УТВЕРЖДАЮ
Зам. директора ИПХЭТ СО РАН
по научной работе, д.х.н.
_С.Г. Ильясов
«_____» _____ 2018 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук

Диссертация «Разработка методов синтеза ацильных производных гексаазаизовюрцитана» выполнена в лаборатории химии азотсодержащих соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук (ИПХЭТ СО РАН).

В период подготовки диссертации соискатель Кулагина Дарья Александровна обучалась в очной аспирантуре ИПХЭТ СО РАН и работала в лаборатории химии азотсодержащих соединений в должности младшего научного сотрудника.

В 2012 году Кулагина Д.А. окончила с отличием Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Алтайский государственный технический университет им. И.И. Ползунова» по специальности «Химическая технология органических соединений азота.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2017 году Федеральным государственным бюджетным учреждением науки Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук, справка о прохождении промежуточной аттестации и сдаче кандидатского экзамена по специальности

02.00.03 Органическая химия выдана в 2017 году Федеральным государственным автономным образовательным учреждением высшего образования Национальный исследовательский Томский политехнический университет.

Научный руководитель – Сысолятин Сергей Викторович, директор Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук, доктор химических наук, профессор.

В ходе обсуждения работы были заданы следующие вопросы, на которые докладчик дал исчерпывающие ответы:

1. Проводились ли исследования с другими ацилирующими агентами?

2. Возможно ли использование растворителей без их предварительного осушения?

3. Какое время требуется для получения 10 %-ного раствора 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана в ацетонитриле?

4. На чем основывался выбор остатков органических кислот?

5. Какова достоверность расчетов на программном пакете PASS?

6. На каких дозах была показана низкая токсичность полученных веществ?

7. Имеют ли соли 4,10-диникотинилпроизводных большую биологическую активность?

Оценка выполненной работы:

Представленная работа выполнена на высоком научном уровне с привлечением передовых подходов и тенденций, а также с применением современного научного оборудования. Автор диссертации является вполне сложившимся научным сотрудником, способным решать поставленные научные задачи. Научные положения и выводы выполненной Кулагиной Д.А. работы не вызывают сомнения.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Актуальность исследования

Биологически активные вещества природного и синтетического характера имеют сложное строение, и, как правило, содержат различные структурные группы, среди которых часто встречаются каркасные амины.

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

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

Исследованиями ведущих экологов показано, что CL-20 имеет довольно высокую биологическую активность и обладает способеностью 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, например, тетраацетилгексаазаизовюрцитан проявляет высокую противосудорожную активность, полностью предотвращая вызванную коразолом блокаду ГАМК-рецепторов, действуя как ГАМК-миметик. Дибензилтетраацетил-, диформилтетраацетил- и гексаацетилгексааазаизовюрцитан также проявляют противосудорожную активность, хоть и менее выраженную.

Строение 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана (2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5,5,0,$0^{3,11}$,$0^{5,9}$] додекана, TAIW) дает возможность изучения реакций замещения водорода аминогрупп, например, реакции ацилирования и присоединения. Тем не

менее, в настоящий момент существует очень мало описанных соединений, полученных таким способом

Эти соединения представляют значительный интерес, связанный с их высокой биологической активностью и, вероятно, могут найти свое применение в повседневной жизни, например, в качестве лекарственных препаратов.

Личный вклад соискателя

Автор самостоятельно осуществляла подбор и анализ литературы по теме исследования. Синтез соединений, представленных в работе, и обработка полученных экспериментальных данных проводились автором лично. Обсуждение полученных экспериментальных данных проводилось совместно с научным руководителем.

Достоверность полученных результатов обеспечивается применением современных физико-химических методов (ИК- и ЯМР-спектроскопия, элементный анализ) исследования с использованием современного оборудования.

Научная новизна

Создан эффективный метод ацилирования, позволяющий вводить остатки ароматических и гетероароматических 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 конденсации 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. Впервые показана возможность вступления соединений из ряда 2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитанов в реакцию Манниха.

Показаны ранее неизвестные биологические активности производных 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5,5,0,$0^{3,11}$,$0^{5,9}$]додекана.

Практическое значение работы

Введение ацильных и алкильных заместителей в одно или два положения TAIW открывает возможность преобразования соединений, не затрагивая каркасную структуру молекулы, что значительно расширяет номенклатуру соединений гексаазаизовюрцитанового строения.

Результаты исследования биологической активности могут служить основанием для детального изучения возможности применения соединений ряда 2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана в качестве лекарственных препаратов. В настоящий момент одно из представленных в диссертационной работе соединений успешно проходит испытания в рамках федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» в качестве анальгетического препарата.

Полнота опубликования результатов

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

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1 Кулагина, Д.А. Ацилирование 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетра-цикло[5,5,0,$0^{3,11}$,$0^{5,9}$]додекана никотиновыми кислотами / Д.А. Кулагина, В.В. Малыхин, С.В. Сысолятин // Ползуновский вестник. – 2015. – № 4. – С. 119-122.

2 Kulagina, D.A. Acylation of 2,6,8,12-tetraacetyl-2,4,6,8,10,12-hexaazatetra-cyclo[5,5,0,$0^{5,9}$,$0^{3,11}$]dodecane / D.A. Kulagina, S.V. Sysolyatin, V.V. Malykhin, A.I Kalashnikov // Mendeleev Communications. - 2016. - Volume 26, Issue 2. - P. 139-140.

