

УТВЕРЖДАЮ:



директор Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки Новосибирского
института органической химии им.
Н.Н. Ворожцова Сибирского
отделения Российской академии
наук
д.ф.-м.н., профессор

Е.Г. Багрянская
«12» апреля 2016 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского
института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской
академии наук от «12» апреля 2016 года

Диссертация ТРОФИМОВА Дмитрия Геннадьевича «Новые стерически
затруднённые нитроксильные радикалы из 4*H*-имидазол-3-оксидов» выполнена в
Лаборатории азотистых соединений НИОХ СО РАН.

В период подготовки диссертации соискатель Трофимов Д.Г. работал в
Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Новосибирском институте
органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии
наук в Лаборатории азотистых соединений студентом-практикантом с 13 апреля 2009 г. по
31 мая 2009 г., лаборантом с 1 июня 2009 г. по 31 августа 2009 г., лаборантом с 1 марта
2010 г. по 24 августа 2012 г., инженером с 25 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.

Удостоверение о сдаче кандидатского экзамена по «Истории и философии науки»
выдано в 2013 году Федеральным государственным бюджетным учреждением науки
Институтом философии и права Сибирского отделения Российской академии наук.
Удостоверения о сдаче кандидатских экзаменов по «Английскому языку» и
«Органической химии» выданы Федеральным государственным бюджетным учреждением
науки Новосибирским институтом органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского
отделения Российской академии наук в 2014 и 2015 годах, соответственно.

Научный руководитель – к.х.н., доцент Кирилл Игорь Анатольевич, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук, ведущий научный сотрудник.

Тема диссертационной работы Трофимова Д.Г. утверждена на заседании Учёного совета НИОХ СО РАН от 11 декабря 2012 г. (протокол № 10).

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Диссертационная работа Д.Г. Трофимова посвящена разработке методов синтеза новых производных 4-амино-2,5-дигидроимидазол-1-оксилов, содержащих функциональные группы, способные обеспечивать ковалентное связывание с биологическими молекулами, либо с поверхностями различных материалов, проявляющих высокую чувствительность к pH в заданном диапазоне (в особенности, в области ок. 7) и отличающихся высокой устойчивостью к восстановлению в биологических образцах.

Нитроксильные радикалы (НР) – самый распространённый и развитый в синтетическом отношении класс стабильных органических радикалов. Эти соединения нашли разнообразные применения в различных областях науки и техники. Важнейшая область применения НР – спиновые зонды и метки – полезные молекулярные инструменты для исследования сложных молекулярных систем (в том числе биологических) с помощью ЭПР, позволяющие определять (измерять, исследовать) многие важные параметры и свойства. Отдельную группу среди спиновых зондов и меток представляют НР, спектральные характеристики которых чувствительны к pH. Кислотность среды (pH) является одним из важнейших, часто измеряемых параметров в биологии, биофизике, медицине. Изменения pH могут служить признаком развития в организме различных патологий, таких как ишемия, инфекции, воспаления, опухоли и др. Значение межклеточной кислотности (pH) играет существенную роль в процессе возникновения опухоли, ее росте и терапии. Локальные значения pH на поверхности биологических мембран биомолекул позволяют судить об электростатических потенциалах поверхностей и исследовать процессы переноса протона, ответственные за энергетику клетки, и механизмы взаимодействия биомолекул. Кислотность на поверхности материалов (катализаторов, сорбентов и др.) во многих случаях – фактор, определяющий свойства.

Из всех известных pH-чувствительных спиновых зондов в биофизических исследованиях чаще всего используются 4-амино-2,5-дигидроимидазол-1-оксиды. Большинство известных на сегодняшний день нитроксильных радикалов этого ряда содержит объёмные неполярные заместители в окружении нитроксильной группы и, вследствие этого, малорастворимы в воде и не могут быть ковалентно связаны с биомолекулами. Введение функциональных групп в молекулы 4-амино-2,5-дигидроимидазол-1-оксидов является актуальной задачей в области тонкого органического синтеза.

