

Директору Федерального
бюджетного учреждения науки
Институт органической химии
им. Н.Д. Зелинского РАН
доктору химических наук,
академику **М.П. Егорову**

Уважаемый Михаил Петрович!

Я, Попков Сергей Владимирович, кандидат химических наук, доцент согласен быть официальным оппонентом диссертационной работы ФРОЛОВА Никиты Андреевича *«Синтез и антибактериальная активность биспиридиниевых солей на основе бифенила и дифенилового эфира»*, представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия диссертационного совета Д 24.1.092.01 при Федеральном бюджетном учреждении науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук.

Заведующий кафедрой

химии и технологии органического синтеза

ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический
университет имени Д. И. Менделеева»,

кандидат химических наук, доцент

07.10.2021 г



С.В. Попков

Подпись С.В. Попкова заверяю

Ученый секретарь РХТУ им. Д.И. Менделеева,



Калинина Н.К.

Сведения об официальном оппоненте

1. ФИО оппонента: Попков Сергей Владимирович

2. ученая степень и наименование отрасли науки, по которым им защищена диссертация: кандидат химических наук, 02.00.03 – Органическая химия

3. список публикаций оппонента за последние 5 лет:

1. Tsaplin G.V., Grishin S.S., Baberkina E.P., Popkov S.V., Talismanov V.S., Karmanova O.G., Zykova S.S. Investigation and optimization synthesis pathway of antibacterial drug ethonium // *Rasayan J. Chem.* – 2021. – Vol. 14, N3. – P. 1816-1820.
2. Talismanov V.S., Popkov S.V., Karmanova O.G., Zykova S.S., Shustov M.V., Zhuravleva L.A., Tokareva N.G. 3-(Imidazol-1-yl)propane-1,2-diol and 3-(1,2,4- triazol-1-yl)propane-1,2-diol: synthesis and their transformation to bioactive cyclic ketals // *Rasayan J. Chem.* – 2021. – Vol. 14, N3. – P. 1711-1716.
3. Glushkova M.A., Popkov S.V., Martsynkevich A.M., Burdeinyi M.L. Synthesis of β 2-Agonist Metabolites of 2-(4-Amino-3,5-Dichlorophenyl)-2-(Alkylamino)Ethanol and their Excretion with Urine in Comparison to the Initial Compounds // *Pharm. Chem. J.* – 2021. – Vol. 55, N 2. – P. 142-148.
4. Zykova S.S., Tsaplin G.V., Talismanov V.S., Bulatov I.P., Popkov S.V., Karmanova O.G. Antioxidant activity and acute toxicity of new N4-substituted 5-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,2,4-triazole-3-thiones and S-derivatives // *Int. J. Pharm. Res.* – 2021. - Vol. 13, № 1. – P. 309-313.
5. Глушкова М.А., Попков С.В., Марцынкевич А.М. Синтез и фармакокинетика 2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-2-(алкиламино)этанолов — структурных изомеров β 2-агонистов кленпроперола и кленпентерола // *Хим. фарм. журн.* – 2020. - Т. 54, № 7. - С. 15-20.
6. Glushkova M.A., Popkov S.V., Burdeinyi M.L. Synthesis of the β 2-Agonist Tulobuterol and Its Metabolite 4-Hydroxytulobuterol // *Rus. J. Org. Chem.* – 2020. - Vol. 56, N 3. – P. 390 -394.
7. Talismanov V.S., Popkov S.V., Zykova S.S., Karmanova O.G. Synthesis and fungicidal activity of substituted 1-[(1,3-dioxolan-4-yl)methyl]-1H-imidazoles and 1-[(1,3-dioxolan-4-yl)methyl]-1H-1,2,4-triazoles based on arylidene ketones // *Int. J. Pharm. Sci. Res.* – 2019. - Vol. 11, № 2. – P. 315-319.
8. Dutov M. D., Kachala V. V., Ugrak B. I., Korolev V. A., Popkov, S. V., Aleksanyan D. R., Rusina O. N., Aleksanyan, K. G, Koshelev V. N. Synthesis and fungicidal activity of new 4-hydroxy-6-trifluoromethyl-2-phenylindoles // *Mend. Communications.* - 2018. - Vol. 28, № 4. - P. 437-438.

