

Отзыв

официального оппонента на диссертационную работу

Ламанова Алексея Юрьевича

на тему «Синтез и антибактериальная активность производных акридин- и акридонкарбоновых кислот, содержащих фармакофорные гетероциклические фрагменты»,

представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Актуальность работы. Разработка эффективных методов синтеза и изучение антибактериальных свойств новых производных акридин- и акридонкарбоновых кислот с различными гетероциклическими фармакофорными группами является, безусловно, актуальной задачей. На сегодняшний день перед медициной стоит важная проблема - преодоление резистентности патогенных микроорганизмов. В рамках решения этой задачи эффективным является направленный структурный дизайн на основе известных лекарственных форм.

Особый интерес представляют собой структуры на основе акридина, поскольку акридиновый фрагмент является универсальной фармакофорной группой с широким спектром биологической активности. Комбинация акридинового цикла с определенными фармакофорными группами открывает новые возможности для создания перспективных биологически активных соединений, что исключительно важно для применения в медицине. Поэтому исследования, результаты которых имеют, наравне с теоретической, еще и практическую значимость, несомненно, актуальны.

Цель работы. Представленная Ламановым А.Ю. диссертационная работа посвящена синтезу и исследованию свойств очень перспективного класса производных акридин- и акридонкарбоновых кислот с различными гетероциклическими фармакофорными группами.

Структура и объем работы. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы и приложения, изложена на 182 страницах и включает 4 таблицы, 113 схем, 2 рисунка, 7 приложений. Список литературы состоит из 224 наименований.

Работа обладает четкой структурой, материал подается автором в логической последовательности, продиктованной поставленной целью и раскрывающими ее задачами. Диссертация содержит необходимое количество иллюстративного и фактологического материала. Литературный обзор к диссертации достаточно полно отражает достижения и проблемы в области синтеза и биологической активности производных акридина и убедительно аргументирует актуальность проведенного исследования.

Направленный дизайн веществ этого класса, представляет собой нетривиальную проблему, несмотря на то, что существует несколько подходов к их синтезу. Анализ представленных в литературном обзоре данных позволяет выбрать оптимальную стратегию синтеза целевых соединений и наметить пути модификации существующих методов синтеза.

Постановка задачи эффективного создания новых фармакологических форм предполагает разработку надежной платформы для синтетического дизайна. В связи с этим в первой части представленной работы вполне обоснованно проведена оценка потенциальной биологической активности исследуемых классов органических соединений и на основании проведенных расчетов выбраны оптимальные сочетания структурных фрагментов. На втором этапе исследования проведен направленный синтез целевых соединений, содержащих в своей структуре акридиновый фрагмент в сочетании с ключевыми гетероциклическими фармакофорными группами с целью выявления соединений-лидеров и выстраивания зависимости структура-свойства в соответствии с общими положениями медицинской химии. В результате автором синтезированы производные акридиновых и акридоновых кислот, содержащих фторированные оксадиазольные, пиперазиновый, нитрофурановый, имидазольный и пиридиновый фрагменты.

Для расширения ряда потенциальных антибактериальных соединений на основе акридина, изучались возможности синтеза четвертичных солей на основе коммерчески доступных соединений, содержащих фармакофорные группы. Несомненным достоинством с точки зрения практической значимости работы является использование в синтезе целевых соединений эффективного современного метода азид-алкинового циклоприсоединения катализируемого соединениями меди. Помимо высокой селективности и надежности этой реакции, её достоинством является возможность введения в молекулу 1,2,3-триазолов, обладающих широким спектром биологической активности. Автором были успешно разработаны и оптимизированы удобные синтетические подходы к целевым соединениям, позволяющие использовать коммерчески доступные исходные соединения, все предложенные методы синтеза могут быть успешно масштабированы.

Важной частью диссертационной работы является исследование биологической активности синтезированных серий соединений. Установлено, что высокую противомикробную активность проявляют, прежде всего, производные акридона, содержащие в молекуле изоксалиновый и нитрофурановый фрагменты. Замена нитрофуранового цикла на другие ароматические циклы приводит к снижению активности. Среди производных акридонкарбоновых кислот, содержащих четвертичную аммонийную группу, наряду с другими гетероциклами, наибольшую активность проявляют производные, содержащие нитрофурановый фрагмент. Производные акридина и тетрагидроакридина не обладают антибактериальной активностью в отличие от производных акридонкарбоновых кислот. Акридоны, содержащие фрагмент оксадиазола, сульфамидную группу и полифторсодержащие гетероциклы, показали низкую противомикробную активность. В ряду эфиров акридонкарбоновых кислот, содержащих триазольный фрагмент, наиболее высокую активность показывает производное содержащее также и 5-нитрофурановый фрагмент. Таким образом в результате проведенного исследования выявлены соединения лидеры и выстроена зависимость структура – свойства.

Научная новизна работы заключается в разработке эффективных методов синтеза неописанных ранее соединений ряда – производных акридин- и акридонкарбоновых кислот и выявлению зависимости биологической активности структуры от природы гетероциклического фрагмента.

Соискателем впервые осуществлен синтез акридонов, содержащих 1,3,4-оксадиазольный цикл с перфторфенильным заместителем и исследована их реакция со спиртами и ароматическими аминами. Продемонстрирована возможность применения соединений пиперазинового ряда в синтезе новых биологически активных производных акридона с использованием реакций алкилирования, ацилирования, в результате чего впервые синтезирован ряд производных акридина, содержащих N-метилпиперазиновый, пиридиновый, пирролидиновый, пиперидиновый фрагменты, и получены их четвертичных аммониевые соли.

