



Минпромторг России
Федеральное государственное
унитарное предприятие
«Государственный научно-исследовательский
институт органической химии и технологии»
(ФГУП «ГосНИИОХТ»)

шоссе Энтузиастов, д. 23, Москва, 111024
Телефон (495) 673 75 30 Факс (495) 673 22 18
E-mail: dir@gosniiocht.ru
ОКПО 04872702, ОГРН 1027700284457
ИНН/КПП 7720074697/772001001

24.05.2016 № 1010
от _____

Председателю диссертационного совета
Д 212.144.07
на базе федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего
профессионального образования
«Московский государственный
университет
дизайна и технологии»
(ФГБОУ ВПО «МГУДТ»)

д-ру хим. наук, проф. Кобракову К.И.

Уважаемый Константин Иванович!

В соответствии с Вашим обращением от 30 марта 2016 г. № 87/06-933 направляю отзыв ведущей организации (ФГУП «ГосНИИОХТ») на диссертационную работу Богатырева Кирилла Викторовича «Новые производные 9-оксоакридинкарбоновых кислот и 9-аминоакридинов, содержащие пятичленный гетероциклический фрагмент», представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – «Органическая химия».

Приложение: отзыв, экз. 1,2 – всего 18 листов.

Генеральный директор,
доктор технических наук

Кондратьев В.Б.



Минпромторг России
Федеральное государственное
унитарное предприятие
«Государственный научно-исследовательский
институт органической химии и технологии»
(ФГУП «ГосНИИОХТ»)

шоссе Энтузиастов, д. 23, Москва, 111024
Телефон (495) 673 75 30 Факс (495) 673 22 18
E-mail: dir@gosniiocht.ru
ОКПО 04872702, ОГРН 1027700284457
ИНН/КПП 7720074697/772001001

№ _____

«УТВЕРЖДАЮ»
Генеральный директор
ФГУП «ГосНИИОХТ»
доктор технических наук



В.Б. Кондратьев

2016 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу Богатырева Кирилла Викторовича «Новые производные 9-оксоакридинкарбоновых кислот и 9-аминоакридинов, содержащие пятичленный гетероциклический фрагмент», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - Органическая химия

Диссертационная работа Богатырева Кирилла Викторовича «Новые производные 9-оксоакридинкарбоновых кислот и 9-аминоакридинов, содержащие пятичленный гетероциклический фрагмент» посвящена синтезу и изучению свойств новых производных акридонкарбоновых кислот и 9-аминоакридина, содержащих две фармакофорные группы – трициклическую систему акридо-на/акридина и различные пятичленные гетероциклические фрагменты, что определяет перспективный подход к целенаправленному синтезу веществ, обладающих физиологически активными свойствами.

Известно, что производные акридина и акридин-9(10*H*)-она (акридона) обладают широким спектром биологической активности: противоопухолевой, антибактериальной, противовирусной, антипаразитарной. Они используются также в качестве флуоресцентных меток, индикаторов и реагентов в аналитической химии. Некоторые производные акридина – эффективные и ценные красители.

Несомненно, поиск новых биологически активных производных акридона и



акридина, в частности, производных акридонуксусной кислоты и разработка удобных методов их синтеза, весьма актуальны и перспективны, и определяют **научную задачу** данного исследования.

Для всестороннего раскрытия темы диссертации автором, формулируются цели работы, предусматривающие разработку эффективных способов синтеза новых производных акридонкарбоновых кислот и 9-аминоакридина, содержащих трициклическую систему акридона/акридина и различные пятичленные гетероциклические фрагменты в качестве фармакофорных групп, а также выявление в рядах полученных соединений перспективных антибактериальных агентов.

Диссертация Богатырева К. В. «Новые производные 9-оксоакридинкарбоновых кислот и 9-аминоакридинов, содержащие пятичленный гетероциклический фрагмент» включает раздел с общей характеристикой работы, где обосновывается актуальность темы, определяется и формулируется цель работы, ее научная новизна и практическая значимость, представляются данные по апробации результатов работы и публикациям.

Работа также включает содержание, 4 главы, выводы, список использованных источников и приложения.

