

ОТЗЫВ

**официального оппонента о диссертационной работе
Кулюхиной Дарьи Сергеевны на тему
«КАТАЛИЗ СОЕДИНЕНИЯМИ МЕДИ И ПАЛЛАДИЯ В СИНТЕЗЕ
(ГЕТЕРО)АРИЛПРОИЗВОДНЫХ АМИНОВ, ДИ- И
ПОЛИАМИНОВ», представленной на соискание ученой
степени кандидата химических наук по специальности**

1.4.3. Органическая химия.

Задача поиска эффективных и селективных металлокомплексных катализаторов для построения углеродного скелета органических соединений и их функционализации является актуальным направлением современной органической химии, поскольку позволяет осуществить направленный синтез новых органических соединений сложной структуры. При этом важной проблемой является изучение возможностей замены катализаторов на основе металлов платиновой группы, например, палладия, на более дешевые и доступные катализаторы на основе соединений меди. Актуальной задачей, стоящей перед химиками-органиками, является дизайн и разработка методов получения соединений, позволяющих детектировать различные аналиты (ионы металлов, различные анионы и хиральные молекулы). Среди аналитических методов наиболее привлекательным является флуоресцентный метод, сочетающий чувствительность и оперативность анализа с простотой применения. Весьма перспективным является создание флуоресцентных сенсоров путем введения флуорофоров в состав азотсодержащих органических соединений, например полиаминов.

В связи с этим цель рассматриваемой работы – разработка эффективных методов каталитического (гетеро)арилирования моноаминов, линейных диаминов, оксадиаминов, разветвленных и макроциклических полиаминов с целью создания новых, потенциальных флуоресцентных сенсоров на катионы металлов и хиральные органические молекулы является весьма *актуальной и практически значимой*.

В ходе ее выполнения продемонстрирована возможность применения арилирования аминосоединений бороновыми кислотами по методу Чана-Лама для синтеза адамантан-содержащих и хиральных аминов, (гетеро)арилированных (окса)диаминов; разработаны новые эффективные методы функционализации полиаминов с использованием различных типов Си-содержащих катализаторов (наночастицы, координационные полимеры); синтезированы новые разветвленные и макроциклические три- и тетраамины с флуорофорными группами (всего около 140 новых соединений); исследована возможность их применения в качестве флуоресцентных сенсоров на ионы металлов и хиральные субстраты. Все это определяет *научную новизну* работы.

Диссертационная работа Д.С. Кулюхиной представлена на 270 страницах и состоит из 7 разделов - Введения, Обзора литературы, Обсуждения результатов, Экспериментальной части, Заключения, Списка литературы (216 источников) и Приложения. В разделах *Обзор литературы* и *Обсуждение результатов* имеются 31 таблица, они проиллюстрированы 73 рисунками и 112 Схемами (52+60).

Во введении (6 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 (34 стр.) представляет собой *Обзор литературы*, который охватывает 99 работ, опубликованных с 1998 по 2022 гг.

В нём проанализированы условия протекания и механизм реакции образования связи углерод-азот в условиях медь-катализируемой реакции органоборной кислоты и ее производных с N-нуклеофилами. Показано, что в этой реакции Чана-Лама могут принимать участие разнообразные борорганические производные, алифатические и гетероциклические амины, амиды карбоновых и сульфокислот, а также возможно ее использование для образования связей атомов углерода (в арилборных кислотах) с другими гетероатомами (кислород, селен). Отмечено, что перспективным направлением является подбор иммобилизованных каталитических систем для проведения реакции Чана-Лама. В заключение литобзора отмечается, что реакция Чана-Лама с первичными и вторичными

алифатическими аминами проходит часто с невысокими выходами, не изучено ее использование для арилирования аза-краун-эфиров и ди- и поли(гетеро)арилпроизводных диаминов и полиаминов. В целом проведенный автором анализ литературы позволяет оценить новизну и актуальность поставленной в диссертации цели исследования и помог автору выбрать наиболее перспективные подходы для ее достижения.

