

На правах рукописи



Гильфанов Ильмир Рафисович

**ДИЗАЙН, СИНТЕЗ И ВОЗМОЖНОСТИ ПРАКТИЧЕСКОГО
ПРИМЕНЕНИЯ КОНЪЮГАТОВ МОНОТЕРПЕНОИДОВ
С ЛЮМИНОФОРАМИ**

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Казань — 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет».

Научный руководитель: **Никитина Лилия Евгеньевна**
доктор химических наук, профессор

Официальные
оппоненты: **Османов Владимир Кимович**
доктор химических наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Нижегородский государственный технический университет им. Р.Е. Алексеева», кафедра производственной безопасности, экологии и химии, профессор, г. Нижний Новгород

Буравлёв Евгений Владимирович
кандидат химических наук, Институт химии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук, лаборатория органического синтеза и химии природных соединений, старший научный сотрудник, г. Сыктывкар

Ведущая организация: **Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова» Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск**

Защита состоится «12» декабря 2025 г. в 10:00 на заседании диссертационного совета 24.2.312.03, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет», по адресу: 420015, г. Казань, ул. К. Маркса, д. 68, зал заседаний Ученого совета, А-330.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «КНИТУ» и на сайте: <https://www.kstu.ru/servlet/contentblob?id=557371>

Отзывы на автореферат и диссертацию в двух экземплярах с подписями, заверенными печатью, просим направлять по адресу: 420015, г. Казань, ул. К. Маркса, д. 68, ФГБОУ ВО «КНИТУ», ученому секретарю диссертационного совета 24.2.312.03 и по e-mail: nyrullina@mail.ru.

Автореферат диссертации разослан «___» октября 2025 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета
к.х.н., доцент



Нуруллина Наталья Михайловна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования. Благодаря крупномасштабному промышленному производству терпенов, их важности как синтонов для органического синтеза и широкому использованию производных терпенов в медицине, косметике и парфюмерии, сохраняется постоянный интерес к химии этих природных соединений. Внимание исследователей к терпенам и терпеноидам обусловлено, в первую очередь, наличием у них широкого спектра биологической активности и низкой острой и хронической токсичности, а также разнообразием строения, что позволяет проводить химическую модификацию молекул для создания новых соединений с практически полезными свойствами.

Среди обширного класса терпеновых соединений можно выделить монотерпены, на основе которых к настоящему времени получено большое количество разнообразных производных. Монотерпеноиды представляют собой летучие компоненты эфирных масел растений и живицы хвойных деревьев, обладающие противовоспалительной, ранозаживляющей, противогрибковой, антибактериальной, анальгетической, антиоксидантной, мембранотропной и мембранопротекторной активностью. Благодаря своим свойствам монотерпеноиды также представляют интерес для конъюгирования с уже известными лекарственными средствами.

С другой стороны, открытый в конце 80-х годов прошлого столетия класс бородипиррометеновых красителей (BODIPY) известен своими уникальными физико-химическими свойствами, такими как высокие квантовые выходы флуоресценции и молярные коэффициенты экстинкции. На сегодняшний день они нашли применение в качестве фотосенсибилизаторов, молекулярных зондов в диагностических целях, цитотоксических агентов и для визуализации малых молекул в клетках. Данный класс люминофоров также обнаружил возможность для создания на их основе, так называемых, биоконъюгатов, несущих фрагменты как биологически активного соединения, так и молекулы люминесцентного красителя. Полученные конъюгаты обладают большим потенциалом для применения в медицине не только в качестве диагностических инструментов, но и терапевтических средств.

Так, в литературе имеются сведения о конъюгатах бородипиррометеновых люминофоров с различными органическими и неорганическими соединениями. Синтезированы конъюгаты на основе природных соединений, таких как витамины, углеводы, стероиды, липиды, сесквитерпены, дитерпены и тритерпены. Вместе с тем до начала наших исследований в литературе отсутствовала информация о конъюгатах люминофоров с монотерпеноидами. Получение конъюгатов на основе биологически активных

монотерпеноидов представляет собой интерес не только для визуализации клеток различного типа с целью изучения механизма действия соединений, но и для диагностики патологических процессов.

Целью работы является синтез и исследование нового класса соединений — конъюгатов бородинпиррометеновых люминофоров с фрагментами биологически активных монотерпеноидов.

Для достижения цели диссертационного исследования в работе поставлены следующие задачи:

1. Синтез исходных монотерпеноидов для получения конъюгатов, установление их структуры и изучение биологической активности;
2. Разработка синтетических подходов к конъюгатам монотерпеноидов с BODIPY люминофорами различного строения и изучение их спектральных и биологических свойств;
3. Исследование возможности применения конъюгатов монотерпеноидов с люминофорами BODIPY для визуализации клеток различного типа с целью изучения механизма действия соединений и для диагностики патологических процессов.

Научная новизна. Впервые разработан синтетический подход к получению нового класса соединений — конъюгатов биологически активных монотерпеноидов с люминофорами. Впервые синтезирована серия конъюгатов на основе *мезо*- и α -замещенных бородинпиррометеновых люминофоров, содержащих пинановые и борнанные фрагменты. Установлено, что эффективной каталитической системой в этих синтезах является комплекс реагентов DMAP/HATU/DIPEA.

Синтезированы новые терпеновые соединения на основе соответствующих терпенилбромидов, для получения которых был разработан способ, заключающийся в адаптации реакции Аппеля. Обнаружено, что выполнение реакции без использования растворителя позволяет синтезировать терпенилбромиды с высокими выходами.

Разработан синтетический подход к получению водорастворимых конъюгатов катионного типа. На основе диметиламинопропиламина впервые синтезирована серия четвертичных аммонийных солей с терпеновыми фрагментами, представляющих собой структурные аналоги известного лекарственного средства Мирамистин.

Для ряда терпеновых конъюгатов выполнены биологические исследования, подтверждающие перспективность введения в них пинанового и борнанные фрагментов с целью изучения механизма биологического действия соединений, а также для применения в качестве инструментов биовизуализации и диагностики патологических процессов.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Разработан эффективный метод синтеза терпеновых конъюгатов на основе *мезо*- и α -замещенных люминофоров, основанный на применении комплекса реагентов DMAP/HATU/DIPEA в различных растворителях.

Разработан способ синтеза терпенилбромидов с высокими выходами (75-91%) в результате адаптации метода Аппеля, заключающийся в выполнении реакции без использования растворителя. На основе полученных терпенилбромидов синтезирована серия новых терпеноидов.

Разработан способ введения фрагмента диметиламинопропиламина в структуру нейтральных конъюгатов для получения водорастворимых соединений. Установлено, что наличие катионного фрагмента способствует увеличению гидрофильности конъюгатов в ~10-13 раз. В результате разработки синтетического подхода к катионным конъюгатам монотерпеноидов с люминофорами получена серия новых четвертичных аммонийных солей с одним или двумя терпеновыми фрагментами. Полученные соединения обладают выраженной антибактериальной и противогрибковой активностью, превосходящей препарат сравнения Мирамистин.

В результате биологических исследований установлено, что для получения изображений высокого качества конъюгаты должны быть синтезированы на основе люминофора с пропановым линкером в *мезо*-положении; для визуализации бактерий наиболее оптимальным является использование конъюгатов с фрагментом (+)-миртенола, а для воздействия на устойчивые биопленки целесообразно введение катионного фрагмента в структуру соединений; для изучения и воздействия на грибы и опухолевые клетки наиболее перспективным является использование конъюгатов с фрагментом изоборнантиоэтанола. Синтезированные конъюгаты бородипиррометеновых люминофоров с фрагментами биологически активных монотерпеноидов представляют интерес в качестве инструментов для диагностики патологических процессов. Показана возможность использования иодзамещенного конъюгата с фрагментом изоборнантиоэтанола в качестве фотосенсибилизатора в рамках фотодинамической терапии.

Синтезировано 44 новых соединения, включая 18 конъюгатов, перспективных как для разработки новых биологически активных веществ и фотосенсибилизаторов, так и для изучения механизма действия соединений и применения в медицине. Благодаря разработанным синтетическим методикам существует возможность развития исследований в области конъюгатов монотерпеноидов с бородипиррометеновыми люминофорами.

Методология и методы исследования. В работе использованы методы классической и современной органической химии, химии природных соединений. Выделение и очистка

синтезированных соединений проводились с использованием общепринятых методов (колоночная хроматография, экстракция и др.). Строение всех синтезированных соединений подтверждено с использованием спектральных методов исследования: ИК- и ЯМР-спектроскопии (^1H , ^{13}C , ^{11}B , ^{19}F ЯМР, АТР, ^1H – ^1H COSY, ^1H – ^1H TOCSY, ^1H – ^1H NOESY, ^1H – ^{13}C , ^1H – ^{15}N HSQC, ^1H – ^{13}C HMBC), масс-спектрометрии высокого разрешения (ESI-HRMS), рентгеноструктурного анализа (РСА).

Положения, выносимые на защиту:

1. Разработка синтетического подхода к получению конъюгатов *мезо*- и α -замещенных люминофоров BODIPY с биологически активными монотерпеноидами;
2. Разработка методов синтеза конъюгатов монотерпеноидов с люминофорами BODIPY катионного типа и серии четвертичных аммонийных солей с терпеновым фрагментом;
3. Возможность применения полученных конъюгатов для изучения механизма биологического действия монотерпеноидов и диагностики патологических процессов.

