

ОТЗЫВ

оппонента на диссертационную работу

Подъячева Сергея Николаевича «*N,O*- И *O,O'*-полихелатные лиганды на основе каликс[4]аренов различных типов: синтез, структура, координирующие и спектральные свойства», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. органическая химия.

Активно развивающимся трендом современной органической химии является целенаправленное конструирование полифункциональных гибридных систем, обладающих специфическими свойствами. В этом аспекте особенный интерес представляют наноразмерные макроциклические молекулы, конъюгированные с несколькими функциональными сайтами, которые ориентированы в пространстве определенным образом и содержат терминальные заместители, легко подвергающиеся дальнейшей трансформации, что позволяет использовать полученные производные в качестве прекурсоров для дизайна рецепторных политопных систем. Варьирование сочетания содержащихся в молекуле разнородных функциональных групп и предорганизации полициклического остова оказывает специфическое влияние на свойства этих веществ, а следовательно, и сферы их применения. Такие системы могут быть использованы в качестве био- и хемо-сенсоров, катализаторов, биомиметиков, контейнеров для хранения и доставки лекарственных препаратов, проявляют биологическую и ионофорную активности. В связи со сказанным важную роль приобретают конструирование и разработка эффективных путей синтеза новых наноразмерных полифункциональных соединений, способных к регулируемой трансформации. Широкий набор полученных веществ позволяет проанализировать влияние структуры синтезированных систем и комбинации входящих в их состав компонентов на рецепторные свойства молекул в целом и прогнозировать сферы прикладного использования полученных результатов. Большим потенциалом для развития данного направления исследований обладают производные каликс[4]аренов, что обусловлено легкостью их модификации различными функциональными группами и возможностью закрепления макроциклического остова в необходимой конформации. Использование каликсаренов различного типа (каликс[4]арены, тиакаликс[4]арены, резорцинкаликс[4]арены), введение в их молекулы *N,O* и *O,O'*-хелатных групп, способных к координации мягких и жестких ионов металлов, делает возможным конструирование полихелатных лигандов, отличающихся числом и природой функциональных сайтов и их ориентацией в пространстве, что позволяет регулировать эффективность и селективность связывания субстратов, а также физико-химические характеристики лигандов и образуемых ими комплексов.

Основными объектами исследования диссертационной работы являются производные каликс[4]аренов с гидразидными, гидразонными и 1,3-дикетонными группами, способными к образованию устойчивых пяти- и шестичленных металлоциклов с ионами переходных металлов. Подобные соединения находят применение в качестве экстрагентов, аналитических реагентов и сенсоров на ионы металлов, а также в качестве компонентов био-и медицинских препаратов. Комплексы 1,3-дикетонных с ионами лантаноидов также используются при создании контрастных и люминесцентных материалов для биоаналитических приложений. Все выше сказанное определяет **научную и практическую значимость** данной работы.

Следует отметить, что до работ Подъячева С.Н. системные исследования гидразидных, гидразонных и 1,3-дикетонных производных каликс[4]аренов, а в особенности тиакаликс[4]аренов и резорцинкаликс[4]аренов, были весьма ограничены. Имеющиеся данные по синтезу, структуре, конформационному составу в растворе и комплексообразующим способностям указанных производных, исчерпывающе представленные в литературном обзоре, имеют разрозненный несистемный характер, что не позволяет достоверно выявить влияние роли структурных и внешних факторов на свойства этих лигандов.

Таким образом, диссертационное исследование Подъячева С.Н., направленное на создание новых лигандов с *N,O* и *O,O'*-хелатными группами, обладающих прогнозируемыми координационными, спектральными, в том числе люминесцентными, характеристиками, а также на оценку потенциала их использования для создания сенсорных систем, **является весьма актуальным.**

Диссертационная работа изложена на 372 страницах машинописного текста, содержит 41 таблицу, 81 схему и 133 рисунка. Она написана в традиционной форме и состоит из введения, четырех глав (литературный обзор (Глава 1), обсуждения собственных результатов (Главы 2 и 3), экспериментальной части (Глава 4), заключения, списка условных обозначений и сокращений, списка цитируемой литературы (426 библиографических ссылок на отечественные и зарубежные работы).

