

Отзыв

официального оппонента Дьяконова Владимира Анатольевича на диссертационную работу **Подтуркиной Александры Владимировны** «Синтез новых производных и аналогов (4*S*,5*R*,6*R*)-пара-мента-1,8-диен-5,6-диола, перспективных противопаркинсонических агентов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.3 «Органическая химия»

Общемировая тенденция к увеличению средней продолжительности жизни и, как следствие, повышение частоты заболеваний нервной системы, сопровождающихся прогрессирующими дегенеративными процессами, обусловили возрастание интереса ученых и клиницистов к изучению механизмов возникновения этих расстройств. Особое внимание уделяется как выявлению молекулярных и клеточных механизмов развития нейрональной патологии, так и созданию новых эффективных препаратов для терапии инкурабельных нейродегенеративных заболеваний.

Нейродегенеративная патология - это крайне неоднородная группа, к которой относятся как социально значимые расстройства, такие как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона, так и целый ряд более редких заболеваний, например, боковой амиотрофический склероз и хорея Гентингтона. Однако, несмотря на гетерогенность этой группы, недавно в патогенезе многих из этих заболеваний были выделены общие механизмы патогенеза, что позволило исследователям обнаружить ряд препаратов, воздействующих на метаболизм и архитектуру нервной ткани, позволяющих запускать процессы репарации и частичной регенерации нейронов и микроглии. Кроме того, в условиях отсутствия препаратов для полного излечения пациентов с нейродегенеративными заболеваниями исследователями по всему миру также ведутся работы по разработке лекарственных средств, позволяющих облегчить течение болезни, снизить скорость или полностью остановить развитие её симптомов. Таким образом, современная фармацевтическая промышленность испытывает острую потребность в новых субстанциях, облегчающих течение нейродегенеративных заболеваний, в частности, агонистов дофамина, адресно воздействующих на моноаминоксидазы В, альдегиддегидрогеназы или катехол-О-метилтрансферазы, но лишенных различных побочных эффектов, проявляющихся у пациентов, принимающих леводопу, ропинирол, прамипексол, перголид и др. внедренные в медицинскую практику препараты.

Поэтому для наработки библиотек потенциальных противопаркинсонических препаратов, необходимо разработать эффективные методы направленной трансформации биологически активных соединений, проявивших высокую ингибирующую активность в

отношении перечисленных выше внутриклеточных мишеней, позволяющих получать серии соединений – новых производных и структурных аналогов известного биологически-активного соединения с возможностью варьирования различных параметров молекулы

В связи с вышесказанным, тема работы Подтуркиной Александры Владимировны, направленная на поиск новых противопаркинсонических агентов среди синтезированных, в рамках диссертационного исследования, новых аналогов и производных (4*S*,5*R*,6*R*)-*пара*-мента-1,8-диен-5,6-диола, проявившего высокую активность на различных *in vivo* моделях болезни Паркинсона и одновременно продемонстрировавшего чрезвычайно низкую острую токсичность на мышах, безусловно, является **важной и актуальной**. Учитывая имеющиеся данные по способности монотерпенов и монотерпеноидов проявлять нейротрофическую активность при нейродегенеративных заболеваниях, выбор конкретной задачи для решения в рамках данного диссертационного исследования также представляется полностью обоснованным.

Объем и структура работы. Диссертационная работа изложена на 124 страницах. Она построена традиционным способом и состоит из введения, литературного обзора, главы, посвященной обсуждению результатов, экспериментальной части, заключения и выводов, а также списка цитируемой литературы, насчитывающего 107 источников и 10 приложений.

В очень хорошо структурированном и полезном **литературном обзоре** приведены данные на основе анализа 107 источников литературы, в основном, за период последних 10-15 лет, по изучению направленных трансформаций Проттренина и их влиянию на проявляемую противопаркинсоническую активность, а также наиболее перспективных методах синтеза винильных эпоксидов. На основе проведенного литературного обзора автором были сформулированы задачи, направленные на восполнение пробелов в области синтеза производных (4*S*,5*R*,6*R*)-*пара*-мента-1,8-диен-5,6-диола и выбраны синтетические стратегии для их реализации. Считаю, что как первая, так и вторая часть литературного обзора, при соответствующей доработке и наполнении собственными результатами автора данной диссертации, могут быть опубликованы как две самостоятельные обзорные статьи, полезные широкому кругу специалистов в области органической и медицинской химии.

