

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора химических наук, доцента, старшего научного сотрудника лаборатории биологически активных соединений «Института технической химии Уральского отделения Российской академии наук» – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук

Глушкова Владимира Александровича на диссертацию СЫЧЕВОЙ ИРИНЫ ВАЛЕРЬЕВНЫ «Синтез, свойства, биологическая активность *N*-(4-гуанидилсульфонилфенил)амидов, енаминоэфиров ароилпировиноградных кислот и их циклических аналогов», представленную на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Одним из эффективных подходов при создании биологически активных веществ является химическая модификация уже известных лекарственных средств (сульгин, 4-аминобензолсульфонилгуанидин) путем конъюгации их с другими потенциально фармакофорными группами (4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновые кислоты, производные которых известны разнообразной биологической активностью, и гетероциклы ряда пиррол-2,3-диона и пирроло[3,4-*a*]пиразола). Именно по этому пути прошла автор рецензируемой работы, Сычева Ирина Валерьевна. Поскольку разработка новых эффективных биологически активных соединений экономичными методами из простых гетероциклических предшественников является одним из приоритетов современной химии гетероциклов, работа И.В. Сычевой, **несомненно, актуальна.**

Научная новизна. В ходе выполнения работы автором предложено несколько новых технических решений. Во-первых, это метод синтеза *N*-(4-гуанидилсульфофенил)амидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот на основе реакции сульгина с метиловыми эфирами ароилпировиноградных кислот в среде уксусной кислоты в присутствии эквимолекулярного количества безводного ацетата натрия. Показано, что в этом случае

региоселективность обусловлена промежуточным образованием натриевой соли енолята, причем гуанидиновая группировка не мешает основной реакции. Во-вторых, это получение метиловых эфиров 4-арил-2-[(гуанидилсульфонил)фениламино]-4-оксо-2-бутеновых кислот. В-третьих, это синтез ранее не описанных 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-(4-гуанидилсульфофенил)-3-пирролин-2-онов трехкомпонентной конденсацией метиловых эфиров ароилпировиноградных кислот, ароматических альдегидов и 4-аминобензолсульфонилгуанидина. Затем были изучены реакции полученных соединений с рядом нуклеофилов (гидразин-гидрат, гидроксилламин) и электрофилов (нингидрин, изатин). Характерно, что в большинстве реакций (исключая взаимодействие с нингидрином) остаток гуанидина не вступает в реакцию, что объясняется его малой нуклеофильностью вследствие молекулярной близости сульфогруппы. (Следует отметить, что автор предпринимала попытки ввести гуанидиновый остаток в конденсацию с рядом 1,3-дикарбонильных соединений, но это удалось только в одном случае – реакция с нингидрином).

Теоретическая и практическая значимость работы заключается в углублении и расширении наших знаний о химических свойствах амидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот и 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-арил-3-пирролин-2-онов с гуанидиновыми остатками в арильном заместителе. И.В. Сычевой предложены препаративные методы синтеза разнообразных гетероциклических структур и их предшественников с гуанидильной группировкой, включая *N*-(4-гуанидилсульфонилфенил)амиды 4-арил-2-гидрокси-4-оксобутеновых кислот, метиловых эфиры 4-арил-2-[4-(гуанидилсульфонил)фениламино]-4-оксо-2-бутеновых кислот, *N*-[(4-гуанидилсульфонил)фенил]-5-арил-1*H*-пиразол-3-карбоксамиды, *N*-[(4-гуанидилсульфонил)фенил]-5-арилизоксазол-3-карбоксамиды, 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-3-пирролин-2-оны, 3,4-диарил-5-(4-гуанидилсульфонилфенил)-4,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-6-оны, *N*-[(4-гуанидилсульфонил)фенил]-2,4-диоксо-4-(4-фторфенил)-3-(4-

фенгилгидразоно)бутанамид, 4-(4-бромбензоил)-3-[4-(гуанидилсульфонил)фениламино]спиро[2,5-дигидрофуран-5,2'-индан]-2,1',3'-трион, 4-(4-бромбензоил)-3-[4-(гуанидилсульфонил)фениламино]спиро[2,5-дигидрофуран-5,3'-индол]-2,2'-дион и др.

Диссертация Сычевой Ирины Валерьевны общим объемом 154 страницы построена традиционно и состоит из введения, четырех глав, заключения с выводами, списка литературы и приложений; содержит 88 схем, 39 таблиц и 3 рисунка.

В главе 1 (литературный обзор общим объемом 34 страницы) приводятся данные о методах синтеза и биологической активности амидов ароилпировиноградных кислот и тетрагидропиррол-2,3-дионов.

