

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу **Иванкина Дмитрия Игоревича**

«Синтез монотерпеноидзамещенных производных тиазолидин-2,4-диона и тиазолидин-4-она и изучение их биологической активности»,

представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия

Актуальность темы исследования. Представленное диссертационное исследование Иванкина Дмитрия Игоревича посвящено синтезу и исследованию замещенных тиазолидин-2,4-дионов и тиазолидин-4-онов, содержащих монотерпеновые фрагменты.

Гетероциклические соединения, к числу которых относятся и тиазолидиноны, являются ключевыми фрагментами значительной части лекарственных препаратов, что определяет их практическую значимость. Особого внимания также заслуживают монотерпеноиды в качестве одного из фармакофорных компонентов биологически активных молекул. Объединение фрагментов этих двух классов соединений может привести к новым гибридным молекулам, содержащим несколько активных центров, обеспечивающих взаимодействие с биосистемой, и сочетающим фармакологические свойства с адресной доставкой лекарственного препарата. Поэтому синтез замещенных тиазолидин-2,4-дионов и тиазолидин-4-онов с монотерпеновым фрагментом и исследование фармакологических свойств новых соединений является **актуальным направлением исследований** в органической химии.

Научная новизна проведенного Д.И. Иванкиным исследования заключается в синтезе библиотеки новых производных тиазолидин-4-онов и тиазолидин-2,4-дионов, содержащих монотерпеновые фрагменты различного строения (ациклические, моноциклические, бициклические). Автору удалось подобрать условия получения 3- и 5-монозамещенных, а также 3,5-дизамещенных тиазолидин-2,4-дионов, в структуру которых включены ациклические или циклические фрагменты. Осуществлен синтез 2-терпенил-, 2-терпенилксибензилтиазазолидин-4-онов, а также 2,3-дигтерпенилзамещенных тиазолидин-4-онов. Диссертантом впервые синтезированы 1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-оны (спиротиазолидин-4-оны) с монотерпеновыми заместителями в положениях 8 и/или 4. Показаны границы применимости одnoreакторного формирования спиротиазолидин-4-онового фрагмента для монотерпеноидов различного строения (ациклических, моноциклических, бициклических). Разработана методика синтеза и осуществлен синтез 4-терпенилзамещенных производных 1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-она (спиротиазолидин-4-она) со вторичной аминогруппой в положении 8 спирофрагмента.

Оценка биологической активности синтезированных в рамках диссертационной работы новых производных тиазолидин-2,4-дионов и тиазолидин-4-онов позволила выявить наиболее

перспективные соединения. Установлено, что 8-бензил-4-(3-(диметиламино)пропил)-1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-он и 8-бензил-4-(2-(диметиламино)этил)-1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-он проявляют антиульцерогенное действие на уровне противоязвенного препарата омепразол®. По отношению к ферменту репарации TDP1 производные тиазолидин-4-она обладают ингибирующей активностью в нижнем микромолярном или субмикромолярном диапазоне концентраций. Выявлено, что тиазолидин-4-оны, содержащие монотерпеновый заместитель, проявляют *in vitro* синергический цитотоксический эффект в комбинации с противоопухолевым препаратом (топотекан).

Перечисленные результаты составляют **теоретическую и практическую значимость** работы.

Общая структура и апробация работы. Диссертационная работа Дмитрия Игоревича Иванкина изложена на 129 страницах и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, заключения и списка цитируемой литературы, включает 88 схем, 13 рисунков и 12 таблиц. Список литературы содержит 109 наименований зарубежных и отечественных авторов (ссылки 31 и 104 дублируют друг друга). По результатам проведенной работы опубликованы 4 статьи в российских и зарубежных научных изданиях, индексируемых в базах данных Scopus, Web of Science и РИНЦ. Материалы диссертационной работы Д.И. Иванкина прошли апробацию на шести научных конференциях.

Во **введении** диссертант обосновывает актуальность темы исследования, научную новизну и практическую значимость, определяет цели работы и перечисляет основные положения, выносимые на защиту.

