получено соединение **68**. Это спиновая метка, и в ней два ацилирующих фрагмента, поэтому при подходящим образом расположенных первичных амино-группах биомолекулы пришивка может происходить по обеим. Для демонстрации этого, мы попробовали ввести соединение **68** в реакцию с модельным амином, получив при этом симметричное производное **69**. Другая возможность получить ацилирующую спиновую метку из радикала **25** — это ввести его в реакцию с изоцианатом, молекула которого содержала бы дополнительную функциональную группу. Так, был получен нами сложный

эфир **70**, гидролиз которого привёл к карбоновой кислоте **71**, которая представляет собой ацилирующую спиновую метку.

Последнее время большую популярность набирают спиновые метки, которые присоединяются к биомолекулам через реакции между функциональными группами, не встречающимися в живых системах. Как пример, реакция азид-алкинового циклоприсоединения. И из радикала **25** можно получить азид-содержащую спиновую метку, для чего мы его ввели в реакцию с хлорацетилхлоридом, получив дихлорпроизводное **72**, которое затем уже превратили в азид **73**. Можно получить также из диола **25** спиновые метки с терминальным ацетиленовым фрагментом. Для этого радикал **25** металлизировали гидридом натрия, а затем алкилировали пропаргилбромидом, получая симметричную и несимметричную спиновые метки **74** и **75** с терминальным ацетиленовым фрагментом. Несимметричное производное **75** затем вводили в реакцию медь(I)-катализируемого азид-алкинового циклоприсоединения, которое после аммонолиза привело к спин-меченной галактозе **77**.

Данное соединение, а также нитроксильный радикал **25** были переданы коллегам из Лаборатории магнитной радиоспектроскопии для изучения времён спиновой релаксации. Для сравнения ими также были изучены и тетраметильные аналоги. И как можно видеть из данных таблицы, при температурах как 80 К, так и 120 К полученные значения времён спиновой релаксации для спироциклических производных гораздо больше таковых, чем у обычных тетраметильных радикалов.

Ряд радикалов также был изучен коллегами и на устойчивость к восстановлению. Полученные значения констант скорости восстановления представлены в таблице. Как можно видеть, с ростом объёма заместителей при нитроксильном центре в ряду диметил-, спироциклогексил-, диэтил- происходит увеличение устойчивости радикалов к восстановлению, однако оно не столь существенно: радикал с двумя спироциклическими фрагментами гораздо более устойчивый, а производные, полученные на его основе обладают ещё большей устойчивостью, которая уже сравнима с устойчивостью тетраэтильных нитроксильных радикалов, которые пригодны для проведения исследований в живых системах. Таким образом, нами на примере соединения **77** показано достижение поставленной в работе цели: мы получили спиновые метки, которые отличаются высокой устойчивостью к восстановлению и обладают высокими временами спиновой релаксации.

Выводы. 1) Нами был найден удобный, более простой, способ синтеза нитроксильного радикала пирролидинового ряда с двумя спиро-(2-гидроксиметил)циклопентановыми фрагментами при нитроксильном центре. Смогли мы

его получить с выходом 35% за 11 стадий из доступных соединений. Также показано, что данный радикал обладает высокой устойчивостью к восстановлению, превышающей устойчивость всех известных спироциклических нитроксильных радикалов.

2) Также впервые обнаружено, что окисление спироциклических пирролидинов в соответствующие нитроксильные радикалы под действием *мета*-хлорнадбензойной кислоты может сопровождаться формальным дегидрированием спироциклического фрагмента.

3) Показано, что в условиях активации ОН-группы к нуклеофильному замещению как на нитроксильных радикалах, так и на их предшественниках (аминах, алкоксиаминах, ацилоксиаминах) происходит вместо замещения внешним нуклеофилом внутримолекулярное алкилирование, которое далее может сопровождаться перегруппировками с образованием производных азепана.

4) Обнаружено, что нитроксильные радикалы со спиро-(2-метоксикарбонил)циклопентановыми фрагментами в α -положении к нитроксильной группе претерпевают изменение конфигурации асимметрических центров при сложноэфирных группах, чего не наблюдалось на диамагнитных предшественниках.

5) Показано, что функционализация нитроксильных радикалов со спиро-(2-гидроксиметил)циклопентановыми фрагментами возможна через реакции ацилирования и алкилирования ОН-групп. С помощью этих превращений были получены спиновые метки, способные присоединяться к биомолекулам через ацилирование или азид-алкиновое циклоприсоединение и сочетающие высокую устойчивость к восстановлению с повышенными временами спиновой релаксации при температурах в диапазоне 80-120 К.

По диссертационной работе опубликованы 3 статьи, а также 18 тезисов докладов.

Благодарю за внимание!

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Спасибо, Юлия Владиславовна. Вопросы, пожалуйста. Да, Вячеслав Евдокимович.

Член диссертационного совета – д.х.н. Платонов Вячеслав Евдокимович:

То, что Вы в своей работе очень значительное внимание уделяете сохранению нитроксильного радикала с помощью алкильных групп, спиро-соединений, это похвально. Но у меня вот какой вопрос в связи с этим. Нельзя ли в соединение ввести несколько нитроксильных радикальных групп, их тоже попробовать экранировать алкильными группами, спиро-соединениями. Ведь если одна нитроксильная группировка будет восстановлена в биомолекуле, то остальные могут сохраниться и будут работать. И в

результате, может, можно будет брать меньшую концентрацию вот таких соединений для решения тех или иных задач в биомолекулах. Что Вы думаете по этому поводу?

Хорошунова Юлия Владиславовна:

Я могу только предположить, что если мы изначально возьмём бирадикал или ещё большее количество нитроксильных центров, то... Цель вообще какая? Нам нужно получить спиновые метки и измерить расстояния с помощью них. Для этого вводится в биомолекулу пара спиновых меток. А если мы изначально берём уже что-то очень сложное, то сможем ли мы адекватный результат-то потом получить?

Член диссертационного совета – д.х.н. Платонов Вячеслав Евдокимович:

То есть, Вы пока не можете мне ничего такого сказать, насколько это реально?

Хорошунова Юлия Владиславовна:

Получить бирадикал, например, можно.

Член диссертационного совета – д.х.н. Платонов Вячеслав Евдокимович:

Да. Бирадикал, например, возьмём. Так что?

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

А надо ли? Вы сказали, что получить можно. Теперь ещё раз поясните, надо получать или нет?

Член диссертационного совета – д.х.н. Платонов Вячеслав Евдокимович:

А вот эти бирадикалы, если бы Вы их получили, они предпочитали бы быть в триплетном состоянии или в синглетном? Ну, в синглетном маловероятно, я думаю. Ладно, спасибо.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Да, Алексей Васильевич.

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Ткачев Алексей Васильевич:

Покажите, пожалуйста, слайд 15 сначала. Вот Вы здесь говорите о том, что у Вас происходит изменение конфигурации, по сути, эписмеризация. Здесь Вы не говорите ничего о причинах, а вот в автореферате у Вас написано: «Изменение конфигурации метиновых протонов сложных эфиров есть следствие их высокой СН-кислотности, которая, вероятнее всего, связана с тем-то и с тем-то». Именно сложных эфиров. Теперь покажите слайд 13. Вот здесь самая последняя строчка: превращение **57** в **58** – никаких сложных эфиров нет, а конфигурация точно также меняется. У Вас есть какие-нибудь объяснения?

