

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.092.01 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
НАУКИ ИНСТИТУТА ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. Н. Д. ЗЕЛИНСКОГО
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
НАУК**

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 08.12.2021 г. № 15

О присуждении Фролову Никите Андреевичу (гражданину Российской Федерации) ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Синтез и антибактериальная активность биспиридиниевых солей на основе бифенила и дифенилового эфира» по специальности 1.4.3 (Органическая химия) принята к защите 4 октября 2021 г., протокол № 04, диссертационным советом 24.1.092.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН), возобновленного 24 сентября 2021 года в соответствии с приказом № 964/нк.

Соискатель Фролов Никита Андреевич 1995 года рождения, в 2017 году окончил фармацевтический факультет Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова, диплом специалиста №107718 0534413. Проходит обучение в аспирантуре ИОХ РАН с 15 сентября 2017 года по 15 сентября 2021 года. В настоящее время работает инженером-исследователем в Лаборатории химии углеводов и биоцидов №21 им. академика Н. К. Кочеткова ИОХ РАН.

Диссертация выполнена в ИОХ РАН; научный руководитель — доктор химических наук Верещагин Анатолий Николаевич, заведующий Лабораторией химии углеводов и биоцидов №21 им. академика Н. К. Кочеткова ИОХ РАН.

Официальные оппоненты:

Коршун Владимир Аркадьевич (доктор химических наук, заведующий лабораторией молекулярного дизайна и синтеза Института биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН);

Попков Сергей Владимирович (кандидат химических наук, доцент, заведующий кафедрой химии и технологии органического синтеза Российского химико-технологического университета имени Д. И. Менделеева)

дали **положительные отзывы** на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН в своем **положительном заключении**, подписанном Колдобским Андреем Борисовичем (доктор химических наук, ведущий научный сотрудник Лаборатории тонкого органического синтеза), указал, что диссертационная работа Н. А. Фролова по поставленным задачам, уровню их решения и научной новизне полученных результатов полностью удовлетворяет требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842), а ее автор, Фролов Никита Андреевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается близостью тематик научных работ: диссертационная работа относится к областям методологии органического синтеза, изучению свойств биологически активных (а именно антибактериальных и противогрибковых) веществ.

На автореферат поступило 3 положительных отзыва: от д.х.н. Е. К. Белоглазкиной (профессор кафедры органической химии МГУ им. М. В. Ломоносова), к.х.н. П. В. Бузина (директор по исследованиям и разработкам лаборатории «Геосплит», инновационный центр «Сколково»), к.х.н. С. В. Сапожникова (научный сотрудник НОЦ фармацевтики ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»). Изложенные замечания по работе не носят принципиального характера, относятся к оформлению автореферата, наличию опечаток и неполноте описания методик проведения синтеза. Все недостающие в автореферате сведения содержатся в тексте диссертации и публикациях по теме диссертации.

В дискуссии приняли участие: д.х.н. В. А. Коршун (заведующий лабораторией молекулярного дизайна и синтеза Института биоорганической химии им. академиком М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН), д.х.н. Г. А. Газиева

(ведущий научный сотрудник лаб. № 19), член-корр. РАН А. О. Терентьев (заведующий лаб. № 13), д.х.н. В. З. Ширинян (ведущий научный сотрудник лаб. № 3), д.х.н., проф. Ю. В. Томилов (заведующий лабораторией лаб. № 6), д.х.н., проф. С. Г. Злотин (заведующий лабораторией лаб. № 11), д.х.н., проф. А. И. Усов (главный научный сотрудник лаб. №52).

Соискатель имеет **20 публикаций**, в том числе **15 опубликованных работ по теме диссертации**, из которых **6 статей в рецензируемых журналах**, **1 патент** и **8 тезисов докладов** на всероссийских и международных конференциях.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. A. N. Vereshchagin, N. A. Frolov, V. Y. Konyuhova, K. A. Hansford, M. P. Egorov / Synthesis and microbiological properties of novel bis-quaternary ammonium compounds based on 4,4'-oxydiphenol spacer // *Mendeleev Communications*, **2019**, 29(5), 523-525. Doi: 10.1016/j.mencom.2019.09.015

2. A. N. Vereshchagin, A. M. Gordeeva, N. A. Frolov, P. I. Proshin, K. A. Hansford, M. P. Egorov / Synthesis and Microbiological Properties of Novel Bis-Quaternary Ammonium Compounds Based on Biphenyl Spacer // *European Journal of Organic Chemistry* **2019**, 26, 4123-4127. Doi: 10.1002/ejoc.201900319

3. A. N. Vereshchagin, N. A. Frolov, V. Y. Konyuhova, E. O. Dorofeeva, K. A. Hansford, M. P. Egorov / Synthesis and biological evaluation of novel bis-quaternary ammonium compounds with p-terphenyl spacer // *Mendeleev Communications* **2020**, 30(4), 424-426. Doi: 10.1016/j.mencom.2020.07.006

4. A. N. Vereshchagin, N. A. Frolov, V. Y. Konyuhova, E. A. Kapelistaya, K. A. Hansford, M. P. Egorov / Investigations into the structure–activity relationship in gemini QACs based on biphenyl and oxydiphenyl linker // *RSC Advances* **2021**, 11(6), 3429-3438. Doi: 10.1039/D0RA08900A

