

ОТЗЫВ

официального оппонента Купрюшкина М. С. на диссертационную работу

Пономарева Константина Юрьевича

"Синтез ди- и триазаадамантанов, содержащих монотерпеновые фрагменты",
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 02.00.03 – органическая химия

Различные монотерпеновые соединения, а также их производные, обладая разнообразной биологической активностью, зарекомендовали себя в качестве перспективных терапевтических препаратов. С другой стороны, актуальные исследования показывают наличие биологически активного потенциала у аналогов адамантана, содержащих атомы азота в узловых положениях молекулы.

Актуальность диссертации Пономарева К. Ю. не вызывает сомнений, поскольку она посвящена получению и исследованию биологической активности соединений, получаемых при объединении фрагментов монотерпенов и азаадамантанов в одной молекуле.

Цель работы состояла в разработке эффективных методов получения соединений, сочетающих в своей структуре как азаадамантановый, так и монотерпеноидный фрагменты, с последующим изучением их биологической активности.

Для ее решения были рассмотрены три группы задач. Первые две затрагивают получение библиотеки и изучение биологической активности производных 1,3-диазаадаманта и 1,3,5-триазаадаманта, содержащих различные монотерпеновые фрагменты. Третья - синтез структурных аналогов и стереоизомеров соединений, проявивших существенную биологическую активность.

Диссертационная работа Пономарева К. Ю. изложена на 115 страницах, содержит 76 схем, 13 рисунков, 8 таблиц. Структура диссертационной работы традиционна и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части и выводов. Список цитируемой литературы содержит 109 ссылок, работа хорошо проиллюстрирована рисунками, схемами и таблицами.

Во введении автор обозначает место своего исследования в ряду современных работ и формулирует его цели.

Обзор литературы «Синтез и биологическая активность 1,3-диаза- и 1,3,5-триазаадамантанов» содержит обстоятельный и системный анализ методов получения, их преимуществ и недостатков при синтезе их производных. Показана связь между

структурой различных заместителей с влиянием на противоопухолевую, противовирусную и антибактериальную активность ди- и триазаадамантанов. Обзор хорошо структурирован и написан с глубоким пониманием предмета обсуждения. Автор делает вывод о перспективности молекул азаадамантанов в качестве кандидатов для модификации и поиска новых биологически активных соединений.

Обзор производит хорошее впечатление, убедительно аргументирует актуальность поставленных в диссертации задач, служит основанием для всей исследовательской работы.

Первая часть главы 2 «Обсуждения результатов» посвящена получению набора 2-замещенных 1,3-диазаадамантан-6-онов. Для этого первоначально было получено ключевое соединение 1,5-диметилбиспидион в две синтетические стадии из доступного сырья - гексаметилентетрамина (уротропина). После чего полученное соединение, либо его гидрохлорид, вводили в реакцию конденсации с различными альдегидами монотерпенового ряда, в том числе со стерически затрудненными моно- и бициклическими альдегидами. Помимо использования немалого набора альдегидов, имеющих в распоряжении в «готовом виде», автором дополнительно был получен ряд монотерпеноидных альдегидов путем окисления соответствующих спиртов с помощью *o*-йодоксибензойной кислоты. Таким образом, был создан набор 2-замещенных 1,3-диазаадамантан-6-онов, содержащих также в качестве заместителей индивидуальные остатки энантиомеров, такие как (S)-цитронеллаль и гераниаль. Во всех случаях автору удалось подобрать условия, позволяющие получать целевые продукты с высокими выходами.

После синтеза библиотеки 2-замещенных 1,3-диазаадамантан-6-онов были проведены и проанализированы эксперименты по исследованию анальгетической активности полученных соединений в тестах «уксусные корчи» и «горячая пластинка». В результате были выявлены наиболее перспективные для дальнейших исследований соединения, различных структурных типов.

Часть соединений дополнительно была изучена на наличие ингибирующей активности в отношении рекомбинантного фермента репарации ДНК тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 человека (Tdp1), являющегося важной молекулярной мишенью для противоопухолевой терапии.

