

УТВЕРЖДАЮ
Директор Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки Новосибирского
института органической химии им.
Н.Н. Ворожцова Сибирского
отделения Российской академии
наук (НИОХ СО РАН)



д.ф.м.н., профессор

Е.Г. Багрянская

« 14 » 11 2023

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН).

Диссертация Иванкина Дмитрия Игоревича «Синтез монотерпеноидсодержащих производных тиазолидин-2,4-диона и тиазолидин-4-она и изучение их биологической активности» выполнена в Лаборатории физиологически активных веществ НИОХ СО РАН (ФГБУН НИОХ СО РАН).

Соискатель Иванкин Дмитрий Игоревич работал в НИОХ СО РАН в Лаборатории физиологически активных веществ в должности лаборанта с сентября 2017 г. по сентябрь 2019 г., затем в должности инженера 1 категории с сентября 2019 г. по октябрь 2021 г. и в должности младшего научного сотрудника с октября 2021 г. по настоящее время.

В 2019 году Иванкин Дмитрий Игоревич окончил Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Факультет естественных наук по специальности 04.05.01 «Фундаментальная и прикладная химия», кафедра органической химии.

С «01» сентября 2019 года по настоящее время обучается в очной аспирантуре НИОХ СО РАН по научной специальности 04.06.01 «Химические науки» (приказ о зачислении № 76 от «09» августа 2019, специализация «Органическая химия».

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано ФГБУН НИОХ СО РАН в 2023 году.

Тема диссертационной работы утверждена на заседании Ученого Совета НИОХ СО РАН (протокол № 5 от «25» апреля 2023 г.).

Научный руководитель: д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна, ведущий научный сотрудник Лаборатории физиологически активных веществ НИОХ СО РАН.

Отзыв рецензента к.х.н., н.с. Лаборатории направленных трансформаций природных соединений НИОХ СО РАН Можайцева Евгения Сергеевича на диссертационную работу – положительный.

По итогам обсуждения диссертации принято следующее заключение:

Диссертационная работа Иванкина Д.И. посвящена направленной модификации гетероциклических соединений ряда тиазолидина монотерпеноидсодержащими фрагментами ациклического, моноциклического и бициклического строения.

Актуальность темы. Соединения тиазолидиновой структуры привлекают внимание исследователей в связи с широким спектром биологической активности. Причем часть из них нашла применение в медицине в качестве гипогликемических и антибактериальных агентов. Разнообразие в профиле фармакологической активности привлекло внимание исследователей к изучению указанной гетероциклической структуры в виде тиазолидин-2,4-диона и тиазолидин-4-она в различных направлениях, в том числе, к развитию исследований по ее направленной синтетической модификации.

Превращения тиазолидин-2,4-диона и тиазолидин-4-она с введением природных монотерпеноидных фрагментов ограничиваются единичными примерами. Структурное разнообразие монотерпеноидов в совокупности с широким спектром их фармакологического действия делает разработку современных методов и подходов к модификации указанных гетероциклических соединений введением фрагментов доступных монотерпеноидов актуальной и практически важной задачей.

Научная новизна работы. В процессе выполнения работы были впервые синтезированы 5-монотерпеноидзамещенные и 3,5-бис-монотерпеноидзамещенные тиазолидин-2,4-дионы. Были подобраны условия синтеза с использованием в качестве альдегидной компоненты монотерпеноидов различного строения (ациклические, моноциклические, бициклические, с альдегидной группой при насыщенном и ненасыщенном структурных мотивах).

Разработаны синтетические методики и осуществлен трехкомпонентный синтез ряда тиазолидин-4-онов с монотерпеноидными заместителями различного строения (ациклические, моноциклические и бициклические) в положениях 2 и/или 3. Подобраны

условия реакции, способствующие сохранению структуры лабильных монотерпеновых фрагментов.

Разработана методика синтеза 1-тиа-4,8-диазаспиро[4.5]декан-3-онов (спиротиазолидин-4-онов) с монотерпеноидными заместителями в положениях 8 и/или 4. Показаны границы применимости одnoreакторного формирования спиротиазолидин-4-онового фрагмента для монотерпеноидов различного строения (ациклические, моноциклические, бициклические галогениды, амины и альдегиды),.

Для синтезированных соединений впервые исследованы противоязвенные свойства, ингибирующая активность по отношению к ферменту репарации ДНК - TDP1 и агонистическая активность в отношении рецептора FFA1.