Первая глава — обзор литературы, в котором достаточно полно раскрыты актуальные вопросы синтеза сложных эфиров и амидов акридонкарбоновых кислот, а также N^9 -замещенных акридин-9-аминов, рассмотрены наиболее интересные стороны появления их биологических свойств, а также наиболее важные области их применения. Автором отмечается, что эти соединения представляют интерес для исследователей и, в частности, важное научное и практическое значение имеют производные акридонуксусной кислоты, являющиеся перспективными в плане получения веществ с новыми фармакологическими свойствами, так же как и производные N^9 -замещенные 9-аминоакридина, многие из которых обладают широким спектром биологической активности и продолжают активно изучаться.

Вторая глава посвящена синтезу и изучению противомикробной активности производных акридонкарбоновых кислот с целью поиска новых биологи-

чески активных соединений. Автором разработаны методы и синтезирован ряд акридонкарбоновых кислот, содержащих заместители, перспективные с точки зрения формирования у целевого соединения потенциальной биологической активности. Разработаны методы получения и синтезируются:

- 2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этиловые эфиры;
- 2-(2-метил-5-нитро-1H-имидазол-1-ил)этиловые эфиры;
- Тетрагидрофуран-2-илметиловые и фуран-2-илметиловые эфиры;
- Амиды, включающие различные пятичленные гетероциклические фрагменты (тазольный, изоксазольный и тиадиазольный);
- 4-(3-тиоксо-3H-1,2-дитиол-5-ил)фениловые эфиры.

Тщательный подход к исследованиям позволил автору с целью оптимизации условий (акридонуксусная кислота и ее производные при нагревании способны разлагаться) на основе проведенных кинетических исследований (в реакции с 4-метил-5-(2-гидроксиэтил)тиазолом) установить оптимальные условия переэтерификации бутилового эфира акридонуксусной кислоты и в дальнейшем получить целевые вещества с выходом 77-95 %.

Было установлено, что реакция переэтерификации бутилового эфира акридонуксусной кислоты с 4-метил-5-(2-гидроксиэтил)тиазолом имеет первый порядок. Выявлено влияние на скорость реакции метильной группы в акридоновом кольце (на примере переэтерификации бутиловых эфиров акридонуксусной и 2- и 4-метилакридонуксусной кислоты), и далее на ряде синтезированных соединений установлено, что наиболее высокое значение константы скорости реакции характерно для 2-нитрозамещенного производного, наименьшее – у фторзамещенного.

При этом переэтерификация бутиловых эфиров 2- и 4-карбоксиакридона, в которых карбоксильная группа непосредственно связана с ароматическим ядром акридонового цикла, не приводила к ожидаемому результату (выход целевого продукта составил менее 30%). Автором с целью увеличения выхода 2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этиловых эфиров 2- и 4-карбоксиакридона была исследована реакция 4-метил-5-(2-гидроксиэтил)тиазола с хлорангидами 2- и 4-карбоксиакридона, что позволило повысить его до 70% и более.

Автором изучен синтез производных акридонкарбоновых кислот, содержащих фрагмент метронидазола (2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этанола), что явилось попыткой создать новые потенциально биологически активные вещества, сочетающие в себе фармакофорные фрагменты с противовирусной и антибактериальной активностью. Так как получение таких соединений хлорангидридным методом проходит с меньшими выходами, а реакции этерификации и переэтерификации не протекают вообще, целевые соединения с хорошими выходами были получены автором в основном методом, заключающимся в активации карбоновой кислоты *N,N*-дициклогексилкарбодиимидом в присутствии каталитических количеств основания – *N,N*-диметиламинопиридина.

Этот метод применен также для синтеза сложных эфиров акридонкарбоновых кислот, содержащих фрагменты фурана (в том числе 5-нитрофурановый фрагмент) или тетрагидрофурана, амидов акридонкарбоновых кислот, а также 4-(3-тиоксо-3*H*-1,2-дитиол-5-ил)фениловых эфиров.

Проведенными автором исследованиями биологической активности показано, что синтезированные соединения в основном обладают умеренной активностью; одновременно показано, что ряд соединений по некоторым показателям ингибируют рост микроорганизмов сравнимо с риванолом и метронидазолом.

Третья глава посвящена синтезу и исследованию антибактериальной активности производных *N*⁹-замещенных акридин-9-аминов.

Синтез целевых соединений построен на использовании 9-хлоракридина в качестве исходного реагента, который вовлекался в реакцию конденсации с различными аминами. Часть соединений синтезирована на основе 9-карбоксиякридина.

