

В диссертационный совет 24.1.092.01 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата химических наук, доктора химических наук при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

## СОГЛАСИЕ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Я, Перевалов Валерий Павлович, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой технологии тонкого органического синтеза и химии красителей РХТУ им. Д.И. Менделеева, даю свое согласие выступить в качестве официального оппонента по диссертации Галочкина Антона Андреевича на тему: «Синтез новых фармакологически ориентированных производных имидазо[4,5-d]имидазола» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия и предоставить отзыв в диссертационный совет в установленном порядке.

В соответствии с Федеральным законом от 27.07.2006 № 152–ФЗ «О персональных данных» настоящим даю согласие на обработку моих персональных данных в целях включения в аттестационное дело для защиты диссертации соискателя. Согласие распространяется на следующие персональные данные: фамилия, имя, отчество; ученая степень; ученое звание; шифр специальности, по которой защищена диссертация; место основной работы; должность; контактный телефон, e-mail; научные публикации.

Также подтверждаю, что даю согласие на размещение полного текста отзыва на диссертацию и сведений об официальном оппоненте на сайте (портале) Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской Академии Наук в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» по адресу <https://zioc.ru/events/novosti-dissertacionnyix-sovetov> с момента подписания настоящего согласия.

Приложение: сведения об официальном оппоненте  
Д.х.н., проф., зав. кафедрой технологии тонкого органического синтеза и химии красителей  
РХТУ им. Д. И. Менделеева

 В.П. Перевалов



**Сведения об официальном оппоненте**  
 по диссертации Галочкина Антона Андреевича  
 «Синтез новых фармакологически ориентированных производных  
 имидазо[4,5-*d*]имидазола» по специальности 1.4.3 – органическая химия  
 на соискание ученой степени кандидата химических наук

Фамилия, имя, отчество	Перевалов Валерий Павлович
Гражданство	РФ
Ученая степень, наименование отрасли науки, научных специальностей, по которым защищена диссертация	Доктор химических наук (02.00.03)
Ученое звание	Профессор
Полное наименование организации в соответствии с уставом	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева"
Сокращенное наименование организации в соответствии с уставом	ФГБОУ ВО РХТУ им. Д.И. Менделеева
Ведомственная принадлежность организации	Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Полное наименование кафедры	Кафедра технологии тонкого органического синтеза и химии красителей
Почтовый индекс, адрес организации	125047, г. Москва, Миусская площадь, д. 9
Веб-сайт	<a href="http://www.muctr.ru/">http://www.muctr.ru/</a>
Телефон	8-916-499-57-48
Адрес электронной почты	pvp@muctr.ru
Список основных публикаций в рецензируемых изданиях, монографии, учебники за последние пять лет по теме диссертации	1. 2-Aryl-1-hydroxyimidazoles possessing antiviral activity against a wide range of orthopoxviruses, including the variola virus / Basanova, E. I., Kulikova, E. A., Bormotov, N. I., Serova, O. A., Shishkina, L. N., Ovchinnikova, A. S., Odnoshevskiy, D. A., Pyankov, O. V., Agafonov, A. P., Yarovaya, O. I., Borisevich, S. S., Ilyina, M. G., Kolybalov, D. S., Arkhipov, S. G., Bogdanov, N. E., Pavlova,



M.A., Salakhutdinov, N. F., Perevalov, V. P., Nikitina, P. A. // *RSC Med. Chem.*, 2024, 15, 3196-3211.

2. Synthesis, Cytotoxicity and Antiviral Activity Against Vaccinia Virus of 2-(3-Coumarinyl)-1-Hydroxyimidazoles / Nikitina, P. A., Zakharova, A. M., Serova, O. A., Bormotov, N. I., Mazurkov, O. Y., Shishkina, L. N., Koldaeva, T. Yu., Basanova, E. I., Perevalov, V. P. // *Med. Chem.*, 2023, 19, 468-477.

3. Synthesis of esters and amides of 2-aryl-1-hydroxy-4-methyl-1*H*-imidazole-5-carboxylic acids and study of their antiviral activity against orthopoxviruses / Nikitina, P. A., Basanova, E. I., Nikolaenkova, E. B., Os'kina, I. A., Serova, O. A., Bormotov, N. I., Shishkina, L. N., Perevalov, V. P., Tikhonov, A. Ya // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2023, 79, 129080.

4. Unusual ring-opening reaction of 4-benzyl-5-methyl-2-aryloxazole N-oxides with POCl<sub>3</sub> / Podrezova, A. G., Kutasevich, A. V., Perevalov, V. P., Mityanov, V. S // *Tetrahedron Lett.*, 2021, 82, 153384.

5. Recent Progress in Non-Catalytic C–H Functionalization of Heterocyclic N-Oxides / Kutasevich, A. V., Perevalov, V. P., Mityanov, V. S. // *Eur. J. Org. Chem.*, 2021, 2021, 357-373.

