

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА
РХТУ.1.4.01 РХТУ им. Д.И. Менделеева
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

аттестационное дело № 27/22
решение диссертационного совета
от 03.03.2023 г., №1

О присуждении ученой степени кандидата химических наук Панову Алексею Александровичу, представившего диссертационную работу на тему «Синтез и изучение биологической активности производных малеинимида и триарилметана» по научной специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки).

Принята к защите 2 декабря 2022 г., протокол № 5 диссертационным советом РХТУ.1.4.01 РХТУ им. Д.И. Менделеева.

Состав диссертационного совета утвержден в количестве 13 человек приказом и.о. ректора РХТУ им. Д.И. Менделеева № 533А от 30 декабря 2021 г.

Соискатель, Панов Алексей Александрович, 1990 года рождения, в 2013 году окончил магистратуру Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Московский физико-технический институт (государственный университет)», диплом серия 107724 номер 0000630, дата выдачи 28 июня 2013 года.

В 2018 году окончил аспирантуру в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе», диплом серия 107705 номер 0008065, дата выдачи 18 июня 2018 года.

Соискатель работает младшим научным сотрудником лаборатории химической трансформации антибиотиков в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе».

Диссертация выполнена в лаборатории химической трансформации антибиотиков ФГБНУ «НИИНА».

Научный руководитель - главный научный сотрудник лаборатории химической трансформации антибиотиков ФГБНУ «НИИНА», д.х.н. Королев Александр Михайлович.

Официальные оппоненты:

к.х.н., доцент Попков Сергей Владимирович – заведующий кафедрой химии и технологии органического синтеза Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева»;

д.х.н. Бермешев Максим Владимирович, заведующий лабораторией кремнийорганических и углеводородных циклических соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева» Российской академии наук.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «МИРЭА - Российский технологический университет».

Основные положения и выводы диссертационного исследования в полной мере изложены в 28 научных работах, опубликованных соискателем, в том числе 10 - в научных журналах, включенных в перечень международных и российских рецензируемых научных журналов и изданий. Материалы работы апробированы на 5 международных и российских конференциях, в том числе конференций с международным участием. Научные статьи (10 статей общим объемом 70 стр.) и тезисы докладов (18 тезисов объемом 18 стр.), опубликованные в журналах, индексируемых в международных базах данных WoS и Scopus, содержат информацию о получении и проведенных модификациях производных малеинимида, триарилметана и гибридных соединений на их основе, установлении строения и исследовании их биологической активности. Большинство работ написано диссертантом в соавторстве с научным руководителем и другими исследователями.

Личный вклад соискателя составляет 80-90% и состоит в планировании и проведении синтеза производных малеинимида и триарилметана, их выделении и очистке, установлении строения по данным спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрии, анализе связи «структура-активность» по результатам биологического скрининга, а также в подготовке тезисов докладов, текстов рукописей, ответов рецензентам и редактировании статей, принятых к печати. Текст диссертации и автореферат написан диссертантом самостоятельно.

Наиболее значимые работы по теме диссертации

1. Панов А.А., Симонов А.Ю., Лавренов С.Н., Лакатош С.А., Тренин А.С. 3,4-Дизамещенные малеинимиды: синтез и биологическая активность // ХГС. – 2018. – №2. – С. 103–113. DOI:10.1007/s10593-018-2240-z [Panov A.A., Simonov A.Y., Lavrenov S.N., Lakatosh S.A., Trenin A.S. 3,4-Disubstituted maleimides: synthesis and biological activity // Chem. Het. Compd. – 2018. – №54 (2). – P. 103–113.]

2. Панов А.А., Симонов А.Ю., Королев А.М. Синтез новых производных 3-(арилтио)малеинимида // ЖОрХ. – 2019. – № 12. – С. 1850-1856. [Panov A.A., Simonov A.Y., Korolev A.M. Synthesis of New (Arylsulfanyl)maleimide Derivatives // Russ. J. Org. Chem. 2019. – №55(12). – P. 1847–1852.]

