

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.161.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ ИНСТИТУТ
ЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ИМ. А. Н. НЕСМЕЯНОВА
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК, ПО ДИССЕРТАЦИИ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 30 мая 2023 г. № 12

О присуждении Панченко Павлу Александровичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени доктора химических наук.

Диссертация «Разработка флуоресцентных фотохромных, сенсорных систем и тераностиков на основе производных 1,8-нафталимида» по специальностям 1.4.3 – «органическая химия» и 1.4.4 – «физическая химия» принята к защите 20 февраля 2023 г. (протокол заседания № 3) диссертационным советом 24.1.161.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук, 119334, Москва, ул. Вавилова, д. 28 стр. 1, приказ о создании диссертационного совета № 105/НК от 11.04.2012.

Соискатель, Панченко Павел Александрович, 07 октября 1985 года рождения. В 2008 году соискатель окончил Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева, г. Москва. Диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук на тему «Синтез и катионоуправляемые фотофизические свойства краунсодержащих производных 4-амино- и 4(ацил)амино-1,8-нафталимида» защитил в 2011 году в диссертационном совете, созданном на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук, работает старшим научным сотрудником в Федеральном

государственном бюджетном учреждении науки Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук.

Диссертация выполнена в лаборатории фотоактивных супрамолекулярных систем Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук.

Научный консультант – доктор химических наук, профессор, Федорова Ольга Анатольевна, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук, лаборатория фотоактивных супрамолекулярных систем, заведующая лабораторией.

Официальные оппоненты:

Ширинян Валерик Зармикович, доктор химических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН), лаборатория гетероциклических соединений, ведущий научный сотрудник,

Аверин Алексей Дмитриевич, доктор химических наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова (МГУ имени М. В. Ломоносова), химический факультет, кафедра органической химии, ведущий научный сотрудник,

Метелица Анатолий Викторович, доктор химических наук, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Южный федеральный университет (ЮФУ), проректор по научной и исследовательской деятельности

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической кинетики и горения им. В. В. Воеводского Сибирского отделения Российской академии наук (ИХКГ

СО РАН), г. Новосибирск, в своем положительном отзыве, утвержденном директором ИХКГ СО РАН, доктором химических наук, Онищуком Андреем Александровичем и составленном ведущим научным сотрудником лаборатории фотохимии, доктором физико-математических наук, Глебовым Евгением Михайловичем, указала, что диссертационная работа Панченко П. А. представляет собой завершённое научное исследование, выполненное на высоком профессиональном уровне, и соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. в действующей редакции, а автор заслуживает присуждения степени доктора химических наук по специальностям 1.4.3 – «органическая химия» и 1.4.4 – «физическая химия».

Соискатель имеет 41 опубликованную работу, в том числе по теме диссертации опубликовано 33 работы, из них 2 патента и 31 работа в рецензируемых научных изданиях (30 экспериментальных статей и 1 обзор).

Основные работы:

- 1) **Panchenko P. A.**, Fedorov Y. V., Fedorova O. A., Jonusauskas G. Comparative analysis of the PET and ICT sensor properties of 1,8-naphthalimides containing aza-15-crown-5 ether moiety // *Dyes Pigm.* – 2013. – Vol. 98. – P. 347-357;
- 2) **Panchenko P. A.**, Fedorov Y. V., Fedorova O. A. Selective fluorometric sensing of Hg²⁺ in aqueous solution by the inhibition of PET from dithia-15-crown-5 ether receptor conjugated to 4-amino-1,8-naphthalimide fluorophore // *J. Photochem. Photobiol. A.* – 2018. – Vol. 364. – P. 124-129;
- 3) **Panchenko P. A.**, Arkhipova A. N., Fedorova O. A., Fedorov Y. V., Zakharko M. A., Arkhipov D. E., Jonusauskas G. Controlling photophysics of styrylnaphthalimides through TICT, fluorescence and *E,Z*-photoisomerization interplay // *Phys. Chem. Chem. Phys.* – 2017. – Vol. 19. – P. 1244-1256;
- 4) **Panchenko P. A.**, Grin M. A., Fedorova O. A., Zakharko M. A., Pritnov D. A., Mironov A. F., Arkhipova A. N., Fedorov Y. V., Jonusauskas G., Yakubovskaya R. I., Morozova N. B., Ignatova A. A., Feofanov A. V. A novel bacteriochlorin–

styrylnaphthalimide conjugate for simultaneous photodynamic therapy and fluorescence imaging // *Phys. Chem. Chem. Phys.* – 2017. – Vol. 19. – P. 30195-30206;

