

ОТЗЫВ

официального оппонента

на диссертационную работу Малышевой Анны Сергеевны

«Палладий-катализируемое аминирование в синтезе энантиоселективных флуоресцентных детекторов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. - Органическая химия

Развитие флуоресцентных сенсоров на катионы металлов, неорганические и органические анионы, а также на органические молекулы является актуальным направлением междисциплинарных исследований. Привлекательность флуоресцентных методов заключается в том, что по сравнению с колориметрическими или электрохимическими методами они дают возможность значительно снизить порог чувствительности, проводить анализ широкого круга аналитов различной природы, флуоресцентные методы регистрации сигнала пригодны для создания на их основе миниатюрных электронных аналитических устройств. Флуоресцентные методы анализа нашли широкое применение в экологии, при мониторинге различных технологических процессов, а в последнее время - в биологии и медицине. Важным элементом современных флуоресцентных технологий является флуоресцентный рецептор, который ответственен за регистрируемый аналитический сигнал. Расширение задач использования флуоресцентных сенсоров требует постоянного обновления базы флуоресцентных сенсорных элементов, поэтому разработка новых сенсоров является важной как фундаментальной, так и практической задачей.

Еще одним актуальным современным направлением химии сенсорных молекул является разработка стереоселективных рецепторов для хиральных технологий. Такие рецепторы могут содержать в своем составе элементы хиральности или могут быть получены введением в молекулу рецептора хиральных функциональных групп. Подобные соединения используются для получения энантиоселективных сенсоров, хиральных катализаторов, стационарных фаз для хроматографии, сдвигающих реагентов для спектроскопии ЯМР, энантиомерно чистых лекарственных препаратов. Следует отметить, что в настоящее время данное направление по получению стереоселективных рецепторов мало разработано и очень востребовано.

Диссертационная работа Малышевой Анны Сергеевны состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, списка сокращений, списка цитируемой литературы из 187 наименований и приложения. Диссертация изложена на 251 страницах.

В литературном обзоре рассмотрены вопросы применения производных БИНОЛа и 2,2'-диамино-1,1'-бинафталина (БИНАМа) в энантиоселективном молекулярном распознавании с использованием спектроскопии флуоресценции, поскольку сами производные обладают свойствами флуорофора. Литературный обзор хорошо написан, интересный по содержанию. В нем есть описание механизма возникновения флуоресцентного сигнала, рассмотрены хемосенсоры на основе БИНОЛа, содержащие и не содержащие макроциклические структурные фрагменты, проанализирована природа нековалентных взаимодействий молекул аналита с производными БИНОЛа и БИНАМа.

Темой экспериментального исследования Малышевой Анны Сергеевны явилось синтез и исследование сенсорных характеристик пяти видов соединений: 3,3'-дизамещенные бифенила и 2,7-дизамещенного нафталина, содержащие и не содержащие макроциклический фрагмент, а также производные БИНАМа, не содержащие макроциклических фрагментов, и макроциклические производные БИНАМа. В диссертации был осуществлен синтез более сотни промежуточных и конечных целевых соединений. В данной работе Pd(0)-катализируемое аминирование является ключевым синтетическим методом, особое внимание уделялось подбору фосфиновых лигандов.

Для получения флуоресцентных хиральных сенсоров использовались различные подходы. В состав производных 3,3'-диаминобифенила и 2,7-диаминонафталина последовательно вводились хиральный (S)-тетрагидрофурфуриламмин и флуорофорный 5-(диметиламино)нафталин-1-сульфонил- или 7-метоксикумарин в качестве фрагментов. Более сложные по составу оказались макроциклические соединений на основе бифенила и нафталина, которые потребовали подбора условий макроциклизации, а затем они были также модифицированы теми же хиральными и флуорофорными группами.