Литературный обзор (Глава 2) соответствует теме проведенного исследования и посвящен методам синтеза гетероциклических соединений, в основе которых лежит 1,3-тиазолидиновый цикл, а также биологической активности тиазолидин-2,4-дионов и тиазолидин-4-онов. Информационный обзор включает цитирование 66 литературных источников, из них 13 ссылок (20%) за период 2018–2022 гг., 33 ссылки за последние десять лет.

Заключение по литературному обзору представляет собой резюме вышеизложенного материала и не обосновывает актуальность и значимость дальнейших исследований автора.

Обсуждение результатов (Глава 3) включает обсуждение собственных результатов автора – синтетической и аналитической части работы. Методология исследования построена в соответствии с классическими принципами органической химии.

В Главу 4 (**Анализ результатов биологической активности**) включены данные по исследованию противоязвенной активности синтезированных соединений, ингибирующей активности замещенных тиазолидин-2,4-дионов и 1-тиа-4,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-она по отношению к ферменту репарации ДНК TDP1, способность активировать рецептор FFA1.

В *экспериментальной части* (Глава 5) представлены методики синтеза и данные по идентификации синтезированных соединений. Структуры синтезированных соединений доказаны с использованием комплекса актуальных физико-химических методов анализа (масс-спектрометрия, ИК-спектроскопия, спектроскопия ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C).

Заключение является обобщением проделанной работы. К сожалению, выводы по представленной работе неинформативны, так как не содержат количественных оценок исследованных превращений, не выделены наиболее важные синтетические результаты.

Автореферат и публикации автора отражают содержание представленной к защите диссертационной работы.

По работе имеется **ряд вопросов и замечаний**:

1. Сложно понять, что хотел сказать автор: «Поскольку при синтезе целевых соединений зачастую фрагмент монотерпеноида участвует в создании тиазолидинового ядра, образующийся заместитель уже не является монотерпеновым, теряя при этом один атом углерода. В дальнейшем в работе все заместители, полученные из монотерпеноидов, но отличающиеся от монотерпенов числом атомов углерода, нами названы монотерпеноидными.»

Судя по диссертационной работе, монотерпеноид не участвует в создании тиазолидинового ядра, а является заместителем в различных положениях гетероцикла. Число атомов углерода терпенового фрагмента остается неизменным, в реакции участвует функциональная группа монотерпеноида (альдегидная или галоген). Тиазолидиноны для реакции берутся готовыми, возможно, это коммерческий реактив (автор не указывает).

2. Использование формулировки «4-монотерпензамещенные производные» не всегда однозначно. Имеется в виду наличие одного терпенового заместителя в положении 4 (монозамещение) или монотерпенового фрагмента? Автор очень часто использует эту формулировку, что усложняет текст для восприятия.

3. Во всех обсуждаемых процессах диссертант не указывает конверсию исходных реагентов (например, схемы 48, 51, 53, 64, 86). При этом умеренный или небольшой выход целевых продуктов объясняется «особенностями выделения и способов очистки» их.

4. Чем можно объяснить разницу в 1,5 раза между выходами замещенных тиазолидин-2,4-дионов **162g** и **162h** и **162i**? (схема 51, стр. 47)?

5. Попытка синтеза 2-терпенилтиазолидин-4-она при использовании в качестве альдегидной компоненты цитраля не увенчалась успехом (п. 3.2.2, схема 61). В результате был выделен продукт взаимодействия бензиламина с тиогликолевой кислотой. Однако автор не комментирует, был ли выделен или зафиксирован физико-химическими методами исходный цитраль.

6. Диссертант указывает, что в ходе синтеза 2-терпениларилзамещенных тиазолидин-4-онов (п. 3.2.3, схема 65) реакция протекает нестереоселективно, образуется смесь диастерео-

меров. При этом «химические сдвиги атомов в паре образующихся диастереомеров в спектрах ^1H ЯМР совпадают».

Каким образом тогда было доказано получение смеси диастереомеров? В работе стоило уделить больше внимания стереохимии изучаемых процессов с участием хиральных молекул.

