

О Т З Ы В

официального оппонента Мамардашвили Нугзара Жораевича на диссертационную работу Зубенко Анастасии Дмитриевны «Синтез и комплексообразующие свойства бензо- и пиридиназакраун-соединений и их производных», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

Дизайн и исследование функциональных свойств новых комплексонов, способных образовывать устойчивые соединения с ионами металлов различной природы является актуальной задачей химии и наук о материалах. Бифункциональные производные комплексонов позволяют расширить возможности их практического применения, поскольку благодаря наличию дополнительной реакционноспособной группы, не участвующей в координации катиона, появляется возможность вводить комплексон в состав различных конъюгатов за счет его ковалентного связывания, например, с красителями, полимерами, наночастицами, биомолекулами и т.д., тем самым приводя к созданию более эффективных флуоресцентных хемосенсоров, селективных сорбентов, диагностических и терапевтических средств. Важной задачей в данной области является получение комплексонов, демонстрирующих высокую селективность комплексообразования, быстрый процесс связывания катиона металла, мягкие условия получения комплексов, высокие константы устойчивости, кинетическую инертность комплексов, особенно в биологической среде.

Интерес к комплексонам для катионов тяжелых металлов и радионуклидов в значительной степени обусловлен развитием методов и инструментов использования данных металлов в медицине и смежных отраслях. Они используются в хелатотерапии, в качестве контрастных агентов для МРТ, как диагностические и терапевтические радиофармпрепараты. В настоящее время основное внимание ученых направлено на модификацию и исследование широко известного макроцикла циклена, его аналогов и производных. 1,4,7,10-Тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусная кислота (ДОТА) исследуется наиболее интенсивно, поскольку образует термодинамически и кинетически устойчивые комплексы. Однако ДОТА имеет и ряд недостатков, в частности, низкую скорость комплексообразования, требующую длительного времени и повышенных температур для связывания катиона. Ациклические комплексоны, такие как диэтилентриаминпентауксусная кислота (ДТПА), несмотря на преимущество быстрого комплексообразования, образуют термодинамически менее прочные комплексы, которые оказываются нестабильными в биологических средах и быстро диссоциируют. Как в случае с макроциклическим лигандом ДОТА, так и с ациклическим ДТПА существует проблема создания их бифункциональных производных, заключающаяся в значительном усложнении и многостадийности синтеза, который часто затрагивает одну из координирующих групп, что приводит к

уменьшению прочности комплексов. В связи с этим диссертационная работа Зубенко Анастасии Дмитриевны направленная на создание и исследование комплексообразующих свойств высокоэффективных комплексонов на основе азакраун-соединений, способных связывать катионы тяжелых металлов в водных растворах безусловно является актуальной.

Научная новизна работы состоит в том, что изучены два подхода к синтезу бензо- и пиридиназакраун-соединений, определены достоинства и недостатки обоих методов, что позволило выявить наиболее эффективный. Разработаны методы введения хелатирующих групп в макроцикл и различных функциональных групп в ароматический фрагмент. Впервые изучено комплексообразование амидных азакраун-соединений и установлена зависимость их комплексообразующих свойств от структуры. Показано, что бензо- и пиридинкраун-соединения благодаря структурной предорганизации способны к быстрому связыванию катионов тяжелых металлов в водных растворах с образованием устойчивых комплексов. Впервые предложены эффективные комплексоны на основе пиридин-содержащих амидных азакраун-соединений для катионов Bi^{3+} , радиоактивные изотопы которого имеют высокий потенциал радиофармакологического применения.

Полученные автором результаты имеют большое значение для теории и практики, так как разработаны подходы к получению карбоксильных, пиридинных и пиколиновых хелатных производных азакраун-соединений, которые показали хорошую комплексообразующую способность к связыванию катионов тяжелых металлов. Синтезированные бифункциональные производные, содержащие нитро, сложноэфирные, карбоксильные, пропаргильные, гидроксильные и азидные группы в ароматическом фрагменте, являются удобными компонентами для создания конъюгатов с различными молекулами для практического применения. Определены структурные факторы, влияющие на устойчивость комплексов азакраун-соединений, позволяющие разработать комплексон для различных катионов металлов с оптимальным строением. Показана перспективность одного из полученных пиридинсодержащих азакраун-соединений для применения в качестве бифункционального комплексона для радиофармпрепаратов с ^{213}Bi .

Диссертационная работа изложена на 173 страницах печатного текста и содержит 28 таблиц, 59 схем, 46 рисунков и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы, включающего 320 ссылок на отечественные и зарубежные работы.

Литературный обзор состоит из четырех частей. В первой части рассмотрены особенности синтеза азакраун-соединений. Во второй части представлен синтез хелатных производных азакраун-соединений. Третий раздел посвящен вопросам комплексообразования азакраун-соединений с катионами металлов и факторам, влияющим на их комплексообразующую способность. Четвертый раздел посвящен вопросам практического

применения азакраун-соединений. В качестве замечания следует отметить отсутствие в литературном обзоре раздела посвященного краткому рассмотрению ЯМР спектров азакраун-соединений. Этот раздел, безусловно, украсил бы литературный обзор.

