

ОТЗЫВ

Официального оппонента на кандидатскую диссертацию Мохаммед Мохаммед Самир Мохаммеда «Новые функционализованные 1,3,4-оксадиазолы- и 1,2,3-триазолы: синтез и фотофизические свойства», представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

Диссертационная работа Мохаммед Мохаммед Самир Мохаммеда посвящена синтезу новых производных бисазолов, содержащих фрагменты 1,3,4-оксадиазола и 1,2,3-триазолов, а также фрагменты подандов и (поли)ароматических структур, и исследованию фотофизических свойств полученных соединений, в том числе флуоресцентного «*turn-off*» отклика на присутствие катионов металлов и нитросоединений (взрывчатых веществ). Исходя из обширного присутствия производных азолов, представленных в лекарственных кандидатах, лигандах, хемосенсорах и флуорофорах, высоко востребованными является как исследование новых направлений применения данных азогетероциклов, так и развитие новых, эффективных методов синтеза данных азолов. В этом контексте «клик»-реакции азид-алкинового циклоприсоединения отлично проявили себя для синтеза различных производных 1,2,3-триазолов и их ансамблей с другими азолами как новых лекарственных кандидатов, лигандов и хемосенсоров. В связи с вышеизложенным, тематика данного диссертационного исследования, а именно синтез, включая методы механосинтеза, новых производных азолов и исследование их прикладных свойств является **актуальной**.

Целью настоящей работы является направленный синтез хемосенсоров-флуорофоров ряда 1,3,4-оксадиазолов и/или 1,2,3-триазолов, содержащих флуорофорные фрагменты на основе полициклических ароматических углеводородов (ПАУ), и изучение фотофизических свойств данных соединений, а также сенсорного отклика на присутствие нитросодержащих (взрывчатых) веществ и катионов металлов.

Поставленные диссертантом **задачи**, заключались в следующем: проанализировать литературные данные по синтезу хемосенсоров на основе 1,3,4-оксадиазолов и/или 1,2,3-триазолов, включая структуры для обнаружения взрывчатых веществ и катионов металлов; синтезировать новые представители сенсоров-флуорофоров ряда 1,2,3-триазолов, замещенных фрагментами пирена, перилена, трифенилена и т.д.; проанализировать строение и фотофизические свойства полученных соединений; изучить фотофизические свойства полученных соединений в присутствии катионов металлов; изучить

фотофизические свойства полученных продуктов в присутствии нитросодержащих (взрывчатых) веществ.

Научная новизна и теоретическая значимость исследований и полученных в работе результатов заключаются в следующем. Диссертантом впервые были синтезированы новые аза-аналоги флуоресцентного красителя (1,4-бис(5-фенил-2-оксазолил)бензола) (РОРОР). Были получены производные бис-1,2,3-триазола с адаптирующей структурой (типа бола), содержащие фрагменты трифенилена, пирена, перилена, а также 1,3,4-оксадиазола. Впервые были предложены методы синтеза данных соединений с использованием «клик»-реакций и механосинтеза в условиях шарового измельчения в отсутствие растворителя и предвнесенного катализатора. Впервые продемонстрирована способность полученных соединений для «turn-off» обнаружения в водных растворах нитросодержащих (взрывчатых) веществ, в том числе труднообнаруживаемого пентаэритрит тетранитрата (ТЭН). Была продемонстрирована применимость некоторых из полученных соединений для «turn-off»-обнаружения катиона Hg^{2+} в водных средах.

Практическая значимость полученных в работе результатов вполне прослеживается и заключается в следующем. Диссертантом были предложены эффективные синтетические подходы для синтеза новых производных 1,3,4-оксадиазолов и 1,2,3-триазолов, в том числе в условиях механосинтеза в отсутствие растворителя и предвнесенного катализатора. Синтезированы новые производные 1,2,3-триазолов, замещенных фрагментами полиароматических соединений, 1,3,4-оксадиазола, а также (поли)этиленгликолей. Показана применимость полученных соединений в качестве перспективных флуорофоров, в том числе аналогов флуоресцентного красителя РОРОР, лигандов катионов металлов, а также хемосенсоров. Синтезированные азаетероциклы могут найти применение в аналитической практике в качестве хемосенсоров для селективного обнаружения нитросодержащих (взрывчатых) веществ и катионов металлов, в частности, Hg^{2+} .

