

ОТЗЫВ

официального оппонента к.х.н., старшего научного сотрудника Буравлёва Е.В.
на диссертационную работу Гильфанова Ильмира Рафисовича
«Дизайн, синтез и возможности практического применения
конъюгатов монотерпеноидов с люминофорами»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки)

Исследование является **актуальным**, поскольку **нацелено** на разработку подходов для получения продуктов сочетания монотерпеноидов с синтетическими люминофорами, которые относятся к активно изучаемому классу бородипиррометеновых красителей (люминофоры BODIPY). Предложенные автором по итогам выполнения работы производные можно рассматривать как перспективные средства для использования в медицинской практике, т. к. они нацелены на визуализацию клеток различного типа и изучение механизма действия синтезированных соединений в различных тест-системах, а также способствуют диагностике происходящих в клетках патологических процессов.

Представленные ранее в научной литературе данные демонстрировали примеры конъюгатов на основе люминофоров BODIPY с неорганическими и органическими соединениями, а среди производных, содержащих фрагменты природных соединений, были известны лишь молекулы с остатками витаминов, углеводов, липидов и стероидов, сесквитерпенов, дитерпенов и тритерпенов, что представлено в литературном обзоре диссертации. Отсутствие сведений о получении продуктов сочетания люминофоров BODIPY с компактными монотерпеноидами свидетельствует о том, что диссертационная работа несет элемент новизны с точки зрения поставленных для ее решения задач.

Научная новизна диссертационной работы также заключается в следующих результатах:

1. Разработан способ получения продуктов сочетания монотерпеноидов с люминофорами, в том числе конъюгатов на основе *мезо*- и *α*-замещенных люминофоров BODIPY, содержащих пинановые и борнановые фрагменты;
2. Подобраны условия для реакций этерификации и амидирования с использованием системы, состоящей из комбинации 4-диметиламинопиридина, *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N,N*-тетраметилурония гексафторфосфата и *N,N'*-диизопропилэтиламина (далее DMAP–HATU–DIPEA);
3. Модифицирован процесс бромирования с участием терпеновых спиртов со смесью CBr_4-PPH_3 , которая заключается в непродолжительном перемешивании эквимольных количеств указанных реагентов;

4. Синтезирована серия новых четвертичных аммониевых солей с одним и двумя терпеновыми фрагментами, а также на основе полученных результатов разработан путь синтеза водорастворимых конъюгатов катионного типа, содержащих структурный фрагмент люминофора;

5. Выполнены биологические исследования, подтвердившие возможность использования конъюгатов с пинановым и борнановым фрагментами для визуализации клеток;

6. Получен набор из более 40 не описанных ранее соединений.

Вынесенные на защиту положения являются обоснованными и связаны с разработкой синтетического подхода к получению конъюгатов *мезо*- и α -замещенных люминофоров BODIPY с биологически активными монотерпеноидами, разработкой методов синтеза конъюгатов монотерпеноидов с люминофорами BODIPY катионного типа и серии четвертичных аммонийных солей с терпеновым фрагментом, а также возможностью применения полученных конъюгатов для изучения механизма биологического действия монотерпеноидов и диагностики патологических процессов. Представленные результаты и выводы логично следуют из диссертационной работы и не противоречат ее содержанию. Достоверность результатов обусловлена воспроизводимостью экспериментов и использованием современных физико-химических методов исследования, таких как ИК- и ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, рентгеноструктурного анализа, а также конфокальной лазерной сканирующей микроскопии, применение которых позволило установить/подтвердить строение полученных соединений и осуществить биовизуализацию клеток.

Значимость для науки и практики выводов, сформулированных в диссертационной работе, обусловлена возможностью использования разработанного соискателем простого метода синтеза терпенилбромидов из терпеновых спиртов, эффективного метода получения конъюгатов на основе *мезо*- и α -замещенных люминофоров с терпеноидами, а также способа получения водорастворимых соединений с фрагментом диметиламинопропиламина (DMAPA).

Вполне обоснованными являются выводы и рекомендации диссертанта по работе, сформулированные на основании изучения биологических свойств синтезированных продуктов. Так, производные DMAPA с одним терпеновым фрагментом, проявившие антибактериальные свойства и противогрибковую активность, являются потенциальными антисептическими средствами. Конъюгаты терпеноидов и BODIPY обладают свойствами люминесцентных красителей для целей биовизуализации. При введении фрагмента терпеноида фотохимические характеристики и стабильность соединений сохранялись, а также наблюдалось повышение их липофильности, в то время как введение катионного фрагмента приводило к водорастворимости конъюгатов, открывая возможности их применения для диагностических целей. Показано, что для получения изображений высокого качества оптимальными являются производные BODIPY

с пропановым линкером в *мезо*-положении; для визуализации бактерий зарекомендовали себя конъюгаты с фрагментом (+)-миртенола, а для воздействия на биопленки — катионные производные; конъюгаты на основе изоборнантиэтаноло являются перспективными кандидатами для исследования при воздействии на грибы и опухолевые клетки.

