

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 003.052.01
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
НАУКИ "ИРКУТСКИЙ ИНСТИТУТ ХИМИИ ИМ. А.Е. ФАВОРСКОГО"
СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК (ИрИХ СО РАН)
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 21 октября 2014 г. № 9

О присуждении **Адамовичу Сергею Николаевичу**, гражданину РФ, ученой степени доктора химических наук.

Диссертация "Атраны и ионные комплексы в дизайне биологически активных соединений" по специальности 02.00.08 – химия элементоорганических соединений принята к защите 21 мая 2014 г., протокол № 138 диссертационным советом Д 003.052.01 на базе ФГБУН Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН; 664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1; приказ о создании совета № 105/нк от 11.04.2012.

Соискатель Адамович Сергей Николаевич, 1958 года рождения. Диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук "Непредельные циклические кремнийорганические производные бис- и трис-(2-гидроксиэтил)аминов" защитил в 1987 году в диссертационном совете К 002.56.01, созданном на базе Иркутского института органической химии СО АН СССР; работает в должности старшего научного сотрудника в лаборатории элементоорганических соединений в ФГБУН Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

Диссертация выполнена в лаборатории элементоорганических соединений в ФГБУН Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

Официальные оппоненты:

1. Барышок Виктор Петрович, доктор химических наук, профессор, ФГБОУ ВПО Национальный исследовательский Иркутский государственный технический университет, профессор кафедры химической технологии;

2. Тандура Станислав Николаевич, доктор химических наук, ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (Москва), ведущий научный сотрудник лаборатории химии аналогов карбенов и родственных интермедиатов;

3. Руссавская Наталья Владимировна, доктор химических наук, доцент, ФГБОУ ВПО Иркутский государственный университет путей сообщения, профессор кафедры химии, дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация ГНЦ РФ ФГУП НИИ химии и технологии элементоорганических соединений (ГНИИХТЭОС, Москва), в своем положительном заключении, подписанном Стороженко Павлом Аркадьевичем, доктором химических наук, профессором, член-корр. РАН, Научным руководителем – Первым зам. ген. директора и Логиновым Сергеем Витальевичем, доктором химических наук, начальником лаборатории № 9, указала, что развитое соискателем направление элементоорганической химии – создание на базе эссенциальных металлов, биогенных этаноламинов и биологически активных арилхалькогенилуксусных кислот новых "атранов" и атраноподобных ионных комплексов (ионных жидкостей) - оригинальных физиологически активных соединений - является перспективным и может обеспечить прорывные технологии в медицине, микробиологии и биотехнологии. Работа признана перспективной для внедрения (постановление Президиума СО РАН №107 от 15.09.2010 г. и

постановление Президиума РАН по программе "Фундаментальные науки – медицине" №10 от 13.01.2011) и поддержана грантами Президента РФ.

Замечания по диссертации касаются отсутствия списка сокращений; некоторых неточностей формулировок; неполных данных элементного анализа для нескольких соединений; опечаток. Замечания имеют технический характер и не умаляют высокой научной оценки работы в целом.

Соискатель имеет 87 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 83 работы; 3 патента, **2 обзора и 55 статей опубликованы в рецензируемых российских и зарубежных научных изданиях** объемом 3-12 стр. Все работы выполнены при непосредственном участии соискателя, интересы соавторов не затронуты; авторский вклад более 80%. Публикации посвящены синтезу, изучению строения, физических, химических и биологических свойств "атранов" и их аналогов.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Адамович С.Н., Кузнецова Г.А., Кашик Т.В., Зыкова Е.В., Чипанина Н.Н., Аксаментова Т.Н., Мирсков Р.Г., Мирскова А.Н., Воронков М.Г. Комплексы триэтанолamina с ароксисукусными кислотами и их металлическими солями – новый класс биологически активных соединений // ЖОХ. - 2008. - Т. 78. - Вып. 9. - С. 1523-1528.

2. Adamovich S.N., Mirskova A.N., Mirskov R.G., Schilde U. Synthesis and crystal structure of 1,4,10,13-tetraoxa-7,16-diazonium-cyclooctadecane bis (4-chloro-2-methylphenoxyacetate) // Chemistry Central Journal. - 2011. - 5:23.

3. Adamovich S.N., Mirskova A.N., Mirskov R.G., Lopyrev V.A. Synthesis of novel benzimidazolium salts of biologically active chalcogenylacetic acids // Mendeleev Commun. - 2012. - No. 22. - P. 330-331.

4. Chipanina N.N., Aksamentova T.N., Adamovich S.N., Albanov A.I., Mirskova A.N., Mirskov R.G., Voronkov M.G. The proton transfer and hydrogen bonding complexes of (2-hydroxyethyl)amines with acids: A theoretical study // Computational and Theoretical Chemistry. - 2012. - V. 985. - P. 36-45.

