

ОТЗЫВ
официального оппонента
на диссертационную работу Журко Ирины Фридриховны
«Нитроксильные радикалы ряда 3-имидазолина, имидазолидина и пирролидина с
объемными заместителями в положениях 2 и 5 гетероцикла»,
представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 02.00.03 – органическая химия

Актуальность темы диссертации.

Нитроксильные радикалы - обширный класс стабильных органических радикалов, многие годы находящийся в центре внимания исследователей различного профиля. Благодаря сочетанию относительно высокой химической устойчивости, специфических физико-химических свойств и спектральных характеристик эти соединения нашли широкое применение во многих областях науки и техники. Успехи в сфере синтеза новых нитроксильных радикалов нередко играют важнейшую роль в развитии их приложений и способствуют появлению новых областей применения. Недавние исследования показали, что введение объёмных заместителей в ближайшее окружение группы N-O• способствует повышению устойчивости нитроксильных радикалов в биологических образцах. Кроме того, известно, что такие пространственно затруднённые нитроксильные радикалы являются более универсальными регуляторами радикальной полимеризации по сравнению с тетраметильными аналогами.

В этой связи, диссертационное исследование Журко И.Ф., направленное на разработку подходов к синтезу нитроксильных радикалов ряда 3-имидазолина, имидазолидина и пирролидина с объёмными заместителями в положениях 2 и 5 гетероцикла, несомненно, является актуальным.

Структура и объем диссертации. Диссертация общим объемом в 232 печатных страницы оформлена в соответствии с общепринятыми требованиями. Работа включает оглавление, обзор литературных данных (глава 1), обсуждение результатов исследований автора (главы 2-7), экспериментальную часть (глава 8), выводы, список сокращений и условных обозначений, список цитируемой литературы (204 наименования) и 5 приложений, содержит 124 схемы, 7 таблиц, 21 рисунок, не считая приведенных в приложениях.

В главе 1 (литературный обзор) рассмотрены способы формирования нитроксильной группы в условиях повышенной стерической нагрузки и различные стратегии синтеза пространственно затрудненных нитроксильных радикалов. Обзор носит аналитический характер и полностью соответствует тематике диссертации. Он написан с использованием 128 литературных источников, представленных в основном работами зарубежных авторов в периодических изданиях в период с 1946 по 2015 г. и тщательно структурирован. Обобщения,

сделанные в этой главе, используются диссертантом для обсуждения собственных результатов, изложенных в последующих главах.

Глава 2 посвящена изучению реакций 2*H*-имидазол-1-оксидов с металлоорганическими соединениями. В ходе этой работы установлено, что обработка 4-фенил-2,2-диалкил-2*H*-имидазол-1-оксидов реактивами Гриньяра с последующим окислением позволяет последовательно вводить различные заместители (метил, этил, фенил, *трет*-бутил) в положение 5 гетероцикла, с образованием нитроксильных радикалов ряда 3-имидазолина, в том числе пространственно затруднённых. Помимо этого диссертантом выделен и охарактеризован целый ряд побочных продуктов и показано, что объёмные заместители в положениях 2 и 5 2*H*-имидазол-1-оксидов способствуют увеличению вклада побочной реакции дезоксигенирования и понижению выхода целевого нитроксильного радикала. Диссертанту удалось найти оригинальное решение этой проблемы: обнаружено, что введение на первом этапе синтеза неметаллирующегося заместителя в положение 5 позволяет на втором этапе использовать вместо реактивов Гриньяра более реакционноспособные, но склонные к реакциям переметаллирования литийорганические соединения. Эффективность этого подхода продемонстрирована на примере синтеза нитроксильного радикала, содержащего *трет*-бутильную и *n*-бутильную группы в положении 5, который образуется с выходом более 80 %. Эта важная находка была затем использована диссертантом в работах, обсуждаемых в главах 5 и 6.

