

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

Никитиной Полины Андреевны

на тему «Синтез, особенности строения и некоторые свойства 5-карбонилзамещенных 1-гидроксиимидазолов»,

представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – «Органическая химия»

Актуальность работы. Гетероциклические соединения играют особую роль в поиске новых биологически активных веществ, что способствует развитию препаративно-удобных и доступных методов синтеза новых или ранее известных фармакофорных фрагментов.

Производные имидазола являются ценными синтонами в синтезе различных химико-фармацевтических препаратов. Разработка новых методов, позволяющих варьировать заместители в любом положении гетероцикла, в частности в молекуле 1-гидроксиимидазолов позволят расширить уже существующие библиотеки биологически-активных соединений.

С развитием современной фармацевтической химии, стало очевидно, что зачастую биологически-активные свойства соединения напрямую зависят от его пространственного или таутомерного строения.

В связи, с чем рецензируемая диссертационная работа посвященная такому недостаточно изученному в литературе явлению как прототропная таутомерия 1-гидроксиимидазолов, важному свойству, как уже отмечалось, при планировании поиска новых лекарственных средств, так и, при изучении их свойств является актуальной и своевременной.

Особенно следует отметить актуальность и высокую научную значимость затронутой в работе теме, касающейся изучения комплексообразующей способности гетероциклических соединений, с целью создания эффективных биологически активных соединений.

Цель работы. Разработка методов синтеза и получение неописанных ранее производных 5-карбонилзамещенных 1-гидроксиимидазолов, с целью изучения их прототропной таутомерии в растворах и в твердом состоянии, комплексообразования, а также ингибирующей активности в отношении интегразы ВИЧ-1.

Структура и объем работы. Диссертация построена по традиционной схеме и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы, включающего 164 наименований. Работа изложена на 188 страницах печатного текста и содержит 27 таблиц, 25 схем, 42 рисунка.

Во «Введении» автор определяет актуальность и цели поставленного исследования, а также кратко охарактеризовывает полученные результаты, составляющие научную новизну и практическую значимость работы.

Литературный обзор логично построен, написан хорошим языком, дает достаточно полное представления о изучаемой проблеме за последние двадцать лет. В обзоре приведена систематизация данных по методам синтеза 1-гидроксиимидазолов, 3-оксидов 1-замещенных имидазолов и их бензаннелированных аналогов. Рассмотрены особенности, достоинства и недостатки физико-химических методов анализа изучаемых соединений. Особенности прототропной таутомерии N-оксидов и N-гидроксиимидазолов и их бензаннелированных аналогов. Приведены данные о кислотно-основных и комплексообразующих свойствах 1-гидроксиимидазолов и 1-гидроксибензимидазолов.

Из литературного обзора следует, что имеющиеся методы синтеза N-оксидов и N-гидроксиимидазолов и их бензаннелированных аналогов представляют широкие возможности для расширения класса этих веществ.

Экспериментальная часть представленного диссертационного исследования состоит из нескольких разделов. Первый очень важный и, практически определяющий, этап работы посвящён методам синтеза 5-карбонилзамещённых 2-фенил, 2-(3-хроменил)- и 2-(2-гидроксифенил)-1-гидроксиимидазолов и модельных структур с целью изучения прототропной таутомерии в растворе и в твёрдом состоянии.

Синтез новых целевых и модельных 5-карбонилзамещённых 1-гидроксиимидазолов был осуществлён известной реакцией конденсации альдегидов с соответствующими оксимами и ацетатом аммония.

Здесь следует отметить интересную синтетическую находку, заключающуюся в предварительной защите гидроксигруппы в салициловом альдегиде позволившую автору получить модельные 2-(2-гидроксифенил)-1-метоксиимидазолы, которые по понятным причинам не могли быть получены прямым метилированием 2-(2-гидроксифенил)-1-гидроксиимидазолов.

Созданная синтетическая база в виде большого набора 5-карбонилзамещённых 1-гидроксиимидазолов позволила автору достаточно детально изучить их прототропную таутомерию с помощью спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C (включая двумерные корреляционные спектры НМҚС, NOESY), ИК-спектроскопии и рентгеноструктурного анализа. Показана принципиальная возможность использования «реперных» сигналов орто-протонов фенильного фрагмента и протона в положении 2 хроменого заместителя в установлении той или иной таутомерной формы в спектрах ^1H ЯМР спектроскопии.

В результате исследований было показано что, 2-фенил-5-карбонилзамещённые 1-гидроксиимидазолы в апротонных растворителях и в твёрдом состоянии существуют в виде N-гидроксиитаутомера, зафиксированного ВМВС между 1-гидроксигруппой и карбонильной группой в положении 5 гетероцикла.