Научная новизна. В результате проделанной работы на 4*H*-имидазол-3-оксидах апробирована последовательность “введение 4-пентенильного фрагмента – внутримолекулярное 1,3-диполярное циклоприсоединение – раскрытие изоксазолидинового цикла – окисление”, ранее успешно реализованная на пирролин-*N*-оксидах. Показано, что наличие в положении 4 алкильных заместителей с размером больше, чем метил, препятствует протеканию циклоприсоединения. На основе 5,5-диалкиламино-4*H*-имидазол-3-оксидов разработаны методы синтеза pH-чувствительных спиновых меток и зондов ряда 4-амино-2,5-дигидроимидазол-1-оксида, обладающих $pK \sim 7$, а также чувствительных к изменению кислотности в широком диапазоне (~ 5 ед. pH). Выявлены некоторые аспекты зависимости pK целевых нитроксидов от вида и размера спейсера между радикальным центром и функциональными заместителями. Так, 4-пирролидин-1-ил-2,5-дигидроимидазол-1-оксиды, содержащие жёсткий ароматический спейсер между радикальным центром и функциональными заместителями в положении 2 гетероцикла обладают $pK < 7$, при переходе к гибкому алифатическому спейсеру значения pK возрастают до 7 и выше.

Практическая значимость. В ходе взаимодействия 5,5-диалкиламино-4*H*-имидазол-3-оксидов с различными реактивами Гриньяра и последующих превращений получен ряд новых стерически затруднённых pH-чувствительных спиновых меток и зондов с различными функциональными группами в положениях 2 и 5 гетероцикла. В ходе наработки промежуточных продуктов многие синтетические методики были усовершенствованы. Образцы синтезированных соединений переданы коллегам в следующие организации: The University of North Carolina, The Ohio State University, Hokkaido University, УрФУ. Продолжаются совместные исследования.

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 Д.Г. Трофимова 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. Edeleva, M.V., Parkhomenko, D.A., Morozov, D.A., Dobrynin, S.A., **Trofimov, D.G.**, Kanagatov, B., Kirilyuk, I.A., Bagryanskaya, E.G. Controlled/living polymerization of methyl methacrylate using new sterically hindered imidazoline nitroxides prepared via intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition reaction. // Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry. – 2014. – V.52. – №76. – P. 929 – 943.
2. Bobko, A.A., Eubank, T.D., Voorhees, J.L., Efimova, O.V., Kirilyuk, I.A., Petryakov, S., **Trofimov, D.G.**, Marsh, C.B., Zweier, J.L., Grigor'ev, I.A., Samouilov, A., Khramtsov, V.V. In Vivo Monitoring of pH, Redox Status, and Glutathione Using L-Band EPR for Assessment of Therapeutic Effectiveness in Solid Tumors. // Magnetic Resonance in Medicine. – 2012. – V.67. – №6. – P. 1827 – 1836.
3. Komarov, D.A., Dhimitruka, I., Kirilyuk, I.A., **Trofimov, D.G.**, Grigor'ev, I.A., Zweier, J.L., Khramtsov, V.V. Electron Paramagnetic Resonance Monitoring of Ischemia-Induced Myocardial Oxygen Depletion and Acidosis in Isolated Rat Hearts Using Soluble Paramagnetic Probes. // Magnetic Resonance in Medicine. – 2012. – V.68. – №8. – P. 649 – 655.
4. Samouilov, A., Efimova, O.V., Bobko, A.A., Sun, Z., Petryakov, S., Eubank, T.D., **Trofimov, D.G.**, Kirilyuk, I.A., Grigor'ev, I.A., Takahashi, W., Zweier, J.L., Khramtsov, V.V. In Vivo Proton–Electron Double-Resonance Imaging of Extracellular Tumor pH Using an Advanced Nitroxide Probe. // Analytical Chemistry. – 2014. – V.86. – Part 2. – P. 1045 – 1052.

