

ОТЗЫВ официального оппонента
на диссертацию на соискание ученой степени
кандидата химических наук Кулюхиной Дарьи Сергеевны
на тему: «Катализ соединениями меди и палладия в синтезе
(гетеро)арилпроизводных аминов, ди- и полиаминов»
по специальности 1.4.3. Органическая химия

Диссертационная работа Кулюхиной Д. С. посвящена разработке методов синтеза арил- и гетероарилпроизводных ряда моноаминов, линейных моно-, ди- и полиаминов и оксадиаминов методом Чана-Лама, а также сравнению эффективности данного подхода с методами аминирования арилгалогенидов в присутствии комплексов меди и палладия с целью создания новых флуоресцентных детекторов для катионов металлов и хиральных органических молекул. Большое внимание уделено получению адамантилсодержащих аминов, аналогов противовирусного препарата ремантадина.

Научная новизна работы заключается в разработке доступных подходов к синтезу *N*-(гетеро)арилпроизводных адамантансодержащих аминов и ряда хиральных аминов по реакции Чана-Лама, нахождении максимально подходящих стратегий синтеза замещенных аминов с использованием разных каталитических подходов в зависимости от строения исходных реагентов, применении в катализе получения аминов медь-органических координационных полимеров, получении новых азот-и кислородсодержащих макроциклических соединений, нахождении оптимальных структур в широкой линейке полученных аминов для флуоресцентного детектирования катионов металлов.

Достоверность полученных результатов обусловлена подтверждением структуры соединений современными методами физико-химического анализа:

ЯМР, УФ, флуоресценции, масс-спектрометрии МАЛДИ с внутренними стандартами.

Материалы диссертационного исследования отражены в 8 статьях в рецензируемых научных журналах, индексируемых международными базами данных (Web of Science, Scopus), и рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 1.4.3 – органическая химия. Работа прошла апробацию на многочисленных научных конференциях. Диссертационная работа изложена на 270 страницах машинописного текста и состоит из Введения, Обзора литературы, Обсуждения результатов, Экспериментальной части, Заключения, Списка цитируемой литературы (216 наименований) и Приложения. Содержит 31 таблицу, 100 схем и 128 рисунков. Литературный обзор хорошо подводит к текущим нерешенным вопросам тематики получения замещенных аминов по методам металлокомплексного катализа, затрагивает подходы к получению лекарственных препаратов с использованием вышеобозначенной методологии. Автореферат хорошо отражает диссертационное исследование.

Исходя из оценки весьма объемной и кропотливой содержательной части работы можно найти следующие научные изыскания. Так, соискательницей было найдено, что в реакции Чана-Лама для N-(гетеро)арилирования соединений с первичными аминогруппами (изучались адамантансодержащие амины, хиральные моноамины, линейные диамины и оксидиамины, разветвленные тетраамины) к хорошим результатам приводит использование избытка (гетеро)арилборной кислоты или ее пинаколового эфира, диазациклоундецена в качестве основания по сравнению с первичными аминами, использование объемной реакционной посуды для обеспечения доступа кислорода к катализатору, а оптимальным катализатором является доступный ацетат меди (II), также могут успешно применяться и наночастицы меди, причем уменьшение их размера

увеличивает эффективность процесса. Найдено, что процесс осложняется применением стерически объемных аминов, а также диаминов для получения *N,N'*-диарилированных продуктов.

Автором проведено сравнение эффективности CuI, наночастиц меди различного размера и медьсодержащих МОКП (MOF) в реакциях *N*-(гетеро)арилирования адамантансодержащих аминов. Показано, что наночастицы меди определяют наилучшие выходы целевых продуктов при меньшей загрузке катализатора и лиганда, дают возможность использовать катализатор в нескольких циклах без снижения выхода продукта реакции. Медьсодержащих МОКП могут быть использованы до 10 раз, но с меньшими выходами и большей загрузкой по содержанию меди. Проведена оценка эффективности серии лигандов для получения максимальных выходов.

Автором найдено, что при формировании *N,N',N''*-три(гетеро)арилпроизводных соединения меди, обеспечивают гораздо более высокие выходы, особенно при применении наночастиц, палладиевый катализ предоставляет и продукты *N,N*-диарилирования первичных аминогрупп.