5. Mirskova A.N., Adamovich S.N., Mirskov R.G., Schilde U. Reaction of pharmacological active Tris-(2-hydroxyethyl)ammonium 4-chlorophenylsulfanylacetate with $ZnCl_2$ or $NiCl_2$: First conversion of a protic ionic liquid into metallated ionic liquid // Chemistry Central Journal. - 2013. - 7:34.

На диссертацию и автореферат поступили положительные отзывы от чл.-корр. НАН Белорусии, д.х.н., проф. Поткина В.И.; докторов химических наук, профессоров: Кима Д.Г., Шарутина В.В. (Ю-У ГТУ); Кофанова Е.Р., Колобова А.В., Плахтинского В.В., Москвичева Ю.А. (ЯрГТУ); Пожидаева Ю.Н. (ИрГТУ); Шапкина Н.П. (Д-В ФУ); Трегера Ю.А. (НИИЦентр "Синтез", Москва); Цирульниковой Н.В. (ФГУП ИРЕА, Москва); Орлова В.Ю., Котова А.Д. (ЯрГУ); Успенской Н.В. (Университет ИТМО, Санкт-Петербург), Калабина Г.А. (РУДН).

В отзывах отмечается очевидная актуальность и несомненная научная новизна работы, а именно, создание на базе новых "атранов" и родственных ионных комплексов (ионных жидкостей) прекурсоров уникальных лекарственных, диагностических средств и материалов. Работа имеет фундаментальное значение для теоретической и препаративной элементоорганической химии. Указывается, что данная работа обладает реальными перспективами практического

применения и может оказать большой экономический эффект.

Замечания по автореферату носят характер комментариев и вопросов, касающихся влияния условий некоторых реакций и строения реагентов на их реакционную способность и выход продуктов; терминологии.

Выбор официальных оппонентов обосновывается их компетентностью в области химии элементоорганических соединений, подтверждаемой соответствующими публикациями. Выбор ведущей организации обосновывается ее широкой известностью достижениями в области химии элементоорганических соединений, способностью определить научную и практическую ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- разработано перспективное научное направление в области химии элементоорганических соединений: создание на базе эссенциальных элементов, биологически активных арилхалькогенилуксусных кислот и биогенных этаноламинов новых "атранов" и изоструктурных ионных комплексов (ионных жидкостей) – основы для дизайна фармакологически активных веществ;
- предложены оригинальные препаративные методы синтеза широкого ряда силатранов, гидрометаллатранов, протатранов, ароксипротатранов, металлпротатранов; впервые получены бициклические аналоги силатранов, содержащие в цикле атомы халькогенов (S, Se, Te); на основе аналогов этаноламинов – холина, ацетилхолина, 4-нитрофенил-2-амино-1,3-пропандиола (Треоамин), а также биологически активных бензимидазолов, 2-гидроксиэтил-2-метил-5-нитроимидазола (Трихопол), солей металлов и арилхалькогенилуксусных кислот синтезированы новые протонированные и металлизированные соли и ионные жидкости;
- доказана перспективность использования идеи о совмещении в одном соединении двух (и более) фрагментов молекул биологически активных веществ; так, некоторые полученные соединения проявляют синергический эффект и новые виды фармакологической активности;
- введены новые понятия и термины: "ароксипротатраны", "металлпротатраны", "Крезоксицинкатран", "triple active" (втройне активные).

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- доказана перспективность создания новых элементоорганических соединений с нужным набором физико-химических и биологических свойств путем целенаправленной комбинации химических "строительных блоков";
- применительно к проблематике диссертации результативно, с получением обладающих новизной результатов использован комплекс современных инструментальных (ИК, ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, рентгеновская дифрактометрия) и квантово-химических методов исследования;
- изложены идеи и аргументы о возможности использования полученных металлизированных (Mg, Si, Fe, Co, Zn) ионных жидкостей в качестве потенциальных доноров микроэлементов и моделей металлоферментов;
- раскрыты факты трансформации (в биомиметических условиях) металлпротатранов в гидрометаллатраны, что может служить моделью процессов замещения протонов катионами металлов в азотсодержащих лигандах живых организмов;
- изучена возможность использования спектроскопии ЯМР для исследования

структуры металлизированных ионных жидкостей в условиях, моделирующих реальные жизненные процессы;

- проведена модернизация существующих методов синтеза протатранов, обеспечивающая получение новых результатов.

