

УТВЕРЖДАЮ:

директор Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук

ф.-м.н., профессор



Е.Г. Багрянская

«17» июня 2016 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук от «17» июня 2016 года

Диссертация Таратайко Андрея Игоревича «Синтез альдонитронов и нитроксильных радикалов с флуоресцентными заместителями в составе молекулы» выполнена в Лаборатории азотистых соединений НИОХ СО РАН.

В период подготовки диссертации соискатель Таратайко А.И. работал в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук в Лаборатории азотистых соединений лаборантом с 1 сентября 2010 г. по 31 мая 2011 г., с 1 сентября 2011 г. по 31 мая 2012 г., инженером с 27 августа 2012 г. по 20 декабря 2015 г., младшим научным сотрудником с 20 декабря 2015 г. по настоящее время. В 2012 году окончил Новосибирский Государственный Университет по специальности «химия», с августа 2012 по настоящее время обучается в очной аспирантуре НИОХ СО РАН.

Удостоверения о сдаче кандидатских экзаменов по «Истории и философии науки», «Английскому языку» и «Органической химии» выданы Федеральным государственным бюджетным учреждением науки Институтом философии и права Сибирского отделения Российской академии наук, Федеральным государственным бюджетным учреждением науки Новосибирским институтом органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук в 2013 и 2015 годах, соответственно.

Научный руководитель – д.х.н., профессор Резников Владимир Анатольевич, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», декан факультета естественных наук.

Тема диссертационной работы Таратайко А.И. утверждена на заседании Учёного совета НИОХ СО РАН от 11 декабря 2012 г. (протокол № 10).

При обсуждении диссертационной работы Таратайко А.И. на заседании Объединенного научного семинара НИОХ были заданы следующие вопросы:

1. Д.х.н. Шундрин Л.А.

Почему Вы в вашей работе использовали флуорофоры, имеющие область поглощения в УФ области, в то время как более перспективными являются флуорофоры, поглощающие в видимой области?

2. Д.х.н. Зибарев А.В.

Чем был обусловлен выбор флуорофоров?

3. Д.х.н. Платонов В.Е.

При использовании ваших соединений в биологических системах, не будет ли наблюдаться перекрывание областей поглощения и испускания ваших флуорофоров и биогенных флуорофоров?

4. Д.х.н. Макаров А.Ю.

На слайде 3 будет ли наблюдаться тушение флуоресценции в последней реакции?

5. Д.х.н. Третьяков Е.В.

В реакции на 25 слайде можно ли было заранее предсказать поведение индольного фрагмента в данной реакции?

6. Д.х.н. Шелковников В.В.

На графиках (слайд 29 и 30) в начальный момент наблюдается полоса поглощения открытой формы, это артефакт или нет?

7. Д.х.н. Малыхин Е.В.

Какие новые реакции Вы открыли при выполнении вашей работы?

8. Д.х.н. Карпов В.М.

Вы в вашем докладе использовали термин «кристаллическая структура», в то время как правильное использовать термин «молекулярная структура».

На все заданные вопросы докладчиком были даны убедительные ответы.

Отзыв рецензента к.х.н. Самсонов В.А. на диссертационную работу – положительный.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Диссертационная работа Таратайко А.И. посвящена разработке методов синтеза спиновых ловушек на основе 3,4-дигидро-2*H*-пиррол 1-оксида, содержащих флуоресцентный заместитель, а также профлуоресцентных нитроксильных радикалов ряда пирролидина и имидазолидина.