Далее, в Главе 2 «**Обсуждение результатов**», приведены описание и анализ основных результатов, полученных автором.

Что касается **научной новизны и практической значимости** диссертационной работы Подтуркиной А.В., следует отметить, что автором выполнено целенаправленное

междисциплинарное научное исследование на высоком профессиональном уровне и достигнуты следующие наиболее значимые результаты:

- Автором диссертационной работы разработаны стереоселективные методы направленной модификации (4*S*,5*R*,6*R*)-*para*-мента-1,8-диен-5,6-диола последовательными реакциями получения эпоксида и синтеза широкого спектра N-, O-, S-производных, многие из которых являются потенциальными противопаркинсоническими агентами.

- Впервые показано, что с применением разработанной автором новой реакции *para*-мента-1,8-диенового диацетата, с транс-диаксиально расположенными ацетатными группами, в присутствии основания образуются эпоксиды *para*-мента-1,8-диенового ряда. Экспериментально изучено влияние параметров реакции, на выходы целевых соединений и подобраны оптимальные условия реакции.

- Впервые синтезирована обширная библиотека N-, O-, S-производных Проттренина по C-6 положению, реакцией (4*S*,5*R*,6*R*)-*para*-мента-1,8-диен 5,6-эпоксида с соответствующими нуклеофилами. В этом ряду исследований, также представляет интерес серия гетероциклических соединений, полученная взаимодействием эпоксида с NH-гетероциклами в присутствии карбоната калия. Для отдельных соединений этой серии, автору удалось вырастить монокристалл и подтвердить структуру, в том числе с помощью РСА.

- Последовательными реакциями радикального бромирования (4*S*,5*R*,6*R*)-*para*-мента-1,8-диен-5,6-диола, введения в реакцию нуклеофильного замещения по 10-му положению атома углерода, ацилированием гидроксигрупп, реакцией с трет-бутилатом натрия и дальнейшим нуклеофильным замещением с раскрытием эпоксидного цикла на завершающем этапе, реализован синтез аналогов Проттренина, модифицированных по положениям C-6 и C-10.

Все синтезированные в рамках диссертационного исследования Подтуркиной А.В. производные и аналоги Проттренина и (1*S*,2*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-*para*-мента-1,8-диен-5,6-диол 1,2-эпоксида были протестированы *in vivo* на противопаркинсоническую активность в Лаборатории фармакологических исследований Новосибирского института органической химии им. Н.Н.Ворожцова СО РАН. В результате было обнаружено, что ряд соединений проявляет существенную противопаркинсоническую активность. Показано, что аналог Проттренина содержащий 1*H*-1,2,4-триазол-3-тио фрагмент при C-6 атоме углерода, в дозе 1 мг/кг (активная доза Проттренина 20 мг/кг) способен не только увеличить двигательную активность, выраженную в увеличении дистанции движения, времени двигательной активности и скорости движения у мышей, которым вводили нейротоксин

1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (МФТП), но и способствовать восстановлению дофаминовых нейронов, поврежденных нейротоксином.

Резюмируя вышеизложенное, можно сделать вывод, что выполненная работа вносит значительный вклад в развитие синтетической органической химии, в особенности, новых препаративных методов получения практически важных производных и аналогов (4*S*,5*R*,6*R*)-*пара*-мента-1,8-диен-5,6-диола, перспективных противопаркинсонических агентов, с различной природой заместителей, а также их применения в качестве основы для разработки эффективных противопаркинсонических агентов. В совокупности, все перечисленные выше достижения автора и составляют научную и практическую новизну проведенного исследования.

Полученные результаты рекомендуется использовать в научно-исследовательских учреждениях и вузах Российской Федерации, при проведении исследований в полном синтезе природных соединений, мономеров и блок-синтонов для органического синтеза, а также в области разработки новых методов направленных трансформаций монотерпенов и монотерпеноидов: МГУ им. М.В. Ломоносова (Москва), ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН (Москва), ИНЭОС им. А.Н. Несмеянова РАН (Москва), Институте химии КомиНЦ УрО РАН (Сыктывкар), ИОС им. И.Я. Постовского УрО РАН (Екатеринбург), ФИЦ ИрИХ им. А.Е. Фаворского СО РАН (Иркутск), ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН (Казань).

