

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

Сысоева Павла Ильича

на тему «Синтез гетероциклических соединений на основе производных акридонуксусной кислоты»,

представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – «Органическая химия»

Актуальность работы. Поиск новых биологически активных соединений – потенциальных химико-фармацевтических препаратов был и остается одним из наиболее важных, перспективных и привлекательных направлений в современном органическом синтезе, что способствует развитию препаративных и доступных методов синтеза новых или ранее известных фармакофорных фрагментов.

Основной стратегией современной фармацевтической химии является создание новых лекарственных субстанций, которые обладали бы высоким биодействием с наименьшими негативными последствиями для живого организма при их использовании.

В соответствии с постановлением Правительства РФ от 15 апреля 2014 г. № 305 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации "Развитие фармацевтической и медицинской промышленности" на 2013 - 2020 годы" задача создания отечественных импортозамещающих лекарственных субстанций и технологий, основанных на дешевом и доступном исходном сырье, является чрезвычайно актуальной, на решение которой ежегодно выделяется финансирование в рамках НИОКР.

В целях облегчения процесса внедрения, уменьшения доклинических и клинических исследований, на которые, как известно, затрачивается наибольшая доля финансирования, западные фирмы уже давно разрабатывают новые лекарственные средства путем модификации проверенных временем препаратов, применение которых в клинической практике не выявило негативных последствий. Именно такой подход и лег в основу рецензируемого диссертационного исследования.

Использование в качестве синтона акридонуксусной кислоты, которая в виде меглуминовой соли применяется в медицине в качестве иммуномодулирующего препарата («Циклоферон®»), позволяет целенаправленно создать эффективные отечественные субстанции с высокими характеристиками, что делает рецензируемую диссертационную работу, обоснованной, практически значимой и необходимой.

Цель работы. Разработка эффективных методов синтеза, изучение физико-химических и биологических свойств новых 10-азолилметилакридонов, содержащих фрагменты 1,3,4-оксадиазола, 1,3,4-тиадиазола и 1,2,4-триазола, которые, по мнению автора, возможно, обладают широким спектром биологической активности. Рецензент отмечает смелость

диссертанта в формулировке цели, так как известно что «скрещивание» нескольких биологически-активных гетероциклических систем в одну молекулу, не всегда заведомо может привести к ожидаемому синергическому биологическому отклику, что могло бы при испытании *in vitro* не оправдать надежды диссертанта.

Структура и объем работы. Диссертация построена по традиционной схеме и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы, включающего 145 наименований. Работа изложена на 141 странице печатного текста и содержит 45 таблиц, 19 схем, 4 рисунка и 4 приложения.

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

Можно с уверенностью считать, что перед диссертантом стояла непростая задача систематизации литературных данных и написания обзора, так как синтез и свойства 10-азолилметилакридонов практически малоизучены. Автор с этой проблемой легко справился, описав методы синтеза целевых азолов на основе гетероциклических карбоновых кислот, которые в дальнейшем успешно использовал для получения заявленных в целях работы соединений.

Химическая часть диссертационной работы (обсуждение результатов) состоит из двух самостоятельных разделов, первый посвящен синтезу функциональных производных акридонуксусной кислоты и 10-азолилметилакридонов на их основе.

Для получения целевых 10-азолилметилакридонов содержащих фрагменты 1,3,4-оксадиазола, 1,3,4-тиадиазола и 1,2,4-триазола, автор на основании анализа литературных данных выбрал стратегию, основанную, на гетероциклизации функциональных производных акридонуксусной кислоты – арилиденгидразидов, N,N'-диацилгидразидов, N¹-ацил-N⁴-арил-(тио)семикарбазидов.

Синтез неописанных ранее 10-азолилметилакридонов, а также их билдинг-блоков осуществлялся в соответствии с общепринятыми методами. На этом этапе работы автором впервые систематически исследовано влияние природы конденсирующего агента, температуры и времени на протекание реакции гетероциклизации функциональных производных акридонуксусной кислоты в 10-азолилметилакридоны. Найдены условия, приводящие к наибольшему выходу целевых соединений и исключающие протекание побочных процессов. Установлено что, в качестве наилучшего конденсирующего реагента необходимо использовать полифосфорную кислоту.

Изучение строения и свойств 4-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,2,4-триазол-3-тионов позволило, выявило что они существуют преимущественно в тионной форме, а

реакция алкилирования хлоруксусной кислотой в присутствии щелочного агента протекает по атому серы.

С целью расширения ряда биологически активных производных 10-азолилметилакридонов автором были синтезированы N-арил-N'-(5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-мочевины и N-(5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-бензамиды реакцией ацилирования 5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина. Установлено, что оптимальным растворителем для проведения реакции ацилирования арилизоцианатами является ДМФА, а в случае бензоилхлоридов – хлороформ в присутствии пиридина.