Литературный обзор состоит из двух основных разделов, в первом из которых проанализированы данные о синтезе и применении гидразидных и гидразонных производных каликс[4]арена, тиакаликс[4]арена и резорцинкаликс[4]арена. Во втором разделе представлены имеющиеся немногочисленные данные о синтезе и свойствах каликс[*n*]аренов, функционализированных 1,3-дикетонными группами. Приведенные в обзоре подробные литературные данные, несомненно, были полезны автору при формулировании целей исследования, помогают читателю оценить достижения и указывают на нерешенные проблемы в этой важной и интересной области органической химии. Сведения, представленные в

литературном обзоре, демонстрируют большой потенциал хелатных производных каликсаренов для создания супрамолекулярных лигандов с управляемыми функциональными свойствами. Заключение, сделанное на основе обзора ранее проведенных исследований, подчеркивает новизну данной работы, ее актуальность и высокую научную значимость.

В своей диссертационной работе диссертант решает следующие задачи:

- Разработка методов синтеза и способов управления координирующими свойствами гидразидных, гидразонных и 1,3-дикетонных производных различных типов каликс[4]аренов за счет направленного варьирования типа макроциклической платформы, ее изомерной формы и дополнительных заместителей.
- Выявление взаимосвязи структурных и внешних факторов с особенностями протекания реакций гидразиолиза, конденсации и нуклеофильного замещения для каликс[4]аренов, тиакаликс[4]аренов и резорцинкаликс[4]аренов.
- Установление взаимосвязи структуры лигандов с составом, устойчивостью и спектральными свойствами образуемых ими комплексов с ионами переходных металлов.

В соответствии с поставленными задачами во второй и третьей главах диссертации подробно обсуждаются синтез, структура и специфические свойства гидразидных, гидразонных и дикетонных каликсареновых лигандов.

Вторая глава посвящается гидразидным и гидразонным производным каликс[4]аренов различных типов. Продемонстрировано влияние предорганизации макроциклического остова на конечный результат изучаемых процессов. Выявлена зависимость устойчивости тетрагидразидов тиа- и каликс[4]арена в конформации *конус* от температуры и кислотности среды, изменение которых может приводить к образованию дигидразидных производных тиакаликс[4]арена с внутримолекулярным *N,N'*-диацилгидразинным мостиком. Показано, что конденсация с бензальдегидами тетрагидразида *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена в изомерной форме *конус* приводит к образованию дигидразонов с внутримолекулярным *N,N'*-диацилгидразинным мостиком. Установлены надежные спектральные критерии для определения конформационного состава синтезированных соединений. Продемонстрировано, что иммобилизация ацилгидразонных групп на макроциклической платформе приводит к увеличению содержания *транс*-амидной формы, которая должна способствовать более эффективному хелатированию ионов металла этими лигандами.

Интересным результатом является разработка оригинального подхода к созданию гетерофункциональных производных тиакаликс[4]аренов, базирующегося на селективном гидролизе тетраэфиров тиакаликс[4]аренов в изомерной форме 1,3-альтернат. Образующиеся бифункциональные соединения легко подвергаются дальнейшей трансформации, что позволило

автору получить серию политошных лигандов с различной комбинацией функциональных сайтов, которые могут включать карбоксильные, эфирные, гидразидные и/или гидразонные группы, попарно расположенные на противоположных сторонах тиакаликс[4]ареновой платформы.

Для оценки эффективности и селективности связывания ионов металлов полученными соединениями было проведено исследование комплексообразующих свойств гидразидных и гидразонных производных каликс[4]аренов с использованием метода жидкостной экстракции. Следует отметить тщательность выполнения проводимых экспериментов. Например, для сопоставления степени экстракции катионов металлов различными производными каликс[4]аренов и их модельными соединениями были использованы концентрации в растворах, при которых общее содержание хелатных групп во всех случаях одинаково, что позволяет сделать достоверные выводы об эффективности экстрагентов. Полученные результаты позволили выявить и обобщить данные о влиянии структуры макроциклической платформы и комбинации функциональных сайтов на координирующие свойства соединений по отношению к ионам s, p, d, f элементов. Например, обнаружено, что удаление *трет*-бутильных групп с макроциклической платформы, приводящее к изменению координации ионов металлов с моно- на билигандную, способствует повышению эффективности экстракции ионов металлов *N,O*-хелатными производными тиакаликс[4]аренов, а резорцинкаликс[4]арен, содержащий в гидразонных заместителях пиридиновые группы почти на порядок более эффективно извлекает f-ионы, превосходя все исследованные гидразиды и гидразоны тиа- и каликс[4]аренов.

