

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Ткаченко Сергея Витальевича
«*Супрамолекулярные комплексы моно- и бисстириловых красителей
с циклодекстринами и кукурбитурилами*»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальностям 02.00.03 – органическая химия и 02.00.04 - физическая химия.

Одной из стремительно развивающихся областей химических знаний в настоящее время является супрамолекулярная химия. И хотя ее границы точно определить достаточно трудно, совершенно очевидно, что изучение механизмов молекулярного узнавания и создание супрамолекулярных систем, на основе которых можно моделировать функции природных объектов и создавать уникальные по своим свойствам комплексообразователи, вещества-переносчики и катализаторы различных процессов является фундаментальной проблемой этой области науки. Существующий в настоящее время спектр потенциальных молекул-гостей и молекул-хозяев для создания новых супрамолекулярных систем чрезвычайно широк. В последние годы значительно возрос интерес к изучению супрамолекулярных систем с использованием в качестве молекул-хозяев водорастворимых макроциклов на основе каликсаренов, циклодекстринов и кукурбитурилов и разнообразных красителей в качестве "гостей". В значительной степени это связано с возможностью применения таких супрамолекулярных систем в биологических и медицинских исследованиях. Такие системы могут быть использованы для адресной доставки флуоресцентных меток при визуализации биологических объектов, при флуоресцентном распознавании ДНК, РНК и их фрагментов. Известны красители обладающие биологической активностью, и их инкапсулирование в водорастворимые макроциклы может быть использовано для усиления их фармакологического действия. Среди красителей уже достаточно длительное время значительный интерес представляют стиримовые красители, что обусловлено относительной простотой их синтеза, а также уникальными физико-химическими и спектрально-люминисцентными свойствами. Кроме того соединения такого рода могут обладать биологической активностью. В связи с этим актуальность и цель предпринятого в диссертационной работе Ткаченко С.В. исследования, направленного на изучение супрамолекулярных систем на основе *моно-* и *бис-*стириловых красителей с циклодекстринами и кукурбитурилами, не вызывает сомнения. Особая привлекательность настоящей исследовательской задачи заключалась в том, что в одной супрамолекулярной системе были объединены молекулы-хозяева с диаметрально противоположными комплексообразующими свойствами: циклодекстрины, предпочтительно связывающие нейтральные молекулы, и кукурбитурилы, связывающие катионные соединения.

Весьма обоснованным является и *выбор задач*, которые нужно было решить для достижения поставленной цели: провести оптимизацию прямого метода синтеза кукурбит[7]урила и синтеза ароматических и алифатических производных кукурбит[*n*]урилов ($n = 6, 7$) методом строительных блоков; провести анализ взаимодействия незаряженных *моно-* и *бис-*стириловых красителей с циклодекстрином, а их положительно заряженных производных с кукурбитурилами; изучить условия селективного образования комплексов и способы высвобождения красителей из полости органических контейнеров; подобрать условия перемещения молекулы красителя из полости одной молекулы-контейнера в другую под действием света. Переходя к оценке новизны полученных результатов необходимо особо отметить системный подход, который был осуществлен автором для достижения поставленной цели.

Синтез кукурбитурилов и их производных. Особое внимание в работе было уделено оптимизации методов синтеза кукурбит[7]урила и ароматических и алифатических производных гекса- и гептамеров этого класса макроциклов. Кукурбит[7]урил является одним из самых востребованных незамещенных кукурбитурилов для проведения супрамолекулярных исследований. Хотя синтез кукурбит[7]урила был освоен уже достаточно давно, были описаны основные процедуры и методики, воспроизведение и масштабирование процесса его получения все ещё является достаточно затруднительным, поэтому очень важным достижением этой работы явилось то, что автору удалось оптимизировать метод синтеза и выделения этого циклического олигомера с чистотой 99%.

Важный и новый результат был достигнут диссертантом в разработке методов синтеза замещенных кукурбитурилов. Дело в том, что до этой работы главными и единственными подходами к получению таких кукурбитурилов были либо олигомеризация замещённого по С-Н группам гликольурила, либо модификация готовых кукурбитурилов путем окисления С-Н групп до С-ОН с последующим их алкилированием или ацилированием. Автором был развит новый подход к получению производных кукурбитурилов «методом строительных блоков». Суть метода заключается в конденсации открытого гликольурильного гексамера с подходящим по размеру диальдегидом или бициклическим эфиром гликольурила. Ключевым соединением в этом подходе является гексамер гликольурила. Именно разработка усовершенствованного метода его синтеза и позволила реализовать данный подход. На основе этого соединения были синтезированы производные кукурбит[6]урилов, содержащие в структуре ароматический остаток. Такие кукурбитурилы интересны при создании комплексов со стирильными красителями и изучения процессов переноса энергии с ароматической "антенны" на стирильный фрагмент. Полученные производные кукурбит[7]урила с хлоралкильными и сульфалкильными заместителями открывают путь для получения конъюгатов с широким спектром органических молекул, например, для конъюгации с различными гетероароматическими молекулами для создания новых флуоресцентных комплексов или биогенными молекулами для адресной доставки лекарств.