В третьей главе диссертации на 113 страницах обсуждаются полученные в работе результаты. Раздел 3.1 посвящен изучению возможности получения (гетеро)арилзамещенных аминов путём Cu-катализируемого аминирования арилборных кислот по реакции Чана-Лама либо из (гетеро)арилгалогенидов. Для арилирования серии адамантилзамещенных первичных аминов (и октиламина) использовалась как модельная *p*-толилборная кислота, так и производные нафталин и хинолилборных кислот в присутствии ацетата меди. Показано, что моноарилрование проходит с выходами от посредственных до удовлетворительных (40-80%). При этом было отмечено образование фенолов в качестве побочных продуктов окисления арилборных кислот. В целом было отмечено, что использование Реакции Чана-Лама для гетероарилрования адамантиламинов дает меньшие выходы, но конкурентноспособно с реакцией Cu-катализируемого аминирования галогенпроизводных пиридина и хинолина. При этом введение пространственно затрудненных α -нафтильных и α -хинолильных остатков удовлетворительно проходило только в случае Pd-катализируемой реакции. Интересные результаты были получены при исследовании аминирования α -бром/иодпиридинов адамантиламинами и октиламинол в присутствии различных Cu-катализаторов – соединений Cu(I), наночастиц Cu (CuNP) и Cu-содержащих металлоорганических координационных полимеров (CuMOKP). Показано, что преимуществом CuNP и CuMOKP является возможность рециклизации, хотя выход в некоторых ниже, чем в катализе комплексами Cu(I). При этом важное значение имеет подбор эффективного лиганда для N-арилрования адамантиламинов в присутствии CuMOKP.

В работе также продемонстрировано, что реакция Чана-Лама может быть использована в синтезе (гетеро)арилровании хиральных аминов производными 4-

толил-, 2-нафтил- и 6-хинолилборной кислот. Вместе с тем получения 3-хинолильных производных возможно только в случае катализа CuNP и ещё лучше в случае Pd⁰ каталитической системы Pd(dba)₂/BINAP.

В *разделе 3.2* представлены результаты оптимизации получения N,N'-ди(гетеро)арилпроизводных диаминов и полиоксидаминов по реакции реакции Чана-Лама. Показано, что ключевым фактором является подбор количества основания (ДБУ) и производного борной кислоты. Выходы сильно варьируются (16-80%), что во многом связано с трудностями выделения целевых продуктов. Получение 3-хинолилзамещенных оксадиаминов оказалось возможным только Cu-катализируемым аминированием 3-бромхинолина.

В *разделе 3.3* рассматривается (гетеро)арилирование трис-аминоэтил/пропиламинов (TREN и TRPN). Изучалась влияние длины алкильного мостика в тетраамине, положения брома, а также условий проведения реакции (количество основания, катализатор, лиганд) на выходы целевых продуктов. При этом было установлено, что реакция Чана-Лама не применима для арилирования разветвленных три и тетрааминов Серия N,N',N''-три(гетеро)арилпроизводных была получена из соответствующих бромзамещенных нафталинов и хинолинов в условиях Pd-катализируемой реакции Бухвальда-Хартвига. В этих условиях 5-хинолиновое производное не получалось, однако его удалось синтезировать с удовлетворительным выходом арилированием в присутствии CuNP. Оптимизация гетероарилирования в присутствии CuNP или CuМОКП позволила получать и другие производные (например, с 6-хинолином) с лучшим выходом, чем в Pd-катализируемом процессе. Напротив, 8-хинолильный продукт образовывался только в присутствии Pd-катализатора.

Модификация трис-аминоэтил/пропиламинов (TREN и TRPN) с целью получения на их основе макроциклических, а также хиральных соединений представлена в *разделе 3.4*. При этом для получения производных с терминальными м-бромфенильными группами проводилось арилирование тетрааминов TREN и TRPN м-дибромфенолом. Для подавления процессов олигомеризации использовалось Pd-катализируемое аминирование в разбавленных растворах в присутствии Pd(dba)₂/BINAP. В результате получалась смесь

