

ОТЗЫВ официального оппонента

на диссертацию на соискание ученой степени

кандидата химических наук Харламовой Алисы Дмитриевны

**на тему: «Pd-катализируемое аминирование в синтезе производных
2,3-дифенилхиноксалина и флуоресцентных сенсоров на их основе»**

**по специальностям 1.4.3. Органическая химия, 1.4.8. Химия
элементоорганических соединений**

Диссертационная работа Харламовой А.Д. посвящена поиску новых типов молекул-сенсоров, содержащих в своем составе флуоресцентную репортерную группу и рецепторный фрагмент, а также их использованию в качестве селективных сенсоров катионов металлов. Несмотря на значительный интерес мирового химического сообщества в этой проблеме, разработка методов синтеза новых типов молекул, которые могут выполнять функции селективного распознавания, открывает возможности создания новых сенсорных систем, функционирующих в специфических заданных условиях. С этой точки зрения выбранная тема диссертационного исследования безусловно является актуальной.

Представленное диссертационное исследование закономерно продолжает цикл работ научного коллектива, в который входят научные руководители диссертанта, направленный на разработку методов получения полифункциональных органических соединений с использованием реакций кросс-сочетания углерод-углерод и углерод-гетероатом. В то же время получение семейства рецепторных систем и

сенсоров на их основе, являющееся ключевой задачей работы, безусловно является новым.

Следует отметить, что отличительной чертой работ этого научного коллектива является огромный объем синтетической работы и систематический подход в изучении закономерностей синтеза целевых соединений, а также установления корреляций структура-свойства. Эти черты в полной мере присущи и диссертационному исследованию А.Д. Харламовой. Так, автором выбран широкий набор предшественников, из которых конструируются целевые соединения, что позволило систематически изучить влияние паттерна замещения на протекание реакций кросс-сочетания. При этом в процессе обсуждения полученных результатов отмечаются различные особенности протекающих реакций, такие как аномально низкие выходы некоторых продуктов реакции или неожиданное протекание реакции макроциклизации. Для объяснения аномально высокого выхода одного из макроциклических продуктов реакции автором привлечены данные квантово-химических расчетов, что в настоящее время является хорошим тоном в изучении механизмов и особенностей реакций в органической химии.

Важно также отметить как безусловное достоинство работы и тот факт, что синтез в ней не является самоцелью и служит средством получения сенсорных систем заданных типов. Это очевидно следует из того, что обсуждение спектральных и сенсорных характеристик полученных соединений занимает приблизительно половину объема Обсуждения результатов. В рамках этой части работы автором явно продемонстрировано влияние типов замещения в полученных молекулах на их спектральные характеристики. Кроме того, автором показана как возможность использования полученных соединений в водных растворах, так и создания на их основе тест-систем путем иммобилизации или получения ультратонких пленок.

Экспериментальная часть работы содержит подробное описание методик синтеза, систематизированных по типам проводимых реакций, описание методов исследования и характеристик полученных соединений. При этом для описанных ранее соединений приведены соответствующие ссылки и полученные спектральные характеристики. Такое подробное описание проведенных экспериментов не оставляет сомнений в достоверности представленных результатов.

Выводы диссертационной работы, а также положения, выносимые на защиту, исходя из вышеизложенного представляются вполне обоснованными.

Диссертационная работа построена традиционно и состоит из Введения, Обзора литературы, Обсуждения результатов, Экспериментальной части, Заключения, Списков сокращений и литературы, а также Приложения, содержащего графические данные, не вошедшие в основной текст работы.

Литературный обзор занимает 40 страниц и содержит ссылки на 193 источника. В литературном обзоре подробно рассмотрены данные, неразрывно связанные с дальнейшей работой – применение изучаемого класса в детектировании катионов и анионов, а также подходы к получению соответствующих аминопроизводных. Подробно рассмотрены типы координации аналитов лигандами при детектировании, составы образующихся комплексов, а также типы возникающих спектральных откликов. В то время, как распознавание и селективное детектирование катионов описано в литературе многократно, подходы к детектированию анионов являются значительно более сложными. Этому вопросу посвящен отдельный подраздел литературного обзора, причем занимающий вдвое больший объем, по сравнению с разделом детектирования катионов.

Стоит отметить тщательность проработки автором литературных данных и в разделе подходов к амино-производным хиноксалинов. Хотя

задачей работы являлся синтез с использованием Pd-катализируемой реакции аминирования, отдельный подраздел (2.2.1) посвящен некаталитическим методам получения таких производных. В то же время для каталитических методов синтеза рассмотрены и систематизированы данные о влиянии природы амина, фосфинового лиганда, основания и растворителей на протекание реакции.

Экспериментальная часть занимает 50 страниц и подробно описывает методики синтеза и спектральные характеристики полученных в работе соединений. В описании приведены выходы в мг и %, для твердых соединений приведены точки плавления. Для спектров ЯМР ^1H и ^{13}C приведены отнесения сигналов, причем следует отметить, что в научной литературе качественно выполненная интерпретация спектров ^{13}C в настоящее время встречается нечасто. Для каждого описываемого соединения приведена его формула, что упрощает восприятие экспериментальных данных.

Список литературы насчитывает 250 источников, что в некоторой степени избыточно для кандидатской диссертации, однако подчеркивает тщательность автора при анализе опубликованных данных.

