

ОТЗЫВ

официального оппонента ведущего научного сотрудника кафедры органической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова" д.х.н. Аверина Алексея Дмитриевича на диссертационную работу Ощепкова Александра Сергеевича «Синтез, оптические и комплексообразующие свойства полиаминозамещенных и краун-эфир-содержащих производных 1,8-нафталимида», представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Актуальность работы. Разработка флуоресцентных хемосенсоров на анионы неорганических кислот, в особенности на оксоанионы, принимающих участие в различных биохимических процессах в организме, является приоритетным направлением в создании абиотических детекторов. К настоящему времени в химической литературе имеется намного больше сведений об оптических и флуоресцентных сенсорах на катионы металлов, соответственно, актуальность настоящего диссертационного исследования не подлежит сомнению. 1,8-Нафталимид представляет собой удобную платформу для синтеза такого рода соединений в связи с тем, что обладает хорошими оптическими характеристиками и относительной легкостью модификации для получения хемосенсоров разного строения. В диссертационном исследовании Ощепкова А.С. поставлена цель разработки синтеза краун-эфир-содержащих и полиамин-содержащих хемосенсоров на основе 1,8-нафталимида и исследования их способности детектирования катионов и анионов с помощью спектров флуоресценции.

Обзор литературы посвящен методам получения аминосодержащих сенсоров на основе 1,8-нафталимида и детектированию катионов и анионов данными соединениями. Обзор содержит 95 ссылок на первоисточники, большая часть из которых опубликована в последние 10 лет, что подчеркивает актуальность выбранной тематики. В начале обзора приводятся сведения о методах получения 4-аминозамещенных 1,8-нафталимидов посредством замещения брома и нитрогруппы в 4-м положении, указано на возможность получения макроциклических производных с эндо- и экзоциклическим положением флуоресцентного 1,8-нафталимидного фрагментов. Также описано введение краун-эфирного рецепторного фрагмента, аннелированного с фенильным заместителем у имидного атома азота.

Далее в обзоре литературы уделено большое внимание спектральным свойствам таких соединений, рассмотрено влияние заместителей в положениях 4 и у имидного атома азота

на спектры поглощения и эмиссии. Показано, что введение электронодонорных заместителей в положение 4 приводит к батохромного сдвигу полос поглощения и эмиссии и увеличению интенсивности последней за счет внутримолекулярного переноса заряда. Алкильные заместители при имидном атоме азота, напротив, способствуют гипсохромному сдвигу. Увеличение полярности растворителя промотирует батохромный сдвиг полос. Интересно, что при введении нитро-группы в положение 4 наблюдается батохромный сдвиг, при этом квантовый выход эмиссии падает, а электронная плотность смещается в сторону нитро-группы. Указано, что введение гетероциклов в положение 4 также приводит к батохромному сдвигу полос поглощения и испускания.

В обзоре литературы рассматриваются фотофизические аспекты функционирования производных 1,8-нафталимидов как PET-хемосенсоров. Показана зависимость интенсивности флуоресценции от pH среды, приведены примеры флуоресцентных pH-сенсоров. Описан и фотофизический механизм функционирования ICT-хемосенсоров и приведены примеры соответствующих производных нафталимидов. Подчеркивается, что в хемосенсорах такого типа электронодонорные или электроноакцепторные группы сопряжены с π -системой флуорофора, объяснена природа батохромных и гипсохромных сдвигов при координации.

Краун-эфир-содержащие хемосенсоры – производные 1,8-нафталимида – характеризуются способностью управления селективностью связывания катионов путем изменения размера цикла и типа и количества донорных атомов. В литературе описаны краун- и тиазакраун-эфиры, сопряженные с нафталимидным флуорофором в положении 4 и аннелированные с фенильным заместителем у имидного атома азота. Также имеются сведения о создании хемосенсоров, объединяющих нафталимидный и тетраазамакроциклический фрагменты. Указанные хемосенсоры функционируют по типу PET или ICT сенсоров.

