

**Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт биоорганической химии
им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова
Российской академии наук**

СТЕНОГРАММА

Заседания диссертационного совета 24.1.037.01 при ИБХ РАН

12 октября 2022 года

**Защита диссертации на соискание учёной степени
доктора химических наук**

Баранова Михаила Сергеевича

**По теме: «Арилиден-имидазолонь: от структурно-функциональных исследований к
созданию новых флуорофоров для живых систем»**

Специальность 1.4.9 – «биоорганическая химия»

Москва - 2022

СТЕНОГРАММА

заседания диссертационного совета 24.1.037.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук от 12 октября 2022 года

Председатель
диссертационного совета

д.х.н., академик РАН Мирошников А.И.

Учёный секретарь
диссертационного совета

д.ф.-м.н. Олейников В.А.

Из 30 членов совета присутствует 23 человека, из них докторов по профилю диссертации – 7.

1.	Академик РАН, д.х.н.	Мирошников Анатолий Иванович	(1.5.6)
2.	Д.физ.-мат.н.	Ефремов Роман Гербертович	(1.4.9)
3.	Д.физ.-мат.н.	Олейников Владимир Александрович	(1.5.6)
4.	Д.б.н.	Ажикина Татьяна Леодоровна	(1.5.3)
5.	Д.х.н.	Безуглов Владимир Виленович	(1.4.9)
6.	Д.х.н.	Белогуров Алексей Анатольевич	(1.5.3)
7.	Д.х.н.	Бовин Николай Владимирович	(1.5.6)
8.	Академик РАН, д.х.н.	Габибов Александр Габибович	(1.5.6)
9.	Д.х.н.	Генералова Алла Николаевна	(1.5.6)
10.	Академик РАН, д.б.н.	Деев Сергей Михайлович	(1.5.3)
11.	Академик РАН, д.х.н.	Донцова Ольга Анатольевна	(1.5.3)
12.	Член-корр. РАН, д.б.н.	Завриев Сергей Кириакович	(1.5.6)
13.	Д.б.н.	Зарайский Андрей Георгиевич	(1.5.3)
14.	Д.х.н.	Зубов Виталий Павлович	(1.5.6)
15.	Д.б.н.	Лебедев Юрий Борисович	(1.5.3)
16.	Академик РАН, д.б.н.	Лукьянов Сергей Анатольевич	(1.5.3)
17.	Д.х.н.	Овчинникова Татьяна Владимировна	(1.4.9)
18.	Д.б.н.	Сапожников Александр Михайлович	(1.5.3)
19.	Член-корр. РАН, д.б.н.	Тоневицкий Александр Григорьевич	(1.5.6)
20.	Д.х.н.	Уткин Юрий Николаевич	(1.4.9)
21.	Член-корр. РАН, д.х.н.	Цетлин Виктор Ионович	(1.4.9)
22.	Д.х.н.	Шахпаронов Михаил Иванович	(1.4.9)
23.	Д.х.н.	Ямпольский Илья Викторович	(1.4.9)

Мирошников А.И., председатель:

Коллеги! У нас сегодня на повестке дня защита диссертации. Одна докторская диссертация Баранова Михаила Сергеевича. «Арилиден-имидазолы: от структурно-функциональных исследований к созданию новых флуорофоров для живых систем» на соискание учёной степени доктора химических наук по специальности «Биоорганическая химия». Научный консультант – член-корреспондент Лукьянов Константин Анатольевич. Официальные оппоненты: Ферштат Леонид Леонидович, доктор химических наук, заведующий лабораторией азотсодержащих соединений Института органической химии имени Зелинского Академии наук; Ощепков Максим Сергеевич, доктор химических наук, заведующий кафедрой химии и технологии биомедицинских препаратов из Российского химико-технологического университета имени Менделеева; Белоглазкина Елена Кимовна, доктор химических наук, профессор кафедры органической химии МГУ (отсутствует по уважительной причине). Ведущая организация – Федеральное государственное учреждение Федеральный исследовательский центр Фундаментальные основы биотехнологии Российской академии наук.

По повестке дня вопросов, наверное, нет? Тогда слово учёному секретарю.

Олейников В.А., ученый секретарь:

Да. Из личного дела. Баранов Михаил Сергеевич. Гражданин Российской Федерации. Химфак МГУ по специальности «химия», 2008-й год окончание. 2013-й год – диссертацию защитил на соискание степени кандидата химических наук по теме «Физхим свойства хромофоров GFP и флуоресцентные красители на его основе». 2008-2014-й год – младший научный сотрудник, с 14 по 18-й год научный сотрудник, с 18-го по настоящее время старший научный сотрудник нашего института. В настоящее время руководитель «группы химии гетероциклических соединений» нашего института. Работа выполнена в «группе химии гетероциклических соединений» нашего института. Научный консультант, как было уже сказано, Константин Анатольевич Лукьянов, член-корреспондент Российской академии. По теме диссертации опубликовано пятьдесят печатных работ в рецензируемых научных журналах, входящих в базы данных Web of Science и Scopus. Объявление о защите, автореферат диссертации размещены на сайте ВАК вовремя, а именно 1 июля 2022 года. И все необходимые документы в деле имеются.

Мирошников А.И., председатель:

Вопросы к учёному секретарю. Нет. Спасибо. Слово предоставляется диссертанту. Михаил Сергеевич, пожалуйста!

Олейников В.А., ученый секретарь:

Докторская 40 минут.

Мирошников А.И., председатель:

40 минут, но диссертация очень толстая, но, говорят, ещё не рекорд. Здесь почти 500 страниц.

Олейников В.А., ученый секретарь:

Но рекорд не побит.

Мирошников А.И., председатель:

Рекорд не побит.

Олейников В.А., ученый секретарь:

Да, рекордсмен у нас Коршун Владимир Аркадьевич, у которого действительно был кирпич на 600 страниц.

Мирошников А.И., председатель:

Пожалуйста.

Баранов М.С., соискатель:

(Излагает основные положения диссертационной работы).

Мирошников А.И., председатель: Спасибо. Пожалуйста, вопросы. Да, Николай Владимирович!

Бовин Н.В.:

Если позволите, два вопроса. Первый относительно красителей, которые чувствительны к полярности среды. Нашёлся ли в Вашей библиотеке такой краситель, который флуоресцентно метит плазматическую мембрану? Или Вы не искали?

Баранов М.С., соискатель:

В этом во всём разнообразии было порой не очень просто разобраться. Так что вот отдельно мембрану - нет. Были какие-то окрашивания прямо не целевые, не целевые.

Бовин Н.В.:

Давайте попробуем.

Баранов М.С., соискатель:

Да.

