

СТЕНОГРАММА

Заседания диссертационного совета 24.1.192.02 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН)

г. Новосибирск

20 июня 2025 г.

ЗАЩИТА ДИССЕРТАЦИИ

младшим научным сотрудником Лаборатории направленных трансформаций природных соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии Подтуркиной Александры Владимировны на тему: «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.

Научный руководитель: к.х.н. Ардашов Олег Васильевич

Официальные оппоненты:

Дьяконов Владимир Анатольевич, доктор химических наук, доцент, профессор РАН, руководитель группы «Лаборатория металлоорганического синтеза и катализа (№25)» Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук, г. Москва;

Солдатова Наталья Сергеевна, кандидат химических наук, доцент Исследовательской школы химических и биомедицинских технологий, заведующий Международной научно-исследовательской лабораторией "Невалентные взаимодействия в химии материалов" ФГАУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», г. Томск;

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск.

На заседании присутствовали 21 членов диссертационного совета из 26, в том числе:

1) Волчо Константин Петрович	д.х.н., проф. РАН, председатель	1.4.16.
2) Тихонов Алексей Яковлевич	д.х.н., доцент РАН, зам. председателя	1.4.3.
3) Патрушев Сергей Сергеевич	к.х.н., учёный секретарь	1.4.16.
4) Багрянская Елена Григорьевна	д.ф.-м.н., член совета	1.4.3.
5) Багрянская Ирина Юрьевна	д.х.н., член совета	1.4.4.
6) Гатилов Юрий Васильевич	д.х.н., член совета	1.4.4.
7) Зибарев Андрей Викторович	д.х.н., член совета	1.4.3.
8) Казанцев Максим Сергеевич	д.х.н., член совета	1.4.4.
9) Карпов Виктор Михайлович	д.х.н., член совета	1.4.3.
10) Колтунов Константин Юрьевич	д.х.н., член совета	1.4.3.
11) Лузина Ольга Анатольевна	д.х.н., член совета	1.4.16.
12) Макаров Александр Юрьевич	д.х.н., член совета	1.4.3.
13) Меженкова Татьяна Владимировна	д.х.н., член совета	1.4.3.
14) Платонов Вячеслав Евдокимович	д.х.н., член совета	1.4.3.
15) Салахутдинов Нариман Фаридович	д.х.н., член совета	1.4.16.
16) Ткачев Алексей Васильевич	д.х.н., член совета	1.4.3.
17) Харитонов Юрий Викторович	д.х.н., член совета	1.4.3.
18) Шелковников Владимир Владимирович	д.х.н., член совета	1.4.4.
19) Шульц Эльвира Эдуардовна	д.х.н., член совета	1.4.16.
20) Шундрин Леонид Анатольевич	д.х.н., член совета	1.4.4.
21) Яровая Ольга Ивановна	д.х.н., член совета	1.4.16.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Добрый день, коллеги. Продолжаем нашу работу. И вторая диссертационная работа, которая будет сегодня рассмотрена, представлена Подтуркиной Александрой Владимировной, младшим научным сотрудником лаборатории направленной трансформации природных соединений нашего института на тему «Синтез новых производных и аналогов (4S,5R,6R)-пара-мента-1,8-диен-5,6-диола, перспективных противопаркинсонических агентов». У нас в зале присутствует 21 член диссертационного совета, из них 10 по рассматриваемой специальности. Кворум есть, оба оппонента присутствуют в зале, и мы можем приступить к защите.

Ученый секретарь диссертационного совета – к.х.н. Патрушев Сергей Сергеевич

В диссертационном деле Подтуркиной Александры Владимировны имеется заявление, поданное 11 марта 2025 года, копия диплома об окончании аспирантуры по специальности 04.06.01 Химические науки, список научных трудов, отзыв научного руководителя, кандидата химических наук Ардашова Олега Васильевича, старшего научного сотрудника лаборатории физиологически активных веществ НИОХ СО РАН, заключение организации НИОХ СО РАН, отзыв ведущей организации, это у нас Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, два отзыва официальных оппонентов, это доктор химических наук, профессор РАН Дьяконова Владимира Анатольевича, Институт органической химии имени Н.Д. Зелинского, и кандидата химических наук Солдатовой Натальи Сергеевны, Томский политехнический университет, 8 отзывов на автореферат и проект заключения диссертационного совета. Александра Владимировна, можете приступить.

Подтуркина Александра Владимировна

Добрый день, уважаемые члены диссертационного совета. Тема моей работы «Синтез новых производных и аналогов (4S,5R,6R)-пара-мента-1,8-диен-5,6-диола, перспективных противопаркинсонических агентов».

Нейродегенеративные заболевания являются группой медленно прогрессирующих как наследственных, так и приобретенных болезней центральной нервной системы, общей характеристикой которой является постепенная гибель нервных клеток, из-за чего возникают неврологические симптомы. Одним из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний является болезнь Паркинсона. Согласно данным

Всемирной организации здравоохранения за 2019 год, от этого заболевания страдают более 8,5 миллионов человек по всему миру. Заболевание характеризуется прогрессирующей потерей дофаминовых нейронов в черной субстанции среднего мозга. При дефиците дофамина возникают двигательные проявления заболевания, такие как тремор, мышечная ригидность, постуральная неустойчивость и другие. Кроме того, также с течением болезни возникают и немоторные проявления заболевания. Стоит отметить, что терапия против болезни Паркинсона в основном направлена на купирование симптомов заболеваний. Золотым стандартом данной терапии является препарат леводопа. Однако данный препарат эффективен лишь в первый несколько лет приема, и при длительном применении у пациентов возникают периоды, когда симптомы болезни могут вернуться.

Ранее в лаборатории физиологически активных веществ НИОХ СО РАН была получена молекула **10** под зарегистрированным названием Проттремин, которая в дозе 20 мг/кг проявляет высокую противопаркинсоническую активность, схожую с активностью леводопы. Стоит отметить, что данное соединение проявляет низкую острую токсичность, а также данная молекула успешно прошла первую фазу клинических исследований. В дальнейшем были получены различные производные Проттремина, модифицированные по десятому атому углерода. Часть из них, соединения **11** и **12** проявили противопаркинсоническую активность, схожую с активностью Проттремина, а соединение **13** лишь частично восстанавливало двигательную активность животных. Позже был получен активный метаболит Проттремина, соединение **14**, которое способно защищать дофаминовые нейроны от спонтанной и токсин-индуцированной гибели. Изучение влияния конфигурации и функциональных групп показало, что изменение конфигурации или удаление одной из функциональных групп приводит к потере противопаркинсонической активности. Однако изучение влияния замены одной из гидроксильных групп на другую функциональную группу ранее не проводилось.

Исходя из этого, целью настоящего исследования является разработка подходов к получению новых аналогов и производных Проттремина для оценки их противопаркинсонической активности. Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

- Разработка метода стереоселективной замены гидроксильной группы у шестого атома углерода в Проттремине на различные *N*-, *S*, и *O*-содержащие заместители;

- Разработка подходов к получению аналогов Проттремина, модифицированных по шестому и десятому атому углерода;
- Синтез производных эпоксида **14**, путем введения заместителей по десятому атому углерода;
- Анализ данных, полученных в результате биологического тестирования синтезированных соединений.

Для выполнения поставленных задач была проведена наработка Проттремина из (-)-вербенона с энантиомерной чистотой 58%. Трехстадийным синтезом, включающий себя эпексидирование вербенона, дальнейшим восстановлением кетогруппы и изомеризацией на монтмориллонитовой глине K-10, был получен Проттремин с общим выходом 23% и тем же энантиомерным избытком, что исходный вербенон. Ранее был предложен путь к получению эпоксида **132** из хлоргидрина **52**, однако получение хлоргидрина осложняется образованием изомера **53**, который трудноотделим от основного хлоргидрина.

В настоящей же работе мы решили предложить иной подход к получению эпоксида **132** из диацетата **24** с транс-диаксиальным расположением ацетатных групп. При введении в реакцию диацетата с гидридом натрия в ТГФе была выделена смесь эпоксида **132** и диола **10** в соотношении 1:5. При замене уже на трет-бутилат натрия количество эпоксида в реакционной смеси увеличивалось. При переходе от ТГФ к диоксану был уже выделен чистый эпоксид **132** с выходом 92%. Однако дальнейшая замена диоксана на толуол приводила к уменьшению выхода эпоксида **132** до 81%.

С целью выделения промежуточных продуктов реакции была проведена реакция между диацетатом **24** и трет-бутилатом натрия при комнатной температуре в течение суток. В реакционной смеси были обнаружены моноацетаты **67** и **68**, а также эпоксид **132** и диол **10**. Стоит отметить, что при проведении реакции в различных растворителях содержание эпоксида **132** в реакционной смеси разительно отличались.

Моноацетаты были выделены в индивидуальном виде и введены в реакцию с трет-бутилатом натрия. В случае моноацетата **68** мы ожидали образования эпоксида **133** через реакцию внутримолекулярного замещения. Однако этого не происходило, а был выделен эпоксид **132** с выходом 34%. Для моноацетата **67** при проведении реакции был выделен диол **10** с выходом 42%. При проведении реакции уже при комнатной температуре в течение суток в реакционной смеси было обнаружено небольшое количество эпоксида **132**.

Таким образом, мы предполагаем, что реакция начинается с омыления ацетатной группы у шестого атома углерода. Но затем, по-видимому, не происходит внутримолекулярного замещения, а скорее всего, происходит образование более сложной уходящей группы. И в дальнейшем после перегруппировки ацетатной группы у пятого атома углерода уже в анионе **Г** происходит внутримолекулярное замещение с образованием эпоксида **132**.

Далее для препаративной методики получения эпоксида в качестве растворителя был выбран толуол, поскольку при обработке реакционной смеси в диоксане потребовалось большее количество гексана. Затем мы проводили также оптимизацию условий реакции, и эпоксид **132** был получен с выходом 81%.

Таким образом, в данной работе мы предложили методику получения эпоксида **132** из диацетата **24**. Стоит отметить, что выход эпоксида за две стадии в случае использования диацетата увеличивался по сравнению с использованием хлоргидрина в качестве исходного соединения.

