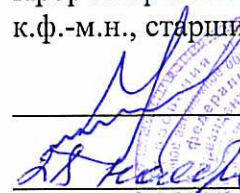


«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по науке УрФУ,
к.ф.-м.н., старший научный сотрудник


В. В. Кружаев

2016 г.



Отзыв

ведущей организации Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» на диссертационную работу **Журко Ирины Фридриховны «Нитроксильные радикалы ряда 3-имидазолина, имидазолидина и пирролидина с объемными заместителями в положениях 2 и 3 гетероцикла»,** представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – «органическая химия»

Актуальность

Нитрооксиды на основе гетероциклических соединений находят широкое применение во многих областях науки и технике, так, например, в химии полимеров в качестве регуляторов радикальной полимеризации, в биохимических и биофизических исследованиях для изучения строения и механизма действия биомолекул, что стимулирует поиск путей синтеза новых типов устойчивых нитроксильных радикалов. В этой связи, тема диссертационной работы Журко И. Ф., целью которой являлась разработка методов синтеза нитроксильных радикалов на основе 3-имидазолина, имидазолидина и пирролидина, содержащих несколько объемных заместителей с дальнейшим изучением свойств, является весьма актуальной.

Содержание

Диссертация имеет традиционную структуру, состоит из введения, обзора литературы, семи глав, посвященных обсуждению полученных результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы и пяти приложений, содержащих спектральные данные и данные биофизических исследований. Текст диссертации изложен на 207 страницах (еще 25 страниц – приложения), содержит 124 схемы, 21 рисунок, 7 таблиц. Список цитируемой литературы включает 204 наименования. Содержательная часть диссертации и исследования соискателя соответствуют заявленному названию работы.

Первая глава диссертации является литературным обзором, в котором обобщены данные по методам синтеза пространственно затрудненных нитроксильных радикалов. Обзор написан хорошим языком, содержит все современные методы синтеза нитроксильных радикалов и их предшественников. Следует отметить, что обзор включает в себя не только данные, опубликованные до начала работы над диссертационной работы, но и ряд работ других авторов, опубликованные за последние 2-3 года. В качестве замечания можно отметить некую нелогичность структурирования литературного обзора: он составлен по методам синтеза, однако несколько разделов построены на методах получения определенных гетероциклов, например, раздел 1.2.1.3 Методы, включающие реакции конденсации, а внутри подраздела, описывающего получения пиперидинов (раздел 1.2.1.3.1) есть подраздел описания реакций на основе этого гетероцикла. Несмотря на это замечание обзор литературных данных полезен для ознакомления читателя с современным положением дел в рассматриваемой области, охватывает практически все аспекты синтетических методов, и важен для постановки задач для исследований соискателя.

Главы с второй по седьмую, посвящены обсуждению полученных диссертантом собственных результатов по синтезу и исследованию свойств целевых соединений. Вторая глава посвящена полученным автором результатам по синтезу пространственно затрудненных нитроксильных радикалов ряда 3-имидазолина на базе 2*H*-имидазол-1-оксида, рассматривается подход к синтезу целевых продуктов, включающий двукратное присоединение магнийорганического соединения по атому углерода альдонитронной группы 2*H*-имидазол-1-оксидов. Подход принципиально пригоден для введения разнообразных заместителей в положение 5 и позволяет избежать необходимости синтеза набора различных 1,2- гидроксиаминокетонов.

В третьей главе обсуждаются данные по методам получения нитроксильных радикалов ряда имидазолидина реакцией восстановления имидазолиниевых солей и рассмотрению стереоселективности процесса восстановления. Отдельно стоит уделить внимание тому, что автор не только рассмотрела пути синтеза и исследовала структуру соединений, но и изучала кислотно-основные и окислительно-восстановительные свойства полученных имидазолидинов.

Четвертая глава посвящена синтезу алкоксаминов как потенциальных регуляторов радикальной полимеризации. Следует отметить, что исследования представленные в данной главе имеют ярко выраженную практическую ценность: разработка и усовершенствование методик радикальной полимеризации метилметакрилата и поиск новых контролирующих агентов для этой цели. Хотя автор и признает, что не удалось

синтезировать идеальный контролирующий агент для радикальной полимеризации метилметакрилата, тем не менее полученные данные и выявленные в данной работе закономерности позволили другим исследователям создать термостойкие пространственно затрудненные нитроксильные радикалы похожего строения, применение которых в полимеризации метилметакрилата оказалось гораздо более успешным.

