

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор - начальник Управления научной политики и
организации научных исследований федерального
ного образовательного
зования «Московский
т имени М.В. Ломоносова»

едеянин А.А./

19 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации – Федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени
М.В. Ломоносова» на диссертационную работу

Пугачёва Дмитрия Евгеньевича

«Синтез и свойства гетероциклических комплексов лантаноидов для
иммунофлуоресцентного анализа», представленную на соискание ученой степени
кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Актуальность темы выполненной работы. Диссертационная работа Пугачёва Д. Е. посвящена разработке органических реагентов для иммунофлуоресцентного анализа, а именно – лигандов-комплексобразователей для редкоземельных металлов. В современной органической химии это направление работы является одним из наукоемких и практически востребованных. Методы иммунофлуоресцентного анализа постоянно совершенствуются, что вызывает необходимость появления реагентов новых поколений, обладающих особыми структурными характеристиками и улучшенными фотохимическими свойствами. Среди таких реагентов органического типа одними из основных являются ароматические и гетероароматические комплексы европия и тербия, которые и являются объектами исследования, выбранные автором. Таким образом, актуальность исследования, предпринятого Д. Е. Пугачёвым, не вызывает сомнения.

Диссертационная работа выполнена в области органической химии современными химическими методами, построена по классической схеме, присущей

для работ по органической химии: обзор литературы, обсуждение результатов исследования, экспериментальная часть и список цитируемой литературы (198 ссылок, из них около 35 ссылок на работы отечественных ученых и более 160 ссылок на зарубежные работы). Диссертантом выполнены исследования по трем основным направлениям: разработка и изучение свойств бензофуранилтрифторметиленаминов; получение и исследование N-замещенных фторсодержащих тетракетонов ряда карбазола; синтез и оценка свойств карбазолилзамещенных производных пиридиндикарбоновой кислоты. Целесообразность проведения исследований в этих направлениях подтверждена анализом литературных сведений, приведенном автором в обзоре, и представляется обоснованной.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Диссертантом впервые разработаны методы получения ряда N-замещенных карбазолов, содержащих β -дикарбонильные заместители и систематически исследованы их люминесцентно-спектральные свойства и свойства их комплексов с европием (III) в плане потенциального применения для иммунофлуоресцентного анализа с временным разрешением. Оптимизированы методики получения, выделения и очистки этих потенциальных реагентов, чистота которых является достаточно важным параметром, определяющим практическое применение в методиках биологического анализа. Полученная серия веществ, содержащих заместители различной природы, позволили сделать корректные выводы о влиянии этих заместителей на люминесцентные характеристики и реакции комплексообразования.

Среди замещенных карбазолов отдельно выделяются соединения, молекулярное конструирование которых проводилось с целью введения функциональной группы, присоединенной через N-спейсер для дальнейшего взаимодействия с биомолекулами. Такие соединения получены различными способами, поскольку длина спейсера существенно изменяет препаративные возможности их синтеза. Автором экспериментально доказано, что спейсерсодержащие карбазолы ряда тетракетонов образуют конъюгаты со стрептавидином и, таким образом, в условиях иммуноанализа они могут найти применение для прямого мечения биомолекул. При этом, для спейсерсодержащих карбазолов автором выявлено влияние длины перфторалкильных заместителей на эффективность комплексообразования и параметры люминесценции (время жизни люминесцентного состояния и интенсивность) образующихся

комплексов с Eu^{3+} , что позволит в будущем делать обоснованный выбор в ряду этих реагентов. Проведена оценка этих интересных соединений и для формирования нанодисперсий на основе аэрогеля Аэросила 380, которая показала высокую устойчивость и существенную интенсивность люминесценции получаемых наночастиц.

Автором было предпринято изучение фторсодержащих енаминонов на основе бензофурана, как потенциальных комплексонов европия (III) и произведена оценка образующихся комплексов в условиях люминесцентного анализа. Для этого по двухстадийной методике синтезирован ряд новых соединений, которые также исследованы с точки зрения практического применения. При этом, оказалось, что люминесцентная эмиссия комплексов этих соединений снижена в сравнении с аналогичным соединением ряда β -дикетонных и автором правомерно делается вывод об ограниченных возможностях использования в иммунофлуоресцентном анализе. В ходе получения прекурсоров енаминонов – хлор, и бромоенонов Д. Е. Пугачёв обнаружил интересную особенность: различную региоселективность процессов галогенирования при действии хлористого тионила и бромида фосфора (III) на бензофураноилтрифторацетон. Автор воспользовался этим фактом для получения и последующего изучения свойств енаминонов различных типов, что характеризует его как подготовленного специалиста-органика.

Проведению синтеза карбазолилзамещенных производных пиридиндикарбоновой кислоты предшествовала существенная работа по получению прекурсоров, многие из которых не были известны, или были малодоступны. Автором применены современные методы органической химии: метод Кардагана, кросс-сочетание по Сузуки и т.д. В развитие этого направления работы явился синтез серии симметричных и несимметричных карбазолилзамещенных пиридин-2,6-дикарбоновых кислот, содержащих различные алифатические и ароматические заместители в карбазольном заместителе, что послужило хорошей основой для изучения комплексообразования ионов европия и тербия. Выявлено, что комплексы с Tb^{3+} этих соединений демонстрируют удовлетворительные квантовые выходы и люминесцентные характеристики, определяющие возможность одновременного применения с комплексами других лантаноидов (например, Eu^{3+}) в мультиплексном анализе заболеваний и патогенов.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов не вызывает сомнений. Полученные Пугачёвым Д. Е. научные результаты

имеют существенное значение для органической химии, а также и для практического применения органических соединений в современных технологиях биологического анализа. Ряд методик, разработанных автором, приводят к получению практически полезных веществ с препаративными выходами, которые достаточно простые в воспроизведении и базируются на коммерчески доступных реактивах.

