

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации И.Р. Гильфанова «Дизайн, синтез и возможности практического применения конъюгатов монотерпеноидов с люминофорами», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Диссертация И.Р. Гильфанова посвящена разработке методов синтеза, изучению строения и выяснению возможности использования конъюгатов (правильно было бы их назвать «гибридными соединениями») из комбинации монотерпеноидов с люминофорами BODIPY в качестве инструментов для визуализации клеток различного типа и диагностики патологических процессов.

Поставленные перед ним задачи решены, в результате чего а) синтезированы исходные монотерпеноиды для получения гибридных структур, установлены их структуры и изучена биологическая активность, б) разработаны синтетические подходы к гибридным структурам, состоящим из монотерпеноидов и BODIPY люминофоров с различными заместителями и изучены их спектральные и биологические свойства, в) исследованы возможности применения полученных гибридных структур для диагностики патологических процессов.

В ходе работы соискателем была исследована серия спиртов пинанового, каранового, камфанового, борнаноного и фенханового рядов на антиоксидантную, мембранопротекторную и противогрибковую активности и определено, что (+)- и (–)-миртенолы являются наиболее перспективными, как в биологическом, так и в синтетическом аспектах. Поскольку перспективными в биологическом плане оказался и изоборнантиозанол, диссертант ставит своей задачей изучение и сравнение влияния терпенового остова и типа гетероатома на активность соединений, в связи с чем синтезирует серию их О-, S- и N-содержащих аналогов из соответствующих бромидов. В результате серии биологических исследований были определены наиболее перспективные, а в синтетическом плане наиболее удобные, монотерпеноиды для сочетания с люминофорами, и были выбраны (+)- и (–)-миртенолы, изоборнантиозанол и (+)-пиненилтиозанол.

Среди мезо-, β - и α -замещенных люминофоров BODIPY 48-56 исходя из PCA данных соискатель делает выбор между соединениями 48 и 49 с заместителями в мезо-положении, отличающиеся длиной кислотного остатка сложноэфирных групп, и отдаёт предпочтение соединению 49 с метоксикарбонилпропиленовым фрагментом. Такой выбор не очень убедителен, так как в растворе соединение 48 может преимущественно существовать в одной из приведённых в автореферате форм, а соединение 49, наоборот, в нескольких формах, подобных приведённым для соединения 48. Здесь нужно было бы показать, в каких температурных условиях проведён PCA. Думаю, что для дальнейших исследований можно было использовать и соединение 48.

Далее целый блок работы посвящен перегидрификации соединения 49, которая осуществлялась в две стадии: гидролиз с образованием соответствующей кислоты и этерификация с (+)-миртенолом 15 по методу Стеглиха. Однако в этом случае вместо ожидаемого продукта было получено соединение 58 с выходом 87% с N,N'-дициклогексилмочевинным фрагментом, образование которого 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-диметиламинотиридина 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%.

Для достижения поставленной цели соискатель заменил DCC на O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N,N-тетраметилурия гексафторфосфат (HATU), что позволило ему получить искомое соединение 59 с выходом 59%. Аналогичным образом в две стадии получены пинановые и борнаноные конъюгаты. 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 перегидрификацию соединения 49 со спиртами 15, 16 и 28 в растворителе выше температуры кипения метанола в присутствии p-TSA в качестве катализатора в одну стадию?

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?

Учитывая тот факт, что описанные выше сложные эфиры, состоящие из кислотных остатков **57** (генерируемого *in situ*) и спиртов **15**, **16** и **28** являются гидрофобными, и затрудняют проведение биологических испытаний, была поставлена задача разработки водорастворимых соединений, и эта задача успешно реализована соискателем в результате проведения цепочки превращений, включающей в себя гидролиз эфиров **48** и **49**, амидирование с использованием DMAP и DIPEA в присутствии NATU (надо было использовать либо DMAP, либо DIPEA) и алкилирование по реакции Меншуткина образующихся третичных аминов бромидом (+)-**38** и (-)-**39**, получаемыми по реакции Аппеля из соответствующих спиртов (+)-**15** и (-)-**16** с образованием четвертичных аммонийных солей.

На следующем этапе работы достаточно успешно была расширена серия гибридных соединений на основе α -замещенных люминофоров. Соединения **89**, **90**, **93-95** получены в одну стадию с выходами 32-78%.

Таким образом, соискателем впервые были разработаны синтетические подходы к получению гибридных соединений, состоящих из монотерпеноидов и люминофоров BODIPY различного строения. Для реализации поставленной задачи, которая выполнена на высоком уровне, соискателю нужно было знать не только фундаментальные вопросы органического синтеза, такие как реакции нуклеофильного замещения у sp^3 гибридизованного атома углерода, гидролиза в ряду солей изотопирования и сложных эфиров, алкилирования, радикального и ионного галогенирования, этерификации с использованием специальных катализаторов, амидирования, алкилирования с образованием четвертичных солей, но и овладеть экспериментальным мастерством, необходимым для химика-органика.

Полученные соединения были изучены методом конфокальной микроскопии на предмет возможности их использования в качестве инструментов биовизуализации различных патологических процессов и один из них, несущий в качестве терпенового компонента соединение-лидер по противогрибковой активности, был использован для изучения механизма противогрибкового действия этого тиотерпеноида, при этом показано, что соединения, состоящие из комбинации BODIPY люминофоров с терпеновыми соединениями являются перспективными инструментами для визуализации клеток различного типа с целью диагностики патологических процессов, изучения механизма действия соединений, а также в качестве агентов фотодинамической терапии.

Объем проделанной экспериментальной работы, составляющей основу рецензируемой работы, достаточно велик и демонстрирует квалификацию соискателя как химика-синтетика. Автореферат отражает владение соискателем на высоком уровне современными методами синтетической органической химии в разрабатываемой им области.

Изложенные в автореферате результаты являются новыми. Они полезны для всех, интересующихся химией терпеноидов и перспективами их дальнейшего практического применения.

Считаю, что работа И.Р. Гильфанова соответствует требованиям, предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – органическая химия, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени.

Заведующий лабораторией
Химии гетероциклических 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»

доктор химических наук (специальность 02.00.03 – органическая химия),
профессор

Вахид Абдулла оглы Мамедов

Почтовый адрес: 420088 Казань, ул. Акад. Арбузова, 8.
Телефон: 272-73-04, E-mail: mamedov@iopc.ru



Вход. № 05-8607
« 19 » 11 2025 г.
подпись *Флау*