

ОТЗЫВ

научного руководителя о работе Трофимова Дмитрия Геннадьевича

Трофимов Д.Г. впервые пришёл в Лабораторию азотистых соединений Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН в 2009 г. будучи студентом второго курса Новосибирского государственного университета. После выполнения курсовой работы он продолжил исследовательскую работу в ЛАС и в 2012 г. успешно защитил дипломную работу по теме: "Синтез гидрофильных спиновых зондов на основе нитроксильных радикалов ряда имидазолина". По окончании НГУ он поступил в аспирантуру НИОХ СО РАН и продолжил свои исследования в ЛАС. Результаты этой работы изложены в представленной им диссертации.

Научная работа Трофимова Д.Г. посвящена разработке новых нитроксильных спиновых зондов с рН-зависимым спектром ЭПР. рН-Чувствительные спиновые зонды - оригинальная разработка ЛАС, по исследованиям в области химии нитроксильных радикалов с рН-зависимыми спектрами ЭПР опубликовано немало научных работ и эти работы вошли в несколько кандидатских диссертаций. Тем не менее, важные проблемы, остались нерешёнными.

Во-первых, среди полученных ранее рН-чувствительных спиновых зондов ни один не пригоден для мониторинга изменений рН в тканях живых организмов (*in vivo* и *ex vivo*). Для этого требуется высокая чувствительность спектров ЭПР к изменениям рН в области 6-7.5, что позволило бы точно измерять небольшие изменения рН при физиологических и патологических процессах в организме. Второе важное требование – устойчивость. Нитроксильные радикалы, как правило, быстро восстанавливаются в диамагнитные соединения в тканях живых организмов биогенными антиоксидантами и ферментативными системами. Показано, что введение объёмных алкильных заместителей в окружение нитроксильной группы снижает скорость реакции нитроксильных радикалов с низкомолекулярными антиоксидантами. Однако, объёмные алкильные заместители делают нитроксильный спиновый зонд липофильнее и облегчают его диффузию во внутриклеточное пространство, где происходит быстрое восстановление ферментативными системами. Таким образом, спиновый зонд должен быть пространственно затруднённым, но гидрофильным. Третье требование - необходима локализация спинового зонда в межклеточном пространстве: именно там могут наблюдаться значительные изменения рН. Кроме того, рН в различных клеточных компартментах и вне клетки могут существенно различаться, поэтому распределение спинового зонда по разным компартментам внутри и вне клетки снижает информативность метода.

Вторая нерешённая задача – ковалентная пришивка рН-чувствительных нитроксильных радикалов к биомолекулам и к исследуемым поверхностям. Это необходимо для изучения механизмов транспорта протонов через биологические мембраны, определения локальных электростатических потенциалов биомакромолекул, влияющих на характер их взаимодействия, исследования свойств поверхностей мембран, катализаторов, сорбентов и др. Идеальным решением были бы рН-чувствительные аналоги классических алкилирующих или ацилирующих спиновых меток. Эту задачу многие годы пытались решить разные исследователи, однако совместить в одной молекуле реакционноспособную алкилирующую или ацилирующую группу и

амидиновый фрагмент сложно. Области чувствительности всех применявшихся до недавнего времени рН-чувствительных спиновых меток лежат за пределами физиологически-важного диапазона.

Диссертационная работа Трофимова Д.Г. направлена на решение указанных выше назревших проблем в области химии нитроксильных радикалов с рН-зависимыми спектрами ЭПР. Новые спиновые метки и зонды синтезировались им с учётом запросов со стороны научных партнёров ЛАС, причём, некоторые из новых соединений сразу передавались для проведения совместных исследований. Поэтому, актуальность этой работы не вызывает сомнений.