В **главе 3** рассмотрено получение нитроксильных радикалов ряда имидазолидина, через алкилирование 3-имидазолин-1-оксидов диметилсульфатом с последующим восстановлением образующихся имидазолиниевых солей боргидридом натрия. Сама методология этого синтеза не является оригинальной, однако диссертанту удалось получить большой набор пространственно затруднённых нитроксильных радикалов имидазолидинового ряда, имеющих рН-зависимые спектры ЭПР, и исследовать возможность синтеза их функциональных производных. Из полученных соединений наибольший интерес представляют имидазолидиновые нитроксильные радикалы с карбоксильными группами в боковых цепях. Эти радикалы отличаются весьма высокой устойчивостью к действию восстановителей, высокой чувствительностью спектров ЭПР к изменениям рН (Δa_N 1,3-1,4 Гс) и необычно высоким для радикалов этого ряда значением рК (~6). Сочетание отмеченных свойств делает такие нитроксильные радикалы перспективными спиновыми зондами для биофизических и биомедицинских исследований.

Новые нитроксильные радикалы, охарактеризованные в главах 2 и 3, были использованы диссертантом для получения алкоксиаминов (**глава 4**) - перспективных инициаторов-регуляторов радикальной полимеризации стиролов, акрилатов и других виниловых мономеров.

Необходимая для функционирования особенность таких соединений - склонность к гомолизу C-O связи с образованием исходных нитроксильных радикалов и углерод-центрированных радикалов. Многие соединения этого ряда неустойчивы, выделение их в чистом виде потребовало от диссертанта немалого экспериментального мастерства. Следует отметить также хороший уровень владения спектроскопическими методами, продемонстрированный диссертантом при расшифровке спектров диастереомерных смесей алкоксиаминов. Синтез чистых образцов алкоксиаминов позволил изучить влияние объема заместителей вокруг группы N-O на протекание побочных процессов, нарушающих контролируемый режим полимеризации. Исследования показали, что некоторые из полученных диссертантом соединений являются эффективными регуляторами полимеризации.

В главе 5 предложенная ранее диссертантом схема синтеза пространственно затруднённых нитроксильных радикалов, подразумевающая последовательное введение *трет*-бутильной и бутильной групп, успешно использована для синтеза пространственно затруднённого производного 4-амино-2,5-дигидроимидазол-1-оксила. Нитроксильные радикалы этого типа, широко применяются в качестве рН-чувствительных спиновых зондов. Опробованы два различных способа синтеза 2-*трет*-бутил-5-диметиламино-4,4-диэтил-4*H*-имидазол-3-оксида. В ходе этой работы впервые отмечено нетипичное направление конденсации 3-гидроксиамино-3-этилпентанона-2 с пивалевым альдегидом и аммиаком, где основным продуктом взаимодействия является производное 3,6-дигидро-2*H*-1,2,5-оксадиазина. Исследование кислотно-основных и окислительно-восстановительных свойств полученного пространственно затруднённого нитроксильного радикала показало его привлекательность в качестве рН-чувствительного спинового зонда с рК в физиологически-важном диапазоне.

Глава 6 посвящена изучению возможности применения реакций пирролин-N-оксидов с металлорганическими соединениями в синтезе пространственно затруднённых пирролидин-1-оксидов. На ряде примеров продемонстрированы ограничения этих методов, что позволило автору сделать вывод об их высокой чувствительности к стерическому фактору и нетривиальности поставленной задачи. В ходе дальнейшего исследования диссертанту удалось найти достаточно эффективный метод синтеза 2-замещённых 5,5-диэтил-4-оксопирролин-N-оксидов, которые, как оказалось, могут реагировать с некоторыми реактивами Гриньяра, давая пространственно затруднённые радикалы пирролидинового ряда с невысокими выходами. В отличие от этого, в реакции 2-*трет*-бутильного производного с бутиллитием пространственно затруднённый нитроксильный радикал образуется с высоким выходом. Полученный из этого радикала 3-гидрокси-пирролидин-1-оксил показал очень высокую устойчивость в модельных системах, гомогенатах тканей и изолированных органах. На основе этого нитроксильного

радикала был получен ряд перспективных спиновых меток и трифенилфосфониевая соль, способная накапливаться в митохондриях.

В главе 7 обсуждается необычное низкотемпературное (при 60-80°C) разложение полученных наиболее пространственно затрудненных нитроксильных радикалов с *трет*-бутильной и *н*-бутильной группами у ближайшего к фрагменту N-O• атома углерода. На примерах термоллиза нитроксильных радикалов имидазолинового и пирролидинового ряда показано, что отщепление *трет*-бутильной группы проходит по радикальному механизму с образованием *трет*-бутильного радикала и соответствующего бутилнитрона, и выявлены структурные особенности, облегчающие протекание этого процесса.