Структура и объем диссертационной работы. Диссертация построена классическим образом, размещена на 123 страницах, и состоит из введения и трех глав: литературный обзор (глава 1), обсуждение результатов (глава 2), экспериментальная часть (глава 3), а также списка сокращений и условных обозначений, заключения, списка литературы и одного приложения. Работа содержит 46 схем, 12 таблиц, 41 рисунок. Библиографический список цитируемой литературы состоит из 162 наименований.

Во введении обоснован выбор тематики, объектов предмета исследования, производных 1,3,4-оксадиазолов и 1,2,3-триазолов, обозначена актуальность работы,

научная новизна и практическая значимость, сформулирована цель и задачи диссертационного исследования.

Глава 1 представляет аналитический обзор имеющейся информации о синтезе 1,2,3-триазолов, 1,3,4-оксадиазолов, других азолов, а также бисазолов, а также прикладным свойствам полученных азаетероциклов. Автором подробно внимание уделено описанию основных типов синтетических стратегий построения целевых азолов и подробно проанализированы условия синтеза. На основе анализа прикладных свойств диссертантом отмечена потенциальная применимость азолов в качестве лигандов катионов металлов, а также хемосенсоров, например, для обнаружения, нитросоединений. По итогам данной главы диссертантом было сделано обоснование направления настоящего диссертационного исследования, а именно синтез новых производных 1,2,3-триазолов и 1,3,4-оксадиазолов, а также структур, содержащих фрагменты обоих азолов как лигандов катионов металлов, флуорофоров и хемосенсоров.

Глава 2 диссертации посвящена обсуждению полученных диссертантом результатов. Данный раздел работы состоит из 5 подразделов, в рамках которых автором описан синтез бис-азолов ряда 1,2,3-триазола и 1,3,4-оксадиазола, а также представлены результаты исследования фотофизических свойств полученных соединений.

Так, в разделе 2.1 представлено описание синтеза бисазолов **3а-ж** на основе арилзамещённых 1,3,4-оксадиазола и 1,2,3-триазола, соединённых фениленовым линкером как азааналогов красителя (1,4-бис(5-фенилоксазол-2-ил)бензола) (РОРОР). Здесь диссертантом была удачно реализована стратегия, основанная на использовании «клик»-реакция для достройки 1,2,3-триазольного цикла на азид-содержащих производных 1,3,4-оксадиазолов и целевые азааналоги РОРОР были получены с выходами до 99%.

В разделе 2.2 автором приведены результаты синтеза веществ, состоящих из фрагментов азолов, соединённых фрагментами полиэтиленгликоля (ПЭГ). Для этого диссертантом успешно использовалась «клик»-реакция с использованием азид-содержащих 1,3,4-оксазолов и этинил-функционализованных ПЭГ (в результате были получены соединённые фрагментами ПЭГ димерные азолы **7а-б** – своего рода аналоги вышеописанных *аза*-РОРОР **3а-ж**), а также ПЭГ-связанные бис-1,2,3-триазолы **10а-в**, содержащие таких поляядерных ароматических углеводов (ПАУ), как трифенилен, пирен и перилен. В этом случае также была применена «клик»-реакция между ПАУ-этиниленами и азид-содержащими ПЭГ. Причем, автором был выбран метод получения **10а-в** в условиях механосинтеза (измельчение в шаровой мельнице) в отсутствие катализатора (солей меди(I)). Очевидными преимуществами метода являлись короткое время реакции (3 ч) и высокие выходы целевых продуктов (до 91%).

