



Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки
Пермский федеральный исследовательский центр
Уральского отделения Российской академии наук
(ПФИЦ УрО РАН)

филиал

«Институт технической химии
Уральского отделения
Российской академии наук»
(«ИТХ УрО РАН»)

614013, г. Пермь, ул. Ак. Королёва, 3
Тел. (342) 237-82-72, факс 237-82-62
<http://itcras.ru>, E-mail: info@itcras.ru
ОКПО 15730655, ОГРН 1025900517378
ИНН 5902292103 КПП 590243002

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Институт технической химии
Уральского отделения

Российской академии наук – филиал
Пермского федерального
исследовательского центра УрО РАН
(«ИТХ УрО РАН»),
чл.-корр. РАН В.Н. Стрельников



«15» сентября 2023 г.

26.09.2023 № 337-Т / 2171/01-223

на №

от

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу

Иванкина Дмитрия Игоревича

«Синтез монотерпеноидсодержащих 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

Представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук диссертация Иванкина Д.И. посвящена синтезу соединений нового гибридного типа, в структуре которых тиазолидиновое ядро сочетается с фрагментами монотерпеноидов, а также исследованию взаимосвязи структуры синтезированных соединений и проявляемых ими биологических свойств.

Актуальность диссертационного исследования Иванкина Д.И. в области разработки методов синтеза оригинальных гибридных молекул с потенциальной биологической активностью несомненна, поскольку достаточно часто данный подход в медицинской химии позволяет за счет объединения в структуре гибрида двух и более фармакофорных фрагментов усилить целевые или придать дополнительные свойства известным соединениям. В этом плане обширный спектр биологических свойств структурно разнообразных представителей группы монотерпенов предоставляет исследователю большие возможности для повышения прикладного потенциала синтезируемых гетероциклических производных за счет включения в их структуру монотерпенового фрагмента. Так, в качестве объекта исследования диссертантом использованы тиазолидин(ди)оны и спиротиазолидиноны, которые модифицировали доступными ациклическими, моно- или бициклическими монотерпеноидами посредством образования С-С, С-О и/или С-N связи. При этом для дизайна новых гибридных молекул выбраны фармакофорные мотивы и их сочетания, ранее использованные в подобных превращениях весьма ограничено.

Анализ структуры и содержания диссертации, ее завершенность. Диссертация имеет классическую структуру и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов собственных исследований, экспериментальной части, заключения и списка

цитируемой литературы из 110 литературных источников. Работа изложена на 129 страницах машинописного текста, содержит 88 схем, 13 рисунков и 12 таблиц.

Литературный обзор диссертационной работы (вторая глава) посвящен анализу 39 актуальных экспериментальных и теоретических работ последних лет в области синтеза замещенных производных 1,3-тиазолидин-2,4-диона и 1,3-тиазолидин-4-она, обобщение результатов которых позволило автору изложить основные принципы построения гибридов данного типа и систематизировать синтетические подходы к формированию целевых гетероциклических структур и их последующей функционализации, определив таким образом основные направления собственных синтетических исследований. При этом определенное внимание в обзоре уделено методам синтеза производных тиазолидин-2,4-диона с насыщенной экзометиленовой связью при С-5 атоме гетероцикла и селективности процесса функционализации имидной группы гетероцикла, а также *one pot* трехкомпонентной конденсации с формированием тиазолидин-4-онового цикла, замещенного в положениях 2 и 3. Завершающий раздел обзора посвящен обсуждению биологических свойств тиазолидинов с определением наиболее характерных видов биоактивности – цитотоксической, гипогликемической и антигипергликемической, подтверждающих перспективность выбранных гетероциклических производных в качестве потенциальных фармакологически активных агентов.