Степень достоверности результатов. Достоверность полученных в работе результатов обеспечивается их воспроизводимостью и систематическим применением комплекса современных спектральных методов анализа, необходимых для установления строения органических соединений. Изучение биологической активности синтезированных соединений выполнено с привлечением многократно апробированных ранее методов оценки ключевых параметров, связанных с характеристикой этих свойств.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах научно-исследовательского процесса, включая постановку целей и задач, планирование и выполнение химических экспериментов, участие в подготовке научных публикаций по теме исследования. Автором лично проведены все химические эксперименты, выделены, очищены и идентифицированы терпеновые соединения, конъюгаты монотерпеноидов с люминофорами, проведена обработка, обобщение полученных результатов и формулирование основных выводов по работе. Автор также принимал участие в проведении биологических испытаний.

Апробация результатов. Основные результаты работы представлены на следующих конференциях: XXVI и XXVII Международных научных конференциях студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов — 2019», «Ломоносов — 2020» (Москва, 2019, 2020), I Межвузовская научно-практическая конференция «Химия в медицине: опыт, проблемы, перспективы» (Тверь, 2020), VII Международный молодежный научный медицинский форум «Белые цветы» (Казань, 2020), V Российская конференция по медицинской химии с международным участием «MedChem-Russia 2021» (Волгоград, 2021), XII и XIII Всероссийских научных конференциях «Химия и технология растительных веществ» (Киров, 2022 и Сыктывкар, 2024), IV Научно-практическая конференция «Синтез и

перспективы использования новых биологически активных терпеноидов» (Казань, 2023), Международный форум «Kazan Digital Week 2024» (Казань, 2024), Межрегиональная научно-практическая конференция «Фундаментальные и прикладные аспекты современной эпидемиологии и инфекционных болезней» (Казань, 2025).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 8 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, 13 тезисов докладов на российских и международных конференциях, а также 2 патента на изобретение.

Структура диссертации. Работа изложена на 160 страницах машинописного текста, содержит 30 схем, 61 рисунок, 12 таблиц. Диссертация состоит из введения, литературного обзора (Глава 1), обсуждения результатов (Глава 2), экспериментальной части (Глава 3), основных результатов и выводов, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы (156 наименований). Первая глава посвящена обзору литературы по конъюгатам бородипиррометеновых люминофоров с природными соединениями, их биологической активности и возможностям практического применения, а также структурным особенностям люминофоров и бициклических монотерпеноидов. Вторая глава посвящена изложению и обсуждению результатов собственных исследований. В третьей главе приведены экспериментальные данные и характеристики синтезированных соединений.

Соответствие диссертации паспорту специальности. Диссертация соответствует паспорту научной 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».

Финансирование. Работа поддержана Российским научным фондом (проект №20-64-47014) и выполнена за счет средств субсидии, выделенной КФУ для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности (№FZSM-2022-0017 и №FZSM-2025-0003), за счет средств программы развития КГМУ в рамках программы «Приоритет-2030» для выполнения НИР №58-012-2022.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Поскольку природные монотерпеноиды и люминофоры BODIPY обладают рядом практически полезных свойств, нами было сделано предположение, что объединение этих фрагментов позволит получить конъюгаты с новыми уникальными свойствами для диагностики патологических процессов и изучения механизма действия биологически активных соединений. На первом этапе исследования нами были выявлены соединения-лидеры, как в ряду монотерпеноидов, так и среди исходных люминофоров, подходящие для

синтеза целевых конъюгатов с точки зрения наиболее рациональных синтетических решений и в плане получения оптимальных инструментов для биовизуализации.

Синтез конъюгатов монотерпеноидов с люминофорами

Для определения наиболее перспективных терпеновых синтонов, как в биологическом, так и синтетическом аспектах, исследована серия спиртов **1-20** пинанового, каранового, камфанового, борнанового и фенханового рядов (Рис. 1). По результатам исследований на антиоксидантную, мембранопротекторную и противогрибковую активность определены синтоны-лидеры — (+)- и (–)-миртенолы **15** и **16**.

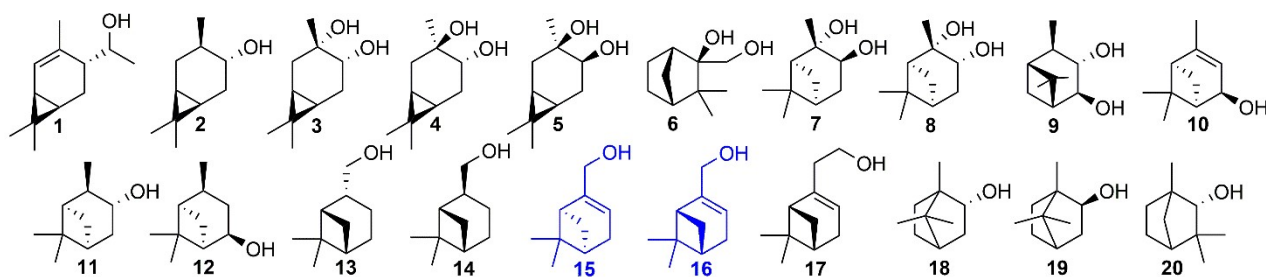


Рисунок 1. Структурные формулы спиртов **1-20**

Ранее в нашей лаборатории были синтезированы тиотерпеноиды борнанового и пинанового рядов **21-34** и изучена их биологическая активность (Рис. 2). Среди этих соединений наибольший противогрибковый эффект проявил изоборнантиоэтанол **28**, который также обладал высокой антиагрегационной, антикоагуляционной, противовоспалительной и антиоксидантной активностью.

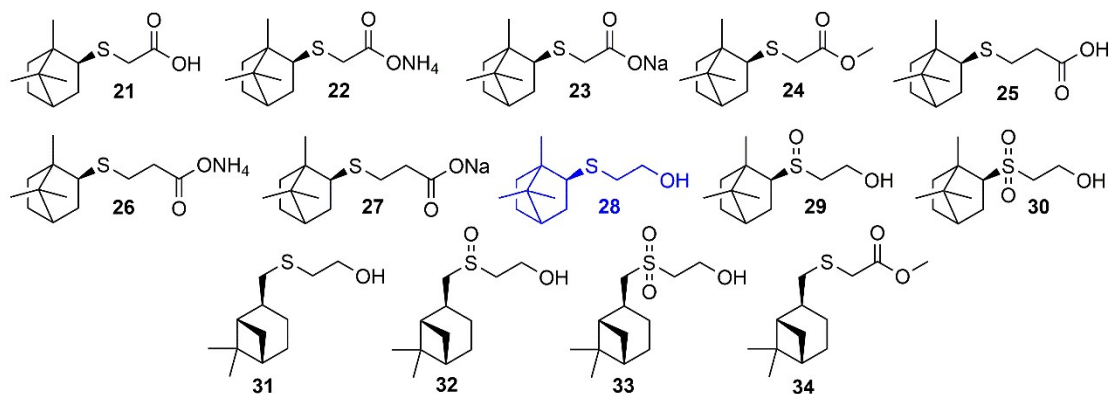
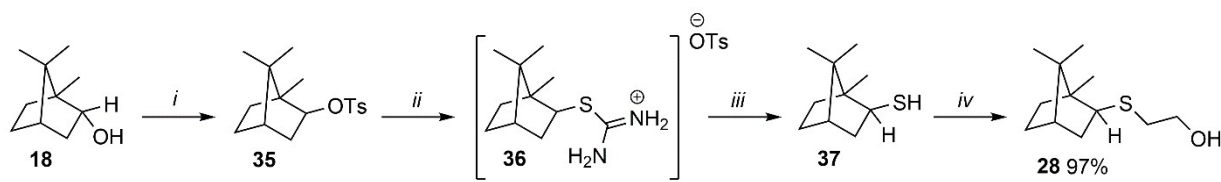


Рисунок 2. Структурные формулы тиотерпеноидов **21-34**

Впервые соединение **28** было получено в виде рацемата в реакции электрофильного присоединения 2-меркаптоэтанола к камфену в условиях катализа $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Однако в дальнейшем был разработан метод его синтеза из природного (–)-борнеола **18** в энантиоцистном виде. В рамках настоящей работы нами были внесены изменения в условия проведения

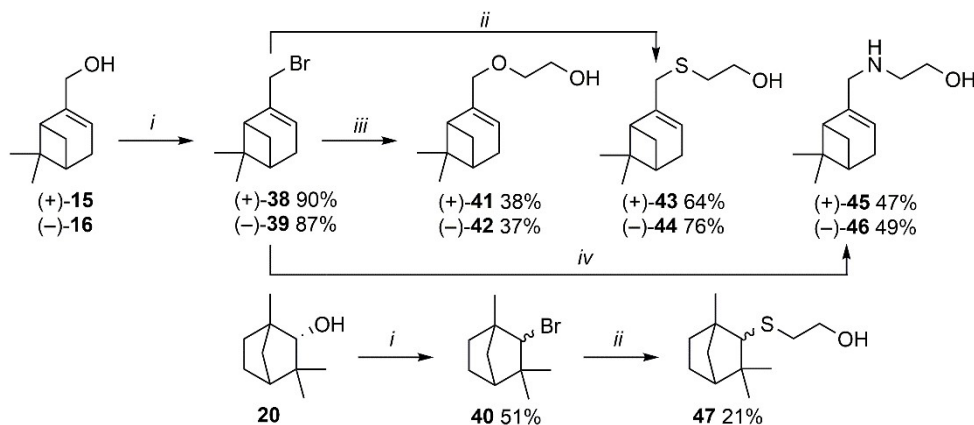
четвертой стадии, что позволило получать изоборнантиоэтанол **28** с высоким выходом (97%) (Схема 1).



