

ОТЗЫВ

официального оппонента Аверина Алексея Дмитриевича на диссертационную работу Зубенко Анастасии Дмитриевны «Синтез и комплексообразующие свойства бензо- и пиридинакраун-соединений и их производных», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Разработка синтетических методов для создания азот- и кислородсодержащих макроциклических соединений, исследование их комплексообразования с катионами тяжелых и токсичных металлов, создание на основе таких макроциклов химических сенсоров представляет собой актуальную задачу, важность которой трудно переоценить. Фундаментальное и практическое значение данной тематики связано с широким применением различных комплексообразователей во многих областях, таких как аналитическая химия, мониторинг состояния окружающей среды, создание современных лекарственных препаратов. Наиболее известные макроциклы – классические краун-эфиры – находят широкое применение в органическом синтезе. Прекрасные возможности открываются и для разнообразных модификаций комплексообразователей хромофорными и флуорофорными группами для создания оптических хемосенсоров, с помощью которых идентификация катионов металлов становится экспрессной и высокочувствительной. Важной характеристикой макроциклических комплексообразователей является селективность комплексообразования, что особенно важно для детектирования и разделения аналитов.

Представленное к защите диссертационное исследование ставит своей целью создание высокоэффективных комплексонов на основе азокраун-соединений, содержащих ароматические и гетероароматические эндоциклические фрагменты, способных связывать катионы тяжелых металлов в водных растворах, изучение их комплексообразующих свойств с использованием ЯМР-спектроскопии, рентгеноструктурного анализа, потенциометрического титрования для выявления зависимости «структура – свойства». Работа имеет классическую структуру и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы, включающего 320 наименований. Диссертация изложена на 173 страницах, содержит 28 таблиц, 59 схем и 46 рисунков.

Обзор литературы охватывает значительный по объему материал. В его первой части обсуждаются различные способы синтеза азотсодержащих макроциклических соединений, содержащих в своем составе эндоциклические ароматические и гетероароматические структурные фрагменты, рассматриваются методы введения дополнительных хелатирующих групп, повышающих дентатность лигандов и способствующих увеличению констант связывания и селективность комплексообразования. Приведены данные о синтезе почти трехсот макроциклов, с указанием выходов, автор делает выводы о закономерностях образования макроциклических структур, что важно для выбора метода получения собственных

соединений. В следующей части обзора литературы Зубенко А.Д. рассматривает данные свойства азакраун-эфиров как комплексообразователей, и на основании сравнения строения макроциклов и констант устойчивости с теми или иными катионами металлов находит определенные закономерности, обусловленные числом атомов, способных образовывать координационные связи, соответствием размера макроциклической полости размеру катионов. Для этих целей широко применяются данные РСА. Отдельный интерес у автора вызывает влияние природы дополнительных хелатирующих групп на способность к комплексообразованию. Наконец, достаточно подробно охарактеризовано и применение макроциклов указанного типа. Так, кратко рассмотрено их использование для молекулярного распознавания катионов и анионов, в качестве катализаторов, отмечено, что комплексы азакраун-эфиров с Cu(II), Zn(II), Mn(II), Ni(II), Co(III) применяются в качестве лекарственных препаратов и контрастных агентов в МРТ. Отдельное внимание уделено созданию радиофармпрепаратов на основе комплексов с ^{111}In , ^{177}Lu , $^{86/90}\text{Y}$, ^{225}Ac и $^{44/47}\text{Sc}$, это важно в свете собственных исследований автора комплексов с радиоактивным изотопом висмута. Всего в обзоре литературы процитировано 292 источника, ценным является наличие кратких выводов и обобщений после каждого параграфа данной главы.

Глава «Обсуждение результатов» состоит из следующих основных частей: (1) синтез азакраун-соединений; (2) синтез хелатных азакраун-соединений; (3) синтез бифункциональных азакраун-соединений; (4) изучение комплексообразующих свойств азакраун-соединений. Основные научно-практические достижения диссертации следующие:

1. Осуществлен синтез ряда азакраун-эфиров двумя методами – циклизацией бис(галогеналкил)производных бензола и пиридина с полиаминами и циклизацией ароматических диэфиров с диаминами с последующим восстановлением диамидов в соответствующие циклические полиамины. Показано, что второй метод гораздо более эффективен, автору удалось добиться очень высоких выходов на стадии макроциклизации (до 84%), кроме того, было установлено, что при введении в реакции полиаминов, содержащие первичные и вторичные аминогруппы, реакция идет преимущественно с участием первичных аминогрупп.
2. В целях увеличения денатности макроциклических лигандов осуществлено успешно введение в их состав карбоксиметильных заместителей, при этом как взаимодействие с бромуксусным эфиром, так и последующий гидролиз *трет*-бутиловых эфиров проходил с выходами, близкими к количественным.
3. Успешно введены в состав ряда макроциклов пиридилметильные заместители и пиколинатные хелатирующие группы. В случае последних проведение гидролиза сложноэфирных групп в щелочной среде при комнатной температуре позволило селективно гидролизовать только сложноэфирные группы, не затрагивая амидные, что важно для сохранения макроциклической структуры.
4. Зубенко А.Д. провела обширную серию синтезов азакраун-эфиров, в состав которых входят дополнительные функциональные группы, такие как нитрогруппа, сложноэфирная

