

ОТЗЫВ

официального оппонента Костюченко Анастасии Сергеевны на диссертацию 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

Создание систем доставки лекарств, состоящих из биомолекулы и флуорофора, используемого в качестве фотоактивируемой защитной группы (PPG) являются актуальным направлением исследований, в области органической химии, фотохимии, биологии и медицины. PPG используются для временной инактивации биологически активных субстратов. При облучении соединения светом происходит удаление PPG и биологическая активность субстрата восстанавливается. Высвобождение биологически активного субстрата можно использовать для изучения динамических биологических процессов, а также для фармакологических вмешательств *in vitro* или *in vivo*. В настоящее время большинство PPG, используемых в экспериментальных условиях, работают в диапазоне 350–500 нм. Продолжается активный поиск PPG, работающих в красной или ближних ИК областях, в которых поглощение света биологическими тканями минимально. Производные тиазолов, обладающие значительной флуоресценцией, могут стать перспективными платформами для дизайна таких PPG. Поэтому поставленные диссертантом задачи по разработке методов получения новых флуорофоров 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 безусловно являются **важными и актуальными**.

Диссертационная работа изложена на 235 страницах, она включает 113 схем, 53 рисунка и 35 таблиц. Библиографический список включает 209 ссылок на литературные источники. Работа построена традиционным образом и состоит из введения, литературного обзора (Глава 1), обсуждения результатов (Глава 2),

экспериментальной части (Глава 3), выводов, списка сокращений и условных обозначений, заключения, списка литературы и 5 приложений.

Во *Введении* автор определяет актуальность разработки различных систем доставки лекарств, состоящих из биомолекулы и флуорофора, используемого в качестве фотоактивируемой защитной группы. Предполагается, что тиазолы являются ценными блоками для создания подобных PPG благодаря существующим возможностям модификации их структуры.

Первая глава диссертации является литературным обзором, посвященным синтезу и применению тиазолов и тиазолидинонов. Рассмотрены методы синтеза и оптические свойства 2-, 3- и 4- замещенных тиазолов и 4-тиазолидинонов, их производных, а также направления их использования. Особое внимание диссертант уделил фотофизическим свойствам и применению этих соединений в медицине и биологии.

Во *Второй главе* приведены собственные исследования автора по изучению тиазолидинонов и тиазолов, содержащих бутадиеновый и арилиденовый фрагменты во втором положении гетероцикла. Результатом проведенных автором исследований стала разработка метода синтеза новых флуорофоров: 2,3-дигидро-5Н-тиазоло[3,2-а]пиридинов, арилидентиазолов. Подробно изучено влияние структуры полученных флуорофоров на их фотофизические свойства. Разработан метод синтеза биоконъюгатов 4-арил-2-арилиден-5-метилтиазолов и различных модельных соединений, лекарственных препаратов, аминокислот и пептидов, содержащих карбоксильную группу. Рассмотрен механизм фотодиссоциации биоконъюгатов и проведены биологические исследования, в результате которых обнаружено, что синтезированные гибриды легко проникают в живые клетки и избирательно накапливаются в клеточных органеллах.

В *Главе 3* экспериментальной части диссертационной работы приведены методики синтеза, физико-химические характеристики полученных соединений, данные ЯМР и ИК спектроскопии, элементного анализа, масс-спектрометрии высокого разрешения. В *Заключении* отражены основные достижения и выводы.

Отдельно в *Приложение 1* вынесены квантово-химические расчеты. Фотофизические свойства полученных флуорофоров представлены в *Приложении 2*. В *Приложении 3* собраны данные масс-спектрометрии высокого разрешения.

Результатам кинетических исследований посвящено *Приложение 4*. Биологические исследования представлены в *Приложении 5*.