Рецензент считает важным отметить тот факт, что при разработке методов синтеза целевых соединений предпочтение было отдано малоотходным методам, не требующим использования дорогостоящих реагентов и катализаторов. Использование таких методов позволит синтезировать необходимые соединения не только в лабораторных условиях, но и в масштабах опытного производства.

В результате проведенных исследований автором было синтезировано и идентифицировано современными физико-химическими методами анализа около 80 новых соединений – потенциальных биологически-активных гетероциклических соединений.

Вторая часть диссертации в соответствии с поставленными задачами посвящена исследованию биологической активности ряда синтезированных соединений. Предварительно автором проведен виртуальный скрининг ряда тестируемых соединений с помощью программы PASS. С высокой долей вероятности (более 70%) прогнозируются такие виды активности как: противовирусная, противомикробная, противотуберкулезная, противоопухолевая. По результатам компьютерного прогноза автором были отобраны соединения лидеры для дальнейших биологических испытаний в условиях *in vitro*.

В результате проведенных исследований диссертантом выявлены определенные закономерности «структура – свойство» в ряду синтезированных соединений. Определены наиболее перспективные для дальнейших более детальных испытаний соединения. Так, в частности, наибольшую антимикробную активность по отношению к грамположительным и грамотрицательным микроорганизмам, а также грибам рода *C. albicans*, проявили N'-(2-(9-оксоакридин-10(9H)-ил)ацетил)арилгидразиды и 2-арил-5-(9-оксоакридин-10(9H)-илметил)-1,3,4-оксадиазолы. Наибольшую противотуберкулезную активность в отношении к штамму дремлющих туберкулезных клеток *M. tuberculosis* SS18b, близкую к Рифампицину, проявил N'-(2-гидрокси-3-метоксибензилиден)-2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетогидразид.

К сожалению, все протестированные соединения проявили слабую фунгицидную активность, значительно уступая препарату сравнения - Триадимефону.

Научная новизна рецензируемой работы заключается в получении новых фундаментальных данных о строении и реакционной способности новых гетероциклических соединений. А именно:

- Впервые изучены условия проведения реакции гетероциклизации арилиденгидразидов, N,N'-диацилгидразидов, N¹-ацил-N⁴-арил-(тио)семикарбазидов в 2-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазолов, N-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазол-2-аминов, N-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-аминов, 4-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,2,4-триазол-3-тионов.

- Впервые с помощью ЯМР ¹H спектроскопии, двухмерного корреляционного спектра ¹H-¹H COSY и квантово-химических расчетов изучено пространственное строение арилиденгидразидов и N¹-Ацил-N⁴-арил-(тио)семикарбазидов акридонуксусной кислоты.

- Установлено, что синтезированные арилиденгидразиды акридонуксусной кислоты в растворах ДМСО-d₆ существуют в виде *E*-изомера относительно C=N связи и преимущественно (65-75%) *Z'*-конформера относительно C(O)-N₍₁₎ связи. N¹-Ацил-N⁴-арил-(тио)семикарбазиды акридонуксусной кислоты в растворе ДМСО-d₆ существуют в виде двух конформеров *ZEZE* и *EEZE*. Сопоставление интегральных интенсивностей сигналов протонов в ЯМР ¹H спектрах, относящихся к метиленовой группе, показало, что конформер *Z* преобладает над *E* конформером в соотношении 3:1.

Практическая значимость. Впервые изучена возможность получения доступных и недорогих 10-азолилметилакридонов в качестве перспективных противомикробных и противотуберкулезных лекарственных препаратов.

Разработанные автором методики получения 2-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазолов, N-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазол-2-аминов, N-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-аминов, 4-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,2,4-триазол-3-тионов, N-замещенных-{5-[9-оксоакридин-10(9H)-илметил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-бензамидов позволяют получать целевые соединения с высоким выходом.

Основные результаты, полученные автором представляют интерес для специалистов, работающих в области изучения химических и прикладных свойств полифункциональных акридинов, а также могут быть использованы отечественными компаниями занимающихся разработкой и внедрением в медицинскую практику инновационных лекарственных средств, в частности компаниями ООО «НТФФ «ПОЛИСАН» и ООО «ПОЛИСИНТЕЗ» - производителями препарата «Циклоферон®».

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений так как они получены с применением необходимых современных методов физико-химического анализа (ЯМР ^1H и ^{13}C – спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии и т.д.), данных элементного анализа.

Апробация работы. Результаты работы **автором** докладывались на трех научных форумах: на кластере конференций по органической химии «ОргХим-2013» (г. Санкт-Петербург, Россия, 2013), на XXIII Всероссийской молодежной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (г. Екатеринбург, Россия, 2013), на VIII Всероссийской конференции молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием по химии и нанотехнологиям «Менделеев-2014» (г. Санкт-Петербург, Россия, 2014).