Для ряда 2-(3-хроменил)-1-гидроксиимидазолов N-оксидная таутомерная форма преобладает в случае наличия стабилизированной плоской (енаминонной) структуры в отсутствие сильных протондонорных свойств растворителя. По данным ИК-спектроскопии и РСА также подтверждается существование 2-(3-хроменил)-1-гидроксиимидазолов в твёрдом состоянии в N-оксидной таутомерной форме.

2-(2-гидроксифенил)-1-метоксиимидазолы в растворах в CDCl_3 существуют в виде N-гидроксиитаутомеров, стабилизированных водородными связями, при этом наличие воды оказывает влияние на водородную связь, но не переводит их в другую таутомерную форму. В растворах полярного апротонного DMSO-d_6 , 2-(2-гидроксифенил)-1-метоксиимидазолы существуют в виде N-оксидных таутомеров разной природы.

В безводном виде в твёрдом состоянии 5-карбонилсодержащие 2-(2-гидроксифенил)замещённые 1-гидроксиимидазолы существуют в виде N-гидроксиитаутомеров. Наличие в молекуле 1-гидроксиимидазола связанной воды (кристаллогидрат) приводит к переходу их в N-оксидную форму.

Рецензент считает важным отметить колоссальный труд автора, вложенный в изучение столь трудного и неоднозначного явления в органической химии как таутомерного превращения.

В работе на достаточно высоком уровне изучено комплексообразующая способность целевых 5-карбонилзамещённых 1-гидроксиимидазолов, с целью применения полученных

данных в целенаправленном конструировании лигандов, способных связывать катионы магния, находящиеся в активном центре интегразы ВИЧ-1, блокируя тем самым размножение вируса иммунодефицита человека первого типа (ВИЧ-1). Состав и строение выделенных автором комплексов охарактеризованы методами ^1H ЯМР и ИК-спектроскопии, элементным анализом и данными РСА.

С целью поиска эффективных ингибиторов интегразы ВИЧ-1 автором разработаны схемы синтеза потенциальных биологически-активных соединений содержащих в своей структуре как хелатирующий центр, способный эффективно связывать катионы магния, так и объёмные гидрофобные фрагменты, обеспечивающие дополнительную стабилизацию препарата в активном центре фермента за счёт Ван-дер-Ваальсовых и стэкинг-взаимодействий.

В заключительном разделе рецензируемой диссертации приводятся результаты биологических испытаний полученных в работе производных 1-гидроксиимидазола, содержащие объёмные фрагменты 7-(фторбензилокси)-4-оксо-4Н-хромен-3-ила и 4-(фторбензилокси)-2-гидроксифенила в положении 2 в качестве ингибиторов интегразы ВИЧ-1.

Рецензируемую работу приятно отличает тщательность экспериментального выполнения, а также тот факт, что автор старается объяснить, обнаруженные им экспериментальные, часто неожиданные факты.

Диссертант, безусловно, обладает хорошей квалификацией химика-синтетика, т.к. объекты, с которыми он работал, очень не простые и требуют внимательного и аккуратного отношения.

В качестве примера можно привести хотя бы тот факт, что в большинстве синтезов автор имело дело с некристаллизующимися маслами, очистку которых до аналитически чистого состояния проводил с помощью хроматографического очищения с последующей перекристаллизации.

И, подобных примеров продуманного, творческого, квалифицированного подхода к проводимому исследованию большое количество в рецензируемой работе.

Научная новизна рецензируемой работы заключается в получении новых фундаментальных данных о строении и реакционной способности неописанных ранее гетероциклических соединений. А именно:

- впервые с помощью современных физико-химических методов анализа и данных РСА детально изучена прототропная таутомерия серии новых 5-карбонилзамещенных 1-гидроксиимидазолов. Для данного ряда соединений выявлены закономерности в преобладании определённой таутомерной формы в зависимости от структуры соединения и внешних факторов.

- полученные новые данные по прототропной таутомерии 1-гидроксиимидазолов вносят вклад в решение фундаментальной задачи органической химии, а именно, установление связи между строением и свойствами соединений.

- впервые систематически изучена комплексообразующая способность 5-карбонилзамещённых 1-гидроксиимидазолов с ионами магния, установлен состав и строение получаемых комплексов. Показано что, лиганды участвуют в комплексообразовании в N-оксидной таутомерной форме по хелатному центру с участием карбонильной группы.

Практическая значимость. Впервые изучена возможность получения новых производных 2-фенил-, 2-(3-хроменил)- и 2-(2-гидроксифенил)-1-гидроксиимидазолов, содержащие в положении 5 гетероцикла карбонильную группу различной природы в качестве перспективных комплексообразующих и биологически-активных соединений.

