

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ

Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук (инэос ран)

119991, г. Москва, ул. Вавилова, д. 28

Тел.: (499) 135-61-66; Факс: (499) 135-50-85; e-mail: larina@ineos.ac.ru; http://www.ineos.ac.ru
ОКПО 02698683, ОГРН 1027739900284, ИНН/КПП 7736026603/773601001

на №______ от _____

Председателю диссертационного совета Д 002.222.01 академику РАН Егорову М.П.

О согласии ведущей организации по диссертации

Уважаемый Михаил Петрович!

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт соединений элементоорганических им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук дает согласие на выполнение функций ведущей ГОРБАТОВА СЕРГЕЯ организации ПО диссертации **АЛЕКСАНДРОВИЧА** «Дизайн И синтез новых двумодальных флуоресцентных хемосенсоров на основе борфторидных комплексов дипирролилметенов для детектирования катионов тяжелых металлов и (био)аналитов», представляемой на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 — Органическая химия.

Обсуждение данной диссертационной работы предполагается в Лаборатории фотоактивных супрамолекулярных систем.

Директор ИНЭОС РАН, член-корреспондент РАН, д.х.н.



Трифонов А.А.

Сведения о ведущей организации по диссертационной работе

Горбатова Сергея Александровича

«Дизайн и синтез новых двумодальных флуоресцентных хемосенсоров на основе борфторидных комплексов дипирролилметенов для детектирования катионов тяжелых металлов и (био)аналитов»,

представленной к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 — Органическая химия

Полное наименование организации в соответствии с уставом	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук
Сокращенное наименование организации в соответствии с уставом	ИНЭОС РАН
Ведомственная принадлежность	Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Почтовый адрес, адрес организации	119991, ГСП-1, Москва, В-334, ул. Вавилова, 28
Адрес официального сайта в сети «Интернет»	https://ineos.ac.ru/
Телефон	(499)135-61-66
Адрес электронной почты	larina@ineos.ac.ru
Структурное подразделение,	Лаборатория фотоактивных
готовящее отзыв	супрамолекулярных систем
Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет	 Zakharko M. A., Panchenko P. A., Ignatov P. A., Fedorov Yu. V., Fedorova O. A. New conjugate of bis(o-aminophenoxy)ethane-N,N,N,N-tetraacetate with naphthalimide as a fluorescent sensor for calcium cations // Mendeleev Commun. – 2020. – Vol. 30. – P. 332-335. Panchenko P. A., Ignatov P. A., Zakharko M. A., Fedorov Yu. V., Fedorova O. A. A fluorescent PET chemosensor for Zn²+ cations based on 4-methoxy-1,8-naphthalimide derivative containing salicylideneamino receptor group // Mendeleev Commun. – 2020. – Vol. 30. – P. 55-58. Panchenko P. A., Zubenko A. D., Chernikova E. Y., Fedorov Y. V., Pashanova A. V., Karnoukhova V. A., Fedyanin I. V., Fedorova O. A. Synthesis, structure and metal ion coordination of novel benzodiazamacrocyclic ligands bearing pyridyl and picolinate pendant sidearms // New J. Chem. – 2019. – Vol. 43. – P. 15072-15086. Panchenko P. A., Polyakova A. S., Fedorov Yu. V., Fedorova O. A. Chemoselective detection of Ag+ in purely aqueous solution using fluorescence "turn-on" probe based on crowm-containing 4-methoxy-1,8-naphthalimide // Mendeleev Commun. – 2019. – Vol. 29. – P. 155-157. Panchenko P. A., Fedorov Yu. 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.
- 6. Panchenko P. A., Grin M. A., Fedorova O. A., Zakharko M. A., Pritmov D. A., Mironov A. F., Arkhipova A. N., Fedorov Yu. 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.
- 7. Panchenko P. A., Arkhipova A. N., Fedorova O. A., Fedorov Yu. 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.
- 8. Ustimova M. A., Lebedeva A. Y., Fedorov Y. V., Berdnikova D. V., Fedorova O. A. FRET-based metal ion sensing by crown-containing bisstyryl dye // New J. Chem. 2018. Vol. 42. P. 7908-7913.
- Berdnikova D. V., Fedorov Y. V., Fedorova O. A., Jonusauskas G. Supramolecular Tuning of Energy Transfer Efficiency and Direction in a Bis-Chromophoric Styryl Dye // Dyes Pigm. – 2018. – Vol. 151. – P. 227-232.
- Fedorov Y. V., Fedorova O. A., Peregudov A., Kalmykov S. N., Egorova B. V., Arkhipov D., Zubenko A. D., Oshchepkov M. S. Complex formation of pyridine-azacrown ether amide macrocycles with proton and heavy metal ions in aqueous solution // J. Phys. Org. Chem. – 2016. – Vol. 29. – P. 244-250.

