

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертацию Журко Ирины Фридриховны

«Нитроксильные радикалы ряда 3-имидазолина, имидазолидина и пирролидина с объемными заместителями в положениях 2 и 5 гетероцикла»,
представленной на соискание учёной степени кандидата химических наук
по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Создание инновационных материалов, соответствующих уровню развития и обеспечивающих прогресс техники и технологий, является одной из центральных задач органической химии. Нитроксильные радикалы на основе азотсодержащих гетероциклов стали структурной основой для создания многих «умных» молекул, способных регулировать процессы полимеризации, выступать в роли диагностических зондов и биоантиоксидантов, проявлять фармакологическую активность.

Результаты проведенных И. Ф. Журко исследований подтверждают выдвинутый во введении её диссертации тезис о том, что, несмотря на широту применения нитроксильных радикалов, потенциал этих соединений далеко не исчерпан. Актуальность и практическая значимость представленной диссертационной работы не вызывают сомнений, они связаны со значимым расширением ассортимента пространственно-экранированных нитроксильных радикалов рядов 3-имидазолина, имидазолидина и пирролидина; получением новых инициаторов и регуляторов радикальной полимеризации, в том числе рН-переключаемых; синтезом новых спиновых зондов, обладающих устойчивостью к восстановлению в биосредах; а также с поиском эффективных стратегий синтеза пространственно-экранированных нитроксидов, призванных повысить доступность этих соединений для использования в практических целях.

Диссертация И. Ф. Журко изложена на 232 страницах машинописного текста и включает в себя титульный лист, оглавление, введение, восемь глав основного содержания (литературный обзор, шесть глав описания и обсуждения результатов собственных исследований и экспериментальную часть), выводы, список сокращений и условных обозначений, список цитируемой литературы (204 источника) и пять приложений. Работа (с учетом приложений) содержит 124 схемы реакций, 28 рисунков и 15 таблиц.

Глава 1 (литературный обзор) имеет значительный объем (58 страниц) и посвящена рассмотрению методов формирования и синтезу предшественников пространственно-затрудненных нитроксидов. Обзор написан на основе анализа 125 источников, в основном англоязычных, опубликованных в периодических изданиях в период с 1946 по 2015 гг., из них 50 работ вышли в свет после 2000 г. По своему содержанию литературный обзор полностью соответствует теме диссертационного исследования, он носит аналитический характер и свидетельствует об эрудиции автора как в области истории развития химии про-

странственно-экранированных нитроксильных радикалов, так и её современного состояния. Хорошую научную эрудицию диссертанта в исследуемой области подтверждает и активное использование литературных данных в последующих главах диссертации при обсуждении полученных результатов, объяснении механизмов протекания наблюдаемых превращений, интерпретации спектров синтезированных соединений.

Глава 2 посвящена синтезу пространственно-экранированных нитроксидов на основе 2,2,4-замещенных 2*H*-имидазол-1-оксидов через введение заместителей различного объема в положение 5 с использованием металлоорганических соединений. Взаимодействием названных 2*H*-имидазол-1-оксидов с реактивами Гриньяра с последующим окислением был осуществлен синтез коллекции 2,2-диалкил-4-арил-2*H*-имидазол-1-оксидов, содержащих в положении 5 различные заместители (метил, этил, *трет*-бутил, аллил, фенил, 2-(1,3-диоксалан-2-ил)этил), при этом в большинстве случаев были выделены и охарактеризованы и промежуточные продукты превращения – соответствующие 1-гидрокси-2,5-дигидроимидазолы. На примере превращения 2,2-диалкил-4-фенил-2*H*-имидазол-1-оксидов в соответствующие нитроксильные радикалы, содержащие в положении 5 дополнительно метильный и фенильный заместители, показано, что изменение последовательности введения заместителей различного объема в положение 5 с использованием магнийорганических соединений не приводит к значимым различиям в суммарных выходах целевых продуктов. Вместе с тем, диссертанту удалось найти способ повышения выходов целевых нитроксидов через использование для введения второго заместителя в положение 5 литийорганических соединений.