В пятой главе описаны методы модификации имидазолина на базе 4Н-имидазол-3-оксидов. Особенно понравился предложенный соискателем подход к синтезу 4-амино-5,5-диэтил-5Н-имидазол-1-оксидам.

Шестая глава посвящена новым подходам к синтезу нитроксильных радикалов на основе пирролидина. Автору удалось получить широкий ряд разнообразных нитроксильных радикалов и их предшественников на основе этого гетероцикла.

В седьмой главе обсуждаются результаты исследований термической стабильности пространственно затрудненных нитроксильных радикалов с трет-бутильным заместителем в ближайшем окружении нитроксильной группы.

В восьмой главе (Экспериментальная часть) приведены методики синтеза и характеристики полученных соединений.

Научная новизна

Научная новизна обусловлена, в первую очередь, разработкой синтетических подходов к получению большого набора новых пространственно затруднённых нитроксильных радикалов имидазолинового, имидазолидинового и пирролидинового рядов, в том числе спиновые зонды и метки для биомедицинских исследований, отличающиеся повышенной устойчивостью к восстановлению, и эффективные регуляторы радикальной полимеризации виниловых мономеров. На примере взаимодействия 3-гидроксиамино-3-этилпентанона-2 с триметилуксусным альдегидом и аммиаком обнаружено нетипичное направление реакции конденсации 1,2-гидроксиаминокетонов с альдегидами, приводящее к образованию производного 3,6-дигидро-2Н-1,2,5-оксадиазина.

Обнаружено, что введение объёмных заместителей в молекулы 1,2-гидроксиаминокетона и альдегида может приводить к изменению направления их взаимодействия в присутствии аммиака: вместо 1-гидрокси-3-имидазолинов могут образовываться производные 3,6-дигидро-2Н-1,2,5-оксадиазина.

В результате исследования реакций 2Н-имидазол-1-оксидов с реактивами Гриньяра синтезирован ряд новых 4-фенил-3-имидазолин-1-оксидов с различными объёмными заместителями в положениях 2 и 5, и выявлены ограничения этого метода. Обнаружено, что введение на начальном этапе синтеза объёмного заместителя к атому углерода

нитронной группы циклического N-оксида, не склонного к металлизированию, позволяет в дальнейшем использовать литийорганические соединения для введения второго объёмного заместителя к тому же атому, в результате чего с хорошим выходом могут быть получены нитроксильных радикалов с сильно затрудненным радикальным фрагментом. Эта находка была успешно использована для получения новых нитроксильных радикалов из нитронов другого строения – производных 4*H*-имидазол-3-оксида и 1-пирролин-4-он-1-оксида.

Практическая значимость работы

В результате проведенных работ синтезированы пространственно затруднённых нитроксильных радикалов ряда 3-имидазолина, представляющие интерес в качестве спиновых зондов и регуляторов радикальной полимеризации, пространственно затрудненные pH-чувствительные спиновые зонды, в том числе имидазолиновый нитроксильных радикалов с pK 6.49 и имидазолидиновые нитроксильных радикалов с $pK \sim 6$, а также пространственно затруднённых нитроксильных радикалов ряда пирролидина, продемонстрировавший чрезвычайно высокую устойчивость к восстановлению в модельных системах, гомогенатах тканей и изолированных органах. На основе последнего получен набор спиновых меток.

На основе полученных пространственно затруднённых нитроксильных радикалов ряда имидазолина и имидазолидина синтезированы алкоксиамины, которые в дальнейшем использовались для оптимизации условий контролируемой полимеризации с участием полученных НР, и в качестве инициаторов для получения полимеров

Достоверность и обоснованность результатов не вызывает сомнений; работа выполнена на высоком методическом уровне, применены современные аналитические и физико-химические методы исследования. Основные положения и выводы диссертационной работы теоретически и экспериментально обоснованы.