При исследовании взаимодействия 9-хлоракридинов с 2-амино-5-метилтиадиазолами в ДМФА при 120 °С автором было установлено, что в этой реакции образуется как вторичный *N*⁹-замещенный акридин-9-амин, так и не характерный третичный, что является редкостью для 9-хлоракридинов.

Образование третичного амина подтверждено данными ВЭЖХ-МС анализа и ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии.

Было обнаружено, что соотношение вторичных и третичных аминов в реакционной смеси зависит от характера заместителя в акридиновом фрагменте: чем выше электронодонорные свойства заместителя в положении 2 акридинового кольца, тем выше выход третичного амина.

Проведенными автором исследованиями биологической активности показано, что синтезированные соединения в основном обладают умеренной активностью; одновременно показано, что ряд соединений по некоторым показателям ингибируют рост микроорганизмов сравнимо с риванолом и метронидазолом.

В ходе исследования антибактериальной активности было установлено, что некоторые производные N^9 -замещенных акридин-9-аминов, в частности, соединение, содержащее фрагмент 2-амино-6-нитробензотиазола, по эффективности сопоставимо либо превосходит стандартный препарат риванол в отношении всех тест-штаммов микроорганизмов (по отношению к *C. albicans* активность выше на 33 %, *B. subtilis* – на 17 %), а *N*-[(5-Метилфуран-2-ил)метил]акридин-9-амина гидрохлорид практически по всем показателям превзошел стандартный препарат риванол (по отношению к *Pr. vulgaris* эффективность выше на 93 %, *B. subtilis* – на 83 %, *C. albicans* – на 32 %).

В главе 2 и главе 3 при обсуждении методов получения целевых веществ автор подробно рассматривает сопутствующие химические аспекты, представляет результаты ИК- и ЯМР ^1H – спектрометрии и умело их интерпретирует, убеждая в истинности структуры синтезированного соединения.

Кроме того, автор для установления зависимости структура-активность методом DFT (функционала плотности) проводил расчеты геометрии синтезируемых соединений (программа Gaussian 03 в параметризации B3LYP в базисе STO 6-31G(d,p), и с учетом результатов оценки потенциальной биологической активности различных типов полученных продуктов, прогнозировал биологическую активность соединений и вносил

соответствующие коррективы в план исследований, таким образом осуществляя целевой синтез (модификацию) веществ с заданной биологической активностью.

Оценка потенциальной биологической активности соединений автором оценивалась с помощью компьютерной системы прогнозирования спектра биологической активности соединения по его структурной формуле PASS Professional 2010.1 (Prediction of Activity Spectra for Substance).

В результате были получены вещества, показавшие высокую ингибирующую способность по отношению к бактериям *B. subtilis*, значительно превосходя по данным показателям эталоны риванол и метронидазол (в 3 раза), что согласуется с прогнозом PASS.

Также автором в результате расчетов в ПО PASS Professional 2010.1 выявлены наиболее вероятные типы активности синтезированных производных акридонкарбоновых кислот и N^9 -замещенных акридин-9-аминов: противовирусная, антибактериальная, противоопухолевая, антипротозойная.

Глава 4 – экспериментальная часть. В главе автором представлены разработанные методики получения полупродуктов и целевых веществ, приводится их характеристика: физико-химические и спектральные данные.

Материалы главы представлены корректно, полностью характеризуют работу соискателя как синтетическую. Все методики тщательно прописаны и их повторяемость не вызывает сомнений.

В выводах работы представлены основные результаты, достигнутые автором в ходе проведения исследований.

Анализ работы свидетельствует, что теоретические и экспериментальные результаты, выводы и научные положения, вытекающие из полученных результатов исследований, достаточно обоснованы, их достоверность не вызывает сомнений, так как в ходе выполнения работы для подтверждения структуры полученных в ходе исследований 9-оксоакридинкарбоновых кислот и 9-аминоакридинов на каждом этапе исследований автор широко ис-

пользует современные методы ИК-, УФ-, ЯМР- и хроматомасс-спектрометрии. Автор также корректно применяет математический аппарат для обработки полученных данных, внутренних противоречий в работе не выявлено.

Таким образом, цель работы достигнута полностью, а поставленные задачи решены в полном объеме.