Хорошунова Юлия Владиславовна:

Здесь есть только предположение пока.

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Ткачев Алексей Васильевич:

Можете высказать?

Хорошунова Юлия Владиславовна:

Были наблюдения, что в процессе гидрирования происходит включение... В общем, если проводить дейтерирование, то почему-то включались не только атомы дейтерия, а ещё и атомы водорода, обычного.

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Ткачев Алексей Васильевич:

Куда включались?

Хорошунова Юлия Владиславовна:

Если гидрировать соединение с кратной связью, то по этой кратной связи вставляли не только атомы дейтерия, но и обычные атомы водорода.

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Ткачев Алексей Васильевич:

А при гидрировании чего? Можете показать?

Хорошунова Юлия Владиславовна:

Это я пока ещё не к этому. И поэтому было предположение, что, возможно, процесс гидрирования обратим. Возможно, здесь тоже происходит такой обратимый процесс, из-за которого мы в итоге имеем смесь изомеров.

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Ткачев Алексей Васильевич:

Гидрирование...дейтерирование...странно...

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Это на стадии **52** в **57** или **57** в **58**?

Хорошунова Юлия Владиславовна:

52 в **57**.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

То есть, у Вас ионизация происходит раньше? У Вас **57** – один диастереомер, или Вы не знаете?

Хорошунова Юлия Владиславовна:

А мы не выделяли его как вещество.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

То есть, может, на этой стадии.

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Ткачев Алексей Васильевич:

А может это быть связано с более простыми вещами? (Ну, они так на картинке могут быть более сложными). У Вас и кислоты, и сложные эфиры эпимеризуются практически одинаково. Так? Хотя СН-кислотность кислот, точнее анионов кислот, гораздо меньше, чем СН-кислотность сложных эфиров.

Хорошунова Юлия Владиславовна:

Но мы на кислотах не наблюдали.

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Ткачев Алексей Васильевич:

Как? Ну, вот у Вас окисление под действием кислорода воздуха: кислота превращается в смесь эпимеров.

Хорошунова Юлия Владиславовна:

Я имела в виду, если мы чистую берём радикал-кислоту, то на ней при хранении не было видно, что она изомеризовалась, и что-то ещё там получилось.

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Ткачев Алексей Васильевич:

А в реакции это происходит. Просто, может, у Вас происходит перенос протона из α -положения к сложноэфирной или карбоксильной группе на кислород нитроксильного радикала. Пятичленное переходное состояние, ничего страшного... Не думали над этим? Вопрос в том, что Вам как-то надо объединить процесс эпимеризации для кислот и для сложных эфиров. Скорее всего, он один и тот же, одинаков. То есть, у Вас соображений пока нет?

Хорошунова Юлия Владиславовна:

Нет.

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Ткачев Алексей Васильевич:

Хорошо, спасибо.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Александр Викторович?

Член диссертационного совета – д.х.н., Артемьев Александр Викторович:

Спасибо. У меня вопрос тоже по стереохимии. У Вас множество хиральных центров в этих продуктах. Как Вы доказывали абсолютную конфигурацию в конечных продуктах?

Хорошунова Юлия Владиславовна:

Все конечные продукты представляют собой энантиомерную смесь.

Член диссертационного совета – д.х.н., Артемьев Александр Викторович:

У Вас некоторые продукты написаны, нитроксильные радикалы, где конкретно конфигурация стереоцентров указана. По крайней мере, судя по приведённым формулам, можно так заключить.

Хорошунова Юлия Владиславовна:

У меня отражено только, что находятся по разные стороны пирролидинового кольца.

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Ткачев Алексей Васильевич:

То есть, показана относительная конфигурация?

Хорошунова Юлия Владиславовна:

Да.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Не абсолютная.

Член диссертационного совета – д.х.н., Артемьев Александр Викторович:

Я отсюда не вижу, но вот эти чёрточки как будто там пунктирчиком и жирная стрелка. Ладно. Тогда в продолжение предыдущего вопроса – на этом слайде последняя стадия: как Вы доказывали, что у Вас эпимеризация происходит?

Хорошунова Юлия Владиславовна:

Мы получили в итоге после окисления смесь двух соединений. Это были радикалы. Мы провели восстановление и методом ЯМР увидели, что это два диастереомера.

Член диссертационного совета – д.х.н., Артемьев Александр Викторович:

Всё понял, спасибо. Ещё можно вопрос? У Вас много данных рентгеноструктурного анализа. Вы в каких-то случаях не наблюдали спонтанного расщепления на индивидуальные энантиомеры? Обращали внимание на такие вещи? Все они у Вас в centrosymmetric пространственных группах кристаллизуются?

Хорошунова Юлия Владиславовна:

Насколько я помню, когда разговаривала с Рыбаловой Татьяной Валерьевной, она всегда говорила, что там смесь энантиомеров, и кристаллизуются оба.

Член диссертационного совета – д.х.н., Артемьев Александр Викторович:

Всё, понял. Спасибо большое.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

А в пирролидиновом цикле азот, его можно защитить, например, трет-бутилоксикарбонилем? Превратить его в амид и дальше проводить Ваши трансформации?

Хорошунова Юлия Владиславовна:

Поскольку это положение пространственно затруднённое, туда не входит ничего.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

А Вы пробовали?

Хорошунова Юлия Владиславовна:

Это ранее ещё было показано. И в моей работе на примере ацилирования. Ацилирование происходило по ОН-группам, а по азоту – нет, хотя избыток был.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Понятно. Скажите, вот Вы получали и сложные эфиры, и простые – Ваши конечные нитроксильные радикалы. А вот эти сложные эфиры, они насколько могут быть устойчивы в биологических средах? Это изучалось, нет? Играет какую-то роль пространственная затруднённость?

Хорошунова Юлия Владиславовна:

Пока в биологических образцах мы не проводили изучение.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Ладно, не Вы, так в общих чертах.

Хорошунова Юлия Владиславовна:

Можно ещё раз вопрос повторить?

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Вы в качестве конечных продуктов использовали сложные эфиры и простые эфиры. Сложные эфиры, естественно, могут разваливаться в биологических средах под воздействием различных ферментов и так далее, и тому подобное. А насколько Ваши сложные эфиры перспективны для этого исследования? Насколько они устойчивы химически? Не к восстановлению нитроксильной группы, а к расщеплению сложноэфирной? Вот, например, соединение **73**. Сделаете из него что-нибудь полезное, а потом Ваша сложноэфирная группа гидролизуеться и нитроксильный радикал будет плавать отдельно от меченного белка.

Хорошунова Юлия Владиславовна:

Такой риск вообще есть. Поэтому мы попытались уже получать более устойчивые уретановые фрагменты, которые не должны так развалиться.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

А это как-то проверялось? Есть простые способы, когда эфиры выдерживаются в присутствии крови, и смотрится, что с ними происходит.

Хорошунова Юлия Владиславовна:

На этих соединениях не было сделано.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Ещё вопросы? Да, Ольга Ивановна.

