

Директору Федерального  
государственного бюджетного  
учреждения науки  
Институт органической химии  
им. Н.Д. Зелинского РАН  
академику М.П. Егорову

Я, Шихалиев Хидмет Сафарович, доктор химических наук, заведующий кафедрой органической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет», согласен быть официальным оппонентом диссертационной работы Горбатова Сергея Александровича «Дизайн и синтез новых двумодальных флуоресцентных хемосенсоров на основе борфторидных комплексов дипирролилметенов для детектирования катионов тяжелых металлов и (био)аналитов», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - Органическая химия, в диссертационный совет Д 002.222.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН

Заведующий кафедрой органической химии

ВГУ, д.х.н., профессор

 Х.С. Шихалиев

## Сведения об официальных оппонентах

**1. ФИО оппонента:** Шихалиев Хидмет Сафарович

**2. ученая степень и наименование отрасли науки, по которым им защищена диссертация:** д.х.н., профессор, 02.00.03 - органическая химия.

**3. список публикаций оппонента:**

1. Kuznetsov Y. I., Shikhaliev K. S., Agafonkina M. O., Andreeva N. P., Arkhipushkin I. A., Potapov A. Y., Kazansky L. P. Effect of substituents in 5-R-3-amino-1, 2, 4-triazoles on the chemisorption on copper surface in neutral media // Corrosion Engineering, Science and Technology. □ 2020. □ С. 1-11.
2. Novichikhina N., Ilin I., Tashchilova A., Sulimov A., Kutov D., Ledenyova I., Krysin M., Shikhaliev K., Gantseva A., Gantseva E. Synthesis, Docking, and In Vitro Anticoagulant Activity Assay of Hybrid Derivatives of Pyrrolo [3, 2, 1-ij] Quinolin-2 (1H)-one as New Inhibitors of Factor Xa and Factor XIa // Molecules. □ 2020. □ Т. 25, № 8. □ С. 1889.
3. Arkhipushkin I. A., Agafonkina M. O., Kazansky L. P., Kuznetsov Y. I., Shikhaliev K. S. Characterization of adsorption of 5-carboxy-3-amino-1, 2, 4-triazole towards copper corrosion prevention in neutral media // Electrochimica Acta. □ 2019. □ Т. 308. □ С. 392-399.
4. Ilin I., Lipets E., Sulimov A., Kutov D., Shikhaliev K., Potapov A., Krysin M., Zubkov F., Saprionova L., Ataulakhanov F. New factor Xa inhibitors based on 1, 2, 3, 4-tetrahydroquinoline developed by molecular modelling // Journal of Molecular Graphics and Modelling. □ 2019. □ Т. 89. □ С. 215-224.
5. Medvedeva S., Potapov A. Y., Gribkova I., Katkova E., Sulimov V., Shikhaliev K. S. Synthesis, docking, and anticoagulant activity of new factor-Xa inhibitors in a series of pyrrolo [3, 2, 1-ij] quinoline-1, 2-Diones // Pharmaceutical Chemistry Journal. □ 2018. □ Т. 51, № 11. □ С. 975-979.
6. Ledenyova I., Falaleev A., Shikhaliev K. S., Ryzhkova E., Zubkov F. Unexpected Reaction of Ethyl 4-(Chloromethyl) pyrazolo-[5, 1-c][1, 2, 4] triazine-

3-carboxylates with Thiourea and Its Mechanism // Russian Journal of General Chemistry. □ 2018. □ T. 88, № 1. □ C. 73-79.

7. Shikhaliev K., Sabynin A., Sekirin V., Krysin M., Zubkov F., Yankina K. A new synthetic route to polyhydrogenated pyrrolo [3, 4-b] pyrroles by the domino reaction of 3-bromopyrrole-2, 5-diones with aminocrotonic acid esters // Molecules. □ 2017. □ T. 22, № 11. □ C. 2035.