Показано, что модификация триаза- и тетразамакроциклов (ТАЦН, ТАЦД, циклен и циклам) хиральными и флуорофорными группами может быть осуществлена с использованием промежуточно образующихся бромбензильных производных данных соединений, которые вводятся в реакции Pd-катализируемого аминирования с хиральными аминами. Введение дансильных флуорофоров наиболее удобно и может быть проведено на различных стадиях синтеза.

40 Синтезированных соединений различных типов были протестированы во флуоресцентном и спектрофотометрическом детектировании серии катионов. Полученные данные позволили выявить ряд закономерностей, связанных со строением и взаимным расположением рецепторной и сигнальных групп в молекулах потенциальных детекторов. Наиболее перспективными оказались соединения **175** и **176** (макроциклы на основе 3,3'-дизамещенного бифенила) в качестве сенсоров на катионы меди,

макроцикл **180** (содержит 6-хинолинильный заместитель в составе эндоциклического 3-аминопропильного фрагмента) эффективен на катионы Al(III) и Pb(II), а также Cu(II). Наибольший интерес для дальнейшего изучения представляют макроциклы **187-190**, содержащие 3- и 6-хинолинильные заместители у атомов азота макроцикла, дающие характеристическое разгорание эмиссии в присутствии катионов цинка.

Что касается флуоресцентного детектирования хиральных аминоспиртов, производное **203** оказалось наиболее интересным, т.к. оно дает возможность распознавать энантиомеры 4 аминоспиртов, при этом для разных аминоспиртов демонстрирует разные типы отклика.

Экспериментальная часть детально описана. Особое восхищение вызывает выделение продуктов реакции из смесей, включающих катализатор, исходные соединения, побочные продукты и основания при минимальных нагрузках в несколько десятков миллиграмм.

Выводы по работе, обозначенные в полученных результатах, обоснованы.

По работе есть ряд замечаний, предложений и вопросов:

1. При арилировании аминов с применением *n*-толилборной кислоты использованы большие колбы при нагрузках в несколько десятков миллиграмм для обеспечения стадии постокисления катализатора кислородом воздуха. Возможно ли использовать перекись водорода или органические пероксиды для избежания размазывания продукта реакции?

2. Проводилось ли изучение влияния на выход продуктов реакции увеличения загрузки реагентов (масштабирования)?

3. Наблюдалось ли конкурентное связывание продуктов реакции медью при арилировании аминов? Отмечу, что, как правило, использовались высокие загрузки меди (20 мол. %). Не влиял ли этот процесс на выходы продуктов?

4. Стр. 59. Наблюдается ли полный переход наночастиц меди в комплексные соединения, так как сами они неактивны?

5. Стр. 60. С чем связано различие **выходов** от цикла к циклу при рециклизации наночастиц меди? Выход в **промежуточных** экспериментах выше, чем в первом опыте, хотя обычно идет **либо** сохранение конверсии, либо уменьшение из-за вымывания катализатора. **Аналогичный** вопрос к таблице 16 (стр. 72).

6. Стр. 73. Проверялось ли сохранение **оптической** чистоты получаемых хиральных аминов после реакции?

7. В масс-спектрах по методу MALDI **для** всех соединений представлен единственный пик без дальнейшего расщепления, с чем это связано?

В работе присутствует ряд **технических** недочетов в виде опечаток, непереведенных на русский язык схем в **литературном** обзоре, непринятых сокращений – МОКП.

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют 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. Органи**че**ская химия (по химическим наукам), а именно, направлениям: *1 – Выделе**ни**е 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 **государствен**ного 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:

Любимов Сергей Евгеньевич,
доктор химических наук,
заведующий лабораторией стереохимии
сорбционных процессов
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Институт элементоорганических соединений
им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук

Любимов Сергей Евгеньевич

30 .01.2025

Контактные данные:

тел.: e-mail:

Специальность, по которой официальным оппонентом
защищена диссертация:

02.00.08 – Химия элементоорганических соединений

Адрес места работы:

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

Наименование организации:

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

Тел.: e-mail:

Подпись сотрудника Любимова С.Е. удостоверяю:

Ученый секретарь ИНЭОС РАН

кандидат химических наук

Гулакова Елена Николаевна

30 .01.2025