Член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Ивановна:

А можно следующий слайд, наверное? Вот здесь когда Вы делаете реакцию с пропаргилбромидом, Вы получаете симметричный и монозамещённый продукты – 74 и 75. А цель была какая? Вы хотели получить симметричный или только монозамещённый?

Хорошунова Юлия Владиславовна:

Мы хотели получить оба. Поэтому мы специально взяли 1,5 эквивалента, чтобы получить и то, и другое.

Член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Ивановна:

А в этом есть логика?

Хорошунова Юлия Владиславовна:

Нам надо было так.

Член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Ивановна:

Может быть, взять значительный избыток и получить сразу дизамещённый, и недостаток, например, чтоб получить монозамещённый. Нет? Хорошо.

Тогда вопрос немного другой: а какие лучше, какие полезнее с точки зрения конечной цели? В смысле, что вводить нужно заместители по обоим хвостам от нитроксила или только по одному, как у Вас 77 сделан?

Хорошунова Юлия Владиславовна:

Если по обоим концам, то он по обоим концам сможет пришиваться. Радикал будет более экранирован пространственно, ещё более устойчивая конструкция получится, чем если он будет пришит только по одному, а второй будет свободным.

Член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Ивановна:

То есть, эти работы планируются в дальнейшем, я правильно понимаю?

Хорошунова Юлия Владиславовна:

Да.

Член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Ивановна:

Так же, как и с азидами Вы будете делать? Который сложноэфирный азид, номер 73?

Хорошунова Юлия Владиславовна:

Да, было бы интересно посмотреть, как оно пришивается. Может ли двумя концами действительно к биомолекуле пришиваться.

Член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Ивановна:

Понятно. То есть, эта работа будущего?

Хорошунова Юлия Владиславовна:

Да.

Член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Ивановна:

Хорошо, спасибо.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Елена Григорьевна?

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Багрянская Елена Григорьевна:

В настоящее время наиболее стабильными являются тетраэтильные радикалы. Вот у Вас тоже стабильные радикалы синтезированы. Скажите, пожалуйста, насколько более сложный синтез? У Вас 11 стадий. А для тетраэтильного, соответственно, я не могу сказать сколько. Там более простой синтез? Не можете сказать, где более? То есть, у Вас в качестве стандарта как раз по стабильности выступал тетраэтильный радикал нитроксильный, так?

Хорошунова Юлия Владиславовна:

Способ построения тетраэтильных радикалов, который Добрынин Сергей Александрович разработал, позволяет быстрее делать такие радикалы, чем это было ранее в работах.

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Багрянская Елена Григорьевна:

Проще и дешевле?

Хорошунова Юлия Владиславовна:

Да. Этот способ быстрее даёт возможность получить радикал, чем у меня.

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Багрянская Елена Григорьевна:

Понятно. А вот скажите, пожалуйста, на самом деле вот эти две группы, они нужны для того, чтобы жёстко пришить и чтобы не болтался радикал относительно биомолекулы, да? И тогда очень удобно, и получается более чёткая информация, если мы сможем пришить, но пока мы не смогли. У нас всегда одно пришивается, а вторая группа болтается, не пришивается, и с ней сразу происходят всякие преобразования. Но я хочу сказать, что с тетраэтильными тоже возможна такая же ситуация, что можно было за два конца пришить к молекуле?

Хорошунова Юлия Владиславовна:

Возможно. Такие работы есть. Там пришивается по верху, по 3 и 4 положению.

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Багрянская Елена Григорьевна:

По верху. А тетраэтильная часть остаётся, и эти группы по-прежнему экранируют? То есть, они стабильность обеспечивают. А здесь у Вас преимущество в том, что у Вас

длинная электронная релаксация, которая важна при азоте. При гелии там будет всё равно. Я имею в виду для измерения расстояний. А в случае азотных температур, то есть, при более высоких температурах, Ваши радикалы имеют преимущество. Так понимаю, что в этом, собственно, и есть преимущество этих радикалов по отношению к тетраэтильным?

Хорошунова Юлия Владиславовна:

Да.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Скажите, а чтобы привязывать соединение **74**, допустим, или **73** к мишени, соответственно, этот белок должен иметь на близком расстоянии две азидные группы или два фрагмента ацетиленовых. Так?

Хорошунова Юлия Владиславовна:

Да.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

То есть, такое вообще делается? Это вообще возможно? Что литература говорит?

Хорошунова Юлия Владиславовна:

Возможно получение белков, в которые вводятся специальные аминокислоты, неканонические, которые содержат функциональные группы.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

А они могут быть на таком расстоянии, чтобы соединение **74** связалось с обеими?

Хорошунова Юлия Владиславовна:

Я сейчас затруднюсь ответить на этот вопрос.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Просто это цель работы... Будет обидно сделать инструмент, а потом обнаружить, что нет... у Вас есть ключик, но нет такой дырки. Но вроде как возможно, да.

Так, ещё вопросы, пожалуйста. Да, Павел Сергеевич. Он сегодня активный участник.

Официальный оппонент – д.х.н., проф. Постников Павел Сергеевич:

У меня на самом деле вопрос сюда же, вот к этому слайду. И всё на ту же тему, на самом деле. Конечно же, мне тоже кажется сомнительным, что две азидные могут быть где-то рядом в структуре белка так, чтобы связаться с обоими. Но не предусматривалась ли какая-то дальнейшая модификация? То есть, если мы, например, отдельно одну ацетиленовую группу прикрепили к белочку, у нас вторая ацетиленовая группа болтается.

Туда ещё чего-нибудь – бах! Нет, не смотрели? Это двойные реакции. Сначала по одной группе, потом по второй группе.

Хорошунова Юлия Владиславовна:

В рамках данной работы – нет.

Официальный оппонент – д.х.н., проф. Постников Павел Сергеевич:

Ещё не смотрели. Спасибо.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Ещё вопросы есть? Так, ладно вопросов больше нет. Спасибо. Движемся дальше. И слово предоставляется научному руководителю, кандидату химических наук, доценту Кириллоку Игорю Анатольевичу, заведующему Лабораторией азотистых соединений нашего института.

