

**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.**

Сенсоры являются неотъемлемой частью нашей жизни подобно мобильному телефону, персональным компьютерам и носителям информации. С помощью сенсоров проводят экологический мониторинг, анализ почвы, продуктов питания, медицинские анализы. В основном, сенсорный анализ проводят в аналитических лабораториях. В последние годы в связи с развитием микроэлектроники стали доступными миниатюрные «интеллектуальные» устройства. Наиболее удобными элементами для развития подобной технологии являются оптические сенсоры. Так, для получения удобных для проведения анализов устройств являются оптоволоконные спектрофотометры, которые используют оптическое волокно, интегрированное с оптическим полимерным сенсорным материалом, или тонкие планарные слои сенсоров в полимерной матрице. Благодаря подобным технологиям уже разработаны и производятся мобильные устройства для проведения медицинских анализов по определению внутриклеточных значений кислотности, концентрации калия, натрия, глюкозы, тяжелых металлов, ряда протеинов и ДНК. Тем не менее, для целого ряда жизненно-важных аналитов (например, загрязнителей, лекарственных препаратов, различных продуктов метаболизма и пр.) существующие сенсоры неэффективны или вовсе отсутствуют.

Диссертационная работа Харламовой Алисы Дмитриевны посвящена созданию оптических сенсоров для детектирования катионов для использования в водной среде, а также твердофазных сенсоров на основе

производных хиноксалина. Поставленная в диссертационной работе задача является **актуальной фундаментальной задачей**, решение которой имеет **большое значение для практических целей**, ведущее к разработке инновационных комплексонов.

Для реализации целей диссертационной работы было использовано палладий-катализируемое аминирование, которое, как было показано в лаборатории ранее, является эффективным подходом к синтезу колориметрических и флуоресцентных сенсоров, позволяющим напрямую связать (гетеро)ароматическую сигнальную группу и ионофор на основе полиамина или полиоксадиамина.

Диссертационная работа Харламовой Алисы Дмитриевны содержит все необходимые разделы: введение, обзор литературы, обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы, список литературы. Обзор литературы включает 191 ссылку современной литературы и посвящён применению аминопроизводных хиноксалина в детектировании ионов и молекул, а также методам синтеза аминохиноксалинов. Было установлено, что аминирование галогензамещённых хиноксалинов является эффективным методом модификации данного гетероцикла, а из рассмотренных в литературе каталитических и некаталитических подходов Pd-катализируемое аминирование представляется наиболее универсальным, так как позволяет вводить амины различного строения во все положения хиноксалинового ядра. В выводах по литературному обзору отмечается, что среди представленных в обзоре литературы сенсоров практически отсутствуют флуоресцентные хемосенсоры, работающие в водной среде, а также твердотельные сенсоры на основе хиноксалина. Тема литературного обзора соответствует проведенным в диссертационной работе направлениям исследования. Обзор литературы интересный по содержанию, хорошо написан и очень красиво оформлен. Достоинством данного обзора является то, что многочисленные известные методы получения аминохиноксалинов систематизированы и обобщены.

Результаты, представленные в диссертационной работе, получены по трем основным направлениям: 1) синтез с использованием Pd-катализируемого аминирования новых аминопроизводных 2,3-дифенилхиноксалина, включающих в свою структуру ациклические и макроциклические рецепторные группы, а также макроциклических флуоресцентных лигандов на основе 2,3-бис(3-аминофенил)хиноксалина и 6,7-диамино-2,3-дифенилхиноксалина; 2) изучение их протонирования и комплексообразования с катионами металлов; 3) на основе производных 2,3-дифенилхиноксалина создание сенсорных тонких пленок и твердофазных сенсоров.

Целью синтетической части диссертационной работы явилось получение бромзамещенных 2,3-дифенилхиноксалинов и их аналогов, а затем с использованием Pd-катализируемого аминирования синтез серии аминопроизводных 2,3-дифенилхиноксалина, различающихся структурой ионофора и его положением в гетероцикле или фенильных заместителях, и макроциклических лигандов, содержащих в своем составе 2,3-бис(3-аминофенил)хиноксалин и 6,7-диамино-2,3-дифенилхиноксалин. Для получения бромзамещенных производных использовались, в основном, известные реакции, но в ряде случаев получение продуктов требовало поиска подходящих условий проведения процессов. Предметом исследования в части работы по аминированию было установление закономерности протекания Pd-катализируемой реакции бромзамещенных производных 2,3-дифенилхиноксалина с аминами различной природы. Выяснилось, что природа и структура макроцикла оказывают значительное влияние на выбор условий проведения реакции аминирования. Так, для введения метоксиэтиламина в положения 3 и 4 фенильных колец наиболее эффективной является каталитическая система Pd(dba)<sub>2</sub>/BINAP, модификация 15-азакрауном-5 по всем положениям может быть осуществлена в присутствии каталитической системы Pd(dba)<sub>2</sub>/DavePhos, а введение диаминов в положения 3 фенильных колец 2,3-дифенилхиноксалина

наиболее успешно осуществляется с использованием системы Pd(dba)<sub>2</sub>/Josiphos. Каталитическая система Pd(dba)<sub>2</sub>/Josiphos также оказалось самой эффективной в случае получения макроциклических структур на основе 2,3-бис(3-аминофенил)хиноксалина и макроциклических лигандов на основе 6,7-диамино-2,3-дифенилхиноксалина. Еще одним важным этапом в синтетических работах являлись синтез водорастворимых лигандов путем введения в их состав амидофосфонатных фрагментов, а также были синтезированы амфифильные лиганды, содержащие длинноцепные алифатические заместители, из которых с использованием технологий Ленгмюра–Блоджетт и Ленгмюра–Шеффера были получены люминесцентные плёнки.

