

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Институт элементоорганических соединений
им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук,
доктор химических наук, профессор,
академик РАН

« 14 » ноября 2016 г.

Музафаров А.М.

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу Горбунова Александра Николаевича
«Триазолсодержащие каликсарены: особенности синтеза и рецепторные свойства»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности **02.00.03 – органическая химия**

В настоящее время активно развиваются работы по созданию новых функциональных органических систем с использованием супрамолекулярного подхода. Нековалентная сборка органических и неорганических компонент в растворе и твердой фазе позволяет получать разнообразные по характеристикам системы и материалы. Удобной платформой для создания супрамолекулярных систем являются каликсарены. Благодаря их синтетической доступности и весьма широким возможностям для последующей функционализации, каликсарены являются перспективной основой для конструирования супрамолекулярных комплексов желаемой структуры, состава и функциональности. В этой связи актуальность диссертационной работы Горбунова А. Н., посвященной поиску синтетических подходов к новым типам функциональных производных каликсаренов и изучению их свойств, не вызывает сомнений.

В своей работе для функционализации каликсаренов автор использует реакцию катализируемого Cu(I) циклоприсоединения азидов к алкинам (CuAAC) и исследует закономерности ее протекания (в первую очередь, селективность при недостатке азидного компонента) применительно к изучаемым специфическим объектам. Необходимо подчеркнуть перспективность использования именно этой реакции для функционализации каликсаренов, поскольку процесс CuAAC является не только широко известной и интенсивно используемой в настоящее время в органическом синтезе «click-реакцией», но и приводит к введению в молекулы каликсаренов 1,2,3-триазольных линкеров, которые могут не только нести дополнительные функциональные группы, но и вносить собственный вклад в координационные возможности молекулы каликсарена.

Диссертационная работа включает три направления исследований. В рамках первого направления работы получена широкая серия моно-, ди-, три- и тетра-триазольных производных каликс[4]- и каликс[6]аренов, содержащих сложноэфирные, бензильные, фенильные, нафталильные и пиреновые, а также защищенные пептидные фрагменты на нижнем ободе. Хотя в большинстве случаев пропаргильные эфиры получали согласно опубликованным методикам, проведенный большой объем синтетических работ позволил продемонстрировать возможности CuAAC реакции в синтезе каликсаренов, содержащих нефункциональные, рецепторные и флуорофорные группы в триазольных гетероциклах.

Второе направление работы связано с изучением селективности образования олиго(триазолов) в реакциях CuAAC между пропаргилзамещенными каликсаренами и азидами. Было выявлено влияние числа и взаимного расположения нескольких пропаргильных групп в каликсаренах на способность таких олиго(ацетиленов) селективно присоединять несколько молекул азидов в реакциях CuAAC. Установлено, что селективность образования продуктов зависит от пространственного расположения пропаргильных групп на платформах каликсаренов и остаточной конформационной подвижности молекул. В работе были проведены как всесторонние экспериментальные исследования, так и квантово-химический анализ реакции CuAAC между пропаргилзамещенными каликсаренами и азидами. В результате предложен механизм внутримолекулярного переноса реакционного центра, что позволило интерпретировать

экспериментальные данные по селективности присоединения азидов к различным каликсареновым субстратам.

Третье направление работы связано с введением сульфо/сульфонатных групп в состав триазольных производных каликсаренов, что ведет к получению водорастворимых соединений. С целью получения целевых продуктов проанализированы два подхода: сульфирование триазолсодержащих *n*-трет-бутилкаликсаренов и получение сульфированных по верхнему ободу каликсаренов, содержащих свободные гидроксильные группы на нижнем ободу, и введение этих соединений в последовательные реакции пропаргилирования по нижнему ободу и CuAAC. Сравнение двух методов получения позволили сделать вывод о том, что второй способ представляет собой более универсальный подход к синтезу функционально замещенных по нижнему ободу *n*-сульфокаликсаренов.

На заключительном этапе работы на широкой серии перхлоратов Cr^{3+} , Mn^{2+} , Fe^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Ag^+ , Cd^{2+} и Pb^{2+} была изучена способность двух и четырех триазольных фрагментов каликсаренов связывать катионы металлов. С использованием флуориметрического титрования были рассчитаны константы комплексообразования ряда производных каликсаренов.