Научный руководитель – к.х.н., доцент. Кириллук Игорь Анатольевич:

Юлия Владиславовна на самом деле не нуждается в представлении в этом институте. Она, в общем-то, достаточно известная фигура: по крайней мере, человек, который трижды занимал первые места на молодёжном конкурсе – ясно, что он успел себя проявить. Она, придя в лабораторию для выполнения дипломной работы под руководством Морозова Дениса Александровича, практически всё время занималась как раз использованием реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения для построения нитроксильных радикалов, а также какими-то дальнейшими модификациями полученных структур. Надо сказать, что эта находка, которая в своё время была сделана нами с Денисом Александровичем в процессе исполнения его диссертационной работы, она оказалась очень интересной, но довести её до конца не удавалось ранее никому. Действительно, если реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения для построения радикалов использовали в принципе разные люди, то внутримолекулярное циклоприсоединение не использовал никто. Это чисто наша находка. Она, тем не менее, даёт существенные преимущества и в плане возможности построения различных структур, и в плане того, что дальнейшие структуры оказываются более интересными. Но вот сама по себе модификация функциональных групп после этого оказалась очень нетривиальной задачей. И разные люди в разное время подступались к ней, старались попытаться что-то сделать с этим, но не получалось. И именно вот некоторое упорство, старание и большой химический талант Юлии Владиславовны позволили, наконец, подойти к решению этой задачи вплотную. Более того, найти какие-то варианты, которые позволяют что-то полезное из этих соединений сделать. Здесь говорилось о том, что пока неочевидно, можно ли эти бифункциональные вещи как-то использовать. В литературе

имеется, по существу, один пример спиновой метки, которая пришивается дважды на белок. Это достаточно редкий случай. И я не знаю большого количества работ, где бы это многократно использовалось так или сяк. Поэтому, конечно, вопрос далеко не очевидный. И, тем не менее, перспектива такая привлекательна, потому что это ограничивает мобильность метки и позволяет более точное измерение расстояний. Поэтому, конечно, многие исследователи в области структурной биологии, которые спиновые метки применяют, мечтают о таком. Поэтому мы к этому, конечно, стремились. Но параллельно стремились и к тому, чтобы решить и гораздо более простую задачу – пришить эту метку один раз. И это, в принципе, было бы достаточно хорошим решением для многих вопросов. Например, даже если просто рассмотреть введение спиновых меток в белковые молекулы, то понятно, что это исследование внутри клетки позволяет изменение структуры белка в процессе каких-то биохимических превращений найти или более того, установить структуру, которая на самом деле в живых системах наблюдается. Третичная структура может меняться, как выяснилось, в живых системах и в модельных системах. Но самое важное, что это позволяет отслеживать и конформационные изменения белка при более высоких температурах. Как раз вот именно возможность перейти к более высоким температурам, продолжая измерять расстояние, – это тоже очень важный момент, который не достигается никаким другим способом. Поэтому мы считаем, что именно это направление действительно может быть очень перспективным и заслуживает дальнейшего развития. А Юлии Владиславовне, конечно же, нужно поставить в заслугу большое количество труда, которое она положила на то, чтобы решить задачу функционализации структур, которые действительно могут с этой целью быть использованы. И я, конечно же, рекомендую Совету прислушаться к её достижениям, присмотреться к ним внимательнее и оценить её заслуги в разработке вот этой самой технологии. Она, безусловно, проявила себя как очень способный специалист, который может добиться очень многого. И я считаю, что она, безусловно, заслуживает присуждения ей искомой степени.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Спасибо, Игорь Анатольевич. Теперь слово предоставляется Ольге Анатольевне для оглашения документов.

Ученый секретарь диссертационного совета – д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна:

Я ознакомлю вас с заключением организации, в которой выполнялась диссертация – это Новосибирский институт органической химии. В заключении указано, что диссертация выполнена в Лаборатории азотистых соединений. В период подготовки

диссертации соискатель работала в этой лаборатории в должности лаборанта с февраля 2017 года по сентябрь 2019 года, а затем в должности младшего научного сотрудника по настоящее время. В июне 2019 года Юлия Владиславовна окончила Новосибирский государственный университет, Факультет естественных наук по специальности «Фундаментальная и прикладная химия». С сентября 2019 года и по время выдачи вот этого заключения она обучалась в аспирантуре Новосибирского государственного университета. Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2023 году Новосибирским государственным университетом. Тема диссертационной работы утверждена на заседании Ученого совета нашего института – Новосибирского института органической химии – в 2020 году. На заседании семинара был заслушан отзыв рецензента – кандидата химических наук, старшего научного сотрудника Лаборатории многоспиновых координационных соединений Международного томографического центра Сибирского отделения РАН Толстикова Святослава Евгеньевича. Отзыв на диссертационную работу положительный.

По итогам обсуждения принято следующее заключение: диссертационная работа Юлии Владиславовны обладает, безусловно, актуальностью, научной новизной, теоретической и практической значимостью. Высокая достоверность изложенных в работе результатов обеспечена использованием современных физико-химических методов исследования структур, тщательностью проведения эксперимента и их воспроизводимостью. Строение всех впервые синтезированных веществ доказано методами ИК-, УФ-, ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, данными элементного анализа и в некоторых случаях данными рентгеноструктурного анализа. Достоверность результатов также подтверждается независимой экспертизой опубликованных материалов в рецензируемых научных изданиях и апробацией на российских и международных конференциях. Диссертационная работа соответствует специальности «Органическая химия». По теме диссертационной работы опубликованы 3 статьи в рецензируемых международных изданиях и тезисы 18 докладов. Вклад соискателя в синтетическую часть первой и второй статей является основным и заключается в постановке задач исследования, планировании и проведении синтеза всех новых соединений, доказательстве их строения на основании спектральных данных, анализе экспериментальных данных и обсуждении результатов. В третьей статье соискателем синтезированы два нитроксильных радикала из ряда исследуемых нитроксильных моно- и бирадикалов. Все представленные в диссертационной работе результаты, включая экспериментальную работу по синтезу, выделению, очистке полученных соединений, а также по анализу и интерпретации данных физико-химических

исследований выполнены автором лично. Автором был проведён анализ и обобщение литературных данных по тематике исследования, внесён основной вклад в формирование общего научного направления работы и постановку конкретных целей и задач исследования. При непосредственном участии соискателя осуществлялась подготовка научных публикаций по теме работы. Соискатель представлял доклады по теме диссертационной работы на научных конференциях. Опубликованные работы достаточно полно отражают содержание диссертационной работы. Во время выполнения диссертационной работы. Юлия Владиславовна проявила себя как самостоятельный и квалифицированный исследователь, являлась исполнителем грантов РФФИ и РНФ, неоднократно была победителем конкурсов молодых учёных НИОХ СО РАН, руководила выполнением курсовой работы студентки 2-го курса в 2021 г.

Работа рекомендуется семинаром к защите на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности «органическая химия». Заключение принято на заседании Объединённого научного семинара НИОХ. Присутствовало на заседании 27 человек, в том числе, 17 кандидатов наук и 6 докторов наук. Все «за». Подписан председателем семинара зам. директора по научной работе НИОХ кандидатом химических наук Морозовым Денисом Александровичем. Утверждено директором НИОХ доктором физ.-мат наук, профессором Еленой Григорьевной Багрянской.

Ведущая организация – Иркутский институт химии имени А.Е. Фаворского – в своём отзыве на диссертационную работу отмечает, что современные методы импульсной ЭПР-спектроскопии 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. Далее в отзыве ведущей организации отмечается, что работа Юлии Владиславовны обладает научной новизной, в том числе, предложен

эффективный метод синтеза определённых нитроксильных радикалов с итоговым выходом 35% на 11 синтетических стадий. Обнаружено, что из-за пространственной близости функциональных групп в конформационно-жестких спироциклических нитроксидах трансформация гидрокси-группы в боковой цепи в легко уходящую функцию приводит к внутримолекулярному алкилированию. Также отмечается, что в результате обнаруженного внутримолекулярного алкилирования и последующей необычной перегруппировки атомов предложен альтернативный способ синтеза малодоступных азепанов. Установлены особенности химического поведения, возникающие при трансформации гидроксиметильной группы нитроксидов пирролидинового ряда со спироциклическими заместителями. Также впервые обнаружено, что окисление спироциклических пирролидинов в нитроксиды действием *мета*-хлорнадбензойной кислоты сопровождается окислительным дегидрированием бокового спироциклического фрагмента, предложена возможная схема такого превращения. Автором предложен удобный способ функционализации нитроксильных радикалов путём алкилирования либо ацилирования.

