

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-дионов», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Диссертационная работа Кузнецова А.С. «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» относится к важному направлению фармацевтической химии, посвященному разработке новых методов получения физиологически активных веществ. Тема диссертационного исследования является, безусловно, **актуальной**, поскольку она направлена на создание новых фармацевтических препаратов, обладающих заданной биологической активностью.

Автором проведено исследование свойств новых производных, содержащих фармакофорный фрагмент адамантана. Им разработаны препаративные методы синтеза новых производных 2(3)-{[2-(3-R-адамантан-1-ил)-2-оксоэтилиден]гидразоно}-5-(гет)арилфуран-3(2)-онов, подробно изучено взаимодействие с OH-, SH-, NH-нуклеофилами и ароилкетеном.

Перспективными для дальнейшего изучения физиологической активности представляются полученные новые водорастворимые соединения на основе 2-{[2-(3-R-адамантан-1-ил)-2-оксоэтилиден]гидразинил}-4-(гет)арил-4-оксобут-2-еновых кислот и комплексы с металлами на основе N-[2-(адамантан-1-ил)-2-оксоэтилиден]-4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-енгидразидов.

В работе синтезировано 92 новых соединения. Для доказательства строения новых соединений использованы современные физико-химические методы анализа: ИК-, ЯМР ^1H -спектроскопии, масс-спектрометрии, масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой. Чистота выделенных соединений установлена с помощью элементного анализа и тонкослойной хроматографии.

Предложен усовершенствованный метод синтеза 2-{[2-(адамантан-1-ил)-2-оксоэтилиден]гидразоно}-5-(гет)арилфуран-3(2H)-онов путем совмещения реакций Штаудингера и диаза-Витига, позволивший существенно повысить выходы целевого продукта. Впервые изучено взаимодействие 2(3)-{[2-(3-R-

адамантан-1-ил)-2-оксоэтилиден]гидразоно}-5-(гет)арилфуран-3(2)-онов с тиогликолевой кислотой. Обнаружено, что 2-{[2-(3-R-адамантан-1-ил)-2-оксоэтилиден]гидразоно}-5-(гет)арилфуран-3(2H)-оны при взаимодействии с ароилкетеном образуют два типа циклических продуктов, в зависимости от условий проведения эксперимента. Впервые получены водорастворимые 4-(гет)арил-2-{2-[2-(3-R-адамантан-1-ил)-2-оксоэтилиден]гидразинил}-4-оксобут-2-еноаты натрия.

В диссертации подробно представлены результаты исследования биологической активности полученных соединений с целью выявления связи «строение - активность» на примере противомикробной, противовирусной, анальгетической, противовоспалительной, гипогликемической, гемостатической активности и поиска соединений-лидеров.

Результаты, полученные автором, позволили выделить в качестве соединений-лидеров следующие низкотоксичные соединения: 2-{[2-(3-хлорадамантан-1-ил)-2-оксоэтилиден]гидразинил}-4-(2,4-диметокси-фенил)-4-оксобут-2-еновая кислота, оказывающая антифлавивирусную активность на уровне иммуноглобулина человека против клещевого энцефалита; 4-(4-метоксифенил)-2-{2-[2-оксо-(3-хлорадамантан-1-ил)этилиден]гидразинил}-4-оксобут-2-еноат натрия, превосходящий по гемостатическому действию эталонный препарат.

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

Научная новизна подтверждена публикациями в ведущих отечественных научных журналах. Результаты работы неоднократно обсуждены на региональном, всероссийском и международном уровнях. Полученные результаты исследования позволили сформулировать рекомендации для внедрения в научно-исследовательскую работу и учебный процесс.

Существенных замечаний нет, в тексте автореферата присутствует незначительное число опечаток.

Анализ автореферата показал, что диссертационная работа Кузнецова Александр 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-дионо» представляет собой самостоятельное законченное научное исследование, выполненное по актуальной теме современной фармации по синтезу новых биологически активных соединений, 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 её автор – Кузнецов Александр Сергеевич - заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Согласна 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.

Профессор, зав. лабораторией
биоэлементоорганической химии,
Федеральное государственное
бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
"Московский государственный
университет имени М.В.Ломоносова"
119991, г. Москва, Ленинские горы,
д.1, стр.3, Химический факультет
раб.тел. (495)9393864,
e-mail: milaeva@med.chem.msu.ru,
д.х.н., проф.
специальность 02.00.03 Органическая
химия; 02.00.08 Химия
элементоорганических соединений

24.01.2017

Милаева Елена Рудольфовна

