

ОТЗЫВ

официального оппонента профессора кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора фармацевтических наук, профессора Халиуллина Ферката Адельзяновича по диссертации Басанцева Антона Владимировича «Изучение поведения производных 1*H*-имидазола, 1-триметилсилил-1*H*-имидазола и 4-[(1*H*-азол-1-ил)метил]фенола в реакциях алкилирования», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук, по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Актуальность выполненного исследования

Диссертационная работа посвящена исследованию реакций алкилирования производных 1*H*-имидазола, 1-триметилсилил-1*H*-имидазола, 4-[(1*H*-азол-1-ил)метил]фенола и определению биологической активности синтезированных соединений.

Ряд *N*-алкилированных производных имидазола используется в медицине в качестве противогрибковых и противопротозойных препаратов («Клотримазол», «Кетоконазол», «Метронидазол» и другие). *N*-Алкилированный имидазол входит в состав антиагрегационного препарата «Озагрел». Четвертичные соли имидазолия проявляют ингибирующий эффект по отношению к плазменной трансаминазе, способствующей образованию кровяных сгустков. Реакция *N*-алкилирования триметилсилилированного 1*H*-имидазола эфирами хлоруксусной кислоты лежит в основе синтеза лекарственного препарата «Золедрон», используемого в лечении остеопороза.

Реакция *O*-алкилирования фенольного гидроксила лежит в основе синтеза лекарственных препаратов «Фенацетин» и «Тилорон». *O*-Алкилированием фенолов, в состав которых входит 1*H*-азолилметильный фрагмент, синтезируются биологически активные вещества, проявляющие антиглаукомное, антидиабетическое, ноотропное, противомикробное и противоопухолевое действие.

Учитывая вышеизложенное, разработка методов синтеза новых производных имидазола на основе исследования реакций алкилирования производных 1*H*-имидазола, 1-триметилсилил-1*H*-имидазола и 4-[(1*H*-азол-1-ил)метил]фенола, а также определение биологической активности синтезированных соединений составляют актуальную задачу органической химии.

Диссертация выполнена в соответствии с . планом научно-исследовательских работ Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева».

***Новизна исследования и полученных результатов,
их достоверность***

Впервые осуществлено N-алкилирование 1*H*-имидазола, 2-метил-1*H*-имидазола, 2-этил-1*H*-имидазола и 4-нитро-1*H*-имидазола (адамантил-1)-бромметилкетон в ГМФТА в присутствии гидрида натрия с образованием 1-(адамантил-1)-2-(1*H*-имидазол-1-ил)этанолов. N-алкилирование 2-изопропил- и 4-метил-1*H*-имидазолов удалось провести (адамантил-1)-йодметилкетон в присутствии карбоната цезия в среде ацетона.

Установлено, что реакция производных 1-триметилсилил-1*H*-имидазола с (адамантил-1)бромметилкетон в эквимольных количествах в среде тетрахлорметана приводит к образованию четвертичных солей имидазолия.

Разработаны 2 пути синтеза 4-алкоксибензил-1*H*-азолов и 1-(адамантил-1)-2-[4-(1*H*-азол-1-илметил)феноксид]этанолов: O-алкилированием 4-[(1*H*-азол-1-ил)метил]фенолов *n*-октилбромидом, *n*-гексадецилбромидом или (адамантил-1)бромметилкетон и N-алкилированием 1*H*-азолов 4-алкоксибензилхлоридами и 1-(адамантил-1)-2-[4-(хлорметил)феноксид]этанолом.

Установлено, что путь через O-алкилирование приводит к более высоким суммарным выходам 4-алкоксибензил-1*H*-азолов и 1-(адамантил-1)-2-[4-(1*H*-азол-1-илметил)феноксид]этанолов. Однако, путь через N-алкилирование является более универсальным.

Достоверность полученных результатов подтверждается применением комплекса современных методов установления структуры синтезированных соединений (ИК-, ЯМР ¹H-, ¹³C-спектроскопия); применением стандартных методик биологического исследования, а также статистической обработкой результатов биологических исследований.

Новизна исследований подтверждена 1 патентом РФ на изобретение.

***Степень обоснованности научных положений, выводов и
рекомендаций, сформулированных в диссертации***

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, подтверждается достаточным объемом экспериментальных данных, применением современных методов синтеза и установления структуры органических соединений, использованием стандартных методов биологического исследования и общепринятых статистических методов обработки результатов. Научные положения, выносимые на защиту, и выводы диссертации полностью обоснованы полученными результатами, которые согласуются с имеющимися в научной литературе данными по синтезу, химическим свойствам и биологической активности производных имидазола.

Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

Разработаны препаративные методики синтеза 1-(адамантил-1)-2-(1*H*-имидазол-1-ил)этанолов, 1,3 бис[(адамантоил-1)метил]имидазолий бромидов, 1-(4-алкоксибензил)-1*H*-азолов и 1-(адамантил-1)-2-[4-(1*H*-азол-1-илметил)-фенокси]этанолов.

Всего автором синтезировано 32 неописанных в литературе соединения, которые исследованы на противогрибковую, антибактериальную, антиагрегационную и антикоагуляционную активность. Для дальнейшего изучения представляют интерес 1-(адамантил-1)-2-(4-нитроимидазолил)этанол и 1,3-бис-[(адамантоил-1)метил]-4-нитроимидазолий бромид, проявляющие выраженную противогрибковую активность.