Реагенты и условия: *i*: *p*-TsCl 1.2 экв., Py, rt, 96 ч; *ii*: $(\text{NH}_2)_2\text{C}=\text{S}$ 4 экв., 80°C, EtOH, 48 ч; *iii*: 1) NaOH, 50°C, 48 ч; 2) HCl, EtOH, rt; *iv*: $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 1.2 экв., NaH 1.2 экв., 50°C, EtOH, 48 ч.

Схема 1

Поскольку наиболее перспективными в биологическом аспекте оказались изомерные миртенолы **15**, **16** и изоборнантиоэтанол **28**, интересным для нас представлялось изучение и сравнение влияния терпенового остова и типа гетероатома на активность соединений. С этой целью была получена серия их *O*-, *S*- и *N*-содержащих аналогов **41-47**, для которых исходными соединениями явились соответствующие бромиды **38-40** (Схема 2).



Реагенты и условия: *i*: CBr_4 1 экв., PPh_3 1 экв., rt; *ii*: $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 1 экв., NaH 1.1 экв., DMF, rt, 1.5 ч; *iii*: $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 1 экв., NaH 1.1 экв., DMF, rt, 1.5 ч; *iv*: 1) $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 1.5 экв., 50°C, MeCN, 3 ч; 2) NaHCO_3 2 экв., rt, 30 мин.

Схема 2

Терпенилбромиды **38-40** с выходами 51-90% получены по реакции Аппеля, тогда как бромирование исходных спиртов с использованием *N*-бромсукцинимид/ PPh_3 или PBr_3 оказалось малоэффективным. Нам также пришлось подбирать условия этой реакции, так как выполнение синтеза в апротонных растворителях оказалось безуспешным. Обнаружено, что выполнение реакции без использования растворителя позволяет синтезировать терпенилбромиды с оптимальными выходами.

Синтезированная серия *O*-, *S*- и *N*-содержащих производных **41-47** была исследована нами на противогрибковую, антикоагуляционную и антиагрегационную активность, а также изучена методом молекулярного докинга на возможность связывания с рецепторами тромбоцитов. В результате установлено, что именно благодаря наличию атома серы

соединения **43** и **44** способны подавлять агрегацию тромбоцитов, а наибольшую противогрибковую активность проявил (+)-пиненилтиоэтанол **43**.

Таким образом, в результате серии биологических исследований нами были определены наиболее перспективные и синтетически «удобные» монотерпеноиды для конъюгирования с люминофорами: (+)- и (–)-миртенолы **15** и **16**, изоборнатиоэтанол **28** и (+)-пиненилтиоэтанол **43**.

Поскольку выбранные терпеноиды представлены спиртами, нам были необходимы люминофоры BODIPY с функциональной группой, способной к модификации соединениями-лидерами. Поэтому в качестве исходных люминофоров нами были использованы *мезо*-, β - и α -замещенные соединения **48-56**.

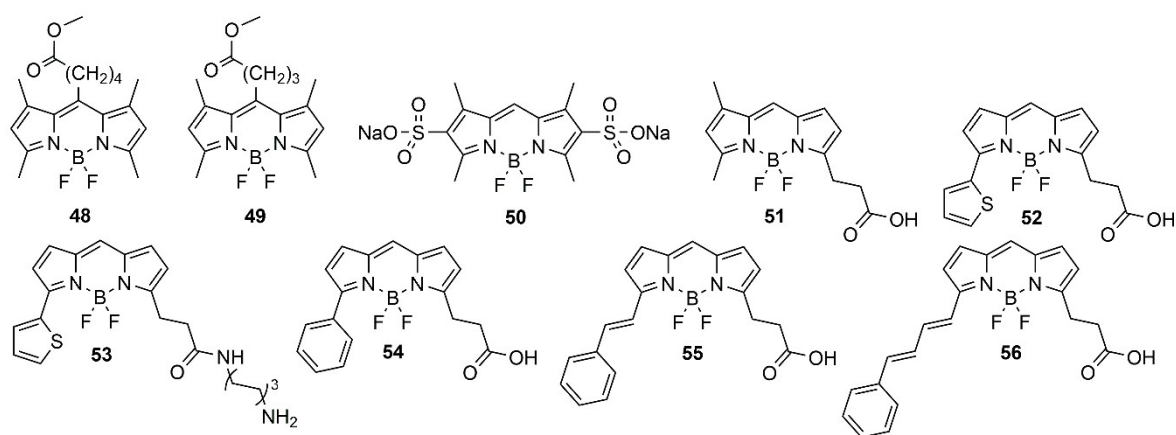


Рисунок 3. Структурные формулы исходных люминофоров **48-56**

По данным РСА для люминофора **48** обнаружено образование четырех независимых молекул, а для его гомолога **49** — только одного конформера (Рис. 4). Нами было сделано предположение о высокой степени подвижности спейсера у соединения **48**, что может оказать негативное влияние на качество получаемых изображений при биовизуализации, в том числе и для конъюгатов.

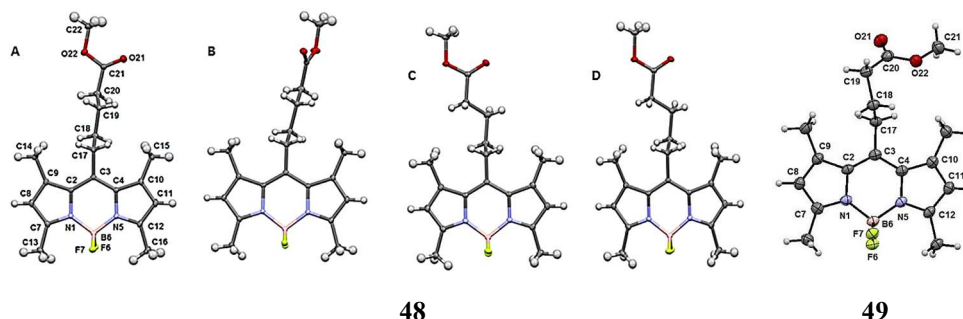


Рисунок 4. Геометрия молекул **48** и **49** по данным РСА

Учитывая то, что до начала наших исследований в литературе не имелось информации о конъюгатах монотерпеноидов с люминофорами BODIPY, перед нами стояла непростая

задача — разработать синтетические подходы к объединению в одну структуру фрагментов лабильных монотерпеноидов и люминофоров, так как обычные методики этерификации обнаруживают ряд ограничений.

Первым способом, апробированным нами для синтеза *мезо*-замещенного конъюгата с (+)-миртенолом **15**, являлся метод Стеглиха (Схема 3, *ii*) с использованием реагентов *N,N'*-дициклогексилкарбодиимид (DCC) и 4-диметиламинопиридин (DMAP) в DCM. Непосредственно перед конъюгированием высвобождали карбоксильную функцию *in situ* по реакции гидролиза.

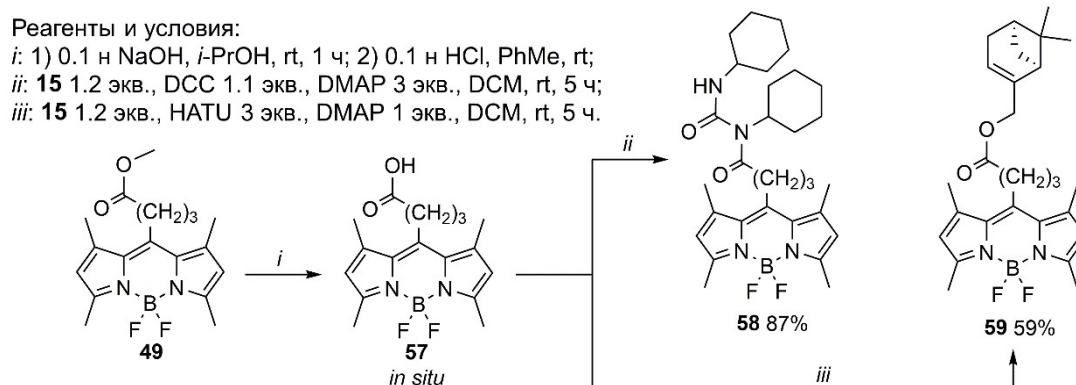


Схема 3

Однако вместо ожидаемого конъюгата **59** было выделено соединение **58** с выходом 87%, структура которого подтверждена при помощи ^1H ЯМР-спектроскопии, РСА (Рис. 5) и масс-спектрометрии. Образование такого продукта объясняется протеканием конкурирующей реакции с участием *N,N'*-дициклогексилмочевины, которая генерируется в результате гидратации DCC и является более сильным нуклеофилом, чем миртенол.

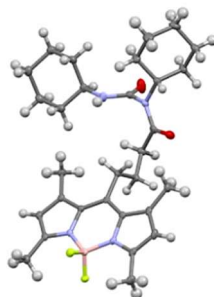


Рисунок 5. Геометрия молекулы **58** по данным РСА

Поэтому далее мы заменили DCC на *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N,N*-тетраметилюрния гексафторфосфат (HATU) (Схема 3, *iii*), что позволило получить искомое соединение **59** с выходом 59%. Структура конъюгата **59** установлена с привлечением комплекса методов ^1H , ^{13}C , ^{19}F и ^{11}B ЯМР-спектроскопии, РСА и масс-спектрометрии. По данным РСА (Рис. 6) соединение **59** кристаллизуется с образованием двух независимых конформеров, где фрагмент монотерпеноида зеркально-симметричен.