В разделах 2.3-2.5 диссертации представлены результаты исследования фотофизических свойств полученных диссертантом азолов **3,7,10**. Согласно диссертанту, соединения **3** не проявляли более перспективных чем РОРОР свойств, что выразалось более коротковолновых значениях максимумов абсорбции и эмиссии, меньших значениях квантовых выходов. Также отмечено высокие значения времени жизни флуоресценции для пирен-замещенных производных **3в** (4.52 нс) и **3ж** (4.34 нс), что в целом соответствует литературным данным для других производных пирена, тогда как для остальных флуорофоров **3** значения времени жизни флуоресценции колебались от 0.49 до 1.22 нс. Наблюдаемые результаты фотофизических измерений диссертант объясняет возможным влиянием присутствия атомов азота, а также полиароматических заместителей. Последний факт сподвигнул диссертанта изучить флуоресцентный отклик полученных соединений на присутствие проведенных нитровзрывчатых веществ. В итоге диссертантом было обнаружено, что пирен-замещенный бис-азол **3ж** проявляет интенсивный отклик на присутствие нитросоединений в растворах, что выражается в интенсивном тушении флуоресценции с константами тушения (Штерна-Вольмера) $K_{sv} = 12036 \text{ M}^{-1}$ (2,4,6-тринитротолуол (ТНТ)), $K_{sv} = 8427 \text{ M}^{-1}$ (2,4-динитротолуол (ДНТ)), а также, что неожиданно для $K_{sv} = 14078 \text{ M}^{-1}$ (пентаэритриттетранитрат (ТЭН)), с пределами обнаружения (LOD) 182 частей на миллиард (ppb) для ТНТ и 183 для ТЭН. Факт сенсорного отклика на труднообнаруживаемый ТЭН является достаточно интересным и заслуживает объяснения, что автором было сделано с привлечением DFT расчетов, где было показано, что движущей силой процесса тушения, который протекает через фотоиндуцированный перенос электрона (PET), является разница (0.5 эВ) энергий орбиталей НСМО флуорофора **3ж** (-2.34 эВ) и НСМО тушителя ТЭН (-2.84 эВ).

В рамках глав 2.4-2.5 диссертантом представлены результаты исследования фотофизических свойств бола-флуорофоров **7** и **10**. Данные структуры представляют интерес из-за возможности адаптирования своей структуры под тип аналита, а также из-за присутствия целого набора рецепторных фрагментов: фрагменты азола, фрагменты ПЭГ, а также (поли)ароматические кольца. Вполне ожидаемым было, что диссертантом будут более подробно исследованы прикладные свойства данных структур. Так в главе 2.3. представлены результаты исследования фотофизических свойств флуорофоров **7**. Следует отметить, что несмотря на отсутствие типичных флуорофорных фрагментов соединения **7** продемонстрировали достаточно высокие квантовые выходы синей флуоресценции (до 87%) со временами жизни более 1 н.с. Причем, несмотря на наличие донорных и акцепторных фрагментов соединения **7** не проявляли внутреннего переноса заряда (ICT), что диссертантом было продемонстрировано путем исследования сольватохроизма, хотя,

по моему мнению, с использованием малой выборки растворителей. Далее диссертантом был изучен флуоресцентный отклик флуорофоров **7** по отношению к нитроаналитам. Константы тушения (K_{sv}) в присутствии нитроаналитов составили для нитроароматических соединений $\sim 1.0 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$, и для ТЭН – $0.5 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ с пределом обнаружения для ТЭН до $\sim 95 \text{ ppb}$.

Присутствие фрагментов азолов и ПЭГ в структуре флуорофоров **7** делает возможным распознавание катионов металлов. Так, было показано, что флуорофоры **7** демонстрируют интенсивный «*turn-off*» отклик на катион Hg^{2+} с константами связывания порядка 10^4 M^{-1} и пределом обнаружения до $25.95 \times 10^{-7} \text{ M}$. И для нитроаналитов и для Hg^{2+} был предположен статический/псевдо-статический механизм тушения, что было подтверждено экспериментами по оценке времени жизни – при повышении концентрации тушителей таковое для флуорофоров **7** оставалось неизменным.