Верно.

Директор ИНЭОС РАН, член-корреспондент РАН, д.х.н. Трифонов Александр Анатольевич тел. (499) 135-61-66, e-mail: trif@iomc.ras.ru

Сведения о ведущей организации по диссертационной работе

Горбатова Сергея Александровича

«Дизайн и синтез новых двумодальных флуоресцентных хемосенсоров на основе борфторидных комплексов дипирролилметенов для детектирования катионов тяжелых металлов и (био)аналитов»,

представленной к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 — Органическая химия

Полное наименование организации в соответствии с уставом	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук
Сокращенное наименование организации в соответствии с уставом	ИНЭОС РАН
Ведомственная принадлежность	Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Почтовый адрес, адрес организации	119991, ГСП-1, Москва, В-334, ул. Вавилова, 28
Адрес официального сайта в сети «Интернет»	https://ineos.ac.ru/
Телефон	(499)135-61-66
Адрес электронной почты	larina@ineos.ac.ru
Структурное подразделение,	Лаборатория фотоактивных
готовящее отзыв	супрамолекулярных систем
Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет	 Zakharko M. A., Panchenko P. A., Ignatov P. A., Fedorov Yu. V., Fedorova O. A. New conjugate of bis(o-aminophenoxy)ethane-N,N,N',N'-tetraacetate with naphthalimide as a fluorescent sensor for calcium cations // Mendeleev Commun. – 2020. – Vol. 30. – P. 332-335. Panchenko P. A., Ignatov P. A., Zakharko M. A., Fedorov Yu. V., Fedorova O. A. A fluorescent PET chemosensor for Zn²⁺ cations based on 4-methoxy-1,8-naphthalimide derivative containing salicylideneamino receptor group // Mendeleev Commun. – 2020. – Vol. 30. – P. 55-58. Panchenko P. A., Zubenko A. D., Chernikova E. Y., Fedorov Y. V., Pashanova A. V., Karnoukhova V. A., Fedyanin I. V., Fedorova O. A. Synthesis, structure and metal ion coordination of novel benzodiazamacrocyclic ligands bearing pyridyl and picolinate pendant sidearms // New J. Chem. – 2019. – Vol. 43. – P. 15072-15086. Panchenko P. A., Polyakova A. S., Fedorov Yu. V., Fedorova O. A. Chemoselective detection of Ag⁺ in purely aqueous solution using fluorescence "turn-on" probe based on crowm-containing 4-methoxy-1,8-naphthalimide // Mendeleev Commun. – 2019. – Vol. 29. – P. 155-157. Panchenko P. A., Fedorov Yu. 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.
- Panchenko P. A., Grin M. A., Fedorova O. A., Zakharko M. A., Pritmov D. A., Mironov A. F., Arkhipova A. N., Fedorov Yu. 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.
- Panchenko P. A., Arkhipova A. N., Fedorova O. A., Fedorov Yu. 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.
- 8. Ustimova M. A., Lebedeva A. Y., Fedorov Y. V., Berdnikova D. V., Fedorova O. A. FRET-based metal ion sensing by crown-containing bisstyryl dye // New J. Chem. 2018. Vol. 42. P. 7908-7913.
- Berdnikova D. V., Fedorov Y. V., Fedorova O. A., Jonusauskas G. Supramolecular Tuning of Energy Transfer Efficiency and Direction in a Bis-Chromophoric Styryl Dye // Dyes Pigm. – 2018. – Vol. 151. – P. 227-232.
- Fedorov Y. V., Fedorova O. A., Peregudov A., Kalmykov S. N., Egorova B. V., Arkhipov D., Zubenko A. D., Oshchepkov M. S. Complex formation of pyridine-azacrown ether amide macrocycles with proton and heavy metal ions in aqueous solution // J. Phys. Org. Chem. – 2016. – Vol. 29. – P. 244-250.

Верно.

Директор ИНЭОС РАН, член-корреспондент РАН, д.х.н. Трифонов Александр Анатольевичтел. (499) 135-61-66,

e-mail: trif@iomc.ras.ru

"УТВЕРЖДАЮ"

Директор Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук

/А. А. Трифонов/

"17" ноября 2020 года

Отзыв

ведущей организации - Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук 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.

Диссертационная работа Горбатова Сергея Александровича посвящена поиску путей создания новых флуоресцентных хемосенсоров на основе борфторидных комплексов дипирролилметенов.

