

УТВЕРЖДАЮ  
и.о. директора ИНЭОС РАН,  
чл.-корр. РАН, д.х.н. А.А. Трифонов



### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки  
Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова  
Российской академии наук (ИНЭОС РАН)

**Диссертационная работа** «Разработка методов синтеза и антимикобактериальная активность ферроценсодержащих структурных аналогов и производных изониазида» **выполнена** Куликовым Виктором Николаевичем в лаборатории механизмов реакций (№110) Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН). Куликов Виктор Николаевич работает в лаборатории механизмов реакций ИНЭОС РАН с 11 января 2011 г. в должности старшего лаборанта, с 01 ноября 2015 г. в должности инженера-исследователя, а с 01 декабря 2017 г. по настоящее время в должности младшего научного сотрудника.

Куликов В.Н. окончил Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», получив 22 декабря 2012 г. квалификацию «Инженер» по

специальности «Химическая технология синтетических биологически активных веществ».

Удостоверения о сдаче кандидатских экзаменов выданы в 2024 г. Федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования "Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева" и Федеральным государственным бюджетным учреждением науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук.

**Научные руководители:**

Доктор химических наук Белоусов Юрий Анатольевич, ведущий научный сотрудник лаборатории Механизмов реакций Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук,

кандидат химических наук Родионов Алексей Николаевич, старший научный сотрудник лаборатории Механизмов реакций Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук.

Диссертационная работа была представлена на расширенном заседании совместного научного коллоквиума лаборатории Механизмов реакций, лаборатории Гидридов металлов, лаборатории Функциональных элементоорганических соединений и лаборатории пи-Комплексов переходных металлов с участием четырёх членов диссертационного совета ИНЭОС РАН.

**В ходе обсуждения были заданы следующие вопросы:**

**д.х.н. Д.С. Перекалин**

Вопрос: *Как соотносится величина антимикобактериальной активности полученных соединений с таковой для не содержащих ферроцен или изониазид аналогов?*

Ответ: Величины минимальных ингибирующих концентраций используемых в терапии туберкулёза препаратов разнятся очень сильно даже для чувствительных штаммов *M. tuberculosis* и лежат в диапазоне от сотых долей  $\mu\text{M}$  до нескольких сотен  $\mu\text{M}$  в зависимости от типа соединения и механизма его действия. Если рассматривать активность в отрыве от механизма действия и использованного штамма микроорганизмов, то величина минимальной ингибирующей концентрации порядка 25  $\mu\text{M}$  демонстрирует заметную антимикобактериальную активность и указывает на хорошие перспективы дальнейшей разработки. Если же учесть, что использованный для тестирования *Mycobacterium rubrum* в принципе весьма устойчив и что полученные соединения в три раза превосходят изониазид даже на чувствительном к изониазиду штамме, то уровень их активности можно охарактеризовать как превосходный.

**к.х.н. А.А. Сименел**

Вопрос: *Чем можно объяснить различие в реакционной способности изомерных эфиров ферроценилпиразолкарбоновых кислот в реакциях образования гидразидов?* Ответ: Сниженную реакционную способность 5-ферроценил-4-карбоксилатов по сравнению с 5-ферроценил-3-карбоксилатами можно объяснить близостью ферроценового фрагмента к карбонильному реакционному центру для 4-изомеров. Имеет место, вероятно, снижение доступности реакционного центра из-за стерического эффекта ферроцена. Также можно предположить возможность экранирования реакционного центра электронной плотностью ферроцена, на которую указывает небольшое расстояние между ними и его уменьшение, согласно DFT-расчётам, для окисленных вариантов молекулы с образованием короткого контакта между кислородом карбонильной группы и катион-радикалом феррициния.

**д.х.н. Н.В. Белкова**

Вопрос: *В каких случаях наличие ферроцена в структуре соединения вносит специфику в протекающий процесс, а в каких случаях описанные взаимодействия протекают аналогично соответствующим органическим?*

Ответ: Наличие ферроцена всегда вносит свою специфику. Есть положительный момент – его производные окрашены и часто меняют свой цвет в процессе реакции, что делает удобным ТСХ-контроль. Есть и отрицательные – ограничения, связанные с разрушением комплекса в определённых условиях. Что же касается моей работы, в ней есть превращения, протекающие аналогично типичным органическим – конденсации ацетилферроцена с карбонильными соединениями в основной среде, образование пиразолов из получившихся 1,3-дикарбонильных соединений или их синтетических эквивалентов, образование оснований Шиффа из гидразида ферроценкарбоновой кислоты. В качестве примера, где наличие ферроцена вносит коррективы в тактику синтеза, можно привести получение гидразида ферроценкарбоновой кислоты. Обычное кипячение метилового эфира с гидратом гидразина в среде спирта не даёт хорошего результата из-за существенного разложения ферроценовых компонентов реакционной смеси. При таком подходе необходима хроматографическая очистка, а это не лучший вариант для больших загрузок. Да и гидразид плохо хроматографируется. Поэтому для его синтеза в качестве промежуточного продукта лучше применять более активные, чем эфиры, карбонильные производные. Например хлорангидрид. Также есть случаи, где наличие ферроцена придаёт уникальность свойствам объектов моего исследования. Это и синтез ферроценкарбоновой кислоты в чрезвычайно мягких условиях по сравнению с органическими аналогами, и образование амида вместо N'-алкилгидразидов при восстановлении гидразонов ферроценкарбоновой кислоты, и сниженная реакционная способность эфиров 5-ферроценилпиразол-4-карбоновых кислот, о которой говорили ранее.