5) Francés-Soriano L., Zakharko M. A., González-Béjar M., Panchenko P. A., Herranz-Pérez V., Pritmov D. A., Grin M. A., Mironov A. F., García-Verdugo J. M., Fedorova O. A., Pérez-Prieto J. Nanohybrid for Photodynamic Therapy and Fluorescence Imaging Tracking without Therapy // *Chem. Mater.* – 2018. – Vol. 30. – P. 3677-3682.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

1) **Носовой Эмилии Владимировны**, доктора химических наук, профессора кафедры органической и биомолекулярной химии Химико-технологического института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина (УрФУ); 2) **Щекотихина Андрея Егоровича**, доктора химических наук, заведующего кафедрой органической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева (РХТУ им. Д. И. Менделеева); 3) **Мартынова Александра Германовича**, доктора химических наук, профессора РАН, ведущего научного сотрудника лаборатории новых физико-химических проблем Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт физической химии и электрохимии им. А. Н. Фрумкина Российской академии наук (ИФХЭ РАН); 4) **Кузьмина Владимира Александровича**, доктора химических наук, профессора, заведующего лабораторией процессов фотосенсибилизации Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля Российской академии наук (ИБХФ РАН); 5) **Брагиной Натальи Александровны**, доктора химических наук, профессора кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и

органической химии им. Н. А. Преображенского института тонких химических технологий Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования МИРЭА – Российский технологический университет (РТУ МИРЭА) и **Суворова Никиты Владимировича**, кандидата химических наук, доцента кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н. А. Преображенского института тонких химических технологий Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования МИРЭА – Российский технологический университет (РТУ МИРЭА); 6) **Багрянской Елены Григорьевны**, доктора физико-математических наук, профессора, директора Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН); 7) **Мамардашвили Нугзара Жораевича**, доктора химических наук, профессора, заместителя директора по научной работе, заведующего лабораторией «Координационная химия макроциклических соединений» Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт химии растворов им. Г. А. Крестова Российской академии наук (ИХР РАН);

В отзывах указывается, что диссертационная работа Панченко П. А. является актуальной, несомненно, обладает научной новизной и практической значимостью. Работа посвящена синтезу и исследованию спектрально-люминесцентных свойств оптических молекулярных устройств различного типа на основе производных 1,8-нафталимида (сенсоров, тераностиков для фотодинамической терапии, флуоресцентных фотохромов), имеет междисциплинарный характер, включает как синтез сложных по структуре органических компонент устройств, так и исследования фотофизических, фотохимических и фотобиологических свойств полученных систем. Автор работы заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по

специальностям 1.4.3 – «органическая химия» и 1.4.4 – «физическая химия».

Все отзывы положительные, содержат незначительные замечания.

1) На стр. 20 отмечается, что введение краун-эфирных заместителей в состав *N*-арильного фрагмента производных 1,8-нафталимида практически не изменяло положения максимумов полос в спектрах поглощения и флуоресценции, однако объяснение отсутствия спектральных сдвигов в тексте отсутствует.

2) При обсуждении спектрально-люминесцентных свойств производных 4-стирил-1,8-нафталимида автор отмечает, что одним из каналов релаксации локально-возбужденного S_1 -состояния данных соединений является вращение молекулярных фрагментов относительно формально простой σ -связи, приводящее к образованию ТИСТ-состояния, при этом соответствующая связь на рис. 15 маркируется стрелкой. Не совсем понятно, почему автором был выбран именно такой вариант образования скрученного состояния, ведь формально простых связей в структуре стирилового фрагмента, вокруг которых возможно вращение, имеется несколько.

3) Тяжело читается название. Проще было бы, например, вот так: «Разработка флуоресцентных тераностиков, фотохромных и сенсорных систем на основе производных 1,8-нафталимида».

4) Нумерация соединений выглядит не совсем удобной для восприятия логики синтеза – так, на схеме 1 *n*-аминофенил-замещенные 15-краун-5-аза-эфиры **6a-g** используются в качестве реагентов в реакции с ангидридами **1** и **7**, при этом получают производные **2a-d**, **4a-d**, **5a-d**. При этом реакции получения этих эфиров даны на схеме 3. Некоторые коммерчески доступные базовые соединения, такие как хлорэтанол и катехол пронумерованы (схема 6), а некоторые – например, нетривиальный дихлорангидрид дипирролилметандикарбоновой кислоты (схема 10) не имеет номера.

