

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу  
Ламанова Алексея Юрьевича на тему  
«СИНТЕЗ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ АКРИДИН-  
И АКРИДОНКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ, СОДЕРЖАЩИХ ФАРМАКОФОРНЫЕ  
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ФРАГМЕНТЫ»,  
представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по  
специальности 02.00.03 – «Органическая химия»

**Актуальность работы.** Акридины нашли широкое применение в различных областях практической деятельности человека. Большое значение они имеют в медицине как препараты с широким спектром биологической активности, например: противоопухолевые – амсакрин, антидепрессанты – диметакрин, антисептические – риванол, ноотропные – такрин, противомаларийные – акрихин. Особое место занимают соли акридонуксусной кислоты, используемые в качестве действующей основы в препаратах Циклоферон и Неовир, они проявляют противовирусное и иммуномодулирующее действие и входят в перечень жизненно важных лекарственных препаратов. Развитие химии производных акридина находит отражение в многочисленных публикациях и патентах.

Таким образом, посвященная поиску новых биологически активных производных акридина диссертационная работа Ламанова А.Ю. является актуальной.

**Целью работы** является разработка эффективных методов синтеза и изучение антибактериальных свойств новых производных акридин- и акридонкарбонновых кислот с различными гетероциклическими фармакофорными группами.

### **Объем и структура диссертации.**

Диссертационная работа состоит из введения, 3 глав, выводов, списка литературы и приложения, изложена на 182 страницах и включает 4 таблицы, 113 схем, 2 рисунка. Список литературы состоит из 224 наименований.

Во «Введении» автор определяет актуальность и цели поставленного исследования, а также кратко характеризует полученные результаты, составляющие научную новизну и практическую значимость работы.

Глава 1 – литературный обзор логично построен, написан хорошим языком, дает достаточно полное представление о проблемах, возникающих при синтезе производных ряда акридина. Показано, что многие имеющиеся методы синтеза протекают с невысокими выходами и предполагают использование труднодоступных реагентов. На основе анализа литературных источников сделан обоснованный вывод о возможности поиска среди производных акридина и акридона соединений с разнообразным спектром биологической активности, в том числе, обладающих антибактериальным действием.

Глава 2 – обсуждение результатов работы включает материалы по выбору объектов синтеза и данные по разработке методов синтеза и изучение антибактериальных свойств новых производных акридин- и акридонкарбонновых кислот с различными гетероциклическими фармакофорными группами.

Выбор объектов синтеза диссертант делает как на основании анализа литературных данных, так и расчетов биологической активности соединений с использованием программы PASS Professional (Prediction of Activity Spectra for Substance), прогнозирующей по структурной формуле соединения вероятность наличия или отсутствия того или иного вида биологической активности.

Выбор объектов синтеза, несомненно, проведен соискателем корректно, что и подтвердилось впоследствии полученными результатами при экспериментальной проверке биологической активности синтезированных диссертантом веществ.

При выполнении работы автор осуществил синтез производных акридона с фторсодержащими 1,2,4- и 1,3,4-оксадиазолами. Им успешно получены 10-((5-(перфторфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)акридин-9(10*H*)-оны, реакции которых с аминами и первичными спиртами позволили значительно расширить круг синтезируемых веществ.

Автором установлена эффективность применения *N,N'*-карбонилдиимидазола в синтезе амидов и эфиров акридонуксусной, акридон-4-карбоновой кислот и показано, что использование этого реагента позволяет получать целевые соединения с выходами, близкими к количественным, в отличие от используемого ранее для этих целей дициклогексилкарбодиимида.

Для синтеза замещенных амидов акридин- и акридонкарбоновых кислот А.Ю. Ламановым успешно применен *N-трет*-бутоксикарбонил-пиперазин. Это позволило ему получить новый ряд производных, совмещающих в молекуле структурные фрагменты акридона и пиперазина, а на основе полученных эфиров и амидов акридин- и акридонкарбоновых кислот, содержащих третичный атом азота, был синтезирован практически с количественным выходом широкий ряд соответствующих четвертичных аммониевых солей.