производных TREN и TRPN, содержащих 2 и 3 бромфенильные группы с выходами 20-40%. В диариллированный продукт затем вводился дансильный флуорофорный фрагмент и далее в реакции с оксадиаминами в присутствии Pd(dba)₂/DavePhos замыкался макроцикл (выход 10-20%). Альтернативный подход заключался в замыкании макроцикла в реакции TREN и TRPN или их монофункционализированных производных с одним флуорофорным фрагментом (дансил, хинолил), бис(м-бромфенил)производным оксадиамина или 3,3'-дибромбифенилом. Была показана возможность введения дополнительных флуорофорных фрагментов к вторичным аминогруппам в ходе Pd-катализируемого аминирования или дансирования промежуточных оксадиаминов с последующим замыканием макроцикла в реакции с тетрааминами. Немacroциклический рецептор с тремя хиральными фрагментами был получен из трис(3-бромфенил)производного TRPN в реакции с (S)-тетрагидрофурфуриламином.

Модификация макроциклических триаминов (1,4,7-триазациклононана и 1,5,9-триазадодекана) и тетрааминов (циклена и циклама) флуорофорными и хиральными группами рассмотрена в *разделе 3.5* диссертации. При этом была получена серия из 15 макроциклических рецепторов, содержащих в своем составе как хиральные заместители (остатки тетрагидрофурфуриламины, 2-бензилоксициклопентиламина), так и флуорофорные группы (кумарин, дансил). Для их введения использовалось сочетание методов нуклеофильного замещения с участием бромметил- и бромбензил-производных, дансирования и Pd-катализируемого аминирования. Интересно, что при аминировании бис-м-бромбензильного производного циклена тетрагидрофурфурилметиламином в качестве побочного продукта было выделено бициклическое соединение криптандного строения.

Все новые соединения были выделены в индивидуальном виде при помощи колоночной хроматографии, а их строение и чистота подтверждены данными MALDI-масс-спектрометрии и ¹H и ¹³C ЯМР спектроскопии. Огромный объем выполненной работы (более 130 новых соединений) подтверждает высокую квалификацию диссертанта как органика-синтетика.

Для определения возможностей использования полученных соединений для детектирования ионов металлов и хиральных молекул диссертанткой проведено

исследование влияния добавок соответствующих солей (5 экв.) на спектрально-люминесцентные свойства (*раздел 3.6* диссертации). Была проделана очень большая экспериментальная работа по определению отклика в спектрах поглощения и флуоресценции 40 соединений с флуорофорными группами на присутствие 21 иона металла. Полученные данные позволили сделать вывод о возможности использования соединений макроциклического строения для детектирования (правда не селективного) Zn(II), Cu(II), Al(III), Pb(II), Hg(II). В ряде случаев с использованием титрования (спектрофотометрического, флуоресцентного или ЯМР) были определены состав и константы устойчивости образующихся комплексов, что безусловно является достоинством данной работы. Эти исследования были, по-видимому, запланированы с целью продемонстрировать практическую направленность и значимость основной синтетической части диссертации. Несмотря на то, что удалось обнаружить определенные взаимосвязи структуры и флуоресцентного (оптического) отклика, в целом эта часть представляется чисто эмпирической. Квантово-химическое моделирование продуктов взаимодействия ионов металлов с различными типами аминосоединений рассматриваемых в данной работе позволило бы представить их строение и понять структурные факторы, благоприятствующие комплексообразованию и сенсорным свойствам.

Хиральные моноамины, а также макроциклические три- и тетраамины с хиральными группами были изучены на предмет возможности распознавания энантиомерных спиртов. Производное триазациклононана обнаружило максимально различающийся отклик (в спектрах поглощения и/или эмиссии) на энантиомеры аминоспиртов (валинол, трет-лейцинол), взятые в большом (1000-кратном) избытке. Это интересное наблюдение, однако, к сожалению, его вряд ли можно использовать для практически важного определения энантиомерной чистоты.

В Экспериментальной части (*Раздел 4*, 61 страница) подробно описаны методики синтеза и спектральные характеристики новых соединений (более 130), сведения об оборудовании и методиках исследования их взаимодействия с аналитами. В Приложении (*Раздел 7*, 28 стр) подробно представлены оригинальные

данные спектроскопических исследований взаимодействий с различными аналитами. Эти разделы свидетельствуют о тщательности выполненных экспериментальных исследований и подтверждают *достоверность представленных данных*.