5) При создании (бис)хромофорной системы бактериохлорин-нафталимид предполагается, что их различные фотофизические свойства позволят проводить фотодиагностику и фотодинамическую терапию одновременно.

Однако было показано, что за счет процесса FRET наличие бактериохлорина в составе молекулы снижает флуоресценцию нафталимида при наличии спейсеров различной длины. В работе показано, что флуоресценция нафталимида появляется лишь после разрушения конъюгата за счет АФК. Тогда возникает вопрос: какова роль флуоресцентной диагностики после проведения сеанса ФДТ?

6) В эксперименте *in vivo* для конъюгатов бактериохлорина с нафталимидным красителем было показано, что нафталимидный фрагмент выполняет роль светособирающей антенны и увеличивает эффективность ФДТ при облучении сине-зеленым светом. Глубина проникновения такого света внутрь тканей невысока и не позволяет осуществлять ФДТ солидных опухолей. При облучении красным светом, который способен проникать в ткани гораздо глубже, разницы в эффективности между полученными конъюгатами и исходным бактериохлорином не было. Каким образом в таком случае возможно практическое применение полученных конъюгатов в ФДТ онкологических заболеваний?

7) В качестве замечания к тексту автореферата можно выделить отсутствие количественных данных по токсичности соединения **74**, поскольку в тексте автореферата указано лишь, что «темновая токсичность практически отсутствовала».

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что д.х.н. Аверин А. Д., д.х.н. Ширинян В. З. и д.х.н. Метелица А. В. являются крупными специалистами в области физической органической химии и авторами большого числа публикаций по синтезу и исследованию свойств флуоресцентных рецепторов и фотохромов. Их квалификация позволяет им адекватно оценивать достоверность и значимость результатов диссертационной работы.

Выбор ведущей организации обосновывается тем, что Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической кинетики и горения им. В. В. Воеводского Сибирского отделения Российской

академии наук является одним из ведущих центров исследований в области химической физики, включая фундаментальные аспекты нанотехнологий, супрамолекулярной химии, фотохимии, молекулярной электроники, биофизики и биомедицины.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработаны методы синтеза неизвестных ранее производных 1,8-нафталимида, содержащих ионофорный фрагмент, фотохромных 4-стирил- и пирано-1,8-нафталимидов с гибридной хромофорной системой, бисхромофорных производных на основе 1,8-нафталимида и бактериохлорина; **предложены** флуороинофорные системы, обладающие сенсорными свойствами по отношению к катионам металлов и анионам в водном растворе, в которых комплексообразование вызывает изменение спектральных характеристик хромофора за счет переключения фотоиндуцированных процессов переноса электрона и энергии; **обнаружена** способность производных 4-стирил-1,8-нафталимида к образованию скрученных состояний с переносом заряда, для которых характерна излучательная дезактивация; **выявлена** возможность переключения флуоресцентных характеристик 4-стирил-1,8-нафталимидов и нафталимидсодержащих нафтопиранов за счет протекания в возбужденном состоянии реакций *E,Z*-изомеризации и электроциклизации; **показана** перспективность использования конъюгатов фотосенсибилизатора бактериохлорина с флуоресцентными нафталимидными красителями в качестве препаратов-тераностиков для фотодинамической терапии.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

установлены способы увеличения контраста в переключении флуоресцентного сигнала PET- и RET-хемосенсоров на основе краунсодержащих производных 1,8-нафталимида при комплексообразовании с катионом металлов; **предложено** использование молекулярного и супрамолекулярного подхода для модуляции спектрально-люминесцентных

характеристик нафталиimidного хромофора путем направленного изменения конкуренции между процессами излучательной дезактивации, образования скрученных возбужденных состояний с переносом заряда и протекания фотохимических реакций.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

синтезированные дитиакраун-эфирные производные 1,8-нафталимида являются селективными РЕТ-хемосенсорами по отношению к катионам ртути (II) и серебра в водном растворе на уровне их ПДК; обнаружена возможность обратимого фотопереключения излучения нафталиimidного хромофора в составе гибридной системы, содержащей фрагмент нафтопирана, что может быть использовано для создания новых фотоактивных материалов, в частности элементов оптической памяти, реагентов для флуоресцентной микроскопии сверхвысокого разрешения; найденные факторы, которые влияют на эффективность флуоресценции производных 4-стирил-1,8-нафталимида в растворах, могут быть использованы при выборе подходящих флуорофоров для биологических исследований; в работе была продемонстрирована возможность использования нафталиimidного флуорофора в качестве средства оптической визуализации и светособирающей антенны в условиях *in vitro* и *in vivo* в составе бисхромофорных тераностиков и наногибридных препаратов для повышения эффективности флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии.