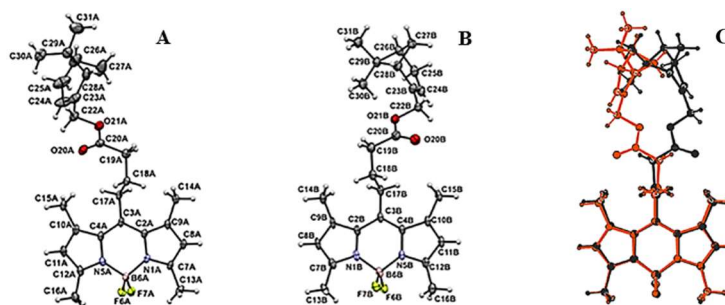


Рисунок 6. Геометрия конформеров (А, В) в кристалле **59** и их наложение (С)

Аналогичным образом в две стадии получены пинановые и борнанные конъюгаты **61-63** (Схема 4, *ii*). Соединение **64** было синтезировано по оптимизированной методике этерификации с участием DMAP/HATU/DIPEA в DMF (Схема 4, *iii*). Структура конъюгатов также надежно установлена с привлечением комплекса спектральных методов ^1H , ^{13}C , ^{19}F и ^{11}B ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

Реагенты и условия:

i: 1) 0.1 н NaOH, *i*-PrOH, rt, 1 ч; 2) 0.1 н HCl, PhMe, rt;

ii: терпен 1.2 экв., HATU 3 экв., DMAP 1 экв., DCM, rt, 5 ч;

iii: **43** 1.5 экв., DMAP 1.3 экв., HATU 1.5 экв., DIPEA 3 экв., DMF, rt, 3 ч.

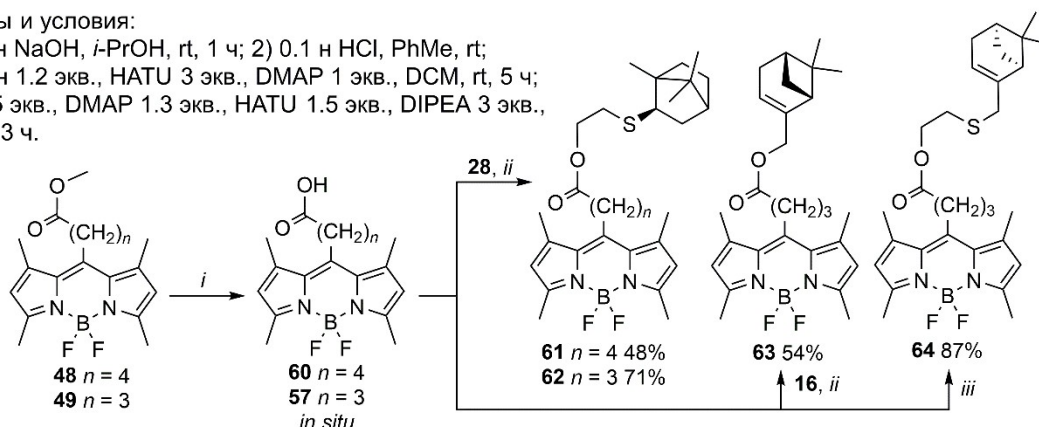


Схема 4

Для конъюгата **62** получены данные PCA (Рис. 7), где аналогично соединению **59** наблюдалось образование двух независимых молекул.

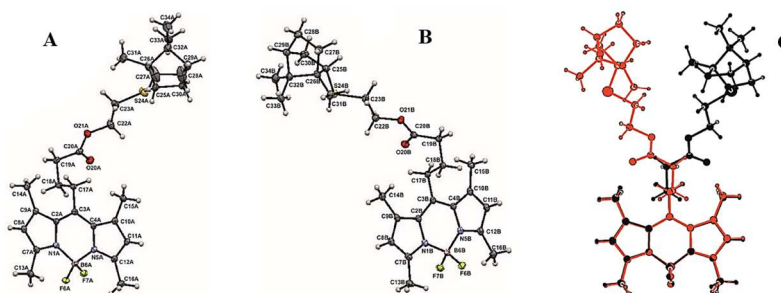


Рисунок 7. Геометрия конформеров (А, В) в кристалле **59** и их наложение (С)

Поскольку для продолжения наших исследований требовалось увеличить практические выходы конъюгатов, был проведен подбор условий этерификации, результаты которого представлены в таблице 1.

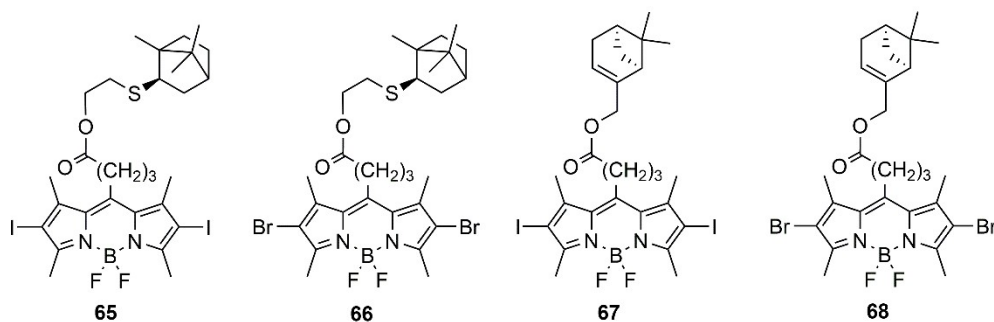
Таблица 1. Синтез конъюгата **62** в гетеро- (DCM) и гомогенной (DMF) среде

Растворитель	Вариант №	Кол-ва реагентов, экв.			Кол-во спирта 28, экв.	Время выдержки до добавления спирта 28, мин	Время реакции, ч	Выход, %
		DMAP	HATU	DIPEA				
DCM	1	1	3	—	1.2	—	5	71
	2	1	3	—	1.2	—	3	70
	3	—	3	1	1.2	—	3	65
	4	1	3	1	1.2	—	3	73
	5	1	1.5	1	1.5	—	3	75
	6	1.3	1.5	1	1.5	—	3	77
	7	1.3	1.5	2	1.5	—	3	80
	8	1.3	1.5	3	1.5	—	3	91
	9	1.3	1.5	3	1.5	—	4	82
	10	1.3	1.5	3	1.5	—	5	73
DMF	11	1.3	1.5	3	1.5	10	3	89
	12	1.3	1.5	3	1.5	20	3	95
	13	1.3	1.5	3	1.5	30	3	90

Сочетание реагентов HATU и DMAP для этих целей не является классическим и не описано в литературе. Наиболее часто в дополнение к HATU применяется *N,N'*-диизопропилэтиламин (DIPEA) в DMF, когда применение DCM приводит к образованию гетерогенной системы.

Установлено, что реакция этерификации в гомогенной среде (№12) позволяет получить максимальный (95%) выход соединения **62**. В этом случае также используется в два раза меньшее количество дорогостоящего HATU. Однако в синтезе некоторых конъюгатов большую эффективность обнаружил вариант №8 в гетерогенной среде.

Для изучения терапевтического потенциала конъюгатов, а именно возможности их применения в качестве фотосенсибилизаторов в рамках фотодинамической терапии, на основе синтезированных нами конъюгатов в Институте химии растворов им Г.А. Крестова РАН д.х.н., проф. Антиной Е.В. и к.х.н. Гусевой Г.Б. была получена серия галогензамещенных соединений **65-68**, поскольку известно, что введение тяжелых атомов в β, β' -положения люминофора увеличивает квантовые выходы генерации синглетного кислорода.

Рисунок 8. Структурные формулы галогензамещенных красителей **65-68**

Соединение **65** с выходом 46% получено в реакции конъюгата **62** с *N*-иодсукцинимидом (Схема 5, *i*). В нашей лаборатории была исследована возможность синтеза этого соединения

65 из кислоты **69** по разработанной методике этерификации (Схема 5, *ii*). Однако при очистке продукта обнаружено образование трудноразделимой смеси четырех соединений, из которой нам не удалось выделить конъюгат **65** в чистом виде, хотя при анализе данной смеси методами ^1H ЯМР-спектроскопии и хромато-масс-спектрометрии подтверждено образование продукта требуемой структуры.

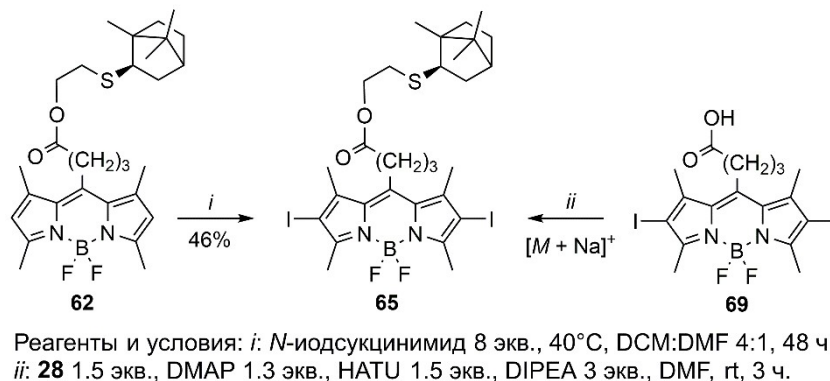


Схема 5

Учитывая тот факт, что описанные выше конъюгаты являются гидрофобными, что затрудняет проведение биологических испытаний, нами была поставлена задача разработки водорастворимых соединений.

