

ОТЗЫВ

официального оппонента д.х.н., профессора Османова В.К. на диссертационную работу
Гильфанова Ильмира Рафисовича на тему «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)

Природные соединения растительного происхождения (терпены, стероиды, алкалоиды) обладают широким спектром биологической активности и могут использоваться для регуляции метаболических процессов в организме человека, выступая в роли лекарственных препаратов или биологически активных добавок.

Терпены и терпеноиды в опытах *in vitro* обладают высокой антиоксидантной, мембранопротекторной, противовоспалительной, анальгетической, фунгицидной, и антибактериальной активностями. Однако многие соединения обладают неудовлетворительными фармакологическими характеристиками (биодоступностью, токсичностью), которые обусловлены их низкой растворимостью в воде и быстрой биотрансформацией и биodeградацией в организме человека. Эти проблемы характерны для большинства других природных соединений. Одним из подходов к решению этих проблем является структурная модификация исходных природных соединений с целью получения полусинтетических аналогов, конъюгатов или миметиков таких соединений с хорошей биодоступностью, более высокой активностью и низкой токсичностью.

Среди обширного класса терпеновых соединений наиболее перспективными синтонами для органического синтеза являются монотерпены, которые, с одной стороны, имеют небольшую молекулярную массу, с другой — содержат разнообразные функциональные группы и структурные фрагменты (кратные связи), позволяющие получить различные производные или конъюгаты с другими классами биологически активных соединений, и обладающие более высокой биоактивностью по сравнению с исходными монотерпенами или свойствами, которых у исходных монотерпенов вообще не было.

Цель работы.

Диссертационная работа Гильфанова И.Р., представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук, посвящена разработке синтетических подходов к получению конъюгатов монотерпеноидов с люминофорами BODIPY и изучению возможности их практического применения для диагностики и терапии. Как следует из результатов литературного обзора, до начала исследований, проведенных диссертантом, в литературе отсутствовала информация о синтезе и свойствах таких соединений.

В то же время эти соединения, с одной стороны, представляют теоретический интерес для химии природных соединений, с другой — потенциально могут быть использованы в практических целях для создания лекарственных препаратов и средств диагностики.

В связи с этим разработка новых методов синтеза производных монотерпеноидов и их конъюгатов с люминофорами является **актуальной научной задачей**, а **актуальность выбора объектов исследования** не вызывает сомнений.

Объем и структура диссертации.

Диссертация имеет традиционную структуру и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы. Работа изложена на 160 страницах машинописного текста, включает 30 схем, 61 рисунок, 12 таблиц.

Во **введении** сформулирована актуальность темы, цели и основные задачи диссертационной работы, ее научная и практическая значимость. Гильфанов И.Р. обосновывает выбор объектов исследования, выдвигает выносимые на защиту положения.

Литературный обзор, занимающий 26 страниц, состоит из 3 больших разделов, которые включают в себя литературные данные о синтезе и строении замещенных люминофоров BODIPY, конъюгатах люминофоров BODIPY с природными соединениями и особенностях строения и реакционной способности бициклических монотерпеноидов.

Диссертант рассматривает различные подходы и методы синтеза таких конъюгатов, приводит примеры наиболее удачных с точки зрения биологической активности и биодоступности соединений. В последнем разделе литературного обзора рассматривается специфика поведения бициклических монотерпеноидов в химических реакциях, обуславливающая проблемы, возникающие при использовании этих соединений в качестве синтонов.

В главе «**Обсуждение результатов**», занимающей 62 страницы, представлены полученные автором результаты по разработке методов синтеза производных монотерпеноидов и их конъюгатов с различными люминофорами BODIPY, и изучению возможности их практического применения в качестве антимикробных и диагностических средств.

Из полученных результатов видно, что автором проделана большая кропотливая работа по разработке общих стратегий и отдельных методов синтеза изучаемых соединений, а также теоретической и экспериментальной оценке биологической активности полученных соединений.

В главе «**Экспериментальная часть**» приведены методики синтеза и физико-химические характеристики для всех полученных автором соединений. Сама экспериментальная часть изложена понятно и подробно.

Выводы, сформулированные на основании второй и третьей части, вполне обоснованы.

Список литературы, включающий 156 ссылок, оформлен по правилам ГОСТа, предъявляемым к квалификационным работам.

