

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный  
технологический институт (технический университет)»

 А.П. Шевчик

«02» сентября 2015 г.

### ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертацию **НИКИТИНОЙ П.А.** на тему  
**«Синтез, особенности строения и некоторые свойства 5-карбонилзамещённых  
1-гидроксиимидазолов»,**  
представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук  
по специальности 02.00.03 – органическая химия

Диссертационная работа П.А. Никитиной посвящена синтезу и изучению строения и свойств 5-карбонилзамещённых производных 1-гидроксиимидазола. Известно, что производные 1-гидроксиимидазола обладают разнообразной биологической активностью. Многообразие способов построения гетероциклического остова 1-гидроксиимидазола позволяет вводить различные заместители в любое из четырех свободных положений гетерокольца, что дает возможность конструировать на его основе новые молекулы с полезными свойствами, в том числе – обладающие биологической активностью. Этим, главным образом, и обусловлен интерес к фрагменту 1-гидроксиимидазола как к объекту медицинской химии.

**Актуальность диссертационного исследования** П.А. Никитиной связана с тем, что в нём не только расширены ряды производных 1-гидроксиимидазола с карбонильной функцией в 5-положении кольца, но и изучена прототропная таутомерия этих соединений, а также их способность образовывать водородные связи и выступать в качестве лигандов в процессах комплексообразования. Изучение прототропии, водородных связей и координационных взаимодействий важно не только с теоретической точки зрения, но и имеет значение в дизайне новых лекарственных субстанций. Поставленные автором **цели работы** и **сделанный выбор объектов исследования** вполне обоснованы.

Представленная работа имеет традиционное построение. Она состоит из введения, трёх глав – литературного обзора, обсуждения результатов и экспериментальной части, выводов и списка литературы (164 наименования). Диссертация изложена на 188 страницах и включает 27 таблиц, 42 рисунка и 25 реакционных схем.

Во «Введении» обоснована актуальность темы и сформулированы основные цели диссертационной работы.

Глава 1 «Литературный обзор. Методы синтеза и физико-химические свойства 1-гидроксиимидазолов, 3-оксидов имидазола и их бензаннелированных аналогов» опирается на детальный анализ 145 публикаций (занимает 53 страницы), дает адекватное представление о текущем состоянии дел и проблемах в данной области химии и позволяет обосновать основные цели и задачи исследования.

В главе 2 «Обсуждение результатов» логично изложены результаты собственных исследований диссертанта. В результате работы П.А. Никитина синтезировала и полностью охарактеризовала порядка 50 ранее не описанных соединений. Несмотря на то, что большая часть этих соединений была получена по стандартным методикам, их синтезы довольно трудоемки и в некоторых случаях были сопряжены с необходимостью времязатратной хроматографической очистки.

Получив достаточно большой массив потенциально биологически активных производных 1-гидроксиимидазола, особое внимание диссертант уделила изучению их тонкого строения, а именно, прототропной таутомерии и способности к водородному связыванию. Исследования строения включали в себя синтезы модельных соединений, установление преобладающих таутомерных форм в растворах и твердой фазе, выявление закономерностей в преобладании определённого таутомера в зависимости от структурных (вариация заместителей) и внешних (переход от твердого состояния к раствору, вариация растворителя,) факторов. Для этих целей были применены современные физико-химические методы анализа, включая рентгеноструктурный анализ (РСА), ИК-спектроскопию, спектроскопию ядерного магнитного резонанса (ЯМР) на ядрах водорода и углерода, а также методы двумерной ЯМР-спектроскопии.

В главе 3 «Экспериментальная часть» подробно описаны методики синтезов некоторых исходных соединений, а также целевых структур. Строение и



индивидуальность полученных соединений убедительно доказаны с помощью спектроскопии ЯМР, масс-спектрометрии, ИК-спектроскопии и элементного анализа. Структура 4 соединений была однозначно установлена методом РСА. В таком сочетании **достоверность экспериментальных данных** не вызывает сомнений.

В «Выводах» подытожены основные результаты выполненного исследования.

**Научная новизна исследования и значимость для науки полученных результатов** сводится к тому, что проведённое исследование обогатило новыми фундаментальными данными химию производных имидазола, а именно:

1. Разработаны методы синтеза 5-карбонил-2-(3-хроменил)- и 2-(2-гидроксифенил)-1-гидроксиимидазолов и синтезированы новые производные в указанных рядах.

2. Изучена прототропная таутомерия 5-карбонил-1-гидроксиимидазолов и выявлены закономерности в преобладании определённой таутомерной формы в зависимости от структурных и внешних факторов.

3. Впервые получены и охарактеризованы магниевые комплексы 5-карбонил-1-гидроксиимидазолов

**Практическая значимость выводов и рекомендаций диссертации** заключается в том, что ряд синтезированных структур может рассматриваться в качестве потенциальных ингибиторов интегразы ВИЧ1. Среди проявивших биологическую активность отобраны структуры для дальнейшей оптимизации.

**Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений**, сформулированных в диссертации, обеспечена использованием для доказательства строения и индивидуальности синтезированных соединений, установления положения таутомерного равновесия в растворах и таутомерной формы в кристаллическом состоянии комплекса современных физико-химических методов исследования – двумерной,  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии, ИК спектроскопии и РСА; для установления состава и расчета констант устойчивости магниевых комплексов – метода спектрофотометрического титрования с использованием пакета программ ReactLab EQUILIBRIA.

