О Т З Ы В

официального оппонента на диссертационную работу **Митянова Виталия Сергеевича** на тему: «Разработка метода регионаправленного синтеза 2-незамещенных 1-арилимидазолов и их N-оксидов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия

Азотсодержащие гетероциклические соединения, включая производные имидазолов и бензимидазола, многие из которых являются природными соединениями, обладают широким спектром биологически активных и фармакологических свойств, а также находят практическое применение в различных отраслях промышленности, сельского хозяйства, медицины, широко используются в органическом синтезе. Поэтому существует большое количество работ, посвященных разработке методов синтеза и изучению свойств соединений данного ряда. Вместе с тем следует признать, что существуют определенные проблемы при синтезе многих производных имидазола, в частности для N-оксидов имидазолов, не содержащих заместители во 2 положении.

В этой связи настоящая диссертационная работа, посвященная разработке новых препаративных методов синтеза 2-незамещённых 1-арилимидазолов представляется безусловно необходимой и актуальность ее не вызывает сомнений, поскольку известно, что соединения данного ряда обладают биологически активными свойствами, а также представляют интерес в качестве синтонов для получения многих производных имидазола.

Рецензируемая диссертация содержит введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы и библиографию. Общий объем диссертации составляет 164 страницы, включает 29 таблиц, 47 схем, 2 рисунка, 25 приложений. Список цитируемой литературы включает 174 наименования.

Во введении диссертации обосновывается актуальность выбранной темы исследования, цель работы, научная новизна и практическая значимость полученных диссертантом результатов.

В литературном обзоре представлен анализ имеющихся в литературе сведений, преимущественно за последние 20 лет, о методах синтеза и способам получения 1-арил(гетарил)имидазолов, не содержащих заместители в положении 2. Литературные данные позволяют условно разделить существующие методы синтеза 1-арилимидазолов на две основные группы, отличающиеся реакциями формирования имидазольного цикла из исходных ациклических продуктов и способами образования связи между атомом азота имидазола и ароматическим заместителем.

Одним из наиболее эффективных методов синтеза азотсодержащих

пятичленных гетероциклов, в том числе имидазолов со свободным положением 2, является конденсация изонитрилов, содержащих активную метиленовую группу с реагентами, содержащими кратную C,N связь: альдимины, имидоилхлориды, нитрилы или иминоэфиры). Ввиду коммерческой доступности в качестве исходного продукта часто используется 4-метилфенил)сульфонилметилизоцианид (TOSMIC), который благодаря наличию двух электроноакцепторных групп проявляет высокую CH-кислотность и способен количественно депротонироваться под действием сильных оснований. Конденсацией TOSMIC с имидоилхлоридами, альдиминами и т.п. соединениями, которая проходит в довольно мягких условиях в присутствии сильного ненуклеофильного основания в апротонных полярных растворителях (ДМСО, ДМЭ, ТГФ, ГМФТА), удается получить разнообразные ди- и тризамещенные 1-арилимидазолы без заместителей во 2 положении. В обзоре проанализирован ряд других методов построения имидазольного цикла за счет различных реакций конденсации, в частности восстановительная конденсация 3-ариламино-2-нитроенонов с ортоэфирами, конденсацией N-замещённых α-аминоацетамидов или α-аминонитрилов с реагентом Вильсмайера, конденсацией производных метилового эфира 3-бром-2-изоцианоакриловой кислоты с ариламинами и другие подобные способы.

Вторая группа методов получения 1-арилимидазолов основана на реакции имидазолов с различными арилирующими реагентами, например, арилгалогенидами, производными арилбороновых кислот, арилтриметокси-силанами, диарилиодониевыми солями и 2-(триметилсилил)арилтрифлатами.

Приведенные сведения подробно характеризуют современное состояние исследований в описываемой области и являются полезными для дальнейшего обсуждения и объяснения собственных результатов, поскольку достаточно наглядно показывают преимущества и недостатки существующих методов получения 1-арилимидазолов со свободным положением 2.

