

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 212.285.08,  
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО  
АВТОНОМНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО  
ОБРАЗОВАНИЯ «УРАЛЬСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
ПЕРВОГО ПРЕЗИДЕНТА РОССИИ Б.Н. ЕЛЬЦИНА»,  
МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ  
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 17.12.2018 г. № 37

О присуждении Мусияк Вере Васильевне, гражданство Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Синтез и биологическая активность конъюгатов пурина с аминокислотами и гетероциклическими аминами» по специальности 02.00.03 – Органическая химия принята к защите 15 октября 2018 г. (протокол заседания № 28) диссертационным советом Д 212.285.08, созданным на базе ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», Минобрнауки России, 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19; созданным приказом Минобрнауки России № 105/нк от 11.04.2012 г.

Соискатель, Мусияк Вера Васильевна, 1991 года рождения.

В 2014 г. окончила ФГБОУ ВПО «Омский государственный университет им. Ф.М. Достоевского» по специальности 020101 Химия; в 2018 г. окончила очную аспирантуру ФГБУН Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук по направлению подготовки 04.06.01 Химические науки (Органическая химия); работает в должности младшего научного сотрудника лаборатории асимметрического синтеза ФГБУН Институт органического синтеза им. И.Я.

Постовского Уральского отделения Российской академии наук (г. Екатеринбург), Минобрнауки России.

Диссертация выполнена в лаборатории асимметрического синтеза ФГБУН Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук, Минобрнауки России.

Научный руководитель – доктор химических наук, профессор, Краснов Виктор Павлович, ФГБУН Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук, лаборатория асимметрического синтеза, заведующий лабораторией.

**Официальные оппоненты:**

**Островский Владимир Аронович**, доктор химических наук, профессор, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)», Инженерно-технологический факультет, кафедра химии и технологии органических соединений азота, профессор;

**Обыденнов Дмитрий Львович**, кандидат химических наук, ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», Институт естественных наук и математики, кафедра органической химии и высокомолекулярных соединений, доцент

дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация** – ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», г. Москва – в своем положительном отзыве, подписанном Милаевой Еленой Рудольфовной, доктором химических наук, заведующим кафедрой медицинской химии и тонкого органического синтеза; Подругиной Татьяной Александровной, секретарем заседания кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза; и Зверевой Марией Эмильевной, доктором химических наук, заместителем декана Химического факультета, указала, что диссертация Мусияк В.В. является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, имеющей значение для развития органической химии.

Диссертация соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Соискатель имеет 32 опубликованные работы, в том числе по теме диссертации опубликовано 15 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 5 работ.

Другие публикации по теме диссертации представлены в виде 3 патентов РФ на изобретения; 7 тезисов, опубликованных в сборниках материалов международных (2) и всероссийских (5) научных конференций. Общий объем опубликованных работ – 8,22 п.л., авторский вклад – 1,61 п.л.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах.

Наиболее значительные научные работы по теме диссертации:

*статьи, опубликованные в рецензируемых научных изданиях, определенных ВАК:*

1. **Мусияк В.В.** Производные пурина, обладающие противотуберкулезной активностью / Д.А. Груздев, В.В. Мусияк, Г.Л. Левит, В.П. Краснов, В.Н. Чарушин // Успехи химии. 2018. Т. 87. С. 604-618; 1,73 п.л. / 0,35 п.л. (WOS, Scopus)

2. **Мусияк В.В.** Анализ рацемических конъюгатов пурина с гетероциклическими аминами методом хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии / А.А. Тумашов, Д.А. Груздев, А.Ю. Вигоров, В.В. Мусияк, Е.Н. Чулаков, Г.Л. Левит, В.П. Краснов, В.Н. Чарушин // Известия АН, сер. хим. 2018. С. 1704-1709; 0,69 п.л. / 0,09 п.л. (WOS, Scopus)

3. **Musiyak V.V.** Synthesis and antimicrobial activity of N-(2-aminopurin-6-yl) and N-(purin-6-yl) amino acids and dipeptides / V.P. Krasnov, A.Yu. Vigorov, V.V. Musiyak, I.A. Nizova, D.A. Gruzdev, T.V. Matveeva, G.L. Levit, M.A. Kravchenko, S.N. Skornyakov, O.B. Bekker, V.N. Danilenko, V.N.

