

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Подтуркиной Александры Владимировны «Синтез новых производных и аналогов (4S,5R,6R)-пара-мента-1,8-диен-5,6-диола, перспективных противопаркинсонических агентов», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 - органическая химия.

Природные терпеноиды представляют интерес в качестве потенциальных источников оригинальных лекарственных препаратов, в том числе новых средств для лечения нейродегенеративных заболеваний. В этом отношении определенный интерес представляет (4S,5R,6R)-пара-мента-1,8-диен-5,6-диол, синтезируемый из практически доступного растительного монотерпеноида (-)-вербенона.

Поэтому диссертационная работа Подтуркиной Александры Владимировны, посвященная синтезу новых аналогов и производных (4S,5R,6R)-пара-мента-1,8-диен-5,6-диола для оценки их противопаркинсонической активности, решает актуальную научную задачу, а её выполнение - соответствует современному направлению тонкого органического синтеза.

Судя по автореферату, автором проведен обширный экспериментальный цикл, и при этом разработан стереоспецифичный метод получения эпоксида парамента-1,8-диенового ряда с применением ранее не описанной в литературе реакции диацетата с пара-мента-1,8-диеновым остовом. Разработан оригинальный региоселективный метод модификации Проттремина, включая целенаправленную замену гидроксильной группы при атоме С-6 на N-, S-, O- заместители реакцией нуклеофильного замещения с раскрытием эпоксидного цикла. Проведена нестандартная стереохимическая реакция (4S,5R,6R)-пара-мента-1,8-диен-5,6-диацетата с *трет*-бутилатом натрия с образованием эпоксида с (4S,5R,6R) конфигурацией. При этом разработан метод синтеза аналогов Проттремина по положениям С-6 и С-10, включающий бромирование (4S,5R,6R)-пара-мента-1,8-диен-5,6-диола с последующим нуклеофильным замещением, ацелированием гидроксигрупп, с последующей реакцией с *трет*-бутилатом натрия и дальнейшим раскрытием эпоксидного цикла. Основным достижением диссертационной работы является синтез и установление строения новых соединений на основе метаболита Проттремина – его 1,2-эпоксида.

Соискателем успешно осуществлен синтез новых аналогов Проттремина, функционализированных по С-6 и С-10 атомам, а также восьми новых соединений на основе его эпоксидного метаболита, модифицированных по положению С-10. Все образцы синтезированных соединений разделены и очищены методом колоночной хроматографии, а также однозначно идентифицированы.

Практически значимым разделом диссертации является определение *in vivo* противопаркинсонической активности синтезированных соединений. По результатам фармакологического изучения выявлены образцы с выраженной активностью. Соискателем проведен анализ взаимосвязи "структура-активность", позволивший определить ключевые фармакофорные фрагменты, отвечающие за противопаркинсоническую активность. Сравнительно высокую противопаркинсоническую активность показали соединения с пропаргилокси-, тетразольными и бензил-1,2,3-триазольными заместителями.

Работа выполнена на современном научном уровне с обоснованным использованием современных физико-химических методов. Диссертантом в целом

синтезировано 50 новых соединений, строение молекул которых установлено на основании данных ^1H -, ^{13}C -ЯМР-спектров, в том числе с привлечением мультядерной ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, рентгеноструктурного и элементного анализов. Определение чистоты и идентификация образцов проведены методом хромато-масс-спектрометрии. Методом поляриметрии определена оптическая активность синтезированных соединений, свидетельствующая о наличии в структуре молекул асимметрических углеродных атомов. На основании вышеизложенного, достоверность полученных диссертантом результатов не вызывает сомнений.

Результаты диссертационной работы прошли широкую апробацию на международных и всероссийских конференциях, о чем свидетельствуют тезисы 5 докладов. Опубликовано 5 статей в рецензируемых, рейтинговых научных журналах, получено 2 патента на изобретение.

Содержание автореферата свидетельствует, что диссертационная работа Подтуркиной А.В. представляет собой завершенное самостоятельное исследование. Полученные результаты обладают научной новизной и практической ценностью.

Замечаний по тексту автореферата не имеется.

Таким образом, диссертационная работа Подтуркиной Александры Владимировны «Синтез новых производных и аналогов (4S,5R,6R)-пара-мента-1,8-диен-5,6-диола, перспективных противопаркинсонических агентов» по уровню и объему выполненных экспериментов, актуальности, степени новизны, достоверности, теоретической и практической значимости полученных результатов полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия.

Генеральный директор

Научно-производственного центра «Фитохимия»,

заслуженный деятель Республики Казахстан,

лауреат Государственной премии Республики Казахстан

в области науки и техники,

академик НАН РК,

доктор химических наук, профессор



С.М. Адекенов

Шифр специальности: 02.00.10 - биоорганическая химия, химия природных и физиологически активных веществ

Республика Казахстан,

100009, г. Караганда,

ул. М. Газалиева, 4

Тел. +77212 433127

info@phyto.kz