

## ОТЗЫВ

официального оппонента о диссертационной работе **Полины Андреевны Никитиной** на тему «Синтез, особенности строения и некоторые свойства 5-карбонилзамещённых 1-гидроксиимидазолов», представленной на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Диссертационная работа П.А. Никитиной является достойным продолжением и развитием цикла работ, проводимых под руководством профессора В.П. Перевалова, по 1-гидроксиимидазолам. В предыдущих исследованиях были четко разработаны принципы синтеза соединений такого класса. Это послужило хорошей основой для развития дальнейших исследований. Постановка задач рецензируемой диссертационной работы диктуется постоянно актуальной необходимостью поиска новых эффективных биологически активных соединений (особенно обладающих анти-ВИЧ активностью). Полифункциональные N-гидроксиимидазолы в силу своих структурных особенностей служат отличными лигандами для комплексообразования. Это особенно важно с учётом того, что одним из направлений ингибирования интегразы ВИЧ является комплексообразование с катионами магния, находящимися в её активном центре. Для изучения комплексообразования совершенно необходимы детальные физико-химические исследования, включающие, прежде всего, изучение прототропной таутомерии 1-гидроксиимидазолов и их координационной способности, тем более, что возможность существования 1-гидроксиимидазолов в двух формах прототропных таутомеров изучена недостаточно.

Для выполнения поставленной задачи потребовалась большая подготовительная работа. Дело в том, что физико-химические исследования таутомерных превращений (особенно спектральными методами), помимо исходных соединений, требуют синтеза закреплённых моделей таутомерных форм. Эта трудоёмкая работа была успешно выполнена в рамках диссертации. Так, были синтезированы и детально охарактеризованы новые производные 2-фенил-, 2-(3-хроменил)- и 2-(2-гидроксифенил)-1-гидроксиимидазола с карбонильными группами различной природы в положении 5 имидазольного цикла. Среди модельных соединений следует отметить N-метоксипроизводные и N-оксиды имидазола. Полученная синтетическая база создала основу для детальных спектральных исследований.

Для исследования прототропной таутомерии в растворах были широко использованы данные спектров ЯМР, а в твердом состоянии – данные ИК спектров и РСА. Здесь сразу следует отметить высокую квалификацию П.А. Никитиной, наглядно продемонстрированную четким и корректным анализом спектральных данных. На

основе этих исследований удалось выявить закономерности в преобладании той или иной таутомерной формы в зависимости от структуры соединений и внешних факторов. Так, было обнаружено, что 1-гидрокси-2-фенилимидазолы с карбонильной группой в положении 5 в апротонных растворителях и в твёрдом состоянии существуют в виде N-гидрокситаутомеров. Для 1-гидрокси-2-(3-хроменил)имидазолов наблюдается иная картина – N-оксидная форма преобладает в растворах в случае стабилизированной плоской структуры и в кристаллическом состоянии. При этом также были выявлены определённые требования к растворителям, которые не должны обладать сильными протонодонорными свойствами. Особый случай влияния растворителей на реализацию той или иной таутомерной формы обнаружен для и 1-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)имидазолов. Если в  $CDCl_3$  они существуют в виде N-гидрокситаутомера, то при переходе к полярному апротонному ДМСО наблюдается превращение в N-оксидную форму. В твёрдом состоянии существует 1-гидрокситаутомер.

Синтезированные и детально исследованные производные 5-карбонилзамещённых 1-гидроксиимидазолов были использованы в качестве лигандов для получения комплексов с магнием. Такие комплексы были впервые успешно синтезированы в работе и методом спектрофотометрического титрования оценены константы их устойчивости. Автором также было установлено, что комплексообразование происходит в N-оксидной форме по хелатному центру с участием карбонильной группы.