9. Gazieva G. A., Nechaeva T. V., Kostikova N. N., Sigay N. V., Serkov S. A, Popkov S. V. Synthesis, S-alkylation, and fungicidal activity of 4-(benzylideneamino)thioglycolurils. // Russ. Chem. Bull. - 2018. - Vol. 67, № 6. - P. 1059-1064.
10. Dubovis M. V., Rudakov G.F., Kulagin A. S., Tsarkova K. V., Popkov S. V., Goloveshkin A. S., Cherkaev G.V. A new method of synthesis of substituted 1-(1H-imidazole-4-yl)-1H-1,2,3-triazoles and their fungicidal activity // Tetrahedron. - 2018. - Vol. 74, № 6. - P. 672-683.
11. Talismanov V.S., Popkov S. V., Zykova S.S., Karmanova O.G., Bondarenko S.A. Synthesis cytotoxic activities of substituted N-{4-[4-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-2-yl]phenyl}-N'-arylureas // J. Pharmaceutical Sciences and Research. – 2018. Vol. 10, N 1. P. 152-155.
12. Gazieva G. A., Anikina L. V., Nechaeva T. V, Pukhov S. A., Karpova, T.B, Popkov S. V; Nelyubina Y. V., Kolotyrkina N. G., Kravchenko A.N. Synthesis and biological evaluation of new substituted thioglycolurils, their analogues and derivatives. // Eur. J. Med. Chem. - 2017. - Vol. 140. - P. 141-154.

4. полное наименование организации, являющееся основным местом работы на момент написания отзыва: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева».

5. занимаемая должность: заведующий кафедрой химии и технологии органического синтеза факультета химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов

Заведующий кафедрой ХТОС ФГБОУ ВО
«Российский химико-технологический университет
имени Д. И. Менделеева»

кандидат химических наук, доцент

С.В. Попков

Подпись С.В. Попкова заверяю:

Ученый секретарь РХТУ им. Д.И. Менделеева



Н.К. Калинина

ОТЗЫВ
официального оппонента на диссертационную работу
ФРОЛОВА Никиты Андреевича,
выполненную на тему: «Синтез и антибактериальная активность биспиридиновых солей на основе бифенила и дифенилового эфира»
и представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия

Важной задачей, успешно решаемой современной органической химией, является синтез новых биологически активных веществ. Значительная часть современных синтетических исследований посвящена химии гетероциклов. Такой пристальный интерес обусловлен, с одной стороны, важной ролью физиологически активных эндогенных гетероциклических соединений, а с другой стороны, преобладанием среди применяемых лекарственных и агрохимических препаратов соединений, включающих в свой состав гетероциклический фрагмент. При анализе молекулярного строения широко применяемых лекарственных препаратов обнаружено, что в их состав часто входят так называемые «привилегированные медицинские структуры», чаще всего гетероциклические кольца с заместителями, обуславливающими высокую физиологическую активность соединений. К таким структурам относят пиридины, пиразолы, триазолы, изоксазолы, хинолины и др. С другой стороны, четвертичные аммониевые соли (ЧАС) являются одним из наиболее часто используемых классов дезинфицирующих средств, которые находят применение для борьбы с микроорганизмами, как в больницах, так и в быту, в пищевой промышленности, в сельском хозяйстве, благодаря их относительно низкой токсичности для человека и животных и широкому спектру противомикробного действия. Среди них четвертичные соли пиридиния и биспиридиния представляют важную группу химических веществ, например, *цетилпиридиний хлорид*, *октенидина дигидрохлорид*, широко применяемых в качестве биоцидов и обладающих сильным разрушающим действием даже при очень низких концентрациях по отношению к широкому спектру грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибов и некоторых вирусов. Данные соли могут применяться в медицинских целях (обработка кожи, ран, повязок, хирургических и зубоорудных инструментов и пр.). Также биспиридиновые соли широко применяются в качестве гербицидных препаратов,

например, *паракват*, проявляющий высокую токсичность для теплокровных при оральном поступлении.

Таким образом, разработка и развитие методов синтеза новых типов биспиридиновых солей (БПС), обладающих антибактериальной активностью, на основе которых впоследствии станет возможным создание новых медицинских препаратов отечественного производства, является **важной и актуальной задачей**.