Работа прошла хорошую апробацию. Основные материалы диссертации опубликованы в 7 статьях в ведущих отечественных журналах, 25 тезисах докладов конференций.

Полученные результаты могут быть использованы в научных и образовательных организациях, осуществляющих исследования в областях тонкого органического синтеза и химии биологически активных соединений, таких как Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова (г. Москва), Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (г. Москва), Институт физиологически активных соединений РАН (Черноголовка), Санкт-Петербургский государственный университет (г. Санкт-Петербург), Казанский (Приволжский) федеральный университет (г. Казань), Уральского

федерального университета (Екатеринбург), Иркутский институт органической химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, Институт органической химии Уфимского научного центра РАН, Институт металлоорганической химии им. Г.А.Разуваева РАН, Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Институт органического синтеза им. И.Я.Постовского Уральского отделения РАН и др.

Автореферат адекватно отражает содержание и выводы диссертационной работы.

В качестве замечаний можно отметить следующее:

1. На стр. 86-87 диссертации написано «мы наблюдали (методом ТСХ) практически полное отсутствие в реакционной смеси исходного соединения и присутствие 2-х новых веществ. Однако, после разложения реакционной смеси водой, этих веществ в составе смеси обнаружено не было. Вместо этого удалось выделить два других продукта». Что за два соединения Вы наблюдали и каким образом сделали вывод, что у Вас в процессе выделения образуются два других соединения? Имеется ли ввиду, что были соли, при добавлении воды к которым происходило их разложение? Но тогда фраза построена некорректно.

2. На стр. 91 говорится, что «образец соединения 246 был подвергнут хромато-масс спектрометрическому анализу. Анализ показал наличие двух пиков с массой 272 в соотношении 98 : 2». Какие хроматографические характеристики, например, время удерживания?, и каким образом определяли соотношение изомеров при хромато-масс-анализе для соединений 245а,б и 246а,б?

3. Чем можно объяснить устойчивость трет-бутилового эфира 246-В в условиях реакции гидролиза по сравнению с метиловым эфиром.

4. В качестве замечания к пятой главе следует отнести не совсем корректно названные соединения – перепутаны положения 1 и 3 для имидазола. Не корректно на наш взгляд используется название 5-аминопроизводных имидазола как амидины. Все-таки по отдельному фрагменту гетероцикла не следует относить его к классу производных карбоновых кислот.

5. Чем можно объяснить различие в продуктах окисления имида пирролидина 297 с образованием иминопроизводного пиррол-3,4-диона и пирролидинов 295,296 с образованием бициклов, соединенных двойной связью? Возможно ли образование подобного бицикла в первом случае?

Очевидно, что данные замечания имеют частный и, в основном, технический характер и не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы. Ириной Фридриховной проделан впечатляющий объем синтетической и биологической экспериментальной работы очень высокого уровня.

В диссертации Журко Ирины Фридриховны содержится решение задачи разработки синтетических подходов к получению большого количества новых пространственно затруднённых нитроксильных радикалов и изучение их свойств. Таким образом, диссертация является научно-квалификационной работой, соответствующей требованиям ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациям, в частности пункту п. 7 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (имеет существенное значение для органической химии, области исследования паспорта специальности: 2. Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования и 3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул) и пункту 10 (основные результаты опубликованы в рецензируемых журналах и изданиях) «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 года, а ее автор, Журко Ирина Фридриховна, безусловно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – «органическая химия».

Отзыв составлен доктором химических наук, профессором Моржериным Юрием Юрьевичем. Работа обсуждена на заседании научного семинара кафедры технологии органического синтеза химико-технологического института Уральского федерального университета (протокол № 10 от 11.11.2016).

Главный научный сотрудник
кафедры технологии органического синтеза,
Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего
образования «Уральский федеральный
университет имени первого Президента
России Б. Н. Ельцина»,
доктор химических наук (02.00.03), профессор

Моржерин Юрий Юрьевич

28.11.2016

Адрес: 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19.

E-mail: yu.yu.morzherin@urfu.ru; тел. +7 (333) 3754818

Подпись д.х.н. Моржерина Ю. Ю. удостоверяю:

Ученый секретарь УрФУ, к.т.н., доцент

