



Минпромторг России
Федеральное государственное
унитарное предприятие
«Государственный научно-исследовательский
институт органической химии и технологии»

(ФГУП «ГосНИИОХТ»)

шоссе Энтузиастов, д. 23, Москва, 111024
Телефон (495) 673 75 30 Факс (495) 673 22 18
E-mail: dir@gosniiocht.ru
ОКПО 04872702, ОГРН 1027700284457
ИНН/КПП 7720074697/772001001

№

На № 04/2476 от 14.04.2015 г.

«Утверждаю»

Генеральный директор
ФГУП «ГосНИИОХТ»
доктор технических наук

В.Б.Кондратьев



« 14 » мая 2015 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертацию СЫСОЕВА Павла Ильича на тему «Синтез гетероциклических соединений на основе производных акридонуксусной кислоты», представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности «Органическая химия» (02.00.03)

Общая характеристика работы. Диссертационная работа выполнена на кафедре химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Курский государственный университет» и кафедре химии и технологии органического синтеза Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И.Менделеева». Состоит из введения, трех глав (литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальная часть), выводов и библиографии (145 наименований). Работа изложена на 141 странице машинописного текста, содержит 4 рисунка, 45 таблиц, 19 схем, 4 приложения и по формальным признакам соответствует требованиям ВАК РФ по оформлению кандидатских диссертаций.

Актуальность темы в первую очередь определяется необходимостью разработки методов синтеза новых лекарственных препаратов, характеризующихся

не только широким спектром биологической активности, но и минимальным побочным действием и сравнительно высоким сроком годности.

Среди биологически активных производных акридона присутствуют перспективные и весьма эффективные антибактериальные, антигрибковые, противоопухолевые, противовирусные и другие препараты. В частности, активно применяемый в настоящее время высокоэффективный отечественный препарат «Циклоферон», прекурсором которого является незамещенный акридон, обладает интерферониндуцирующим, иммунокорректирующим, противовоспалительным и противовирусным свойствами при отсутствии побочных эффектов. Среди пятичленных азотсодержащих гетероциклических соединений, например, оксадиазолов, тиадиазолов и триазолов, немало примеров соединений, обладающих антибактериальной, фунгицидной, противовоспалительной, обезболивающей, гипогликемической, противомаларийной, противотуберкулезной и др. активностью.

В этой связи предположение диссертанта о возможности расширения ассортимента лекарственных препаратов путем синтеза новых соединений, сочетающих в своей структуре одновременно акридоновый и азольный фрагменты представляется достаточно обоснованным, а сама тема исследования является *актуальной*. Полученный автором положительный результат в синтезе нового сопоставимого по эффективности *in vitro* с существующим высокоэффективным противотуберкулезным препаратом блестяще подтвердил гипотезу автора. Это особенно актуально применительно к проблеме лечения туберкулеза, когда ныне применяемые лекарства быстро становятся малоэффективными из-за резистентности микроорганизмов.

Целевая установка исследования, заключающаяся в разработке методов синтеза и оценке свойств новых 10-азолилметилакридонов с фрагментами 1,3,4-оксадиазола, 1,3,4-тиадиазола и 1,2,4-триазола, находится в полном соответствии с обоснованной актуальностью темы.

Научная новизна прежде всего заключается в синтезе и оценке свойств ранее неописанных, так называемых, целевых соединений в рядах: 2-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазола, N-арил-5-([9-оксо-акридин-

10(9H)-ил]метил)-2-амино-1,3,4-оксадиазола, N-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-2-амино-1,3,4-тиадиазола, 4-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]-метил)-3-тион-1,2,4-триазола.

Помимо синтеза целевых соединений автором были разработаны методы синтеза прекурсоров целевых соединений, а именно различных производных акридонуксусной кислоты: гидразидов, арилиденгидразидов, диацилгидразидов и ацил-арил-(тио)семикарбазидов. При этом автором впервые было установлено, что полученные им соответствующие арилиденгидразиды находятся в виде смеси *EE'* и *EZ'* конформеров с преобладанием последнего.

Несомненный научный интерес представляют полученные диссертантом результаты по разработке оптимальных условий синтеза ряда ранее неописанных N-(5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бензамидов. Автор исследовал ацилирование соответствующих аминов при различных температурах с использованием разных растворителей.

Необходимо отметить, что для новых соединений автором впервые установлены соответствующие физико-химические константы и спектральные характеристики (ЯМР, ИК- и масс-спектры).