Результаты диссертации доложены на международных и отечественных конференциях:

1. **Трофимов Д.Г.** Синтез 2-(пент-4-нил)-5-пирролидино-4,4-диэтил-4*H*-имидазол-3-оксида. // Научный семинар «Химия гетероциклических соединений», посвящённый

85-летию со дня рождения чл.-корр. АН СССР В.П. Мамаева: Сборник тезисов. – Новосибирск. – 30 ноября – 2 декабря 2010 г. – С. 35.

2. **Трофимов Д.Г.** Синтез гидрофильных спиновых зондов на основе нитроксильных радикалов ряда имидазолина. // Материалы XLIX международной научной студенческой конференции «Студент и научно-технический прогресс»: Сборник тезисов. – Новосибирск. – 30 ноября – 1 декабря 2011 г. – С. 73.
3. Kirilyuk, I.A., Zhurko, I.F., **Trofimov, D.G.**, Grigor'ev, I.A. Molecular Design of pH-Sensitive Spin Probes for Biomedical Research. // Current Topics in Organic Chemistry: Book of Abstracts. – Novosibirsk, Russia. – June 6–10, 2011. – P. 28.
4. **Трофимов Д.Г.** Синтез функциональных производных 2-(4-гидроксиметилфенил)-2,5-дигидроимидазол-1-оксидов. // Конкурс молодых учёных НИОХ СО РАН: Сборник тезисов. – Новосибирск. – 16 – 21 апреля 2011. – С. 24.
5. **Трофимов Д.Г.** Синтез спироциклических нитроксильных радикалов из 2-(пент-4-енил)-4*H*-имидазол-3-оксидов. // Материалы 50-й юбилейной международной научной студенческой конференции «Студент и научно-технический прогресс»: Сборник тезисов. – Новосибирск. – 13–19 апреля 2012. – С. 70.
6. **Трофимов Д.Г.**, Морозов, Д.А., Кирилюк, И.А. Реакция 1,3-дипольного циклоприсоединения в синтезе нитроксильных радикалов из 2-(пент-4-енил)-4*H*-имидазол-3-оксидов. // Молодёжная научная школа-конференция «Актуальные проблемы органической химии»: Сборник тезисов. – Новосибирск. – 9–14 июля 2012. – С. 41.
7. Еделева, М.В., Морозов, Д.А., Канагатов, Б., Пархоменко, Д.А., Добрынин, С.А., **Трофимов, Д.Г.**, Кирилюк, И.А., Багрянская, Е.Г. Стерически затруднённые нитроксиды как эффективные медиаторы радикальной контролируемой полимеризации метакриловых мономеров. // Молодёжная научная школа-конференция «Актуальные проблемы органической химии»: Сборник тезисов. – Новосибирск. – 9–14 июля 2012. – С. 63.
8. **Trofimov, D.G.**, Kirilyuk, I.A. New functional derivatives of 2-(4-hydroxymethylphenyl)-2,5-dihydroimidazol-1-oxyls. // 10th International Congress of Young Chemists «YoungChem 2012»: Book of Abstracts. – Gdansk, Poland. – October 10–14, 2012. P. 152.
9. Morozov, D.A., Dobrynin, S.A., **Trofimov, D.G.**, Kirilyuk, I.A. Synthesis of a Spirocyclic Nitroxide Radicals via 1,3-dipolar Cycloaddition Reaction. // VI International Conference «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles»: Book of Abstracts. – Kharkov, Ukraine. – November 12–16, 2012. – O–11.