Оценка достоверности результатов диссертационного исследования выявила, что для экспериментальных работ и спектральных исследований были использованы современные методы физико-химического анализа (спектроскопия ЯМР, масс-спектрометрия, стационарная и время-разрешенная оптическая спектроскопия, рентгеноструктурный анализ). При этом экспериментальные данные были получены на сертифицированном оборудовании и являются полностью достоверными. Теоретические выводы

в работе построены на основе анализа литературных данных и полученных экспериментальных зависимостях. Было установлено качественное соответствие результатов автора с данными, приведенными в независимых источниках по данной теме.

Личный вклад соискателя состоит в выборе тематики исследований, постановке задач, интерпретации всех полученных результатов и их обобщении, формулировке выводов. Соискатель участвовал в подготовке и проведении экспериментов по синтезу и изучению спектрально-люминесцентных, сенсорных и фотохимических свойств полученных соединений (лично и совместно с аспирантами и стажерами ИНЭОС РАН под его руководством), написании научных публикаций и представлении докладов по теме диссертации на конференциях различного уровня.

В ходе защиты диссертации были высказаны следующие **критические замечания**:

- 1) В работе проводились различные реакции функционализации азакраунсоединений. Известно, что на протекание таких реакций может сильно повлиять присутствие в растворе катионов щелочных и щелочноземельных металлов. Не пробовали ли Вы проводить эти реакции в присутствии указанных ионов или это не было необходимо?
- 2) За счет чего достигается селективность накопления конъюгатов бактериохлорина с нафталимидом в опухолевой ткани? Происходит ли проникновение этих соединений в клетки, по какому механизму осуществляется такой транспорт?
- 3) При изучении зависимости квантового выхода флуоресценции стирилнафталимидов от полярности растворителя было найдено, что для 4-диметиламиностирилового производного рост полярности среды вызывает уменьшение интенсивности флуоресценции, а в случае 4-метоксистирил-1,8-нафталимида – увеличение. Тушение флуоресценции с ростом полярности окружения вполне понятно, но как объяснить последний эффект?

4) Рассматривая сольватофлуорохромные свойства стирилнафталимидов, Вы обсуждаете только полярность растворителя. Молекулы этих соединений многофункциональные, а сами растворителя обладают донорно-акцепторными свойствами. Анализировалась ли взаимосвязь между различными параметрами растворителя и спектральными характеристиками стирилнафталимидов?

5) Можно ли заранее перед проведением синтеза спрогнозировать свойства получаемых соединений, используя квантово-химические расчеты?

6) Вы говорите о селективном накоплении в опухолях конъюгатов бактериохлорина и нафталимида. Охарактеризована ли как-то количественно эта селективность?

7) Трудно представить, что дитиакраунсодержащие производные в водном растворе не образуют комплексов с катионами кадмия и цинка. Действительно ли это так? Возможен ли вариант комплексообразования, при котором связывание иона металла не сопровождается изменением спектральных характеристик сенсора?

Соискатель Панченко П. А. ответил на задаваемые ему в ходе заседания вопросы и привел собственную аргументацию:

1) Влияние катионов щелочных металлов было критически важным в синтезе макроциклических соединений. Реакции получения краунсоединений проводились в присутствии солей натрия и цезия, что обеспечивало эффективную циклизацию за счет темплатного эффекта. В последующих реакциях макроциклических производных присутствие краун-эфирного заместителя не сильно сказывалось на реакционной способности. В некоторых случаях присутствие краун-эфирного фрагмента в составе молекулы повышало растворимость соединения, что облегчало его хроматографическую очистку.

