

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Куликова Виктора Николаевича
«Разработка методов синтеза и антимикобактериальная активность
ферроценсодержащих структурных аналогов и производных изониазида»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальностям
1.4.8 - Химия элементоорганических соединений, 1.4.3 - Органическая химия.

В настоящее время терапия микобактериальных заболеваний осложняется из-за появления устойчивых к применяемым в клинической практике препаратам штаммов возбудителя. Это приводит к необходимости разрабатывать новые или модифицировать уже известные антимикобактериальные средства. При этом за последние 20 лет в клиническую практику было введено всего несколько препаратов, например, бедаквилин и претоманид, в связи с чем наблюдается острая потребность в новых действующих веществах.

Модификация ферроценовым ядром известных биологически активных соединений является хорошо зарекомендовавшей себя стратегией разработки. Так известны ферроценсодержащие гидразоны изониазида, демонстрирующие высокую активность в отношении резистентного к изониазиду штамма микобактерий. Модификация ферроценом противомаларийного препарата Хлорохин приводит к повышению активности и её сохранению в отношении устойчивых к хлорохину возбудителей. Другим ярким примером ферроцен-модификации известного препарата выступает тамоксифен. Так введение ферроценового фрагмента приводит к усилению антипролиферативного эффекта не только по отношению к гормонозависимой (MCF7), но также и к гормоннезависимой (MDA-MB231) клеточной линии рака молочной железы.

В связи с изложенным выше бесспорной является высокая **актуальность** диссертационного исследования Куликова Виктора Николаевича, посвящённого разработке препаративных методов синтеза новых ферроценсодержащих структурных аналогов и производных изониазида и изучению их антимикобактериальной активности.

Научная новизна работы заключается в разработке препаративных методов синтеза ряда простейших производных ферроцена. Так, ферроценкарбоновая кислота была получена в мягких условиях в реакции карбоксилирования ферроцена углекислым газом в присутствии цинка и катализе безводным хлористым алюминием. Модификация метода получения этиловых эфиров ферроценоилуксусной и ферроценоилпировиноградной кислот также позволяет с лёгкостью масштабировать синтез. Данные подходы открывают широкие перспективы по развитию химии карбонильных производных ферроцена.

Предложен подход к синтезу неизвестных ранее N-ферроценоилизоникотиноилгидразонов, которые продемонстрировали высокую антимикобактериальную активность и селективность. Кроме того, получен ряд новых ферроценсодержащих производных пиразола: этиловых эфиров и гидразидов 1-(гет)арил-5-ферроценил-1*H*-пиразол-3-карбоновых кислот и 1-(гет)арил-5-ферроценил-1*H*-пиразол-4-карбоновых кислот, а также две серии 3,5-замещённых 1-изоникотиноил- и 1-никотиноилферроценил-1*H*-пиразолов.

Практическая значимость этой работы заключается, с одной стороны, в разработке простой масштабируемой до сотен граммов методики получения ферроценкарбоновой кислоты без примеси 1,1'-ферроцендикарбоновой кислоты и необходимости использовать хроматографические методы очистки, а также дорогие окислители (например, NaIO_4 как при синтезе из ацетилферроцена) или ртутьсодержащие реактивы. Прямое «ацилирование» углекислым газом по типу Фриделя-Крафтса позволяет получать ферроценкарбоновую кислоту при относительно низких давлениях CO_2 . Разработка подходов к получению сложных эфиров ферроценилпиразолкарбоновых кислот открывает перспективы создания N-гетероциклических карбенов на основе пиразола и ферроцена. Неизвестные ранее N-(изо)никотиноилированные ферроценилпиразолы и ферроценоилизоникотиноилгидразоны могут выступать в качестве лигандов при синтезе координационных соединений, обладающих антибактериальной и противогрибковой активностью. Также стоит отметить оригинальный препаративный метод синтеза ферроценкарбогидразонов посредством микроволновой инициации взаимодействия гидразида ферроценкарбоновой кислоты с ароматическими и алифатическими карбонильными соединениями. В опытах *in vitro* показана высокая активность серии N-ферроценоил-N-изоникотиноил гидразонов, синтезированных автором впервые, в отношении устойчивого к изониазиду штамма микобактерий.

Диссертационная работа В.Н. Куликова состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, списка использованной литературы и списка публикаций автора по теме диссертации. Работа изложена на 136 страницах и содержит 24 таблицы, 62 схемы, 11 рисунков. Список литературы включает 116 наименований.

Во введении обоснована актуальность темы диссертации, сформулированы цель и основные задачи исследования, положения, выносимые на защиту, научная новизна и подчеркнута их практическая значимость, приведен личный вклад автора и приведены сведения об апробации работы.

Вторая глава (литературный обзор) посвящена описанию производных ферроцена, для которых проводилось определение антимикубактериальной активности, а также ферроценсодержащим производным изониазида – одного из самых активных противотуберкулёзных средств. В некоторых случаях проводится сравнение с антимикубактериальной активностью других металлосендвичевых комплексов. Описаны синтетические методики получения функционализированных триазолов, других гетероциклических производных и их комплексов с Pd(II), Pt(II) и Ru(II).