В дальнейшем эпоксид **132** вводился в реакцию нуклеофильного замещения с различными нуклеофилами. В случае взаимодействия тиолов с гетероциклическими и алкильными заместителями в присутствии основания были получены аналоги Проттремина **134а-м** с выходом от 28 до 82%. Строение полученных соединений доказывалось помощью двумерной спектроскопии ЯМР.

В случае взаимодействия с первичными аминами изначально в качестве растворителя мы использовали толуол, и выход полученного аналога Проттремина **135а** составлял 32%. Однако при дальнейшем кипячении эпоксида и амина без растворителя нам удалось увеличить выход соединения **135а** до 45%. В случае взаимодействия с н-бутиламином выход соединения **135б** составлял 40%.

При взаимодействии с первичными спиртами уже в качестве кислотного катализатора мы выбрали Амберлист-15, поскольку в случае реакции эпоксида **132** с метанолом было показано, что данный катализатор увеличивает выход соединения **136** и при этом уменьшает выход его изомера **137**. В случае реакции с пропаргиловым спиртом было проведено условие варьирования реакции, и соединение **138** было выделено с выходом 25%.

Полученные соединения были протестированы на противопаркинсоническую активность в лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН. В качестве

модели болезни Паркинсона использовался нейротоксин 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина. Тестирование проводилось на мышах линии C57BL/6. Исследуемые агенты вводились в дозе 20 мг/кг мышам с индуцированным паркинсонизмом за два часа до тестирования. Тестирование проводилось в тесте «открытое поле», где измерялись двигательные показатели активности мышей и также в тесте «на вешалке», где оценивалось эффективное взбирание мыши до вершины вешалки и также их время движения.

Среди исследуемых соединений стоит отметить соединение **134e** с 1,2,4-тетразол-3-илтило заместителем, которое как в дозе 20 мг/кг, так и в дозе 1 мг/кг, проявило противопаркинсоническую активность, увеличивая двигательную активность животных по сравнению с группой МФТП в обоих тестах. Также нашими коллегами из Института биотехнологии университета Хельсинки было показано, что обработка дофаминовых нейронов 1 нМ соединения **134e** позволяла увеличить их выживаемость от спонтанной и токсин-индуцированной гибели. Также введение соединения **134e** в дозе 1 мг/кг животным положительно сказывалось на количестве клеток, содержащие тирозин-гидроксилазу в черной субстанции самцов мышей.

Также нашими коллегами из лаборатории микроанализа и лаборатории физиологически активных веществ было изучено зависимость концентрации соединения **134e** от времени в образцах цельной крови и мозговой ткани мышей. Из графика следует, что максимальная концентрация соединения, как в крови, так и в мозговой ткани мышей достигается уже в течение 5 минут после введения агента. Но уже, однако, в течение двух часов после введения концентрация снижается до минимальной. Также изучение острой токсичности данного соединения позволило выявить полумлетальную дозу данного соединения. Она состояла 234 мг/кг.

Таким образом, исходя из результатов биологического тестирования, мы решили попробовать ввести гетероциклический фрагмент непосредственно в молекулу парамента-1,8-диенового остова. Для этого эпоксид **132** вводили в реакцию с гетероциклами в присутствии карбоната калия, и были получены аналоги Проттремина **144a-d** с выходами от 28 до 60%. В случае же реакции с тетразолом были получены изомеры **145** и **146**. Для двух соединений нам удалось вырастить монокристалл и подтвердить их строение с помощью рентгеноструктурного анализа.

Медь катализируемую реакцию азид-алкинового циклоприсоединения между соединением **138** и азидами различного строения в присутствии сульфата меди (II) и аскорбата натрия

были получены соединения **147a-e** с выходами от 45 до 80%. Азиды были получены из соответствующих бромидов по литературной методике, и соединение **150** получали из соответствующего альдегида.

Также для получения аналогов Проттремина, модифицированных по десятому атому углерода, изначально мы попробовали воспроизвести методику получения бромида **54**, однако выход полученного соединения оказался 34%. При оптимизации условий реакции, а именно замены растворителя на дихлорэтан, нам удалось увеличить выход бромида **54** до 60%. Бромид **54** вводился в реакцию с тиолом в присутствии основания и с пеперазиновым производным. В результате были получены аналоги Проттремина **151** и **152** с выходами от 42 и 61% соответственно.

Также при получении аналогов Проттремина, модифицированных по двум положениям атома углерода, мы попробовали провести радикальное бромирование диацетата **24**, однако в итоге была выделена сложная смесь продуктов, трудноразделимая колоночной хроматографией. Исходя из этого, мы решили попробовать другой способ получения данных аналогов, а именно сначала ввести заместитель по десятому атому углерода, затем после ацилирования гидроксильных групп диацетат **153** вводили в реакцию с трет-бутилатом натрия. В итоге был получен эпоксид **154** с выходом 95%, который в дальнейшем вводился в реакцию с различными нуклеофилами. Стоит отметить, что в случае R-(+)-1-фенилэтиламина были выделены смесь диастериомеров **156a-b** в соотношении 1:0,38, что связано с энантиомерным избытком исходного Проттремина. Также та же стратегия была применена и для получения аналога Проттремина **160**, общий выход данного соединения составил 13%.

Для получения производных эпоксида диола, модифицированных по десятому атому углерода, был синтезирован эпоксид диола **14** с выходом 33%. Стоит отметить, что в данной работе впервые был выращен монокристалл этого соединения, и его строение было дополнительно подтверждено методом рентгеноструктурного анализа. В дальнейшем эпоксид **14** подвергали реакции радикального бромирования. Изначально использовались условия бромирования по Проттрину, однако конверсия исходного эпоксида была неполной. После оптимизации условий реакции нам удалось получить бромид **161** с выходом 60%. Полученный бромид вступал в реакцию нуклеофильного замещения с тиолами, содержащими гетероциклические фрагменты, что позволило получить соединения **162a-z**.

Исходя из результатов биологического тестирования, интересно отметить, что введение 1,2,4-триазольного фрагмента в пара-мента-1,8-диеновый остров наблюдалось ухудшение двигательных параметров мышей даже по сравнению с мышами с индуцированным паркинсонизмом. Напротив, введение тетразольного фрагмента способствовало увеличению двигательных активностей мышей с индуцированным паркинсонизмом. Среди производных эпоксида диола стоит отметить соединение **162д**, которое также позволило увеличить двигательную активность мышей с индуцированным паркинсонизмом. Среди 1,2,3-триазольных производных стоит отметить соединение **152г** с 4-метилбензинным фрагментом и соединение с додекановым фрагментом в 1,2,3-триазольном фрагменте, которые позволяли увеличить двигательную активность мышей по сравнению с мышами с индуцированным паркинсонизмом.

Таким образом,

- Показано, что при взаимодействии (4*S*,5*R*,6*R*)-пара-мента-1,8-диен-5,6-диацетата, содержащего 5,6-транс-диаксиальные ацетатные группы, с *трет*-бутилатом натрия при кипячении в толуоле или диоксане происходит внутримолекулярное замещение с образованием эпоксидного цикла. Обнаружено, что реакция протекает стереоспецифично, при этом наблюдается нестандартный стереохимический результат – образование эпоксида с (4*S*,5*R*,6*R*) конфигурацией, которая соответствует замыканию эпоксида с предшествующим омылением ацетатной группы, расположенной в пятом положении (4*S*,5*R*,6*R*)-пара-мента-1,8-диен-5,6-диацетата.
- Показано, что (4*S*,5*R*,6*S*)-пара-мента-1,8-диен 5,6-эпоксид проявляет характерную для винильных эпоксидов региоселективность в реакциях с нуклеофилами, таким образом, являясь подходящим промежуточным соединением в синтезе С-6 производных. Благодаря этому подходу, впервые получено 24 аналога Проттремина, включая *S*-, *N*- и *O*-содержащие производные. Отметим, что для *O*-производных побочным процессом является раскрытие (4*S*,5*R*,6*S*)-пара-мента-1,8-диен-5,6-эпоксида по механизму S_N2'.
- Разработан и осуществлен синтез аналогов Проттремина, модифицированных по положениям С-6 и С-10, включающий стадию радикального бромирования (4*S*,5*R*,6*R*)-пара-мента-1,8-диен-5,6-диола с последующим введением в реакцию нуклеофильного замещения по 10-му положению атома углерода, ацилированием гидроксигрупп, с последующей реакцией с *трет*-бутилатом натрия и дальнейшим

нуклеофильным замещением с раскрытием эпоксидного цикла. По аналогичному двухстадийному синтезу впервые были получены восемь производных (1*S*,2*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-*para*-мента-1,8-диен-5,6-диол-1,2-эпоксида, активного метаболита Проттренина, модифицированных по 10-му атому углерода.

- Изучение противопаркинсонической активности синтезированных производных и аналогов Проттренина и (1*S*,2*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-*para*-мента-1,8-диен-5,6-диол 1,2-эпоксида в Лаборатории фармакологических исследований Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН показало, что ряд соединений проявляет существенную противопаркинсоническую активность. В частности, аналог Проттренина, полученный заменой гидроксильной группы в положении С-6 атома углерода в молекуле Проттренина на 1*H*-1,2,4-триазол-3-тио фрагмент, 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-тетрагидропиразин (МФТП), но и способствовать восстановлению дофаминовых нейронов, поврежденных нейротоксином.

Спасибо за внимание!

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Спасибо. Вопросы, пожалуйста.

Член диссертационного совета – д.ф.-м.н. Багрянская Елена Григорьевна

На втором рисунке вы показали фотографию томограммы головного мозга с патологией. Скажите, пожалуйста, там какой состав? Наверняка биохимики смотрели, что там меняется в составе?

Подтуркина Александра Владимировна

Что именно?

Член диссертационного совета – д.ф.-м.н. Багрянская Елена Григорьевна

Нет, но я знаю работы по МРТ сейчас делаются, и Science и Nature опубликованные, когда смотрят определенный участок головного мозга, где изменяется концентрация железа, и когда железа становится слишком много, начинается болезнь

Паркинсона. А вот эти картиночки, они что отражают? Вот вы говорите, в норме черные, и каким образом они получены, и что они отражают?

Подтуркина Александра Владимировна

Они отражают то, что на данном рисунке изображен средний мозг и, соответственно, черное тело. При болезни Паркинсона возникает гибель дофаминовых нейронов, и соответственно, у нас истощается черное тело.

Член диссертационного совета – д.ф.-м.н. Багрянская Елена Григорьевна

То есть черное тело...