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

Достоверность полученных экспериментальных данных и обоснованность сделанных выводов не вызывают сомнений. Благодаря широким возможностям приборного парка ЦКП НИОХ в работе использовались современные физико-химические методы установления состава и строения органических соединений. 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.

Отмечается, что диссертационная работа содержит все необходимые разделы. Далее приводится анализ всех этих необходимых разделов.

Отмечается, что все данные спектральных методов, также как и рисунки двумерных спектров ЯМР, автором 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 и неутомимый поиск

альтернативных способов реализации задуманных превращений в тех случаях, когда не удаётся их осуществить с первого или со второго раза.

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 сульфонилением в отсутствие основания (в литературе известны примеры сульфонирования 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 процентах.

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. Не буду их перечислять. Они будут на слайде у Юлии Владиславовны.

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 завершённой 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.

Текст автореферата и четырёх статей, опубликованных автором в ведущих высокорейтинговых международных рецензируемых журналах, в полной мере передают содержание диссертационной работы. Отмечает ведущая организация, что четвёртая статья была опубликована совсем недавно, поэтому о ней нет упоминания в автореферате и диссертации. Опубликована она в высокорейтинговом журнале Q1. Тема диссертационного исследования соответствует заявленной специальности «органическая химия».

По актуальности, объёму выполненного исследования, научной новизне, достоверности и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Хорошуновой Юлии Владиславовны соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук (п. 9-14 «Положение о присуждении ученых степеней» в действующей редакции), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности «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 Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского 12 сентября 2023 года.

Отзыв составил старший научный сотрудник Лаборатории галогенорганических соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского к.х.н. Кондрашов Евгений Владимирович. Отзыв утверждён директором Иркутского института химии доктором химических наук Ивановым Андреем Викторовичем.

И у нас имеется два отзыва на автореферат. Первый отзыв подписан старшим научным сотрудником Института катализа имени Г.К. Борескова Сибирского отделения Российской академии наук кандидатом химических наук, доцентом Чибириевым Андреем Михайловичем. Отзыв положительный. Фактическое наполнение автореферата и внятное и толковое обсуждение собранного материала не вызывает множества вопросов к соискателю, но на некоторые из возникших вопросов хотелось бы получить ответы:

1) Схема 3, стр. 9 и соответствующее обсуждение. В тексте автореферата ничего не говорится про возможное участие 5-алкенилальдонитрона **14** в 1,3-диполярном

циклоприсоединении. Фиксировался ли такой продукт циклоприсоединения в ходе синтеза и, если нет, то почему маловероятно его образование?

2) Если опираться на информацию, представленную в автореферате, только один раз соискатель использовал в своих синтезах триметилсилильную защиту (см. Схему 5). Связано ли это с высокой чувствительностью данной защитной группы к реальным реакционным условиям? И, если «да», то к каким именно?

3) Я не увидел в работе попыток синтеза нитроксильных радикалов на основе азепана (Схемы 9–12). Почему нитроксильные радикалы азепанового ряда не представляют никакого практического интереса?

4) На Схеме 23 приведён синтез примерно в одинаковом количестве моно- и диацетиленпроизводных **66** и **65**, соответственно. Однако в последующем азид-алкиновом циклоприсоединении с азидом галактозы (Схема 24) было использовано лишь моноацетилен-производное **66**. С чем связана такая «избирательность»? И почему использовался азид именно галактозы, а не более доступный азид глюкозы?

И ещё один отзыв на автореферат. Отзыв положительный. Подписан кандидатом химических наук по специальности «физическая химия» Института органической и физической химии имени А.Е. Арбузова младшим научным сотрудником Бочковой Ольгой Дмитриевной. Отзыв положительный, без замечаний.

Пожалуйста, Юлия Владиславовна, на замечания ведущей организации и на отзыв на автореферат Чибирева.

Хорошунова Юлия Владиславовна:

По поводу того, что не приведены конкретные модификации. Да, действительно в тексте диссертации подробности не описаны, но там приводится ссылка на самую литературную методику, откуда мы её взяли. И также потом в экспериментальной части приводится сама подробная методика, как уже я делала, как получала это соединение. Их можно сравнить, сопоставить. Там отличие было в обработке реакционной массы и выделении соединения **248**.

По поводу второго замечания. Нет. Мы не пытались использовать другую защиту, хотя по поводу протонирования были у нас идеи. Пока не дошли до этого.

По поводу выноса выходов в приложение. Вот этот вопрос, как оформлять, он строго не регламентирован. Есть диссертационные работы, в которых выходы, а также спектральные данные приводятся в экспериментальной части. А есть, где они выносятся в приложение. И у того, и у другого представления есть свои плюсы, свои минусы. Я вынесла в таблицы.

По поводу аномальной массы. Для нитрона **232b** была измерена масса не молекулярного иона, а $(M-1)^+$, поскольку это был более интенсивный пик. Мы это объяснили тем, что для нитронов возможно существование енгидроксиламинного равновесия. То есть, в енгидроксиламинах **238** и **239** есть подвижный атом водорода. Возможно, его отщепление не позволяет зафиксировать. Точнее, он был зафиксирован, но его интенсивность была меньше – молекулярного иона, – чем иона $(M-1)^+$. Вот этим мы объясняем. А то, что для нитрона, у которого вместо двух этильных заместителей был спироциклогексильный фрагмент, была зафиксирована масса именно молекулярного иона, измерена она была – это может быть связано с тем, что циклические структуры стабилизируют молекулярный ион.

По поводу ТЕМРО, как он влияет. Этот ответ и оппоненты мне задали также. Это связано с тем, что сам процесс осмоления – это образование высокомолекулярных примесей из органического вещества, вследствие реакции окисления или радикальных реакций, которые похожи на процесс радикальной полимеризации. Поскольку мы имеем дело у нас в кетонитронах с алкенильным таким фрагментом – с винильным, – то для них можно ожидать вступления в радикальные реакции. Для того, чтобы это подавить, используют нитроксильные радикалы, в частности, ТЕМРО, поскольку они известны тем, что являются ингибиторами радикальных процессов. Они реагируют с алкильной цепью, образуя алкоксиамины, и препятствуют росту полимерных цепей.

По поводу вот опечаток, ошибок, которые приведены. Да, согласна со всеми.

По отзыву на автореферат. В процесс внутримолекулярного циклоприсоединения вводилась смесь кето- и альдонитронов, поскольку разделение было крайне затруднительно. И в результате процесса циклоприсоединения, согласно данным ЯМР с реакционной массы, в ней был только продукт **15**. Других соединений мы там не видели. Мы можем это связывать с тем, что альдонитрон в этих условиях вступает не во внутримолекулярное циклоприсоединение, а в межмолекулярное, превращаясь в полимерную массу. Это в тексте самой диссертации сказано было.

