

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертацию Трофимова Дмитрия Геннадьевича

«Новые стерически затрудненные нитроксильные радикалы из 4Н-имидазол-3-оксидов»,
представленной на соискание учёной степени кандидата химических наук
по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Производные азотсодержащих гетероциклов представляют значительный интерес в качестве биологически активных веществ и полупродуктов синтеза широкого спектра органических соединений. Благодаря уникальным физико-химическим свойствам циклические нитроксильные радикалы активно используются при исследованиях строения и функционирования сложных систем в качестве спиновых меток и зондов, и, в частности, для решения проблемы определения локальных значений рН *in vivo*. При этом возможностям практического применения нитроксильных зондов в биологии и медицине значительно препятствует их быстрое восстановление в биосредах, приводящее к потере оригинальной активности. В этой связи, несомненно, актуальным является диссертационное исследование Д. Г. Трофимова, направленное на разработку путей синтеза устойчивых к восстановлению в биосредах гидрофильных спиновых зондов – замещённых 2,5-дигидроимидазол-1-оксидов, характеризующихся необходимыми для биофизических исследований «высокими» рК (6,5-7).

Диссертация Д. Г. Трофимова имеет общий объем в 161 страницу машинописного текста и включает в себя титульный лист, оглавление, список сокращений, введение, пять глав основного содержания (литературный обзор, три главы обсуждения результатов собственных исследований и экспериментальную часть), выводы, список использованной литературы (109 источников) и приложения (15 листов). Работа (не считая иллюстраций в приложениях) содержит 102 схемы реакций, 14 рисунков и 7 таблиц.

Литературный обзор посвящен взаимодействию нитронов с металлоорганическими соединениями, он написан на основе анализа 66 источников, представленных в основном работами зарубежных авторов, опубликованными в периодических изданиях в период с 1935 по 2015 гг., преимущественно – за последние 20 лет. Обзор в целом соответствует тематике диссертации, носит аналитический характер и в полной мере свидетельствует о знании автором современной ситуации в области проведенного исследования. О хорошей научной эрудиции Д. Г. Трофимова в области химии нитронов и родственных им соединений свидетельствует и активное использование им литературных источников в последующих главах диссертации при обсуждении полученных результатов, объяснении механизмов протекания наблюдаемых превращений, интерпретации спектров полученных соединений.

В главе 2 представлен проведенный диссертантом поиск способов синтеза 6-гидроксиметил-2,2-диалкил-3-пирролидин-1-ил-1,4-дiazаспиро[4,4]нон-3-ен-1-оксидов – ранее не известных нитроксильных радикалов, для которых прогнозируется наличие комплекса свойств, необходимых для спиновых зондов, способных эффективно определять локальные значения pH в живых объектах. В рамках данного исследования диссертанту успешно удалось пройти синтетический путь от гидрохлорида 2-гидроксиламино-2-метилпропиофенона до 6-гидроксиметил-2,2-диметил-3-фенил-1,4-дiazаспиро[4,4]нон-3-ен-1-оксида, включающий, в частности, введение 4-пентинильного фрагмента с использованием магнийорганического соединения и последующие внутримолекулярное 1,3-диполярное циклоприсоединение и раскрытие изоксазолидинового цикла, приводящие к появлению в молекуле желаемого спироциклического заместителя. Показано, что одновременная замена 3-фенильного фрагмента на пирролидин-1-ил и двух метильных групп в положении 2 на этильные существенно осложняет протекание указанного циклоприсоединения.

Глава 3 посвящена исследованиям в области синтеза пространственно-затрудненных 4-амино-2,5-дигидроимидазол-1-оксидов с использованием реактивов Гриньяра. В рамках данных изысканий Д. Г. Трофимовым был осуществлен синтез серии 4-пирролидин-1-ил-2-этил-5,5-диалкил-2,5-дигидроимидазол-1-оксидов, содержащих в положении 2 функционально-замещённые арильные и алкильные заместители. Показано, что данные соединения характеризуются значениями pK в физиологически важном диапазоне (6,8-7,5) и перспективны для использования в получении спиновых меток для биофизических измерений.

В главе 4 обсуждается синтез 4-амино-5,5-диметил-2-(4-пиридил)-2-этил-2,5-дигидроимидазол-1-оксидов с различными заместителями у экзоциклического атома азота в положении 4. Важным результатом этой группы экспериментов явилось получение ацилирующей и алкилирующей спиновых меток, чувствительных к изменению кислотности в широком диапазоне pH (от 1 до 6) и перспективных для использования в исследовании свойств поверхностей различных материалов.

В главе 5 (экспериментальная часть) представлено описание синтезов, физико-химических и спектральных характеристик 49 полученных соединений. Следует заметить, что в эту главу не включены описания синтезов известных соединений, полученных диссертантом по литературным методикам и использованных им в своих исследованиях. Вместе с тем, как это следует из текста главы 2 (с.72), гидрохлорид 3-гидроксиламино-3-этилпентанона-2 (**311**), например, был получен диссертантом из пентанона-3 (**316**) в 5 стадий превращений. Это свидетельствует о том, что число синтезов, успешно проведенных

диссертантом, реально превышает число представленных в экспериментальной части диссертации.