Интересная часть диссертационного исследования связана с анализом механизма каталитического аминирования, которое было проведено с использованием квантово-химических расчетов. Показано, что для протекания внутримолекулярного аминирования двух фенильных колец 2,3-дифенилхиноксалина с необычно высоким выходом 92%, должно наблюдаться участие катализатора не только в протекании реакции аминирования, но и в координации катализатора по второй аминогруппе, обеспечивающей благоприятное расположение аминогруппы относительно второго реакционного центра.

Структурные исследования синтезированных соединений проводились с использованием методов <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C ЯМР-спектроскопии, MS (MALDI-TOF), доказательство структуры новых полученных соединений выглядит надежным и убедительным. В результате были получены производные хиноксалина, которые содержат макроциклические и ациклические лиганды в хиноксалиновом ядре, а также в составе фенильных заместителей.

Большой и обстоятельной по объему является часть диссертации, посвященная физико-химическим исследованиям и изучению комплексообразования макроциклических соединений. Были зарегистрированы спектры поглощения и люминесценции оптических

лигандов в растворителях различной полярности (толуол, дихлорметан, ацетонитрил и метанол), для сравнения использовали незамещённый 2,3-дифенилхиноксалин, рассчитаны коэффициенты поглощения, измерены квантовые выходы фотолюминесценции. Отмечено, что синтезированные лиганды демонстрируют сольватохромные характеристики и различные значения квантовых выходов флуоресценции. Следует отметить, что различное расположение ионофорных фрагментов в хиноксалиновых производных приводит к различным оптическим и флуоресцентным эффектам при комплексообразовании, наблюдаемые явления достаточно сложно анализировать.

В работе выполнен большой объем работы по определению констант комплексообразования синтезированных макроциклических лигандов с катионами свинца(II), меди(II), кадмия(II), бария(II) и алюминия(III). В случае катионов бария(II) и меди(II) зафиксировано образование комплексов состава металл:лиганд 1:1 и 2:1.

В качестве достоинства данной работы следует отметить использование квантово-химических расчетов для объяснения оптических характеристик и наблюдаемых оптических эффектов при комплексообразовании. Так, вполне логично выглядит объяснение значительных отличий в положении спектров поглощения в серии соединений **27g-k**, отличающихся только комбинацией гетероатомов O,N в макроциклическом фрагменте, различными значениями двугранных углов между фенильными кольцами и хиноксалиновым гетероциклом в данных соединениях.

Наблюдаемые необычные характеристики полученных лигандов в диссертации хорошо объяснены с привлечением литературных данных. Так, на основании экспериментальных результатов и литературного поиска было объяснено значительное разгорание флуоресценции в твердом состоянии агрегативно-индуцированной эмиссией, которую обнаружили для макроциклов **27d**, **27f** и **27g**.

В диссертационной работе было обнаружено значительное изменение окраски при протонировании макроциклических лигандов **27**. Было показано, например, что данный эффект наблюдается, и когда суспензия лиганда **27g**, которую генерировали в смеси дихлорметан/гептан (10:1 по объёму), была перенесена на полоску, которую в свою очередь дополнительно покрыли поливиниловым спиртом для предотвращения вымывания молекул вещества. Полученная полоска теряет жёлтую эмиссию в кислой среде и восстанавливает её под действием паров аммиака. Таким образом, на основе макроциклических лигандов могут быть созданы бумажные рН-чувствительные тест-полоски.

При анализе водорастворимых лигандов, содержащих в своем составе амидофосфонатные группы, были выполнены работы по определению констант протонирования, а также измерены константы комплексообразования с различными типами катионов металлов. Также как и в ацетонитрильных растворах, для флуоресцентных лигандов наблюдаются разные оптические эффекты в присутствии катионов, природу которых сложно объяснить.

В качестве практического примера можно привести использование синтезированных флуоресцентных амфифильных ациклических производных 6-амино-2,3-дифенилхиноксалина и макроциклических производных 6,7-диамино-2,3-дифенилхиноксалина для создания люминесцентных плёнок с использованием технологий Ленгмюра–Блоджетт и Ленгмюра–Шеффера. Продемонстрирована возможность применения данных плёнок в качестве флуоресцентных сенсоров для детектирования катионов меди(II), паров аминов и кислот, а также для качественного определения рН водных растворов.

Следует отметить, что при выполнении диссертационной работы на всех этапах исследовательской работы были, в основном, решены поставленные задачи, а также получены **новые оригинальные результаты**.