Экспериментальная часть (глава 8) содержит подробное описание всех успешно проведенных реакций, в том числе синтезов 116 новых соединений, их спектральные и физико-химические данные а также информацию об условиях записи спектров и ссылки на литературные методики получения известных реагентов. Для синтезированных впервые соединений приведены выходы, температуры плавления (для кристаллических веществ), данные ИК, УФ спектров, спектров ЯМР ^1H и ^{13}C , масс спектров, данные элементного анализа.

Выводы диссертации адекватно отражают полученные в ходе работы результаты.

Достоверность и практическая значимость полученных результатов.

Диссертационная работа Журко И.Ф. направлена на синтез практически полезных соединений – рН-чувствительных спиновых зондов, устойчивых к восстановлению спиновых меток и регуляторов радикальной полимеризации виниловых мономеров и отличается большим объёмом проведённых автором экспериментальных исследований. Строение полученных автором многочисленных новых соединений подтверждено комплексом спектральных данных (ИК, УФ спектров, спектров ЯМР ^1H и ^{13}C , масс спектров), а также данными элементного анализа, а в ряде случаев и РСА. Кроме того, для ряда целевых соединений - нитроксильных радикалов и алкоксиаминов - эти данные дополнены результатами физико-химических и биофизических исследований, характеризующими их функциональные (практически полезные) свойства, такие, как pK , изменение константы ств при протонировании, кинетики восстановления и др., таким образом, достоверность полученных результатов не вызывает сомнений.

Материал диссертационной работы изложен в строгом научном стиле, рукопись аккуратно оформлена и содержит незначительное количество опечаток.

Все основные результаты диссертационной работы опубликованы в 7 научных статьях в высокорейтинговых журналах и представлены в виде тезисов 25 докладов на всероссийских и международных конференциях.

Содержание автореферата отражает все основные положения и результаты диссертационной работы.

По тексту диссертации и автореферата имеются лишь следующие незначительные замечания:

В главе 8 (экспериментальная часть) полученные соединения, предположительно, упоминаются не по возрастанию их порядковых номеров, а по порядку их упоминания в тексте обсуждения результатов работы, из-за чего возникает путаница, осложняющая восприятие материала.

с. 141: в заголовке " Синтез 3-фенил-2,2-диэтил-1,4-диаза-спиро[4.5]дека-3-ен-1-оксила (26a)" допущена опечатка. Вместо номера 26a упомянутому соединению должен быть присвоен номер **229a**.

с. 152: В методике получения соединения **252** присутствует фраза " К 1 г (2.87 ммоль) имидазолиниевой соли **250** прилили 10 мл диэтилового эфира и 10 мл водного раствора NaHCO_3 .", однако описание синтеза и выделения, а также характеристик этой четвертичной соли нигде не приводится.

Во вкладыше, содержащем перечень упоминаемых в главах 2-7 соединений пропущен **2-метил-3-фенил-1,4-диаза-спиро[4.5]дека-1,3-диен-1-оксид (224g)**, неверно нарисована структура бутилнитрона **316**.

Приведенные выше замечания, в целом, не затрагивают сути диссертационной работы и не снижают теоретической и практической значимости проведенного исследования. Работа представляет собой **завершенное** научное исследование и **отвечает всем требованиям**, предъявляемым к диссертациям, представляемым на соискание ученой степени кандидата химических наук, и **соответствует требованиям пункта 9** «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением № 842 Правительства РФ от 24.09.2013. Автор работы, **Журко Ирина Фридриховна**, заслуживает присуждения искомой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского» Сибирского отделения Российской академии наук (ФГБУН ИрИХ СО РАН)

664033, Россия, г. Иркутск, ул. Фаворского, 1, тел./факс: (3952) 51-14-31, ivanov@irioch.irk.ru

Врио директора ИрИХ СО РАН

д.х.н.

Подпись Иванова А.В. заверяю.

Ученый секретарь ИрИХ СО РАН, к.х.н.



Иванов А.В.

Комарова Т.Н.