Итоговые выводы диссертации адекватно отражают её содержание и основные результаты.

В целом, диссертационная работа Д. Г. Трофимова характеризуется значительным объёмом проведённых экспериментальных исследований – в ней представлен синтез значительного числа новых соединений, состав и строение которых подтверждены результатами элементного анализа и комплексом спектральных данных (ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C , УФ, ИК). Результаты проведенной работы, безусловно, свидетельствуют о высокой квалификации соискателя как органика-синтетика, владении им теоретическими знаниями и практическими умениями в области органической химии и физико-химических методов анализа. Отдельно следует выделить выраженную практикоориентированность оппонируемого диссертационного исследования, в рамках которого были решены задачи синтеза новых спиновых зондов для определения локальных значений pH в биосистемах и изучения поверхностей мезопористых материалов.

Текст диссертации написан хорошим языком, в строгом научном стиле. Рукопись аккуратно оформлена, однако при её внимательном прочтении обнаруживается ряд огрехов оформления, в частности:

1. Наличие интервалов между абзацами по всему тексту диссертации за исключением введения.

2. Литературный обзор представляется излишне структурированным, имея размер в 53 страницы он разбит на 4 раздела, два из которых включают в себя 8 подразделов и 18 параграфов (некоторые из последних занимают менее половины страницы), в то же время главы 2-5, посвященные результатам собственных исследований и имеющие объем 25, 15, 5 и 28 страниц, соответственно, не структурированы вовсе. В результате в оглавлении перечисление разделов литературного обзора занимает полторы страницы из неполных двух, и при первом знакомстве с диссертацией складывается впечатление, что в ней слишком большой обзор литературы и слишком мало обсуждения собственных результатов.

3. Ряд рисунков в тексте диссертации не имеют названий (рис. 1 на с. 12, рис. 4 на с. 63, рис. 5 на с. 65 и рис. 14 на с. 95), рисунки в приложении не пронумерованы вовсе. В отношении рис. 1-4, а также рисунков, представленных в приложении, не ясно являются ли они авторскими или заимствованными.

4. По тексту диссертации и автореферата имеют место единичные опечатки и вольно расставленные знаки препинания, в частности, в диссертации на с. 5 стоит запятая после сокращения “т.е.”, на с. 9 – точка в заголовке, на с. 46 в последнем абзаце читаем “извест-

ной тиол-специфичного нитроксида” вместо “известного тиол-специфичного нитроксида”; в автореферате после ряда заголовков также стоят точки, на с. 9 во втором абзаце снизу соединение **29** названо алкенилнитроном в то время как в вышеприведенной структурной формуле данного соединения N-оксидная группа отсутствует.

5. Ряд представленных в диссертации схем отличаются оригинальным расположением последовательности превращений, а, соответственно, и нумерации соединений. Так, например, на схемах 62 (с. 66) и 69 (с. 71) последовательность превращений и нумерация соединений представлены не от исходного вещества к целевому соединению, а с точностью до наоборот. Очевидно, по этой причине в экспериментальной главе последовательность описания синтезов соединений не совпадает с порядком их нумерации: первым представлен синтез соединения **299**, затем **298**, далее **297**, **296**, **304**, **310**, **332а**, **332**, **338**, **309**, **339**, **340**, **341**, **308** и т.д. Это создает определенные неудобства при чтении диссертации и поиске необходимой информации в её экспериментальной части.

По тексту диссертации и автореферата имеются и другие замечания:

1. Удивительно, но научная новизна и практическая значимость проведенного исследования в тексте диссертации и её автореферате сформулированы различным образом.

2. Согласно схеме 64 (с. 66) успешное введение пентенильного фрагмента в положение 2 4,4-диметил-5-фенил-4*H*-имидазол-3-оксида (**301**) было осуществлено автором в двустадийном процессе, на первой стадии которого из **301** по реакции с пент-4-енилмагнийбромидом и последующим гидролизом получали пентенилзамещённый гидроксилламин **300**, далее последний без выделения окисляли диоксидом марганца в целевой пентенилзамещённый нитрон **299**. Вместе с тем, в экспериментальной части диссертации в описании синтеза **299** из **301** (с. 106) сказано, что MnO_2 добавляли к продукту реакции уже после завершения окисления гидроксилламина **300** в нитрон **299**. В этой связи закономерно возникает вопрос о действительной роли MnO_2 в рассматриваемом превращении.

3. В выводе 1 утверждается, что “лёгкость циклизации 2-(пент-4-енил)-4*H*-имидазол-3-оксидов по типу внутримолекулярного 1,3-диполярного циклоприсоединения зависит от размера заместителей в положении 4: 4,4-диметильные производные легко образуют соответствующие циклоаддукты, для 4,4-диэтильных производных не удаётся достичь удовлетворительной глубины превращения”. Данный вывод сделан на основе результативности осуществления диссертантом внутримолекулярной циклизации всего двух соединений – успешной для 4,4-диметил-2-(пент-4-енил)-5-фенил-4*H*-имидазол-3-оксида (**299**) и неуспешной – для 2-(пент-4-енил)-5-пирролидин-1-ил-4,4-диэтил-4*H*-имидазол-3-оксида (**308**). Структуры данных соединений различаются не только заместителями в положении 4, но и заместителем в положении 5. Из текста диссертации не ясно,

почему её автор уверен, что различия в склонности к циклизации соединений **299** и **308** связаны именно с различиями в размерах метильных и этильных заместителей, а не с различным влиянием фенильной и пирролидиновой групп на электронную плотность имидазольного цикла.