Подтуркина Александра Владимировна

Это там, где сосредоточены дофаминовые нейроны.

Член диссертационного совета – д.ф.-м.н. Багрянская Елена Григорьевна

Все понятно. И второе, есть ли в настоящее время мишень, на которую вы воздействуете, и проводился ли молекулярный докинг. Который, казалось бы, легче применить, так сказать, не просто гулять по полю разных-разных заместителей, а посмотреть и сравнить с известными данными.

Подтуркина Александра Владимировна

Скажем так, в настоящее время механизм самого Проттренина неизвестен, однако было проведено исследование ингибирующего действия наших соединений на моноаминоксидазу В. В тестах *in vitro* на митохондриальных фракциях мышечных было показано, что данное соединение как в концентрации 100 мкМ, так как в 10 мкМ, проявляет слабую ингибирующую активность против моноаминоксидазы В. При молекулярном докинге данное соединение не показало связывания с активными центрами моноаминоксидазы, которые бы ингибировали ее действие. Если сказать по результатам тестирования *in vitro*, можно сказать, что может быть какой-то небольшой вклад в ингибирование моноаминоксидазы В, она вносит. Возможно, у самого Проттренина имеется несколько мишеней, на которые он может действовать.

Член диссертационного совета – д.ф.-м.н. Багрянская Елена Григорьевна

А для леводопы известны...?

Подтуркина Александра Владимировна

Леводопа является прекурсором дофамина. То есть сам дофамин не проникает через гематоэнцефалический барьер, а леводопа может проникать через гематоэнцефалический барьер и соответственно превращаться уже в дофамин.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Скажите, Вы подчеркнули, следующий слайд. Еще следующий, что оптическая чистота Проттренина 58%. Насколько это важно, что именно 60, 58, может быть надо 20, может быть 100%, и можно ли ее повысить?

Подтуркина Александра Владимировна

Ранее в работах изучалось влияние конфигурации Проттренина и были получены изомеры Проттренина с конфигурацией стереоцентров (4S,5R,6R) и с обратной конфигурацией, т.е. его энантиомер, с энантиомерным избытком 93 и 70% соответственно. Стоит отметить, что данный изомер проявил высокую противопаркинсоническую активность достоверно, а его энантиомер также проявил противопаркинсоническую активность, но уже на уровне тенденции. В плане важности энантиомерной чистоты для Проттренина и его производных стоит отметить, что скорее всего его энантиомер вносит какой-то вклад в противопаркинсоническую активность. Однако при изучении влияния энантиомерной чистоты на аналог Проттренина, может быть, стоит получить более энантиомерно чистый Проттренин из (-)-(α)-пинена, и уже в дальнейшем получать аналог Проттренина и исследовать как влияет конфигурация в данном случае.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Но вы этого не делали?

Подтуркина Александра Владимировна

Нет.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Вопросы, пожалуйста, еще. Да, Ольга Ивановна.

Член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Ивановна

Константин Петрович уже задал вопрос про 58%... У меня два таких общих, один по химии. А подскажите, пожалуйста, в чем разница между новыми производными и аналогами?

Подтуркина Александра Владимировна

В чем разница между производными и аналогами?

Член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Ивановна

У вас название работы называется синтез новых производных и аналогов, а по большому счету вы все время берете изначально Проттремин в качестве исходной молекулы и дальше с ней делаете химические модификации. Вот кого вы относите к новым производным, а кого вы относите к аналогам? И есть ли в этом вообще разница?

Подтуркина Александра Владимировна

К аналогам Проттремина мы относим соединения, где была, допустим, как в данных соединениях была проведена замена гидроксильной группы по С-6 положению. И к аналогам мы относим соединения, которые были модифицированы как здесь вот по двум положениям, то есть как по шестому, так и по десятому. В качестве производных мы соотносим соединения, которые были модифицированы по десятому положению, то есть без изменения основной структуры Проттремина.

Член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Ивановна

Если честно, я не очень поняла логику.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

У Проттремина есть два кислорода, один кислород заменяют...

Член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Ивановна

Нельзя их всех назвать производными?

Подтуркина Александра Владимировна

Можно.

Член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Ивановна

Хорошо, ладно. То есть скорее это просто некое, вам удобно было так называть. Еще один такой вопрос общий. Вы в самом начале во введении сказали, что в 2019 году стали причиной смерти Паркинсон, там 8,6 миллионов, с 2019 года прошло 5 лет, 6 уже,

фактически. Что-то поменялось за это время? То есть, какая общая тенденция к этому? Вот у вас данные ВОЗа с 2019 года – есть более свежие данные?

Подтуркина Александра Владимировна

Вообще общая тенденция идет к увеличению пациентов с болезнью Паркинсона.

Член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Ивановна

Просто на это стоило сделать акцент.

Подтуркина Александра Владимировна

Хорошо, спасибо.

Член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Ивановна

И один такой вопрос чисто по химии. Вот когда вы получаете бромпроизводное с NBS и в присутствии ди-трет-бутилпероксида, а вот он зачем там?

Подтуркина Александра Владимировна

Он инициатор радикальной реакции.

Член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Ивановна

А почему его тогда так много? То есть вы используете его в соотношении один к одному в бромлирующем агенту.

Подтуркина Александра Владимировна

Изначально были взяты методики литературные.

Член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Ивановна

Зачем он один к одному, не очень понятно. Хорошо, спасибо.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Еще вопросы? Алексей.

Заместитель председателя диссертационного совета - д.х.н., доцент РАН, Тихонов Алексей Яковлевич

Пожалуйста, слайд 11. Вот здесь у вас реакция, понятно, идет по шестому атому углерода нуклеофильного, но выходы у вас не всегда количественные. И нет ли случаев, когда идет реакция нуклеофильного замещения по пятому атому? И выходы, то есть понимаете, а где же, скажем вот, еще 69 процентов? Не идет ли по пятому?

Подтуркина Александра Владимировна

По пятому положению реакция не идет. Насчет выходов мы это больше связываем с потерями при колоночной хроматографии.

Заместитель председателя диссертационного совета - д.х.н., доцент РАН, Тихонов Алексей Яковлевич

Спасибо.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Пожалуйста, вот у вас есть слайд 17. Вот вы сказали, что он увеличивает концентрацию тирозингидроксилазы. Это хорошо или плохо?

Подтуркина Александра Владимировна

Это хорошо.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

А почему?

Подтуркина Александра Владимировна

Потому что из тирозина происходит синтез дофамина через стадию образования леводопы и затем образование дофамина. То есть это хорошо.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

То есть обращает образование дофамина, соответственно.

Подтуркина Александра Владимировна

Да.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Ольга Анатольевна, остался вопрос?

Член диссертационного совета – д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна

У меня вопрос касается по поводу выбора оснований для реакции. Почему трет-бутилат калия для замещения брома с серным нуклеофилом? Нельзя ли взять что-то попроще? И почему в тех же цепочках потом меняется на трет-бутилат натрия? Как это влияет?

Подтуркина Александра Владимировна

Для какой именно реакции? Допустим, для данных производных или для модифицированных по десятому положению?

Член диссертационного совета – д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна

Например, схема 19 на странице 19. Схема 21 на странице 20.

Подтуркина Александра Владимировна

Так, схема 19, да?

Член диссертационного совета – д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна

Ну, например, да. То есть нельзя ли взять основание попроще? Можно ли вообще провести эту реакцию без основания, которая, допустим, из соединения **54** в **12**?

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

А вы-то вдвоем видите, а мы нет.

Член диссертационного совета – д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна

Ну, да, я просто здесь не помню на каком слайде.

Подтуркина Александра Владимировна

Допустим, вот здесь, да?

Член диссертационного совета – д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна

Да, допустим, схема 19.

Подтуркина Александра Владимировна

Так, в данном случае без основания нельзя обойтись, поскольку сам тиол является слабым нуклеофилом, а тиолят анион, он уже является сильным нуклеофилом.

Член диссертационного совета – д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна

Ну, вообще не такой уж он и слабый нуклеофил. Часто идут реакции без основания. И вроде как этот точно не слабый. Ну, пробовали другие основания?

Подтуркина Александра Владимировна

Другие основания не пробовали. В случае же, допустим, если вот возвращаться к варьированию оснований, в случае соединений **134a-d** был использован гидроксид натрия в качестве оснований. Затем в дальнейшем при ответе оппонента насчет как раз этого же

вопроса будет показана реакция образования с тиолом с н-бутиловым заместителем, где было проведено варьирование условий реакции. Там реакция с гидроксидом натрия, так показана реакция с трет-бутилатом натрия. И в случае трет-бутилата натрия выход увеличился на 10%. И в дальнейшем мы уже использовали трет-бутилат в качестве основания в данной реакции.

Член диссертационного совета – д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна

А почему иногда калия, иногда натрия? То есть нельзя ли одно и то же использовать?

Подтуркина Александра Владимировна

Трет-бутилат калия мы использовали исходя из методики получения ранее полученных подобных производных. То есть, вот, в литературе данные производные с тиолом были получены в присутствии трет-бутилата калия. Варьирование условий мы не проводили.

Член диссертационного совета – д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна

А эпоксид будет образовываться с трет-бутилатом калия или только с трет-бутилатом натрия?

Подтуркина Александра Владимировна

С трет-бутилатом калия происходит... Мы на самом деле делали этот опыт. Однако еще дополнительно идет у нас образование продукта, где вот здесь образуется ароматический цикл. То есть мы его выделили небольшое количество.

Член диссертационного совета – д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна

Побочная реакция?

Подтуркина Александра Владимировна

Да, побочная реакция происходит.

Член диссертационного совета – д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна

И еще один небольшой вопрос. Вот вы бром замещаете в основном сероцентрированными нуклеофилами. По первой части работы там вводится азот. Азотистый гетероцикл... нельзя ли было сразу азот-центрированными нуклеофилами замещать бром? А может быть даже углерод-центрированными?

Подтуркина Александра Владимировна

Почему именно синтезировали производные серы?

Член диссертационного совета – д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна

Вот вы ушли в сторону синтеза производных серы во второй части работы. Почему? Хотя там, где-то...

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

По десятому положению.

Член диссертационного совета – д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна

Да, по десятому. Когда была по шестому, там получали серное производное. И у него токсичность увеличилась. И мой жизненный опыт тоже говорит, что вот такие тиоэфирные мостики, они увеличивают токсичность. А почему вы не сделали без серных мостиков замещение брома?