По поводу триметилсилильной защиты, почему она использовалась только один раз. Мы её использовали для того, чтобы защитить ОН-группу альдонитрона **249**, чтобы потом присоединить к нему реактив Гиньяра и не тратить его зря, эквивалент. Использовали именно её, потому что она легко ставится, легко снимается и выдерживает просто условия присоединения реактива Гриньяра.

А по поводу того, что мы не синтезировали радикалы ряда азепана. Во-первых, сама работа посвящена синтезу именно пирролидиновых радикалов, мы не стали уходить от темы. А, во-вторых, показано, что именно радикалы ряда пирролидина являются наиболее

устойчивыми к восстановлению. У нас цель была получить наиболее устойчивые радикалы.

По поводу избирательности. Избирательности не было никакой. Просто вообще изначально вот это соединение, симметричное, мы в другой процесс ещё вводили, чтобы функционализацию по тройной связи сделать. А оставшийся мы ввели в реакцию с галактозой. Почему именно галактоза? Просто потому что она в лаборатории у нас была. Всё.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Спасибо. Переходим к рецензиям?

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Ткачев Алексей Васильевич:

Вопрос можно?

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Да, конечно.

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Ткачев Алексей Васильевич:

Юлия, покажите, пожалуйста, слайд, где у Вас пояснения по масс-спектрам было. Вот здесь. А что, для гидроксил-содержащих соединений характерна потеря в масс-спектре электронного удара $(M-1)^+$?

Хорошунова Юлия Владиславовна:

Да.

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Ткачев Алексей Васильевич:

Точно?

Хорошунова Юлия Владиславовна:

Точно.

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Ткачев Алексей Васильевич:

Для гидроксилламина?

Хорошунова Юлия Владиславовна:

Да. Я разговаривала по этому поводу с масс-спектроскопистами.

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Ткачев Алексей Васильевич:

Спасибо.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Вопросов больше нет? Спасибо. Тогда переходим к выступлению оппонентов. Наш первый оппонент – доктор химических наук Постников Павел Сергеевич, профессор

исследовательской школы химических и биомедицинских технологий Томского политехнического университета.

Официальный оппонент – д.х.н., проф. Постников Павел Сергеевич:

Поприветствую ещё раз всех присутствующих. И, собственно говоря, опять же начну с классики. В силу того, что химия стабильных радикалов для меня очень близка, и я прекрасно знаю, что это такое, прекрасно понимаю, что это такое, то видеть настолько объёмное диссертационное исследование, посвящённое столь сложной проблематике, было очень и очень приятно. Вообще, конечно, о значении данного исследования говорить, упоминать и как-то растекаться мыслью по древу в данном смысле, мне кажется, даже и не стоит, особенно в этом зале. Естественно, получение функциональных производных стабильных радикалов, особенно для применения в биологии, является одной из самых важных задач. И, понимая то, что реакции модификации данных молекул, которые не должны затрагивать радикальный центр – это вообще довольно экзотическая вещь: фактически любое поглощение может нам радикальный центр восстановить, окислить и так далее, и тому подобное. И в этом плане данное диссертационное исследование является и очень практически значимым, ведь использование таких молекул действительно имеет большие перспективы. И особенно, как уже отмечалось сегодня, для исследования, измерения расстояний при повышенных температурах. Более того, что я ещё могу добавить, такая общая характеристика работы: диссертантом проведён действительно огромный объём экспериментальных исследований, огромное количество превращений. А мы же ещё все прекрасно понимаем, что в диссертацию были вынесены практически только самые успешные эксперименты. И сколько, зная опять же все затруднения, связанные с химией радикалов, сколько за ними было неудачных экспериментов, я просто боюсь подумать. Нет, работа определённо соответствует, во-первых, и всем пунктам по паспорту специальности «органическая химия», является значимой как с научной точки зрения, так и с практической точки зрения. Ну и как оппонент, к сожалению, я в этой работе тоже должен был найти какие-то проблемы. Это было сложной задачей, стоит отметить. Но, тем не менее, ряд вопросов у меня всё-таки возник.

И, на самом деле, первый вопрос – простите меня за него, – но в первую очередь как гипервалентщик, когда я увидел механизм окисления спирта периодинамом Десса-Мартина... Как раз на странице 19 литературного обзора он был приведён. В общем, он несколько не точен. И за последние годы действительно появилось очень много информации по поводу уточнения этого механизма.

Второе замечание: на странице 52 автор приводит утверждение: «Радикалы **227** и **229** были получены ненамеренно в результате окисления соответствующих аминспиртов *мета*-хлорнадбензойной кислотой. Следует отметить, что строение данных соединений, в особенности, конфигурация асимметрического центра при альдегидной группе, подтверждены не были». Но, вообще говоря, можно ли тогда говорить о том, что данные радикалы имеют действительно такую структуру? Этот момент был для меня немного непонятен.

Третье замечание: на странице 55 указывается, что «добавление небольшого количества ТЕМРО позволяет избежать осмоления реакционной массы в процессе циклоприсоединения». Хотелось бы всё-таки выяснить, какая роль ТЕМРО в данном процессе? Может быть, действительно мы эту методологию можем использовать как-то ещё в органическом синтезе.

Четвертое замечание: на странице 64 описано окисление гидроксилamina желтым оксидом ртути. Но неужели же в современной практике органического синтеза не нашлось чего-нибудь менее токсичного и более удобного?

Пятое замечание: зачастую, в тексте диссертации приводятся данные монокристаллической дифрактометрии. Здесь абсолютно оформительское замечание. Стоило бы всё-таки указывать, что водороды не показаны для облегчения восприятия.

Шестое замечание: 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. Здесь замечание очень спорное на самом деле. Потому что есть традиции в лаборатории, это всегда красиво. Но в последнее время, если честно, когда мы видим столь прекрасный список опубликованных работ, мы же прекрасно понимаем, что если работа опубликована, там всё уже доказано и очень хорошо охарактеризовано. Иначе бы её просто не приняли к публикации. И в один прекрасный момент внимательное прочтение подробностей спектральных характеристик, мне кажется, несколько отвлекают от сути исследования и более ёмких моментов. Но, с другой стороны, согласен, что это отдаёт некой вкусовщиной.

Седьмое замечание: насколько стабильны стерически нагруженные производные **282**, **283** и их родственные производные?

Ну и, наконец, восьмой вопрос, даже не замечание. Вообще в работе большое внимание в работе уделяется метиловым эфирам аминокислот, что, собственно говоря, понятно. Но действительно возник вопрос: ведь мы прекрасно знаем, что *N*-гидроксисукцинимидные эфиры являются очень удобной уходящей группой для

биологических, в том числе, для биортогональной химии, как сейчас модно говорить. Предпринимались ли попытки их получения?

Конечно, существует и несколько опечаток, логических ошибок, незавершённых предложений, но это на самом деле в таком объёме работы неудивительно, что чуть-чуть их появилось. Их действительно немного, и диссертацию было очень приятно читать.

