

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Гагарина Алексея Андреевича на тему: «Новые производные тиазолидинона и тиазола: дизайн, синтез, фотофизические свойства и перспективы применения», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

Представленная к рассмотрению работа посвящена разработке методов синтеза и исследования прикладных свойств пятичленных гетероциклов, содержащих одновременно атомы серы и азота. Актуальность заявленной тематики определяется тем большим значением, которое имеют производные азотистых гетероциклов в современной медицинской химии. Не менее важным является возможность применения получаемых молекул к вопросам так называемой *биовизуализации* – изучение биологических процессов с помощью различных физико-химических методов. К самому распространенному относится изучение испускания света молекулами, которые называются *флуорофорами* (в более широком смысле *люминофорами*). Ключевым моментом в развитии систем для биовизуализации, а также для доставки лекарств или биомолекул является создание новых органических флуорофоров, обладающих необходимым набором фотофизических и физико-химических свойств для выполнения намеченных функций.

Универсальной платформой для создания новых флуорофоров с заданными оптическими свойствами является скаффолд *тиазола*. Действительно, широкие возможности функционализации этого пятичленного гетероцикла по положениям 2, 3, 4 и 5 позволяют генерировать практически неисчерпаемое разнообразие новых соединений. Также следует отметить, что одним из интенсивно развиваемых направлений биомедицинского применения флуорофоров в последнее время является создание систем доставки лекарств, состоящих из биомолекулы и флуорофора, используемого в качестве фотоактивируемой защитной группы (PPG). И в этом направлении правильно

сконструированные тиазолы могут быть важными структурными элементами новых систем.

В этой связи, *актуальными* являются: синтез новых флуорофоров на основе производных тиазола и их биоконъюгатов с лекарственными препаратами и биомолекулами, изучение поведения полученных соединений в биологических средах и определение параметров высвобождения активной молекулы в ходе фотодиссоциации, чему и посвящена анализируемая работа Гагарина А.А. Также следует отметить, что до начала работы над этим диссертационным исследованием примеры использования флуоресцентных тиазолов в качестве фоточувствительной компоненты для временной защиты биологически активных молекул не были известны.

Структура и объем работы. Диссертационная работа выполнена на 235 листах машинописного текста, состоит из введения, литературного обзора (Глава 1), обсуждения результатов (Глава 2), экспериментальной части (Глава 3), списка сокращений и условных обозначений, заключения, списка литературы и 5 приложений. Работа содержит 113 схем, 53 рисунка и 35 таблиц. Библиографический список включает 209 ссылок на литературные источники.

Обзор литературы (Глава 1, 134 ссылки) может быть отнесен к довольно объемным для своего класса работ исследованиям; он посвящен синтезу и применению тиазолов и тиазолидинов. Рассмотрены вопросы синтеза, в том числе флуоресцентных молекул, модификации с помощью различных подходов; отдельно рассматриваются оптические и биологические свойства тиазолов и тиазолидинов. Обзор хорошо написан, грамотно структурирован и доходчиво иллюстрирован. На основании анализа литературы автор делает справедливый вывод о перспективности разработки новых производных тиазола и тиазолидинона, содержащих различные структурные фрагменты, способные влиять на физико-химические и фотофизические свойства, а также на биологическую активность.

На основании проведенного обзора литературы и базируясь на разработках лаборатории, в которой работал автор, была сформулирована следующая **Цель работы**: синтез новых люминесцентных молекул на основе тиазолидинонов и тиазолов, изучение их фотофизических свойств в средах, приближенных к биологическим, и определение перспектив их использования для биовизуализации, а также разработка методов получения молекулярных флуоресцентных конъюгатов тиазолов и биологически активных молекул, содержащих карбоксильную функцию для применения в биологии и медицине, в первую очередь для адресной доставки при лечении или диагностике социально-значимых заболеваний.

Для достижения поставленной цели были реализованы следующие **задачи**:

- Разработать методы синтеза флуоресцентных тиазолидинонов, содержащих 4-арил(алкил)бутадиеновый фрагмент во втором положении цикла и флуоресцентных 2-арилидентиазолов с настраиваемыми фотофизическими характеристиками;
- Изучить фотофизические свойства полученных соединений, установить влияние электронных и пространственных эффектов заместителей, структурных фрагментов и растворителей на оптические свойства;
- Разработать методы синтеза конъюгатов арилидентиазолов и биологически активных и природных веществ, содержащих карбоксильную группу. Изучить их фотофизические свойства, механизм фотовысвобождения биологически активных веществ, количественные характеристики фотодиссоциации; идентифицировать продукты фоторазложения;
- Исследовать поведение полученных флуорофоров и биоконъюгатов в биологических средах и оценить потенциал использования полученных соединений для биовизуализации и в качестве фотокурьерных систем.

В Главах 2 и 3 излагаются собственные результаты автора.

Тщательный анализ текста диссертации, автореферата и публикаций автора показывает, что полученные им результаты имеют высокую научную новизну, значительную теоретическую и практическую значимость. Так, обнаружено, что в реакции 5-арил(алкил)-2-цианопента-2,4-диентиамидов с производными ацетиленкарбоновых кислот происходит образование редко встречающихся гетероциклических систем: 2,3-дигидро-5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиридинов и 4-оксо-4*H*,6*H*-пиридо[2,1-*b*][1,3]тиазинов. Гагариным А.А. впервые получены биоконъюгаты 2-арилиден-5-метилтиазолов, содержащие модельные, биологически активные и природные соединения, и показано – совокупностью экспериментальных и теоретических методов, что наиболее вероятным механизмом фототрансформации является гетеролитическая фотодиссоциация связи С-О, объединяющей флуорофор и биомолекулу. В результате предложены новые гетероциклические флуорофоры в качестве фотокурьера для временной маскировки органических кислот, в том числе биологически активных и природного происхождения.

Для установления структурных особенностей и чистоты соединений использован комплекс физико-химических методов: спектроскопия ЯМР ^1H , ^{13}C (включая современные двумерные методики), масс-спектрометрия высокого разрешения, ИК-спектроскопия, рентгеноструктурный анализ. Для изучения процесса фотодиссоциации использовались УФ-спектроскопия и хромато-масс-спектрометрия. Изучение оптических свойств (спектров поглощения и флуоресценции) в растворах проводились в соответствии со стандартными методиками. Также стоит отметить методически правильно построенное описание фотофизических свойств новых соединений – автор приводит данные экспериментов, а затем приводит данные квантово-химических расчетов, подтверждающих высказанные предположения о протекающих при поглощении/испускании света процессах. Не могу не отметить раздел 2.3., который показывает результаты работы автора, синтезировавшего и всесторонне изучившего свойства нового фоточувствительного гетероциклического скаффолда для временной защиты

химически или биологически активных, а также природных веществ, содержащих карбоксильную группу.

Таким образом, можно утверждать, что задачи работы выполнены, а цели достигнуты. По материалам диссертации опубликовано 3 статьи в журналах, индексирующихся в базах Scopus и Web of Science, 7 тезисов докладов на научных конференциях. Таким образом, можно заключить, что работа Гагарина А.А. прошла многоэтапную апробацию на разных уровнях, а представленные в диссертации результаты являются объективными и обоснованными.

Положения, выносимые на защиту, полностью отвечают полученным результатам и выводам.

При чтении диссертации и автореферата возникли некоторые **вопросы и замечания**, которые не являются принципиальными, а, скорее, могут стать основой для плодотворной дискуссии:

- *Обзор литературы, Введение* – что такое «фотокурьер»? «получены новые более эффективные флуорофоры» - по сравнению с чем?
- *Обзор литературы, Схема 1.62* – в правом таутомере потерян протон и положительный заряд на атоме азота; *Схема 1.76* – в структуре **A178** карбонил должен находиться у бензильного атома углерода, если судить по структуре исходного **A177**;
- *Обсуждение результатов, раздел 2.1.1* – на исключительно образование тиопирана **11д** могут влиять не только донорные свойства метильной группы, но также и ее объем, и, что представляется более важным, стереохимия расположения фенильного и метильного заместителя в исходном алкене;
- *Обсуждение результатов, обсуждение внутримолекулярных контактов в структуре 12a* – автор приводит следующие данные: «($l = 2,751 \text{ \AA}$, $R_{S-O} = 3,250 \text{ \AA}$)»; по всей видимости, l – это расстояние между ядрами серы и кислорода, а R_{S-O} – это сумма Ван-дер-Ваальсовых

радиусов; если так, что следовало бы привести ссылку на литературу (исходя из указанных значений, это либо шкала Полинга, либо Гаведзотти);

- *Обсуждение результатов, раздел 2.1.4.* – как мне кажется, «диастереомеры» **12А** и **12В** являются энантиомерами; то есть, результат как дисротаторного, так и моноротаторного превращения должен быть одинаков – рацемическая смесь **12С** и **12D**;
- *Обсуждение результатов* – автор пишет «Полученные соединения **12а-п** имеют максимум поглощения в видимой области. Это является безусловным преимуществом для использования их в биологических исследованиях, поскольку воздействие видимым излучением является более безопасным для живых организмов и живых клеток» - на взгляд оппонента, это не совсем так; например, для многих приложений требуется поглощение/испускание в ближней ИК-области;
- *Редакторские и стилистические:* «обладающими практически всеми видами биологической активности»; «тризамещенный»; «4-оксотиазолидинонов»; «Присутствие электронодонорных и электроноакцепторных заместителей изменяет электронный характер молекулы»; «арилиден» - это фрагмент $Ar-CH=$.

Рекомендации – при формулировке целей и задач имеет смысл описать требования, которые предъявляются к люминофорам, скажем, в биологии – такие-то значения полос поглощения/испускания, значения квантовых выходов и стоксовых сдвигов (см. для примера раздел 2.3.).

Несмотря на все приведенные замечания и вопросы, оппонент считает, что работа выполнена большая, и она по своим результатам, безусловно, может быть принята как работа, соответствующая уровню диссертации на соискание ученой степени кандидата наук. Характеризуя диссертацию в целом, можно сказать, что в рецензируемой научно-квалификационной работе на основании выполненных автором исследований разработаны положения, совокупность

которых можно квалифицировать как научное достижение в области синтеза новых флуорофоров на основе тиазолидинонов и тиазолов. Также нельзя не ответить, что изучены их фотофизические свойства в различных средах, оценены перспективы их использования для визуализации биологических объектов и получения новых флуоресцентных биоконъюгатов для временной маскировки биологически активных соединений и природных молекул. Автореферат и публикации полностью соответствуют диссертации.

Работа соответствует паспорту заявленной научной специальности 1.4.3. Органическая химия по областям исследований: п. 1. "Выделение и очистка новых соединений"; п. 3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул»; п. 7. "Выявление закономерностей типа «структура – свойство»".

Диссертационная работа удовлетворяет требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней в УрФУ, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Гагарин Алексей Андреевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

Сергей Зурабович Вацадзе

Доктор химических наук (1.4.3. Органическая химия),
профессор (1.4.3. Органическая химия)
профессор РАН
ФГБУН «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского
Российской академии наук» (ИОХ РАН),
заведующий лабораторией супрамолекулярной химии (№2)

119991, г. Москва, Ленинский проспект, 47
тел: +7(903)748-78-92
e-mail: vatsadze@ioc.ac.ru
25.04.2025 г.

Подпись Вацадзе С.З. заверяю
Зам. директора ИОХ РАН, д.х.н.



Третьяков Е.В.