Подтуркина Александра Владимировна

На самом деле вне рамки диссертации были получены...То есть это один из примеров... Один пример есть. Вот один пример есть, но были еще получены другие пиперазиновые производные вот такого строения.

Член диссертационного совета – д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна

То есть это просто не вошло в диссертационную работу?

Подтуркина Александра Владимировна

Не вошло в диссертационную работу, да.

Член диссертационного совета – д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна

Спасибо.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Да, Алексей Васильевич.

Член диссертационного совета – д.х.н. Ткачев Алексей Васильевич

У меня два вопроса. Первый в продолжении вопроса Ольги Ивановны. Покажите, пожалуйста, титульный слайд.

Подтуркина Александра Владимировна

Какой, простите?

Член диссертационного совета – д.х.н. Ткачев Алексей Васильевич

Титульный, титульный. Там, где у вас название. Вот вы помните же из школы важность запятых в русском языке? «Казнить нельзя помиловать». Вот с аналогами и производными вроде бы разобрались. Теперь читаем дальше. Что я должен думать о том, что вы будете делать в этой работе по заголовку? «Синтез производных, аналогов, запятая, перспективных противопаркинсонических агентов». То есть подразумевается, что будет синтез производных, запятая, аналогов, запятая и каких-то противопаркинсонических агентов, так?

Подтуркина Александра Владимировна

Нет, на самом деле производные и аналоги...

Член диссертационного совета – д.х.н. Ткачев Алексей Васильевич

Я понимаю, что вы хотели сказать, но я вам говорю, что вы сказали на самом деле. Не лучше ли бы вместо запятой поставить тире? И тогда все станет на свое место.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Или в качестве.

Член диссертационного совета – д.х.н. Ткачев Алексей Васильевич

Что?

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Или в качестве.

Член диссертационного совета – д.х.н. Ткачев Алексей Васильевич

Ну или в качестве. Варианты есть. Согласны?

Подтуркина Александра Владимировна

Да.

Член диссертационного совета – д.х.н. Ткачев Алексей Васильевич

Ну теперь по существу. Вот вы сказали. Ну это вопрос связан с энантиомерной чистотой. Вот этот ваш диол проявляет биологическую активность в виде одного из энантиомеров, так? Ну диол, который был зарегистрирован, как он там, Проттремин.

Подтуркина Александра Владимировна

Вообще вот этот Проттремин он в литературе получался вообще с самым высоким энантиомерным избытком 70%. То есть он представлен в виде двух энантиомеров.

Член диссертационного совета – д.х.н. Ткачев Алексей Васильевич

Ну хорошо, покажите вот картинку, которую вы демонстрировали в ответ на вопрос. Там, где у вас была энантиомерная чистота и... Ну где-то вот здесь вот, да. Итак, вот в виде энантиомера, который слева, 93% энантиомерный избыток, как раз проявляет нужную активность, так?

Подтуркина Александра Владимировна

Да.

Член диссертационного совета – д.х.н. Ткачев Алексей Васильевич

Вот откуда следует утверждение, что производные и аналоги этого вещества будут проявлять активность именно в такой же конфигурации? Вы получаете производные аналоги, которые по структуре где-то похожи, где-то не очень похожи на Проттремин, но это другие совсем химические соединения. У них может быть иной спектр биологической активности, в том числе и нежелательная биологическая активность. Поэтому вот вопрос о том, какой из энантиомеров ваших производных будет работать лучше, нельзя судить по тому, какой из энантиомеров исходного вещества работает лучше. Вы с этим согласны или нет?

Подтуркина Александра Владимировна

Согласна, что предполагается работоспособность аналогов производного Проттремина именно в такой конфигурации. Да, потребуется синтезировать, например, тот же аналог Проттремина с энантиомерной чистотой не менее 93%

Член диссертационного совета – д.х.н. Ткачев Алексей Васильевич

Или производное?

Подтуркина Александра Владимировна

Да.

Член диссертационного совета – д.х.н. Ткачев Алексей Васильевич

Или аналог?

Подтуркина Александра Владимировна

И аналогов, и производных.

Член диссертационного совета – д.х.н. Ткачев Алексей Васильевич

Хорошо, спасибо.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Еще вопрос, пожалуйста. Да, Владимир Владимирович.

Член диссертационного совета – д.х.н. Шелковников Владимир Владимирович

Восьмой слайд, можно, пожалуйста. Так, автореферате не было этого. Здесь, с учетом двух молекул Проттремина и трет-бутилата, у вас тримолекулярная реакция получается, которая дает вам продукт, когда вы получаете эпоксид из диацетата. Какие основания были написать именно в таком виде? Потому что три молекулы вам нужно сразу, чтобы участвовали. А второе, проводились ли кинетические измерения? Для диацетата должна наблюдаться бимолекулярная реакция - концентрация должна возрастать в квадратичной зависимости.

Если вы хотели получить побольше, побыстрее, ну, естественно, оказалось провести такие кинетические измерения, в зависимости от концентрации. Было ли это? А первый вопрос, какие основания нарисовать именно так, из головы или есть что-то еще?

Подтуркина Александра Владимировна

Мы предположили данную схему реакции, исходя из реакций моноацетатов с основанием кинетических параметров...

Член диссертационного совета – д.х.н. Шелковников Владимир Владимирович

Но вы ввели еще одну молекулу в схему получения. Вот вторую, вот тоже как вы нарисовали. На схеме следует указать коэффициент "2" слева от реагента, поскольку участвуют две молекулы — это важно для баланса уравнения. Там две молекулы. А у вас? Ну, а второй вопрос, проводили ли вы измеряли кинетику в зависимости от концентрации?

Подтуркина Александра Владимировна

Данных измерений мы не проводили. То есть измерение кинетических параметров.

Член диссертационного совета – д.х.н. Шелковников Владимир Владимирович

Ну, в общем, это гипотетическая схема.

Подтуркина Александра Владимировна

Это гипотетическая схема.

Член диссертационного совета – д.х.н. Шелковников Владимир Владимирович

Весьма гипотетическая.

Подтуркина Александра Владимировна

Да.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Вячеслав Евдокимович, остался вопрос?

Член диссертационного совета – д.х.н. Платонов Вячеслав Евдокимович

Я только буду называть цифры соединений, которые в автореферате. Мне так удобнее. А они совпадают?

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Они совпадают.

Подтуркина Александра Владимировна

С докладом они совпадают.

Член диссертационного совета – д.х.н. Платонов Вячеслав Евдокимович

Да?

Подтуркина Александра Владимировна

Да.

Член диссертационного совета – д.х.н. Платонов Вячеслав Евдокимович

Чудесно. Вот у вас при взаимодействии соединений **68**, то есть страница 11 автореферата, с трет-бутилатом, ну, с довольно заметным выходом получается эпоксид. Нашли, да?

Подтуркина Александра Владимировна

Да.

Член диссертационного совета – д.х.н. Платонов Вячеслав Евдокимович

В то же время из соединения **67**, с трет-бутилатом натрия в диоксане, при тех же условиях, эпоксида получается очень немного. Встает вопрос, почему это происходит так? Но вначале у меня вопрос такой. Как вы себе представляете, механизм образования эпоксида в реакции вот этого **68** с трет-бутилатом натрия?

Подтуркина Александра Владимировна

Изначально, когда были выделены моноацетаты **68** и **67**, мы вообще предполагали, что у нас будет образовываться эпоксид **132** из моноацетата **67**.

Член диссертационного совета – д.х.н. Платонов Вячеслав Евдокимович

133, я понимаю, да.

Подтуркина Александра Владимировна

Вот. Но картина оказалась не такой, как мы предполагали. Мы сначала думали, что, возможно, из-за того, что происходит, допустим, интегрирование ацетатной группы, у нас будет образовываться эпоксид **132** из моноацетата **67**. Однако при реакции с моноацетатом **67** при кипячении мы такого не наблюдали. Мы выделяли диол. Исходя из этого, мы предположили гипотетическую схему образования эпоксида **132**.

Член диссертационного совета – д.х.н. Платонов Вячеслав Евдокимович

Это ту схему?

Подтуркина Александра Владимировна

Да, эту схему.

Член диссертационного совета – д.х.н. Платонов Вячеслав Евдокимович

Скажите, а почему нельзя проще написать? Вот у вас образуется анион после действия трет-бутилата натрия на гидроксильную группу О-анион. Анион на кислороде. И этот кислородный анион внутримолекулярно замещает О-ацетильную группу и дает эпоксид. Вот такая вещь возможна или нет?

Подтуркина Александра Владимировна

Если рассматривать образование данного аниона, аниона **A**, то при внутримолекулярном замещении должен образовываться эпоксид другого строения. То есть не эпоксид **132**.

Член диссертационного совета – д.х.н. Платонов Вячеслав Евдокимович

То есть **133**, вы думаете, должно образовываться?

Подтуркина Александра Владимировна

Да.

Член диссертационного совета – д.х.н. Платонов Вячеслав Евдокимович

Но ведь смотрите, у вас вот этот циклогексен, его астерическая структура – это полукресло. И вот эта гидроксильная группа в шестом положении, она примерно находится в плоскости двойной связи. А вот в пятое положение и четвертое положение это как в циклогексане там аксиальные и экваториальные группы. Так вот, почему бы это вот так вот не произойти, как вот я вам говорил? Ведь я вообще не понимаю, зачем нужно жирным шрифтом обозначать связь С-О-Н. Ну вот эта вот соседняя группировка идет пунктиром, это видимо экваториальная у вас группировка может быть. А вот это выходит, когда жирным шрифтом это значит, я должен предполагать, что это аксиальная, но это псевдо-аксиальная, конечно, будет, но псевдо-аксиальная должна быть практически находится почти в плоскости двойной связи. Она не должна очень сильно там как-то выделяться. И поэтому вот в этой реакции соединение **67** с трет-бутилатом, когда получается у вас там немного совсем эпоксида, не очень понятно, почему гидроксильная группа выходит, которая находится в пятом положении, не может сильно ионизоваться, ионизироваться под действием трет-бутилата натрия. Почему? Что мешает стерически там. Ведь если бы анион бы получился с хорошим, как говорится, выходом, может быть, и эпоксид с хорошим выходом получился. Ну ладно, это все, как говорится, не так просто. Спасибо.