и карбоксильная, получены пропаргильные производные макроциклов, соединения, содержащие хлор, гидроксигруппу и азидную группу. Для каждого из указанных заместителей потребовалась разработка собственного синтетического подхода, в подавляющем большинстве случаев промежуточные и целевые соединения получены с высокими выходами. Следует особо отметить селективность взаимодействия полиаминов со сложноэфирными группами из карбэтоксиметоксильных заместителей, а не с карбметоксигруппой, непосредственно связанной с ароматическим кольцом, что дало возможность получить бензакраун-эфир, содержащий карбоксильный заместитель в бензольном кольце. Кроме того, автору удалось провести селективный гидролиз метилового эфира, не затрагивая *трет*-бутильный эфир, что также привело к целевому макроциклическому соединению, содержащему карбоксильный и сложноэфирные заместители. Это подчеркивает высокое экспериментальное мастерство диссертанта, умение правильно выбрать стратегию синтеза и аккуратно выделить получаемые соединения с максимально возможным выходом. Автор демонстрирует разнообразные возможности введения тех или иных заместителей: так, образование пропаргилзамещенных азакраун-эфиров проведено как с помощью реакции предшественника макроцикла - хелидамовой кислоты – с пропаргилбромидом, так и путем взаимодействия бифункционального азакраун-соединения, уже содержащего сложноэфирную группу в 4-ом положении пиридинового цикла, с пропаргиламином. Данные соединения представляют большой интерес для дальнейшей модификации флуорофорными группами с использованием указанных функциональных групп, в целях синтеза флуоресцентных хземосенсоров и молекулярных проб на катионы металлов.

5. Исследование комплексообразования пяти выбранных макроциклических лигандов с катионами Cd(II) и Pb(II) проведено в D₂O, при этом на основе изменений химических сдвигов протонов в лигандах делается вывод о зависимости типа координации катионов от строения макроцикла. Один лиганд, у которого в составе макроцикла присутствуют только атомы кислорода и амидные атомы азота, не образует комплексов с исследованными катионами металлов.

6. Методом потенциометрического титрования Зубенко А.Д. исследовала константы протонирования 15 различных азакраун-эфиров и комплексообразование данных лигандов с катионами следующих металлов: Ni, Zn, Cd, Cu, Pb. Исследованные макроциклы отличаются по следующим параметрам: размер макроциклической полости, количество донорных сайтов, наличие и число дополнительных хелатирующих групп, таких как карбоксильная, пиридинная и пиколиновая. Найдено, что константы комплексообразования для разных пар лиганд/катион отличаются в значительной степени, при этом в случае лиганда, в котором присутствуют только атомы кислорода и амидные атомы азота, комплексообразования не происходит, другие лиганды, содержащие только один донорный атом азота в макроцикле, образуют недостаточно устойчивые комплексы, а по мере увеличения атомов азота в макроцикле и количества дополнительных хелатирующих групп устойчивость комплексов в той или иной степени возрастает. Так,

наибольшие константы комплексообразования ($\lg K > 30$) найдены для комплексов с Cu(II) при наличии 4-6 донорных атомов. Важным следствием потенциометрического титрования является установление факта, что образуются комплексы состава лиганд:металл 1:1, и в большинстве случаев в равновесие значительный вклад вносят частицы состава LM(OH)_x .

7. С использованием рентгеноструктурного анализа проведено изучение молекулярной структуры десяти синтезированных макроциклов, несколько из них было также охарактеризовано в виде солей с HCl и HClO_4 , кроме того, данные РСА получены для монокристаллов пяти комплексов с Cu(II) и Pb(II) . В результате проделанной огромной работы найдены важные структурные параметры кристаллических решеток, межатомные расстояния, установлены закономерности упаковки, что проливает дополнительный свет на закономерности процессов комплексообразования.

8. Последний параграф главы «Обсуждение результатов» посвящен возможностям интересного применения полученных соединений – созданию на их основе радиофармпрепаратов. Для этого проведено исследование комплексообразование выбранного макроцикла, снабженного тремя карбоксилсодержащими хелаторами, с Bi(III) методами ЯМР и масс-спектрометрии, с помощью метода жидкостной экстракции получена зависимость коэффициента распределения от содержания лиганда, что использовано для определения стехиометрии и расчета константы устойчивости комплекса с Bi^{3+} , составившей для $[\text{LBi}]$ величину $\lg K = 21.3 \pm 0.2$. При использовании радионуклида $^{207}\text{Bi}^{3+}$ проведено изучение эффективности меченая азакраун-соединения в зависимости от концентрации лиганда, определена устойчивость комплекса с $^{207}\text{Bi}^{3+}$ в условиях *in vitro* к перехелатированию радионуклида сывороточными белками. Проведена также оценка радиационной устойчивости данного лиганда, а для оценки цитотоксичности азакраун-соединения использованы клеточные линии промиелоцитарного лейкоза HL-60, лимфобластоидной лейкемии MOLT-4 и нормальные лимфоциты крови. Проведенные, таким образом, комплексные исследования *in vitro* и *in vivo* показывают, что указанный азакраун-эфир может быть перспективным для применения в качестве бифункционального комплексона для радиофармпрепарата с более короткоживущим изотопом ^{213}Bi , использующимся в медицине.

