

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

Кулагиной Дарьи Александровны

«Разработка методов синтеза ацильных производных гексаазаизовюрцитана»,

представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальности 02.00.03 - органическая химия

Каркасные соединения занимают особое место в медицинской химии, благодаря своей способности проявлять разнообразную биологическую активность. Наиболее известным каркасным органическим соединением, безусловно, является алмазан, являющийся структурным фрагментом многих лекарственных средств. В последние годы существенное внимание стало уделяться гетероалмазанам, у которых часть атомов углерода заменена на гетероатомы, обычно, атомы азота. Применение такого типа соединений в медицинской химии в ряде случаев оказалось эффективнее, чем использование их аналогов с полностью углеродным остовом. В представленной диссертационной работе в качестве базового структурного фрагмента для поиска новых биологически активных соединений предложено использовать другое гетерокаркасное соединение – гексаазаизовюрцитан, предшественник мощного взрывчатого вещества гексанитрогексаазаизовюрцитан (CL-20). Учитывая, что в отсутствие нитро-групп это вещество достаточно безопасно, а метод его синтеза хорошо отработан, выбор его в качестве стартовой точки для создания новых биологически активных веществ вполне обоснован, а исследования в этом направлении являются важными и актуальными.

Диссертационная работа Кулагиной Д. А. включает в себя в качестве самостоятельных частей введение, литературный обзор, экспериментальную часть, обсуждение результатов, в которых приведены и результаты исследований биологической активности некоторых полученных соединений, выводы и список цитируемой литературы.

В литературном обзоре приведены данные по синтезу гексаазаизовюрцитана, гексанитрогексаазаизовюрцитана и 4,10-замещенных 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитанов, а также имеющаяся информация по

биологической активности этих веществ. Тщательный анализ публикаций по этим типам соединений стал надёжным фундаментом для последующей экспериментальной работы.

Экспериментальная часть написана в традиционной форме. Наряду с подробными методиками, для новых веществ приведены данные элементного анализа, температуры плавления и полные спектральные характеристики, полученные с использованием современного спектрального инструментария. Чистота полученных целевых веществ подтверждалась с помощью ВЭЖХ. Совокупность этих данных подтверждает высокую достоверность полученных результатов.

В исследовательской работе основные усилия автора были сосредоточены на синтезе производных 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (далее, соединение **1**) по незамещенным аминогруппам, находящимся в 4-м и 10-м положениях остова. На первом этапе Д. А. Кулагина провела тщательную оптимизацию синтеза моно- и дибензамидов соединения **1**, что позволило выявить факторы, влияющие на выход и скорость реакции, и найти подходящие условия для подобных синтезов. Отмечу, что ею впервые предложен метод селективного введения одного ацильного остатка в соединение **1**. Далее, с использованием найденных закономерностей, автором успешно осуществлен синтез большого набора амидов соединения **1**, имеющих ароматические, гетероароматические и гетероциклические заместители, с хорошими выходами. Нельзя не отметить и большую подготовительную работу, проведенную соискателем, по синтезу хлорангидридов соответствующих кислот, часть из этих кислот была предварительно получена в результате многостадийных синтезов.

Сближенное расположение незамещенных аминогрупп в 4-м и 10-м положениях остова делает принципиально возможной конденсацию соединения **1** с альдегидами с замыканием еще одного цикла. Исследования в этом направлении, как и в случае с ацилированием, начались с оптимизации условий получения ранее описанного продукта реакции соединения **1** с формальдегидом, что позволило установить наиболее подходящие условия получения целевого соединения. В то же время, оказалось, что при переходе к алифатическим альдегидам не происходит замыкания цикла, а реакция останавливается на стадии образования аминоспиртов,

при этом наблюдается присоединение только одной альдегидной группы. Ароматические альдегиды в эту реакцию не вступали.

Успешное проведение реакции с формальдегидом стимулировало автора на изучение возможности вступления соединения 1 в реакцию Манниха. Однако, оказалось, что основным процессом в этих реакциях является образование замещенных 1,3,5-триазианов из аминной компоненты, тогда как целевые продукты образуются в незначительных количествах (2-4%), но, тем не менее, Д. А. Кулагина смогла их выделить в индивидуальном виде.

