

ОТЗЫВ

официального оппонента Метелицы Анатолия Викторовича на диссертацию Панченко Павла Александровича «Разработка флуоресцентных фотохромных, сенсорных систем и тераностиков на основе производных 1,8-нафталимида», представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия и специальности 1.4.4. Физическая химия

Актуальность темы диссертационного исследования Панченко Павла Александровича, посвященного проблемам разработки сенсорных, фотохромных систем и тераностиков с флуоресцентной сигнальной функцией, не вызывает сомнений. Очевидно, что текущие и долгосрочные задачи в области детектирования катионов металлов и анионов в объектах окружающей среды и биологических системах, визуализации биохимических процессов, в том числе на клеточном уровне, а также фотодинамической терапии с использованием тераностики, стоящие перед химиками невозможно решить без создания стратегии, направленной на разработку подходов в области синтеза полифункциональных молекулярных систем, включающих наряду с флуоресцирующим ядром, рецепторные, фотохромные либо фотосенсибилизирующие фрагменты, на основе детального изучения процессов дезактивации энергии электронного возбуждения в таких системах.

Выделенные соискателем проблемы:

- недостаток ассортимента сенсорных реагентов, способных при образовании комплекса с анализируемым субстратом изменять свои спектральные характеристики;
 - ограниченный круг молекулярных систем с фотоуправляемой флуоресцентной функцией;
 - в области фотосенсибилизаторов невысокая эффективность флуоресценции и сопутствующая генерация синглетного кислорода в режиме флуоресцентной диагностики,
- подтверждают актуальность проблемы исследования как с фундаментальной, так и практической точки зрения и определяют необходимость ее решения посредством разработки концепции создания полифункциональных молекулярных систем с

заданными свойствами на основе эффективно флуоресцирующего ядра. В качестве такого ядра обосновано использование 1,8-нафталимида.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Обоснованность научных положений диссертационного исследования определяется совокупностью нескольких значимых факторов, в том числе: а) опорой на прочный методологический фундамент, образуемый комплексным использованием системного, логического, информатического подходов; б) использованием междисциплинарного подхода, включающего применение методов органической химии, физической химии, медико-биологических исследований; в) широкой апробированностью применяемых автором методик в отечественной и зарубежной исследовательской практике. Применяемые автором теоретические и экспериментальные методы исследований, отвечающие теме, цели, задачам и гипотезе исследования, позволили достаточно широко и системно представить полученные результаты. Ключевые положения диссертационного исследования прошли успешную апробацию посредством представлений на научных конференциях различного уровня, а также публикаций в зарубежных и отечественных высокорейтинговых журналах.

Достоверность полученных результатов обеспечивается непротиворечивостью исходных теоретических положений и сделанных выводов с опорой на практический опыт автора в области органического синтеза и физико-химических исследований; согласованностью методологических и теоретических позиций исследования; соблюдением норм и требований, предъявляемых к синтетическим и физико-химическим исследованиям современной наукой; репрезентативностью экспериментальных выборок, использованием методов математической статистики.

Конкретные рекомендации по использованию выводов и результатов исследования.

Использование разработанных методик синтеза производных 1,8-нафталимида, содержащих ионофорный фрагмент, фотохромных 4-стирил- и пирано-1,8-нафталимидов с гибридной хромофорной системой, бисхромофорных систем на основе производных нафталимида и бактериохлорина.

Применение разработанных хемосенсоров, дитиакраун-эфирных производных 1,8-нафталимида, на катионы ртути и серебра в водных растворах.

Возможность анализа содержания ионов металлов в живых клетках на основе краунсодержащих биснафталимидных производных.

Использование фотомодуляции флуоресценции нафталимидного хромофора в составе гибридной системы, содержащей фрагмент нафтопирана для методов сверхдифракционной наноскопии.

Конъюгаты бактериохлорина и нафталимида обладающие свойствами тераностиков для фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики могут найти применение как средства неинвазивной визуализации и терапии в онкологии.

Полученные результаты могут быть использованы в спецкурсах по органическому синтезу и физической химии.

Содержание диссертации и ее завершенность. Традиционная структура текста диссертации включает: введение (общая характеристика диссертационной работы), литературный обзор, обсуждение полученных результатов, экспериментальную часть, заключение, а также обширный библиографический список (551 источник). Текст диссертации содержит большое количество схем (108), таблиц (27) и рисунков (112), что свидетельствует об умении диссертанта обобщать и систематизировать научные знания и представлять их в наглядной форме.

Во введении (общей характеристике диссертационной работы) обоснована актуальность темы исследования, дан анализ теоретических предпосылок. Диссертантом методически грамотно сформулированы цели и задачи, объект и предмет исследования. Положения, выносимые на защиту, логически связаны с научной новизной, теоретической и практической значимостью исследования. Во введении также приведены сведения о научной достоверности и апробации полученных результатов на конференциях и в публикациях.

