

ОТЗЫВ

официального оппонента ведущего научного сотрудника лаборатории синтеза активных реагентов «Института технической химии Уральского отделения Российской академии наук» - филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук, доктора химических наук, старшего научного сотрудника Абашева Георгия Георгиевича на диссертацию Рогачёва Сергея Николаевича «Синтез и биологическая активность 4-ацил-5-арил-3-гидрокси-1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-3-пирролин-2-онов и их азотистых аналогов», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, по специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия

Работа Рогачёва Сергея Николаевича несомненно актуальна, так как пиррол-2,3-дионы, и их производные, содержащие в положениях 1,4,5-заместители различной природы, представляют собой перспективный класс химических соединений обладающих широким спектром биологической активности.

В медицинской практике широко применяются лекарственные препараты, фрагментом которых является пиррол, например, пирацетам, глимепирид, линкомицин, каптоприл и другие, поэтому изучение трехкомпонентной реакции метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот, ароматических альдегидов и аминов, позволяющей проводить функционализацию пиррола и его производных и получать новые потенциально биологически активные соединения представляется актуальным.

В соответствии с поставленной задачей автором изучена трехкомпонентная реакция метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот, ароматических альдегидов и аминов, доказана возможность образования пиррол-2,3-дионов, содержащих в 1 положении гетероцикла гидрофильный 2-(2-гидроксиэтокси)этильный заместитель, а также его азотистые аналоги: 2-(2-гидроксиэтиламино)этильный и 3-(2-гидроксиэтиламино)пропильный заместители по данной реакции. Получены и проанализированы результаты антибактериальной, противогрибковой, антигипоксической, анальгетической, гипогликемической активности синтезированных соединений. Установлены

некоторые закономерности между химическим строением соединений и биологической активностью.

Полнота и глубина собственного материала в достаточной мере обосновывает выводы и рекомендации, вытекающие из полученных автором диссертации результатов. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, так как в работе широко использован комплекс современных методов анализа (ИК-, ЯМР ^1H - спектроскопии, масс-спектрометрия, биологические и статистические методы).

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

Полученные автором результаты можно использовать для дальнейшего целенаправленного синтеза 1,4,5-тризамещенных пиррол-2,3-дионов, и исследования различных видов биологической активности.

Выявленные закономерности «химическая структура-биологическая активность» характерные для данного класса соединений позволят прогнозировать новые перспективные структуры, для создания оригинальных отечественных фармацевтических препаратов, которые могут лечь в основу создания лекарственных средств для лечения социально-значимых заболеваний.

Результаты диссертационного исследования используются в научно-исследовательской работе кафедры органической химии ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», а также в научно-исследовательской работе кафедры общей и биоорганической химии ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России.

Диссертационная работа автора выполнена в соответствии с планом научных исследований Пермской государственной фармацевтической академии (номер государственной регистрации 01.9.50 007419).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют 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 выявления связей и закономерностей между строением и свойствами веществ».

Диссертация построена традиционно и состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя, включающего 72 отечественных и 56 зарубежных источников и приложения. Работа проиллюстрирована 34 таблицами, 118 схемами и 2 рисунками.

Представленное исследование имеет комплексный характер, оно включает собственно синтетическую часть, исследование структуры полученных продуктов физико-химическими методами анализа и исследование биологической активности большинства синтезированных соединений.

Во введении автором обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи, отмечена новизна и практическая значимость работы.

Работе предпослан литературный обзор (50 страниц), посвященный описанию методов синтеза тетрагидропиррол-2,3-дионов, их химических свойств и биологической активности. Обзор достаточно полный, построен логично, тема и содержание обзора служит введением в круг задач, решаемых диссертантом в своей работе.

Вторая глава включает описание методов получения новых 4,5-дизамещенных-3-гидрокси-1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-3-пирролин-2-онов и их азотистых аналогов. Значительное место в работе занимают обсуждение спектральных характеристик синтезированных соединений. Структура образующихся гетероциклических соединений убедительно доказана.

Третья глава содержит описание методик получения синтезированных соединений, перечислены приборы, на которых были проведены исследования.

Четвертая глава посвящена изучению биологической активности полученных веществ. Большинство рядов синтезированных автором соединений были подвергнуты испытаниям на антибактериальную, противогрибковую, анальгетическую, антигипоксическую и гипогликемическую активности. Фармакологическому скринингу на наличие антибактериальной активности подвергнуто 53 соединения, противогрибковой активности – 20, антигипоксической активности – 28, анальгетической

активности – 10, гипогликемической активности – 6. Проведено сравнение с препаратами, используемыми в медицинской практике.

Собственные исследования диссертанта завершаются общими выводами. Фрагменты диссертационного исследования нашли отражение в 9 научных публикациях, обсуждены на ряде научных конференций.

Диссертация и автореферат написаны достаточно грамотно, оформлены в соответствии с современными требованиями, материал изложен ясно и чётко. Содержание опубликованных работ (9 работ, из них 4 статьи в изданиях из перечня ВАК) соответствуют содержанию диссертации.

Следует отметить некоторые недостатки в оформлении работы, например, Цель научной работы» – а что бывает ненаучная? Стр. 5

Использование достаточно витиеватых выражений, например «Достоверность научных положений и выводов базируется на достаточных по своему объёму данных и количеству материала, современных методах исследования и статистической обработке данных» стр. 8. «Хороший выход продуктов образуется» стр. 12 «Исследования показали» - часто используется это выражение.

Стр. 75 название радикалов на английском языке.

И далее в тексте также встречаются неудачные выражения

Таблицы 1 и 2 – Это новые или известные соединения?

Все таблицы - Отсутствует обозначение R.

Какие спектры записывались на пятисотке и для чего?

Указанные замечания не сказываются на общем положительном впечатлении от работы.

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

Заключение о соответствии диссертации критериям

«Положения о порядке присуждения ученых степеней»

Таким образом, диссертационная работа Рогачёва Сергея Николаевича на тему «Синтез и биологическая активность 4-ацил-5-арил-3-гидрокси-1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-3-пирролин-2-онов и их азотистых аналогов», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия, является завершённой научной квалификационной работой, в которой

содержится решение важной научной задачи современной фармацевтической химии по разработке методов синтеза и исследованию биологической активности новых соединений.

Диссертационная работа Рогачёва Сергея Николаевича соответствует требованиям пунктов 9 – 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Рогачёв Сергей Николаевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент

Ведущий научный сотрудник лаборатории синтеза активных реагентов
«Института технической химии Уральского отделения Российской академии наук» филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук, 614013, Россия, г. Пермь, ул. Академика Королёва, 3, тел.(342)2378272, www.itras.ru, info@itch.perm.ru
доктор химических наук (02.00.03-органическая химия),
старший научный сотрудник



Абашев Георгий Георгиевич

Подпись Абашева Георгия Георгиевича заверяю,

Учёный секретарь ИТХ УрО РАН



Чернова Г.В.

20.11.2017