Последний раздел обзора литературы посвящен аминокислотным производным нафталимида, функционирующим как флуоресцентные сенсоры на анионы. Самыми простыми являются моноамины, которые могут быть использованы для детектирования фторид-ионов. С увеличением количества атомов азота в рецепторе возможно детектирование ацетат- и дигидрофосфат-анионов за счет тушения флуоресценции. Описаны хемосенсоры, содержащие связь N-N, чувствительные к таким анионам, как HSO_4^- , HSO_3^- , SO_3^{2-} , $\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$. В конце обзора литературы приводится содержательное заключение.

Научная новизна. В работе синтезированы потенциальные хемосенсоры с рецепторными группами типа азакраун-эфиров (для определения катионов) и с полиаминами (для детектирования анионов). Рассмотрены два способа соединения рецепторной и сигнальной групп – через N-фенильный заместитель (сенсоры PET-типа) и посредством

замещения в положении 4 нафталинового фрагмента (сенсоры ICT-типа). Автором предполагается, что в обоих случаях координация аналита должна приводить к росту эмиссии, в первом случае – без смещения максимума, во втором случае – со смещением максимума. Вначале в Обсуждении результатов (раздел 3.1) описывается синтез исходных соединений, при этом отмечается, что для успешного замыкания макроцикла при получении 4-нитробензокраун-эфиров не требуется высокое разбавление, а в случае получения дитиазакраун-эфиров в реакцию успешно вступают как диiodиды, так и дихлориды.

При аминировании N-содержащих макроцилов п-фторнитробензолом автором исследована зависимость результативности реакции от присутствия основания, обнаружено, что в случае циклена и циклама проходит исключительно моноарилрование. Далее автором описано введение азакраун-эфиров в качестве заместителя у имидного атома азота, показана возможность альтернативного синтеза таких соединений при замыкании макроцикла с соответствующим производным нафталимида. Обнаружено, что первый путь более пригоден для получения бензодитиазакраун-производных, а второй – для получения бензоазакраун-производных. Также Ощепковым А.С. описан синтез 4-(азакраун-эфирного) производного нафталимида, получено и соответствующее диазакраун-эфирное производное.

Раздел 3.4 Обсуждения результатов посвящен исследованиям спектральных свойств нафталимида, содержащего диазакраун-эфирный заместитель в положении 4 (соединение 48). Проведены квантово-химические расчеты распределения электронной плотности на граничных орбиталях данного соединения. Исследовано связывание перхлоратов Ca(II), Zn(II), Ag(I), Hg(II) в ацетонитриле. При добавлении солей Zn(II), Ag(I), Hg(II) наблюдается очень незначительное тушение эмиссии одновременно с небольшим гипсохромным сдвигом максимума. В случае кальция наблюдаются более заметные изменения, при добавлении 200 экв. соли флуоресценция разгорается в 4.3 раза, гипсохромный сдвиг достигает 11 нм, рассчитана константа устойчивости комплекса $\lg\beta_{ML} = 5.36 \pm 0.01$.

В разделе 3.5 автором рассмотрено образование криогенных гелей, содержащих нафталиimidное производное 1-аза-18-азакраун-6 эфира. Для этой цели в положение 4 нафталимида и к имидному атому азота вводили аллильный заместитель и проводили сополимеризацию с N,N-диметилакриламидом для получения флуоресцентных гелей. Показано, что добавление перхлоратов кальция и бария приводит к росту эмиссии набухшего в ацетонитриле геля, а другие многочисленные катионы металлов не влияют на флуоресценцию геля.

Раздел 3.6 посвящен синтезу нафталимид-содержащих сенсоров на анионы и является наиболее инновационной и сложной частью диссертационного исследования. В введении к разделу указано, что в литературе уже описан ряд флуоресцентных детекторов на анионы F^- , SO_4^{2-} , PO_4^{3-} , $P_2O_7^{4-}$, работающих в водных средах, и подчеркивается, что зачастую водная среда является проблематичной из-за протонирования рецепторов и сольватации анионов. Автор приводит синтез полиаминового рецептора, содержащего заместители как в положении 4, так и у имидного атома азота, посредством последовательных реакций с этилендиамином. Таким образом, данные рецепторы содержат несколько этилендиаминовых звеньев в своем составе. Следует отметить, что диссертантом практически на каждой стадии проведена оптимизация методики. Следует отметить хорошую находку автора для доведения выходов продуктов аминирования до почти количественных – использование этилендиамина в качестве растворителя. На последующих этапах работы в такой же роли выступает и *trien* (трис(2-аминоэтил)амин). С использованием данного полиамины получены другие рецепторы, содержащие полиаминовые группы у атома 4 нафталинового цикла и у имидного атома азота, причем в одной молекуле насчитывается 7 алкиламино- и триалкиламиногрупп.

