

"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

"20" сентября 2017 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения Российской академии наук
от 20 сентября 2017 года

Диссертация "Синтез ди- и триазаадамантанов, содержащих монотерпеновые фрагменты" выполнена в лаборатории физиологически активных веществ НИОХ СО РАН. В период подготовки диссертации соискатель Пономарев Константин Юрьевич работал в ФГБУН Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН в Лаборатории физиологически активных веществ в должности инженера и младшего научного сотрудника. В период 2013-2017 гг. проходил обучение в аспирантуре НИОХ СО РАН.

Тема диссертационной работы Пономарева К.Ю. утверждена 10 декабря 2013 г. на заседании Ученого Совета НИОХ СО РАН (протокол № 17).

В 2013 г Пономарев К.Ю. окончил государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» по специальности "Химия".

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов (Справка об обучении в аспирантуре) выдано в 2017 г. в ФГБУН Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН.

Научный руководитель – доктор химических наук, главный научный сотрудник, профессор РАН, Волчо Константин Петрович.

По итогам обсуждения диссертационной работы принято следующее заключение:

Диссертационная работа Пономарева К.Ю. посвящена изучению взаимодействия карбонильных соединений монотерпенового ряда с 1,5-дизамещенными-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онами, 6-амино-5,7-диметил-1,3-диаза- и 7-амино-1,3,5-триазаадамантанами и разработке методов синтеза каркасных азотсодержащих соединений на основе монотерпеноидов для последующего исследования их биологической активности.

Новизна и научная значимость работы

В результате проведенных соискателем исследований были разработаны методы синтеза большого ряда каркасных азотсодержащих соединений на основе монотерпеноидов. Показана возможность синтеза 5,7-дизамещенных-1,3-диазаадамантанов с применением 1,5-дизамещенных-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онов в виде солянокислых солей в присутствии триэтиламина; при этом реакции протекают при комнатной температуре. Разработана методика, позволяющая получать производные 6-амино-5,7-диметил-1,3-диазаадамантана с высокими выходами. Взаимодействием монотерпенового кетона дигидрокарвона с 1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-оном синтезирован (5'S)-2',5,7-триметил-5'-(проп-1-ен-2-ил)-1,3-диазаспиро[адамантан-2,1'-циклогексан]-6-он. Подобраны условия, позволяющие получить продукты взаимодействия 1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она с более пространственно затрудненными кетоном ментоном и α,β -ненасыщенным кетоном ψ -иононом. Получен широкий ряд 1,3-диазаадамантанов и 1,3,5-триазаадамантанов, содержащих монотерпеновый фрагмент, для последующего изучения их биологической активности.

Для 2-((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)- и 2-(2,6-диметилгепт-5-ен-1-ил)-5,7-диметил-1,3-диазаадамантан-6-онов, полученных взаимодействием 1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она с (-)-миртеналем и цитралем, соответственно, проявивших высокую анальгетическую активность, синтезирован ряд структурных аналогов. Проведенный анализ зависимости «структура – биологические свойства» позволил выявить фрагменты молекул, имеющие важное значение для проявления биологической активности.

Практическая значимость работы состоит в разработке эффективных способов синтеза соединений, содержащих ди- и триазаадамантановый остовы с монотерпеновым фрагментом. Среди синтезированных соединений обнаружены вещества, обладающие высокой анальгетической, противовирусной, а также ингибирующей в отношении

фермента репарации ДНК человека Tdp1 активностями. Практическая значимость работы подтверждена одним патентом, посвященным обнаружению у синтезированных в работе соединений высокой анальгетической активности в сочетании с низкой токсичностью.

Работа характеризуется высоким теоретическим и экспериментальным уровнем проведения исследований, квалифицированным применением необходимых физико-химических методов анализа синтезированных соединений. Достоверность результатов и обоснованность выводов не вызывают сомнений.

Диссертационная работа соответствует специальности «органическая химия» (02.00.03).

Основные результаты диссертации опубликованы в следующих сообщениях:

1. Ponomarev, K.Y., Pavlova, A.V., Suslov, E.V., Ardashov, O.V., Korchagina, D.V., Nefedov, A.V., Tolstikova, T.G., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N.F. Synthesis and analgesic activity of new compounds combining azaadamantane and monoterpene moieties. // Med. Chem. Res. – 2015. – V. 24. – P. 4146–4156.
2. Захаренко, А.Л., Пономарев, К.Ю., Суслов, Е.В., Корчагина, Д.В., Волчо, К.П., Васильева, И.А., Салахутдинов, Н.Ф., Лаврик О.И. Ингибиторные свойства азотсодержащих монотерпеноидных производных адамантана в отношении тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 // Биоорганическая химия – 2015. – Т. 41. – N. 6. – С. 731-736.
3. Suslov, E., Zarubaev, V.V., Slita, A.V., Ponomarev, K., Korchagina, D., Ayine-Tora, D.M., Reynisson, J., Volcho, K., Salakhutdinov, N., Anti-Influenza Activity of Diazaadamantanes Combined with Monoterpene Moieties // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2017. – V. 27. – P.4531–4535.
4. Патент РФ № 2564446. Производные 5,7-диметил-1,3-диазаадамантан-6-она, содержащие монотерпеновый остаток, новые анальгезирующие средства / Суслов Е.В., Толстикова Т.Г., Корчагина Д.В., Павлова А.В., Пономарев К.Ю., Волчо К.П., Салахутдинов Н.Ф. // опубликовано: 10.10.2015, бюл. №28.

Одна статья принята в печать.

Основные результаты диссертации доложены на отечественных и международных конференциях:

1. Ponomarev, K., Suslov, E., Pavlova, A., Ardashov, O., Korchagina, D., Nefedov, A., Tolstikova, T., Volcho, K., Salakhutdinov, N. Synthesis and analgesic activity of new compounds combining azaadamantane and monoterpene fragments. Book of abstracts. «Current Topics in Organic Chemistry», Sheregesh, Russia, – 21-27 March 2015. – P. 92.
2. Ponomarev, K., Suslov, E., Pavlova, A., Ardashov, O., Korchagina, D., Nefedov, A.,

Tolstikova, T., Volcho, K., Salakhutdinov, N. Analgesic Activity of New Diazaadamantanes Containing Pinene Fragment. Book of abstracts of the 2-nd Russian Conference on Medicinal Chemistry MedChem-2015. Novosibirsk, Russia. – 5-10 July 2015. – P. 251.

3. Пономарев, К.Ю. Морозова, Е.А., Суслов, Е.В., Корчагина, Д.В., Толстикова, Т.Г., Волчо, К.П., Салахутдинов, Н.Ф. Синтез и анальгетическая активность каркасных азотсодержащих соединений, содержащих монотерпеновые фрагменты. Всероссийская научная конференция с международным участием «Современные проблемы органической химии»: Сборник тезисов. Новосибирск, Россия. – 5-9 июня 2017 – С. 112.

Во всех работах вклад, внесенный соискателем в выполнение химических экспериментов, обсуждение результатов и подготовку материала к публикации, является основным.

Во время выполнения работы Пономарев К.Ю. проявил себя как самостоятельный и квалифицированный исследователь. За время обучения в аспирантуре соискатель участвовал в 3 конференциях российского и международного уровня. Регулярно принимал участие в конкурсах молодых ученых НИОХ, являлся руководителем курсовой работы у студентки 2 курса ФЕН НГУ.

Диссертация "Синтез ди- и триазаадамантанов, содержащих монотерпеновые фрагменты" Пономарева К.Ю. рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

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

Присутствовало на заседании 30 чел, в том числе - 7 докторов и 23 кандидата наук. Результаты голосования: "за" – 30 чел., "против" – 0 чел., "воздержалось" – 0 чел., протокол № 8 от 20 сентября 2017 года.

Председатель семинара, заведующая
Лабораторией медицинской химии,
д.х.н., проф

Секретарь семинара

 Шульц Э. Э.
 Петренко Н.И.