Для поиска новых соединений в этом ряду, обладающих потенциальной анти-ВИЧ активностью, потребовалась дополнительная синтетическая работа, связанная с необходимостью учёта специфических структурных особенностей. Так, помимо наличия хелатного центра, в молекуле потенциального ингибитора интегразы ВИЧ-1 должны содержаться объёмные гидрофобные заместители, которые могут обеспечить эффективное связывание препарата с активным центром фермента. Поэтому в диссертации абсолютно логично был впервые разработан синтез шести соединений ряда 1-гидрокси-2-(3-хроменил)имидазолов и пяти соединений ряда 1-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)имидазолов, каждое из которых содержало в молекуле гидроксифторфенильный заместитель. Учитывая специфическое фармакофорное влияние фторных заместителей, выбор автором именно таких моделей следует считать разумным и вполне оправданным. При детальных биологических исследованиях среди этих полученных структур было обнаружено соединение, обладающее искомой активностью.

Диссертация написана в классическом стиле. Обсуждению собственных результатов предпослан литературный обзор по методам синтеза и физико-химическим свойствам 1-гидроксиимидазолов, 3-оксидам имидазолов и их бензаннелированных аналогов. Помимо полноты обобщенного литературного материала, хочется отметить аналитический характер обзора, пристальное внимание к механизмам описываемых процессов и очень хороший грамотный язык. Всё это свидетельствует о высокой научной квалификации Полины Андреевны Никитиной. Обзор может быть рекомендован для публикации в научных журналах.

Таким образом, П.А. Никитиной на высоком экспериментальном и теоретическом уровне выполнено цельное, завершённое исследование, которое вносит существенный вклад в химию, физическую и медицинскую химию производных имидазола.

Работа выполнена очень тщательно, а уровень обсуждения и качество полученных результатов не оставляют возможности для каких-либо серьёзных замечаний по выполненной работе. Отмеченные недостатки носят чисто редакционный характер:

1. В русскоязычной химической литературе перечисление заместителей в молекуле должно быть сделано в соответствии с русским алфавитом. В связи с этим, видимо, соединения следует называть, например не 2-фенил-1-гидроксиимидазолы, а 1-гидрокси-2-фенилимидазолы (с.112). Аналогичное замечание применимо к с. 74, 116, 119, 123.
2. Следует отметить отсутствие для ряда соединений данных элементного анализа (в подавляющем большинстве такие данные приведены). Приведённые при этом масс-спектральные данные могли бы заменить элементный анализ только в случае использования масс-спектрометрии высокого разрешения. Удивительно, что эти данные почему-то относятся к некоторым вполне стабильным неопианным кристаллическим веществам (экспериментальная часть, с. 149-153, 155-159, 164-169).
3. В работе есть некоторые редкие неудачные стилистические выражения, например: написано «спектры снимали», вместо необходимого «спектры регистрировали».

Естественно, эти мелкие замечания ни в коей мере не снижают ценности и значимости выполненной работы и прекрасного впечатления о ней.

Автореферат и публикации (в журналах, включённых в список ВАК) полно и правильно отражают содержание диссертации.

По тематике, методам и объектам исследования, предложенным новым научным положениям диссертационная работа П.А. Никитиной соответствует паспорту специальности научных работников 02.00.03 – Органическая химия – в части: «выделение и очистка новых соединений» и «выявление закономерностей типа «структура-свойство».

По всем параметрам: научному уровню, практической и научной значимости полученных результатов и их новизне исследование, выполненное П.А. Никитиной полностью соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, пункты 9-14) к работам по специальности 02.00.03 – органическая химия. В работе поставлена и успешно выполнена задача разработки методов синтеза и получения новых производных 1-гидроксиимидазола, необходимых для изучения прототропной таутомерии, а также в качестве потенциальных ингибиторов интегразы ВИЧ. Автор работы – Полина Андреевна Никитина, безусловно, заслуживает присуждения ей искомой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Ведущий научный сотрудник  
кафедры органической химии  
химического факультета МГУ  
им. М.В. Ломоносова, доктор  
химических наук, профессор

Юровская Марина Абрамовна  
119991, Москва, Ленинские  
горы, дом 1, строение 3  
(+7) (495) 939-53-76  
e-mail: [yumar@org.chem.msu.ru](mailto:yumar@org.chem.msu.ru)

Декан химического факультета  
МГУ, академик РАН, профессор



Дукин