

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

диссертационного совета 24.2.312.03, созданного на базе
федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Казанский национальный исследовательский
технологический университет»

Министерства науки и высшего образования Российской Федерации,
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 12.12.2025 г. №18

О присуждении Гильфанову Ильмиру Рафисовичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Дизайн, синтез и возможности практического применения конъюгатов монотерпеноидов с люминофорами» по специальности 1.4.3. Органическая химия принята к защите 10.10.2025 г., протокол заседания №13, диссертационным советом 24.2.312.03, созданным на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования (ФГБОУ ВО) «Казанский национальный исследовательский технологический университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 420015, г. Казань, ул. К. Маркса, д. 68, приказ о создании диссертационного совета №426-154 от 12.03.2010 г. (приказом Минобрнауки России №75/нк от 15.02.2013 г. совет признан соответствующим действующему «Положению о совете....»; приказом Минобрнауки России №561/нк от 3.06.2021 г. диссертационному совету 24.2.312.03 установлены полномочия по защитах диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук на срок действия номенклатуры научных специальностей).

Соискатель Гильфанов Ильмир Рафисович, 01 июля 1998 года рождения, в 2021 г. окончил специалитет ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России) по направлению подготовки 33.05.01 Фармация. В 2025 г. окончил очную аспирантуру ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет» по направлению подготовки 04.06.01 Химические науки. В настоящее время работает в научно-исследовательской лаборатории «Природные антимикробные препараты» Института фундаментальной медицины и биологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» в должности младшего научного сотрудника, а также на кафедре общей и органической химии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России в должности ассистента.

Диссертация выполнена на кафедре плазмохимических технологий наноматериалов и покрытий ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет».

Научный руководитель – доктор химических наук, профессор Никитина Лилия Евгеньевна, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, кафедра общей и органической химии, заведующая. Во время выполнения соискателем диссертационной работы являлась профессором кафедры плазмохимических технологий наноматериалов и покрытий ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет».

Официальные оппоненты:

Османов Владимир Кимович, доктор химических наук, доцент, ФГБОУ ВО «Нижегородский государственный технический университет им. Р.Е. Алексеева», кафедра производственной безопасности, экологии и химии, профессор,

Буравлёв Евгений Владимирович, кандидат химических наук, Институт химии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук, лаборатория органического синтеза и химии природных соединений, старший научный сотрудник, –

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова» Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН), г. Новосибирск – в своем положительном отзыве, подписанном Волчо Константином Петровичем, доктором химических наук, профессором РАН, главным научным сотрудником лаборатории физиологически активных веществ и утвержденном Багрянской Еленой Григорьевной, доктором физико-математических наук, профессором, директором НИОХ СО РАН, указала, что диссертация является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена задача по разработке синтетических подходов к получению конъюгатов биологически активных монотерпеноидов с люминофорами, имеющая значение для органической химии и медицины. Диссертационная работа «Дизайн, синтез и возможности практического применения конъюгатов монотерпеноидов с люминофорами» по актуальности поставленных задач, уровню их решения, научной новизне, теоретической и практической значимости удовлетворяет требованиям, установленным пп. 9-11, 13, 14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Гильфанов Ильмир Рафисович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Соискатель имеет 29 опубликованных научных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 23 работы общим объемом 7,06 печатных листа (авторский вклад 80%), из них 8 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для размещения основных научных результатов диссертационных работ, 2 патента и 13 тезисов докладов в сборниках материалов всероссийских и международных конференций. В работах представлены методы синтеза конъюгатов монотерпеноидов с бородипиррометеновыми люминофорами различного строения, получена серия новых конъюгатов и исследована возможность их применения в качестве средств биовизуализации и диагностики патологических процессов.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Guseva, G.B. Design, spectral characteristics and possibilities for practical application of BODIPY FI-labeled monoterpenoid / Guseva G.B., E.V. Antina, M.B. Berezin, R.S. Pavelyev, A.R. Kayumov, O.V. Ostolopovskaya, I.R. Gilfanov, L.L. Frolova, A.V. Kutchin, R.F. Akhverdiev, S.A. Lisokskaya, E.Y. Trizna, O.A. Lodochnikova, D.R. Islamov, S.V. Efimov, V.V. Klochkov, I.A. Khodov, S.V. Boichuk, L.E. Nikitina // ACS Applied BioMaterials. – 2021. – V. 4, № 8. – P. 6227-6235.

2. Guseva, G.B. Conjugate of *meso*-carboxysubstituted-BODIPY with thio-terpenoid as an effective fluorescent probe: synthesis, structure, spectral characteristics, and molecular docking / G.B. Guseva, E.V. Antina, M.B. Berezin, A.A. Ksenofontov, P.S. Bocharov, A.S. Smirnova, R.S. Pavelyev, I.R. Gilfanov, S.V. Pestova, E.S. Izmet'shev, S.A. Rubtsova, A.R. Kayumov, S.V. Kiselev, Z.R. Azizova, O.V. Ostolopovskaya, S.V. Efimov, V.V. Klochkov, I.A. Khodov, L.E. Nikitina // Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. – 2022. – V. 268. – Article 120638.

