

Утверждаю
Директор Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки
Новосибирский институт
органической химии
им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения
Российской академии наук,
д.ф.-м.н., профессор
Е.Г. Багрянская



28 " февраля 2025 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (ФГБУН НИОХ СО РАН).

В период подготовки диссертации соискатель Цзяо Ли проходила научно-исследовательскую практику в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Новосибирским институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН).

Диссертация Цзяо Ли «Синтез и свойства производных 2,3-диаминофеназина и бензимидазола, содержащих атомы фтора в бензольных фрагментах» выполнена в Лаборатории изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций.

Цзяо Ли закончила в 2018 году Китайско-Российский институт (КРИ) Хайлунцзянского университета. В июне 2020 году защитила магистерскую диссертацию по теме «Разработка подхода к синтезу фторированных 2-формилбензимидазолов» на кафедре органической химия ФЕН НГУ с оценкой отлично. С сентября 2020 г. (приказ о зачислении №3038-2 от 05.08.2020) и по настоящее время обучается в очной аспирантуре Новосибирского государственного университета.

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в феврале 2025 г. Федеральным государственным автономным образовательным учреждением высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет».

Тема диссертационной работы утверждена на заседании Ученого совета НИОХ СО РАН (выписка из решения Ученого совета НИОХ СО РАН от 11 октября 2022 г, протокол № 7, уточнено 26 февраля 2025 г, протокол № 3).

Научный руководитель – к.х.н., доцент Селиванова Галина Аркадьевна занимает должность старшего научного сотрудника в Лаборатории изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук.

Отзыв рецензента к.х.н., с.н.с. отдела тонкого органического синтеза ФГБУН ФИЦ Институт катализа им. Г. К. Борескова СО РАН Приходько Сергея Александровича на диссертационную работу – положительный.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Диссертационная работа Цзяю Ли посвящена разработке методов направленного синтеза фторированных производных 2,3-диаминофеназина и бензимидазола и выявление факторов определяющих направления превращений. Универсальными предшественниками названных азаетероциклических соединений служат 1,2-фенилендиамины. До начала работы был известен только один несимметрично фторированный 2,2'-бибензимидазол и два 2,3-диаминофеназина, полученные из фторсодержащих 1,2-фенилендиаминов. При том, что 2,3-диаминофеназин, бензимидазол и их производные широко используются в различных областях человеческой деятельности, в том числе, в медицинской химии и материаловедении, общих способов синтеза фторсодержащих 2,3-диаминофеназинов и несимметрично фторированных 2,2'-бибензимидазолов ранее не было известно.

Наиболее распространенным методом синтеза незамещенного 2,2'-бибензимидазола является реакция 1,2-фенилендиамина с производными карбоновых кислот и альдегидов по механизму присоединения-элиминирования. Следует отметить, что в зависимости от условий синтеза и способов выделения 2,2'-бибензимидазола значительно различаются его выходы и спектральные характеристики (ЯМР ^1H и ^{13}C , ИК, $T_{\text{пл}}$). Основная причина этого, по-видимому, в том, что 2,2'-бибензимидазолы обладают амфотерными свойствами. В структуре 2,2'-бибензимидазола имеются атомы азота, связанные с атомами водорода, способными проявлять кислотные свойства. Кроме того, наличие двух других атомов азота, обладающих неподеленной парой электронов, предполагает возможность присоединения протонов из среды. Все известные способы получения этого соединения осуществляются в присутствии или в среде кислот, поэтому, названное выше, затрудняет получение их в индивидуальном виде. Вторая причина нам видится в том, что структуры, содержащие имидазольные кольца, каковой и является структура 2,2'-бибензимидазола, зачастую способны к таутомерным переходам в присутствии протонов, что при быстром переходе может приводить к усредненным картинам, например, в спектрах ЯМР, что

затрудняет идентификацию соединений. В свете вышесказанного выявление причин определяющих поведение несимметрично фторированных 2,2'-бибензимидазолов является важной задачей.

Синтез 2,3-диаминофеназина и его производных основывается на окислении о-фенилендиамина и его замещенных производных действием различных окислительных систем, в том числе под действием облучения, ферментативного катализа и электрического тока. Однако получение 2,3-диаминофеназина, как не содержащего заместителей, так и известного фторсодержащего аналога осложняется образованием побочного продукта, содержащего одну аминогруппу и одну гидроксигруппу.

Актуальность темы исследования.

