

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу ПАНОВА Алексея Александровича, выполненную на тему:

«Синтез и изучение биологической активности производных малеинимида и триарилметана» и представленную в Диссертационный совет РХТУ.1.4.01 ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 -
Органическая химия

Важной задачей, успешно решаемой органической химией в настоящее время, является синтез новых биологически активных веществ. Значительная часть современных синтетических исследований посвящена химии гетероциклов. Такой пристальный интерес обусловлен, с одной стороны, важной ролью физиологически активных эндогенных гетероциклических соединений, а с другой стороны, преобладанием среди применяемых лекарственных и агрохимических препаратов соединений, включающих в свой состав гетероциклический фрагмент. В состав широко применяемых лекарственных препаратов часто входят так называемые «привилегированные медицинские структуры», чаще всего гетероциклические кольца с заместителями, обуславливающими высокую физиологическую активность соединений. К таким структурам относят пиридины, пирролидины, индолы, малеимиды. Все большее число как лекарственных соединений, так и химических средств защиты растений включают в свой состав два и более гетероциклических кольца, таким образом могут быть отнесены к би- и тригетероциклическим соединениям. К таким препаратам относятся нейрорептик *сертиндол*, антидепрессант *тандостирон*, антибиотики с противораковой активностью *ребеккамицин* и *аркириарубин* и др. С другой стороны, в качестве антисептических средств применяют такие бикатионные красители, как, например, *метиленовый синий* и *бриллиантовый зеленый*. В тоже время растет угроза все более широкого распространения резистентных к используемым в настоящее время антибиотикам патогенных бактерий.

Таким образом исследование направленное на поиск новых соединений с антибактериальной и противогрибковой активностью сочетающее в своей структуре фрагменты малеинимида и триарилметана, с целью получения перспективных биологически активных веществ, является **важной и актуальной задачей**.

Диссертационное исследование является продолжением работ по получению новых биологически активных веществ в рядах индолсодержащих малеимидов лаборатории

химической трансформации антибиотиков Научно-исследовательского института по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе.

Научная новизна диссертационного исследования Панова А.А. заключается в том, что автором разработаны методы получения и синтезированы ряды новых производных 3,4-бис(арилтио)малеинимида, 3-(ариламино)малеинимида, 3-(индол-1-ил)малеинимида и (3-арилтио)малеинимида; новые производные триарилметилия, содержащие индольное ядро, а также синтезированы новые гибридные соединения – малеинимидов, конъюгированных с производными триарилметилия.

Практическая значимость работы определяется тем, что автором разработаны простые эффективные методы получения 3,4-бис(арилтио)малеинимидов, 3-(ариламино)малеинимидов, 3-(индол-1-ил)малеинимидов и (3-арилтио)малеинимидов, индолсодержащих производных триарилметилия и малеимидсодержащих триарилметилиевых солей, изучена их антибактериальная и противогрибковая активность, выявлена высокая антимикробная активность производных (4-(алкиламино)фенил)бис(1Н-индол-3-ил)метилия и (1-алкилиндоллин-5-ил)бис(1-бутил-1Н-индол-3-ил)метилия в отношении грам-положительных, грам-отрицательных бактерий, а также грибов *Aspergillus niger*. Получено несколько соединений-лидеров для дальнейшего изучения *in vivo*.

Структура и объем работы. Диссертационное исследование Панова А. А. выполнено в классической форме. Оно состоит из введения, обзора литературы, обсуждения полученных автором результатов, экспериментальной части, заключения и списка цитируемой литературы, который насчитывает 97 ссылок. Диссертация изложена на 118 страницах, включает 11 таблиц и 57 рисунков.

Обзор литературы освещает известные методы синтеза 3,4-дизамещённых малеимидов, производных триарилметана, триарилметилия и, в частности, три(индол-3-ил)метилия, а также включает подраздел посвященный биологической активности индолилсодержащих малеимидов и их аналогов.

