

Утверждаю

Директор Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки
Новосибирский институт
органической химии
им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения
Российской академии наук
д.ф.-м.н., профессор



Е.Г. Багрянская

«20» февраля 2025 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (ФГБУН НИОХ СО РАН).

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» выполнена в Лаборатории направленных трансформаций природных соединений (ЛНТПС) НИОХ СО РАН.

Соискатель Подтуркина А.В. работает в НИОХ СО РАН: с октября 2018 г. по декабрь 2018 г. – в должности лаборанта Лаборатории физиологически активных веществ (ЛФАВ), с января 2019 г. по декабрь 2021 г. – в должности инженера ЛФАВ, с января 2022 года по декабрь 2022 г. – в должности инженера Лаборатории направленных трансформаций природных соединений (ЛНТПС), с января 2023 г. по настоящее время – в должности младшего научного сотрудника в (ЛНТПС).

В июне 2018 г. соискатель Подтуркина Александра Владимировна окончила Новосибирский государственный университет, Факультет естественных наук по специальности 04.03.01 «Химия» (Кафедра химии твердого тела, бакалавриат). В июне 2020 г. Подтуркина А.В. окончила Новосибирский государственный университет, Факультет естественных наук по специальности 04.04.01 «Химия» (Кафедра органической химии, магистратура).

С сентября 2020 г. по август 2024 г. Подтуркина А.В. обучалась в аспирантуре ФГБУН Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук по направлению 04.06.01 Химические науки (специальность 1.4.3 органическая химия, приказ о зачислении в аспирантуру №22-асп от 21 августа 2020 г.).

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в 2024 г. ФГБУН НИОХ СО РАН.

Тема диссертационной работы утверждена на заседании Ученого Совета НИОХ СО РАН (протокол № 11 от 29.09.2020 г.).

Научный руководитель – к.х.н., Ардашов Олег Васильевич, занимает должность старшего научного сотрудника Лаборатории физиологически активных веществ НИОХ СО РАН.

Отзыв рецензента к.х.н. Миронова Максима Евгеньевича, заведующего Лабораторией химии и технологии вторичных метаболитов растений и животных НИОХ СО РАН – положительный.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Диссертационная работа Подтуркиной А.В. посвящена созданию селективных методов химических модификаций структуры м монотерпеноида (4*S*,5*R*,6*R*)-*пара*-мента-1,8-диен-5,6-диола [(1*R*,2*R*,6*S*)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-ен-1,2-диола, противопаркинсонического агента Проттремина] по положениям С-6 и/или С-10, а также активного метаболита монотерпеноида – (1*S*,2*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-*пара*-мента-1,8-диен-5,6-диол-1,2-эпоксида с введением заместителей различного строения в положение С-10.

Актуальность темы

Несмотря на то, что лидерами в причинах смертности остаются сердечно-сосудистые и онкологические заболевания, последние десятилетия все большую негативную роль начинают играть заболевания, связанные с когнитивными нарушениями (деменциями). Среди нейродегенеративных заболеваний по своему негативному эффекту лидирует болезнь Паркинсона (познавательные нарушения или деменция, включая легкие когнитивные нарушения). Природные соединения (алкалоиды – мелликтин, гармин, флавоноиды, хромоны, а также монотерпены – L-линалол, (-)-периловый спирт, цитронеллол) привлекают внимание для создания препаратов для купирования симптомов болезни Паркинсона. В настоящее время большое значение приобретает изучение путей целенаправленной химической модификации перечисленных вторичных метаболитов растений с использованием методов классической органической химии. Среди

синтезированных производных монотерпеноидов следует выделить агент Проттремин, который показал противопаркинсоническую активность при изучении *in vivo*. Выполненные единичные модификации структуры молекулы (4*S*,5*R*,6*R*)-*пара*-мента-1,8-диен-5,6-диола (изменение абсолютной конфигурации молекулы, удаление и введение функциональных групп) показали их перспективность. В связи с этим, разработка селективных методов модификации монотерпеноидов Проттремина и его метаболита – (1*S*,2*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-*пара*-мента-1,8-диен-5,6-диол 1,2-эпоксида, получение кислород-, азот- и серосодержащих производных и получение данных по взаимосвязи структура-противопаркинсоническая активность), является актуальной и практически важной задачей.

