

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

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», представленной на
соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности
1.4.3.Органическая химия

Болезнь Паркинсона – одно из наиболее распространённых нейродегенеративных заболеваний проявляющихся чаще в старшем возрасте. Симптомы болезни Паркинсона, усугубляющиеся с течением времени, оказывают большое влияние на качество жизни пациентов. Ввиду отсутствия препарата способного вылечить данное заболевание, основные усилия сосредоточены на купировании симптомов данного заболевания, однако, недостатки существующих препаратов для терапии болезни Паркинсона делают актуальным поиск новых активных молекул.

Диссертационная работа Подтуркиной А.В. посвящена синтезу производных (4*S*,5*R*,6*R*)-*пара*-мента-1,8-диен-5,6-диола, через функционализации С6 и С10 положений и анализу их противопаркинсонической активности.

Работа содержит все необходимые разделы: введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальная часть, заключение, а также приложения. Во введении автор дает представление об исследуемой области, актуальности, а также основных научных проблемах, которые решаются в данной работе. Введение содержит описание научной новизны и теоретической и практической значимости работы, методологию исследования, описание личного вклада диссертанта и апробацию работы.

Литературный обзор хорошо структурирован и разделен на три части описывающие методы синтеза Проттремина и его производных, а также описание известных данных о их биологической активности. Отдельный раздел посвящен описанию методов получения винильных эпоксидов. Стоит отметить, что представленный анализ литературных источников отличается полнотой и глубиной анализа современной информации по теме, что находит отражение в грамотности постановки целей и задач исследования. В обсуждении результатов содержатся сведения о синтезе эпоксида с *пара*-мента-1,8-диеновым остовом, и изучению его взаимодействия с N,O,S-нуклеофилами. Диссертантом были описаны подходы к С6 и С10 функционализации Проттремина и введение гетероциклических фрагментов в структуры с *пара*-мента-1,8-диеновым остовом. Для ряда полученных соединений были проведены фармакологические испытания и выявлены молекулы способные увеличивать двигательную активность у мышей с введённым нейротоксином. В экспериментальной части приведена информация об используемых методах экспериментальных исследований, а также приводятся описания экспериментальных процедур и спектроскопических данных, доказывающих строение полученных веществ. Список использованной литературы состоит из 107 источников и в полной мере отображает современное состояние исследований по данной теме, в том числе опубликованных за последние 5 лет.

В рамках диссертационного исследования было получено большой набор новых производных и аналогов (4*S*,5*R*,6*R*)-*пара*-мента-1,8-диен-5,6-диола. Автор диссертационной работы использовался необходимый набор методов доказательства структуры полученных соединений включая спектроскопию ядерного магнитного резонанса, масс-спектрометрию высокого разрешения, рентгеноструктурный анализ, поляриметрию. Диссертационное исследование выполнено на крайне высоком методологическом уровне, что не вызывает сомнений в **достоверности полученных результатов**.

Новизна работы и теоретическая значимость не вызывает сомнения и заключается в разработке новых подходов к созданию соединений обладающих потенциальной противопаркинсонической активностью – производных и аналогов Проттремина. Среди

значимых результатов можно выделить новый подход к синтезу эпоксида *пара*-мента-1,8-диенового ряда, который открывает путь к широкому ряду новых соединений с полезными свойствами. Работа представляет высокую значимость для химии природных соединений так как предлагает новые подходы к изменению структуры монотерпеноидов.

Практическая значимость данной работы обусловлена большим спросом на новые препараты, позволяющие облегчить течение болезни Паркинсона, особенно учитывая неутешительную тенденцию к росту распространенности данного заболевания. Разработан широкий ряд методов, позволяющий получать производные *пара*-мента-1,8-диенового ряда функционализированных по положениям C6 и C10. Фармакологические исследования полученных соединений показывают для некоторых из них противопаркинсоническую активность, а также способность к восстановлению дофаминовых нейронов.

Результаты диссертационной работы могут быть использованы в научных и образовательных организациях, например, в Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Институте металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева РАН, Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, Иркутском институте химии СО РАН, а также Московском государственном университете им. М.В. Ломоносова, Санкт-Петербургском государственном университете, Томском политехническом университете и других.

По работе имеются следующие вопросы и замечания:

1. В описании механизма образования эпоксида (схема 55, стр. 50) говорится о димере Б, в котором заместитель R представляет собой еще один фрагмент от исходного диацетата 24. Насколько корректно называть Б – димером? Может ли R – представлять собой *трет*-бутильную группу?

2. Диссертация написана хорошим научным языком. Однако, одной из задач органической химии является и оптимизация условий превращений, описанию которой, на взгляд оппонента, уделено мало внимания. Особенно это касается реакций нуклеофильного замещения с эпоксидом 132. Хотелось бы увидеть, как изменение основания в случае тиолов или гетероциклов влияет на процесс.

3. Проводился ли подбор условий нуклеофильного замещения эпоксида с S-нуклеофилами (схема 58, стр.53)? Какими эффектами обусловлены выходы продуктов реакции, варьирующиеся от низких до высоких?

4. Чем обусловлен выбор толуола как растворителя при подборе условий для реакции эпоксида с пропаргиловым спиртом? Доводили ли реакцию в ацетонитриле до полной конверсии? Наблюдалось ли образование побочных продуктов при реакции в ацетонитриле? Считался ли выход смеси для реакции в ацетонитриле?

5. В экспериментальной части в ряде методик указаны навески в точности до десятых и сотых миллиграммов. Насколько корректно такое отображение? На каком оборудовании проводилось взвешивание?

Так же встречаются опечатки и неудачные выражения: например, стр. 49 «моноацетат 69»; схемы 62 и 76 не указано по какому атому идет замещение в 144д, 162ж,з; стр. 17 «В качестве окислительной системы было выбрано окисление по Сверну ... среди других систем... 2-иодоксибензойной кислотой»

Обозначенные замечания не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы.

Результаты исследования опубликованы в виде 5 статей в профильных журналах, индексируемых WoS и Scopus, и 2 патентов, что подтверждает высокую научную новизну и практическую значимость полученных результатов. Работа прошла апробацию на международных и российских научных конференциях.

Заключение

На основании вышеизложенного можно заключить, что диссертация 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»

представляет собой научно-квалификационную работу, в которой содержится решение научной задачи по синтезу и исследованию фармакологических свойств производных (4*S*,5*R*,6*R*)-*пара*-мента-1,8-диен-5,6-диола, имеющей значение для развития как фундаментальной органической химии, так и фармакологии и медицины. Представленная работа отвечает требованиям предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (в действующей редакции), а ее автор Подтуркина Александра Владимировна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия (химические науки).

Официальный оппонент:

Кандидат химических наук (специальность 1.4.3 (02.00.03) – Органическая химия)

Доцент исследовательской школы химических и биомедицинских технологий

Заведующий международной научно-исследовательской лаборатории "Невалентные взаимодействия в химии материалов",

Рабочий телефон: +7(909)5497121

Email: soldatovans@tpu.ru

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30

пр. Ленина, 30, Главный корпус, офис 127

+7 (3822) 60-63-33

tpu@tpu.ru

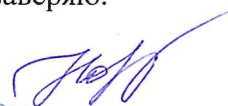


Солдатова Наталья Сергеевна

14.05.2025

Подпись доцента ИШХБМТ ТПУ, к.х.н. Солдатовой Н.С. заверяю.

И.о. ученого секретаря ТПУ



Новикова В.Д.

