

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Митянова Виталия Сергеевича
«Разработка метода регионаправленного синтеза 2-незамещенных
1-арилимидазолов и их N-оксидов»

представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 02.00.03 – органическая химия

Разработка новых эффективных методов синтеза азотсодержащих гетероциклических соединений и поиск областей практического применения вновь синтезированных веществ, в частности – в медицине, является важной задачей современной органической химии. Весьма перспективным для такого поиска рядом азотсодержащих гетероциклов являются производные имидазола. Однако некоторые из этих производных труднодоступны, и поэтому их фармакологическая активность мало изучена.

Диссертационная работа Митянова В.С. посвящена разработке препаративных методов синтеза и изучению особенностей строения 1-арилимидазолов и их N-оксидов. Круг задач, решаемых для достижения поставленных в работе целей, включает в себя получение следующих 1-арилпроизводных имидазола: 1) 1-арил-4,5-диметил-1*H*-имидазолов; 2) 1-арил-4- и 1-арил-5-ацил-1*H*-имидазолов; 3) производных 1-арил-5-метил-1*H*-имидазол-4-карбоновых кислот; 4) 1,4- и 1,5-диарил-1*H*-имидазолов; 5) 1,5-диарилимидазолов – аналогов противоракового препарата комбретастина А-4.

Разработка технологичных методов получения указанных 1-арилпроизводных имидазола делает эти соединения легко доступными и открывает возможности для изучения их полезных свойств, и прежде всего – биологической активности. Поэтому целевые установки рецензируемой работы и решаемые в ней задачи обоснованы, а сама она представляется *актуальной* как в плане расширения синтетического арсенала химии гетероциклических соединений, так и в плане поиска новых биологически активных веществ.

Задачи исследования решены в работе путем использования различным образом аранжированного основного синтетического подхода – трехкомпонентной

циклоконденсации монооксимов замещенных α -дикетонов с ароматическими аминами и формальдегидом в присутствии эфирата трехфтористого бора, с последующим восстановлением промежуточных комплексов N-оксидов 1-арилимидазолов с трифторидом бора до целевых соединений. Эксплуатация предложенного диссертантом подхода позволила избежать трудностей, связанных с лабильностью промежуточных N-оксидов 2-незамещенных имидазолов (их склонностью легко перегруппировываться в 2-имидазоны), достичь определенной региоселективности процесса циклизации, проводить процесс получения целевых соединений одnoreакторно и получить стерически нагруженные 1,5-диарилимидазолы.

Научная новизна диссертации Митянова В.С. заключается, прежде всего, в следующем:

установлено, что в результате циклоконденсации монооксимов α -дикетонов с ароматическими аминами и формальдегидом в присутствии эфирата трифторида бора образуются ранее не известные, достаточно стабильные донорно-акцепторные комплексы трифторида бора с N-оксидами 1-арилимидазолов. Выявлены возможности и ограничения данной реакции. Методом РСА изучено строение выделенных комплексов;

показано, что данная конденсация открывает удобный путь к 1-арилимидазолам, содержащим в положениях 4 и 5 алкильные, арильные и ацильные заместители;

с высоким выходом получены N-оксиды 1-арил-4-карбамоилимидазолов, устойчивость которых обеспечивается прочной внутримолекулярной водородной связью между N-оксидным атомом кислорода и NH-водородом амидной группы.

Практическая значимость работы состоит, прежде всего, в том, что разработан простой и эффективный метод получения 1-арилимидазолов и их N-оксидов. С помощью разработанного метода синтезирован ряд новых производных имидазола, перспективных как с точки зрения возможностей их дальнейшей функционализации, так и с точки зрения потенциальной биологической активности. В частности, получены и переданы для биотестирования в МНИОИ

им. П.А. Герцена два аналога природного противоракового препарата комбретастина А-4.

Достоверность полученных результатов и обоснованность сделанных выводов обеспечена использованием комплекса современных методов исследования органических соединений, в том числе – тщательным анализом спектров ЯМР ^1H , масс-спектров, привлечением в необходимых случаях данных рентгеноструктурного анализа.

По существу автореферата может быть сделан ряд замечаний и высказаны некоторые пожелания:

1. Жаль, что в автореферате ничего не говорится о механизме трехкомпонентной циклоконденсации монооксимов замещенных α -дикетонс ароматическими аминами и формальдегидом в присутствии эфирата трехфтористого бора. Не происходит ли комплексообразование с BF_3 на стадии, предшествующей замыканию цикла?