Подтуркина Александра Владимировна

Спасибо.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Так, еще вопросы, пожалуйста. Ну, по-видимому, достаточно. Все, спасибо. Слово предоставляется научному руководителю Ардашову Олегу Васильевичу, старшему научному сотруднику лаборатории физиологически активных веществ нашего института.

Научный руководитель – к.х.н. Ардашов Олег Васильевич

Во-первых, спасибо, уважаемые коллеги, за хорошую идею. Я думаю, Саша обязательно проведет кинетические испытания, поварьирует концентрацию. Как бы это действительно логично.

Теперь конкретно отзыв. Первое, самое главное, Александра заслуживает присуждения искомой степени кандидата химических наук. В данном случае приоритетное значение имеет именно работа, а не характеристики соискателей. Работа соответствует всем требованиям.

Второй пункт. Тем не менее, характеристика соискателя может быть важна для понимания вовлеченности в данную работу и для прогноза дальнейшей деятельности. Так вот, могу заключить, что Александра состоявшийся исследователь, способна самостоятельно ставить цели с учетом и пониманием более общего направления исследования лаборатории, определять задачи, расставлять приоритеты и находить решения. В том числе она умеет работать как с научной литературой, так и находить решения эмпирически, путем пробных экспериментов и дальнейшей оптимизации. Личные характеристики и накопленный опыт позволяют делать благоприятные прогнозы. Дальнейшая научная деятельность с высокой вероятностью будет успешной.

Третье. Дам свою характеристику и некоторые примеры, детали. Самое главное, что я скажу о Саше лично. Это очень организованный, ответственный, пунктуальный и предусмотрительный человек. При необходимости она, конечно, может работать и в авральном режиме, но она точно не будет причиной аврала. Не менее 90% случаев она приходит в лабораторию раньше всех. И при этом она добирается достаточно из отдаленного района города. Все полученные вещества она характеризует и описывает сразу же, не откладывая на потом. У наших коллег появляются лабораторные животные, либо возможность исследования биологической активности *in vitro*. У Саши всегда есть запас как набора веществ для тестирования, так и необходимое количества наиболее важных из них.

Четвертое. Далее необходимо указать самостоятельность. Быстрая обучаемость новым навыкам в какой-то мере пересекающийся аспект. Вот так сложилось мои личные

обстоятельства, что я участвовал в работе Саши значительно меньше, чем следовало бы, в соответствии с моими представлениями, стереотипами и негласными стандартами. Важно, что Саша с этим справилась. Есть вещи, которые проще найти экспериментально, но для понимания они зачастую достаточно сложны и могут быть спорными. На протяжении первых лет я с удовлетворением наблюдал ее прогресс в освоении теоретических знаний. И в настоящее время мы с ней преимущественно обсуждаем вопросы, которые сложны для понимания и мне самому. Многие вопросы возникали у слушателей на различных научных мероприятиях, но часть вопросов Саши отмечает сама, что это свидетельствует о ее наблюдательности, что тоже немаловажный аспект для ученого.

Пятое. Это, скорее, мое предположение - умение признавать поражение, отказываться от малоперспективных проектов, переступить через это и начинать заново. Это всего лишь предположение, поскольку я не могу узнать этого наверняка. Для меня это что-то вроде табуированного вопроса и прошлый опыт для меня не имеет много значения. Человек познается в процессе и свободен уходить. До нее четыре человека у меня ушли, и я не делал серьезную ставку на научное руководство. Я не знаю, чем она занималась в Институте химии твердого тела, в какой лаборатории, как там все сложилось или не сложилось. Мне это не интересно. Но я упомянул это, чтобы сказать, что она пришла в магистратуру из другого института. Ей пришлось переквалифицироваться. У кого-то бывает фора, а у нее были более сжатые сроки и дополнительная нагрузка. Органическая химия довольно сложна. Александра со всеми проблемами справилась. Но один навык из ХТТ все-таки пригодился - умение кристаллизовать вещества. Например, эпоксид диола, который при нормальных условиях в основном маслянистый. Ей удалось это кристаллизовать.

Шестое, скорее, продолжение. У меня свои цели в жизни, у нее - свои. Но все это легко отходит на второй план, и у нас есть общая рабочая задача. Будет немного цинично сказать, что Саша выполнила огромный объем работы, который в противном случае пришлось бы делать мне. И, скорее всего, в более сокращенном варианте. Например, вещество РА-96, (соединение 134е), скорее всего, я бы его не получил, например, наиболее значимый. Но у Саши были свои цели, и часть из них были достигнуты с помощью этой работы.

Седьмой, заключительный пункт. Здесь можно отметить некоторую субъектность работы, которая, словно бы, позволила: Саше - получить искомую степень, мне - наконец приобрести опыт успешного научного руководства. Опыт, который вывел нас двоих на

равные оппозиции. Поскольку для меня субординация здесь совершенно формальная, и отношение примерно, как равному себе исследователю. Иносказательно говоря, проще подчеркнуть, что я не могу относиться к Саше как начальник подчиненной, а скорее как старший коллега к младшей. И действительно, это конечно работа объектов и объект на 90-95% именно Сашиных исследований. Но я спокойно признаю: в этом направлении она сделала лучше, чем смог бы я сам.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Спасибо. Так, теперь у нас Сергей Сергеевич огласит документы, поступившие в адрес совета.

Ученый секретарь диссертационного совета – к.х.н. Патрушев Сергей Сергеевич

Сначала заключение Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии имени Воротцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН). Диссертация Подтуркиной Александры Владимировны «Синтез новых производных и аналогов (4S,5R,6R)-пара-мента-1,8-диен-5,6-диола, перспективных противопаркинсонических агентов» выполнена в лаборатории направленных трансформаций природных соединений НИОХ СО РАН. Соискатель Подтуркина работает в НИОХ СО РАН с октября 2018 г. по декабрь 2018 г. с в должности лаборанта Лаборатории физиологически активных веществ (ЛФАВ), с января 2019 г. по декабрь 2021г. – в должности инженера ЛФАВ, с января 2022 г. по декабрь 2022г. – 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 года соискатель Подтуркина Александра Владимировна окончила НГУ факультет естественных наук по специальности кафедра химии твердого тела, бакалавриат. В июне 2020 года Подтуркина окончила НГУ также факультет естественных наук по специальности химии уже на кафедре органической химии, магистратура. В сентябре 2020 года по август 2024 года Подтуркина обучалась в аспирантуре НИОХ СО РАН по направлению химические науки специальности 1.4.3 органической химии, приказ о зачислении в аспирантуру №22 от 21 августа 2020 года. Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменах выдано в 2024 г. НИОХ СО РАН.

Тема диссертационной работы утверждена на заседании ученого совета НИОХ СО РАН (протокол №11 от 29 сентября 2020 года). Научный руководитель кандидат

химических наук Ардашов Олег Васильевич. Отзыв рецензента кандидата химических наук Миронова Максима Евгеньевича - положительный.

По итогам обсуждения принято следующее заключение: диссертационная работа Подтуркиной Александры Владимировны посвящена созданию селективных методов химических модификаций структуры монотерпеноида (4S,5R,6R)-пара-мента-1,8-диен-5,6-диола, противопаркинсонического агента Проттренина, по положениям C-6 и/или C1-0, а также активного метаболита монотерпеноида – пара-мента-1,8-диен-5,6-диол-1,2-эпоксида с введением заместителей различного строения в положение C-10. Актуальность темы работы, ее научная новизна, теоретическая и практическая значимость сомнений не вызывают. Высокая достоверность полученных результатов обеспечена тщательностью выполнения экспериментов и использованием современных физико-химических методов исследования структур получаемых соединений. Строение всех впервые синтезированных веществ с доказанным методом ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, РСА и поляриметрии. Достоверность результатов подтверждается независимой экспертизой опубликованных материалов в лицензированных научных изданиях и апробации на российских и международных конференциях.

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 1.4.3. органической химии. По теме диссертации опубликованы 5 статей в рецензируемых научных изданиях и 5 тезисов докладов на российских и международных конференциях, а также получены 2 патента на изобретение. В публикациях 1,3,6,12 вклад, внесенный соискателем в выполнение химического эксперимента, обсуждение результатов экспериментальной части и подготовку химической части в публикации является основным. В работах 4 и 5 соискатель выполнил синтез и выделение одного соединения. Представленные в работе результаты получены автором или при его непосредственном участии. Соискателем осуществлены поиск, анализа обобщения научной литературы по теме диссертации, планирование проведение всех химических экспериментов, выделение реакционных смесей, выделение новых индивидуальных соединений, а также структурная идентификация веществ с использованием спектральных данных. Автор внесён существенный вклад в формирование общего направления работы и подготовку научной публикации по теме исследования. Соискатель осуществлял подготовку всех публикаций в печати и представлял доклады по теме диссертационной работы. Опубликованные работы достаточно полно отражают содержание диссертационной работы. Подтуркина Александра Владимировна являлась исполнителем бюджетного проекта по приоритетам направления фундаментальных и поисковых научных исследований 1.4.5.3. «Новые

методы медицинской химии», инициативных проектов РФФИ и проектов РНФ. В период обучения в аспирантуре Александра Владимировна руководила работой студента второго курса ФЕН НГУ. Диссертационная работа «Синтез новых производных и аналогов (4S,5R,6R)-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 НИОХ СО РАН. Присутствовало на заседании 40 человек, в том числе 25 кандидатов наук и 8 докторов. Результаты голосования: «за» - 40, «против» - нет, «воздержались» - нет, протокол №1 от 19 февраля 2025 года. Подписан председателем семинара доктором химических наук профессором Шульц Эльвирой Эдуардовной и секретарем семинара кандидатом химических наук Финке Анастасией Олеговной. Заключение утверждено директором НИОХ СО РАН Еленой Григорьевной Багрянской.