Глава 2 (стр. 56-98) – ядро диссертации, содержит описание выполненных экспериментов в виде таблиц с выходами, температурами плавления и доказательства структуры новых химических соединений методами ИК и ЯМР ^1H спектроскопии (таблицы со спектральными данными).

Глава 3 (стр. 99-104) – химическая часть, написана сжато, методы синтеза даны в общем виде.

В главе 4 (стр. 105-127) приводятся данные и методики биологических испытаний новых соединений на антибактериальную, противогрибковую, гипогликемическую, противовоспалительную, анальгетическую и ростостимулирующую активность, а также сведения об испытаниях острой токсичности. Для дальнейшего углубленного исследования рекомендовано соединение **36** - 4-бензоил-3-гидрокси-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-5-(4-хлорфенил)-3-пирролин-2-он, обладающий анальгетическим действием и являющийся практически нетоксичным.

В заключении (стр. 128-129) содержатся выводы, которые соответствуют поставленным задачам и существу проделанной работы.

Наконец, завершают работу приложения в виде актов внедрения результатов исследования И.В. Сычевой в Пермской государственной фармацевтической академии, Пермском государственном медицинском университете им. академика Е. А. Вагнера и в Пермском национальном исследовательском университете, и также ЯМР ^1H спектры некоторых избранных соединений.

Достоверность полученных И.В. Сычевой данных обусловлена привлечением современных физико-химических методов исследования органических соединений (элементный анализ, ИК-спектроскопия, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопия, масс-спектрометрия, рентгеноструктурный анализ). Строение всех новых органических соединений подтверждено совокупностью спектральных данных и не вызывает сомнений.

Научные положения диссертации Сычевой И.В. соответствуют формуле специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия. Результаты проведенного исследования соответствуют области специальности, именно пункту 1 паспорта фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Замечания по работе.

По существу выполненной работы замечаний нет. Нижеследующие замечания относятся к оформлению диссертации и никак не могут повлиять на ее высокую оценку оппонентом.

1. Работа тщательно вычитана, опечатки практически отсутствуют, не считая замеченных на стр. 11 (пропущено слово ...кислот), стр. 41 (*n*-фенетидин), а также на стр. 118 и 131.

2. Встречаются неудачные выражения, например, на стр. 46 (ортоэфир или минеральные кислоты в присутствии карбоната калия...), стр. 77 (основание Шиффа... атакует метиловый эфир

ароилпировиноградной кислоты, присоединяясь по двойной связи азометина...), стр. 84 («структурные свойства продуктов реакции» – что это значит ?).

3. Схема на стр. 15, то же на стр. 35 и 36. Алкины имеют линейную структуру, значит, и рисовать их надо без изгибов (не как sp^2 – гибридизованные алкены).

4. Стр. 25. Правильно назвать соед. **1.31a** 2-гидроксимино-4-оксобутановые кислоты.

5. Стр. 73. В ЯМР 1H спектре соединения **23b** не могут присутствовать сигналы четырех протонов остатка гуанидина – их там только два.

6. Вызывает некоторое разочарование, что только одно вещество (соед. **78**) было изучено методом рентгеноструктурного анализа.

Вопросы к диссертанту:

1. Почему приведено только по одному примеру реакций с солью арилдиазония (стр. 66) и с изатином (стр.73) ? Обычно дают как минимум три примера в реакции (по правилам журнала ХГС – пять).

2. Почему спектр ЯМР ^{13}C снят только для одного соединения **29** (стр. 83) ?

Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации.

Основные результаты автора полностью опубликованы (в том числе в шести статьях из списка ВАК), доложены на конференциях разного уровня в гг. Перми, Пятигорске, Тамбове - всего шесть тезисов.

Диссертационная работа Сычевой Ирины Валерьевны «Синтез, свойства, биологическая активность *N*-(4-гуанидилсульфонилфенил)амидов, енаминоэфиров ароилпировиноградных кислот и их циклических аналогов» по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне удовлетворяет требованиям п. п. 9-14 «Положения о порядке

присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Сычева Ирина Валерьевна, безусловно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент:
старший научный сотрудник
лаборатории биологически активных соединений
«Института технической химии Уральского отделения Российской академии наук» – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук

614013, г. Пермь, ул. академика Королева, 3
тел. (342)-237-82-66, 8-(982)-252-08-79,
e-mail: glusha55@gmail.com


доктор химических наук (02.00.03-органическая химия),
доцент

Глушков Владимир Александрович

8 февраля 2018 г.

Подпись Глушкова В.А. заверяю:

Ученый секретарь ИТХ УрО РАН, к. т. н.

 Ф. В. Чернова

8 февраля 2018 г.

