

ОТЗЫВ

официального оппонента

на диссертационную работу Тания Ольги Сергеевны на тему «Синтез новых мономолекулярных поли(аза)ароматических флуорофоров как хемосенсоров/проб, реализующих различные механизмы трансдукции сигнала», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Разработка новых химических методов получения эффективных хемосенсоров, способных к детектированию взрывчатых соединений, промышленных отходов, пестицидов, биологически активных соединений и др. отвечает условиям динамичного развития современного общества. Диссертация Тания Ольги Сергеевны посвящена разработке эффективных методов синтеза новых мономолекулярных флуорофоров поли(гетеро)ароматической природы на базе иптиценов на основе пирена, монозамещенных пиренов, а также 2-азаантраценов, для последующего использования в качестве хемосенсоров/проб для обнаружения следовых количеств нитросодержащих аналитов и пестицидов, а также в качестве красителей, биомаркеров, рН-проб и т.д. При этом чувствительность и селективность отклика на соответствующие аналиты обуславливается как подбором хромофоров с подходящими термодинамическими характеристиками, так и направленным «дизайном» целевых соединений с использованием современных методов и приёмов органического синтеза.

Тема диссертации является весьма **актуальной** и **важной**, что связано с рядом факторов. Так, в рамках работы было показано, что флуоресцентные хемосенсоры на основе пиренов и пирено-иптиценов могут быть использованы для обнаружения следовых количеств труднодетектируемых низколетучих нитроалифатических взрывчатых соединений, например, гексогена. При этом часть исследований посвящена мицеллообразующим водорастворимым пиренсодержащим сенсорам, которые способны к высокочувствительному и селективному детектированию нитроаналитов в воде без привлечения стороннего ПАВ с пределом обнаружения, близким к ПДК. Кроме того, синтез и изучение арилзамещенных 3-циано-2-азаантраценовых производных привнес в работу фундаментальную составляющую исследования явления положительного сольватохромизма с использованием уравнения Липперта-Матага. При проведении фотофизических исследований автор ориентировался на изучение влияния природы и положения гетероатомов, а также других видов химической функционализации целевых молекул на их фотофизические и координационно-химические свойства, в том числе по отношению к таким важным аналитам, как нитросодержащие взрывчатые вещества. Исходя из вышеизложенного, **актуальность** и **практическая значимость** темы диссертации отвечает таким

приоритетным направлениям развития науки, технологий и техники в Российской Федерации (Указ Президента РФ от 07.07.2011 №899), как Безопасность и противодействие терроризму (п.1) и Индустрия наносистем (п.2).

Диссертация построена традиционно: текст работы изложен на 149 страницах и включает в себя введение, литературный обзор, обсуждение полученных автором результатов, экспериментальную часть, заключение и список литературы, состоящий из 139 ссылок на российские и зарубежные источники, что говорит о тщательной проработке автором изучаемой в работе темы.

Введение детально отображает **актуальность, значимость и научную новизну** научных задач, изучаемых в рамках диссертации.

Литературный обзор посвящен детальному анализу наиболее важных химических принципов построения флуоресцентных поли(гетеро)ароматических флуорофоров на основе пиренов, 2-азаантрацена, каркасных структур на основе производных иптиценов и т.д., а также применению данных соединений в качестве хемосенсоров и проб в различных областях человеческой науки и техники, таких как возобновляемые источники энергии, технологии энергосбережения, компоненты сенсорных устройств для обнаружения взрывчатых веществ и техногенных отходов, и другие. В обзоре автором в хронологическом порядке изложена эволюция усовершенствования методов органического синтеза каркасных структур иптиценового ряда с использованием аринов, генерированных *in situ*, произведен анализ основных методов функционализации пиренов, в том числе, для получения водорастворимых соединений, проанализированы описанные на настоящий момент методы получения 2-азаантраценов. Также автором на нескольких примерах проанализировано влияние гетероатома в молекуле хромофора на его фотофизические и сенсорные свойства.