Литературный обзор диссертационного исследования посвящен рассмотрению современного состояния исследований производных 1,8-нафталимида их использования в качестве хемосенсоров, создания на их основе фотомодулируемых флуорофоров, а также молекулярных систем для флуоресцентной визуализации объектов биологической природы. Автором выделены способы получения производных 1,8-нафталимида и структурные особенности проявления их спектрально-

флуоресцентных свойств. В тексте главы раскрыты существующие научные представления и накопленные теоретические знания о принципах дизайна оптических сенсоров, приведены основные механизмы генерации оптического отклика и включены примеры сенсорных устройств. Изложены принципы построения молекулярных систем с фотоуправляемой флуоресценцией. Дано представление о флуоресцентных метках для белковых молекул, а также реагентах для визуализации доставки лекарственных препаратов. Особый интерес вызывают выявленные диссертантом затруднения, тенденции и перспективы развития сенсорных систем, фотоуправляемых флуорофоров, флуоресцентных реагентов на основе 1,8-нафталимида.

Глава “*Обсуждение результатов*” представляет результаты двух планового исследования в области синтеза производных 1,8-нафталимида и исследования процессов дезактивации энергии электронного возбуждения в них и продуктах их взаимодействия с катионами металлов, либо объектами биологической природы и включает три тематических блока: флуоресцентные хемосенсоры, молекулярные системы с фотоуправляемой флуоресценцией и бисхромофорные системы для комбинированной флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии.

В части относящейся к флуоресцентным хемосенсорам сообщается о синтезе новых производных нафталимида, содержащих фрагмент бензо-15-краун-5- и *N*-фенилаза-15-краун-5-эфира, бензодитиа-15-краун-5- и *N*-фенилазадитиа-15-краун-5-эфира, дитиакраунсодержащих производных 1,8-нафталимида, 4-метоксинафталимидов, содержащих салицилиденаминогруппу и ВАРТА-фрагмент при имидном атоме азота нафталимидного ядра, производного нафталимида с дипирролилметановым фрагментом, бисхромофорных систем на основе краунсодержащих производных 4-амино- и 4-(ацетил)амино-1,8-нафталимида. Для всех полученных соединений было проведено базовое спектрально-абсорбционное и спектрально-флуоресцентное исследование и в каждой из групп установлены структурно обусловленные корреляции их свойств. Представлены результаты изучения хемосенсорных возможностей синтезированных соединений на основе рассмотрения их взаимодействия с катионами металлов, в том числе, и в водных средах. Исследование процессов комплексообразования включало определение состава, констант устойчивости комплексных соединений, абсорбционные и флуоресцентные характеристики комплексов металлов, установление механизма диагностического

отклика. О высоком профессионализме диссертанта свидетельствует понимание проблемы гидролиза солей по катиону, приводящего к закислению раствора и искажению результирующего эффекта. Следует отметить полученные важные результаты по изучению сенсорных свойств дитиакраунсодержащих производных нафталимида с *N*-фенилазидитиакраун-эфирной группой, свидетельствующие о возможности их использования в качестве селективных РЕТ-хемосенсоров на катионы Hg^{2+} и Ag^+ в водном растворе на уровне их ПДК. Отдельного внимания заслуживает разработка полимерного сенсорного материала на основе азакраун-содержащего производного нафталимида, включающего липофильный фрагмент, для определения ионов серебра. Другой интересный результат связан с разработкой селективного хемосенсора на основе производного нафталимида с дипирролилметановым фрагментом на сульфат-анион, способного в водном растворе демонстрировать существенное разгорание флуоресценции по РЕТ-механизму. Интересный фрагмент посвящен изучению резонансного переноса энергии электронного возбуждения в бисхромофорных системах на основе краунсодержащих производных 4-амино- и 4-(ацетил)амино-1,8-нафталимида с использованием метода разрешенной спектроскопии.

Соединения с фотоуправляемой флуоресценцией представлены гибридной молекулярной системой, сочетающей флуоресцентный нафталимидный и фотохромный нафтопирановый фрагменты, супрамолекулярной фотохромной системой на основе 4-аминозамещенного нафталимида и краунсодержащего бензопирана, а также флуорофорами ряда 4-стирил-1,8-нафталимида, которые были получены автором в ходе диссертационного исследования. Исследования позволили установить существование фотоиницированных процессов, которые наряду с флуоресценцией демонстрируют фотохромные превращения. Установлены спектрально-абсорбционные и спектрально-флуоресцентные характеристики исходных и фотоиндуцированных изомерных форм, определены характеристики фотохромных превращений – квантовые выходы фотореакций, константы скоростей термических релаксационных процессов. Интересные исследования проведены по влиянию природы большого числа растворителей на процессы дезактивации энергии электронного возбуждения в соединениях ряда 4-стирил-1,8-нафталимида. Значимым

представляется результат, свидетельствующий о том, что гибрид нафтопирана и нафталимида способен к проявлению фотоуправляемой флуоресценции.