Бовин Н.В.:

Второй вопрос про BF₂ мостик. Известно, в частности, по химии BODIPY красителей, что фтор довольно легко замещается на –ОН, получается, соответственно, бор ОН вдвое производная. Само по себе это не так страшно, потому что на флуоресценцию практически не влияет. Но появление вот такой бор ОН вдвое группировки – это возможность связываться с цис-диольными группировками, что есть во всех углеводах практически. По Вашей практике работы с этими многочисленными соединениями, во-первых, насколько действительно быстро происходит гидролиз фтора на ОН? Есть ли тут

какая-то чёткая закономерность в зависимости от структуры? Могут быть, например, такие варианты, когда этот процесс вообще не идёт? И второй подвопрос здесь. Есть ли у Вас практика использования таких соединений уже в водных средах на биологических объектах, на клеточных объектах? Видите ли Вы какие-то ограничения? И если есть, то борьба с ними, когда Вы работаете с биологическими объектами, где есть риск взаимодействия с гликокаликсом, вообще с углеводными объектами? Потому что мы это в нашей работе с BODIPY видим.

Баранов М.С., соискатель:

Да, у этих красителей есть такая же проблема, как и у BODIPY. Они действительно гидролизуются. Это хорошо видно при попытке их очистки на силикагеле. Силикагель тоже хорошо принимает на себя F-, обменивается он по ОН из силикагеля на фтор из бора, то есть, при разделении их на обычном силикагеле очень много теряется. В воде ситуация немножечко получше. То есть, мы не видели, чтобы какое-то разрушение и изменение спектров. Но, с другой стороны, может быть, спектры не меняются, происходило за какие-то там часы. То есть, проблема с разрушением, безусловно, есть. Мы пытались целенаправленно сделать эти бор ОН дважды соединения. Их тоже можно действительно сделать, спектры у них слабо различаются. Но фтор туда входит достаточно хорошо. То есть, бор ОН заменяется на фтор легко, просто действием любых фторидов. То есть, кажется, они немножечко постабильнее, чем BODIPY. Что касается живых систем, особо каких-то широких больших исследований на живых системах с этими красителями не проводилось. Был один пример вот этот на слайде, когда один из красителей был чувствителен к полярности, он там тоже что-то покрасил типа ЭПР, но каких-то продолжительных экспериментов, каких-то проблем тогда не было зафиксировано. Но в целом можно сказать – да, это проблема этих красителей. Её, скорее всего, невозможно никак решить. И это будет ограничением в их использовании.

Бовин Н.В.:

Спасибо.

Мирошников А.И., председатель:

Спасибо. Ещё вопросы. Роман, пожалуйста.

Ефремов Р.Г.:

Михаил, спасибо. Очень интересно. Вопрос такой. Поскольку у Вас уже большой опыт и плюс литературу Вы знаете, по рациональному дизайну хромофоров с заданными спектральными свойствами, о которых Вы рассказали, правда, не сказали о времени жизни флуоресценции. Видимо, задач таких, может быть, не возникало с небольшими или, наоборот, с большими временами жизни. Вот Ваше видение какое? Вы сказали, что надо

ограничивать конформационную подвижность. Есть, допустим, две пи-электронные системы, между ними линкер. И вот надо как-то их затормозить. То есть, стабилизировать в какой-то взаимной ориентации. Скорее всего, в плоской. Но когда Вы вводите какие-то дополнительные связи, то есть, третье кольцо создаёте и так далее, то Вы меняете электронную структуру. Можете ли Вы сейчас, или как бы понимаете. Я понимаю, что это сложная задача, сказать, глядя на заданный хромофор, что вот если мы его зафиксируем вот в такой конформации путём введения дополнительных групп, создания связей, сделаем непрерывную пи-электронную систему, это будет лучше, чем если мы вот эти две пи-электронные системы просто за счёт их взаимодействия с группами белка в нужном положении зафиксируем, и электронная структура у нас будет совершенно другая. Есть какие-то количественные сейчас соотношения или видение, каким путём надо идти? Вот рассчитывать на атомы белка в окружении или создавать жёсткую молекулу, которая, может, в каких-то своих характеристиках потеряет, но зато начнёт светиться. Может быть, немножко вопрос я сумбурно сформулировал, но насколько люди могут сейчас прогнозировать, стартуя с некой молекулы хромофора, чтобы быстро прийти к такому оптимальному для них результату? Спасибо.

Баранов М.С., соискатель:

Пока мы изучали все эти вещества, мы выявили достаточно много эмпирических закономерностей о том, какие группы влияют как на спектральные свойства. То есть, какие надо вводить заместители – донорные или акцепторные, для смещения в ту или иную сторону спектров. Какие именно фрагменты надо фиксировать для того, чтобы флуоресценция увеличивалась и уменьшалась. Но, отвечая на Ваш вопрос, это же зависит от задачи. Если нужен флуоресцентный краситель, который будет флуоресцировать всегда, тогда нужно фиксировать все заместители по возможности. Если нужен краситель флуорогенный, который не будет флуоресцировать в свободном от белка виде, тогда, наоборот, эти заместители фиксировать не нужно. А это и различает вот то, что когда мы делали флуоресцентные красители, мы старались фиксировать эту боковую часть тоже. В то время как у красителей флуорогенных красителей мы оставляли эти части подвижными. Как-то так.

Мирошников А.И., председатель:

Я думаю, что химия настолько богатая здесь, что это ещё в будущем будет очень интересно. Пожалуйста, ещё вопросы. Да, пожалуйста.

Козлов С.А.:

Михаил, спасибо. Очень интересная, и, как очевидно всем, достаточно прикладная вещь, которую Вы разрабатываете. И вот коммерческие всякие тесты основаны в том числе, что

мы в какой-то момент, в нейтральный момент, видим флуоресценцию или какой-то сигнал, а потом он пропадает в зависимости от воздействия. Я так понял, что всё, что Вы рассказали сегодня, наоборот, сигналы возникают за счёт какого-то специфического действия. А по поводу обратной ситуации, когда у Вас изначально сигнал есть и при воздействии какого-то стимула, ну контроль, что у Вас система работает, при воздействии какого-то стимула у Вас сигнал начинает уменьшаться. Типа биodeградируемого флуорогена. Вот есть какие-то мысли? Или это неприменимо к этим соединениям?

Баранов М.С., соискатель:

Были некоторые мысли. Первая мысль связана примерно с тем, что говорил Николай Владимирович, только про более глубокую деградацию. Вот такие дифторборильные производные, потенциально способные окисляться. Арилбороновые кислоты могут, по идее, окисляться до фенолов. Мы пытались что-то такое сделать, но на данный момент безуспешно. По идее, да, флуоресценция должна выключаться при окислении.

Второе, что пытались сделать, это вот эти рН-сенсорные соединения. Среди них есть некоторые, которые более-менее в нейтральной среде должны флуоресцировать. Их флуоресценция должна пропадать, например, при защелачивании. Так что да, пытались, делали.

Мирошников А.И., председатель:

Спасибо. Ещё вопросы.

Коршун В.А.:

Очень большая панель красителей. Вот цитотоксичность их как-нибудь изучалась для интереса?

Баранов М.С., соискатель:

Это вопрос, который нам, как правило, во всех работах задавали рецензенты, так что, конечно же, изучалась. Вот когда мы красили этими веществами ЭПР, первое же, что нас во всех статьях спросили рецензенты, это насколько долго можно красить, насколько будет влиять на жизнь клеток? Поэтому – да, проверили. Токсичность немножко разная. Некоторые красители вообще никак не влияют. Не приводят ни к гибели, не затормаживают деление клеток. Некоторые не приводят к гибели, но затормаживают деление. В любом случае, для коротких экспериментов, которые занимают часы, никакого влияния на жизнь клеток не замечено ни у этих красителей, ни у красителей для белка FAST.

