

ОТЗЫВ

официального оппонента заведующего кафедрой органической, биоорганической и медицинской химии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный аэрокосмический университет имени академика С.П. Королева (национальный исследовательский университет)», доктора химических наук, профессора **Пурьгина Петра Петровича**, по диссертации *Николаевой Ксении Владимировны* на тему «Синтез и свойства новых тиетансодержащих производных (6-метилурацил-1-ил)уксусной кислоты», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

1. Актуальность выполненного исследования

Общеизвестно, что урацил – одно из четырех азотистых оснований, входящих в состав РНК. Производные урацила отличает биологическая активность широкого спектра в сочетании с малой токсичностью. Именно поэтому как лекарственные средства в медицинской практике успешно используются разнообразные производные пиримидина, проявляющие противовирусное, противоопухолевое, антиокислительное, гипотензивное и многие другие виды действий. Следует иметь ввиду, что фармакологическая активность производных урацила существенным образом зависит от строения и определяется их структурным сходством с пиримидиновыми основаниями. Поиск новых высокоэффективных производных урацила, перспективных в качестве потенциальных отечественных лекарственных средств, являются приоритетной задачей государственной политики РФ в области развития фармацевтической промышленности.

Проводимые диссертантом исследования в области синтеза тиетансодержащих 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусной кислоты и изучение их биологической активности лежат в русле обозначенного направления и представляются актуальными.

2. Новизна исследования и полученных результатов, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В результате работы синтезировано 72 неописанных в литературе соединения. При этом впервые исследовано и оптимизировано взаимодействие тиетансодержащих 6-метилурацилов с этил-2-хлорацетатом. Впервые синтезированы соли 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусных кислот, содержащие

тиетановый цикл с различной степенью окисления атома серы. Разработаны оптимальные условия гидразиолиза этиловых эфиров 2-(6-метилтиетанилурацил-1-ил)уксусных кислот. Изучены реакции синтезированных гидразидов 2-(6-метилтиетанилурацил-1-ил)уксусных кислот с ариальдегидами и кетонами и проведена оптимизация процесса. Новизна работы подтверждена 2 патентами РФ на изобретение.

Диссертантом разработаны на основе тиетансодержащих этиловых эфиров 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусных кислот способы получения новых биологически активных соединений, в биологическом скрининге проявляющих антиокислительную, антимикробную, гипотензивную активности. Разработаны лабораторные регламенты на производство двух новых реактивов. Нарботанный массив экспериментальных данных расширяет возможности последующего направленного синтеза и применения наиболее эффективных биологически активных соединений на основе тиетансодержащих 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусных кислот.

Достоверность экспериментальных результатов обеспечена применением современных физико-химических методов исследования: ИК, ЯМР (^1H , ^{13}C)-спектроскопии, элементного и рентгеноструктурного анализа, хроматографии.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций базируется на корректном экспериментальном материале.

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

Способы синтеза 2-[3-(тиетан-3-ил)-, 3-(1-оксотетан-3-ил)-, 3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусных кислот, их этиловых эфиров, солей, гидразидов и илиденгидразидов, представленные в работе, а также результаты биологических испытаний новых тиетанпроизводных урацилилуксусных кислот и выявленные закономерности «структура-активность» могут использоваться для дальнейшего направленного синтеза биологически активных соединений с аналогичной химической структурой.

4. Оценка содержания диссертации

Диссертация изложена на 177 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы (глава 1), описания материалов и методов (глава 2), трех глав, содержащих собственные результаты (главы 3–5), выводов и заключения, практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 30 таблицами, 27 рисунками и 65 схемами. Библиографический указатель включает 137 источников (61 отечественных и 76 зарубежных).

