

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.192.02
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ НОВОСИБИРСКОГО ИНСТИТУТА
ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. Н.Н. ВОРОЖЦОВА СИБИРСКОГО
ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК ПО ДИССЕРТАЦИИ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 14 июня 2024 № 18

О присуждении Мункуеву Алдару Аюровичу, гражданину РФ, учёной степени кандидата химических наук. Диссертация «Синтез ингибиторов TDP1 и потенциальных нейропротекторных агентов на основе адамантановых производных триазолов, содержащих монотерпеновые фрагменты» по специальностям 1.4.3 «органическая химия» и 1.4.16 «медицинская химия» принята к защите 27 марта 2024 года (протокол заседания №11) диссертационным советом 24.1.192.02 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НАОХ СО РАН), 630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, 9, Приказ № 714/нк от 02 ноября 2012 года.

В 2019 году Мункуев Алдар Аюрович окончил Новосибирский государственный университет по специальности «фундаментальная и прикладная химия». В 2024 году окончил очную аспирантуру НАОХ СО РАН по направлению 1.4.3 «органическая химия» (химические науки). Свидетельство об окончании аспирантуры №1/2024, дата выдачи 06 февраля 2024 года.

Экзамены по специальности «органическая химия» (оценка «хорошо») и медицинская химия (оценка «отлично») сданы 27 марта 2023 г. и 18 января 2024 г. Экзамены по истории и философии науки (оценка «отлично»), по

иностранному языку (английский) (оценка «отлично») сданы 09 июня 2020 г. и 16 июня 2020 г.

Соискатель Мункуев Алдар Аюрович работал в НИОХ СО РАН с сентября 2016 года в должности лаборанта, с июня 2019 г. – в должности инженера Лаборатории направленных трансформаций природных соединений (ЛНТПС), затем с сентября 2019 г. переведен на должность младшего научного сотрудника ЛНТПС НИОХ СО РАН. Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук.

Научный руководитель: Суслов Евгений Владимирович, кандидат химических наук, заведующий Лабораторией направленных трансформаций природных соединений НИОХ СО РАН, заместитель директора по научной работе НИОХ СО РАН.

Официальные оппоненты:

1. Газизов Альмир Сабирович - доктор химических наук, ведущий научный сотрудник Лаборатории элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика, Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова, обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра «Казанский научный центр Российской академии наук», г. Казань;
 2. Калинин Станислав Алексеевич - кандидат химических наук, старший преподаватель Кафедры медицинской химии, Лаборатории синтеза биоактивных малых молекул Института химии Санкт-Петербургского государственного университета, г. Санкт-Петербург
- дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Уфимский федеральный исследовательский центр Российской

академии наук, г. Уфа, [заключение составлено и.о. заведующего Лабораторией фармакофорных циклических систем Уфимского института химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН, доктором химических наук (специальность 1.4.3 «органическая химия») Файзуллиной Лилией Халитовной], в своем положительном заключении указала, что диссертационная работа является актуальным, завершенным и ценным исследованием.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации основывается на следующем. Официальные оппоненты – специалисты в области синтетической органической химии, химии природных соединений и медицинской химии. В ведущей организации проводятся исследования в области химических модификаций полициклических терпеноидов в линейные и циклические гетероатомные производные с целью получения новых биологически активных соединений.

Соискатель имеет 11 опубликованных работ по теме диссертации общим объемом 3.5 печатных листов, в том числе 3 статьи в научных журналах, которые включены в перечень международных рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций. Получен 1 патент РФ на изобретение; 7 работ опубликовано в материалах всероссийских и международных конференций. Авторский вклад соискателя в работы заключается в непосредственном участии на всех этапах получения научного знания: анализе известных данных, планировании исследования, проведении синтезов, интерпретации полученных результатов и подготовке материалов к публикации.

Список научных статей, опубликованных по теме диссертации:

1. M Munkuev, A.A., Mozhaitsev, E.S., Chepanova, A.A., Suslov, E. V., Korchagina, D. V., Zakharova, O.D., Ilina, E.S., Dyrkheeva, N.S., Zakharenko, A.L., Reynisson, J., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N.F., Lavrik, O.I. Novel TDP1 Inhibitors

Based on Adamantane Connected with Monoterpene Moieties via Heterocyclic Fragments // *Molecules*. – 2021. – V. 26. – N. 11. – P. 3128.

2. Munkuev, A.A., Dyrkheeva, N.S., Kornienko, T.E., Ilina, E.S., Ivankin, D.I., Suslov, E. V., Korchagina, D. V., Gatilov, Y. V., Zakharenko, A.L., Malakhova, A.A., Reynisson, J., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N.F., Lavrik, O.I. Adamantane-Monoterpenoid Conjugates Linked via Heterocyclic Linkers Enhance the Cytotoxic Effect of Topotecan // *Molecules*. – 2022. – V. 27. – N. 11. – P. 3374.

3. А.А. Мункуев, А.Ж. Шешковас, Е.В. Суслов, К.П. Волчо, Н.Ф. Салахутдинов. Оптимизация метода синтеза 2-адамантанкарбоновой кислоты // *Химия в интересах устойчивого развития*. 2022. – Т. 30. – N. 6. – С. 632-636.

На автореферат диссертации поступило 3 положительных отзыва с высокой оценкой работы.

1. Отзыв и.о. заведующего Кафедрой органической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный технический университет», доктора химических наук, доцента **Бурмистрова В.В.**, г. Волгоград.