Научная новизна диссертационного исследования заключается в следующем:

Разработаны подходы к синтезу БПС с нелинейными спейсерами на основе «бивалентных» ароматических систем (бифенила, дифенилового эфира, терфенила, 4 диоксибензолов), соединенных с пиридиновым ядром в орто-, мета- и пара-цепи, варьирующейся от 7 до 16 атомов углерода. Изучены их физико-химические и микробиологические свойства.

Проведен анализ зависимости микробиологической активности от структуры полученных веществ и выявлен ряд закономерностей: 1) при удалении заряженных друг от друга биоцидное действие увеличивалось у мета-замещенных солей в ряду спейсеров: фенил, БФ, терфенил (ТФ). Для соединений-лидеров всех полученных биспиридиновых солей с различными замещениями значения минимальной ингибирующей концентрации (МИК) близки . 2) самой высокой активностью по отношению к бактериям обладали пара-замещенные пиридиновые соли, в то время как мета- и орто-аналоги были менее эффективны в качестве биоцидов. 3) Оптимальные значения числа атомов углерода в алкильном «хвосте» составляют от 8 до 11 в цепи и варьировались в зависимости от длины биспиридиновой платформы – чем больше длина, тем меньше «хвост». 4) Противоион не оказывал существенного влияния на антимикробные свойства, но бромиды наиболее удобны в получении.

Практическая значимость работы определяется тем, что автором расширен класс катионных биоцидов, а именно бис-четвертичных аммониевых соединений, получено 74 новых соединения, ряд из которых обладает широким спектром антибактериального и противогрибкового действия. Соединения-лидеры показали большую активность одновременно с меньшей токсичностью по сравнению с современными коммерческими антисептиками и дезинфектантами. Также на

основе полученных биспиридиниевых солей были разработаны и исследованы новые лекарственные композиции, которые после ряда дополнительных испытаний возможно смогут заменить существующие коммерческие дезинфекционные средства.

Структура и объем работы. Диссертация построена традиционным образом и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, выводов, экспериментальной части, списка сокращений, списка цитируемой литературы, включающего 150 наименований. Работа изложена на 188 страницах машинописного текста, включает 18 таблиц, 39 рисунков и 22 схемы.

Литературный обзор логично построен и дает достаточно полное представления о четвертичных аммониевых соединениях (ЧАС) как биоцидах широкого спектра действия.

Обсуждение результатов представленного диссертационного исследования состоит из нескольких разделов. Первый раздел посвящён синтезу и микробиологическим исследованиям мета-замещенных биспиридиниевых солей на основе бифенила, дифенилового эфира и терфенила. Вторая часть посвящена синтезу и микробиологическим исследованиям орто- и паразамещенных биспиридиниевых солей на основе бифенила и дифенилового эфира. Третья часть работы посвящена синтезу и микробиологическим исследованиям биспиридиниевых солей на основе диоксибензолов. Четвертая часть посвящена микробиологическим исследованиям соединений-лидеров среди новых биспиридиниевых солей.

В большинстве случаев Н.А. Фролову удалось разработать простые эффективные методы получения новых мета-, орто- и пара-замещенных биспиридиниевых солей на основе нелинейных ароматических спейсеров (фенил, бифенил, дифениловый эфир, терфенил) с варьирующейся длиной алкильной цепи, изучить их физико-химические и микробиологические свойства.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, так как они получены с применением необходимых современных методов физико-химического анализа: ^1H - и ^{13}C - ЯМР спектроскопии, ВЭЖХ, ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения.

Апробация работы. Результаты работы автором докладывались на всероссийских и международных научных форумах.

Публикации. Основное содержание работы весьма полно отражено в 15 публикациях, и изложено в виде 5 статей и 1 обзора в рецензируемых зарубежных журналах, включенных в перечень ВАК, 1 патенте, 8 тезисах докладов на всероссийских и международных конференциях.