Центральное место в работе занимает исследование комплексов *гость-хозяин* на основе стирильных красителей, кукурбитурилов и циклодекстринов. В качестве молекул-гостей в настоящей работе были использованы разнообразные *моно*- и *бис*-стирильные красители, что было обусловлено относительной легкостью их получения, спектрально-люминисцентными свойствами и обширной областью практического применения. Все изученные лиганды имели сайты связывания для селективного взаимодействия с различными по природе молекулами-хозяевами: положительно заряженные пиридиновые ядра хорошо подходили для образования комплексов с кукурбитурилами, гидрофобные гетероциклические фрагменты гостей – с циклодекстрином. Таким образом, подобранные лиганды явились хорошей основой для создания различных комплексов включения. Продуман был и выбор молекул хозяев: они обладали подходящими полостями для инкапсулирования стирильных производных и достаточной растворимостью для изучения комплексообразования в водных растворах. Весьма удачным оказалось и выбор спектральных методов для анализа свойств молекул гостей в свободном и связанном состоянии: спектрофотометрия в УФ- и/или видимом диапазоне спектра, метод электроспрей масс-спектрометрии и методы спектроскопии ЯМР: ^1H и DOSY для кукурбитурилов и ROESY/NOESY для комплексов циклодекстринов.

На этом этапе исследования было проведено спектрофотометрическое изучение особенностей комплексообразования кукурбитурилов с *моно*- и *бис*-стирильными красителями. Было показано, что наблюдаемые спектральные изменения обусловлены переходом молекулы лиганда из полярной среды в гидрофобную полость кукурбитурила. Особое внимание было уделено различиям комплексообразования в зависимости от варибельности pH среды. Учитывая то, что раствор кукурбитурила имеет значение pH~3-4 и происходит протонирование диметиламиногрупп лиганда, довольно сложным было определение констант комплексообразования. Поэтому с приемлемой точностью определить стехиометрию преобладающих комплексов и их значения констант устойчивости удастся лишь при небольшом избытке кукурбитурила. Для того чтобы избежать протонирования лиганда и рассчитать состав раствора и также определить устойчивость комплексов в большом диапазоне концентраций кукурбитурила измерения были проведены в фосфатном буфере. Ценная информация о составе и геометрии образующихся комплексов была получена при изучении комплексообразования кукурбит[7]урила (**CB[7]**) с бисстирильным лигандом **L28**, в котором два стирильных фрагмента были связаны заряженным пропандиаммонийным линкером, методами спектроскопии ЯМР. В связи с медленной скоростью обмена между различными комплексами во временной шкале ЯМР удастся наблюдать сигналы молекулы-гостя в различных комплексах, что позволило автору описать довольно правдоподобно процесс комплексообразования: при недостатке молекул-хозяев образуется эксклюзивный комплекс **L28-CB[7]**, который по мере увеличения соотношения гость-хозяин превращается сначала в смесь комплексов **L28-(CB[7])₂** и **(H⁺)₂-L28-(CB[7])₂**, а затем – в конечный [4]псевдоротахсан **(H⁺)₂-L28-(CB[7])₃**. Причем процесс комплексообразования был изучен как в водном, так и буферном растворе и показано различие движущих сил этого процесса в различных средах. Полученные результаты позволяли автору убедительно показать, что на основе *бис*-стирильных красителей подобного типа могут быть созданы молекулярные шаттлы с двумя сайтами распознавания для **CB[7]**.

Продолжая свой системный подход по изучению супрамолекулярных свойств *моно-* и *бис-*стириловых красителей автор изучил их комплексообразование с гидроксипропилированным циклодекстрином. В этом случае весьма информативным методом при установлении пространственного строения комплексов оказалась двумерная спектроскопия ЯМР: был определен как состав комплексов, так и ориентация в комплексе молекулы-хозяина и гостя.

При создании сложных супрамолекулярных систем на основе стиритовых красителей и двух типов молекул-хозяев важным является возможность управляемого (фотохимического или путем изменения pH) разрушения таких комплексов. В работе было показано, что комплексы с кукурбитурилом разрушаются при добавлении Ba^{2+} , а с циклодекстрином – понижением pH или окислительной фотоциклизацией, при которой первоначально нейтральная молекула приобретает положительный заряд. Полученные данные позволили создать супрамолекулярную систему способную к авто-сортировке, в которой из четырех компонентов (двух молекул красителя и двух молекул-хозяев) избирательно образуются только два типа комплексов.

