


«Утверждаю»  
Врио генерального директора  
ФГУП «ГНИИХТЭОС»  
П.А. Красовский  
«19» сентября 2014 г.



## ОТЗЫВ

**ведущей организации о диссертационной работе Адамовича Сергея Николаевича «Атраны и ионные комплексы в дизайне биологически активных соединений», представленной на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.08 - химия элементоорганических соединений.**

Диссертационная работа Адамовича Сергея Николаевича посвящена важному направлению элементоорганической химии – созданию новых биологически активных соединений, представляющих собой атрановые и изоструктурные ионные системы, исследованию их физико-химических свойств, строения, изучению их биологической активности. По сути развитие соискателем направление является междисциплинарным, поскольку связано с развитием элементоорганической и медицинской химии, фармакологии, клинической микробиологии, биотехнологии и представляет значительный интерес, как с точки зрения фундаментальных исследований, так и с точки зрения перспектив практического применения. Специфическое действие атрановых структур на «живые системы» побудило ученых к систематическим исследованиям биологической активности внутрикомплексных соединений не только пентакоординированного кремния, но и других металлотранов и протатранов с целью определения их биоактивности и практического применения. В настоящее время нашли применение в сельском хозяйстве и медицине 1- хлорметилсилатран, 1- этоксисилатран, 1-этилсилатран, протатран крезацин. При этом на фоне

большого количества синтезированных соединений этого класса, **актуальной** проблемой остается скрининг их биологических свойств и поиск новых биологически активных атрановых и инновационных комплексных структур. В тоже время дизайн новых фармакологически активных веществ на основе ионных комплексных соединений солей и ионных жидкостей также является перспективным, поскольку может обеспечить прорывные технологии в социально значимых отраслях экономики, что, безусловно, является актуальной задачей химической науки.

Диссертационная работа Адамовича С.Н. изложена на 272 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, основных выводов и списка литературы, включающего 355 ссылок.

Во введении раскрыты актуальность темы исследования и степень её разработанности в химической науке, определены цель и задачи, сформулированы основные положения, обладающие научной новизной и выносимые на защиту, имеющие принципиальное значение для элементорганической химии, определена практическая значимость работы, перспективные средства для медицины, микробиологии и биотехнологии, личный вклад автора и финансовая база диссертационной работы.

В первой главе «Синтез, строение и применение атранов» автор проводит обзор литературы и исчерпывающий анализ состояния проблемы на сегодняшний день по получению и свойствам новых биологически активных соединений и материалов на основе силатранов, гидрометаллотранов, протатранов, ионных комплексов в качестве прекурсоров для получения материалов для медицины, клинической микробиологии и биотехнологии из которого следует вывод, что дизайн и изучение биологической активности «атранов» (и родственных ионных соединений) для медицинской химии, микробиологии, биотехнологии, можно отнести к одной из приоритетных задач, решаемых методами элементорганической химии и биологии.

Во второй главе «Атраны и ионные комплексы в дизайне биологически активных соединений» автор рассматривает базовые соединения и широкий спектр объектов исследований. В качестве базовых соединений для дизайна новых биологически активных атрановых систем и ионных комплексов автор использует биогенные 2-гидроксиэтиламины, биологически активные арилхалькогенилуксусные кислоты и соединения эссенциальных металлов (Ca,

Mg, Fe, Cu, Zn, Si и др.). Объектами дизайна в настоящей работе являются: 1-органосилатраны и их аналоги, ионные жидкости на основе 1-органосилатранов, гидрометаллотраны и их аналоги, протатраны и их аналоги, ароксипротатраны, металлпротатраны, ионные жидкости на основе: холина и ацетилхолина, 1-(4-нитрофенил)-2-амино-1,3-пропандиола, диаза-18-краун-6, бензимидазола, метронидазола, 1,1-диметилгидразина.

Третья глава «Биологическая активность и перспективы использования синтезированных соединений в медицине, микробиологии и биотехнологии», которая занимает значительную часть работы (44 страницы), посвящена результатам испытаний биологической активности полученных соединений.

В результате проведенной работы синтезировано 300 соединений, которые определили возможность поиска на их основе физиологически активных систем и позволили найти нетоксичные, экологически безопасные вещества с фармакологической активностью (крезоксикватран, хлоркрезацин, 1-оксованадатран, сульфацетамин, индацетамин, протатран «ВМ-7-02» и ряд других), перспективных для медицины. Полученные соединения проявляют антиоксидантное, мембранстабилизирующее, иммуностимулирующее, иммунодепрессивное, антитромботическое действие. Оказывают прямое противоопухолевое действие (новые аналоги препарата трекрезан), обладают антиметастатической активностью, стимулируют активность фермента триптофанил-тРНК-синтазы (крезоксикватран). Также найдены перспективные средства для клинической микробиологии и биотехнологии, которые стимулируют рост стафилококков и менингококков для ускоренной диагностики инфекций, стимулируют повышение выхода бактериальной массы микроорганизмов, стимулируют бродильную активность дрожжей, что интенсифицирует процесс производства биотоплива и белково-витаминных препаратов для сельского хозяйства.

В главе 4 «Методические подробности» приведены методики получения, идентификации и ссылки на методы исследования биологической активности полученных соединений. В работе использованы современные методы физико-химического анализа. Достоверность экспериментальных данных подтверждается данными физико-химических методов исследования: РСА, ЯМР-, ИК-спектроскопии.