Следует отметить впервые реализованную А.Ю. Ламановым для синтеза новых производных акридонкарбоновых кислот, содержащих 1,2,3-триазольный фрагмент, реакцию азид-алкинового циклоприсоединения катализируемую солями Cu(I), для которой им были использованы пропаргиловые эфиры акридонуксусной и акридон-4-карбоновой кислот.

На взгляд рецензента, весьма интересным представляется синтез производных акридона, содержащих изоксазолиновый фрагмент с ароматическим заместителем. Для этой реакции соискателем подобраны условия реакции, позволяющие получать соединения этого ряда с высокой чистотой (более 95%) без дополнительной очистки.

Завершается диссертационная работа большим разделом, в котором представлен анализ биологической активности полученных диссертантом веществ.

Глава 3 – экспериментальная часть представленного диссертационного исследования содержит сведения об оборудовании, с помощью которого выполнялся анализ соединений, методики получения веществ и их спектральные и другие характеристики, необходимые для доказательства строения.

Следует отметить, что диссертант, безусловно, обладает хорошей квалификацией химика-синтетика, о чем свидетельствует широкий ряд полученных им соединений, обладающих весьма непростыми свойствами, в частности, низкой растворимостью в большинстве растворителей, способностью исходных карбоновых кислот к

декарбоксилированию и т.д., а также в достаточной степени владеет современными физико-химическими методами установления структуры получаемых веществ.

**Научная новизна** рецензируемой работы заключается в получении новых фундаментальных данных о методах получения и реакционной способности неописанных ранее производных акридона, а также акридин- и акридонкарбоновых кислот.

- Установлено, что реакция производных акридона, содержащих 1,3,4-оксадиазольный фрагмент и перфторированные заместители, с аминами протекает при 25 °С в избытке амина.

- Изучена реакция кватернизации новых производных акридин- и акридонкарбоновых кислот.

- Впервые осуществлен синтез новых производных акридонкарбоновых кислот, содержащих 1,2,3-триазольный фрагмент, с использованием реакции азид-алкинового циклоприсоединения азидов к пропаргиловым эфирам акридонкарбоновых кислот.

- Разработана методика синтеза производных акридона, содержащих изоксазолиновый фрагмент с ароматическим заместителем, установлено, что хлорамин-Т является оптимальным реагентом для осуществления реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения.

- Установлено, что наиболее высокая антибактериальная активность по отношению ко всем исследованным тест-штаммам патогенных микроорганизмов достигается при сочетании в молекуле фармакофорных фрагментов акридонного, изоксазолинового и нитрофуранового циклов. Таким образом, для полученных соединений выявлена взаимосвязь «структура – свойство».

**Практическая значимость.** В результате проведенных исследований автором было синтезировано и идентифицировано современными физико-химическими методами анализа большое число новых соединений и изучена их биологическая активность. Установлено, что полученные диссертантом вещества представляют интерес в качестве потенциальных лекарственных средств.

Основные результаты, полученные автором, представляют интерес для специалистов, работающих в области изучения химических и прикладных свойств полифункциональных гетероциклических соединений, и могут быть использованы рядом ведущих отечественных научно-исследовательских организаций (ИОХ им. Н.Д.Зелинского РАН, ИНЭОС им. А.Н.Несмеянова РАН, Научно-исследовательском институте химического разнообразия, РХТУ им. Д.И. Менделеева и др.).

**Достоверность полученных результатов** не вызывает сомнений, так как они получены с применением необходимых современных методов физико-химического анализа.

