

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Кузнецова Александра Сергеевича на тему «Синтез, свойства и биологическая активность соединений на основе химических превращений 2(3)-[2-(адамантан-1-ил)-2-оксоэтилиден]гидразонов 5-(гет)арилфуран-2,3-дионо», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Диссертационное исследование посвящено синтезу новых адамантансодержащих соединений, обладающих потенциальным спектром биологической активности, что является современной и актуальной задачей фармации. В медицинской практике широко применяются лекарственные препараты производные адамантана, обладающие высоким нейротропным, иммуномодулирующим, гипогликемическим, противовирусным действием.

Несмотря на очевидные преимущества такого фармакофорного агента, как адамантил, в структуре новых веществ, существует всего несколько подходов введения данного фрагмента в структуру 2,4-диоксобутановых кислот. В работе для синтеза исходных 1-(3-R-адамантан-1-ил)-2-(трифенилфосфоранилиденгидразоно)этанов используется метод Штаудингера. С целью оптимизации химических процессов, автор совместил реакции Штаудингера и диаза-Виттига для образования 2(3)-[2-(адамантан-1-ил)-2-оксоэтилиден]гидразонов 5-(гет)арилфуран-2,3-дионо, которые потенциально обладают биологической активностью. Дальнейшая их модификация с OH-, SH-, NH-нуклеофильными реагентами, ионами двухвалентных металлов никеля, марганца, кобальта и ароилкетеном позволила выделить соединения с различными функциональными группами как в структуре фуранового цикла, так и производных 4-(гет)арил-4-оксобут-2-еновых кислот с изучением некоторых механизмов протекания реакции. Разработаны методы синтеза адамантансодержащих соединений, имеющих остатки тиогликолевой кислоты, модифицированы методы получения 2-гидразонопроизводных 5-(гет)арилфуран-3-оно, характеризующиеся высокими выходами и простотой выполнения.

В диссертации использованы современные методы установления структуры, состава и чистоты химических соединений: ИК-, ЯМР ^1H -спектроскопия, масс-спектрометрия (в том числе, масс-спектрометрией с индуктивно-связанной плазмой), элементный анализ, тонкослойная хроматография.

Кузнецовым А.С. представлены данные по проведённому фармакологическому скринингу 73 веществ из 92 неописанных ранее соединений. Установлены некоторые закономерности биологической активности от структуры исследуемых веществ. Выявлено влияние электронодонорных заместителей в арильном радикале на увеличение противомикробного действия 2-[2-(3-R-адамантан-1-ил)-2-оксоэтилиденгидразинил]-4-(гет)арил-4-оксобут-2-еновых кислот, их натриевых солей, а также комплексного производного на основе никеля (II). Установлено, что увеличению анальгетического действия способствуют, помимо наличия электронодоноров в арильном фрагменте 2-{[2-(3-R-адамантан-1-ил)-2-оксоэтилиден]гидразино}-5-(гет)арилфуран-3(2H)-онов, дополнительные функциональные группы при атоме C⁴ фуранового цикла. Дополнительное введение атома галогена в каркасное ядро адамантила, одновременно с электронодонорным заместителем в арильном радикале, в структуре водорастворимых натриевых солей приводит также к их высокой гемостатической активности.

Для наиболее фармакологически активных соединений, обладающих антифлавивирусной и гемостатической активностью, разработаны методики установления подлинности и чистоты.

Результаты, полученные автором, позволяют проводить дальнейшие комплексные исследования с целью выявления дополнительных биологических эффектов среди соединений, показавших высокие результаты.

Основные положения диссертации отражены в 24 публикациях, из них 5 - в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

По результатам научного исследования поданы 3 заявки на получение патента РФ на изобретение. Результаты работы неоднократно обсуждены на конференциях и конгрессах регионального, всероссийского и международного уровня.

Существенных замечаний не выявлено; есть опечатки, некоторые неточности.

В целом, судя по автореферату, исследования диссертационной работы соответствуют паспорту научной специальности 14.04.02 – «Фармацевтическая химия, фармакогнозия», конкретно 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.

Анализ автореферата показал, что диссертационная работа Кузнецова Александра Сергеевича «Синтез, свойства и биологическая активность соединений на основе химических превращений 2(3)-[2-(адамантан-1-ил)-2-оксоэтилиден]гидразонов 5-(гет)арилфуран-2,3-дионов», представляет собой самостоятельное законченное научное исследование, выполненное по актуальной теме современной фармации, полностью соответствует требованиям п. 9 - 14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор – Кузнецов Александр Сергеевич - заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Согласен на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России № 662 от 01.06.2015 г.), необходимых для работы диссертационного совета Д 208.085.06.

Доктор фармацевтических наук,
профессор
(14.04.02 – фармацевтическая химия,
фармакогнозия),
заведующий кафедрой фармацевтической
химии и фармацевтической технологии
ФГБОУ ВО «Воронежский
государственный университет»
Министерства образования и науки
Российской Федерации,

Сливкин Алексей Иванович

394006, г. Воронеж,
Университетская пл., 1.
Телефон: +7 (473)-253-07-89
E-mail: slivkin@pharm.vsu.ru

29.12.2016