Несомненным достоинством диссертационной работы Горбунова А. Н. является большой объем выполненных синтетических исследований. В ходе работы синтезировано более 70 не описанных ранее производных каликсаренов, содержащих сложные функциональные группы на нижнем ободу. Это позволило автору получить значительное количество нового экспериментального материала, что повышает надежность результатов и положительно сказывается на обоснованности теоретических выводов. В работе продемонстрирован высокий синтетический потенциал реакции катализируемого Cu(I) циклоприсоединения азидов к алкинам (CuAAC) в синтезе замещенных каликсаренов. Совокупность всех этих результатов характеризует новизну работы Горбунова А. Н. Структуры всех полученных автором соединений надежно доказаны комплексом физико-химических методов исследования строения органических соединений, в том числе использованием современных методик проведения ЯМР-экспериментов.

Диссертационная работа наряду с синтетическими разработками включает в себя серьезный теоретический анализ: механизма CuAAC реакции, детальные обсуждения

преимуществ и недостатков проведенных методов синтеза каликсаренов с сульфо/сульфонатными группами, анализ гетеротопного комплексообразования на основе данных КД спектроскопии.

Таким образом, диссертация Горбунова Александра Николаевича является завершенным научным исследованием, посвященным разработке триазолсодержащих каликсаренов, имеющих нефункциональные, рецепторные и флуорофорные фрагменты. Это исследование основано на применении методов синтетической органической химии, ЯМР-спектроскопии и использовании квантово-химических расчетов для анализа особенностей протекания CuAAC реакции, флуоресцентных исследований комплексообразования. В результате исследования были предложены эффективные методы построения каликсареновой платформы, обладающей необходимым набором функций. Надежность полученных результатов не вызывает сомнений, поскольку выводы базируются на проведенных различных физико-химических экспериментах. Цели и задачи, поставленные в работе, достигнуты.

Результаты диссертационной работы вносят вклад в систему **фундаментальных научных знаний** в области рационального создания новых биомиметических систем. **Практическая значимость работы Горбунова А.Н.** заключается в разработке малотоксичных сульфированных каликсаренов, перспективных для биомедицинского применения. Способность триазолсодержащих каликсаренов связывать катионы может быть использована при получении новых рецепторов и сенсоров.

Литературный обзор соответствует теме диссертационной работы. В нем изложены методы получения триазолсодержащих каликсаренов, использование реакции CuAAC для синтеза замещенных каликсаренов, приведены данные по рецепторным свойствам триазолсодержащих каликсаренов, а также методам получения и некоторым свойствам *n*-сульфокаликсаренов.

Работа прошла апробацию на ряде международных конференций и симпозиумов, основные результаты описаны в двух статьях в высокорейтинговом журнале, рекомендованном ВАК.

Автореферат в полной мере отражает результаты, представленные в диссертации.

Результаты работы Горбунова А. Н. могут быть рекомендованы к использованию в следующих научных учреждениях: Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (г. Москва), Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,

Санкт-Петербургский государственный университет (г. Санкт-Петербург), Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова РАН (г. Казань), Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева (г. Москва), Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина (г. Екатеринбург), Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН (г. Екатеринбург), Южный федеральный университет (г. Ростов-на-Дону) и др.

К диссертационной работе Горбунова А. Н. не имеется принципиальных замечаний, затрагивающих существо исследования или сделанных выводов. Однако при прочтении диссертации возникает ряд мелких замечаний.

1. Приведенные в таблицах 6-8 значения констант устойчивости комплексов каликсаренов с катионами металлов обнаруживают достаточно близкие их величины, не зависящие даже от присутствия дополнительных пиридиновых лигандов, а также низкую селективность комплексообразования. Например, лиганд 53 (табл. 7) демонстрирует близкие значения констант устойчивости для широкого круга металлов. Этот результат нельзя считать вполне обычным, если учесть, что каждый катион металла имеет свою координационную геометрию и лигандное предпочтение. Поэтому было бы целесообразным получить значения констант устойчивости комплексов и другим методом, например, потенциометрии или калориметрии.
2. В структуру каликсарена были введены различные флуорофорные группы для анализа комплексообразования методом флуоресценции. В ряде структур изученных флуорофоров имеется сопряжение между триазольным центром координации металла и флуорофорной частью, в других такое сопряжение отсутствует. Какие механизмы возникновения флуоресцентных сигналов предполагалось увидеть и нельзя ли было прежде изучить флуоресцентные отклики на комплексообразование на модельных соединениях – триазольных хинолинах, пиренах?
3. В выводе 5 описываются результаты исследований ионофорной активности синтезированных соединений. В диссертации и автореферате представлены только результаты исследования комплексообразующей активности. Ионофорная же активность подразумевает не только связывание катиона, но и его перенос в органическую фазу или через органическую/биологическую мембрану.