Вторая глава диссертации посвящена обсуждению результатов собственных экспериментальных исследований. Для разработки метода синтеза 1-арилимидазолов без заместителей в положении 2 был исследован способ получении этих соединений в виде N-оксидов с последующим восстановлением N-оксидной функции. Одним из основных методов синтеза N-оксидов имидазолов является конденсация монооксимов α-дикетонов с аминами и альдегидами или взаимодействие ариламинов с формальдегидом – N-арилметиленаминами. Однако для синтеза N-оксидов 1-арилимидазолов, незамещенных по положению 2, этот способ оказался малоэффективен из-за низких выходов целевого продукта, что обусловлено, вероятно, лабильностью N-оксидов имидазолов из-за легкой перегруппировки их в имидазол-2-оны,

которая происходит как в процессе синтеза, так и при выделении и очистке.

С целью исключения такого рода перегруппировки в настоящей работе была изучена возможность стабилизации N-оксидов 2-незамещённых 1-арилимидазолов путем получения их в виде N-алкокси- (N-ацилокси-) производных, исходя из α-алкокси- (α-ацилокси)иминокетонов или за счет образования какого-либо комплекса в процессе синтеза. Было установлено, что конденсация монооксима бутан-2,3-диона с формальдегидом и ароматическими аминами в присутствии эквимольного количества эфирата трифторида бора приводит к комплексам трифторида бора с N-оксидами 1-арил-4,5-диметил-1H-имидазолов **(4)** с выходами до 85%. При этом эфират трифторида бора не только стабилизирует N-оксиды имидазола, но также играет роль кислотного катализатора, облегчающего протекание реакции и позволяющего проводить её в относительно мягких условиях.

В реакцию легко вступают ароматические амины, содержащие как электронно-донорные (п-анизидин, мезидин, 2,4,6-триметоксианилин), так и электронно-акцепторные группы (4-нитроанилин, 3-аминопиридин), при этом выход практически не зависит от использованного ароматического амина. Кроме того, на примере мезидина и 2,4,6-триметоксианилина видно, что в конденсацию можно ввести и стерически затруднённые ариламины, что позволило получить не описанные производные имидазола, содержащие в положении 1 стерически затруднённые 2,6-дизамещённые ароматические фрагменты и одновременно заместитель в 5 положении. Преимуществом найденного метода является доступность исходных соединений – ароматических аминов и формальдегида. Конденсация происходит также при использовании оксима, предварительно полученного взаимодействием ариламина с формальдегидом, при этом в некоторых случаях бортрифторидные комплексы удается получить с бóльшими выходами и в более мягких условиях.

В отличие от N-оксидов 2-незамещенных имидазолов, которые легко превращаются в имидазол-2-оны, синтезированные в настоящей работы комплексы с трехфтористым бором **(4)** устойчивы и не меняются даже при длительном нагревании. Для получения 1-арил 2-незамещенных имидазолов необходимо восстановить N-оксидную группу. Было установлено что борфторидные комплексы также устойчивы к действию многих восстановителей, используемых для восстановления N-оксидной группы. Так при длительном нагревании их с избытком трифенилфосфина как в уксусной, так и в пропионовой кислоте в течение длительного времени в реакционной смеси были обнаружены только исходные вещества. При использовании в качестве восстановителя хлористого олова (II) в этаноле в присутствии соляной кислоты, как при комнатной температуре, так и при температуре кипения происходит

расщепление связи кислород–бор с образованием N-оксида имидазола с выходом 92%.

Производные 1-арил-4,5-диметил-1H-имидазолов **(5)** удалось получить восстановлением борфторидных комплексов либо железом в уксусной кислоте, либо гидрированием или действием формиата аммония в присутствии каталитических количеств палладия на угле. Следует отметить, что разработанные в настоящей работе способы восстановления достаточно просты и позволяют получать продукты с достаточно высокими выходами.

Использование различных аминов показывает достаточную универсальность найденного способа получения разнообразных производных 2-незамещенных N-арилимидазолов, содержащих заместители в положениях 4 и 5.