Обсуждение результатов изложено в 4 подразделах касающихся синтеза производных 3-(арилтио)малеинимида, производных 3-(ариламино)-4-(арилтио)малеинимида, производных триарилметилия, а также синтеза конъюгатов малеинимида с трииндолилметаном. Следующий раздел по изучению связи структура - биологическая активность синтезированных соединений целесообразно было бы включить подразделом в раздел обсуждения результатов.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений так как они получены с применением необходимых современных методов физико-химического анализа: ^1H - и ^{13}C - ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения.

Апробация работы. Результаты работы автором докладывались на 5 всероссийских и международных научных форумах.

Публикации. Основное содержание работы весьма полно отражено в 28 публикациях, и изложено в виде 10 статей в рецензируемых зарубежных и отечественных журналах, включенных в перечень ВАК, 18 тезисах докладов на всероссийских и международных конференциях.

Замечания по работе сводятся к следующему:

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)дииндолилметил хлориды **17a-f**;

4) 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;

5) 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;

б) в работе и в автореферате, встречаются пропущенные слова, рисунки, опечатки, неточности и неудачные выражения, например, стр. 42, 4 строка соединения **12a**, **12b**, **12c** вместо **2a**, **2b**, **2c** пропущен рисунок 8; стр. 3, 7 снизу строка автореферата «состоит»

вместо изложена и включает, неполно указаны ссылки 54, 60 и 68 списка литературы (стр.113, 114, 115).

Данные небольшие замечания не снижают научной значимости исследования и не влияют на достоверность, а также на основные выводы, сделанные в работе.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Материалы, приведенные в диссертации Панова П.А., представляют интерес для исследователей, работающих в области химии гетероциклических соединений, а также синтеза биологически активных веществ. С работой целесообразно ознакомить такие вузы и научные центры, как МГУ им. М.В. Ломоносова, СПб ГТИ (ТУ), РУДН, ИОХ РАН, ИНЭОС РАН, НИОХ СО РАН, КИНТУ, Самарский ГТУ, РГНИМУ им. Н.И. Пирогова и др.

Заключение. Диссертационная работа Панова Алексея Александровича характеризуется высокой актуальностью и имеет необходимый уровень научной новизны, а полученные результаты имеют теоретическую и практическую значимость. Положения, выносимые автором на защиту, научно обоснованы, отражают суть проведенного исследования и находят достоверное подтверждение в изложенном материале.

Таким образом, диссертационная работа Панова Алексея Александровича на тему «Синтез и изучение биологической активности производных малеинимида и триарилметана» представляет собой завершённое исследование, выполненное в соответствии п. п. п. 1 «Выделение и очистка новых соединений», по п. 3. «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул», по п. 7 «Выявление закономерностей типа «структура – свойство»» паспорта специальности 1.4.3 - Органическая химия. Представленные в работе данные позволяют сделать вывод о том, что диссертационная работа «Синтез и изучение биологической активности производных малеинимида и триарилметана» является завершённой научно-квалификационной работой и соответствует всем требованиям п.2 «Положения о порядке присуждения ученых степеней в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева», утвержденном приказом ректора РХТУ им. Д.И. Менделеева №1523ст от 17.09.2021 г., а её автор, Панов Алексей Александрович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Я согласен на включение в аттестационное дело и дальнейшую обработку моих персональных данных, необходимых для процедуры защиты диссертации Панова Алексея

Александровича, исходя из нормативных документов Правительства, Минобрнауки и ВАК, в том числе на размещение их в сети Интернет на сайте РХТУ им. Д.И. Менделеева, на сайте ВАК, в единой информационной системе.

Официальный оппонент

Заведующий кафедрой
Химии и технологии
органического синтеза» ФГБОУ
ВО «Российский химико-
технологический университет
имени Д. И. Менделеева»
кандидат химических наук,
доцент



Попков Сергей Владимирович

14 февраля 2023 г.

Подпись С.В. Попкова заверяю
Ученый секретарь РХТУ им. Д.И. Менделеева
ФГБОУ ВО «Российский химико-
технологический университет имени
Менделеева»



Калинина Н.К.

125047 Москва А-47, Миусская пл., 9.

Тел./факс: (495) 496-60-58, E-mail: popkov.s.v@muctr.ru