Далее у нас идет отзыв ведущей организации. Это Институт химической биологии и фундаментальной медицины. Болезнь Паркинсона представляет собой одну из наиболее актуальных проблем современной неврологии. Это второе по распространенности нейродегенеративное заболевание после болезни Альцгеймера, поражающее около 0,2% населения мира. С возрастом вероятность стать жертвой болезни резко возрастает. По оценкам экспертов, число пациентов с болезнью Паркинсона может удвоиться в течение следующих 30 лет, что связано с общим старением населения. В настоящее время лечение болезни Паркинсона направлено на восполнение дефицита дофамина в мозге. Золотым стандартом остается применение леводопы - предшественника дофамина, который эффективно преодолевает гематоэнцефалический барьер. Однако длительное использование леводопы приводит к развитию серьезных осложнений, включая моторные флуктуации и лекарственные дискинезии, которые существенно ограничивают ее применение. Альтернативными подходами являются агонисты дофаминовых рецепторов, ингибиторы MAO-B и ингибиторы COMT. Однако их эффективность обычно уступает леводопе. Природные соединения, в частности монотерпены и монотерпеноиды, представляют особый интерес для разработки биологически активных соединений. Среди синтезированных производных монотерпеноидов стоит выделить соединение Проттремин, который показал высокую противопаркинсоническую активность *in vivo*. Важно отметить, что по эффективности данное соединение не уступает леводопе, при этом обладая меньшей токсичностью. Выполненные ранее модификации структуры Проттремина, в частности получения активного метаболита его эпоксида, показали

перспективность поиска новых способов модификации молекулы Проттремина для создания новых противопаркинсонических агентов. Работа Подтуркиной Александры Владимировны выполнялась в соответствии с планами НИР НИОХ СО РАН и при поддержке грантов РФФИ и РНФ, что также подчеркивает актуальность проведенного исследования.

Диссертационная работа построена классическим образом и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы, включающего 107 литературных источников, и приложения. Работа изложена на 124 страницах машинописного текста, содержит 76 схем, 26 рисунков и 4 таблицы. Наряду с чисто синтетическими разделами имеется раздел с описанием и анализом данных тестирования биологической активности некоторых из полученных соединений. В приложении представлены данные исследований биологической активности полученных соединений.

Далее приводится детальный анализ каждой главы. Содержание автореферата в полной мере соответствует содержанию диссертационной работы. Практическая научная значимость, достоверность полученных результатов сомнений не вызывает. Также описана апробация полученных результатов. И в заключении можно отметить следующее, что по содержанию с диссертацией возникли следующие вопросы и замечания:

- На странице 46 в тексте написано: “диола **10** и эпоксида **132** в соотношении 1:5”, но из таблицы 1 видно, что должно быть 5:1. На стр. 61, вероятно, вместо соединения **138e** должно быть **134e**. На странице 49 соединение **Б** названо димером, но на схеме 55 это тример. На рисунке 15 у графиков нет обозначений А и Б.
- Второй вопрос. На схеме 51 представлен результат взаимодействия диацетата **24** с выбранным основанием с получением целевого эпоксида **132** и побочного продукта диола **10** (Проттретрин). Если считать, что все компоненты реакции были безводными, то не ясно как мог получиться продукт гидролиза исходного соединения. Чем обусловлено влияние растворителей на выход целевого продукта?
- Чем обусловлено благоприятное как по выходу, так и по соотношению продуктов реакции влияние замены кислотного катализатора данной реакции с паратуолсульфокислоты на Амберлист-15?
- Четвертый вопрос. На рисунке 13 раздела 2.3 представлены структуры протестированных на биологическую активность синтезированных соединений, однако это далеко не полный список полученных в предыдущем разделе различных

замещенных по положению С-6 производных Проттремина. Как осуществлялся выбор соединений для изучения активности?

- На схеме 76 представлены продукты взаимодействия эпоксида **161** с различными тиолами. Однако данный набор тиолов сильно отличается от набора, использованного для получения библиотеки соединений **134**-ых (полученных из эпоксида **132**). Чем обусловлен выбор применяемых тиолов в каждом из случаев?
- И шестой последний вопрос. Помимо применения малых молекул существует ряд других подходов для борьбы с болезнью Паркинсона. В частности, компания-лидер по разработке олигонуклеотидных препаратов IONIS pharmaceuticals (наиболее яркий пример их успеха создание препарата SPINRAZA для борьбы со спинальной мышечной атрофией, СМА) проводит клинические испытания олигонуклеотида ION464, предназначенного для подавления продукции белка альфа-синуклеина в качестве потенциального средства терапии группы нейродегенеративных заболеваний, включающих болезнь Паркинсона и множественную системную атрофию (МСА). Как вы оцениваете перспективность низкомолекулярных препаратов в борьбе с нейродегенеративными заболеваниями относительно применения других классов соединений, таких как антитела и олигонуклеотиды?

Заключение. Приведенные замечания не носят принципиального характера и не отражаются на ее общеположительной оценке. Представленная научно-квалификационная работа является актуальным научным исследованием, выполненным на высоком теоретическом и экспериментальном уровне. Основные положения и выводы работы оригинальные, основаны на большом экспериментальном материале, их достоверность не вызывает сомнений. Представленная диссертационная работа 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» является научно-квалифицированной работой, которая по поставленным задачам, актуальности, научной новизны и практической значимости полученных результатов соответствует требованиям положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 года. А ее автор Подтуркина Александра Владимировна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. органическая химия. Отзыв на диссертацию подготовлен заведующим лабораторией химии нуклеиновых кислот кандидатом химических наук Купрюшкиным Максимом Сергеевичем. Обсужден и утвержден на семинаре лаборатории от 22 мая 2025 года. Подпись Максима Сергеевича заверена ученым секретарем, и отзыв

ведущей организации утвердил директор ИХБФМ доктор химических наук Владимир Васильевич Коваль.

Далее идут отзывы на автореферат их у нас 8 штук. Первый отзыв подписан доктором химических наук... Все они положительные и с высокой оценкой — это необходимо отметить. Первый отзыв подписан доктором химических наук, профессором Катаевым Владимиром Евгеньевичем. Отзыв положительный без замечаний.

Второй отзыв подписан Толмачевой Ириной Анатольевной кандидатом химических наук старшим научным сотрудником лаборатории биологически активных соединений Института технической химии УрО РАН. В отзыве у нас есть два вопроса. Нет, один вопрос. Реакция **132** с тетразолом привела к образованию изомерной смеси **145** и **146**, но в реакциях с другими гетероциклами получено только соединения **144а-д**, аналоги изомера **145**, хотя по их выходам можно предположить образование соединения второго изомерного типа. Синтез **144а-д** проходит стереоселективно, или образование вторых изомеров наблюдалось, но не получалось их выделить?

Отзыв, подписанный доктором химических наук, доцентом Розенцвейгом Игорем Борисовичем. Отзыв положительный. Есть замечание. Знакомство с авторефератом не дает поводов для принципиальной критики работы, однако имеются лишь небольшие замечания, связанные с оформлением. Найдены опечатки и несогласование фраз по падежам. Отсутствует логика и порядок в нумерации соединений, по-видимому номера соединений не исправлены после оптимизации текста и диссертации в тексте автореферата.

Четвертый отзыв без замечаний, подписанный кандидатом химических наук Кадиковой Ритой Назифовной, старшим научным сотрудником лаборатории химии углеводов Института нефтехимии и катализа Уфимского федерального исследовательского центра РАН.

Следующий отзыв, подписанный доктором химических наук, старшим научным сотрудником лаборатории синтеза низкомолекулярных биорегуляторов Уфимского института химии Валиуллиной Зулейхой Рахимьяновной и доктором химических наук, профессором, главным научным сотрудником, заведующим лабораторией синтеза низкомолекулярных биорегуляторов УФИХ УФИЦ РАН, Мифтаховым Мансуром Сагарьяровичем. В отзыве есть вопросы и замечания: «Серьезных замечаний по работе не имеется, однако отметим лишь некоторые из мелких. Наверное, есть смысл поработать

над улучшением *ее* соединений схемы, что возможно, например, на стадии соединения **10**. Неожиданно в тексте, без объяснения «высказывают» дальние, не по порядку, номера соединений. Название будущего препарата «Проттремин» непосвященные могут воспринимать без одной буквы «т» (в особенности в переводе Protremín вместо Prottremín и, в итоге, понимать как средство с противоположным эффектом). Образование **132** (схема б) объясняется в тексте 5,6-миграцией ацетата в **68**.

Следующий отзыв, без замечаний подписанный доктором химических наук, ведущим научным сотрудником научно-образовательного центра фармацевтики Казанского федерального университета Штырлином Юрием Григорьевичем.

И еще два отзыва. Это отзыв, подписанный доктором химических наук Ларионовым Владимиром Анатольевичем и кандидатом химических наук Столетовой Надеждой Владимировной из Института элементоорганических соединений РАН. Есть два вопроса: 1) Возможно ли дальнейшее расширение набора производных и аналогов Проттремина, связанное с модификацией по другим положениям пара-мента-1,8-диенового каркаса? Не совсем понятная нумерация соединений, начинающаяся с соединения **10**; следовало начинать с номера **1** и нумеровать соединения по порядку.

И последний отзыв, подписанный доктором химических наук, профессором, академиком Национальной академии наук Республики Казахстана Адекеновым Сергазы Мынжасаровичем. Отзыв положительный без замечаний.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Александра, ответьте, пожалуйста, на вопросы.

Подтуркина Александра Владимировна

Прежде всего, я хочу поблагодарить ведущую организацию, а также авторов отзывов на автореферат за положительные оценки. В случае вопроса насчет опечаток - с замечанием согласна. К сожалению, в работе присутствует некоторое количество опечаток. Что касается благоприятного влияния Амберлиста по сравнению с паратолуолсульфокислотой: Амберлист-15 представляет собой гетерогенный катализатор, который легко отфильтровывается после реакции, в отличие от паратолуолсульфокислоты, которая остается в реакционной смеси и требует дополнительной обработки. Влияние на соотношение продуктов реакции, возможно, связано с эффектом поверхности.

При проведении реакции диацетата в различных растворителях в случае использования гидрида натрия, вероятно, ТГФ содержал небольшое количество воды что приводит к выделению продукта гидролиза исходного соединения. так же как и в случае трет-бутилата натрия. Выход целевого продукта, предположительно, зависит от температуры кипения реакционной смеси. Насчет тестирования соединений: нашими коллегами из лаборатории фармакологических исследований были протестированы все соединения, полученные из раздела 2.3. Наиболее показательные результаты были приведены в диссертационной работе. Насчет схемы 76: изначально для получения аналогов Проттремина, соединений **134**, по шестому атому углерода был выбран в широкий ряд тиолов с алкильными, гетероциклическими и ароматическими заместителями. По результатам биологического тестирования соединение **134e** с 1,2,4-триазол-3-тио заместителем проявил высокую противопаркинсоническую активность. Поэтому для проведения реакции нуклеофильного замещения между эпоксидом **161** и тиолами, мы решили сосредоточить свое внимание на тиолах с гетероциклическими заместителями.