Научная новизна работы

Предложена эффективная методика получения 5,6-эпоксида с *пара*-мента-1,8-диеновым остовом. Определены оптимальные условия реакции нуклеофильного замещения с функционализированными спиртами, тиолами, вторичными аминами. Установлено, что реакция протекает регио- и стереоселективно с конфигурацией стереоцентров 4*S*,5*R*,6*S*- (без изменения абсолютной конфигурации Проттремина). Предложена методика получения аналогов Проттремина, модифицированных по положениям С-6 и С-10, включающая бромирование диола действием *N*-бромсукцинимидом в присутствии ди-*трет*-бутилпероксида в дихлорэтаноле, последующую реакцию нуклеофильного замещения по атому С-10, ацилирование гидроксильных групп, получение 5,6-эпоксида и раскрытие эпоксидного цикла различными *N*- и *S*-нуклеофилами. Разработан метод селективной модификации (1*S*,2*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-*пара*-мента-1,8-диен-5,6-диол 1,2-эпоксида с введением различных тиогетероциклических фрагментов в положение С-10. В ряду синтезированных производных и аналогов Проттремина найдены соединения, проявляющие противопаркинсоническую активность. Выявлены структурные особенности производных Проттремина, обеспечивающие увеличение двигательной активности животных и обладающие способностью к восстановлению дофаминовых нейронов, поврежденных нейротоксином в дозе 1 мг/кг.

Теоретическая значимость работы

Полученный комплекс экспериментальных данных вносит существенный вклад в теоретические представления о диапазоне реакционной способности монотерпеноидов с *пара*-мента-1,8-диеновым остовом и открывает новые возможности модификации остова с селективным введением заместителей в положения С-6, С-10 или С-6,10 указанных монотерпеноидов.

Практическая значимость работы

Широкое варьирование реагентов и условий реакций привело к созданию химических библиотек ранее неизвестных биологически активных соединений – оптически активных производных монотерпеноидов. По результатам проведенного исследования сотрудниками Лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН выявлены соединения, перспективные для дальнейшего изучения в различных моделях болезни Паркинсона. Получены новые данные по взаимосвязи “структура-противопаркинсоническая активность” для соединений с пара-мента-1,8-диеновым остовом, замещенным по атомам углерода C-6 или C-10.

Методология и методы исследования. В ходе выполнения работы применялись современные методы органического синтеза. Разделение реакционных смесей, выделение и очистка соединений осуществлялись методами колоночной хроматографии и кристаллизации. В работе использовались физико-химические методы установления структуры и чистоты химических соединений: ЯМР- спектроскопия, РСА, ГЖХ-МС, масс-спектрометрия высокого разрешения и поляриметрия.

Степень достоверности. Высокая достоверность полученных результатов обеспечена тщательностью выполнения экспериментов и использованием современных физико-химических методов исследования структур получаемых соединений. Строение всех впервые синтезированных веществ доказано методами ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии, ГЖХ-МС, масс-спектрометрии высокого разрешения, РСА и поляриметрии. Достоверность результатов подтверждается независимой экспертизой опубликованных материалов в рецензируемых научных изданиях и апробацией на российских и международных конференциях.

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 1.4.3 Органическая химия.

Результаты работы могут быть использованы в научно-исследовательской практике ФГБУН НИОХ СО РАН, а также в лабораториях других научных организаций: ФГБУН Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, ФГБУН Институте катализа им. Г.К. Борескова СО РАН, ФГБУН Иркутском институте химии СО РАН им. А.Е. Фаворского, Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КНЦ РАН), ФГБУН Институте химии Уфимского НЦ РАН (г. Уфа), ФИЦ проблем химической физики и медицинской химии РАН (Черноголовка), Московском государственном университете им. М.В. Ломоносова.