10. Edeleva, M.V., Morozov, D.A., Kanagatov, B., Parkhomenko, D.A., Dobrynin, S.A., **Trofimov, D.G.**, Kirilyuk, I.A., Bagryanskaya, E.G. New Sterically Hindered Nitroxides as Efficient Mediators in Nitroxide Mediated Polymerization (NMP) of metacrylic monomers. // VI International Conference «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles»: Book of Abstracts. – Kharkov, Ukraine. – November 12–16, 2012. – P–61
11. **Трофимов, Д.Г.** Функционализация пространственно-затруднённых нитроксильных радикалов ряда 2,5-дигидроимидазол-1-оксила. // Молодёжная конференция НИОХ СО РАН, посвящённая 55-летию института: Сборник тезисов. – Новосибирск. – 3–5 декабря 2013. – С. 31.
12. **Трофимов, Д.Г.**, Кирилюк, И.А., Григорьев, И.А. Функционализация пространственно затруднённых нитроксильных радикалов ряда 2,5-дигидроимидазол-1-оксила. // Уральский научный форум «Современные проблемы органической химии»: Сборник тезисов. – Екатеринбург. – 8–12 июня 2014. – С. 75.
13. Kirilyuk, I.A., **Trofimov, D.G.**, Zhurko, I.F., Grigor'ev, I.A. Nitroxide pH-sensitive spin labels and spin probes : recent, advances and prospects. // VII International Conference on Nitroxide Radicals (SPIN – 2014): Book of Abstracts. – Zelenogradsk, Kaliningrad region, Russia. – September 14–20, 2014. – P. 45.
14. Morozov, D.A., Dobrynin, S.A., **Trofimov, D.G.**, Kirilyuk, I.A. Intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition reaction in the sterically shielded nitroxides synthesis. // VII International Conference on Nitroxide Radicals (SPIN – 2014): Book of Abstracts. – Zelenogradsk, Kaliningrad region, Russia. – September 14–20, 2014. – P. 47.
15. **Trofimov, D.G.**, Kirilyuk, I.A., Grigor'ev, I.A. Derivatives of 4-amino-2,5-dihydroimidazole-1-oxyl with functional groups at positions 2 and 4. // VII International Conference on Nitroxide Radicals (SPIN – 2014): Book of Abstracts. – Zelenogradsk, Kaliningrad region, Russia. – September 14–20, 2014. – P. 98.
16. **Трофимов Д.Г.** Синтез 2,5-дигидроимидазол-1-оксидов, содержащих функциональные заместители в положениях 2 и 4 гетероцикла. // Молодёжная конференция НИОХ СО РАН, посвящённая 90-летию со дня рождения чл.-корр. АН СССР В.П. Мамаева: Сборник тезисов. – Новосибирск. – 1–3 декабря 2015. – С. 38.

Вклад соискателя в синтетическую часть публикации 1 заключается в апробации последовательности «введение пент-4-енильного заместителя – внутримолекулярное 1,3-диполярное циклоприсоединение – раскрытие изоксазолидинового цикла – окисление» в 4*H*-имидазол-3-оксидах посредством синтеза спироциклического нитроксида и алкоксиамина на его основе, интерпретации и обсуждения результатов. В публикациях 2–

4 вклад соискателя в синтетическую часть является основным и состоит в постановке проблемы, планировании исследований, проведении синтеза, анализе, интерпретации и обсуждении результатов.

Во время выполнения диссертационной работы Трофимов Д.Г. проявил себя как самостоятельный и квалифицированный исследователь, являлся исполнителем проекта ФЦП, грантов РФФИ и РНФ, неоднократно удостоивался призовых мест в конкурсах молодых учёных НИОХ, руководил выполнением курсовых работ студентами II курса ФЕН НГУ, преподавал в СУНЦ НГУ (семинары по общей, неорганической и органической химии и лабораторные работы по общей и неорганической химии для учащихся 10-11 классов), являлся членом жюри Всесибирской олимпиады школьников по химии, членом жюри Регионального и, в 2015 г., Заключительного этапа Всероссийской олимпиады школьников по химии.

Диссертация «Новые стерически затруднённые нитроксильные радикалы из 4H-имидазол-3-оксидов» Трофимова Дмитрия Геннадьевича 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 36 чел., в том числе: докторов наук – 11 чел., кандидатов наук – 24 чел., без учёной степени – 1 чел.

Результаты голосования: «за» – единогласно.

Протокол заседания № 5.

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



Третьяков Е.В.

Секретарь семинара
к.х.н.



Оськина И.А.