Структура литературного обзора логичным образом коррелирует с основными тематическими разделами обсуждения собственных результатов диссертанта. В заключение, основываясь на анализе научной литературы, диссертантом формулируется актуальная цель исследования, задачи диссертационной работы, а также обосновываются методы, которые предполагается использовать.

Во второй главе диссертантом представлен анализ собственных результатов, полученных в ходе химических экспериментов по получению трех линеек мономолекулярных флуорофоров и последующих фотофизических исследований. Так, автором впервые были получены «полость-содержащие» пирено-иптиценовые производные, способные эффективно инкапсулировать нитросодержащие аналиты и визуально «распознавать» как «классические» нитроароматические взрывчатые вещества (2,4-ДНТ, 2,4,6-ТНТ и др.), так и традиционно труднообнаруживаемые нитроалифатические соединения (гексоген) посредством тушения флуоресценции в растворах и газовой фазе. Основной причиной такой высокой эффективности, по мнению автора, является высокая

энергия НСМО пирено-иптиценов, а также наличие у последних электроизбыточной полости большого размера. Далее автором был синтезирован и проанализирован ряд флуоресцентных мицеллообразующих водорастворимых сенсоров, полученных путем химической модификации простых пиренсодержащих соединений поверхностно-активными группами, которые можно использовать, в том числе, в полевых условиях для обнаружения нитросодержащих поллютантов в водной среде. Наконец, в заключение автором были синтезированы ряды новых «push-pull» хромофоров на основе 2-азаантраценовых производных, которые были всесторонне исследованы на предмет проявления внутреннего переноса заряда в разрезе проявления данными соединениями положительного сольватохромизма. Для подтверждения/обоснования полученных экспериментальных данных, обоснования механизмов реакций, а также для обсуждения механизма передачи сигнала в результате тушения флуоресценции хемосенсоров нитросодержащими аналитами автором грамотно использованы данные квантово-химических (DFT) расчетов и рентгеноструктурного анализа.

В *третьей главе*, экспериментальной части работы, описаны физические методы, использованные в данном диссертационном исследовании, приведены исчерпывающие данные по методам синтеза исходных и конечных продуктов, а также полные физико-химические и спектральные характеристики полученных соединений. Экспериментальная часть работы выполнена на высоком уровне, что не вызывает сомнений в **достоверности** полученных результатов. Все соединения были получены в индивидуальном виде и убедительно охарактеризованы при помощи спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) на ядрах ^1H , ^{13}C , а также ^{19}F , масс-спектрометрии (электро-спрей), элементного анализа, рентгеноструктурного анализа (РСА). Дополнительно, для исследования и анализа фотофизических характеристик, синтезированных флуорофоров использовались данные УФ-спектрофотометрии и флуоресцентной спектроскопии. Для измерения абсолютных квантовых выходов использовалась интегрирующая сфера. Для доказательства механизма трансдукции сигнала использовалась времяразрешенное флуоресцентное титрование. Для изучения мицеллообразующих пиренсодержащих флуорофоров в водных средах были использованы метод ДСР и доказано наличие эффекта Фарадея-Тиндаля.

Новизна исследования и полученных результатов заключается в следующем:

Показана способность пирено-иптиценовых сенсоров к эффективному «turn-off» (через тушение флуоресценции) флуоресцентному детектированию труднообнаруживаемого 1,3,5-тринитро-1,3,5-триазадициклогексана (гексогена, RDX) в газовой фазе и органических растворителях.

С использованием теоретических (DFT-расчетов) и экспериментальных методов изучено влияние природы заместителей в цикле на направление реакции, а также выходы продуктов реакции аза-Дильса-Альдера 5-R-1,2,4-триазинов (диенов) с 2,3-дегидронафталином (диенофилом), генерированном *in situ*.

Исследовано и математически доказано явление положительного сольватохромизма 3-циано-2-азаантраценовых флуорофоров с использованием уравнения Липперта-Матага. Предложена классификация сенсоров по степени внутреннего переноса заряда (ИСТ-состояния).