Потенциометрическим титрованием определены константы протонирования 4-х синтезированных лигандов (вплоть до K_{17}). Сопоставлением диаграмм распределения протонированных форм с интенсивностью флуоресценции показало, что в случае соединений **75** и **78** протонирование второй первичной аминогруппы приводит к росту флуоресценции за счет блокирования PET-процесса. В случае соединения **80** предполагается, что аналогичное явление происходит при протонировании пятой и шестой третичных аминогрупп. Для соединения **82** указано, что также первичные аминогруппы вносят основной вклад в PET-процесс, и при их протонировании флуоресценция разгорается.

Измерена интенсивность флуоресценции лигандов в присутствии анионов NO_3^- , ClO_4^- , SO_4^{2-} , HCO_3^- , $H_2PO_4^-$, $P_2O_7^{4-}$ в области pH 3-10. Рост интенсивности эмиссии наблюдается в присутствии пирофосфат-ионов для лигандов **78** и **82** в интервале pH 7-10, а для лиганда **80** – в интервале pH 4-7. Произведено потенциометрическое титрование соединений **75**, **78**, **80** и **82** пирофосфат- и сульфат-анионами, рассчитаны константы связывания для различных протонированных форм. Обработку данных проводили с использованием программы Nurrquad2006. Также проведено УФ и флуоресцентное титрование соединений **75**, **78** и **82** при pH 5.6 и 8.6 пирофосфат-анионом, кроме того, осуществлено ЯМР-титрование соединений **78** и **82** в $CD_3COOD/NaOD$ буфере при pH 5.6. В результате был

подтвержден механизм изменений флуоресценции при комплексообразовании, а также получены данные в пользу агрегации полиаминовых лигандов при комплексообразовании. **Экспериментальная часть** работы описывает синтез исходных соединений, целевых макроциклических и полиамин-содержащих лигандов. Методики написаны подробно и корректно, для известных соединений приведены ссылки на литературные источники, спектры ПМР, температуры плавления. Для новых соединений приведены также спектры ЯМР ^{13}C , данные масс-спектров, элементного анализа или масс-спектров высокого разрешения. Таким образом, все соединения охарактеризованы полностью, тщательно, их строение и чистота не подлежат сомнению.

Выводы достаточно полно отражают основные успехи автора диссертации, хотя, на взгляд оппонента, вывод 4 можно было бы разделить на два или даже на три отдельных положения, отдельно указав результаты исследований комплексообразования потенциометрическим методом и с использованием спектроскопии УФ и флуоресценции.

Практическая значимость работы состоит в разработке методов синтеза флуоресцентных детекторов на катионы металлов, содержащих в качестве сигнальной группы 1,8-нафталимидный фрагмент, а в качестве рецепторов – азакраун-эфирные и тиазакраун-эфирные макроциклические фрагменты, получены новые флуоресцентные детекторы на пирофосфат- и сульфат-анионы, содержащие в качестве сигнальной группы 1,8-нафталимидный фрагмент, а в качестве рецепторов – полиаминовые группы, проведено изучение комплексообразования с катионами и анионами с использованием потенциометрического титрования, УФ, флуоресцентного и ЯМР титрования, рассчитанные константы протонирования и константы устойчивости образующихся комплексов.

Материал защищаемой работы полностью отражен в автореферате и опубликованных печатных работах. Оформление работы соответствует требованиям ГОСТ Р 7.0.11-2011.

К работе предъявлены следующие замечания.