Использование для этой цели дисульфанилзамещенного люминофора **50** оказалось малоэффективным, поскольку выделить целевой продукт не удалось. Поэтому нами был разработан дизайн конъюгатов катионного типа — четвертичных аммонийных солей (ЧАС), путем введения в структуру соединений синтетически «удобного» фрагмента диметиламинопропиламина (DMAPA), входящего в состав известного лекарственного средства Мирамистин **70** (Рис. 9).

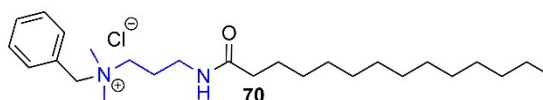


Рисунок 9. Структурная формула Мирамистина **70**

Это обусловлено тем, что ЧАС обладают хорошей растворимостью в воде и противомикробным действием. Нам также представлялось интересным попробовать ввести фрагмент данного амина в структуру конъюгатов с люминофорами BODIPY. Однако на первом этапе этой работы нам требовалось провести биологические испытания, подтверждающие перспективность дизайна ЧАС на основе монотерпеноидов. При этом полученные соединения содержали бы вместо бензольного кольца остаток природного терпеноида, что, явилось бы очевидным преимуществом в плане «зеленой химии». В результате нами была получена и расширена серия ЧАС с одним и двумя терпеновыми фрагментами (Схема 6).

Реагенты и условия: *i*: SOCl_2 1 экв., *rt*, 5 ч; *ii*: 1) DMAPA 1 экв., DCM, *rt*, 3 ч; 2) NaHCO_3 , 2 экв., *rt*, 30 мин; *iii*: DMAPA 1 экв., *p*-TsOH 0.2 экв., 140°C , PhMe, 20 ч; *iv*: CBr_4 1 экв., PPh_3 , 1 экв., *rt*; *v*: **38** 3 экв., DCM, *rt*, 3 ч; *vi*: **38**, **39**, **79d-g** 3 экв., DCM, *rt*, 3 ч.

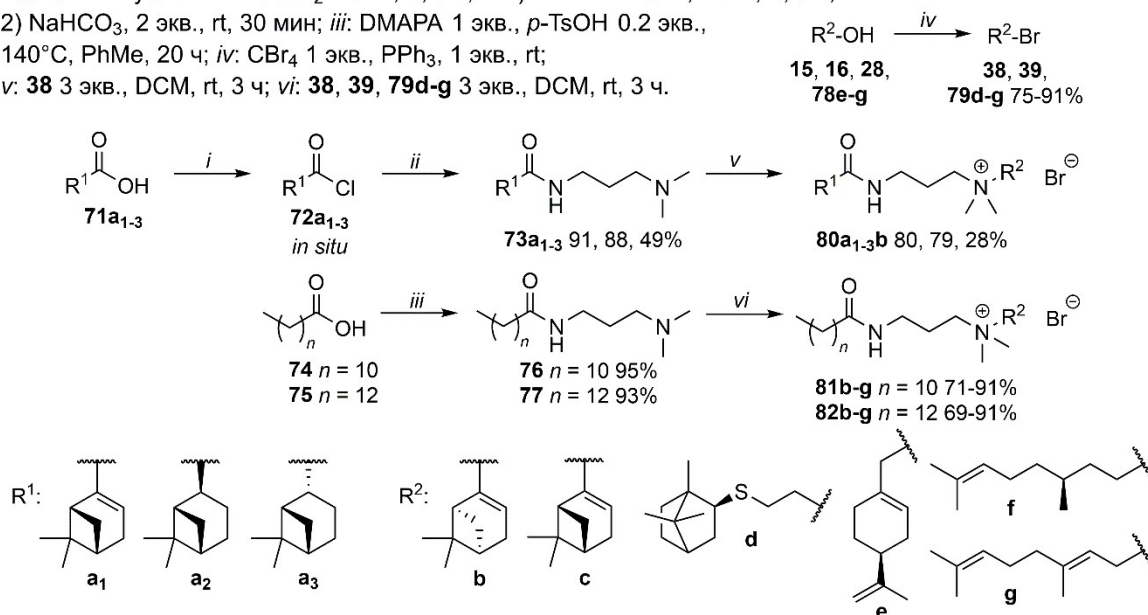
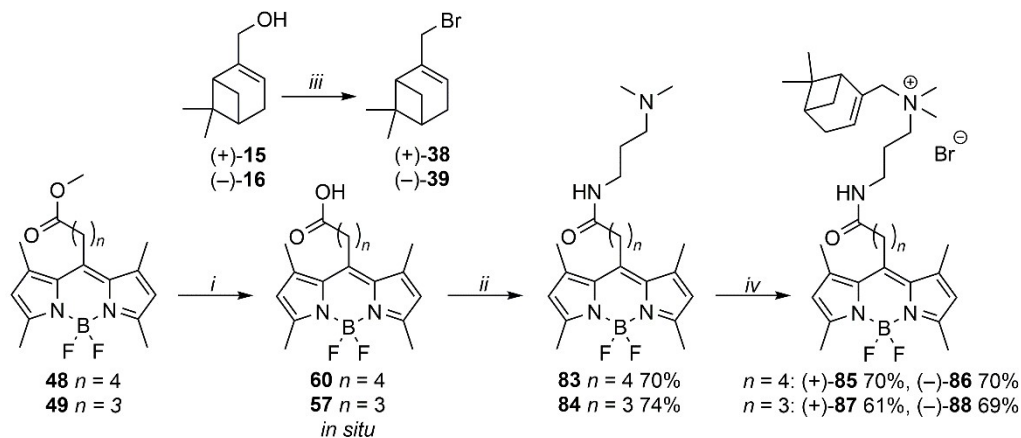


Схема 6

Для получения искоемых солей синтезировали соответствующие терпенилбромиды по адаптированной реакции Аппеля. Нами также подобрано оптимальное количество терпенилбромидов в реакции алкилирования, где использование трехкратного избытка реагента оказалось наиболее эффективным.

В результате биологических испытаний было обнаружено, что только ЧАС с одним терпеновым фрагментом обладают выраженной противомикробной активностью. Поэтому далее вводили DMAPA в структуру конъюгатов, поскольку их исследование позволило бы нам не только определить влияние заряженного фрагмента на свойства соединений, но и использовать их в диагностических целях. Так, в четыре стадии были получены соединения **85-88** с выходами 61-70% (Схема 7).



Реагенты и условия: *i*: 1) 0.1 н NaOH, *i*-PrOH, *rt*, 1 ч; 2) 0.1 н HCl, PhMe, *rt*; *ii*: DMAPA 1 экв., HATU 1.5 экв., DMAP 1.3 экв., DIPEA 3 экв., DCM, *rt*, 3 ч; *iii*: CBr_4 1 экв., PPh_3 1 экв., *rt*; *iv*: **38** или **39** 3 экв., DCM, *rt*, 3 ч.

Схема 7

Амидирование кислот **57** и **60** выполняли по разработанной нами методике этерификации в DCM, что подтверждает ее эффективность для этой цели. Выделение ациламидов **83** и **84** с выходами 70-74% выполнено методом обращенно-фазовой хроматографии на силикагеле C18, поскольку наблюдалась их необратимая адсорбция на «обычном» силикагеле вследствие высокой полярности этих соединений. Аналогично были выделены конъюгаты **85-88**, которые действительно характеризовались высокой растворимостью в водных средах, в отличие от соединений без заряженного фрагмента.

На следующем этапе работы нами была расширена серия конъюгатов на основе α -замещенных люминофоров (Схема 8). Соединения **89, 90, 93-95** получены в одну стадию с выходами 32-78%. Низкие выходы соединений **90** (45%) или **95** (32%) объясняется или образованием смеси нескольких веществ по данным ТСХ, или деструкцией люминофора.