Актуальность темы исследования

Флуоресцентные методы анализа (в том числе с использованием хемосенсоров на основе борфторидных комплексов дипирролилметенов) являются одними из самых востребованных направлений современной аналитической химии. Недеструктивные, высокочувствительные, характеризующиеся быстрым временем отклика они находят широкое применение в медицине и фармакологии, где используются для выявления паталогических клеточных процессов, определения фармакодинамики лекарственных веществ и контроля качества лекарственных препаратов сложного состава или с невысокими концентрациями ингредиентов. Кроме того, флуореметрия успешно применяется в экологии для мониторинга техногенных загрязнений окружающей среды, включая оценку влияния промыншенных производств и цветной металлургии на состояние почв и водосмов. Без флуоресцентной визуализации ферментов и других

сложных биоаналитических объектов (биоаналитов) невозможно представить развитие современных биотехнологий. В связи с чем, разработка новых флуоресцентных сенсоров на катионы металлов, неорганические и органические анионы, а также на органические молекулы привлекает внимание научного сообщества.

В настоящее время важную роль приобретают би- и полимодальные флуоресцентные хемосенсоры, позволяющие одновременно определять два и более биологически важных аналита. Бимодальные флуоресцентные сенсоры на несколько видов катионов тяжелых металлов представляют практический интерес для мониторинга in situ динамики накопления и транспорта катионов тяжелых металлов в клетках, в рамках изучения гомеостаза катионов металлов. Осуществление контроля в клетках уровня активных форм кислорода наряду с тяжелыми металлами принципиально для изучения образования и развития злокачественных образований. В тоже время флуоресцентные сенсоры, позволяющие детектировать тиолы биологического происхождения и тяжелые металлы, обладают значительным потенциалом в визуализации ферментативных процессов.

Дизайн бимодальных сенсоров предполагает организацию двух различных рецепторных групп вокруг одного мощного флуорофора, каковым является бордипиррометеновый комплекс (БОДИПИ). Данный флуорофор уже зарекомендовал себя в различных флуоресцентных детектирующих системах. Однако, мультимодальные флуоресцентные сенсоры ряда БОДИПИ, позволяющие проводить одновременное детектирование нескольких видов катионов металлов и других частиц (сульфиды, пероксиды и т.д.), практически не описаны.

Учитывая вышесказанное, диссертационная работа С.А. Горбатова, посвящённая разработке двумодальных флуоресцентных сенсоров на основе производных *БОДИПИ* для комбинированного флуоресцентного детектирования таких аналитов как тяжелые металлы, биологические тиолы и активные формы кислорода, является актуальным научным исследованием, направленным на решение самых острых проблем, стоящих перед современной химической наукой.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа С.А. Горбатова построена по классической схеме: состоит из введения, обзора актуальной литературы по теме исследования, представления полученных результатов и их обсуждения, 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, определены цели исследования, показана научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы. В литературном обзоре показано, что сенсоры ряда БОДИПИ могут рассматриваться как молекулярнологические элементы (МЛЭ) и к ним применимы законы булевой логики. Обобщены литературные данные по разработке МЛЭ на основе сенсоров ряда БОДИПИ, в том числе и двумодальным, за последние 15 лет. Приведенные данные систематизированы по химической природе апализируемых частиц. Для каждого флуоресцентного сенсора описаны методы его синтеза, предполагаемый механизм его активации и представлены логическая схема и таблица истинности, позволяющие отнести сенсор к одному из типов МЛЭ. Приведенные в обзоре данные отражают текущее состояние исследований в этой области химии и свидстельствуют о значительных перснективах в разработке двумодальных сенсоров на основе БОДИПИ и актуальности выбранного направления.

Следующая глава посвящена обсуждению полученных С.А. Горбатовым результатов. Ha первом этапе автором была изучена возможность использования моноазаполиэтиленгликолевых групп в качестве селективных к катионам меди и алюминия. Показана зависимость селективности флуоресцентных сенсоров от природы линкера, соединяющего флуорофор с рецепторной группой. Диссертантом также было продемонстрировано, что краситель БОДИПИ, модифицированный дипикалиламиновым остатком, позволяет детектировать катионы цинка в биологических образцах. Особо следует отметить, что была изучена возможность использования разработанных групп в создании двумодальных сенсоров. Обнаружено, что введение в 3- и 8-е положения молекулы БОДИПИ групп селективных к катионам алюминия и цинка, приводит к двумодальному флуоресцентный сенсор, позволяющему детектировать одновременное присутствие в ацетонитрильных растворах этих металлов. На следующем этапе работы впервые изучено использование полифенол-БОДИПИ в качестве платформы для создания моно-(дву-)модальных сенсоров. Такие сенсоры показали эффективность детектировании как биоаналитов (тиолов, активных форм кислорода), так и катионов тяжелых металлов в биологических средах.

В экспериментальной части представлены методики синтеза соединений, их физико-химические и спектральные свойства.

Научная новизна

В ходе выполнения своего исследования С.А. Горбатов получил ценные научные результаты.

