

Утверждаю

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



Е.Г. Багрянская

01 2024 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

Диссертация Мункуева Алдара Аюровича «Синтез ингибиторов TDP1 и потенциальных нейропротекторных агентов на основе адамантановых производных триазолов, содержащих монотерпеновые фрагменты» выполнена в Лаборатории направленных трансформаций природных соединений НИОХ СО РАН.

Соискатель Мункуев А.А. 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.

В июне 2019 года Мункуев А.А. окончил Новосибирский государственный университет, Факультет естественных наук по специальности 04.05.01 «Фундаментальная и прикладная химия» (кафедра органической химии).

С «01» сентября 2019 года зачислен на обучение в очную аспирантуру НИОХ СО РАН по направлению подготовки 04.06.01 «Химические науки», специализация «Органическая химия» (приказ о зачислении № 76 от «09» августа 2019 г.), с 09.12.2022 г. приказом № 46-асп от «09» декабря 2022 г. переведен на обучение по программам подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре, реализуемым в соответствии с федеральными государственными требованиями (ФГТ) по научной

специальности 1.4.3 «Органическая химия» (химические науки) и по настоящее время продолжает обучение в очной аспирантуре НИОХ СО РАН.

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

Тема диссертационной работы утверждена на заседании Ученого Совета НИОХ СО РАН (протокол № 7 от 20.09.2019).

Научный руководитель – к.х.н., Суслов Евгений Владимирович, занимает должность заведующего лабораторией направленных трансформаций природных соединений НИОХ СО РАН.

Отзыв рецензента д.х.н. Газизова Альмира Сабировича, ведущего научного сотрудника лаборатории элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика, Института органической и физической химии им. А. Е. Арбузова Обособленного структурного подразделения ФГБУН "Федеральный исследовательский центр "Казанский научный центр РАН" на диссертационную работу – положительный.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Диссертационная работа Мункуева А.А. посвящена поиску методов синтеза триазолов, содержащих в структуре адамантановые и монотерпеновые заместители, и анализу данных по взаимосвязи «структура-биологическая активность».

Найдены условия получения адамантилсодержащих тиопроизводных 1,2,4-триазола с монотерпеновыми заместителями в 3-ем положении гетероциклического кольца;

Проведено взаимодействие 5-(1-адамантил)-1,2,4-триазолин-3-тиона с монотерпеновыми карбоновыми кислотами различной структуры в присутствии конденсирующих агентов;

Показана возможность трансформации 5-(1-адамантил)-1,2,4-триазолин-3-тиона с образованием аннелированных структур, содержащих монотерпеновые заместители;

Предложен дизайн и осуществлен синтез потенциальных нейропротекторных агентов, содержащих монотерпеновый остаток и имеющих адамантилзамещенные триазольные фрагменты, а также гидроксаматную/меркаптоацетамидную группы.

Актуальность темы

Производные адамантана привлекают внимание исследователей в связи с высокой и разнообразной биологической активностью и относительной доступностью. Фармакологические исследования этих соединений привели к созданию в разное время ряда используемых в медицине противовирусных (амантадин, римантадин) препаратов, а также агента, купирующего симптомы болезни Альцгеймера (мемантин). Ранее была показана перспективность модификации адамантана с введением монотерпеновых

заместителей. В настоящее время большое значение приобретает изучение путей целенаправленной химической модификации структуры с введением фармакофорных азольных фрагментов. В связи с этим, разработка рациональных методов модификации адамантанов с введением 1,2,4- или 1,2,3-триазольных и монотерпеновых фрагментов и синтез соединений, способных проявлять противоопухолевую и нейропротекторную активность, является актуальной и практически важной задачей.

Научная новизна работы

Выявлено, что структура терпенового фрагмента влияет на результат реакции монотерпеновых карбоновых кислот с 5-(1-адамантил)-1,2,4-триазилин-3-тионом. Взаимодействие с 3,7-диметилноктановой и цитронелловой кислотами в присутствии циклоангидрида пропанфосфоновой кислоты приводит к образованию продуктов N2-замещения, а в реакции с (-)-миртеновой и (-)-перилловой кислотой основными продуктами являются полициклические соединения – производные бензо[*e*][1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]-тиазин-9-она в результате протекания внутримолекулярной реакции тиа-Михаэля.

