

**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.**

**Актуальность работы.** Создание высокоэффективных флуоресцентных сенсоров для детектирования широкого спектра аналитов – от катионов металлов и неорганических/органических анионов до сложных органических молекул – представляет собой одну из наиболее динамично развивающихся областей современной науки. Это междисциплинарное направление объединяет усилия химиков-органиков, физхимиков, аналитиков, специалистов в области координационной химии, а также биологов, медиков и экологов. Исследования ориентированы преимущественно на создание более чувствительных, селективных, стабильных и удобных в использовании сенсоров, способных решать задачи мониторинга окружающей среды, диагностики заболеваний, контроля качества продуктов питания и многих других. Особое внимание уделяется разработке портативных и миниатюрных устройств, которые могут обеспечить быстрый и доступный анализ в полевых условиях.

Прогресс в этой области напрямую связан с разработкой новых классов флуоресцентных красителей и систематическим изучением их фотофизических свойств. В последние годы наблюдается интенсивное развитие флуоресцентных сенсоров, основанных на использовании различных органических красителей, таких как хиноксалины, родамины, бодипи и т.д. Преимущества подобных органических сенсоров заключаются в их относительно простом синтезе, высокой чувствительности и возможности тонкой настройки их свойств путем модификации

молекулярной структуры. Однако, органические сенсоры часто страдают от недостаточной фотостабильности и растворимости. Для преодоления этих недостатков исследователи активно изучают возможности иммобилизации органических флуорофоров на поверхности различных носителей, таких как целлюлоза, полимеры, наночастицы и биомолекулы.

Диссертационная работа Харламовой А. Д. является методологическим развитием в области относительно малоизученного класса хиноксалиновых красителей. Несмотря на массив накопленных данных по свойствам хиноксалиновых производных, на данный момент лишь немногие представители этого класса удовлетворяют современным требованиям оптического сенсора, а именно обладают высоким уровнем сигнала оптического отклика, устойчивостью в биологических средах, хорошей биосовместимостью, большими Стоксовыми сдвигами и т.д. В связи с чем, разработка эффективных синтетических подходов к структурно разнообразным красителям хиноксалинового ряда и изучение их потенциала в качестве флуоресцентных сенсоров является **актуальной фундаментальной задачей.**

Диссертационная работа Харламовой А. Д. посвящена синтезу ранее неизвестных аминопроизводных 2,3-дифенилхиноксалина и оценке их потенциала в качестве флуоресцентных сенсоров на катионы металлов, а также твердофазных рН-сенсоров. Исследование многоплановое, представляет собой прекрасный пример расширения всех аспектов создания флуоресцентных сенсоров в ряду хиноксалиновых красителей, включая отработку синтеза, изучение оптических свойств, установление закономерностей структура-свойства и оценку потенциала их применения.

**Структура работы и основные результаты.** Диссертация Харламовой А.Д. построена традиционным образом и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, списка сокращений, списка литературы и приложения. Работа изложена на 227 страницах машинописного текста, список цитируемой литературы

включает 250 наименований. Работа построена логично, а изложение результатов четко структурировано.

Литературный обзор посвящен анализу литературы преимущественно за последние 15 лет в области синтеза и применения аминопроизводных хиноксалина в детектировании ионов и молекул. Систематизированы данные по детектированию катионов металлов и анионов, включая медь(II), свинец(II) и ртуть(II). Рассмотрены синтетические подходы, основанные на классических реакциях нуклеофильного замещения и металл-катализируемом аминировании с отдельным обсуждением палладий-катализируемого варианта реакции. Подобный формат представляется обоснованным и целесообразным в силу выбранного объекта исследования. Проведенный анализ литературы позволяет легко оценить значительный вклад автора в развитие области исследования и сравнить полученные результаты с мировым уровнем.

Обсуждение результатов состоит из тринадцати логически вытекающих друг из друга разделов, включающих синтез бромпроизводных 2,3-дифенилхиноксалина, аминирование бромзамещённых 2,3-дифенилхиноксалинов модельными аминами, аминирование бромзамещённых 2,3-дифенилхиноксалинов полиаминами, синтез макроциклических лигандов на основе 2,3-дифенилхиноксалина, синтез водорастворимых хиноксалин-содержащих лигандов, синтез молекул для создания сенсорных плёнок, спектральные свойства модельных аминохиноксалинов, спектральные и сенсорные свойства азокраун-содержащих лигандов, спектральные и сенсорные свойства макроциклических лигандов на основе хиноксалинов, сенсорные свойства водорастворимых лигандов, протонирование макроциклов, агрегативно-индуцированная эмиссия макроциклов, создание сенсорных материалов с использованием технологий Ленгмюра-Блоджетт и Ленгмюра-Шеффера.

Диссертационная работа Харламовой А. Д. представляет собой исследование, удачно сочетающее решение как фундаментальных, так и

прикладных проблем в области химии хиноксалиновых красителей. Автором синтезирована представительная серия новых аминопроизводных 2,3-дифенилхиноксалина, в том числе макроциклического строения, отличающихся функциональными группами, местом соединения хромофорного и рецепторного фрагментов. Установлены закономерности протекания палладий-катализируемого аминирования бромзамещённых производных 2,3-дифенилхиноксалина аминами различной природы. Отработаны методы синтеза водорастворимых флуоресцентных лигандов. Систематически изучены фотофизические свойства красителей в различных средах. Проведена кропотливая работа по изучению влияния катионов металлов и кислотного протона на спектры поглощения/испускания аминопроизводных 2,3-дифенилхиноксалина, в результате чего продемонстрирована перспективность производных 6-аминохиноксалина в качестве сенсоров на катионы тяжелых металлов. Показано, что АЕ-активные макроциклы на основе бис(3-аминофенил)хиноксалина могут быть использованы для создания люминесцентных бумажных рН-чувствительных тест-полосок. В сотрудничестве с ИФХЭ РАН был проведён комплекс исследований по получению и изучению плёнок Ленгмюра на основе синтезированных в работе производных хиноксалина, в результате чего были разработаны рН-чувствительные многослойные плёнки.