Рассмотренная диссертационная работа оформлена классическим образом и состоит из введения, литературного обзора (глава 1) с заключением, обсуждения полученных результатов (глава 2), перечня основных результатов и выводов, экспериментальной части (глава 3), списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Она довольно объемная и изложена на 160 страницах печатного текста, содержит 61 рисунок, 30 схем и 12 таблиц, имеющих нумерацию, включает 165 ссылок на библиографические источники.

Вводная и заключительная части работы сформулированы аргументировано.

Обзор литературы подготовлен на основе 76 источников (48 из них за 2015–2025 гг.) и посвящен BODIPY люминофорам и их конъюгатам с соединениями природного происхождения. В этой главе представлены структурные особенности BODIPY люминофоров, общие пути их синтеза и различные примеры продуктов сочетания с фрагментами витаминов, углеводов, липидов, стероидов, терпеноидов и других природных соединений. Далее продемонстрированы особенности строения и реакционной способности бициклических монотерпеноидов, склонных к перегруппировкам углеводородного скелета.

Обсуждение полученных результатов включает изложение путей реализации поставленных в диссертации задач, связанных как с синтезом целевых продуктов сочетания монотерпеноидов с BODIPY люминофорами, так и некоторых исходных производных либо необходимых для дизайна аналогов, например, четвертичных аммониевых солей на основе DMAPA. Особое внимание в работе уделено идентификации производных с использованием преимущественно спектральных и дифракционных методов анализа. Отдельный блок посвящен возможности практического применения синтезированных соединений, включая их противомикробные свойства, фотохимические параметры и липофильность, а также результаты экспериментов по биовизуализации клеток различного типа с демонстрацией красочных фотографий, полученных в результате микроскопии.

В **экспериментальной части** главным образом описаны методики проведенных экспериментов и характеристики полученных производных.

При чтении диссертационной работы Гильфанова И.Р. появились изложенные ниже вопросы, замечания, пожелания:

1. В диссертации (с. 48) сообщается, что «...была исследована возможность применения SOCl_2 в качестве замены дорогостоящего тетрабромметана. Однако, согласно данным ЯМР-спектроскопии, эта попытка не увенчалась успехом. Очевидно, использование SOCl_2

приводило к введению атома хлора в иные положения структуры монотерпеноидов, а также к изомеризации терпенового остова». Известно, что реакция Аппеля ранее применялась для синтеза, как минимум, (+)-миртенилхлорида из (+)-миртенола с использованием системы $\text{CCl}_4\text{-PPh}_3$, которая сопровождалась выходом 84% при граммовых загрузках (*Журн. орган. химии*, 2007, 43(8), 357–362). Осталось непонятным, почему для синтеза хлорсодержащих аналогов вместо адаптации модифицированной методики с заменой галогенсодержащего реагента $\text{CBr}_4 \rightarrow \text{CCl}_4$, что было бы логичным для расширения применимости методики, осуществлялось взаимодействие терпеновых спиртов с SOCl_2 ?!

2. Какие имеются предположения на счет роли отдельных компонентов предложенной каталитической системы DMAP-NATU-DIPEA , показавшей свою эффективность в реакциях этерификации и амидирования?

3. Использование в работе хиральных терпеноидов обуславливает вполне закономерный вопрос, касающийся стереохимии. Каким образом осуществлялся контроль за энантиомерной чистотой (в величинах *ee* или *er*) исходных терпеноидов и синтезированных на их основе продуктов? Кроме того, при исследовании хироптических свойств, среди пар энантиомеров **155** и **156**, **157** и **158**, **159** и **160**, **161** и **162**, **174** и **178**, **203** и **204**, **205** и **206**, **209** и **210**, **211** и **212**, в большинстве случаев (за исключением соединений **203–206**) указаны значения углов удельного вращения лишь для одного из них либо таковые и вовсе отсутствуют. Для полноценности представления эти константы были бы полезны.