Особенный интерес представляет третья глава диссертации посвященная синтезу и исследованию свойств 1,3-дикетонных производных каликс[4]аренов. Диссертантом осуществлен синтез тетра-1,3-дикетонов на каликс[4]ареновой, тиакаликс[4]ареновой и резорцинкаликс[4]ареновой платформах, разработан метод синтеза новых каликс[4]ареновых производных в конформации *конус* с дистальным расположением 1,3-дикетонных групп и атомов брома на верхнем ободе макроцикла. Получены бифункциональные производные тиакаликс[4]арена с пиридиновыми и хинолиновыми заместителями на нижнем ободе. Следует отметить значительный объем проведенной автором работы по поиску наиболее эффективных подходов и оптимальных условий получения целевых соединений. Большое внимание в работе уделено изучению структуры и комплексообразующих способностей дикетонных производных каликс[4]арена по отношению к ионам металлов. Определены спектрально-люминесцентные характеристики комплексов. Автором обнаружено, что введение атомов брома в каликсарены с дистальным расположением дикетонных групп приводит к резкому увеличению интенсивности люминесценции в Tb³⁺ комплексах, что демонстрирует потенциальные возможности применения гетерофункционализированных каликсаренов. Выявлено влияние макроциклической платформы

на состав образующихся комплексов Tb с дикетопроизводными каликсаренов: тетра-1,3-дикетон-кавитанд на резорцинкаликс[4]ареновой платформе образует термодинамически стабильные биядерные комплексы, тетра- и бис-1,3-дикетоны каликс[4]арена – моноядерные, незамещенные по нижнему ободу тиакаликс[4]арены - димерные комплексы. Установленный факт участия в координации иона Tb³⁺ только двух хелатных групп каликс[4]арена, приводящий к образованию координационно-ненасыщенных люминесцентных комплексов, указывает на перспективность их использования для создания сенсорных систем для определения различных субстратов. На основе бромированных производных тиа- и каликс[4]аренов получены Tb³⁺ комплексы, обладающие высокой термочувствительной люминесценцией в диапазоне физиологических температур. Получение информации о температуре в микро- и нанометровом масштабе особенно важно для исследования биохимических процессов на клеточном уровне.

Четвертая глава (экспериментальная часть работы) включает описание проведенных синтетических и спектральных экспериментов. В ходе работы автором получено 70 неописанных ранее в литературе соединений, содержащих различные функциональные группы. Для их идентификации и установления состава и структурных особенностей комплексов были успешно использованы данные масс-спектрометрии, 1D и 2D ЯМР спектроскопии и рентгеноструктурного анализа, а для определения спектрально-люминесцентных характеристик комплексов функционализированных каликсаренов с ионами металлов - УФ-спектрофотометрия и люминесцентная спектроскопия.

Основные научные положения и выводы из диссертационной работы сформулированы в разделе «Заключение». Они логично вытекают из приведенных во второй и третьей главах результатов исследования.

Диссертационная работа обладает научной новизной и имеет важную практическую направленность. В результате проведенного исследования предложен новый подход к управлению функциональными характеристиками *N,O* и *O,O'*-полихелатных каликсареновых лигандов и их комплексов, основанный на установлении взаимосвязи между координационными и спектральными свойствами гидразидов, гидразонов, 1,3-дикетонов и их структурными особенностями: предорганизацией хелатных групп на макроциклической платформе, конформационным составом и типом макроциклической платформы;

- разработаны простые в осуществлении методики синтеза гидразидных и гидразонных производных для различных типов каликс[4]аренов; предложен общий путь получения 1,3-дикетонных производных резорцинкаликс[4]арена, каликс[4]арена и тиакаликс[4]арена, основанный на использовании галогенметильных производных макроциклов и натриевых солей коммерчески доступных 1,3-дикетонов;

- выявлены структурные факторы, приводящие к усилению экстракции d- и f-ионов металлов гидразидными и гидразонными производными циклофанов, а также к усилению люминесцентных свойств лантаноидных комплексов с 1,3-дикетонами каликс[4]аренов;

- предложен простой синтетический подход, основанный на введении дополнительных атомов брома на каликс[4]ареновую платформу, приводящий к усилению люминесценции комплексов с ионами Tb³⁺, а в случае тиакаликс[4]аренов - к появлению высокой термозависимой люминесценции в диапазоне физиологических температур, что открывает возможности применения данных соединений для биовизуализации температурных изменений внутри клеток.

Следует отметить **существенный личный вклад** автора в установление закономерностей “структура-свойства”, имеющих большое значение для развития органической и супрамолекулярной химии.