Результаты исследования нашли отражение в 3 публикациях в высокорейтинговых рецензируемых изданиях, а также представлялись на Российских и международных профильных конференциях.

Разработанные Харламовой А.Д. подходы к конструированию рецепторных систем, способных к генерации оптического отклика будут безусловно интересны для научных коллективов, работающих в смежных областях исследований в ИОХ РАН, ИНЭОС РАН, ИФХЭ РАН и др.

По содержанию диссертации следует сделать следующие замечания и предложения:

1) В качестве цели работы автор выносит “синтез аминоксалинов 2,3-дифенилхиноксалина...” Такая формулировка сужает восприятие работы, реальной целью которой явилась разработка методов и подходов к получению соединений заданных типов. Синтез же конкретных соединений, не умаляя его значимости и экспериментальной сложности, очевидно является одной из задач работы.

2) В качестве замечания к литературному обзору следует упомянуть отсутствие названий у схем и рисунков, хотя в разделе Обсуждения результатов все схемы и рисунки имеют названия. Также представляется не вполне логичным порядок разделов литературного обзора – вначале рассмотрено применение производных хиноксалинов в качестве сенсоров, а только потом синтез функциональных производных хиноксалинов. Более логично было бы поменять порядок следования этих разделов.

3) В обсуждении результатов на схемах приведены строения фосфиновых лигандов – это значительно упрощает их восприятие. Однако учитывая огромное разнообразие вводимых аминоксалиновых фрагментов систематизация нумерации скорее осложняет восприятие, более удобной была бы сплошная нумерация.

4) На схеме 9 приведен интересный и неожиданный пример циклизации, протекающий, несмотря на избыток амина в реакции. Пробовали ли использовать для этой реакции типичный для химии макроциклов подход с медленным добавлением одного из реагентов? Возможно ли получить продукт циклизации в виде единственного продукта в таком случае?

5) При описании результатов квантово-химических расчетов на схеме 13 для DFT-оптимизированных структур приведены значения полных энергий в единицах Хартри. Учитывая, что 1 Хартри составляет более 2600 кДж/моль, различие приведенных величин проявляется

начиная с тысячных долей для конформеров, а сравнение последнего в ряду соединения с предыдущими становится бессмысленным. Более правильно в таких случаях приводить разницы в энергии в кДж/моль.

6) В таблице 8 обозначены сноски “а”, “б” и “в”, но расшифрована только “а”.

7) Встречающийся в диссертации термин “спектры УФ” не вполне корректен. Более правильный в данном случае термин “электронные спектры поглощения”, т.к. приведенные в работе спектры захватывают не только УФ, но и видимую область

8) При описании спектров ЯМР в Экспериментальной части используется смешанный стиль обозначения атомов - как по их номерам (например, “Н8(Q)”), так и в стиле “СН(Ph)”. Было бы лучше использовать единообразное отнесение, например пронумеровать положения в скелете молекулы на рисунке и соответственно обозначить отнесенные сигналы.

9) Для соединений, не содержащих магнитных гетероядер, уточнение природы константы расщепления J_{HH} не принципиально. В то же время в присутствии фосфорильных групп кроме взаимодействий ^1H - ^1H присутствуют также и взаимодействия ^1H - ^{31}P и ^{13}C - ^{31}P . При этом при описании спектров ^1H константа конкретизирована, а при описании спектров ^{13}C опущена даже ее размерность.

10) В описании спектров ^1H ЯМР лигандов 37, 38, 42 и 43 отсутствует отнесение сигналов фрагмента $\text{CH}_2\text{-P}$. Возможно, он уширен и имеет сложное расщепление, но в спектрах лигандов 36, 39, 40 и 44 эти сигналы обозначены.

11) Для соединений, спектры поглощения которых в УФ и видимой области обсуждаются в работе, численные характеристики этих спектров не приведены в экспериментальной части.

В то же время следует отметить, что принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет и высказанные замечания носят рекомендательный характер.

Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Содержание диссертации соответствует специальностям 1.4.3. – «Органическая химия» (по химическим наукам) по направлениям 1 – *Выделение и очистка новых соединений*, 7 – *Выявление закономерностей типа «структура – свойство»* и 9 – *Поиск новых молекулярных систем с высокоспецифическими взаимодействиями между молекулами*, а также 1.4.8. – «Химия элементоорганических соединений» (по химическим наукам) по направлениям 1 – *Выделение и очистка новых соединений* и 6 – *Выявление закономерностей типа «структура – свойство»*. Диссертация также соответствует критериям, определенным пп. 2.1-2.5 «Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова», утвержденном приказом ректора от 19.01.2023 с изменениями, внесенными приказом от 20.12.2023, а также оформлена согласно требованиям «Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова».

Таким образом, соискатель **Харламова Алиса Дмитриевна** заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.3. – «Органическая химия» и 1.4.8. – «Химия элементоорганических соединений».

Официальный оппонент:

Доктор химических наук,

ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН

Бирин Кирилл Петрович

Контактные данные:

тел.: _____, e-mail: _____

Специальность, по которой официальным оппонентом
защищена диссертация:

1.4.4. – «Физическая химия», 1.4.3. – «Органическая химия» (хим. науки)

Адрес места работы:

119071, Москва, Ленинский проспект, 31, корп. 4

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН