

"УТВЕРЖДАЮ"

Директор Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки
Институт органического синтеза им.
И.Я. Постовского

Уральского отделения Российской
академии наук
академик РАН

В.Н. Чарушин

19 октября 2018 г.

Отзыв

ведущей организации на диссертацию Кулагиной Дарьи Александровны
«Разработка методов синтеза ацильных производных
гексаазаизовюрцитана», представленной на соискание ученой степени
кандидата химических наук по специальности
02.00.03 – Органическая химия

Диссертационная работа Кулагиной Дарьи Александровны посвящена разработке методов синтеза ацильных производных гексаазаизовюрцитана. Выбор направления исследования представляется *своевременным и актуальным*, поскольку ацильные производные гексаазаизовюрцитана не только являются исходными компонентами в синтезе высокоэнергетического соединения CL-20, но и обладают высокой биологической активностью, что делает их крайне перспективными для использования в качестве прекурсоров лекарственных препаратов. Несмотря на сложную каркасную структуру, наличие нескольких полиморфных модификаций, способных переходить друг в друга, синтез гексаазаизовюрцитана и его производных базируется на конденсации доступных реагентов: глиоксаля и бензиламина. Это обстоятельство во многом определяет интерес исследователей к производным гексаазаизовюрцитана

Для достижения поставленной цели диссертантом решались следующие задачи:

- исследование присоединения в 4,10-положения 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана различных ароматических и гетероароматических кислот;
- исследование селективного введения в молекулу 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана одной ацильной группировки;
- исследование возможности взаимодействия 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана с альдегидами;
- исследование возможности участия 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана в реакции Манниха;
- исследование биологической активности полученных производных 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана.

Основные достижения диссертанта, отражающие *научную новизну* работы, заключаются в следующем:

- разработан эффективный метод ацилирования, позволяющий вводить остатки ароматических и гетероароматических кислот в молекулу 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана и определены наилучшие условия проведения реакции.
- впервые предложен метод селективного введения одной ацильной группировки в молекулу 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана. Показано, что избыток ацилирующего агента не оказывает значительного влияния на выход продукта.
- показана возможность конденсации 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана с различными альдегидами.
- показана возможность вступления 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана в качестве субстрата в реакцию Манниха.
- подтверждено наличие биологической активности у пяти впервые синтезированных ацильных производных гексаазаизовюрцитана. Среди

подтвержденных активностей – противосудорожная, антигипоксическая, прогипоксическая, гипоплазическая для гемопоэза.

Практическая значимость работы состоит в значительном расширении номенклатуры ацильных производных гексаазаизовюрцитана, что является значимым для различных областей химии. При этом биологическая активность и простота получения большого числа впервые синтезированных соединений могут обеспечить создание промышленного производства по выпуску перспективных и конкурентоспособных лекарственных препаратов мирового уровня.

В целом, приведенные в диссертационной работе исследования, могут явиться основой для двойных технологий.

Диссертационная работа Кулагиной Д.А. состоит из введения, литературного обзора, экспериментальной части, обсуждения результатов, выводов и списка использованной литературы, включающего в себя 93 источника. Работа изложена на 126 листах, содержит 42 рисунка и 12 таблиц.

Во введении диссертационной работы обоснована актуальность, сформулированы цель и задачи исследований, научная новизна и практическая значимость.

Первая глава включает обзор литературных данных по методам синтеза и свойствам соединений гексаазаизовюрцитанового строения, в том числе и данным о биологической активности. Также рассмотрены известные методы синтеза ацильных производных 2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана. Полнота обзора говорит о стремлении автора быть в курсе всех передовых исследований в области химии соединений гексаазаизовюрцитанового строения. Приведенные данные свидетельствуют о плодотворности подхода к поиску новых эффективных биологически активных веществ путем целенаправленного формирования ацильных производных гексаазаизовюрцитана. При условии небольшой доработки обзор может быть рекомендован к публикации в одном из ведущих журналов.

Вторая глава включает всю экспериментальную часть работы и содержит описание подготовки реактивов, методов синтеза и методик определения специфической биологической активности ацильных производных гексаазаизовюрцитана. В процессе реализации поставленных целей Д.А. Кулагиной проделана огромная синтетическая работа по выявлению факторов, способствующих протеканию реакций в нужном направлении с высокими выходами целевых продуктов. Особо следует отметить усилия автора, направленные на разработку простых методик получения целевых соединений.

