

ОТЗЫВ

официального оппонента Бермешева Максима Владимировича
на диссертацию Панова Алексея Александровича на тему
«Синтез и изучение биологической активности производных малеинимида и
триарилметана», представленной в Диссертационный совет РХТУ.1.4.01
ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет» на соискание
ученой степени кандидата химических наук по специальности
1.4.3 - Органическая химия

Актуальность темы исследования

Диссертационное исследование Панова А. А. посвящено разработке способов синтеза новых производных малеинимида и триарилметана, обладающих биологической активностью. Основное внимание уделяется антибактериальной и антифунгальной активности, в частности, по отношению к резистентным штаммам бактерий. Распространение резистентных штаммов бактерий представляет собой серьёзную угрозу по всему миру, поэтому поиск новых соединений с потенциально новым механизмом действия является чрезвычайно актуальной задачей. Также автор подчёркивает, что производные малеинимида могут выступать в качестве ингибиторов протеинкиназ и препятствовать развитию множественной лекарственной устойчивости.

Другой класс соединений, рассматриваемый в работе – производные триарилметана – также обладают высокой антибактериальной и противогрибковой активностью. Они, однако, обладают низкой селективностью действия и, как следствие, высокой токсичностью. Их химическая модификация с целью получения новых, более селективных соединений с антимикробной активностью открывает широкие перспективы и также является **важной и актуальной** задачей.

Общая структура работы.

Диссертационное исследование Панова А. А. построено в классической форме и состоит из введения, обзора литературы (30 страниц), обсуждения полученных автором результатов (37 страниц), экспериментальной части (30 страниц),

заклочения и списка цитируемой литературы, который насчитывает 97 ссылок. Диссертация изложена на 118 страницах, содержит 11 таблиц и 57 рисунков.

Во **введении** диссертантом обоснована актуальность темы работы, четко сформулирована цель работы – разработка методов синтеза и получение новых производных малеинимида и триарилметана, а также изучение связи структура-антимикробная активность. Были поставлены задачи:

- Разработка методов получения и синтез серии новых производных 3,4-бис(арилтио)малеинимида, 3-(ариламино)малеинимида, 3-(индол-1-ил)малеинимида и (3-арилтио)малеинимида.
- Синтез новых производных триарилметилия, содержащих индольное ядро.
- Синтез новых гибридных соединений – малеинимидов, конъюгированных с производными триарилметилия.
- Изучение связи структура - биологическая активность полученных соединений.

Также представлены положения, выносимые на защиту, указан личный вклад автора, даны сведения о публикациях по теме диссертации.

В первой главе представлен **обзор литературы**, посвящённый методам синтеза 3,4-дизамещённых малеимидов и их биологической активности. Рассмотрен широкий набор синтетических методов, включающих построение малеинимидного ядра, введение заместителей в существующий малеинимидный цикл. Помимо производных малеинимида, литературный обзор включает краткое описание производных триарилметана в качестве антимикробных препаратов.

Основная часть диссертации (**обсуждение результатов**) полностью соответствует цели работы и поставленным задачам. Синтезировано и охарактеризовано более 90 новых соединений, из них более 40 новых производных малеинимида, 30 новых производных триарилметана и триарилметилия, а также гибридные соединения, объединяющие оба фармакофора в своей структуре. При этом важно отметить, что именно гибридные соединения оказались наиболее перспективными для дальнейших исследований, так как обладали наиболее низкой

цитотоксичностью в отношении условно нормальных клеток человека, сохраняя при этом высокую антибактериальную активность.

Синтетическая часть работы выполнена на высоте. Изучена реакционная способность производных малеинимида и разработаны новые методы их трансформации. В одном случае удалось выделить и охарактеризовать побочные продукты, проливающие свет на реакционную способность изучаемых соединений.

В **экспериментальной части** представлены сведения об используемых реактивах и растворителях, аналитическом оборудовании и методах биологических испытаний. Для всех полученных соединений приведены методики синтеза, спектральные и физико-химические характеристики. Идентификация соединений произведена с использованием современных методов, а **достоверность** результатов не вызывает сомнений.

Выводы в заключении обоснованы и соответствуют заявленной цели и поставленным задачам.

Таким образом, **теоретическая и практическая значимость** работы заключается в разработке новых методов синтеза биологически активных соединений, новых данных о связи структура-активность в ряду производных малеинимида и триарилметана, а также в получении нескольких соединений-лидеров, пригодных для дальнейшего изучения *in vivo*.

Работа выполнена качественно и практически лишена методических или оформительских недостатков. Тем не менее, могут быть сделаны некоторые 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 ещё побочные продукты?
2. Автор не описывает детали установления структуры соединения **10c**, 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 трииндолилметана. 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?

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

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. Основные положения диссертации отражены в 28 публикациях в журналах, рецензируемых международными базами данных, из них 10 - в виде научных статей и 18 - в виде тезисов докладов. Материалы исследования докладывались на 5 международных и российских конференциях.

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 пп. 1 и 7 паспорта специальности 1.4.3 - Органическая химия. Представленные в автореферате 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:

Бермешев Максим Владимирович

«14» февраля 2023 г.

доктор химических наук (02.00.06 – Высокомолекулярные соединения), доцент, заведующий лабораторией «Кремнийорганических и углеводородных циклических соединений» Федерального государственного бюджетного учреждения науки Ордена Трудового Красного Знамени Института нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева Российской академии наук (ИНХС РАН)

E-mail: bmv@ips.ac.ru, тел.: +7(495) 647-59-27.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Ордена Трудового Красного Знамени Институт нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева Российской академии наук

Адрес: 119991, ГСП-1, г. Москва, Ленинский проспект, 29

E-mail: director@ips.ac.ru; тел.: 8 (495) 955-42-01. Сайт организации: <http://www.ips.ac.ru/>

Подпись доктора химических наук, заведующего лабораторией Максима Владимировича Бермешева заверяю,

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения науки Ордена Трудового Красного Знамени Института нефтехимического синтеза им. А.В.Топчиева РАН, д.х.н., доцент

Ю.В. Костина

МП

«19» февраля 2023 г.