6. Synthesis and Study of Prototropic Tautomerism of 2-(2-Furyl)-1-hydroxyimidazoles / Nikitina, P. A., Koldaeva, T. Y., Zakharko, M. A., Perevalov, V. P // *Aust. J. Chem.*, 2020, 73, 1098-1104.

7. Unexpected Aldehyde-Catalyzed Reaction of Imidazole N-Oxides with Ethyl Cyanoacetate / Kutasevich, A. V., Efimova, A. S., Sizonenko, M. N., Perevalov, V. P., Kuz'mina, L. G., Mityanov, V. S. // *Synlett*, 2020, 31, 179-182.

8. Synthesis of highly functional imidazole derivatives via assembly of 2-unsubstituted imidazole N-oxides with CH-acids and

	<p>arylglyoxals / Perevalov, V. P., Mityanov, V. S., Lichitsky, B. V., Komogortsev, A. N., Kuz'mina, L. G., Koldaeva, T. Y., Miroshnikov, V. S., Kutasevich, A. V. // <i>Tetrahedron</i>, 2020, 76, 130947.</p> <p>9. Prototropic Tautomerism and Some Features of the IR Spectra of 2-(3-Chromenyl)-1-hydroxyimidazoles / Nikitina, P. A., Koldaeva, T. Y., Mityanov, V. S., Miroshnikov, V. S., Basanova, E. I., Perevalov, V. P. // <i>Aust. J. Chem.</i>, 2019, 72, 699-708.</p> <p>10. Синтез и противовирусная активность в отношении вируса осповакцины 1-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)имидазолов / Никитина, П. А., Бормотов, Н. И., Шишкина, Л. Н., Тихонов, А. Я., Перевалов, В. П. // <i>Изв. АН. Сер. хим.</i>, 2019, 3, 634-637.</p> <p>11. A new facile method for the synthesis of 3-imidazolylpropionic acid N-oxides/ Kutasevich, A. V., Perevalov, V. P., Mityanov, V. S., Lichitsky, B. V., Komogortsev, A. N., Krayushkin, M. M., T. Y. Koldaeva, Miroshnikov, V. S. // <i>Chem. Heterocycl. Compd.</i>, 2019, 55, 147-155.</p>
<p>Являетесь ли Вы работником Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской Академии Наук (в том числе по совместительству)?</p>	<p>Не являюсь</p>
<p>Являетесь ли Вы работником (в том числе по совместительству) организации, где работает соискатель ученой степени, его научный руководитель?</p>	<p>Не являюсь</p>
<p>Являетесь ли Вы работником (в том числе по совместительству) организаций, где ведутся научно-исследовательские работы, по которым соискатель ученой степени является</p>	<p>Не являюсь</p>

руководителем или работником организации-заказчика или исполнителем (соисполнителем)?	
Являетесь ли Вы членом Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования науки Российской Федерации?	Не являюсь
Являетесь ли Вы членом экспертных советов Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования науки Российской Федерации?	Не являюсь
Являетесь ли Вы членом диссертационного совета, принявшего диссертацию к защите?	Не являюсь
Являетесь ли Вы соавтором соискателя степени по опубликованным работам по теме диссертационного исследования?	Не являюсь

Официальный оппонент, д.х.н., проф.,  
 заведующий кафедрой технологии  
 тонкого органического синтеза  
 и химии красителей РХТУ им. Д.И. Менделеева

 / Перевалов В.П.

Подпись Перевалова В. П. удостоверяю





## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу **Галочкина Антона Андреевича** на тему  
**«Синтез новых фармакологически ориентированных производных  
имидазо[4,5-*d*]имидазола»,**  
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук  
по специальности 1.4.3 - Органическая химия

Создание новых подходов к синтезу практически значимых соединений является важной задачей органической химии, которая часто с успехом решается в области гетероциклических соединений. В Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН был разработан и внедрен в медицинскую практику дневной транквилизатор мебикар (1,3,4,6-тетраметилтетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1*H*,3*H*)-дион). Поэтому химия имидазо[4,5-*d*]имидазола (далее имидазоимидазола) активно и успешно развивается. Однако существующие способы получения этих соединений имеют ограничения, поэтому перед диссертантом была поставлена цель, заключающаяся в разработке методов получения новых производных имидазоимидазола с селеномочевинным, тиазолидиновым, селеназолидиновым и оксиндольным фрагментами на основе тиогликольбурилов и их изотиоурониевых солей и изучении биологической активности полученных соединений.

Материалы диссертации традиционно представлены в нескольких главах: во введении, литературном обзоре, обсуждении результатов, экспериментальной части и выводах. Список литературы включает 231 источник.

