

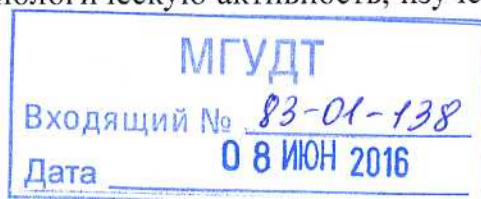
Отзыв официального оппонента на диссертационную работу Богатырева Кирилла Викторовича, выполненную по теме «Новые производные 9-оксоакридинкарбоновых кислот и 9-аминоакридинов, содержащие пятичленный гетероциклический фрагмент», и представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Целью диссертационной работы была разработка эффективных способов синтеза новых производных акридонкарбоновых кислот и 9-аминоакридина, содержащих две фармакофорные группы – трициклическую систему акридона/акридина и различные пятичленные гетероциклические фрагменты, как потенциальных антибактериальных агентов.

Актуальность проблемы. Производные акридина и акридин-9(10*H*)-она (акридона) обладают рядом полезных свойств. Это биологическая активность (противоопухолевая, антибактериальная, противовирусная и др.). Некоторые производные акридина обладают способностью к флуоресценции, что позволяет применять их в качестве флуоресцентных меток, индикаторов и реагентов в аналитической химии, а также в качестве красителей. Циклоферон, являющийся производным (9-оксоакридин-10(9*H*)-ил)уксусной кислоты, широко применяется в российской медицине как противовирусное и иммуномодулирующее средство.

Научная новизна. Автором были разработаны способы получения сложных эфиров и амидов различных акридонкарбоновых кислот, а также *N*⁹-замещенных акридин-9-аминов, содержащих пятичленные гетероциклические фрагменты. Всего было синтезировано более 100 новых соединений – производных акридона, акридина и *N*-фенилантраниловой кислоты, содержащих пятичленные гетероциклические фрагменты. Были разработаны наиболее удобные способы синтеза, обеспечивающие высокие выходы целевых продуктов и наименее трудоемкую их очистку.

Практическая значимость. Некоторые из синтезированных автором соединений по ряду показателей оказались более эффективными антибактериальными препаратами, чем соединения-прототипы, антибактериальные препараты риванол и метронидазол. Автором были установлены закономерности 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. Это служит прекрасной базой для поиска новых биологически активных соединений в ряду производных акридина.

Структура и объём 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.

Достоверность полученных результатов. Структура впервые синтезированных соединений была подтверждена современными физико-химическими методами, а именно данными УФ-, ИК-, ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопии и масс-спектрометрии

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

Апробация работы. Результаты, полученные автором, докладывались на российских и международных научных конференциях.

Замечания. Среди недостатков рассматриваемой работы следует отметить следующее. В обзоре литературе отсутствует название (стр.7). На стр. 14 “in sito”, правильно - “in situ”. В тексте на стр. 13 имеется фраза: «На схеме 1.12 приведен синтез пирролсодержащего карбоксиамида», однако на схеме 1.12 присутствует производное аминопирролидинкарбоновой кислоты. На стр. 20 автор упоминает о препаратах «камедон, неовир, анандин, циклоферон (схема 1.20)», однако на схеме представлена лишь одна структура и из текста (как и из схемы) не ясно, что это, собственно, за препарат. На стр. 28 приведена довольно туманная фраза «кольцевая система может интеркалировать в ДНК опухолевых клеток, тем самым изменяя пропорции большой и малой канавок», не ясно о каких пропорциях идет речь. На стр. 50 приводятся данные о получении 3D структуры соединения **4a**, однако не сделано никаких пояснений, для чего это было предпринято, то же относится и к данным изложенным на стр. 52 и рис. 2.5. На стр. 60 имеется фраза «Известно, что фрагменты 2-(гидроксиметил)фурана и тетрагидро-2-фуранметанола присутствуют в некоторых биологически активных соединениях», однако структуры этих

соединений в тексте отсутствуют. На стр. 66 на схеме 2.22. у некоторых соединений отсутствует нумерация. На стр.70 в экспериментальной части приводится обсуждение биологической активности ADT-ОН, что было бы более уместным в литературном обзоре. Для предсказания потенциальной биологической активности новых соединений автором была использована система PASS, однако сравнения данных PASS с данными антибактериальной активности, определенной экспериментально не приводится. Есть замечания и к оформлению таблиц с данными антибактериальной активности: во втором столбце из пояснений к таблицам неясно, что означает «С, %», а также индексы 1 и 2, как значения этой переменной. На стр. 97 имеется фраза «промывали водой и горячим хлороформом», неясно, что имеется в виду, то есть хлороформ какой температуры использовался для промывания.

Несмотря на высказанные замечания, работа Богатырева К.В. является завершенным исследованием, выполнена на высоком экспериментальном и теоретическом уровне, строение новых соединений подтверждено совокупностью физико-химических и спектральных характеристик, результаты достоверны. Диссертант проявил себя как высококвалифицированный экспериментатор, освоил различные методы синтетической органической химии. Научная новизна и практическая значимость работы очевидны. Заглавие и выводы соответствуют содержанию. Автореферат соответствует результатам, изложенным в диссертации и полученным автором лично. Материалы, приведенные в диссертации Богатырева К.В., представляют интерес для исследователей, работающих в области синтеза новых биологически активных веществ и анализа их активности в зависимости от структуры. С работой было бы целесообразно ознакомиться работникам химического факультета МГУ им. М.В.Ломоносова, СПб ГТИ (ТУ), ИОХ РАН, НИОХ СО РАН, РГНИМУ им Н.И.Пирогова и других научных и образовательных учреждений.

Рецензируемая диссертационная работа по тематике, объектам и методам исследования соответствует паспорту заявленной специальности – 02.00.03 «Органическая химия» по п.1 «Выделение и очистка новых соединений», по п.3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул» и по п.7 «Выявление закономерностей типа «структура - свойство»». По актуальности, новизне, уровню

выполнения работы, объёму, научной и практической ценности полученных результатов, работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание научной степени кандидата наук в «Положении о порядке присуждения ученых степеней», утвержденном постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (пункты 9-14), а также паспорту специальности 02.00.03 – Органическая химия. Таким образом, автор работы Богатырев Кирилл Викторович безусловно заслуживает присуждения научной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Официальный оппонент, старший научный сотрудник
лаборатории химической трансформации антибиотиков
ФГБНУ «НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе»
Кандидат химических наук Лакатош Сергей Александрович.



07.06.2016

Подпись Лакатоша С.А. заверяю,

Ученый секретарь ФГБНУ «НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф.
Гаузе»

к.ф.н. Пономаренко Валерий Иванович