**Апробация работы.** Основные результаты работы были доложены на: III Всероссийской научной конференции (с международным участием) «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2014 г.); Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2015» (Москва, 2015 г.); XXV Российской молодежной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2015 г.); Congress on Heterocyclic Chemistry «KOST-2015» (Москва, 2015 г.); Кластере конференций по органической химии «ОргХим-2016» (Санкт-Петербург, 2016 г.); II Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и

достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» (Уфа, 2017 г.); VIII научной конференции молодых ученых «Инновации в химии: достижения и перспективы-2017».

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 10 работ: 3 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ, 7 тезисов докладов на конференциях.

**Личный вклад автора.** Диссертант провел анализ литературных данных и написал литературный обзор. На основе литературных данных и данных расчетов определил круг веществ, целесообразных для синтеза. Провел разработку методов синтеза и осуществил получение более 90 веществ. С помощью современных физико-химических методов определил строение полученных веществ. Принимал участие в обсуждении биологической активности полученных соединений.

**Замечания по работе.** Рецензируемая диссертация не лишена недостатков.

Так, в экспериментальной части Диссертантом в ряде случаев приведены общие методики получения веществ (см., например, стр. 95). Затем автор для каждого вещества приводит выход и физико-химические характеристики. Однако не всегда понятно, как были выделены и очищены полученные вещества. Автор ссылается, что очистка осуществлялась методом хроматографии, но не приводит конкретных данных по используемым сорбентам, растворителям, а также не приводит хроматографические характеристики веществ ( $R_f$ ).

К недостаткам работы следует отнести и отсутствие в диссертации после разделов по разработке методов синтеза веществ заключения, в котором следовало бы кратко оценить результаты синтетической части работы. Вместо этого автор сразу же переходит к анализу данных биологических испытаний.

Было бы желательно подтвердить наличие в структурах полученных Диссертантом нескольких карбонильных групп разной природы данными ИК-спектров.

В описании некоторых спектров вызывает некоторые сомнения отнесение сигналов и тип констант спин-спинового взаимодействия.

Однако все эти замечания не влияют на общую высокую положительную оценку работы диссертационной работы Ламанова Алексея Юрьевича. Результаты и выводы, сделанные на основании большого и тщательно выполненного эксперимента, не вызывают сомнений и возражений.

Автореферат диссертации в полной мере отражает содержание и выводы диссертационной работы.

По результату рецензирования представленной к защите работы Ламанова Алексея Юрьевича можно сделать следующее заключение – диссертация является законченной научно-квалификационной работой, которая позволила разработать методы синтеза неизвестных ранее производных акридонна, а также акридин- и акридонкарбоновых кислот и изучить биологические свойства синтезированных веществ. Полученные диссертантом вещества представляют интерес в качестве потенциальных противомикробных лекарственных средств. Поэтому диссертационная работа имеет и научную и практическую ценность.

Рецензируемая диссертационная работа по тематике, методам и объектам исследования, представленным, на защиту новым научным положениям соответствует

паспорту заявленной специальности 02.00.03 – Органическая химия – в части: «выделение и очистка новых соединений» и «выявление закономерностей типа “структура-свойство”». По актуальности, новизне, уровню выполнения, объему, научной и практической ценности полученных результатов диссертация полностью отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям в «Положении о порядке присуждения ученых степеней», утвержденном постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (пункты 9-14), а ее автор Ламанов Алексей Юрьевич безусловно заслуживает присуждения искомой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

### Официальный оппонент

Заведующий лабораторией  
химии стероидных соединений  
ФГБУН «Институт  
органической химии им. Н.Д.  
Зелинского» РАН, главный науч.  
сотрудник, доктор химических  
наук



Заварзин Игорь Викторович

10 сентября 2018 г.

ФГБУН «Институт органической химии им. Н.Д.  
Зелинского РАН»  
119991, г. Москва, ул. Ленинский проспект, 47  
Тел.: (495) 792-26-56, E-mail: zavi@ioc.ac.ru

Подпись Заварзин Игоря Викторовича подтверждаю

Ученый секретарь ИОХ РАН



Коршевец Ирина Константиновна