Ну и, наконец, классические финальные слова: 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 объёму экспериментального материала диссертация Хорошуновой Юлии Владиславовны является законченным научным исследованием, в котором проведен синтез, исследованы структура и свойства новых спиновых меток на основе спироциклопентанов, и выявлены направления потенциального практического применения данных соединений. Представленная работа по своим актуальности, новизне и значимости полученных результатов соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением правительства РФ, а ее автор Хорошунова Юлия Владиславовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Спасибо, Павел Сергеевич. Юлия Владиславовна, ответы на вопросы, пожалуйста.

Хорошунова Юлия Владиславовна:

По поводу первого вопроса-замечания: да, соглашусь, я не привела.

По поводу второго замечания, можно ли точно утверждать установление структуры. Эти соединения и эти реакции – это вообще данные литературные, это часть литературного обзора. Они были получены не мной. Те данные, которые имеются в литературе – это данные ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии, элементного анализа – их действительно недостаточно, чтобы с уверенностью говорить, что структура именно такая. Но они не противоречат. Но это – ещё раз – данные литературные.

По поводу ТЕМРО я отвечала на этот вопрос. Уже не надо?

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Не надо.

Хорошунова Юлия Владиславовна:

По поводу жёлтого оксида ртути. Мы не пробовали его заменять. Мы воспользовались рабочей литературной методикой. Естественно, существуют другие

окислители, которые превращение гидроксилamina в нитрон позволяют осуществлять. Но тут ещё дело в том, что сам альдонитрон – очень, крайне неживая штука. Поэтому мы не стали ничего сильно пробовать. Просто получился он у нас – и быстро его вводить дальше в реакцию.

По поводу отсутствия атомов водорода, что нет комментариев. Согласна.

По поводу избыточности спектральной информации. Может быть её и много, но зато это точно позволяет доказать, что строение соединений именно такое, что нет недоразумений каких-то или сомнений.

По поводу стабильности соединений **282, 283**. Они стабильны. Они уже больше года спокойно у меня стоят под тягой. Ничего страшного с ними я не вижу, чтобы происходило.

По поводу *N*-гидроксисукцинимидных эфиров. Если мы получим из радикалов с карбоксильными группами такие эфиры, то ситуация будет аналогична той, что была со сложными эфирами **297** и **298**: там также активированные карбонильные фрагменты – они могут претерпевать изомеризацию. Вот поэтому мы их не пытались уже даже получать. В тексте диссертации тоже это написано.

По поводу замечаний я согласна.

Официальный оппонент – д.х.н., проф. Постников Павел Сергеевич:

Спасибо.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Спасибо. Теперь переходим ко второму оппоненту – кандидат химических наук Толстиков Святослав Евгеньевич, старший научный сотрудник Лаборатории многоспиновых координационных соединений Международного томографического центра.

Официальный оппонент – к.х.н., проф. Толстиков Святослав Евгеньевич:

Добрый день! Полностью согласен с Павлом Сергеевичем в том, что работа с нитроксильными радикалами требует особой аккуратности, особого внимания, чтобы сами нитроксильные радикалы никуда не делись, никуда не ушли. И тем было приятнее изучить работу Юлии Владиславовны, ту большую, и, на мой взгляд, очень сложную в синтетическом плане работу. И было очень приятно видеть то, что она достигла поставленных целей и получила целевые, в конечном счёте, спиновые метки, которые непосредственно можно уже дальше изучать, собственно, как метки. И в этом плане научная новизна и практическая значимость, тут я думаю, что ни у кого не вызывают сомнений. Сама работа, конечно, мне понравилась. Она прекрасно оформлена, имеются

какие-то мелкие опечатки, но по сравнению с теми, допустим, которые я изучал ранее, она блестяще, можно сказать, выверена. И я думаю, это её характеризует с той точки зрения, что как тщательно, скрупулёзно она подходит к своей работе и насколько она ценна в этом плане как научный исследователь, как химик-синтетик. Это для меня, по крайней мере, важный показатель. По работе есть некоторые замечания и вопросы. Собственно говоря, один вопрос уже прозвучал, и ответ на него тоже.

Есть небольшой комментарий, по крайней мере, остался по поводу части касательно литературного обзора. Я всё-таки полагаю, что эта часть должна быть более полно обзорающей информацию о состоянии на момент исследования в мировой литературе по поводу известных стабильных нитроксильных спиновых меток, чтобы оттуда прийти уже непосредственно к работе Юлии Владиславовны. В этом плане я бы добавил всё-таки информацию.

Также есть комментарий, что в результате окисления соединений **235a-c** метаклорнадбензойной кислотой только в случае диметильного производного **235c** был обнаружен наряду с целевым радикалом со спироциклопентильным заместителем продукт со спироциклопентенильным. С чем связана такая избирательность? Фиксировался ли этот процесс для производных с другими алкильными заместителями?

Также ещё вопрос: устойчивость к восстановлению была изучена на нитроксильных радикалах **237a-c**, **244**, **309** и **314**. Какова кинетика восстановления остальных синтезированных нитроксильных радикалов?

На основании вышеизложенного можно заключить, что диссертация Хорошуновой Юлии Владиславовны представляет собой научную квалификационную работу, в которой были решены задачи по разработке подходов к синтезу новых стабильных нитроксильных радикалов со спиро-(2гидроксиметил)циклопентановыми фрагментами и изучена возможность функционализации данных соединений. Получены, в конечном счёте, нитроксильные радикалы, 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 всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор – Хорошунова Юлия Владиславовна – заслуживает присуждения учёной степени кандидата наук по специальности «органическая химия». Так, формальности...

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Спасибо, Святослав Евгеньевич! Юлия Владиславовна, пожалуйста.

Хорошунова Юлия Владиславовна:

По первому замечанию, что неплохо было бы литературный обзор дополнить данными. Я, конечно, могу согласиться с этим, что такая информация была бы уместна. Просто это уже традиции: в нашей лаборатории литературные обзоры посвящены либо синтезу какого-то класса соединений, либо какому-то одному превращению или родственным превращениям, которые наиболее часто в работе потом используются. Поскольку уже литературные обзоры были в нашей лаборатории, которые посвящены синтезу пространственно затруднённых нитроксильных радикалов – это все как раз устойчивые радикалы, – это была диссертация Журко Ирины Фридриховны. Также была диссертация, посвящённая спироциклическим нитроксильным радикалам – это диссертация Зайцевой Елены Васильевны. А спироциклические радикалы – это радикалы с высокими временами спиновой релаксации. И с этими работами можно ознакомиться, поэтому мы и не стали это повторять, себе ещё раз переписывать. Поэтому просто решили взять тему, которая также связана с моей работой – это функционализация 1,3-аминоспиртов, поскольку именно эти превращения мы во многом использовали для того, чтобы получать, пытаться получать спиновые метки.

Про ТЕМРО уже был вопрос. Рассказала про него.

По поводу образования двойной связи. Вообще в данной работе те примеры, которые в ней есть, это самые первые примеры которые в нашей лаборатории обнаружили, когда образуется двойная связь. Сейчас уже в лаборатории есть и другие примеры подобных превращений. И этот вопрос изучается сейчас, не мной даже, а в лаборатории. Почему у меня именно в случае диметильных заместителей или вот спироциклического фрагмента фиксировался продукт с двойной связью, а в случае двух этильных или спироциклогексильного фрагмента не фиксировался? Я не могу утверждать, что его там не было, продукта с двойной связью. Просто он целевым у нас не был, поэтому мы его специально не искали. В этом дело.