В обсуждении результатов рассмотрены синтезы азакраун-соединений реакцией дигалогенидов с аминами и взаимодействием сложных диэфиров с аминами. Большое внимание уделено синтезу хелатных азакраун-соединений. Показано, что хелатирующие группы, введенные в боковую цепь макроцикла, расширяют координационное пространство лиганда и тем самым оказывают влияние на его комплексообразующую способность. Обсуждаются вопросы синтеза бифункциональных азакраун-соединений на основе полученных автором бензо- и пиридиназакраун-соединений. Подробно описаны условия синтеза гидроксильных, хлоридных и азидных производных азакраун-соединений. Представлены результаты исследования комплексообразующих свойств азакраун-соединений методами ЯМР и потенциометрического титрования. Обсуждаются результаты исследования кристаллической структуры азакраун-соединений и возможности их применения как компонента радиофармпрепаратов.

Экспериментальная часть содержит описание методик проведенных экспериментов и данные физико-химических характеристик полученных соединений.

Автореферат и представленные в нем публикации достаточно полно отражают содержание диссертации. Основные выводы работы соответствуют поставленным задачам. Материалы диссертации прошли широкую апробацию на конференциях различного уровня, а также в рецензируемой печати. Свидетельством тому 10 статей (3 из них опубликованы в журналах рекомендованных ВАК, 7 – в журнале РИНЦ), а также 32 тезисов докладов в материалах симпозиумов и конференций.

Личный вклад автора. Автор диссертации участвовал в анализе литературных данных, обсуждении задач, решаемых в диссертационной работе, подготовке и проведении экспериментов, разработке методик синтеза новых соединений, интерпретации полученных результатов и их обобщении, формулировке основных научных выводов, а также в написании научных публикаций и представлении докладов по теме диссертации на конференциях различного уровня.

Основные научные положения сформулированы в выводах диссертации и повторены в автореферате. Все выводы по работе достоверны и научно обоснованы. Описание использованных методик синтеза и очистки, полученных автором новых соединений, проведение физико-химических исследований достаточно подробны для того, чтобы дать представление о методике эксперимента и на этом основании судить о достоверности полученных результатов. Достоверность и надежность результатов обеспечена широким и квалифицированным применением современных физических методов исследования и не вызывает сомнений. При обсуждении результатов работы приводятся аргументированные доводы, основанные на

анализе литературных данных и собственных экспериментальных исследований.

Диссертационная работа по своим целям, задачам, научной новизне, содержанию и методам исследования соответствуют п.1 “Выделение и очистка новых соединений”, п.3 “Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул”, п.9 “Поиск новых молекулярных систем с высокоспецифическими взаимодействиями между молекулами” паспорта специальности 02.00.03 – органическая химия и решает одну из основных задач органической химии - установление структуры и исследование реакционной способности органических соединений, а точнее – разработку эффективных подходов к синтезу азакраун-соединений с заданной структурой и комплексообразующими свойствами.

Тем не менее, в ходе прочтения диссертации возникли следующие вопросы и замечания:

1. При синтезе азакраун-соединений (Схема 4, с. 61 диссертации) по реакции циклизации дигалогенидов с аминами в качестве ключевых соединений использовались аминок-соединения, имеющие несколько реакционных центров. Поскольку в указанных условиях все аминок-группы в них могут подвергаться модификации, то возникает вопрос, не образуются ли в ходе взаимодействия соответствующих дигалогенпроизводных с аминами кроме целевых, других продуктов взаимодействия? Если да, то хотелось бы уточнить, какие это продукты и как проводилась их очистка от примеси других соединений.
2. Бифункциональные пиридинкраун-соединения **62** и **63** были получены из триметилового эфира 2,4,6-пиридинтрикарбоновой кислоты **61**. Поскольку реакционная способность эфирных групп в **61** примерно одинаковая, то возникает вопрос, почему не протекает взаимодействие по эфирной группе, расположенной в 4-ом положении пиридинового фрагмента?
3. На с. 79 диссертации обсуждаются результаты исследования комплексообразования пиридиназакраун-соединения **16** с катионами Pb^{2+} и Cd^{2+} методом ЯМР. По значениям химических сдвигов сигналов делается предположение об образовании комплексов с близкими константами устойчивости. Однако в данном разделе диссертации нет информации о том, определялись ли соответствующие константы устойчивости и не приведены их количественные характеристики.
4. Не понятно, почему согласно предложенной автором исследования модели (с. 82, 83 диссертации) в пиридиназакраун-соединениях **16**, **17**, содержащих атомы азота аминок-групп и пиридинового фрагмента не происходит протонирования атома азота пиридина (в отличие от соединений **9** и **14**).

Указанные замечания не носят принципиального значения и относятся, прежде всего, к форме представления экспериментального материала.

Таким образом, диссертация Зубенко Анастасии Дмитриевны является законченным исследованием, отличается научной новизной. Как по объему проведенных исследований, так и по важности решенных задач и степени обоснованности научных положений, выводов и сформулированных рекомендаций, диссертационная работа «Синтез и комплексообразующие свойства бензо- и пиридинакраун-соединений и их производных», соответствует требованиям, установленным п. 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., а ее автор, Зубенко А.Д. заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия.

Доктор химических наук, профессор
Заместитель директора по научной работе
ФГБУН «Институт химии растворов им. Г.А. Крестова
Российской академии наук»,
Заведующий лабораторией «Координационная
химия макроциклических соединений»



Н.Ж. Мамардашвили

Почтовый адрес:
ул. Академическая, д.1
153045, г. Иваново
Россия.
Телефон: +7-4932-336246
E-mail: ngm@isc-ras.ru

Подлинность подписи Мамардашвили Н.Ж. удостоверяю

Учёный секретарь ИХР РАН



23.01.2015г.

К.В. Иванов