4. При обсуждении синтеза и структуры производного **164** (с. 51–52) сообщалось об образовании двух диастереомеров, что подтвердилось двумя наборами сигналов в спектре ЯМР ^1H (рис. 2.6). Наблюдалось ли такое же свойство в спектре ЯМР ^{13}C ? Сигналы какого из диастереомеров соединения **164** описаны в экспериментальной части в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C (с. 119)?

5. Следует отметить не вполне корректное использование понятия «синтон», которое по тексту работы подразумевает реактант/реагент. Согласно введенной E. J. Corey терминологии (*Pure Appl. Chem.*, 1967, 14(1), 19–38), под этим термином (synthon) понимается часть либо структурная единица молекулы, входящая в нее.

6. Также выявлено некоторое количество замечаний по оформлению работы:

– в обсуждении результатов в отдельных случаях перепутана нумерация соединений, например, **134** и **135** вместо **127** и **128** (с. 42), (+)-**155** и (–)-**156** вместо **159** и **160** (с. 46–47), **172** вместо **174** (с. 61);

– встречаются неудачные выражения, например, «рацемизация смеси вследствие инверсии карбинольного центра» (с. 51) и «обычный силикагель» (с. 82), а для заключенных

в кавычки терминов «аналогов» (с. 46 и 85), «отбор» (с. 58), «структурные аналоги» (с. 80) использование последних (кавычек, то есть) в контексте обсуждения не требуется;

– в экспериментальной части для бромсодержащих производных **196, 197, 209** и **211** в масс-спектрах некорректно указаны молекулярные ионы $[M]^+$ и/или связанные с ними брутто-формулы.

Перечисленные вопросы и замечания носят преимущественно рекомендательный характер, не являются принципиальными и не снижают уровень, значимость и серьезность проведенного диссертационного исследования.

Заключение о соответствии диссертации требованиям Положения о порядке присуждения ученых степеней. Текст диссертации изложен вполне грамотным научным языком и содержит небольшое количество неточностей, ошибок и опечаток. Рассмотренная работа по своему содержанию соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям.

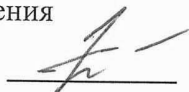
Автореферат соответствует диссертации и содержит все ее основные положения. Полученные в ходе выполнения работы результаты в полной мере представлены в публикациях (восьми статьях, двух патентах) и многократно апробированы на профильных научных мероприятиях различного уровня.

Диссертация соответствует паспорту заявленной специальности 1.4.3. Органическая химия в п. 1 «Выделение и очистка новых соединений», п. 3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул», п. 7 «Выявление закономерностей типа «структура – свойство».

Таким образом, диссертационная работа Гильфанова Ильмира Рафисовича посвящена синтезу и исследованию BODIPY люминофоров с фрагментами монотерпеноидов, в которой решена задача по разработке синтетических подходов к новому классу соединений – конъюгатов биологически активных монотерпеноидов с люминофорами с целью использования полученных соединений для биовизуализации патологических процессов в клетках. Она выполнена на современном уровне, а ее содержание и положения теоретически и экспериментально обоснованы. Следует подчеркнуть, что соискателем выполнен большой объем экспериментальной работы по синтезу и идентификации заданных производных, что, несомненно, вносит значительный вклад для развития органической химии в областях функционализации как терпеноидов, так и люминофоров. Представленная диссертация выглядит законченным исследованием, имеет четкие выводы и акцент на возможностях практического использования полученных соединений. Кроме того, автором намечены дальнейшие пути развития темы, такие как разработка метода введения тяжелых атомов в β, β' -положения люминофора, а также получение конъюгатов с тиенильным фрагментом в α' -положении.

Считаю, что по своему объему, уровню реализации, актуальности, научной новизне и практической значимости полученных результатов рассмотренная работа является научно-квалификационной, которая соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (в действующей редакции), а ее автор Гильфанов Ильмир Рафисович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки).

К.х.н. (1.4.3. Органическая химия),
старший научный сотрудник лаборатории
органического синтеза и химии
природных соединений Института химии
Коми научного центра Уральского отделения
Российской академии наук



Буравлёв Евгений Владимирович

05.11.2025

Контактная информация:

Институт химии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук
167000, Российская Федерация, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, д. 48.

Тел./факс: 8 (8212) 218477; e-mail: eugeneburavlev@gmail.com

Подпись Буравлёва Е.В. заверяю:

Ученый секретарь Института химии

Коми научного центра Уральского отделения

Российской академии наук.

к.х.н.



Клочкова Ирина Владимировна

Вход. № 05-8610
« 19 » 11 2025 г.
ПОДПИСЬ 