Показана возможность синтеза новых производных акридона, содержащих оксазолиновый фрагмент реакцией диполярного 1,3-циклоприсоединения оксимов ароматических альдегидов к аллилакридонам

Впервые пропаргиловые эфиры акридонкарбоновых кислот использованы в реакции [3+2] азид-алкинового циклоприсоединения для получения новых производных акридона, содержащих 1,2,3-триазольный фрагмент.

Практическая значимость. В представленной работе получены серии из 90 новых биологически активных соединений, обладающих более высокой активностью, чем известные эталонные препараты, что делает эти структуры перспективными с точки зрения создания оригинальных лекарственных форм. В тоже время выявление на базе синтезированных серий зависимости структура-свойства создана надежная платформа для дальнейшего структурного дизайна соединений с заданными фармакологическими свойствами.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, так как обеспечивается тем, что экспериментальные работы и аналитические исследования выполнены на современном сертифицированном оборудовании. Состав и структура синтезированных соединений подтверждена данными ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии, ВЭЖХ-масс-спектрометрии, элементного анализа. Для поиска научной литературы по теме диссертации использована электронная база данных Reaxys (Elsevier).

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 обладает хорошей квалификацией химика-синтетика. Представленные результаты свидетельствуют о способности автора грамотно

формулировать задачу и предлагать эффективные пути решения, а также анализировать полученную информацию.

Замечания по работе. В то же время представленная работа не свободна от недостатков. Следует отметить, что в литературном обзоре и обсуждении результатов встречаются неудачные термины и выражения. Например, третичными аминами принято называть соединения, имеющие три заместителя при атоме азота, а структура с группой NH_2 при третичном атоме углерода относится к первичным аминам. В части, посвященной обсуждению доказательства структур новых соединений внимание уделено только спектрам ЯМР ^1H , в то время как сложность синтезированных структур делает спектры ЯМР ^1H малоинформативными, что требует более подробного обсуждения спектров ЯМР ^{13}C . Этот факт затрудняет прочтение работы, так как требует постоянного обращения к экспериментальной части. Структуры неописанных ранее соединений 10-19 доказаны только масс-спектрами и спектрами ЯМР ^1H . При этом отсутствуют спектры ЯМР ^{13}C , которые для данных структур, конечно, более информативны. Наличие в структурах большого количества функциональных групп, в частности, нескольких карбонильных групп разной природы, несомненно делает необходимым приведения в экспериментальной части данных ИК-спектров. В описании некоторых спектров неточно приведены отнесение и мультиплетность сигналов и не указан тип констант спин-спинового взаимодействия. При приведении данных масс-спектров необходимо помимо найденных результатов приводить и вычисленные данные.

Текст диссертации не свободен от опечаток (страница 56: вместо номера 50 должен быть 30, а вместо 48, соответственно 28; страница 57 вместо номера 43 должен быть 33).

При обсуждении синтеза соединений 18 и 19 уместно было бы обсудить, почему при нуклеофильном замещении атома фтора в ароматическом кольце не использовались в качестве нуклеофилов алкоголяты, поскольку спирты заведомо более слабые нуклеофилы, чем амины.

Количество выводов несоизмеримо велико. Выводы 2 и 3 не являются фундаментальными, так как оптимизация условий конденсации и нуклеофильное замещение атома фтора в ароматических соединениях не являются новыми.

Указанные недостатки не снижают ценность и уровень работы, тем более что основные результаты имеют серьезную практическую значимость.

В целом работа Ламанова Алексея Юрьевича выполнена на хорошем научном уровне, и представляет собой самостоятельное законченное исследование. Результаты, представленные в диссертации, обоснованы и достоверны.

Автореферат диссертации и публикации по ней полностью отражают научную новизну и содержание работы. Результаты исследования представлены на нескольких всероссийских конференциях.

По тематике, методам и объектам исследования, предложенным новым научным положениям рецензируемая диссертационная работа Ламанова Алексея Юрьевича на тему «Синтез и антибактериальная активность производных акридин- и акридонкарбоновых кислот, содержащих фармакофорные гетероциклические фрагменты», является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важных научных задач органической и медицинской химии, связанных с разработкой оптимальных методов синтеза целевых соединений из доступного сырья с

использованием удобных методов выделения и очистки, позволяющих успешно масштабировать процессы, а также осуществлять направленный дизайн биологически активных структур. Рецензируемая диссертация соответствует паспорту специальности научных работников 02.00.03 - органическая химия - в части «выделение и очистка новых соединений», «развитие рациональных путей синтеза сложных молекул» и «выявление закономерностей типа «структура-свойство»». По актуальности, новизне, уровню выполнения, объему, научной и практической ценности полученных результатов диссертация выполнена в соответствии с требованиями п.9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года, а ее автор, Ламанов Алексей Юрьевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Официальный оппонент
кандидат химических наук,
доцент кафедры медицинской химии и
тонкого органического синтеза Химического факультета
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Московский государственный университет
имени М.В.Ломоносова» (МГУ)

17 сентября 2018 г

Подругина Т.А.

Подругина Татьяна Александровна
Адрес: 119991, Москва, Ленинские горы,
д. 1, стр.3, МГУ химический факультет
podrugina@med.chem.msu.ru
тел. 8 (495) 939-52-47

