

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Трухановой Юлии Александровны на тему «Взаимодействие *C,N*-диарилформамидинов с ангидридами дикарбоновых кислот - путь к созданию новых биологически активных *N*-замещенных производных сукцинимиды, фталимида и глутаримида», представленной в диссертационный совет 21.2.063.01, созданный на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия (фармацевтические науки).

Кандидатская диссертация Трухановой Юлии Александровны «Взаимодействие *C,N*-диарилформамидинов с ангидридами дикарбоновых кислот - путь к созданию новых биологически активных *N*-замещенных производных сукцинимиды, фталимида и глутаримида» посвящена важной задаче современного органического синтеза – получению высокофункционализированных гетероциклических структур, являющихся потенциальным строительным материалом для создания новых биологически активных органических соединений. Согласно известной биологической активности *C,N*-диарилформамида, его производные могут обладать анальгезирующими, противовоспалительными, антимикробными, противогрибковыми и антикоагулянтными эффектами, но с токсическим влиянием на организм животного и человека. Выступая в качестве моно- и бинуклеофильных реагентов данные объекты могут взаимодействовать с моно- и полиэлектрофильными соединениями с образованием различных ациклических либо гетероциклических соединений. Полученные в ходе реакций продукты могут иметь общий структурный мотив *C,N*-диарилформамида с модификацией биологической активности.

Поэтому взаимодействие *C,N*-диарилформамидинов с ангидридами дикарбоновых кислот (янтарной, глутаровой, фталевой) интересно как с точки зрения получения новых классов производных *C,N*-диарилформамида, так и с точки зрения разработки новых эффективных и малотоксичных биологически активных веществ.

Кандидатская диссертация включает первое целенаправленное исследование реакций *C,N*-диарилформамидинов с ангидридами дикарбоновых кислот (янтарным, фталевым и глутаровым ангидридами), в ходе которого было синтезировано 64 ранее не известных гетероциклических соединения и доказано их строение. На основании изученных физико-химических свойств, включая хроматографическое поведение, разработан полный спектр аналитических методик для аттестации первичных стандартных образцов и контроля качества наиболее активных соединений, подтвержденных валидационным исследованием.

В диссертационной работе впервые представлено взаимодействие *C,N*-диарилформамидинов с ангидридами янтарной, глутаровой, фталевой кислот, позволяющих получить *N*-замещенные: пирролидин-2,5-дионы, пиперидин-2,6-дионы, изоиндолин-1,3-дионы. Установлена закономерность снижения выхода целевых продуктов при влиянии акцепторных заместителей R^1 и R^2 в орто- или пара- положениях *C,N*-диарилформамидинов в реакциях с ангидридами кислот. Проведен анализ циклических имидов по показателю острая токсичность, и корреляция результатов моделирования и экспериментов *in vivo*. Проведена аттестация первичного стандартного образца 2-({[4-нитрофенил]имино}(фенил)метил)изоиндолин-1,3-

диона с выявлением его высокой анальгезирующей и противовоспалительной активности в испытаниях *in vivo*.

Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы заключается в разработанных лабораторных методах синтеза новых ранее не описанных N-замещенных производных сукцинимида, фталимида, глутаримида. На основе оценки острой токсичности и биологической активности для 2-({[4-нитрофенил]имино}(фенил)метил)изоиндолин-1,3-диона разработан первичный стандартный образец ввиду перспективности использования в медицине и фармации. Результаты исследования внедрены в учебный процесс (акт внедрения от 22.05.2024 г) и научно-исследовательскую деятельность (акт внедрения от 06.05.2024 г) кафедры органической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Обоснованность результатов диссертационной работы подтверждается тем, что в ней использованы современные методы исследования, современное аппаратное и приборное оснащение. В работе методологический подход базируется на выполнении комплекса теоретических, синтетических, технологических, физико-химических и фармакологических методов исследований, обеспечивающих получение качественных эффективных и безопасных лекарственных средств. Результаты исследований статистически обработаны.

Собственные исследования диссертанта завершаются общими выводами. Фрагменты диссертационной работы обсуждены на ряде научных конференций и нашли свое отражение в 17 научных работах, в том числе 2 статьях в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций, а также 4 статьях в изданиях, включенных в международные наукометрические базы данных Scopus и Web of science. Получен патент РФ на изобретение.

Положительно оценивая результаты диссертационной работы в целом, следует задать некоторые вопросы по содержанию работы.

1. Производные сукцинимида были получены реакцией с C,N-диарилформамидинов 1a-c, 1h, 1j с янтарным ангидридом 2 в среде абсолютного хлороформа. Каким образом диссертант проводил абсолютирование хлороформа?

2. Согласно каким параметрам в программе GUSAR (General Unrestricted Structure-Activity Relationships) прогнозировали токсичность исследуемых соединений?

Таким образом, диссертационная работа представляет собой цельное, логичное, выполненное на высоком современном уровне исследование, продемонстрировавшее перспективность дальнейших работ в этом направлении.

В диссертации решена актуальная научная задача по изучению методов получения, строения, свойств и биологической активности ранее не описанных N-замещенных производных циклических имидов.

Судя по автореферату, диссертационная работа Трухановой Юлии Александровны «Взаимодействие C,N-диарилформамидинов с ангидридами дикарбоновых кислот – путь к созданию новых биологически активных N-замещенных производных сукцинимида, фталимида и глутаримида» является завершенным квалификационным научным исследованием, выполненным на актуальную тему на достаточно высоком научном уровне, обладает научной новизной и практической значимостью и соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017

г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от 20.03.2021 г. № 426, от 11.09.2021 г. № 1539, от 26.09.2022 г. № 1690, от 26.01.2023 г. № 101, от 18.03.2023 г. № 415, от 26.10.2023 г. № 1786, от 25.01.2024 г. № 62), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Труханова Юлия Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия (фармацевтические науки).

Заведующий кафедрой фармации
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Тюменский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор фармацевтических наук
(15.00.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия),
профессор

Бреднева Надежда Дмитриевна

18.11.2024

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации.

Почтовый адрес: 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д.54.

Тел. 8 (3452) 69-07-68

e-mail: bredneva@tyumsmu.ru

Подпись Бредневой Надежды Дмитриевны заверяю:

ученый секретарь
ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ
Минздрава России



Платицына Светлана Владимировна