Раздел, посвященный системам для комбинированной флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии включает синтез бисхромофорных производных, сочетающих фрагменты 1,8-нафталимида и бактериохлорина. Комбинированное исследование, включающее стационарные абсорбционные и флуоресцентные методики, оптическую спектроскопию с временным разрешением, а также квантово-химическое моделирование позволило описать процессы, сопровождающие дезактивацию возбужденных состояний. Значительная часть данного раздела посвящена несомненно важным биологическим исследованиям конъюгатов 1,8-нафталимида и бактериохлорина. Было продемонстрировано успешное применение конъюгатов для фотодинамической терапии. Этот факт, наряду с возможностью флуоресцентной визуализации внутриклеточных процессов, происходящих в процессе терапевтических манипуляций, позволяет рассматривать полученные конъюгаты как препараты для тераностики. Биомедицинская направленность исследований была усилена изучением применения гибридных наночастиц с ап-конверсионной люминесценцией для флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии. В качестве фотосенсибилизатора применен *N*-аминобактериопурпуринимид, а флуорофора – производное 4-пиразолинил-1,8-нафталимида, которые ковалентно закреплялись на поверхности неорганической частицы NaYF₄:Er,Yb,Tm. Подобный гибридный препарат продемонстрировал эффективное воздействие на раковые клетки.

Экспериментальная часть содержит подробное описание проведенной исследователем опытно-экспериментальной работы. Представлены аппаратные методы, которые использовались для подтверждения структуры синтезированных соединений среди них ¹H и ¹³C ЯМР спектроскопия, масс-спектрометрия в различной конфигурации, включая масс-спектрометрию высокого разрешения, ИК спектроскопия, спектрофотометрия, спектрофлуориметрия, рентгеноструктурный анализ, элементный анализ. Приведены методики синтеза и спектральные данные, подтверждающие строение более 130 промежуточных и целевых продуктов. Физико-химические спектральные исследования проводились как при использовании методов стационарной фотохимии, так и с применением уникальных установок с фемтосекундным временным разрешением, позволяющих

анализировать фотофизические процессы непосредственно после фемтосекундного импульса возбуждения. Среди них время-разрешенная флуоресцентная спектроскопия и время-разрешенная абсорбционная спектроскопия. Диссертант наряду с аппаратурными экспериментальными методами для интерпретации полученных результатов применял методы квантово-химического моделирования.

С точки зрения **новизны и значимости** полученных результатов для теории и практики органической и физической химии, следует выделить ряд моментов, расцениваемых нами как очевидные достоинства диссертационного исследования:

- Разработаны методы синтеза и впервые получены производные 4-амино-, 4-(ацил)амино-, 4-метокси и 4-пиразолинил-1,8-нафталимида, содержащие при имидном атоме азота дикарбоксиимидной группировки фрагменты 15-краун-5-эфира с различным сочетанием N-, O- и S-гетероатомов в составе макроцикла, а также открытоцепные рецепторные фрагменты на основе 1,2-бис(*орто*-аминофенокси)этан-*N,N,N',N'*-тетрауксусной кислоты, салицилиденамина и дипирролилметана. Показано, что синтезированные соединения представляют собой хемосенсорные молекулярные системы с флуоресцентным сигнальным откликом, возникающим в результате комплексообразования с катионами металлов.

- Разработаны методы синтеза и получены неописанные ранее гибридные фоточувствительные системы на основе нафталиimidного флуорофора и фрагментов нафтопирана и стирилового красителя. Установлено, что полученные полифункциональные молекулярные системы демонстрируют фотоуправляемую флуоресценцию и могут рассматриваться в качестве флуоресцентных молекулярных переключателей.

- Разработаны методы синтеза и впервые получены, и исследованы конъюгаты нафталиimidных флуорофоров и фотосенсибилизатора бактериохлорина. Продемонстрировано успешное применение конъюгатов для фотодинамической терапии, что позволяет рассматривать их как новые перспективные препараты для тераностики.

- Получены гибридные наночастицы на основе неорганического ядра $\text{NaYF}_4:\text{Er}, \text{Yb}, \text{Tm}$ и включающие ковалентно связанные с ним *N*-аминобактериопуринимид и производное 4-пиразолинил-1,8-нафталимида, которые демонстрируют ап-конверсионную люминесценцию. Полученный

гибридный препарат оказывает эффективное воздействие на раковые клетки в режиме фотодинамической терапии.

