

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук



д.ф.-м.н. Багрянская Е.Г.
«12» ноября 2025 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации 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)

Актуальность темы исследования

Благодаря многообразию строения, низкой токсичности и доступности монотерпеноидов, эти соединения являются важными исходными веществами для синтеза новых соединений с практически полезными свойствами. На сегодняшний день получено большое количество производных на основе монотерпеноидов, в том числе с фрагментами молекул известных лекарственных средств. С другой стороны, с целью изучения механизма действия биологически активных соединений актуальным является синтез и исследование флуоресцентно меченых соединений. Сочетание биологически активной молекулы с фрагментом люминесцентного красителя с образованием конъюгатов позволяет не только визуализировать с их помощью транспорт, накопление и локализацию малых молекул в клетках, но и создавать соединения, обладающие диагностическим и терапевтическим потенциалом одновременно (тераностиков). Одним из классов таких красителей являются люминофоры BODIPY, известные также своими уникальными физико-химическими свойствами. В литературе описаны конъюгаты люминофоров BODIPY с различными неорганическими и органическими соединениями, в частности с природными соединениями (витаминами, углеводами, липидами, стероидами, сесквитерпенами, ди- и тритерпенами). Однако

удивительным оказался тот факт, что, несмотря на относительную простоту модификации структуры монотерпеноидов, их конъюгаты с люминофорами BODIPY до начала этой работы не были описаны в литературе. В связи с этим, работа И.Р. Гильфанова по синтезу конъюгатов монотерпеноидов с люминофорами BODIPY является актуальной в плане получения инструментов для биовизуализации различных патологических процессов и обладает высокой степенью новизны.

Об актуальности исследования свидетельствует также поддержка работы грантом Российского научного фонда (№ 20-64-47014) и выполнение работы за счет средств, выделенных Казанскому федеральному университету, для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности (№ FZSM-2022-0017, № FZSM-2025-0003), а также за счет средств программы развития Казанского государственного медицинского университета для выполнения НИР (№ 58-012-2022).

Общая структура диссертации

Диссертационная работа (160 стр.) имеет традиционную структуру и включает введение, литературный обзор, обсуждение результатов, основные результаты и выводы, экспериментальную часть, список сокращений и условных обозначений и список литературы.

Литературный обзор (26 стр., 76 ссылок, 48 из которых на работы за последние 10 лет) состоит из трех разделов, посвященных особенностям строения и синтезу замещенных люминофоров BODIPY, конъюгатам этих люминофоров с природными соединениями и особенностям строения и реакционной способности бициклических монотерпеноидов. Обзор написан хорошим научным языком и легко читается. В завершении анализа литературных данных диссертант делает заключение о высокой актуальности диссертационного исследования.

Основное содержание диссертации изложено в главе «Обсуждение результатов» (62 стр.), которая состоит из четырех разделов. В разделе «Синтез исходных монотерпеноидов, использованных для получения конъюгатов с люминофорами» обсуждается синтез и выбор наиболее перспективных монотерпеноидов для дальнейшего синтеза целевых конъюгатов, а также оптимизация условий получения ключевых соединений.

В разделе «Синтез конъюгатов монотерпеноидов с люминофорами» приводится описание синтетических подходов к получению конъюгатов на основе

выбранных монотерпеноидов с бородипиррометеновыми люминофорами (BODIPY) различного строения и проводится установление их структуры с использованием спектральных методов. Представлен также подбор условий для этерификации и амидирования BODIPY кислот с использованием неклассического сочетания известных реагентов (DMAP/HATU/DIPEA).

В разделе «Исследование возможности практического применения синтезированных соединений» приводятся данные по противомикробной активности синтезированных соединений, фотохимические параметры и липофильность новых конъюгатов монотерпеноидов с люминофорами, а также результаты биовизуализации по изучению возможности применения синтезированных конъюгатов в качестве диагностических агентов. Представленные результаты свидетельствуют о достижении цели диссертационного исследования.

Экспериментальная часть выполнена на высоком научном уровне с привлечением необходимых современных методов проведения химических экспериментов и выделения целевых соединений, а также методов спектрального анализа органических соединений. Сами методики синтеза полученных автором соединений изложены четко с описанием всех деталей синтетического процесса.

Достоверность полученных диссертантом данных сомнений не вызывает. Методики синтеза, выделения и очистки новых веществ подробно описаны, что гарантирует их воспроизводимость. Новые соединения тщательно охарактеризованы необходимым набором спектральных данных (ИК- и ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии, рентгеноструктурного анализа).

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость

И.Р. Гильфанов выполнил обширное исследование, включающее в себя как синтез и оптимизацию условий получения исходных монотерпеноидов, так и разработку синтетических подходов к получению терпеновых конъюгатов с люминофорами BODIPY. Автором проделана большая и кропотливая работа по синтезу и изучению биологической активности исходных монотерпеноидов и терпенсодержащих четвертичных аммонийных солей, представляющих собой аналоги известного лекарственного препарата «Мирамистин». Полученные соли обнаружили значительную противомикробную активность, превосходящую препарат сравнения, что позволяет рассматривать их как потенциальные антисептические средства. Исследована возможность оптимизации метода Апделя,

что в результате позволило получать терпенилбромиды с высокими выходами без добавления растворителей. Полученные терпенилбромиды использованы как для синтеза новых терпеноидов, так и для синтеза целевых конъюгатов. Фундаментальная ценность работы заключается в разработке синтетических подходов к получению нового класса соединений – конъюгатов монотерпеноидов с бородинирометеновыми люминофорами различного строения, чему посвящена большая часть собственных исследований диссертанта. В результате подбора условий определена эффективная каталитическая система для этерификации или амидирования кислот фрагментом BODIPY, представляющая собой комплекс реагентов DMAP/HATU/DIPEA. Практическая ценность работы также заключается в том, что синтезированные конъюгаты представляют интерес в качестве инструментов для диагностики патологических процессов и изучения механизма биологического действия соединений. Показан терапевтический потенциал галогенсодержащих конъюгатов как агентов для фотодинамической терапии. Полученные результаты могут найти применение как в медицине, так и в области разработки новых диагностических и терапевтических средств.

Апробация работы и публикации

По теме диссертации опубликовано 8 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, 13 тезисов докладов на российских и международных конференциях и 2 патента. Содержание диссертации полностью отражено в представленных публикациях. Автореферат диссертации адекватно отражает содержание диссертации.

Работа И.Р. Гильфанова выполнена на высоком уровне, аккуратно оформлена, содержит минимальное количество опечаток, материал четко и аргументировано изложен. В работе отсутствуют принципиальные ошибки и недостатки. Однако при внимательном прочтении текста диссертации и автореферата возникли следующие **вопросы и замечания**:

1. В литературном обзоре на стр. 37 написано, что «Последние при этом в результате гидридных сдвигов способны частично изомеризоваться в терпинены 104 и 105, которые, в свою очередь, вследствие обменных редокс-процессов могут трансформироваться в ароматические структуры 106». Это достаточно странное предложение, поскольку, во-первых, образование соединений 104 и 105 из структур 102 и 103 требует не только изомеризации, но и дегидрирования, во-вторых, соединение 106 является индивидуальным и не может быть названо

«ароматическими структурами», и, в-третьих, обычно в результате таких трансформаций образуется не столько соединение **106**, сколько пара-цимол, который вообще на Схеме 1.4 не приведен.

2. Приведение в общей части ЯМР спектров относительно простых монотерпеноидов представляется избыточным.

3. Присутствует небольшое количество опечаток и неточностей. Например, стр. 61, 2-ой абзац. Номер целевого конъюгата должен быть **174**, а не **172**; стр. 74 «Путем варьирования ... эквимольных количеств», должно быть «молярных».

Видно, что приведенные выше замечания не носят принципиального характера, не вступают в противоречия с основными положениями диссертации и не ставят под сомнение достоверность полученных данных.

Таким образом, диссертация Гильфанова Ильмира Рафисовича 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.

Результаты, полученные в ходе выполнения диссертационного исследования, могут быть рекомендованы для использования в научных организациях, в которых изучаются методы синтеза и применения органических соединений: химический факультет Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Институт химии Санкт-Петербургского государственного университета, химический факультет Омского государственного университета им. Ф.М. Достоевского, химический факультет Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского, Химический институт им. А.М. Бутлерова Казанского федерального университета, Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Новосибирский институт органической химии СО РАН, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова РАН, Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

Ведущая организация считает, что диссертационная работа Гильфанова Ильмира Рафисовича по актуальности поставленных задач, уровню их решения, научной новизне, теоретической и практической значимости удовлетворяет требованиям ВАК Минобрнауки Российской Федерации, предъявляемым к кандидатским диссертациями (пп. 9-11, 13, 14 «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).

Отзыв подготовлен главным научным сотрудником Лаборатории физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук, доктором химических наук Волчо Константином Петровичем.

Отзыв на диссертационную работу Гильфанова И.Р. рассмотрен и утвержден на семинаре Лаборатории физиологически активных веществ НИОХ СО РАН (протокол № 2 от 10 ноября 2025 г.).

Доктор химических наук (1.4.16. Медицинская химия), профессор РАН,
Главный научный сотрудник
Лаборатории физиологически активных веществ НИОХ СО РАН

Волчо Константин Петрович
12.11.2025



Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Новосибирский институт органической химии имени Н.Н. Ворожцова Сибирского
отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН)
Адрес: 630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 9
Телефон: +7 (383) 330-88-50
E-mail: benzol@nioch.nsc.ru

Подпись д.х.н., проф. РАН Волчо К.П.
удостоверяю:

Ученый секретарь НИОХ СО РАН, к.х.н.



Бредихин Р. А.
12.11.2025

Вход. № 05-8611
« 19 » 11 2025 г.
подпись 