

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Галочкина Антона Андреевича  
«Синтез новых фармакологически ориентированных производных имидазо[4,5-*d*]имидазолов», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия

Работа посвящена поиску новых подходов к синтезу оригинальных производных имидазо[4,5-*d*]имидазола, имеющих фрагменты селеномочевины, тиазолидина, селеназолидина и оксиндола.

Бициклические бисмочевины – гликольурилы, относятся к производным имидазо[4,5-*d*]имидазолов, которые, в свою очередь, имеют различные виды биологической активности. Хорошо известен дневной транквилизатор *мебикар*, имеющий каркас имидазо[4,5-*d*]имидазола. Для замещенных гликольурилов, кроме того, выявлена ноотропная и антибактериальная активность. Несмотря на большое количество работ, посвященных синтезу новых производных имидазо[4,5-*d*]имидазола и изучению их биологических свойств, тема остается актуальной и ее потенциал еще не исчерпан. В диссертации исследованы, изучены и внедрены в практику методы функционализации имидазо[4,5-*d*]имидазолов с целью синтеза бициклических производных (тио(семитио)гликольурилов, семиселено(тиоселено)гликольурилов), неизвестных ранее трициклических каркасов - (3,3а-дигидро-1*H*-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-*b*]тиазолов и 3,3а-дигидро-1*H*-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3]селеназолов), а также недоступных азинов с имидазо[4,5-*d*]имидазольными и оксиндольными заместителями.

Для решения поставленных задач был разработан необходимый алгоритм синтеза. Большое внимание было уделено методам получения предшественников - семитио- и тиогликольурилов. Диссертантом разработано несколько новых подходов, позволяющих получать оригинальные производные семитио- и тиогликольурилов, в том числе разработан диастереоселективный двухстадийный *one pot*-метод для синтеза энантимерно чистых (3*aS*,6*aS*)-1-((*R*)-1-фенилэтил)- и (3*aR*,6*aR*)-1-((*S*)-1-фенилэтил)семитиогликольурилов.

Известно, что селен-содержащие соединения малодоступны, но при этом обладают выраженной биологической активностью. Для синтеза семиселено- и тиоселеногликольурилов диссертантом проведена большая исследовательская работа, и впервые разработан универсальный двухстадийный метод синтеза семиселено- и тиоселеногликольурилов, суть которого состояла в *S*-метилировании тио(семитио)гликольурилов с последующим замещением *SMe*-группы на *Se* в изотиоурониевых солях.

На основе полученных семитиогликольурилов, тиогликольурилов, семиселеногликольурилов и тиоселеногликольурилов была исследована реакция тиа(селена)-Михаэля с участием диэтилацетилендикарбоксилата. Установлено, что реакция протекает региоселективно с образованием производных неописанных ранее в научной литературе гетероциклических систем – дигидроимидазоимидазотиазолов (6 примеров) и дигидроимидазоимидазоселеназолов (6 примеров).



Для введения фармакофорных групп была изучена последовательная серия реакций изотиоурониевых солей с гидратом гидразина, а далее с различными изатинами. Для каждой стадии была проведена оптимизация условий трансформации. В результате были получены новые гибридные молекулы, сочетающие в себе каркасы имидазо[4,5-*d*]имидазола и оксиндола. Далее диссертантом было установлено, что полученные соединения под действием температуры, кислот и оснований, УФ и видимого света проявляют свойства молекулярных переключателей нового типа. В работе представлен возможный механизм кислотно-основного молекулярного переключения.

В качестве практического применения полученных библиотек соединений проведено изучение биологической активности. Выявленная высокая противогрибковая активность показывает ценность синтезированных семиселеногликольбурилов и тиоселеногликольбурилов для медицины и сельского хозяйства, а также дигидроимидазоимидазоселеназолов, проявивших выраженную ингибирующую активность в отношении грибов-фитопатогенов. Хорошо известно, что поиск новых противогрибковых средств является крайне актуальной задачей из-за наличия агрессивных форм микозов. Установленная в процессе скрининга антибактериальная активность синтезированных азинов усиливает ценность проведенного исследования.

Задачи, поставленные в диссертационной работе Галочкина А. А., успешно выполнены, им внесён большой вклад в разработку методов получения новых производных имидазо[4,5-*d*]имидазолов, в том числе трудно доступных селеносодержащих гетероциклических соединений. Результаты диссертационной работы сомнений не вызывают, строение всех полученных веществ доказано с использованием современных методов физико-химического исследования: ИК-, ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа.

Результаты, полученные Галочкиным А. А. опубликованы в шести профильных научных журналах, индексируемых в международных базах цитирования, представлены на российских и международных конференциях и конгрессах, что подтверждает их достоверность, а также обоснованность сделанных выводов.

Принципиальных недостатков в представленном автореферате не обнаружено. Из замечаний следует отметить некоторые опечатки и неточности, не влияющие на высокую ценность работы.

При прочтении автореферата возникло два вопроса, требующих комментария автора:

- 1) Возможно ли расширение количества соединений, полученных в тиа(селена)-реакции Михаэля за счет участия других интернальных, а также терминальных алкинов?
- 2) В работе отсутствует описание предполагаемого химизма превращения семитиогликольбурилов, тиогликольбурилов, семиселеногликольбурилов и тиоселеногликольбурилов в тиа(селена)-реакции Михаэля с ДЭАД, а также пояснения, почему соединение **33** не образуется?

Отмеченные вопросы не влияют на общее благоприятное впечатление от исследования. Необходимо отметить большой объем проделанной синтетической работы, а также продуманную и оригинальную стратегию в экспериментах.



Автором проведена огромная исследовательская работа, и внесен большой вклад в химию конденсированных имидазолов.

Считаю, что по актуальности темы, поставленным задачам, научной новизне и практической значимости, а также личному вкладу автора представленная работа Галочкина Антона Андреевича на тему: «Синтез новых фармакологически ориентированных производных имидазо[4,5-*d*]имидазолов», **полностью соответствует** требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842 (в последней ред.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Галочкин Антон Андреевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Я, Борисова Татьяна Николаевна, даю свое согласие на включение своих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.1.092.01 и их дальнейшую обработку в соответствии с требованиями Минобрнауки РФ.

Кандидат химических наук,  
доцент кафедры органической химии,  
факультета физико-математических  
и естественных наук РУДН

Борисова Татьяна Николаевна

22 ноября 2024 г.

Контактные данные:

Телефон: +79104704302

E-mail: borisova-tn@pfur.ru

Специальность, по которой рецензентом в 1987 г. защищена диссертация:  
02.00.03 «органическая химия»

Адрес места работы:

117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы"

Телефон: +7 (499) 936-87-87

E-mail: rudn@rudn.ru

Подпись доцента кафедры органической химии РУДН Борисовой Т.Н. заверяю

Учёный секретарь Учёного совета РУДН,  
д.и.н., доцент



Курылев К. П.