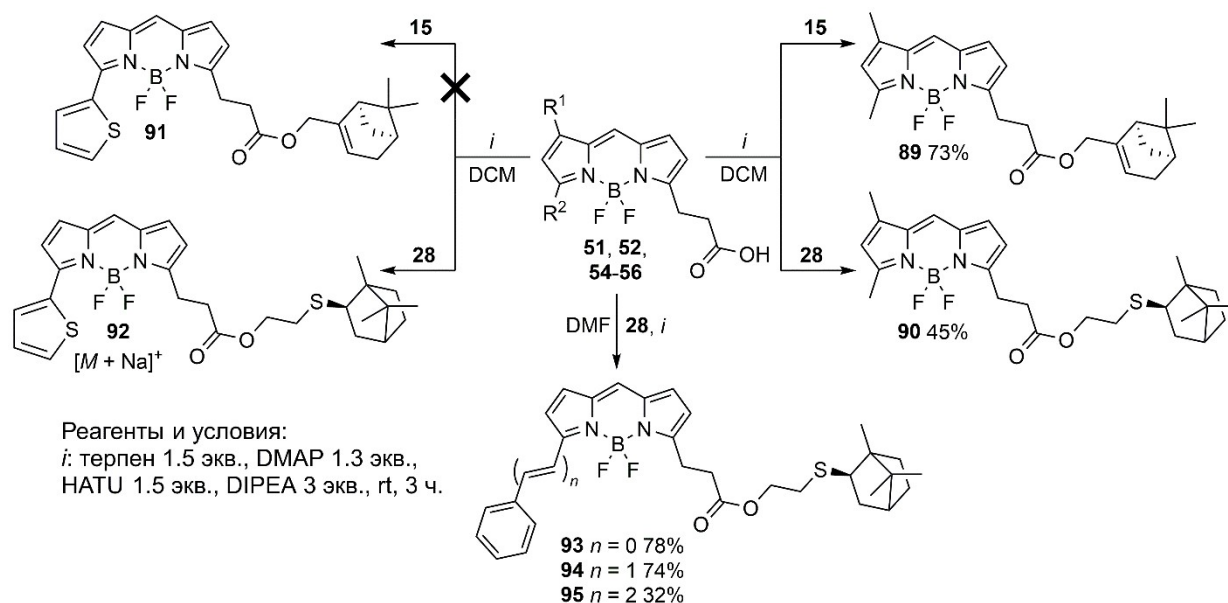


Схема 8

Были также предприняты попытки синтеза конъюгатов **91** и **92** с тиенильным фрагментом в α' -положении. В реакции люминофора **52** с (+)-миртенолом **15** не было обнаружено образования требуемого продукта ни в гетеро-, ни в гомогенной среде. Успешной оказалась реакция этого люминофора с изоборнантиозтанолом **28** в гетерогенной среде. Однако для соединения **92** обнаружена нестабильность в ходе колоночной хроматографии, что затрудняет его выделение в чистом виде. Об образовании производного **92** служат данные ^1H ЯМР-спектроскопии и хромато-масс-спектрометрии, полученные для реакционной смеси.

Безрезультативной также оказалась реакция алкилирования азотсодержащего люминофора **53**. По-видимому, наличие реакционноспособного тиенильного фрагмента в структуре люминофоров **52** и **53** обуславливает их высокую нестабильность, что требует разработки новых «мягких» синтетических условий.

Таким образом, впервые были разработаны синтетические подходы к получению конъюгатов монотерпеноидов с люминофорами BODIPY различного строения. В ходе исследования синтезировано 44 новых соединения, структура которых установлена при помощи комплекса спектральных методов.

Исследование возможности практического применения конъюгатов монотерпеноидов с люминофорами

Полученные конъюгаты были изучены нами методом конфокальной микроскопии на предмет возможности их использования в качестве инструментов биовизуализации различных патологических процессов. Кроме того, один из конъюгатов, несущий в качестве терпенового компонента соединение-лидер по противогрибковой активности, был использован нами для изучения механизма противогрибкового действия этого тиотерпеноида. Важной точкой приложения практически полезных свойств конъюгатов, несущих атомы галогена, оказалась возможность генерации ими синглетного кислорода в условиях облучения, что демонстрирует их потенциал как агентов фотодинамической терапии. Следует подчеркнуть, что практически во всех аспектах конъюгаты люминофоров с терпеноидами проявили себя лучше, чем исходные люминофоры, что, очевидно, связано с высокой мембранотропностью этого класса соединений.

Изучение клеток бактерий различного типа при помощи конъюгатов показало, что *мезо*-замещенные соединения могут быть использованы для дифференциальной экспресс-диагностики в плане возможности отличить грамположительные бактерии от грамотрицательных (Рис. 10), поскольку введение терпеноида в структуру люминофоров значительно повышало скорость проникновения красителей внутрь только грамположительных бактерий.

Важным свойством водорастворимых конъюгатов с катионным фрагментом оказалась их способность проникать

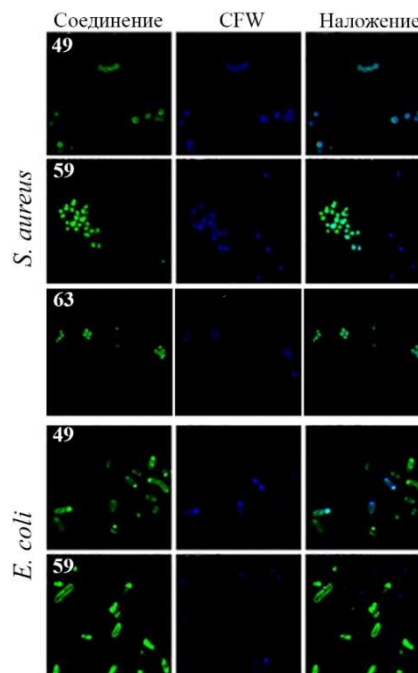


Рисунок 10.

Биовизуализация бактерий

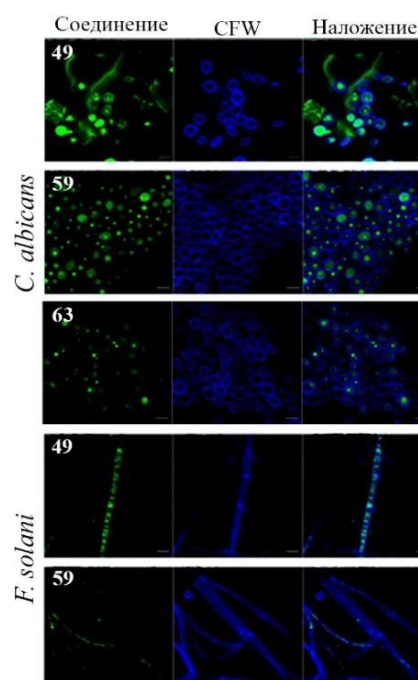


Рисунок 11.

Биовизуализация грибов

в биопленки, представляющие собой прочные консорциумы бактерий и грибов, что может быть использовано при разработке новых антибактериальных и антимикотических препаратов

Прекрасные результаты показали полученные конъюгаты для биовизуализации дрожжевых и мицелиальных грибов (Рис. 11). Поскольку введение терпеноида в структуру люминофоров не только улучшает проникновение красителей внутрь клеток, но и в некоторых случаях меняет предпочтительную мишень для окрашивания по сравнению с исходными люминофорами, это открывает возможность для применения терпеновых конъюгатов для дифференцирования клеток бактерий и грибов при смешанных инфекциях. В случае дрожжевых грибов исходные люминофоры обнаруживались в основном в цитоплазматическом содержимом, тогда как терпеновые конъюгаты были связаны с ядром клеток. При визуализации мицелиальных грибов терпеновые конъюгаты обнаруживались только в определенных местах, в то время как исходные соединения окрашивали всю длину грибов. Оказалось, что введение фрагмента изоборнантиоэтанола в структуру мезо-замещенных конъюгатов также способствует проникновению красителей внутрь зрелых клеток грибов (Рис. 12), отличающихся от молодых повышенным содержанием хитина в клеточной мембране. Это подтверждалось и в случае α -замещенных соединений, где конъюгат с фрагментом изоборнантиоэтанола обнаружил лучшую проникающую способность, связываясь с органеллами грибов. При помощи конъюгатов нами был продемонстрирован механизм биологического действия изоборнантиоэтанола, который из огромного числа протестированных тиотерпеноидов, явился соединением-лидеров по противогрибковой активности.

Исследование терпеновых конъюгатов в экспериментах с нормальными и опухолевыми клетками млекопитающих показало, что они представляют собой перспективные инструменты для биовизуализации не

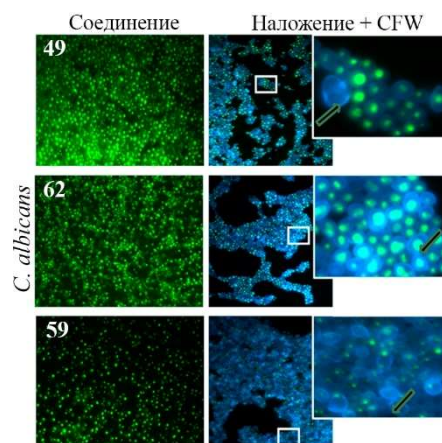


Рисунок 12. Биовизуализация грибов. Стрелками показано проникновение в клетки зрелых грибов

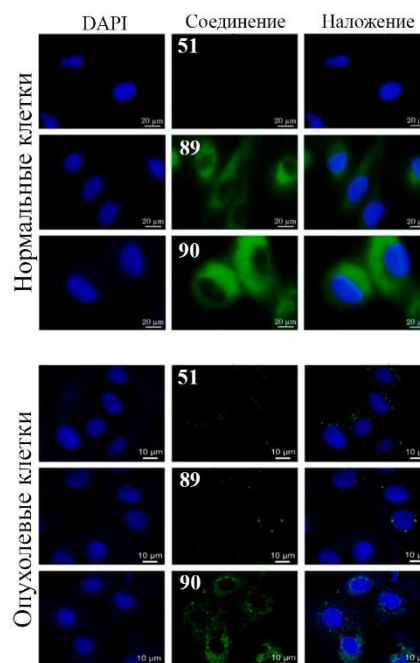


Рисунок 13.

Биовизуализация нормальных и опухолевых клеток

только бактерий и грибов, но и клеток млекопитающих, так как с их помощью оказалось возможным выявлять трансформированные (опухолевые) клетки (Рис. 13), которые демонстрируют более высокую скорость метаболизма по сравнению с нетрансформированными (нормальными) клетками. Оказалось, что и исходные люминофоры, и полученные конъюгаты накапливаются в митохондриях и в лизосомах. Колокализация между конъюгатом и специфическими красителями для лизосом была относительно высокая — 74%, для митохондрии колокализация была слабее — 45%. В этих же условиях исходный BODIPY почти не проявлял колокализации ни в лизосомах (15%), ни в митохондриях (18%). Таким образом, по интенсивности проникновения конъюгата с терпеновым фрагментом в лизосомы, можно судить о развитии раковой опухоли.

