

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки Институт
органического синтеза им. И.Я. Постовского
Уральского отделения Российской академии
наук (ИОС УрО РАН)

 / В.Н. Чарушин
« 01 » 02 2019 г.



ОТЗЫВ

ведущей организации ФГБУН Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО
РАН на диссертационную работу Зубенко Анастасии Дмитриевны на тему «Синтез и
комплексообразующие свойства бензо- и пиридиназакраун-соединений и их
производных», предоставленную на соискание ученой степени кандидата химических
наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Диссертационная работа Зубенко Анастасии Дмитриевны, представленная на
соискание ученой степени кандидата химических наук посвящена созданию
высокоэффективных азамacroциклических комплексонов, способных селективно
связывать катионы тяжелых металлов. Комплексоны используются в медицине как
контрастные агенты для МРТ, как диагностические и терапевтические
радиофармпрепараты. Наиболее интенсивно исследуются макроциклический лиганд -
1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусная кислота (ДОТА) и ациклический
лиганд - диэтилентриаминпентоуксусная кислота (ДТПА). Однако они имеют ряд
недостатков, в частности, для ДОТА характерна низкая скорость комплексообразования,
что требует длительного времени и повышенных температур для связывания катиона.
ДТПА, отличающийся быстрым комплексообразованием, дает термодинамически менее
прочные комплексы, нестабильные в биологических средах. Проблема может быть решена
созданием их производных, однако синтетические возможности ДОТА и ДТПА
ограничены. Использование азакраун-соединений, имеющих дополнительные бензольные
или пиридиновые группы, способные к модификации, может помочь в решении этой
проблемы. Этим определяется **высокая актуальность** представленного исследования.

Диссертационная работа Зубенко А.Д., изложенная на 173 страницах, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы, включающей 320 наименований. Работа содержит 59 схем, 28 таблиц и 46 рисунков.

Во введении диссертационной работы обоснована актуальность, сформулированы цель и задачи исследований, научная новизна и практическая значимость.

Первая глава (Литературный обзор) посвящена анализу литературных данных, опубликованных, в основном, за последние 10 – 17 лет и связанных с новейшими изысканиями и достижениями в синтезе азакраун-соединений, содержащих бензольный, пиридиновый и другие ароматические циклы. При рассмотрении методов синтеза макрогетероциклов автором предложена удобная систематизация реакций по типу реагирующих концевых функциональных групп. Для каждого синтетического подхода были суммированы их достоинства и недостатки. В аналогичном ключе рассмотрены комплексообразующие свойства азакраун-соединений с катионами металлов и факторы, такие как жесткость, размер макроциклов и наличие в их структуре хелатирующих групп определенной природы, влияющие на комплексообразующую способность рассматриваемых макрогетероциклов. В заключительной части обзора особое внимание уделено практическому потенциалу азакраун-соединений в создании современных высокотехнологичных материалов и методологий, применяемых в промышленности и медицине.

Следует отметить, что впечатляющий по объему и детальному рассмотрению литературный обзор хорошо структурирован и отличается ясным изложением материала. Использование наряду с информативными схемами синтеза, схем и сводных таблиц со структурами, значениями выходов и констант комплексообразования целевых азакраун-соединений также усиливает положительное впечатление от обзора.

Резюмируя литературный обзор, Анастасия Дмитриевна делает вывод о перспективности использования азакраун-соединений, которые сочетают в себе жесткую гетероароматическую часть с конформационно подвижной полиаминовой цепочкой, в качестве несущей платформы. Настройка 3D-структуры рассматриваемых комплексонов для высокоэффективного связывания ионов может осуществляться введением определенных функциональных групп как в (гетеро)ароматических фрагмент, так и по атомам азота макрогетероцикла.

Вторая глава (обсуждение результатов собственных исследований) посвящена изысканию рациональных методов синтеза функционализированных азакраун-соединений.

Диссертационную работу Зубенко А.Д. выгодно отличает четкая постановка и последующее выполнение задач, реализованных в трех стадиях разработки общей методологии синтеза.

Первый этап связан с выбором синтетических подходов к построению макрогетероциклического остова комплексонов. Автором, исходя из доступности реагентов, за основу были взяты две азакраун-платформы, содержащие в своем составе 1,2-дизамещенный бензольный и 2,6-дизамещенный пиридиновый фрагменты. Осуществлено сравнение двух подходов к получению выбранных азакраун-соединений: первый основан на реакции макроциклизации между дигалогенидами и аминами, второй, двухстадийный, состоит из макроциклизации между сложными диэфирами и аминами с последующим восстановлением амидных групп. По результатам сравнения хемоселективности реакций и суммарного выхода целевых продуктов диссертантом предпочтение отдано второму синтетическому подходу. Таким образом, Анастасией Дмитриевной разработана в простом препаративном оформлении последовательность реакций целенаправленного синтеза азакраун-соединений из коммерчески доступных реагентов, обеспечивающая суммарный выход макрогетероциклов от умеренных до высоких (57 - 78%).