3. Panov A.A., Lavrenov S.N., Mirchink E.P., Isakova E.B., Korolev A.M., Trenin A.S. Synthesis and antibacterial activity of novel arylbis(indol-3-yl)methane derivatives // J. Antibiot. – 2021. – №74. – P. 219-224. DOI:10.1038/s41429-020-00389-9

4. Panov A.A., Lavrenov S.N., Simonov A.Y., Mirchink E.P., Isakova E.B., Trenin A.S. Synthesis and antimicrobial activity of 3,4-bis(arylthio)maleimides // J. Antibiot. – 2019. – №72. – P. 122–124. DOI: 10.1038/s41429-018-0122-3

5. Lavrenov S.N., Isakova E.B., Panov A.A., Simonov A.Y., Tatarskiy V.V., Trenin A.S. N-(Hydroxyalkyl) derivatives of tris(1H-indol-3-yl)methylum salts as promising antibacterial agents: Synthesis and biological evaluation // Pharmaceuticals. – 2020. – №13 (12). – P. 1-13. DOI: 10.3390/ph13120469

6. Panov A.A., Lakatosh S.A., Kubbutat M.H.G., Dezhenkova L.G., Totzke F., Schechtele K. New 3,4-bis(indol-1-yl)maleimides as protein kinase inhibitors // Chem. Het. Compd. – 2019. – №55 (11). – P. 1050-1059. DOI: 10.1007/s10593-019-02576-5.

7. Симонов А.Ю., Панов А.А., Тренин А.С., Королев А.М., Лавренов С.Н. Разработка оптимальной схемы синтеза новых антибактериальных веществ с фрагментом трис(1-алкилиндол-3-ил)метилия // ХФЖ. – 2020. – Т. 54. – № 12. – С. 33-38. [Simonov A.Y., Panov A.A., Trenin A.S., Korolev A.M., Lavrenov S.N. Optimization of the Synthesis of New

Antibacterial Compounds with Tris(1-Alkylindol-3-yl)Methylium Fragments // Pharm. Chem. J. – 2021. – №54 (12). – P. 1263-1268.]

8. Лавренов С.Н., Симонов А.Ю., Панов А.А., Лакатош С.А., Исакова Е.Б., Цвигун Е.А., Бычкова О.П., Татарский В.В., Иванова Е.С., Мирчинк Е.П., Королев А.М., Тренин А.С. Новые антимикробные вещества – гибридные производные малеинимидов и трииндолилметанов: синтез и биологическая активность. // Антибиот. химиотер. – 2018. – №7-8. – С. 4-10.

9. Мирчинк Е.П., Исакова Е.Б., Лавренов С.Н., Симонов А.Ю., Голибродо В.А., Панов А.А., Бычкова О.П., Татарский В.В., Тренин А.С. Изучение активности и токсичности новых антибактериальных агентов на основе производных трииндолилметана в экспериментах *in vivo* // Антибиот. химиотер. – 2018. – №11-12. – С. 12-17.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. Отзыв официального оппонента, кандидата химических наук, доцента Попкова Сергея Владимировича, заведующего кафедрой химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева.

В отзыве отмечена актуальность проведенного исследования, дана положительная рецензия содержанию диссертации, также отмечена научная новизна и значимость работы, дана положительная оценка научной обоснованности положений, выносимых на защиту, результатов и выводов, а также их достоверности. Отзыв положительный, к работе имеются следующие замечания:

1. Непонятно, почему автор использовал в качестве основания в реакциях нуклеофильного замещения галогена в галогенмалеимидах **1** под действием анилинов и тиофенолов только триэтиламин, отсутствуют обобщающие данные такой конденсации в условиях варьирования растворителей, оснований, температуры взаимодействия;
2. Автором не обосновано использование трифлата диспрозия в качестве катализатора для получения арилдииндолилметанов **13a-d** и **16a-f**, а также применение «как наиболее удобного реагента DDQ» для превращения последних в (индолин-5-ил)дииндолилметилий хлориды **17a-f**;
3. При проведении поиска новых антимикробных препаратов автором получено большое число – 90 новых соединений значительная часть из которых (40 соединений) испытана. В работе приведены результаты испытания соединений на антибактериальную и противогрибковую активность (таблицы 1-10), но полностью отсутствует сравнение с положительным контролем – известными эталонными бактерицидами и антимикотиками, что не позволяет сделать однозначные выводы о значимости результатов и перспективности наиболее активных соединений;
4. Автором выявлены некоторые закономерности связи «структура – антимикробная активность» среди полученных соединений, но при этом не был учтен вовсе, не рассчитан и не определен такой важный параметр как липофильность синтезированных соединений, отсутствуют даже предположения о возможном механизме бактерицидной активности, нет данных по токсичности наиболее перспективных соединений.

Оппонент отмечает, что указанные вопросы не принципиальны и не влияют на общую высокую оценку работы, достоверность и значимость результатов, диссертационное исследование полностью соответствует установленным требованиям, а Панов А.А. заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

2. Отзыв официального оппонента, доктора химических наук, доцента Бермешева Максима Владимировича, заведующего лабораторией кремнийорганических и углеводородных циклических соединений Института нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева РАН.

Отзыв содержит положительную оценку актуальности проведенного исследования, анализ структуры диссертации и оценку содержания основных ее разделов, в нем отмечена научная новизна исследования и его значимость, достоверность и обоснованность положений, результатов и выводов по работе, а также высокий уровень профессиональных компетенций соискателя. Отзыв положительный, к работе имеются следующие замечания:

1. Выходы соединений 11a-g варьируются от 18% до 87% в одних и тех же условиях реакции. Чем обусловлен такой большой разброс? Удалось ли выделить какие-либо еще побочные продукты?
2. Автор не описывает детали установления структуры соединения 10с, в частности, интерес представляет присоединение второй молекулы малеинимида через атом азота имидного фрагмента, а не через атом азота анилинового фрагмента.
3. Для получения соединений 34 из 33 и 37 из 36 не указано использование катализатора, в отличие от ранее описываемых производных арилбис(индол-3-ил)метана и трииндолметана. Это отличие никак не описывается и не объясняется в тексте.
4. В диссертации синтезировано большое количество новых соединений, предпринимались ли попытки установления структуры некоторых из полученных соединений с помощью рентгеноструктурного анализа?

Оппонент отмечает рекомендательный характер замечаний, высокий уровень исследования и его соответствие установленным требованиям и считает, что Панов А.А. заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

3. Отзыв ведущей организации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «МИРЭА - Российский технологический университет». Отзыв подготовил заведующий кафедрой химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии имени Н.А. Преображенского, доцент, д.х.н. Грин Михаил Александрович. Диссертационная работа рассмотрена на заседании кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии имени Н.А. Преображенского Института тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «МИРЭА Российский технологический университет», протокол заседания №6 от 09.02.2023.

В отзыве отмечается актуальность исследования, обсуждена научная новизна работы. Существенных недостатков работы не отмечено, обоснованность и достоверность результатов не вызвали сомнений. Отзыв положительный, к работе имеются следующие замечания:

1. Несмотря на то, что одной из задач ставилась разработка методов синтеза, в обсуждении результатов мало подробностей об оптимизации условий реакции.
2. В экспериментальной части отсутствует единообразие стиля написания методик: «добавили» (25с), «получен» (25d), «приливали» (10с).
3. Для производных триарилметана 13a-d упоминается возможность использования солюбилизатора, но ничего не сказано про растворимость производных малеинимида. Также отсутствуют численные данные об антибактериальной активности самих триарилметанов.

В отзыве резюмируется, что сделанные замечания не снижают научной значимости исследовании и не влияют на достоверность, а также на основные выводы, сделанные в работе. Диссертационное исследование полностью соответствует установленным требованиям, а Панов А.А. заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

4. Отзыв доктора химических наук, профессора Аксеновой Инны Валерьевны, профессора кафедры органической и аналитической химии химико-фармацевтического факультета Северо-Кавказского федерального университета.