Флуоресцентные хиральные сенсоры на основе БИНАМа получали по схеме, представленной выше для синтеза производных 3,3'-диаминобифенила и 2,7-диаминонафталина. В данном случае исходным соединением служил N,N'-ди(3-бромфенил)замещенный БИНАМ. Данное соединение вводили в реакции Pd(0)-катализируемого аминирования как с хиральным амином (S)-тетрагидрофурфуриламином, так и с 2-метоксиэтиламином. Полученные соединения модифицировали дополнительными флуорофорными группами (дансиламидом, хинолином и 7-метоксикумарином). Другой модификацией (S)-БИНАМа было введение дополнительных флуорофорных групп, обладающих протяженной π -системой (нафталин, антрацен, антрахинон).

Для получения макроциклических производных на основе (S)-БИНАМа была использована Pd(0)-катализируемая макроциклизация N,N'-ди(3-бромфенил)замещенного

БИНАМа с рядом оксадиаминов с выделением мономерных и димерных продуктов. В работе проведено систематическое изучение возможности модификации макроциклов, содержащих оксадиаминовые звенья, разнообразными флуорофорными группами, в результате чего получены производные, содержащие дансиламид, хинолин и 7-метоксикумарин в качестве флуорофорных фрагментов. В завершении мономерные продукты были модифицированы дополнительными экзоциклическими азотсодержащими заместителями, несущими элементы центральной хиральности - (S)-тетрагидрофурфуриламином и (S)-2-аминометил-N-Бокпирролидином.

Таким образом, в диссертационной работе Малышевой Анны Сергеевны был выполнен большой объем синтетических исследований, получены оригинальные рецепторы, содержащие в своем составе элементы хиральности и/или хиральные заместители, а также снабженные флуорофорными группами. Структура всех полученных соединений надежно доказана совокупностью физико-химических методов анализа.

Большое исследование в диссертационной работе Малышевой Анны Сергеевны посвящено изучению комплексообразования шестьдесят восьми синтезированных соединений с оптическими изомерами аминокислот, а также с солями 21 металла. Целью данного этапа работ было выявить потенциальные хемосенсоры на катионы металлов и аминокислоты, оценить зависимость детектирующей способности от строения флуоресцентных рецепторов. Исследования проводилось с использованием двух методов – оптической и ЯМР-спектроскопии. Выявлено, что значительная часть соединений демонстрируют изменения флуоресценции при добавлении аминокислот. Установлено, что эти соединения могут рассматриваться в качестве энантиоселективных флуоресцентных детекторов аминокислот либо для качественного определения энантиомеров, либо для оценки их энантиомерного избытка. Производные (S)-БИНАМа продемонстрировали наибольший оптический эффект на присутствие аминокислот.

Синтезированные рецепторы также показали способность координировать катионы различных металлов. Наибольшие спектральные изменения, а именно тушение флуоресценции, наблюдались в присутствии двухвалентной меди. Такие катионы как Al(III), Zn(II), Cd(II), Pb(II), Hg(II), In(III), Co(II) вызывали либо сильное тушение флуоресценции в их присутствии, либо гипсохромный или батохромный сдвиг максимума эмиссии.

Следует отметить, что на всех этапах проведения исследовательской работы были, в основном, решены поставленные задачи, а также получены новые оригинальные результаты.

Таким образом, Малышевой Анны Сергеевны выполнено очень большое по объему, интересное и обстоятельное исследование, направленное на поиск новых энантиоселективных флуорофорных рецепторов, а также установление взаимосвязи их структуры с сенсорными характеристиками. Основные положения и выводы диссертации обоснованы и не вызывают сомнений.

Практическая значимость работы заключается в том, что с использованием Pd(0)-катализируемого аминирования 3,3'-дибромбифенила, 2,7-дибромнафталина и (S)-БИНАМа разработаны подходы и наработан широкий круг энантиоселективных флуорофорных рецепторов. Такие соединения в будущем могут найти применение в качестве флуоресцентных сенсоров для хиральных биогенных молекул, а также компонентов сенсорных устройств.