Коршун В.А.:

Понятно. А цитотоксичность может быть и полезным свойством в каких-то применениях. И механизм-то какой? Не связан ли он с генерацией синглетного кислорода? Отдельно Вы это не смотрели пока?

Баранов М.С., соискатель:

Не смотрели. Наверное, это может быть интересно, но такое не изучали.

Коршун В.А.:

Спасибо.

Мирошников А.И., председатель:

Ещё.

Донцова О.А.:

Вот такая замечательная красивая работа, когда там отрезали, сделали новые соединения. А Вы не могли бы сказать, какие конкретно преимущества имеет этот Ваш белок, который на двадцать семь аминокислот меньше и стал светить жёлтеньким по сравнению с исходным? Это какие-то другие органеллы Вы можете показать? Что Вы сделали конкретно лучше, чем было?

Мирошников А.И., председатель:

Сэкономили аминокислоты.

Донцова О.А.:

Нет, принцип понятно, но это как бы техническая задача. Но, как было тут уже сказано, у Вас такая достаточно практическая работа. Я хочу понять, в чём преимущества того, что Вы создали? Для каких конкретно целей это могло бы быть использовано специфически?

Баранов М.С., соискатель:

Флуороген-активирующие белки как флуоресцентные белки используются как генетически кодируемые метки.

Донцова О.А.:

Нет, конкретно Ваш чем лучше, чем то, что было? Вы потратили много сил, умений, сделали прекрасную работу. Замечательно всё там получилось. Другое соединение, красится. Но чем это лучше? Для чего это больше подходит, чем то, что было исходно?

Баранов М.С., соискатель:

Практически ничем. У него меньше размер. Потенциально это должно меньше влиять на меченые объекты. Но каких-то целенаправленных исследований в эту сторону не производилось. Пожалуй, что можно сказать, что если мы проводим мечение этими белками со стороны N-конца, который у белка FAST, не полностью фолдирован в свободном состоянии мечение нашим усечённым белком должно быть стабильнее,

меньше должны пропадать, меньше гидролизоваться должен. То есть, этот «хвост» должен работать как линкер. А так, поскольку это генетически кодируемое мечение мы не можем предложить никакого мечения для каких-то новых структур. Технология-то одна и та же. Как-то так.

Мирошников А.И., председатель:

Понятно. Ещё вопросы.

Олейников В.А., ученый секретарь:

Да, во-первых, как-то замяли немножко насчёт времени жизни флуоресценции. Всё-таки по сравнению с классическими красителями, с тем же FITC-ем.

Баранов М.С., соискатель:

Времена жизни флуоресценции у наших красителей очень разные. Мы буквально недавно начали с Алексеем Богдановым из отдела биофотоники изучать времена жизни наших красителей. И в зависимости от арилиденовой части речь может быть про одну наносекунду или четыре наносекунды. Например, красители с индольным фрагментом, они очень долго живущие, они живут по четыре наносекунды.

Олейников В.А., ученый секретарь:

А теперь насчёт фотостабильности ещё. Вот под действием излучения как они долго живут и не деградируют?

Баранов М.С., соискатель:

Это же флуорогенные красители, и они, конечно же, деградируют. Но на смену фотодеградирующим молекулам всегда может прийти новая молекула из раствора. Это работает именно таким способом.

Олейников В.А., ученый секретарь:

Нет, когда красят, допустим, FITC-ем, или эритропоезином, или Alexa-ми, которые самые стабильные из органических, там очень хорошо можно сравнивать. Видеть, как тухнут под излучением.

Баранов М.С., соискатель:

Поэтому мы тоже проводили... Это резонный вопрос всех рецензентов во всех статьях. Вы говорите «фотостабильно» - в сравнении с чем? Как правило, мы проводили сравнение с флуоресцентными белками. В одних и тех же условиях на одном и том же микроскопе, одной и той же интенсивностью облучения облучали что-нибудь помеченное нашими красителями и помеченное классическими флуоресцентными белками. Фотостабильность в некоторых случаях получалась лучше, в некоторых случаях хуже. На этом слайде это видно. Вот здесь идёт сравнение с GFP. И видно, что у нас гораздо более фотостабильна.

Не с GFP, с BFP. А в каких-то случаях – наоборот, GFP оказывался более фотостабильным, чем наш.

Олейников В.А., ученый секретарь:

И, наверное, последнее, что я хочу спросить. А многофотонные процессы Вы не пытались как-то сделать?

Баранов М.С., соискатель:

Совсем не пытались. Оно было когда-то в планах, но пока до этого не дошло.

Олейников В.А., ученый секретарь:

Понято.

Мирошников А.И., председатель:

Спасибо. Ещё вопросы. Иссякли? Не вижу больше. Большое спасибо. Садитесь. Владимир Александрович, Вам слово.

Олейников В.А., ученый секретарь:

Во-первых, заключение организации, где выполнялась работа. (*Заключение положительное*). Работа выполнялась в нашем институте. И вот у меня в руках заключение с рекомендацией к защите. Уже биографические данные были сказаны. Восьмой год – окончание МГУ, 13-й год – защита кандидатской диссертации. Научный консультант Лукьянов Константин Анатольевич, член-корреспондент Российской академии наук. Тема диссертации утверждена учёным советом в 22-м году. Ещё в феврале 2022-го года. И, наконец, само заключение. По итогам принято следующее заключение, что представленная работа имеет очевидную научную новизну. В результатах проведённого исследования в результате впервые предложены универсальные методы синтеза, позволяющие варьировать заместители любых положений. В работе впервые предложен ряд универсальных подходов к модификации этих веществ. И вообще, вот в этом заключении очень много «впервые». «Впервые создан ряд арилиден-имидазолонов». «Создана впервые серия новых высокофлуоресцентных соединений». И так далее. Изобилует различными вещами, что сделано впервые. Очевидна как теоретическая, так и практическая значимость работы. Работа выполнена на высоком экспериментальном уровне. Выводы полностью отражают результаты. Достоверность и обоснованность научных результатов и выводов не вызывает сомнений. Настоящая работа находится на стыке двух научных дисциплин – это химия и биология. Основные научные результаты опубликованы в пятидесяти работах в рецензируемых отечественных и зарубежных научных журналах, что соответствует требованиям положения ВАКа. И в результате на основании вышеизложенного диссертация Баранова Михаила Сергеевича «Арилиден-имидазолны: от структурно-функциональных исследований к созданию новых

флуорофоров для живых систем» рекомендуется к защите на соискание учёной степени доктора химических наук по специальности «Биоорганическая химия». И заключение принято на открытом заседании отдела биофотоники, 17 человек присутствовало, единогласное голосование. Подписано Богдановым Алексеем Михайловичем и замдиректора нашего института Ямпольским. Заключение утверждено директором нашего института академиком Габировым Александром Габировичем.

