

Отзыв

официального оппонента профессора кафедры органической и фармацевтической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», доктора фармацевтических наук, профессора Шевердова Владимира Петровича на диссертацию Киселева Максима Александровича на тему «Синтез, свойства и биологическая активность соединений, полученных на основе химических превращений 4-ацил-2-(2-бензоилгидразинилиден)-4-оксобутановых кислот» представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

Актуальность выполненного исследования

Поиск новых биологически активных соединений среди продуктов органического синтеза является приоритетной задачей фармацевтической науки. Большой интерес в этом отношении представляют производные ацилпировиноградных кислот, среди которых обнаружены вещества проявляющих различные виды биологической активности.

Тема работы является актуальной, поскольку данные о синтезе, свойствах производных ацилпировиноградных кислот, содержащих в положении 2 молекулы ацилгидразонный фрагмент, практически отсутствуют в литературе.

Новизна исследования, полученных результатов и их достоверность

Диссертантом для достижения поставленной цели и задач впервые исследовано взаимодействие ацилпировиноградных кислот с гидразидом бензойной кислоты. В результате реакции в зависимости от соотношения реагентов получены ранее не описанные 4-ацил-2-(2-бензоилгидразинилиден)-4-оксобутановые кислоты и 5-*R*-1-бензоил-5-(2-бензоилгидразинил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-3-карбоновые кислоты. Автором установлено, что циклизация гидразонокислот под действием ангидридов карбоновых кислот приводит к образованию 3-бензоилгидразонов 5-замещенных 2,3-дигидро-2,3-фурандионов. Затем были изучены химические свойства полученных гидразонов 2,3-фурандионов с OH-, NH-, CN-нуклеофилами. В зависимости от типа нуклеофильного реагента образуются продукты дециклизации – гидразоноэфиры, гидразоноамиды или рециклизации - 2-аминопирролы.

Структура полученных соединений была подтверждена данными ИК-, ¹H-, ¹³C-спектроскопии, масс-спектрометрии, элементного анализа.

Достоверность результатов и сделанных на их основе выводов базируется на достаточных по своему объему экспериментальных данных, современных методах исследования (спектроскопия ядерного магнитного резонанса на приборах Varian Mercury Plus-300, Bruker Avance III и Tesla BS-567A, масс-спектрометрия на спектрометре Kratos MS-30, автоматический элементный анализ на приборе Perkin Elmer 2400, спектроскопия в инфракрасной области на приборе ФСМ-1201) и статистической обработке данных.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Степень обоснованности научных положений, сформулированных в диссертации подтверждается грамотным планированием экспериментальной части исследования и выбором методов исследования, наглядными табличными данными и графиками, а также проведенной статистической обработкой полученных в результате эксперимента данных.

Заключение диссертации доказательно, обоснованно и соответствует поставленным задачам.

Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные пути их использования

Автором разработаны методики синтеза неизвестных ранее 4-ацил-2-(2-бензоилгидразинилиден)-4-оксобутановых кислот, 5-R-1-бензоил-5-(2-бензоилгидразинил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-3-карбоновых кислот, N-(5-арил/*трет*-бутил-2-оксофуран-3(2*H*)-илиден)бензогидразидов, алкиловых эфиров 4-ацил-2-(2-бензоилгидразинилиден)-4-оксобутановых кислот, N-замещенных амидов 4-ацил-2-(2-бензоилгидразинилиден) 4-оксобутановых кислот, этиловых эфиров/амидов 2-амино-1-бензамидо-4-оксо-5-(2-оксо-2-арил/*трет*-бутилэтилиден)-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоновых кислот, этиловых эфиров 2-амино-1-бензамидо-4-оксо-5-(2-арил-2-оксоэтил)-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоновых кислот.

Из 102 синтезированных соединений у 23 соединений была определена противомикробная активность, у 10 соединений – противогрибковая активность, у 7 соединений – противовоспалительная активность, у 24 соединений анальгетическая активность, у 7 соединений – радикалсвязывающая активность, у 7 соединений – антиоксидантная активность, у 4 соединений – цитотоксическая активность, у 7 соединений – острая токсичность.

В результате фармакологического скрининга выявлены малотоксичные соединения с выраженной цитотоксической активностью - 2-амино-1-бензамидо-4-оксо-5-(2-оксо-2-(4-метоксифенил)-бутилэтилиден)-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоновой кислоты и этиловый эфир 2-амино-1-бензамидо-4-оксо-5-(2-оксо-2-(4-хлорфенил)-бутилэтилиден)-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоновой кислоты.

Полученные диссертантом результаты внедрены в учебную работу кафедры общей и органической химии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава и в научно-исследовательскую и учебную работу научно-исследовательских лабораторий биологически активных соединений и «Бактерицид» химического факультета ПГНИУ.

Результаты диссертационной работы, полученные автором, рекомендуется использовать в учебном процессе на кафедрах химического и фармацевтического профиля, а так же в работе научно-исследовательских центров, занимающихся разработкой и исследованием биологически активных соединений.