7. В экспериментальной части отсутствуют характеристики исходных реагентов – тиазолидин-2,4-диона, тиазолидин-4-она, монотерпеноидов (гераниола, (+)- α -пинена, (–)-нопола). Для синтезируемых в работе функциональных производных монотерпеноидов (бромидов **150** и **152**, альдегидов **155** и **157**, спиртов **167-169**, аминов **172a** и **172b**) не приводятся физико-химические и спектральные характеристики. Ссылка на литературные данные зачастую не соответствует действительности (либо неверно указана ссылка, либо в работе отсутствуют характеристики веществ).

- Например, в работах [67, 68] нет спектральных характеристик соединений **150** и **152**, соответственно. Для 3,7-диметилоктанала **157** в работе [103], на которую ссылается автор, приведены только ИК-спектры, данные ЯМР ^1H отсутствуют.
- Для хиральных производных монотерпеноидов (в частности, **152**, **155**, **168**, **169**, **170b**, **172a** и **172c**) не указывается угол оптического вращения. Возникает принципиальный вопрос, получены ли они в оптически активной форме? Являются ли дальнейшие модификации этих соединений стереоселективными?

8. В работе присутствуют неудачные формулировки, не всегда уместно использование терминов:

- «...связь С-Н в положении 5 проявляет кислотные свойства» (стр. 19); «...связь N-H является более кислой» (стр. 20); «Анион **89** реагирует жестким N-центром с бромангидридом с последующей атакой мягкого S-центра по фрагменту CH_2Br » (стр. 29). Свойства может проявлять соединение, а не связь. Диссертанту следует обратить внимание на классификацию кислот и используемые при этом термины.
- «...бис-монотерпеноидзамещенные тиазолидиноны» (стр. 48, 67). Приставка *Бис-* в химической номенклатуре обозначает два идентичных, одинаково замещённых радикала. В случае же замещенных тиазолидин-2,4-дионов в положения 3 и 5 введены разные терпеновые фрагменты (п. 3.1.4, стр. 48-49);
- «...синтезировано соединение **180g**, содержащее метильный заместитель, который связан с гидроксильной группой» (стр. 57). Исходя из этого понятно, что автор синтезировал метанол CH_3OH !?

9. Имеются замечания к разделу «Список литературы»:

- Оформление не соответствует требованиям ГОСТ.
- Ссылки 10 и 78 имеют неполные выходные данные, по которым сложно найти публикацию.

- В ссылке 69 неверно указано издание «Tetrahedron Lett.», должно быть «Tetrahedron».
- В ссылке 71 приведено неполное название статьи.

Приведенные выше замечания отразились на качестве представления диссертационной работы, однако не уменьшают значимости и объёма выполненных Д.И. Иванкиным экспериментальных исследований.

Заключение. Диссертационная работа Иванкина Дмитрия Игоревича на тему «Синтез монотерпеноидзамещенных производных тиазолидин-2,4-диона и тиазолидин-4-она и изучение их биологической активности» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, которая вносит свой вклад в решение важных задач в области органической химии, а именно синтез ранее неизвестных замещенных тиазолидин-2,4-диона и тиазолидин-4-она, перспективных для получения фармацевтических субстанций.

Представленная работа отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, соответствует критериям, изложенным в пп. 9-14 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции от 20.03.2021 г.), а ее автор – Иванкин Дмитрий Игоревич заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия (химические науки).

Официальный оппонент:

доктор химических наук (специальность 1.4.3 – органическая химия), доцент (специальность 1.4.3 – органическая химия), профессор РАН,
главный научный сотрудник лаборатории органического синтеза и химии природных соединений
Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН

Чукичева Ирина Юрьевна

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук» (ФИЦ Коми НЦ УрО РАН), обособленное подразделение Институт химии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук (Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН)
Адрес: 167000, Республика Коми, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, 48.
Тел./факс: (8212) 21-84-77; e-mail: chukichevai@mail.ru

Подпись Чукичевой Ирины Юрьевны удостоверяю,
Ученый секретарь Института химии
ФИЦ Коми НЦ УрО РАН, к.х.н.
18 сентября 2023 года



Ключкова Ирина Владимировна