Разработанные автором препаративные методики синтеза новых производных имидазола могут использоваться в ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева» для дальнейшего поиска высокоэффективных биологически активных веществ.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 1.4.3. Органическая химия. Результаты проведенного исследования соответствуют следующим пунктам направлений исследований: 1. Выделение и очистка новых соединений; 3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул; 10. Исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа изложена на 238 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, списка использованных источников, включающего 158 библиографических ссылок, и приложения. Диссертация содержит 14 таблиц и 110 рисунков.

Во введении обоснованы актуальность и цель диссертационной работы, новизна и теоретическая значимость, практическая значимость, главные положения, выносимые на защиту.

В первой главе представлен обзор литературных данных по алкилированию азотистых гетероциклов, практическому применению алкилированных азолов, а также по современному состоянию проблемы разработки противогрибковых, антибактериальных, антиагрегационных и антикоагуляционных препаратов.

Вторая глава посвящена обсуждению результатов синтеза 1-(адамантил-1)-2-(1*H*-имидазол-1-ил)этанонов, 1,3 бис[(адамантоил-1)метил]имидазолий бромидов, 1-(4-алкоксибензил)-1*H*-азолов и 1-(адамантил-1)-2-[4-(1*H*-азол-1-илметил)феноксид]этанонов, а также результатов определения противогрибковой, антибактериальной, антиагрегационной и антикоагуляционной активности синтезированных соединений.

В третьей главе приведены условия и оборудование методов исследования структуры синтезированных соединений, а также методики синтеза исходных и целевых соединений, методики определения биологической активности синтезированных соединений и методы, использованные при статистической обработке результатов.

Заключение состоит из 6 выводов, которые отражают решение поставленных задач и соответствуют полученным результатам.

По материалам диссертации опубликованы 6 статей в рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК, в том числе 4 статьи в журналах, индексируемых Scopus и Web of Science, представлены 5 тезисов докладов в сборниках научных конференций, получен 1 патент на изобретение.

При общей положительной оценке работы имеется ряд вопросов и замечаний:

1. Встречаются неудачные выражения: например, в задаче 3 написано «О-алкилирование производных 4-[(1*H*-азол-1-ил)метил]фенола на основе *n*-октилбромида, *n*-гексадецилбромида и (адамантил-1)бромметилкетона ...», в задаче 7 – «исследование антикоагуляционной и антиагрегационной активности в условиях *in vitro* впервые синтезированных соединений на основе донорской крови человека». В этих задачах слова «на основе» являются лишними.

2. Производные имидазола алкилировали (адамантил-1)-галогенкетонами в различных условиях: ряд имидазолов алкилировали в присутствии гидрида натрия в ГМФТА, алкилирование 2-изопропилимидазола и 4-метилимидазола проводили в ацетоне присутствии карбоната цезия, но в этом случае вместо бромкетона использовали йодкетон. Проводили ли реакции с одинаковыми галогенкетонами в разных условиях?

3. В тексте указано, что триметилсилилирование ряда имидазолов проводили в полуторакратном избытке соответствующего имидазола, однако в экспериментальной части приведены данные, которые свидетельствуют о 1,25-кратном мольном избытке.

4. Схема, объясняющая диалкилирование триметилсилилированных имидазолов, на наш взгляд, является неудачной. Причиной диалкилирования является, по-видимому, большая нуклеофильность промежуточно-

го продукта А по сравнению с исходным продуктом в реакции с (адамантил-1)бромметилкетонном.

5. В экспериментальной части указано, что при определении противогрибковой и антибактериальной активности проводилась статистическая обработка результатов, но в таблицах статистика не приведена. К сожалению, результаты статистической обработки данных антиагрегационной и антикоагуляционной активности не приведены в таблице в автореферате, что затрудняет оценку полученных данных, хотя в таблице в диссертации они приведены. Почему таблицу по результатам определения антиагрегационной и антикоагуляционной активности синтезированных соединений вынесли в приложение?

6. В экспериментальной части в общих методиках синтеза написано, что соединения «перекристаллизовывали из соответствующего растворителя», однако часто далее соответствующие растворители не приведены.

7. В приложении почти во всех ИК спектрах имеется поглощение в области $3000-3600\text{ см}^{-1}$. Чем Вы объясняете появление данных полос поглощения, тогда как в структуре соединений нет связей, поглощающих в данной области?

Указанные замечания не принципиальны, а вопросы носят уточняющий характер и не снижают ценности представленной диссертации.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации


Содержание автореферата полностью соответствует диссертации и отражает ее основные положения и выводы.

Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»

Таким образом, диссертационная работа Басанцева Антона Владимировича «Изучение поведения производных 1*H*-имидазола, 1-триметилсилил-1*H*-имидазола и 4-[(1*H*-азол-1-ил)метил]фенола в реакциях алкилирования», представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук, по специальности 1.4.3. Органическая химия, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи современной органической химии по разработке методов синтеза новых производных имидазола на основе исследования реакций алкилирования производных 1*H*-имидазола, 1-триметилсилил-1*H*-имидазола и 4-[(1*H*-азол-1-ил)метил]фенола; по актуальности, объёму проведенных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости работа соответствует требованиям пунктов 9–14 «Положения о порядке присуждения уче-

ных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. от 26.09.2022), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Басанцев Антон Владимирович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук, по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент

профессор кафедры фармацевтической химии
с курсами аналитической и токсикологической химии
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Башкирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор фармацевтических наук
(15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия),
профессор  Халиуллин Феркат Адельзянович
25 ноября 2022 г.
450008, Республика Башкортостан,
г. Уфа, ул. Ленина, д. 3
тел. 8(347)-271-23-27
e-mail: farmchem_ufa@mail.ru

