

## ОТЗЫВ

официального оппонента, д.х.н., доцента Раскильдиной Гульнары Зинуровны по диссертации Басанцева Антона Владимировича на тему:

«Изучение поведения производных 1*H*-имидазола, 1-триметилсилил-1*H*-имидазола и 4-[(1*H*-азол-1-ил)метил]фенола в реакциях алкилирования», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия

Целенаправленное введение в состав производных гетероциклов различных фармакофорных групп представляет собой широко распространенный способ регулирования биологической активности полученных на их основе соединений.

N-Алкилирование 1*H*-азолов, в том числе конденсированных пятичленных азотистых гетероциклов, позволяет рассматривать данный метод как возможность изменения их мембранотропных свойств и создания поля для их дополнительной модификации путем внедрения в структуру различных заместителей. Стоит отметить, что ряд соединений на основе N-алкилированных производных имидазола применяется в медицине в качестве препаратов с противогрибковым, антибактериальным и антиагрегантным действием. Получение золедроновой кислоты, оказывающей избирательное воздействие на костную ткань и применяемой в лечении остеопороза, основывается на реакции N-алкилирования 1-триметилсилил-1*H*-имидазола различными эфирами хлоруксусной кислоты.

Реакция O-алкилирования 4-[(1*H*-азол-1-ил)метил]фенолов, в состав которых входит 1*H*-(бенз)имидазольный или 1*H*-(бенз)триазольный фрагмент, может использоваться в качестве промежуточной стадии для синтеза целевых соединений, обладающих широким спектром биологических свойств, например, антиглаукомной, противоопухолевой, антидиабетической, ноотропной и противомикробной активностью.

В связи с этим диссертационная работа Басанцева А.В., посвященная исследованию поведения производных 1*H*-имидазола, 1-триметилсилил-1*H*-имидазола и 4-[(1*H*-азол-1-ил)метил]фенола в реакциях алкилирования, представляется **актуальной** в научном и прикладном аспектах. Цель диссертационной работы и поставленные задачи исследования, сформулированные диссертантом, отвечают современным проблемам химии гетероциклических и карбасных соединений, а также медицинской химии.

Диссертационная работа Басанцева А.В. состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной химической и биологической части, заключения, списка литературы, состоящего из 158

библиографических источников, и приложения. Работа написана на 238 страницах, содержит 110 рисунков и 14 таблиц.

Во введении диссертационного материала соискателем описана актуальность полученных результатов, поставлены цель и задачи исследования, определены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, выделены главные положения, выносимые на защиту диссертации.

Обзор литературы, обобщая сведения из 144 источников, включает в себя 8 подразделов. В нем описываются основные реакции N-алкилирования азотистых гетероциклов и O-алкилирования спиртов/фенолов различными алкилгалогенидами, синтез и химические свойства триметилсилильных и 4-алкоксибензильных производных 1H-азолов. Также в обзоре приводится информация по практическому применению N-алкилированных производных имидазола и O-алкилированных 4-[(1H-азол-1-ил)метил]фенолов. В отдельном подразделе 1.8 отмечается современное состояние проблемы разработки лекарственных препаратов антибактериального, противогрибкового и антикоагуляционного действия. Анализ литературы проведен четко и грамотно, что позволяет судить о высоком уровне знаний, навыков и умений диссертанта работать с оригинальными библиографическими источниками литературы.

В обсуждениях результатов автором работы устанавливаются закономерности протекания реакций N-алкилирования производных 1H-имидазола различными галогенкетонами адамантанового ряда, описывается эффективная методика синтеза N,N-диалкилированных производных 1H-имидазола на основе 1-триметилсилильных имидазолов и (адамантил-1)бромметилкетона, демонстрируются два способа получения 4-алкоксибензил-1H-азолов и 1-(адамантил-1)-2-[4-(1H-азол-1-илметил)-фенокси]этанолы и приводится оценка эффективности данных методов на основе сравнения суммарных выходов вышеуказанных полученных соединений. Результаты биологических исследований N-алкилированных производных 1H-имидазола и O-алкилированных 4-[(1H-азол-1-ил)метил]фенола обсуждаются с целью установления из них ряда соединений, способных проявлять различного рода активность или быть представленными в качестве перспективных структур для синтеза на их основе биологически активных веществ с антифунгальным и антиагрегационным действием.

В экспериментальной химической части приводятся способы получения 32 новых веществ, которые дают четкую картину о характере проведенных экспериментов и позволяют достоверно произвести их другими учеными-синтетиками. Экспериментальная биологическая часть включает в себя

современные методы изучения противогрибковой, антибактериальной, антикоагуляционной и антиагрегационной активности вновь полученных соединений.

Полученные результаты исследований Басанцевым А.В. в полной мере свидетельствуют об их **научной новизне**, что подтверждает **актуальность** диссертационной работы.

Автором было впервые осуществлено получение производных 1-(адамантил-1)-2-(1*H*-имидазол-1-ил)этанона реакцией *N*-алкилирования 1*H*-имидазолов различными (адамантил-1)галогенметилкетонами. Установлена взаимосвязь электронного и стерического влияния заместителей во втором и четвертом положении имидазольного кольца от выхода конечных продуктов *N*-алкилирования.

Выявлено, что триметилсилильная группа оказывает влияние на ход протекания эквимольной реакции между силилированными производными 1*H*-имидазола и (адамантил-1)бромметилкетонами, что в конечном итоге приводит к образованию продуктов *N,N*-диалкилирования соответствующих азолов.