Публикации. Основное содержание работы достаточно полно отражено в публикациях и изложено в виде **3** статей в журналах, рекомендованных ВАК, **1** статьи в сборнике «Успехи в химии и химической технологии» и **3** тезисов докладов на конференциях.

Личный вклад автора. Диссертант, безусловно, обладает хорошей квалификацией химика-синтетика, т.к. поставленные цели и задачи, а также объекты, с которыми он работал, очень не простые по структуре и требуют внимательного и аккуратного отношения. Следует также отметить упорство, с которым диссертант пытался получить целевые соединения, так например, для получения соединения **10д** с высоким выходом автор использовал шесть различных условий получения.

Замечания по работе. Рецензируемая диссертация написана достаточно четко, легко и с удовольствием читается, но, как и любая научно-исследовательская работа не может не содержать определенного числа недочетов, которые рецензент постарался отразить ниже.

1. В поиске оптимальных условий синтеза некоторых соединений, например соединения **12e** (табл. 2.6.) автором почему-то не варьируются время протекания реакции или температура при выбранном растворителе. Аналогичная ситуация и в случае соединения **7д** (табл. 2.5) т.к. возможно увеличение времени проведения синтеза позволило бы автору увеличить выход целевого продукта при определенной температуре.
2. В разделе 2.7.1 «Синтез 4-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,2,4-триазол-3-тионов» не понятны условия варьирования концентрации щелочного агента в синтезе соединений **13a-з**, что вызывает некоторые вопросы. Изменение концентрации гидроксида натрия шло при одинаковом его мольном соотношении с субстратом или различным? Рецензент считает, что разница в концентрациях до 1-5% не может приводить к существенным изменениям в протекании реакции, если оно не носит кинетической зависимости, а если такие изменения существенны и в ходе

выполнения диссертации выявлены, то тогда они требуют дополнительного изучения и объяснения.

3. Недостаточно солидным выглядит выбранный автором способ описания методик получения синтезированных соединений. В экспериментальной части отсутствуют общие методики получения структурно-подобных рядов соединений, вместо этого приводится только методика получения первого представителя ряда, а затем идет фраза «аналогично получены остальные соединения», что, по мнению рецензента, не совсем корректно, затрудняет их понимание и последующее их воспроизведение.
4. В экспериментальной части диссертации полностью отсутствует информация о степени чистоты синтезированных соединений (R_f или t_R) и спектральных данных, полученных с использованием хромато-масс-спектрометрии на которую автор в работе неоднократно ссылается.
5. Не совсем понятны условия перекристаллизации синтезированных в работе соединений, так как в выбранном растворителе (ДМФА) очищаемые соединения, по словам автора, хорошо растворимы при комнатной температуре. Для некоторых соединений условия очистки вообще не приводятся (соединения **5a-n**, **6a-e** и некоторые другие);
6. Практически по всему тексту диссертации отсутствует единообразие в обозначении названий применяемых реагентов, например, полифосфорная кислота каждый раз упоминается по-разному: полифосфорная кислота, ПФК, РРА.
7. Некоторые выводы являются констатацией полученных фактов. Так, например выводы 2-4 можно было бы объединить в один в следующей редакции «Впервые проведены систематические исследования реакции циклоконденсации функциональных производных акридонуксусной кислоты и выявлены оптимальные условия получения неописанных ранее 2-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазолов, N-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазол-2-аминов, N-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-аминов, 4-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,2,4-триазол-3-тионов»

Сделанные замечания не носят принципиального характера и никак не влияют на общую весьма положительную оценку работы Сысоева П.И. 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 **Сысоева Павла Ильича** можно сделать следующее заключение – диссертация является законченной научно-квалификационной работой, которая позволила разработать оптимальные и промышленно приемлемые условия синтеза новых 10-азолилметилакридонов имеющих большие перспективы внедрения на отечественный рынок фармацевтической продукции, что имеет колоссальное значение для науки и практики.

Рецензируемая диссертационная работа по тематике, объектам и методам исследования, представленным на защиту новым научным положениям соответствует паспорту заявленной специальности – 02.00.03 – Органическая химия. По актуальности, новизне, уровню выполнения, объему, научной и практической ценности полученных результатов она 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 **Сысоев Павел Ильич**, безусловно заслуживает присуждения искомой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Официальный оппонент

Доцент кафедры органической химии ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет дизайна и технологии», кандидат химических наук

Кузнецов Дмитрий Николаевич

14 мая 2015 г.

ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет дизайна и технологии» 115035, г. Москва, ул. Садовническая, 33, стр.1
Тел.: (495) 955-35-58, E-mail: occd@mail.ru

Подлинность подписи удостоверено
Ученый секретарь ФГБОУ ВПО «МГУДТ»
ПАРАХИН В.А.