Основным методом синтеза N-арилимидазолов является N-арилирование гетероциклического кольца арилгалогенидами, арилбороновыми кислотами и некоторыми другими реагентами. Однако данный способ позволяет получать ограниченное число соединений, что обусловлено чувствительностью реакции арилирования к стерическим факторам как в реагенте, так и в самом имидазоле. Кроме того, при арилировании имидазола, содержащего отличающиеся заместители в положениях 4 и 5, образуется смесь региоизомеров с преобладанием наименее стерически затрудненного.

Преимуществом разработанный в настоящей работе способа является возможность получения заведомого региоизомера, строение которого будет определяться природой исходного монооксима α-дикетона.

Так, для получения 1-арил-4-ацетил-5-метилимидазолов **(10)** был использован симметричный 3-(гидроксиимино)пентан-2,4-дион **(8)**, который легко получается нитрозированием легко доступного ацетилацетона. Конденсация полученного оксима с ароматическими аминами и формальдегидом в присутствии эфирата трифторида бора приводит к бортрифторидным комплексам N-оксидов 1-арил-4-ацетил-5-метил-1H-имидазолов **(9)** с выходами 48-83%. Восстановление полученных N-оксидов до соответствующих 1-арил-4-ацетил-5-метил-1H-имидазолов **(10)** также происходит под действием железа в уксусной кислоте, а также формиатом аммония в присутствии палладиевого катализатора. Следует отметить, что конденсация и восстановление могут быть проведены в одном и том же растворителе (уксусной кислоте или изопропиловом спирте), это позволяет проводить эти процессы без выделения промежуточных борфторидных комплексов.

Использование оксимов ди- и трикетонов позволяет варьировать заместители в положениях 4 и 5 конечном 1-арилимидазола. Так в процессе работы были синтезированы 1-арилимидазолы **(12)**, **(19)**, **(20)**, **(28)**, **(31)**, **(34)**, содержащие ацильные, арильные, метильные, карбоксамидные группы, которые

представляют интерес в качестве биологически активных веществ и синтез которых представляет определенные сложности. Разработанный в настоящей работе метод позволяет получать 1,4- и 1,5-диарил-1Н-имидазолы, 1-арил-4-фенил-5-метил-1Н-имидазолы, с достаточно высокими выходами.

В экспериментальной части диссертации приводятся методики проведения экспериментов, использованные приборы и оборудование, условия проведения синтезов, приведены значения выходов продуктов, температуры плавления. Строение синтезированных соединений было подтверждено детальным анализом данных ИК, ^{1}Н ЯМР и масс-спектров, РСА и достоверность полученных результатов не вызывает сомнений.

В Приложении представлены ^{1}Н ЯМР и масс-спектры исследованных соединений, что дополнительно обеспечивает наглядность и достоверность полученных результатов.

В Заключении диссертационной работы приведены основные результаты и выводы, представлен список цитируемой литературы. Выводы и результаты работы, сформулированные на основании полученного экспериментального материала, вполне обоснованы и не вызывают возражений.

Новыми научными результатами проведенных диссертантом исследований следует признать:

- Разработка нового эффективного метода синтеза 1-арилимидазолов., который заключается в получении 1-арилимидазолов в виде стабильных комплексов N-оксидов с трехфтористым бором и последующем восстановлении N-оксидной функции.
- Найдено, что при конденсации монооксимов α-дикетонов с ароматическими аминами и формальдегидом в присутствии эфирата трехфтористого бора образуются не известные ранее стабильные донорно-акцепторные комплексы трехфтористого бора с N-оксидами 1-арилимидазолов.
- Установлено, что разработанный метод открывает широкие синтетические возможности для получения 2-незамещенных 1-арилимидазолов, содержащих в 4 и 5 положениях алкильные, арильные и ацильные заместители.
- Показано, что N-оксиды 1-арил-4-карбамоилимидазолов не образуют комплексы трифторида бора, хотя сами N-оксиды могут быть получены с практически количественным выходом. Эти соединения весьма устойчивы в силу образования прочной внутримолекулярной водородной связи между N-оксидным атомом кислорода и NH-протоном амидной группы;
- Предложенным методом осуществлен синтез широкого ряда новых 1-арилимидазолов с различными функциональными группами в арильной части и 4, 5 положениях имидазольного кольца, в том числе

труднодоступных 1,5-диарилимидазолов.

