

ОТЗЫВ

**официального оппонента Озерянского Валерия Анатольевича
на диссертационную работу Гагарина Алексея Андреевича
«Новые производные тиазолидинона и тиазола: дизайн, синтез,
фотофизические свойства и перспективы применения», представленную
на соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальности 1.4.3 – Органическая химия**

Синтез новых флуорофоров и фотоуправляемых лекарственных веществ для адресной доставки биологически активных молекул с целью терапии социально-значимых заболеваний является важной задачей для исследователей. Не менее значимой является и биовизуализация с использованием доступных биосовместимых органических флуорофоров, преимуществом которых является их низкая стоимость, высокая скорость отклика, высокая чувствительность, возможность бесконтактного обнаружения, возможность проведения на их основе диагностики заболеваний и изучения фармакокинетики лекарственных препаратов. Высокий синтетический потенциал, хорошая биосовместимость и интересные фотофизические свойства тиазола и его производных, а также отсутствие комплексных знаний об их практическом использовании в качестве фотоактивных соединений и даже фотокурьеров и реагентов для фотомаскировки делает подобные объекты весьма привлекательными в качестве платформы для создания новых флуорофоров. В связи с этим диссертация Гагарина Алексея Андреевича, направленная на синтез новых флуорофоров на основе производных тиазола и их биогибридов, определение параметров их фототрансформации является **актуальной**, а полученные результаты, безусловно, представляют большой научный и практический интерес.

Целью диссертационной работы Гагарина Алексея Андреевича являлся синтез новых люминесцентно активных 4-тиазолидинонов и тиазолов с настраиваемыми фотофизическими свойствами, а также исследование возможности их применения для биовизуализации и создания фотоактивных биоконъюгатов для адресной доставки молекул, содержащих карбоксильную группу.

Структура и объем диссертационной работы. Диссертационная работа построена классически. Она состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, списка используемых сокращений, списка литературы и приложения. Работа изложена на 235 страницах и включает 113 схем, 35 таблиц, 53 рисунка и 209 ссылок.

Во **введении** обоснована актуальность и степень разработанности темы исследования, сформулированы цели и задачи работы, показана научная и практическая значимость, описаны методология и методы диссертационного исследования, а также представлены основные положения, выносимые на защиту.

Литературный обзор структурирован в соответствии с типом гетероцикла (сначала тиазолы, затем 4-тиазолидиноны; для удобства восприятия ключевые гетерофрагменты выделены цветом) и синтетическими методами, ведущими к их получению. В отдельную часть вынесены приёмы химической модификации тиазолов по различным положениям гетерокольца с акцентом на заместителях, удлиняющих цепь сопряжения и изменяющих флуоресцентные свойства итоговых молекул. При этом упоминаются и современные каталитические атом-экономичные приёмы, использующие C–N активацию или кросс-сочетание. Особое внимание уделено флуоресцентным свойствам тиазолов и тиазолидинонов и их биологической активности. Важно отметить, что при анализе литературных данных автором преимущественно использованы источники последних 10–15 лет, что свидетельствует о неистощаемой востребованности тиазолсодержащих молекул, их широком применении при решении химических, физико-химических и биологических задач. Анализ литературного обзора логически обосновывает цели и направления исследований представленной работы.

В главе **Обсуждение результатов** последовательно рассматриваются синтез и оптические свойства новых флуоресцентных производных 4-тиазолидинона и 2-арилидентиазола, а также синтез и всестороннее исследование биоконъюгатов на основе 4-арил-2-арилиден-5-метилтиазолов (наиболее обширный и яркий в практическом отношении раздел данной главы). Здесь детально представлены оптимизация условий получения и синтез производных редких гетероциклических систем 2,3-дигидро-5H-тиазоло[3,2-*a*]пиридинов (до 87%) и 4H,6H-пиридо[2,1-*b*][1,3]тиазинов (до 62%) взаимодействием 2-цианопента-2,4-диентиамидов с эфирами ацетилендикарбоновой кислоты и метилпропиолатом, соответственно. Важно подчеркнуть, что автор диссертационной работы предлагает и реализовывает альтернативные подходы к синтезу упомянутых гетеросистем, основанные на первоначальном взаимодействии 2-циантиацетамида с эфирами ацетилендикарбоновой кислоты или метилпропиолатом с последующей конденсацией и электроциклизацией промежуточно образующихся цианометиленпроизводных 4-тиазолидинонов и 4-тиазинов с α,β -ненасыщенными альдегидами. И хотя подобный подход даёт несколько меньшие препаративные выходы, он заметно расширяет спектр функциональных производных ДТП и ПТЗ (авторские сокращения). Дигидротиазолопиридины имеют максимум поглощения в видимой области,

способны люминесцировать, проникать через клеточные мембраны, не проявляя при этом фото- и цитотоксичности, что позволяет их рассматривать как потенциальные фотобиомаркеры. В работе предложены эффективные методы получения широкого ряда 2-арилидентиазолов (часто простым нагреванием исходных компонентов в ДМФА) и их модификации с использованием бромирования и кросс-сочетания с бороновыми кислотами в микроволновом реакторе. Автор умело использует известные литературные данные и тенденции во влиянии заместителей в тиазольном цикле для построения ещё более эффективных флуорофоров с широким диапазоном фотофизических свойств (показательна, например, табл. 2.22), настраиваемым квантовым выходом излучения (до 58%), различной чувствительности к полярности среды. Выполненные исследования и полученные результаты однозначно доказывают **высокую научную новизну и теоретическую значимость** диссертации.