**д.х.н. Д.А. Логинов**

Вопрос: *Каким образом устанавливали природу промежуточного продукта в синтезе пиразолов?*

Ответ: По характеристическим полосам в ИК-спектре и отличному соответствию найденных величин в элементном анализе, рассчитанным для представленной структуры. В масс-спектрах как при ионизации электронным ударом, так и электроспреем наблюдается дегидратация интермедиата.

**д.х.н. Ю.А. Борисов**

Вопрос: *Каковы дальнейшие пути возможного развития работы?*

Ответ: Есть несколько направлений, которые видны сейчас. Это уточнение зависимости активности диацилгидразонов от структуры илиденового фрагмента и изучение активности гидразидов ферроценилпиразолкарбоновых кислот. При выявлении наиболее активных соединений интересно изучить влияние природы металлокомплекса на активность: здесь могут быть модификации редокс-активности ферроценового ядра за счёт введения дополнительных заместителей и замена ферроцена на иные комплексы или органические фрагменты. Также изучение возможности включения в структуру молекулы обеспечивающих средство к лёгочной ткани векторных элементов: это могут быть модификации ферроценового ядра, совмещённые с исследованиями по предыдущему пункту, и модификации боковой цепи.

**По итогам заседания коллоквиума принято следующее заключение:**

Диссертационная работа В.Н. Куликова посвящена актуальным фундаментальным и прикладным проблемам в области органической и элементоорганической химии. Она направлена на разработку новых ферроценосодержащих производных и структурных аналогов изониазида, обладающих активностью в отношении устойчивых к изониазиду штаммов микобактерий. Работа выполнена на высоком профессиональном уровне,

интерпретация полученных результатов не вызывает возражений, автором работы четко и обосновано сформулированы выводы, их достоверность не подлежит сомнениям.

**Научная новизна и практическая ценность работы заключается в следующем:**

- Разработан масштабируемый препаративный метод получения ферроценкарбоновой кислоты карбоксилированием ферроцена.
- Предложен препаративный метод синтеза 1,3-дикарбонильных производных ферроцена: этиловых эфиров ферроценоилуксусной и ферроценоилпировиноградной кислот.
- Получен ряд новых ферроценсодержащих производных пиразола: этиловые эфиры и гидразиды 1-(гет)арил-5-ферроценил-1*H*-пиразол-3-карбоновых кислот и 1-(гет)арил-5-ферроценил-1*H*-пиразол-4-карбоновых кислот.
- Получены две серии новых 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.
- Разработана новая препаративная методика получения ферроценкарбогидразонов путём микроволновой инициации взаимодействия ферроценкарбогидразида с алифатическими и ароматическими карбонильными соединениями, обеспечивающая высокую скорость процесса и простоту выделения продукта.
- Получена серия *N*-ферроценоил-*N*-изоникотиноил гидразонов – представителей не описанного ранее класса производных изониазида, в опытах *in vitro* показана их высокая активность в отношении устойчивого к изониазиду штамма микобактерий и селективность антимикобактериального действия.

- Выявлены наиболее активные соединения, полученные в настоящей работе, являющиеся перспективными лидерами для разработки нового класса антимикобактериальных средств.

**Личный вклад автора** состоит в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования: формулировке концепции исследования, анализе литературных данных, постановке задач, разработке методов синтеза, выполнении синтетической работы, интерпретации полученных результатов и их публикации.

Основное содержание работы отражено в 3-х публикациях (все - в научных журналах, рекомендованных ВАК) и в 17-х тезисах докладов научных конференций.

Диссертационная работа «Разработка методов синтеза и антимикобактериальная активность ферроценсодержащих структурных аналогов и производных изониазида» Куликова Виктора Николаевича полностью соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК Минобрнауки России, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 и приказом Минобрнауки России от 10 ноября 2017 года №1093, предъявляемых к диссертационным работам и **рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.8. - Химия элементоорганических соединений и 1.4.3. - Органическая химия.**

Заключение принято на расширенном заседании совместного коллоквиума лаборатории Механизмов реакций, лаборатории Гидридов металлов, лаборатории Функциональных элементоорганических соединений и лаборатории пи-Комплексов переходных металлов с участием четырёх членов диссертационного совета ИНЭОС РАН от 15 февраля 2024 года.

**На заседании присутствовали 13 человек:** д.х.н. Н.В. Белкова (член совета), д.х.н. Ю.А. Борисов (член совета), д.х.н. Д.А. Логинов (член

совета), д.х.н. Л.В. Снегур (член совета), д.х.н. Ю.А. Белоусов, к.х.н. Н.С. Иконников, к.х.н. Е.С. Келбышева, к.х.н. С.С. Киселёв, к.х.н. Ю.И. Ляховецкий, к.х.н. Е.Ю. Рогаткина, к.х.н. А.Н. Родионов, к.х.н. А.А. Сименел, к.х.н. Л.Н. Телегина.

**Результаты голосования:** «За» - 13 чел., «Против» - 0 чел., «Воздержались» - 0 чел.

Председатель коллоквиума  к.х.н. Е.С. Келбышева

Секретарь коллоквиума  к.х.н. Л.Н. Телегина

Подписи к.х.н. Е.С. Келбышевой и к.х.н. Л.Н. Телегиной заверяю.

Ученый секретарь ИНЭОС РАН, к.х.н. Е.Н. Гулакова