В целом, предлагаемые в работе Зубенко А.Д. подходы к получению различных новых макроциклических соединений и их комплексов являются оригинальными, эффективными и носят общий характер, что показано автором на достаточном числе синтетических примеров. Высокие экспериментальные навыки диссертанта подтверждает не только большое количество синтезированных новых соединений (около 60) и комплексов на их основе (порядка 30), но и высокие выходы, с которыми они были в основном получены. В экспериментальной части приводятся общие методики для получения и выделения тех или иных типов веществ, спектры ЯМР ^1H и ^{13}C , данные спектроскопии ИК и УФ, данные масс-спектрометрии ESI, элементного анализа, указаны температуры плавления для кристаллических образцов, сигналы в спектрах ЯМР

правильно отнесены. Для ранее описанных в литературе соединений приведены соответствующие ссылки. Совокупность указанных экспериментальных данных однозначно подтверждает достоверность полученных в работе результатов.

Содержание работы полностью отражено в 10 статьях, опубликованных в рецензируемых журналах, включенных в перечень научных изданий ВАК РФ, и в 22 тезисах докладов на научных конференциях. В результате анализа текста диссертации, автореферата и публикаций Зубенко А.Д. можно заявить, что цель работы достигнута, автореферат и публикации полностью отражают содержание диссертации.

Работа не вызывает сколько-нибудь значимых замечаний, в качестве небольших можно отметить следующее:

- На Схеме 2 (стр. 10) лучше употребить символ "X" вместо "Hal" при указании таких заместителей, как OTs, OMs;

- На Схеме 10 (стр. 14) в исходном дизамещенном диамине следовало бы написать NHPG вместо NPG;

- На стр. 29-29 есть некоторое противоречие по поводу увеличения или уменьшения энтропии при комплексообразовании;

- На стр. 45 было бы желательно для большей информативности привести конкретные примеры хемосенсоров, содержащих определенные флуорофорные группы;

- На стр. 62-63 можно было бы более подробно объяснить выбор исходных полиаминов для создания макроциклов;

- На стр. 66 вместо выражения «хелатные азакраун-соединения» лучше использовать «азакраун-соединения с хелатирующими заместителями»;

- На стр. 76 протоны в CH_2 группах комплексов не только магнитно, но и химически неэквивалентны, т.к. у них разные химсдвиги;

- В диссертации отсутствуют данные по длинам связей и углам, полученных с помощью РСА, это можно было бы включить в отдельное приложение.

Также имеется вопрос относительно того, насколько корректно утверждение, согласно которому, чем больше изменение в значениях химических сдвигов при комплексообразовании, тем прочнее образующийся комплекс (стр. 82). Возможно, это связано и с относительной электроотрицательностью тоже? Кроме того, было бы интересно хотя бы на 1-2 примерах проследить, как изменяются химические сдвиги лиганда при добавлении соли металла с меньшим шагом (скажем, по 0.1-0.2 экв.). Иногда это позволяет фиксировать образование промежуточных комплексов иного стехиометрического состава.

Приведенные выше небольшие замечания, носящих исключительно редакционный характер, никоим образом не влияют на общую чрезвычайно высокую оценку диссертации Зубенко А.Д., представляющей собой законченную научно-исследовательскую работу на актуальную тему. Научные результаты, полученные диссертантом, имеют существенное значение для развития синтетических подходов к практически значимым макроциклическим соединениям. Работа соответствует паспорту

специальности 02.00.03 – Органическая химия в областях исследований: 1. Выделение и очистка новых соединений; 2. Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования; 3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул; 7. Выявление закономерностей типа «структура – свойство».

Диссертационная работа Зубенко А.Д. по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности, научной новизне и практической значимости соответствует требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г.), а ее автор, Зубенко Анастасия Дмитриевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - Органическая химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук
по специальности 02.00.03 – органическая химия,
ведущий научный сотрудник
кафедры органической химии
Химического факультета МГУ

Аверин Алексей Дмитриевич

И.о. декана Химического факультета
МГУ имени М.В. Ломоносова,
Чл.-корр. РАН, профессор

Калмыков Степан Николаевич

Почтовый адрес: 119991 Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3

Телефон: +74959391234

Адрес электронной почты: averin@org.chem.msu.ru

Наименование организации:

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»,
Химический факультет



12 февраля 2019 г.