

О Т З Ы В

официального оппонента Вацадзе Сергея Зурабовича
на диссертационную работу Добрынина Сергея Александровича
«Разработка методов синтеза пространственно затрудненных нитроксильных радикалов с использованием реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальности 02.00.03 – Органическая химия

Представленная работа представляет собой исследование в **актуальной** современной области науки – разработке методов синтеза пространственно затрудненных нитроксильных радикалов на основе реакции диполярного [3+2]-циклоприсоединения. Действительно, нитроксильные спиновые метки широко и успешно применяются во многих областях биологии, химии, физики, материаловедения. Среди важнейших свойств таких соединений ключевое место занимает устойчивость к восстановлению, особенно, в биологических средах, которая может быть повышена введением объемных групп по соседству с нитроксильным фрагментом. Отдельную проблему в этой связи представляет синтез дважды спиросочлененных пятичленных гетероциклов ряда пирролина и пирролидина. Именно решению этой важной проблемы посвящена диссертация Добрынина С.А.

Рецензируемая диссертация состоит из введения, обзора литературы, двух глав обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы и приложения. Работа изложена на 157 страницах, содержит 110 схем, 18 таблиц и 45 рисунков. Список литературы включает 143 наименования.

Во Введении обоснованы актуальность темы исследования и степень ее разработанности, сформулирована цель работы, показана научная новизна и практическая значимость, даны об апробации результатов, информация про публикации по теме диссертации, указаны структура и объем диссертации.

Первая глава работы (обзор литературы) посвящена истории и современным аспектам реакции диполярного [3+2]-циклоприсоединения в области синтеза пирролидинов и пирролинов. По результатам обзора литературы автор делает совершенно справедливые выводы о том, что реакции

циклоприсоединения позволяют легко и с высокими выходами получать пирролидины, содержащие от 1 до 3 заместителей в «орто»-положениях по отношению к атому азота. Вопрос получения 2,2,5,5-тетразамещенных пирролидинов остается в достаточной мере открытым. Также автор отмечает такие особенности реакций диполярного [3+2]-циклоприсоединения, как влияние заместителей на региоселективность процесса и необходимость привлечения активированных алкенов.

На основании анализа литературы и с учетом наработок в лаборатории **цель работы** автором сформулирована следующим образом: исследование синтетического потенциала реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения нитронов и азометинилидов в синтезе стерически нагруженных нитроксильных радикалов и разработке методов синтеза устойчивых к восстановлению пространственно затрудненных нитроксильных радикалов. Соответственно поставленной цели исследования проводились в двух основных направлениях: (i) изучение возможности реакций нитронов для получения 2,2,5,5-тетразамещенных пирролидинов и имидазолинов и нитроксидов на их основе; (ii) разработка методов синтеза 2,2,5,5-тетразамещенных пирролидинов с помощью реакций циклоприсоединения и присоединения и дальнейшего изучения возможности получения стабильных к восстановлению нитроксидов.

Основные **научно-практические достижения** диссертации кратко могут быть выражены следующим образом. Автор впервые предложил и успешно осуществил реакции альдонитронов с несопряженными диенами как метод получения пространственно-нагруженных пирролидинов и далее нитроксидов. Впервые использовано диполярное циклоприсоединение азометинилов к алкенам для синтеза пространственно-нагруженных пирролидинов. Осуществлен оригинальный способ получения 2,2,5,5-тетразамещенных пирролидинов с помощью реакций циклоприсоединения и нуклеофильного присоединения; при этом для тетраэтильного целевого соединения предложены два метода дополнения структуры двухуглеродными фрагментами – через присоединение металлоорганики с последующим гидрированием кратных связей. Предложены масштабируемые

методы синтеза 2,2,5,5-тетраэтилзамещенных нитроксильных радикалов; показано, что эти продукты обладают высокой кинетической устойчивостью по отношению к восстановлению.