В решении поставленных задач Трофимов Д.Г. опирался на разработанные ранее в ЛАС методы синтеза 4-диалкиламино-2,5-дигидроимидазол-1-оксидов из 4Н-имидазол-3-оксидов. Первоначально предполагалось, что использование внутримолекулярной реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения позволит обойти ограничения, накладываемые необходимостью использования металлорганических соединений на разнообразии функциональных групп в структуре нитроксильных радикалов, и при этом получить производные с пространственно затруднённым нитроксильным фрагментом. Возможность получения нитроксильных радикалов через циклизацию α -пентенилнитронов с последующим восстановительным расщеплением изоксазолидинового цикла по связи N-O и окислением образующегося амина была показана Трофимовым Д.Г. на примере 4,4-диметил-2-(4-пентенил)-5-фенил-4Н-имидазол-3-оксида. Однако, оказалось, что замена метильных групп этильными делает циклоаддукт более напряжённым и смещает равновесие в реакции внутримолекулярного 1,3-диполярного циклоприсоединения в сторону исходного нитрона. В результате для 4,4-диэтил-2-(4-пентенил)-5-пирролидино-4Н-имидазол-3-оксида не удаётся достичь удовлетворительной конверсии.

Более успешными оказались синтезы через присоединение реактивов Гриньяра. Благодаря умелому использованию данных о зависимости рК 4-амино-2,5-дигидроимидазол-1-оксидов от строения, Трофимову Д.Г. удалось синтезировать целый ряд новых нитроксильных радикалов этого ряда, содержащих гидроксигруппу, диоксолановый фрагмент или терминальный этиленовый фрагмент в боковой цепи, и имеющих рК 6.5-7.3. Последующая химическая модификация этих функциональных групп позволила получить разнообразные производные, в том числе, гидрофильные спиновые зонды, алкилирующие и ацилирующие спиновые метки. В ходе этой работы Трофимовым Д.Г. разработаны удобные методы синтеза целевых соединений, в частности, методы синтеза 4-амино-2,5-дигидроимидазол-1-оксидов с карбоксильной или с *p*-(хлорметил)-фенильной группами. Последние хочется отметить особо, поскольку использование *p*-фениленового фрагмента в качестве жёсткого спейсера позволило избежать внутримолекулярного алкилирования и впервые получить удобные рН-чувствительные спиновые метки с ацилирующим фрагментом. Одна из таких меток была использована в синтезе гидрофильного рН-чувствительного зонда с пространственно-затруднённым нитроксильным фрагментом. Эта разработка позволила впервые провести мониторинг изменения рН внеклеточной среды в тканях живых организмов в режиме реального времени. Этот спиновый зонд, созданный при участии Трофимова Д.Г., на сегодняшний день не имеет аналогов. Не вызывает сомнения, что спиновые метки, разработанные Трофимовым Д.Г. найдут широкое применение в России и за рубежом.

Дмитрий Геннадьевич квалифицированно использует на практике как синтетические, так и физико-химические методы исследования, умеет грамотно излагать свои результаты. Он неоднократно и успешно участвовал в конкурсах научных работ молодых ученых НИОХ. Основные положения диссертационной работы были доложены им на международных и национальных конференциях. Результаты его работы вошли в отчёты по проектам РФФИ № 08-03-00432-а, 12-03-00718-а, 12-03-00737-а, 10-04-91331-ННИО-а, 12-03-01042-а, 15-03-04980-а.

Помимо основной деятельности Трофимов Д.Г. является преподавателем химии в СУНЦ НГУ. Трофимов Д.Г. – общительный, жизнерадостный человек, прекрасно вписавшийся в коллектив Лаборатории.

Трофимов Д.А. – высококвалифицированный специалист в области синтетической органической химии, его работа несомненно удовлетворяет всем требованиям, представляемым к кандидатским диссертациям, а сам Дмитрий Геннадьевич заслуживает присуждения ему искомой ученой степени кандидата химических наук.

Научный руководитель:
в.н.с., к.х.н., доцент Кирилук И.А.



11 апреля 2016 года

Подпись в.н.с. Кирилук И.А. заверяю:
Ученый секретарь НИОХ СО РАН, к.х.н.



Халфина И.А.