Изучению фотофизических свойств бола-флуорофоров **10** посвящен заключительный раздел 2.5. Данные структуры являются наиболее перспективными из-за возможности образования эксимеров, что было убедительно показано на примере производных пирена **10а-в**, которые в водных растворах проявляли интенсивную эксимерную эмиссию в области $\sim 490 \text{ nm}$. Преимущество данных бола-флуорофоров выражается в том, что в присутствии нитроаналитов они демонстрируют тушение эксимерной эмиссии с чрезвычайно высокими константами тушения до 10^7 M^{-1} (ТНТ и ДНТ), а также до 0.5×10^7 (ТЭН). Необходимо отметить чрезвычайно высокие значения констант тушения, полученных для маркирующей добавки для взрывчатых смесей, производимых в США, 2,3-диметил-2,3-динитробутана (ДМДНБ): константа тушения достигала 10^7 M^{-1} . Все это свидетельствует в пользу перспективности применения хемосенсоров данной структуры для обнаружения нитроаналитов в водных растворах. Диссертантом постулировался смешанный механизм тушения, а именно статический и динамический. В подтверждение этого автором работы было найдено, что при увеличении концентрации ТНТ имело место уменьшение времени жизни флуоресценции (свидетельствующее о наличии динамического тушения), тогда как в УФ-спектрах не наблюдалось образования полос поглощения комплекса «ТНТ : хемосенсор» (свидетельство статического тушения). Диссертантом отмечалась высокая линейность графиков статического и динамического тушения Штерна-Фольмера. Дополнительно, диссертантом для ТНТ была оценена константа динамического тушения Штерна-Фольмера составило $5.09 \times 10^{14} \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$. Подобно вышеописанным хемосенсорам **7** бола-структуры **10** также демонстрировали интенсивный «*turn-off*» отклик на присутствие Hg^{2+} с константами тушения Штерна-Фольмера $2.34 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ и пределом обнаружения до 0.73 ppb .

В экспериментальной части (**Глава 3**) представлено описание методик синтеза исходных соединений, 1,3,4-оксадиазолов, 1,2,3-триазолов, а также бисазолов на их основе, приведены физико-химические характеристики для полученных продуктов. Для анализа полученных продуктов диссертантом использован широкий набор современных физико-химических методов, а именно ЯМР ^1H -, ЯМР ^{13}C -, масс-спектрометрии, а также УФ- и флуоресцентной спектроскопии, что подчеркивает достоверность полученных результатов и высокий уровень настоящей работы.

Замечания и вопросы по диссертации:

Замечания:

1. В литературном обзоре отсутствует систематизация в размещении условий реакций (над или под стрелкой), отсутствуют время и/или температура реакции (Схемы 3-7, 9-11, 13-15, 17-23 и т.д.). В некоторых случаях в схемах использованы шрифты различного размера.
2. В экспериментальной части отсутствует информация об агрегатном состоянии продуктов (жидкость, аморфное или кристаллическое соединение), цвете, а также температурах плавления.
3. В тексте диссертации присутствуют опечатки, отсутствуют знаки препинания, например, стр. 10, 14, 16, 17, 19, 25, 32, 34 - литературного обзора, стр. 40, 45, 49, 59, 69, 71, 75 и др. главы обсуждения результатов, неудачные выражения (стр. 42, 45, 51, 61).
4. Вместо термина сухой (растворитель) более приемлемым является использование термина безводный.
5. Некоторые рисунки трудночитаемы (Рис. 24, 27-28, 31).
6. Обозначение предела обнаружения в начале работы представлено как ppb (parts per billion – частей на миллиард), а далее использовалось обозначение частей на миллиард. Логично было сделать наоборот.
7. Для исследования сольватохромизма необходимо было представить более широкий набор растворителей.
8. Диссертантом не объясняется наличие вибронной структуры у целого ряда флуорофоров, тем более что теоретические модели вибронных спектров могут быть смоделированы в рамках методов квантовой химии (*ab initio* или DFT).
9. Полученные азагетероциклы являются достаточно сложными и, в некотором роде, уникальными структурами. Для более подробного изучения структур данных азолов крайне желательно было привлечь данные рентгеноструктурного анализа.