В целом, можно утверждать, что в рамках представленного диссертационного исследования Панченко Павлом Александровичем решается весьма актуальная и перспективная проблема разработки сенсорных, фотохромных систем и фотосенсибилизаторов с флуоресцентной сигнальной функцией, обусловленная большой востребованностью подобных реагентов для детектирования катионов металлов и анионов в объектах окружающей среды и биологических системах, для визуализации биохимических процессов, в том числе на клеточном уровне, а также для осуществления фотодинамической терапии с возможностью флуоресцентной навигации. Текст диссертации показывает, что диссертантом выработан собственный концептуальный и методологический взгляд на проблему разработки молекулярных систем удовлетворяющим предъявляемым требованиям.

Основное содержание диссертации и научные положения, выносимые на защиту, адекватно отражены в автореферате, для которого характерен научный стиль изложения, четкая логика и структура.

Содержание и результаты диссертационного исследования отражены в 31 статье в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, в том числе 14 – в журналах первого квартиля, и 2 патентах.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертационного исследования. Положительно оценивая диссертационное исследование в целом, сформулируем ряд замечаний (преимущественно дискуссионного характера) и вопросов, направленных на уточнение авторской позиции:

1. Текст диссертации мог бы значительно выиграть, если бы структура изложения материала была несколько иной. Сейчас трудно сравнивать свойства синтезированных соединений поскольку они размещены в различных частях главы и следуют за синтезированной группой соединений. Можно было бы поступить иначе дать информацию в целом по синтезу соединений, например в части касающейся хемосенсоров, а далее обсудить отдельно для всех соединений этого раздела их свойства: поглощение, флуоресценцию, ионохромные свойства и т.п. При этом произошла бы “сшивка” влияния структурных особенностей соединений из различных групп на их свойства.

2. Улучшило бы восприятие материала наличие выводов в конце каждого раздела (частично это имеется).

3. Мне кажется недостаточным привлечение аппарата анализа спектров возбуждения флуоресценции при рассмотрении изучаемых процессов, поскольку их учет позволил бы снять ряд спорных вопросов, связанных с отнесением флуоресценции той или иной структуре.

4. Наряду с фотоуправляемой флуоресценцией интересно было бы рассмотреть примеры фотоуправляемых хемосенсоров.

5. Раздел 3.3 важен и интересен, но не в таком объеме.

6. Стр. 143. При комплексообразовании соединения **47** с цинком ступенчатая константа равновесия присоединения второго лиганда к комплексу 1:1 ($\lg K_2 = 5.57$ (8.20 – 2.63) по спектрофотометрическим данным) сильно выше, чем для первой ступени ($\lg K_1 = 2.63$). Обычно соблюдается статистический принцип – присоединение последующего лиганда к центральному иону металла менее выгодно, чем предыдущего. Чем можно объяснить такое отклонение?

7. Автор показал высокое сродство сенсора **57** к сульфат аниону в присутствии других анионов (галогенид-анионы, перхлорат, дигидрофосфат, ацетат). Возможно ли определение сульфат-аниона с помощью сенсора **57** в присутствии сульфит-анионов?

8. В ряде случаев излишне используются термины, возникающие при транслитерации с английского на русский. Например, на с. 241 приводится термин детекция, а почему не детектирование?

9. Излишнее использование жаргонных выражений. Например, с. 180 – “Образующийся при этом фотостационар ... демонстрировал хорошую термическую обратимость”. Вряд ли “фотостационар” способен на это.

10. По тексту делается расшифровка аббревиатур несмотря на то, что это уже сделано в “Списке основных сокращений и обозначений”. Например, с.63, 65, 70.

Заключение о соответствии диссертации критериям Положения о присуждении ученых степеней. Анализ содержания и структуры диссертационного исследования и текста автореферата позволяют признать диссертацию самостоятельным, логически завершенным научным исследованием, в котором предложен один из путей решения актуальной проблемы разработки сенсорных, фотохромных систем и тераностиков с флуоресцентной сигнальной функцией.

Диссертация «Разработка флуоресцентных фотохромных, сенсорных систем и тераностиков на основе производных 1,8-нафталимида» соответствует требованиям пп. 9, 10, 11, 13, 14 положения, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 в действующей редакции, а ее автор, Панченко Павел Александрович, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия и специальности 1.4.4. Физическая химия.

Доктор химических наук

(02.00.04 – физическая химия),

проректор по научной и исследовательской деятельности

Федерального государственного автономного

образовательного учреждения высшего образования

Южный федеральный университет

Метелица Анатолий Викторович

«10» ноя 2023 г.

Контакты:

344006 г. Ростов-на-Дону, ул. Б. Садовая, 105/42.

Тел.: +7 (863)-218-40-00 (доб.10-103)

Факс: +7 (863)-263-87-23

М.тел.: 8(918) 541-71-20

E-mail: avmetelitsa@sfedu.ru