8. Vandyshev D. Y., Shikhaliev K. S., Potapov A. Y., Krysin M. Y., Zubkov F. I., Sapronova L. V. A novel synthetic approach to hydroimidazo [1, 5-b] pyridazines by the recyclization of itaconimides and HPLC–HRMS monitoring of the reaction pathway // Beilstein journal of organic chemistry. □ 2017. □ T. 13, № 1. □ C. 2561-2568.

9. Shestakov A. S., Moustafa A. H., Bushmarinov I. S., Goloveshkin A. S., Shapovalov A. V., Shikhaliev K. S., Present M. A., Sidorenko O. E. Detailed Studies of the Alkylation Sides of Pyridin□2□yl and 4, 6□Dimethylpyrimidin□2□yl□cyanamides // Journal of Heterocyclic Chemistry. □ 2017. □ T. 54, № 1. □ C. 551-560.

10. Potapov A. Y., Shikhaliev K. S., Potapov M., Sapronova L., Zubkov F., Kosheleva E. Synthesis and transformations of 6-acetyl-1, 2, 3, 4-tetrahydro-2, 2, 4, 7-tetramethylquinoline // Russian Journal of General Chemistry. □ 2017. □ T. 87, № 7. □ C. 1510-1515.

11. Медведева С. М., Потапов А. Ю., Грибкова И. В., Каткова Е. В., Сулимов В. Б., Шихалиев Х. С. Синтез, докинг и антикоагулянтная активность новых ингибиторов фактора Ха в ряду производных пирроло [3, 2, 1-ij] хинолин-1, 2-диона // Химико-фармацевтический журнал. □ 2017. □ T. 51, № 11. □ C. 19-23.

12. Shikhaliev K. S., Stolpovskaya N. V., Krysin M. Y., Zorina A. V., Lyapun D. V., Zubkov F. I., Yankina K. Y. Production and emulsifying effect of polyglycerol and fatty acid esters with varying degrees of esterification // Journal of the American Oil Chemists' Society. □ 2016. □ T. 93, № 10. □ C. 1429-1440.

**4. полное наименование организации, являющееся основным местом работы на момент написания отзыва:** Федеральное государственное бюджетное

образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет».

**5. занимаемая должность:** заведующий кафедрой органической химии химического факультета ВГУ

Заведующий кафедрой органической химии  
ВГУ, д.х.н., профессор



Х.С. Шихалиев

## Отзыв

официального оппонента

на диссертационную работу Горбатова Сергея Александровича «Дизайн и синтез новых двумодальных флуоресцентных хемосенсоров на основе борфторидных комплексов дипирролилметенов для детектирования катионов тяжелых металлов и (био)аналитов», представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия.

### Актуальность темы исследования

Флуоресцентные методы анализа находят широкое применение в медицине и фармакологии. Они используются для выявления паталогических клеточных процессов, определения фармакодинамики лекарственных веществ, контроля качества лекарственных препаратов. При этом флуориметрию все чаще применяют для мониторинга техногенных загрязнений окружающей среды, контроля растительности, почв и водоемов. Важным направлением является также ее использование для сложных биоаналитических объектов.

Би- и полимодальные флуоресцентные хемосенсоры, позволяющие одновременно определять два и более металла или других объектов, в последнее время все больше привлекают внимание исследователей. Бимодальные флуоресцентные сенсоры на несколько видов катионов тяжелых металлов представляют практический интерес для мониторинга *in situ* контроля тяжелых металлов в клетках при изучении их гомеостаза.

Создание бимодальных сенсоров требует наличие двух различных рецепторных групп вокруг одного мощного флуорофора, одним из которых может быть бордипиррометиновый комплекс (БОДИПИ). При этом необходимо отметить, что мультимодальные флуоресцентные сенсоры с использованием БОДИПИ, позволяющие проводить одновременное детектирование нескольких видов катионов металлов почти не известны. Поэтому диссертационная работа С.А. Горбатова, посвященная некоторым аспектам дизайна и синтеза новых двумодальных флуоресцентных хемосенсоров на основе борфторидных комплексов является **актуальным и важным научным исследованием.**

### Структура диссертации

Диссертационная работа С.А. Горбатова состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, описания экспериментальной части, выводов, приложения и списка цитируемой литературы. Материал диссертации изложен на 185 страницах машинописного текста, включает 2 таблицы, 94 рисунка и 5 схем. Библиография насчитывает 164 ссылки.