На втором этапе диссертантом отработаны синтетические приемы функционализации атомов азота полиаминового фрагмента азакраун-платформы. Для настройки макроциклической полости комплексонов, с учетом анализа литературных данных, автором были выбраны практически значимые карбоксильные, пиридинильные и пиколилатные функциональные группы. Функционализация осуществлялась либо непосредственно с использованием коммерчески доступных реагентов, либо были предложены простые методики их преобразования в необходимые субстраты. В качестве примера можно упомянуть диметилвый эфир 2,6-пиридиндикарбоновой кислоты 4. Отметим, что кипячение реагентов в ацетонитриле в присутствии карбоната калия является общим приемом модификации макрогетероциклов.

На заключительном, третьем этапе исследований диссертантом найдены и отработаны селективные приемы функционализации жесткого (гетеро)ароматического фрагмента нитро, сложноэфирной, карбоксильной, пропаргильной и азидной группами. Синтез реакционноспособных субстратов и «клик»-реагентов на этом этапе можно рассматривать как последовательно проводимое автором расширение спектра дальнейшего использования азакраун-соединений, в частности, в области синтеза или модификации полимеров – основы многих высокотехнологичных материалов.

Несомненно, такие «на перспективу» осуществленные исследования свидетельствуют в пользу добротности диссертационной работы.

Итогом полномасштабных исследований явились примеры исчерпывающей пятистадийной функционализации макрогетероциклической платформы в синтезе бифункциональных лигандов **55, 56, 66, 71, 74, 82** и **83**. При этом две основные стадии формирования макроцикла и функционализации полиаминового фрагмента являются общими и универсальными. Эффективность разработанной методологии синтеза и функционализации азакраун-комплексонов подтверждена высокими выходами на каждой стадии получения промежуточных и конечных продуктов.

Для оценки практической значимости синтезированных комплексонов диссертантом проведены подробные исследования их комплексообразования с катионами биологически значимых металлов Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} и Pb^{2+} . Определение состава комплексов и селективности связывания ионов металлов проводилось методом потенциометрического титрования. Электронные изменения в молекулах азакраун-соединений в процессе комплексообразования оценивались сравнительным анализом ЯМР спектров исходных лигандов и их комплексов с ионами Cd^{2+} и Pb^{2+} в D_2O . Конформационные изменения при формировании 3-D структуры лигандов в процессе комплексообразования оценивались диссертантом путем сравнения данных РСА исходных соединений и их комплексов с ионами Cu^{2+} и Pb^{2+} . С этой целью диссертантом были выращены пригодные для РСА кристаллы целого ряда исходных лигандов и соответствующих комплексов.

Неизвестные ранее данные РСА по формированию инклюзивных и внешних комплексов в зависимости от природы жесткого (гетеро)ароматического фрагмента вносят важный вклад в развитие фундаментальной супрамолекулярной химии азакраун-соединений. Кроме того, рентгеноструктурными исследованиями подтверждено предположение, сделанное автором при выборе объектов исследования, о способности жесткого фрагмента азакраун-соединений выступать в качестве потенциального связывающего сайта для биорецепторов. Было показано, что (гетеро)ароматический фрагмент в совокупности с амидными группами сохраняет достаточно плоскую структуру автономно существующую в комплексе. Это свойство может обеспечить необходимый свободный доступ органических молекул или ионов к реакционным центрам жесткого фрагмента комплекса.

По результатам исследований автором были постулированы следующие закономерности комплексообразования: в бензокраун-соединениях основную комплексообразующую работу выполняет конформационно подвижная

макрогетероциклическая часть, тогда как жесткий ароматический фрагмент практически не задействован в связывании катиона. Наоборот, пиридиновый фрагмент участвует в комплексообразовании. Устойчивость комплексов возрастает с увеличением числа связывающих хелатных функциональных групп в макроцикле и при замене карбоксильных и пиридинных групп на пиколиновые.

Возможность практического применения азакраун-соединений в качестве комплексонов для радиофармпрепаратов с ^{213}Bi была оценена на примере соединения 25. Выбор лиганда осуществлен автором исходя из склонности соединения к быстрому процессу комплексообразования и высоких значений констант устойчивости комплекса с катионами тяжелых металлов в водных растворах. Перспективность применения азакраун-соединения в медицинской химии была подтверждена положительными результатами исследованиями *in vitro* и *in vivo* на устойчивость, включая радиационную, комплекса и цитотоксичность исходного лиганда.