- 1. Впервые синтезирована широкая серия ранее неизвестных соединений ряда *БОДИПИ*, содержащих моноазаполиэтиленгликолевые остатки. Автором показано, что введение 2-((2-(2-ацетоксиэтокси)этил)амино)этилацетатной группы в *мезо*-положение ядра *БОДИПИ* через фенильный линкер эффективно для создания флуоресцентного «Off-On» сенсора на катионы Al³⁺, а функционализация по этому же положению 2,2'-бис(этан-1-ол)аминовым остатком через метиленовый линкер привела к «Off-On» сенсору на катионы Cu²⁺.
- 2. Продемонстрировано, что дипиколиламиновое производное $\mathit{EOДИПИ}$ может быть использовано для селективного детектирования Zn^{2+} в водных средах, а также визуализации распределения Zn^{2+} в тканях растений.
- 3. Реализован синтез ранее неизвестного двумодального «Off-On» сенсора ряда $\mathit{БОДИПИ}$ эффективного для детектирования одновременного присутствия в растворе $\mathrm{Al^{3+}}$ и $\mathrm{Zn^{2+}}$ и проведена его флуоресцентная активация.
- 4. Продемонстрирована возможность применения полифенол-замещенных БОДИПИ в качестве универеальной платформы для создания хемосенсоров. Отработаны 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 первому двумодальному «Off-On» хемосенсору, позволяющему осуществлять контроль последовательного поступление Hg²⁺ 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, ¹³C, ¹⁹F и ¹¹В ЯМР-спектроскопии, элементных анализов, масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS) и ИК-спектроскопии. Использованы современные системы сбора и обработки научно-технической информации: электропные 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 сомнении в их достоверности и доказанности.

Практическая значимость

Синтезированные в рамках диссертационного исследования двумодальные сенсоры на основе *БОДИПИ*, позволяют детектировать одновременное присутствие Al³⁺ и Zn²⁺ в ацетонитрильных растворах, и последовательное появление Hg²⁺ и HS⁻ в физиологических средах. Кроме того, предложен ряд мономодальных сенсоров эффективных для селективного детектирования катионов меди, алюминия, цинка, гидросульфит аниона, а также гипоксического статуса раковых клеток. Таким образом практическая значимость выполненной работы в приложении к биомедицинскому применению не вызывает сомнений.

Личный вклад автора

Все выводы диссертационной работы сделаны автором на основе выполненных лично им экспериментальных исследований. Автор провел все исследований по теме диссертации, а также самостоятельно анализировал и обобщал полученные результаты.

Апробация работы и замечания

По теме диссертации опубликовано 3 статьи в рецензируемых научных журналах, отвечающих требованиям ВАК, и 8 тезисов докладов российских и международных конференций. Работа С.А. Горбатова выполнена на высоком экспериментальном уровне, тщательно оформлена, изложена четко и аргументировано. По работе отсутствуют сколько-нибудь серьезные замечания. Имеются вопросы, носящие дискуссионный характер:

- 1. На **схе**ме 2 автором изображен некорректный продукт конденсации Киевенагеля, в структуре пропущена двойная **св**язь.
- 2. В обсуждении результатов на стр. 88 опущено исследование физикохимических свойств соединения **S4**.
- 3. В полных названиях некоторых соединений при обсуждении результатов следовало бы использовать квадратные и круглые скобки вместо повторяющихся круглых скобок (например, стр. 87, 96 диссертации).
- 4. Использование термина «неевдо-краун эфирная группа» не является корректным, правильнее заменить его на моноазаполиэтиленгликолевую группу.
- 5. В работе есть некоторое число оппибок и опечаток.

Тем не менее, указанные замечания не носят принципиальный характер, не вступают в противоречие с основными положениями диссертации и не ставят под сомнение достоверность полученных экспериментальных данных и сделанных выводов.

Заключение

Автором проведено актуальное исследование, выполненное на высоком экспериментальном и теоретическом уровне. Автореферат и публикации соответствуют основному содержанию диссертации. Следует отметить большой объем проделанной работы. Автором получено большое количество новых веществ, синтез которых представляется достаточно трудоемким и свидетельствует о высокой квалификации диссертанта. Разработаны новые подходы к недоступным ранее структурам.

Диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 Постановления Правительства РФ от 24 септября 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 наспортам 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.

Диссертационная работа обсуждена и **одобрена** на коллоквиуме лаборатории фотоактивных супрамолекулярных систем Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН (протокол № 3 от 17 ноября 2020 г).

Доктор химических наук Федоров Юрий Викторович:

Почтовый адрес: 119991, г. Москва, ул. Вавилова, дом 28

Телефон:+7499135 9280

Адрес электронной почты: fedorov@ineos.ac.ru

Наименование организации: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН)

Должность: ведущий научный сотрудник

Подпись <u>Федорова Ю. В.</u> заверяю. Ученый секретарь ИНЭОС РАН

(Гулакова Е. Н.)