

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора химических наук
Заварзина Игоря Викторовича, заведующего Лабораторией №22
Федерального бюджетного учреждения науки
Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН
на диссертацию БОГАТЫРЕВА Кирилла Викторовича на тему
«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

Целью диссертационной работы Богатырева К.В. является разработка эффективных способов синтеза новых производных акридонкарбонновых кислот и 9-аминоакридина – соединений, содержащих две фармакофорные группы – трициклическую систему акридона/акридина и одновременно различные пятичленные гетероциклические фрагменты, а также поиск среди полученных соединений перспективных веществ с антибактериальными свойствами.

В работе решены следующие конкретные задачи:

- разработаны способы получения сложных эфиров и амидов различных акридонкарбонновых кислот, а также N^9 -замещенных акридин-9-аминов, содержащих пятичленные гетероциклические фрагменты;
- изучены структуры синтезированных веществ методами ИК, ЯМР 1H , ^{13}C спектроскопии и масс-спектрометрии;
- проведена оценка антибактериальной активности ряда полученных соединений против тест-штаммов патогенных микроорганизмов;
- установлены особенности влияния структуры полученных веществ на их биологическую активность.

Структура, содержание и объем работы. Диссертационная работа Богатырева К.В. выполнена по традиционной схеме и состоит из четырех больших разделов, а также Введения и Выводов.

Во Введении всесторонне обоснованы актуальность, практическая значимость работы, сформулированы задачи и цели проводимых



исследований, а также сведения об апробации работы, о публикациях, структуре и объеме диссертации.

Первый глава - литературный обзор, посвящен анализу литературы по методам синтеза сложных эфиров и амидов акридонкарбоновых кислот, а также N^9 -замещенных акридин-9-аминов. Рассмотрены также данные по практическому применению акридонкарбоновых кислот и их производных и биологической активности N^9 -замещенных акридин-9-аминов.

Вторая глава является обсуждением результатов, в котором подробно описаны исследования по синтезу и изучению противомикробной активности производных актиридонкарбоновых кислот.

Третья глава также является обсуждением результатов, в котором описаны исследования по синтезу и исследованию антибактериальной активности производных замещенных акридинаминов.

Четвертая глава представляет собой экспериментальную часть, в которой отражены методики получения синтезированных веществ, доказательства их строения, а также описана процедура определения противомикробной активности.

Выводы отражают основные достижения полученные диссертантом в ходе выполнения работы.

Диссертационная работа изложена на 166 страницах и состоит из введения, 4 глав, выводов, списка литературы и приложений, 22 таблиц, 80 схем, 8 рисунков. Список литературы насчитывает 142 наименования.

Актуальность работы. Акридонуксусная кислота и ее производные сочетают высокую биологическую активность с низкой токсичностью. В медицине широко применяются противовирусные и иммуномодулирующие препараты на основе акридонуксусной кислоты. Наиболее известный из которых – циклоферон. Одним из перспективных направлений в последнее время является исследование новых производных акридонуксусной кислоты. Поэтому поставленная в данной диссертационной работе задача является весьма актуальной.

Научная новизна работы. 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, тиadiaзольный и др.). Методами УФ-, ИК-, ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопии и масс-спектрометрии подтверждена структура впервые синтезированных соединений. Исследована *in vitro* антибактериальная активность ряда полученных продуктов против группы тест-штаммов патогенных микроорганизмов (*E. coli*, *Ps. aeruginosa*, *Pr. vulgaris*, *S. aureus*, *B. subtilis*, *C. albicans*). Определены кинетические параметры реакций переэтерификации бутиловых эфиров различных акридонуксусных кислот 4-метил-5-(2-гидроксиэтил)тиазолом.

Практическая значимость работы. 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. Найдено, что ряд синтезированных соединений по некоторым показателям эффективнее ингибирует рост микроорганизмов, чем известные антибактериальные препараты риванол и метронидазол. Установлен ряд закономерностей влияния структуры полученных веществ на их биологическую активность, изучено влияние различных заместителей в акридоновом, акридиновом или пятичленном гетероциклическом фрагменте на антибактериальную активность некоторых исследованных соединений.

Практическая значимость проведенного диссертантом исследования не вызывает сомнения.

Достоверность результатов работы. Все положения диссертации базируются на полученных диссертантом экспериментальных данных,

достоверность которых сомнений не вызывает, а также подтверждена наличием положительных заключений по результатам испытаний полученных диссертантом веществ. Работа выполнена с использованием современных физико-химических методов исследования.

Выводы и рекомендации работы логичны и обоснованы.

Основные положения диссертации и результаты работы обсуждались на многочисленных конференциях.

Личное участие автора состояло в сборе литературных данных, постановке задач исследования, методов их решения, подготовке и проведении химических и биологических экспериментов, анализе и обобщении полученных результатов эксперимента.

Полученные диссертантом результаты прошли апробации на конференциях, основные положения диссертационной работы опубликованы в 15 печатных работах, 4 из которых в рекомендованных ВАК журналах.

Таким образом, представленная диссертационная работа Богатырева К. В. является законченным исследованием и вносит существенным вклад в развитие химии гетероциклических соединений.

Общая оценка работы. Следует отметить, что Богатыревым К.В. осуществлена большая экспериментальная работа, результаты которой с теоретической точки зрения он сумел в достаточно убедительной форме обосновать и сделать из них соответствующие выводы. Совокупность представленного материала является решением важной научной проблемы, имеющей как теоретическое, так и большое практическое значение.

В тоже время в работе имеется ряд недостатков.

Так, литературный обзор несколько перегружен избыточным фактическим материалом вплоть до приведения подробный условий реакций (см., например, стр. 9, 14). Можно отметить не совсем удачное изложение результатов исследования в главах № 2 и № 3. В этих разделах приводится обсуждение результатов одновременно по синтезу, кинетические исследования, доказательство строения полученных веществ, расчетные

характеристики некоторых молекул в газовой фазе и исследование биологической активности. При этом, в целом ряде случаев (см., например, стр. 48-49) материал подается «одним потоком», нет четкого разделения по смыслу, отсутствуют четкие выводы. В частности, нет выводов о соотношении оптимизация геометрии молекулы и спектральных параметров, полученных при доказательстве строения веществ. В работе имеются опечатки, отдельные неудачные выражения, недостаточно четкие формулировки.

Однако эти недостатки не меняют хорошего впечатления от работы в целом.

Диссертационная работа БОГАТЫРЕВА Кирилла Викторовича по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности, научной новизне и практической значимости безусловно удовлетворяет требованиями ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24-сентября 2013г. №842), а его автор - БОГАТЫРЕВ Кирилл Викторович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03-органическая химия.

Официальный оппонент:
доктор химический наук,
зав. лаб. №22 ИОХ РАН



И.В. Заварзин

Наименований организации: Федеральное бюджетное учреждение науки
Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, г. Москва

Телефон: +7(495)792-26-56

Адрес электронной почты: zavi@ioc.ac.ru

Подпись Заварзина И.В. заверяю:
Ученый секретарь ИОХ РАН
к.х.н.

«25» мая 2016 г.



И.К. Коршевец