По материалам диссертационной работы опубликовано 4 статьи в журналах, индексируемых Web of Science и Scopus, рекомендованных Диссертационным Советом МГУ для публикации результатов диссертационных работ, и 10 тезисов докладов на российских и международных научных конференциях.

Автореферат отражает в полной мере результаты, представленные в диссертации.

У оппонента нет замечаний, затрагивающих выводы работы и положения, составляющие научную новизну выполненного исследования. Однако по работе можно сделать следующие замечания:

1. Как отмечалось выше, в диссертации представлен интересный литературный обзор. К сожалению, выводы из литературного обзора, позволяющие обосновать выбор темы исследования диссертационной работы, практически отсутствуют. Такие вопросы, как насколько макроциклические производные БИНОЛа или БИНАМа предпочтительнее ациклических, какие виды анализа перспективны для описанных видов сенсоров было бы полезно проанализировать.
2. При анализе результатов исследования комплексообразования синтезированных рецепторов с аминоспиртами, было бы полезно использовать квантово-химические расчеты для построения модели образующегося комплекса. Такие расчетные структуры могут помочь в объяснении возникающих спектральных эффектов и различий в комплексообразовании разных видов рецепторов.
3. Использование таких больших избытков как 50-100 экв. аминоспирта по отношению к рецептору при проведении ЯМР-титровок не мешало получению пригодных для интерпретации спектров? В диссертационной работе нет ни одного полученного спектра ЯМР.

4. Почему ЯМР-спектроскопия не была использована для анализа структуры образующихся комплексов?

5. Ряд различных по составу и структуре рецепторов демонстрируют тушение флуоресценции в присутствии катионов двухвалентной меди. С чем это может быть связано?

6. Зачем нужны хиральные лиганды для связывания катионов металлов?

7. Некоторые объяснения наблюдаемых спектральных эффектов при комплексообразовании не очень удачны. Например, «в присутствии аминоспиртов происходит в той или иной степени тушение флуоресценции без сдвига максимума эмиссии, что свидетельствует в пользу механизма РЕТ» (стр. 151). Наоборот, при РЕТ механизме обычно тушение наблюдается в исходном лиганде, в котором возможен перенос электрона между несопряженными фрагментами. При связывании аналита лигандом такой перенос подавляется, что сопровождается разгоранием флуоресценции.

Еще один пример на стр. 151: «разгорание флуоресценции, в некоторых случаях с гипсохромным сдвигом максимума, что указывает на реализацию механизма РСТ в таких случаях, с образованием молекулярного комплекса между детектором и аналитом». Механизм фотоиндуцированного переноса заряда (РСТ) является внутримолекулярным процессом, который протекает в отдельной хромофорной системе. Между компонентами молекулярного комплекса могут протекать фотоиндуцированные процессы переноса электрона, энергии или образование эксимплексов.

Высказанные замечания и ни в коей мере не умаляет достоинств работы. В целом диссертация производит впечатление очень хорошей работы в области органической химии.

Учитывая актуальность проведенного исследования, его объем, новизну, научную и практическую значимость полученных результатов, достоверность выводов, считаю, что диссертация соответствует всем требованиям к кандидатским диссертациям, изложенным в п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» утвержденного постановлением правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г., а ее автор – Малышева Анна Сергеевна, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 -органическая химия.

Официальный оппонент

Доктор химических наук (1.4.3.)

Профессор (1.4.3.)

заместитель директора по научной работе,

заведующая лабораторией фотоактивных супрамолекулярных систем
Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института
элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской
академии наук

Ольга Анатольевна Федорова

Почтовый адрес: 119334, г. Москва, ул. Вавилова, дом 28

Телефон: +7 (499) 135-92-02

Адрес электронной
почты: fedorova@ineos.ac.ru

Место работы: Федерального государственного бюджетного
учреждение науки Институт элементоорганических
соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии
наук (ИНЭОС РАН)

Подпись д.х.н., профессора Федоровой О.А.

Ученый секретарь ИНЭОС РАН