Следующая часть была посвящена получению структурных аналогов наиболее перспективных соединений выявленных в предыдущей части работы и изучению зависимости «структура-активность». Для этого автором было принято решение

осуществить синтез различных наборов 1,3-диазаадамантов, с варьированием заместителей по 5, 6 и 7 положениям диазаадамантового остова, но при сохранении монотерпенового заместителя.

Для изменения длины алифатических остатков в 5 и 7 положениях искоемых соединений на первой стадии в реакции с уротропином вводился не диэтилкетон (как в первой части исследования), а гептан-4-он или нонан-5-он, что в итоге приводило к получению замещенных биспидинов, содержащих в 1 и 5 положении этильные или пропильные заместители соответственно.

Полученные соединения в реакции с выявленными “перспективными” альдегидами были конвертированы в соответствующие 2-замещенные 1,3-диазаадамантан-6-оны, однако проведенные биологические испытания показали значительное падение анальгетической активности, и автор делает заключение, что увеличение длины боковой цепи в положениях 5 и 7 гетероадамантового остова для соединений данного строения не приводит к желаемому эффекту.

Для исследования влияния заместителя в 6 положении были получены ключевые производные диазаадамантана, содержащие в данном положении гидрокси- либо метиленовую группы вместо первоначально присутствующей кето-группы. Однако далее полученные соответствующие соединения в реакции с “перспективными” альдегидами не проявили желаемого увеличения анальгетической активности: “гидрокси-аналог” оказался сопоставимым по активности с “кето-прародителем” в тесте «уксусные корчи», но не проявлял анальгетической активности в тесте «горячая пластинка», а “метиленовый-аналог” не проявил анальгетических свойств вовсе.

Помимо получения различных соединений, сочетающих монотерпеновый и диазаадамантовый фрагменты на основе 2-замещенных 1,3-диазаадамантов, автором также был создан набор на основе N-замещенных производных 6-аминодиазаадамантана. Для этого первоначально было получено ключевое соединение восстановлением кето-группы 5,7-диметил-1,3-диазаадамантан-6-она до amino-группы в реакции с гидроксиламином и последующем восстановлении получаемого оксима.

Полученный “ключевой” амин вводился в реакцию с различными альдегидами монотерпенового ряда с последующим восстановлением образующегося основания Шиффа избытком NaBH_4 .

Аналогичным образом были созданы производные триазаадамантана – соответствующий амин получали взаимодействием уротропина с нитрометаном, с последующим восстановлением 7-нитро-триазаадамантана гидразингидратом в присутствии никеля Ренея.

Среди полученных производных 6-аминодиазаадамантана наибольшую анальгетическую активность проявило соединение, содержащее остаток (–)-миртеналя, и по своей активности было сопоставимо с аналогом, полученным через введение соответствующего альдегида по 2 положению производного 1,3-диазаадамантана.

Интересно отметить, что при исследовании противовирусной активности против ремантадин-устойчивого штамма вируса гриппа одно из соединений (полученное с использованием цитронеллала) превзошло по активности ранее синтезированный аналог на основе адамантана.

Помимо реакций 1,5-диметилбиспидинона с различными монотерпеновыми альдегидами также был осуществлен синтез ряда 2-замещенных 1,3-диазаадамантан-6-онов с применением различных кетонов, в том числе содержащих стерически затрудненную кетогруппу. Автору удалось подобрать оптимальные условия проведения реакций конденсации, что потребовало в ряде случаев использовать нетривиальных синтетических приемов, таких, как кипячение в присутствии ионообменной смолы «Amberlyst 15». Однако среди полученных диазаадамантанов только у соединения, содержащего остаток 2-метилпентан-4-она, была обнаружена слабая анальгетическая активность.