3 Кулагина, Д.А. Селективное введение одной ацильной группы в молекулу 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5,5,0,^{03,11},$0^{5,9}$] додекана / Д.А. Кулагина, С.В. Сысолятин, А.В. Шевченко // Ползуновский вестник. – 2016. – №4 – С. 80-83.

4 Кулагина, Д.А. 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан: получение и новые пути применения / Д.А. Кулагина, В.В. Малыхин, С.В. Сысолятин, А.В. Шевченко, А.А. Арбагозова // Южно-Сибирский научный вестник. – 2017. – № 2 – С. 15-19.

5 Кулагина, Д.А. Получение биологически активных производных каркасных аминов / А.В. Шевченко, Д.А. Кулагина // Технологии и оборудование химической, биотехнологической и пищевой промышленности: материалы VIII Всероссийской научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых с международным участием (20-22 мая 2015 г., г. Бийск) / Алт. гос. техн. ун-т, БТИ. – Бийск: Изд-во Алт. гос. техн. ун-та, 2015. – С. 78-90.

6 Кулагина, Д.А. Ацилирование 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетра-цикло[5,5,0,$0^{3,11}$,$0^{5,9}$]додекана ароматическими кислотами / Д.А. Кулагина, В.В. Малыхин // Материалы и технологии XXI века: доклады IV Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых, 9–11 сентября 2015 года, г. Бийск Алтайского края. – Бийск: Изд-во Алт. гос. техн. ун-та, 2015. – С. 158-160.

7 Kulagina, D.A. Acylation of 2,6,8,12-tetraacetyl-2,4,6,8,10,12-hexaazatetra-cyclo[5,5,0,$0^{3,11}$,$0^{5,9}$]dodecane / S.V. Sysolyatin, D.A. Kulagina, V.V. Malykhin // XIth International Workshop: High Energetic Materials: Demilitarization and Civil Applications (HEMs 2015), Ajaccio (Corsica), France, 19-23 October, 2015. – P. 23-24.

8 Кулагина, Д.А. Получение 4,10-ди(оксо-2-пирролидинацетил)-2,6,8,12-тетрацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана / А.В. Шевченко, Д.А. Кулагина // Перспективы развития фундаментальных наук [Электронный ресурс]: сборник трудов XIII Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. Россия, Томск, 26-29 апреля 2016г. / под ред. И.А. Курзиной, Г.А. Вороновой. – Томск: Изд-во – Национальный исследовательский Томский политехнический университет, 2016. – С. 500-502.

9 Кулагина, Д.А. Получение биологически активных производных гексаазаизовюрцитана / Д.А. Кулагина, А.В. Шевченко // Химия под знаком СИГМА: исследования, инновации, технологии: Тезисы докладов V Всероссийской научной молодежной школы-конференции, 15-20 мая, 2016, Омск / ИППУ СО РАН. – Омск: ИППУ СО РАН, 2016. – С. 199-200.

10 Кулагина, Д.А. 4,10-ди(оксо-2-пирролидинацетил)-2,6,8,12-тетра-ацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан: получение, свойства, биологическая активность / А.В. Шевченко, Д.А. Кулагина // Технологии и оборудование химической, биотехнологической и пищевой промышленности: материалы IX Всероссийской научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых с международным участием, 18-20 мая 2016 г., г. Бийск. – Алт. гос. техн. ун-т, БТИ. – Бийск: Изд-во Алт. гос. техн. ун-та, 2016. – С. 61-64.

11 Кулагина, Д.А. Реакция конденсации формальдегида с 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитаном / Д.А. Кулагина, А.В. Шевченко // Перспективы создания и применения конденсированных высокоэнергетических материалов: материалы докладов VI Всероссийской научно-технической конференции молодых ученых 15–16 сентября 2016 года (г.Бийск, Алтайский край) – Бийск: РОАК ОООП «Общероссийское литературное сообщество», 2016. – С. 27-28.

12 Кулагина, Д.А. Синтез и биологическая активность каркасных полициклических аминов / Д.А. Кулагина, А.В. Шевченко, А.А. Арбагозова // Международный юбилейный конгресс, посвященный 60-летию Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН «Фаворский-2017», включающий Школу молодых ученых: сборник тезисов докладов международной научной конференции. – Иркутск: Издательство Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук, 2017. – С. 43.

13 Kulagina, D. Analgesic activity of hexaazaisowurtzitane derivatives / S. Krylova, T. Povet'eva, D. Kulagina et al. // The VIth International Symposium on

Energetic Materials and their Applications (ISEM2017), Tokyo, Japan, 6 November, 2017. – P. 175.

Перечисленные работы достаточно полно отражают содержание диссертационной работы Кулагиной Дарьи Александровны

Диссертация «Разработка методов синтеза ацильных производных гексаазаизовюрцитана», выполненная в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – «Органическая химия».

Заключение принято на научном семинаре Лаборатории химии азотсодержащих соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук

Присутствовало на научном семинаре 9 человек. Результаты голосования: «за» – 9 чел., «против» – нет, «воздержалось» – нет, протокол № 3 от «16» мая 2018 года.

Председатель научного семинара
к.х.н., с.н.с. лаборатории химии
азотсодержащих соединений В.В. Малыхин