В **экспериментальной части** описываются методы исследований и приводятся данные, необходимые для анализа полученных автором результатов и проверки их достоверности. Высокая достоверность полученных результатов и выводов обоснована и применением комплекса современных научных экспериментальных подходов.

Заключения и выводы, сделанные в диссертационной работе, в достаточной степени обоснованы экспериментальным материалом, подтверждены современными физико-химическими методами анализа, корректно обсуждены с позиции современных органической химии и не вызывают сомнений.

В целом, можно констатировать, что диссертационная работа удовлетворяет критериям научной новизны и практической значимости.

Результаты исследования прошли апробацию на всероссийских конференциях. Содержание диссертации отражено в 5 статьях, опубликованных в авторитетных международных, индексируемых в Web of Science и рекомендованных ВАК. Получено 2 патента на изобретение РФ. Все результаты, полученные в рамках данного исследования, докладывались и обсуждались на различных международных и всероссийских

конференциях, симпозиумах и семинарах, в сообществах ведущих специалистов в области органической химии.

Публикации полностью отражают основное содержание диссертации. Содержание автореферата соответствует основным идеям и выводам диссертации.

Замечания

Принципиальных замечаний по содержанию диссертационной работы и автореферата нет. В качестве отдельных замечаний и предложений по работе можно отметить следующее:

1. Некоторое разночтение вносит нумерация атомов углерода исходных соединений и продуктов реакции, при их упоминании в названии диссертаций, литературном обзоре, обсуждении результатов и экспериментальной части. Так, например, в названии диссертации, литературном обзоре и отнесении сигналов в спектрах в экспериментальной части принята нумерация (4S,5R,6R)-*пара*-мента-1,8-диен-5,6-диол, а в экспериментальной части (название соединений) и опубликованных работах (ссылка 31) (1R,2R,6S)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-ен-1,2-диол.
2. В последнее время в литературе довольно часто встречаются исследования по замене атома серы в биологически активных соединениях, на селен. В том числе, и в работах по разработке препаратов для лечения нейродегенеративных заболеваний. Предпринимались ли попытки синтеза Se-содержащих аналогов в рамках данного исследования?
3. Есть ли планы реализации синтеза гибридных молекул на основе Проттремина и его аналогов с используемыми в настоящее время противопаркинсоническими препаратами?
4. Каков механизм действия Проттремина и его аналогов? Какие исследования предпринимались в этом направлении? Если есть предположение о молекулярных мишенях этого соединения в нейронах, и привлекались ли методы молекулярного докинга для изучения механизмов действия синтезированных соединений?
5. Есть ли у Вас предположения, как данная молекула может проникать через гистогематический и гематоэнцефалический барьер? Можете ли Вы предполагать, что у человека это соединение будет проникать в центральную нервную систему также хорошо, как и на модели мышей?
6. В тексте диссертации и автореферата имеются опечатки, но их количество незначительное и не снижает ценность проведенного исследования.

Указанные замечания не затрагивают сути проведенного исследования и, ни в коей мере, не умаляют достоинств проделанной работы, ценности полученных результатов и достоверности сделанных выводов.

В рамках исследования Подтуркиной Александры Владимировны решена научная задача, связанная с разработкой методов синтеза ранее неописанных производных и аналогов (4*S*,5*R*,6*R*)-пара-мента-1,8-диен-5,6-диола (Проттремина), синтезирована обширная библиотека соединений, представляющих интерес в качестве основы для разработки современных противопаркинсонических препаратов.

Таким образом, диссертационная работа Подтуркиной А.В. по актуальности, научной новизне и практической значимости полученных результатов соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), а ее автор, Подтуркина Александра Владимировна, заслуживает присуждение ученой степени кандидата химических наук по научной специальности 1.4.3. – Органическая химия.

Официальный оппонент

доктор химических наук, профессор РАН,
руководитель группы «Лаборатория металлоорганического синтеза и катализа №25»
Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН),
E-mail: DyakonovVA@ioc.ac.ru; тел. +7(499)137-29-44

30.05.2025

Дьяконов Владимир Анатольевич

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН);

119991, г. Москва, Ленинский проспект, 47, Институт органической химии РАН

Контактный телефон ИОХ РАН: +7(499)137-29-44; E-mail: secretary@ioc.ac.ru; адрес официального сайта: <https://zioc.ru/>

Подпись Дьяконова В.А. заверяю

Ученый секретарь ИОХ РАН,

кандидат химических наук

30.05.2025



Коршевец Ирина Константиновна