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

- разработаны безопасные, атом-экономные, препаративные методы синтеза "атранов" и родственных соединений (около 300), которые реализуются в мягких условиях, базируются на доступных реагентах и принципах "зеленой химии";

- определены перспективы практического использования полученных соединений в создании принципиально новых отечественных лекарственных, диагностических и стимулирующих средств для медицины, микробиологии и биотехнологии, так:

- 1-(3-инданил)силатран оказывает выраженное антиоксидантное действие;
 - нетоксичный 1-оксованадатран проявляет противоопухолевую активность, сопоставимую с действием известного, но токсичного цитостатика "Цисплатин";
 - гидрометаллатраны являются (в зависимости от природы металла) иммуностимуляторами или иммунодепрессантами;
 - гидрометаллатран "Крезоксицинкатран" предотвращает поражения кровеносных сосудов (атеросклероз);
 - новые аналоги протатрана "Трекрезан" проявляют иммуномодулирующие свойства и эффективно (до 94%) подавляют рост раковых клеток и метастазирование опухолей (до 93%), превышая по активности известный препарат 5-фторурацил;
 - протатран "Хлоркрезацин" эффективно защищает живые организмы от негативного влияния электромагнитного излучения СВЧ-диапазона;
 - протатран "Сульфациетамин" проявляет антитромботическую, гипохолестеринемическую активность и защищает от гипоксии и физических перегрузок;
 - протатран "Индацетамин" – селективный иммуномодулятор для лечения иммунных, онкологических заболеваний, осложнений при трансплантации органов; аналоги Индацетамина – ВМ-7-02 и др. проявляют антиаллергический, противоопухолевый (до 99%), антиметастатический (до 55%) эффект;
 - протатраны и их аналоги в микродозах являются эффективными стимуляторами: 1) роста стафилококков и менингококков (для экспресс-диагностики инфекционных заболеваний), 2) повышения выхода биомассы микроорганизмов для производства протеина-А (компонент сывороток, вакцин), пищевого, кормового белка и лечебнопрофилактических препаратов, 3) увеличения выхода спирта (биотопливо) при ферментации крахмальных и др. субстратов;
- разработаны (совместно с НИИ клинической иммунологии, Новосибирск) и рекомендованы к внедрению (постановление Президиума СО РАМН), прошедшие доклинические исследования, иммуномодуляторы нового поколения Индацетамин и ВМ-7-02;
- предложена (совместно с ИГМУ, Иркутск) методика ускоренной (с 48 до 3 час) диагностики инфекций, вызванных стафилококком (защищена патентом);
- разработана "Питательная среда сухая" для ускоренной диагностики менингита;
- определены перспективы практического использования результатов исследований в деятельности учреждений химического и медицинского профиля;

- создана система практических рекомендаций по эффективному применению разработанных методов синтеза биологически активных соединений;
- представлены предложения по дальнейшему развитию исследований, целью которых является разработка фармакологически активных элементоорганических соединений для создания новых лекарственных средств и материалов.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

- результаты получены на современном сертифицированном оборудовании фирм Bruker, Varian, Shimadzu, Perkin Elmer; результаты хорошо воспроизводятся;
- теоретические заключения построены на общепризнанных положениях, проверяемых данных и согласуются с известными фактами;
- идея базируется на анализе передового опыта исследований ведущих научных институтов многих стран мира;
- использовано сравнение авторских данных и данных, представленных в независимых источниках;
- использованные методы исследования (ИК-, ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, рентгеновская дифрактометрия) позволяют надежно устанавливать структуры соединений.

Личный вклад соискателя состоит в определении направления исследований; разработке методов синтеза и получении описанных соединений; анализе и обсуждении полученных результатов; подготовке публикаций; формулировке выводов.

Заключение составлено в соответствии с п. 32 "Положения о порядке присуждения ученых степеней" (постановление Правительства РФ № 842 от 24.09.2013).

Диссертация Адамовича С.Н. отвечает требованиям п. 9 указанного Положения.

Она является научно-квалификационной работой, в которой разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как крупное научное достижение в области химии азотсодержащих элементоорганических соединений, включающее разработку методов синтеза, изучение строения, физико-химических свойств и фармакологической активности новых "атранов" и атраноподобных ионных систем для создания оригинальных отечественных лекарственных средств и материалов для медицины, микробиологии и биотехнологии, что имеет важное социально-экономическое значение для развития страны.

На заседании 21 октября 2014 г. диссертационный совет принял решение присудить Адамовичу С.Н. ученую степень доктора химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 25 человек, из них 10 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации (02.00.08 - химия элементоорганических соединений, химические науки), участвовавших в заседании, из 30 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 21, против - 4, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель диссертационного совета
академик



Грофимов Борис Александрович

Ученый секретарь
диссертационного совета

д.х.н.

24.10.2014

Тимохина Людмила Владимировна