В отзыве приведена краткая характеристика проведенного исследования и положительно оценены основные научные результаты, а также даны замечания рекомендательного характера:

1. Зависимость реакционной способности 3-(ариламино)-4-броммалеинимидов от заместителей в бензольном цикле показана только на одном производном.
2. Отсутствие нумерации разделов и схем несколько затрудняет восприятие материала.
3. Насколько необходимо характеризовать соединения 20 как симметричные и несимметричные? На мой взгляд, это достаточно условно, какой-то особенной специфики свойств или характера протекающих превращений при образовании этих соединений в автореферате не отражено.

Отзыв положительный, рецензентом подтверждено соответствие диссертации установленным требованиям на соискание степени кандидата химических наук.

5. Отзыв кандидата химических наук Жидкова Максима Евгеньевича, доцента департамента химии и материалов Института наукоемких технологий и передовых материалов Дальневосточного федерального университета.

В отзыве отмечается актуальность исследования, приводится краткая характеристика исследования и выделяются достоинства работы с точки зрения новизны, теоретической и практической значимости научных результатов. Отмечено, что отобранные в качестве объектов для изучения классы соединений давно известны и применяются в медицинской практике, однако это несколько не уменьшает значимость исследования, поскольку оптимизация уже известных лидирующих соединений является одним из повсеместно применяемых методов создания новых лекарственных кандидатов.

Отзыв положительный, из замечаний к автореферату отмечено наличие незначительного количества опечаток и опечаток, в частности, на стр. 6 соединения 9a-f

ошибочно названы 3-(ариламино)-4-(арилтио)малеинимидами, тогда как являются производными 3-амино-4-броммалеинимида. Структуры соединений 28a-d, 30 и 35 приведены на схемах с ошибками. Обозначение грамположительных и грамотрицательных бактерий как «Г+» и «Г-» на стр. 12 не является общепринятым.

Работа соответствует установленным требованиям, а Панов А.А. заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

6. Отзыв доктора химических наук Горностаева Леонида Михайловича, профессора кафедры биологии, химии и экологии Красноярского государственного педагогического университета им. В.П. Астафьева.

Отзыв положительный. В отзыве отмечается актуальность работы, дается положительная оценка новизне и значимости полученных результатов, их достоверности. К работе замечаний не имеется.

Работа соответствует установленным требованиям, а Панов А.А. заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации основан на тематике диссертационного исследования, посвященного химическому модификации биологически активных гетероциклических соединений. Официальные оппоненты являются признанными учеными в области органической и медицинской химии, что подтверждается публикациями их научных трудов по тематике, близкой к теме диссертации, в ведущих зарубежных и российских журналах.

Диссертационным советом отмечается, что на основании выполненных соискателем исследований: **разработан** метод синтеза новых 3-(ариламино)-4-броммалеинимидов, 3,4-бис(арилтио)малеинимидов, 3-(ариламино)-4-(арилтио)малеинимидов и 3-(арилтио)-4-(индолин-1-ил)-малеинимидов. **Получены** новые производные трииндолилметилия, в том числе содержащие в своей структуре фрагмент малеинимида. **Получены** новые гибридные соединения – малеинимиды, конъюгированные с производными триарилметилия. **Исследована** связь структура-активность, в частности влияние малеинимидного заместителя на антибактериальные и противогрибковые свойства производных трииндолилметилия и цитотоксичность в отношении клеток фибробластов.

На основании полученных данных было **предложено** три новых наиболее перспективных соединения для углубленного изучения биологической активности *in vivo* и отбора кандидата в качестве перспективного лекарственного препарата нового класса.

Теоретическая значимость исследования заключается в **разработке** новых препаративных методов синтеза 3-(ариламино)малеинимидов, 3-(арилтио)малеинимидов и производных триарилметана, **изучении** способов их модификации и связи структура – биологическая активность. **Изучены** их химические свойства, особенности строения и спектральные характеристики.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что: **синтезировано** более 90 новых соединений, 40 из которых были протестированы и проявили антибактериальную и противогрибковую активность. Используемый тип химической модификации (создание гибридных соединений с

малеинимидным и триарилметановым фармакофорами) **предложен** в качестве способа оптимизации антибактериальных соединений с целью снижения их цитотоксичности в отношении условно нормальных клеток.

