

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
ИМ. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
(ИОХ РАН)

Ленинский пр., д. 47, Москва, 119991
Тел. (499)137-29-44
E-mail: SECRETARY@ioc.ac.ru
http://zioc.ru

ОКПО 02699435, ОГРН 1027700304323
ИНН/КПП 7736029435/773601001

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального
государственного
бюджетного учреждения
науки Институт
органической химии им.
Н.Д. Зелинского РАН
д.х.н., чл.-корр. РАН



Терентьев А.О.

«27» мая 2024 г.

27.05.2024 № 12104 – 370.1/2171-01

На № _____

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

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.

Проблема поиска новых эффективных антибактериальных препаратов в настоящее время связана в первую очередь с возникновением и распространением новых штаммов, устойчивых к действию известных антибиотиков. Это касается и веществ, активных в отношении *Mycobacterium tuberculosis* - возбудителей одного из наиболее опасных инфекционных заболеваний – туберкулеза. В то же время количество новых противотуберкулезных препаратов, введенных в клиническую практику за последнее время, является недостаточным. Вероятно, это связано со спецификой строения и развития микобактерий: они способны сохранять

жизнеспособность длительное время и весьма устойчивы к воздействию факторов внешней среды. Изониазид известен как один из наиболее активных противотуберкулезных препаратов. Он входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств РФ. В то же время эффективность его применения снижается из-за распространения устойчивых к нему штаммов *M.tuberculosis* и, более того, изониазид обладает рядом побочных эффектов, в частности, гепатотоксичностью, что делает **актуальным** поиск новых противотуберкулезных препаратов как за счет модификации молекулы изониазида, так и получения его новых структурных аналогов.

Диссертационная работа В.Н. Куликова посвящена именно такому перспективному и актуальному направлению. Ее **цель** – разработка препаративных методов синтеза новых ферроценсодержащих производных и структурных аналогов изониазида, изучение их физико-химических и биологических свойств.

Представленная на отзыв работа изложена на 136 страницах машинописного текста, содержит 11 рисунков, 62 схемы и 24 таблицы. Диссертация построена классическим образом и состоит из списка использованных сокращений, введения, литературного обзора, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, заключения, списка литературы, насчитывающего 116 источников, и списка публикаций автора по теме исследования.

Во **введении** В.Н. Куликов обосновывает актуальность направления исследования, обозначает его цель и задачи, которые должны быть решены для достижения поставленной цели.

В **литературном обзоре** обобщены публикации по синтезу производных ферроцена, для которых имеются данные по их антимикобактериальной активности. Обзор охватывает литературу с 2008 по 2023 годы. Из представленного в данном разделе материала следует, что

способами решения задачи разработки новых антимикубактериальных средств могут стать поиск новых противотуберкулезных препаратов среди производных ферроцена и направленная модификация уже известных антимикубактериальных соединений путем введения в них ферроценового фрагмента.

Третья глава диссертации посвящена обсуждению полученных результатов. В.Н. Куликовым разработан препаративный и масштабируемый метод синтеза ферроценкарбоновой кислоты – важного предшественника многочисленных производных ферроцена. Карбоксилирование ферроцена углекислым газом при катализе безводным хлоридом алюминия позволяет в мягких условиях получать ферроценкарбоновую кислоту из коммерчески доступных реагентов в мультиграммовых количествах. На основе этого соединения синтезирован большой ряд ферроценоилгидразонов алифатических и ароматических альдегидов и изучено их N-ацилирование под действием изоникотиноилхлорида. В результате с высокими выходами был получен набор ферроценсодержащих производных изониазида.

Другим направлением исследований В.Н. Куликова стал синтез эфиров и гидразидов 1-(гет)арил-5-ферроценилпиразол-4- и 3-карбоновых кислот. Для этого в качестве доступного исходного соединения успешно использован ацетилферроцен. На его основе предложен препаративный метод синтеза 1,3-дикарбонильных производных ферроцена: этиловых эфиров ферроценоилуксусной и ферроценоилпировиноградной кислот, которые в свою очередь послужили предшественниками целевых производных 5-ферроценилпиразола.

Научная новизна исследования заключается также и в том, что впервые получены две серии 3,5-замещённых 1-изоникотиноил- и 1-никотиноилферроценил-1*H*-пиразолов в виде смесей продуктов ацилирования таутомерных форм 3-замещённых 5-ферроценил-1*H*-пиразолов. Обнаружена высокая чувствительность указанных соединений к

гидролизу в кислой среде с элиминированием изоникотиноильного фрагмента.

Практическая значимость результатов, полученных В.Н. Куликовым, заключается в разработке препаративных методов синтеза нескольких классов «гибридных» производных ферроцена, в состав которых входит гетероциклический (пиразольный или пиридиновый) фрагмент. Кроме того, при изучении биологической активности синтезированных соединений выявлена селективность антимикобактериального действия *N*-ферроценоил-*N*-изоникотиноил гидразонов *in vitro*: Определены структуры, являющиеся перспективными лидерами для разработки нового класса антимикобактериальных средств. Всё это в целом вносит фундаментальный и практический вклад в решение актуальной проблемы поиска новых антимикобактериальных средств, эффективных в отношении устойчивых к изониазиду штаммов возбудителя туберкулёза.