Третья глава включает экспериментальную часть работы и содержит описание методов синтеза бифункциональных азакраун-соединений и полупродуктов их получения. Для подтверждения строения полученных соединений автором использовались современные физико-химические методы (ЯМР-спектроскопия, ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия, РСА, потенциометрия, хроматографические методы, элементный анализ).

Приведенные **выводы** соответствуют полученным в диссертационной работе результатам. Их достоверность основывается на большом экспериментальном материале, согласованности проанализированных литературных и полученных экспериментальных данных.

При прочтении диссертации возникли некоторые замечания. В разделе исследования комплексообразования логичней было бы обсуждение начать с рентгеноструктурного анализа азакраун-соединений и их комплексов и солей. При описании молекулярных структур стоило сосредоточиться на более общем и целостном сравнении; более методично проследить, как функциональные группы в молекулах влияют на конформацию исходных макрогетероциклов и как изменяются их свойства в ходе последующих геометрических трансформаций при протонировании и связывании катионов. В этом контексте явно недостаточно высвечена роль амидных групп и, в частности, амидных атомов водорода в формировании плоской структуры макроциклов и в конформационных изменениях в процессе конкурентного связывания различных ионов. Применяв такой подход, было бы проще интерпретировать результаты комплексообразования в растворах.

В потенциометрическом методе исследований (стр. 83) стоило более четко описать процедуру титрования: какими растворами титровались растворы лигандов и комплексов (какой концентрации).

Эти замечания не влияют на качество проведенных исследований и не умаляют общего, очень хорошего впечатления от прочтения диссертационной работы и автореферата Зубенко Анастасии Дмитриевны.

К автору имеются следующие вопросы:

1. Комплексы лигандов **23** и **24**, **25**, или **28** и **29**, например, с ионами меди или свинца в нейтральных средах характеризуются близкими значениями логарифмов констант устойчивости. При титровании растворов щелочными растворами значения логарифмов констант для комплексов **24**, **25** и **29** возрастают, тогда как для комплексов **23** и **28** происходит смена знака логарифма на противоположный. Какими процессами трансформации комплексов можно объяснить противоположные изменения значений констант устойчивости?
2. Предполагается ли внедрение разработанного метода в производственную практику? Проводились ли исследования по масштабированию основных стадий получения комплексонов?
3. Сколько новых ранее неописанных соединений было синтезировано?

Таким образом, диссертационная работа Зубенко А.Д. профессионально и грамотно написана, хорошо оформлена, а **научные положения и выводы, сделанные диссертантом обоснованы**. Автор демонстрирует глубокое понимание теоретических основ органической химии и хорошо владеет современными физико-химическими методами доказательства структуры органических соединений, что позволяет правильно трактовать полученные результаты и обеспечивает **достоверность** работы. Диссертационная работа Зубенко А.Д. представляет собой зрелое и законченное исследование, и вносит существенный вклад в развитие **фундаментальной и прикладной** органической и супрамолекулярной химии.

Основное содержание диссертационной работы Зубенко А.Д. изложено в **10** научных публикациях: в 3 статьях в журналах, рекомендованных ВАК, и в 7 в журнале РИНЦ. Результаты работы были доложены на конференциях всероссийского и международного уровня и отражены в **22** тезисах докладов в материалах конференций.

Диссертационная работа полностью **соответствует** требованиям п. 9 Постановления Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. N 842 «О порядке присуждения ученых степеней» (с изменениями, внесенными Постановлением Правительства РФ от 21 апреля

2016г. № 335), предъявляемых к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия, а ее автор, Зубенко Анастасия Дмитриевна, **заслуживает** присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Диссертационная работа обсуждена и **одобрена** на научном семинаре лаборатории гетероциклических соединений Института органического синтеза им. И.Я. Пастовского УрО РАН (протокол № 105 от 01.02.2019 г).

Отзыв составил

Ведущий научный сотрудник лаборатории гетероциклических соединений института органического синтеза УрО РАН, кандидат химических наук

Русинов Геннадий Леонидович

620990, г. Екатеринбург, ул. С.Ковалевской, 22 / Академическая, 20

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органического синтеза им. И.Я. Пастовского Уральского отделения Российской академии наук (ИОС УрО РАН)

Тел./ факс 8(343)369-30-58 (приемная)

Сайт организации: www.ios.uran.ru

Подпись в.н.с., к.х.н. Русинова Г.Л. удостоверяю
Ученый секретарь ИОС УрО РАН, к.т.н.



О.В. Красникова