5. A. N. Vereshchagin, N. A. Frolov, K. S. Egorova, M. M. Seitkalieva, V. P. Ananikov / Quaternary Ammonium Compounds (QACs) and Ionic Liquids (ILs) as Biocides: From Simple Antiseptics to Tunable Antimicrobials // *International Journal of Molecular Sciences* **2021**, 22(13), 6793. Doi: 10.3390/ijms22136793

6. N. A. Frolov, K. A. Fedoseeva, K. Hansford, A. N. Vereshchagin / Novel phenyl based bis-quaternary ammonium compounds as broad-spectrum biocides // *ChemMedChem*, Accepted, **2021**. Doi: 10.1002/cmdc.202100284

7. A. N. Vereshchagin, N. A. Frolov, M. P. Egorov / Dimeric pyridinium quaternary salts, having biocidal action // RU2689419, 2019.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Разработаны подходы к синтезу биспиридиновых с нелинейными спейсерами на основе «бивалентных» ароматических систем, соединенных с пиридиновым ядром в орто-, мета- и пара-положениях по отношению к атому азота, а также с различной длиной алкильной цепи, варьирующейся от 7 до 16 атомов углерода. **Изучены** их физико-химические и микробиологические свойства.

Расширен класс катионных биоцидов (а именно бис-четвертичных аммониевых соединений) более чем 70 соединениями, 80% из которых обладают 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 биспиридиновых солей были **разработаны** и исследованы новые варианты лекарственных композиций, которые смогут впоследствии заменить существующие коммерческие санитайзеры.

Проведен анализ зависимости микробиологической активности от структуры полученных веществ. Установлен ряд закономерностей: 1) При удалении заряженных атомов азота друг от друга биоцидное действие увеличивалось. Так, активность росла у мета-замещенных солей в ряду спейсеров: фенил, бифенил, терфенил. Однако, соединения-лидеры среди всех полученных биспиридиновых солей с различными замещениями были примерно одинаковы по значениям минимальной ингибирующей концентрации для всех спейсеров. 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) Оптимальный промежуток длины хвоста составил от 8 до 11 атомов углерода в цепи и варьировался в зависимости от длины биспиридиновой платформы – чем больше длина, тем меньше хвост. 4) Противоион не оказывал существенного влияния на активность, но бромиды были самыми удобными в получении.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

Разработан подход к синтезу орто-, мета-, и пара-замещенных биспиридиниевых солей на основе ароматических спейсеров (бифенила, дифенилового эфира, терфенила, диоксибензолов). **Определена** зависимость микробиологической активности полученных соединений от их структуры.

Применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использованы

- ЯМР-спектроскопия;
- масс-спектрометрия;
- ИК-спектроскопия;
- традиционные экспериментальные методики органической химии.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

Разработаны лекарственные композиции на основе полученных биспиридиниевых солей, обладающих широким спектром антибактериального и противогрибкового действия, низкой токсичностью, не вызывающие бактериальной резистентности, и превосходящие по своей микробиологической активности современные коммерческие антисептики и дезинфектанты.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Экспериментальные работы выполнены на высоком уровне, анализ полученных продуктов проводился на современном сертифицированном оборудовании. Для подтверждения строения и чистоты полученных продуктов использован комплекс современных физико-химических методов анализа, таких как спектроскопия ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C , масс-спектрометрия, ИК-спектроскопия и высокоэффективная жидкостная хроматография. Используются современные системы сбора и обработки научно-технической информации: электронные базы данных Reaxys (Elsevier), SciFinder (Chemical Abstracts Service) и Web of Science (Thomson Reuters), а также полные тексты статей, монографий и книг.

Теоретическая интерпретация полученных экспериментальных данных согласуется с литературными данными по четвертичным аммониевым соединениям, родственными обнаруженным и исследованным в настоящей работе.

Личный вклад соискателя заключается в получении, выделении и очистке всех обсуждаемых в диссертации соединений. Автор принимал участие в установлении строения полученных соединений с помощью физико-химических и спектральных методов анализа, обрабатывал и интерпретировал полученные результаты. Соискатель производил поиск, анализ и обобщение литературных данных, участвовал в постановке задач, обсуждении полученных результатов и написании статей, обзоров и патентов.

Диссертационный совет пришёл к выводу о том, что диссертация представляет собой научно-квалификационную работу, в которой решена научная задача, имеющая принципиальное значение для органической химии, а именно разработан подход к синтезу разно замещённых биспиридиновых солей на основе ароматических спейсеров, обладающих широким спектром антибактериальной активности. Таким образом, диссертационная работа соответствует критериям, установленным в п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, и диссертационный совет принял решение присудить Фролову Никите Андреевичу учёную степень кандидата химических наук по специальности 1.4.3 — органическая химия.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 12 докторов наук по специальности 1.4.3 – органическая химия рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение учёной степени 18, против присуждения учёной степени нет, недействительных бюллетеней нет.

Председатель

диссертационного совета академик РАН М. П. Егоров

Ученый секретарь

диссертационного совета д.х.н. Г. А. Газиева

8 декабря 2021 г.



*Подписи М. П. Егорова и
Г. А. Газиевой завфено
Ученый секретарь ЦОХ РАН
к.х.н. И. Н. Корнилова*