Актуальность темы обоснована во введении, поставлены цель и задачи исследования, отмечены новизна и практическая значимость полученных результатов, изложены положения, выносимые на защиту. Глава 1 посвящена обзору литературных данных об основных способах химической модификации урацилов и исследованиях биологических свойств N-производных урацила. В главе 2 приведена характеристика материалов и методов исследования тиетанпроизводных 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусных кислот, используемых в работе. В главе 3 обсуждаются результаты собственных исследований по синтезу производных 6-метилурацила, содержащего тиетановый, оксо- и диоксотииетановый циклы и изучению некоторых химических свойств впервые полученных продуктов алкилирования. Глава 4 содержит экспериментальную химическую часть. В главе 5 отображены результаты анализа биологической активности исследуемых соединений. В Приложения вынесены лабораторные регламенты, акты внедрения, патенты.

По теме диссертационной работы опубликовано 28 работ, в том числе 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, оформлено 2 патента РФ на изобретение, подготовлены 2 лабораторных регламента.

Данные диссертации используются в научно-исследовательской работе Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, а также в учебном процессе на кафедрах: послевузовского и дополнительного профессионального фармацевтического образования ИДПО, общей химии, фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии.

Разработанные способы синтеза тиетансодержащих производных 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусной кислоты, установленные закономерности «структура-активность» служат основой для дальнейшего направленного синтеза биологически активных соединений с аналогичной химической структурой.

Вопросы и замечания к работе не носят принципиального характера и относятся скорее к форме представления полученных результатов:

1. В приводимых схемах реакций по тексту диссертации аббревиатуры заместителей в структурах соединений должны быть записаны только латинскими буквами, а не русскими (например: ТМС – TMS).

2. Должно соблюдаться единообразное написание растворителей и реагентов в схемах реакций (лучше – международно принятое), чтобы не было двойных написаний (ДМФА – DMF, пиридин – Py и др.)

3. Должно соблюдаться единообразное написание замещенных гетероатомов в соответствующих положениях гетероциклов: N¹ вместо N(1), N³ вместо N(3) и т.д.

4. ИК спектры синтезированных соединений лучше приводить не с поглощением, а с пропусканием, что является общепринятым представлением ИК спектров.

5. Для соединения 6 при наличии данных рентгеноструктурного анализа (с. 56 диссертации) надо указать, что была исследована рацемическая форма этого соединения, так как при атоме азота N³ урацильного фрагмента имеется фрагмент 1,1-диоксотетан-3-ила с асимметрическим атомом углерода C³.

6. Слово «йод» и фрагменты, его содержащие, должны быть заменены на «иод».

Перечисленные выше замечания не оказывают существенного влияния на научное содержание диссертационной работы и не меняют высокой оценки диссертации Николаевой К.В.

5. Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат по своей структуре и по сути изложения полученных результатов соответствует диссертации. Диссертационная работа соответствует поставленным задачам и является завершенным научным исследованием; оформлена в соответствии с требованиями ВАК. Выводы по диссертационной работе представляются обоснованными, достоверность результатов сомнения не вызывает.

6. Заключение о соответствии диссертации требованиям настоящего Положения

Таким образом, диссертационная работа Николаевой Ксении Владимировны на тему: «Синтез и свойства новых тиетансодержащих производных (6-метилурацил-1-ил)уксусной кислоты», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02. – фармацевтическая химия, фармакогнозия, является завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной задачи современной фармации по созданию потенциальных лекарственных средств.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Николаевой Ксении Владимировны соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства

РФ № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02. – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент

Заведующий кафедрой органической,
биоорганической и медицинской химии
федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего образования
«Самарский государственный аэрокосмический
университет имени академика С.П. Королева
(национальный исследовательский университет)»,
Заслуженный деятель науки и техники РФ,
д.х.н., профессор

10.02.2016



Пурыгин Петр Петрович

ФИО: Пурыгин Петр Петрович

Почтовый адрес:

443011, г. Самара, ул. Академика Павлова, д.1;

Телефон: +7(846) 334-54-59, +7905-301-45-19

e-mail: puryginpp2002@mail.ru

Подпись профессора П.П. Пурыгина заверяю

Ученый секретарь

федерального государственного

автономного образовательного учреждения

высшего образования

«Самарский государственный аэрокосмический

университет имени академика С.П. Королева

(национальный исследовательский университет)»,

д.т.н., профессор



Кузьмичев В.С.