

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора химических наук, профессора Абашева Георгия Георгиевича на диссертационную работу Короля Андрея Николаевича на тему «Синтез, свойства и биологическая активность 1-гидроксиалкил-4-ацил-5-арил(2-гетерил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов» в диссертационный совет Д 208.068.01 при ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия Министерства здравоохранения РФ», представленную на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия

Актуальность проблемы.

1,4,5-Тризамещенные 3-гидрокси-3-пирролин-2-оны являются азотсодержащими пятичленными гетероциклами, основа которых широко распространена среди биологически активных соединений как природного, так и синтетического происхождения. Данные вещества обладают достаточно высокой реакционной способностью, являются доступными, а наличие в их структуре карбонильных и гидроксильной групп открывает широкие возможности для синтеза на их основе различных производных и конденсированных гетероциклических систем. Приведенные в обзоре литературы данные по биологической активности ранее изученных 1,4,5-тризамещенных 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов и их производных свидетельствуют об актуальности исследования синтеза 1-гидроксиалкил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов, изучения их химических свойств и выявления возможного практического использования данных соединений. Выбранная диссертантом тема представляет интерес для специалистов в данной области знаний, т.к. проблема поиска новых биологически активных веществ, обладающих низкой токсичностью, остается актуальной и на сегодняшний день. Обзор полно отражает состояние данной области химии гетероциклов и написан хорошо.

Научная новизна работы.

Научная значимость работы диссертанта состоит в том, что им осуществлен синтез 122 новых неописанных в литературе 1-гидроксиалкилзамещенных 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов и их производных, изучены их химические свойства при взаимодействии с ацетатом аммония, 1-пропиламином, ароматическими аминами, мочевиной, гидразингидратом, гидразидами никотиновой, изоникотиновой, 4-метоксибензойной кислот. Впервые была обнаружена возможность ацилирования гидроксипропильной алифатической цепи в реакции с ледяной уксусной кислотой.

Диссертантом проанализированы результаты исследования антимикробной, противогрибковой, противовоспалительной, анальгетической, антигипоксической, ноотропной активности, а также острой токсичности полученных соединений. Выявлены некоторые закономерности связи активности этих соединений с их строением.

Практическая значимость работы.

Диссертантом разработаны препаративные методики синтеза неописанных ранее 1-(гидроксиметил-, 2-гидроксиэтил-, 3-гидроксипропил-, 2-гидроксипропил, 2-этилгексил)-4-ацил-5-арил(2-гетероил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов, 1-гидроксиалкил-4-(1-ариламиноэтилиден)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов, 1-(2-гидроксиэтил)-4-ароил-5-арил(фенил)-3-арил(этил)амино-3-пирролин-2-онов, 1-(3-ацетоксипропил)-4-ацетил(1-фениламиноэтилиден)-5-арил(фенил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов, 1-(2-гидроксиэтил)-4-(4-фторбензоил)-5-(4-фторфенил)-3-амино-3-пирролин-2-онов, 3-арил(метил, 2-тиенил)-4-арил(2-гетероил)-5-гидроксиалкил-4,6-дигидро-пирроло[3,4-с]-пиразол-6-онов, 1-(3-гидроксипропил)-4-(1-арил(гетероарил)карбоксигидроэтилиден)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов.

Практическую значимость работы помимо разработки методов синтеза определяет также то, что среди исходных 1-гидроксиалкил-4-ацил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов обнаружены вещества, обладающие при низкой токсичности противовоспалительной, анальгетической, антигипоксической, ноотропной активностью. 1-(2-Гидроксиэтил)-4-(4-этоксibenзоил)-5-(4-метоксифенил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-он, обладающий противовоспалительным и анальгетическим действием, а также 1-(3-гидроксипропил)-4-(4-метоксibenзоил)-5-(4-метоксифенил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-он, проявивший выраженную антигипоксическую и ноотропную активность и обладающий при этом низкой токсичностью. Эти соединения без сомнения должны в дальнейшем подвергнуться более глубокому и всестороннему изучению.

Разработанные методики синтеза функциональных производных 1-гидроксиалкил-4-арил-5-арил(2-тиеноил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов внедрены и используются в научно-исследовательской работе и образовательном процессе кафедры общей и биорганической химии педиатрического факультета ГБОУ ВПО Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера. и кафедры органической химии химического факультета ФГБОУ ВПО Пермского государственного национального исследовательского университета.

Теоретическая значимость работы.