Изучение биологической активности полученных продуктов показало, что три из них проявляют антигипоксический эффект, что, по-видимому, может быть полезно при лечении инсультов. Еще одно вещество, напротив, продемонстрировало прогипоксический эффект, а два нарушают выход клеток-предшественников в кровь. К сожалению, автор практически не обсуждает физиологические следствия этих эффектов, упомянув лишь, что прогипоксический агент может быть «эффективным цитостатическим препаратом», но не объясняя, как эти эффекты связаны. Тем не менее, очевидно, что ацильные производные соединения 1 могут рассматриваться в качестве предшественников новых биологически активных соединений.

В заключении автор формулирует выводы, которые достоверны, логично обоснованы и полностью отражают содержание диссертации.

Таким образом, в диссертационной работе Д. А. Кулагиной впервые разработаны эффективные методики синтеза моно- и диацильных производных 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана и осуществлен синтез большого набора новых продуктов. Получаемые соединения могут быть предшественниками новых биологически активных веществ. Тщательно изучена возможность введения 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана во взаимодействие с альдегидами и реакцию Манниха.

Диссертация хорошо написана, в ней присутствует незначительное количество опечаток. Содержание автореферата соответствует основным идеям и выводам диссертации.

При прочтении диссертации и автореферата у меня возник ряд вопросов и замечаний:

1. Литературный обзор, стр. 13, рис. 7. В исходном амине азидогруппа указана во втором положении ароматического кольца бензиламина, а в продуктах нарисована в третьем.
2. В экспериментальной части синтез известных хлорангидридов описан в весьма телеграфном стиле – ссылка на методику, выход продукта и т.пл. Как минимум, следовало указать исходные соединения и ключевые условия (температура реакции и её продолжительность).
3. При приведении результатов биологических испытаний автор весьма вольно обошлась со статистической обработкой. В части таблиц (табл. 9, 10) не приведены данные о достоверности наблюдающихся различий в контрольной и экспериментальной группах, а в таблицах 11 и 12 стоит знак «звездочка», по-видимому, означающий достоверность различий, но не приведена его расшифровка внизу таблицы или где-либо в тексте.
4. В списке литературы в ряде случаев приведены не все авторы.
5. В работе присутствует ряд опечаток и неудачных формулировок, например, «неустойчивость кольцевой системы промежуточных видов (стр. 17)», «реакция протекала незначительно и имела побочный продукт (стр. 12)», «экотоксичность почвы (стр. 26)».
6. В автореферате в разделе «Исследование взаимодействия 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5.5.0.0^{5,9}.0.3,11]додекана с различными альдегидами» (стр. 13) не приведены структуры продуктов 42-45, что затрудняет его чтение.

Все приведенные выше замечания носят технический характер и не затрагивают существа работы. В итоге, диссертация Д. А. Кулагиной представляет собой завершённую научно-исследовательскую работу на актуальную тему, выполненную на высоком научно-методическом уровне, с привлечением современных инструментальных методов исследования, обладающую высокой теоретической и практической значимостью. Автореферат и публикации по теме исследования (4 статьи в научных журналах, из них 3 в журналах, рекомендованных ВАК, и 9 тезисов докладов в сборниках трудов конференций различного уровня) в полной мере отражают содержание диссертации.

Таким образом, диссертационная работа Д. А. Кулагиной «Разработка методов синтеза ацильных производных гексаазаизовюрцитана» по тематике, методам и объектам исследования соответствует паспорту специальности 02.00.03 - органическая химия. По всем необходимым параметрам, включая актуальность, научную новизну и практическую значимость полученных результатов, указанное исследование полностью соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842, п. 9), поскольку представляет собой научно-квалификационную работу, в которой содержится решение новой практически важной задачи, имеющей существенное значение для развития органической химии и смежных областей науки, а её автор, Кулагина Дарья Александровна, безусловно, заслуживает присуждения ей искомой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия.

Официальный оппонент:

Главный научный сотрудник
Лаборатории физиологически
активных веществ НИОХ СО РАН,
д.х.н., проф. РАН

Волчо Константин Петрович

10.10.2018

Адрес: Новосибирский институт органической химии СО РАН, 630090, г. Новосибирск, пр. Лаврентьева, 9.

E-mail: volcho@nioch.nsc.ru; тел. +7 (383) 3308870

Подпись д.х.н. Волчо К. П. удостоверяю.

Ученый секретарь НИОХ СО РАН, к.х.н.

Р.А. Бредихин