**Научная новизна** заключается в следующем: (1) отработаны условия синтеза ранее неизвестных макроциклических лигандов, содержащих в своем составе 2,3-бис(3-аминофенил)хиноксалин и 6,7-диамино-2,3-дифенилхиноксалин; (2) показано, что лиганд JosiPhos обеспечивает в реакциях палладий-катализируемого аминирования 2,3-бис(3-бромфенил)хиноксалина с линейными диаминами преимущественное образование продуктов макроциклического строения; (3) впервые на систематической основе установлено влияние строения аминопроизводных 2,3-дифенилхиноксалина на их способность координировать катионы металлов; (4) для макроциклов на основе 2,3-бис(3-аминофенил)хиноксалина

показана возможность агрегативно-индуцированной эмиссии; (5) на примере серии макроциклов на основе 2,3-бис(3-аминофенил)хиноксалина выявлено влияние длины и строения макроциклического линкера на способность молекул этих соединений образовывать мономолекулярные плёнки на границе раздела фаз, а также на строение и устойчивость этих плёнок.

**Практическая значимость** работы связана с физико-химическими исследованиями хиноксалиновых красителей в присутствии различных аналитов, таких как катионы металлов, аммиак, кислотный протон и т.д. На основе производных 6-аминохиноксалина созданы селективный хемосенсор на катионы меди(II) и молекулярная проба на катионы кадмия(II), работающие в водной среде. На основе производных 6- и 6,7-(ди)аминохиноксалинов получены тонкие плёнки и материалы, позволяющие определять наличие меди(II) в растворе и значение pH. Отработана технология получения тест-полосок для качественного определения паров аммиака в воздухе, а также для выявления срока годности продуктов питания.

**Достоверность полученных результатов.** Диссертационная работа Харламовой А. Д. представляет собой исследование, выполненное на самом современном экспериментальном и теоретическом уровне. В экспериментальной части приведены исчерпывающие данные, подтверждающие полученные автором результаты. Достоверность полученных результатов сомнений не вызывает. Автором для доказательства структуры и состава полученных соединений использован комплекс физико-химических методов анализа, включая спектроскопию ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$  MALDI-TOF, масс-спектрометрию и элементный анализ. Для изучения процессов комплексообразования хиноксалиновых красителей с катионами металлов, способности красителей реагировать на изменение pH среды и образовывать пленки Ленгмюра, был использован комплекс методов, включающий  $^1\text{H}$  и  $^{31}\text{P}$  ЯМР спектроскопию, спектрофотометрическое и флуоресцентное титрование и конфокальную флуоресцентную микроскопию.

**Замечания.** При чтении диссертации возник ряд вопросов и замечаний, направленных на усиление сделанных выводов, получение более полной информации о полученных веществах и расширение представления об их свойствах:

1. Фотофизические свойства синтезированных соединений рассматриваются, прежде всего, в контексте внутримолекулярного переноса заряда (ICT) между донорной частью молекулы (аминогруппой) и акцепторной частью (пиразиновый гетероцикл). Однако, благодаря наличию в их структурах двух соседствующих фенильных заместителей, существенный вклад в изменение их спектров эмиссии, в том числе в твердом состоянии может вносить RIM (restriction of intramolecular motions), в том числе при агрегации. Оценка фотофизических свойств синтезированных красителей в вязких средах могла бы позволить оценить вклад RIM в их поведение.
2. Можно ли на основании спектров поглощения соединений **27d, f** и **g** предположить какой тип агрегатов, H или J, образуется в смеси гексан/метилен? Сохраняется ли AIE-эффект для этих соединений в других растворителях?
3. С чем связано увеличение до 33% квантового выхода соединения **23a** в хлористом метилене относительно 11% и 5% в толуоле и ацетонитриле, соответственно?
4. Проводили ли оценку возможности получения макроциклических производных из 2,3-бис(4-бромфенил)хиноксалина (**6**) и диаминов по аналогии с соединением **7**?
5. Чем был обусловлен выбор для модификации водорастворимыми группами лигандов **18c, 18i, 18j, 19c** и **19i**?
6. Проводились ли для сенсорного материала на основе красителя **52** оценка селективности в отношении катионов меди(II)?

Сделанные замечания не снижают общей высокой оценки работы. Работа хорошо написана и позволяет охарактеризовать автора как высококвалифицированного специалиста, способного планировать и решать сложные научные задачи на современном уровне. Уровень научных журналов (*Langmur, Org. Biomol. Chem., Molecules*) в которых опубликованы результаты исследования однозначно демонстрируют ее значимость. Выполненное исследование вносит существенный вклад, как в химию хиноксалиновых красителей, так и в методологию разработки современных инструментов флуоресцентного детектирования.

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:

Кандидат химических наук,  
старший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук»

**Волкова Юлия Алексеевна**

05 ноября 2024 г.

Контактные данные:

тел.: \_\_\_\_\_, e-mail: \_\_\_\_\_

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:

02.00.03 – Органическая химия (хим. науки)

Адрес места работы:

119991, г. Москва, Ленинский проспект, 47

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук»

Личную подпись кандидата химических наук Волковой Юлии Алексеевны заверяю.

Ученый секретарь Института  
органической химии им. Н.Д.  
Зелинского Российской академии наук  
(ИОХ РАН), к.х.н.

Коршевец Ирина Константиновна

05 ноября 2024 г.