Диссертационная работа Гагарина Алексея Андреевича безусловно имеет высокую *научную новизну и теоретическую значимость*. В результате решения поставленных задач были выявлены закономерности протекания реакций пента-2,4-диентиамидов с производными ацетиленовых кислот. Впервые показано, что образующиеся в ходе реакции тиазолидиноны и тиазины, подвергаются 1,6-электроциклизации с образованием 2,3-дигидро-5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиридинов и 4*H*,6*H*-пиридо[2,1-*b*][1,3]тиазин-9-карбонитрилов. Синтезированы новые эффективные флуорофоры на основе 2-арилидентиазола, установлено влияние заместителей во втором, четвертом и пятом положениях цикла на оптические свойства. Показана возможность получения биоконъюгатов 2-арилиден-5-метилтиазолов и биологически активных и природных соединений. Работа имеет *практическое значение*. Получены ранее неизвестные арилидентиазолы с настраиваемыми фотофизическими свойствами и показаны перспективы их использования для биовизуализации. Разработан метод получения биоконъюгатов на основе 4-арил-2-арилиден-5-метилтиазолов. Изучена фотодиссоциация полученных флуоресцентных биоконъюгатов с помощью хромато-масс-спектрометрических исследований, идентифицированы продукты фоторасщепления конъюгатов. Продемонстрирована возможность применения новых флуорофоров на основе тиазолов в качестве фотоактивируемых защитных групп для различных биологически активных молекул.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, поскольку для установления строения синтезированных соединений и изучения их свойств применен комплекс физико-химических методов исследования: ИК-спектроскопия, спектроскопия ЯМР ^1H и ^{13}C , рентгеноструктурный анализ, элементный анализ, масс-спектрометрия высокого разрешения, УФ спектроскопия, флуориметрия, конфокальная лазерная сканирующая микроскопия и др.

Автореферат и опубликованные работы (3 статьи в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК РФ и Аттестационным Советом УрФУ и входящих в международные базы Scopus и Web of Science и 7 тезисов докладов на всероссийских и международных конференциях) *полно и правильно отражают*

основные научные результаты, положения и выводы, приведенные в диссертации.

В процессе ознакомления с работой возникли следующие замечания и вопрос:

- 1) При оптимизации условий реакции альдегида **9a** и цианотиоацетамида **10** (Схема 2.3, Табл. 2.1) в качестве основания использовали только N-метилморфолин (NMM) и триэтиламин (ТЭА) при разных температурах. Было бы убедительнее сравнить влияние хотя бы трех различных по силе оснований на выход тиоамида **4a**.
- 2) В таблицах 2.7, 2.8, 2.13, 2.14, 2.19 при описании оптических свойств растворов 2,3-дигидро-5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиридинов **12a-п** и тиазолов **2a-е**, **3a-ж** не указаны длины волн возбуждающего света.
- 3) Фотофизические свойства соединения ДТП **12a** были изучены в 13-ти различных растворителях (Рис 2.12, Табл. 2.8). При этом положение длинноволнового максимума поглощения практически не зависит от полярности растворителя и располагается в области от 416 до 423 нм. Максимум эмиссии находится в диапазоне от 559 нм (ДМСО) до 541 (гексан). При незначительном положительном сольватохромизме можно было ограничиться 5-7 растворителями, различными по полярности.
- 4) Стр. 97. биологические исследования 4-арил-2-арилиден-5-метилтиазолов и 2-арилиден- 4,5-диарилтиазолов на культуре эпителиальных клеток зеленой мартышки (*Vero*). Флуорофор Ме-АТЗ **2a** показал яркую сине-зеленую эмиссию при облучении лазером $\lambda_{\text{воз}} = 405$ нм и, предположительно, накапливался в эндоплазматическом ретикулуме (ЭР) клетки (Рис. 2.26). Флуорофоры (ДАТЗ) **3a,г** окрашивали клетки одинаково, предположительно накапливаясь в лизосомах и в меньшей степени в ЭР (Рис. 2.27). Проводились ли эксперименты по солокализации полученных флуорофоров с известными красителями для установления их распределения в клетках?

Сделанные замечания не снижают общей высокой оценки проделанной большой теоретической и экспериментальной работы, которая является существенным вкладом в раздел синтетической органической химии, посвященный созданию новых перспективных флуорофоров для биовизуализации.

Результаты рецензируемой диссертационной работы могут быть полезны для химиков-органиков, работающих в области создания органических люминесцентных соединений. Полученные теоретические и научные результаты могут быть использованы при создании флуорофоров для изучения биологических процессов, а также в качестве фотозащитных групп для различных биологически активных молекул.

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 учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия.

Официальный оппонент:

Кандидат химических наук, специальность: 1.4.3. Органическая химия, доцент кафедры «Химии и химической технологии» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный технический университет»

 Костюченко Анастасия Сергеевна

Телефон: +7(381)221-77-54, e-mail: kostyuchenko@chemomsu.ru 644050

Адрес «Омский государственный технический университет»

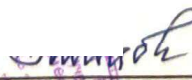
г. Омск, Пр. Мира, д. 11

«24» 04 2025 г

Подпись к.х.н., доцента А.С. Костюченко удостоверяю

Ученый секретарь Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный технический университет»



 Немцова Анна Федоровна

«24» 04 2025 г