Замечания по работе сводятся к следующему:

1) Неясно, почему при оптимизации условий бромирования бифенила бромом в присутствии перекиси водорода фактически были опробованы только два соотношения реагентов (таблица 5, стр. 66), как и в случае конденсации пиридин-3-ола с 4,4'-дибромбифенилом по Ульману (таблица 6, стр. 68), без указания размера частиц гетерогенного катализатора - порошка меди или варьирования их размера;

2) Возникает вопрос, почему автор при алкилировании по Меншуткину биспиридиниевых платформ 7, 8, 9, а также 16, 17, 18, 19 в метилизобутилкетоне или в ацетонитриле, ограниченный их температурами кипения при атмосферном давлении, не попробовал провести процесс в автоклаве при более высокой температуре, что сократило бы время взаимодействия и возможно позволило бы увеличить выход диалкилбиспиридиниевых солей с терфениловым 13; или бифениловым спейсером 20, а также получить биспиридиниевые соли 21 в индивидуальном виде;

3) Автором выявлены некоторые закономерности связи «структура – антимикробная активность» в рядах биспиридиниевых солей, но при этом не был учтен вовсе, не рассчитан и не определен такой важный параметр как липофильность синтезированных соединений;

4) Заключение Фролова Н.А, о том, что в результате испытаний по отношению к клеточным линиям НЕК₂₉₃ и эритроцитам определена нефротоксичность и гемотоксичность соединений (стр. 164) являются преувеличением, в действительности определены значения цитотоксичности к указанным типам клеток. Перед выбором наиболее перспективных соединений для создания композиций и испытаний новых дезинфекционных составов необходимо определить их токсичность как оральную, так и внутрибрюшинную по отношению к крысам или мышам. Стоит отметить, что некоторые бис-аммонийные соли, такие

как *бензогексоний* или *тубокурарин* проявляют ганглиоблокирующие или миорелаксантные свойства и являются холинолитиками;

5) Вывод 6 желательно конкретизировать и привести наиболее перспективные соединения и их композиции для применения в качестве дезинфектантов;

б) В работе и в автореферате, встречаются пропущенные слова, опечатки, неточности и неудачные выражения, например, стр. 67, абзац 3, строка 3 «является частным случаем реакции Ульмана, которая заключается во взаимодействии арилгалогенидов с медными катализаторами», стр. 69, строка 4 снизу, «в следствии»; стр. 75, строка 5 снизу «он обладает сравнительно большей цитотоксичностью и сложным синтезом».

Сделанные замечания не снижают общей высокой оценки работы.

По результату рецензирования представленной к защите работы **Фролова Никиты Андреевича** можно сделать следующее заключение – диссертация является законченной научно-квалификационной работой, которая позволила решить задачу разработки простых, эффективных методов получения новых мета-, орто- и пара-замещенных биспиридиниевых солей на основе нелинейных ароматических спейсеров (фенил, бифенил, дифениловый эфир, терфенил) с варьирующейся длинной алкильной цепи, с целью получения потенциально перспективных биологически активных веществ, что имеет существенное значение для органической химии биологически активных веществ.

Материалы, приведенные в диссертации Фролова Н.А., представляют интерес для исследователей, работающих в области химии гетероциклических соединений, а также синтеза биологически активных веществ. С работой целесообразно ознакомить такие вузы и научные центры, как МГУ им. М.В. Ломоносова, СПб ГТИ (ТУ), РУДН, ИНЭОС РАН, НИОХ СО РАН, НИИНА им. Г.Ф. Гаузе, КИНТУ, Самарский ГТУ, РГНИМУ им. Н.И. Пирогова и др.

Рецензируемая диссертационная работа по тематике, объектам и методам исследования, представленным на защиту новым научным положениям соответствует паспорту заявленной специальности – 1.4.3 – Органическая химия, по п. 1 «Выделение и очистка новых соединений», по п. 3. «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул», по п. 7 «Выявление закономерностей типа «структура – свойство». Диссертационная работа по новизне, практической

значимости, достоверности результатов и обоснованности выводов удовлетворяет всем требованиям «Положения о порядке присуждения учёных степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями Постановлений Правительства РФ от: 21.04.2016 г. № 335; 02.08.2016 г. № 748; 29.05.2017 г. № 650; 20.03.2021 г. № 426), а ее автор **Фролов Никита Андреевич**, безусловно заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Официальный оппонент

Заведующий кафедрой Химии и технологии органического синтеза» ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева» кандидат химических наук, доцент



Попков Сергей Владимирович

19 ноября 2021 г.

Подпись С.В. Попкова заверяю

Ученый секретарь РХТУ им. Д.И. Менделеева,

ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева»
125047 Москва А-47, Миусская пл., 9.
Тел./факс: +7(495) 496-60-58, E-mail: popkov.s.v@muctr.ru



Калинина Н.К.