Несомненным украшением диссертационной работы является достаточно подробное исследование фотофизических свойств синтезированных тиазолидинонов и 2-арилидентиазолов в реальных биологических условиях. Важная часть данного раздела диссертации, определяющая её высокую **практическую значимость и междисциплинарность**, заключается в синтезе и исследовании биоконъюгатов 2-арилиден-5-метилтиазолов (выступающих в роли фотоактивируемых защитных групп) и молекул, содержащих карбоксильную группу, определение механизма и кинетики фотодиссоциации, стабильности полученных биоконъюгатов сложноэфирной природы в средах, приближенных к биологическим, а также их применение в качестве фотоактивных сенсоров и фотокурьеров для визуализации и адресной доставки биоактивных веществ и способности к избирательной локализации внутри клеток.

В **экспериментальной части** диссертации представлены методики синтеза новых соединений и описание их физико-химических данных. Обширное **приложение** (более 40 стр.) логично дополняет экспериментальную часть.

В **заключении** приведены основные научные и практические результаты работы, которые полностью соответствуют целям и задачам исследования, а также положениям, выносимым на защиту.

По теме диссертации опубликовано 3 статьи в рецензируемых научных журналах, индексируемых в международных базах цитирования Scopus и Web of Science, и в 7 тезисах докладов на международных и всероссийских конференциях.

В процессе ознакомления с диссертационной работой возникли следующие замечания.

1. Действительно, 1-аза-1,3,5-гексатриеновая система в производных **1** и **7** способна к электроциклизации с образованием 1,2-дигидропиридинового кольца, но атом азота в исходной триеновой системе уже входит в состав цикла и его поворот невозможен, что изначально исключает дисротаторный путь циклизации. К тому же в продуктах циклизации **12** и **15** атом азота становится мостиковым и одновременно амидным (существенно сопряжен с карбонильной группой), что предопределяет практически плоскую конфигурацию связей вокруг него и, следовательно, всего бицикла.

2. Не вполне корректным представляется использование фиксированной длины волны облучения (365 или 420 нм) для изучения кинетики фотодиссоциации всей серии конъюгатов, каждый из которых должен быть активен именно на своей длине волны поглощения или вблизи неё (производные **27**, например, поглощают в диапазоне 367–385 нм). Эксперименты такого рода – зависимость фотохимической активности от длины волны – в диссертации отсутствуют.

3. Конъюгаты **29** могут гидролизываться и по N-Вос-фрагменту, что может вносить вклад в общую «темновую» стабильность в испытанных средах.

4. На стр.134 утверждается, что введение электронодонорного заместителя в цикл В уменьшает гидролитическую устойчивость биоконъюгатов, но при переходе от **29a** к **29к** (табл. 2.33, введение атома Cl) стабильность сильно снижается.

5. Детализация пунктов раздела **Заключение** (выводов) снижается от п.1 к п.7. Например, пп.4–7 невозможно понять, не обращаясь к тексту диссертации/автореферата. Раздел ***Перспективы дальнейшей разработки темы*** не называет ни конкретных объектов, ни функциональных групп, ни путей модификации флуорофоров, апеллируя к теме только общими словами.

Необходимо отметить, что замечания носят лишь частный характер и нисколько не умаляют общих достоинств данной работы.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов не вызывает сомнений. Автореферат и опубликованные работы полностью отражают результаты, представленные в диссертации. Достоверность полученных автором диссертации данных подтверждена комплексом современных физических и физико-химических методов установления структуры полученных соединений (ИК-спектроскопия, ЯМР-спектроскопия на ядрах ^1H и ^{13}C , масс-спектрометрия электронного удара и высокого разрешения, выборочно рентгеноструктурный и элементный анализ, квантово-химические расчёты) и исследования их оптических и биосенсорных

свойств (клеточная микроскопия, электронная и флуоресцентная спектроскопия, хромато-масс-спектральные исследования).

Диссертационная работа Гагарина Алексея Андреевича «Новые производные тиазолидинона и тиазола: дизайн, синтез, фотофизические свойства и перспективы применения» удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, в том числе п. 9 Положения о присуждении ученых степеней в УрФУ. Представленная работа соответствует паспорту специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Автор диссертационного исследования «Новые производные тиазолидинона и тиазола: дизайн, синтез, фотофизические свойства и перспективы применения», Гагарин Алексей Андреевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук (специальность 1.4.3 – Органическая химия), доцент

Озерянский Валерий Анатольевич

Наименование организации: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Южный федеральный университет»

Должность: профессор кафедры органической химии

Почтовый адрес: 344090 г. Ростов-на-Дону, ул. Зорге, 7, химический факультет ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет»

Телефон: +7(903)4070759

Адрес электронной почты: vv_ozer2@sfsedu.ru

«29» апреля 2025 г.

Подпись В.А. Озерянского заверяю:



лично подписано

достоверно

генеральный секретарь Совета

Южного федерального университета

Мирошниченко О.С.

Озерянского В.А.