Полнота опубликования результатов. По теме диссертационной работы опубликовано 5 статей в рецензируемых научных изданиях и тезисы 5 докладов на российских и международных конференциях, а также получено 2 патента на изобретения.

Статьи в рецензируемых журналах:

1. Kotlyarova, A.A, Podturkina, A.V., Pavlova, A.V., Gorina, D.S., Lastovka, A.V., Ardashov, O.V., Rogachev, A.D., Izyurov, A.E., Arefieva, A.B., Kulikov, A.V., Tolstikova, T.G., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N.F., Sidorova, Yu. A Newly Identified Monoterpenoid-Based Small Molecule Able to Support the Survival of Primary Cultured Dopamine Neurons and Alleviate MPTP-Induced Toxicity In Vivo // *Molecules*. – 2022. – V.27, №23. – P.8286.
2. Podturkina, A.V., Ardashov, O.V., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N.F. A New Stereoselective Approach to the Substitution of Allyl Hydroxy Group in para-Mentha-1,2-diol in the Search for New Antiparkinsonian Agents // *Molecules*. – 2023. – V.28, №21. – P. 7303.
3. Podturkina, A.V., Li-Zhulanov, N.S., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N.F. (1R,2R,6S)-2(4-(4-Isopropylbenzyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-3-enol // *Molbank*. – 2023. – V.2023, №1. – M1546.
4. Podturkina, A.V., Ardashov, O.V., Soldatova, Yu.V., Poletaeva, D.A., Smolina, A.V., Vasyuchenko, E.P., Vyatkin, Yu.V., Li-Zhulanov, N.S., Faingold, I.I., Salakhutdinov, N.F., Volcho, K.P. Inhibitory Activity of N- and S-Functionalized Monoterpene Diols Towards Monoamine Oxidases A and B // *Int. J. Mol. Sci.* – 2025. – V.26(1). – 97.
5. Gorina, D.S., Lastovka, A.V., Rogachev, A.D., Podturkina, A.V., Pavlova, A.V., Ardashov, O.V., Li-Zhulanov, N.S., Tolstikova, T.G., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N.F. Pharmacokinetics and Dose Proportionality Study of a Novel Antiparkinsonian Agent, a 1H-1,2,4-Triazol-3-ylthio-conjugate of Prottremine // *Molecules*. – 2024. – V.29(18). – 4498.

Патенты:

6. 2-((1H-1,2,4-Триазо-3-ил)тио)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-ен-1-ол в качестве противопаркинсонического средства А.В. Подтуркина, А.А. Котлярова, А.В. Павлова, Ю. Сидорова, Т.Г. Толстикова, К.П. Волчо, Н.Ф. Салахутдинов Заявка 2022124048, приоритет от 12.09.2022, Патент 2 798 171, Бюл. № 16, опубликовано: 29.05.2023
7. 2-((1-(4R-Бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-ен-1-ол в качестве противопаркинсонического средства А.В. Подтуркина, О.В. Ардашов, А.В. Павлова, Т.Г. Толстикова, К. Волчо, Н.Ф.