Практическая значимость результатов работы определяется разработкой методов синтеза и синтезом необходимых для биологического скрининга соответствующих соединений в рядах: 2-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазола, N-арил-5-([9-оксо-акридин-10(9H)-ил]метил)-2-амино-1,3,4-оксадиазола, N-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-2-амино-1,3,4-тиадиазола, 4-арил-5-([9-оксакридин-10(9H)-ил]-метил)-3-тион-1,2,4-триазола.

На основе проведенных исследований по оценке антимикробных свойств синтезированных целевых соединений было установлено, что некоторые соединения проявляют *in vitro* более высокую антимикробную активность, чем эталонный препарат – этакридина лактат. Одно из целевых соединений (**5к**) показало *in vitro* противотуберкулезную активность на уровне эталона – рифампицина.

Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов обеспечивается комплексным подходом к исследованию процессов синтеза и анализа продуктов реакции, включающим современные методы физико-химического анализа (тонкослойная хроматография, ИК-спектроскопия, ЯМР ^1H - и ^{13}C -спектроскопия и масс-спектрометрия), статистической обработкой полученных результатов, а также привлечением к анализу литературных экспериментальных данных. Расчёты и обработка полученных экспериментальных результатов обеспечивалась применением компьютерной техники.

Публикации. Диссертация прошла апробацию на научно-технических конференциях: XXIII Всероссийской молодёжной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (г. Екатеринбург, 2013), Кластере конференций по органической химии «ОргХим-2013» (г. С.-Петербург, 2013), VIII Всероссийской конференции молодых учёных, аспирантов и студентов с международным участием по химии и нанотехнологиям «Менделеев-2014» (г. Санкт - Петербург, 2014). Основное содержание диссертации опубликовано в 7 печатных работах, из них 3 статьи в рекомендованных изданиях ВАК РФ.

Замечания по содержанию работы. Отмечаем:

- по тексту диссертации почему-то отсутствуют сформулированные автором положения, выносимые на защиту;
- для всех соединений не наблюдается единообразия по обозначению R и соответствующей ему букве, так соединению **5a**, **6a**, **8a** обозначению R соответствует **H**, а для соединения **7a** обозначению R соответствует 2-F; данное расхождение мешает чтению автореферата и диссертации;
- при оптимизации условий синтеза соединений 12д-з автором не рассматривалось влияние изменения времени осуществления реакции или влияние температурного фактора при конкретном растворителе;
- также не совсем понятно, зачем автор объединил под одним номером 12 соединения, относящиеся к классу карбамидов **12a-в** и соединения класса амидов **12д-з**.

Указанные замечания не снижают ценности и научного значения диссертационной работы Сысоева П.И.

Замечания по оформлению работы. В диссертации имеются опечатки и синтаксические ошибки. В диссертации отсутствует список сокращений. Тем не менее, сделанные замечания не снижают хорошего впечатления от рассматриваемой работы.

Заключение. Представленная работа содержит большой объём экспериментальных исследований и имеет завершённый характер. В ней получены результаты, обеспечивающие решение важной прикладной задачи в области синтеза органических соединений, приемлемых для разработки новых лекарственных препаратов.

Автореферат и опубликованные работы отражают основное содержание диссертации. Результаты диссертации П.И. Сыоева представляют научный и практический интерес и могут быть использованы в следующих организациях: Институте органической химии имени Н. Д. Зелинского РАН, Санкт-Петербургском государственном университете, Санкт-Петербургском государственном технологическом институте, Научно-исследовательском институте по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе, химическом факультете МГУ имени М. В. Ломоносова.

Считаем, что диссертация «Синтез гетероциклических соединений на основе производных акридонуксусной кислоты» по тематике, объектам и методам исследования, представленным на защиту, новым научным положениям соответствует паспорту специальности - 02.00.03 - Органическая химия. По актуальности, новизне, уровню выполнения, объёму, научной и практической ценности полученных результатов диссертация отвечает всем требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г № 842 (пункты 9-14). Автор диссертационного исследования - П.И. Сыоев, заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - Органическая химия.

Отзыв на кандидатскую диссертацию П.И. Сыоева был заслушан и обсужден на заседании расширенного диссертационного совета № 1 Федерального государственного унитарного предприятия «Государственный научно-исследовательский институт органической химии и технологии», протокол № 7 от 21 мая 2015 г.

Доктор химических наук, профессор

Доктор химических наук

 А.Ф. Елеев

Н.С. Мирзабекова