В главе 3 представлен синтез пространственно-затрудненных имидазолидиновых нитроксидов. Линейка таких нитроксильных радикалов была получена путем последовательной обработки 2,2,4-замещенных 5,5-диэтил-2,5-дигидроимидазол-1-оксидов диметилсульфатом и боргидридом натрия. Особый интерес в данной части диссертационного исследования представляет разработка путей синтеза 2-(2-карбоксиэтил)-2,3,4-триметил- и 4-(карбоксиметил)-2-(2-карбоксиэтил)-2,3-диметил-5,5-диэтилимидазолидин-1-оксидов (соединения **249** и **262**, соответственно), наличие в молекулах данных соединений карбоксильных групп придает им гидрофильные свойства, что делает названные соединения особо привлекательными для использования в экспериментальной биологии.

В главе 4 обсуждаются синтез и свойства алкоксиаминов на основе 2,5-дигидроимидазол-1-оксидов **229a**, **230a,b**, **234** и **241** и имидазолидин-1-оксидов **237b** и **246**. Способность полученных алкоксиаминов к обратимой термической диссоциации обуславливает перспективность их использования в качестве инициаторов/регуляторов радикальной контролируемой полимеризации. Важным практическим результатом этой части диссертационного исследования явилось обнаружение среди синтезированных про-

дуктов соединений, хорошо проявивших себя в экспериментах по полимеризации виниловых мономеров, и в частности, стирола.

В главе 5 рассматриваются пути синтеза пространственно-экранированных 4-амино-2,5-дигидроимидазол-1-оксидов через 4*H*-имидазол-3-оксиды. В рамках проведения этой группы экспериментов были обнаружены интересные различия в поведении 3-(гидроксиамино)-3-этилпентанона-2 и 3-(гидроксиамино)-3-метилбутанона-2 в реакции с аммиаком и триметилуксусным альдегидом, приводящие к образованию в качестве основных различных продуктов – 6-*трет*-бутил-4-метил-3,3-диэтил-3,6-дигидро-2*H*-1,2,5-оксадиазина (**272**) и 2,2,3,5,5,6-гексаметил-2,5-дигидропиразина (**110a**), соответственно. Предложены и успешно пройдены различные пути синтеза 2-*трет*-бутил-5-диметиламино-4,4-диэтил-4*H*-имидазол-3-оксида (**276c**) из 3-(гидроксиамино)-3-этилпентанона-2, проведена сравнительная оценка эффективности данных путей с точки зрения суммарного выхода целевого продукта. Показано преимущество использования литийорганических соединений в сравнении с реагентами Гриньяра для введения второго заместителя в положение 2 2,4,4,5-тетразамещенных 4*H*-имидазол-3-оксидов.

Глава 6 посвящена синтезу пространственно-затрудненных нитроксильных радикалов пирролидинового ряда. На основе апробации альтернативных способов «сборки» 2,2,5-триалкилзамещенных пирроллидин-1-оксидов и с использованием авторского подхода к завершению формирования пространственного экранирования циклического нитроксила с помощью литийорганических соединений успешно осуществлен синтез 5-*трет*-бутил-5-бутил-3-гидрокси-2,2-диэтилпирролидин-1-оксида (**308**) – нового спинового зонда с высокой устойчивостью к восстановлению в биосредах. Модификацией названного оксида **308** по группе ОН в положении 3 получена линейка функционализированных нитроксильных радикалов, включая соединения, способные ковалентно связываться с биомолекулами и направленно транспортироваться и накапливаться в митохондриях.

Глава 7 включает в себя описание экспериментов, направленных на изучение механизма термического разложения нитроксидов, содержащих у одного атома углерода одновременно *n*-бутильный и *трет*-бутильный заместители, – 2-*трет*-бутил-2-бутил-3-фенил-1,4-диаза-спиро[4.5]дека-3-ен-1-оксида (**234**) и 5-*трет*-бутил-5-бутил-3-оксо-2,2-диэтилпирролидин-1-оксида (**307**). С использованием спиновой ловушки ТЕМРО показано, что распад таких соединений протекает радикальным путем с отрывом *трет*-бутильного радикала, при этом нитроксил имидазолинового типа **234** демонстрировал меньшую термическую устойчивость в сравнении с нитроксидом пирролидинового ряда **307**.

В главе 8 (экспериментальная часть) представлено описание синтезов, физико-химических и спектральных характеристик полученных соединений.

Итоговые выводы диссертации в целом верно отражают её содержание и основные результаты, они в полной мере свидетельствуют о достижении цели диссертационного исследования.