2) Конъюгаты бактериохлорина с нафталимидом селективно накапливались в опухолях благодаря присутствию бактериохлоринового фрагмента, который, являясь фотосенсибилизатором, выполняет еще и функцию векторной

группы. Известно, что макрогетероциклические красители ряда порфирина, хлорина и бактериохлорина обладают тропностью к опухолям и накапливаются в них при введении в организм. Полученные в работе конъюгаты проникали в раковые клетки, так как данные соединения обладают значительной гидрофобностью, возможен их пассивный транспорт через мембрану.

3) Увеличение квантового выхода флуоресценции 4-метоксистирил-1,8-нафталимида с ростом полярности среды обусловлено стабилизацией ГИСТ-состояния. За счет сольватации создается плотная упаковка молекул вокруг флуорофора, что понижает вероятность потери энергии через колебания и вращения молекулярных фрагментов.

4) Мы анализировали зависимость стоксова сдвига стирилнафталимидов от ориентационной поляризуемости растворителя. Практически во всех случаях наблюдалась линейная корреляция между указанными параметрами, что указывает на неспецифический характер сольватации молекул данных соединений. В случае толуола имело место специфическая сольватация за счет образования эксиплексов, которая выражалась в том, что точка, соответствующая толуолу, значительно отклонялась от корреляционной прямой. В протонных растворителях (спиртах) также имела место неспецифическая сольватация за счет образования межмолекулярных водородных связей между флуорофором и молекулами растворителя. Например, в случае 4-диметоксистирил-1,8-нафталимида в ряду гептанол – гексанол – бутанол – этанол – метанол квантовый выход флуоресценции уменьшался, хотя в рост полярности среды в ряду апротонных растворителей оказывал слабый эффект на интенсивность флуоресценции данного соединения.

5) Квантово-химические расчеты в работе в большей степени привлекались для объяснения наблюдаемых спектральных эффектов. Расчет спектров флуоресценции органических красителей в настоящее время представляет собой весьма трудную задачу, поскольку зачастую требуется теоретический

расчет скоростей протекания большого числа конкурентных фотофизических процессов. Подобный анализ возможен только для очень простых систем. В большинстве случаев в современной литературе расчеты используют для того, чтобы разобраться в механизме протекающих фотофизических процессов уже синтезированных соединений. Именно в таком ключе они были задействованы и в настоящей работе .

6) Селективность накопления конъюгатов бактериохлорина с нафталимидными красителями была охарактеризована в экспериментах *in vivo* на мышах с привитой саркомой мягких тканей S37. Подробные данные представлены в работе. Большая часть соединений (около 70%) накапливается в опухоли и в печени. Выведение из организма происходит в течение суток.

7) Координация указанных катионов с краун-эфирным рецептором полученных соединений, действительно, может происходить, например, при высокой концентрации лиганда и катиона в растворе (около 10^{-4} М). В проводимых нами экспериментах концентрации были низкими (10^{-6} М), что понижает устойчивость комплексов. С другой стороны, как было справедливо отмечено, катион может образовывать комплекс, который по спектральным характеристикам мало отличается от свободного лиганда. В частности, координация может проходить по атомам серы азадитиакраун-эфирного рецептора и не затрагивать атом азота, сопряженный с ароматическим ядром. Чтобы исключить такую ситуацию, мы проводили конкурентное добавление двух катионов: к раствору, содержащему комплекс лиганда с Hg^{2+} , добавляли другой катион. Снижение уровня флуоресценции ртутного комплекса происходило только в случае катионов серебра, и не наблюдалось для других катионов. Это говорит о том, что координация азадитиакраун-эфирных производных происходит только с катионами ртути и серебра в условиях эксперимента, а другие катионы не участвуют в комплексообразовании.

На заседании 30 мая 2023 г. диссертационный совет принял решение за разработку флуоресцентных красителей и молекулярных устройств на их основе для применения в качестве средств оптической визуализации в биологии и медицине, вносящую значительный вклад в развитие химии фотоактивных органических соединений, присудить Панченко П. А. ученую степень доктора химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человек, из них 5 докторов наук по специальности 1.4.3 – «органическая химия» и 6 докторов наук по специальности 1.4.4 – «физическая химия», участвовавших в заседании, из 28 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 0 человек, проголосовали: за присуждение ученой степени – 21, против – 0, недействительных бюллетеней – 0.

Заместитель председателя
диссертационного совета 24.1.161.01,
доктор химических наук



Любимов Сергей Евгеньевич

Ученый секретарь
диссертационного совета 24.1.161.01,
кандидат химических наук

Ольшевская Валентина Антоновна

31 мая 2023 г.