В *Разделе 5* сформулированы основные результаты проведенного исследования и выводы по работе. К наиболее важным результатам можно отнести выводы о применимости метода N-арилирования по Чану-Ламу в синтезе стерически незатрудненных адамантанаминов и (окса)диаминов; разработку методов Cu-катализируемого (гетеро)арилирования различных аминов и диаминов в присутствии наночастиц меди и CuМОКП, разработку методов Pd-катализируемого синтеза разветвленных тетрааминов, а также макроциклических три- и тетрааминов с флуорофорными группами и демонстрацию возможности их применения для детектирования ионов металлов и энантиомеров аминспиртов.

Полученные результаты достаточно полно обнародованы в 8 статьях в рецензируемых отечественных и престижных международных журналах (Журнал органической химии, Известия РАН Серия химическая, Mendeleev Communications, Chemosensors, Catalysts), 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) Какое есть объяснение увеличению выхода продуктов Cu-катализируемого гетероарилирования адамантанаминов бромпиридинами, содержащими фтор и триформетильные группы? (стр 58, 70) Почему в случае соответственно замещенных иодбензолов в реакции с CuМОСК выходы наоборот снижаются? (стр 67)
- 2) Почему арилирование трис(аминоэтил(пропил))аминов в условиях реакции

Лама-Чана ограничено?

- 3) В работе проводилось также титрование ЯМР титрование соединений 143 и 146 перхлоратом меди. Какова наблюдаемая величина сдвига и есть ли изменение полуширины сигнала для протонов в различном положении от координирующих атомов азота?
- 4) В автореферате за разделом 3.4 сразу следует раздел 5.
- 5) В работе приводится качественное описание эффектов катионов металлов на спектры поглощения и флуоресценции полученных полиаминов. Хотелось бы услышать объяснение почему происходят изменения флуоресценции в присутствии тех или иных ионов, почему они приводят к ее падению или увеличению.

б) *Опечатки:*

Стр 82 трис(3- аминоприпил)амином

Стр 59 «...выход продукта 57 снизился весьма значительно»

Стр 78 сохраненни практически

Стр 83 в реакции того же тетраамина 149 с изомерным (чем?) целевое соединение

Стр 96 аминоприльного заместителя (

Стр 101 также фракция,... этого побочного соединения 208, (ДОЛЖНО БЫТЬ 209).

Стр 115- 116 ... Аналогичным образом, только в бóльшем диапазоне происходит смещение химических сдвигов протонов при титровании перхлоратом цинка, также более выраженным является изменением химсдвигов алифатических протонов (Рис. 22, 23) на самом деле свинца

.... На Рис. 24 приведено изменение химических сдвигов при титровании соединения 143 перхлоратом цинка. (на самом деле алюминия)

$\lg K = 2.44 \pm 0.07$

Стр 165 N-октилхиолин-3-амин (33).....Масс-спектр MALDI-TOF: m/z, найдено: 292257.22 [M+H]⁺. C₁₇H₂₅N₂. Вычислено 257.2018.

Стр 141 образованию первого комплекса

Заключение

Работа Д. С. Кулюхиной представляет собой исследование, в котором изучены возможности использования реакции Чана-Лама, а также других реакций Cu- и Pd-катализируемого аминирования (гетероарилирования) для получения моноаминов, оксадиаминов, а также разветвленных и макроциклических три- и тетрааминов с флуорофорными и хиральными группами и проведена оценка возможности их применения для материалов для детектирования ионов металлов и распознавания энантиомеров. Полученные результаты и выводы вносят вклад в развитие синтетической органической химии аминов 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.

Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Содержание диссертации соответствует специальности 1.4.3. Органическая химия (по химическим наукам), а именно, направлениям: *1 – Выделение и очистка новых соединений, 3 – Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул и 7 – 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, утвержденным приказом ректора №45 от 19.01.2023 с изменениями, внесенными приказом №965 от 12.07.2024, 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 Кулюхина Дарья Сергеевна 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 кафедры органической химии

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

Стужин Павел Анатольевич

05.02. 2025 г.

Контактные данные:

Тел.: _____, E-mail: _____

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.: _____, e-mail: _____

Подпись П. А. Стужина заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «ИГХТУ»

05 февраля 2025 г.