Одними из основных объектов исследования биофизики являются изучение окислительно-восстановительных процессов в живых организмах и реакций с участием радикальных интермедиатов. Очень часто в качестве инструментов для изучения подобных задач используются альдонитроны и нитроксильные радикалы. Суть применения альдонитронов заключается в превращении нитронной группы в нитроксильную группу в результате их взаимодействия с активными радикалами (метод спиновых ловушек). Нитроксильные радикалы, напротив, способны превращается в диамагнитные соединения в результате биовосстановления или реакции рекомбинации с активными радикалами. Оба этих превращения приводят к изменению спектра ЭПР: увеличению интенсивности (появлению) в случае использования нитронов и, наоборот, уменьшению интенсивности в случае применения нитроксильных радикалов. Таким образом, по данному изменению можно определять концентрацию восстановителя или радикала, с которым произошла реакция, а в случае спиновых ловушек, зачастую, и природу активного радикала. Однако использование спектроскопии ЭПР имеет ряд ограничений, так чувствительность данного метода составляет 10^{-7} М, что не всегда достаточно для работы с биологическими объектами. Кроме того требуется наличие довольно сложной и дорогостоящей техники. Одним из способов улучшения данного метода является использование соединений, содержащих в своей структуре флуоресцентный фрагмент. Применение подобного рода соединений основано на явлении внутримолекулярного тушения флуоресценции нитроксильным фрагментом. При использовании альдонитрона, содержащего флуоресцентный заместитель, в качестве спиновой ловушки, данное соединение будет превращаться в нитроксильный радикал, что будет сопровождаться падением интенсивности флуоресценции и увеличением

интенсивности сигнала в спектре ЭПР. При использовании профлуоресцентного радикала – молекулы, в состав которой входит флуорофорный фрагмент и нитроксильная группа, в качестве сенсора на восстановители или активные радикалы будет наблюдаться обратная ситуация: данное соединение будет превращаться в диамагнитный аналог, что будет сопровождаться ростом квантового выхода флуоресценции и уменьшением интенсивности сигнала в спектре ЭПР. Таким образом, с помощью метода флуориметрии можно также определять концентрацию активного радикала или восстановителя. По сравнению с ЭПР спектроскопией флуориметрия обладает значительно более высокой чувствительностью (до 10^{12} М) и для проведения эксперимента требуется более простое и дешевое оборудование. Таким образом, создание новых сенсоров на основе профлуоресцентных радикалов и нитронов, обладающих флуоресценцией, для биофизических исследований является актуальной задачей.

Научная новизна. В ходе работы изучен ряд возможных подходов к синтезу флуоресцентных альдонитронов ряда 3,4-дигидро-2*H*-пиррол 1-оксида. Показана возможность введения флуорофорного заместителя путем модификации входящей в состав молекулы пирролин 1-оксида сложноэфирной группы (ЕМРО). В качестве альтернативного метода синтеза флуоресцентных альдонитронов был успешно применен подход, основанный на взаимодействии гетероциклических нитронов с металлоорганическими соединениями, содержащими в своем составе флуоресцентный фрагмент. Ряд новых флуоресцентных альдонитронов был синтезирован с использованием последовательности реакций конденсации кетонитронов с флуоресцентными альдегидами и взаимодействия с металлоорганическими реагентами.

Для получения профлуоресцентных радикалов ряда пирролидина было реализовано два синтетических подхода, первый из которых заключается во взаимодействии нитронов с металлоорганическими соединениями, содержащими в своем составе флуоресцентный фрагмент с последующей функционализацией синтезированных радикалов. Второй подход основан на введении в состав молекулы нитрона флуорофора кислотно-катализируемой реакцией нитронов с донорными ароматическими субстратами по типу реакции Фриделя-Крафтса.

Взаимодействием парамагнитных имидазолиниевых солей с салициловым альдегидом или с 2-гидроксинафтаальдегидом-1 синтезирован ряд радикалов производных имидазолидина, содержащих фотохромный спиропирановый заместитель и изучены некоторые их физико-химические свойства (зависимость ЭПР и УФ спектров от рН среды и изменение ЭПР и УФ спектров при облучении светом с длиной волны 254 нм).