В диссертации отсутствует заимствованный материал без ссылки на автора и(или) источник заимствования, а также результаты научных работ, выполненных в соавторстве, без ссылок на соавторов. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем работах.

На автореферат диссертации поступили отзывы:

– от главного научного сотрудника лаборатории фосфорсодержащих аналогов природных соединений Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук» (ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН, г. Казань), д.х.н., профессора Катаева В.Е.; отзыв положительный, имеются замечания: 1. Фраза на стр. 8 «По результатам исследований на антиоксидантную, мембранопротектурную и противогрибковую активность определены синтоны-лидеры (+)- и (-)-миртенолы 15 и 16» нуждается в ссылке на литературные источники либо в пояснении, кто проводил эти исследования. 2. Следовало указать откуда у диссертанта появились функционализированные BODIPY, приведенные на рис. 3 (стр. 10).

– от заведующего лабораторией химии гетероциклических соединений ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН, г. Казань), д.х.н., профессора Мамедова В.А.; отзыв положительный, имеются замечания и вопросы: 1. Исходя из данных РСА соединений 48 и 49, соискатель отдает предпочтение люминофору 49 с метокси-карбонилпропиленовым фрагментом. Такой выбор не очень убедителен, так как в растворе соединение 48 может преимущественно существовать в одной из приведенных в автореферате форм, а соединение 49, наоборот, в нескольких формах, подобных приведенным для соединения 48. Здесь нужно было бы показать в каких температурных условиях проведен РСА. Для дальнейших исследований можно было использовать и соединение 48. 2. Образование соединения 58 с

выходом 87% по методу Стеглиха соискатель объясняет протеканием конкурирующей реакции с участием N,N' -дициклогексилмочевины, которая генерируется в результате гидратации DCC. Возникает вопрос, откуда взялась вода для гидратации, если реакция проводится с использованием N,N' -дициклогексилкарбодиимида (DCC) и 4-диметиламинопиридина в DCM соответствующих кислоты и спирта? Если эта вода осталась после гидролиза эфира 49, почему нельзя было избавиться от неё и повторить реакцию? В реакции Стеглиха в качестве побочного продукта может образоваться продукт типа 58 только наряду с основным желаемым продуктом типа 59, но не больше, чем на 50%.

3. Соединение 64 было синтезировано по оптимизированной методике этерификации с участием DMAP/HATU/DIPEA в DMF. Возникает вопрос, для чего нужны были и DMAP, и DIPEA при этерификации с использованием HATU, то есть в чём заключается роль двух оснований в этой реакции? Почему нельзя было провести переэтерификацию соединения 49 со спиртами 15, 16 и 28 в растворителе выше температуры кипения метанола в присутствии p -TSA в качестве катализатора в одну стадию?

4. Соискатель отмечает возможность синтеза соединения 65 из кислоты 69 с атомами йода в β,β' -положениях люминофора по разработанной методике этерификации, хотя конъюгат 65 в чистом виде не был выделен, но при анализе данной смеси методами ^1H ЯМР-спектроскопии и хромато-масс-спектрометрии подтверждено образование продукта требуемой структуры. Интересно, какими ^1H ЯМР-характеристическими сигналами подтверждено образование желаемого продукта?

– от доцента кафедры неорганической химии ФГБОУ ВО «Ивановский государственный химико-технологический университет» (г. Иваново), к.х.н. Ксенофоновой К.В.; отзыв положительный, имеются замечания и вопросы: 1. На стр. 1 присутствует неточность во временном отрезке открытия люминофоров класса BODIPY – первый представитель этого семейства был синтезирован еще в 1968 г. 2. В чем причина «негативного» влияния растворителя на

ход синтеза терпенилбромидов? 3. Проводился ли вами ADMET-анализ исследуемых конъюгатов? 4. На стр. 17 в абзаце с описанием различий в поведении галогенированных и негалогенированных соединений, по всей видимости, допущена ошибка в части «тогда как исходный конъюгат (без атомов иода) не обнаружил никакого эффекта»: в ряду соединений 69, 67, 65 и 49 отсутствуют конъюгаты без атомов иода, а есть только исходный неиодированный BODIPY 49.

– от заведующего лабораторией биорегуляторов насекомых, главного научного сотрудника федерального государственного бюджетного учреждения науки «Уфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук» (г. Уфа), д.х.н., заслуженного деятеля науки Российской Федерации и Республики Башкортостан Ишмура-това Г.Ю.; отзыв положительный, без замечаний.