Важное значение имеет ряд полученных автором принципиальных научных результатов, к которым относятся, прежде всего, следующие:

Получены аналоги силатранов  $E(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{SiR}_1\text{R}$ , содержащие в цикле атомы халькогенов ( $E = \text{S}, \text{Se}, \text{Te}$ ), синтезированы неизвестные ранее ионные жидкости, содержащие силатранильные (или квазисилатранильные) и арилхалькогенилацетатные группы, обнаружена неизвестная ранее реакция анионного обмена в гидрометаллатранах  $[2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3\text{M}]^{2+} \cdot 2^-\text{Cl}$  при их взаимодействии с арилхалькогенилуксусными кислотами, приводящая к гидро-металлатранам  $[2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3\text{M}]^{2+} \cdot 2^-\text{OOCCH}_2\text{YAr}$ . Взаимодействием протатранов с солями металлов  $\text{MX}_n$  получен новый тип протонированных ионных комплексов - "металлпротатраны"  $[\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3\text{H}]_n^+ \cdot [\text{M}(\text{OOCCH}_2\text{YAr})_n \cdot \text{X}_n]^{n-}$ , где  $n = 1, 2$ . Открыта перегруппировка металлпротатранов  $[\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3\text{H}]_2^+ \cdot [\text{M}(\text{OOCCH}_2\text{YAr})_2 \cdot \text{X}_2]^{2-}$  в гидрометаллатраны  $[2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3\text{M}]^{2+} \cdot 2^-\text{OOCCH}_2\text{YAr}$ .

На основе холина, ацетилхолина, 4-нитрофенил-2-амино-1,3-пропандиола, эфира диаза-18-краун-6, бензимидазолов, 1-(2-гидроксиэтил)-2-метил-5-нитроимидазола, солей металлов и арилхалькогенилуксусных кислот синтезированы новые протонированные и металлизированные соли и ионные жидкости.

С точки зрения прикладных аспектов работы необходимо отметить, что выявлены вещества с широким спектром фармакологической активности как перспективные средства для медицины и постановлением Президиума СО РАМН № 107 от 15.09.2010 иммуномодуляторы нового поколения на основе алканоламинов и индолилсульфанилуксусных кислот признаны актуальными и перспективными для внедрения.

Работа представляет собой большое по объему систематическое исследование, базирующееся на современных методах синтетической элементоорганической химии, и также использующее базовые концепции биоэлементоорганической химии. Результаты работы подтвердили перспективность выбранного автором направления исследований, обоснованность его стратегии и методологии и значимость полученных данных.

Содержание диссертации изложено четко и ясно. Диссертация оформлена в соответствии с требованиями ВАК. Основные результаты, изложенные в диссертации, опубликованы в 57 статьях в рецензируемых научных журналах и

представлены 3 патентами. Автореферат и имеющиеся публикации полностью соответствуют содержанию диссертации.

Полученные автором результаты могут быть использованы в ГНЦ РФ ФГУП «ГНИИХТЭОС, Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова, РХТУ им. Д.И. Менделеева, НИИ химии СПбГУ, НИИ физической и органической химии Южного Федерального университета, Московском государственном университете тонкой химической технологии имени М.В.Ломоносова.

Вместе с тем имеется ряд замечаний по работе:

- 1) В Главе 1 отсутствуют анализ и ссылки на работы по металлотранам Карлова С.С. с соавторами (МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва).
- 2) В тексте диссертации автор использует большое количество сокращений, что затрудняет чтение, следовало привести список сокращений в начале диссертации.
- 3) В Главе 4 «Методические подробности» (экспериментальная часть) (стр. 181-226) автор не приводит для некоторых соединений данных элементного анализа.
- 4) В тексте диссертации встречаются опечатки (стр. 22,23, неудачные выражения (стр. 50 ...однореакторный способ, рис. 18-20, 21-25,28,30 и таблицы стр.27, 28 – черно-белые, хотя по тексту таблицы описаны в цветном варианте).

Данные замечания, однако, имеют скорее технический характер и не снижают общего благоприятного впечатления от диссертационной работы.

Диссертационная работа Адамовича Сергея Николаевича «Атраны и ионные комплексы в дизайне биологически активных соединений» представляет собой исследование, которое по актуальности, новизне экспериментального материала и достоверности сделанных выводов отвечает всем требованиям ВАК РФ, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора химических наук и полностью соответствует п. 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного постановлением правительства РФ от 24 сентября 2013г № 842, как научная работа, совокупность положений которой можно квалифицировать как достижение в развитии нового научного направления в химии элементоорганических соединений, а её автор - Адамович Сергей Николаевич, безусловно, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.08 - химия элементоорганических соединений.

Официальный отзыв заслушан и обсужден на заседании лаборатории биологически активных соединений кремния ГНЦ РФ ФГУП «ГНИИХТЭОС» 18 сентября 2014 года, протокол № 4.

Начальник лаборатории № 9, д.х.н.

С.В. Логинов

Научный руководитель

Первый зам. генерального директора,

П.А. Стороженко

Член-корр. РАН, д.х.н., проф.

Федеральное государственное унитарное предприятие «Государственный ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский институт химии и технологии элементоорганических соединений (ФГУП «ГНИИХТЭОС»)  
Место нахождения: 105118, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 38, тел. (495) 673-44-82, e-mail: [ous@eos.su](mailto:ous@eos.su)

Подписи Стороженко П.А. и Логинова С.В. заверяю

Нач. отдела кадров  Золотова О.Н. 18 сентября 2014 г