4. В работе на основе данных кругового дихроизма предлагаются схемы комплексообразования пар катионов $\text{Cu}^{2+}/\text{Pb}^{2+}$. Однако, во-первых, очевидно, что недостаточно данных одного только метода КД для того, чтобы проанализировать такую сложную схему взаимодействия катионов с рецептором. Наблюдаемые изменения в КД спектрах указывают на протекание последовательных процессов в рецепторе, однако, не могут конкретно доказать, какие это процессы. Желательно было бы использовать и другие независимые методы для доказательства схемы комплексообразования. Например, метод ИЭР масс-спектрометрии может подтвердить наличие одного или двух катионов в составе рецептора. Во-вторых, константы для двух исследованных катионов близки. Даже если сайты их связывания различны, разрушить полностью комплекс одного металла другим металлом, который связывается с лигандом с близкой константой невозможно. Видимо, в растворе при смешении металлов просто происходит образование сложной смеси комплексов различного состава.

Заключение

Диссертационная работа Горбунова Александра Николаевича «Триазолсодержащие каликсарены: особенности синтеза и рецепторные свойства», представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия, является цельной, законченной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком профессиональном уровне.

Содержание диссертации соответствует формуле специальности 02.00.03 «Органическая химия», а именно: пункту 1 - «Установление структуры и исследование реакционной способности органических соединений» и пункту 2 - «Направленный синтез соединений с полезными свойствами или новыми структурами».

По актуальности, новизне, объему проведенных исследований и достигнутым результатам диссертационная работа «Триазолсодержащие каликсарены: особенности синтеза и рецепторные свойства» отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует пункту 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842. Автор работы – Горбунов Александр Николаевич заслуживает присуждения

ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Отзыв на диссертационную работу обсужден и одобрен на заседании совместного научного коллоквиума лабораторий тонкого органического синтеза и фотоактивных супрамолекулярных систем Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук 09 ноября 2016 года (протокол №15).

Ведущий научный сотрудник
лаборатории тонкого органического синтеза
Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Институт элементоорганических
соединений им. А.Н. Несмеянова
Российской академии наук,
доктор химических наук,
доцент



Моисеев Сергей Константинович

г. Москва, 119991, В-334, ул. Вавилова, 28.
телефон: 8-499-135-93-14
E-mail: skm@ineos.ac.ru



Моисеев Сергей Константинович
Заведующий лабораторией
Ученый секретарь ИИЭОС РАН
М.С.Е. / Моисеев

ИНЭОС

ФАНО РОССИИ

**Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова
Российской академии наук
(ИНЭОС РАН)**

Россия, 119991, ГСП-1, Москва, В-334, ул. Вавилова, 28
Тел. 8(499)135-61-66; Факс 8(499)135-50-85; E-mail larina@ineos.ac.ru
ОКПО 02698683, ОГРН 1027739900264, ИНН/КПП 7736026603/773601001

Председателю
диссертационного совета Д 501.001.97,
созданного на базе Федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Московский
государственный университет имени
М.В.Ломоносова»,
доктору химических наук, профессору
Караханову Э.А.

Глубокоуважаемый Эдуард Аветисович!

Подтверждаю согласие на назначение Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук ведущей организацией по диссертации Горбунова Александра Николаевича на тему: «Триазолсодержащие каликсарены: особенности синтеза и рецепторные свойства», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия, химические науки.

Сведения, необходимые для внесения информации о ведущей организации в автореферат диссертации Горбунова А.Н. и для размещения на сайте МГУ имени М.В.Ломоносова прилагаются.

Директор ФГБУН
Институт элементоорганических соединений
им. А.Н.Несмеянова
академик РАН



Музафаров А.М.

Сведения о ведущей организации

Полное наименование организации	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук
Сокращённое наименование организации	ИНЭОС РАН
Адрес, телефон, официальный сайт	Адрес: 119991, ГСП-1, Москва, В-334, Ул. Вавилова, 28 Телефон: (499) 135-92-02, факс: (499) 135-50-85 Официальный сайт: www.ineos.ac.ru

Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях:

