

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Мункуева Алдара Аюровича «Синтез ингибиторов TDP1 и потенциальных нейропротекторных агентов на основе адамантановых производных триазолов, содержащих монотерпеновые фрагменты», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальностям: 1.4.3. Органическая химия, 1.4.16. Медицинская химия

Химия природных метаболитов является одной из перспективных и интенсивно развивающихся областей органической и медицинской химии. В этом плане особый интерес представляют синтезы производных триазолов с различными фармакоформными фрагментами, с которыми связана их потенциальная фармакологическая активность. Поэтому тема диссертационной работы Мункуева А.А., посвященная синтезу новых ингибиторов TDP1 и потенциальных нейропротекторных агентов на основе адамантилсодержащих триазольных производных, имеющих в своем составе монотерпеновые фрагменты, и изучению взаимосвязи структура-активность в ряду синтезированных соединений, является актуальной.

Судя по автореферату диссертации, ее автором выполнен достаточно большой объем экспериментов и при этом получены значимые как в теоретическом, так и в практическом плане результаты.

Диссертантом предложен молекулярный дизайн потенциальных нейропротекторов на основе гидроксамовых кислот/меркаптоацетамидов, содержащих в своей структуре адамантановый и триазольный фрагменты, а также ациклический монотерпеновый линкер.

Впервые синтезированы 1-адамантилсодержащие тиопроизводные 1,2,4-триазола, имеющие в 3-ем положении монотерпеновые фрагменты. Установлено, что взаимодействие 5-(1-адамантил)-1,2,4-триазилин-3-тиона с монотерпеновыми карбоновыми кислотами различного строения, в том числе содержащих α,β -непределную карбоксильную группу, в этилацетате при 75°C в присутствии циклоангидрида пропанфосфоновой кислоты сопровождается протеканием внутримолекулярной реакции *тиа*-Михаэля с образованием циклических аддуктов.

Автором установлено, что проводимые синтезы новых соединений связаны с термодинамической стабильностью образующихся производных в условиях обратимости протекания реакции.

Мункуевым А.А. проведен синтез 1-адамантилсодержащих 6,7-дегидро-5Н-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3,5]тиадиазинов, имеющих в своем составе монотерпеновые фрагменты различной структуры, в том числе ациклический, моноциклический и бициклический остовы. При этом автором разработан метод синтеза новых, ранее неописанных 5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло [5,1-*b*][1,2,5]тиадиазепин-7(8Н)-онов с монотерпеновыми заместителями в 6-ом положении.

По результатам биологического скрининга образцов синтезированных соединений обнаружено, что они обладают цитопротекторными свойствами, способностью ингибировать сумоилирование гистоновых деацетилаз и процесс перекисного окисления липидов, а также подавлять агрегацию β -амилоида.

Следует особо отметить, что Мункуевым А.А. впервые предложен способ применения монотерпенового остатка в качестве линкера в дизайне потенциальных нейропротекторных агентов на основе адамантилзамещенных триазольных производных, имеющих как гидроксаматный, так и меркаптоацетамидный цинк-связывающие фрагменты.

Достоверность полученных автором результатов не вызывает сомнений, так как структура и чистота синтезированных соединений подтверждены данными ЯМР ^1H и ^{13}C -спектроскопии (в некоторых случаях и двумерными корреляционными спектрами), масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа.

Работа прошла широкую апробацию в виде устных докладов на ряде международных и всероссийских научных конференций. По результатам выполненных экспериментов опубликованы тезисы 7 докладов, 3 статьи в рецензируемых научных журналах, входящих в список изданий, рекомендованных ВАК РФ. Получен 1 патент РФ на изобретение.

Замечаний по тексту автореферата не имеется.

Судя по содержанию автореферата, диссертационная работа Мункуева А.А. представляет собой целостное и завершенное научное исследование, проникнутое внутренним единством, и результаты, полученные автором, не вызывают никаких сомнений.

Таким образом, диссертационная работа Мункуева А.А. по уровню и объему выполненных экспериментов, актуальности, степени новизны, теоретической и практической значимости полученных результатов вполне соответствует требованиям к кандидатским диссертациям, а ее автор, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата химических наук по специальностям: 1.4.3. Органическая химия и 1.4.16. Медицинская химия.

Генеральный директор

АО «Научно-производственный центр «Фитохимия»,

заслуженный деятель Республики Казахстан,

лауреат Государственной премии

в области науки и техники,

академик НАН РК,

доктор химических наук, профессор

С.М. Адекенов

Республика Казахстан,

100009, г. Караганда,

ул. М. Газалиева, 4

АО «НПЦ «Фитохимия»

тел: 8(7212) 43-31-27

e-mail: arglabin@phvto.kz