Отдельно хотел бы отметить следующие наиболее понравившиеся результаты: сделанные автором выводы из обзора литературы и из обеих частей обсуждения результатов, которые стали основой общих выводов из всей работы; усовершенствование методики получения нитрона **164** из *L*-винной кислоты, где автор придумал ряд оригинальных синтетических решений (стр. 43-44 диссертации); объяснение различий в реакционной способности пентеновых и гексеновых субстратов с помощью квантово-химических расчетов, где автор показал причину и примерную величину этого различия, не сказав, правда, что же является основой такого поведения – энтропийный фактор или всё же конформационные ограничения в случае ванно-подобного переходного состояния (стр. 55-57 диссертации); если приведенная на Схеме 92 (стр. 70 диссертации) перегруппировка верна, то автор открыл новый способ генерации азометинилидов; механизм окисления, представленный на стр. 72, корректно объясняет наблюдаемое строение и стерехимию продукта **201**; нельзя не отметить, что автором действительно получены более устойчивые к восстановлению нитроксилы, чем описанные в литературе (стр. 96), что является свидетельством полного достижения поставленной цели работы.

Основное содержание диссертационного исследования отражено в 2 статьях, опубликованных в журналах из перечня научных изданий ВАК РФ, и 4 тезисах докладов научных конференций. В результате проведенного оппонентом анализа текста диссертации, автореферата и публикаций Добрынина С.А. можно заявить, что *запланированные результаты достигнуты*. Действительно, проведено детальное исследование возможностей получения пространственно-нагруженных нитроксильных радикалов; предложены и реализованы два подхода к получению целевых молекул. Автореферат и публикации полностью **отражают** содержание диссертации.

При тщательном анализе работы появилось некоторое количество вопросов и замечаний, которые, надеюсь, станут основой плодотворной дискуссии:

- *обсуждение результатов*: мне представляется, что схема на стр. 61 (Рис. 29, излишне запутана – можно было обойтись изображением реакций одного энантиомера, пояснив в тексте, что, поскольку использовался рацемат, то во всех случаях получали рацемические смеси диастереомеров;
- *там же*: автор мог бы предложить механизм превращения **187a** в **187c** (хотя было бы правильнее этому изомеру дать другой номер) – судя по приведенной стереохимии продукта он образуется из исходного за счет последовательности “ретро-[3+2]/прямая [3+2]” (стр. 61-62 диссертации); если это так, то здесь редкий пример протекания диполярного циклоприсоединения при комнатной температуре, причем, можно говорить и о большей термодинамической устойчивости изомера **187c**;
- *автореферат*: стр. 9 внизу – элиминируется H₂O, а не OH; стр. 17 – соединения **55a,b** являются аналогами *гамма*-дикарбонильных соединений, а не *бета*;
- *редакторские*: диссертация, схема 22 – в соединении **80** пропущен метил; “Этот факт подтолкнул нас на попытку использования...”; в ряде мест автореферата нумерация соединений из диссертации; на стр. 4 автореферата говорится о 17 тезисах, а в конце приведено 4;
- *рекомендации*: при приведении литературных данных в автореферате стоит давать ссылки на источники; интересно было бы провести обобщение/обоснование выбора природы окисляющего реагента при получении нитроксидов и для других окислительных превращений в зависимости от природы субстрата.

Работа Добрынина С.А. представляет собой законченное исследование, направленное на решение важной научно-технической проблемы: создание новых спиновых меток на основе пространственно-нагруженных нитроксильных радикалов. Диссертация соответствует паспорту специальности 02.00.03 - Органическая химия в областях исследований: 1. Выделение и очистка новых соединений; 3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул; 10. Исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений.

На основании вышеизложенного можно заключить, что диссертационная работа «Разработка методов синтеза пространственно затрудненных нитроксильных радикалов с использованием реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения» представляет собой научно-квалификационную работу, которая по уровню проведенных исследований, актуальности выбранной темы, степени обоснованности научных положений и выводов удовлетворяет всем требованиям, установленным пунктами 9–14 «Положения о присуждении ученых степеней» (утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 в последней редакции от 2016 года), а ее автор, Добрынин Сергей Александрович, заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук,
профессор по специальности 02.00.03 – органическая химия,
профессор кафедры органической химии
Химического факультета МГУ, профессор РАН
Вацадзе Сергей Зурабович

И.о. декана Химического факультета
МГУ имени М.В. Ломоносова,
член-корреспондент РАН, профессор
Калмыков Степан Николаевич



Почтовый адрес: 119991 Москва, Ленинские горы д. 1, стр. 3

Наименование организации:

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», Химический факультет

Телефон: +7-495-939-3571

Адрес электронной почты: szv@org.chem.msu.ru

18 сентября 2018 г.