(Дальше зачитывает отзыв ведущей организации. Отзыв положительный). Далее у меня в руках отзыв ведущей организации на диссертацию. И пишется, что разработка флуорофоров, способных работать в клетках, является актуальной задачей биоимиджинга, перспективной альтернативой являются синтетические соединения, способные флуоресцировать в условиях *in vivo*, что является предметом данной диссертации. Автор предлагает в своей работе обширный круг новых соединений с широким диапазоном фотофизических свойств, оригинальные способы их синтеза, структурно-функциональные исследования и конкретное приложение в клетках, что, безусловно, имеет важное фундаментальное и прикладное значение.

Результаты вносят существенный вклад в развитие области. Представленные результаты обобщают исследование по возможным модификациям арилиден-имидазолоновых красителей. Диссертация построена по классической схеме. Обзор литературы. Далее глава, посвящённая экспериментальной части. Представлены подробные описания всех методов, использованных в работе. Обсуждение – три больших раздела. Мы сегодня три больших раздела слышали в докладе. Достаточно подробно это было структурировано.

Выводы. Диссертационная работа логична, следует из поставленных целей и задач исследования. Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации. И далее, несмотря на общевысокую оценку, есть некоторые замечания и вопросы к диссертационной работе.

Первое. В работе отсутствуют примеры применения красок с триазольными линкерами, которые были разработаны в рамках данной работы в живых объектах. Связано ли это с невозможностью их применения, или таких попыток просто не было?

Второе. Возможно ли применение предложенных соединений или вариантов комплексов с белком для FLIM микроскопии?

Третье. При изучении сенсоров полярности показано, что кривая фотообесцвечивания выходит на плато. Автор объясняет это установлением равновесия между процессами диффузии и обесцвечивания. Однако, чтобы вывод был более обоснованным, стоило провести дополнительные эксперименты с разными интенсивностями облучения.

Опять же, указанные замечания не носят принципиального характера, не влияют на выводы, не снижают высокой научной ценности. Подчёркивается, что основные результаты работы изложены в пятидесяти статьях. Результаты могут быть рекомендованы, и целая серия организаций, куда рекомендованы могут быть для использования. И, таким образом, диссертационная работа Баранова Михаила Сергеевича на соответствующую тему, представленная на соискание учёной степени доктора химических наук по специальности 1.4.9 – «Биоорганическая химия», удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям «Положения о присуждении учёных степеней». Эта диссертационная работа была заслушана на межлабораторном семинаре Института биохимии имени Баха и, соответственно, подписана руководителем группы молекулярного моделирования – Хренова Мария Григорьевна.

Ну вот были замечания какие-то в этой работе.

Мирошников А.И., председатель:

Владимир Александрович, а на автореферат?

Олейников В.А., ученый секретарь:

А мы сразу, давайте.

Мирошников А.И., председатель:

Давайте сразу.

Олейников В.А., ученый секретарь:

На автореферат поступило пять отзывов. И замечательно то, что, видимо, люди действительно это всё читали, очень внимательно изучали. Все отзывы положительные. Но, тем не менее, даже встречается описание некоторых недостатков.

Вот, в частности, отзыв на автореферат, который подписал кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник химфака МГУ Латышев Геннадий Владимирович. Он пишет: «В работе не содержится сколь либо существенных недостатков, влияющих на её достоверность и научно-практическую значимость. Вместе с тем стоит отметить, что выходы некоторых промежуточных соединений, например, аминотиленимидазолонов – это значит, 8-15%, оставляют желать лучшего. Несмотря на то, что такие чрезвычайно низкие выходы не помешали автору изучить их борированные производные, стоило бы попытаться оптимизировать методику их синтеза, например, попробовать использовать в этой реакции трифторэтил арилимидааты». Вот такое соединение, да.

А далее всё положительное и всё замечательно.

Это первый. Теперь второй отзыв. Отзыв, подписанный Боченковой Анастасией Владимировной. Она доцент кафедры физхимии химфака Бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный университет имени

Ломоносова, опять же. Она тоже положительно пишет, что на высоком профессиональном уровне и так далее. Что работа создаёт фундамент для нового направления. Но, тем не менее, она указывает, что автореферат написан в хорошем литературном стиле. Результаты представлены последовательно и понятно изложены. По тексту автореферата имеются следующие вопросы и замечания.

Первое. В тексте некоторые термины используются не совсем корректно для описания электронного строения исследуемых хромофоров. На схеме 26 и в тексте при описании фотофизических свойств борированных соединений с заместителями в мета-положении было бы правильнее ссылаться на различные электронно-возбуждённые состояния этих соединений и их характер, а не на орбитали.

Второе. В качестве общего пожелания в работе можно указать на возможность систематизации и построения разного рода теоретически обоснованных корреляционных соотношений для описания зависимости фотофизических свойств флуорофоров от растворителя и природы заместителей.

Но вместе с тем... И далее всё замечательно и хвалебный отзыв далее.

Дальше отзыв полностью положительный. Хорошие слова. Но тоже с замечаниями. Отзыв, который подписан Негребецким Вадимом Витальевичем, доктором химических наук, профессором РАН, завотделом медицинской химии и токсикологии. Это Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Пирогова. И кроме всего прочего он пишет, что «безусловно, в работе имеются неудачные выражения, технические ошибки и опечатки, не искажающие, впрочем, общий смысл работы. Попытка найти что-то более серьёзное оказалась практически безрезультатной. Виной всему, как видится, то, что основную работу уже выполнили за рецензента научные рефери именитых и в том числе международных журналов, в которых были опубликованы работы диссертации. Тем не менее, на некоторые моменты хотелось бы обратить внимание. Раздел 1.6 страница 12. Безусловно, автореферат является краткой выжимкой, что называется, сухим остатком диссертации. Тем не менее его читает даже большее число специалистов, чем саму диссертацию. В этой связи сообщение диссертанта о синтезе серии производных имидазолон, «характеризующихся заметным батохромным смещением максимумов поглощения и эмиссии», требует уточнения и пояснения.

Второе. Там же отмечается, что реакция конденсации может осуществляться как в присутствии кислот, так и оснований. Если выбор в качестве последних раствора пиперидина вопросов не вызывает, то выбор в качестве кислоты $ZnCl_2$, как представляется, требует дополнительного обоснования и детализации.

Но замечания носят дискуссионный характер и не ставят под сомнение саму диссертацию.

И ещё два отзыва чисто положительные. Я просто прочитаю, откуда они пришли. Отзыв Вацадзе Сергея Зурабовича, доктора химических наук, профессора, завлабораторией супрамолекулярной химии. Это Институт органической химии имени Зелинского. Это всё чисто положительный. И ещё один положительный отзыв. Доктор фармацевтических наук Балабаньян Вадим Юрьевич. Это Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования – университет Московский.

Миροшников А.И., председатель:

Спасибо. Михаил Сергеевич, отвечайте.

Баранов М.С., соискатель:

В первую очередь хотелось бы поблагодарить всех за отзывы. И ведущую организацию, и других людей. Что касается отзыва ведущей организации. Там был вопрос по поводу использования триазольных красителей. Да, мы действительно придумали новый метод введения линкеров, но никак их ещё не использовали, поэтому об этом не было написано. Попыток использования не было. Это является направлением дальнейшей работы.