Возможность применения галогенированных конъюгатов в качестве фотосенсибилизаторов в рамках фотодинамической терапии была установлена в отношении грибов в условиях облучения и без него (Рис. 14). Оказалось, что после облучения галогензамещенный конъюгат интенсивно подавлял деление клеток грибов вследствие образования синглетного кислорода, тогда как исходный конъюгат (без атомов иода) не обнаруживал никакого эффекта.

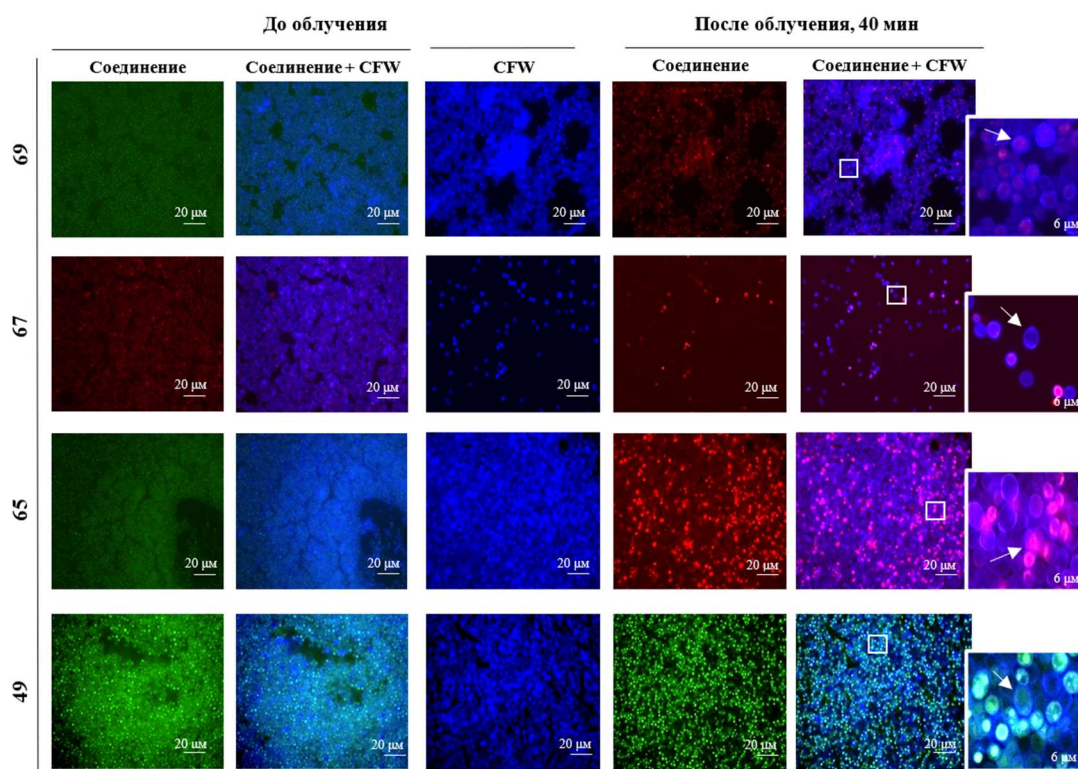


Рисунок 14. Биовизуализация дрожжевых грибов *C. albicans* в условиях облучения (>400 нм) и без него. Стрелками показано проникновение в клетки зрелых грибов

Таким образом, нами показано, что конъюгаты 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.

Автор выражает искреннюю благодарность своему научному руководителю д.х.н., проф., чл.-корр. АН РТ *Никитиной Л.Е.* за наставничество, постоянную поддержку, всестороннюю помощь и неоценимый вклад, внесенный в данную работу и развитие личности соискателя, к.х.н. *Павельеву Р.С.* за помощь и наставничество на первых этапах научно-исследовательской деятельности соискателя, д.х.н., проф. *Антиной Е.В.* и к.х.н. *Гусевой Г.Б.* за предоставление исходных люминофоров и изучение фотохимических свойств их конъюгатов с монотерпеноидами, д.х.н. *Рубцовой С.А.*, к.х.н. *Изместьеву Е.С.* и к.х.н. *Пестовой С.В.* за наработку изоборнантиозанола, использованного в синтезе некоторых конъюгатов, к.х.н. *Фроловой Л.Л.* за получение и предоставление терпеновых спиртов каранового, пинанового и камфанового рядов, к.б.н., доц. *Лисовской С.А.* за проведение исследований на грибах, д.м.н., проф., чл.-корр. АН РТ *Бойчуку С.В.* за изучение конъюгатов на клетках млекопитающих, д.б.н., доц., чл.-корр. АН РТ *Каюмову А.Р.* за проведение исследований на бактериях, д.х.н., проф. *Клочкову В.В.* за регистрацию ЯМР-спектров, к.х.н. *Лодочниковой О.А.* за выполнение РСА, к.х.н. *Бабаеву В.М.* за проведение исследований методом ESI-HRMS.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Впервые синтезирован новый класс соединений — конъюгаты монотерпеноидов с мезо- и α -замещенными бородинпиррометеновыми люминофорами.
2. Разработан метод синтеза терпенилбромидов путем адаптации реакции Аппеля. Обнаружено, что выполнение реакции без использования растворителя позволяет получать с высокими выходами терпенилбромиды, на основе которых синтезирована серия новых монотерпеноидов.
3. Разработана оригинальная методика этерификации с участием терпеновых спиртов и BODIPY люминофоров с использованием комплекса реагентов DMAP/HATU/DIPEA.
4. Разработан синтетический подход к получению водорастворимых катионных конъюгатов путем введения в структуру соединений фрагмента диметиламинопропиламина. Показана эффективность разработанной методики для амидирования бородинпиррометеновых кислот.
5. Впервые синтезирована серия новых четвертичных аммонийных солей с одним и двумя терпеновыми фрагментами на основе диметиламинопропиламина, являющихся структурными аналогами известного противомикробного препарата Мирамистин. Обнаружена высокая

противогрибковая и антибактериальная активность соединений с одним терпеновым фрагментом.

6. В ряду биологически активных монотерпеноидов определены наиболее перспективные синтоны для конъюгирования с люминофорами: (+)- и (–)-миртенолы, изоборнантиоэтанол и (+)-пиненилтиоэтанол.

7. Показана возможность использования конъюгатов монотерпеноидов с люминофорами BODIPY в качестве инструментов для визуализации клеток различного типа и диагностики патологических процессов.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

Статьи в рецензируемых научных изданиях:

1. Никитина, Л.Е. Новые аспекты использования биологически активных тиотерпеноидов пинанового ряда / Л.Е. Никитина, С.В. Киселев, В.А. Старцева, О.А. Лодочникова, А.А. Рахматуллина, И.В. Федюнина, **И.Р. Гильфанов** // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2019. – № 5. – С. 1031-1035.

2. Guseva, G.B. Design, spectral characteristics and possibilities for practical application of BODIPY FI-labeled monoterpenoid // Guseva G.B., E.V. Antina, M.B. Berezin, R.S. Pavelyev, A.R. Kayumov, O.V. Ostolopovskaya, **I.R. Gilfanov**, L.L. Frolova, A.V. Kutchin, R.F. Akhverdiev, S.A. Lisovskaya, E.Y. Trizna, O.A. Lodochnikova, D.R. Islamov, S.V. Efimov, V.V. Klochkov, I.A. Khodov, S.V. Boichuk, L.E. Nikitina // ACS Applied BioMaterials. – 2021. – V. 4, No. 8. – P. 6227-6235.

3. Guseva, G.B. Conjugate of *meso*-carboxysubstituted-BODIPY with thioterpenoid as an effective fluorescent probe: synthesis, structure, spectral characteristics, and molecular docking / G.B. Guseva, E.V. Antina, M.B. Berezin, A.A. Ksenofontov, P.S. Bocharov, A.S. Smirnova, R.S. Pavelyev, **I.R. Gilfanov**, S.V. Pestova, E.S. Izmesh'ev, S.A. Rubtsova, A.R. Kayumov, S.V. Kiselev, Z.R. Azizova, O.V. Ostolopovskaya, S.V. Efimov, V.V. Klochkov, I.A. Khodov, L.E. Nikitina // Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. – 2022. – V. 268. – Article 120638.

4. **Gilfanov, I.R.** *N*-(((1*S*,5*R*)-6,6-Dimethylbicyclo[3.1.1]hept-2-en-2-yl)methyl)-3-(((1*R*,5*S*)-6,6-dimethylbicyclo[3.1.1]hept-2-ene/ane-2-carboxamido)-*N,N*-dimethylpropan-1-aminium bromide / I.R. Gilfanov, R.S. Pavelyev, L.E. Nikitina, L.L. Frolova, A.V. Popov, I.Z. Rakhmatullin, V.V. Klochkov, S.A. Lisovskaya, E.Yu. Trizna, D.Yu. Grishaev, A.R. Kayumov // Molbank. – 2023. – V. 2023. – Article M1592.

5. Nikitina, L.E. *N*-(((1*S*,5*R*)-6,6-Dimethylbicyclo[3.1.1]hept-2-en-2-yl)methyl)-3-dodecan/tetradecanamido-*N,N*-dimethylpropan-1-aminium bromide / L.E. Nikitina, **I.R. Gilfanov**, R.S. Pavelyev, S.A. Lisovskaya, E.Y. Trizna, I.Z. Rakhmatullin, V.V. Klochkov, R.R. Davletshin, O.B.