На заключительном этапе работы диссертанту удалось получить очень красивый результат: на основе молекул стиритового красителя, циклодекстрина и кукурбитурила была создана мультиуправляемая супрамолекулярная система, в которой исходный комплекс лиганд–циклодекстрин под действием облучения светом диссоциирует, а фототрансформированный лиганд образует комплекс с новым хозяином – кукурбитурилом. Лабильность системы достигается благодаря чувствительности инклюзивных комплексов к изменению ионной силы и pH раствора.

Краткий перечень основных достигнутых результатов, безусловно, говорит об успешном решении основных задач поставленных в диссертационной работе Ткаченко С.В. Сделана большая, очень хорошая и нужная работа с большим теоретическим и практическим потенциалом. Хочется подчеркнуть, что эта работа очень хороша как квалификационная: в ней имеется полезный литературный обзор, который помогает автору достичь поставленных цели; разнообразный и интересный органический синтез, продуманное и качественное использование физико-химических методов исследования при изучении супрамолекулярных свойств комплексов стиритовых красителей с циклодекстринами и кукурбитурилами. Следует подчеркнуть, что достоверность полученных данных не вызывает сомнения.

Имеющиеся к этой работе замечания носят в основном дискуссионный характер, связаны с неточностями или опечатками при написании диссертации и не влияют на высокую оценку результатов этой работы. Например, трудно согласиться с утверждением автора кукурбитурилы "считаются одними из наиболее перспективных молекул-хозяев в 21-ом веке" (стр. 4) или "Невероятный интерес к химии кукурбитурилов сделал эту область самой быстро развивающейся в 21 веке" (стр. 10). Несколько нечетко написана часть работы, в которой описывается оптимизация метода синтеза **СВ[7]** и метод строительных блоков. Не приведены в нужном месте ссылки на ранее разработанный метода синтеза **СВ[7]**, а при описании метода строительных блоков складывается впечатление, что он впервые был предложен в этой диссертации. При изучении комплексообразования **СВ[7]** со стиритовыми красителями не ясно почему меняется pH водного раствора при различных концентрациях молекулы-хозяина. Опечатки в номерах соединений на стр. 74 (соед. **13**), 132 (соед. **40** и **41**). Не ясно, зачем при получения гликольурилы **22** колбу с бензолом кипятят 1 час до внесения реагентов. В списке литературы две ссылки продублированы (281 соответствует 313 и 279 - 315).

Говоря о работе в целом, можно сказать, что диссертационное исследование Ткаченко Сергея Витальевича выполнено на высоком теоретическом и экспериментальном уровне, его результаты достоверны, характеризуются высокой научной новизной и практической значимостью. Выводы диссертации полно отражают результаты исследования, их новизна и достоверность не вызывают сомнений, развитые синтетические подходы к новым типам кукурбитурилов найдут применение в органическом синтезе, а разработанные подходы к созданию фото- и pH-управляемых системы гость-хозяин в супрамолекулярной химии. Необходимо также отметить очень хорошее и четкое изложение полученных результатов в диссертации и автореферате. Основные результаты исследований подтверждены публикациями в научной печати. Содержание автореферата диссертации соответствует ее основным положениям.

Материалы диссертации могут представлять определенный интерес для МГУ им М.В. Ломоносова, ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН, ИНЭОС им А.Н. Несмеянова РАН, ИБХ им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, РХТУ им. Д.И. Менделеева, ГосНИИОХТ, ИОФХ им.

А.Е. Арбузова Казанского НЦ РАН и Химического института им А.М. Бутлерова («Казанский (Приволжский) Федеральный университет»).

В целом, с учетом всего вышесказанного, работа Ткаченко С.В. представляет собой завершённый и самостоятельно выполненный научный труд, в котором на основании сделанных автором исследований сформулированы и обоснованы научные положения, совокупность которых можно считать решением актуальной проблемы, связанной с изучением супрамолекулярных комплексов *моно-* и *бис-*стириловых красителей с циклодекстринами и кукурбитурилами. Диссертационное исследование, таким образом, **по актуальности, новизне и практической значимости** полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842), предъявляемым к квалификационным работам на соискание ученой степени кандидата химических наук, а его автор Ткаченко Сергей Витальевич **заслуживает присуждения степени кандидата химических наук** по специальностям 02.00.03 – органическая химия и 02.00.04 - физическая химия.

Официальный оппонент

гл. научн. сотр. Химического факультет ФГБОУ ВО

«Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»

докт. хим. наук, профессор

Ковалев Владимир Васильевич

11 ноября 2018

119991 Москва, Ленинские горы,

Химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова

д. 1, стр. 3

8(495) 939 1302

kovalev@petrol.chem.msu.ru