2,3-Диаминофеназин, бензимидазол и их производные широко используются в различных областях человеческой деятельности, в том числе, в медицинской химии и материаловедении. В настоящее время все больший интерес представляют окислительно-восстановительные и флуоресцентные свойства 2,3-диаминофеназина и его производных. Они используются для создания электроактивных материалов, флуоресцентных красителей для OLED-приложений, как флуоресцентные маркеры для выявления катионов тяжелых металлов и органических соединений, как при внутриклеточных обнаружениях, так и при анализе окружающей среды. Благодаря своей предельной электроотрицательности, фтор производит уникальные электронные эффекты, влияя на изменение распределения электронов в молекуле, изменяя дипольный момент, химическую активность. В тоже время известно, что накопление атомов фтора зачастую повышает токсичности соединения, можно полагать, что при сохранении влияния остова, несимметрично фторированные соединения будут менее токсичными, каким можно рассматривать несимметрично фторированные 2,2'-бибензимидазолы. Необходимость в разработке эффективных протоколов для синтеза этих важных строительных блоков, содержащих атомы фтора, определяет актуальность данной работы. Однако, общих способов синтеза фторсодержащих 2,3-диаминофеназинов и несимметрично фторированных 2,2'-бибензимидазолов ранее не были представлено. В этой связи разработка способов получения фторсодержащих 2,2'-бибензимидазолов и 2,3-диаминофеназинов и изучение их свойств является актуальной задачей.

Научная новизна. Синтезирован ряд фторированных 2,3-диаминофеназинов в индивидуальном виде на основе усовершенствованных литературных методик с использованием FeCl_3 в качестве окислителя. В процессе выполнения работы выявлены закономерности и особенности фторированных 1,2-фенилендиаминов, содержащих атом фтора в положении 3, приводящие к преобладанию одного из двух образующихся

изомеров, содержащих атомы F в обоих бензольных фрагментах. Данное исследование позволило выявить факторы определяющие интенсивность флуоресценции полученных структур.

Предложены эффективные способы синтеза фторированных бензо[d]имидазол-2-ил)метанолов и несимметрично фторированных 2,2'-бибензимидазолов. Выявлено, что при нагревании 1,2-фенилендиамина, а также его фторированных аналогов с бензимидазол-2-карбоновой кислотой в полифосфорной кислоте возможны три конкурирующих превращения: образование несимметрично фторированных 2,2'-бибензимидазолов с участием бензимидазол-2-карбоновой кислоты, образование фторированных 2,3-диаминофеназинов без участия бензимидазол-2-карбоновой кислоты и гидродефторирование исходных 1,2-фенилендиамина, приводящее к менее фторированным 2,2'-бибензимидазолам и 2,3-диаминофеназинам. В ДМСО методом ЯМР-спектроскопии зафиксированы таутомеры фторированных 2,2'-бибензимидазолов с преобладанием изомеров, содержащих атомы фтора в удаленном положении относительно NH-группы бензимидазольного фрагмента, чего ранее для фторированных аналогов не наблюдали. Соотношения таутомеров определяются количеством и положением атомов фтора в исходных фторированных 1,2-фенилендиаминах. Предложены схемы образования 2,3-диаминофеназинов действием FeCl_3 при кипячении в подкисленной (HCl) воде и в полифосфорной кислоте при повышенных температурах. Показано, что полифосфорная кислота является пригодной средой для проведения окислительно-восстановительных процессов.

Теоретическая и практическая значимость. Фундаментальная ценность работы заключается в систематическом исследовании влияния количества и расположения атомов фтора во фторированных 1,2-фенилендиаминах на протекание их реакций с треххлористым железом, с гликолевой кислотой в разбавленной и концентрированной соляной кислоте, с бензимидазол-2-карбоновой кислотой в полифосфорной кислоте. Изучено превращение 2,3-диаминофеназина с гликолевой кислотой и параформом в полифосфорной кислоте при повышенных температурах приводящее к ранее неизвестному метилированию бензольного фрагмента. Практическая ценность работы заключается в разработке методик синтеза фторированных по бензольному фрагменту 2,2'-бибензимидазолов и 2,3-диаминофеназинов и получению широкого ряда представителей этого класса соединений, что может быть полезно для исследователей в различных областях прикладной химии.

Методология и методы исследования. В ходе работы использовались современные методы органического синтеза, в частности, нуклеофильное замещение атомов фтора и электрофильное замещение атома водорода в ароматических соединениях, восстановление

фторированных нитроанилинов и окисление фторированных *o*-ФДА-ов, конденсации с образованием имидазольного и феназинового фрагментов. Использовали физико-химические методы для установления структур и свойств полученных химических соединений (спектроскопии ядерного магнитного резонанса на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{19}F , включая гетероядерные корреляции, а также ультрафиолетовая, инфракрасная спектроскопия, рентгеноструктурный анализ (РСА), масс-спектрометрия, элементный анализ).

Степень достоверности результатов. Достоверность полученных результатов обеспечена тщательностью выполнения экспериментов и их воспроизводимостью, а также использованием современных физико-химических методов для анализа состава реакционных смесей и установления структур синтезированных соединений. Строение образующихся соединений подтверждена методами спектроскопии ЯМР ^1H , ^{19}F , ^{13}C , ^{15}N в том числе с привлечением двумерных гомо- и гетероядерных экспериментов (^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^{19}F HMBC, ^1H - ^1H NOESY/EXSY, ^{19}F - ^{19}F COSY, ^{19}F - ^{19}F EXSY, ^1H - ^{15}N HMBC), УФ, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, данных рентгеноструктурного анализа.

Диссертационная работа соответствует специальности 1.4.3 Органическая химия.

