

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

экспертной комиссии диссертационного совета

Комиссия диссертационного совета 24.1.092.01 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата химических наук при ИОХ РАН в составе д.х.н., проф. Злотин С. Г. (председатель), д.х.н., проф. РАН. Ракитин О. А., д.х.н. Ферштат Л. Л., рассмотрев диссертацию и автореферат диссертации **Фролова Никиты Андреевича «Синтез и антибактериальная активность биспиридиновых солей на основе бифенила и дифенилового эфира»**, (научный руководитель – д.х.н., Верещагин А. Н.), представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 - органическая химия, установила:

Диссертационная работа Фролова Н. А. «Синтез и антибактериальная активность биспиридиновых солей на основе бифенила и дифенилового эфира» посвящена решению задач, представляющих несомненный научный и практический интерес.

Актуальность. Четвертичные аммониевые соли (ЧАС) являются одним из наиболее часто используемых классов дезинфицирующих средств, которые находят применение в больницах, для обработки воды, текстильной, лакокрасочной и пищевой промышленности, благодаря их относительно низкой токсичности для человека и животных и широкого спектра противомикробного действия. Среди них четвертичные соли пиридиния и биспиридиния представляют важную группу химических веществ, широко применяемых в качестве биоцидов и обладающих сильным разрушающим действием даже при очень низких концентрациях на широкий спектр грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибов и некоторых вирусов. Данные соли могут применяться в медицинских целях при контакте с кожей человека (обработка кожи, ран, повязок, хирургических и зубоврачебных инструментов и пр.).

Современная пандемия COVID-19 увеличила спрос на дезинфицирующие средства, с целью сдерживания распространения

инфекции. Однако, повсеместное использование антисептических средств может привести к развитию бактериальной резистентности, что ставит под угрозу их эффективность в будущем. Таким образом, создание новых высокоэффективных антисептиков и дезинфектантов, обладающих широким спектром противогрибкового, антибактериального и противовирусного действия при низкой токсичности и экономичности производства, является крайне актуальной задачей на текущий момент.

Диссертационная работа направлена на разработку и развитие методов синтеза новых типов биспиридиниевых солей (БПС), обладающих антибактериальной активностью, на основе которых впоследствии станет возможным расширить спектр медицинских препаратов отечественного производства.

Научная новизна и практическая значимость работы заключаются в следующем:

- Разработаны подходы к синтезу БПС с нелинейными спейсерами на основе «бивалентных» ароматических систем (бифенила, дифенилового эфира, терфенила, диоксобензолов) соединенных с пиридиниевым 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 бисчетвертичных аммониевых соединений) 77 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 биспиридиниевых 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 биспиридиниевых солей в ряду спейсеров: фенил, бифенил, терфенил. Однако, соединения-лидеры среди всех полученных биспиридиниевых солей с различными замещениями были примерно одинаковы по значениям минимальной ингибирующей концентрации (МИК) для всех спейсеров. 2) Самой высокой активностью по отношению к бактериям обладали *пара*-замещенные пиридиниевые 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 бипиридиниевой платформы – чем больше длина, тем меньше хвост. 4) Противоион не оказывал существенного влияния на активность, но бромиды были самыми удобными в получении.

Степень достоверности. Степень достоверности обеспечивается проведением экспериментальных работ и спектральных исследований синтезированных соединений на современном сертифицированном оборудовании, обеспечивающем получение надежных данных. Состав и структура соединений, обсуждаемых в диссертационной работе, подтверждены данными ЯМР ¹H, ¹³C, ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии.

Личный вклад соискателя. 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 патента.

Опубликованные материалы и автореферат **полностью отражают основное содержание работы.**

Диссертация отвечает требованиям, предъявляемым ВАК к работам на соискание степени кандидата химических наук, и может быть представлена к защите по специальности 1.4.3 – органическая химия.

Таким образом, соискатель имеет 15 публикаций по теме диссертации. Из них **6 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК**, 1 патент, полученный на территории РФ, и 8 тезисов на всероссийских и международных конференциях.

Исходя из вышеизложенного, можно утверждать, что по актуальности, объему, уровню выполнения, новизне полученных результатов диссертационная работа «Синтез и антибактериальная активность биспиридиниевых солей на основе бифенила и дифенилового эфира» Фролова Н. А. соответствует критериям пункта 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, является научно-квалификационной работой. Экспертная комиссия рекомендует диссертационную работу Фролова Н. А. к защите на диссертационном совете ИОХ РАН 24.1.092.01 по присуждению ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия.

Рекомендуемые официальные оппоненты (Коршун Владимир Аркадьевич, д.х.н., заведующий лаборатории молекулярного дизайна и синтеза ФГБУН Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН. и Попков Сергей Владимирович, к.х.н., доцент, заведующий кафедры химии и технологии органического синтеза Российского химико-технологического университета имени Д. И. Менделеева) и ведущая организация (Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений имени А.Н. Несмеянова Российской академии наук) выбраны соответственно профилю диссертационной работы.

Решение диссертационного совета о приеме к защите кандидатской диссертации Фролова Н. А. по теме «Синтез и антибактериальная активность

биспиридиниевых солей на основе бифенила и дифенилового эфира»
принято 4 октября 2021 года на заседании диссертационного совета
24.1.092.01.

д.х.н., проф. Злотин С. Г.

д.х.н., проф. Ракитин О. А.

д.х.н. Ферштат Л. Л.

Подписи д.х.н., проф. Злотина С. Г., д.х.н., проф. Ракитина О. А., д.х.н.
Ферштата Л. Л. заверяю

Ученый секретарь ИОХ РАН, к.х.н.



И. К. Коршевец

4 октября 2021