В целом, диссертационная работа И. Ф. Журко характеризуется большим объёмом проведённых экспериментальных исследований – в ней представлен синтез значительного числа новых соединений, включая новые нитроксильные радикалы и многочисленные полупродукты для их получения; пристальное внимание уделено выделению и идентификации побочных продуктов, а также обсуждению возможных механизмов их образования. 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.

Достоверность представленных в диссертации результатов не вызывает сомнений. Состав и строение синтезированных соединений надёжно подтверждены результатами элементного анализа и комплексом спектральных данных (ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C , ИК, УФ), при необходимости использовался и рентгеноструктурный анализ. Потенциальная ценность ряда синтезированных соединений для практического использования подтверждена исследованиями, проведенными в институтах СО РАН, НИИ химии Нижегородского государственного университета, Государственном университете Огайо (Коламбус, США).

Автореферат диссертации полно и верно отражает её содержание.

Тексты диссертации и автореферата написаны хорошим языком, в строгом научном стиле. Рукописи тщательно оформлены и практически не содержат опечаток и неточностей, только при самом внимательном прочтении обнаруживаются единичные огрехи такого рода, в частности:

- на с. 78 в 7-ой строке сверху отсылка к схеме 92, очевидно, является ошибочной, поскольку речь в тексте идет о превращениях, которые не находят отражение на указанной схеме;
- на схеме 102-II (с. 92) ошибочно записано « $246a : 246b = 98 \% : 3 \%$ » вместо « $246a : 246b = 98 \% : 2 \%$ »;
- на с. 96 читаем: «для дикислоты 7 $pK=5,7$ » вместо «для дикислоты 262 $pK=5,7$ », аналогично на с. 155: «выход дикислоты 7» вместо «выход дикислоты 262»;
- на с. 111 в предпоследней строке пропущена буква «и» в слове «полимеризации»;
- на страницах 127 и 128 упоминаются соответственно 1,1,3,3-тетраметилизоиндолин-2-оксил (319) и 1,1,3-триметил-1*H*-изоиндол-2-оксид (320), в обоих случаях имеет место отсылка к рисунку 21, вместе с тем рисунок 21 приводится на с. 175, на нем изображено соединение 288;
- на с. 155 в названии соединения 262 читаем «имиднзолидин» вместо «имидазолидин»;

- в библиографическом описании ссылки 146 (с. 201) приведено не полное название журнала, аналогично в автореферате: источник 5 на с. 17;
- в названии таблицы на с. 219 записано «Спектры ^1H » вместо «Спектры ЯМР ^1H ».

По тексту диссертации и автореферата имеются и замечания иного рода:

1. ГОСТ 7.0.11-2011 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления» устанавливает следующие требования к содержанию введения в диссертации: «*Введение к диссертации включает в себя следующие основные структурные элементы: актуальность темы исследования; степень её разработанности; цели и задачи; научную новизну; теоретическую и практическую значимость работы; методологию и методы исследования; положения, выносимые на защиту; степень достоверности и апробацию результатов*» (п. 5.3.1). Аналогично в приказе Минобрнауки России от 9 декабря 2014 г. № 1560 «О внесении изменений в Положение о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, утвержденное приказом Министерства образования и науки Российской Федерации от 13 января 2014 г. № 7», п. 24.1 записано: «*Введение к диссертации включает в себя актуальность избранной темы, степень её разработанности, цели и задачи, научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, методологию и методы диссертационного исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробацию результатов*». В этой связи, удивительно, что во введении к диссертации и автореферату И. Ф. Журко присутствуют не все перечисленные элементы, в частности, отсутствуют четко сформулированные задачи диссертационного исследования и положения, выносимые на защиту.

2. В структуре диссертационной работы обсуждение результатов собственных исследований занимает 6 глав, и в каждой из них, безусловно, присутствует совершенно очевидный результат. Вместе с тем, по диссертации сформулировано лишь 4 основных вывода. Эти выводы недостаточно полно отражают результаты проведенной работы. Так, например, в диссертации целая глава (глава 4) посвящена синтезу алкоксияминов, всего диссертантом было синтезировано 11 новых соединений такого рода, в выводах же по диссертации алкоксиямины как класс синтезированных соединений не упоминаются вообще. Только в выводе 1 о них читаем: «.... и эффективные регуляторы радикальной полимеризации виниловых мономеров».

