

ОТЗЫВ

официального оппонента Костюченко Анастасии Сергеевны на диссертацию Елтышева Александра Константиновича на тему «Дизайн, синтез, фотофизические свойства и перспективы применения конденсированных производных 2-арил-1,2,3-триазола», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

Разработка простых методов синтеза конденсированных производных 2-арил-1,2,3-триазолов является важной задачей синтетической органической химии, медицинской химии и химии материалов. Несмотря на существующие способы получения 2-арил замещенных 1,2,3-триазолов, их конденсированные аналоги остаются по-прежнему малоизученными из-за отсутствия универсальных и эффективных методов синтеза этого класса соединений. В ряду конденсированных гетероциклических производных 2-арил-1,2,3-триазола найдены вещества, обладающие противоопухолевой, противовирусной активностями, а также интересным набором фотофизических свойств. Поэтому поставленные диссертантом задачи по разработке методов получения новых флуорофоров на основе конденсированных производных 2-арил-1,2,3-триазола, содержащих разнообразные заместители и функциональные группы, позволяющие регулировать их фотофизические свойства, а также поиску перспектив их применения **являются важными и актуальными.**

Диссертационная работа изложена на 213 страницах, она включает 75 схем, 33 таблиц, 49 рисунков. Библиографический список цитируемой литературы содержит 166 наименований. Работа построена традиционным образом и состоит из введения, литературного обзора (Глава 1), обсуждения результатов (Глава 2), экспериментальной части (Глава 3), выводов, списка литературы и 4-х приложений.

Во **Введении** автор определяет актуальность разработки общих методов синтеза конденсированных гетероциклических производных 2-арил-1,2,3-триазолов, многие из которых обладают ценными биологическими свойствами и флуоресценцией.

Первая глава диссертации является обзором литературы по существующим методам получения, фотофизическим свойствам и биологической активности конденсированных производных 2-арил-1,2,3-триазолов.

Во второй главе приведены собственные исследования автора по изучению возможности реакции окислительной циклизации орто-ариламинозамещенных гетероциклов. Результатом этих исследований стала разработка метода синтеза новых флуорофоров: 2-арил-1,2,3-триазол[4,5-d]пиримидин-5-онов, 5-(трихлорметил)-1,2,3-триазоло[4,5-d]пиримидинов, тиено[3,4-d]триазолий-олатов. Детально изучены их фотофизические свойства в разных условиях (водно-органические смеси, растворители с различной полярностью и рН среды) и показаны перспективы использования полученных соединений для биовизуализации.

В **Главе 3** экспериментальной части диссертационной работы приведены методики синтеза, физико-химические характеристики полученных соединений, данные ЯМР и ИК спектроскопии, элементного анализа. В **Заключении** отражены основные достижения и выводы.

Отдельно в **Приложение 1** вынесены квантово-химические расчеты. Фотофизические свойства полученных флуорофоров, ЯМР спектры представлены в **Приложении 2**. Результатам биологических исследований автор полностью посвятил **Приложение 3**. Масс-спектры представлены в **Приложении 4**.

Следует отметить **высокую научную новизну и теоретическую значимость** диссертационной работы, в которой продемонстрированы синтетические возможности метода окислительной циклизации орто-ариламинозамещенных гетероциклов. В результате выполнения поставленных задач синтезированы три набора новых флуорофоров, содержащих 2-арил-1,2,3-триазольный фрагмент, конденсированный с дигидропиримидиновым, пиримидиновым или тиофеновым циклом с различными комбинациями заместителей и функциональных групп, а также различными системами сопряжения в молекуле. Впервые установлено, что 1,2,3-триазоло[4,5-d]пиримидины, содержащие CCl_3 -фрагмент, склонны к фототрансформации, которая приводит к образованию карбонилхлоридов триазолопиримидинов, легко вступающих в реакцию с N-, O- и S-нуклеофилами. Работа имеет также **практическое значение**. Диссертантом разработаны однореаторные методы синтеза новых эффективных флуорофоров, обладающие эмиссией в разбавленных растворах и кристаллическом состоянии. Показано, что полученные флуорофоры легко проникают через клеточную мембрану и селективно распределяются в лизосомах, эндоплазматическом ретикулуме, мембране

клетки и могут быть использованы для изучения биологических процессов в режиме реального времени, а также для получения изображений клеток и клеточных компартментов с помощью конфокальной микроскопии.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, поскольку для установления строения синтезированных соединений и изучения их свойств применен комплекс физико-химических методов исследования: ИК спектроскопия, спектроскопия ЯМР ^1H и ^{13}C , элементный анализ, масс-спектрометрия, УФ спектроскопия, флуориметрия, конфокальная лазерная сканирующая микроскопия и др.