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук

Исследования выполнены в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России (номер государственной регистрации 01.9.50 007419).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, а именно пункту 1 «Исследование и получение биологически активных веществ на основе направленного изменения структуры синтетического и природного происхождения и выявление связей и закономерностей между строением и свойствами веществ»

Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов и библиографического списка, включающего 209 источников, из которых 112 – зарубежные. Диссертация содержит 31 схему, 28 таблиц и 20 рисунков.

Во введении обосновывается актуальность темы исследования, формулируется цель и задачи, подчеркивается научная новизна полученных данных и отмечается практическая значимость работы.

В первой главе представлен обзор литературных данных, который посвящен синтезу и биологической активности гидразидов карбоновых кислот. Подробно описываются способы синтеза указанных соединений. Большое внимание уделяется описанию фармакологических свойств гидразидов карбоновых кислот.

Обзор построен логично, последовательно, занимает около 30% от общего объема диссертации.

Во второй главе описываются материалы и методы исследования.

Третья глава посвящена собственным исследованиям. Диссертантом описаны синтез и свойства новых структур на основе ацилпировиноградных кислот, имеющих при втором атоме углерода молекулы бензоилгидразинильный фрагмент: гидразонов 2,3-фурандионов, эфиров, замещенных амидов АПК, производных 2-аминопиррола. Представлены схемы получения, данные о структуре веществ, выходах реакций, температурах плавления, спектральных характеристиках.

В четвертой главе описаны результаты биологических испытаний синтезированных соединений. Представлены данные по противомикробной, анальгетической, противовоспалительной, радикалсвязывающей, антиоксидантной, цитотоксической активности и острой токсичности.

Пятая глава содержит методики синтеза синтезированных соединений.

Заключение, сделанное в конце работы, соответствует полученным результатам.

Содержание автореферата полностью соответствует и отражает основные положения и выводы диссертации.

Научные положения и выводы диссертационной работы используются в учебной работе кафедры общей и органической химии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава и в научно-исследовательской и учебной работе научно-исследовательских лабораторий биологически активных соединений и «Бактерицид» химического факультета ПГНИУ.

По теме диссертационной работы опубликовано 9 печатных работ (из них 5 в журналах Перечня ВАК и входящих в базу цитирования SCOPUS, 4 тезиса), 1 патент.

При общей положительной оценке работы Киселева Максима Александровича хотелось бы озвучить ряд вопросов и замечаний:

1. Почему нет данных ИК-спектров для некоторых соединений в таблицах 8, 10, 12, 16, 17, 18?
2. В диссертации есть опечатки: в табл. 5 (стр. 57) нет Т. пл. соединения 4а; на стр. 48 после схемы 22 при расшифровке радикалов не соответствующим образом пропечатана цифра 4; на стр. 57 напечатано, что выходы и спектральные характеристики для соединений 3а-м приведены в табл. 5 и 6, а приведены данные для соединений 4а-м; в таблицах 7 и 17 напечатано t-bu.

3. Как объяснить предложение в литобзоре (раздел 1.2.1.8., стр. 36) «Несмотря на **огромные успехи** в борьбе с раковыми заболеваниями, **невысокая эффективность** и безопасность лекарственных препаратов против этой патологии вызывает озабоченность».
4. В литобзоре на стр. 24 и 26 приведены одинаковые схемы 19 и 21 с подробной расшифровкой радикалов с очень большим количеством соединений, какой смысл в этом?
5. Какой предполагаемый механизм действия исследуемых соединений на опухолевые клетки?

Указанные замечания не принципиальны, а вопросы носят уточняющий характер и не снижают ценности большой и актуальной работы.

Заключение

Диссертационная работа Киселева Максима Александровича на тему «Синтез, свойства и биологическая активность соединений, полученных на основе химических превращений 4-ацил-2-(2-бензоилгидразинилиден)-4-оксобутановых кислот» представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, является завершенной научной квалификационной работой, в которой решается важная научная задача современной фармацевтической науки по разработке методов синтеза и исследованию биологической активности новых соединений.

Диссертационная работа Киселева Максима Александровича соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» утвержденного постановлением правительства РФ от 24.09.13 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Киселев Максим Александрович заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент

профессор кафедры

органической и фармацевтической химии

федерального государственного бюджетного

образовательного учреждения высшего образования

«Чувашский государственный университет

имени И.Н. Ульянова»,

доктор фармацевтических наук (14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия),

профессор



Шевердов Владимир Петрович

Подпись: *Шевердов В.П.*
 Заверю
 Начальник отдела противодействия
 фальсификации И.Н. Ульянова
 И.А. Гордеева
 01 11 20 18

428015, Россия, Чувашская Республика,
 г. Чебоксары, Московский пр-т, д. 15
 e-mail: sheverdovvp@yandex.ru, 8(8352)58-30-36