3. Выделение в параграфе «1.2.1.3.1. Пиперидины» (страницы 23-36 литературного обзора) единственного подраздела «1.2.1.3.1.1. Преобразование цикла» на страницах 33-36 выглядит весьма странным.

4. На с. 79 (глава 2) и с. 133 (экспериментальная часть) отмечается, что для соединения **222a** получить аналитически чистый образец не удалось, при этом выход **222a** составил 90 % и с полученного образца был записан спектр ЯМР ^1H . А каково было содержание основного вещества (СОВ) в полученном образце **222a**? К сожалению, ни для соединения **222a**, ни для других соединений, синтеза которых представлены в диссертации, СОВ не приводится.

5. В главе 3 (страницы 91-92) отмечается, что восстановление метилсульфата 2,3,4-триметил-2-(2-метоксикарбонилэтил)-5,5-диэтил-2,5-дигидро-1*H*-имидазолиум-3-1-оксила (**243**) боргидридом натрия протекает высокостереоспецифично с преимущественным образованием (98 %) диастереомера с *транс*-расположением метильных заместителей в положениях 2 и 4. Как следствие, и целевой нитроксил **249** был получен в виде одного изомера – (2*R*(2*S*);4*R*(4*S*))-2-(2-карбоксиэтил)-2,3,4-триметил-5,5-диэтилимидазолидин-1-оксила. Логично предположить, что сходные явления могли наблюдаться и в цепи превращений, приводящих к получению структурного аналога соединения **249** – нитроксильного радикала **262**, который в отличие от **249** содержит в положении 4 не метильную, а карбоксиметильную группу. В этой связи возникает вопрос, почему в диссертации ничего не сказано ни о стереоспецифичности восстановления 4-(бромметил)-2,3-диметил-2-(2-метоксикарбонилэтил)-5,5-диэтилимидазолидин-1-оксила (**258**) под действием боргидрида натрия, ни о конфигурации полученной дикислоты **262**.

6. На с. 95 указано, что для соединения **249** (2-(2-карбоксиэтил)-2,3,4-триметил-5,5-диэтилимидазолидин-1-оксил) было определено аномально высокое значение $pK=6.3$ (по данным Д. А. Комарова, ИХГиК СО РАН) по сравнению с известными значениями (4^1 и 4.7^2) для его структурного аналога **263** (2-(2-карбоксиэтил)-2,3,4,5,5-пентаметилимидазолидин-1-оксила). Ввиду отсутствия в литературе данных о титровании радикала **263**, автором был осуществлен синтез данного соединения. Далее читаем: «*Титрование этого радикала показало, что его pK составляет 6.1. Таким образом, повышение pK для НР типа **249**, очевидно, является проявлением закономерности, требующей более детального изучения*». При этом экспериментальные данные о титровании радикалов **249** и **263** в диссертационной работе отсутствуют. Иными словами, диссертант не доверяет данным В. А. Резникова и В. В. Храмцова и Л. Б. Володарского, поскольку в их работах не приводятся кривых титрования радикала **249**, и предлагает нам поверить на слово другим данным, оставляя за собой право не подтверждать их кривыми титрования. В этой связи,

¹ Резников, В. А. Химия стабильных нитроксильных радикалов – производных 3-имидазолина, имидазолидина и пирролидина: Дисс. ... д-ра хим. наук. – Новосибирск. – 1991. – С. 238.

² Khramtsov, V.V., Volodarsky, L.B., Use of imidazoline nitroxides in studies of chemical reactions: ESR measurements of the concentration and reactivity of protons, thiols and nitric oxide. In: Biological Magnetic Resonance, Ed. Berliner, L. J. – Plenum Press: New York, 1998. – V. 14. – P. 109–178.

приводимые в диссертации рК для нитроксидов **249** и **263** (6.3 и 6.1, соответственно), равно и как утверждение автора (с. 96), что «кислота **249** обладает наиболее высоким значением рК среди известных на сегодняшний день имидазолидиновых спиновых зондов» не вполне убедительны.