Во введении обоснована актуальность темы, поставлены цели исследования, обоснованы теоретическая и практическая значимость работы. В литературном обзоре систематизированы и обобщены литературные данные за последние 15 лет и показано, что сенсоры ряда БОДИПИ могут рассматриваться как молекулярно-логические элементы (МЛЭ) и к ним применимы законы булевой логики. Проведен анализ имеющихся флуоресцентных сенсоров и для каждого флуоресцентного сенсора приведены методы получения. Литературный обзор изложен грамотным, квалифицированным языком, хорошо оформлен и дает целостное представление о достижениях в этой области органической химии за последние годы. Выводы, которые можно сделать при анализе литературных данных свидетельствуют об актуальности исследований С.А. Горбатова.

Вторая глава посвящена обсуждению полученных диссертантом результатов. Первоначально автором была изучена возможность использования моноазаполиэтиленгликолевых групп для детектирования катионов меди и алюминия. Установлено, что селективность флуоресцентных сенсоров зависит от природы линкера, соединяющего флуорофор с рецепторной группой. Показано, что БОДИПИ, модифицированный дипикалиламиновым остатком, позволяет детектировать катионы цинка в биологических образцах. Особо следует отметить, что введение в 3- и 8-е положения молекулы БОДИПИ групп, селективных к катионам алюминия и цинка, позволяет получить двуимодальный сенсор, детектирующий одновременное присутствие этих металлов в растворах ацетонитрила. Диссертантом впервые изучено применения полифенол-БОДИПИ для получения моно-(дву-)имодальных сенсоров. Полученные С.А. Горбатовым сенсоры могут детектировать биоаналиты, содержащие как тиолы и активные формы кислорода, так и катионы тяжелых металлов в биологических средах.

В экспериментальной части представлены подробные методики синтеза изученных соединений, их физико-химические свойства и спектральное описание .

### **Научная новизна**

Исследования, проведенные С.А. Горбатовым, несомненно, являются оригинальными и расширяют возможности создания сенсоров на основе БОДИПИ.

1. Впервые получены неизвестных ранее моноазаполиэтиленгликолевые производные БОДИПИ. Сенсорные центры объединенные через фенильный линкер эффективны для создания флуоресцентного «Off-On» сенсора на катионы  $Al^{3+}$ , а функционализация по этому же положению 2,2'-бис(этан-1-ол)аминовым остатком через метиленовый линкер эффективны для создания «Off-On» сенсору на катионы  $Cu^{2+}$ .
2. Дипиколиламиновое производное БОДИПИ может быть использовано для селективного детектирования  $Zn^{2+}$  в водных средах и пригодно для визуализации распределения  $Zn^{2+}$  в тканях растений.

3. Синтезирован двумодальный «Off-On» сенсор БОДИПИ эффективный для детектирования одновременного присутствия в растворе  $Al^{3+}$  и  $Zn^{2+}$  и проведена его флуоресцентная активация.
4. Установлено, что полифенол-замещенные БОДИПИ могут быть использованы в качестве универсальной платформы для создания хемосенсоров. Разработаны методы синтеза ранее неизвестных производных БОДИПИ с хелатирующими и/или реакционноспособными группами чувствительными к гипоксии раковых клеток и активными в отношении различных биоаналитов, включая катионы ртути, активные формы кислорода, гидросульфид анион и тиолы.
5. Введение по концевым ОН-группам 3,8-бисфеносодержащего БОДИПИ винилового и 2,4-динитробензолсульфонильного заместителей привело к созданию первого двумодального «Off-On» хемосенсора, позволяющего осуществлять контроль последовательного поступления  $Hg^{2+}$  и  $HS^-$  в растворе.