Таким образом, Харламовой Алисой Дмитриевной выполнено очень большое по объему, интересное и обстоятельное исследование. Впервые были получены ациклические и макроциклические лиганды на основе производных 2,3-дифенилхиноксалина, в которых ионофорные фрагменты располагаются в гетероциклической хиноксалиновой части рецептора или в фенильных фрагментах. Подобные лиганды образуют с катионами металлов различные по устойчивости, составу и структуре комплексы, а также демонстрируют оптический отклик на связывание с катионами металлов. На базе синтезированных комплексов была проведена разработка твердотельных рН-полосок и сенсорных люминесцентных пленок. Основные положения и выводы диссертации **обоснованы и не вызывают сомнений**.

По материалам диссертационной работы опубликовано 3 статьи в международных рецензируемых научных изданиях, индексируемых международными базами данных (Web of Science, Scopus, RSCI) рекомендованных диссертационным советом МГУ для публикации результатов диссертационных работ по специальностям 1.4.3 – «органическая химия» и 1.4.8 – «химия элементоорганических соединений». Основные результаты работы представлены на 11 российских и международных научных конференциях.

Автореферат отражает в полной мере результаты, представленные в диссертации.

Можно отметить, что при прочтении диссертации не обнаружено принципиальных замечаний, затрагивающих существо настоящей работы. Однако по работе можно сделать следующие замечания.

1. Если проанализировать данные Таблицах 2, 3, то можно отметить, что введение донорных заместителей в фенильные ядра 2,3-дифенилхиноксалин производных приводит к значительно меньшим сдвигам длинноволновой полосы поглощения, что может быть связано с тем, что молекулы не плоские, значит, сопряжение с фенильными фрагментами частично нарушено. Такая особенность структуры должна быть учтена при

анализе оптического отклика лигандов, в которых комплексообразование проходит по ионофорным фрагментам, расположенным в фенильных ядрах.

2. Также согласно данным в Таблицах 2,3 квантовые выходы флуоресценции значительно варьируются для приведенных соединений. Поскольку были проведены расчеты ВЗМО и НСМО, то следовало бы более внимательно проанализировать результаты полученных расчетных данных и предложить объяснение различий во флуоресцентных свойствах лигандов.

3. В исследуемых процессах комплексообразования в лигандах есть два типа центров координации катионов металла: ациклический или макроциклический фрагмент и атом азота хиноксалинового ядра. Из анализа изменения спектров поглотения/флуоресценции при комплексообразовании не ясно, есть ли общие закономерности, на основе которых можно сделать заключение, какой центр координации участвует в комплексообразовании?

4. При связывании катионов металла с азамacroциклическими фрагментами только координация атома азота макроцикла, сопряженного с фрагментом хиноксалина, будет вызывать изменение оптических характеристик лиганда. Связывание катиона с другими гетероатомами макроцикла будет приводить к небольшим эффектам или отсутствию спектральных изменений. Насколько тогда верна информация о комплексообразовании лиганда, полученная из анализа оптических спектров, если результаты оптического исследования об образовании комплексов не подтверждены другими методами, например, ЯМР-спектроскопией?

5. Для водорастворимых лигандов были определены константы протонирования. Однако, в работе не приведен порядок протонирования (атомы азота макроциклической части, атомы азота хиноксалинового фрагмента). Обычно это определяют с использованием метода ЯМР-спектроскопии.

6. При изучении комплексообразования лиганда **37** с катионами кадмия(II), установлен достаточно низкий предел обнаружения данного

катиона в водном растворе. Автор делает вывод о том, что полученные данные позволяют рассматривать лиганда **37** в качестве молекулярной пробы. Такой вывод кажется необоснованным. Очевидно, что для подобного утверждения требуются более глубокие изучения проявления эффекта в присутствии других катионов, а также влияние различных факторов на предел обнаружения.

7. В главе про агрегативно-индуцированную эмиссию макроцикла **27** на основании данных РСА утверждается, что в образующихся агрегатах макроцикла затруднено свободное вращение фенильных колец относительно хиноксалиновой системы, что приводит к разгоранию флуоресценции. Не указывает ли данный факт на то, что в растворе причиной низкой флуоресценции ряда лигандов может быть колебательная релаксация?

8. Получен большой объем экспериментальных данных по константам устойчивости комплексов, а также оптическим эффектам, сопровождающим процесс координации катионов с лигандами. Почему после анализа такого большого массива данных нет вывода о том, какой вид сенсоров представляет собой наиболее перспективную платформу для построения флуоресцентных макроциклических или ациклических лигандов?

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,

Заведующий лабораторией фотоактивных супрамолекулярных систем

Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской

академии наук»

**Фёдорова Ольга Анатольевна**

Контактные данные:

тел.: \_\_\_\_\_, e-mail: \_\_\_\_\_

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:

02.00.03 – Органическая химия (хим. науки)

Адрес места работы:

119334, Москва, ул. Вавилова, д. 28, стр. 1

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук»

Тел.: ; e-mail:

Подпись д.х.н. Федоровой О.А. заверяю,

Ученый секретарь ИНЭОС РАН

К.х.н. Гулакова Е.Н.