Обсуждение результатов собственных исследований третьей главы включает описание выбора синтетической стратегии и фармакофоров, синтез монотерпеноидных производных (ациклические, моноциклические, бициклические, с насыщенными и ненасыщенными структурными мотивами) с необходимыми функциональными группами и, наконец, исследование возможности получения целевых производных тиазолидин-2,4-диона и тиазолидин-4-она с одним или двумя монотерпеноидными фрагментами. Так, в синтезе тиазолидин-2,4-дионов с монотерпеноидными остатками в положениях 3 и 5 использовали 2-х стадийную функционализацию, когда на первом этапе осуществляли конденсацию альдегидной нетерпеновой или терпеновой компоненты с тиазолидин-2,4-дионом при кипячении в этаноле в присутствии каталитических количеств пиперидина, а затем полученное 5-замещенное производное функционализировали в растворе ДМФА в присутствии поташа бромзамещенным монотерпеноидом или доступным бензилбромидом с образованием 3- или 3,5-бис-монотерпеноидзамещенных производных с экзометиленовой связью Z-конфигурации. Описанные в литературе условия данных реакций оказались вполне пригодными для большей части исследуемых монотерпеноидов. Исключение составил (–)-миртеналь, реакция которого потребовала от автора оптимизации условий синтеза и замены основного катализатора на ДМАП.

В синтезе производных тиазолидин-4-она как наиболее оптимальный подход использована трехкомпонентная *one pot* конденсация готовых блоков, в том числе монотерпеновых альдегидов/бензальдегидов, бромидов или аминов. Так, при кипячении в толуоле с отгоном воды тиогликолевой кислоты и бензиламина, варьируя альдегидную или бензальдегидную терпеновую компоненту, с хорошими выходами были получены 2-монотерпеноид/(монотерпеноид-окси)фенил-3-бензилзамещенные тиазолидин-4-оны в виде смеси стереоизомеров по новому С-2 асимметрическому центру. В данной реакции при использовании нопиналя наблюдали осмоление, преодолеть которое и получить целевой продукт автору удалось при оптимизации условий синтеза путем введения конденсирующего реагента ДЦК.

В рамках решения основной задачи исследования – дизайна и синтеза новых типов гибридов разработан метод синтеза, когда замена в трехкомпонентной конденсации альдегидного реагента на пиперидон позволила получить новый 1-тиа-4,8-диазаспиро[4.5]декан-3-оновый билдинг-блок с вторичной аминогруппой, перспективной для дальнейшей функционализации. Так, при взаимодействии бензиламина и тиогликолевой кислоты с пиперидоном успешно синтезировали спироциклический остов, последующим алкилированием аминогруппы которого с хорошими выходами получали производные с монотерпеновым остатком в положении 8. Синтез спиропроизводных с монотерпеноидом в положении 4 достигнут взаимодействием соответствующего амина с *N*-бензилпиперидоном и тиогликолевой кислотой. Далее автор провел серию экспериментов по апробации различных подходов к синтезу гибридных соединений, объединяющих структурные мотивы известных противодиабетических агентов – монотерпеновый заместитель и остаток МБФПК в составе спиротиазолидин-4-онового фрагмента в положениях 4 и 8. Итогом тщательного подбора условий стал способ синтеза потенциальных агонистов рецептора FFA1. С учетом разработанных подходов на завершающем синтетическом этапе успешно осуществлен синтез 2,3- и 4,8-бис-монотерпензамещенных (спиро)тиазолидин-4-онов.

Проведенные синтетические исследования позволили получить большую библиотеку трех серий тиазолидиновых производных для биологических испытаний.

Анализ результатов биологических исследований и взаимосвязи "структура-биологическая активность" продуктов синтеза с определением ключевых структурных мотивов, обеспечивающих те или иные биологические свойства, представлен в четвертой главе диссертации. Проведенный биологический скрининг показал, что тиазолидин-2,4-дионовые аналоги запатентованного производного тиазолидин-4-она не активны в качестве противоязвенных агентов, тогда как спироциклические производные с алифатической аминогруппой в положении 4 проявили выраженное антиульцерогенное действие на уровне препарата сравнения омепразол. Таким образом, было подтверждено предположение автора о том, что монотерпенсодержащие спироциклические производные могут выступать в качестве структурных аналогов тиазолидин-4-онов. В тесте ингибирования тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 (TDP1) выявлены соединения с активностью в микро- и субмикромольном диапазоне концентраций. Последующая оценка цитотоксичности и способности нетоксичных TDP1-ингибиторов усиливать действие противоопухолевого препарата топотекан в отношении раковых клеток позволила отобрать в качестве наиболее перспективных сенситизаторов производные тиазолидин-4-она с *n*-оксифенильным линкером между монотерпеноидным фрагментом и гетероциклическим ядром. Среди монотерпензамещенных 1-тиа-4,8-диазаспиро[4.5]декан-3-онов с остатком МБФПК выявлен потенциальный малотоксичный агонист рецептора FFA1.

