

## ОТЗЫВ

официального оппонента о диссертационной работе **Виталия Сергеевича Митянова** на тему: «Разработка метода регионаправленного синтеза 2-незамещенных 1-арилимидазолов и их *N*-оксидов», представленной на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

Неизменно актуальными в химии гетероциклических соединений являются исследования, посвященные разработке новых методов синтеза соединений, труднодоступных другими методами. Подобные исследования преследуют как теоретические, так и чисто практические цели, поскольку существенно расширяют ассортимент структур для поиска новых биологически активных соединений. Именно в таком ключе и выполнена диссертационная работа В.С. Митянова. Несмотря на популярность имидазолов среди гетероциклических соединений, в их синтетической химии есть еще «белые пятна». Так, до настоящего исследования не было универсальных и удобных методов синтеза 2-незамещенных 1-арилимидазолов. Казалось бы для этого наиболее пригодным был бы хорошо известный способ синтеза *N*-оксидов имидазолов конденсацией монооксимов  $\alpha$ -дикетонных, формальдегида и ароматических аминов. Но оказалось, что из-за известной перегруппировки *N*-оксидов в 1-арил-2-имидазолы метод не удалось ранее применить для этой цели.

Следует сразу сказать, что диссертант нашел простое, остроумное и эффективное решение этой проблемы, что и определило несомненное достоинство рецензируемой диссертационной работы. Действительно, идея, заключающаяся в получении 1-арилимидазолов в виде стабильных донорно-акцепторных комплексов их *N*-оксидов с трифторидом бора и последующем восстановлении *N*-оксидной функции, полностью себя оправдала. В рамках проведенного исследования был предложен новый оригинальный метод региоселективного синтеза 2-незамещенных 1-арилимидазолов, содержащих в положениях 4 и 5 алкильные, арильные и ацильные заместители. Помимо указанной основной, в работе есть ещё целый ряд других синтетических находок. Так было показано, что реакции можно проводить с 1,3,5-триарил-1,3,5-триазинами, вместо использования комбинации ароматического амина с формальдегидом. К успехам автора можно также отнести разработку оптимальных методов восстановления *N*-оксидной функции. В рамках исследования были установлены синтетические возможности и ограничения метода. Важным выводом служит утверждение, что реакция мало чувствительна к строению ароматических субстратов и, более того, позволяет успешно использовать стерически затрудненные анилины.

Таким образом, все синтетические возможности метода связаны с варьированием «оксимной» компоненты реакции, и именно она обеспечивают вариации строения образующихся имидазолов. В этом плане самостоятельный интерес представляет получение имидазол-4-карбоновых кислот. В этой части исследований было четко показано экспериментально и достоверно обосновано теоретически, какие производные  $\alpha$ -кетокислот оказываются пригодными для синтеза. Например, было найдено, что легко образующиеся из *N*-фениламидов 2-(2-гидроксиимино)-3-оксомаляной кислоты *N*-оксиды 1-арил-5-метил-*N*-фенил-1*H*-имидазол-4-карбоксамидов не образуют комплексов с трифторидом бора, но устойчивы к перегруппировке в имидазол-2-оны из-за образования прочной внутримолекулярной водородной связи.

Очень выигрышным моментом работы является использование разработанного метода для синтеза гетероциклических аналогов противоракового препарата комбретастина А-4 (раздел 2.5).

Работа очень велика по объему. Достаточно сказать, что в ней синтезировано и полностью охарактеризовано 70 новых соединений. Работу в целом отличает высокий уровень проведения эксперимента. Все синтезированные структуры имеют прекрасные элементные анализы, а структуры корректно подтверждены современными физико-химическими данными, включая РСА.

Обсуждению собственных результатов в работе предпослан литературный обзор, посвященный методам синтеза 1-арилимидазолов, незамещенных по положению 2. Обзор содержит обширный современный материал, написан на хорошем научном уровне и свидетельствует об аналитических способностях автора.

Работа выполнена очень тщательно, поэтому серьезных замечаний к ней нет. Основным недостатком работы связан с выводом 3 и исследованиями, проведенными для 4-бром- $\alpha$ -изонитрозоацетофенона. Во-первых, исследование было проведено только для одного субстрата, а в автореферате в выводе 3 непонятно на каком основании было сделано обобщение, что 1-альдоксим-2-кетоны вообще не могут быть использованы в синтезе имидазолов. Во-вторых, в тексте диссертации, в отличие от автореферата и выводов нет упоминания о перегруппировке Бекмана. В-третьих, предложенный в диссертации механизм образования в качестве продукта реакции 4-бромбензойной кислоты (стр. 85) представляется маловероятным, особенно на стадии превращения указанного в диссертации нитрильного интермедиата в конечную кислоту. Тем не менее, в литературе (К. Бюлер, Д. Пирсон, «Органические синтезы», ч. 2, 1973, М., «Мир», стр. 281) есть гораздо более достоверная схема подобного превращения.



Остальные замечания носят чисто редакторский характер. Так, на стр. 87 диссертации справедливо утверждается, что отнесение сигналов в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений **27** затруднено без экспериментов по двумерной спектроскопии ЯМР, однако ни самих экспериментов, ни их результатов в работе обнаружено не было.

В экспериментальной части данные ИК спектров приведены простым перечислением наблюдаемых полос без попыток их отнесения к конкретным валентным колебаниям, что снижает информативность использования метода.

Указанные замечания ни в коей мере не затрагивают ценности и достоверности полученных в работе результатов. Они носят дискуссионный и редакторский характер и не снижают общего прекрасного впечатления от рецензируемой работы.

Диссертационная работа В.С. Митянова представляет собой целостное исследование, выполненное на высоком современном экспериментальном и теоретическом уровне, которое вносит существенный вклад в синтетическую химию пятичленных азотистых гетероциклических соединений.

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 критериям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842) и является завершённой научно-квалификационной работой, а автор работы, несомненно, заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Ведущий научный сотрудник лаборатории  
биологически активных органических соединений  
кафедры органической химии  
химического факультета Московского  
государственного университета  
им. М.В. Ломоносова,  
доктор химических наук, профессор

М.А. Юровская

Декан химического факультета  
Московского государственного  
университета им. М.В. Ломоносова  
академик РАН, профессор

В.В. Лунин