7. Глава 5 посвящена синтезу пространственно затрудненных нитроксильных радикалов ряда 3-имидазолина на базе 4*H*-имидазол-3-оксидов. Диссертанту удалось успешно получить лишь один радикал такого рода – 2-*трет*-бутил-2-бутил-4-диметиламино-5,5-диэтил-2,5-дигидроимидазол-1-оксил (**285**). Удивительно, но никаких данных, подтверждающих строение этого соединения, в главе 5 не приводится, в экспериментальной части на с. 172 читаем: «Для подтверждения строения НР **285** был получен 2-*трет*-бутил-2-бутил-4-диметиламино-5,5-диэтил-2,5-дигидроимидазол-1-оксил гидрохлорид (**285***HCl)», далее для **285***HCl, в свою очередь, приводится только элементный анализ и ИК-спектр (три полосы поглощения, относимые к CH₃, CH₂ и NMe₂). Вряд ли такое подтверждение строения можно считать достаточным, особенно для такого значимого для диссертации соединения как нитроксил **285**.

8. На с. 116 автор неоднозначно определяет строение полученного продукта **297**: «Соединение **297** представляет собой желтое кристаллическое вещество, вероятно, существующее в иминоенгидроксиаминной таутомерной форме, что подтверждается ...» далее следует указание характеристических полос ИК-спектра и сигналов спектров ЯМР ¹H и ЯМР ¹³C, затем такой вывод: «На основании этих данных и данных элементного анализа соединению **297** приписано строение 3-амино-5-*трет*-бутил-2,2-диэтил-2*H*-пиррол-1-оксида». На схеме 117 (на этой же странице) соединение **297** представлено в иминоенгидроксиаминной форме, других изображений соединения **297** в работе нет. Таким образом, не ясно, что же, по мнению диссертанта, представляет собой выделенное кристаллическое вещество **297**? Какая таутомерная форма в нем преобладает?

9. На с. 117 процесс превращения соединения **297** в соединения **299** и **300** ошибочно назван разложением, в действительности это окислительные реакции.

10. На с. 180 дважды приводится полное название соединений **299** и **300**, при этом соединение **300** в обоих случаях названо одинаково – «5-*трет*-бутил-3,4-диоксо-2,2-диэтил-3,4-дигидро-2*H*-пиррол-1-оксид», а соединение **299** – сначала «2-*трет*-бутил-5,5-диэтил-4-имино-4,5-дигидропиррол-3-он-1-оксид», затем «5-*трет*-бутил-2,2-диэтил-3-имино-4-оксо-3,4-дигидро-2*H*-пиррол-1-оксид».

11. Имеется также ряд замечаний по оформлению экспериментальной части:

- в диссертации ничего не сказано об условиях проведения ГХ/МС и ВЭЖХ/МС (с. 129);
- в ряде случаев при описании синтезов не указаны количества веществ, вводимых в реакцию, а только их мольные отношения;

- для ряда кристаллических веществ не приведены температуры плавления (в частности, для соединения **110a** на с. 166 и соединения **297** на с. 180);
- в масс-спектрах соединений **299** и **300** нет данных об интенсивности линий;
- брутто-формула соединения **281** представлена как формула кристаллогидрата: $C_9H_{17}N_3O \cdot 0.5 H_2O$, вместе с тем, в диссертации ничего не сказано о способе подтверждения такого состава. С учетом указания на гигроскопичность данного вещества, можно предположить, что это не истинный кристаллогидрат, а просто недостаточно сухой образец.

12. Приложение 1 полностью дублирует информацию о синтезированных соединениях, включенную в параграф 8.1 основного текста диссертации, а приложение 4 – в параграф 8.3.

Вышеперечисленные замечания носят частный характер, они ни в коей мере не умаляют достоинств представленной к защите диссертации, которая в целом представляет собой логически завершенную научно-квалификационную работу, 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.

Работа прошла достаточную апробацию: материалы диссертации были представлены в 24 докладах на 21 конференции, подавляющее большинство из которых - международные. По теме диссертации опубликовано 7 статей в рецензируемых отечественных и зарубежных научных журналах. Данные публикации достаточно полно отражают содержание представленной к защите диссертации.

На основании вышесказанного, считаю, что Ирина Фридриховна Журко, 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. Вилуйская, 28, тел./факс: (383)2440297, aquarphenol@mail.ru

Директор института естественных и
социально-экономических наук ФГБОУ ВО «НГПУ»
канд. хим. наук, доцент

Подпись *Кандалинцева Н.В.*

Удостоверяю. Зав.канцелярией:

Фришкова Н.В.

Наталья Валерьевна Кандалинцева