Про FLIM микроскопию, то есть, времяразрешённую микроскопию, которая различает флуоресцентные красители не по цвету, а по временам жизни флуоресценции. Мы сейчас активно над этим работаем. У нас, например, есть мутантные формы белка FAST, которые с одним и тем же красителем достаточно сильно различаются по времени жизни. Работа идёт непосредственно сейчас, прямо в эти месяцы.

Последний вопрос от ведущей организации был как раз таки по этому слайду о том, что у нас тут в некоторых случаях происходит выход флуоресценции на плато, который мы объясняем выходом на равновесие скорости фотообесцвечивания и диффузией красителя. И был вопрос по поводу того, а что будет, если прекратить обесцвечивание? Восстановится ли флуоресцентный сигнал? Да, он действительно восстановится. Данные в диссертацию к сожалению, не попали. Моя неточность, прошу меня извинить.

Про отзывы на автореферат. Отзыв Латышева Геннадия. Действительно в некоторых случаях выходы у нас были достаточно низкие, не всегда удавалось их оптимизировать. Это связано с тем, что во многих случаях у нас работы были не чисто химические про синтез, а ещё и, скорее, про получение каких-то прикладных красителей. Тогда уж какой выход получался, тот мы и использовали. А вот за идею использования трифторэтильных производных – да, спасибо, я уже посмотрел потом в литературе, действительно хорошая идея. Конденсация могла пройти лучше. Спасибо.

С замечаниями Боченковой я полностью согласен, постараюсь учесть в дальнейшей работе. Действительно таких неточностей стоит не допускать.

По отзыву Негребецкого. По поводу того, что некоторые термины в автореферате стоило уточнить, потому что они были уточнены только в диссертации, я полностью согласен. Этого действительно стоило избегать и не писать просто заметное смещение, а уточнить, какое именно заметное.

Касательно его вопроса про хлорид цинка. Мы действительно изучили другие кислоты Льюиса. Есть несколько разных теорий кислот и оснований. Хлорид цинка – это вполне понятная кислота Льюиса. Мы действительно изучили и другие кислоты. Хлорид алюминия, хлорид олова – они не катализировали нашу реакцию. Эти данные есть в наших статьях. Наверное, стоило внести в автореферат. Так что цельное замечание. Спасибо. Всё.

Мирошников А.И., председатель:

Спасибо. Следующий Леонид Леонидович Ферштат – официальный оппонент, заведующий лабораторией Института органической химии. Пожалуйста.

Ферштат Л.Л., оппонент:

(Излагает отзыв. Отзыв положительный).

Добрый день, уважаемые коллеги, члены диссертационного совета! Без ложной скромности замечу, что для меня большая честь выступать сегодня в этом замечательном институте и оппонировать такую замечательную работу. Когда Михаил Сергеевич пригласил меня оппонировать его диссертацию, у меня не было никаких сомнений, что это будет очень хорошая, значимая и действительно интересная работа. Поэтому я, особо долго не думая, согласился оппонировать. И действительно, как было видно из доклада, как я обнаружил, прочитав работу, сенсации никакой не возникло, работа действительно прекрасная. Она посвящена достаточно актуальному направлению исследований – разработке и получению новых соединений, которые могут использоваться как флуоресцентные метки для нужд экспериментальной биологии, биохимии, для изучения различных механизмов, протекаемых в живых системах. Поэтому, конечно, тут актуальность, однозначно, ясна. И с первых страниц работы она уже раскрывается. Сама работа состоит из двух таких значимых блоков. Один блок посвящён синтетической органической химии. Диссертантом действительно успешно разработаны новые методы получения и функционализации гетероциклических систем ряда арилиден-имидазолон. И действительно автором синтезированы достаточно большие библиотеки целевых соединений, которые позволили в дальнейшем провести необходимые биологические исследования.

Отдельно стоит отметить, что ряд подходов, реализованных диссертантом, действительно достаточно нетривиальны, потому что получение вот таких гетероциклических систем с

внутренним фиксирующим мостиком или модификация дифторборированных производных арилиден-имидазолонов, это действительно достаточно неочевидные задачи. И, в общем-то, как химик-синтетик могу сказать, что такие структуры могут в ходе реакций или разваливаться или реакция может протекать вообще не по тому направлению, по которому надо. Но диссертант успешно справился с этой задачей. И отдельно стоит отметить его заслугу в том, что синтезированные библиотеки веществ были синтезированы не просто так, они нашли своё применение. И была показана их роль во флуоресцентном мечении живых систем. И, конечно, такая «вишенка на торте» как мечение белка FAST, получение такого белка nanoFAST – это дополнительно подтверждает и научную и практическую значимость данной работы.

Немного о структуре работы. Сама диссертация построена традиционным образом. Состоит из «введения», «литературного обзора», «обсуждения результатов», «экспериментальной части», «заключения». Литобзор написан достаточно лаконично и содержит необходимые литературные данные как и по синтетической части, то есть, рассматриваются различные методы получения арилиден-имидазолонов и изучение их функционализации, так и содержит необходимые данные по различным флуоресцентным меткам и красителям, применяемым или потенциально способных найти применение в экспериментальной биологии и биохимии. «Обсуждение результатов» написано достаточно подробно. Оно содержит все необходимые рассуждения и относительно синтетической химии, и относительно биоорганической составляющей данного исследования. Стоит отметить, удобным, что в экспериментальной части диссертант не стал приводить, поскольку у него были получены достаточно большие библиотеки соединений, он не стал экспериментальную часть, как обычно принято, засорять рутинными спектральными данными, а вынес их в приложение. И в экспериментальной части уже приведены все и синтетические, и химические, и биологические протоколы исследований, все использованные методы исследований, а спектральные данные для тех, кому это интересно, они вынесены в приложение и также систематизированы, что достаточно удобно.

Автореферат полностью отражает содержание работы. Научная и практическая значимость сомнений не вызывают. И тот факт, что по работе опубликовано целых пятьдесят статей в ведущих и отечественных, и зарубежных журналах химического, биологического профиля – это, конечно же, дополнительно свидетельствует о высоком уровне данной работы. Было немного сложно, но я постарался сформулировать всё-таки несколько замечаний по работе. Хотя работа, конечно, написана очень достойно,

практически не содержит опечаток, и действительно формулировать замечания заняло достаточно продолжительное время. Но, тем не менее, по замечаниям.

Первый вопрос такой. Чем обусловлено использование именно N-бензилазаметинметида в качестве 1,3-диполя в реакции [3+2]-циклоприсоединения с арилиден-имидазолонами? Понятно, что азометинилиды наиболее такой удобный диполь для исследования реакции [3+2]-циклоприсоединения, но чем обусловлен выбор именно такого азометинметида?

Из текста диссертации неясно разделение производных арилиден-имидазолонов под номерами 3.1.1 и 3.1.2 на первое и второе поколение. Это страница 27 автореферата и страница 140 диссертации. Они структурно достаточно близки, и хотелось бы пояснить, чем вызвано такое разделение – хронологией синтеза или же какими-то специфическими свойствами?