Полученные в результате проведенных исследований результаты наглядно представлены в таблицах, схемах, рисунках, что позволяет достаточно хорошо ориентироваться в массиве экспериментальных данных. Краткий вывод автора по каждой главе с обсуждением собственных результатов исследования также помогает сориентироваться в представленном материале.

Достоверность полученных результатов. В работе для идентификации синтезированных соединений адекватно использованы современные физико-химические

методы анализа (^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения, элементный и рентгеноструктурный анализ), в полной мере определяющие достоверность результатов исследований и обоснованность сделанных выводов. Все полученные автором соединения охарактеризованы. В *Экспериментальной части* представлены детальные сведения о спектральных и физико-химических характеристиках впервые синтезированных соединений, методах их получения. Структуры ранее описанных соединений, которые были использованы в синтезе в качестве фармакофорных компонент, подтверждены путем сравнения спектральных данных с литературными.

Значимость для науки и практики. Результаты диссертационной работы подтверждают высокий практический потенциал рационального дизайна в построении новых гибридных биоактивных молекул на основе известных соединений. В рамках работы разработаны логически понятные для дальнейшего расширения спектра вводимых фармакофорных фрагментов и синтетически удобные эффективные методы синтеза производных тиазолидина с одним или двумя остатками монотерпеноида (ациклического, моноциклического, бициклического, с насыщенными или ненасыщенными структурными мотивами) в разных положениях гетероциклического ядра. Полученные диссертантом данные расширяют рамки синтетических возможностей известных природных и гетероциклических соединений, открывая при этом новые перспективы для гибридов подобного типа в области разработки терапевтически значимых агентов. Отобраны оригинальные фармакологически эффективные гибридные соединения, представляющие практический интерес и требующие более детальных биологических исследований. Неоднократная поддержка Российским научным фондом подтверждает значимость полученных научно-практических результатов диссертационного исследования.

Полученные в диссертационной работе результаты можно рекомендовать к использованию в Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (Москва), Институте физиологически-активных веществ РАН (Черноголовка), Институте технической химии УрО РАН (Пермь), Институте химии Коми НЦ УрО РАН (Сыктывкар), Уфимском Институте химии УФИЦ РАН (Уфа), Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского НЦ РАН (Казань), НИОХ им. Н.Н. Ворожцова СО РАН (Новосибирск), других организациях науки и высшего образования.

Подтверждение опубликованных результатов диссертации в научной печати. Основные результаты диссертационного исследования представлены в виде 10 публикаций, подтверждающих научную новизну, практическую значимость и достоверность результатов исследования. Среди публикаций – четыре экспериментальные статьи в изданиях, входящих в утвержденный ВАК РФ перечень рецензируемых научных изданий (Химико-фармацевтический журнал), и в рейтинговых изданиях, входящих в международные системы научного цитирования Web of Science и Scopus (International Journal of Molecular Sciences, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Chemical Papers). Работа хорошо апробирована на специализированных конференциях разного уровня в виде постерных и устных докладов.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации. Содержание автореферата полностью отражает полученные результаты, основные идеи и выводы диссертационной работы.

Достоинства и недостатки диссертационной работы, замечания по работе, вопросы. Представленное исследование выполнено на современном методическом уровне

и лишено принципиальных недостатков. Некоторые замечания возникли по оформлению диссертации:

1. В разделах *Введение* и *Обсуждение результатов* структуры описанных ранее производных тиазолидин-4-она с фрагментом камфолена (**1-5**) приводятся автором для обоснования собственных синтетических исследований. При этом обсуждение структур и биологической активности данных соединений отсутствует в *Литературном обзоре*.