Предложен метод получения гетероциклической системы [1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3,5]-тиадиазепин-7(8*H*)-она, содержащей монотерпеновые фрагменты различной структуры, заключающийся в реакции 2-{[3-(1-адамантил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил]тио}-*N*-алкилацетамидов с параформом в присутствии (+)-камфорсульфоновой кислоты.

Предложены способы получения гидроксамовых кислот, содержащих адамантановый и монотерпеновый фрагменты, соединенные 1,2,3-триазольным или 1,2,4-триазольным линкером. Разработаны способы получения меркаптоацетамидов, содержащих 1- и 2-адамантилзамещенные 1,2,3- или 1,2,4-триазолильные заместители.

В ряду синтезированных 1-адамантильных производных 1,2,4-триазоло-3-тиола, содержащих в положении С-3 терпеновые заместители, найдены перспективные ингибиторы фермента TDP1. Выявлены структурные особенности адамантилзамещенных триазольных производных, имеющих гидроксаматные или меркаптоацетамидный фрагменты, обеспечивающие подавление агрегации β-амилоидного пептида и цитопротекторные свойства.

Теоретическая значимость работы

Полученный комплекс экспериментальных данных вносит существенный вклад в теоретические представления о диапазоне реакционной способности 1- и 2-замещенных производных адамантана, открывает новые возможности модификации с селективным введением заместителей в положения С-1, или С-2 и дополняет теоретические

представления о реакциях адамантановых производных 1,2,4-триазилил-3-тиона с полифункциональными соединениями.

Практическая значимость работы

Широкое варьирование реагентов и условий реакций привело к созданию химических библиотек ранее неизвестных биологически активных соединений – адамантановых производных 1,2,3- и 1,2,4-триазолов, содержащих монотерпеновые, гидроксаматный или меркаптоацетамидный фрагменты. По результатам проведенного исследования получены данные по взаимосвязи «структура-биологическая активность» выявлены перспективные для дальнейшего исследования ингибиторы TDP1 и нейропротекторные агенты.

Методология и методы исследования. Методология исследования построена в соответствии с классическими принципами органической и медицинской химии и включает разработку структурного дизайна целевых веществ на основе анализа строения известных активных соединений с привлечением фармакофорной модели ингибиторов гистоновых деацетилаз (в случае нейропротекторных агентов), выбор исходных субстратов для химической модификации, получение ряда структурно близких соединений с варьированием различных структурных параметров, нахождение взаимосвязи структуры исследуемых веществ с проявляемой ими активностью. В ходе выполнения работы применялись современные методы органического синтеза. Разделение реакционных смесей, выделение и очистка соединений осуществлялись методами колоночной хроматографии, препаративной тонкослойной хроматографии и кристаллизации. В работе использовались физико-химические методы установления структуры и чистоты химических соединений: ЯМР-спектроскопия, РСА, масс-спектрометрия высокого разрешения, поляриметрия.

Степень достоверности. Высокая достоверность полученных результатов обеспечена тщательностью выполнения экспериментов и использованием современных физико-химических методов исследования структур получаемых соединений. Достоверность результатов подтверждается независимой экспертизой опубликованных материалов в рецензируемых научных изданиях и апробацией на российских и международных конференциях.

Проделанная диссертационная работа соответствует паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия в областях исследования: 1. Выделение и очистка новых соединений и 3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул, а также паспорту специальности 1.4.16. Медицинская химия в области исследования: 1. Поиск, структурный дизайн и синтез соединений-лидеров - потенциальных физиологически

активных (лекарственных) веществ, на основе: а) знания структурных параметров биомолекул или особенностей патогенеза; б) анализа и модификации структур известных активных соединений; в) синтеза и биологического тестирования широкого разнообразия химических соединений, предусмотренных номенклатурой научных специальностей, по которым присуждаются ученые степени, утвержденной Министерством науки и высшего образования Российской Федерации.