Исследовалась ли диссертантом возможность катализа реакции [3+2]-циклоприсоединения азидов к енаминам для повышения выходов целевых соединений и проведения реакции в более мягких условиях? К вопросу оптимизации методов синтеза.

Частный такой вопрос. Что выход соединения 3.1.7e, содержащего пиридинильный заместитель, существенно отличается от всех остальных соединений данного ряда. Это схема 39 автореферата и схема 2.3.6 диссертации. Чем это может быть вызвано? Может быть, есть какие-то объяснения?

И ряд таких технических замечаний, что для некоторых синтезированных соединений, например, 1.6.2b, 1.6.3a, 1.6.3b, некоторые другие, в приложении А отсутствуют спектральные и аналитические данные. Если это описано соединение, то следовало привести литературную ссылку на метод синтеза этих соединений. Несколько затруднительна, на мой взгляд, нумерация соединений в диссертации и автореферате, вот три цифры с буквами, достаточно сложно отследить. И когда читаешь уже потом по номерам, приходится всё равно возвращаться. Немного неочевидная нумерация. Хотя, возможно, она просто вызвана тем, что действительно синтезировано достаточно много веществ.

И в списке литературы под одним номером может значиться несколько литературных источников. Тоже такое техническое замечание.

В целом, работа мне очень понравилась. Она действительно выполнена на высоком экспериментальном и теоретическом уровне. Содержит принципиально новые данные для биоорганической химии. И позвольте мне зачитать результирующую часть.

Таким образом, диссертационная работа Баранова Михаила Сергеевича на тему «Арилиден-имидазолон: от структурно-функциональных исследований к созданию

новых флуорофоров для живых систем», представленная на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.9 – «биоорганическая химия», удовлетворяет всем требованиям (в том числе, пункту 9), предъявляемым к докторским диссертациям «Положения о порядке присуждения учёных степеней» (утверждено Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842), а её автор Баранов Михаил Сергеевич заслуживает присуждения учёной степени доктора химических наук по специальности 1.4.9 - «биоорганическая химия». Спасибо. У меня всё.

Мирошников А.И., председатель:

Спасибо, Леонид Леонидович. Михаил Сергеевич, давайте отвечайте.

Баранов М.С., соискатель:

Спасибо большое за такой позитивный отзыв. Касательно замечаний. Первый вопрос был про N-бензилазаметинметирид. Связано это было с тем, что у нас просто был вот этот реагент, который представлен на этом слайде. Это удобный коммерчески доступный источник генерации этого илида *in situ* – такое вот кремниевое производное. Так что просто потому, что оно у нас было. И технология генерации илида из него хорошо отработана в литературе.

По поводу первого и второго поколения. Да, именно так всё и было. Это просто по хронологии их создания. Точнее, вторая часть веществ, названная вторым поколением, была синтезирована, исходя из тех структурно-функциональных закономерностей, которые были найдены в первой группе, которую мы называли первым поколением.

Про катализ, реакции енаминов с азидами – да, пытались изучать. В диссертацию это не вошло, потому что никаких положительных результатов этого не было. То есть, присутствие катализаторов делало только хуже.

Вопрос про выход пиридинного производного. Когда мы это сделали, нам тоже было интересно, почему так получилось. В целом, акцепторные альдегиды вступали в конденсацию лучше, но почему настолько лучше прореагировал пиридиновый альдегид – не совсем понятно.

Про отсутствующие спектры полностью согласен. Нужно было поставить пометку, это речь идёт про описанные вещества.

Что касается нумерации веществ – нумерация такая была введена для удобства написания такой длинной работы. Первые две цифры соответствуют номеру раздела. Нумерация таким образом проводится в каждом разделе отдельно. Нужно было это как-то дополнительно обозначить в диссертации. Спасибо.

Список литературы – да, прошу прощения, что так получилось. Но если при этом в одном номере содержится несколько ссылок, они, безусловно, относятся именно к тому месту текста, где приведена ссылка. Спасибо ещё раз.

Мирошников А.И., председатель:

Спасибо. Максим Сергеевич Ощепков, доктор химических наук, второй оппонент из Российского химико-технологического университета. Пожалуйста.

Ощепков М.С., оппонент:

(Излагает отзыв. Отзыв положительный).

Добрый день! Я в первую очередь хочу поблагодарить председателя и членов диссертационного совета за возможность выступить и возможность так подробно ознакомиться с данной диссертационной работой. Вообще, это направление флуоресцентных красителей для меня очень близкое и родственное. Я в этой области достаточно давно работаю. И моя диссертационная работа тоже была посвящена органическим флуорофорам, поэтому было приятно читать и смотреть этот колоссальный объём синтетической работы. Дело в том, что, с одной стороны, в настоящее время известно огромное количество органических красителей. Чуть меньше известно органических эффективных флуорофоров. Но при этом нужно также уделить большое внимание тем факторам, что, например, спектры поглощения красителей можно предварительно спрогнозировать с помощью квантово-химических методов расчёта, или основываясь на литературных данных, которых очень много. А вот что касается флуоресценции, то здесь всё гораздо сложнее. В настоящее время мы не можем однозначно предсказать, в каких условиях будет флуоресцировать данная молекула. Тем более, что даже в обычных водных средах заставить органическую молекулу флуоресцировать бывает очень сложно, потому что огромное количество факторов, это и катионы, и анионы, которые находятся в растворе. И уж тем более огромные проблемы в живых системах, где этих факторов становится в разы больше, не говоря уже о том, что в структуре флуоресцентного красителя всегда могут происходить внутренние конформационные изменения, переносы электрона, переносы заряда, цис-транс изомерия. Все эти факторы негативно сказываются на оптических свойствах получаемых молекул. Поэтому здесь нужно отдать должное Михаилу Сергеевичу в том плане, что была проведена огромная синтетическая работа, очень красивая синтетическая работа с разными подходами. И вот эта огромная библиотека – это колоссальный труд по выделению и очистке соединений. Ввиду того, что мы работаем с оптически активными соединениями, соединениями, для которых были записаны спектры поглощений и спектры флуоресценции, если вещество неочищенное и грязное, на спектрах очень

хорошо видно. Иногда даже примеси в несколько долей процентов могут существенно изменить оптику. В данной же работе оптические спектры очень чистые, что подтверждает качество и уровень проводимого научного исследования. Кроме того эта огромная библиотека показывает труд и масштабы, которые необходимо преодолеть, переработать в материал, чтобы получить целевые красители. Да, с одной стороны, кажется, что получено не так много маркеров, которые реально могут окрасить митохондрии, ЭПР или взаимодействовать селективно с белком, но за этим стоит колоссальная библиотека, огромное количество соединений, которые были протестированы. И из этого перечня выбраны те, которые реально работают. Вообще, направление флуоресцентных маркеров и флуоресцентных сенсоров сейчас активно развивается во всех областях науки и техники, что подтверждает актуальность и новизну данной работы. Также хотелось бы отдельно отметить, что эти маркеры могут быть полезны не только для флуоресцентной микроскопии, но и для современных оптоволоконных приборов, которые становятся всё более миниатюрными, компактными. И вполне возможно, что в ближайшее время подобные соединения могут использоваться, например, в медицине для проведения непосредственно операций для визуализации тех или иных органов или тканей. И работа именно в направлении создания маркеров для биологических систем – это, конечно же, очень важное и нужное направление.