Экспериментальная часть работы подробно описывает использованные в экспериментах материалы и методы. Для доказательства строения синтезированных соединений использованы методы ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии с привлечением спектров двойного резонанса ^1H - ^1H , двумерных спектров гомоядерной ^1H - ^1H корреляции (^1H - ^1H COSY) и двумерных спектров гетероядерной ^{13}C - ^1H корреляции. Видно, что автор работы является высококвалифицированным специалистом, хорошо владеющим широким спектром современных методов из областей органической химии.

Автором получен обширный синтетический материал. Эксперименты по исследованию анальгетической активности библиотек на основе различных монотерпеновых производных на основе ди- и триазаадамантанов могут быть использованы создания основы базы данных по выявлению зависимости «структура-активность».

Имеющиеся замечания:

1. Обзор литературы хорошо иллюстрирован, однако с точки зрения удобства восприятия не хватает подписей к приведенным схемам. Это же касается главы “Обсуждения результатов”.

2. В списке литературы крайне мало работ позднее 2013 года, кроме статей в которых принимает участие непосредственно сам автор работы, либо его научный руководитель. Для понимания актуальности проводимых исследований важно знать, что происходит в мире именно в последние годы. В случае же если ничего не происходит это также стоит отдельно отметить.

3. В главе “Обсуждения результатов” В реакции биспидинона **3** с различными альдегидами было не однократно отмечено, что реакция идет значительно быстрее, в случае если исходное соединение берется в виде гидрохлорида, а в ходе реакции дополнительно добавляется триэтиламин. У меня вопрос – пробовали ли вы добавлять триэтиламин непосредственно к соединению **3** для проверки ускорения прохождения реакции и выявлению “критичности” присутствия гидрохлоридной формы соединения?

4. Чем обусловлен выбор препарата сравнения, диклофенак натрия, при проведении тестов на анальгетическую активность?

5. Вы характеризуете некоторые полученные соединения как обладающие выраженным анальгетическим действием, интересно узнать, насколько они эффективны по сравнению с хорошо зарекомендовавшими себя анальгетиками?

6. В обзоре литературы указано, что азаадамантаны блокируют натриевые каналы, и связываются с опиоидными рецепторами. Но в рамках проведения исследования определенные производные достаточно сильно отличаются от исходного соединения по структуре и размерам (молекулярной массе) в связи с этим вопрос – остаются ли они лигандами к опиоидным рецепторам, особенно те у которых была выявлена улучшенная анальгетическая активность?

Приведенные замечания и недостатки не снижают общего высокого уровня исследования, не влияют на теоретические и практические результаты диссертации и не изменяют общего положительного впечатления от рассматриваемой работы.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, так как они хорошо аргументированы и подтверждены экспериментальными данными, полученными с использованием современных средств и методик проведения исследований.

Выводы к работе соответствуют поставленным цели и задачам, подкреплены подробным описанием собственных экспериментов. Результаты проиллюстрированы графиками, схемами и рисунками.

Диссертация Пономарева К.Ю. является завершенным научно-исследовательским трудом, выполненным автором самостоятельно на высоком научном уровне, в котором решена актуальная задача по получению и исследованию анальгетической активности библиотек различных монотерпеновых производных на основе ди- и триазаадамантанов.

Полученные результаты убедительны, опубликованы в 3 статьях, защищены патентом и представлены на 4 конференциях.

Автореферат и публикации в полной мере отражают содержание диссертации. Выводы обоснованы, подтверждены приведенными результатами исследований. Представленная работа по значимости, новизне, объему, достигнутым результатам соответствует всем требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Пономарев К. Ю., заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности: 02.00.03 – органическая химия.

Официальный оппонент,
младший научный сотрудник лаборатории биомедицинской химии
ФГБУН Института химической биологии и фундаментальной
медицины СО РАН
кандидат химических наук

630090, г. Новосибирск,
проспект акад. Лаврентьева, 8.
м.т. +7 923 243 26 23
email: kuprummax@gmail.com

Купрюшкин М. С.

5 декабря 2017 г.

Подпись официального оппонента Купрюшкина М.С. заверяю:
Ученый секретарь ФГБУН ИХБФМ СО РАН,
К.Х.Н.



Пестряков П. Е.