В результате проведенных исследований автором было синтезировано и идентифицировано современными физико-химическими методами анализа около 50 новых соединений – потенциальных биологически-активных гетероциклических соединений.

Основные результаты, полученные автором представляют интерес для специалистов, работающих в области изучения химических и прикладных свойств полифункциональных гетероциклических соединений, и могут быть использованы рядом ведущих отечественных научно-исследовательских организаций (ИОХ им. Н.Д.Зелинсконо РАН, ИНЭОС им. А.Н.Несмеянова РАН, Научно-исследовательском институте химического разнообразия, РХТУ им. Д.И. Менделеева и др.).

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений так как они получены с применением необходимых современных методов физико-химического анализа (спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C включая двумерные корреляционные спектры HMQC, NOESY, УФ и ИК-спектроскопии), рентгеноструктурного анализа и данных элементного анализа.

Апробация работы. Результаты работы автором докладывались на одиннадцати научных форумах: на 8th-, 9th-, 10th- International Congress of Young Chemists (Poland, 2010, 2011, 2012) на Всероссийской конференции «Органический синтез: химия и технология» (г. Екатеринбург, Россия, 2012) на Международном молодёжном форуме «Ломоносов» (г. Москва, Россия, 2011, 2012) на International conference “Current Topics in Organic Chemistry” (CTOC-2011) (Novosibirsk, Russia, 2011), на XXIV, XXV и XXVII Международных конференциях молодых учёных по химии и химической технологии (МКХТ) (г. Москва, Россия, 2010, 2011, 2013).

Публикации. Основное содержание работы достаточно полно отражено в публикациях и изложено в виде 2 статей в журналах, рекомендованных ВАК, и 11 тезисов докладов на конференциях различных уровней.

Личный вклад автора. Диссертант, безусловно, обладает хорошей квалификацией химика-синтетика, т.к. поставленные цели и задачи, а также объекты, с которыми он работал, очень не простые по структуре и требуют внимательного и аккуратного отношения.

Замечания по работе. Рецензируемая диссертация написана достаточно четко, легко и с удовольствием читается, но, как и любая научно-исследовательская работа не может не содержать определенного числа недочетов, которые рецензент постарался отразить ниже.

1. В литературном обзоре, к сожалению, не приведены данные о биологических свойствах изучаемых в работе соединений или их аналогов.
2. В разделе 2.3, посвященном изучению комплексообразования 5-карбонилзамещённых 1-гидроксиимидазолов автором, обнаружено что при титровании перхлоратом магния растворов 2-фенилзамещённых 1-гидроксиимидазолов вначале образуются достаточно устойчивые комплексы состава 2L : 1M, а при избытке катиона магния конечным является комплекс 1L : 1M, но такой необычный результат ни как не комментируется.
3. В разделе 2.4.3, посвященном испытаниям на биологическую активность автором, несмотря на небольшой массив данных, не приводится анализ зависимости проявляемой соединением уровнем ингибирующей активности и его строением.

Сделанные замечания не носят принципиального характера и никак не влияют на общую весьма положительную оценку работы Никитиной П.А. Результаты и выводы, сделанные на основании большого и тщательно выполненного эксперимента, не вызывают сомнений и возражений.

Автореферат диссертации в полной мере отражает содержание и выводы диссертационной работы.

По результату рецензирования представленной к защите работы **Никитиной Полины Андреевны** можно сделать следующее заключение – диссертация является законченной научно-квалификационной работой, которая позволила разработать оптимально приемлемые условия синтеза новых 1-гидроксиимидазолов, содержащих в положении 5 карбонильный заместитель различной природы с целью изучения их строения и свойств что имеет колоссальное значение для науки и практики.

Рецензируемая диссертационная работа по тематике, методам и объектам исследования, представленным, на защиту новым научным положениям соответствует паспорту заявленной специальности 02.00.03 – Органическая химия – в части: «выделение и очистка новых соединений» и «выявление закономерностей типа “структура-свойство”». По актуальности, новизне, уровню выполнения, объему, научной и практической ценности полученных результатов диссертация полностью отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям в «Положении о порядке присуждения ученых степеней», утвержденном постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (пункты 9-14), а ее автор **Никитина Полина Андреевна**, безусловно заслуживает присуждения искомой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Официальный оппонент

Доцент кафедры органической химии ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет дизайна и технологии», кандидат химических наук

Кузнецов Дмитрий Николаевич

3 сентября 2015 г.

Подлинность подписи у
Ученого секретаря ФГБОУ В

ПАРАХИН В.А.



ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет дизайна и технологии» 115035, г. Москва, ул. Садовническая, 33, стр.1
Тел.: (495) 955-35-58, E-mail: occd@mail.ru