Отзыв

На автореферат диссертации Кулагиной Д.А. на тему: «Разработка методов синтеза ацильных производных гексаазаизовюрцитана», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

В 80-х годах прошлого века начала активно развиваться химия гексаазавюрцитанов – каркасных гетероциклических аминов. Самым известным представителем этого ряда является 2,4,6,8,10,12-гексанитро-2,4,6,8,10,12-гексаазавюрцитан (CL-20) – мощное взрывчатое вещество.

Взрывчатые вещества всегда подвергаются токсикологическим исследованиям. Это позволяет оценивать риски для новых организмов при возможном загрязнении среды обитания, а также выявляет возможность использования исследуемых химических соединений в качестве пестицидов, гербицидов, фунгицидов и лекарственных препаратов.

Исследованиями ведущих экологов показано, что CL-20 имеет довольно высокую биологическую активность и обладает способностью к биотрансформации в организме животных.

Можно предположить, что вещества – исходные для получения CL-20 также будут биологически активны.

Эти выводы были подтверждены российскими и зарубежными исследователями.

Так, например, тетраацетилгексаазаизовюрцитан проявляет высокую противосудорожную активность.

Дибензилтетраацетил-, диформилтетраацетил – также проявляют противосудорожную активность, хоть и менее выраженную.

Строение 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазавюрцитана дает возможность изучение реакций замещения водорода аминогрупп, например, реакции ацилирования и присоединения.

В настоящее время существует очень мало описанных соединений, синтезированных данным способом.

Такие соединения представляют значительный интерес, связанный с их высокой биологической активностью и, вероятно, могут найти применение в качестве лекарственных препаратов. Поэтому данное исследование является востребованным и особенно актуальным.

Целью диссертационной работы является разработка методов синтеза ацильных производных гексаазаизовюрцитана.

Для достижения данной цели решаются следующие задачи:

– исследование присоединения в 4,10- положения 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазавюрцитана различных ароматических и гетеро-ароматических кислот;

– исследование селективного введения в молекулу 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазавюрцитана одной ацетильной группировки;

– исследование взаимодействия 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазавюрцитана с альдегидами;

– исследование участия 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазавюрцитана в реакции Манниха;

– исследование биологической активности полученных производных 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазавюрцитана.

Научная новизна работы заключается в создании эффективного метода ацилирования, позволяющего вводить остатки ароматических и гетероциклических кислот в молекулу 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5,5,0,$0^{3,11}0^{5,9}$]-додекана. Впервые предложен метод селективного введения одной ацильной группировки. Показана возможность вступления соединений из ряда 2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитанов в реакцию Манниха.

Показана ранее неизвестная биологическая активность производных TAIW.

Практическая значимость: заключается в расширении номенклатуры ацильных производных 2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана. Введение ацильных и алкильных заместителей в одно или два положения TAIW открывает возможность преобразования соединений, не затрагивая каркасную структуру молекулы.

Результаты исследования биологической активности могут служить основанием для детального изучения возможности применения синтезированных соединений ряда 2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана в качестве лекарственных препаратов.

Достоверность и обоснованность результатов основываются на согласованности проанализированных литературных и полученных экспериментальных данных. Достоверность результатов работы обеспечивается применением современных физико-химических методов (ИК-, ЯМР-спектроскопия, элементный анализ) исследования с использованием современного оборудования.

На защиту выносятся следующие положения:

– метод ацилирования, позволяющий вводить остатки ароматических и гетероциклических кислот в молекулу 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5,5,0,$0^{3,11}$,$0^{5,9}$]додекана;

– метод селективного введения одной ацильной группировки в молекулу 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5,5,0,$0^{3,11}$,$0^{5,9}$]додекана;

– результаты взаимодействия 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5,5,0,$0^{3,11}$,$0^{5,9}$]додекана с различными альдегидами;

– результаты исследования вступления 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5,5,0,$0^{3,11}$,$0^{5,9}$]додекана в реакцию Михаэля.

Апробация работы. Основные результаты диссертационной работы докладывались на следующих конференциях: VIII Всероссийской научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых с международным участием (г. Бийск, 2015г); IV- Всероссийская научно-практическая конференция молодых ученых (г. Бийск, 2015г.); XIth International Workshop: High Energetic Materials. (Ajaccio, 2015); XIII Международная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых (г. Томск, 2016г); V – Всероссийская научная молодежная школа – конференция (Омск, 2016г); Международный юбилейный конгресс, посвященный 60^{ию} Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН «Фаворский – 2017» (г. Иркутск, 2017г.).

По результатам диссертационной работы опубликованы 4 статьи, из них 3 статьи опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК, 9 тезисов докладов в материалах Всероссийского и международного уровня.

Личный вклад автора.

Автор участвовала в постановке задач, решаемых в рамках диссертационной работы, осуществляла подбор и анализ литературы по теме исследования, принимала участие в обсуждении и интерпретации результатов работы. Синтез соединений, представленных в работе, проводился автором лично.

В качестве замечаний по работе следует отметить:

1. При исследовании реакции ацилирования автор использовал в качестве ацилирующего агента хлорангидрид бензойной кислоты, а в качестве аминного компонента для связывания хлористого водорода триэтиламин. Но ТЭА проблему в итоге не решил – идет осмоление реакционной смеси, хотя, как говорит автор, реакция идет и без ТЭА, правда выхода разные – от 22 % и выше. Может следовало бы автору в качестве ацилирующего агента брать не хлорангидриды, а ангидриды кислот, тем более все они доступные?

2. В работе исследовались реакция Манниха на примере 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло-[5,5,0,$0^{5,9}$,$0^{3,11}$]-додекана.

В качестве альдегидного компонента был выбран формальдегид, а в качестве аминов – бензиламин и морфолин.

Если в случае бензиламина в качестве основного продукта был выделен 1,3,5-трибензил-1,3,5-триазоциклогексан (соединение 46), то в случае вторичного амина-аминоморфолина этого не происходит, а образуется ожидаемый 4-(морфолино-метил)-2,4,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло-[5,5,0,$0^{5,9}$,$0^{3,11}$]-додекан. Почему так происходит, как влияет природа амина на ход реакции Манниха, автор не объясняет.

Указанные замечания ни в коем случае не снижают ценности и важности выполненной работы. Работа выполнена на высоком теоретическом и практическом уровне, соответствует паспорту специальности и удовлетворяет п.9 «Положения о присуждении ученой степеней, утвержденного Постановлением

Правительства РФ от 24 сентября 2013 года за №842, а ее автор Кулагина Дарья Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Зав. кафедрой химии и технологии органических соединений азота Казанского национального исследовательского технологического университета, доктор химических наук, профессор

Руслан Замильевич Гильманов

Профессор кафедры ХТОСА,
доктор химических наук

Валерий Григорьевич Никитин

Подписи профессоров Гильманова Р.З. и Никитина В.Г. заверяю:

Ученый секретарь З.В. Коновалова