

## ОТЗЫВ

официального оппонента о диссертационной работе  
Малышевой Анны Сергеевны на тему  
«Палладий-катализируемое аминирование в синтезе  
энантиоселективных флуоресцентных детекторов»,  
представленной на соискание ученой степени кандидата  
химических наук по специальности 1.4.3-органическая химия.

Задача поиска эффективных и селективных сенсоров для молекулярного распознавания различных молекул, а также для качественного и количественного определения катионов и анионов является одним из важных стимулов в дизайне и направленном синтезе новых органических соединений сложной структуры. В настоящее время разработано большое число сенсоров для определения катионов металлов, которые нашли применения в экологическом экспресс-мониторинге. Важной и во многом нерешенной проблемой для биомедицинской и фармацевтической химии является разработка систем молекулярного распознавания стереоизомеров, особенно зеркальных, определения их энантиомерного состава и чистоты. При этом одними из наиболее значимых объектов для анализа являются хиральные спирты, амины и кислоты. Среди аналитических методов наиболее привлекательным является флуоресцентный метод, сочетающий чувствительность и оперативность анализа с простотой применения.

В связи с этим цель рассматриваемой работы – синтез и исследование новых флуоресцентных детекторов энантиомерных аминоспиртов является весьма **актуальной и практически значимой**. Для её достижения решил получить новые ранее неизвестные хиральные производные 3,3'-замещённых бифенилов 2,7-дизамещенного нафталина и 2,2'-диамино-1,1'-бинафтила (БИНАМа) путем введения в их состав хиральных и/или флуорофорных групп с использованием реакций Pd-катализируемого аминирования. Решённая в ходе выполнения диссертации задача по синтезу новых хиральных флуорофоров (более 100) и изучению их отклика на взаимодействие с энантиомерными аминоспиртами определяет **научную новизну** работы.

Диссертационная работа А.С. Малышевой представлена на 251 странице и состоит из 7 разделов - Введения, Обзора литературы, Обсуждения результатов, Экспериментальной части, Заключение и выводов, Списка литературы (187 источников) и Приложения. В разделах Обзор литературы и Обсуждение результатах имеются 8 таблиц, они проиллюстрированы 103 рисунками (55+48) и 52 Схемами (26+26).

*Во введении* (5 стр.) сформулирована актуальность темы диссертации, поставлены цели и задачи, сформулированы положения, выносимые на защиту, отражена научная новизна и практическая значимость полученных результатов и личный вклад автора.

*Вторая глава* диссертации (53 стр.) представляет собой *Обзор литературы*, который охватывает 156 работ, опубликованных с 1978 по 2021 гг.

В нём проанализированы известные методы синтеза различных флуоресцентных хемосенсоров на основе БИНОЛа (1,1'-би-2-нафтола) и примеры их использования для распознавания энантиомерных аналитов. Рассмотрены возможные механизмы взаимодействия хемосенсоров на основе БИНОЛа с различными аналитами. Отмечено, что хиральные хемосенсоры на основе БИНАМа (2,2'-диамино-1,1'-бинафталина) гораздо менее известны и изучены. Уделено внимание соединениям, содержащим макроциклических фрагмент. Проведённый анализ литературы позволяет оценить новизну и актуальность поставленной в диссертации цели исследования и помог автору выбрать наиболее перспективные объекты для синтетических задач.