Что касается олигонуклеотидов... применение антител и олигонуклеотидов, с одной стороны, перспективно. Однако ключевым преимуществом малых молекул является их способность свободно преодолевать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), в отличие от антител и олигонуклеотидов, чья проницаемость через ГЭБ существенно ограничена. Малые молекулы не только способны защищать и восстанавливать дофаминовые нейроны и могут не только купировать симптомы заболевания, но и, в перспективе, останавливать прогрессирование заболевания. Помимо этого, существует также возможность комбинирования этих двух подходов в лечении болезни Паркинсона.

Отзыв на автореферат Ирины Александровны: тетразол в растворе может существовать в двух таутомерных формах: 1Н и 2Н, различающихся положением атома водорода в кольце. Вследствие этого образуются два нуклеофильных центра, способных взаимодействовать с эпоксидом **132** с образованием двух энантиомеров **145** и **146**. В остальных случаях для соединений **144a-d** образования вторых изомеров не наблюдалось.

Так, отзыв Игоря Борисовича: с замечанием согласна, в работе присутствуют опечатки и несогласования по падежам. Нумерация соединений в диссертационной работе сквозная и соответствует порядку их упоминания в тексте. В автореферате нумерация соединений полностью совпадает с диссертационной работой.

Насчет замечаний по *ее*: для получения Проттремина в качестве исходного соединения использовали (-)-вербенон с энантиомерным избытком 58%. Для получения соединения-лидера с более высоким энантиомерным избытком в качестве исходного соединения можно будет использовать (-)-(α)-пинен с энантиомерным избытком 93%. Как было сказано ранее, нумерация соединений в диссертационной работе соответствует порядку упоминания соединений по тексту, а в автореферате нумерация соединений совпадает с диссертационной работой. Название «Проттремин» уже зарегистрировано. Образование эпоксида **132** могло бы объясняться предварительной 5,6-миграцией ацетата в **68**. Однако при проведении реакции моноацетата **68** с основанием небольшое количество эпоксида **132** образовывалось только при проведении реакции в течение суток и без кипячения.

О возможности расширения набора производных аналогов Проттремина: дальнейшее расширение набора производных и аналогов Проттремина возможно за счет введения заместителей в положение 5 и 6 атома углерода в пара-мента-1,8-диеновом острове. Что касается нумерации соединений: в диссертационной работе принята сквозная нумерация соединений в порядке их упоминания в тексте.. В автореферате для удобства нумерация соединений совпадает с диссертационной работой. Так, все.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Спасибо. Так, принимаем? Хорошо, тогда переходим к следующему - это выступление официальных оппонентов. Как я уже говорил, оба оппонента присутствуют в зале. Им большое спасибо за то, что они смогли принять участие в нашей работе очно. И первый оппонент доктор химических наук, профессор РАН Дьяконов Владимир Анатольевич, руководитель группы лаборатории металлоорганического синтеза и катализа Института органической химии имени Зелинского РАН, Москва.

Официальный оппонент – д.х.н., проф. РАН Дьяконов Владимир Анатольевич

Добрый день, уважаемые коллеги. Прежде всего, хочу поблагодарить вас за предоставленную возможность быть оппонентом на диссертационном совете. По воле случая, мне трижды доводилось оппонировать диссертации в соседнем институте, однако как-то не доводилось побывать в вашем институте. Хотелось бы отметить следующее. Все мы часто слышим сводки правительства, где руководитель страны указывает профильному министерству на необходимость не только денежных мер, но и увеличения продолжительности жизни населения. И мы видим, что эти показатели постоянно растут,

растут, растут. К сожалению, у стареющего населения есть и побочные эффекты: организм перестает справляться с нагрузками, где-то проходят сбои в процессе репарации, развиваются онкологические заболевания, где-то у вас суставы начинают шалить. То же самое касается и нейродегенеративных заболеваний. Согласно данным Минздрава, в последнее время значительно участились случаи болезней, которые ранее регистрировались редко или практически не встречались - Альцгеймера, Паркинсона, БАС, Гентингтона. В научной литературе неоднократно отмечается, что своеобразной "платой" за долголетие становится развитие подобных заболеваний. И поэтому отсюда остается большая актуальность исследований, проводимых в области разработки лекарственных препаратов для борьбы с вот такими вот аномалиями.

Конечно же, следует отметить, что существуют разные стратегии в разработке лекарственных препаратов в области лечения нейродегенеративных заболеваний. Как было сказано в отзыве ведущей организации, разработаны различные нейропептиды, способные перепрограммировать плюрипотентные клетки, заставляя их дифференцироваться в нейронные клетки и восстанавливать утраченные межнейронные связи, либо низкомолекулярные соединения с аналогичным механизмом действия. В данном случае у диссертанта было хорошее подспорье, так как она стояла на плечах гигантов, которые провели обширную работу. Я, наверное, не сильно ошибусь, что, прежде чем прийти к Проттремину, было синтезировано не меньше тысячи соединений. Учитывая, что данная молекула разработана этим научным коллективом, который тщательно отслеживает все публикации в данном направлении, новизна представленных исследований не вызывает сомнений.

Литературный обзор состоит из двух частей: во-первых, это обзор всех достижений в области модификации Проттремина на момент начала исследования. Даже такой опытный коллектив, уже синтезировавший рабочую молекулу, продолжает совершенствоваться - проводятся синтезы различных аналогов. Тщательно проанализировав литературные данные, они оценили собственные возможности и, учитывая новые научные публикации, разработали стратегию синтеза новых производных и аналогов Проттремина. Кстати, это вопрос тоже возникал, но я так и подумал, что, наверное, аналоги — это там, где сохраняется, а производные там, где сохраняются аналоги это там, где проходит изменение. Формальные вещи объем, структура... Я не буду повторяться про то, что сделано работа выполнена отлично. Перед нами квинтэссенция многолетних исследований, где остались "за кадром" все трудности аспиранта. Там написано, что взят трет-бутилат натрия или калия - это не значит, что их

взяли просто по наитию. Нет, это, естественно, синтетический опыт - в некоторой степени руководителей проекта и старших колле

Впечатляет в целом объем диссертации, ее целостность диссертации. Очень сбалансированно проведены исследования соединений - как структура, доказанная с помощью РСА и современных спектральных методов. Здесь, в принципе, вообще нет абсолютно никаких претензий. Естественно, очень важно, что синтезированные соединения здесь, в рамках института, или в совокупности с зарубежными коллегами удалось испытать, выявить соединения-лидеры уже среди новых соединений и сделать какие-то определенные выводы. Автореферат полностью отражает структуру и суть диссертационной работы.

Естественно, конечно, не обошлось без тщательного прочтения диссертации и ознакомления с диссертацией. На основе собственного опыта и взаимодействия с литературой в данном направлении возникают определённые вопросы.. Однако таковых замечаний по работе в принципе нет - только высказанные предложения для восполнения пробелов уже собственных знаний в том числе:

1. При прочтении есть некоторое разночтение нумерации атомов углерода в исходных соединениях и продуктов реакции. В названии диссертации, литературном обзоре, обсуждении и экспериментальной части, например, нумерация хиральных центров $4S, 5R, 6R$ в пара-мента-1,8-диен-диоле тогда как в экспериментальной части в названиях соединений в определенных работах указана нумерация хиральных центров $1R, 2S, 6S$. Я сначала подумал: «А вот нашел ошибку» оказалось, нет, все нормально, но просто нумерация соединений по-другому выполнена.
2. Конечно же, приходит очень много литературы, статей, зарубежных в том числе, на рецензию. И как-то интересно, по закону парных случаев, пришла статья, и параллельно прислали диссертацию на отзыв оппонента. Как раз статья была посвящена замене атома серы на атом селена в известных противопаркинсонических соединениях. В связи этим я и внес соответствующий вопрос: предпринимались попытки синтеза селенсодержащих аналогов?
3. Может быть сейчас в литературе наблюдается некоторый спад интереса к гибридным молекулам. Тем не менее, в зарубежной литературе китайские коллеги пишут про стратегию «одним выстрелом - двух уток», американцы - «одним ударом - двух зайцев». Но когда проводятся такие работы, где пытаются

синтезировать какую-то гибридную молекулу с уже известным соединением или, может быть, двумя известными соединениями, которые воздействуют на одну болезнь, но разными механизмами действия, как раз вот и возникает вопрос: а что с аналогами Проттремина? Были ли какие-то попытки синтеза гибридных молекул Проттремина с известными противопаркинсоническими препаратами?

4. Конечно же, не может не возникать вопрос о механизме действия Проттремина. Здесь и у членов диссертационного совета возникали вопросы. Елена Григорьевна озвучила такой вопрос: есть ли таргет? Когда есть таргет, тогда можно, как минимум, промоделировать структуру этих соединений и попытаться сделать какие-то выводы — стоит синтезировать их или нет. Конечно же, вот соответствующий вопрос есть в отзыве: ну, такие исследования предпринимались в направлении исследования механизма действия данных соединений?
5. И, естественно, те же самые нейропептиды - для них разработаны различные назальные формы, потому что, как было сказано в ответе, они не проникают через гематоэнцефалический барьер. Соответственно, лекарство каким-то образом достигает необходимых участков мозга. И, соответственно, возникает вопрос: а что вот с данными соединениями? Было показано, что да, не проходит гематоэнцефалический барьер у мышей. Будет ли такой же эффект у человека? Были ли какие-то исследования, какие-то положения?

В целом естественно резюмирующей частью диссертации является то, что диссертационная работа по Подтуркиной Александры Владимировны по актуальности научной новизне и практической значимости полученных результатов соответствует требованиям пунктов 9-14 положения порядка присуждения ученых степеней, утверждено постановлением правительства РФ от 24 сентября 2013 года в действующей редакции, а ее автор Подтуркина Александра Владимировна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по научной специальности 1.4.3 органической химии. Здесь безусловно заслуживает.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Спасибо, Владимир Анатольевич. Саша.