– от старшего научного сотрудника лаборатории медицинской химии Института химии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук (г. Сыктывкар), к.х.н. Сударикова Д.В.; отзыв положительный, имеются замечания и вопросы: 1. В схеме 1 автореферата тозилат борнеола 35 изображен как тозилат изоборнеола, обращение конфигурации при C2 происходит на следующей стадии образования изотиоурониевой соли. 2. Название пиненилтиоэтанола 43 не совсем отражает структуру соединения, почему бы не использовать название миртенилтиоэтанол? 3. На стр. 8, абзац после рисунка 3. Возникает вопрос о корреляции между данными РСА люминофоров 48 и 49, демонстрирующими определенную конформацию спейсеров в кристаллической решетке, и предположением об их значительной конформационной подвижности в растворах и тем более в биологических средах.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их высокой профессиональной квалификацией, публикационной активностью по проблематике, связанной с темой диссертации, компетентностью в

области органической химии, компетенциями в вопросах, имеющих отношение к теме диссертации, и способностью определить научную и практическую ценность диссертации. Официальные оппоненты и ведущая организация не имеют совместных проектов и публикаций с соискателем.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

– *разработан* синтетический подход к получению *нового* класса соединений, а именно конъюгатов биологически активных монотерпеноидов с люминофорами; *впервые* синтезирована серия конъюгатов на основе *мезо*- и α -замещенных бородипиррометеновых люминофоров, содержащих пинановые и борнановые фрагменты; *установлено*, что наиболее эффективным в этих синтезах является использование комплекса реагентов DMAP/HATU/DIPEA; *разработан* синтетический подход к получению водорастворимых конъюгатов катионного типа на основе диметиламинопропиламина;

– *показана* перспективность введения пинанового и борнанового фрагментов в структуры конъюгатов для изучения механизма биологического действия соединений, а также для применения в качестве средств биовизуализации и диагностики патологических процессов.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

– *разработана* стратегия создания конъюгатов монотерпеноидов с *мезо*- и α -замещенными люминофорами, основанная на реакции этерификации с применением комплекса реагентов DMAP/HATU/DIPEA в различных растворителях; выявлены соединения-лидеры в ряду терпеноидов для конъюгирования с люминофорами ((+)- и (-)-миртенолы, изоборнантиоэтанол и (+)-пиненилтиоэтанол); *разработан* способ введения фрагмента диметиламинопропиламина в структуру нейтральных конъюгатов для получения водорастворимых соединений; *показана* эффективность разработанной методики для амидирования бородипиррометеновых кислот; *установлено*, что наличие катионного фрагмента способствует увеличению гидрофильности конъюгатов

в ~10-13 раз; в результате *разработки* синтетического подхода к катионным конъюгатам монотерпеноидов с люминофорами получена серия *новых* четвертичных аммонийных солей с одним или двумя терпеновыми фрагментами.

Значение полученных результатов для практики подтверждается тем, что:

– *синтезировано* 44 новых соединения, из них 18 конъюгатов монотерпеноидов с люминофорами BODIPY;

– *установлено*, что конъюгаты с пропановым линкером в *мезо*-положении являются оптимальными для биовизуализации; для визуализации бактерий лучше использовать конъюгаты с фрагментом (+)-миртенола; для воздействия на устойчивые биопленки целесообразно введение в структуру соединений катионного фрагмента; для изучения воздействия на грибы и опухолевые клетки наиболее перспективным является использование конъюгатов с фрагментом изоборнатиоэтанола; *показана* возможность использования иодзамещенного конъюгата с фрагментом изоборнантиоэтанола в качестве фотосенсибилизатора в рамках фотодинамической терапии.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что результаты проведенных исследований достоверны и получены на сертифицированном оборудовании с использованием ряда современных физико-химических методов: спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{11}B , ^{19}F , масс-спектрометрии, ИК-спектроскопии, рентгеноструктурного анализа.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах научно-исследовательского процесса, включая постановку целей и задач, планирование и выполнение химических экспериментов, участие в обсуждении результатов и подготовке научных публикаций по теме исследования. Автором лично проведены все химические эксперименты, выделены, очищены и идентифицированы терпеновые соединения, конъюгаты монотерпено-

идов с бородипиррометеновыми люминофорами, проведена обработка, обобщение полученных результатов и формулирование основных выводов по работе. Автор также принимал участие в проведении биологических испытаний.

Соискатель Гильфанов И.Р. ответил на прозвучавшие в ходе заседания замечания и вопросы. С рядом высказанных замечаний соискатель согласился.

Диссертационным советом сделан вывод, что диссертация соответствует п. 9 Положения о присуждении ученых степеней (постановление Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. в действующей редакции).

На заседании 12.12.2025 г. диссертационный совет принял решение присудить Гильфанову Ильмиру Рафисовичу ученую степень кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия за решение актуальной задачи по разработке стратегии создания конъюгатов биологически активных монотерпеноидов с люминофорами, имеющей значение для органической химии.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 4 доктора наук по специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки), из 29 человек, входящих в состав совета, проголосовал: «за» – 20, «против» – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель
диссертационного совета
24.2.312.03

Ученый секретарь
диссертационного совета
24.2.312.03

12.12.2025 г.



Никиitin Николай Викторович

Нуруллина Наталья Михайловна