Органическая составляющая данной работы огромная. Подходы и методы доказательства структур не вызывают никаких сомнений. В целом, как уже было сказано, диссертация построена по классической схеме. Во «введении» актуальность и новизна работы, цели, задачи – всё поставлено, всё обосновано, всё понятно. Большой раздел следующий посвящён литературному обзору. Здесь у меня есть маленькое техническое замечание. Несмотря на то, что литературный обзор реально актуален, рассмотрены последние достижения в данной области, но при этом хотелось бы, чтобы в данной главе был некий общий вывод. Вывод о том, что в мире в итоге сделано. И подвести читающего непосредственно к постановке задачи и к последующим результатам, которые были в работе получены.

Дальше идёт большая глава, посвящённая исследованиям. Здесь всё достаточно интересно и лаконично изложено, структуры подтверждены.

Третья глава посвящена методикам. Есть достаточно интересные и оригинальные методики, которые могут быть использованы и для других гетероциклических систем при их синтезе. С вашего позволения я не буду подробно останавливаться на достигнутых результатах. Они уже сегодня неоднократно были озвучены. Только хочу добавить от себя, что достоверность полученных результатов не вызывает никаких сомнений. Уровень

работы очень высокий. Практическую значимость диссертации можно оценить как важный вклад в методологию как синтеза гетероциклических соединений, и создания новых методов их получения, а также модификации. И, конечно же, установление зависимости между строением и оптическими свойствами. Ещё раз повторяюсь, что так просто спрогнозировать флуоресцентные свойства у органических молекул очень-очень сложно, особенно, как было показано в работе, в живых системах.

В качестве замечаний, перейдём к самому интересному. Что ещё можно добавить?

Во-первых, к страницам 125 и 131, где обсуждается механизм разгорания и тушения флуоресценции при изменении pH среды для соединений 2.6.33 и 2.6.37, 38. Здесь хотелось бы помимо обсуждения хотя бы добавить, например, квантово-химические расчеты, которые подтверждают процесс тушения флуоресценции. С чем он связан? С переносом электронов, с переносом заряда? Или с какими-то другими конформационными изменениями. И об этом можно было бы отдельно поговорить и понять основные подходы к дальнейшему прогнозированию и конструированию данных структур.

Следующее замечание, которое носит, на мой взгляд, больше такой организационный характер. Как мы сегодня слышали, был прекрасный доклад, интересный, уверенный. Видно, что Михаил Сергеевич принимал активное участие в данной работе и полностью в ней разбирается. Но при этом у меня возник один простой вопрос. Почему автор диссертационной работы не представил эту работу на серьёзных международных конференциях и выставках? Дело в том, что, мне кажется, была такая возможность, и выступить на европейских конгрессах и других международных мероприятиях, чтобы показать свои достижения не только перед членами диссертационного совета.

Мирошников А.И., председатель:

Ещё не всё потеряно.

Ощепков М.С., оппонент:

Да, это как пожелание на будущее. И ещё одно замечание, связанное с доказательством структур синтезированных соединений. В частности, для тех соединений, которые содержат в своём составе атом бора, это, например, соединения 2.4.4, 2.4.5, 2.6.35 по 37. На мой взгляд, было бы целесообразно снять ЯМР-спектроскопию на ядрах бор-11 для полноты картины и характеристики полученных соединений.

И по структурным замечаниям – это отсутствие данных по доказательству структуры и соотношения стереоизомеров для продуктов реакции Кори-Чайвского. Это схема 2.1.18 на странице 59 в диссертационной работе. Да, реакция прошла, но хотелось бы понять какие изомеры в каком соотношении в данном случае получены.

Конечно же, это не умаляет всех достоинств данной работы. И в целом работа соответствует заявленной специальности 1.4.9 – «биоорганическая химия». Результаты, полученные диссертантом, имеют существенное значение. В диссертации на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно представить как научное достижение. И представленная Михаилом Сергеевичем диссертация на соискание учёной степени доктора химических наук, соответствует всем требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям в соответствии с «Положением о присуждении учёных степеней», утверждённых Правительством Российской Федерации и соответствующими изменениями в Постановление РФ. Спасибо.

Мирошников А.И., председатель:

Максим Сергеевич, большое спасибо за высокую оценку работы. Тем более, что менделеевский институт, конечно, признанная в мировом масштабе организация по изучению органических красителей. Я очень горжусь, что у меня тоже есть работы с академиком Врожцовым Николаем Николаевичем.

Ощепков М.С., оппонент:

Да, он один из основателей кафедры в нашем университете.

Мирошников А.И., председатель:

Да, у меня есть публикации. Спасибо большое.

Ощепков М.С., оппонент:

Спасибо Вам!

Мирошников А.И., председатель:

Михаил Сергеевич, пожалуйста.

Баранов М.С., соискатель:

Спасибо большое за отзыв. Я согласен с замечаниями про выводы в литобзоре, стоило их побольше подчеркнуть. По поводу замечания про механизмы гашения флуоресценции рН сенсорных соединений, какие-то квантовые механические расчёты планируется выполнить. Но это всё достаточно долго, поэтому они, к сожалению, ещё пока не попали в диссертацию. И вообще, пока ещё не закончены.

По поводу выступления на конференциях – согласен – да, стоит почаще докладывать работу на чём-то более крупном. Впрочем, стоит сказать, что сама работа прошла достаточную апробацию. Мы и члены моего коллектива докладывали неоднократно это и на «Ломоносове» и на «зимней школе». Но вот каких-то, может быть, возможных прямо совсем крупных конференций у нас не было.

Касательно доказательства структур. Спектроскопия на атомах бора и фтора ЯМР – просто она недоступна нам в институте, поэтому мы недостаточно часто делали. Но в некоторых работах у нас спектры такие были. В диссертацию это не вошло, но в нескольких статьях они у нас точно есть. Это же касается и структуры циклопропановых производных. Прошу прощения, что не включил это в диссертацию, в статье есть рентген. У нас во всех случаях получалась смесь изомеров, но один из них получался основным, он хорошо кристаллизовался, и дальше мы работали с одним изомером. Схема в диссертации – он нарисован правильно, а вот про рентген ни слова нет, прошу прощения, что так получилось. Спасибо.

Мирошников А.И., председатель:

Спасибо. Третий оппонент отсутствует. Это Белоглазкина Елена Кимовна, по уважительной причине. И Владимир Александрович сейчас зачитает отзыв.

Олейников В.А., ученый секретарь:

(Зачитывает отзыв оппонента. Отзыв положительный). У меня в руках отзыв третьего оппонента. Опять же, отзыв полностью положительный. Подчёркивается актуальность темы. То, что классическая схема диссертации. Введение, обзор литературных данных. Тут мы сталкиваемся с первым замечанием. К небольшим недочетам литературного обзора следует отнести отсутствие сформулированного общего вывода по его итогам.