В третьей главе диссертации на 98 страницах обсуждаются полученные в работе результаты. Раздел 3.1 посвящен получению производных 3,3'-диаминобифенила и 2,7-диаминонафталина, содержащих хиральные и флуоресцентные группы. В обоих случаях использовался хорошо разработанный в МГУ метод Pd-катализируемого аминирования, который позволил ввести как хиральные фрагменты, например, тетрагидрофурфуриламина, 2-аминометилпирролидина, 3-аминометилпиперидина, так и хинолиновые фрагменты. Кроме того, флуорофорные фрагменты кумарина и диметиламинонафталина вводились путем обычного нуклеофильного замещения бромметильных или сульфонилхлоридных производных. Pd-катализируемое аминирование было использовано также для получения производных 3,3'-диаминобифенила и 2,7-диаминонафталина с макроциклическими ди(три)оксадиаминовыми фрагментами и для введения в них хиральных групп. В разделе 3.2 представлены результаты по получению производных (S)-БИНАМа с хиральными и флуоресцентными группами, а в разделе 3.3 соответствующих макроциклических производных. При этом при помощи Pd-катализируемого аминирования в БИНАМ вводились мета-фениленовые звенья, а макроциклический фрагмент замыкался полиоксадиаминовыми мостиками. При этом удалось получить соединения, содержащие в составе макроцикла как один, так два БИНАМовых фрагмента. В качестве экзациклических флуорофорных групп удалось ввести не только хинолиновые, диметиламинонафталиновые и кумариновые, но и порфириновые фрагменты. Варьирование катализаторов и условий реакции позволило получить с удовлетворительными выходами пять структурных типов флуоресцентных сенсоров с хиральными группами. Все новые соединения были выделены в индивидуальном виде при помощи колоночной хроматографии, а их строение и чистота подтверждены данными MALDI-масс-спектрометрии и  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопии. Огромный объем выполненной работы (более 100 новых соединений) подтверждает высокую квалификацию диссертанта как органика-синтетика.

В разделе 3.4 подробно описаны результаты исследования взаимодействия полученных рецепторных молекул, классифицированных на пять структурных типов, с

энантиомерами спиртов, а также с катионами металлов (дополнительные Рисунки, иллюстрирующие результаты приведены в Приложении). В разделах 3.4.1-3.4.7 приведены подробно результаты исследования взаимодействия для всех соединений методом флуоресцентной спектроскопии, а в разделе 3.4.8 методом  $^1\text{H}$  ЯМР для макроциклов 81 и 83 на основе S-БИНАМа с рядом хиральных аминок спиртов.

Экспериментальная часть (Раздел 4, 59 страниц) подтверждает **достоверность представленных данных**. В ней приведены сведения об оборудовании и методиках исследования взаимодействия полученных хемосенсоров с аналитами и подробно описаны методики их синтеза и спектральные характеристики.

В Разделе 5 сформулированы основные результаты проведенного исследования и выводы по работе. С использованием Pd-катализируемого аминирования автором диссертации была получено пять структурных типов соединений для флуоресцентного детектирования энантиомерных аминок спиртов, а также катионов металлов. Для 68 соединений изучены возможности их использования для качественного определения конфигурации или энантиомерного состава. Отмечено, что макроциклические производные БИНАМа с дополнительными экзоциклическим хиральными проявили наилучшие детекторные свойства. При исследовании взаимодействия полученных соединений с катионами 21 металла для ряда из них обнаружены селективные сенсорные свойства по отношению к катионам меди(2+) и возможности детектирования ряда других катионов.

Полученные результаты достаточно полно обнародованы в 4 статьях в рецензируемых отечественных и престижных международных журналах (Известия РАН Серия химическая, Pure & Applied Chemistry, Sensors), представлялись в докладах на конференциях различного уровня. В целом диссертация по объему выполненной синтетической работы, достоверности представленных результатов, степени их обнародования в рецензируемых научных журналах и на конференциях отвечает общепринятым требованиям к научно-квалификационным работам на учёную степень кандидата наук. Автореферат диссертации в целом отражает её содержание.

При прочтении диссертации возникли некоторые вопросы и замечания, которые не затрагивают существа полученных результатов и сделанных выводов:

- 1) В отличие от производных БИНОЛа и БИНАМа, в Литобзоре не рассматриваются производные 3,3'-диаминобифенила и 2,7-диаминонафталина, хотя синтезу хемосенсоров на их основе уделено значительное внимание в диссертации. Были ли известны ранее хемосенсоры, полученные из этих соединений?
- 2) Работу отличает очень большой объем экспериментальной синтетической работы по получению энантиоселективных флуоресцентных сенсоров различного строения. Однако, на мой взгляд, выбор целевых структур представляется скорее интуитивным.

Моделирование взаимодействия целевых сенсоров с энантиомерными аналитами даже простейшими методами квантовой химии или молекулярной механики позволило бы более обоснованно подходить к их структурному дизайну. Кроме того, появилось бы более четкое понимание специфических межмолекулярных взаимодействий, которые обеспечивают отклик сенсора.