Результаты работы могут быть использованы в научно-исследовательской практике ФГБУН НИОХ СО РАН, а также в лабораториях других научных организаций: ФГБУН Московском государственном университете им. М.В. Ломоносова (Москва), Институте физиологически-активных веществ РАН (Черноголовка), ФГБУН Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КНЦ РАН (г. Казань), ФГБУН Институте химии Уфимского НЦ РАН (г. Уфа), ФГБОУ ВО "Волгоградский государственный технический университет" (г. Волгоград) и в других организациях науки и высшего образования.

Полнота опубликования результатов. По теме диссертационной работы опубликовано 3 статьи в рецензируемых научных изданиях и тезисы 7 докладов на российских и международных конференциях, также получен 1 патент на изобретение.

Статьи в рецензируемых журналах:

1. A.A. Munkuev, E.S. Mozhaitsev, A.A. Chepanova, E.V. Suslov, D.V. Korchagina, O.D. Zakharova, E.S. Ilina, N.S. Dyrkheeva, A.L. Zakharenko, J. Reynisson, K.P. Volcho, N.F. Salakhutdinov, O. I. Lavrik. Novel Tdp1 Inhibitors Based on Adamantane Connected with Monoterpene Moieties via Heterocyclic Fragments // *Molecules* 2021, 26(11), 3128.
2. A.A. Munkuev, N.S. Dyrkheeva, T.E. Kornienko, E.S. Ilina, D.I. Ivankin, E.V. Suslov, D.V. Korchagina, Yu.V. Gatilov, A.L. Zakharenko, A.A. Malakhova, J. Reynisson, K.P. Volcho, N.F. Salakhutdinov, O.I. Lavrik. Adamantane-Monoterpenoid Conjugates Linked via Heterocyclic Linkers Enhance the Cytotoxic Effect of Topotecan // *Molecules* 2022, 27(11), 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. № 6. С. 632-636.

Патенты:

1. Адамантилсодержащие производные 1,2,4-триазола и 1,3,4-тиадиазола, имеющие монотерпеноидные фрагменты, используемые в качестве ингибиторов фермента тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 А.А. Мункуев, А.Л. Захаренко, Е.В. Суслов, А.А. Чепанова, К.П. Волчо, О.И. Лаврик, Н.Ф. Салахутдинов Заявка 2020120994, приоритет от 18.06.2020, Патент 2 761 880 , Бюл. № 35, опубликовано: 13.12.2021

Материалы диссертационной работы представлены на конференциях:

1. А.А. Мункуев. Синтез и модификация адамантильных производных 1,2,4-триазолов и 1,3,4-тиадиазолов. В книге: Химия материалы 57-й Международной научной студенческой конференции. Новосибирск, 2019. С. 51. (устный доклад)
2. А.А. Мункуев, А.Л. Захаренко, Е.В. Суслов, А.А. Чепанова, К.П. Волчо, Н.Ф. Салахутдинов, О.И. Лаврик. Ингибиторы TDP1 на основе производных адамантана, содержащих монотерпеноидный и гетероциклический фрагменты В сборнике: Химия и химическая технология в XXI веке. Материалы XXII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых имени выдающихся химиков Л.П. Кулёва и Н.М. Кижнера, посвященной 125-летию со дня основания Томского политехнического университета. В 2-х томах. Томск, 2021. С. 219-220. (устный доклад)
3. А.А. Мункуев, А.Л. Захаренко, Е.В. Суслов, А.А. Чепанова, К.П. Волчо, Н.Ф. Салахутдинов, О.И. Лаврик. Адамантилсодержащие производные 1,2,4-триазола и 1,3,4-тиадиазола: Синтез и модификация. Сборник тезисов Первой всероссийской школы по медицинской химии для молодых ученых. Новосибирск, 4-9 июля 2021 г. С.103 (устный доклад)
4. А.А. Мункуев, А.Л. Захаренко, Е.В. Суслов, А.А. Чепанова, К.П. Волчо, Н.Ф. Салахутдинов, О.И. Лаврик. Синтез гибридных соединений, сочетающих адамантановый, гетероциклический и монотерпеноидный фрагменты Сборник тезисов Всероссийской научной конференции "Современные проблемы органической химии", Новосибирск, 09-11 июня 2021 г. С. 95 (устный доклад)
5. A. Munkuev, A. Zakharenko, E. Suslov, A. Chepanova, K. Volcho, N. Salakhutdinov, O. Lavrik. Perspective TDP1 inhibitors based on adamantane, monoterpene and heterocyclic moieties. 5-я Российская конференция по медицинской химии с международным участием «МедХим-Россия 2021», Волгоград, 16–19 мая, 2022 г. С. 327 (устный доклад)
6. А.А. Мункуев, Е.В. Суслов, К.П. Волчо, Ю.Р. Александрова, М.Е. Неганова. Синтез предшественников потенциальных агентов против болезни Альцгеймера на основе адамантана и монотерпенового фрагмента в качестве линкера. Сборник тезисов, СПОХ-2023, Новосибирск, 26-30 июня 2023 г. С. 82 (устный доклад)
7. А.А. Мункуев, Е.В. Суслов, А.Л. Захаренко, К.П. Волчо, Н.Ф. Салахутдинов, О.И. Лаврик. Синтез потенциальных ингибиторов TDP1 на основе аннелированных 1,2,4-триазолов, содержащих адамантановый и монотерпеновый фрагменты. Сборник тезисов, I Междисциплинарной всероссийская молодежная научная