Вопросы:

10. Исследовался ли сенсорный отклик полученных бис-азолов на присутствие других нитроалифатических соединений, например, нитрокрезолов, растворителей на основе нитроалканов и др.?
11. Исследовался ли для *aza*-аналогов РОРОР 3 флуоресцентный отклик на катионы металлов?
12. Есть ли данные в поддержку возможности образования представленных на рисунке 9 автореферата (рис. 26 диссертации) эксимеров. Ведь можно предположить и формирование межмолекулярных эксимеров – своего рода полимерных структур.
13. Обнаружение нитроаналитов в растворах, особенно в водных, безусловно, имеет перспективы практического применения. Имеются ли у диссертанта результаты по обнаружению нитроаналитов в газовой фазе? Если нет, то с чем это связано?
14. Имеются ли данные в пользу стехиометрии комплексов между бола-хемосенсорами 7,10 и Hg^{2+} ?

Следует отметить, что высказанные вопросы и замечания ни коим образом не умоляют достоинств данной диссертационной работы.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов сомнений не вызывает. Содержание диссертации полностью представлено в автореферате, а также в виде 3 статей в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ и входящих в международные базы цитирования Scopus и Web of Science, 7 тезисов докладов на международных конференциях. Заключение плотно отражает основные результаты диссертационной работы. Достоверность полученных диссертантом данных подтверждено совокупностью физико-химических методов, а именно ЯМР-спектроскопии, элементного анализа, УФ- и флуоресцентной спектроскопии.

Таким образом, диссертационная работа Мохаммеда М.С.М. представляет собой **завершенное целостное исследование**, посвященное решению важной научно-практической задачи, а именно разработке методов синтеза лигандов, флуорофоров и хемосенсоров на основе 1,2,3-триазолов, 1,3,4-оксадиазолов и бисазолов на их основе. Все результаты работы получены диссертантом лично или при его непосредственном участии. Полученные в работе данные являются новыми и, несомненно, представляют научный и практический интерес.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, степени достоверности результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Мохаммед Мохаммед Самир Мохаммеда полностью отвечает всем требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, в том числе п. 9 Положения о присуждении ученых степеней в УрФУ, а также соответствует паспорту

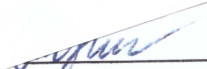
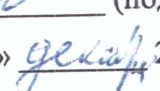
специальности 1.4.3. Органическая химия, а ее автор – Мохаммед Мохаммед Самир Мохаммед – заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

Мустафин Ахат Газизьянович – доктор химических наук (02.00.03 – Органическая химия), профессор (02.00.03 – Органическая химия), заведующий лабораторией органических функциональных материалов Уфимского института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (УФИХ УФИЦ РАН)

E-mail: agmustafin@gmail.com

тел.: +7 (347) 235-60-22

 (подпись)
« 5 »  2023 г.

Почтовый адрес: 450054, Респ. Башкортостан, г. Уфа, пр-кт Октября, 71, УФИХ УФИЦ РАН.

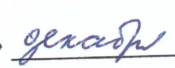
Телефон: +7 (347) 235-55-60

Адрес электронной почты: director@anrb.ru

Сайт организации: <http://ufaras.ru>

Подпись Мустафина А. Г. заверяю,
ученый секретарь УФИХ УФИЦ РАН

К.Х.Н.

« 08 »  2023 г.