Теоретическая значимость работы

Полученный комплекс экспериментальных данных вносит существенный вклад в теоретические представления о диапазоне реакционной способности монотерпеноидов с различными функциональными группами и открывает возможности получения новых тиазолидин-2,4-дионов и тиазолидин-4-онов направленным введением монотерпеновых заместителей в различные положения тиазолидинового цикла.

Практическая значимость работы

Широкое варьирование реагентов и условий реакций привело к созданию химических библиотек ранее неизвестных биологически активных соединений. По результатам проведенного сотрудниками Лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН исследования в ряду 1-тиа-4,8-диазаспиро[4.5]декан-3-онов выявлены соединения, обладающие антиязвенным действием на индометациновой модели язвы желудка у крыс. По результатам изучения ингибирующей Tdp1 активности синтезированных соединений в Лаборатории биоорганической химии ферментов ИХБФМ СО РАН в ряду монотерпеноидзамещённых тиазолидин-4-онов и тиазолидин-2,4-дионов выявлены соединения с высокой таргетной активностью и низкой цитотоксичностью. По результатам скрининга эффекта соединений, сенсibiliзирующего цитотоксическое действие противоопухолевого препарата топотекана на опухолевые линии клеток, выявлена серия монотерпеноидзамещённых тиазолидин-4-онов, перспективных для дальнейшего исследования в качестве фармакологических агентов. Экспериментально выявлен ряд закономерностей “структура – биологическая активность”, позволяющих прогнозировать активность в ряду структурных аналогов.

Методология и методы исследования. В ходе выполнения работы применялись классические и современные методы органического синтеза. Разделение реакционных

смесей, выделение и очистка соединений осуществлялись методами колоночной хроматографии и кристаллизации. Структуры полученных соединений подтверждали физико-химическими методами анализа: ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения, элементный анализ, поляриметрия, определение температуры плавления, рентгеноструктурный анализ.

Достоверность результатов проведенных исследований. Степень достоверности обеспечена тщательностью проведения эксперимента и применением современных физико-химических методов исследования структур. Строение новых соединений доказано методами ^1H , ^{13}C ЯМР, масс-спектрометрии высокого разрешения, а для некоторых соединений и данными РСА. Достоверность результатов подтверждается независимой экспертизой опубликованных материалов в рецензируемых научных изданиях и апробацией на российских и международных конференциях.

Диссертационная работа соответствует специальности 1.4.3 «Органическая химия».

Полнота опубликования результатов. По теме диссертационной работы опубликовано 4 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, и 6 сообщений в виде тезисов докладов.

Список статей в рецензируемых журналах:

1. Synthesis, antiulcerative, and anti-inflammatory activities of new campholenic derivatives - 1,3-thiazolidin-4-ones, 1,3-thiazolidine-2,4-diones, and 1,3-thiazinan-4-ones / M. S. Borisova, D. I. Ivankin, D. N. Sokolov, O. A. Luzina, T. V. Rybalova, T. G. Tolstikova, N. F. Salakhutdinov // Chemical Papers. – 2021. – V. 75. – P. 5503–5514.
2. Дизайн, синтез и противовоспалительная активность новых производных 1-тиа-4,8-диазаспиро[4.5]декан-3-она / Д. И. Иванкин, М. С. Борисова, Д. Н. Соколов, О. А. Лузина, Т. Г. Толстикова, Н. Ф. Салахутдинов // Химико-фармацевтический журнал. – 2021. – Т. 55. – № 12. – С. 22-26.
3. Monoterpene substituted thiazolidin-4-ones as novel TDP1 inhibitors: synthesis, biological evaluation and docking / D. I. Ivankin, N. S. Dyrkheeva, A. L. Zakharenko, E. S. Ilina, T. O. Zarkov, J. Reynisson, O. A. Luzina, K. P. Volcho, N. F. Salakhutdinov, O. I. Lavrik // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2022. – V. 73. – P. 128909.
4. Novel TDP1 Inhibitors: Disubstituted Thiazolidine-2,4-Diones Containing Monoterpene Moieties / D. I. Ivankin, T. E. Kornienko, M. A. Mikhailova, N. S. Dyrkheeva, A. L. Zakharenko, Ch. Achara, J. Reynisson, V. M. Golyshev, O. A. Luzina, K. P. Volcho, N. F. Salakhutdinov, O. I. Lavrik // Int. J. Mol. Sci. – 2023. – V. 24 N. 4. – P. 3834.