Во введении диссертант Галочкин А.А. достаточно ясно обозначил область исследований и показал необходимость поиска методов синтеза широкого круга новых производных имидазоимидазолов с фармакофорными фрагментами.

В литературном обзоре проведен полный анализ синтетических подходов к получению различных гетероциклических соединений с фрагментом селеномочевины и показано, что селенирование тио- и семитиогликольбурилов является осуществимым процессом. *Однако, не сразу понятно, почему обзор литературы связан только с одним разделом диссертации!? Хотя далее становится ясно, так как новые синтезированные автором целевые селено- и семиселеногликольбурилы оказались наиболее ценными соединениями, показавшими высокую практическую значимость.*

В главе 3 обсуждаются собственные результаты Галочкина А.А., которые показывают, что для осуществления поставленных цели и задач работы диссертантом проведено детальное исследование широкого круга



стандартных реакций с необычным их воплощением. Выявлены тонкости и новые аспекты синтезов, которые подробно объяснены предположительными механизмами, найдены условия, при которых целевые соединения получались с лучшими высокими выходами. Такой подход к выполнению исследований позволил диссертанту **достичь поставленную цель и выполнить основные задачи, продемонстрировав при этом высокую степень новизны и практической значимости.**

На первом этапе А.А. Галочкин разработал 2 метода синтеза недоступных ранее 1-замещённых семитиогликольурилов **5g-v** на основе новых реакций 1-замещённых мочевинок **1a-d,f-o,y,z** с 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-тионом (ДГИТ) **8l** и конденсации 1-алкил-4,5-дигидроксиимидазолидин-2-онов (ДГИ) **7g-q,s-v** с HNCS. Впервые синтезировал энантимерно чистые (3a*S*,6a*S*)-1-((*R*)-1-фенилэтил)- и (3a*R*,6a*R*)-1-((*S*)-1-фенилэтил)семитиогликольурилы **5z,aa** диастереоселективной конденсацией 1-((*R(S)*)-1-фенилэтил)ДГИ **7x,y** с HNCS. Для дальнейшего расширения круга исходных соединений диссертант использовал новые региоселективные реакции 1-метилДГИТ **8l** с 1-алкилмочевинами **1b-f,n,o,z**, что привело к получению ранее недоступных 1-алкил-4-метилсемитиогликольурилов **11a-h**. Для синтеза неизвестных 1,3,4-триалкилсемитиогликольурилов **18a-h** им разработана двухстадийная конденсация 1,3-диалкилмочевин **1v-x** с 1-алкил-ДГИТ **8m-o**, полученными реакцией 1-алкилтиомочевин **2b** с глиоксалем.

На втором этапе Галочкин А.А. впервые получил семиселеногликольурилы **23a-ad** различной степени замещения, в том числе энантимерно чистые, и 1,3-дизамещённые тиоселеногликольурилы **24a-k** в результате разработки подхода селенирования тио- и семитиогликольурилов на основе двухстадийного метода, заключающегося в *S*-метилировании MeI исходных семитио- и тиогликольурилов **5a-s,y'z,aa**, **6a-k**, **11a,b,e**, **18a-f**, до изотиоурониевых солей **25a-u**, **26a-c**, **27a-f**, **28a-k** которые селенируют с помощью NaHSe, генерируемого *in situ* из Se и NaBH<sub>4</sub>.

На следующих этапах 1,3-дизамещённые тио- и семитиогликольурилы **5a-c,f**, **6a,b** и тиоселено- и семиселеногликольурилы **23a-d**, **24b,c** впервые введены во взаимодействие с диэтилацетилендикарбоксилатом и синтезированы новые гетероциклические системы: 3,3a-дигидро-1*H*-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-*b*]тиазолы **30a-d**, **31a,b** и 3,3a-дигидро-1*H*-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3]селеназолы **32a-d**, **33a,b**. А использование изотиоурониевых солей тио(семитио)гликольурилов **25a,b,d**, **28b,c** в реакции с гидразин-гидратом и последующей конденсацией полученных гидразиноимидазоимидазолов **35a-e** с изатинами **36a-f** впервые привело к получению азинов **34a-z**, содержащих фрагмент имидазоимидазола и оксиндола, которые проявили способность изомеризоваться под действием кислот и оснований, УФ и видимого света, температуры.



Важным и ценным достижением диссертации являются результаты биологических испытаний 42-х соединений, которые показали, что тиоселено- и семиселеногликольурилы являются новым классом соединений с противогрибковой активностью и перспективны для применения в медицине и сельском хозяйстве. А для представителей дигидроимидазоимидазоселеназолов установлена высокая активность в отношении грибов-фитопатогенов *Venturia inaequalis*, *Rhizoctonia solani* и *Bipolaris sorokiniana*. Перспективность тиоселено(семиселено)гликольурилов **24c** и **23a,b,z** подтверждена соответственно малой (4 класс) и умеренной (3 класс) токсичностью на мышах C57B1/6.