В *третьей главе* (обсуждение результатов) описан проведённый синтез N-изоникотиноилферроценкарбогидразонов, эфиров ферроценилпиразолкарбоновых кислот, гидразидов ферроценилпиразолкарбоновых кислот, ферроценсодержащих N-(изо)никотиноил-3,5-дизамещённых 1*H*-пиразолов. Обсуждаются данные масс-спектрометрии, ЯМР-спектроскопии и циклической вольтамперометрии. В конце приведены данные по антибактериальной активности ферроценкарбогидразонов и N-изоникотиноилферроценоилгидразонов. Среди известных подходов к получению ферроценкарбоновой кислоты автором выбран доступный по используемым агентам, простой технически и атом-эффективный – прямое «ацилирование» углекислым газом по

типу Фриделя-Крафтса. Недостаток известных методик в том, что они хорошо работают только при совсем небольших загрузках и требуют двух-трёх кратного избытка кислоты Льюиса (безводного хлористого алюминия). Автор показал, что добавка цинкового порошка существенно увеличивает конверсию при меньших избытках $AlCl_3$ а также предотвращает окислительное разложение ферроцена при выделении с использованием подкисленной воды.

Далее описано получение гидразидов ферроценилпиразолкарбоновых кислот, N-(изо)никотиноилированных ферроценилпиразолов и ферроценоилизоникотиноилгидразонов. При синтезе первого класса соединений обнаружилось отличие от аналогичных органических производных: 5-ферроценил-4-карбоксылные пиразолы не образуют гидразиды, в отличие от 5-фенил-4-карбоксылных органических аналогов. Для другой группы соединений – N-(изо)никотиноилированных ферроценилпиразолов, обнаружена существенная зависимость лёгкости отщепления (изо)никотиноильного фрагмента как от природы заместителя в пиразольном кольце, так и от pH среды. Для третьей группы новых синтезированных соединений – изоникотиновых N-ацилгидразонов, исследована антимикобактериальная активность и обнаружена её зависимость от структуры соединения. Наблюдается превосходящая изониазид активность с сохранением активности на устойчивом к изониазиду штамме микобактерий.

Совокупность результатов исследования вносит фундаментальный и практический вклад в решение актуальной проблемы поиска новых антимикобактериальных средств, эффективных в отношении устойчивых к изониазиду штаммов возбудителя туберкулёза.

Стоит отметить ряд замечаний:

1. В литературном обзоре нет сводной таблицы по антимикобактериальной активности эталонных соединений. Очень тяжело сравнивать величины МИК, мкг/мл; МИК, μM ; $IC_{99} \pm SD$; μM , IC_{90} , μM и др., которые приведены с разными эталонами.
2. Схема 1.28 на стр. 40 приведена с ошибкой: к комплексу следует заменить «Cl» на «R».
3. Автор излишне преуменьшает важность полученных им результатов, позволяющих масштабировать до сотен граммов получение ферроценкарбоновой кислоты без примеси 1,1'-ферроцендикарбоновой кислоты. Возникает резонный вопрос о возможности еще большего масштабирования и возможности разработки технологической схемы этого процесса.

Все сделанные замечания не имеют принципиального характера и не умаляют достоинств проведенного исследования.

Обоснованность и достоверность полученных в работе результатов и сделанных выводов не вызывает сомнений. Очевидно, что автором проделана большая синтетическая и объемная аналитическая работа, потребовавшая высокой квалификации. Автореферат полно и правильно отражает основные научные результаты, положения и выводы, приведенные в диссертации. Основные результаты работы в полной мере изложены в 3 статьях в научных изданиях, рекомендованных ВАК и индексируемых в международных базах Scopus и Web of Science. Работа прошла апробацию в виде 17 докладов на всероссийских и международных конференциях.

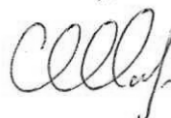
Диссертационная работа соответствует паспорту специальности «1.4.8 - Химия элементоорганических соединений» по пунктам 1, 2, 6, 7 направлений исследований и паспорту специальности «1.4.3 - Органическая химия» по пунктам 3, 7, 8 направлений исследований.

Таким образом, по своей актуальности, научной новизне, достоверности, практической значимости и объему выполненных исследований диссертационная работа В.Н. Куликова соответствует критериям, изложенным в пунктах 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» в действующей редакции, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук, а ее автор – Куликов Виктор Николаевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.8 - Химия элементоорганических соединений, 1.4.3 - Органическая химия.

Официальный оппонент

Заведующий лабораторией химии обменных кластеров Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук, кандидат химических наук (специальность 02.00.01 - неорганическая химия),

Шаповалов Сергей Сергеевич

 подпись

Адрес: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук
Российская Федерация, 119071, г. Москва, Ленинский проспект, д. 31

тел.: +7(926)2471844
email: schss@yandex.ru
«27» мая 2024 г.

