

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 – биоорганическая химия

Азотсодержащие гетероциклические соединения относятся к одним из наиболее важных классов органических структур, которые находят применение в медицинской химии и широко используются при поиске новых фармацевтических субстанций. Одновременно с этим, немаловажным направлением исследований является дизайн и синтез новых флуоресцентных красителей на основе насыщенных или частично насыщенных азотсодержащих гетероциклов с возможностью их применения в исследовании живых систем (прежде всего, белков и пептидов). К числу таких практически значимых производных гетероциклов относятся арилиден-имидазолон, которые могут быть синтезированы из доступных исходных соединений, отличаются сбалансированным комплексом химических и биологических свойств и являются структурной основой хромофоров флуоресцентных белков. Кроме того, важно отметить необходимость тонкой настройки молекулярной структуры арилиден-имидазолонов для получения оптимальных сольватохромных и флуорогенных свойств. В связи с этим, диссертационное исследование Баранова М.С., направленное на разработку новых синтетических подходов к конструированию и постмодификации арилиден-имидазолонов с дальнейшим изучением потенциала их применения в качестве флуоресцентных красителей для мечения живых систем, является, безусловно, **актуальным**.

Диссертационная работа Баранова М.С. построена традиционным образом и состоит из шести разделов: введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, списка цитируемой литературы и двух приложений, содержащих спектральные данные синтезированных веществ.

Литературный обзор содержит объем сведений, необходимых и достаточных для понимания целей и задач исследования. В обзоре обобщены ключевые методы синтеза арилиден-имидазолонов, систематизированы данные по строению и свойствам арилметеновых флуоресцентных красителей, а также кратко рассмотрены возможности применения флуорогенных красителей для мечения биологических объектов.

В обсуждении результатов подробно представлены все этапы работы, включая синтетические исследования по получению библиотек целевых производных арилиден-имидазолонов и возможности их биологических и биохимических приложений. Диссертантом успешно реализованы новые подходы к синтезу и модификации арилиден-имидазолонов. В частности, в работе предложен метод получения арилиден-имидазолонов на основе конденсации иминофосфоранов, синтезируемых из азидоуксусных и азидокоричных кислот, с электрофильными агентами. Кроме того, диссертантом предложены различные синтетические пути модификации арилиден-имидазолонового ядра: посредством реакций циклопропанирования и циклоприсоединения, а также на основе функционализации метильной группы при С(2) атоме углерода гетероцикла, а также получены производные арилиден-имидазолонов с внутренним фиксирующим мостиком. В работе также реализована стратегия получения борированных аналогов хромофора белка GFP, как аналогов красителей BODIPY, а также продемонстрирована возможность применения синтезированных автором гетероциклических

систем в роли флуорогенов в комбинации с флуороген-активирующим белком FAST для генетически кодируемого мечения живых систем.

Экспериментальная часть диссертации содержит методики синтеза всех полученных соединений, при этом спектральные и аналитические данные вынесены в приложения к диссертации. Также в экспериментальной части содержатся необходимые методики изучения оптических свойств и мечения живых систем. **Достоверность** полученных в работе результатов определяется набором независимых физико-химических методов исследования (спектроскопия ЯМР ^1H и ^{13}C , масс-спектрометрия высокого разрешения, рентгеноструктурный анализ, оптическая спектрофотометрия, флуоресцентная микроскопия), которые были использованы диссертантом при выполнении работы.

Научная и практическая значимость диссертационной работы не вызывают сомнений. Она обоснована реализацией оригинальных методов синтеза новых азотсодержащих гетероциклических структур, в результате чего были получены обширные библиотеки ранее неизвестных гетероциклических соединений, представляющих значительный интерес для органической и биоорганической химии, а также на стыке различных направлений химии и биологии. Важным достоинством работы является успешно реализованная диссертантом возможность флуоресцентного мечения эндоплазматического ретикулула и митохондрий с использованием синтезированных в ходе выполнения работы красителей на основе арилиден-имидазолонов, что представляет значительный интерес в изучении живых систем.