Впервые синтезированы мицеллообразующие водорастворимые флуорофоры/хемосенсоры на основе пирена, работающие без привлечения внешних ПАВ.

Показана возможность данных мицеллообразующих сенсоров к флуоресцентному «turn-off» обнаружению нитроароматических взрывчатых веществ и низколетучих труднообнаруживаемых нитроалифатических взрывчатых веществ (нитроэфиров и нитроаминов), а также нитроароматических пестицидов в водной среде, в газовой фазе, а также для контактного обнаружения.

С использованием моделей Штерна-Фольмера и Перрина проведен детальный анализ механизма трансдукции сигнала тушения интенсивности флуоресценции хемосенсоров в присутствии нитроаналитов.

Исследовано влияние введения гетероатома и других видов химической модификации целевых молекул на фотофизические свойства синтезированных флуорофоров.

Теоретическая и практическая значимость работы заключается в разработанных автором эффективных синтетических методов получения новых мономолекулярных флуорофоров и хемосенсоров для различного применения.

Разработаны эффективные, в том числе одностадийные/однореакторные методы синтеза ряда мономолекулярных флуорофоров, как хемосенсоров и проб.

Предложены эффективные синтетические методы получения мицеллообразующих водорастворимых флуоресцентных хемосенсоров на основе пирена, работающих без привлечения внешних ПАВ.

Продемонстрирована эффективность использования полиядерных аринов, генерированных *in situ*, для формально одностадийного (однореакторного) получения (аза)аценов и пиренов с разнообразным функциональным окружением.

Предложен улучшенный метод визуального обнаружения нитроаналитов в водной и газовой фазе, а также при контактном обнаружении, основанный на использовании явления мицеллообразования в отсутствие сторонних ПАВ соответствующих пиреновых флуорофоров, полученных путем направленной функционализации 1-пиренсульфоокислоты и 1-гидроксипирена фрагментами поверхностно-активных групп.

С использованием полученных флуорофоров/хемосенсоров разработаны процедуры визуального экспресс-обнаружения нитросоединений (в том числе пестицидов и труднодетектируемых взрывчатых веществ) в водных и неводных средах, газовой фазе, а также путем контактного обнаружения, с применением доступных бумажных и полимерных носителей, микрочаек и силикагеля.

По теме диссертации автором опубликовано 5 статей в рецензируемых журналах, индексируемых в международных базах данных Web of Science и

Scopus, и соответствующих требованиям ВАК РФ, а также оформлен один патент. Результаты исследований апробированы на 14 конференциях российского и международного уровней.

При прочтении диссертации имеются ряд вопросов и замечаний.

1. Общие замечания по диссертации:

1. В работе отсутствует единообразие при указании экспериментальных условий в схемах превращений (не всегда указаны время реакции, температура, растворитель и т.д.).

2. В схемах синтеза и графиках автором часто употребляются английские подписи и сокращения.

3. При опубликовании рисунков спектров флуоресценции и абсорбции автором не указаны данные о концентрации, растворителе, температуре и т.д., что, по моему мнению, значительным образом снижает информативность таких данных.

4. В работе обнаружен ряд опечаток, например с. 50 «основываясь на литературные данные», с. 57 «подтверждение», с. 63 «алюминий» и т.д.

2. Вопросы по существу:

- Почему автором диссертации для демонстрации селективности взаимодействия с нитросоединениями был выбран бензохинон (стр.60)? По какой причине не изучались нитрильные или карбоксильные ароматические производные? В связи с чем на стр. 63 сделан вывод о взаимодействии соединения **4a** только с нитропроизводными, являющимися ВВ взрывчатыми веществами, а остальные нитроароматические и нитроалифатические соединения не будут влиять на флуоресценцию синтезированных иптиценовых производных?

- Почему нумерация соединений **10-16** и их солей (**10-16**) (стр. 67) одинаковая? В экспериментальной части отсутствуют методики получения этих солей и описание их свойств. Флуоресцентные свойства этих солей изучались в водных растворах (стр. 67-69). Как контролировался рН растворов при спектрофлуориметрическом титровании? Применялись ли буферные растворы и фоновый электролит? Как изменение рН среды, концентрации фонового электролита влияет на флуоресцентные свойства этих солей? Какова величина ККМ растворов этих солей?