2. На с. 3 автореферата отмечается, что «стабилизировать N-оксиды 2-незамещенных 1-арилимидазолов можно, получая их в виде N-алкокси- (N-ацилокси-) производных, исходя из α -алкокси- (α -ацилокси)иминокетонс», но более никакой информации об этом способе стабилизации не приводится.

3. Хотелось бы получить хотя бы предположительный ответ на вопрос, в чем причина наблюдаемого удвоения сигналов в спектрах ЯМР ^1H соединений **9** в DMSO-d_6 (об этом упомянуто на с. 7 автореферата)

4. Конденсация оксима **13** с ариламинами и формальдегидом проводилась в присутствии двух эквивалентов эфирата трифторда бора, поскольку ожидалось, что трифторид бора будет образовывать комплекс не только с N-оксидной группой, но и с оксимной группой (с. 8). Но на самом деле, как следует из схемы 5 на с. 9, в данном случае оксимная группа в комплексообразование с BF_3 не вступает. Зачем же тогда брать двукратный избыток BF_3 , или в присутствии одного эквивалента BF_3 выходы были ниже?

5. В автореферате следовало бы указать метод получения обсуждаемых масс-спектров.

Остальные замечания относятся к оформлению автореферата.

6. Символ обозначенного водорода в названиях гетероциклических соединений следует выделять курсивом.

7. «NH-протон амидной группы» (с. 2) – неудачное выражение, точнее будет «NH-водород амидной группы».

8. Водородная связь в структуре **19** (схема 6 на с. 10) обозначена как дативная.

9. На с. 3, 7-я строка снизу, опущен предлог «в»; на с. 4 соединение **1в** ошибочно обозначено как **1б**.

Сделанные замечания и высказанные пожелания носят дискуссионный характер или же относятся к несущественным ошибкам оформления и ни в коей мере не умаляют несомненных достоинств и высокого уровня рецензируемой работы.

Таким образом, из рассмотрения разделов автореферата «Общая характеристика работы», «Основное содержание работы» и «Выводы» следует, что Митянов В.С. успешно справился с задачами исследования и получил *ценные научные и практические результаты*, которые исчерпывающе представлены в указанных разделах автореферата. *Обоснованность и достоверность полученных результатов* обеспечены сочетанным использованием современных методов синтетической органической химии, данных ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии и рентгеновских дифракционных методов. *Выводы* по работе полностью соответствуют результатам проведенных исследований.

На основании изложенного заключаю, что *рецензируемая диссертация является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей значение для развития синтетической химии гетероциклических соединений и их практического использования*, а именно, в ней разработаны удобные методы получения трудно доступных или не известных ранее, потенциально биологически активных производных 1-арилимидазолов и их N-оксидов, в том числе – аналогов природного противоракового препарата комбретастина А-4.

Автореферат достаточно информативен и тщательно оформлен. Материалы диссертации опубликованы в 2 статьях в международных научных журналах (оба

журнала из списка ВАК) и апробированы на 6 российских и международных научных конференциях. Публикации по диссертации адекватно и полно отражают ее содержание.

Считаю, что, судя по автореферату, рецензируемая диссертационная работа по тематике, объектам и методам исследования, представленным на защиту новым научным положениям *соответствует паспорту заявленной специальности* 02.00.03 – органическая химия. По актуальности, новизне, уровню выполнения, объему, научной и практической ценности полученных результатов она полностью *отвечает требованиям*, предъявляемым к кандидатским диссертациям в «Положении о порядке присуждения ученых степеней», утвержденном постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (пункты 9–14), а ее автор Митянов Виталий Сергеевич безусловно заслуживает присуждения степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Зав. кафедрой химической технологии
органических красителей и фототропных соединений
Санкт-Петербургского государственного технологического института
(технического университета)

д-р хим. наук, профессор  С.М. Рамш

« 8 » сентября 2014 г.

Контактные данные

ФИО: Рамш Станислав Михайлович

Почтовый адрес: 190013, Санкт-Петербург, Московский пр., 26

Телефон: +79117242642

e-mail: dissowet@technolog.edu.ru