Достоверность полученных результатов и сделанных выводов подтверждается воспроизводимостью результатов, полученных автором и его коллегами, а также согласованностью данных физических и физико-химических методов анализа, таких как спектроскопия ЯМР, УФ, ИК- и люминесцентная спектроскопия, масс-спектрометрия, элементный и рентгеноструктурный анализ.

В целом работа Подъячева С.Н., является логичным и комплексным исследованием, которое вносит значительный вклад в органическую и супрамолекулярную химию, направленную на синтез новых лигандов для ионов переходных металлов, обладающих заданными свойствами.

Результаты, полученные при выполнении диссертационной работы, опубликованы в 32 статьях в высокорейтинговых международных и российских журналах, рекомендованных списком ВАК РФ, доложены и обсуждены на многих международных и российских конференциях. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

В целом, диссертационная работа хорошо написана и оформлена. Имеется лишь незначительное количество стилистических и орфографических ошибок, опечаток и неточностей. В качестве замечаний можно отметить следующее:

1. На основе пирогаллолкаликс[4]аренов было получено 2 додекагидразидных производных и больше никаких исследований не проводилось. В принципе, а priori можно сказать, что каликс[4]арен, содержащий в молекуле 12 сближенных в пространстве объемных групп, стерически перегружен и для дальнейшей трансформации непригоден. В диссертации он явно лишний.
2. Октагидразонные производные *гссс* резорцинкаликс[4]аренов имеют симметрию C_{2v} и находятся в конформации *заторможенная лодка* (это отнюдь не сплюснутый *гссс*-

изомер, стр. 141) с замедленной интерконверсией *лодка1-корона-лодка2*, в которой два дистально расположенных бензольных кольца ориентированы вертикально, 2 других – горизонтально. Об этом свидетельствует удвоение сигналов H1 и уширение сигналов H4 протонов бензольных колец макроциклического остова в спектрах ЯМР ¹H соединений 2.44 (стр.302). При повышении температуры до 373 К интенсифицируется процесс интерконверсии, большая часть молекул находится в конформации *корона* с симметрией C_{4v} и в спектрах ЯМР наблюдается по одному сигналу для H1 и H4 протонов ароматических колец (стр. 144).

3. Кавитанды, построенные на основе резорцинкалкс[4]аренов, имеющие достаточно жесткую каркасную структуру, не могут находиться в конформации *лодка* (стр. 224) Для них характерны конформации *ваза* (*vase*) с симметрией C_{4v} и *воздушный змей* (*kite*) с симметрией C_{2v}. Последняя реализуется у производных с объемными заместителями в *орто*-положениях бензольных колец по отношению к атомам кислорода. Если судить по данным РСА, в твердом состоянии кавитанд 2.62 находится в энергитически более выгодной конформации *ваза*. Приведенные в эспериментальной части данные ЯМР не позволяют однозначно судить о конформации макроциклического остова кавитанда в растворе.
4. В первом выводе обычно приводится квинтэссенция работы, то, за что дается докторская степень, а уже потом в следующих выводах отдельные достижения исследования.

Сделанные замечания не носят принципиального характера и не отражаются на актуальности, научной и практической значимости работы.

Заключение

Диссертационная работа Подъячева С.Н. представляет собой **завершенную научно-квалификационную работу**, в которой **содержится решение проблемы**, заключающейся в разработке научных основ создания новых циклофановых производных с *N,O* и *O,O'*-хелатными группами с заданными свойствами, которая имеет существенное значение для органической химии.

Все вышесказанное позволяет заключить, что диссертационная работа Подъячева Сергея Николаевича, выполненная на тему «*N,O*- И *O,O'*-полихелатные лиганды на основе каликс[4]аренов различных типов: синтез, структура, координирующие и спектральные свойства», по актуальности, новизне, поставленным задачам и уровню их решения, теоретической и практической значимости полученных результатов, логичности и

обоснованности выводов полностью отвечает требованиям пунктов 9-11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора химических наук, а ее автор, Подъячев Сергей Николаевич, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Оппонент

Масленникова Вера Ивановна

Доктор химических наук
(02.00.03 – Органическая химия), профессор кафедры
органической химии Института биологии и химии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Московский педагогический государственный
университет»

Почтовый адрес: 119991, Российская Федерация,
г. Москва, ГСП-1, ул. Малая Пироговская, д. 1, стр. 1
Телефон: +7(495)6820245
E-mail: vi.maslennikova@mpgu.su

« 8 » ноября 2021 г.