Автореферат и опубликованные работы (4 статьи в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК РФ и Аттестационным Советом УрФУ и входящих в международные базы Scopus и Web of Science и 7 тезисов докладов на всероссийских и международных конференциях) **полно и правильно отражают основные научные результаты, положения и выводы**, приведенные в диссертации.

Диссертационная работа Елтышева Александра Константиновича содержит незначительное количество опечаток. Основные замечания касаются спутанной нумерации. Например, на стр. 27 в тексте «...Полученные триазолопиримидины **A131** и триазолопиримидины **A134**.....» вместо **A131** и **A134** должны быть **A132** и **A135**. Согласно Схеме 1.44 на стр. 30 «...*N*-алкилпроизводное **A158** реагирует с тиофеном....» должно быть указано соединение **A156** взамен **A158**. Перепутана нумерация в схеме 1.51, стр. 36, где вместо **A79a** и **A80a** должны быть соответственно **A81a** и **A82a** и др. Встречаются неудачные выражения. Например, стр. 85 утверждение «...в смеси ДМСО-вода квантовый выход АТФ **2л** увеличился в 4 раза...» слишком громко звучит, если учесть, что при смене растворителя с ДМСО на систему ДМСО-вода произошло возрастание квантового выхода для **2л** с 1 до 4%.

В процессе ознакомления с работой возникли следующие вопросы:

1. При оптимизации условий реакции арилгидразоацетамида **7a** с арилизотиоцианатом **8a** (Таблица 2.1, стр. 47, Схема 2.4) было установлено, что образованию 1,4-дигидропиримидина **4a** способствует использование 2 экв. ДБУ в хлороформе при 61°C . Смена растворителя на толуол и нагрев реакционной смеси при 110°C приводит к образованию 2,3-дигидро-1,2,4-триазина **10a**. Автор делает заключение о влиянии растворителя на селективность реакции. Возникает вопрос: почему эксперимент в CHCl_3 и толуоле проводили исключительно при разных

температурах? Как влияет температура на соотношение ротамеров **9Б** (V(cc) и V(tt)) и селективность реакции?

2. Увеличение интенсивности эмиссии при добавлении EtOH в раствор 2-арил-1,2,3-триазоло[4,5-d]пиримидин-5-она **11e** в ДМСО автор связывает с образованием наночастиц и *AIEE* эффектом. Чем подтверждено образование наночастиц соединения **11e** в системе ДМСО-EtOH? Согласно приведенным данным квантовый выход раствора **11e** в спирте составляет 65%, а в ДСМО 39%. Увеличение квантового выхода в этаноле можно вполне объяснить сольватохромным эффектом. Этанол стабилизирует возбужденное состояние люминофора, образует водородные связи с атомами азота 1,2,3-триазоло[4,5-d]пиримидин-5-она **11e**. Увеличение концентрации этанола в системе ДМСО-EtOH вполне закономерно приводит к возрастанию квантового выхода **11e**.

Сделанные замечания не снижают общей высокой оценки проделанной большой теоретической и экспериментальной работы, которая является существенным вкладом в раздел синтетической органической химии, посвященный созданию новых перспективных флуорофоров.

Результаты рецензируемой диссертационной работы могут быть полезны для химиков-органиков, работающих в области создания органических люминесцентных соединений. Полученные теоретические и научные результаты могут быть использованы для изучения биологических процессов в режиме реального времени, а также для получения изображений клеток и клеточных компартментов с помощью конфокальной микроскопии

Диссертационная работа Елтышева Александра Константиновича на тему «Дизайн, синтез, фотофизические свойства и перспективы применения конденсированных производных 2-арил-1,2,3-триазола», представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение научной задачи, имеющей большое значение для развития дизайна конденсированных 2-арил-1,2,3-триазолов.

Диссертационная работа Елтышева Александра Константиновича «Дизайн, синтез, фотофизические свойства и перспективы применения конденсированных производных 2-арил-1,2,3-триазола» удовлетворяет всем требованиям,