2. Отзыв академика Национальной Академии Наук Республики Казахстан, доктора химических наук, профессора, генерального директора Международного научно-производственного холдинга «Фитохимия» **Адекенова С.М.**, Республика Казахстан, г. Караганда.

3. Отзыв заведующего Кафедрой органической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный технический университет», доктора химических наук профессора **Климочкина Ю.Н.**, г. Самара.

Диссертационный совет отмечает, что диссертационная работа Мункуева А.А. посвящена синтезу новых противоопухолевых и нейропротекторных агентов на основе адамантилсодержащих триазольных производных, имеющих

в своем составе монотерпеновые фрагменты, и изучению взаимосвязи между химической структурой полученных соединений и биологической активностью.

В ходе выполнения исследования впервые синтезированы 1-адамантилсодержащие тиопроизводные 1,2,4-триазола, имеющие в 3-ем положении монотерпеновые фрагменты. Изучена реакция 5-(1-адамантил)-1,2,4-триазолин-3-тиона с монотерпеновыми карбоновыми кислотами различного строения в присутствии активаторов карбоксильной группы. Обнаружено, что взаимодействие 5-(1-адамантил)-1,2,4-триазолин-3-тиона с монотерпеновыми α,β -непредельными карбоновыми кислотами в этилацетате при 75°C в присутствии циклоангидрида пропанфосфоновой кислоты сопровождается протеканием внутримолекулярной реакции *thia*-Михаэля с образованием циклических аддуктов. Показано, что состав реакционной смеси определяется термодинамической стабильностью образующихся продуктов в условиях обратимости протекания реакции.

Разработан метод получения новых 5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3,5]тиадиазепин-7(8*H*)-онов на основе 1,2,4-триазолин-3-тионового фрагмента, содержащих в 6-ом положении монотерпеновые остатки, заключающийся во взаимодействии 2-((3-(1-адамантил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)тио)-*N*-алкилацетамидов с параформом в присутствии каталитического количества (+)-камфорсульфоновой кислоты.

Впервые предложен дизайн и осуществлен синтез потенциальных нейропротекторных агентов, содержащих в качестве линкера монотерпеновый остаток и имеющих адамантилзамещенные триазольные фрагменты, а также гидроксаматную/меркаптоацетамидную цинк-связывающие группы. При изучении данных по нейропротекторной активности (данные получены в Лаборатории биохимии патологических процессов Института физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра проблем химической физики и

медицинской химии Российской академии наук) было найдено, что полученные соединения обладают цитопротекторными свойствами, способностью ингибировать сумоилирование гистоновых деацетилаз и процесс перекисного окисления липидов, а также подавлять агрегацию β -амилоида.

В результате анализа данных, полученных в ходе *in vitro* скрининга синтезированных соединений, было обнаружено, что новые производные проявляют ингибирующую активность в микромолярном диапазоне концентраций в отношении фермента репарации ДНК – тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 (TDP1), важной мишени для противоопухолевой терапии (данные получены в Лаборатории биоорганической химии ферментов Института химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук), были выявлены некоторые закономерности «структура-активность». Наиболее активными оказались 5(1-адамантил)-1,2,4-триазилил-3-тиолы, замещенные монотерпеновым фрагментом по атому серы. Формирование дополнительного кольца приводит к снижению активности, что продемонстрировано на соединениях, содержащих 6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3,5]тиадиазиновый и [1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3,5]тиадиазепин-7(8*H*)-оновый остовы. Существенное влияние на активность оказывает структура монотерпенового фрагмента: наиболее эффективными ингибиторами являются соединения, имеющие ациклические монотерпеновые заместители, либо не содержащие двойные связи в остовах, либо содержащие одну двойную связь. Изучение результатов эксперимента по повышению эффективности топотекана показало, что комбинация последнего с некоторыми синтезированными ингибиторами TDP1 приводит к повышению цитотоксического эффекта данного противоопухолевого препарата в отношении линии клеток HeLa. При этом наиболее эффективным сенситизатором оказался 5-(1-адамантил)-3-((2-((*R*)-2,2,3-триметилциклопент-3-ен-1-

ил)этил)тио)-1*H*-1,2,4-триазол, который снижал полумаксимальную цитотоксическую концентрацию топотекана в 4 раза.

Для экспериментальной работы диссертантом использованы современное сертифицированное оборудование и физико-химические методы исследования, приведены полные спектральные и аналитические характеристики новых соединений, а полученные результаты находятся в согласии с существующими теоретическими представлениями.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, что подтверждается независимой экспертизой опубликованных материалов в научных журналах.

Личный вклад соискателя состоит в проведении анализа литературных данных по тематике исследования, в формировании направления работы и участии в постановке конкретных задач. Автором работы осуществлялись планирование и проведение химических экспериментов, интерпретация полученных экспериментальных данных, установление строения соединений на основе комплекса физико-химических данных. Также соискателем внесен существенный вклад в подготовку научных публикаций по теме исследования.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается последовательным изложением материала и взаимосвязью выводов с поставленными задачами.

На заседании 14.06.2024 г. диссертационный совет принял решение присудить Мункуеву Алдару Аюровичу ученую степень кандидата химических наук по специальностям 1.4.3 «органическая химия» и 1.4.16 «медицинская химия»,

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человек, участвовавших в заседании, из них 13 доктора(ов) наук по специальности 1.4.3 «органическая химия» и 4

доктора(ов) по специальности 1.4.16 «медицинская химия», из 26 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение учёной степени 21 человек, против присуждения учёной степени 0, недействительных бюллетеней 0.

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

Волчо К.П.

Ученый секретарь диссертационного совета
д.х.н.

Лузина О.А.

14.06.2024