В экспериментальной части диссертантом приведены методики синтеза соединений, вещества охарактеризованы температурами плавления и современными методами физико-химического исследования: спектроскопией ИК,  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР (в том числе GATED, HSQC, HMBC), и масс-спектрометрией высокого разрешения, а для некоторых новых соединений проведен РСА. Доказательство строения новых соединений не вызывает сомнений. Диссертант продемонстрировал высокую квалификацию владения тонким органическим синтезом, преодолев сложности в осуществлении синтезов и выделении соединений, и является высоко квалифицированным химиком-органиком, способным решать сложные комплексные задачи.

В целом, представленные в диссертации исследования *выполнены впервые*, что позволило синтезировать библиотеки ценных новых гетероциклических бициклических соединений, ранее неизвестных трициклических систем и недоступных гибридных молекул с имидазоимидазольными и оксиндольными фрагментами. Работа несомненно существенный вклад в расширение границ химии имидазо[4,5-*d*]имидазолов и их практического применения.

В работе **Галочкина Антона Андреевича** отсутствуют серьезные недостатки и замечания носят, в основном, рекомендательный характер:

1. В связи с получением новых гетероциклических систем и гибридных молекул (азинов) было бы интересно обсудить примеры использования ДААД (диалкилацетилендикарбоксилата) в формировании тиа- и селеназольных циклов, а также насколько широко используются аналогичные разработанным подходы в синтезах азинов.

2. В диссертации констатируются факты нецелевых превращений без объяснения, хотя бы предположительных, причин. Например, на стр.67 в первой строке имеется вывод: ...установлено, что использование ДГИТ **8l** вместо ДМИТ **9** в реакции с этилмочевинной **1b** эффективнее... На этой же странице (3-й абзац, последняя строка):...В реакции ДГИТ **8l** с 1-(2-фенилэтил)мочевинной **1n** образования целевого продукта **5q** не наблюдали.... На стр.68 в конце второго абзаца написано: ...Вместо продукта **5t** из реакционной массы с выходом 9% выделен имидазооксазин **10**.... На стр.69 в



последней фразе ... В реакции фенилмочевины **1m** с глиоксалем ДГИ **7r** не образовывался, а исходное соединение **1m** выделялось в неизменном виде... Стр.80 (1 абзац, строка 4):... Изменение условий реакции имидазолидин-2-тиона **8l** с 1-(1-фенилэтил)мочевинной **1p** ... не привело к увеличению селективности процесса... Как это связано с предположительным механизмом, приведенном на стр.83.

Было бы интересно, получить комментарии и разъяснения диссертанта по этим моментам.

3. Процесс предполагаемого фотопереключения под действием света изучен недостаточно, эффект установлен, но отсутствует пилообразная диаграмма, обычно показывающая устойчивость результатов фотопереключения (стр.105, схема 39). Что касается изомеризации под действием других указанных факторов, этот процесс не стоит называть фотопереключением.

4. Хотелось бы увидеть ссылки на заявленный во введении транквилизатор «Мебикар». В списке литературы на русскоязычные публикации (стр. ссылки 200 и 219) также необходимо указывать и данные русскоязычной версии.

5. При представлении в экспериментальной части данных ИК спектров произвольно выбран диапазон частот и не приведено отнесение полос к конкретным колебаниям. Для соединений, молекулы которых обладают явной хромофорной системой, указано только, что это желтые порошки, а целесообразно было привести данные электронных спектров поглощения, которые целесообразно использовать и при изучении потенциальных фотопереключателей

Отмеченные недостатки и замечания не изменяют общего благоприятного впечатления от работы.

Автореферат и публикации вполне отражают содержание диссертации, которая соответствует пп. 1-3, 7 и 9 паспорта специальности 1.4.3 – Органическая химия.

В целом, диссертационное исследование «Синтез новых фармакологически ориентированных производных имидазо[4,5-d]имидазола» является законченным исследованием и по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности, научной новизне и практической значимости, а также по числу и качеству выпущенных диссертантом публикаций полностью соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 г. (в действующей редакции), предъявляемым ВАК РФ к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор – Галочкин Антон Андреевич – заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 — Органическая химия.

**Официальный оппонент:**

Заведующий кафедрой технологии тонкого органического синтеза и химии красителей ФГБОУ ВО "Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева", профессор, доктор химических наук по специальности 02.00.03 — Органическая химия



Перевалов Валерий Павлович

26 ноября 2024 г

Контактные данные: Тел. 8-916-499-57-48; e-mail: [pvp@muctr.ru](mailto:pvp@muctr.ru)

Адрес места работы: 125047, г. Москва, Миусская площадь, д. 9

Подпись руки д.х.н., проф. В.П. Перевалова заверяю:

