

ОТЗЫВ

официального оппонента Шириняна Валерика Зармиковича
на диссертационную работу Панченко Павла Александровича на тему:
«Разработка флуоресцентных фотохромных, сенсорных систем и тераностиков на
основе производных 1,8-нафталимида», представленную на соискание
ученой степени доктора химических наук по специальностям
1.4.3 – «органическая химия» и 1.4.4 – «физическая химия».

Диссертационная работа **Панченко П. А.** направлена на синтез, фотохимические и фотофизические исследования новых бифункциональных органических соединений на основе производных 1,8-нафталимида, содержащих наряду с флуоресцентным остатком рецепторные или фотохромные фрагменты.

Актуальность и практическая важность представленной диссертационной работы не вызывает сомнений, поскольку predetermined выбором темы. Дизайн, синтез и исследование физико-химических свойств органических флуоресцентных соединений являются важнейшей фундаментальной задачей современной органической и физической химии. Органические фотоактивные вещества широко исследуются для создания на их основе элементов солнечных батарей, флуоресцентных хемосенсоров, электролюминесцентных устройств, систем записи и хранения информации. В последнее десятилетие такие вещества активно применяются в медицине и биологии для оптической визуализации протекающих в организме процессов и направлены на создание комбинированных препаратов для флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии.

Общая структура работы.

Диссертационная работа Панченко П. А. выполнена в Лаборатории фотоактивных супрамолекулярных систем Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук (научный консультант – проф. Федорова О. А.), часть работы выполнена в рамках научного сотрудничества: биологические исследования конъюгатов 1,8-нафталимида и бактериохлорина были выполнены в Институте биоорганической химии им. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, в Московском научном исследовательском онкологическом институте им. П. А. Герцена и в Российском национальном исследовательском медицинском

университете им. Н. И. Пирогова. Синтез и исследования гибридных наночастиц с ап-конверсионной люминесценцией проводились в Университете Валенсии (Валенсия, Испания).

Рецензируемая работа состоит из Введения (Общая характеристика диссертационной работы), Литературного обзора, Обсуждения результатов, Экспериментальной части, Заключения (Выводы и Перспективы дальнейшего развития темы диссертационной работы) и Списка цитируемой литературы, включающего 551 наименование. Работа изложена на 406 страницах, содержит 108 схем, 27 таблиц, 112 рисунков, опубликована в 31 научных статьях, рекомендованных ВАК (1 обзор и 30 экспериментальных статей) и прошла апробацию на многочисленных международных и российских научных конференциях.

В первой главе (Общая характеристика диссертационной работы) автором четко сформулированы цели и задачи исследования, обоснованы актуальность проводимой работы, ее научная новизна и практическая значимость, дана информация о структуре диссертации, личном вкладе соискателя и апробации работы, опубликованных в рамках ее выполнения научных материалах.

Литературный обзор.

Литературный обзор в докторских диссертациях не является обязательным. Однако, в данной диссертационной работе изложению собственных результатов предпослан написанный на высоком профессиональном уровне полноценный литературный обзор, посвященный методам синтеза и спектральным свойствам органических флуоресцентных соединений на основе 1,8-нафталимида и созданию на их основе оптических хемосенсоров на катионы, гибридных фотоактивных систем с фотоуправляемыми спектральными свойствами, сочетающих флуорофорные и фотохромные фрагменты, а также препаратов биомедицинского назначения, в которых нафталиimidный хромофор выступает в роли средства флуоресцентной визуализации.

В диссертации были сформулированы следующие **основные цели и задачи**:

-синтез и исследование влияния комплексообразования на оптические характеристики бифункциональных соединений, включающих флуоресцентный 1,8-нафталиimidный фрагмент и рецепторы на основе краун-эфиров;

- дизайн и синтез гибридных флуоресцентных фотохромов на основе 1,8-нафталимида, содержащих фрагменты нафтопирана или стирилового красителя и исследование модуляций флуоресцентных свойств с использованием обратимой фотохимической реакции.
- разработка и исследование фотофизических и биологических свойств бисхромофорных тераностиков на основе конъюгатов нафталиimidных красителей и бактериохлорина для фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики.

Научная новизна и практическая значимость.

Научная новизна рецензируемой работы состоит в разработке новых бифункциональных соединений, содержащих наряду с флуоресцентным 1,8-нафталиimidным остатком фрагменты 15-краун-5-эфира с различным сочетанием N-, O- и S-гетероатомов в составе макроцикла в качестве рецепторов. Фотофизические исследования полученных соединений показали, что комплексообразование с катионами металлов по краун-эфирному фрагменту хемосенсоров «нафталиimid – рецептор» вызывает разгорание флуоресценции нафталиimidного остатка, обусловленное подавлением процесса фотоиндуцированного переноса электрона (PET). При этом квантовый выход флуоресценции может быть контролирован с помощью варьирования электронодонорных свойств рецептора и π -дефицитного характера флуорофорного остатка.

Важным достижением с точки зрения практического применения исследуемых хемосенсоров являются исследования фотофизических свойств в водных растворах и в полимерных композитах. Лучшие результаты были получены для дитиакраун-эфирных производных 1,8-нафталиимида, показавших высокую селективность по отношению к катионам ртути (II) и серебра в водном растворе на уровне их ПДК. Эти соединения были запатентованы.

Отдельного внимания заслуживает разработка флуоресцентного хемосенсора на сульфат-анион в водной среде. Такая задача является на порядок сложнее, чем разработка хемосенсоров на катионы металлов, поскольку в водном окружении координация посредством водородных или ионных связей вследствие конкуренции между рецептором и присутствующими в огромном избытке молекулами воды оказывается малоэффективной. Диссертантом был проведен весьма рациональный дизайн структуры флуоресцентного хемосенсора с учетом координационных

особенностей выбранного рецептора и флуоресцентного остатка. С одной стороны, присутствие в структуре хемосенсора аминогрупп способных протонироваться обеспечило электростатическую стабилизацию комплекса с сульфат-анионом, а с другой стороны наличие двух одинаковых флуорофорных фрагментов, чувствительных к рН, обеспечило дополнительный эффект увеличения интенсивности флуоресценции. Предложенная стратегия разработки флуоресцентных сенсоров с «OFF → ON»-откликом на отрицательно заряженный аналит в сочетании с возможностью работы сенсора в сильно конкурентной среде (H₂O) является весьма перспективной и может быть распространена на другие анионные рецепторы.

Большой заслугой диссертанта является разработка и исследование фотохимических и фотофизических свойств флуоресцентных фотохромов на основе 1,8-нафталимида, содержащих в качестве фотохромного остатка нафтопирановый или стириловый остатки. Исследование фотохромных свойств полученных флуоресцентных нафтопиранов показало, что флуоресценция нафталиimidного фрагмента в соединении может переключаться между состояниями «ON» и «OFF» за счет переходов между циклической и открытыми формами, которые индуцируются облучением. При фотопереключении образуется открытая форма фотохрома, спектр поглощения которой перекрывается со спектром флуоресценции нафталимида, что приводит к переносу энергии на мероцианин и тушению флуоресценции нафталиimidного остатка. Максимальное уменьшение интенсивности эмиссионного сигнала было достигнуто в фотостационарном состоянии и составило 36%.

Возможность фотопереключения флуоресценции нафталиimidного остатка была продемонстрирована также с использованием супрамолекулярного подхода. Для этой цели был получен 4-аминонафталиimidный флуорофор с аммонийной группой в составе *N*-алкильного фрагмента и краунсодержащий нафтопиран. Исследование фотохимических и спектральных свойств комплекса краунсодержащего нафтопирана с 4-аминонафталиimidом, содержащего аммонийный фрагмент показало, что такая супрамолекулярная структура обладает фотохромными свойствами, хотя имеет место ослабление этих характеристик по сравнению с исходным фотохромным нафторираном. Достоинством супрамолекулярного

подхода фотопереключения флуоресценции по сравнению с разработкой флуоресцентных фотохромов является значительно более простой отдельный синтез фотохромного и флуоресцентного компонентов, а также возможность легко варьировать эти компоненты.

Безусловно важным достижением данной работы как с точки зрения фундаментальных исследований, так и практического применения является разработка новых конъюгатов на основе нафталимидных флуорофоров и фотосенсибилизатора бактериохлорина и исследование их фотофизических и биологических свойств. Полученные бисхромофорные тераностики для фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики были исследованы на биологических объектах *in vitro* и *in vivo*. Было показано, что конъюгация нафталимидных красителей с фотосенсибилизатором не снижает фотодинамической эффективности последнего: бисхромофорные системы сохраняют способность проникать в клетки, демонстрируют низкую темновую токсичность и высокую фотодинамическую эффективность в клеточных испытаниях и опытах *in vivo*. Установлено, что конъюгаты бактериохлорина и нафталимида являются перспективными терапевтическими и диагностическими агентами, так как позволяют получать флуоресцентные изображения раковых клеток, опухолей у животных и обладают высокой фотодинамической активностью. Также впервые описаны гибридные наночастицы с ап-конверсионной люминесценцией, модифицированные фотосенсибилизатором и нафталимидным флуорофором для проведения диагностики и терапии при возбуждении светом инфракрасной (ИК) области.

Достоверность полученных результатов.

Диссертационная работа выполнена на высоком научном и экспериментальном уровне. В экспериментальной части приведены исчерпывающие данные, необходимые для анализа и понимания полученных автором результатов, а также проверки их достоверности. Результаты рецензируемой работы сомнений не вызывают, поскольку получены на основе квалифицированного применения современных методов органического синтеза и физико-химического исследования. Полученные результаты обсуждены с использованием новейших данных современной химической литературы. Основные положения и выводы диссертации

обоснованы и не вызывают сомнений. Автореферат и публикации полностью отражают содержание диссертации. Таким образом, на основании проведенного анализа можно ответственно заявить, что сформулированная в работе цель автором достигнута, а сопутствующие ей задачи полностью выполнены.

Замечания.

Работа П. А. Панченко выполнена на высоком научном уровне и тщательно оформлена. Принципиальных недостатков в работе не обнаружено. Приводимые ниже замечания носят в значительной степени формальный характер:

1. Гибридные флуоресцентные фотохромы, содержащие нафтопирановый фрагмент получены с весьма низкими выходами (5-8%), что делает их весьма неконкурентными по сравнению с известными флуоресцентными фотохромами.
2. Нет данных о квантовом выходе флуоресценции открытой формы комплекса нафтопирана с нафталимидным флуорофором, поэтому трудно оценить перспективность супрамолекулярного подхода модуляции флуоресценции, хотя с точки зрения синтеза такой подход кажется действительно предпочтительным.
3. В работе нет данных об обратной *Z/E*-изомеризации и о термической стабильности *Z*-формы гибридных стироловых флуорофоров, хотя приведены квантовые выходы прямой и обратной реакции изомеризации.
4. Несмотря на перспективность полученных по клик-реакции конъюгатов в качестве терапевтических и диагностических агентов, большинство из них синтезированы в небольших количествах 19-25 мг, загрузки очень небольшие и нет данных о масштабируемости данного протокола.
5. Схема 1 стр. 22 (в литературном обзоре) плохо читаема и недостаточно информативна, заместители X и Y не расшифрованы, поэтому трудно понять о каких реакциях идет речь.
6. Нафтопирановые фотохромы являются весьма удачной платформой для разработки гибридных флуоресцентных фотохромов, однако выбор фенильного заместителя в качестве арильных остатков не совсем оправдан, поскольку хорошо известно, что хорошими фотохромными свойствами при комнатной температуре обладают нафтопираны с электронодонорными арильными остатками.

Следует подчеркнуть, что сделанные замечания касаются лишь оформления и обсуждения результатов работы, но не ставят под сомнение основные выводы

исследования и не снижают общей высокой оценки работы, которая является существенным и оригинальным вкладом в химию флуоресцентных и фотохромных соединений.

Заключение.

На основании проведенного анализа можно заключить, что диссертационная работа Панченко Павла Александровича «Разработка флуоресцентных фотохромных, сенсорных систем и тераностиков на основе производных 1,8-нафталимида» является завершенным научным трудом, носящим междисциплинарный характер. По своей структуре и форме изложения диссертация Панченко П. А. полностью соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 в действующей редакции, предъявляемым к научно-квалификационным работам на соискание ученой степени доктора химических наук, а ее автор, Панченко Павел Александрович, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальностям 1.4.3 – «органическая химия» и 1.4.4 – «физическая химия».

Официальный оппонент:

Ширинян Валерик Зармикович, доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории гетероциклических соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН) 119991, Москва, Ленинский пр. 47, Телефон: +7(499)-135-88-40; E-mail: shir@ioc.ac.ru

Доктор химических наук,
ведущий научный сотрудник
10.05.2023



Ширинян В. З.

Подпись ведущего научного сотрудника

Шириняна В.З. заверяю:

Ученый секретарь ИОХ РАН



Корщевац И. К.