Научная новизна работы заключается в том, что на основе результатов компьютерной оценки потенциальной биологической активности, впервые осуществлен целенаправленный синтез новых производных акридонуксусных и 4-[(9-оксоакридин-10(9*H*)-ил)метил]бензойной кислот, 9-оксо-9,10-дигидроакридин-2- и 4-карбоновых кислот (2- и 4-карбоксиякридонов), 9-аминоакридинов и 9-карбоксиякридина, содержащих пятичленные гетероциклические фрагменты (тиазольный, имидазольный, изоксазольный, фурановый, тетрагидрофурановый, тиадиазольный и др.).

Синтезировано **110 новых соединений** – производных акридона, акридина и N-фенилантраниловой кислоты, содержащих пятичленные гетероциклические фрагменты. Для каждой серии полученных соединений разработаны наиболее удобные способы синтеза, обеспечивающие высокие выходы целевых продуктов и наименее трудоемкую их очистку.

Диссертационные исследования имеют несомненное **практическое значение** и широкие возможности для реализации, так как достигнутые результаты красноречиво свидетельствуют о потенциальной перспективности поиска среди производных акридона, акридина и N-фенилантраниловой кислоты, содержащих пятичленные гетероциклические фрагменты, а результаты оптимизации геометрии молекул в газовой фазе методом DFT (функционала плотности) в параметризации B3LYP в базисе STO 6-31G(d,p) в совокупности с компьютерным прогнозом спектра потенциальной биологической активности синтезированных соединений в программе PASS Professional 2010.1 позволяют формировать направления исследований новых, высокоактивных веществ.

Установленные закономерности влияния структуры полученных веществ

на их биологическую активность, результаты влияния различных заместителей в акридоновом, акридиновом или пятичленном гетероциклическом фрагменте на антибактериальную активность также обуславливают возможность практических шагов в направлении создания новых, высокоактивных веществ.

Найдено, что ряд синтезированных соединений по некоторым показателям эффективнее ингибирует рост микроорганизмов, чем известные антибактериальные препараты риванол и метронидазол.

Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации и дает полное представление о представленной работе.

Тема диссертации соответствует заявленной специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Основные положения диссертационной работы опубликованы в 15 печатных работах, 4 из которых в рекомендованных ВАК журналах.

Отдельные материалы работы доложены и одобрены на различных научных конференциях, г. Екатеринбурге, г. Санкт-Петербурге и г. Москве, в том числе и с международным участием.

В качестве рекомендаций необходимо отметить, что было бы предпочтительно сокращения давать не по тексту, а разделом, так как в поиске сокращения приходится перелистывать почти всю диссертацию.

Однако это не имеет принципиального характера и не препятствует цельному восприятию материалов диссертации.

В целом, диссертационная работа Богатырева Кирилла Викторовича «Новые производные 9-оксоакридинкарбоновых кислот и 9-аминоакридинов, содержащие пятичленный гетероциклический фрагмент», является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена **научная задача** по разработке практически доступных методов (методик) получения новых производных акридонуксусных и 4-[(9-оксоакридин-10(9*H*)-ил)метил]бензойной кислот, 9-оксо-9,10-дигидроакридин-2- и 4-карбоновых кислот (2- и 4-карбоксиякридонов), 9-аминоакридинов и 9-карбоксиякридина, содержащих пятичленные гетероциклические фрагменты (тиазольный,

имидазольный, изоксазольный, фурановый, тетрагидрофурановый, триадиазольный и др.), имеющих важное практическое значение в качестве перспективных биологически активных веществ, в том числе, лекарственных препаратов.

Диссертация К.В. Богатырева удовлетворяет требованиям, предъявляемым к работам по специальности 02.00.03 – Органическая химия, и соответствует критериям п. 9 Постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 о порядке присуждения ученых степеней, а ее автор Богатырев Кирилл Викторович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук.

Отзыв на кандидатскую диссертацию К.В. Богатырева был заслушан на заседании расширенного диссертационного совета № 1 Федерального государственного унитарного предприятия «Государственный научно-исследовательский институт органической химии и технологии», протокол № 5 от 23 мая 2016 г.

Главный научный сотрудник
ФГУП «ГосНИИОХТ»
доктор химических наук, доцент
143920, г. Железнодорожный, МО,
ул. Адм.Кузнецова – 6
8-903-750-90-15
e-mail: golarov2@yandex.ru

Головков В.Ф.

Подпись Головкова Владимира Федоровича
заверяю:

Ученый секретарь совета ФГУП «ГосНИИОХТ»
кандидат технических наук



Высоцкая Т.А.