

ОТЗЫВ

на диссертационную работу Малышевой Анны Сергеевны

«Палладий-катализируемое аминирование в синтезе энантиоселективных флуоресцентных детекторов»,

представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

Диссертационная работа посвящена крайне актуальной теме создания флуоресцентных хемосенсоров для распознавания широкого круга аналитов – как ионов металлов, так и энантиомеров хиральных органических соединений различной природы. Работа продолжает исследования в этом направлении, успешно ведущиеся в лаборатории ЭОС Химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, и необходимо отметить, что в тексте работы всегда очень чётко оговаривается – что именно было сделано ранее, никаких неясностей в этом плане не возникает. Особое внимание в работе уделено ранее практически не изучавшимся в качестве флуоресцентных сенсоров хиральным производным 2,2'-диамино-1,1'-бинафталина (БИНАМа).

Автором разработана универсальная методология синтеза этих соединений, включающая Pd-катализируемое аминирование (в т.ч., приводящее и к получению макроциклов – если используются соответствующие диамины) и модификацию полученных структур дополнительными флуорофорными (производными нафталина, кумарина, хинолина, антрацена, порфирина) и/или хиральными группами. Умелое комбинирование Pd-катализируемых и некаталитических реакций делает эту синтетическую методологию весьма эффективной – как с точки зрения разнообразия продуктов, которые она позволяет получить, так и с точки зрения их выходов. Последние, казалось бы, не всегда высоки – но только на первый взгляд: с учётом сложности структуры продуктов (в особенности это относится к синтезу макроциклических производных) сам факт, что их удаётся препаративно выделить, полностью охарактеризовать и, к тому же, ввести в дальнейшие превращения – уже впечатляет. Некоторые обнаруженные в ходе работы тонкие различия в реакционной способности выглядят просто поразительно – ср., к примеру, Схемы 23 и 24 (с. 87-88).

Высокой оценки заслуживает также внимание, проявляемое соискателем не только к целевым, но и к побочным продуктам (продукты окисления **78a, б**, моноаминирования **80, 127a, 132a, 134a**), циклодимеры **84** и **85**, продукт восстановления **126**). Все полученные соединения убедительно охарактеризованы методами ЯМР-спектроскопии и масс-

спектрометрии.

Богатый и интересный материал получен в ходе исследования флуоресцентных свойств синтезированных соединений – и, что особенно важно, этот материал в работе тщательно проанализирован и сделаны определённые обобщающие выводы. Особо следует отметить сделанные автором наблюдения о том, что а) усложнение структуры макроциклов путем введения в их состав дополнительных экзоциклических хиральных аминогрупп, как правило, оправдано; б) в то же время, одновременное введение в состав макроциклов на основе БИНАМа и хиральных, и флуорофорных экзоциклических групп излишне; в) для уверенного распознавания энантиомеров аналитов необходимо участие в их комплексообразовании как минимум двух групп, содержащих оптические центры; г) 3-аминохинолиновые производные зачастую позволяют распознавать энантиомеры аминоспиртов за счет значительной разницы во флуоресцентном отклике, что делает соединения такого рода наиболее перспективными для синтеза энантиоселективных флуоресцентных детекторов. Такого рода выводы очень важны, так как дают чёткие ориентиры для будущих исследований. Заслуживает внимания и отмеченный в работе интересный случай, когда введение дополнительных флуорофорных (дансильных) групп приводит не просто к количественному, но и к качественному эффекту (изменение селективности детектора при переходе от **116** к **118**).

В отношении детектирования металлов также сделаны важные выводы о том, что усложнение структуры соединений за счет введения дополнительных хиральных и флуорофорных групп уменьшает селективность отклика в присутствии различных металлов, а также о том, что именно катионы меди в наибольшей степени способствуют сильному тушению флуоресценции. В ходе исследования выявлены и специально отмечены нечастые, но представляющие особый практический интерес случаи, когда в присутствии тех или иных катионов металлов происходит разгорание эмиссии, сдвиг максимума флуоресценции, а также когда изменения в спектре флуоресценции сопровождаются значимыми и избирательными изменениями в электронных спектрах поглощения.

Несомненно, самой высокой оценки заслуживает попытка не просто провести измерения и зафиксировать те или иные изменения в спектрах флуоресценции, но и глубже разобраться в причинах, их вызывающих – чему послужили эксперименты по ЯМР-титрованию, позволяющему в определённом смысле «визуализировать» группы атомов молекулах лигандов, которые наиболее приближены к местам образования координационных и водородных связей. Эти эксперименты показали, что образование молекулярного комплекса может происходить и при отсутствии видимых изменений в

спектре, подтвердили отсутствие явной зависимости между устойчивостью молекулярных комплексов и откликом флуоресценции при добавлении энантиомеров аминспиртов, а также выявили некоторые особенности в процессе образования молекулярных комплексов с аналитами, имеющими ароматические заместители и могущими участвовать в взаимодействиях.

В литературном обзоре достаточно полно представлены как общие основы флуоресцентного детектирования (включая механизмы взаимодействия молекул-детекторов с аналитами), так и конкретные примеры молекул-детекторов, имеющих структурное сходство с изучаемыми в работе соединениями. При этом они удачно подобраны и достаточно наглядны (как яркий пример – Рис. 25). Высокой оценки заслуживает включение в обзор отдельного подраздела, касающегося сравнительно нового направления, бурно развивающегося в последние годы – агрегационно-индуцированной эмиссии (АИЭ).

Выводы вполне соответствуют поставленным целям и задачам работы. Содержание работы адекватно отражено в публикациях.

Замечания касаются лишь частных деталей:

- с. 20: соединения **26** и **27** совпадают; фраза о "*частично гидрированных производных БИНОЛа*" не очень понятна;
- с. 35: в последней строке вместо «Рис. 26» должен быть «Рис. 27»;
- с. 36: подпись к Рис. 27 не вполне точна – там не все БИНОЛы тримерные (только **68**);
- с. 46: на Рис. 41 пропущены некоторые двойные связи; то же на Схеме 19 (с. 47);
- с. 47: нумерация в подписи под Рис. 42 не соответствует нумерации на самом Рисунке;
- с. 110: неточно нарисовано соединение **128**

В списке литературы неточно приведено название журнала в ссылке 8; не указан год в ссылке 159.

Эти замечания, впрочем, ни в коей мере не влияют на общую положительную оценку работы.


Диссертационная работа А.С. Малышевой по своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований, обоснованности научных положений и выводов, достоверности, теоретической значимости отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом им. М.В. Ломоносова для работ данного рода. Содержание работы соответствует паспорту специальности 1.4.3. "Органическая химия", а также критериям, установленным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении учёных степеней в МГУ им. М.В. Ломоносова, она оформлена согласно приложениям № 5, 6 Положения о диссертационном совете Московского

государственного университета им. М.В. Ломоносова.

Таким образом, соискатель Мальшева Анна Сергеевна заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. "Органическая химия".

Официальный оппонент

доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории медицинской химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН).


Самет Александр Викторович,

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация: 02.00.03 - "Органическая химия".

Адрес места работы: 119991, Москва, Ленинский просп., 47. E-mail: sametav@ioc.ac.ru ; тел. +7 (499) 137-29-44.

Подпись д.х
Учёный сек

ю:

И.К. Коршевец