Babaeva, A.I. Kolesnikova, O.V. Ostolopovskaya, L.L. Frolova, A.R. Kayumov // Molbank. – 2023. – V. 2023. – Article M1704.

6. **Гильфанов, И.Р.** Синтез производных миртенола с фрагментами окси-, amino- и меркаптоэтанола и их противогрибковая активность / И.Р. Гильфанов, Р.С. Павелъев, Л.Е. Никитина, С.А. Лисовская, В.А. Старцева, И.В. Федюнина, О.В. Остолоповская, Е.М. Колесникова, Ф.С. Шарифуллин, Р.Ф. Ахвердиев, А.В. Герасимов, Е.А. Сарбазян, А.В. Толмачева, А.Ю. Шарифуллина // Вестник технологического университета. – 2023. – Т. 26, № 11. – С. 160-164.

7. **Гильфанов, И.Р.** Синтез конъюгатов с люминофорами BODIPY / И.Р. Гильфанов, Р.С. Павелъев, Л.Е. Никитина, Е.М. Колесникова, Д.П. Герасимова, Л.В. Французова, О.Т. Шипина, А.А. Александров, Е.А. Сарбазян, А.В. Герасимов // Вестник технологического университета. – 2024. – Т. 27, № 9. – С. 23-27.

8. Guseva, G.B. A novel terpene-BODIPY conjugates based fluorescent probes: Synthesis, spectral properties, stability, penetration efficiency into bacterial, fungal and mammalian cells / G.B. Guseva, Y.V. Ereemeeva, A.A. Ksenofontov, E.V. Antina, **I.R. Gilfanov**, S.A. Lisovskaya, E.Y. Trizna, A.R. Kayumov, O.B. Babaeva, S.V. Boichuk, P.D. Dunaev, V.V. Klochkov, I.Z. Rakhmatullin, L.E. Nikitina // Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. – 2024. – V. 327. – Article 125387.

Материалы конференций:

1. **Гильфанов, И.Р.** Новые аспекты использования биологически активных тиотерпеноидов пинанового ряда / И.Р. Гильфанов, В.А. Старцева, С.В. Киселев, Л.Е. Никитина // XXVI Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов–2019» (Москва, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, 08-12 апреля 2019 г.): сб. тез. докл.. – М: Издательство «Перо», 2019. – С. 525.

2. **Гильфанов, И.Р.** Синтез и изучение биологической активности тиотерпеноидов борнанового ряда / И.Р. Гильфанов, В.А. Старцева, С.А. Лисовская, Л.Е. Никитина // XXVII Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов–2020» (Москва, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, 10-27 ноября 2020 г.): сб. тез. докл.. – М: Издательство «Перо», 2020. – С. 734.

3. **Гильфанов, И.Р.** Синтез и антиагрегационная и антикоагуляционная активность пинанилсульфоксида / И.Р. Гильфанов, Л.Е. Никитина, В.А. Старцева, С.В. Киселев // I Межвузовская научно-практическая конференция «Химия в медицине: опыт, проблемы, перспективы» (Тверь, Тверской государственный медицинский университет, 18 сентября 2020 г.): сб. тез. докл.. – Тверь: Издательство ТГМУ, 2020. – С. 66.

4. **Гильфанов, И.Р.** Синтез и противогрибковая активность серосодержащих терпеноидов борнанового ряда / И.Р. Гильфанов, Л.Е. Никитина, В.А. Старцева, С.А. Лисовская // I Межвузовская научно-практическая конференция «Химия в медицине: опыт,

проблемы, перспективы» (Тверь, Тверской государственный медицинский университет, 18 сентября 2020 г.): сб. тез. докл. – Тверь: Издательство ТГМУ, 2020. – С. 67-68.

5. **Гильфанов, И.Р.** Разработка новых эффективных агентов для борьбы с биопленками грибов *Candida albicans* / И.Р. Гильфанов, Л.Е. Никитина // VII Международный молодежный научный медицинский форум «Белые цветы» (Казань, Казанский государственный медицинский университет, 08-10 апреля 2020 г.): сб. тез. докл. – Казань: Издательство КГМУ, 2020. – С. 715.

6. Nikitina, L.E. Development of approaches to a new type of antithrombotic drugs based on sulfur-containing monoterpenoids / L.E. Nikitina, S.V. Kiselev, Z.R. Azizova, R.S. Pavelyev, **I.R. Gilfanov**, A.A. Ksenofontov, P.S. Bocharov, E.V. Antina, O.V. Ostolopovskaya, M.A. Khelkhal, V.V. Klochkov, A.R. Kayumov // V Российская конференция по медицинской химии с международным участием «MedChem-Russia 2021» (Волгоград, 16-19 мая 2021 г.): сб. тез. докл. – Волгоград: Издательство ВолгМГУ, 2021. – С. 144.

7. Фролова, Л.Л. Синтез и противогрибковая активность производных миртан(ен)овых кислот / Л.Л. Фролова, **И.Р. Гильфанов**, С.А. Лисовская, Л.Е. Никитина // XII Всероссийская научная конференция «Химия и технология растительных веществ» (Киров, 29 ноября – 02 декабря 2022 г.): сб. тез. докл. – С. 221.

8. Никитина, Л.Е. BODIPY конъюгаты с терпеновым фрагментом как флуоресцентные сенсоры для биологических систем / Л.Е. Никитина, **И.Р. Гильфанов**, С.А. Лисовская, О.В. Остолоповская, Р.С. Павельев, С.И. Гайсин, А.Р. Каюмов // XII Всероссийская научная конференция «Химия и технология растительных веществ» (Киров, 29 ноября – 02 декабря 2022 г.): сб. тез. докл. – С. 143.

9. **Гильфанов, И.Р.** Синтез BODIPY конъюгатов с монотерпеноидами / И.Р. Гильфанов, Л.Е. Никитина, Р.С. Павельев, Е.М. Колесникова // IV Научно-практическая конференция «Синтез и перспективы использования новых биологически активных терпеноидов» (Казань, Казанский государственный медицинский университет, 23-25 мая 2023 г.): сб. тез. докл. – Казань: Издательство КГМУ, 2023. – С. 52.

10. **Гильфанов, И.Р.** Синтез и противомикробная активность аналогов мирамистина на основе терпеноидов / И.Р. Гильфанов, Л.Е. Никитина, Р.С. Павельев, С.А. Лисовская, Л.Л. Фролова, Е.Ю. Тризна, А.Р. Каюмов // IV Научно-практическая конференция «Синтез и перспективы использования новых биологически активных терпеноидов» (Казань, Казанский государственный медицинский университет, 23-25 мая 2023 г.): сб. тез. докл. – Казань: Издательство КГМУ, 2023. – С. 69.

11. **Гильфанов, И.Р.** Изучение механизма антиагрегационного и противогрибкового действия тиотерпеноидов с применением метода молекулярного докинга / И.Р. Гильфанов, Л.Е. Никитина, Е.М. Колесникова, А.А. Ксенофонтов, П.С. Бочаров // Международный форум «Kazan Digital Week 2024» (Казань, 09-11 сентября 2024 г.): сб. тез. докл. – С. 830-837.

12. Никитина, Л.Е. BODIPY конъюгаты с терпеновым фрагментом как флуоресцентные маркеры для медицинской диагностики / Л.Е. Никитина, **И.Р. Гильфанов**, С.А. Лисовская, А.Р. Каюмов, Е.В. Антина, Г.Б. Гусева // XIII Всероссийская научная конференция «Химия и технология растительных веществ» (Сыктывкар, 28 мая – 01 июня 2024 г.): сб. тез. докл.. – С. 140.

13. **Гильфанов, И.Р.** Синтез и изучение биологической активности катионных конъюгатов монотерпеноидов / И.Р. Гильфанов, А.С. Симакова, Л.Е. Никитина // Межрегиональная научно-практическая конференция «Фундаментальные и прикладные аспекты современной эпидемиологии и инфекционных болезней» (Казань, 05-06 июня 2025 г.): сб. тез. докл.. – Казань: Издательство ФБУН КНИИЭМ Роспотребнадзора, 2025. – С. 57-58.

Патенты на изобретение:

1. Патент №2818914 С1 Российская Федерация, МПК С07С 233/36, С07С 323/41, А61Р 31/02 Четвертичные аммониевые соединения на основе терпенов, обладающие противомикробной активностью : №2023131984 : заявл. 05.12.2023 : опубл. 07.05.2024. / Л.Е. Никитина, Р.С. Павельев, **И.Р. Гильфанов**, С.А. Лисовская, А.Р. Каюмов, Е.Ю. Тризна, О.В. Остолоповская; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет». – С. 19.

2. Патент №049920 В1 Евразийское патентное ведомство, МПК А61К 31/10, А61Р 31/10, А61Р 7/02, С07С 323/13 Средство для лечения грибковых воспалительных заболеваний кожи и ее придатков или для лечения тромбозов и способ его получения : №202391140 : заяв. 05.12.2023 : опубл. 22.05.2025. / Л.Е. Никитина, С.А. Лисовская, Р.С. Павельев, О.В. Остолоповская, **И.Р. Гильфанов**, О.Г. Шевченко, Е.С. Измestьев, С.В. Пестова, С.А. Рубцова, А.В. Самородов, И.В. Акулина, И.В. Федюнина, А.Р. Каюмов; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук»; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – С. 14.