- 3) Применение метода  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопии можно приветствовать. Однако в работе он использован только для оценки устойчивости межмолекулярных комплексов сенсор-аналит. Корреляционные методы ЯМР могли бы позволить определить характер межмолекулярных взаимодействий в таких комплексах и вместе с результатами моделирования помочь в выборе наиболее перспективных структур.
- 4) Данные флуоресцентной спектроскопии свидетельствуют о значительном эффекте распознавания энантиомеров аминспиртов лигандом 73 (стр. 118). На стр. 119 и рис. 23 предлагается возможная схема взаимодействия аминспирта с лигандом 73. Она на мой взгляд недостаточно обоснована. Мне представляется, что для достижения максимального эффекта во взаимодействии с энантиомерным аминспиртом должен быть непосредственно вовлечен хиральный БИНАМовый фрагмент. Моделирование и ЯМР исследование могли бы прояснить это.
- 5) В работе было бы целесообразно определить квантовые выходы флуоресценции и дать количественную оценку флуоресцентного отклика на взаимодействие сенсоров с аналитами.
- 6) Проверялось ли различие в сенсорных свойствах лигандов с различной конфигурацией центрального или периферического хирального фрагмента (например, S- и R-БИНАМы, S- и R-тетрагидрофурфуриламины)?
- 7) Есть ли объяснение почему изомеры лейцинола и пролинола с R-конфигурацией, вызывают большее тушение флуоресценции порфиринового фрагмента в соединении 132 (рис. 38 на стр. 140), чем S-энантиомеры? Если ли здесь специфическое взаимодействие аминспирта с порфириновым комплексом?
- 8) Как можно объяснить появление нового максимума в спектре флуоресценции лиганда 81 в присутствии S-2-фенилглицинола и его отсутствие в присутствии энантиомеров 2-амино-1,2-дифенилэтанола? Регистрировались ли спектры возбуждения флуоресценции?
- 9) Проявляется ли эффект введения хиральных фрагментов в детектировании ионов металлов? Или они оказались здесь излишними?
- 10) Имеется ряд опечаток и неточностей:
  - Стр 127 и 128 приведены два различных рисунка с номером 28. И соответственно ссылка на рис 29а,б,в,г, на стр 127 ошибочна.
  - стр 87 перепутан шрифт - ...былf показана...; опущено окончание .... с использование ...

## Заключение

Работа А. С. Малышевой представляет собой исследование, в котором решена задача синтеза с использованием реакций Pd-катализируемого аминирования новых соединений, в т.ч. макроциклических, на основе 3,3'-диаминобифенила, 2,7-диаминонафталина, а также 2,2'-диамино-1,1-бинафтила, с целью получения энантиоселективных флуоресцентных сенсоров. Полученные результаты и выводы вносят вклад в развитие синтетической органической химии соединений для молекулярного распознавания хиральных молекул и имеют практически важное значение. Диссертантка проявила себя как квалифицированный химик-синтетик и способна решать задачи как синтеза сложных органических молекул, так и исследования их спектральных свойств. Указанные выше замечания не снижают значимости диссертационного исследования.

Диссертационная работа Анны Сергеевны Малышевой полностью отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 1.4.3 – «Органическая химия» (по химическим наукам, пп. 1, 3, 7, 9, 10), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова, а также оформлена согласно приложениям №5, 6 Положения о диссертационном совете МГУ. Таким образом, соискатель Анна Сергеевна Малышева заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – «Органическая химия».

Официальный оппонент:

доктор химических наук по специальностям

02.00.03 – органическая химия и 02.00.04 – физическая химия

Профессор, заведующий кафедрой органической химии

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ивановский государственный химико-технологический университет»

Стужин Павел Анатольевич

05.10.2022 г.

Контактные данные:

Тел.: +7(4932) 477765, E-mail: [redacted]

Почтовый адрес: Россия, 153000, г. Иваново, Шереметевский пр-т, 7

Адрес места работы:

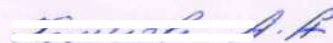
153000, Россия, г. Иваново, Шереметевский пр-т, 7

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановский государственный химико-технологический университет»

Тел.: +7 (4932) 329241, e-mail: [redacted]

Подпись П. А. Стужина заверяю

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Ивановский государственный химико-технологический университет»



07 октября 2022г.