Результаты работы могут быть использованы в научно-исследовательской практике НИОХ СО РАН, а также в лабораториях других научных организаций: а также лабораториях других институтов (ИНЭОС РАН, ИОС УрО РАН, ИК СО РАН, ИрИХ СО РАН, ГИПХ) работающих в области полифторированных соединений.

Полнота опубликования результатов. По теме диссертационной работы опубликовано 3 статьи в рецензируемых научных изданиях и тезисы 6 докладов на конференциях. Опубликованные работы достаточно полно отражают содержание диссертационной работы.

Статьи в рецензируемых журналах:

1. V. Romanov, E. Tretyakov, G. Selivanova, **J. Li**, I. Bagryanskaya, A. Makarov, D. Luneau, Synthesis and Structure of Fluorinated(Benzo[d]imidazol-2-yl)methanols: BenchCompounds for Diverse Applications; Crystals 2020, 10, 786.
2. **J. Li**, V. Krasnov, E. Karpova, R. Andreev, A. Genaev, E. Rumyantseva, I. Shundrina, V. Romanov, G. Selivanova, Fluorinated 2,3-diaminophenazines: synthesis, mechanism of formation, and properties; New J. Chem., 2023, 47, 19556–19568.
3. **J. Li**, V. Krasnov, E. Karpova, R. Andreev, I. Shundrina, I. Bagryanskaya, G. Selivanova, Transformation of fluorinated 1,2-phenylenediamines in polyphosphoric acid medium with or without the benzimidazole 2-carboxylic acid: synthesis of fluorinated 2,2'-

bibenzimidazoles and phenazine-2,3-diamines; J. F. Chem., 2025, 281, 110388.

Материалы диссертационной работы представлены на конференциях:

1. **Ц. Ли**, Разработка получения фторированных 2-формилбензимидазолов // Химия: Материалы 58-й Международной научной студенческой конференции, г. Новосибирск, 10-13 апреля 2020 г. – С. 91.
2. **Ц. Ли**, Несимметрично фторированные 2,2'-би-1*H*-бензимидазолы // Химия: Материалы 60-й Международной научной студенческой конференции, г. Новосибирск, 10-20 апреля 2022 г. – С. 107.
3. **Ц. Ли**, В. И. Краснов, Е. В. Карпова, И.К. Шундрин, И. Ю. Багрянская, Г.А. Селиванова, 2,2'-Би-1*H*-бензимидазолы, фторированные по одному бензольному фрагменту // Сборник тезисов Всероссийской научной конференции с международным участием "Современные проблемы органической химии", г. Новосибирск, 12-14 сентября 2022 г. – С. 93.
4. **Ц. Ли**, Фторированные 2,3-диаминофеназины // Химия: Материалы 61-й Международной научной студенческой конференции, г. Новосибирск, 17-26 апреля 2023 г. – С. 89.
5. **Ц. Ли**, В. И. Краснов, Е. В. Карпова, И. К. Шундрин, И. Ю. Багрянская, Г. А. Селиванова, Превращения о-фенилендиаминов в полифосфорной кислоте в присутствии бензимидазол-2-карбоновой кислоты и в ее отсутствие // «Химия и химическая технология органических веществ и материалов», Материалы конференции, г. Томск, 15-19 мая 2023 г. - С. 283.
6. **Ц. Ли**, В. Краснов, Е. Карпова, Р. Андреев, А. Генаев, И. Шундрин, Е. Румянцев, В. Романов, Г. Селиванова, Фторированные 2,3-диаминофеназины, синтез, свойства «Современные проблемы органической химии», Новосибирск, июня 2023 г. - С. 132.

Вклад соискателя в публикациях.

Представленные в работе результаты получены автором или при его непосредственном участии. Соискателем осуществлены поиск, анализ и обобщение научной литературы по теме диссертации, проведение всех химических экспериментов, выделение новых индивидуальных соединений, а также структурная идентификация веществ с использованием спектральных данных. Во всех публикациях вклад, внесенный соискателем в химическую часть исследования (выполнение экспериментальной работы, обсуждение результатов химического эксперимента и подготовку материала к публикации), является основным. Соискатель представлял доклады по теме диссертационной работы на научных конференциях. Во всех случаях упоминания в

диссертации результатов, полученных без непосредственного участия соискателя, содержатся корректные ссылки на источник.

Во время выполнения диссертационной работы Цзяо Ли проявила себя самостоятельным и квалифицированным исследователем. Во рамках освоения программы в аспирантуре она успешно прошла ряд учебных курсов по своей специальности, а также педагогическую практику.

Диссертация «Синтез и свойства производных 2,3-диаминофеназина и бензимидазола, содержащих атомы фтора в бензольных фрагментах» Цзяо Ли рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Заключение принято на заседании Объединенного семинара Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН

Присутствовало на заседании 26 чел, в том числе 15 кандидатов наук и 9 докторов наук. Результаты голосования: "за" - 26 чел., "против" – нет, "воздержалось" - нет, протокол № 2 от "28" февраля 2025 г.

Председатель семинара

Заместитель директора по научной работе, к.х.н.

Морозов Д.А.

Секретарь семинара,

к.х.н.

Оськина И.А.

28 февраля 2025 г.