По устойчивости радикалов к восстановлению. Раньше, когда в лаборатории только научились делать вот эти пространственно затруднённые устойчивые радикалы, то все полученные радикалы отдавали на изучение кинетики их восстановления. Однако поскольку сейчас таких радикалов синтезируется уже очень много, то все подряд не исследуются, так как процедура довольно трудоёмкая. Изучаются только какие-то определённые, которые имеют какой-то интерес, либо практического применения, либо какие-то структурные особенности. Поэтому в работе тоже были изучены не все, а вот только ряд радикалов **237a-c**, поскольку у них происходит рост объёма заместителей вблизи радикального центра. Было интересно проследить это влияние на устойчивость

радикалов. И изучена была кинетика восстановления радикала **244**, а также спиновых меток и спин-меченных производных, полученных на его основе, в качестве примера. Всё.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Спасибо. Так, Святослав Евгеньевич?

Официальный оппонент – к.х.н., проф. Толстиков Святослав Евгеньевич:

Да, всё.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Всё, мы переходим к стадии дискуссии. И кто хотел бы... Алексей Васильевич?

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Ткачев Алексей Васильевич:

Мне довелось наблюдать за Юлией с того момента, когда она студенткой четвёртого курса появилась у меня на спецкурсах. Я, работая на кафедре, был свидетелем становления по всем этапам её как исследователя и с удовольствием могу отметить, что тот потенциал, который она с самого начала демонстрировала в виде удивительной работоспособности, жажды знаний и научной любознательности, реализовался в той работе, которую мы сегодня слушали. Сегодня уже была попытка охарактеризовать работу одним словом. Я могу сказать, что для меня работа Юлии ассоциируется с единственным словом: великолепно. Поэтому я буду голосовать за присуждение ей учёной степени и призываю коллег по диссертационному совету сделать также. Спасибо.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Спасибо.

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Багрянская Елена Григорьевна:

Я хотела бы сказать просто по направлению, что это чрезвычайно важное направление. Здесь вот два момента. Это – первый – синтез радикалов, у которых было бы два хвоста, которые можно было бы присоединять. Есть такие молекулы, у нас были. Есть такие задачи. Пока мы не получили результата, но надеемся, что всё-таки мы реализуем этот подход, потому что есть специальные биомолекулы, у которых рядышком сидят эти центры, на которые можно посадить такое. Это первое. И второе, очень важное – релаксация. Действительно, в настоящее время привлекают большой интерес такие молекулы, у которых время релаксации при азотных температурах, не при гелии, а при азотных, при 150 К, было бы достаточно длинным, чтобы можно было что-то говорить. В принципе, люди уже идут к тому, чтобы синтезировать такие молекулы уже при комнатной температуре. Вот у нас были первые работы, там дальше со спиро-замещёнными радикалами при

комнате. Поэтому направление чрезвычайно важное, работа замечательная, и я тоже призываю всех голосовать «за». По-моему, всем было продемонстрировано, что очень хорошая работа.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Спасибо. Ну что, Юлия Владиславовна продемонстрировала незаурядное синтетическое мастерство. Лично у меня никаких сомнений, что она соответствует квалификации. Да, Евгений Васильевич.

Член диссертационного совета – д.х.н., Малыхин Евгений Васильевич:

Поскольку дискуссия, я хочу подискутировать не с диссертантом, а с оппонентом номер один и солидаризироваться с позицией диссертанта по части изображения рентгеновских структур. Расположение атомов водорода – это в значительной мере волюнтаризм. Конечно, проходящий какую-то там оптимизацию или ещё что-то, и поэтому – абсолютно честно!

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Ну ладно, дискуссию мы закончили. Тогда слово предоставляется Юлии Владиславовне для заключительного слова.

Хорошунова Юлия Владиславовна:

Я хочу поблагодарить сотрудников нашего института – это сотрудников Лаборатории микроанализа за то, что выполняли элементный анализ и измеряли температуры плавления; также сотрудников ЦКП за то, что проводили все спектральные исследования; сотрудника Лаборатории магнитной радиоспектроскопии Кузнецова Данила Александровича за изучение времён спиновой релаксации и сотрудника Института химической кинетики и горения Глазачева Юрия Ивановича за изучение кинетики восстановления нитроксильных радикалов. Хочу также поблагодарить оппонентов за внимательное прочтение моей работы, за замечания, за вопросы. Конечно же, я хочу поблагодарить своего научного руководителя Игоря Анатольевича. Он столько труда, столько времени, столько терпения в меня вложил и в мою работу. Спасибо Вам большое! Морозова Дениса Александровича и Добрынина Сергея Александровича тоже хочу поблагодарить, поскольку была просто незаменима их поддержка, их помощь и чувство юмора. И вообще всю лабораторию нашу хочу поблагодарить за дружескую тёплую атмосферу.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Спасибо. Переходим к голосованию. Предлагается первоначальная комиссия, соответственно, в ней остаются Ткачёв Алексей Васильевич, Яровая Ольга Ивановна и добавляется Артемьев Александр Викторович вместо Эльвиры Эдуардовны. Кто за такой состав комиссии? Попрошу проголосовать. Против – 0. Воздержался – 1. Прошу комиссию приступить к работе.

Ученый секретарь диссертационного совета – д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна:

Уважаемые коллеги, можно подходить.

Член диссертационного совета – д.х.н., Артемьев Александр Викторович:

Уважаемые коллеги, разрешите огласить результаты работы счётной комиссии. Присутствовало на заседании 17 членов диссертационного совета, в том числе 15 докторов химических наук по профилю, по специальности защищаемой диссертации. 17 бюллетеней роздано, 4 осталось не роздано. В урне оказалось, соответственно, тоже 17. Результаты голосования: «за» проголосовало 17 человек, «против» – никого, и пустых бюллетеней тоже не оказалось.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Кто за то, чтобы утвердить результаты голосования? Единогласно. Поздравляю! Вопросы к заключению есть?

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Ткачев Алексей Васильевич:

Вот на странице 4 упомянут один отзыв на автореферат, а прозвучало два: Чибиряева и ещё второй отзыв. Надо вставить информацию сюда. Во-вторых, на пятой странице нужно ошибку исправить. Здесь сказано, что «обнаружено, что нитроксильные радикалы, содержащие ...фрагменты в α -положении к нитроксильной группе». Этот тот вопрос, который я вам задавал. На самом деле эти радикалы содержат метиновый протон в β -положении к нитроксильной группе и в α -положении к карбоксильной группе сложного эфира. То есть, это ошибка, согласны? Всё.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Ещё вопросы и замечания к заключению есть? Тогда кто «за» то, чтобы принять заключение с учётом исправлений? Против? Единогласно. Хорошо, всё. Всем большое спасибо за работу, собираемся через неделю.

Председатель диссертационного совета

д.х.н., профессор РАН

Учёный секретарь диссертационного совета

д.х.н.



Волчо К.П.

Лузина О.А.