Практическая значимость. В ходе работы разработан ряд методик введения флуоресцентного заместителя (1-нафтильный, 9-антранильный, бензохромоновый, карбазильный, 2-фенил-3-индолильный) в молекулы альдонитронов ряда 3,4-дигидро-2*H*-пиррол-1-оксида, а также нитроксильных радикалов ряда пирролидина и имидазолидина, которые в перспективе могут быть использованы в биофизических исследованиях для определения концентрации свободных радикалов, а также окислительно-восстановительного статуса биологических систем.

Работа характеризуется высоким уровнем проведения исследований, квалифицированным применением современных физико-химических методов установления строения синтезированных соединений. Достоверность результатов и обоснованность выводов не вызывают сомнений.

Диссертационная работа Таратайко А.И. соответствует специальности 02.00.03. – Органическая химия. Результаты работы рекомендуется использовать в НИОХ СО РАН, а также в лабораториях других научных организаций (ИХФ им. Н.Н. Семенова РАН г. Москва, ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН г. Москва, ИХКиГ СО РАН г. Новосибирск).

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. **Taratayko A.I.**, Becker C.S., Grigor'ev I.A., Gatilov Y.V., Rybalova T.V., Reznikov V.A. Synthesis of 3,4-dihydro-2H-pyrrole 1-oxide based aldonitrones as potential spin trapping agents// ARKIVOC – 2013 – V. 4 – P. 272 – 290
2. **Таратайко А.И.** и Резников В.А. Особенности взаимодействия пространственно затрудненных нитронов с реактивами Гриньяра// Бутлеровские сообщения – 2014 – т. 40 – № 12 – с. 141 – 144

Результаты диссертации доложены на международных и отечественных конференциях:

1. **Таратайко А.И.** Изучение подходов к созданию флуоресцентных спиновых ловушек – альдонитронов, производных пирролин-N-оксида// Материалы XIX Молодежной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» – 9–13 апреля – 2012 – Москва – Сборник тезисов – с. 389
2. **А.И. Таратайко**, К.С. Беккер, Ю.В. Гатиллов, Т.В. Рыбалова и В.А. Резников Синтез флуоресцентных спиновых ловушек – альдонитронов, производных пирролин-N-оксида// Материалы Всероссийской молодёжной научной конференции «Актуальные проблемы органической химии» – 9–14 июля – 2012 – Новосибирск – Сборник тезисов – с. 40
3. **A.I. Taratayko**, A.G. Matveeva, D.A. Komarov, T.V. Rybalova, V.A. Reznikov Paramagnetic derivatives of spiropyrans - potential fluorescent probes // VII International Conference on Nitroxide Radicals (SPIN – 2014): Book of Abstracts. – Zelenogradsk, Kaliningrad region, Russia. – September 14–20, 2014. – P. 93.

Вклад соискателя в синтетическую часть в публикациях 1 и 2 является основным и состоит в постановке проблемы, планировании исследований, проведении синтеза, анализе, интерпретации и обсуждении результатов.

Во время выполнения диссертационной работы Таратайко А.И. проявил себя как самостоятельный и квалифицированный исследователь, являлся исполнителем грантов РФФИ, неоднократно удостоивался призовых мест в конкурсах молодых учёных НИОХ, руководил выполнением курсовых работ студентами II курса ФЕН НГУ, преподавал на кафедре органической химии ФЕН НГУ.

Диссертация «Синтез альдонитронов и нитроксильных радикалов с флуоресцентными заместителями в составе молекулы» Таратайко Андрея Игоревича рекомендуется к защите на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03. – Органическая химия.

Заключение принято на заседании Объединённого научного семинара НИОХ СО РАН. Присутствовало на заседании 39 чел., в том числе: докторов наук – 15 чел., кандидатов наук – 21 чел., без учёной степени – 3 чел.

Результаты голосования: «за» – единогласно.

Протокол заседания № 9.

Председатель семинара
зам. директора НИОХ СО РАН
д.х.н.

Третьяков Е.В.

Секретарь семинара
к.х.н.

Оськина И.А.