Четвёртая глава (экспериментальная часть) включает методики синтеза всех соединений и данные физико-химических методов анализа, подтверждающие их строение и достоверность полученных результатов в целом.

В заключении приведены выводы по диссертации, соответствующие представленному материалу и отражающие наиболее важные полученные результаты. Кроме того, указаны перспективы дальнейшей разработки темы.

К представленной на отзыв работе имеется ряд **замечаний и пожеланий**.

1. Не вполне логичным представляется обоснование автором выбора пиразольного цикла для построения целевых соединений (стр. 53). Небольшая распространенность пиразолов в природе еще не говорит о малом числе «возможных дополнительных биологических эффектов». К тому же далее автор пишет, что пиразолы «уже проявили себя как элемент структуры многих биологически активных соединений».

2. Т.к. целевые соединения позиционируются в качестве потенциальных антимикобактериальных препаратов, желательным было бы оценить токсичность этих веществ *in vivo*, а не только по отношению к стандартным микробным штаммам.
3. В экспериментальной части (стр. 83-84) желательно было привести схему нестандартного прибора, использованного для получения ферроценкарбоновой кислоты: «Синтез вели в пластиковой бутылке объёмом 1л с вклеенным в крышку штуцером для подачи CO₂». Остается не совсем понятным, как измерялось давление внутри сосуда.
4. Стр. 66. Соединение 2.24 ошибочно названо «основанием Шиффа».
5. Стр. 71. Соединение 2.25 не является незамещенным пиразолом.
6. В ряде случаев в тексте перепутаны номера соединений (стр. 71, 75, 101).
7. Стр. 75, в схеме 2.15 вместо “R” должно быть “Ph”.

Как видно, ознакомление с материалами диссертационного исследования не вызывает замечаний по его существу. Диссертация Куликова В.Н. **выполнена на высоком научном уровне и представляет собой законченное исследование** в области органической и элементоорганической химии. Предлагаемые автором методы исследования хорошо обоснованы, корректны и согласуются с тенденциями и современными требованиями к исследованию такого типа объектов, что обеспечивает высокую **достоверность полученных в работе результатов**. По теме диссертации опубликованы 3 статьи в рецензируемых научных журналах из списка ВАК и 17 тезисов докладов. Материалы работы докладывались, в том числе, на всероссийских конференциях с международным участием.

Диссертация хорошо оформлена и написана ясным языком. Формулировка и содержание выводов соответствует главным достижениям диссертации. **Автореферат аккуратно оформлен, полностью отражает содержание диссертации и соответствует требованиям ВАК РФ.**

Результаты диссертационной работы Куликова В.Н. могут представлять интерес как для фундаментальной науки, так и для прикладных исследований в области создания новых фармакологически ориентированных соединений, а также могут быть использованы и в методологических целях в таких научных и образовательных учреждениях как Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Институт металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева РАН, Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН, Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, ФИЦ проблем химической физики и медицинской химии РАН, Международный томографический центр СО РАН, Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, а также многими другими организациями.

Диссертационная работа **Куликова Виктора Николаевича** является завершенной научно-исследовательской работой, выполненной на актуальную тему. Она соответствует паспорту специальности «1.4.8 - Химия элементоорганических соединений» по пунктам 1, 2, 6, 7 и паспорту специальности «1.4.3 - Органическая химия» по пунктам 3, 7, 8. На основе анализа представленного материала можно сделать вывод, что научные результаты, полученные диссертантом, имеют существенное значение для целенаправленного синтеза разнообразных гетероциклических соединений и производных ферроцена и открывают новые пути конструирования органических молекул с практически важными свойствами. Защищаемые положения и выводы обоснованы, а поставленные в диссертации цели достигнуты.

Таким образом, по своей актуальности, научной новизне, достоверности, практической значимости и объему выполненных исследований диссертационная работа «Разработка методов синтеза и антимикобактериальная активность ферроценсодержащих структурных

аналогов и производных изониазида» соответствует требованиям п.п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, 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.

Материалы диссертационной работы В.Н. Куликова и отзыв на были заслушаны и утверждены на заседании Лаборатории ароматических азотсодержащих соединений ИОХ РАН 07 мая 2024 года (протокол № 510).

Отзыв составил ведущий научный сотрудник Лаборатории ароматических азотсодержащих соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского (ИОХ РАН), доктор химических наук (специальность 02.00.03 – Органическая химия)

Старосотников Алексей Михайлович

Телефон: +7 (499) 135-53-39
E-mail: ams@ioc.ac.ru

27.05.2024 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского
Российской академии наук (ИОХ РАН)
119991, Москва, Ленинский проспект, 47
Телефон: +7 (499) 137-29-44
E-mail: secretary@ioc.ac.ru
Сайт: www.zioc.ru

Подпись А.М. Старосотникова заверяю
Ученый секретарь ИОХ РАН, к.х.н.



Коршевец И.К.