школа-конференция с международным участием «Молекулярный дизайн биологически активных веществ: Биохимические и медицинские аспекты», Казань, 18 – 22.09. 2023 г. С. 97, О-32. (устный доклад).

Вклад соискателя в публикациях.

Во всех публикациях вклад, внесенный соискателем в химическую часть исследования (выполнение экспериментальной работы, обсуждение результатов химического эксперимента и подготовку материала к публикации), является основным.

Представленные в работе результаты получены автором или при его непосредственном участии. Соискателем осуществлены поиск, анализ и обобщение научной литературы по теме диссертации, планирование и проведение всех химических экспериментов, хроматографическое разделение реакционных смесей, выделение новых индивидуальных соединений, а также структурная идентификация веществ с использованием спектральных данных. Автором внесен существенный вклад в формирование общего направления работы и подготовку научных публикаций по теме исследования. Соискатель осуществлял подготовку всех публикаций к печати и представлял доклады по теме диссертационной работы на научных конференциях. Опубликованные работы достаточно полно отражают содержание диссертационной работы.

Во время выполнения диссертационной работы Мункуев А.А. проявил себя самостоятельным и квалифицированным исследователем.

Мункуев А.А. являлся исполнителем бюджетного проекта по программе фундаментальных научных исследований государственных академий наук (проекты НИР НИОХ СО РАН «Направленный поиск, структурный дизайн и разработка методов синтеза потенциальных биологически активных веществ, конструирование лекарственных средств» 122040800261-2, руководитель НИР к.х.н. Суслов Е.В.), грантов РНФ 19-13-00040 и 22-23-00995.

Факт соответствия/несоответствия диссертации Критериям, установленным в соответствии с Федеральным законом от 23.08.1996 № 127-ФЗ «О науке и государственной научно-технической политике»: соответствует.

Диссертационная работа «Синтез ингибиторов TDP1 и потенциальных нейропротекторных агентов на основе адамантановых производных триазолов, содержащих монотерпеновые фрагменты» Мункуева Алдара Аюровича рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.3. Органическая химия и 1.4.16. Медицинская химия.

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

Присутствовало на заседании 57 человек, в том числе 23 кандидата наук и 6 докторов наук. Результаты голосования: «за» – 57 человек, «против» – 0, «воздержалось» – 0, протокол № 1 от 24.01.2024 года.

Председатель семинара,
Зав. лаборатории медицинской химии
НИОХ СО РАН
д.х.н., профессор

 Шульц Э.Э.

Секретарь семинара,
к.х.н.
24.01.2024 г.

 Волкова А.Н.