Установлено, что **метод I** - *O*-алкилирование 4-[(1*H*-азол-1-ил)метил]-фенолов различными бромпроизводными - приводит к более высоким суммарным выходам 4-алкоксибензил-1*H*-азолов и 1-(адамантил-1)-2-[4-(1*H*-азол-1-илметил)феноксид]этанолов в сравнении с **методом II** - *N*-алкилированием различных 1*H*-азолов 4-алкоксибензилхлоридами в синтезе вышеупомянутых целевых соединений, что указывает на большую эффективность **метода I**.

**Метод II** также рассмотрен автором работы как встречный синтез 4-алкоксибензил-1*H*-азолов и 1-(адамантил-1)-2-[4-(1*H*-азол-1-илметил)феноксид]этанолов, полученных **методом I**, таким образом, дополнительно подтверждая их структуру.

**Степень достоверности полученных результатов и обоснованность заключений, сформулированных диссертантом**, подтверждается применением спектральных методов анализа (ИК, ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C спектроскопия), элементного анализа, ТСХ и флеш-хроматографией на сухой колонке, современными методами изучения антиагрегационной и антикоагуляционной активности впервые полученных соединений в условиях *in vitro* на донорской крови мужчин, использованием диско-диффузионного метода в исследовании антибактериального и противогрибкового действия *N*-алкилированных производных имидазола по отношению к кишечной палочке *E.coli* и почвенного грибка *Aspergillus* соответственно.

**Практическая значимость работы** состоит в установлении закономерностей в поведении производных 1*H*-имидазола, 1-триметилсилил-1*H*-имидазола, 4-[(1*H*-азол-1-ил)метил]фенола в реакциях алкилирования и изучении биологической активности полученных на их основе соединений с целью выявления из них ряда наиболее ценных биологически активных структур.

Диссертант Басанцев А.В. тщательно и ответственно подготовил свою диссертационную работу, к которой отсутствуют существенные претензии.

**Замечания по оформлению и содержанию работы.** По диссертации есть несколько вопросов и замечаний, которые не имеют принципиального значения.

1. Для отдельных примеров кристаллических соединений можно было бы привести данные рентгеноструктурного анализа.

2. В экспериментальной химической части не указаны отдельно для каждого из промежуточных и целевых соединений частоты, используемых ЯМР спектрометров, при которых проводилась регистрация ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектров.

3. Не для всех соединений приведены ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектры.

4. В экспериментальной химической части в методиках получения промежуточных и целевых соединений хорошо бы указывать количественную характеристику исходных жидких реагентов в миллилитрах или литрах. Например, стр. 89: «482 г (2,94 моль) брома медленно добавили...»; стр. 90: «...прикапывали 103,2 г (2,24 моль) муравьиной кислоты; стр. 93: «...поместили 12,0 г (0,08 моль) ГМДС.

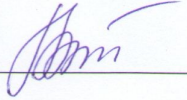
5. Для полученных соединений не имеет смысла приводить их интегральные интенсивности сигналов ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектров из-за их нечастой пропорциональности по отношению к числу эквивалентных атомов углерода.

Однако сделанные замечания не оказывают сильного влияния на общую высокую оценку рецензируемой работы Басанцева А.В. и не снижают общего впечатления от работы в целом.

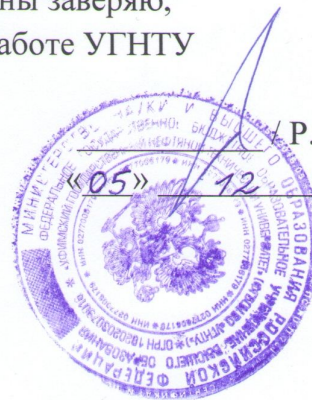
Диссертационная работа Басанцева А.В. логично построена, хорошо изложена и лаконично оформлена. Автореферат, публикации и материалы конференций полностью отражают содержание диссертации. **Основное содержание диссертационной работы** изложено в 10 статьях, из которых 6 статей опубликовано в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК, и 4 статьи в журналах, входящих в состав баз Web of Science и Scopus. Диссертация **полностью прошла апробацию** в материалах конференции международного и всероссийского уровня.

На основании изложенного выше можно сделать заключение, что диссертационная работа Басанцева А.В. «Изучение поведения производных 1*H*-имидазола, 1-триметилсилил-1*H*-имидазола и 4-[(1*H*-азол-1-ил)метил]-фенола в реакциях алкилирования» является самостоятельным завершённым исследованием, по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности и обоснованности научных положений и выводов, соответствует п. 9–11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842, а её автор заслуживает присуждения искомой учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Официальный оппонент,  
профессор кафедры общей, аналитической и прикладной химии  
федерального государственного бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический  
университет» (ФГБОУ ВО УГНТУ)  
450064, Российская Федерация, г. Уфа, ул. Космонавтов, д. 1.  
тел.: +7 (347)242-08-54  
E-mail: graskildina444@mail.ru  
доктор химических наук, доцент (специальности: 02.00.03 – органическая  
химия и 02.00.13 – нефтехимия)

«05» декабрь 2022 г.  Раскильдина Гульнара Зинуровна

Подпись Раскильдиной Гульнары Зинуровны заверяю,  
Проректор по научной и инновационной работе УГНТУ



Р. У. Рабаев  
2022 г.