Конференции, на которых представлены материалы диссертационной:

1. Д.И. Иванкин. Синтез новых производных 1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-она. Сборник тезисов в книге: Химия: материалы 57-й Международной научной студенческой конференции, С. 245. Новосибирск, Россия, 2019 г. (устный доклад)
2. D. I. Ivankin, M. S. Borisova, D. N. Sokolov, O. A. Luzina, T. G. Tolstikova, N. F. Salakhutdinov. Synthesis of novel derivatives of thiazolidine-2,4-dione and 1-thia-4,8-diazaspiro[4.5]decane-3-one. Сборник тезисов 4-й Российской Конференции по Медицинской Химии «МедХим-Россия 2019», С. 354, Екатеринбург, Россия, 2019 г. (стендовый доклад)
3. Д. И. Иванкин, М. С. Борисова, Д. Н. Соколов, О. А. Лузина, Т. Г. Толстикова, Н. Ф. Салахутдинов. Синтез новых производных тиазолидин-2,4-диона и 1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-она как противоязвенных агентов. Сборник тезисов докладов V Междисциплинарной конференции «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии», С. 39, Судак, Крым, РФ, 2019 г. (устный доклад)
4. D. Ivankin, A. Zakharenko, O. Luzina, O. Lavrik, N. Salakhutdinov. Synthesis of novel TDP1 inhibitors - thiazolidinones, thiazolidinediones containing terpenoid substituents. 7th International Electronic Conference on Medicinal Chemistry, sciforum-052414, 2020.
5. Д. И. Иванкин, А. Л. Захаренко, О. А. Лузина, О. И. Лаврик, Н. Ф. Салахутдинов. Синтез новых ингибиторов tdp1 – тиазолидинонов и тиазолидиндионов, содержащих терпеноидные заместители. MedChem-Russia Сборник тезисов докладов 5-й Российской конференции по медицинской химии с международным участием «МедХим-Россия 2021», С. 305, Волгоград, Россия, 2022 г. (стендовый доклад)
6. Д. И. Иванкин, О. А. Лузина, Н. Ф. Салахутдинов. Синтез некоторых производных фенилпропановых кислот, содержащих фрагменты 1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-она. Сборник тезисов докладов конференции Современные проблемы органической химии «СПОХ-2022», С. 90, Академгородок, Новосибирск, Россия, 2022 г. (устный доклад)

Личный вклад соискателя. Во всех публикациях вклад, внесенный соискателем в химическую часть исследования (выполнение экспериментальной работы, обсуждение результатов химического эксперимента и подготовку материала к публикации), является основным.

Личный вклад соискателя состоит в поиске, анализе и обобщении научной литературы по теме диссертации. Автор принимал непосредственное участие в планировании и проведении всех химических экспериментов, обработке

экспериментальных данных, анализе и интерпретации полученных результатов, подготовке научных статей и тезисов к публикации.

Опубликованные работы достаточно полно отражают содержание диссертационной работы.

Во время выполнения диссертационной работы Иванкин Д.И. проявил себя самостоятельным и квалифицированным исследователем.

Иванкин Д.И. являлся исполнителем проектов РНФ № 19-13-00040-П и № 20-13-00029, а также бюджетного проекта по приоритетному направлению фундаментальных и поисковых научных исследований «Разработка методов создания библиотек химических соединений для нахождения соединений-лидеров в наиболее социально значимых терапевтических областях путем направленной трансформации природных и синтетических стартовых молекул. Организация биологических испытаний полученных соединений» (направление 1.4.5.3).

Диссертационная работа «Синтез монотерпеноидсодержащих производных тиазолидин-2,4-диона и тиазолидин-4-она и изучение их биологической активности» Иванкина Д.И. рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 «Органическая химия».

Заключение принято на заседании семинара отдела медицинской химии ФГБУН Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН.

Присутствовало на заседании 33 чел., в том числе 24 кандидатов наук и 9 докторов наук. Результаты голосования: «за» - 33, «против» - 0, «воздержалось» - 0, протокол заседания № 3 от « 21 » июня 2023 г.

Председатель семинара,
зав. лабораторией медицинской химии
НИОХ СО РАН
д.х.н., профессор



Шульц Э.Э.

Секретарь семинара,
к.х.н.



Волкова А.Н.

21.06.2023 г.