- 1) В тексте диссертации имеются опечатки и достаточно часто встречается отсутствие пробелов между отдельными словами.
- 2) В тексте иногда встречаются неудачные выражения, например, «оптический катионный анализ» (во Введении), «арокси-» вместо «арилокси-» (С. 20), «...из расчетных данных ... следует, что двугранный угол ... показывает, что...» (С. 61), «реакция взаимодействия первичных аминогрупп ... с метиловым эфиром акриловой кислоты» (С. 76), «комплексообразование с протонами» (С. 82).
- 3) В ряде случаев термин «Схема» употребляется вместо термина «Рисунок» (например, Схема 18, 19 и далее по тексту, в т.ч. и в Обсуждении результатов).

4) В некоторых случаях требуется редакция схем, например, в литературном обзоре желательно было бы привести все схемы в едином формате, на Схеме 13 (Обзор литературы) не приведены условия и реагенты, на Схеме 7 (Обсуждение результатов) не нужны выходы для реагентов **11a-e** (сходное замечание и для Схемы 16), на Схеме 9 указано, что реакцию вели при 100°C в ДМФА, а в тексте написано, что реакцию проводили при температуре кипения растворителя (152°C), непонятно, откуда взяли соединение **18**, указанное на Схеме 11.

5) На С. 62 непонятно сравнение результатов собственных расчетов с литературными. Автор утверждает, что в соединении **48** отсутствует РЕТ-эффект, который был бы ответственным за тушение флуоресценции, при этом произведено сравнение с описанным в литературе аналогичным производным 1-аза-15-краун-5, в котором также не наблюдается данный эффект. Тем не менее, квантовые выходы для двух сравниваемых соединений отличаются в 5 раз, и не обсуждается наличие ICT-эффекта, хотя в обоих случаях донорная аминогруппа находится в положении 4 нафталинового кольца флуорофора.

6) Из подписи к Рис. 12 неясно, какие концентрации лиганда использованы для экспериментов по титрованию. В экспериментальной части соответствующее описание также дано слишком обобщенно и недостаточно ясно.

7) Желательно было бы сделать графики в разделе 3.6 цветными для облегчения восприятия и внесения большей ясности.

8) Из данных УФ и флуоресцентного титрования получены константы устойчивости комплексов лигандов **75** и **78** с пирофосфат-анионами, которые оказались одинаковыми. Это весьма необычно, при этом в тексте нет никаких пояснений на этот счет, более того, отсутствует указание на то, для комплекса какого состава получены результаты.

9) Форма графика Жоба свидетельствует о большом числе комплексов, находящихся в равновесии для выбранной системы, и вряд ли способствует прояснению сути процессов. Указанные недочеты не снижают общего положительного впечатления, производимого данной работой, и не умаляют ценности полученных результатов.

С содержанием диссертации следует ознакомить Институт элементоорганической химии им. А.Н. Несмеянова РАН (г.Москва), Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (г. Москва), Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН (г. Казань), Санкт-Петербургский государственный университет, химический факультет, Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН (г. Новосибирск).

Диссертационная работа Ощепкова А.С. является законченным научным исследованием, отличается научной новизной, выполнена на хорошем экспериментальном и теоретическом уровне с использованием современных методов физико-химического анализа. Достоверность полученных данных не вызывает сомнений. Автореферат полноценно отражает проведенное исследование. Результаты исследования изложены в 25 печатных работах, в том числе в 2 патентах и 10 статьях, из которых 4 –рецензируемые и входят в перечень ВАК РФ.

По актуальности темы, объему выполненных исследований, новизне полученных результатов, методам исследования и практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям и отвечает критериям, установленным в п. 2 «Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова», утвержденного Ректором Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова 27 октября 2016 года, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Ощепков Александр Сергеевич, 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

Аверин Алексей Дмитриевич

Наименование организации:

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» (МГУ имени М.В. Ломоносова)

Должность:

Ведущий научный сотрудник кафедры органической химии Химического факультета

Адрес: 119991, г. Москва, Ленинские Горы, д. 1, стр. 3

Телефон: +7(495)9391139

Адрес электронной почты: alexaveron@yandex.ru

Подпись заверяю,

Декан Химического факультета

МГУ имени М.В. Ломоносова,

академик РАН, профессор



Лунин В.В.