Charushin // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2016. V. 26. P. 2645-2648; 0,46 п.л. / 0,04 п.л. (WOS, Scopus)

4. **Мусяк В.В.** Синтез конъюгатов пурина и 2-аминопурина, содержащих в положении 6 фрагменты гетероциклических аминов / Д.А. Груздев, В.В. Мусяк, Е.Н. Чулаков, Г.Л. Левит, В.П. Краснов // Хим. гетероцикл. соед. 2015. Т. 51. С. 738-744; 0,81 п.л. / 0,16 п.л. (WOS, Scopus)

5. **Musiyak V.V.** Synthesis of novel purin-6-yl conjugates with heterocyclic amines linked *via* 6-aminohexanoyl fragment / V.P. Krasnov, D.A. Gruzdev, E.N. Chulakov, A.Yu. Vigorov, V.V. Musiyak, T.V. Matveeva, A.A. Tumashov, G.L. Levit, V.N. Charushin // Mendeleev Commun. 2015. V. 25. P. 412-414; 0,34 п.л. / 0,04 п.л. (WOS, Scopus)

#### *Патенты*

6. **Мусяк В.В.** (3*S*)-4-[6-(Пурин-6-иламино)гексаноил]-3,4-дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2*H*-[1,4]бензоксазин и (3*R*)-4-[6-(пурин-6-иламино)гексаноил]-3,4-дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2*H*-[1,4]бензоксазин, обладающие противовирусной активностью / В.В. Мусяк, Г.А. Галегов, В.Л. Андропова, В.П. Краснов, Г.Л. Левит, Д.А. Груздев, Е.Н. Чулаков, В.Н. Чарушин // пат. 2644351 Рос. Федерация N 2016144712; заявл. 15.11.2016; опубл. 9.02.2018, Бюл. № 4. 13 с. (1,50 п.л. / 0,3 п.л.)

7. **Мусяк В.В.** N-(2-Аминопурин-6-ил)глицил-(*S*)-глутаминовая кислота, обладающая противотуберкулезной активностью / А.Ю. Вигоров, В.П. Краснов, М.А. Кравченко, С.Н. Скорняков, Г.Л. Левит, В.В. Мусяк, В.Н. Даниленко, О.Б. Беккер, В.Н. Чарушин // пат. 2604068 Рос. Федерация N 2015153145; заявл. 10.12.2015; опубл. 10.12.2016, Бюл. № 34. 6 с. (0,69 п.л. / 0,08 п.л.)

8. **Мусяк В.В.** Амиды N-(2-аминопурин-6-ил)-6-аминокапроновой кислоты, обладающие противоопухолевой активностью, и способ их получения / В.П. Краснов, Д.А. Груздев, Г.Л. Левит, Е.Н. Чулаков, А.Ю. Вигоров, В.Н. Даниленко, В.В. Мусяк, С.А. Вакаров, М.Г. Алексеева // пат.

2599577 Рос. Федерация N 2015101582; заявл. 21.01.2015; опубл. 10.10.2016, Бюл. № 28. 10 с. (1,16 п.л. / 0,13 п.л.)

На автореферат поступили положительные отзывы:

1. Шкляева Юрия Владимировича, доктора химических наук, профессора, заведующего отделом органического синтеза ФГБУН Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук – филиала ФГБУН Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук, г. Пермь. Без замечаний.

2. Мифтахова Мансура Сагарьяровича, доктора химических наук, профессора, заведующего лабораторией синтеза низкомолекулярных биорегуляторов, и Торосян Седы Арамовны, кандидата химических наук, научного сотрудника лаборатории синтеза низкомолекулярных биорегуляторов ФГБУН Уфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук. Содержит вопрос: отметим необычную реакцию стереомутации в переходе **21** → **22** (стр. 9 автореф.). Как доказана термодинамическая предпочтительность ( $S^*, S^*$ )-диастереомера **22**? Не проще ли здесь допустить образование рацемической смеси в случае ( $\pm$ )-**21** и ( $S$ )-**22** из энантиомерно чистого ( $S$ )-**21**? В обоих случаях спектры также будут идентичными.

3. Кима Дмитрия Гымнановича, доктора химических наук, профессора, профессора кафедры «Теоретическая и прикладная химия» ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)», г. Челябинск. Содержит вопрос: при синтезе соединения **21** возможно нуклеофильное замещение атома фтора. Возможно ли такое замещение?

4. Костюченко Анастасии Сергеевны, кандидата химических наук, старшего научного сотрудника лаборатории органического синтеза, и Кулакова Ивана Вячеславовича, доктора химических наук, профессора кафедры органической химии ФГБОУ ВО «Омский государственный университет им. Ф.М. Достоевского». Без замечаний.

5. Галегова Георгия Артемьевича, доктора биологических наук, профессора, руководителя лаборатории химиотерапии вирусных инфекций, и Андроновой Валерии Львовны, кандидата биологических наук, ведущего научного сотрудника лаборатории химиотерапии вирусных инфекций ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России подразделения «Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского», г. Москва. Без замечаний.