- Почему свойства хемосенсоров **18a-б** (опять двойная нумерация кислот и их солей, стр. 70) изучались в 25% водном растворе ТГФ, а их поверхностно-активные свойства методом ДСР в воде? Какова величина PDI обнаруженных мицелл? И сколько повторностей измерений проводилось в одном эксперименте ДСР?

- Автор, описывая результаты ДСР, предлагает механизм разрушения мицелл, полученных на основе водорастворимых пирен-содержащих соединений, продвижением молекул 2,4-ДНТ внутрь их ядра. Однако не приводится никаких доказательств данного предположения, а также схематического изображения

процесса. Возможно, разрушение мицелл происходит без встраивания в них аналита, в результате ассоциации последнего на внешней поверхности мицеллы, либо встраивания его между молекулами пирена, составляющими агрегат. Варьирование условий эксперимента ДСР, а также применение методов двумерной спектроскопии ЯМР (NOESY) помогло бы прояснить этот вопрос.

Высказанные замечания и вопросы носят лишь частный характер и не снижают научной и практической ценности представленной диссертационной работы.

С содержанием диссертации следует ознакомить Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (г. Москва), Центр фотохимии РАН (г. Москва), Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Казанский федеральный университет (г. Казань), Санкт-Петербургский государственный университет (г. Санкт-Петербург), Ивановский государственный химико-технологический университет (г. Иваново), Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН (г. Казань), Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН (г. Новосибирск) и др.

В заключение хочется отметить, что диссертационная работа Тания О.С. является завершённой научно-исследовательской работой, в которой автором в полной мере были использованы современные приемы и методы органического синтеза, а также применен широкий спектр физико-химических методов анализа полученных соединений, что позволяет сделать вывод о **достоверности** полученных результатов исследований. При выполнении данной диссертационной работы автором продемонстрировано грамотное владение экспериментальными и синтетическими методами, умелое применение физико-химических методов анализа, способность к самостоятельному решению сложных научных задач и последующему грамотному анализу и изложению полученных результатов, которые, несомненно, имеют фундаментальное и прикладное значение для органической химии.

Содержание диссертационной работы автором полностью отражено в 20 печатных работах, в том числе в 5 научных статьях в рецензируемых журналах, индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus, и соответствующих требованиям ВАК РФ, предъявляемым к журналам, в которых должны быть опубликованы основные результаты работ.

Содержание диссертации соответствует Паспорту научной специальности 02.00.03 – Органическая химия ВАК РФ: 1 - Выделение и очистка новых соединений; 2 - Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования; 3 - Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул; 7- Выявление закономерностей типа «структура – свойство»; 9 - Поиск новых молекулярных систем с высокоспецифическими взаимодействиями между молекулами.

По актуальности темы, объему выполненных исследований, новизне полученных результатов, методам исследования и практической значимости диссертационная работа «Синтез новых мономолекулярных поли(аза)ароматических флуорофоров как хемосенсоров/проб, реализующих различные механизмы трансдукции сигнала» соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» (Постановление Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г., в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 №335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Тания Ольга Сергеевна, несомненно, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Официальный оппонент:

Доктор химических наук по специальности
02.00.03 – Органическая химия, профессор,
профессор кафедры органической химии
Химического института им. А.М. Бутлерова
федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего образования
«Казанский (Приволжский) федеральный университет»,

 Стойков Иван Иванович

«15» октября 2018 года

Почтовый адрес: 420008, г. Казань, улица Кремлевская, дом 18,
Химический институт им. А.М. Бутлерова КФУ

Телефон: +7 (843) 2337241

Адрес электронной почты: Ivan.Stoikov@mail.ru

Наименование организации Федеральное государственное автономное
полное (сокращенное): образовательное учреждение высшего
образования «Казанский (Приволжский)
федеральный университет» (ФГАОУ ВО КФУ)