4. Согласно выводу 4 *“Показано, что присоединение активной алкилирующей группы к 4-амино-2,5-дигидроимидазол-1-оксидам через жёсткий пара-фениленовый фрагмент позволяет избежать внутримолекулярного алкилирования и обеспечивает устойчивость стиновых меток при хранении и удобство их применения.”* К сожалению, в основном тексте диссертации указанные свойства синтезированных 2-арилзамещённых 4-амино-2,5-дигидроимидазол-1-оксилов не обсуждаются.

5. В экспериментальной части исследования не приведены описания “неудачных” синтезов, не завершившихся получением целевых соединений. Это порождает дополнительные вопросы. Так, на с. 78 указано, что попытка провести превращение аналогичное **301** → **299** с участием структурного аналога нитрона **301** – 5-пирролидин-1-ил-4,4-диэтил-4*H*-имидазол-3-оксида (**309**) не увенчалась успехом: *“При обработке амидина 309 пент-4-енилмагнийбромидом и дальнейшем окислении диоксидом свинца наблюдали образование сложной смеси трудноразделимых продуктов...”* (с. 78). Непонятно, по какой причине диоксид марганца, успешно использованный при получении **299**, в случае реакции с участием **309** был заменен диоксидом свинца, и почему, если двустадийный процесс “в одном сосуде” осуществить не удалось, отдельные стадии данного превращения не пытались провести независимо друг от друга. Не стало ли причиной неудачи использование PbO_2 , или же он не использовался вовсе, поскольку в отличие от диссертации в автореферате (с. 7) окислителем в данном неудавшемся синтезе указан не PbO_2 , а MnO_2 в $\text{AcOEt-Et}_2\text{O}$, в то время как успешное превращение **301** → **299** было проведено при использовании MnO_2 в CH_3Cl . В любом случае остается открытым вопрос, связана ли постигшая диссертанта неудача с различиями в реакционной способности соединений **301** и **309** или с изменёнными по непонятным причинам условиями синтеза.

6. В экспериментальной части нет данных о массах полученных веществ, выходы представлены только в процентах. Кроме того, в описаниях синтезов не приводятся данных о содержании основного вещества в полученных образцах. Конечно, нет оснований сомневаться, что диссертант рассчитал выходы верно, но есть желание знать реальные количество и качество полученных продуктов.

7. На с. 108 экспериментальной части представлено два способа окисления амина **297** в целевой оксил **296**. В обоих случаях не указаны молярные количества используемых окислителей. И если количество использованной хлорнадбензойной кислоты ещё можно

оценить по навеске, то в случае H_2O_2 это сделать в принципе не возможно, поскольку не указана концентрация использованной перекиси, а только объем её раствора. Кроме того, в подтверждение состава и структуры оксида **296**, который в контексте диссертации представляется весьма важным соединением, приведены только элементный анализ и по одной полосе поглощения из ИК- и УФ-спектров (для ИК – полоса поглощения связи $C=N$). В этой связи возникают сомнения в достаточности таких доказательств.

8. В экспериментальной части для соединений **393** (с. 127) и **394** (с. 128) представлены величины M^+ высокого разрешения, однако в тексте диссертации не приводятся данные, на каком масс-спектрометре они были получены.

9. На с. 131-132 указано, что соединения **406**, **407** и **409** были получены в виде кристаллов, включающих в свою структуру молекулы воды (**407**), этанола (**406**) и воды и хлороводорода одновременно (**409**), однако нет указаний на метод подтверждения такого состава.

Вышеперечисленные замечания не касаются существа работы, которая в целом представляет собой целостное логически завершенное исследование, и по актуальности, объему и качеству проведенных исследований, новизне и практической значимости полученных результатов, безусловно, соответствует требованиям п. 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842.

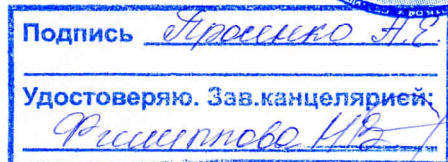
Автореферат диссертации полно и верно отражает её содержание.

Работа прошла достаточную апробацию: материалы работы опубликованы в 4 статьях в статусных зарубежных журналах и 16 раз представлены в виде докладов на научных форумах, включая международные.

Считаю, что Дмитрий Геннадьевич Трофимов, без сомнения, заслуживает присвоения искомой ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный педагогический университет» (ФГБОУ ВО «НГПУ»),
630126, г. Новосибирск, ул. Вильямовская, 28, тел./факс: (383)2441856, chemistry@ngs.ru

Заведующий кафедрой химии ФГБОУ ВО «НГПУ»
д-р хим. наук, профессор



А.Е. Просенко