Далее подчёркивается, что комплексное исследование, стык химии и биологии. Основные достижения перечислены прямо пункт за пунктом. Я не буду зачитывать, поскольку мы это уже слышали сегодня очень подробно. Экспериментальная часть содержит подробные методики. Работа практически лишена методических, синтетических и серьёзных оформительских недостатков. Но, тем не менее, по работе могут быть сделаны некоторые частные замечания.

Первое. При изучении стереохимии реакции циклопропановых производных арилиден-имидазолонов с альдегидами в присутствии толуолсульфокислоты (это схема 2.1.22 на странице 62-63) желательно было бы подтвердить отсутствие рацемизации исходных и получаемых соединений в ходе синтеза. Например, с помощью хроматографии на хиральной колонке, возможной в кислых или основных условиях проводимых реакций.

Второе. Объяснение борирования производного 2.6.18 в орто-положении к атому кислорода, это продукт 2.6.20, электронным эффектом кислорода, способствующим электрофильному замещению в ближайшем к нему положении, по мнению оппонента, не является достаточно убедительным, поскольку пара положений к кислородному атому также активировано к электрофильному замещению. И при этом является пространственно более доступным. Возможно, в данном случае имеет место

прекоординация борирующего реагента по неподелённой паре атома азота имидазолонана или другие направляющие эффекты, обусловленные наличием имидазолонанового фрагмента.

Третье. Чем объясняются низкие выходы продуктов конденсации с участием два метильной группы имидазолонанов, например, на схемах 2.3.28, 2.3.29? Из текста работы не вполне ясно, связано ли это с неполной конверсией исходных соединений, потерями при очистке или в качестве основных продуктов образуются соединения иной структуры?

Указанные замечания не имеют принципиального характера, не снижают и так далее. И, таким образом, диссертационная работа Баранова Михаила Сергеевича на тему, представленная на соискание учёной степени доктора химических наук по специальности «биоорганическая химия» удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям положения ВАКа. И, соответственно, Баранов Михаил Сергеевич заслуживает присуждения учёной степени доктора химических наук по специальности «биоорганическая химия». Официальный оппонент доктор химических наук, профессор кафедры органической химии химфака МГУ имени Ломоносова Елена Кимовна Белоглазкина.

Мирошников А.И., председатель:

Всё, спасибо. Михаил Сергеевич, давайте отвечайте.

Баранов М.С., соискатель:

Благодарен Елене Кимовне за отзыв. Очень жалко, что она не смогла прийти. Я согласен с замечаниями снова по литобзору по поводу выводов, стоило как-то их лучше подчеркнуть. Что касается замечаний про рацемизацию в реакции циклопропанов с альдегидами, то этот вопрос всё-таки изучался. Были созданы хиральные производные. И было установлено, что в реакции с альдегидами образуются все возможные продукты. На самом деле, поскольку реакция проводится в кислых условиях, у нас происходит рацемизация.

Что касается направления реакции борирования, я согласен с замечаниями. По всей видимости, электронный эффект – это не единственное объяснение. И возможная прекоординация, да, может направлять. Спасибо Елене Кимовне за это наблюдение.

Что касается конденсации метильной группы – да, она не всегда проходила гладко. Причин низких выходов несколько. С акцепторными альдегидами образовывались какие-то побочные продукты, проходила какая-то полимеризация. С донорными альдегидами реакция действительно не протекала до конца. Так что все варианты потери продукта, указанные Еленой Кимовной, верны, но просто в разных случаях.

Мирошников А.И., председатель:

Спасибо. Следующий вопрос – это дискуссия по поводу диссертации. Кто хочет выступить? По-моему, всё уже понятно. И есть ли желающие выступить? Всё понятно. Михаил Сергеевич, давайте, благодарности говорите. И мы счётную комиссию организуем.

Баранов М.С., соискатель:

Спасибо ещё раз всем присутствующим, членам диссертационного совета. Я благодарен всем, без кого эта работа не могла бы стать возможной. Безусловно, тоже благодарен оппонентам, ведущей организации. Благодарен коллективу своей группы. Ребята очень много работали, помогли всё это сделать. Благодарен Константину Анатольевичу, который провёл консультирование и помог написать эту работу. Да и вообще, всему отделу биофотоники, с которыми вместе мы делали все эти биологические испытания, использовали наши метки. Ни одна синтетическая работа невозможна без методов анализа. Тут, безусловно, есть какие-то частные методы в духе масс-спектрометрии, за что спасибо Соколову, который нам снимал масс-спектры. И, конечно, нашей лаборатории ЯМР и за анализ всех веществ, которые мы синтезировали, и что важнее – за изучение структуры белка FAST, что вылилось в итоге в очень хорошую публикацию. Тут неоднократно говорилось про какие-то теоретические квантово-механические расчёты, некоторые вещества, у нас, безусловно, были так изучены. По этому поводу хотелось бы поблагодарить Анастасию Боченкову и коллектив профессора Чонга из Орегона, который активно изучал какие-то наши фотокислотные соединения. Хотелось бы сказать спасибо Борщевскому из МФТИ. Я говорил о том, что рентген белка FAST не получился. Но на самом деле за этим «не получился» стоит просто колоссальная работа. Белок кристаллизовали очень-очень долго. Ничего не вышло, но, тем не менее, работа просто была колоссальная.

Хотел бы сказать спасибо всем прочим коллабораторам, с которыми мы поработали. И вообще всем людям, которые поддерживали меня в ходе этой многолетней работы. Спасибо ещё раз.

Мирошников А.И., председатель:

Коллеги, предлагается состав счётной комиссии. Профессора Овчинникова Татьяна Владимировна, Уткин Юрий Николаевич, Олейников Владимир Александрович. Кто за это, прошу проголосовать. Против есть? Нет. Воздержавшихся тоже нет.

(Проходит обсуждение проекта заключения совета. Бовин Н.В. предлагает внести небольшие поправки в формулировки в раздел о практическом значении работы)

Коллеги, проголосуем «за»? Давайте проголосуем. *(Проект заключения совета принимается единогласно.)*

Мирошников А.И., председатель: Тайное голосование сейчас. Счётная комиссия, прошу.

(Идет тайное голосование).

Олейников В.А., ученый секретарь:

Счётная комиссия завершила свою работу. И в порядке поступления. Баранов Михаил Сергеевич. Присутствовало 23 члена диссертационного совета. Роздано бюллетеней 23. Оказалось в урне 23. Результаты голосования: «за» - 22, «против» - ничего, а недействительный – один. То есть, решение положительное.

Мирошников А.И., председатель:

Ну что – утверждаем?

Олейников В.А., ученый секретарь:

Утвердите.

Мирошников А.И., председатель:

Кто «за»? Против есть? Воздержавшихся нет. Большое спасибо. Заседание окончено.

Олейников В.А., ученый секретарь:

Поздравим наших диссертантов.

Мирошников А.И., председатель:

Спасибо.

Председатель
диссертационного совета


д.х.н., академик РАН Мирошников А.И.

Учёный секретарь
диссертационного совета


д.ф.-м.н. Олейников В.А.

