

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

Иванкина Дмитрия Игоревича

«Синтез монотерпеноидсодержащих производных тиазолидин-2,4-диона и тиазолидин-4-она и изучение их биологической активности», на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности

1.4.3 – Органическая химия.

Актуальность темы исследования.

Диссертационная работа Иванкина Дмитрия Игоревича посвящена синтезу монотерпеноидзамещенных тиазолидин-2,4-дионов и тиазолидин-4-онов. Тиазолидиновое ядро в виде тиазолидин-2,4-диона и тиазолидин-4-она является одной из популярных фармакофорных групп с широким спектром биологической активности. Также модификация таких гетероциклических систем монотерпеновыми фрагментами получила большое распространение в медицинской химии. Скудность информации о монотерпеноидзамещенных производных тиазолидина обуславливает необходимость синтеза, а также разработку подходов к синтезу некоторых из них. Выбор областей применимости был распространен на противоязвенную, сахароснижающую и ингибирующую (по отношению к TDP1) активности. Принимая во внимание значимость исследований и их результаты, исследование можно без сомнений считать **актуальным**.

Характеристика диссертации.

Работа изложена на 129 страницах машинописного текста, содержит 88 схема, 13 рисунков, 12 таблиц. Работа состоит из списка используемых сокращений, введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и списка цитируемой литературы (110 литературных источников).

Литературный обзор был посвящен синтезу различных замещенных тиазолидин-2,4-дионов и тиазолидин-4-онов. Для тиазолидин-2,4-диона представлены его синтез и способы функционализации по положениям 3, 5, а также 3 и 5. В случае тиазолидин-4-онов показаны разнообразные способы получения 2-, 3-, 2,3- и 2,3,5-замещенных соединений. Также в конце раздела присутствует небольшой обзор, посвященный биологической активности некоторых представителей замещенных тиазолидин-2,4-онов и тиазолидин-4-онов.

Обсуждение результатов содержит в себе синтез монотерпеноидзамещенных тиазолидин-2,4-дионов, синтез монотерпеноидзамещенных тиазолидин-4-онов, а также анализ результатов исследований биологических испытаний синтезированных соединений. Материал раздела хорошо структурирован и содержит все необходимые схемы и таблицы. Достоверность полученных результатов подтверждается данными ^1H и ^{13}C ЯМР, масс-спектрометрии, РСА и элементного анализа.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы.

Автором впервые синтезированы 3-/5-монотерпензамещенные и 3,5-бис-монотерпензамещенные тиазолидин-2,4-дионы. Осуществлен синтез тиазолидин-4-онов с монотерпеновыми заместителями в положениях 2 и/или 3. Соискателем были впервые синтезированные 1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-оны (спиротиазолидин-4-оны) с монотерпеновыми заместителями в положениях 8 и/или 4.

Также автором было получено достаточно большое количество соединений с ингибирующей активностью по отношению к ферменту репарации ДНК человека TDP1 и противоязвенной активностью, что представляет собой большую практическую значимость.

По содержанию диссертации возникли следующие *вопросы и замечания*:

1) При синтезе соединения **159i** в реакции конденсации тиазолидин-2,4-диона с альдегидом (–)-миртенам стандартную методику пришлось оптимизировать для достижения ненулевых выходов (схема 50). В мини-заключении соответствующей главы это объясняется ненасыщенностью используемого альдегида, однако до этого в работе есть примеры успешного применения и других ненасыщенных (**155**) и ароматических альдегидов (**158a-f**).

2) На схеме 58 соединение **170f** было получено со значительно меньшим выходом чем другие аналоги после чего автор меняет условия реакции и достигает лучших результатов. В работе это приводится как голый эмпирический факт, без обсуждений причин первоначальной неудачи и без обоснования выбора иных условий.

3) На схеме 64 при получении соединения **178e** также потребовалась оптимизация условий (таблица 5). Однако обсуждения достигнутых результатов нет. Почему был выбран избыток монотерпенового производного **152**, а не коммерчески доступного гидроксibenзальдегида?

4) На схеме 81 при проведении щелочного гидролиза метилового эфира карбоновой кислоты автор столкнулся с трудностями и только после проведения большого перебора условий (таблица 7) удалось достичь определённых успехов. В чем была трудность? Кроме того, возможно стоило исследовать активность гипогликемического действия данных соединений и в виде непосредственно метиловых эфиров, как условного пролекарства.

Во всех случаях целесообразно было бы приводить механизмы оптимизируемых реакций, обоснования альтернативных условий проведения и интерпретацию степени успешности применяемых методик.

5) В разделе “Анализ результатов биологической активности” хотелось бы видеть больше анализа взаимосвязи «структура - биологическая активность» полученных соединений. Например, чем автор объясняет столь высокую разницу в биологической активности полученных высоко гомологичных соединений **190c-h** (таблица 9) между собой и контрольного соединения **5**? Аналогично: соединения **159a-d** (таблица 10) и соединения **180a**, **180c** и **180d** (таблица 12).

6) В работе имеется незначительное количество опечаток и ошибок в номерах соединений, например:

- На схеме 48 (стр. 45) соединения **158a-c** должно быть **158a-f**.

Также неуместно видеть использование таких англицизмов как “билдинг блок” и “амидит”.

Сделанные замечания не носят принципиального характера и не влияют на значимость представленной работы. На основании вышеизложенного можно заключить,

что диссертационная работа Иванкина Дмитрия Игоревича «Синтез монотерпеноидсодержащих производных тиазолидин-2,4-диона и тиазолидин-4-она и изучение их биологической активности» является научно-квалифицированной работой, которая по поставленным задачам, актуальности, научной новизне и практической значимости полученных результатов соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (в редакции от 20.03.2021), а ее автор Иванкин Дмитрий Игоревич заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

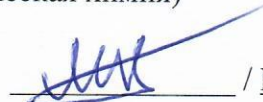
Официальный оппонент:

Заведующий лабораторией химии нуклеиновых кислот

ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН

кандидат химических наук, специальность:

1.4.9. - Биоорганическая химия (02.00.10 – Биоорганическая химия)



/ М.С. Купрюшкин

Подпись

ФИО

630090, г. Новосибирск, пр. ак. Лаврентьева, 8

Рабочий телефон: +7 923 243 2623

e-mail: kuprummax@gmail.com.

24.04.2024

Подпись к.х.н., зав. лаборатории химии нуклеиновых кислот Купрюшкина М.С. заверяю:

Ученый секретарь ФГБУН

Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН



Молашенко Е.Б.

Подпись

ФИО

24.04.2024