Изучение люминесцентно-спектральных и комплексообразующих свойств полученных соединений в сравнении с известными лигандами, показывает перспективность подходов автора при разработке органических реагентов для иммунофлуоресцентного анализа. Это продемонстрировано экспериментально в условиях иммуноанализа, а также при создании меченого конъюгата на основе стрептавидина, и при создании флуоресцирующих наночастиц на основе Аэросила. Практические результаты отражены в материалах заявки на патент РФ № 2019127178

Материалы диссертационной работы используются в лекционных курсах для студентов и магистрантов Московского государственного областного университета.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению.

Результаты диссертационной работы, выносимые на защиту, вполне обоснованы, опубликованы в открытой печати в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК и прошли апробацию на ряде конференций и симпозиумов, в том числе и международных. Выводы, сделанные в диссертации, основываются на экспериментально полученных результатах и не вызывают сомнений, что подтверждается применением методов физико-химического подтверждения структуры органических соединений (ЯМР, ИК), а также изучения люминесцентно-спектральных характеристик полученных веществ (спектрофотометрия и спектрофлуориметрия).

Диссертационная работа и автореферат, в целом, имеют корректное оформление, при этом, как и в любом серьезном научном исследовании, в диссертации имеются некоторые стилистические и пунктуационные неточности, и существует некоторые вопросы, из которых, в первую очередь, можно отметить следующие:

1. Лиганды дикетонатного ряда, синтез которых описан в разделах 2.1.1 -2.2.2, не исследованы по отношению к ионам Tb³⁺. Можно согласиться с тем, что по литературным сведениям такие лиганды, как правило, не образуют люминесцирующих комплексов с Tb³⁺, однако такая попытка была бы интересной.

2. В разделе 2.2.3 обсуждения результатов приведена важная особенность N-спейсерсодержащих карбазольных лигандов ряда тетракетонов, заключающаяся в увеличении интенсивности люминесценции при увеличении длины перфторалкильных радикалов, в частности перфторбутильного радикала. Остается неясным, почему для других N-замещенных лигандов такие радикалы не были исследованы?

3. В качестве пожелания на будущее: представляется целесообразным выделить комплексы редкоземельных элементов с полученными комплексонами в индивидуальном состоянии, более детального изучения их состава и изучения рентгенодифракционными методами.

Высказанные замечания и вопросы принципиально не затрагивают суть проведенного исследования, не противоречат сделанным в работе выводам и положениям, выносимым на защиту. Они имеют целью лишь уточнение некоторых вопросов исследования и выработку рекомендаций на будущее.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации.

Автореферат и публикации соответствуют содержанию диссертации.

Подтверждение опубликованных основных результатов диссертации в научной печати.

Работа прошла хорошую апробацию. Опубликовано 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, а также 10 материалов статей и тезисов докладов на конференциях. Результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на представительных конференциях различного уровня. По практически важным материалам диссертации подана заявка на Патент РФ. Результаты диссертационной работы могут быть *рекомендованы к использованию* в научных исследованиях ученых Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Института органической и физической химии им. А.Е.Арбузова КНЦ РАН, Института органической химии им. Н.Д.Зелинского РАН, Института металлоорганических соединений им. Г.А.Разуваева РАН, Института элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова РАН, Института биорганической химии им. академиков ММ. Шемякина и Ю.А.Овчинникова РАН, Института неорганической химии им. А.В.Николаева СО РАН и других ведущих научно-исследовательских коллективах, занимающихся исследованиями в области люминесценции и создание биовизуализационных веществ.

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней.

По актуальности поставленной задачи, новизне и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Дмитрия Евгеньевича Пугачёва полностью соответствует требованиям пункта 9 постановления №842 о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного Правительством Российской Федерации 24 сентября 2013 г., как научная квалификационная работа, в которой содержится решение научной задачи по синтезу и изучению свойств гетероциклических комплексов лантаноидов, что имеет существенное значение для разработки органических реагентов для иммунофлуоресцентного анализа.

Автор диссертации, **Дмитрий Евгеньевич Пугачёв**, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Отзыв подготовлен профессором,
доктором химических наук

Елоглазкиной Е.К.

Отзыв на диссертацию Д.Е. Пугачёва заслушан, ~~обсужден~~ и утвержден на заседании кафедры органической химии химического факультета Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова (протокол от 15.12.2014 года).

Заведующий кафедрой органической химии
М.В.Ломоносова, профессор РАН, д.х.н., проф.

Ученый секретарь, д.х.н., профессор

Зам. декана химического факультета МГУ им
д.х.н.

Адрес:

Федеральное государственное бюджетное учреждение
образования «Московский государственный университет имени
М.В.Ломоносова», 119991, Россия, г. Москва,
Ленинские горы, МГУ, д. 1, стр. 3
Телефон: 8 (495) 939-35-71
e-mail: dekanat@chem.msu.ru