

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Баранова Михаила Сергеевича на тему «Арилиден-имидазолон: от структурно-функциональных исследований к созданию новых флуорофоров для живых систем», представленную на соискание учёной степени доктора химических наук по специальности 1.4.9 – биорганическая химия

Арилиденимидазолон представляет собой важный класс органических соединений, представляющих интерес как с точки зрения сравнительной легкости из получения и синтетических трансформаций, так и учитывая широкий спектр проявляемой ими биологической активности и хромофорные свойства, дающие возможность создавать на их основе флуоресцентные красители для биологических систем с настраиваемыми оптическими характеристиками. В то же время, синтез арилиденовых производных имидазолонов с более сложной структурой, их синтетические трансформации и возможности применения к настоящему времени недостаточно исследованы. Все вышперечисленное определяет актуальность тематики диссертационного исследования.

Диссертационная работа Баранова М.С. изложена на 417 страницах текста и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и двух приложений, включающих спектральные данные синтезированных соединений и данные об их сольватохромных свойствах.

Во введении автором обоснована актуальность темы работы, сформулирована ее общая цель - структурно-функциональное исследование арилиден-имидазолонов, а также создание на их основе флуорофоров для мечения живых систем и поставлены задачи, которые были последовательно решены в ходе выполнения работы.

Обзор литературных данных (глава 1) содержит разделы, посвященные хромофорам флуоресцентных белков, ключевым методам синтеза арилиден-имидазолонов, строению и свойствам арилметеновых флуоресцентных красителей и флуорогенным красителям для мечения биологических объектов. Обзор написан сжато и лаконично; он дает четкое представление о современном

состоянии исследований по тематике работы. К небольшим недочетам литературного обзора следует отнести отсутствие сформулированного общего вывода по его итогам.

Основная часть работы (глава 2) состоит из трех разделов, посвященных новым подходам к синтезу и модификации арилиден-имидазолонов, получению и исследованию арилиден-имидазолонов с внутренним фиксирующим мостиком и изучению арилиден-имидазолонов как флуорогенных красителей для мечения биологических объектов.

Диссертация М.С. Баранова является комплексным исследованием, выполненным на стыке химии и биологии. Работа отличается высокой степенью новизны и оригинальности, а также точностью формулировок и обоснованным объяснением основных наблюдаемых химических и физико-химических закономерностей изменения свойств исследуемых соединений. Достоверность результатов и обоснованность выводов диссертационной работы подтверждается как представленными в работе экспериментальными данными, так и высоким уровнем публикаций по работе, и не вызывают сомнений.

К основным достижениям диссертации можно отнести следующее:

- разработку разнообразных взаимодополняющих новых методов синтеза и модификации арилиден-имидазолонов, применимых для широкого круга субстратов с возможностью адаптации для создания новых флуоресцентных и флуорогенных производных; выявление взаимосвязи между строением и свойствами арилиден-имидазолонов, что позволяет предсказывать характеристики различных арилиден-имидазолонов, в том числе потенциально и не описанных непосредственно в диссертации;

- разработку методов модификации метильной группы во втором положении имидазолонового цикла арилиден-имидазолонов с использованием реакций окисления и конденсации с карбонильными и карбоксильными производными, а также 1,3-диполярного циклоприсоединения по экзоциклической C=C связи;

- возможность тонко настраивать флуоресцентные свойства арилиден-имидазолонов разных структурных типов ведением внутреннего фиксирующего мостика, варьированием природы заместителей, а также удлинением системы сопряженных связей;

- создание фотокислотных производных арилиден-имидазолонов и производных, чувствительных к рН и другим изменениям свойств среды;
- разработку серии красителей, пригодных для флуоресцентного мечения эндоплазматического ретикулума;
- открытие и синтез уникального красителя для флуоресцентного мечения митохондрий, позволяющего окрашивать митохондрии независимо от их метаболического статуса и мембранного потенциала;
- получение серии флуорогенных арилиден-имидазолонов различной окраски, которые могут быть использованы в паре с флуороген-активирующим белком FAST для генетически-кодируемого мечения живых систем;
- разработку флуороген-активирующего белка nanoFAST - одной из минимально возможных генетически-кодируемых меток, что позволяет снизить влияние метки на поведение изучаемых объектов.

Экспериментальная часть диссертации содержит подробные методики синтеза всех вновь полученных соединений, спектральные данные приведены в приложении. Достоверность полученных результатов и выводов обоснована применением комплекса современных экспериментальных физико-химических методов. Структура и состав всех вновь полученных соединений может считаться надежно доказанной.

Диссертация М.С. Баранова выполнена на высоком экспериментальном и научном уровне. Результаты диссертационной работы опубликованы в 50 статьях, в том числе 2-х обзорных, в отечественных и иностранных рецензируемых научных журналах, внесенных в Перечень журналов и изданий, рекомендованных Минобрнауки России для опубликования результатов диссертаций. Результаты работы неоднократно докладывались на научных конференциях. Автореферат и публикации в полной мере отражают основное содержание диссертации.

Работа практически лишена методических, синтетических и серьезных оформительских недостатков. Тем не менее, по работе могут быть сделаны некоторые частные замечания:

1. При изучении стереохимии реакции циклопропановых производных арилиденимидазолонов с альдегидами в присутствии толуолсульфокислоты

(Схема 2.1.22, с. 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.

2. Объяснение борирования производного 2.6.18 в *орто*-положение к атому кислорода (продукт 2.6.20) электронным эффектом кислорода, способствующим электрофильному замещению в ближайшем к нему положении (Схема 2.2.45, с. 117), по мнению оппонента, не является достаточно убедительным, поскольку пара-положение к кислородному атому также активировано к электрофильному замещению, и при этом является пространственно более доступным. Возможно, в данном случае имеет место пре-координация борлирующего реагента по неподделенной паре атома азота имидазолон, или другие направляющие эффекты, обусловленные наличием имидазолонового фрагмента

3. Чем объясняются низкие выходы продуктов конденсации с участием 2-метильной группы имидазолонов, 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 и не снижают общую высокую оценку диссертационной работы М.С. Баранова. Результаты, полученные диссертантом, имеют существенное значение. Диссертация является научно-квалификационной работой, в которой автором на основании выполненных исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в области химии гетероциклических соединений, химии красителей и их использования в мечении живых объектов, а также биоорганической химии в целом.

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 учёной степени доктора химических наук по специальности 1.4.9 – биоорганическая химия, удовлетворяет всем требованиям (в том числе п.9), предъявляемым к докторским диссертациям «Положением о присуждении учёных степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842

с изменениями Постановлений Правительства РФ от: 21.04.2016 г. № 335; 02.08.2016 г. № 748; 29.05.2017 г. № 650; 20.03.2021 г. № 426; от 11.09.2021 г. № 1539), а её автор – Баранов Михаил Сергеевич заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.9 – биорганическая химия:

Официальный оппонент:

доктор химических наук
профессор кафедры органической химии
Химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова


Елена Кимовна Белоглазкина

Декан Химического факультета
МГУ имени М.В. Ломоносова,
академик РАН




С.Н. Калмыков

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

Телефон: +74959391234

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

Наименование организации:

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

08 августа 2022 г.