2. Синтез серии 3-замещенных производных 5-[(фуран-2-ил)метилен]тиазолидин-2,4-диона впервые описан в статье Indian J. Pharm. Educ. Res. 2021;55(1):266-75. Ссылка на эту работу [106] автором приведена в лишь *Экспериментальной части* в подтверждении соответствия спектральных данных соединения **162f**, синтез которого без ссылки и сравнения условий его получения приведен на стр. 45, тогда как в рамках диссертационной работы структура соединения **162f** впервые подтверждена методом РСА.

При *Обсуждении результатов* в случае гетероциклических производных (**159a,b,d,e,f**)

также отсутствуют ссылки на первоисточники (приведены только в *Экспериментальной части*).

3. В *Экспериментальной части*: неверно пронумеровано соединение **174e** (как **174g**); отсутствуют условия проведения элементного и рентгеноструктурного анализа, выполненных для ряда соединений.

4. В работе отсутствуют подписи к рисункам и таблицам.

5. В целом, диссертация и автореферат написаны хорошим научным языком, аккуратно оформлены и содержат мало опечаток. Но нельзя не отметить такие неудачные выражения, как: «...связь С-Н в положении 5 проявляет кислотные свойства..» или «...связь N-H является более кислой...».

6. Список литературы оформлен не единообразно: для большей части ссылок приведена аббревиатура научных журналов, в то время как для отдельных ссылок использованы их полные (8, 20, 44, 54, 61) или частично полные (3, 27, 31, 48, 56, 65, 68, 72, 98) названия, также присутствуют ссылки с неполными выходными данными (10, 34, 78, 90, 110).

Указанные замечания носят преимущественно редакционный характер, не затрагивают сути работы, не вступают в противоречия с основными положениями диссертации и не снижают общую высокую оценку представленного научного исследования.

Заключение. Диссертация Иванкина Дмитрия Игоревича «Синтез монотерпеноидсодержащих производных тиазолидин-2,4-диона и тиазолидин-4-она и изучение их биологической активности» соответствует паспорту научной специальности 1.4.3. Органическая химия в направлении исследований: п. 1 – Выделение и очистка новых соединений; п. 3 – Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул; п. 7. – Выявление закономерностей типа «структура – свойство». Исследование Д. И. Иванкина представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, которая является заметным вкладом в решение актуальной научно-практической задачи – разработка методов синтеза новых гибридных соединений, сочетающих в структуре фрагменты тиазолидина и монотерпеноидов различного строения. Представленная работа отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и 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 её автор, Иванкин Дмитрий Игоревич, заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Настоящий отзыв рассмотрен и утверждён на заседании семинара отдела органической химии Института технической химии (ИТХ УрО РАН) (протокол № 7 от «14» сентября 2023 г.) присутствовали 13 человек категории научный персонал).

Гришко Виктория Викторовна,
кандидат хим. наук (02.00.10 – Биоорганическая химия, химия природных и физиологически активных веществ), доцент (02.00.03 – Органическая химия), заведующая лабораторией биологически активных соединений Института технической химии Уральского отделения Российской академии наук – филиал Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН (ИТХ УрО РАН), E-mail: grishvic@gmail.com; тел.: +7 (342)237-82-65

Я, Гришко Виктория Викторовна,
согласна на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.1.192.01, и их дальнейшую обработку.

Подпись:



«15» сентября 2023 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук – филиал Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН (ИТХ УрО РАН)

Адрес: Российская Федерация, 614013, г. Пермь, ул. Академика Королёва, 3.

Тел.: +7 (342)237-82-72

E-mail: info@itcras.ru

Подпись Гришко В.В. заверяю:
учёный секретарь ИТХ УрО РАН
канд. хим. наук



 / Г.В. Чернова/
«15» сентября 2023 г.