1. Lokshin, V., Paramonov, S.V., Fedorova, O.A. New photochromes equipped with positively charged ammonium fragments // *Mendeleev Communications*. – 2015. – V. – 25. – № 5. – P. 370-371.
2. Панченко, П.А., Пак В.В., Федорова О.А., Федоров Ю.В., Катаев Е.А. Катионозависимые спектральные свойства флуоресцентного комплексона на основе 1,8-нафталимида с РЕТ-механизмом оптического отклика // *Известия Академии наук, Серия химическая*. – 2015. – № 8. – P. 1871-1876.
3. Berdnikova, D.V., Fedorova, O.A., Tulyakova, E.V., Li, H., Kölsch, S., Ihmels, H. Interaction of crown ether-annelated styryl dyes with double-stranded DNA // *Photochemistry and Photobiology*. – 2015. – V. 91. – № 3. – P. 723-731.
4. Fedorova, O.A., Sergeeva, A.N., Panchenko, P.A., Fedorov, Yu.V., Erko, F.G., Berthet, J., Delbaere, S. Isomeric naphthalimides bearing pyran units: Insight into mutual relation between structure and photochromic properties // *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*. – 2015. – V. 303-304. – P. 28-35.
5. Gulakova, E.N., Berdnikova, D.V., Aliyev, T.M., Fedorov, Y.V., Godovikov, I.A., Fedorova, O.A. Regiospecific C-N photocyclization of 2-styrylquinolines // *Journal of Organic Chemistry*. – 2014. – V. 79. – № 12. – P. 5533-5537.
6. Panchenko, P.A., Sergeeva, A.N., Fedorova, O.A., Fedorov, Y.V., Reshetnikov, R.I., Schelkunova, A.E., Grin, M.A., Mironov, A.F., Jonusauskas, G. Spectroscopical study of bacteriopurpurinimide-naphthalimide conjugates for fluorescent diagnostics and photodynamic therapy // *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. – 2014. – V. 133. – P. 140-144.
7. Федоров Ю.В., Шепель Н.Э., Колосова О.Ю., Гулакова Е.Н., Киселев С.С., Годовиков И.А., Перегудов А.С., Федорова О.А. Полиядерные комплексы краун-содержащих моностирилфенантролинов // *Известия Академии наук, Серия химическая*. – 2014. – № 10. – P. 2271-2280.
8. Shepel, N.E., Fedorova, O.A., Gulakova, E.N., Peregudov, A.S., Novikov, V.V., Fedorov, Y.V. Photoresponsive dendron-like metallocomplexes of the crown-containing styryl derivatives of 2,2'-bipyridine // *Dalton Transactions*. 2014. – V. 43. – № 2. – P. 769-778.

9. Smolentsev, A.B., Glebov, E.M., Korolev, V.V., Paramonov, S.V., Fedorova, O.A. Fluorescent properties of an azacrown-containing styryl derivative of naphthopyran: Ion-binding response and photochemical switching off // Photochemical and Photobiological Sciences. – 2013. – V. 12. – № 10. – P. 1803-1810.
10. Delbaere, S., Tulyakova, E.V., Marmois, E., Jonusauskas, G., Gulakova, E.N., Fedorov, Y.V., Fedorova, O.A. Metal-ion induced FRET in macrocyclic dynamic tweezers // Tetrahedron. – 2013. – V. 69. – № 38. – P. 8178-8185.
11. Berdnikova, D.V., Fedorov, Y.V., Fedorova, O.A. Azadithiacrown ether based ditopic receptors capable of simultaneous multi-ionic recognition of Ag^+ and Hg^{2+} // Dyes and Pigments. – 2013. – V. 96. – № 1. – P. 287-295.
12. Paramonov, S.V., Lokshin, V., Smolentsev, A.B., Glebov, E.M., Korolev, V.V., Basok, S.S., Lysenko, K.A., Delbaere, S., Fedorova, O.A. Synthesis, metal ion binding, and photochromic properties of benzo- and naphthopyrans annelated by crown ether moieties // Tetrahedron. – 2012. – V. 68. – № 38. – P. 7873-7883.
13. Fedorova, O., Fedorov, Y., Oshchepkov, M. Complexes of Di- and Triazacrown Ethers with Heavy Metal Ions in Water Solution // Electroanalysis. – 2012. – V. 24. – № 8. P. 1739-1744.
14. Paramonov, S., Fedorov, Y., Lokshin, V., Tulyakova, E., Vermeersch, G., Delbaere, S., Fedorova, O. Mono- and ditopic models of binding of a photochromic chromene annelated with an 18-crown-6 ether with protonated amino acids // Organic and Biomolecular Chemistry. 2012. – V. 10. – № 3. – P. 671-682.
15. Tulyakova, E., Delbaere, S., Fedorov, Y., Jonusauskas, G., Moiseeva, A., Fedorova, O. Multimodal metal cation sensing with bis(macrocyclic) dye // Chemistry - A European Journal. – 2011. – V. 17. – № 38. – P. 10752-10762.

Ученый секретарь
ИНЭОС РАН, д.х.н.



Любимов С.Е.

С.Е. Любимов