По материалам диссертационной работы опубликовано 50 статей (в том числе, 2 обзора) в международных рецензируемых научных изданиях, индексируемых международными базами данных Web of Science и Scopus и рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов научно-квалификационных работ. Результаты работы были также апробированы на различных российских и международных конференциях.

Представленные публикации в научных журналах и тезисы докладов на конференциях позволяют сделать вывод о том, что основные результаты работы знакомы научной общественности.

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации. Достоверность и новизна выдвинутых научных положений, выводов и рекомендаций не вызывают сомнений.

По работе имеется ряд замечаний и предложений, которые не снижают общее положительное впечатление от исследования:

1. Чем обусловлено использование именно *N*-бензилазаметинметилада в качестве 1,3-диполя в реакции [3+2]-циклоприсоединения с арилиден-имидазолонами? Известно, что азометинилиды могут быть сгенерированы из большого набора карбонильных соединений и аминокислот.

2. Из текста диссертации неясно разделение производных арилиден-имидазолонов **3.1.1** и **3.1.2** на первое и второе поколение, соответственно (стр. 27 автореферата и стр. 140 диссертации). Такое разделение вызвано хронологией их синтеза или же какими-то специфическими свойствами?

3. Исследовалась ли диссертантом возможность катализа реакции [3+2]-циклоприсоединения азидов к енаминам **2.5.5** для повышения выходов целевых соединений **2.5.6** и проведения реакции в более мягких условиях?

4. Выход соединения **3.1.7e**, содержащего пиридинильный заместитель, существенно отличается от всех остальных соединений данного ряда (схема 39 автореферата и схема 2.3.6 диссертации). Чем это может быть вызвано?

5. Для некоторых синтезированных соединений (**1.6.2b**, **1.6.3a**, **1.6.3b**) в приложении А (стр. 311-312 диссертации) отсутствуют спектральные и аналитические данные. Если это описанные соединения, то следовало привести ссылки на литературные данные.

6. Нумерация соединений в диссертации и автореферате, на первый взгляд, неочевидна и затрудняет общее восприятие.

7. В списке литературы под одним номером может значиться несколько литературных источников.

Вышеприведенные замечания не имеют принципиального характера и не умаляют значимости диссертационного исследования.

Заключение по диссертационной работе. Резюмируя вышесказанное, можно утверждать, что Барановым М.С. выполнено оригинальное научное исследование в области разработки новых методов получения и постмодификации производных арилиден-имидазолонов, в том числе их спиросочлененных аналогов, а также по синтезу флуоресцентных красителей на основе арилиден-имидазолонов с внутренним фиксирующим мостиком. Диссертантом успешно решена крупная научно-практическая задача по конструированию и применению новых флуорогенов на основе арилиден-имидазолонов, что наглядно продемонстрировано в случае селективного флуоресцентного окрашивания эндоплазматического ретикулума и митохондрий живых клеток, а также для генетически кодируемого мечения живых систем. Результаты проведенных исследований представляют колоссальный интерес для исследователей, работающих в междисциплинарных направлениях на стыке органической и биоорганической химии и молекулярной биологии.

Таким образом, диссертационная работа Баранова Михаила Сергеевича на тему «Арилиден-имидазоланы: 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, п.9), предъявляемым к докторским диссертациям «Положения о порядке присуждения 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 – биоорганическая химия.

Официальный оппонент:

Доктор химических наук, заведующий лабораторией азотсодержащих соединений ФГБУН «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН»



Ферштат Леонид Леонидович

«02» сентября 2022 г.

Адрес места работы:

119991, Москва, Ленинский проспект, дом 47.

Тел.: +7(963)-601-12-82, e-mail: fershtat@ioc.ac.ru

Подпись д.х.н. Л.Л. Ферштата удостоверяю

Ученый секретарь ФГБУН Институт органической

химии им. Н.Д. Зелинского РАН, к.х.н.



И.К. Коршевец