Обсуждение результатов описывает результаты исследований, проведенных автором. Кулагиной Д.А. разработан эффективный метод введения остатков различных ароматических и гетероароматических кислот в 4,10-положения 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана и впервые подробно исследовано влияние растворителей и избытка ацилирующего агента на выход целевых продуктов. Впервые предложен метод селективного введения одной ацильной группировки в положение 4 в молекуле 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана. При использовании данных методов было получено большое количество ацильных производных 2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана, что существенно расширяет номенклатуру известных соединений гексаазаизовюрцитанового строения. Для полученных соединений были определены следующие виды биологической активности: противосудорожной, антигипоксической, прогипоксической, гипоплазической для гемопоэза.

Таким образом, экспериментально показано, что ацильные производные 2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана обладают спектром различной биологической активности и могут найти широкое применение в фармакологии.

Также автором показана возможность конденсации 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана с различными альдегидами и возможность получения 4-(N-бензиламинометил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана и 4-(морфолинометил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана по реакции Манниха, что открывает большие

возможности для функционального преобразования производных 2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана.

Приведенные **выводы** соответствуют полученным в диссертационной работе результатам. Их достоверность основывается на большом экспериментальном материале, согласованности проанализированных литературных и полученных экспериментальных данных. Для подтверждения строения полученных соединений автором использовались современные физико-химические методы (ЯМР-спектроскопия, ИК-спектроскопия, элементный анализ).

Основное содержание диссертационной работы Кулагиной Д.А. изложено в 13 научных публикациях, в том числе 3 статьях в журналах, рекомендованных ВАК; 9 тезисов докладов в материалах конференций всероссийского и международного уровня.

Автореферат по структуре и содержанию полностью соответствует диссертации.

При рассмотрении работы Кулагиной Д.А. возникли следующие вопросы и замечания:

1. К сожалению, у автора имеются сложности с пунктуацией и стилистикой при описании результатов работы. Наблюдаются несогласование времен, падежей и т.д. Кроме того, имеется значительное количество орфографических ошибок и опечаток.
2. Одну из задач работы автор формулирует следующим образом: «исследование присоединения в 4,10-положения 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана различных ароматических и гетероароматических кислот». Термин «присоединение» не может быть применен для реакций ацилирования.
3. Автор слишком лаконично представила свою интерпретацию спектральных данных. На мой взгляд, следовало бы сопоставить полученные данные с известными характеристиками производных

гексаазаизовюрцитана (по крайней мере, для которых имеются данные РСА).

4. Почему в экспериментальной части не приведены КССВ для дублетных и мультиплетных сигналов спектров ЯМР ^1H ?
5. Как подтверждена селективность ацилирования соединения **18e** именно в положение 4? (стр.95).
6. Чем автор объясняет сложный характер спектров ЯМР ^1H соединений **73-75, 77,78**? Связано ли это с наличием у указанных соединений нескольких полиморфных модификаций?
7. Было ли выделено и охарактеризовано соединение **76**?
8. Какова токсичность соединений, проявивших биологическую активность?
9. Следовало бы в качестве приложения к тексту диссертации представить официальные протоколы результатов тестирования новых производных гексаазаизовюрцитана.

Указанные замечания не носят принципиального характера. В целом Кулагиной Д.А. проведена большая и трудоемкая синтетическая работа. Разработанные методы получения ацильных производных гексаазаизовюрцитана могут быть применены при разработке промышленной технологии субстанции тиовюрцин, проявляющей крайне высокую анальгетическую активность.

Результаты исследований и выводы работы могут использоваться в организациях и научных центрах, занимающихся синтезом и исследованием каркасных гетероциклических соединений: ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, ФГБУН институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН, РХТУ им. Д.И. Менделеева, а так же организаций занимающихся разработкой и внедрением новых лекарственных препаратов.

В целом, по объему выполненной работы, актуальности, научной новизне и практической значимости диссертационная работа «Разработка методов

синтеза ацильных производных гексаазаизовюрцитана» является законченным научным исследованием и полностью соответствует всем требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», постановление № 842 от 24.09.2013 г.), а ее автор – Кулагина Дарья Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании лаборатории гетероциклических соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук «15» октября 2018 г., протокол заседания № 102.

Отзыв составила

Ведущий научный сотрудник лаборатории гетероциклических соединений
института органического синтеза УрО РАН,
доктор химических наук,
профессор

 Вера Ивановна Филякова

620990, г. Екатеринбург, ул. С.Ковалевской, 22 / Академическая, 20

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт
органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения
Российской академии наук (ИОС УрО РАН)

Тел./ факс 8(343)369-30-58 (приемная)

Сайт организации: www.ios.uran.ru

Подпись в.н.с., д.х.н. Филяковой В.И. удостоверяю:

Ученый секретарь ИОС УрО РАН,

н.с., к.т.н.

 О.В. Красникова