По материалам диссертации опубликованы 2 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК, причем 1 из них – в престижном международном научном

журнале, индексируемом в библиографических базах «WEB of Science» и «Scopus». Результаты работы апробированы на 7 российских и международных научных конференциях. Автореферат и публикации по диссертации адекватно и полностью отражают ее содержание.

Как и любое объемное научное исследование, рецензируемая работа не свободна от недостатков. Прежде всего следует высказать замечания по существу обсуждаемого материала.

1) При безусловной достоверности экспериментальных данных о положении таутомерного равновесия в ряду соединений **9-11** приведенные диссертантом объяснения этих данных дискуссионны (здесь и далее нумерация соединений – по автореферату). Так, аргументы, высказанные в пользу преобладания N-оксидной таутомерной формы соединения **11** в дейтерохлороформе (с. 77 диссертации, с. 7 автореферата), в равной мере справедливы и для соединений **9** и **10**. При этом не рассмотрено влияние структурных факторов на устойчивость альтернативной N-гидроксидной формы в этом ряду соединений.

2) Так как в работе в числе прочего речь идёт и о создании биологически активных соединений, более того, о конструировании мишень-специфичных препаратов, было бы логично при планировании синтеза таких соединений опираться не только на подобие синтезируемых структур структурам эффективных препаратов, но и на результаты предварительного компьютерного дизайна активной структуры, например, с помощью докинг-анализа.

Имеется ряд замечаний по оформлению диссертации.

1) При рецензировании работы вызывает определенное неудобство несовпадение нумерации соединений в диссертации и автореферате.

2) Формулировки некоторых выводов не вполне удачны и излишне пространны. Так, в выводе № 1 выражение «карбонильная группа различной природы» терминологически небрежно. В выводе № 3 первое предложение может быть опущено без ущерба для смысла. Здесь же формулировка «в случае стабилизированной плоской структуры» делает второй пункт вывода не самостоятельным, требующим дополнительных пояснений, а выражение «в отсутствие сильных протонодонорных свойств растворителя» может быть понято



таким образом, что у одного и того же растворителя эти свойства могут как присутствовать, так и отсутствовать.

3) При изложении результатов РСА (с. 78-82 диссертации) для облегчения восприятия информации следовало бы привести структурные формулы таутомеров.

4) В диссертации встречается досадный технический брак: почти везде проставлены точки в конце заголовков; в библиографических описаниях источников проставлены точки перед двойной косой чертой; в ряде случаев отсутствуют необходимые пробелы между символами; имеются неточности в номенклатурной символике (апострофы (надстрочные запятые) при цифровых локантах вместо штрихов, неверное и вариативное обозначение «обозначенного» и «добавленного» водородов в названиях соединений); имеются пунктуационные ошибки; есть ошибки в реакционных схемах в «Литературном обзоре» (с. 17, получение соединения **31**; с. 22, получение соединения **53**; с. 25, внизу; с. 31, верхняя схема; с. 33, верхняя схема); рисунок 7 (с. 75) в чёрно-белом варианте не читаем; сольватные молекулы метанола названы «сольватированными» (с. 80); КССВ  $^3J$  для соединения **32** обозначена как  $J_1$  (с. 92); ошибочна ссылка на рис. 24 на с. 98; неправильно обозначена группа N–O на с. 109; не понятно, что ещё, кроме кислорода, присутствует в координационной сфере магния на рис. 41 (с. 117); не указана марка дифрактометра для РСА комплекса **52** (с. 128).

Высказанные замечания и пожелания не умаляют несомненных достоинств рецензируемой диссертации и не снижают её общей добротности. Отмеченные технические погрешности неизбежны в столь объёмной и насыщенной информацией работе. В целом она хорошо оформлена, написана профессиональным языком и практически не содержит «шумовой» информации.

Содержание диссертации полностью отражено в автореферате и имеющихся публикациях. Результаты диссертации П.А. Никитиной представляют научный и практический интерес и могут быть рекомендованы к использованию в следующих организациях: Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (Москва); Институте элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН (Москва); Новосибирском Институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН (Новосибирск); Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН (Екатеринбург); Санкт-Петербургском государственном технологическом

институте (техническом университете) (Санкт-Петербург); Уральском федеральном университете им. первого президента России Б.Н. Ельцина (Екатеринбург); Химическом факультете МГУ им. М.В. Ломоносова (Москва).

По тематике, методам и объектам исследования, предложенным новым научным положениям диссертация «Синтез, особенности строения и некоторые свойства 5-карбонилзамещённых 1-гидроксиимидазолов» **соответствует паспорту заявленной специальности научных работников 02.00.03 – органическая химия** в части: «выделение и очистка новых соединений» и «выявление закономерностей типа «структура-свойство». По актуальности, новизне, уровню выполнения, объёму, научной и практической ценности полученных результатов диссертация отвечает всем требованиям «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (пункты 9-14). Автор диссертационного исследования П.А. Никитина **заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.**

Диссертационная работа П.А. Никитиной была заслушана и обсуждена на расширенном заседании кафедры химической технологии органических красителей и фототропных соединений с участием сотрудников кафедры органической химии, кафедры химической технологии органических соединений азота и лаборатории молекулярной фармакологии Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета), протокол № 8 от 6 июля 2015 г.

Заведующий кафедрой химической технологии органических красителей и фототропных соединений ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)» доктор химических наук, профессор \_\_\_\_\_

 С.М. Рамш

« 1 » сентября 2015 г.

Ректор \_\_\_\_\_



*С.М. Рамш*

*Шевчик*