Научная новизна и значимость диссертационной работы заключается в следующем:

1. Впервые разработан синтетический подход к получению ранее не известных конъюгатов биологически активных монотерпеноидов с *мезо*- и α -карбоксизамещенными люминофорами BODIPY.

2. Впервые получена серия четвертичных аммонийных солей с терпеновыми фрагментами, представляющих собой аналоги противомикробного препарата «Мирамистин». Ряд полученных соединений был использован для синтеза конъюгатов с люминофорами BODIPY.

3. Получены и исследованы фотосенсибилизаторы на основе галогенированных конъюгатов монотерпеноидов с люминофорами BODIPY.

4. Исследована возможность практического применения конъюгатов BODIPY люминофоров с терпеновым фрагментом для визуализации клеток различного типа с целью изучения механизма действия соединений и для диагностики патологических процессов.

5. В ходе работы впервые синтезировано и выделено 44 новых целевых соединения, включая 18 конъюгатов. Полученные результаты и разработанные методики синтеза содержат важную информацию для дальнейших исследований как в области органического синтеза в целом, так и в области синтеза конъюгатов терпенов в частности.

6. Важнейшим достоинством диссертации является проведенная диссертантом большая и кропотливая работа по установлению точной структуры полученных соединений, что, несомненно, представляет большой интерес для других химиков, работающих в этой области.

Обоснованность и достоверность результатов и выводов диссертационной работы Гильфанова И.Р. не вызывают сомнений. В ходе выполнения исследования были использованы современные методологические приемы и методики органического синтеза международного уровня. Структуры всех синтезированных в работе соединений подтверждены с применением современных физико-химических методов анализа: РСА, ЯМР-спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии.

При изучении диссертационной работы и автореферата Гильфанова И.Р. принципиальных недостатков не обнаружено, однако имеются замечания и уточняющие вопросы терминологического плана:

1. На странице 43 диссертации «...среди спиртов и диолов каранового, камфанового, пинанового, борнанового и фенханового рядов наиболее перспективными как по проявлению биологической активности, так и с точки зрения реализации синтетических решений являлись (+)- и (–)-миртенолы 134 и 135». Наверное, речь идет о миртенолах 127 и 128?

2. На странице 45 диссертации говорится «...недостатком данного метода являлось возможное образование трудноразделимой смеси аддуктов присоединения по правилу

Марковникова (149) или против него (148) с изокамфановой (148 и 149) или борнановой (140) структурами». В реакциях электрофильного присоединения аддуктами называют продукты 1,2-присоединения по кратным связям. Соединение 140 — это продукт перегруппировки и формально аддуктом не является.

3. Там же на странице 45 диссертации говорится: «В дальнейшем способ получения изоборнантиозанола 140 был усовершенствован с целью увеличения его выхода (Схема 2.3, v) [111]. Для этого промежуточный оптически чистый изоборнантиол 152 был получен гидролизом изотиоурониевой соли 151 по ранее опубликованной методике [112]. Однако новый способ требовал использования дорогостоящих реагентов, поэтому в рамках настоящей работы был разработан метод vi, основанный на реакции изоборнантиола 152 с 2-бромэтанолом в присутствии гидрида натрия [108]». Методы, описанные в статьях [111 и 112], не требуют каких-то особых или дорогостоящих реагентов (тетрабутиламмоний иодид и карбонат цезия вряд ли можно считать дорогостоящими реактивами).

4. На странице 47 диссертации автором предложено получать бромпроизводные без растворителя в избытке миртенолов. Насколько дороги и доступны чистые изомеры миртенолов?

5. На странице 48 диссертации говорится: «Нами также 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». Тионилхлорид вряд ли прохлорирует что-либо, кроме гидроксильной группы. Если только выделившийся хлористый водород прореагирует по двойным связям, но для его связывания обычно используют третичные амины. Из материалов диссертации не понятно, в каких условиях проводились эти реакции. Хлорирующим же реагентом является сульфурилхлорид SO_2Cl_2 .

6. На странице 83-84 диссертации говорится: «В отличие от нейтральных конъюгатов, синтезированные соединения 209-212 отличались хорошей растворимостью в водных средах, однако представляли собой вязкие масла, что обнаружило некоторые неудобства в работе с ними и невозможность изучения пространственной структуры методом РСА». Не пробовали поменять анион? Иногда это помогает.