Оценка достоверности результатов исследования выявила: для экспериментальных работ методики проведения синтезов, выделения и очистки продуктов приведены в полном объеме, указаны источники используемых реагентов и растворителей и описана их подготовка (если необходимо), указаны условия проведения физико-химических анализов и используемое оборудование, что обеспечивает возможность их воспроизведения. Экспериментальная работа выполнена на высоком научном уровне с использованием современного высокоточного оборудования. Структуры новых производных однозначно доказаны методами спектроскопии ЯМР, масс-спектрометрии, а их индивидуальность и чистота определены методом ВЭЖХ-анализа.

Теоретическая часть исследования основана на хорошо известных литературных данных в области органической, биоорганической и медицинской химии; диссертационная работа спланирована и выполнена в рамках традиционного подхода к оптимизации структуры соединений с ценной биологической активностью. Идея проведения химической модификации триарилметанов обоснована анализом литературы по тематике гибридных соединений, в результате которого были отмечены высокий биологический потенциал производных малеинимида. Планирование экспериментальной работы логично и последовательно, оно опирается на существующий научный опыт и не повторяет ранее опубликованные работы.

Научные положения, результаты и выводы по работе являются обоснованными и находятся в соответствии с устоявшимися закономерностями органической химии. На основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение.

Личный вклад соискателя состоит в проведении анализа литературы и оценке существующего научного задела, формировании целей и задач исследования, проведения синтеза, выделения и очистки синтезированных производных малеинимида и триарилметана. Им же проведена интерпретация результатов исследований методами масс-спектрометрии и ЯМР-спектроскопии для установления строения соединений, анализе связи структура-активность по результатам биологических испытаний полученных соединений, а также в подготовке статей к публикации и подготовке тезисов докладов с последующим выступлением на конференциях с постерным или устным докладом.

Диссертационная работа на тему «Синтез и изучение биологической активности производных малеинимида и триарилметана» по тематике, методам исследования, предложенным новым научным положениям соответствует паспорту специальности научных работников 1.4.3. Органическая химия в области исследований по п. 1 «Выделение и очистка новых соединений», по п. 3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул», по п. 6 «Развитие систем описания индивидуальных веществ» и по п. 7 «Выявление закономерностей типа «структура — свойство»; по актуальности, научной новизне, обоснованности и достоверности научных положений, выводов и результатов, а также теоретической и практической значимости исследования соответствует всем требованиям п. 2 «Положения о порядке присуждения ученых степеней в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования

«Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева»
(утвержденном Приказом ректора РХТУ им. Д.И. Менделеева № 1523ст от 17.09.2021).

На заседании диссертационного совета РХТУ.1.4.01 3 марта 2023 года принято решение о присуждении ученой степени кандидата химических наук Панову Алексею Александровичу.

Присутствовало на заседании 13 членов диссертационного совета, в том числе 12 докторов наук по научной специальности, отрасли науки рассматриваемой диссертации 1.4.3. Органическая химия, в том числе в режиме видеоконференции 1.

При проведении голосования члены диссертационного совета по вопросу присуждения ученой степени проголосовали.

Результаты тайного голосования:

- «за» - 12,
- «против» - нет,
- «воздержались» - нет.

Проголосовал 1 член диссертационного совета, присутствовавший на заседании в режиме видеоконференции

- «за» - 1,
- «против» - нет,
- «воздержались» - нет.

Итоги голосования:

- «за» - 13,
- «против» - нет,
- «воздержались» - нет.

Председатель
диссертационного совета



д.х.н., проф. Травень В.Ф.

Ученый секретарь
диссертационного совета

к.х.н. Чепцов Д.А.

«03» марта 2023 г.