Материалы диссертационной работы представлены на конференциях:

8. A. Podturkina, O. Ardashov, A. Kotliarova, A. Pavlova. (1R,2R,6S)-2-(1H-1,2,4-Triazol-3-ylthio)-3-methyl-6-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-3-enol as promising molecule able to support the survival of primary cultured dopamine neurons. 8th International Electronic Conference on Medicinal Chemistry. 1-30 November 2022, sciforum-066057.
9. А.В. Подтуркина, О.В. Ардашов, А.В. Павлова, Т.Г. Толстикова, К.П. Волчо, Н.Ф. Салахутдинов. Производные (1R,2R,6S)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-ен-1,2-диола в качестве перспективных веществ с противопаркинсонической активностью. Сборник тезисов 5-ой Российской конференции по медицинской химии с международным участием «МедХим-Россия 2021», Волгоград, 16-19 мая, 2022. С. 302. (стендовый доклад)
10. А.В. Подтуркина, О.В. Ардашов, А.В. Павлова, Т.Г. Толстикова, К.П. Волчо, Н.Ф. Салахутдинов. Производные (1R,2R,6S)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-ен-1,2-диола в качестве перспективных веществ с противопаркинсонической активностью. Сборник тезисов Первой всероссийской школы по медицинской химии для молодых ученых г. Новосибирск, 4-9 июля 2021 г., Стр.187. (стендовый доклад)
11. А.В. Подтуркина. Разработка подходов к модификации пара-мент-1,8-диен-2,3-диола по положению 2. Сборник тезисов в книге: Химия материалы 57-й Международной научной студенческой конференции. Новосибирск, 2019. С. 55. (устный доклад)
12. A. Podturkina, O. Ardashov, A. Pavlova, T. Tolstikova (1R, 2R, 6S)-3-methyl-6-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-3-ene-1,2-diol derivatives as promising compounds for anti-Parkinsonian activity. 6th International Electronic Conference on Medicinal Chemistry. 1-30 November 2020, sciforum-040283.

Вклад соискателя в публикациях

В публикациях 1-3, 6-12 вклад, внесенный соискателем в выполнении химического эксперимента, обсуждения результатов экспериментальной работы и подготовку химической части к публикации является основным. В работах 4 и 5 соискатель выполнил синтез и выделение одного соединения, а именно (1R,2R,6S)-2-(1H-1,2,4-триазол-3-илтио)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-енола.

Представленные в работе результаты получены автором или при его непосредственном участии. Соискателем осуществлены поиск, анализ и обобщение

научной литературы по теме диссертации, планирование и проведение всех химических экспериментов, хроматографическое разделение реакционных смесей, выделение новых индивидуальных соединений, а также структурная идентификация веществ с использованием спектральных данных. Автором внесен существенный вклад в формирование общего направления работы и подготовку научных публикаций по теме исследования. Соискатель осуществлял подготовку всех публикаций к печати и представлял доклады по теме диссертационной работы на научных конференциях. Опубликованные работы достаточно полно отражают содержание диссертационной работы.

Подтуркина А.В. являлась исполнителем бюджетного проекта по приоритетному направлению фундаментальных и поисковых научных исследований 1.4.5.3. Новые методы медицинской химии (№ 122040800261-2, руководитель НИР к.х.н. Суслов Е.В.), инициативных проектов РФФИ (№ 19-03-00071, 19-29-04011, 19-53-04005) и проектов РНФ (№22-73-00002, 23-43-10019 и 24-73-00139). В период обучения в аспирантуре Подтуркина А.В. руководила работой студента 2-ого курса ФЕН НГУ группы 20400 Ермошкина Кирилла Эдуардовича.

Диссертационная работа «Синтез новых производных и аналогов (4*S*,5*R*,6*R*)-пара-мента-1,8-диен-5,6-диола, перспективных противопаркинсонических агентов» Подтуркиной Александры Владимировны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия.

Заключение принято на заседании семинара отдела медицинской химии ФГБУН Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН.

Присутствовало на заседании 40 человек, в том числе 25 кандидатов наук и 8 докторов наук. Результаты голосования: «за» – 40 человек, «против» – нет, «воздержалось» – нет, протокол № 1 от 19.02.2025 года.

Председатель семинара,
Главный научный сотрудник
лаборатории медицинской химии
НАОХ СО РАН
д.х.н., профессор



Шульц Э.Э.

Секретарь семинара,
к.х.н.
19.02.2025 г.



Финке А.О.