7. На странице 90 диссертации неудача синтеза конъюгата 230 объясняется тем, что «...это связано как с возможной изомеризацией пинанового остова, так и вероятностью протекания реакции циклоприсоединения, где реакционноспособный тиенильный фрагмент выступал бы в качестве диена, а миртенол — диенофила». В реакции диенового синтеза вступают только бензотиофены. Обычный тиофен в реакции диенового синтеза не вступает. Поэтому нужно искать другую причину неудачи.

8. И еще одно замечание, пожелание и совет. Диссертантом без сомнения проделана огромная синтетическая работа. Об этом говорит тот факт, что помимо приведенных в автореферате 8 статей, он является соавтором еще 9 статей, описывающих синтез исходных соединений, используемых в работе, которые приведены в литературном обзоре. Однако считаю, что в диссертации не обязательно, да и не нужно описывать все, что хотелось, удалось и не удалось синтезировать в процессе выполнения работы или ранее. Тем более, что конечный результат обычно очень далек от того, что планировалось изначально. В результате работа оказалась в значительной степени перегружена второстепенными деталями или результатами, которые вообще никуда не ведут и не связаны с поставленной целью работы. Любая диссертация, это не набор фактов, а определенная идея, под которую приводятся определенные результаты. Хорошей аналогией является работа скульптора-каменотеса или гранильщика драгоценных камней. Чтобы получить шедевр, иногда приходится отколоть, обточить 2/3 или 3/4 исходного материала. Диссертант для решения поставленных задач изначально отобрал 3 наиболее перспективных соединения (127, 128, 140). Оптимизация синтеза и получение их производных, получение конъюгатов с красителями, биоиспытания — всего этого вполне достаточно для красивой работы. А все остальное только мешает восприятию.

Все высказанные замечания носят скорее дискуссионный характер. Они не являются принципиальными, не снижают ценности выполненного научного исследования и не уменьшают общего хорошего впечатления от диссертационной работы.

Заключение о соответствии диссертации требованиям Положения о порядке присуждения ученых степеней. Диссертация Гильфанова И.Р. является законченным фундаментальным научным трудом. Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации. Автореферат и диссертационная работа написаны научным литературным языком и оформлены в соответствии с нормативными требованиями.

По материалам диссертационной работы опубликовано 8 статей в журналах, рекомендованных и определенных перечнем ВАК Минобрнауки Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата наук, а также получено 2 патента на полезное изобретение. Диссертационная работа Гильфанова И.Р. прошла серьезную апробацию, ее результаты докладывались и обсуждались на 12 научных конференциях самого высокого 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».

Диссертационная работа представляет собой завершенную научно-квалификационную работу, в которой решена задача по разработке синтетических подходов к получению новых конъюгатов монотерпеноидов с люминофорами BODIPY, имеющая значение для органической

химии и химии природных соединений, а также медицины, поскольку полученные результаты подтверждают возможность применения синтезированных соединений в качестве диагностических агентов. По актуальности поставленных задач, объему проведенных исследований, а также по значимости и новизне полученных результатов диссертационная работа Гильфанова И.Р. «Дизайн, синтез и возможности практического применения конъюгатов монотерпеноидов с люминофорами» полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 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).

Профессор кафедры производственной безопасности,
экологии и химии Нижегородского государственного
технического университета им. Р.Е. Алексеева,
д.х.н. (1.4.3. Органическая химия),
доцент (1.4.3. Органическая химия)



Османов Владимир Кимович
22.10.2025

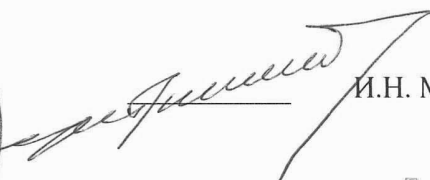
Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Нижегородский государственный технический университет им. Р.Е. Алексеева» (НГТУ)
603155, г. Нижний Новгород, ул. Минина, 24.
Тел.: 8-9030543705; e-mail: tantalovk@yandex.ru

Подпись Османова В.К. заверяю

Ученый секретарь НГТУ

к.т.н., доцент



И.Н. Мерзляков

Вход. № 05-8608
« 19 » 11 20 25 г.
подпись 