В результате проделанной Королём Андреем Николаевичем работы получены ряды новых соединений 1-гидроксиалкил-4-ацил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов и их производных. Проведён широкий фармакологический скрининг с помощью онлайн программы PASS, прогнозирующей спектр биологической активности. Выявлены закономерности связи активности этих соединений с их строением, на основании чего можно в дальнейшем вести целенаправленный синтез биологически активных 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия. Результаты работы соответствуют области специальности, конкретно пунктам 2 и 3 паспорта фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Достоверность и обоснованность результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Диссертационная работа содержит достаточное количество исходных данных, имеет пояснения, подробное описание ЯМР ¹H-, ИК- и масс-спектров полученных соединений, основные результаты и выводы работы обоснованы и достоверны. Результаты фармакологических испытаний обработаны статистически с использованием критерия Стьюдента.

Основные этапы работы и результаты представлены в автореферате. Автореферат соответствует основному содержанию диссертации.

По материалам диссертации опубликованы 3 статьи в журналах списка ВАК, 5 тезисов докладов на конференциях различного уровня.

Выводы диссертации соответствуют цели и поставленным задачам.

Структура и общая характеристика диссертации.

Содержание диссертации Короля А.Н. изложено на 182 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов собственных исследований, экспериментальной химической и биологической части, выводов, рекомендаций, библиографического списка, включающего 169 работ отечественных и зарубежных авторов. Диссертация содержит 37 таблиц, 20 схем

В обзоре литературы в главе 1 приведены основные методы синтеза замещенных тетрагидропиррол-2,3-дионов и их производных. Рассмотрены химические свойства и различные виды биологической активности данного класса соединений.

Во второй главе диссертантом приведены результаты собственных экспериментальных данных, полученных в ходе работы по синтезу целевых продуктов, таблицы с физико-химическими и спектральными характеристиками синтезированных соединений, условия проведения реакций и влияния различных заместителей на выходы продуктов. Приведённые механизмы реакций и спектральные данные для полученных соединений подтверждают их структуру и не вызывают сомнения.

В экспериментальной химической части (глава 3) даны описания всех методик синтеза полученных веществ.

В экспериментальной биологической части (глава 4) приводятся результаты и анализ фармакологических исследований, проведенных в Пермской государственной фармацевтической академии.

Диссертация завершается выводами о полученных результатах, которые соответствуют содержанию работы. Автореферат полностью отражает содержание работы.

Замечания и пожелания по оформлению и содержанию работы.

При оценке диссертации Короля А.Н, следует также отметить некоторые присутствующие в ней недостатки, так, например, при описании в тексте и в таблицах в спектральных данных нигде не приводятся константы спин-спинового взаимодействия, особенно это важно для структур, содержащих двойные связи, по величине, которых можно определить цис или транс- конформацию. Для соединения Pe , содержащего пиридиновый радикал приведена температура плавления больше $300^{\circ}C$, что значительно выше, чем у остальных соединений. Так как реакция проводилась в присутствии HCl скорее всего выделена солянокислая соль, а не основание.

В других таблицах, где присутствуют соединения, содержащие пиридин и среда не кислая температуры плавления все одного порядка. В некоторых случаях говорится, что соединения имеют коричневый цвет, думается, что они просто не дочищены. Используется выражение - имеют белую окраску, лучше писать - бесцветные.

Во всех таблицах отсутствуют данные элементного анализа и приводится фраза, «данные элементного состава соответствуют вычисленным.» при этом не говорится на какие элементы проводился анализ.

Имеются неудачные и повторяющиеся выражения - "увеличивают силу антимикробной активности", часто используется выражения - "в результате исследования" и "исследования показали", "с целью получения следующей группы" и т.д.

Перечисленные выше недостатки и замечания не влияют на общую положительную оценку работы. Изложенные в диссертации результаты являются законченным исследованием, выполненным на актуальную тему, и имеют теоретическое и практическое значение. Основные результаты и выводы работы обоснованы и достоверны.

Заключение.

Диссертация Короля А.Н. на тему «Синтез, свойства и биологическая активность 1-гидроксиалкил-4-ацил-5-арил(2-гетерил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия, по актуальности, научной новизне, практической значимости, достоверности полученных результатов и уровню внедрения представляет собой законченную научно-квалификационную работу в которой решена задача поиска новых малотоксичных биологически активных веществ среди производных 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов, что соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842

от 24.09.2013, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Король А.Н., заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальным оппонент:
доктор химических наук, профессор,
ведущий научный сотрудник

ФГБУН «Институт технической
химии УрО РАН»

Абашев
Георгий Георгиевич

«20» мая 2015 г.

Докторская диссертация защищена по двум специальностям – 02.00.03 =
Органическая химия и 02.00.04 – физическая химия

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт технической химии Уральского отделения
Российской академии наук
614013, г. Пермь,
ул. Академика Королева, д. 3
Телефон: 8(342)237-82-72
электронная почта: info@itch.perm.ru
Подпись Абашева Г.Г. заверяю,