Практическая значимость проведенного исследования заключается в том, что разработан простой и эффективный метод получения 1-арилимидазолов и их N-оксидов. Использование предлагаемого метода позволило синтезировать ряд новых производных имидазола, в том числе гетероциклических аналогов природного противоракового препарата комбретастатина А-4, представляющих интерес в качестве биологически активных веществ, а также в качестве промежуточных продуктов для получения многих производных имидазола.

Принципиальных замечаний по диссертации нет, однако наряду с отмеченными выше положительными моментами следует сделать несколько замечаний критического характера по представленной работе.

- Довольно спорным представляется объяснение низкой стабильности бортрифторидных комплексов N-оксидов 1-арил-4-ацетил-5-метил-1Н-имидазолов (**9**) и 1-арил-4-этоксикарбонил-5-метил-1Н-имидазолов (17) (стр. 66 и 78-79 соответственно) только стерическими факторами, исключив из рассмотрения электроноакцепторное влияние ацетильной или этоксикарбонильной групп.
- Следует признать не совсем удачной использованную в данной работе нумерацию соединений, при которой под одними и теми же номерами упоминаются разные соединения, поскольку и в литературном обзоре, и в обсуждении результатов параллельно используется одна и та же нумерация. Это же относится и к нумерации таблиц. Чтобы избежать некоторую возникающую при этом путаницу достаточно применить нумерацию с добавлением номера раздела, например, в литературном обзоре использовать: соединение 1.1, а в обсуждении – соединение 2.1.
- Очень скупо сформулированы выводы работы, хотя полученные результаты заслуживают более достойной оценки, нежели 5 довольно скромных выводов.

Однако большинство сделанных замечаний больше относятся к оформлению представленной работы и не затрагивают существа работы и не снижают научной значимости и достоверности полученных автором результатов, которые имеют большое практическое значение для синтеза новых производных 1-арилимидазолов.

В диссертации Митянова В.С. содержится совокупность новых научных результатов и положений, которые можно квалифицировать как решение актуальной задачи разработки методов синтеза производных 2-незамещенных 1-арилимидазолов, имеющей существенное значение для химии гетероциклических соединений.

Диссертационная работа Митянова В.С. соответствует специальности

02.00.03 - органическая химия. Автореферат диссертации и опубликованные работы достаточно полно отражают основное содержание работы.

В общем, работа представляет собой актуальное, цельное, научно и практически значимое исследование. Высокий уровень проведенного эксперимента и современный теоретический уровень его обсуждения не оставляют сомнений в том, что полученные результаты достоверны, а выводы, сделанные на их основе, обоснованы. Диссертационная работа аккуратно оформлена, написана хорошим языком и свидетельствует о высокой общей химической эрудиции соискателя, владеющего современными методами исследования.

По тематике, методам исследования, предложенным новым научным положениям диссертация соответствует паспорту специальности 02.00.03 – органическая химия в частях 1 (выделение и очистка новых соединений), 3 (развитие рациональных путей синтеза сложных молекул) и 7 (выявление закономерностей типа «структура-свойство»).

По актуальности, объёму, уровню выполнения, новизне полученных результатов диссертационная работа В.С. Митянова «Разработка метода регионаправленного синтеза 2-незамещённых 1-арилимидазолов и их *N*-оксидов», соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842) и является завершенной научно-квалификационной работой, а автор работы, Митянов Виталий Сергеевич, достоин присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия.

Заведующий научно-производственным отделом №2
Федерального государственного унитарного предприятия
«Государственный научный центр «Научно-исследовательский
институт органических полупродуктов и красителей»
канд. хим. наук, старший научный сотрудник Хан Ир Гвон

2.09.2014

123995, Москва, ул. Большая Садовая, 1, корп. 4,
ФГУП «ГНЦ «НИОПИК»
+7 (499) 254 90 44 (раб.)
khanir_51@mail.ru

Подпись Хан Ир Гвона удостоверяю
Ученый секретарь ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», к.х.н. Шнер С.М.