6. Бредихина Александра Александровича, доктора химических наук, профессора, главного научного сотрудника Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук», г. Казань. Без замечаний.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их широкой известностью своими достижениями в области органической химии, их высокой научной компетентностью в области гетероциклических соединений, в частности, химии азотсодержащих соединений, и способностью определить научную и практическую ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

– **разработаны методы синтеза** новых конъюгатов пурина с гетероциклическими аминами (в том числе хиральными), содержащими в качестве линкера остаток 6-аминогексановой кислоты; конъюгатов пурина с 3,4-дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2*H*-[1,4]бензоксазином, содержащих в качестве линкера остатки различных ω-аминокислот; конъюгатов, в которых фрагмент пурина или 2-аминопурина присоединен к остатку гетероциклического амина напрямую;

– **показана перспектива использования** 4-(3-аминопропаноил)-3,4-дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2*H*-[1,4]бензоксазина для получения продуктов реакции аза-Михаэля путем взаимодействия с различными аминами;

– предложены новые подходы к получению *N*-(пурин-6-ил)глицил дипептидов; структурных аналогов *N*-(пурин-6-ил)глицил-(*S*)-глутаминовой кислоты, в которых фрагмент глицина заменен на остатки различных  $\alpha$ - и  $\omega$ -аминокислот; конъюгатов пурина и *N*-(пурин-6-ил)глицина с диаминокислотами;

– разработаны методы анализа энантиомерного состава полученных хиральных соединений; с использованием ВЭЖХ на хиральной неподвижной фазе показано, что все описанные реакции, за исключением конденсации *N*-(пурин-6-ил)- $\alpha$ -аминокислот с диметиловым эфиром (*S*)-глутаминовой кислоты в присутствии *N,N'*-дициклогексилкарбодиимида, протекают стереоселективно;

– проведено систематическое изучение активности новых конъюгатов пурина с хиральными гетероциклическими аминами, короткими пептидами и диаминокислотами в отношении штаммов вируса простого герпеса и микобактерий, в том числе в отношении штаммов, резистентных к действию известных препаратов.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

– разработаны оригинальные подходы к синтезу производных пурина с хиральными гетероциклическими аминами, аминокислотами и короткими пептидами с удовлетворительными выходами и сохранением стереоконфигурации;

– исследованы таутомерные формы *N*-(пурин-6-ил)глицил дипептидов, содержащих сложноэфирный фрагмент или свободную карбоксильную группу;

– предложен возможный механизм рацемизации хирального центра *N*-(пурин-6-ил)- $\alpha$ -аминокислот при активации *N,N'*-дициклогексилкарбодиимидом;

– показано влияние длины и природы линкерного фрагмента на биологическую активность конъюгатов пурина с 3,4-дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2*H*-[1,4]бензоксазином и с (*S*)-глутаминовой кислотой; установлено

влияние стереоконфигурации фрагмента 3,4-дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2*H*-[1,4]бензоксазина соответствующих *N*-(пурин-6-ил)аминогексаноил производных на антигерпетическую активность; выявлена связь «структура–активность».

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:**

- **разработаны** эффективные методы синтеза конъюгатов пурина с аминокислотами, пептидами и гетероциклическими аминами;
- **выявлены** конъюгаты пурина с 3,4-дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2*H*-[1,4]бензоксазином, проявляющие высокую активность в отношении штаммов вируса простого герпеса, в том числе в отношении ацикловир-резистентного штамма; выявлены *N*-(пурин-6-ил)дипептиды, содержащие фрагменты (*S*)-фенилаланина и (*S*)-глутаминовой кислоты и обладающие высокой активностью в отношении штаммов микобактерий, в том числе в отношении штамма с множественной лекарственной устойчивостью. Высокая активность изученных соединений наряду с низкой токсичностью позволяет рассматривать их в качестве основы для создания эффективных лекарственных средств.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

- для экспериментальных работ был использован комплекс современных методов тонкого органического синтеза и анализа энантиомерного и диастереомерного состава хиральных соединений;
- **теория** построена на известных проверяемых данных, согласуется с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации;
- **идея базируется** на анализе практики и обобщении передового опыта в области синтеза и изучения свойств производных пурина;
- **установлено**, что авторские данные не противоречат данным, полученным ранее по рассматриваемой теме;
- **использованы** современные методы обработки экспериментальных данных, современные методики сбора и обработки исходной информации.



**Личный вклад соискателя состоит** в сборе, систематизации и анализе литературных данных, постановке практических задач, планировании и проведении синтетических работ, обобщении результатов биологических исследований. Автор принимал участие в обработке и обсуждении полученных результатов, подготовке публикаций, представлении результатов на научных конференциях.




Диссертационная работа Мусияк В.В. является завершённой, самостоятельной научно-квалификационной работой, соответствующей требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней. В работе решена научная задача разработки эффективных методов синтеза новых энантиомерно чистых конъюгатов пурина с хиральными гетероциклическими аминами, аминокислотами и короткими пептидами, в том числе соединений с высокой биологической активностью, имеющая большое значение для развития органической химии и медицинской химии.

На заседании 17 декабря 2018 г. диссертационный совет принял решение присудить Мусияк В.В. ученую степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 11 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 18, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель  
диссертационного совета

Ученый секретарь  
диссертационного совета

  
  
Чупахин Олег Николаевич  
  
Поспелова Татьяна Александровна

17.12.2018 г.