### **Степень достоверности и апробация работы**

Достоверность полученных результатов обеспечивается тем, что экспериментальные работы и аналитические исследования выполнены на современном сертифицированном оборудовании, обеспечивающем получение надежных данных. Состав и структура соединений, обсуждаемых в диссертационной работе, подтверждены данными  $^1H$ ,  $^{13}C$ ,  $^{19}F$  и  $^{11}B$  ЯМР-спектроскопии, элементных анализов, масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS) и ИК-спектроскопии. Используются современные системы сбора и обработки научно-технической информации: электронные базы данных Reaxys (Elsevier), SciFinder (CAS), Web of Science (Thomson Reuters), а также полные тексты статей и книг. Таким образом, приведённые в диссертации результаты и выводы полностью аргументированы и не вызывают сомнения в их достоверности и доказанности.

### **Практическая значимость**

Практическая значимость выполненной диссертантом работы в приложении к биомедицинскому применению не вызывает сомнений. Полученные Горбатовым С.А. двумодальные сенсоры на основе БОДИПИ, позволяют детектировать одновременное присутствие  $Al^{3+}$  и  $Zn^{2+}$  и последовательное появление  $Hg^{2+}$  и  $HS^-$  в физиологических средах. Мономодальных сенсоры эффективны для селективного детектирования катионов меди, алюминия, цинка, гидросульфит аниона, а также гипоксического статуса раковых клеток.

### **Апробация работы и замечания**

По теме диссертации опубликовано 3 статьи в рецензируемых научных журналах, внесенных в перечень журналов и изданий, утвержденных ВАК, и 8 тезисов докладов российских и международных конференций. Работа С.А. Горбатова выполнена на высоком экспериментальном уровне, тщательно оформлена, изложена четко и аргументировано.

Личный вклад соискателя заключается в непосредственном участии на всех этапах работы: систематизации литературных данных, проведении синтезов, анализе реакционных смесей и строения продуктов реакций, интерпретации и оформлении полученных результатов, формулировке заключений.

**В тоже время, к работе имеются некоторые замечания:**

1. В целом в работе используется термин «псевдо-краун эфирная группа». Такое название не является корректным, правильнее было бы использовать «моноазаполиэтиленгликолевая группа».
2. На стр, 84 на рисунке 1 нумерация атомов в молекуле БОДИПИ указана неверно. 2 и 6 позиции молекулы пронумерованы как 3 и 5.
3. Исследование физико-химических свойств соединения S4 не отражено при обсуждении результатов, при том, что строение такой сложной молекулы требует серьезных доказательств.
4. В диссертации приводится большое количество спектральных данных синтезированных автором соединений, однако примеров самих спектров нет. Хотелось бы в качестве рисунков или в приложении видеть хотя бы один спектр на группу близких по структуре веществ.
5. Хотелось бы в выводах услышать возможно ли использование предложенной автором методологии для разработки двумодальных «Off-On» сенсоров для эффективного детектирования одновременного присутствия и других металлов.

**Заключение**

Горбатовым С.А. проведено выполненное на высоком экспериментальном и теоретическом уровне исследование. Автореферат соответствует содержанию диссертации. Автором получено большое количество новых веществ, представляющих практический интерес.

Диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 Постановления Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями, внесенными



Постановлением Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. № 335), предъявляемых к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата химических наук, полностью соответствует паспортам специальностей ВАК 02.00.03 - органическая химия, а ее автор, Горбатов Сергей Александрович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия.

**Официальный оппонент:**

заведующий кафедрой органической химии  
Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Воронежский государственный университет»  
доктор химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия  
профессор



Х.С. Шихалиев

ФГБОУ ВО «ВГУ»

394018, Россия, г. Воронеж, Университетская площадь, 1

Телефон: + 7 – 473 – 2208433

Адрес электронной почты: shikh1961@yandex.ru

30.11.2020 г.