Подтуркина Александра Владимировна

Хочу сказать большое спасибо Владимиру Анатольевичу и Наталье Сергеевне за то, что смогли приехать сегодня на заседание диссертационного совета. Что касается

ответов на вопросы про разночтение - с замечанием согласна. Для лучшего восприятия работы действительно стоило привести нумерацию атомов в названиях соединений в соответствии с пара-мента-1,8-диен-5,6-диольным остовом как в экспериментальной части, так и в литературном обзоре.

Что касается соединений с селеном: в рамках проведенного исследования мы не предпринимали попыток получить селеносодержащие производные или аналоги Проттремина. Однако в будущем такие исследования могли бы быть перспективными. Относительно плана реализации гибридных молекул: в настоящее время эту возможность мы не рассматривали, однако данное направление может быть реализовано в будущем.

Согласна с замечанием относительно опечаток. Что касается механизма действия Проттремина: ранее было установлено, что Проттремин не взаимодействует с рядом дофаминовых, мускариновых и аденозиновых рецепторов. Согласно данным в ранее опубликованной работе, в тесте *in vitro* на митохондриальных фракциях, полученных из мозга мышей, было показано, что Проттремин и большинство его производных не являются ингибиторами моноаминоксидазы А. Однако для моноаминоксидазы В в концентрациях 100 и 10 мкМ наблюдается слабая ингибирующая активность, что может вносить вклад в его противопаркинсоническое действие.

Относительно механизма проникновения молекулы через гематоэнцефалический барьер: можно предположить, что молекула **134e** способна проникать через гематоэнцефалический барьер путем пассивной диффузии. Сложно оценить, как соединение **134e** будет проникать в центральную нервную систему человека. Не исключено, что этот процесс будет аналогичен наблюдаемому на модели мышей. Все, спасибо.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Владимир Анатольевич, удовлетворены? Хорошо, спасибо. Наш второй оппонент кандидат химических наук Солдатова Наталья Сергеевна, доцент Исследовательской школы химических и биомедицинских технологий Томского политехнического университета.

Официальный оппонент – к.х.н. Солдатова Наталья Сергеевна

Добрый день, я очень рада выступать перед вашим диссертационным советом сегодня. Для меня это второе выступление на заседании диссертационного совета и

первое в качестве оппонента. Так совпало, что в предыдущий раз я перед диссертационным советом появлялась ровно 7 лет назад - 20 июня. Что ж теперь перейдем к делу.

Болезнь Паркинсона, несомненно, представляет собой заболеванием, которое осложняет жизнь многих членов нашего общества. Разработка новых методов терапии болезни Паркинсона является актуальной задачей, на которую, в том числе, нацелены данное исследование. Я не буду повторяться о структуре диссертации, единственное, я отмечу, что диссертация написана хорошо, и также хорошо проведена экспериментальная часть работы. Проведены все необходимые физико-химические методы анализа, что не вызывает сомнения в достоверности полученных результатов. Новизна работы заключается в разработке подхода к модификации монотерпеноидов, что, несомненно, важно для химии природных соединений. Практическая значимость работы имеет два ключевых аспекта: во-первых, потенциальное применение в терапии болезни Паркинсона, что представляет несомненную важность, и во-вторых, разработка новых методов синтеза, которые будут полезны как для медицинской, так и для органической химии.

По работе имеются 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?
6. Также в работе имеются опечатки и неудачные выражения. В этом плане я очень рада, что не существует практики написания отзывов на отзывы. Тут есть ряд замечаний. так совпало, что одно из замечаний касается предложения, в котором говорится об окислительных системах, в частности, 2-иодоксибензойной кислоте, а я, к сожалению, поливаленщик.

И в заключении представленная работа отвечает требованиям, предъявляемым кандидатскими диссертациями, соответствует критериям, изложенным в положении о присуждении ученых степеней утвержденном постановлением правительства Российской Федерации 24 сентября 2013 года №842, а ее автор Подтуркина Александра Владимировна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Спасибо, Наталья Сергеевна. Саша.

Подтуркина Александра Владимировна

Большое спасибо Наталье Сергеевне за оппонирование данной работы. По вопросу описания механизма: когда R представляет собой еще один фрагмент от исходного диацетата **24**, то B димером называть некорректно. Относительно вопроса о трет-бутильной группе: да, при альтернативной схеме R может быть и трет-бутильной группой. Об оптимизации условий реакций: для реакции н-бутантиола и эпоксида **132** проводилась реакция с гидроксидом натрия и трет-бутилатом натрия в метаноле. При использовании трет-бутилата натрия в качестве основания выход аналога Проттремина с н-бутилтиофрагментом увеличивался на 10%. В случае же реакции эпоксида **132** с гетероциклами варьирование оснований не проводили.

Что касается выходов, указанных на схеме: при реакции эпоксида **132** с тиолами, содержащими алкильные заместители, наряду с образованием целевых продуктов наблюдалось образование соответствующих дисульфидов, которые трудно отделялись от основного продукта. Проведение реакции в инертной атмосфере привело к уменьшению количества образующих дисульфидов, однако выход целевых соединений после колоночной хроматографии не изменился. В случае соединений **138и-л** после

хроматографического разделения наблюдалось снижение выхода продуктов из-за их осмоления на колонке.

Относительно методик: в трех методиках были приведены навески в точности до сотых, что является некорректным. Взвешивание навесок проводили на лабораторных аналитических весах с ценой деления до четвертого знака. По поводу опечаток и неудачных выражений - согласна с замечанием. Выбор толуола как растворителя: изначально реакция между эпоксидом **132** и первичными спиртами проводилась в толуоле в присутствии пара-толуолсульфокислоты. При замене кислотного катализатора на Амберлист-15 использовали литературную методику с ацетонитрилом в качестве растворителя. Реакцию в ацетонитриле не доводили до полной конверсии, поскольку в течение суток конверсия эпоксида **132** увеличивалась незначительно из-за медленного протекания процесса. Побочных продуктов мы не наблюдали, и выход смеси не рассчитывали. На этом все, спасибо.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Так, Наталья Сергеевна, спасибо! Переходим к общей дискуссии. Кто хотел бы выступить? Нариман Фаридович?

Член диссертационного совета – д.х.н. Салахутдинов Нариман Фаридович

Я хочу сказать, что работа, которую мы сегодня прослушали это такой классический вариант использования принципа МИТУ в медицинской химии. Принцип МИТУ это, замечу, не тот, что был в Голливуде, как вы помните, а принцип МИТУ в медицинской химии: использование уже известной активной молекулы как стартовой для дальнейших превращений. В этом случае он был не только классическим, но и очень удачным, потому что в процессе вот этих превращений, используя принципы МИТУ, было найдено соединение, которое на порядок более активно стартовой молекулы, уже известного Проттремина. И конечно, теперь у нас будет, скажем так, «скамейка запасных» после того, как, Бог даст, Проттремин куда-то пройдет, второе поколение Проттремин-подобных соединений уже готово. В этом плане эта работа, конечно, очень полезна, очень хорошо сделана, и, значит, ее нужно всячески поддерживать. Я буду голосовать за эту работу и всех призываю к этому

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Спасибо. Хотели что-то сказать?

Член диссертационного совета – д.ф.-м.н. Багрянская Елена Григорьевна

Я тоже хотела поддержать работу. По-моему, замечательная совершенно работа, и присоединяюсь к Нариману Фаридовичу, что это очень перспективное направление. Диссертант продемонстрировал прекрасное знание предмета и понимание того, зачем это все нужно в общем. Мы заслушали очень оригинальную рецензию нашего руководителя, поздравляем его с первой защитой. Поэтому тут, по-моему, нет никаких сомнений, что это очень хорошая и замечательная защита диссертанта.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Спасибо. Других желающих выступить нет? Здесь, по-моему, нет никаких сомнений замечательная работа как с синтетической точки зрения и полученных результатов, так и с точки зрения взаимодействия с нашими фармакологами, вклад которых, конечно, тоже сложно переоценить соответственно. Сейчас заключительное слово соискателя. Александра Владимировна.

Подтуркина Александра Владимировна

Я хочу выразить глубокую признательность своему научному руководителю кандидату химических наук Ардашову Олегу Васильевичу, за постановку задач исследования и помощь в их выполнении. Особую благодарность выражаю доктору химических наук профессору РАН Волчо Константину Петровичу за ценные научные консультации. Также хочу выразить благодарность коллективу лаборатории направленных трансформацией природных соединений и лаборатории физиологически активных веществ за создание комфортной рабочей атмосферы. Отдельная благодарность сотрудникам Центра спектральных исследований за проведение за запись ЯМР-спектров и помощь в описании соединений. Сотрудникам лаборатории фармакологических исследований за проведение биологических испытаний и также сотруднику лаборатории микроанализа Ластовке Анастасии Валерьевне, Гориной Дарье Сергеевне и старшему научному сотруднику лаборатории физиологически активных веществ Рогачеву Артему Дмитриевичу за измерение фармакокинетических параметров. Хочу поблагодарить также своих родных и близких за то, что меня поддерживали во время написания диссертации. Отдельное спасибо коллективу лаборатории нейромолекулярной науки Института биотехнологии Университета Хельсинки за проведение исследований *in vivo* и *in vitro*. Спасибо большое!

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Спасибо. Теперь переходим к голосованию. Сергей Сергеевич.

Ученый секретарь диссертационного совета – к.х.н. Патрушев Сергей Сергеевич

Поскольку у нас Александр Викторович Артемьев на этом заседании не присутствует, предлагаю следующую комиссию: Харитонов Юрий Викторович, Шульц Эльвира Эдуардовна и Яровая Ольга Ивановна. Кто согласен? Кто против? Воздержался? Единогласно. Принято единогласно. Комиссия может начать работу.

Член диссертационного совета – д.х.н. Шульц Эльвира Эдуардовна

Итак, состав счетной комиссии: Шульц, Харитонов и Яровая. Присутствует на заседании 21 член совета, по профилю рассматриваемой диссертации 10 членов совета, роздано бюллетеней 21, осталось не розданных 5. Оказалось в урне 21 бюллетень: «за» - 21 человек. На этом все.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Так, кто за то, чтобы утвердить протокол счетной комиссии? Против? Воздержались? Единогласно. Поздравляем!

Председатель диссертационного совета
д.х.н., профессор РАН



Волчо К.П.

Ученый секретарь диссертационного совета
к.х.н.

Патрушев С.С.